

УДК 615.32:577.979.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-1-65-71

Каротиноиды в практической медицине

В.М. Колдаев¹, А.В. Кропотов²

¹ Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Владивосток, Россия; ² Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

В обзоре приводятся данные о применении каротиноидов при наиболее угрожающих патологических состояниях. Лечение-профилактическое действие каротиноидов обусловлено инактивацией активных форм кислорода и свободных радикалов. Устраняя явления и последствия окислительного стресса, каротиноиды эффективны как в коррекции метаболических нарушений сахарного диабета и абдоминального ожирения, так и в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обогащенные каротиноидами диеты проявляют широкий спектр противораковых эффектов, модулируют апоптоз и блокаду метастазирования. Каротиноиды защищают от окислительных повреждений дофаминэргические нейроны головного мозга и снижают выраженность нейродегенеративных расстройств, болезней Альцгеймера и Паркинсона. Однако каротиноиды имеют ограниченную биодоступность из-за своей низкой водорастворимости. Будущие исследования должны быть направлены на разработку свободных от этого недостатка лекарственных форм каротин-содержащих фитопрепаратов.

Ключевые слова: антиоксидант, окислительный стресс, метаболическое нарушение, нейродегенерация, онкология, диабет, ожирение, фитопрепарат

Поступила в редакцию 08.12.2021. Получена после доработки 14.12.2021. Принята к печати 12.01.2022.

Для цитирования: Колдаев В.М., Кропотов А.В. Каротиноиды в практической медицине. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;1:65–71. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-65-71

Для корреспонденции: Колдаев Владимир Михайлович – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственных растений ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения Российской академии наук (690022, г. Владивосток, проспект 100-летия Владивостока, 159), ORCID: 0000-0002-6206-200X; e-mail: kolvm42@rambler.ru

Carotenoids in practical medicine

V.M. Koldaev¹, A.V. Kropotov²

¹ Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The review presents data on the use of carotenoids in the most threatening pathological conditions. The therapeutic and preventive effect of carotenoids is due to the inactivation of active oxygen species and free radicals. By eliminating the phenomena and consequences of oxidative stress, carotenoids are effective both in treating metabolic disorders in diabetes mellitus and abdominal obesity, and in reducing the risk of cardiovascular diseases. Diets enriched with carotenoids have a wide range of anti-cancer effects, apoptosis modulations and metastasis blocks. Carotenoids protect dopaminergic neurons of the brain from oxidative damage and reduce the severity of neurodegenerative disorders, Alzheimer's and Parkinson's diseases. However, carotenoids have limited bioavailability due to their low water solubility. Future research should be directed to the development of medicinal forms of carotene-containing phytopreparations that don't have such disadvantage.

Keywords: antioxidant, oxidative stress, metabolic disorder, neurodegeneration, oncology, diabetes, obesity, herbal medicine

Received 08 December 2021; Revised 14 December 2021; Accepted 12 January 2022

For citation: Koldaev V.M., Kropotov A.V. Carotenoids in practical medicine. Pacific Medical Journal. 2022;1:65–71. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-65-71

Corresponding author: Vladimir M. Koldaev, PhD of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Medicinal Plants of the Federal Research Center for Biodiversity of Terrestrial Biota of East Asia of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (159 Prospect 100-Letiya Vladivostoka, Vladivostok, 690022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-6206-200X; e-mail: kolvm42@rambler.ru

Каротиноиды составляют обширную группу жирорастворимых желто-оранжево-красных пигментов, производимых всеми фотосинтезирующими организмами, некоторыми прокариотами и грибами [1]. Годовая продукция каротиноидов зелеными растениями, по данным спутника SeaWiFS [2], достигает 100 млн т. Углубленное изучение каротиноидов началось с 30-х годов прошлого века [3], когда было установлено, что выделенный из моркови *Daucus carota* (отсюда

название класса соединений) β -каротин как предшественник витамина А необходим для зрения.

Однако сведения о каротиноидах размещены в разрозненных многочисленных научных изданиях, поэтому затрудняются сопоставление и анализ результатов исследований и, кроме того, остается неудовлетворительной осведомленность о других, кроме зрения, возможных сферах приложения каротиноидов в практической медицине, что потребовало избирательного

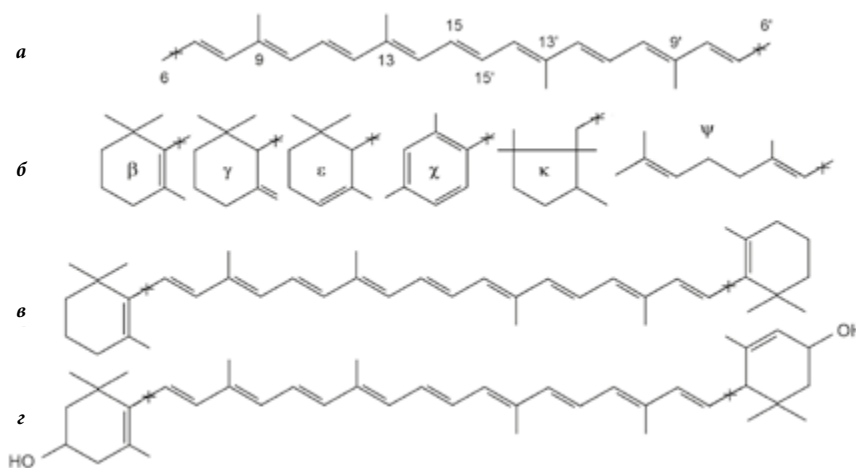


Рис. Структуры каротиноидов.

a – изопреновая цепочка, *б* – часто встречающиеся в природе концевые группы: β , γ , ϵ и χ – шестиугольные циклические, κ – пятиугольная, Ψ – нециклическая линейная, *в* – β -каротин, *г* – лютеин. Цифры – нумерация атомов углерода, + – место включения концевой группы.

подбора литературы и послужило поводом написания настоящей статьи.

Каротиноиды представляют собой тетратерпеноидные соединения, включающие цепочку изопреновых блоков с чередующимися сопряженными $C=C$ связями и разнообразные концевые группировки (рисунки *a*, *б*) [4].

В природе идентифицировано более 850 разновидностей каротиноидов [5], подразделяемых на каротины, состоящие только из углерода и водорода, например, β -каротин, и ксантофиллы, содержащие еще и кислород, например, лютеин (рисунок *в* и *г*, соответственно) [6].

Сопряженные связи изопреновых блоков придают каротиноидам высокую антиоксидантную активность (АОА), ингибирование свободных радикалов и подавление активных форм кислорода (АФК) [7]. Например, астаксантин из водоросли *Haematococcus pluvialis* имеет АОА больше, чем у витамина С в 6000, у токоферола в 50, а по инактивации АФК превышает коэнзим Q в 800 и катехины зеленого чая в 550 раз [8].

Млекопитающие не способны синтезировать каротиноиды и вынуждены получать их извне с пищей для обеспечения своих жизненных процессов. Человеку требуется около десятка различных каротиноидов, на которые и направлены в основном усилия исследователей. К настоящему времени наиболее подробно изучены процессы преобразования β -каротина в *cis*-изомер ретиналя – основного звена превращения световой «энергии воздействия в факт сознания» в зрительный образ, связи ликопина, зеаксантина с функциями желтого пятна, а также роль других каротиноидов в зрительном цикле. Результаты этих почти столетних исследований вошли в содержание учебников по физиологии, и нет нужды их здесь повторять. Но, конечно, по тематике «каротиноиды – зрение» изучено далеко не все. Например, сравнительно недавно (2019 г.) установлено [9], что острота зрения и контрастная чувствительность нормального глаза

во многом зависят от насыщенности пищи каротиноидами, и обнаружены [10] специфично-связывающие белки (StARD3 и GSTP1), обеспечивающие высокоселективную адресную доставку лютеина и зеаксантина к макулацитам.

Благодаря высокой АОА каротиноиды стали применять в экспериментальной и практической медицине для коррекции различных патологических состояний [7]. Одной из ведущих медико-социальных мировых проблем является удвоение каждые 10–15 лет контингента людей, вовлеченных в сахарный диабет (СД) и ожирение. Клинические испытания с участием 747 пациентов показали, что каротиноиды оказывают защитное действие при СД [11], в силу своих антиоксидантных свойств и повышению чувствительности к инсулину [12]. Однако «каротиновая терапия» может иногда усугублять сопровождающие СД расстройства. Например, в экспериментах на стрептозотоциновой модели СД [13] обнаружено обострение диабетической ретинопатии при включении в пищевой рацион богатого каротиноидами морковного порошка [14].

При коррекции связанных с ожирением метаболических процессов криптоксантин, β -каротин, астаксантин и фукоксантин снижают адипогенез и гипертрофию адипоцитов, усиливая окисление жиров, а также диссипацию энергии в коричневых и белых адипоцитах, противодействуют абдоминальному ожирению [15]. Ликопин снижает риски ожирения печени, почек, поджелудочной железы, яичников и кишечника [16] за счет своих антиоксидантных и противовоспалительных свойств.

Не меньшую озабоченность вызывают все возрастающие онкологические проблемы. Высокая системная токсичность традиционных химиотерапевтических средств требует поиска подавляющих канцерогенез и при этом мало токсичных агентов в том числе и среди каротиноидов. Показано, что кроцин [17] из цветков шафрана *Crocus sativus* в экспериментах на культуре

ткани рака печени [18] модулирует путь IL-6/STAT3, ингибирует рост и снижает чувствительность к апоптозу раковых клеток, а также подавляет экспрессию антиапоптотических, пролиферативных, что указывает на потенциальную противоопухолевую активность этого каротиноида. По данным R.K. Saini с соавторами [19], в химиотерапии рака легких и простаты наиболее эффективны астаксантин, фукоксантин, сифонаксантин, β -криптоксантин, ликопин α - и β -каротины. При создании высокого содержания каротиноидов в крови снижаются риски колоректального рака [20] и частота рецидивов рака груди [21].

Серьезное препятствие терапии и ведущую причину гибели от рака представляют метастазы, и соединения, нацеленные на их купирование, могут улучшить результаты лечения онкологических больных. L. Koklesova с соавторами [22] считают, что противораковая активность каротиноидов в различных моделях рака *in vitro* и *in vivo* обусловлена опосредованной модуляцией сигнальных путей, участвующих в миграции и инвазии раковых клеток и метастатическом прогрессировании, включая основные регуляторы эпителиально-мезенхимального перехода, играющих роль ключевых медиаторов метастазирования.

Приспособительное увеличение в последнее время резистентности к антибиотикам пищевых патогенов бактерий и грибов обостряет проблему распространения некоторых пищевых заболеваний, поэтому, безусловно, актуальны альтернативы антибиотикам для обеззараживания пищи. Каротиноиды с высокой АОА, угнетающие митозы и подавляющие рост микроорганизмов, по-видимому, перспективны в профилактике болезней пищевого происхождения. Антимикробная эффективность каротиноидов только начинает изучаться. В частности, показано [23], что экстракты из кожуры томатов, содержащие ликопин $1,62 \pm 1,02$, β -каротин $0,39 \pm 0,14$ и лютеин $0,51 \pm 0,32$ мг/100 г сухой массы подавляют рост в наибольшей степени *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. В аэробных условиях фукоксантин проявляет выраженное антимикробное действие по отношению к *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* при минимальной концентрации 62,5 мкг/мл [24].

Воспаления нередко сопровождаются болезненными явлениями разной тяжести вплоть до летального исхода. Как известно [25], каротиноиды влияют на содержание в крови цитокинов и С-реактивного белка, повышают концентрации интерферона и снижают содержание макрофагального воспалительного белка, что может быть важно в поддержании воспалительного гомеостаза при коррекции воспалительных реакций. Показано [26], что каротиноиды действуют на внутриклеточные сигнальные каскады, блокируя транслокацию универсального ядерного транскрипционного фактора каппа-би (nuclear factor κ B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, нарушение регуляции которых

вызывает воспаление, тем самым ингибируют продукцию воспалительных цитокинов и простагландина E_2 , а также, модулируя пути воспалительного стресса, оказывают противовоспалительное действие.

Неалкогольная жировая болезнь печени (ЖБП), имеющая мировую распространенность около 25%, обычно сопровождается накоплением жира в гепатоцитах и липопероксидацией, за которыми следует окислительный стресс, стеатогепатит, фиброз и цирроз, прогрессирующие в дальнейшем до гепатоцеллюлярной карциномы [27]. Астаксантин, ликопин, β -каротин, β -криптоксантин, лютеин, фукоксантин и кроцетин, оказывают гипOLIПидемическое и противовоспалительное действия, предотвращают развитие ЖБП [27]. По мнению L.I. Elvira-Torales с соавторами [28], гепатопротекторное действие каротиноидов связано с их способностью снижать окислительный стресс и регулировать метаболизм липидов гепатоцитов путем модуляции соответствующих генов, что снижает риск жирового перерождения печени. Результаты национального обследования здоровья и питания взрослого населения США свидетельствуют о том, что высокое содержание в пище α -каротина, β -каротина, β -криптоксантина, лютеина и зеаксантина ограничивает или предотвращает развитие ЖБП [29].

Известными следствиями чрезмерного и хронического употребления алкоголя являются истощение запасов витамина А и алкогольная болезнь печени (АБП), при этом β -каротин в низких дозах снижает, однако в высоких дозах может повышать выраженность повреждения гепатоцитов [30]. Показано также, что β -каротин, ликопин, β -криптоксантин, лютеин и астаксантин оказывают благотворное влияние на ЖБП и АБП, посредством: 1) улучшения антиоксидантного статуса печени, что относится вообще ко всем каротиноидам, 2) преобразование β -каротина и β -криптоксантина в витамин А, что приводит к улучшению передачи сигналов ретиноидов и 3) образования метаболитов апокаротиноидов, активизирующих ферментативно-синтетические процессы в печени [31].

В онкологической практике нередко используется цисплатин (*цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] – *цис*-диаминдихлороплатина) в качестве противоракового средства, что сопровождается нефротоксичностью в результате интенсификации почечного окислительного стресса [32]. Ликопиновый комплекс из томатов при этом, судя по данным уровня малонового диальдегида, экспрессии белков Вах и Bcl-2 и другим показателям, оказывает защитное и профилактическое действие на ткани почек крыс, получавших цисплатин [32].

Среди лиц старшей возрастной группы распространены нейродегенеративные расстройства центральной нервной системы, сопровождающиеся прогрессирующей потерей умственных, когнитивных функций, в патогенезе которых превалирует окислительное повреждение дофаминэргических нейронов головного мозга [33]. В этом случае мощные антиоксиданты

каротиноиды, защищающие биологические мишени от АФК, могут служить агентами в профилактике и лечении неврологических заболеваний [34], в частности болезни Альцгеймера [35]. Действительно, повышенный уровень каротиноидов помогает поддерживать здоровую когнитивную функцию, особенно в пожилом возрасте [36], и оказывает нейрозащиту [37], а ликопин, β -каротин, лютеин, астаксантин и фукоксантин снижают гибель клеток мозга в условиях окислительного стресса [38]. На основе исследования динамики неврологических заболеваний С. Galasso с соавторами [39] приходят к заключению, что в противодействии нейродегенерации наиболее эффективен сильнейший природный антиоксидант астаксантин за счет инактивации АФК, благодаря противовоспалительному и антиапоптотическому действиям, а также его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер.

В рамках международного проекта «Память и старение» [40], включающего клинические когортные исследования процессов старения 706 пациентов в течение 12 лет с акцентом когнитивные и двигательные функции и риска болезни Альцгеймера, наибольшее снижение выраженности симптомов нейродегенерации получено [41] при использовании лютеина по сравнению с известными антиоксидантами витаминами Е и С. Но следует заметить, что результаты применения β -каротина в аналогичных исследованиях оказались статистически мало достоверными.

В развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклероз выступает как одно из первых и наиболее важных патогенетических звеньев тяжелых церебральных и сосудистых расстройств – инфарктов, инсультов, вызывающих около трети смертей во всем мире [42]. Атеросклеротические поражения сосудов фактически обусловлены главным образом окислением липопротеидов низкой плотности,

поэтому каротиноиды, благодаря высокой АОА, снижают прогрессирование атеросклероза и благотворно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы [43]. Применение каротиноидов уменьшает риски ССЗ, сопровождается нормализацией артериального давления, снижением провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления, например, С-реактивного белка, и повышением чувствительности к инсулину в сердечных мышцах [44], а также замедляет процессы старения сосудов [45]. Как считают М.А. Grammore с соавторами [46], ликопин, β -каротин, лютеин, фукоксантин, кантаксантин, зеаксантин, β -криптоксантин, капсорубин и астаксантин наиболее желательные добавки к функциональным диетам при реабилитации и профилактике ССЗ.

В заключение следует отметить, что по распространенности и валовой продукции в природе каротиноиды среди естественных пигментов, несомненно, занимают лидирующую позицию, а по своей АОА превосходят традиционные антиоксиданты аскорбаты и токоферолы в десятки и сотни раз [8]. Приведенные литературные данные свидетельствуют о широком спектре лечебно-профилактического действия каротиноидов (табл.), обусловленного главным образом защитой от окислительного стресса.

В отношении воспалений, рака, ССЗ, нейродегенеративных расстройств и других угрожающих патологических состояний терапевтическая эффективность каротиноидов во многих чертах аналогична или совпадает с лечебно-профилактическим действием природных высокоактивных антиоксидантов антоцианов (АЦ) [33]. В отличие от лабильных малоустойчивых АЦ, подвергающихся деградации при переработке растительного сырья, каротиноиды устойчивы к тепловой обработке, при экстракции из растений сохраняют свои молекулярные структуры и антиоксидантные

Таблица

Основные сферы приложения в лечебно-профилактической практике и природные источники наиболее часто используемых каротиноидов

Каротиноид	Сфера приложения	Источник
Астаксантин	ЖБП, нейродегенерация, ожирение, онкология	Водоросль <i>Haematococcus pluvialis</i>
Зеаксантин	ЖБП, зрение, нейродегенерация	Кукуруза, шафран, паприка
α -каротин	Диабетическая ретинопатия, нейродегенерация	Морковь, тыква, щавель, шпинат, салат, абрикос, хурма, черника, черная смородина, мукорый гриб <i>Blakeslia trispora</i> , водоросль <i>Dunaliella salina</i>
β -каротин*	Антисептика, ЖБП, зрение, нейродегенерация, ожирение, онкология, СД	
β -криптоксантин	ЖБП, ожирение, онкология	Семена подсолнечника, перец сладкий, шиповник, кукуруза, чернослив
Кроцин	ЖБП, онкология	Шафран
Ликопин	Антисептика, ЖБП, нейродегенерация, ожирение, СД, ССЗ	Томат, арбуз, грейпфрут, шиповник, папайя
Лютеин	Антисептика, ЖБП, зрение, нейродегенерация, ССЗ	Шпинат, куриные яйца, морковь, мандарин, апельсин
Фукоксантин	Ожирение, онкология	Водоросли <i>Phaeophyceae</i> , <i>Chrysophyceae</i> и <i>Bacillariophyceae</i>

* – в последнее время в основном используют синтетический аналог β -каротина.

свойства [16]. По мнению A. Roohbakhsh с соавторами [12], в будущем каротиноиды займут видное место в практической медицине, например, при лечении СД и его осложнений. Использование каротиноидов, проникающих через ГЭБ и обладающих механизмом эндогенной антиоксидантной защиты путем модуляции продукции АФК, как считают A. Young и G. Lowe [7], перспективно в борьбе с окислительным стрессом в центральной нервной системе.

Однако, несмотря на обнадеживающие перспективы в клинических испытаниях, использование каротиноидов в качестве терапевтических агентов не всегда дает утешительные результаты. Например, добавление к пище высоких доз каротиноидов оказывает положительное влияние на функции сетчатки здорового глаза крыс, но негативно действует при СД, что требует проведения более подробных исследований [14]. Как отмечают J. Huang с соавторами [20], связь между уровнями сывороточных β -каротина, лютеина и зеаксантина и риском колоректального рака не всегда статистически значима. A. Young и G. Lowe [7] обращают внимание на тот немаловажный факт, что при высоких концентрациях АФК свойства каротиноидов могут трансформироваться с антиоксидантных на прооксидантные, и тогда усугубляются явления окислительного стресса вместо того, чтобы снижать его остроту. Пищевые добавки с высокими дозами β -каротина на фоне алкоголя повышают выраженность повреждений гепатоцитов и должны применяться в таких случаях с осторожностью [31]. A. Kaulmann и T. Bohn [26] считают, что негативные результаты применения каротиноидов обусловлены недостаточной корректировкой дозировок в доклинических исследованиях и клинических испытаниях, и будущие исследования должны быть направлены на изучение зависимости эффективности каротиноидов от дозы.

Таким образом, успехи использования каротиноидов свидетельствуют о правильности выбранного направления, а недостатки указывают на необходимость дальнейших более углубленных исследований.

Важно и то, что каротиноиды как лечебные агенты имеют ограниченную биодоступность из-за своей низкой водорастворимости. Этот недостаток, по мнению Y. Genç с соавторами [47], можно устранить методами современных фармацевтических технологий, например, используя наноинкапсуляцию, сохраняющую каротиноидам первоначальные свойства и повышающую их лечебную эффективность, на что и должны быть направлены усилия разработчиков лекарственных форм каротинсодержащих фармпрепаратов.

Исходя из существа приведенного материала можно заключить:

1. Каротиноиды оказывают лечебно-профилактическое действие благодаря инактивации АФК за счет высокой АОА.

2. Устранение явлений и последствий окислительного стресса с помощью каротиноидов эффективно как в коррекции многих метаболических нарушений,

абдоминального ожирения и дислипидемии, так и в снижении риска ССЗ.

3. Обогащение диеты каротиноидами сопровождается широким спектром противораковых эффектов, включая модуляцию апоптоза, снижения метастатического прогрессирования.

4. Каротиноиды оказывают нейрозащитные эффекты путем купирования окислительных повреждений дофаминергических нейронов – ведущих факторов в генезе нейродегенерации.

5. Действие каротиноидов и АЦ на развитие и течение наиболее угрожающих патологических состояний во многом аналогично или сопоставимо.

6. Основным препятствием широкого использования каротиноидов является их низкая биодоступность, поэтому будущие исследования должны быть направлены на разработку лекарственных форм каротинсодержащих препаратов, обеспечивающих эффективную доставку к соответствующим биологическим мишеням.

В заключение следует подчеркнуть, что многие идеи о лечебно-профилактическом применении биологически активных добавок (БАД) с антиоксидантными свойствами при расстройствах нервной системы были высказаны профессором П.А. Мотавкиным [48] еще в конце прошлого века. Плодотворность идей Павла Александровича и его научную прозорливость демонстрируют все расширяющиеся в последние годы исследования по использованию антоциан- и каротинсодержащих БАДов в практической медицине.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Rodriguez-Concepcion M, Avalos J, Bonet ML, Boronat A, Gomez-Gomez L, Hornero-Mendez D, Limon MC, Meléndez-Martínez AJ, Olmedilla-Alonso B, Palou A, Ribot J, Rodrigo MJ, Zacarias L, Zhu C. A global perspective on carotenoids: metabolism, biotechnology and benefits for nutrition and health. *Progress in lipid research*. 2018;70:62–93. doi.org/10.1016/j.plipres.2018.04.004
2. Hashimoto H, Uragami C, Cogdell RJ. Chapter 4. Carotenoids and photosynthesis. In: Stange C, editor. *Carotenoids in Nature. Subcellular biochemistry* 79. New York: Springer International Publishing. 2016; P. 111–39. doi 10.1007/978-3-319-39126-7_4
3. Дейнека В.И., Шапошников А.А., Дейнека Л.А., Гусева Т.С., Вострикова С.М., Шенцева Е.А., Закирова Л.Р. Каротиноиды: строение, биологические функции и перспективы применения. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2008;6(46):19–25. [Deyneka VI, Shaposhnikov AA, Deyneka LA, Guseva TS, Vostrikova SM, Shentseva EA, Zakirova LR. Carotenoids: the structure, biological functions and perspectives of application. Belgorod state university scientific bulletin. Medicina. Pharmacy. 2008;6(46):19–25. In Rus] URL: https://www.bsu.edu.ru/upload/iblock/06a/6_46_6.pdf (Дата обращения 10.07.21)
4. Meléndez-Martínez AJ, Mapelli-Brahm P, Hornero-Méndez D, Vicario IM. Structures, nomenclature and general chemistry of

- carotenoids and their esters. Mercadante AZ, ed. *Carotenoid esters in foods: physical, chemical and biological properties*, London: Royal society of chemistry; 2019:1–50. doi: 10.1039/9781788015851-00001
5. Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments. *Journal of natural medicine*. 2020;74:1–16. Doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x
 6. Langi P, Kiokias S, Varzakas T, Proestos C. Carotenoids: From plants to food and feed industries. In: Barreiro C, Barredo JL. (eds) *Microbial carotenoids. methods in molecular biology*, vol 1852. Humana Press, New York, 2018. doi.org/10.1007/978-1-4939-8742-9_3
 7. Young A, Lowe G. Carotenoids - antioxidant properties. *Antioxidants*. 2018;7(2): 28–36. doi:10.3390/antiox7020028
 8. Kowsalya K, Vidya N, Vijayalakshmi V, Arun M. Super nutritive marine astaxanthin, an effectual dietary carotenoid for neurodegenerative diseases. *International research journal of multidisciplinary technovation*. 2019;1(6):115–24. doi.org/10.34256/irjmtcon14.
 9. Roark MW, Stringham JM. Visual performance in the “Real World”: Contrast sensitivity, visual acuity, and effects of macular carotenoids. *Molecular nutrition and food research*. 2019;63(15):1–7.1801053. doi.org/10.1002/mnfr.201801053
 10. Arunkumar R, Gorupudi A, Bernstein PS. The macular carotenoids: A biochemical overview. *Biochimica et biophysica acta (BBA) - Molecular and cell biology of lipids*. 2020;1865(11):1–12.158617. doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158617
 11. She C, Shang F, Zhou K, Liu N. Serum carotenoids and risks of diabetes and diabetic retinopathy in a Chinese population sample. *Current molecular medicine*. 2017;17(4):287–97. doi.org/10.2174/1566524017666171106112131
 12. Roohbakhsh A, Karimi G, Iranshahi M. Carotenoids in the treatment of diabetes mellitus and its complications: A mechanistic review. *Biomedicine and pharmacotherapy*. 2017;91:31–42. doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.057
 13. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat: Effects of insulin treatment. *Diabetes*. 1987;36(9):1014–1018. doi.org/10.2337/diab.36.9.1014
 14. McClinton KJ, Aliani M, Kuny S, Sauvé Y, Suh M. Differential effect of a carotenoid-rich diet on retina function in non-diabetic and diabetic rats. *Nutritional neuroscience*. 2020;23(11):838–48. doi.org/10.1080/1028415X.2018.1563664
 15. Bonet ML, Canas JA, Ribot J, Palou A. Carotenoids in adipose tissue biology and obesity. In: Stange C. (eds) *Carotenoids in nature. Subcellular biochemistry*. 2016;79:377–414. Springer, Cham. doi.org/10.1007/978-3-319-39126-7_15
 16. Zhu R, Chen B, Bai Y, Miao T, Rui L, Zhang H, Xia B, Li Y, Gao S, Wang X-D. Lycopene in protection against obesity and diabetes: A mechanistic review. *Pharmacological Research*. 2020;159:1–62.104966. doi:10.1016/j.phrs.2020.104966
 17. Alavizadeh SH, Hosseinzadeh H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: A comprehensive review. *Food and chemical toxicology*. 2014;64:65–80. doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.016
 18. Kim B, Park B. Saffron carotenoids inhibit STAT3 activation and promote apoptotic progression in IL-6-stimulated liver cancer cells. *Oncology Reports*. 2018;39(1):1883–91. doi:10.3892/or.2018.6232
 19. Saini RK, Keum Y-S, Daglia M, Rengasamy KRR. Dietary carotenoids in cancer chemoprevention and chemotherapy: A review of emerging evidence. *Pharmacological research*. 2020;157:1–12, 104830. doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104830
 20. Huang J, Lu M-S, Fang Y-J, Xu M, Huang W-Q, Pan Z-Z, Chen Y-M, Zhang C-X. Serum carotenoids and colorectal cancer risk: A case-control study in Guangdong, China. *Molecular nutrition and food research*. 2017;61(10):1–42, 1700267. doi.org/10.1002/mnfr.201700267
 21. Butalla AC, Crane TF, Patil B, Wertheim BC, Thomson P, Thomson CA. Effect of a carrot juice intervention on plasma carotenoids, oxidative stress, and inflammation in overweight breast cancer survivors. *Nutrition and cancer*. 2012;64(2):331–41. doi.org/10.1080/01635581.2012.650779
 22. Koklesova L, Liskova A, Samec M, Zhai K, Abotaleb M, Ashrafizadeh M, Brockmueller A, Shakibaei M, Biringer K, Bugos O, Najafi M, Golubnitschaja O, Büsselberg D, Kubatka P. Carotenoids in cancer metastasis – status quo and outlook. *Biomolecules*. 2020;10(12):1653. doi.org/10.3390/biom10121653
 23. Szabo K, Diaconeasa Z, Cătoi A-F, Vodnar DC. Screening of then tomato varieties processing waste for bioactive components and their related antioxidant and antimicrobial activities. *Antioxidants*. 2019;8(8):292–303. doi.org/10.3390/antiox8080292
 24. Karpiński TM, Adamczak A. Fucoxanthin – an antibacterial carotenoid. *Antioxidants*. 2019;8(8):239–47. doi.org/10.3390/antiox8080239
 25. Jahns L, Conrad Z, Ann L, Johnson K, Whigham LD, Wu D, Claycombe-Larson KJ. A diet high in carotenoid-rich vegetables and fruits favorably impacts inflammation status by increasing plasma concentrations of IFN- α 2 and decreasing MIP-1 β and TNF- α in healthy individuals during a controlled feeding trial. *Nutrition research*. 2018;52:98–104. doi.org/10.1016/j.nutres.2018.02.005
 26. Kaulmann A, Bohn T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutrition research*. 2014; 34(11):907–29. doi.org/10.1016/j.nutres.2014.07.010
 27. Lee Y, Hu S, Park Y-K, Lee J-Y. Health benefits of carotenoids: A role of carotenoids in the prevention of non-Alcoholic fatty liver disease. *Prev nutr food sci*. 2019;24(2):103–13. doi:10.3746/pnf.2019.24.2.103
 28. Elvira-Torales LI, García-Alonso J, Periago-Castón MJ. Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: A review. *Antioxidants*. 2019;8(7):229–52. doi.org/10.3390/antiox8070229
 29. Christensen K, Lawler T, Mares J. Dietary carotenoids and non-alcoholic fatty liver disease among US adults, NHANES 2003–2014. *Nutrients*. 2019;11(5):1101–13. doi.org/10.3390/nut11051101
 30. Stice CP, Wang X-D. Carotenoids and alcoholic liver disease. *Hepatobiliary surg nutr*. 2013;2(5):244–47. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2013.10.01
 31. Clugston RD. Carotenoids and fatty liver disease: Current knowledge and research gaps. *Biochimica et biophysica acta (BBA) - Molecular and cell biology of lipids*. 2020;1865(11):1–11, 158597. doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.158597
 32. Dogukan A, Tuzcu M, Agca CA, Gencoglu H, Sahin N, Onderci M. A tomato lycopene complex protects the kidney from cisplatin-induced injury via affecting oxidative stress as well as Bax, Bcl-2, and HSPs expression. *Nutrition and cancer*. 2011;63(3):427–34. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0163558.2011.535958> (Дата обращения 15.07.21)
 33. Колдаев В.М., Кропотов А.В. Антоцианы в практической медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:24–8. [Koldaev VM, Kropotov AV. Anthocyanins in practical medicine. *Pacific medical journal*. 2021;3:24–8. (In Rus).]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-24-28
 34. Cho KS, Shin M, Kim S, Lee SB. Role of natural antioxidants from functional foods in neurodegenerative and metabolic disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018:1–13. doi.org/10.1155/2018/4120458
 35. Mullan K, Williams MA, Cardwell CR, McGuinness B, Passmore P, Silvestri G, Woodside JV, McKay GJ. Serum concentrations of vitamin E and carotenoids are altered in Alzheimer's disease: A case-control study. *Alzheimer's and dementia: Translational research and Clinical interventions*. 2017;3(3):432–39. doi.org/10.1016/j.trci.2017.06.006
 36. Guest J, Grant R. Carotenoids and neurobiological health. In: Essa M, Akbar M, Guillemin G. (eds) *The Benefits of*

- natural products for neurodegenerative diseases. *Advances in neurobiology*. 2016;12:199–228. Springer, Cham. doi.org/10.1007/978-3-319-28383-8_11
37. Honarvar NM, Saedisomeolia A, Abdolahi M, Shayeganrad A, Sangsari GT, Rad BH, Muench G. Molecular anti-inflammatory mechanisms of retinoids and carotenoids in Alzheimer's disease: a review of current Evidence. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2017;61:289–304. doi.org/10.1007/s12031-016-0857-x
 38. Park H-A, Hayden MM, Bannerman S, Jansen J, Crowe-White KM. Anti-apoptotic effects of carotenoids in neurodegeneration. *Molecules*. 2020;25(15):3453; doi.org/10.3390/molecules25153453.
 39. Galasso C, Orefice I, Pellone P, Cirino P, Miele R, Ianora A, Brunet C, Sansone C. On the neuroprotective role of astaxanthin: new perspectives? *Journals marine drugs*. 2018;16(8):247–63. doi.org/10.3390/md16080247
 40. Bennett DA, Schneider JA, Buchman AS, Barnes LL, Boyle PA, Wilson RS. Overview and findings from the Rush Memory and Aging Project. *Current Alzheimer research*. 2012;9(6):646–63. doi:10.2174/156720512801322663
 41. Agarwal P, Wang Y, Buchman A, Bennett D, Morris MC. Association of carotenoids, vitamin E and vitamin C intake with parkinsonism and progression of parkinsonian sing in older adults (S4.006). *Neurology*. 2018.90;(15): Supplement S4.006. URL: https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S4.006/tab-article-info (Дата обращения 15.07.21)
 42. Kulczyński B, Gramza-Michałowska A, Kobus-Cisowska J, Kmiecik D. The role of carotenoids in the prevention and treatment of cardiovascular disease. Current state of knowledge. *Journal of functional foods*. 2017; 38(A): 45–65. doi.org/10.1016/j.jff.2017.09.001
 43. Giordano P, Scicchitano P, Locorotondo M, Mandurino C, Ricci G, Carbonara S, Gesualdo M, Zito A, Dachille A, Caputo P, Riccardi R, Frasso G, Lassandro G, Di Mauro A, Matteo CM. Carotenoids and cardiovascular risk. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(34): 5577–89. doi.org/10.2174/138161212803307527
 44. Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. Carotenoids: potential allies of cardiovascular health? *Food and nutrition research*. 2015;59(1):267–62 doi.org/10.3402/fnr.v59.26762
 45. Wolak T, Paran E. Can carotenoids attenuate vascular aging? *Vascular pharmacology*. 2013;59(3-4):63–6. doi.org/10.1016/j.vph.2013.07.006
 46. Gammone MA, Pluchinotta FR, Bergante S, Tettamanti G, d'Orazio N. Prevention of cardiovascular diseases with carotenoids. *Frontiers in bioscience scholar*. 2017;9:165–171. doi:10.2741/S480
 47. Genç Y, Bardakci H, Yücel Ç, Karatoprak GŞ, Akkol EK, Barak TH, Sobarzo-Sánchez E. Oxidative stress and marine carotenoids: application by using nanoformulations. *Journals marine drugs*. 2020; 18(8):423–27 doi.org/10.3390/md18080423
 48. Мотавкин П.А. Долгая дорога к истине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;2:9–16. [Motavkin P.A. A long way to the troth. *Pacific medical journal*. 2012;2:9-16 (in Russ).]