*Научный обзор*

**Хитозан и его производные: свойства и перспективы применения для лечения и борьбы с возрастными заболеваниями**

*Автор: Гарри Керч*

*Департамент материаловедения и прикладной химии, Технический университет, Латвия, г. Рига, ул. Азенс 14/24, LV-1048, тел.: +371-292-769-42.*

*Научный редактор: Паола Лауриенцо*

**Аннотация:** Возрастные болезни, болезни, связанные с питанием и конформационные болезни, такие как атеросклероз, сахарный диабет, рак, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания нередко встречаются у старшего поколения. В этой статье рассматриваются аспекты применения хитозана, олигосахаридов хитозана и их производных для лечения и профилактики возрастных заболеваний. Речь также пойдет о влиянии оксидативного стресса, образовании липопротеинов низкой плотности, повышении ригидности тканей, изменениях в конформации белка, хроническом воспалении, вызванном возрастными изменениями. Кроме того, отдельное внимание уделяется применению хитозана в качестве пищевой добавки.

**Ключевые слова:** хитозан; олигосахариды хитозана; возрастные заболевания; конформация белка.

**1. Введение**

Как сообщается в недавнем всемирном докладе департамента по экономическим и социальным вопросам ООН, к 2050 году количество пожилых людей (старше 60 лет) до может возрасти до двух миллиардов по сравнению с 2013 годом, когда мировое население равнялось 841 миллиону [[1](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B1-marinedrugs-13-02158)]. С 1990 по 2013 год процент пожилого населения Земли увеличился с 9,2% до 11,7%, и, согласно прогнозам, к 2050 пожилые будут составлять 21,1% от всех живущих на планете людей. Ожидается, что в 2050 году процент престарелых (старше 80 лет) составит 19% от всего пожилого населения (старше 60 лет), по сравнению с 14% по данным 2013 года. Предполагается, что к 2050 году количество живущих на планете людей старше 80 достигнет цифры в 392 миллиона человек. Поскольку продолжительность жизни у женщин больше, чем у мужчин, пожилое население будет преимущественно женского пола.

Качество жизни пожилых людей зависит от питания [[2](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B2-marinedrugs-13-02158), [3](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B3-marinedrugs-13-02158)]. Всемирная организация здравоохранения уделяет аспекту питания особое внимание. Возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных расстройств, диабета, остеопороза, рака и других типичных дегенеративных возрастных заболеваний связано, помимо прочего, с нарушениями в питании [[4](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B4-marinedrugs-13-02158)]. В крови пожилых людей зачастую наблюдается повышенный холестерин, что является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследований, в результате уменьшения концентрации холестерина в крови на 10%, риск ишемической болезни сердца снижается на 30%. Сокращение потребления соли и насыщенных жиров может снизить концентрацию холестерина в крови, а также обеспечивает понижение артериального давления, что, в свою очередь, снижает риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Увеличение количества потребляемых овощей и фруктов до двух порций в день позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний на 30% [[4](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B4-marinedrugs-13-02158)].

Людям старшего поколения свойственно ослабление иммунитета [[5](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B5-marinedrugs-13-02158), [6](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B6-marinedrugs-13-02158), [7](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B7-marinedrugs-13-02158)]. Ухудшение иммунных реакций в большой степени связано с дефицитом таких микроэлементов как цинк, железо, селен, медь, витаминов A, B, C, E. Согласно исследованиям [[8](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B8-marinedrugs-13-02158)], дефицит определенных минералов и витаминов эффективно компенсируется применением аскорбата олигосахаридов хитозана. «Врождённая иммунная система представляет собой клеточную структуру в состав которой входят нейтрофилы, естественные клетки-киллеры и Т-киллеры, моноциты/макрофаги, а также дендроциты, опосредующие взаимодействие с патогенами на самых ранних стадиях. Связанные с возрастом дефекты в процессе активации клеток этого вида выражаются в нарушениях путей сигнальной трансдукции» [[9](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B9-marinedrugs-13-02158)]. Активация регуляторных Т-лимфоцитов и гомеостатическая регуляция микробиоты кишечника могут снимать слабо выраженное воспаление при болезнях, связанных с нарушениями питания [[10](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B10-marinedrugs-13-02158)], а также, вероятно, при возрастных заболеваниях.

В борьбе с возрастными заболеваниями и заболеваниями, связанными с нарушениями питания, немалую роль может играть функциональное питание и биологически активные добавки с антиоксидантными, противовоспалительными, противодиабетическими и противораковыми свойствами. В последнее время появились исследования, направленные на изучение возрастных ухудшений иммунных реакций и роли питания в поддержании и улучшении иммунитета [[11](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B11-marinedrugs-13-02158)]. На фоне процессов старения, определенные питательные вещества способны работать на улучшение иммунитета. Однако молекулярный механизм, лежащий в основе правильного питания и диеты, богатой антиоксидантами, все еще не до конца определен [[12](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B12-marinedrugs-13-02158)]. В новейших исследованиях [[13](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B13-marinedrugs-13-02158)] особое внимание уделяется как полисахаридам с противовоспалительными свойствами, обладающими способностью ингибировать соединения белка и предотвращать возрастные заболевания, так и полисахаридам морских растений и водорослей [[14](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B14-marinedrugs-13-02158)]. Хитозан – это линейный нетоксичный катионный полисахарид природного происхождения, который, благодаря таким характеристикам как биосовместимость, способность к разложению биологическим путём и положительная заряженность, применительно к биомедицинской практике, превосходит полисахариды с нейтральным или отрицательным зарядом. Свойства и различное применение хитозана, его производных и соединений, описаны в ряде опубликованных недавно исследований  [[15](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B15-marinedrugs-13-02158), [16](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B16-marinedrugs-13-02158), [17](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B17-marinedrugs-13-02158), [18](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B18-marinedrugs-13-02158), [19](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B19-marinedrugs-13-02158)]. Возможности хитозана и его производных в борьбе с возрастными заболеваниями представлены на Схеме 1.

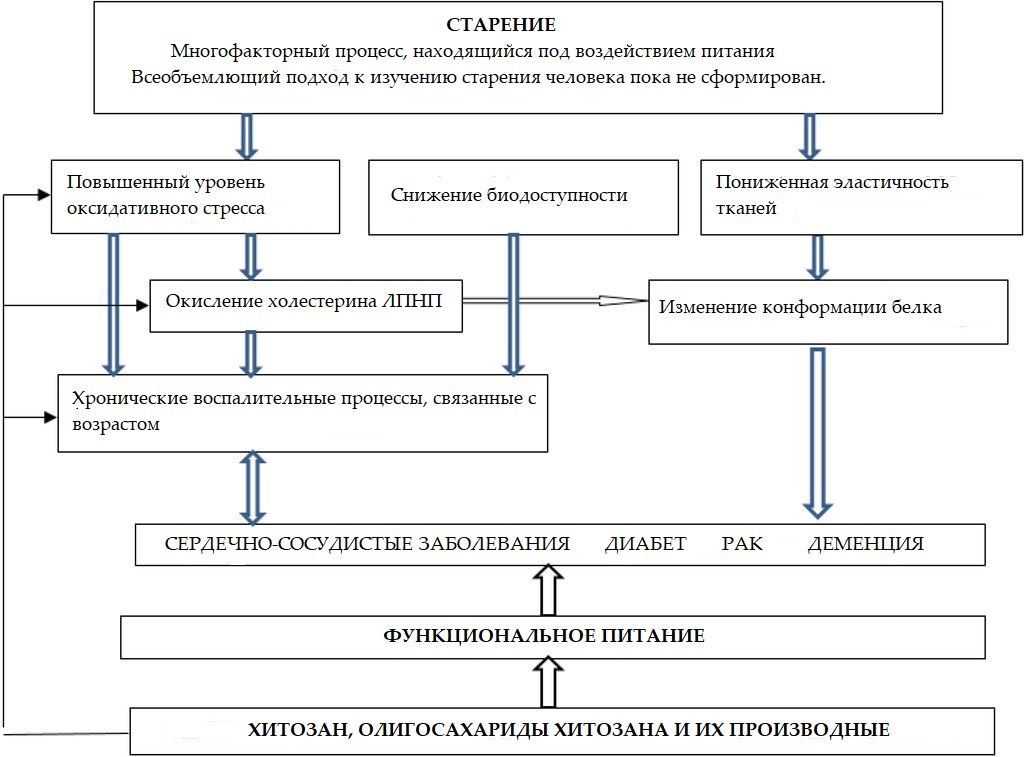
Структуре, свойствам и применению хитозана, олигосахаридов хитозана и их производных посвящено немало обзорных статей [[20](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B20-marinedrugs-13-02158), [21](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B21-marinedrugs-13-02158), [22](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B22-marinedrugs-13-02158), [23](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B23-marinedrugs-13-02158), [24](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B24-marinedrugs-13-02158), [25](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B25-marinedrugs-13-02158), [26](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B26-marinedrugs-13-02158), [27](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B27-marinedrugs-13-02158), [28](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B28-marinedrugs-13-02158), [29](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B29-marinedrugs-13-02158), [30](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B30-marinedrugs-13-02158)]. Хитозан – это биоактивный катионный полисахарид, обладающий антибактериальными, противогрибковыми, антиоксидантными, противодиабетическими, противовоспалительными и противораковыми свойствами, и он также способен снижать уровень холестерина в крови. Хитозан применяется как в биомедицинских целях, так и в качестве биологически активной добавки. Основная тема этой статьи – применение хитозана и его олигосахаридов в профилактике возрастных расстройств и заболеваний.

## 2. Оксидативный стресс

В недавних исследованиях ученые пришли к выводу, что антиоксидантные свойства хитина, хитозана и их производных имеют огромное значение для здоровья человека и играют важную роль в питании [[31](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B31-marinedrugs-13-02158)]. В данной статье речь пойдет об аспектах изучения антиоксидантных свойств, не вошедших в вышеупомянутые работы.

Как сообщается в исследованиях, люди пожилого возраста особенно подвержены риску возникновения оксидативного стресса [[32](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B32-marinedrugs-13-02158)]. Повышение уровня реактивных форм кислорода (РФК) может спровоцировать окислительные модификации липидов, белков и ДНК. Оксидативный стресс и воспаления участвуют в развитии возрастных патологий и приводят к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, раку, нейродегенеративным болезням, ревматоидному артриту и сахарному диабету (Схема 1). В связи с этим, важным представляется защитить клетки организма от окислительных повреждений, вызванных действием РФК [[33](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B33-marinedrugs-13-02158), [34](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B34-marinedrugs-13-02158), [35](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B35-marinedrugs-13-02158)].

**Схема 1**



Существует острая необходимость установить роль оксидативного стресса в процессах старения, а также обнаружить способы увеличения эффективности модуляторов оксидативного стресса применительно к лечению и профилактике возрастных заболеваний. В нескольких работах в качестве потенциального способа лечения возрастных патологий, сформировавшихся под влиянием оксидативного стресса, рассматривается применение хитозана и его производных [[31](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B31-marinedrugs-13-02158), [36](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B36-marinedrugs-13-02158), [37](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B37-marinedrugs-13-02158), [38](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B38-marinedrugs-13-02158), [39](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B39-marinedrugs-13-02158), [40](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B40-marinedrugs-13-02158), [41](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B41-marinedrugs-13-02158), [42](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B42-marinedrugs-13-02158), [43](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B43-marinedrugs-13-02158), [44](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B44-marinedrugs-13-02158), [45](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B45-marinedrugs-13-02158), [46](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B46-marinedrugs-13-02158)]. Японские ученые из университета Фукуямы [[43](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B43-marinedrugs-13-02158)] провели ряд исследований как в естественных, так и в лабораторных условиях и пришли к выводу, что хитозан обладает свойством снижать показатели оксидативного стресса и, тем самым, оказывать прямое антиоксидантное воздействие в рамках кровообращения большого круга.

Исследователи из Хубэйского медицинского университета выявили, что олигосахарид хитозана блокирует как перекисное окисление липидов под влиянием этанола, так и снижение уровня глутатиона посредством активации ядерного фактора (эритроидного происхождения) 2 – фактора транскрипции 2 (Nrf2) и снижения фосфорилирования сигнальных путей p38 MAPK, JNK и ERK [[47](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B47-marinedrugs-13-02158)]. Как следует из экспериментов над крысами, благодаря обогащению рациона хитозаном, в сердечной мышце у грызунов наблюдается снижение оксидативного стресса, индуцированного изопреналином [[48](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B48-marinedrugs-13-02158)], и, кроме того, как у старых, так и у молодых крыс наблюдаются изменения антивозрастного свойства в рамках глутатионзависимой антиоксидантной системы [[49](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B49-marinedrugs-13-02158)]. Также говорится о том, что олигосахариды хитозана защищают мышей от оксидативного стресса [[50](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B50-marinedrugs-13-02158)]. Сульфатированные олигосахариды хитозана снижают образование РФК на внутриклеточном уровне. Китайские ученые из Сианьского транспортного университета [[51](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B51-marinedrugs-13-02158)] выявили, что сульфатированные олигосахариды хитозана защищают β-клетки линий MIN6 поджелудочной железы от разрушений, наносимых перекисью водорода. Сульфатированный олигосахарид хитозана в значительной степени сдерживает образование оксида азота [[52](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B52-marinedrugs-13-02158)], подавляет активность и экспрессию как матричных РНК индуцибельной синтазы оксида азота, так и уровень белков субъединицы p65 ядерного фактора каппа-B (NF-κB) [[52](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B52-marinedrugs-13-02158)], активация которого происходит под воздействием перекиси водорода H2O2. Эти результаты свидетельствуют о высокой антиоксидантной способности сульфатированного олигосахарида хитозана и проливают свет на возможный механизм блокады сигнального пути ядерного фактора каппа-B (NF-κB). Проявление защитных свойств сульфатированного олигосахарида хитозана в борьбе с окислительными повреждениями в клетках линий MIN6 зависит от степени замещения и концентрации. Если рассматривать антиоксидантные возможности хитозана, то, в отличие от хитозана с молекулами, обладающими большим весом, хитозан с низким молекулярным весом более эффективен для предотвращения образования карбонильных групп в белке плазмы крови [[53](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B53-marinedrugs-13-02158)]. Хитозану среднего помола свойственна повышенная антиоксидантная активность. У крыс, питавшихся хитозаном среднего помола, наблюдалась повышенная активность супероксиддисмутазы [[54](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B54-marinedrugs-13-02158)]. Также были исследованы показатели антиоксидатной активности коньюгатов недавно полученных производных хитозана и кофеиновой, феруловой и синаповой кислоты с разными коэффициентами прививки. По сравнению с немодифицированным хитозаном, коньюгаты демонстрируют повышенную антиоксидантную активность [[55](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B55-marinedrugs-13-02158)]. В исследованиях ученых Корейского университета в Сеуле [[56](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B56-marinedrugs-13-02158)] говорится о том, что при лечении и заживлении ран антиоксидантные свойства, обнаруживаемые у комплекса хитозана и полифенолов, содержащихся в зеленом чае, провоцируют активацию трансглутаминазы. Кофеиновая и феруловая кислота прививаются к хитозану свободнорадикально-опосредованным способом [[57](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B57-marinedrugs-13-02158)]. Кроме того, благодаря новым компонентам, была улучшена пероксидация и повышена степень поглощения свободных радикалов. Антиоксидантная активность феноловой кислоты, привитой к хитозану, повысилась в следующем порядке: хитозан < N,О-карбоксиметил хитозан ˂ феруловая кислота < кофеиновая кислота—N,О-карбоксиметил хитозан ˂ галлиевая кислота—N,О-карбоксиметил хитозан [[58](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B58-marinedrugs-13-02158)]. Олигосахариды хитозана снижают степень поражения ДНК в результате оксидации, замедляя действие пероксида водорода H2O2 и угнетая радикалы AAPH (2,2-азобис 2-амидинопропан гидрохлорид), блокируя деградацию ингибирующего каппа B альфа белка (IκB-α) и позволяя ядерному фактору каппа B (NF-κB) транслоцироваться [[63](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B63-marinedrugs-13-02158)]. Транслокация фактора NF-κB из ядра в цитоплазму может быть спровоцирована стрессом, бактериями, воспалительными стимулами, цитокинами, свободными радикалами, канцерогенами и другими агентами. Ядерный фактор NF-κB регулирует синтез ферментов (таких как ЦОГ-2 и индуцибельная синтаза оксида азота – NO-синтаза), цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-8), адгезивных молекул, и, помимо этого, связан с такими возрастными заболеваниями, как диабет, остеопороз, болезнь Альцгеймера и рак [[64](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B64-marinedrugs-13-02158)]. Олигосахариды хитозана подавляют активацию фактора NF-κB, поэтому с ними связаны многообещающие перспективы в вопросе предотвращения и лечения возрастных заболеваний.

В недавних публикациях также сообщается, что в результате прививки натуральных антиоксидантных полифенолов к хитозану, олигосахаридам хитозана, и их производным, например, сульфатированным олигосахаридам хитозана антиоксидантного действия [[31](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B31-marinedrugs-13-02158)], могут появиться новые эффективные антиоксидантные нутрицевтики.

## 3. Воспаление

Оксидативный стресс и воспаление неотступно сопровождают такие возрастные заболевания как рак, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, ревматоидный артрит и диабет [[33](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B33-marinedrugs-13-02158), [34](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B34-marinedrugs-13-02158), [35](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B35-marinedrugs-13-02158)]. Хроническое воспаление рассматривается как один из наиболее серьезных факторов риска для возрастных заболеваний [[65](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B65-marinedrugs-13-02158)]. Оксидативный стресс приводит к повышению регуляции провоспалительных медиаторов (TNF-α, интерлейкины IL-1β, IL-6, ЦОГ-2, индуцибельная NO-синтетаза). С концентрацией TNF-α плазмы связаны процессы старения, а также риск возникновения сахарного диабета [[66](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B66-marinedrugs-13-02158)].

Олигосахариды хитозана угнетают синтез интерлейкина IL-6 в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC), индуцируемых липополисахаридами (ЛПС). Предварительное лечение эндотелиальных клеток пупочной вены человека при помощи олигосахаридов хитозана позволило снизить повышенную экспрессию фосфорилированных сигнальных путей p38 MAPK и ERK1/2, а также ядерного фактора каппа-B (NF-κB). Олигосахариды хитозана препятствовали деградации ингибирующего белка IκBα в факторе NF-κB, как и транслокации NF-κB из цитоплазмы в ядро [[67](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B67-marinedrugs-13-02158)].

Олигосахариды хитозана замедляют повышенное образование воспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, возникшее в результате воздействия ЛПС, в макрофагальных клетках RAW264.7 посредством блокады сигнальных путей MAPK и PI3K/Akt, а также остановки активации фактора NF-κB и подавления активирующего белка-1 (фактора транскрипции AP-1) [[68](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B68-marinedrugs-13-02158)]. Сходное поведение наблюдалось у сульфатированных олигосахаридов хитозана [[52](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B52-marinedrugs-13-02158)]. Недавно было выдвинуто предположение [[69](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B69-marinedrugs-13-02158)], что олигосахариды хитозана блокируют гликолизирование фактора NF-κB (в форме динамической модификации белка β-N-ацетилглюкозамином) и эндотелиальную воспалительную реакцию.

Адгезивные молекулы непосредственно участвуют в адгезионном взаимодействии между эндотелиальными клетками и моноцитами в воспалительном процессе. Олигосахариды хитозана регулируют экспрессию адгезивных молекул – E-селектинов и молекул ICAM-1 – подавляя фосфорилирование путей MAPK и активацию фактора NF-κB в эндотелиальных клетках подвздошной артерии у свиней [[70](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B70-marinedrugs-13-02158)]. Сульфатированный хитозан подавляет P-селектино-опосредованную адгезию клеток HL-60 к лейкоцитам. Сульфохитозан проявляет подавляющую активность в следующем порядке: гепарин > N-сульфатированный/6- *O*-сульфатированный хитозан ≥ 3-*O*,6-*O*-сульфатированный хитозан > 6-*O*-сульфатированный хитозан >> *N*-сульфатированный хитозан. Следовательно, можно прийти к выводу, что сульфатирование хитозана по двойной связи является необходимым условием для подавления P-селектино-опосредованной адгезии клеток HL-60 к лейкоцитам [[71](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B71-marinedrugs-13-02158)].

В настоящее время все еще изучается воздействие хитозана и кватернизированного хитозана на образование цитокинов IL-1β и TNF-α в ЛПС-стимулируемых клетках периодонтальной связки человека [[72](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B72-marinedrugs-13-02158)]. Хитозан подавляет синтез цитокинов IL-1β и TNF-α, в то время как кватернизированный хитозан стимулирует синтез IL-1β и TNF-α.

В ходе экспериментов над крысами было выявлено, что у животных с аутоиммунным передним увеитом олигосахариды хитозана смогли ослабить воспаление глаз [[73](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B73-marinedrugs-13-02158)], а также предотвратить возникновение ретинальной ишемии и реперфузионных повреждений благодаря снижению оксидативного стресса и снятию воспаления [[74](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B74-marinedrugs-13-02158)].

В то же время, в ходе другого эксперимента, крыс, страдающих диабетом, в течение 10 недель кормили пищей с содержанием хитозана, что привело к снижению у животных концентрации глюкозы в плазме крови, а также цитокинов TNF-α и IL-6 [[75](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B75-marinedrugs-13-02158)]. Проанализировав биомаркеры, ученые смогли сделать некоторые выводы относительно сложных механизмов заболеваний, что сможет помочь в разработке нутрицевтиков нового поколения. Однако это не означает, что снижение содержания воспалительных биомаркеров позволит полностью предотвратить или излечить диабет и другие возрастные заболевания.

Также было обнаружено, что олигосахариды хитозана угнетают выработку и экспрессию цитокинов TNF-α, IL-6 и IL-1β в ЛПС-стимулируемой микроглии BV2. Олигосахариды хитозана также снижают выработку оксида азота (NO) и простагландина E2 (PGE2) посредством подавления экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота – индуцибельной NO-синтазы и ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2) [[76](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B76-marinedrugs-13-02158)]. Кроме того, недавно было доказано, что олигосахариды хитозана снижают уровень содержания оксида азота, цитокинов TNF-α и IL-1β, вырабатываемых в ЛПС-стимулируемых клетках RAW264.7 путем подавления активации путей фактора NF-κB [[77](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B77-marinedrugs-13-02158)].

Хитозан также способствует снижению уровня TNF-α в сыворотке и уровней лептина у крыс, которые в ходе эксперимента потребляли пищу с повышенным содержанием жиров [[78](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B78-marinedrugs-13-02158)]. У мышей с воспалением кишечника, потребляющих олигосахариды хитозана, в тканях кишечника наблюдалось подавление фактора NF-κB и снижение синтеза TNF-α и IL-6 [[79](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B79-marinedrugs-13-02158)]. Результаты исследований с участием добровольцев пожилого возраста подтвердили, что пероральное поступление олигосахаридов хитозана в организм приводит к снижению уровней воспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β [[80](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B80-marinedrugs-13-02158)]. Также сообщается, что в экспериментах с крысами, прошедших овариэктомию, олигосахариды хитозана, добавляемые в пищу, способствовали насыщению организмов животных кальцием [[81](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B81-marinedrugs-13-02158)]; этот эффект объясняется способностью олигосахаридов хитозана подавлять мРНК и синтез белка ЦОГ-2, основного связующего звена между воспалением и остеопорозом. Как показывают испытания, проводимые в естественных условиях, олигосахариды хитозана способны оказывать противовоспалительный эффект, опосредованный выработкой циклооксигеназы и снижением выработки простагландинов [[82](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B82-marinedrugs-13-02158)].

Необходимо заметить, что целый ряд недавно опубликованных статей посвящен противовоспалительным и противораковым свойствам олигосахаридов хитина и хитозана [[83](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B83-marinedrugs-13-02158)].

## 4. Сахарный диабет

Одно из недавних исследований посвящено антидиабетическим свойствам хитина, хитозана и их производных [[84](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B84-marinedrugs-13-02158)]. Ученые пришли к выводу, что хитозан и его производные могут применяться в терапевтических целях для борьбы с диабетом, а исследования в будущем должны иметь своей целью повышение эффективности новых производных и соединений хитозана, используемых в составе высокоактивных БАДов (нутрицевтиков) для профилактики диабета и связанных с ним осложнений. Однако аспекту антидиабетических свойств хитозана, его олигосахаридов и производных, не раскрытому в вышеупомянутом исследовании, уделяется особое внимание в данной статье в контексте борьбы с возрастным диабетом.

Для лечения нарушений питания у людей пожилого возраста в настоящее время рекомендуется диета, обогащенная белками. Тем не менее, недавние масштабные исследования с участием большого количества людей, проведенные учеными Лундского университета [[85](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B85-marinedrugs-13-02158)], показали, что на фоне потребления пищи с высоким содержанием белка и, в частности, мяса, подвергшегося технологической обработке, очень часто наблюдается заболевание диабетов 2-го типа. В то же время, снижение возможности заболевания диабетом 2-го типа наблюдается на фоне потребления хлеба, богатого клетчаткой, и злаковых. Инсулинозависимый сахарный диабет, или диабет 2-го типа, представляет собой проблему мирового масштаба, которая с каждым годом становится острее. В ходе исследований, команда исследователей под руководством профессора В. Лонго из Южно-Калифорнийского университета [[86](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B86-marinedrugs-13-02158)] пришла к выводу, что на фоне высокого потребления протеина у обследуемых старше 65 лет наблюдается снижение заболеваемости раком, и также снижение смертности, однако, во всех возрастных категориях у обследуемых наблюдается пятикратное увеличение смертности от диабета. Необходимо также принять во внимание, что сахарный диабет – это фактор риска возникновения старческой деменции, болезни Альцгеймера и сердечно-сосудистых заболеваний. Итак, сейчас наиболее важным представляется создание принципиально новой, комплексно-сбалансированной и безопасной диеты с высоким содержанием белка, а также БАДов для борьбы с нарушениями питания в пожилом возрасте, при употреблении которых риск заболевания диабетом не будет столь высок.

Применение антиоксидантов снижает оксидативный стресс и борется с осложнениями, возникшими в результате заболевания диабетом [[87](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B87-marinedrugs-13-02158)]. Организм человека пожилого возраста нередко страдает от оксидативного стресса, который может привести к повышению пирокисления липидов и развитию сахарного диабета [[88](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B88-marinedrugs-13-02158), [89](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B89-marinedrugs-13-02158)]. Экспрессия фактора TNF-α, наблюдаемая у пациентов, нечувствительных к инсулину, а также у больных диабетом, в четыре раза превосходит экспрессию, наблюдаемую у пациентов с чувствительностью к инсулину [[90](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B90-marinedrugs-13-02158)]. Концентрация фактора TNF-α в плазме наиболее часто обнаруживается в пожилом возрасте и предшествует возрастным отклонениям в выработке инсулина. Профессор Т. Миура и работавшая с ним команда ученых [[91](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B91-marinedrugs-13-02158)], в ходе эксперимента над новорожденными мышами со с**трептозотоциновым сахарным диабетом,** обнаружили, что хитозан имеет свойство понижать глюкозу в крови, а также снижать уровень липидов. В свою очередь, ученые К. Хаяши и М. Ито, в результате эксперимента над мышами с диабетом 2-го типа и сопутствующим ожирением, пришли к выводу, что лактат хитозана обладает антидиабетическим эффектом. Хитозан может обладать потенциалом для облегчения гипогликемии, возникающей на фоне диабета 1-го типа, посредством снижения глюконеогенеза в печени и повышения уровня глюкозы, которая накапливается и участвует в процессах в мышцах скелета [[93](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B93-marinedrugs-13-02158)]. Сообщается, что в ходе клинического испытания, в рамках которого работа осуществлялась в соответствии с методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо, пациенты с предрасположенностью к диабету в течение 12 недель получали питание, обогащенное олигосахаридами хитозана, в результате чего было выявлено существенное понижение глюкозы сыворотки крови [[94](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B94-marinedrugs-13-02158)]. В недавних исследованиях с участием людей с нормальным уровнем глюкозы в крови также отмечается, что олигосахариды хитозана (GO2KA1) влияют на уровень глюкозы в крови после приема пищи [[95](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B95-marinedrugs-13-02158), [96](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B96-marinedrugs-13-02158)]. Понижение олигосахаридами GO2KA1 уровня глюкозы в крови после приема пищи обусловлено снижением абсорбции глюкозы в тонком кишечнике в результате синтеза ферментов, расщепляющих углеводы. Команде ученых под руководством профессора И. Сие [[75](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B75-marinedrugs-13-02158)] в своих экспериментах, проводимых на крысах с диабетом, удалось наглядно показать, что хитозан обладает способностью снижать уровень адипоцитокинов в плазме и уровень липидов, накапливаемых в печени и подкожно-жировой клетчатке, а также улучшать инсулинорезистентность. На протяжении 10 недель грызуны потребляли хитозан, что привело к тому, что такие обусловленные диабетом показатели, как повышенный уровень TNF-α, IL-6, а также глюкозы в плазме и пониженный адипонектин, были инвертированы. Хитозановые добавки также помогли снизить содержание триглицеридов в печени и холестерина. Основывая свои доводы на эксперименте на крысах, больных диабетом, профессор И. Сие и его команда полагают, что длительный прием хитозана может снизить инсулинорезистентность посредством подавления накопления липидов в печени и подкожно-жировой клетчатке, а также нейтрализации хронического воспаления.

## 5. Гиперхолестеринемия

Атеросклероз коронарных сосудов зачастую возникает на фоне окисления липопротеина низкой плотности (ЛПНП). Высокие уровни продуктов окисления холестерина в окисленном ЛПНП оказывают токсичное воздействие на эндотелиальные клетки [[97](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B97-marinedrugs-13-02158), [98](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B98-marinedrugs-13-02158)]. Избавление от окисленного ЛПНП играет важную роль в защите макрофагов при реакции на воспаление [[99](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B99-marinedrugs-13-02158)]. Такие медиаторы воспаления, как факторы TNF-α, IL-1, а также фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов, повышают способность ЛПНП откладываться в эндотелии и гладких мышцах. Противовоспалительные свойства антиоксидантов выражаются в том, что они предотвращают молекулярную адгезию к моноцитам. Антиоксиданты повышают уровень резистентности ЛПНП человека к окислению. Липопротеины высокой плотности угнетают синтез молекул адгезии эндотелиальных клеток, возникающий под воздействием цитокинов [[100](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B100-marinedrugs-13-02158)].

Гипохолестеринемические свойства хитозана отмечаются в большом количестве публикаций [[101](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B101-marinedrugs-13-02158), [102](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B102-marinedrugs-13-02158), [103](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B103-marinedrugs-13-02158), [104](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B104-marinedrugs-13-02158), [105](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B105-marinedrugs-13-02158), [106](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B106-marinedrugs-13-02158), [107](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B107-marinedrugs-13-02158), [108](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B108-marinedrugs-13-02158), [109](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B109-marinedrugs-13-02158), [110](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B110-marinedrugs-13-02158), [111](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B111-marinedrugs-13-02158)]. Недавно стало известно, что способность хитозана среднего помола снижать триацилглицерол в сыворотке крови, общий холестерин и ЛПНП-холестерин, по своей эффективности выше, чем у обычного хитозана [[54](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B54-marinedrugs-13-02158)]. Кроме того, недавний 12-недельный эксперимент, в ходе которого мышей кормили хитозаном, подвергшимся гамма-облучению (30–100 кГр), наглядно продемонстрировал, что содержание общего холестерина в крови у подопытных грызунов было значительно ниже, чем у грызунов в контрольной группе [[112](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B112-marinedrugs-13-02158)]. Кроме того, роль хитозана в лечении, направленном на снижение уровня липидов, также рассматривалась в работе профессора А.М. Патти и группы ученых под его руководством [[113](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B113-marinedrugs-13-02158)].

## 6. Рак

В недавнем обзоре [[31](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B31-marinedrugs-13-02158)] было сделано заключение, что образование раковых клеток может быть спровоцировано свободными радикалами. В связи с этим антиоксидантные свойства хитозана могут быть полезными для снижения рисков возникновения рака в организме человека.

Противораковые свойства хитина, хитозана и олигосахаридов хитозана стали темой одной из недавних научных работ [[83](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B83-marinedrugs-13-02158)]. Хитин и олигосахариды хитозана классифицировали как добавки, используемые в борьбе с раком. Однако в ту работу не вошла информация об их противораковых свойствах, что мы и постараемся восполнить в настоящей статье.

Такие полифенолы как куркумин и ресвератрол считаются эффективными природными антиоксидантами, и для того, чтобы доставить их к раковым клеткам, представляется возможным увеличить биодоступность этих элементов за счет инкапсуляции в наночастицы на основе хитозана [[114](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B114-marinedrugs-13-02158)]. Также сообщается, что новейшие катионные куркумин-хитозановые поли (бутиловый цианакрилатные) наночастицы, синтезированные посредством эмульсионной полимеризации, могут улучшить биодоступность гидрофобного куркумина, подавить рост гепатоцеллюлярной карциномы, а также эффективно ослабить ангиогенез опухоли как в лабораторных, так и в естественных условиях [[115](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B115-marinedrugs-13-02158)]. Для доставки лекарственных препаратов к раковым клеткам, команда ученых под руководством профессора Н.С. Реджинольда [[116](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B116-marinedrugs-13-02158)] синтезировала куркумин с биоразлагаемыми термочувствительными хитозановыми поли-g (N-винилкапролактам) наночастицами (TRC-NP) в составе. Результаты исследования свидетельствуют о том, что частицы TRC-NP с содержанием куркумина имеют большой потенциал в развитии в аспекте доставки противораковых лекарств к пораженным клеткам. Противораковый эффект можно объяснить активацией сигнализации (куркумин ингибирует регуляторы апоптоза Bcl-2 и активирует капсазу 9, чтобы запустить апоптоз) и блокадой пролиферации клеток сигнальных путей (таких как MAP-киназный или AKT путь, и пути mTOR) [[117](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B117-marinedrugs-13-02158), [118](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B118-marinedrugs-13-02158), [119](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B119-marinedrugs-13-02158), [120](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B120-marinedrugs-13-02158), [121](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B121-marinedrugs-13-02158)]. Наночастицы с содержанием куркумина, покрытые хитозановой оболочкой, также описаны в публикациях ученых из Федерального Университета Санта-Катарины (Бразилия, Флорианополис), Университета Гренобля (Франция, Гренобль). Кроме того, наночастицы с содержанием куркумина, покрытые хитозановой оболочкой, могут применяться при лечении рака полости рта [[122](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B122-marinedrugs-13-02158)]. Благодаря своим мукоадгезивным свойствам и их поликатионной природе, хитозан применялся в создании пленок, непосредственно содержащих наночастицы в хитозановой оболочке, используемых для буккальной доставки куркумина [[123](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B123-marinedrugs-13-02158)]. В качестве биосовместимой мукоадгезивной системы доставки лекарств были разработаны ксилоглюкановые блокирующие поли (ϵ-капролактоновые) сополимерные наночастицы, заключенные в хитозановую оболочку [[124](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B124-marinedrugs-13-02158)]. Хитозан взаимодействует с муцином благодаря возникновению между протонированными аминогруппами хитозана и отрицательно заряженными группами муцина электростатической силы [[125](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B125-marinedrugs-13-02158)].

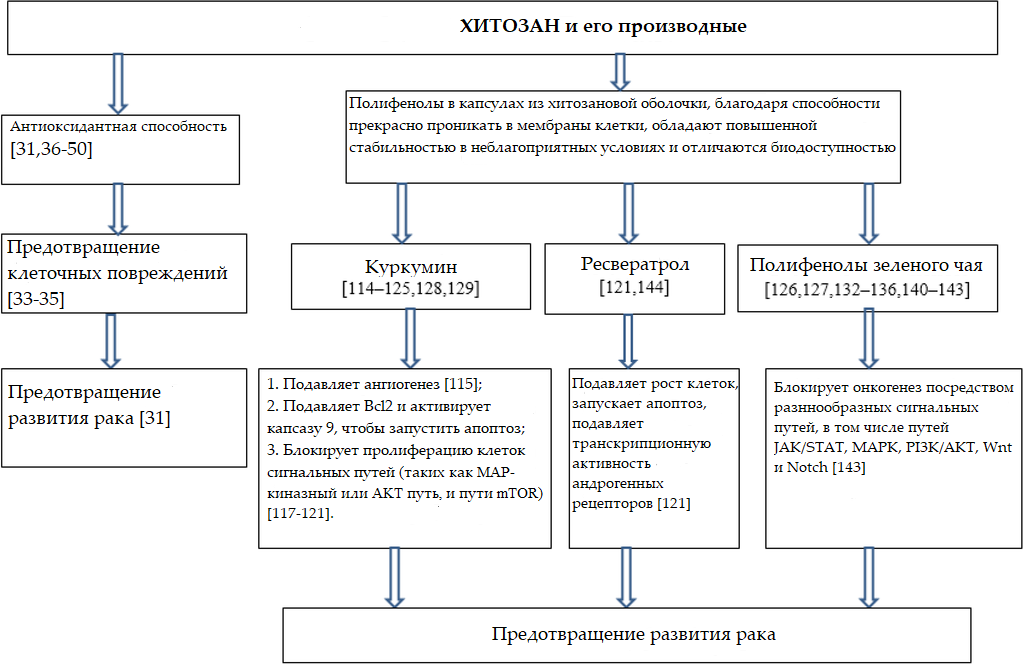
Также стало известно, что галлат эпигаллокатехина – полифенол, содержащийся в зелёном чае – эффективно сдерживает рост клеток рака простаты [[126](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B126-marinedrugs-13-02158)]. Галлат эпигаллокатехина инкапсулируется в виде нанолипосомы в хитозановой оболочке, и его применение в борьбе с раком груди вызывает много надежд [[127](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B127-marinedrugs-13-02158)].

Частицы тиолированного хитозана, в составе которого содержится куркумин/5-фторурацил в лабораторных исследованиях продемонстрировали противораковый эффект при взаимодействии с раковыми клетками в кишечнике, а в исследованиях в естественных условиях, в свою очередь, было отмечено улучшение биодоступности лекарств [[128](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B128-marinedrugs-13-02158)].

Вырабатываемые N,O-карбоксиметил хитозаном частицы куркумина/5-фторурацила в лабораторных условиях продемонстрировали улучшенное противораковое действие в раковых клетках кишечника HT 29, а в естественных условиях на мышиной модели ими была обеспечена повышенная концентрация вещества в плазме крови [[129](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B129-marinedrugs-13-02158)].

Профессор М. Прабахаран в своем недавнем обзоре уделил внимание разнообразным полезным свойствам хитозановых наночастиц, предназначенных для доставки лекарственных препаратов к раковым клеткам, в частности, таким как биосовместимость, биоразлагаемость, способность прекрасно проникать в мембраны клетки, способности переносить лекарства, пролонгированное и разгрузочное время циркуляции, зависимое от показателей кислотности [[130](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B130-marinedrugs-13-02158)]. Возможное противораковое действие хитозана и полифенолов, инкапсулированных в хитозановые наночастицы, представлены на Схеме 2.

**Схема 2.** Возможное противораковое действие хитозана и полифенолов, инкапсулированных в хитозановые наночастицы.



## 7. Наномедицина

В недавних исследованиях было рассмотрено применение хитозана в качестве носителя лекарственных средств [[130](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B130-marinedrugs-13-02158), [131](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B131-marinedrugs-13-02158)]. Функциональные нарушения, связанные с возрастом, зачастую обусловлены снижением биодоступности питательных веществ, что являет собой весьма серьезную проблему. В связи с этим применение хитозана в качестве носителя нутрицевтиков в целях профилактики возрастных нарушений – это важная задача, требующая решения.

Катехины – вещества, которые содержатся в зеленом чае – обладают выраженными антиоксидантными, нейрозащитными и противораковыми свойствами. Однако при пероральном применении эти соединения, чувствительные к окислению, сталкиваются с преградами в виде неблагоприятных условий желудочно-кишечного тракта, что снижает их стабильность и препятствует нормальной всасываемости в кишечнике. Инкапсуляция в хитозановую оболочку позволяет улучшить всасываемость катехинов, содержащихся в зеленом чае, а именно положительно заряженных катехинов и отрицательно заряженных галлатов эпигаллокатехина (ЭГКГ) [[132](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B132-marinedrugs-13-02158)]. Исследователи из австралийского университета Монаш полагают, что улучшение всасываемости вещества происходит скорее прочего за счет стабилизации катехинов вследствие инкапсуляции, а вовсе не из-за оказываемого хитозаном воздействия на кишечное парацеллюлярное пространство, пассивной трансцеллюлярной транспортировки или эффекта, оказываемого на эффлюксный белок-транспортер. Оральная абсорбция инкапсулированного ЭГКГ была определена в ходе экспериментов над белыми беспородными мышами. Применение наночастиц хитозана увеличило содержание ЭГКГ в крови при помощи фактора 1.5, близкого к ЭГКГ [[133](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B133-marinedrugs-13-02158)]. Кроме прочего, сообщается о нанохемопревенции инкапсуляции отрицательно заряженного эпигаллокатехин-3-галлата и биоактивных пептидов/хитозановых наночастиц в целях улучшения биодоступности средства [[134](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B134-marinedrugs-13-02158)].

М.В. Танг и ученые из его команды [[135](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B135-marinedrugs-13-02158)] полагают, что наночастицы хитозана с положительным поверхностным зарядом могут временно открывать зазоры в плотных соединениях эпителиальных раковых клеток толстой кишки человека и, как следствие, улучшать транспортировку чайных катехинов в парацеллюлярном пространстве. Ученые подготовили наночастицы, состоящие из хитозана и пищевого полипептида, полимеров (γ-глютаминовая кислота или γ-ПГК) для доставки катехинов, и наглядно продемонстрировали, что хитозановые/ γ-ПГК могут выступать в качестве эффективного носителя для оральной доставки чайных катехинов с высокой антиоксидантной активностью.

Необходимо принять во внимание [[136](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B136-marinedrugs-13-02158), [137](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B137-marinedrugs-13-02158)], что, по сравнению с легкорастворимыми полимерами, наночастицы подготовлены посредством ионного желеобразования хитозана, и его квантеризованные производные могут оказывать гораздо меньшее воздействие в процессе снижения трансэпителиального электрического сопротивления путем открытия зазоров в плотных соединениях и на пропускающую способность клеточных уровней в эпителиальных раковых клетках толстой кишки, поскольку количество положительных зарядов на поверхности наночастиц снижено. Однако различий в пропускающей способности между хитозановым препаратом и хитозановыми наночастицами в исследовании эпителия верхних дыхательных путей не обнаружено [[138](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B138-marinedrugs-13-02158)].

Хитозановая оболочка предотвращает агрегацию альбумина бычьей сыворотки (BSA) и наночастиц ЭГКГ при кислотности 4.5–5.0 и может также улучшить всасывание ЭГКГ [[139](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B139-marinedrugs-13-02158)]. Хитозановая оболочка была использована для отрицательно заряженного эпигаллокатехин-3-галлатовых инкапсулированных наноструктурированных липидных носителей [[140](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B140-marinedrugs-13-02158), [141](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B141-marinedrugs-13-02158)]. ЭГКГ был инкапсулирован в нанолипозомы с хитозановой оболочкой, и сейчас, в связи с этим, в области профилактики и даже лечения рака груди ожидается настоящий прорыв [[127](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B127-marinedrugs-13-02158)]. В ходе подготовки наночастиц ЭГКГ с оболочкой из хитозана в соединении с фолатом, применялся метод ионного желеобразования с участием гидрохлорида хитозана и карбоксиметил-хитозана, модифицированного фолиевой кислотой, в качестве носителей катехина ЭГКГ [[142](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B142-marinedrugs-13-02158)]. Оказывая воздействие на целый ряд сигнальных путей, включая пути JAK/STAT, MAPK, PI3K/AKT, Wnt и Notch, ЭГКГ таким образом блокирует онкогенезис [[143](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B143-marinedrugs-13-02158)].

Микрокапсулы хитозана/поли (по­лилак­тид­гли­голи­да PLGA) были изготовлены при помощи метода двойной эмульсии (вода/масло/вода); нутрицевтический ресвератрол был инкапсулирован в микрокапсулы [[144](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B144-marinedrugs-13-02158)].

## 8. Нейродегенеративные заболевания

Ученые прогнозируют, что количество случаев заболевания болезнью Альцгеймера каждые 20 лет будет увеличивать вдвое и к 2030 достигнет цифры в 66 миллионов, а в 2050 – превысит порог в 115 миллионов [[145](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B145-marinedrugs-13-02158)].

Причиной заболевания Альцгеймера считается хроническая воспалительная реакция, вызванная цитокинами Aβ и IL-1β. Полифенол ЭГКГ напрямую связан с большим количеством белков, причастных к возникновению нарушений формирования структуры белка, и угнетает процесс их фибриллизации [[146](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B146-marinedrugs-13-02158)]. Водорастворимый хитозан обладает способностью угнетать образование провоспалительных цитокинов в клетках глиальной опухоли, активируемых цитокинами Aβ и IL-1β, а также может снижать риски и откладывать по времени возникновение патологических изменений, вызванных заболеванием Альцгеймера [[147](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B147-marinedrugs-13-02158)].

Исследования также были посвящены влиянию олигосахаридов хитозана на образование оксида азота в микроглиальных клетках линии N9 под воздействием ЛПС [[148](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B148-marinedrugs-13-02158)]. Предварительный курс лечения, содержащий олигосахариды хитозана, вследствие подавления экспрессии индуцибельных синтаз оксида азота в активированных микроглиальных клетках, может привести к угнетению образования оксида азота. Также олигосахариды хитозана подавляют фосфориляцию сигнальных путей p38 MAPK и ERK1/2, вызванную активностью ЛПС. Предварительное лечение на основе олигосахаридов хитозана также может привести к угнетению активации как ядерного фактора NF-κB, так и белка-активатора-1 (AP-1). Воздействие, которое олигосахариды хитозана могут оказать на развитие болезни Альцгеймера, проиллюстрировано Схемой 3.

**Схема 3.** Воздействие олигосахаридов хитозана на развитие болезни Альцгеймера.



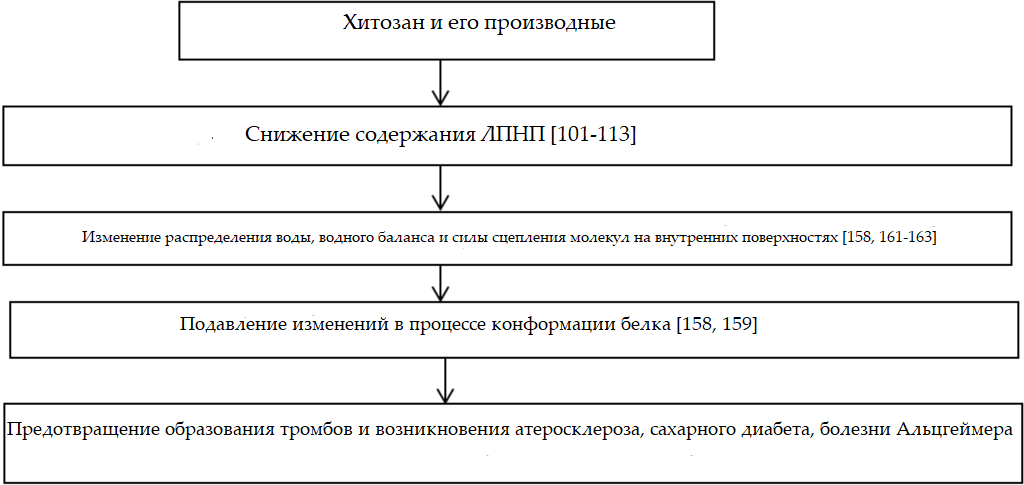
## 9. Конформация белка и конформационные болезни

Возрастные заболевания, в том числе сахарный диабет, катаракта, болезнь Альцгеймера, деменция, атеросклероз, возникают вследствие нарушений в процессе конформации белка и, помимо прочего, классифицируются как конформационные болезни. Окисление или гликирование белков приводит к развертыванию белков с последующей адгезией несвернутых белков к стенкам артерий, сопровождающейся повышением артериальной ригидности и воспалительным процессом в сосудах и атеросклерозом [[149](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B149-marinedrugs-13-02158), [150](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B150-marinedrugs-13-02158), [151](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B151-marinedrugs-13-02158), [152](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B152-marinedrugs-13-02158), [153](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B153-marinedrugs-13-02158), [154](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B154-marinedrugs-13-02158)]. Атеросклеротические бляшки содержат окисленные ЛПНП, которые обладают амилоидными свойствами [[155](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B155-marinedrugs-13-02158)] и запускают активацию тромбоцитов [[151](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B151-marinedrugs-13-02158)]. Неправильно свернутые белки поддерживают активацию тромбоцитов и их агрегацию, что приводит к возникновению конформационных заболеваний [[156](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B156-marinedrugs-13-02158), [157](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B157-marinedrugs-13-02158)].

На изменения в процессе конформации белка также может повлиять наличие воды в липидно-белковой поверхности мембран белка. Как известно, холестерин приводит к снижению содержания воды в двойном липидном слое. В результате изменений степени гидратации могут возникнуть нарушения конформации белка [[158](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B158-marinedrugs-13-02158)]. Хитозан препятствует образованию карбониловых и гидропероксидных групп в сывороточном альбумине, подверженном воздействию перекисных радикалов, и угнетает конформационные изменения в белках, в оценке которых участвуют такие показатели, как спектр поглощения и собственная флуоресценция [[159](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B159-marinedrugs-13-02158)].

Природные свойства белков могут нарушаться под воздействием различных стрессов. В целях минимизации повреждений и улучшения стабильности протеинов применяется целый ряд вспомогательных веществ [[160](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B160-marinedrugs-13-02158)]. Итак, потенциальный механизм влияния олигосахаридов хитозана на развитие конформационных заболеваний может быть связан с их способностью предотвращать конформационные изменения в белках. Обусловленное возрастными изменениями обезвоживание тканей [[161](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B161-marinedrugs-13-02158)] может привести к изменениям в конформации белков. Потенциальное воздействие хитозана на развитие заболеваний, связанных с изменениями конформации белка, проиллюстрировано Схемой 4. Очевидно, этот аспект нуждается в дальнейшем изучении.

**Схема 4.** Потенциальное воздействие хитозана на содержание ЛПНП, водный баланс, конформацию белка и развитие конформационных болезней.



В то же время, исследования показали, что присутствие хитозана может стать причиной изменений в перемещении и распределении воды в таких пищевых продуктах, как хлеб [[162](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B162-marinedrugs-13-02158)], а также повлиять на взаимодействие и распределение воды между глютеном и крахмалом. Помимо этого, хитозан может предотвратить адгезию тромбоцитов к имплантам в случае, если молекулы воды прочно прикрепляются к макромолекулам хитозана, однако, в случае, если к поверхности хитозановой оболочки молекулы не прикреплены или прикреплены непрочно, адгезия тромбоцитов не предотвращается [[163](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B163-marinedrugs-13-02158)]. В обоих случаях взаимодействие с белками обусловлено силой сцепления молекул воды с макромолекулами хитозана.

## 10. Продукты с содержанием хитозана

Было бы прекрасно, если бы добавки для укрепления здоровья на постоянной основе входили в рацион обычного человека, чтобы в пожилом возрасте людям не приходилось кардинально менять свое питание. Таким образом, наиболее распространенными вариантами функционального питания могли бы стать хлеб и молочные продукты, обогащенные хитозаном.

#### *10.1. Хлеб, содержащий хитозан и его производные*

В своем обзоре профессор Х.К. Но и соавторы рассматривают исследования, опубликованные до 2007 года, в которых сообщается, что покрытие хлеба пленкой из хитозана [[165](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B165-marinedrugs-13-02158), [166](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B166-marinedrugs-13-02158)] и олигосахаридов хитозана [[167](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B167-marinedrugs-13-02158)] продлевает срок его хранения.

Увеличение срока хранения хлеба объясняется тем, что благодаря замедлению ретроградации крахмала рост микробов угнетается. В целях увеличения срока хранения хлеба, молекулы хитозана с б*о*льшим весом (30 и 120 кДа) считаются более эффективными, нежели молекулы с более низким весом (1 и 5 кДа).

К концу исследования было выявлено, что в крови у пациентов, на протяжении 12 недель употребляющих в пищу хлеб, обогащенный хитозаном, наблюдалось снижение среднего уровня ЛПНП и значительное повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [[101](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B101-marinedrugs-13-02158)].

В то же время было отмечено, что из-за хитозана хлеб черствеет быстрее [[162](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B162-marinedrugs-13-02158)]. Однако по сравнению с хитозаном с молекулами среднего веса, олигосахариды хитозана и хитозан с более низким молекулярным весом гораздо в меньшей степени способствуют быстрому зачерствению хлеба [[170](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B170-marinedrugs-13-02158)].

Удельный объем белого хлеба и хлеба, обогащенного протеином, может повышаться за счет добавления микрокристаллического хитина [[171](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B171-marinedrugs-13-02158)]. Изучению свойств хлеба, содержащего хитозан, был посвящён ряд научных публикаций [[172](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B172-marinedrugs-13-02158), [173](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B173-marinedrugs-13-02158), [174](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B174-marinedrugs-13-02158), [175](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B175-marinedrugs-13-02158), [176](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B176-marinedrugs-13-02158), [177](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B177-marinedrugs-13-02158)].

В Японии и Корее применение хитозана в качестве пищевой добавки было одобрено в 1995 и 1983 годах соответственно. В США решением Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств хитозан был официально признан безопасным [[154](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B154-marinedrugs-13-02158)], и, в связи с этим, успешно применяется в качестве пищевой добавки.

#### *10.2. Молочные продукты с содержанием хитозана и его производных*

Ряд научных публикаций посвящен изучению молочных продуктов с содержанием хитозана [[164](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B164-marinedrugs-13-02158), [178](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B178-marinedrugs-13-02158), [179](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B179-marinedrugs-13-02158), [180](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B180-marinedrugs-13-02158), [181](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B181-marinedrugs-13-02158), [182](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B182-marinedrugs-13-02158), [183](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B183-marinedrugs-13-02158), [184](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B184-marinedrugs-13-02158), [185](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B185-marinedrugs-13-02158), [186](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B186-marinedrugs-13-02158), [187](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B187-marinedrugs-13-02158), [188](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B188-marinedrugs-13-02158), [189](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B189-marinedrugs-13-02158), [190](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B190-marinedrugs-13-02158)]. Содержащиеся в мороженом микоинкапсулированные пробиотические бактерии, заключенные в хитозановую оболочку, демонстрируют гораздо более высокую выживаемость во время хранения, нежели обычные бактерии [[181](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B181-marinedrugs-13-02158)]. Сообщается, что олигосахариды хитозана обладают свойством подавлять ферментацию в сметане [[184](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B184-marinedrugs-13-02158)], а хитозан способен предотвращать скисание термостатного йогурта во время хранения в холодильнике [[185](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B185-marinedrugs-13-02158)]. Также, в результате повышения концентрации хитозана с высоким молекулярным весом, наблюдается повышение вязкости сметаны, а сниженная концентрация олигосахаридов, в свою очередь, ведет к аномальному снижению вязкости [[184](http://www.mdpi.com/1660-3397/13/4/2158/htm#B184-marinedrugs-13-02158)].

**Выводы и направления дальнейших исследований**

Хитозан и олигосахариды хитозана, благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным, противодиабетическим и противораковым свойствам, вызывают огромный интерес в связи с возможностью применения при профилактике и лечении возрастных расстройств и заболеваний, а также для снижения рисков и отсрочки их возникновения. Способность хитозана снижать уровень холестерина уменьшает риск возникновения атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с возрастными изменениями. Хитозан обладает свойством снижать уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, предотвращать окислительные процессы, менять распределение молекул воды во внутренних поверхностях, а также оказывать воздействие на конформацию белковых молекул. Это означает, что хитозан может быть использован для борьбы с заболеваниями, связанными с изменениями конформации белка, которые в свою очередь часто наблюдаются у людей преклонного возраста. Мукоадгезивные свойства хитозана могут найти применение в наномедицине в целях улучшения эффективности биологически активных добавок и систем доставки лекарственных средств. Много перспектив открывается также при рассмотрении работы хитозана и олигосахаридов хитозана в сочетании с полифенольными антиоксидантами. Олигосахариды хитозана подавляют активацию ядерного фактора каппа-В (NF-κB) и его транслокацию из цитоплазмы в ядро – процессы, с которыми связаны определенные возрастные заболевания.

Развитие новых производных таких олигосахаридов хитозана в соединении с серной кислотой, карбоновой кислотой и фенокислотой, их применение в новейших нанопартикулированных лекарственных формах, биологически активных добавках и продуктах функционального питания, может значительно способствовать увеличению биодоступности и стабильности биоактивных компонентов. В сфере наномедицины новые возможности применения могут обнаружить мукоадгезивные пленки, в которых содержатся наночастицы, покрытые хитозановой оболочкой. Очевидно, что в вопросах профилактики и борьбы с возрастными заболеваниями, наука в будущем сможет прийти к принципиально новым решениям.