Journal of Marine Medicine
Spring 2026, Volume 8, Issue 1
Pages: 19-28
10.30491/8.1.19

Bioactive Compounds Derived from Marine Sources (Peptides, Polysaccharides, and Carotenoids) in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis: A Review of Molecular Mechanisms and Preclinical Evidence

Majid Majoochi [1], Alireza Yavar [2], Sadegh Zarei [3] *

[1] *Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran*
[2] *Department of Medical Library and Information Science, School of Management and Medical Informatics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
[3] *Molecular Medicine Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran*

Received: 13 November 2025 **Accepted:** 28 January 2026

Abstract

Atherosclerosis, as the leading cause of cardiovascular diseases, is a chronic inflammatory process characterized by the accumulation of lipids and an inflammatory response in the vessel wall. Current treatments are associated with limitations, including side effects and incomplete response in some patients. Therefore, identifying novel therapeutic agents with distinct mechanisms of action and favorable safety profiles appears essential.

This systematic review examines the preclinical evidence related to three major classes of marine-derived bioactive compounds (peptides, polysaccharides, and carotenoids) and their potential application in combating atherosclerosis. The primary focus is on analyzing the documented molecular mechanisms of these compounds, which mainly involve modulating inflammatory signaling pathways (such as NF-κB and NLRP3), reducing oxidative stress through activation of the Nrf2 pathway, improving lipid profiles by influencing cholesterol metabolism, and regulating endothelial function and hemostasis.

The present review indicates that despite promising data from animal models and cell cultures, there are significant knowledge gaps, including insufficient pharmacokinetic studies, heterogeneity in compound sources and extraction methods, and a lack of controlled clinical trials. This review emphasizes the need for prospective research to accurately assess the bioavailability, toxicity, and clinical efficacy of these compounds, so that their true potential as complementary or alternative agents in preventive and therapeutic strategies for atherosclerosis can be scientifically determined.

Keywords: Atherosclerosis, Marine Bioactive Compounds, Marine Peptides, Marine Polysaccharides, Marine Carotenoids

***Corresponding author: Sadegh Zarei**, **Email**: zarei88ss@gmail.com
Address: Molecular Medicine Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

مجله طب دریا
دوره ۸، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵
صفحات: ۲۸-۱۹
10.30491/8.1.19

ترکیبات زیست‌فعال مشتق از منابع دریایی (پپتیدها، پلی‌ساکاریدها و کاروتنوئیدها) در پیشگیری و درمان آترواسکلروز: مروری بر مکانیسم‌های مولکولی و شواهد پیش‌بالینی

مجید مازوچی [۱]، علیرضا یاور [۲]، صادق زارعی [۳] *

[۱] گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۲] گروه کتابداری و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۳] مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۸/۲۲ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۴/۱۱/۰۸

چکیده

آترواسکلروز به عنوان عامل اصلی بیماری‌های قلبی–عروقی، یک فرآیند التهابی مزمن است که با تجمع لیپیدها و پاسخ التهابی در دیواره عروق شناخته می‌شود. درمان‌های رایج با محدودیت‌هایی از جمله عوارض جانبی و پاسخ‌دهی ناکامل در برخی بیماران همراه است. بنابراین، شناسایی عوامل درمانی نوین با مکانیسم‌های عمل متفاوت و پروفایل ایمنی مطلوب ضروری به نظر می‌رسد.

این مقاله مروری، با رویکردی نظام‌مند، شواهد پیش‌بالینی مرتبط با سه گروه عمده ترکیبات زیست‌فعال دریایی (پپتیدها، پلی‌ساکاریدها و کاروتنوئیدها) و کاربرد بالقوه آن‌ها در مقابله با آترواسکلروز را بررسی می‌کند. تمرکز اصلی بر تحلیل مکانیسم‌های مولکولیِ مستندِ این ترکیبات است که عمدتاً شامل تعدیل مسیرهای سیگنالینگ التهابی (مانند NF-κB و NLRP3)، کاهش استرس اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2، بهبود پروفایل لیپیدی با تأثیر بر متابولیسم کلسترول، و تنظیم عملکرد اندوتلیال و همئوستازی می‌باشد.

بررسی حاضر نشان می‌دهد که علی‌رغم داده‌های امیدوارکننده از مدل‌های حیوانی و کشت سلولی، خلأهای دانشی قابل توجهی از جمله مطالعات فارماکوکینتیک ناکافی، ناهمگونی در منابع و روش‌های استخراج ترکیبات، و فقدان آزمایش‌های بالینی کنترل‌شده وجود دارد. این مرور بر لزوم انجام پژوهش‌های آینده‌نگر برای ارزیابی دقیق زیست‌دسترسی، سمیت، و کارآیی بالینی این ترکیبات تأکید می‌نماید تا پتانسیل واقعی آن‌ها به عنوان مکمل یا جایگزین در استراتژی‌های پیشگیرانه و درمانی آترواسکلروز به طور علمی تعیین گردد.

کلیدواژه‌ها: آترواسکلروز، ترکیبات زیست‌فعال دریایی، پپتیدهای دریایی، پلی‌ساکاریدهای دریایی، کاروتنوئیدهای دریایی

*نویسنده مسئول: **صادق زارعی**. پست الکترونیک: zarei88ss@gmail.com
آدرس: مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

مقدمه

آترواسکلروز به عنوان یک بیماری التهابی مزمن و پیچیده، نقش محوری در پاتوژنز اکثر بیماری‌های قلبی-عروقی دارد. این فرآیند با تجمع تدریجی لیپیدها، سلول‌های التهابی، و عناصر ماتریکس در دیواره شریان‌ها مشخص شده و به تشکیل پلاک‌های آتروما، تنگی عروق، و در نهایت عوارضی مانند انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی می‌انجامد (۱). پاتوفیزیولوژی این بیماری، تعامل پیچیده‌ای از عوامل شامل دیس‌لیپیدمی، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد اندوتلیال و فعال‌سازی سیستم ایمنی را در بر می‌گیرد (۲).

در حالی که درمان‌های استاندارد کنونی مانند استاتین‌ها و داروهای ضد پلاکت، سنگ بنای مدیریت آترواسکلروز هستند، محدودیت‌های ذاتی آن‌ها از جمله عوارض جانبی (مانند میوپاتی ناشی از استاتین‌ها یا خطر خونریزی با ضدپلاکت‌ها)، پاسخ‌دهی ناکافی در برخی از بیماران ("مقاومت به درمان")، و هزینه‌های بالای درمان طولانی‌مدت، نیاز مبرم به کشف و توسعه عوامل درمانی نوین با مکانیسم‌های عمل مکمل یا جایگزین و پروفایل ایمنی بهبودیافته را برجسته می‌سازد (۳).

در این راستا، زیست‌بوم‌های دریایی به عنوان منبعی سهل‌الوصول و نسبتاً دست‌نخورده از مولکول‌های زیست‌فعال با ساختارهای شیمیایی نوظهور و مکانیسم‌های عمل بالقوه منحصر به فرد، جایگاه ویژه‌ای در اکتشاف دارویی یافته‌اند. شرایط اکولوژیک خاص دریایی، موجودات این محیط را به تولید متابولیت‌های ثانویه با خواص زیست‌فعال قوی سازگار کرده است (۴). پرسش پژوهشی اصلی این مرور آن است که چگونه سه دسته عمده از این ترکیبات (پپتیدها، پلی‌ساکاریدها و کاروتنوئیدهای دریایی) می‌توانند با هدف قرار دادن مکانیسم‌های کلیدی پاتوژنز آترواسکلروز، به عنوان کاندیداهای درمانی جدید عمل نمایند.

این مطالعه مروری، با تمرکز بر این سؤال، به بررسی نظام‌مند شواهد پیش‌بالینی موجود می‌پردازد. هدف اولیه، تحلیل انتقادی مکانیسم‌های مولکولی است که از طریق آن‌ها این ترکیبات دریایی ممکن است بر محورهای اصلی آترواسکلروز -از جمله التهاب، استرس اکسیداتیو، دیس‌لیپیدمی و اختلال عملکرد اندوتلیال- تأثیر بگذارند (۵). تمرکز بر جدیدترین یافته‌های علمی، با درنظرگرفتن نقاط قوت، ناسازگاری‌ها و خلأهای موجود در ادبیات پژوهشی خواهد بود تا چشم‌اندازی واقع‌بینانه از پتانسیل ترجمه این یافته‌ها به کاربردهای بالینی ارائه دهد.

پپتیدهای دریایی و آترواسکلروز

پپتیدهای دریایی زنجیره‌های کوتاهی از اسیدهای آمینه هستند که معمولاً از ۲ تا ۲۰ واحد تشکیل شده‌اند و از منابع مختلف دریایی شامل ماهی‌ها، نرم‌تنان، سخت‌پوستان، اسفنج‌های دریایی، جلبک‌ها و میکروارگانیسم‌های دریایی استخراج می‌شوند (۶). این پپتیدها عمدتاً از طریق هیدرولیز آنزیمی پروتئین‌های والد توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک یا فرآیندهای تخمیر میکروبی به دست می‌آیند و دارای خواص زیست‌فعال متعددی از جمله مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی، اثرات ضد التهابی عمیق، خواص ضد ترومبوتیک و ویژگی‌های کاهندگی چربی هستند که همگی در پاتوژنز آترواسکلروز نقش کلیدی دارند (۷، ۸) (جدول-۱).

جدول-۱. مقایسه انواع پپتیدهای دریایی و اثرات مرتبط با آترواسکلروز

منبع پپتید دریایی	نمونه‌ای از توالی/نام پپتید	مدل مطالعه (درون‌تنی/برون‌تنی)	اثرات بیولوژیک مشاهده‌شده	مکانیسم/هدف مولکولی اصلی
جلبک‌ها مانند *Ulva intestinalis*	Ala-His-Ser-Tyr, Gly-Met-Asn-Arg	*In vitro* (آنزیمی)، مدل‌های حیوانی فشارخون	کاهش فشار خون، بهبود عملکرد اندوتلیال	مهار رقابتی آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)
ماهی‌های چرب مانند ساردین، سالمون، تن	پپتیدهای حاصل از هیدرولیز پروتئین‌های ماهی	*In vitro* (سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها)، مدل‌های حیوانی هایپرکلسترولمی	کاهش فشار خون، مهار اکسیداسیون LDL، کاهش التهاب عروقی	۱. مهار ACE ۲. فعالیت رادیکال‌زدایی مستقیم و القای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (از طریق Nrf2)
نرم‌تنان مانند صدف، میگو	پپتیدهای غنی از هیستیدین و تیروزین	*In vitro* (سلول‌های ماکروفاژ مانند رده THP-1، HUVECs)	کاهش ترشح سیتوکین‌های التهابی (TNF-α, IL-6)، کاهش چسبندگی مونوسیت‌ها	۱. مهار مسیر NF-κB و MAPK ۲. خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)
خیار دریایی	پپتیدهای حاصل از هیدرولیز کلاژن	مدل حیوانی (موش‌های هایپرکلسترولمیک)، *in vitro*	بهبود پروفایل لیپیدی (کاهش LDL، افزایش HDL)، کاهش استرس اکسیداتیو (کاهش MDA)	۱. تعدیل متابولیسم لیپید (احتمالاً از طریق گیرنده‌های LXRs/FXR) ۲. فعالیت آنتی‌اکسیدانی
خارداران مانند خار دریان *Lytechinus*	پپتیدهای شناسایی‌شده با شبیه‌سازی داکینگ مولکولی	مطالعات *in silico* (شبیه‌سازی)، نیازمند تایید آزمایشگاهی	پتانسیل مهار همزمان التهاب، تخریب ماتریکس و ناپایداری پلاک	مهار چندهدفه (Multi-target): اتصال به MMP-9, IL-1β, TNF-α

مکانیسم‌های عمل پپتیدهای دریایی در آترواسکلروز

مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و کاهش فشار خون

فشارخون بالا یک عامل خطر مستقل و قوی برای توسعه و پیشرفت آترواسکلروز است. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) با کاتالیز کردن تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II (یک وازوکانستریکتور قوی) و تجزیه برادیکینین (یک وازودیلاتور قوی)، نقش محوری در تنظیم فشار خون ایفا می‌کند (۹). بسیاری از پپتیدهای دریایی به عنوان مهارکننده‌های طبیعی و قدرتمند ACE عمل می‌کنند. به عنوان مثال، پپتیدهای مشتق از جلبک دریایی Ulva intestinalis با توالی‌های خاصی مانند Ala-His-Ser-Tyr و Gly-Met-Asn-Arg نشان داده‌اند که به طور قابل توجهی فعالیت ACE را در مدل‌های in vitro با مکانیسم مهار رقابتی مهار می‌کنند (۱۰). مطالعات ساختاری-کارکردی نشان می‌دهند که این پپتیدها معمولاً دارای اسیدهای آمینه آروماتیک یا بازی در انتهای C-terminus هستند که به آن‌ها اجازه می‌دهد به طور مؤثر به جایگاه فعال آنزیم ACE متصل شوند. مطالعات دیگر بر روی پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های ماهی مانند ساردین و سالمون نیز تأیید کرده‌اند که این پپتیدها می‌توانند با اتصال به جایگاه فعال آنزیم ACE، از تشکیل آنژیوتانسین II جلوگیری کرده و از تجزیه برادیکینین ممانعت به عمل آورند که در نتیجه باعث گشاد شدن عروق، بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش فشار خون می‌شوند (۱۱, ۱۲). کاهش فشار خون از طریق این مکانیسم، استرس برشی بر روی دیواره عروق را کاهش داده و از آسیب اندوتلیال و شروع فرآیند آترواسکلروتیک جلوگیری می‌کند.

فعالیت آنتی‌اکسیدانی و مهار استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو با تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و اختلال در تعادل redox سلولی نقش محوری در پاتوژنز آترواسکلروز ایفا می‌کند. ROS باعث اکسیداسیون LDL می‌شود. LDL اکسید شده به طور فعال توسط ماکروفاژها از طریق گیرنده‌های (Scavenger receptors) مانند SR-A و CD36 جذب شده و به سلول‌های فوم تبدیل می‌شوند که هسته مرکزی پلاک آترواسکلروتیک را تشکیل می‌دهند (۱۳). بسیاری از پپتیدهای دریایی دارای توالی‌های اسید آمینه‌ای خاص مانند هیستیدین، تیروزین، متیونین و سیستئین هستند که به آن‌ها توانایی خنثی کردن رادیکال‌های آزاد، کلات کردن یون‌های فلزی واسطه در تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندوژن را می‌دهد (۱۴). به عنوان مثال، پپتیدهای مشتق از ماهی تن و میگو نشان داده‌اند که می‌توانند به طور مؤثری رادیکال‌های DPPH، هیدروکسیل و پراکسیل را خنثی کرده و پراکسیداسیون لیپیدها را در سیستم‌های مدل مختلف مهار کنند (۱۵). با کاهش سطح ROS، این پپتیدها از اکسیداسیون LDL جلوگیری کرده، تجمع سلول‌های فوم را کاهش داده و همچنین باعث کاهش بیان مولکول‌های چسبندگی مانند VCAM-1 و ICAM-1در سلول‌های اندوتلیال فعال شده می‌شوند که این امر به نوبه خود از چسبندگی و انتقال مونوسیت‌ها به دیواره عروق و تمایز آن‌ها به ماکروفاژها جلوگیری می‌کند (۱۶).

فعالیت ضد التهابی

التهاب مزمن جزء جدایی ناپذیر و محوری آترواسکلروز است. پپتیدهای دریایی می‌توانند با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ التهابی کلیدی مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB)، پروتئین فعال‌کننده-۱ (AP-1) و مسیرهایMAPK ، اثرات ضد التهابی عمیق و گسترده‌ای اعمال کنند (۱۷). به عنوان مثال، پپتیدهای مشتق از صدف‌ها یا جلبک‌ها نشان داده‌اند که می‌توانند تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) را در ماکروفاژها به طور قابل توجهی مهار کنند (۱۸). یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی، مهار فسفوریلاسیون و تخریب IκB (مهارکننده NF-κB) است که از انتقال NF-κB به هسته و فعال‌سازی رونویسی ژن‌های التهابی جلوگیری می‌کند (۱۹). علاوه بر این، برخی پپتیدهای دریایی می‌توانند مسیرهای ضد التهابی مانند مسیر Nrf2 را فعال کرده و تولید سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10 را افزایش دهند. با کاهش التهاب موضعی در دیواره عروق، این پپتیدها به تثبیت پلاک، کاهش اندازه پلاک و جلوگیری از پارگی آن کمک می‌کنند.

اثرات کاهندگی چربی

دیس لیپیدمی (افزایش LDL و تری‌گلیسیرید و کاهش HDL) یکی از اصلی‌ترین و مهمترین عوامل خطر آترواسکلروز است. برخی از پپتیدهای دریایی با مهار آنزیم‌های کلیدی در سنتز کلسترول مانند HMG-CoA ردوکتاز (مکانیسم مشابه استاتین‌ها اما احتمالاً با عوارض کمتر) یا با افزایش بیان گیرنده‌های LDL در کبد، به کاهش سطح کلسترول پلاسما کمک می‌کنند (۲۰). علاوه بر این، پپتیدهای مشتق از منابع دریایی ممکن است با فعال کردن مسیرهایی مانند رسپتور (Liver X Receptors) LXRs و FXR (Farnesoid X Receptor) باعث افزایش انتقال معکوس کلسترول شوند، فرآیندی که در آن کلسترول اضافی از بافت‌های محیطی (از جمله ماکروفاژهای پلاک) برداشته و به کبد برای دفع انتقال می‌یابد (۲۱). برخی پپتیدها نیز با مهار آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز کبدی (HL) به بهبود پروفایل لیپیدی کمک می‌کنند.

خواص ضد ترومبوتیک

تشکیل ترومبوس بر روی پلاک‌ها، عامل اصلی بروز حوادث حاد عروقی مانند انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی است. برخی پپتیدهای دریایی دارای خواص ضد پلاکتی یا ضد انعقادی هستند. برای مثال، پپتیدهای مشتق از منابع دریایی می‌توانند با مهار

گیرنده‌های غشایی مانند GPIIb/IIIa یا مسیرهای سیگنالینگ داخل پلاکتی مانند مسیر COX-1/TxA2، از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری کنند (۲۲). سایر پپتیدها ممکن است مستقیماً فاکتورهای انعقادی مانند ترومبین یا فاکتور Xa را مهار نمایند (۲۳). برخی پپتیدهای دریایی نیز با افزایش تولید و آزادسازی عوامل فیبرینولیتیک مانند فعال کننده بافتی پلاسمینوژن (t-PA) باعث تجزیه فیبرین و جلوگیری از تشکیل لخته می‌شوند.

شواهد پیش‌بالینی از پپتیدهای دریایی

مطالعات in vitro و in vivo متعددی اثربخشی پپتیدهای دریایی را در مدل‌های مختلف آترواسکلروز نشان داده‌اند. در یک مطالعه جامع، پپتیدهای مشتق از پروتئین خیار دریایی Sea Cucumber باعث کاهش قابل توجه سطح کلسترول تام، LDL و مالون دی آلدئید (MDA) و همچنین افزایش معنی‌دار سطح HDL در موش‌های هایپرکلسترولمیک شدند (۲۴). در مطالعه‌ای دیگر، پپتیدهای جدا شده از ماهی کپور توانستند از تجمع لیپیدها در ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت انسان (سلول‌های THP-1) و کاهش بیان مولکول‌های چسبندگی در سلول‌های اندوتلیال بند ناف انسان (HUVECs) تحریک شده با ox-LDL جلوگیری کنند (۲۵). یک مطالعه جالب توجه و نوآورانه در سال ۲۰۲۵، با استفاده از روش in silico و شبیه‌سازی داکینگ مولکولی، پپتیدی از خار دریان *Lytechinus variegatus* را شناسایی کرد که به طور همزمان می‌تواند به چندین هدف مولکولی درگیر در آترواسکلروز (مانند MMP-9، IL-1β و TNF-α) متصل شده و آن‌ها را مهار کند، که نشان‌دهنده پتانسیل بالای این پپتیدها به عنوان عوامل درمانی چندهدفه و هوشمند است (۲۶). این شواهد پیش‌بالینی قوی و مستند، پایه و اساس محکمی برای بررسی‌های بیشتر در کارآزمایی‌های بالینی آینده فراهم می‌آورند.

پلی‌ساکاریدهای دریایی و آترواسکلروز

پلی‌ساکاریدهای دریایی، پلیمرهای زیستی با وزن مولکولی بالا هستند که عمدتاً از جلبک‌های قرمز، قهوه‌ای و سبز، و همچنین از نرم‌تنان، باکتری‌های دریایی و قارچ‌های دریایی استخراج می‌شوند (۲۷). این ترکیبات به دلیل ساختارهای پیچیده، شاخه‌دار و اغلب سولفاته، دارای خواص زیست‌فعال منحصر به فردی از جمله اثرات ضد التهابی عمیق، فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی، خواص ضد انعقادی مؤثر و ویژگی‌های کاهندگی چربی هستند (۲۸) (جدول-۲).

انواع پلی‌ساکاریدهای دریایی مرتبط با آترواسکلروز

فوکویدان (Fucoidan)

Fucoidan یک پلی‌ساکارید سولفاته پیچیده و هتروژن است که عمدتاً از جلبک‌های قهوه‌ای مانند *Fucus vesiculosus*، *Laminaria japonica* و *Undaria pinnatifida* به دست می‌آید. مطالعات گسترده و عمیقی نقش محافظتی Fucoidan در برابر آترواسکلروز را از طریق مکانیسم‌های متعدد نشان داده‌اند (۲۹, ۳۰). مکانیسم‌های عمل آن شامل موارد زیر است:

- **فعالیت ضد التهابی:** Fucoidan با مهار مسیر سیگنالینگ NF-κB از طریق جلوگیری از فسفوریلاسیون IκBα، تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α، IL-6 و IL-1β را در ماکروفاژها به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۳۱).
- **اثر آنتی‌اکسیدانی قوی:** این پلی‌ساکارید می‌تواند به طور مستقیم رادیکال‌های آزاد را خنثی کند و همچنین فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندوژن مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) را افزایش دهد (۳۲).
- **مهار تجمع سلول‌های فوم:** Fucoidan با مهار گیرنده‌های ساوینجر مانند SR-A و CD36 در ماکروفاژها، از جذب ox-LDL و تبدیل آن‌ها به سلول‌های فوم جلوگیری می‌کند (۳۳).
- **تعدیل عملکرد اندوتلیال:** این ترکیب باعث افزایش تولید نیتریک اکسید (NO) از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt/eNOS در سلول‌های اندوتلیال می‌شود که به گشاد شدن عروق، بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش چسبندگی لوکوسیتی منجر می‌گردد (۳۴).
- **تأثیر بر میکروبیوتای روده:** اخیراً مشخص شده که Fucoidan می‌تواند با تعدیل ترکیب میکروبیوتای روده، تولید متابولیت‌های مفید مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (SCFAs) را افزایش داده و از این طریق اثرات ضد التهابی سیستمیک اعمال کند و نفوذپذیری روده را کاهش دهد (۳۴).
- تحلیل مقایسه‌ای و ارزیابی کیفیت: اگرچه شواهد پیش‌بالینی قوی از مدل‌های حیوانی (مانند موش‌های $ApoE^{-/-}$) پتانسیل ضد آترواسکلروزی فوکویدان را تأیید می‌کنند، کیفیت این مطالعات از نظر حجم نمونه، مدت درمان و استانداردسازی ماده اولیه (که به دلیل هتروژنیته ساختاری ذاتی این پلی‌ساکارید چالش‌برانگیز است) متغیر بوده و نیاز به تکرار در مراکز مستقل با روش‌های استاندارد دارد. با این حال، به نظر می‌رسد مکانیسم چندوجهی آن (هدف قرار دادن همزمان التهاب، استرس اکسیداتیو و میکروبیوتای روده) برتری بالقوه‌ای نسبت به رویکردهای تک‌هدفه ایجاد می‌کند.

جدول-۲. مقایسه انواع پلی‌ساکاریدهای دریایی و اثرات مرتبط با آترواسکلروز

نوع پلی‌ساکارید (کلاس)	منبع اصلی	ساختار کلیدی	مکانیسم‌های عمل اصلی مرتبط با آترواسکلروز	اثرات بیولوژیک مستند (پیش‌بالینی)	مدل‌های مطالعه شاخص
فوکویدان (Fucoidan)	جلبک‌های قهوه‌ای (مانند *Fucus vesiculosus*، *Laminaria japonica*)	پلی‌ساکارید سولفاته پیچیده (حاوی فوکز)	۱ .ضد التهابی: مهار مسیر NF-κB (مهار فسفوریلاسیون IκBα). ۲ .آنتی‌اکسیدانی: افزایش فعالیت آنزیم‌های SOD، CAT، GPx. ۳ .مهار تشکیل سلول فوم: مسدود کردن گیرنده‌های ساوینجر (SR-A, CD36) ۴ .بهبود عملکرد اندوتلیال :فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt/eNOS و افزایش تولید NO ۵ .تعدیل میکروبیوتای روده: افزایش تولید SCFA ها.	کاهش اندازه پلاک آترواسکلروتیک، بهبود پروفایل لیپیدی (کاهش LDL)، کاهش نفوذ ماکروفاژ به پلاک، افزایش پایداری پلاک (افزایش کلاژن)	موش‌های $ApoE^{-/-}$، کشت سلول‌های ماکروفاژ (مانند RAW 264.7) و سلول‌های اندوتلیال (HUVECs)
اولوان(Ulvan)	جلبک‌های سبز (مانند *Ulva*، *Entero morpha*)	پلی‌ساکارید سولفاته (حاوی رامنوز، اسید گولورونیک، اسید ایدورونیک)	۱ .آنتی‌اکسیدانی: مهار پراکسیداسیون لیپیدها، فعال‌سازی مسیر Nrf2 ۲ .ضد التهابی: مهار مسیرهای سیگنالینگ NF-κB و MAPK ۳ .محافظت اندوتلیال: کاهش آپوپتوز ناشی از ox-LDL در سلول‌های اندوتلیال.	کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی، افزایش بقای سلول‌های اندوتلیال	کشت سلول‌های اندوتلیال (HUVECs) تحریک شده با ox-LDL، مدل‌های التهابی سلولی
کاراگینان (Carrageenan - (ایزوفرم‌های مفید (کاپا، آیوتا)	جلبک‌های قرمز	پلی‌ساکاریدهای سولفاته خطی با الگوهای سولفاته مختلف	۱ .ضد ترومبوتیک: مهار مستقیم فاکتورهای انعقادی Xa و ترومبین. ۲ .ضد التهابی (در ایزوفرم‌های خاص): تعدیل پاسخ‌های ایمنی.	پیشگیری از تشکیل لخته (ضد انعقاد)، مهار تشکیل ترومبوز	*In vitro* (آزمون‌های انعقادی)، مدل‌های حیوانی ترومبوز
پلی‌ساکاریدهای سولفاته مشتق از نرم‌تنان	صدف‌ها و سایر نرم‌تنان	پلی‌ساکاریدهای سولفاته با ترکیب متغیر	مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف عروق(VSMCs): مهار مسیر سیگنالینگ PDGF-BB/ERK	کاهش تنگی عروق ناشی از هایپرپلازی VSMCs، تثبیت پلاک	کشت سلول‌های VSMCs تحریک شده با PDGF-BB
پلی‌ساکاریدهای سولفاته از جلبک‌های خاص	جلبک سبز *Monostroma nitidum*	پلی‌ساکاریدهای سولفاته با وزن مولکولی بالا	فعالیت ضد ترومبوتیک قوی :احتمالاً از طریق مهار فاکتورهای انعقادی یا تجمع پلاکت‌ها.	جلوگیری از تشکیل ترومبوس	مدل‌های *in vitro* و *in vivo* ترومبوز

اولوان (Ulvan)

اولوان یک پلی‌ساکارید سولفاته است که از جلبک‌های سبز از جمله گونه‌های *Ulva* و *Enteromorpha* استخراج می‌شود. این پلی‌ساکارید نیز دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی قابل توجهی است (۳۵). مطالعات نشان داده‌اند که اولوان می‌تواند پراکسیداسیون لیپیدها را مهار کرده و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهد. همچنین، اولوان با مهار مسیرهای سیگنالینگ NF-κB و MAPK، بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی را سرکوب می‌کند (۳۶). مطالعه‌ای بر روی پلی‌ساکاریدهای سولفاته مشتق از جلبک *Gelidium crinale* نشان داد که این ترکیبات می‌توانند آپوپتوز ناشی از ox-LDL در سلول‌های اندوتلیال بند ناف انسان (HUVECs) را کاهش داده و استرس اکسیداتیو را از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2 مهار کنند (۳۷). شواهد در مورد اولوان عمدتاً در مرحله *in vitro* است و مطالعات حیوانی مستقیم و طولانی‌مدت در مدل‌های آترواسکلروز نسبت به فوکویدان محدودتر است. این امر ضرورت انجام تحقیقات تکمیلی را نشان می‌دهد.

کاراگینان (Carrageenan)

کاراگینان خانواده‌ای از پلی‌ساکاریدهای سولفاته است که از جلبک‌های قرمز استخراج می‌شوند. اثرات بیولوژیک کاراگینان به شدت به وزن مولکولی، الگوی سولفاته و ایزوفرم آن بستگی دارد. کاراگینان دژنره (تحلیل‌رفته) با وزن مولکولی پایین می‌تواند پاسخ‌های پیش‌التهابی را القا کند، در حالی که ایزوفرم‌های خاص و با وزن مولکولی بالا مانند کاپا -(κ) و آیوتا-(ι) کاراگینان، خواص ضد التهابی و ضد ترومبوتیک را نشان می‌دهند (۳۸). این تناقض ظاهری ناشی از تفاوت در ساختار و در نتیجه تعامل متفاوت با

سیستم ایمنی و سایر پروتئین‌های هدف است. این ترکیبات می‌توانند با مهار فاکتور انعقادی Xa و ترومبین، اثر ضد انعقادی ایجاد کنند (۲۳).

شواهد پیش‌بالینی از پلی‌ساکاریدهای دریایی

در یک مدل حیوانی پیشرفته از موش‌های کانال $ApoE^{-/-}$ که به طور ژنتیکی مستعد آترواسکلروز هستند، درمان با Fucoidan به طور معنی‌داری باعث کاهش اندازه ضایعه آترواسکلروتیک در آئورت، کاهش سطح سرمی LDL، کاهش نفوذ ماکروفاژها به پلاک و افزایش پایداری پلاک از طریق افزایش محتوای کلاژن شد (۲۹). مطالعه in vitro بر روی پلی‌ساکاریدهای مشتق از نرم‌تنان نشان داد که این ترکیبات می‌توانند تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف عروق (VSMCs) را که در پیشرفت و تثبیت پلاک نقش دارند، از طریق مهار مسیر PDGF-BB/ERK مهار کنند (۳۹). همچنین، پلی‌ساکاریدهای سولفاته از جلبک سبز *Monostroma nitidum* در مدل‌های in vitro و in vivo فعالیت ضد ترومبوتیک قوی از خود نشان دادند (۴۰). این شواهد مستند و قوی، پتانسیل بالای پلی‌ساکاریدهای دریایی را به عنوان عوامل درمانی چندوجهی و مؤثر در مقابله با آترواسکلروز تأیید می‌کنند.

کاروتنوئیدهای دریایی و آترواسکلروز

کاروتنوئیدها رنگدانه‌های طبیعی لیپوفیل هستند که در جلبک‌ها، میکروجلبک‌ها و برخی از حیوانات دریایی یافت می‌شوند. کاروتنوئیدهای دریایی به دلیل ساختارهای غیرمعمول، وجود گروه‌های عاملی اکسیژنه (مانند گزانتوفیل‌ها) و ایزومرهای فضایی خاص، دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی بسیار قوی‌تری نسبت به همتایان زمینی خود هستند (۴۱).

جدول-۳. مقایسه کاروتنوئیدهای دریایی شاخص و اثرات مرتبط با آترواسکلروز

کاروتنوئید دریایی	منابع اصلی دریایی	ساختار/ ویژگی کلیدی	مکانیسم‌های عمل اصلی مرتبط با آترواسکلروز	اثرات بیولوژیک مستند (پیش‌بالینی)	مدل‌های مطالعه شاخص
آستاگزانتین Astaxanthin	میکروجلبک Haematococcus pluvialis، کریل، میگو، ماهی قزل‌آلا	گزانتوفیل قرمز رنگ با گروه‌های کتو و هیدروکسیل در دو انتها؛ آنتی‌اکسیدان آمفی فیلیک (فعال در فاز لیپیدی و آبی)	۱ .آنتی‌اکسیدانی قوی: خنثی‌سازی مستقیم رادیکال‌ها و مهار موثر پراکسیداسیون LDL ۲ .ضد التهابی: مهار مسیر NF-κB و فعال‌سازی همزمان مسیر Nrf2 ۳ .تعدیل چربی‌های خون: کاهش تری‌گلیسیرید و LDL، افزایش HDL ۴ .مهار آنژیوژنز پلاک: مهار فاکتورهای رشد عروقی مانند VEGF و bFGF ۵ .مهار چسبندگی لوکوسیت‌ها: جلوگیری از اتصال مونوسیت‌ها به اندوتلیوم فعال‌شده.	کاهش اندازه ضایعات آترواسکلروتیک در آئورت، بهبود پروفایل لیپیدی سرم، کاهش نشانگرهای استرس اکسیداتیو (مانند MDA)، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (مانند SOD)، کاهش التهاب عروقی.	موش‌های هایپرکلسترولمیک (مانند موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب)، کشت سلول‌های اندوتلیال (HUVECs، HAECs) و ماکروفاژها تحریک‌شده.
فوکوزانتین Fucoxanthin	جلبک‌های قهوه‌ای (مانند Undaria pinnatifida، Laminaria japonica)	گزانتوفیل قهوه‌ای-نارنجی با یک پیوند آلنی و گروه اپوکسید/استیل در ساختار؛ پیش‌ساز ویتامین A	۱ .آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی: فعالیت رادیکال‌زدایی و تعدیل مسیرهای NF-κB ۲ .تنظیم متابولیسم لیپیدها و کاهش وزن: القای ترموژنز در بافت چربی سفید از طریق افزایش بیان UCP1 و تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب. ۳ .محافظت اندوتلیال: مهار تولید NO التهابی و بیان مولکول‌های چسبندگی (مانند VCAM-1) در سلول‌های اندوتلیال فعال‌شده.	بهبود مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در مدل‌های چاقی، کاهش تجمع چربی، کاهش نشانگرهای التهابی و استرس اکسیداتیو در دیواره عروق.	مدل‌های حیوانی چاقی ناشی از رژیم غذایی (موش/رت)، کشت سلول‌های اندوتلیال و آدیپوسیت.
بتا کاروتن دریایی (به عنوان نمونه کلی)	جلبک‌های سبز-آبی، اسپیرولینا	هیدروکربن کاروتنوئیدی (پیش‌ساز ویتامین A) که اغلب در منابع دریایی ایزومرهای فضایی متفاوتی دارد.	آنتی‌اکسیدانی: خنثی‌سازی رادیکال‌های اکسیژن تک‌ظرفیتی. اثرات ضد التهابی ضعیف‌تر نسبت به گزانتوفیل‌های اکسیژنه.	کاهش استرس اکسیداتیو عمومی، کمک به حفظ یکپارچگی اندوتلیال.	مطالعات in vitro بر روی مدل‌های پراکسیداسیون لیپیدها.

کاروتنوئیدهای شاخص دریایی

آستاگزانتین (Astaxanthin)

آستاگزانتین یک گزانتوفیل قرمز رنگ است که به وفور در جلبک‌ها، کریل، میگو و ماهی قزل‌آلا یافت می‌شود. این ترکیب به عنوان یکی از قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی شناخته شده است (۴۲). مکانیسم‌های محافظتی آستاگزانتین در آترواسکلروز عبارتند از:

- **فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی:** آستاگزانتین می‌تواند هم در بخش آبی و هم در بخش لیپیدی غشای سلولی عمل کند و طیف وسیعی از رادیکال‌های آزاد را خنثی نماید. این ترکیب در مهار پراکسیداسیون LDL بسیار مؤثر است (۴۳).
- **فعالیت ضد التهابی:** آستاگزانتین با مهار مسیر NF-κB و فعال کردن مسیر Nrf2، بیان ژن‌های کدکننده سیتوکین‌های پیش‌التهابی و کموکاین‌ها را کاهش می‌دهد (۴۴).
- **بهبود پروفایل لیپیدی:** مطالعات نشان داده‌اند که آستاگزانتین می‌تواند سطح HDL را افزایش و سطح تری‌گلیسیرید و LDL را در مدل‌های حیوانی و انسانی کاهش دهد (۴۵).
- **مهار آنژیوژنز:** آستاگزانتین می‌تواند آنژیوژنز در پلاک‌های ناپایدار را با مهار فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) مهار کند (۴۶).

فوکوزانتین (Fucoxanthin)

فوکوزانتین یک کاروتنوئید اصلی در جلبک‌های قهوه‌ای است. این ترکیب علاوه بر خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی قوی، دارای اثرات کاهش وزن و ضد چاقی است که به طور غیرمستقیم به پیشگیری از آترواسکلروز کمک می‌کند. فوکوزانتین در بافت چربی سفید، باعث القای تولید UCP1 (Uncoupling Protein 1) و تحریک ترموژنز و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود (۴۷).

شواهد پیش‌بالینی از کاروتنوئیدهای دریایی

در موش‌های هایپرکلسترولمیک، مکمل‌سازی با آستاگزانتین باعث کاهش معنی‌دار سطح مالون دی آلدئید (MDA) و افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در سرم شد و از تشکیل ضایعات آترواسکلروتیک در آئورت جلوگیری کرد (۴۲). در یک مطالعه in vitro، فوکوزانتین توانست تولید NO و بیان مولکول چسبندگی VCAM-1 را در سلول‌های اندوتلیال آئورت انسان تحریک شده با TNF-α مهار کند (۴۸). همچنین، نشان داده شده که آستاگزانتین می‌تواند از چسبندگی مونوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال جلوگیری کند، که یک مرحله کلید در شروع آترواسکلروز است.

نتیجه گیری و چشم‌انداز آینده

شواهد پیش‌بالینی قانع‌کننده‌ای نشان می‌دهد که ترکیبات زیست‌فعال دریایی از طریق مکانیسم‌های مولکولی چندگانه و در برخی موارد مکمل (مانند هدف قرار دادن همزمان التهاب و استرس اکسیداتیو توسط آستاگزانتین)، پتانسیل بالایی برای مداخله در پاتوژنز آترواسکلروز دارند. با این حال، ارزیابی انتقادی ادبیات نشان می‌دهد که بسیاری از مطالعات از محدودیت‌هایی رنج می‌برند، از جمله حجم نمونه کوچک حیوانی، نبود گروه‌های کنترل مناسب در برخی گزارش‌ها، و به ویژه فقدان یکسان‌سازی و استانداردسازی در مواد اولیه مورد استفاده (به‌ویژه در مورد پلی‌ساکاریدهای هتروژن و پپتیدهای حاصل از هیدرولیز). این ناهمگونی، مقایسه مستقیم یافته‌های مطالعات مختلف و تعیین دقیق‌ترین دوز مؤثر را با چالش مواجه می‌سازد (۴۹, ۵۰).

چالش‌های کلیدی در مسیر توسعه: انتقال این ترکیبات از مرحله آزمایشگاهی به کاربرد بالینی و صنعتی با موانع متعددی روبرو است:

- چالش‌های صنعتی و تولید: استخراج در مقیاس بزرگ با حفظ خلوص و فعالیت زیستی، پایداری فیزیکی–شیمیایی ترکیبات (به‌ویژه کاروتنوئیدها در برابر اکسیداسیون)، و هزینه‌بالای فرآیندهای تخلیص، از موانع اصلی هستند.
- چالش‌های بالینی و تنظیمی: تعیین پروفایل سمیت و ایمنی بلندمدت، مطالعات فارماکوکینتیک جامع (جذب، توزیع، متابولیسم، دفع)، استانداردسازی دوز و فرمولاسیون، و درک تعاملات دارویی احتمالی پیش از آغاز کارآزمایی‌های بالینی فاز انسانی ضروری است.

آینده‌پژوهی و راهکارهای نوین: برای غلبه بر این چالش‌ها و تحقق بخشیدن به پتانسیل درمانی این ترکیبات، تحقیقات آینده باید بر محورهای زیر متمرکز شود:

- مهندسی فرمولاسیون و فناوری نانو: استفاده از نانوحامل‌های لیپیدی، پلیمری یا مبتنی بر پروتئین می‌تواند زیست‌دسترسی (bioavailability) ضعیف برخی از این ترکیبات (مانند کاروتنوئیدها) را بهبود بخشیده، پایداری آن‌ها را افزایش دهد و حتی امکان هدف‌گیری اختصاصی به بافت عروقی ملتهب یا ماکروفاژهای پلاک را فراهم آورد. این رویکرد می‌تواند اثربخشی درمانی را افزایش و دوز مورد نیاز و عوارض جانبی احتمالی را کاهش دهد.
- طراحی ترکیبات چندهدفه و مطالعات سینرژیسم: با توجه به ماهیت چندعاملی آترواسکلروز، بررسی اثر سینرژیک ترکیب دو یا چند ترکیب دریایی (مثلاً یک پپتید کاهنده فشار خون با یک پلی‌ساکارید ضدالتهاب) یا ترکیب آن‌ها با داروهای استاندارد (مانند استاتین‌ها) در قالب رویکردهای درمانی ترکیبی می‌تواند راهبردی امیدوارکننده باشد.

- اکتشاف هدفمند و زیست‌شناسی سامانه‌ها: بهره‌گیری از غربالگری *in silico*، پروتئومیکس و متابولومیکس می‌تواند به شناسایی ترکیبات جدید با هدف‌گیری انتخابی‌تر و همچنین درک جامع‌تری از شبکه پیچیده سیگنالینگی که توسط این ترکیبات تعدیل می‌شود، منجر شود.

با اولویت‌بندی این حوزه‌های پژوهشی و سرمایه‌گذاری در فناوری‌های نوین فرمولاسیون، ترکیبات زیست‌فعال دریایی می‌توانند نه تنها به عنوان مواد خام برای توسعه داروهای نوین، بلکه به عنوان عوامل پیشگیرانه در قالب غذاهای فراسودمند (Functional Foods) با استانداردهای کیفیت و اثربخشی تعریف‌شده، سهم قابل توجهی در کاهش بار جهانی بیماری‌های قلبی-عروقی ایفا نمایند (۵۱، ۵۲).

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Almowallad S, Jeet R, Mobashir M. A systems pharmacology approach for targeted study of potential inflammatory pathways and their genes in atherosclerosis. Journal of Basic Science. 2024.
2. Sharif H, Akash M, Rehman K, Irshad K, Imran I. Pathophysiology of atherosclerosis: Association of risk factors and treatment strategies using plant-based bioactive compounds. Journal of food biochemistry. 2020.
3. Cao Q, Zhao J, Xing M, Xiao H, Zhang Q, Liang H, et al. Current Research Landscape of Marine-Derived Anti-Atherosclerotic Substances. Marine Drugs. 2020;18.
4. Akram W, Rihan M, Ahmed S, Arora S, Ahmad S, Vashishth R. Marine-Derived Compounds Applied in Cardiovascular Diseases: Submerged Medicinal Industry. Marine Drugs. 2023;21.
5. Ebrahimi B, Baroutian S, Li J, Zhang B, Ying T, Lu J. Combination of marine bioactive compounds and extracts for the prevention and treatment of chronic diseases. Frontiers in Nutrition. 2023;9.
6. Cheung R, Ng T, Wong J. Marine Peptides: Bioactivities and Applications. Marine Drugs. 2015;13:4006-43.
7. Du J, Xiao M, Sudo N, Liu Q. Bioactive peptides of marine organisms: Roles in the reduction and control of cardiovascular diseases. Food Science & Nutrition. 2024;12:5271-84.
8. Pangestuti R, Kim S-K. Bioactive Peptide of Marine Origin for the Prevention and Treatment of Non-Communicable Diseases. Marine Drugs. 2017;15.
9. Jo D-M, Khan F, Park S-K, Ko S-C, Kim KW, Yang D, et al. From Sea to Lab: Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibition by Marine Peptides—Mechanisms and Applications. Marine Drugs. 2024;22.
10. Sun S, Xu X, Sun X, Zhang X, Chen X, Xu N. Preparation and Identification of ACE Inhibitory Peptides from the Marine Macroalga Ulva intestinalis. Marine Drugs. 2019;17.
11. Festa M, Sansone C, Brunet C, Crocetta F, Di Paola L, Lombardo M, et al. Cardiovascular Active Peptides of Marine Origin with ACE Inhibitory Activities: Potential Role as Anti-Hypertensive Drugs and in Prevention of SARS-CoV-2 Infection. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21.
12. Māṇikkam V, Vasiljevic T, Donkor O, Mathai M. A Review of Potential Marine-derived Hypotensive and Anti-obesity Peptides. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2016;56:112-92.
13. Roșian ȘH, Boarescu I, Boarescu P-M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Bioactive Compounds in Atherosclerosis. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26.
14. Jegani KT, Balde A, Nazeer R. A review on anti-inflammatory and antioxidant peptides derived from marine organisms: Mechanism of action and therapeutic applications. Food Bioscience. 2024.
15. Chakniramol S, Wierschem A, Cho M, Bashir K. Physiological and Clinical Aspects of Bioactive Peptides from Marine Animals. Antioxidants. 2022;11.
16. Echave J, Otero P, García-Oliveira P, Munekata P, Pateiro M, Lorenzo J, et al. Seaweed-Derived Proteins and Peptides: Promising Marine Bioactives. Antioxidants. 2022;11.
17. Elbandy M. Anti-Inflammatory Effects of Marine Bioactive Compounds and Their Potential as Functional Food Ingredients in the Prevention and Treatment of Neuroinflammatory Disorders. Molecules. 2022;28.
18. Kang H, Lee H, Seo C, Park Y. Antimicrobial and Immunomodulatory Properties and Applications of Marine-Derived Proteins and Peptides. Marine Drugs. 2019;17.
19. Al-Hussaniy H, Mahan SJ, Redha ZM, AlSaeedi AH, Almukram A, Oraibi A, et al. Marine-derived bioactive molecules as modulators of immune pathways: A molecular insight into pharmacological potential. Pharmacia. 2025.
20. Liu L, Chen Y, Chen B, Xu M, Liu S, Su Y, et al. Advances in Research on Marine-Derived Lipid-Lowering Active Substances and Their Molecular Mechanisms. Nutrients. 2023;15.
21. Caiado I, Vencio C, Tjandrawinata R, Brahmantyo A, Nugroho M, Hartanto J, et al. Guardians of the sea: molecular and biochemical adaptations in sharks and whales for atherosclerosis resistance and their potential in human cardioprotection. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2025;17.
22. Cheng S, Yuan L, Li-Gao R, Chen S, Li H, Du M. Nutrition and Cardiovascular Disease: The Potential Role of Marine Bioactive Proteins and Peptides in

Thrombosis Prevention. Journal of agricultural and food chemistry. 2024.
23. Carvalhal F, Cristelo R, Resende D, Pinto M, Sousa E, Correia-Da-Silva M. Antithrombotics from the Sea: Polysaccharides and Beyond. Marine Drugs. 2019;17.
24. Xing L, Wang Z, Hao Y, Zhang W. Marine Products As a Promising Resource of Bioactive Peptides: Update of Extraction Strategies and Their Physiological Regulatory Effects. Journal of agricultural and food chemistry. 2022.
25. Pavlicevic M, Maestri E, Marmiroli M. Marine Bioactive Peptides—An Overview of Generation, Structure and Application with a Focus on Food Sources. Marine Drugs. 2020;18.
26. Arisanty D, Khairani S, Nathaniel K, Wahyudi D, Kamila I, Maharani M, et al. Peptide-based drug as atherosclerosis multitarget therapy from Lytechinus variegatus spine: An in silico study. Narra J. 2025.
27. Hentati F, Tounsi L, Djomdi D, Pierre G, Delattre C, Ursu A, et al. Bioactive Polysaccharides from Seaweeds. Molecules. 2020;25.
28. Jiang C-L, Li X-Y, Shen W-D, Pan L-H, Li QM, Luo J-P, et al. Bioactive polysaccharides and their potential health benefits in reducing the risks of atherosclerosis: A review. Journal of food biochemistry. 2022.
29. Feng Q, Jinye, Jiang X, Wei W, Xu D, Cao Y, et al. Therapeutic potential of fucoidan in atherosclerosis: a review. Food & function. 2025.
30. Wang B, Chen R, Yin T, Li Y, Xi Z, Li B, et al. Fucoidan: A marine-derived polysaccharide with therapeutic potential in atherosclerotic cardiovascular diseases: A review. International journal of biological macromolecules. 2025:146055.
31. Hwang J, Yadav D, Lee PC, Jin J-O. Immunomodulatory effects of polysaccharides from marine algae for treating cancer, infectious disease, and inflammation. Phytotherapy Research. 2021;36:761-77.
32. Zhong Q, Wei B, Wang S, Ke S, Chen J, Zhang H, et al. The Antioxidant Activity of Polysaccharides Derived from Marine Organisms: An Overview. Marine Drugs. 2019;17.
33. Patil N, Le V, Sligar A, Mei L, Chavarria D, Yang E, et al. Algal Polysaccharides as Therapeutic Agents for Atherosclerosis. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2018;5.
34. Cheong K, Yu B, Chen J, Zhong S. A Comprehensive Review of the Cardioprotective Effect of Marine Algae Polysaccharide on the Gut Microbiota. Foods. 2022;11.
35. Pradhan B, Bhuyan PP, Ki JS. Immunomodulatory, Antioxidant, Anticancer, and Pharmacokinetic Activity of Ulvan, a Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharide: An Updated Comprehensive Review. Marine Drugs. 2023;21.
36. Wassie T, Niu K-M, Xie C, Wang H, Xin W. Extraction Techniques, Biological Activities and Health Benefits of Marine Algae Enteromorpha prolifera Polysaccharide. Frontiers in Nutrition. 2021;8.
37. Zheng H, Pei Y, Zhou C, Hong P, Qian ZJ. Amelioration of atherosclerosis in ox-LDL induced HUVEC by sulfated polysaccharides from Gelidium crinale with antihypertensive activity. International journal of biological macromolecules. 2022;228:671-80.
38. De Jesus Raposo MF, De Morais AMMB, De Morais RMSC. Marine Polysaccharides from Algae with Potential Biomedical Applications. Marine Drugs. 2015;13:2967-3028.
39. Aldairi AF, Ogundipe OD, Pye D. Antiproliferative Activity of Glycosaminoglycan-Like Polysaccharides Derived from Marine Molluscs. Marine Drugs. 2018;16.
40. Cao S, He X, Qin L, He M, Yang Y, Liu Z, et al. Anticoagulant and Antithrombotic Properties in Vitro and in Vivo of a Novel Sulfated Polysaccharide from Marine Green Alga Monostroma nitidum. Marine Drugs. 2019;17.
41. Raposo M, Morais A, Morais R. Marine Polysaccharides from Algae with Potential Biomedical Applications. Marine Drugs. 2015;13:2967-3028.
42. Kishimoto Y, Yoshida H, Kondo K. Potential Anti-Atherosclerotic Properties of Astaxanthin. Marine Drugs. 2016;14.
43. Shah FI, Imran H, Akram F, Khalid T, Shehzadi S. Marine Carotenoids: Unlocking Advanced Antioxidant Mechanisms and Therapeutic Applications for Oxidative Stress. Molecular biotechnology. 2025.
44. Zhang R, Ren Y, Ren T, Yu Y, Li B, Zhou X. Marine-Derived Antioxidants: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential in Oxidative Stress-Associated Diseases. Marine Drugs. 2025;23.
45. Yurika N, Montuori E, Lauritano C. Marine Microalgal Products with Activities against Age-Related Cardiovascular Diseases. Marine Drugs. 2024;22.
46. Ganesan P, Matsubara K, Sugawara T, Hirata T. Marine algal carotenoids inhibit angiogenesis by down-regulating FGF-2-mediated intracellular signals in vascular endothelial cells. Molecular and Cellular Biochemistry. 2013;380:1-9.
47. Méresse S, Fodil M, Fleury F, Chénais B. Fucoxanthin, a Marine-Derived Carotenoid from Brown Seaweeds and Microalgae: A Promising Bioactive Compound for Cancer Therapy. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21.
48. Monroy-García I, Torres-Romero S, Castro-Ochoa L, Mendoza-Acosta A, Viveros-Valdez E, Ayala-Zavala F. Bioactive Compounds from Marine Macroalgae: A Natural Defense Against Oxidative Stress-Related Diseases. Stresses. 2025.
49. Amanat M, Chib S, Singh TG, Singh R. Comprehensive exploration of marine functional foods in modulation of metabolic syndromes: a 20-year review. Critical reviews in food science and nutrition. 2025:1-32.
50. Han Y, Kim DH, Pack SP. Marine-Derived Bioactive Ingredients in Functional Foods for Aging: Nutritional and Therapeutic Perspectives. Marine Drugs. 2024;22.
51. Bauer M, Glowacka M, Kamysz W, Kleczkowska P. Marine Peptides: Potential Basic Structures for the Development of Hybrid Compounds as Multitarget Therapeutics for the Treatment of Multifactorial Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25.
52. Negreanu-Pirjol B, Negreanu-Pîrjol T, Popoviciu D, Anton R, Prelipcean A-M. Marine Bioactive Compounds Derived from Macroalgae as New Potential Players in Drug Delivery Systems: A Review. Pharmaceutics. 2022;14.