

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №9

*2011 йилдан чиқа бошлаган*

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**АХВОРОТНОМАСИ**



**ВЕСТНИК**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК: 547.99:[612.352.122+616.153.915]-08

## ПРОИЗВОДНЫЕ ХИТОЗАНА В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Рашидова С.Ш., Галиева З.И., Иноятова Ф.Х., Милушева Р.Ю.

## ХИТОЗАН ХОСИЛАЛАРИНИ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ВА ГИПЕРЛИПИДЕМИЯНИ БАРТАРАФ ЭТИШДАГИ АҲАМИЯТИ

Rashidova S.Sh., Galieva Z.I., Inoyatova F.X., Milusheva R.Yu.

## CHITOSAN DERIVATIVES IN THE CORRECTION OF HYPERGLYCEMIA AND HYPERLIPIDEMIA

Rashidova S.Sh., Galieva Z.I., Inoyatova F.Kh., Milusheva R.Yu.

Ташкентская медицинская академия

Мақолада турли хилдаги хитозаннинг фармакологик хусусиятлари тўғрисида янги илмий маълумотлар келтирилган. Хитозан биологик мос келувчи, токсик хусусиятга эга бўлмаган, биологик парчаланувчи полимер бўлиб, тиббиёт ва биофармацевтика катта аҳамиятга эгадир. Экспериментал ва клиник тадқиқотлар хитозан ва унинг хосилаларини гипогликемик, гиполлипидемик ва гипохолестеринемик таъсири кўп омилли бўлиб, унинг молекуляр массасига бевосита боғлиқдир. Бу хусусиятларини фармакологик препаратлар ишлаб чиқишда эътиборга олиш зарур.

**Калит сўзлар:** хитозан, хитозан хосилалари, хитозан хоссалари: гипогликемик, гиполлипидемик ва гипохолестеринемик таъсири.

The review presents new scientific information about the pharmacological properties of various types of chitosan. Chitosan is a biocompatible, non-toxic, biodegradable polymer with great potential in medicine and biopharmaceuticals. Experimental and clinical studies have shown that hypoglycemic, hypolipidemic and hypocholesterolemic effects of chitosan and its derivatives are multifactorial and depend on molecular weight, which must be taken into account when creating pharmacological agents.

**Keywords:** chitosan, chitosan derivatives, properties of chitosan: hypoglycemic, hypolipidemic and hypocholesterolemic effects.

Одной из основных задач современной науки является создание новых веществ, которые были бы не токсичны, биоразлагаемы, имели бы низкую себестоимость и хорошо перерабатывались. Поскольку синтетические продукты и продукты нефтепереработки токсичны, а в ряде стран имеются проблемы с сырьем, все больше внимание ученых обращается к природным материалам и биологическим полимерам. Одним из таких биологических полимеров является хитозан.

Хитозан, продукт щелочного деацетилирования хитина, получаемый из панциря морских ракообразных и ряда водорослей, наружного скелета насекомых и паукообразных, а также из биомассы грибов [3]. Физико-химические свойства зависят от источника получения и сезонных влияний. Хитозан, полученный из хитина морских обитателей,

имеет молекулярную массу от средней до высокой и степень ацетилирования ниже 50%, тогда как хитозан, полученный из хитина наземных обитателей, имеет молекулярную массу в значении от средней до низкой, а степень ацетилирования ниже 25%. Поскольку основным источником хитозана, применяемым в биомедицинских и народно-хозяйственных целях, является хитозан, полученный из морских обитателей, то его физико-химические характеристики меняются от мест добычи и сезонных изменений, тогда как хитозан, полученный из наземных организмов, имеет стабильные характеристики.

Хитозан состоит из трех реакционных групп: одной аминогруппы и двух гидроксильных в каждом гликозидном остатке, и важна именно аминогруппа, так как именно она отвечает за катионную

природухитозана, его физико-химические характеристики и чувствительность к изменению pH среды [3, 12]. Растворимость хитозана зависит от аминогрупп, протонированных при более низком значении pH, и способен образовывать растворимые катионные полисахариды. При увеличении значения pH выше 6, хитозан становится не растворим. Кроме того, в кислой среде хитозан способен образовывать хеллаты с некоторыми ионами металлов.

Бионаноконструктивные соединения хитозана нашли широкое применение как в медицине, так и в фармацевтике. В результате исследований стало известно, что хитозан и его производные способны снижать высокий уровень глюкозы у мышей с диабетом [5, 12]. Механизм его гипогликемического эффекта связан регуляторной ролью основных путей поступления глюкозы в печень и мышцы. Эффективность хитозана и его производных зависит от размеров и молекулярной массы. По мнению ряда ученых хитоолигосахаридбигуанидингибирует апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и увеличивает выработку инсулина у крыс с диабетом [20]. В исследованиях Naveed M. et al. (2019), Yu S. Y. et al. (2017) показана экспрессия гена переносчика глюкозы 4 (GLUT4) у крыс с диабетом и повышением образования гликогена в печени [11, 19].

Хитозан как с высокой, так и с низкой молекулярной массой увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами, что, возможно, связано с увеличением транслокации гена переносчика глюкозы 4 и фосфорилированием  $\alpha$ -глюкозидазы у крыс с диабетом, вызванный стрептозоцином [16]. Он снижает активность фосфоенолпируваткарбоксихиназы, которая является ключевым ферментом глюконеогенеза и основным фактором регуляции гомеостаза глюкозы в печени. Введение хитозана крысам с диабетом способствовало повышению активности аденозинмонофосфатпротеинкиназы (АМПК) – важного фермента в регуляции энергетического обмена в клетке [9, 10]. Еще в одном исследовании было выявлено, что при введении 0,3% олигосахарида хитозана крысам с диабетом уровень глюкозы снизился на 19% [15]. Длительное потребление мышами с диабетом низкомолекулярных олигосахаридов хитозана в купе с высококалорийной диетой позволило значительно снизить уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина и  $\alpha$ -глюкозидазы [8]. Также было обнаружено, что у крыс получающих хитозан на фоне диеты с большим содержанием фруктозы, увеличивается уровень адипонектина, который усиливает чувствительность к инсулину и приводит к снижению уровня глюкозы [14]. Ряд ученых рассматривают лечение диабета с помощью глюкагоноподобного пептида 1 и его миметиков, например, экзендина 4, секрецию которых можно увеличить с помощью хитозана [6].

Изучение влияния хитозана с высокой и низкой молекулярной массой на уровень холестерина вы-

явило что, хитозан с большей молекулярной массой значительно снижает гипергликемию и содержание общего холестерина в плазме у крыс с диабетом. Но такие биохимические показатели сыворотки крови, как уровень глюкозы и триацилглицеридов улучшаются при потреблении хитозана низкой молекулярной массой. Кроме того, хитозан взаимодействуя в просвете кишечника с желчными кислотами, может поддерживать гомеостаз липидов, влияя на их поглощение и выведение [18]. Ряд исследований подтвердили значимость хитозана в путях метаболизма липидов в печени, который активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, а он является главным регулятором нескольких основных генов, которые участвуют в гомеостазе липидов. Молекулы цитохрома P450 и альдегидоксидаза, которые участвуют в расщеплении жирных кислот, увеличивают свою активность при добавлении хитозана крысам с высокожировой диетой [4, 17]. АМПК является одним из основных ферментов, контролирующих метаболизм липидов в тканях-мишенях и регулятором энергетического гомеостаза. Добавление хитозана крысам, получавших высококалорийную диету, улучшает фосфорилирование АМПК и снижает липогенную экспрессию генов и белка в печени [13]. Хитозан значительно снижает задержку липидов в печени и адипоцитах и резистентность к инсулину у крыс [7].

В исследованиях Иноятовой Ф.Х., Милушевой Р.Ю., Кутликовой Г. (2016-2018 гг.) была показана эффективность хитозана и, особенно его сульфатированной формы, в снижении риска развития атерогенеза, что подтверждалось низкими значениями общего холестерина и холестерина в липопротеинах очень низкой и низкой плотности у крыс с гиперхолестеринемией [1, 2]. По мнению авторов, они подавляли высокий уровень эндотелина-1, гомоцистеина и СРБ, повышали активность eNOS и содержание оксида азота, что совпадало с его выраженным гиполлипидемическим свойствами. Препарат сульфопарин при однократном и многократном внутрижелудочном введении можно отнести малотоксичным, не обладающим кумулятивным, кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действием, он не оказывал отрицательного эмбриотоксического и тератогенного эффекта, не влиял на репродуктивную функцию экспериментальных животных [1].

Таким образом, гипогликемический, гиполлипидемический и гипохолестеринемический эффекты хитозана и его производных многофакторны и зависят от молекулярной массы, что необходимо учитывать при создании фармакологических средств.

#### Литература:

1. Кутликова Г.М. Экспериментал атеросклерозда хитозанниқўллаш имкониятлари// Автореф. дисс.... PhD.-Ташкент, 2018.- 40с.

2. Кутликова Г.М. The influence of sulfaparine on indicator of nitric oxide system at experimental hypercholesterolemia // Журнал European science review. – Vienna, 2016. - № 1-2. - С. 71-73.
3. Милушева Р.Ю., Рашидова С.Ш., Хитин, хитозан Vomboxтоғи и наносистемы на их основе. МВиС-СОРУзим. Мирзо Улугбека, НИЦХимии физики полимеров. Ташкент: Фан, 2016. - 248с.
4. Beedham, C., Aldehyde oxidase; new approaches to old problems. *Xenobiotica*, 2019.
5. Constantin, S.M., F.G. Lupascu, M. Apotrosoaei, A. C. Ousa, I.M. Vasincu, L.G. Confederat, G. Dimitriu, C.E. Lupusoru, S. Routier, and F. Burrone, Antidiabetic effects and safety profile of chitosan delivery systems loaded with new xanthine-thiazolidine-4-on derivatives: in vivo studies. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020 60: p. 102091.
6. Hamilton, A., S. Patterson, D. Porter, V.A. Gault, and C. Holscher, Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. *J. Neurosci. Res*, 2011. 89(4): p. 481-489
7. Hsieh, Y.-L., H.-T. Yao, R.-S. Cheng, and M.T. Chiang, Chitosan reduces pla: adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats. *J Med Food*, 2012. 15(5): p. 453-460.
8. Lupascu, F.G., I. Avram, L. Confederat, S.M. Constantin, C.I. Stan, E. Lupusoru, A. Sava, and L. Profire, Biological evaluation of chitosan-antidiabetic drug formulations for the treatment of diabetes mellitus. *Farmacia*, 2017. 65(4): p. 508-514.
9. Mohamed, A.A.-R., S.I. Khater, A.H. Arisha, M.M. Metwally, G. Mostafa-Hedeab, and E.S. El-Shetry, Chitosan-stabilized selenium nanoparticles alleviate cardio-hepatic damage in type 2 diabetes mellitus model via regulation of caspase, Bax/Bcl-2, and Fas/FasL-pathway. *Gene*, 2021. 768: p. 145288.
10. Morgunova, G.V. and A.A. Klebanov, Age-related AMP-activated protein kinase alterations: From cellular energetics to longevity. *Cell Biochem. Funct*, 2019. 37(3): p. 169-176.
11. Naveed, M., L. Phil, M. Sohail, M. Hasnat, M.M.F.A. Baig, A.U. Ihsan, M. Shumzaid, M.U. Kakar, T.M. Khan, and M. Akbar, Chitosan oligosaccharide (COS): An overview. *Int. J. Biol. Macromol*, 2019. 129: p. 827-843
12. Please cite this article as: S.I. Othman, A.M. Alturki, G.M. Abu-Taweel, et al., Chitosan: for biomedical applications, promising antidiabetic drug delivery system, and new diabetes mellitus treatment based on stem cell, *International Journal of Biologic Macromolecules* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.202108.15>
13. Pinkosky, S.L., J.W. Scott, E.M. Desjardins, B.K. Smith, E.A. Day, R.J. Ford, C.G. Langendorf, N.X. Ling, T.L. Nero, and K. Loh, Long-chain fatty acyl-CoA esters regulate metabolism via allosteric control of AMPK 61 isoforms. *Nat. metab*, 2020. 2(9): p. 873-881.
14. Qinna, N.A., F.T. Akayleh, M.M. Al Remawi, B.S. Kamora, r. Taha, and A.A. Badwan, Evaluation of a functional food preparation based on chitosan as a meal replacement diet. *J Funct Foods*, 2013. 5(3): p. 1125-1134.
15. Teodoro, J.S., A.P. Gomes, A. T. Varela, F.V. Duarte, A.P. Rolo, and C.M. Palmeira, Hepatic and skeletal muscle mitochondrial toxicity of chitosan oligosaccharides of normal and diabetic rats. *Toxicol. Mech. Methods*, 2016. 26(9): p. 650-657.
16. Venkatesan, M., V. Arumugam, R. Ayyasamy, Ramachandran, S. Namasivayam, U. Sundaresan, A. Govindadju, and R. Saravanan, Role of marine polysaccharides in treatment of metabolic disorders, in *Enzymatic Technologies for Marine Polysaccharides*. 2019, CRC Press. p. 335-354.
17. Xue, Y., C. Guo, F. Hu, W. Zhu, and S. Mao, PAR4/RXR $\alpha$  signalling regulates the fate of hepatic non-esterified fatty acids in a sheep model of maternal undernutrition. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020. 1865(2): p. 158548.
18. Yan, C., C. Zhang, X. Cao, B. Feng, and X. Li, Intestinal population in host with metabolic syndrome during administration of chitosan and its derivatives. *Molecules*, 2020. 25(24): D. 5857.
19. Yu, S.Y., Y.I. Kwon, C. Lee, E. Apostolidis, and Y.C. Kim, Antidiabetic effect of chitosan oligosaccharide (GO2KA1) is mediated via inhibition of intestinal  $\alpha$ -glucosidase and glucose transporters and PPAR $\gamma$  expression. *Biofactors*, 2017. 43(1): p. 90-99.
20. Zou, Y., Y. Wang, S. Zhang, Y. Wu, and X. Liu, Chitosan oligosaccharide Biguanide Repairs Islet B-Cell Dysfunction by Activating the IRS-1/PI3K/Akt Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Rats. *Adv. Ther*, 2019. 2(5): p. 1800136

#### ПРОИЗВОДНЫЕ ХИТОЗАНА В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Рашидова С.Ш., Галиева З.И., Иноятова Ф.Х., Милушева Р.Ю.

*В обзоре представлены новые научные сведения о фармакологических свойствах различных видов хитозана. Хитозан является биосовместимым, нетоксичным, биоразлагаемым полимером, обладающим огромным потенциалом в медицине и биофармацевтике. Экспериментальные и клинические показали, что гипогликемический, гиполлипидемический и гипохолестеринемический эффекты хитозана и его производных многофакторны и зависят от молекулярной массы, что необходимо учитывать при создании фармакологических средств.*

**Ключевые слова:** хитозан, производные хитозана, свойства хитозана: гипогликемический, гиполлипидемический и гипохолестеринемические эффекты.

2. Кутликова Г.М. The influence of sulfaporphine on indicators of nitric oxide system at experimental-hypercholesterolemia // Журнал European science review. – Vienna, 2016. - № 1-2. - С. 71-73.

3. Милушева Р.Ю., Рашидова С.Ш., Хитин, хитохан Vomboxtopri и наносистемы на их основе. МВиСОРУзим. Мирзо Улугбека, НИЦХимии и физики полимеров. Ташкент: Фан, 2016. - 248с.

4. Beedham, C., Aldehyde oxidase; new approaches to old problems. Xenobiotica, 2019.

5. Constantin, S.M., F.G. Lupascu, M. Apotrosoaei, A'. COUSA, I.M. Vasincu, L.G. Confederat, G. Dimitriu, C.E. Lupusoru, S. Routier, and F. Burron, Antidiabetic effects and safety profile of chitosan delivery systems loaded with new xanthine-thiazolidine-4-on derivatives: in vivo studies. J Drug Deliv Sci Technol 2020 60: p. 102091.

6. Hamilton, A., S. Patterson, D. Porter, V.A. Gault, and C. Holscher, Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. J. Neurosci. Res, 2011. 89(4): p. 481-489

7. Hsieh, Y.-L., H.-T. Yao, R.-S. Cheng, and M.T. Chiang, Chitosan reduces pla: adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats. J Med Food, 2012. 15(5): p. 453-460.

8. Lupascu, F.G., I. Avram, L. Confederat, S.M. Constantin, C.I. Stan, E. Lupusoru, A. Sava, and L. Profire, Biological evaluation of chitosan-antidiabetic drug formulations for the treatment of diabetes mellitus. Farmacia, 2017. 65(4): p. 508-514.

9. Mohamed, A.A.-R., S.I. Khater, A.H. Arisha, M.M. Metwally, G. Mostafa-Hedeab, and E.S. El-Shetry, Chitosan-stabilized selenium nanoparticles alleviate cardio-hepatic damage in type 2 diabetes mellitus model via regulation of caspase, Bax/Bcl-2, and Fas/FasL pathway. Gene, 2021. 768: p. 145288.

10. Morgunova, G.V. and A.A. Klebanov, Age-related AMP-activated protein kinase alterations: From cellular energetics to longevity. Cell Biochem. Funct, 2019. 37(3): p. 169-176.

11. Naveed, M., L. Phil, M. Sohail, M. Hasnat, M.M.F.A. Baig, A.U. Ihsan, M. Shumzaid, M.U. Kakar, T.M. Khan, and M. Akbar, Chitosan oligosaccharide (COS): An overview. Int. J. Biol. Macromol, 2019. 129: p. 827-843

12. Please cite this article as: S.I. Othman, A.M. Alturki, G.M. Abu-Taweel, et al., Chitosan: for biomedical applications, promising antidiabetic drug delivery system, and new diabetes mellitus treatment based on stem cell, International Journal of Biologic Macromolecules (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.202108.15>

13. Pinkosky, S.L., J.W. Scott, E.M. Desjardins, B.K. Smith, E.A. Day, R.J. Ford, C.G. Langendorf, N.X. Ling, T.L. Nero, and K. Loh, Long-chain fatty acyl-CoA esters regulate metabolism via allosteric control of AMPK 61 isoforms. Nat. metab, 2020. 2(9): p. 873-881.

14. Qinna, N.A., F.T. Akayleh, M.M. Al Remawi, B.S. Kamora, r. Taha, and A.A. Badwan, Evaluation of a functional food preparation based on chitosan as a meal replacement diet. J Funct Foods, 2013. 5(3): p. 1125-1134.

15. Teodoro, J.S., A.P. Gomes, A. T. Varela, F.V. Duarte, A.P. Rolo, and C.M. Palmeira, Hepatic and skeletal muscle mitochondrial toxicity of chitosan oligosaccharides of normal and diabetic rats. Toxicol. Mech. Methods, 2016. 26(9): p. 650-657.

16. Venkatesan, M., V. Arumugam, R. Ayyasamy, K. Ramachandran, S. Namasivayam, U. Sundaresan, A. Govindadju, and R. Saravanan, Role of marine polysaccharides in treatment of metabolic disorders, in Enzymatic Technologies for Marine Polysaccharides. 2019, CRC Press. p. 335-354.

17. Xue, Y., C. Guo, F. Hu, W. Zhu, and S. Mao, PAR4/RXRα signaling regulates the fate of hepatic non-esterified fatty acids in a sheep model of maternal undernutrition. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020. 1865(2): p. 158548.

18. Yan, C., C. Zhang, X. Cao, B. Feng, and X. Li, Intestinal population in host with metabolic syndrome during administration of chitosan and its derivatives. Molecules, 2020. 25(24): D. 5857.

19. Yu, S.Y., Y.I. Kwon, C. Lee, E. Apostolidis, and Y.C. Kim, Antidiabetic effect of chitosan oligosaccharide (GO2KA1) is mediated via inhibition of intestinal alpha-glucosidase and glucose transporters and PPARγ expression. Biofactors, 2017. 43(1): p. 90-99.

20. Zou, Y., Y. Wang, S. Zhang, Y. Wu, and X. Liu, Chitosan oligosaccharide Biguanide Repairs Islet B-Cell Dysfunction by Activating the IRS-1/PI3K/Akt Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Rats. Adv. Ther, 2019. 2(5): p. 1800136

#### ПРОИЗВОДНЫЕ ХИТОЗАНА В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Рашидова С.Ш., Галиева З.И., Иноятова Ф.Х., Милушева Р.Ю.

*В обзоре представлены новые научные сведения о фармакологических свойствах различных видов хитозана. Хитозан является биосовместимым, нетоксичным, биоразлагаемым полимером, обладающим огромным потенциалом в медицине и биофармацевтике. Экспериментальные и клинические показали, что гипогликемический, гиполлипидемический и гипохолестеринемический эффекты хитозана и его производных многофакторны и зависят от молекулярной массы, что необходимо учитывать при создании фармакологических средств.*

**Ключевые слова:** хитозан, производные хитозана, свойства хитозана: гипогликемический, гиполлипидемический и гипохолестеринемические эффекты.

