

ХИТОЗАН И ЕГО МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФОРМЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ. ОБЗОР

Э.А. Агоева, С.Ю. Хаширова

Элеонора Анатольевна Агоева (ORCID 0009-0000-3832-034X)*, Светлана Юрьевна Хаширова (ORCID 0000-0002-7210-1252)

Институт химии и биологии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, ул. Чернышевского 173, Нальчик, Российская Федерация, 360004

E-mail: eleonora_agoeva@mail.ru*, sveta_daova@mail.ru

В настоящее время серьезный интерес исследователей вызывают макромолекулярные материалы, производимые из возобновляемого сырья. Одними из наиболее распространенных источников природного возобновляемого сырья являются полисахариды, к классу которых относятся целлюлоза и хитозан, получаемый из хитина. Использование хитозана, природного полимера, в последнее время возросло из-за его противомикробных и противогрибковых свойств, нулевой токсичности, биосовместимости и способности образовывать биопленки и гидрогели. Области применения хитозана включают биомедицину, фармацевтику, технологии очистки воды, а также производство биоматериалов, средств по уходу за волосами и кожей. Однако применение хитозана ограничено из-за сложности модификации его структуры и плохой растворимости в воде. Функционализацию структуры хитозана с помощью химических модификаций проводят по направлениям: - N-замещение, O-замещение (с защитой реакционных центров хитозана или без нее) и сшивание с другими соединениями. Данные химические модификации позволяют улучшить физико-химические свойства хитозана. В настоящем обзоре рассмотрены структура, способы получения, физико-химические свойства, пути химической модификации и области применения хитозана. Дан анализ индивидуальных свойств хитозана, позволяющих создавать инновационные материалы с особыми характеристиками, раскрывающими адаптивность и биоценность хитозана. Отдельное внимание уделено способам модификации хитозана различными методами и функциональными компонентами, которые позволяют варьировать его качественные, количественные и биологические характеристики. Обсуждены подходы к получению и свойства гуанидинсодержащих композиционных материалов на основе хитозана, а также возможные области их применения.

Ключевые слова: хитозан, биополимер, полисахарид, модификация, гуанидин, функциональные нанокompозиты

CHITOSAN AND ITS MODIFIED FORMS: PREPARATION, PROPERTIES, APPLICATION. REVIEW

E.A. Agoeva, S.Yu. Khashirova

Eleonora A. Agoeva (ORCID 0009-0000-3832-034X)*, Svetlana Yu. Khashirova (ORCID 0000-0002-7210-1252)

Institute of Chemistry and Biology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Chernyshevsky st., 173, Nalchik, 360004, Russia

E-mail: eleonora_agoeva@mail.ru*, sveta_daova@mail.ru

Over the past decades, increased interest has been shown to macromolecular materials, the raw materials of which are renewable resources. In this context, polysaccharides are a common, biodegradable and inexpensive natural resource. So one of the most common polysaccharides after cellulose is chitosan, which is obtained from chitin. The use of chitosan, a natural polymer, has recently increased due to its antimicrobial and antifungal properties, zero toxicity, biocompatibility, and ability to form biofilms and hydrogels. Applications and research areas include biomedicine, pharmaceuticals, biomaterials, water purification, and hair and skin care products. However, the use of chitosan is limited due to the complexity of modifying its structure and poor solubility in water. Among the main chemical modifications for the functionalization of the chitosan structure are N-substitution, O-substitution (with or without protection of chitosan reaction centers) and crosslinking with other compounds. These chemical modifications make it possible to improve its chemical and physical properties. Taking into account the current importance of using chitosan with chemical modification, this review examines the structure, production methods, physico-chemical properties, ways of chemical modification and application of chitosan, as well as the individual properties of chitosan, which make it possible to create innovative new materials with special characteristics revealing its adaptability and bio-value. Special attention is paid to the methods of modification of chitosan by various methods and functional components, which allow varying its qualitative, quantitative and biological characteristics. Approaches to the production of guanidine-containing chitosan and the properties of such composite materials, as well as a wide range of applications, are discussed.

Keywords: chitosan, biopolymer, polysaccharide, modification, guanidine, functional nanocomposites

Для цитирования:

Агоева Э.А., Хаширова С.Ю. Хитозан и его модифицированные формы: получение, свойства, применение. Обзор. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2025. Т. 68. Вып. 3. С. 6–19. DOI: 10.6060/ivkkt.20256803.7083.

For citation:

Agoeva E.A., Khashirova S.Yu. Chitosan and its modified forms: preparation, properties, application. Review. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 3. P. 6–19. DOI: 10.6060/ivkkt.20256803.7083.

ВВЕДЕНИЕ

Хитозан – природный полисахарид, являясь по распространенности на Земле вторым биополимером после целлюлозы, занял главенствующую роль в научно-исследовательских разработках ученых всего мира, благодаря биоразлагаемости, биосовместимости и отсутствию токсичности.

За последние несколько десятилетий существенным образом интенсифицированы исследования свойств хитозана и разработка способов его химической модификации. Результатом этих исследований стали успешные разработки новых биоматериалов и рекомендации по их использованию в биомедицине, фармацевтике, очистке сточных вод, косметологии и других сферах. Химическая модификация хитозана открывает все новые пути для разработки новых производных с многообещающей биологической активностью и физико-химическими свойствами.

В настоящем обзоре рассмотрены пути получения и физико-химические свойства (раствори-

мость, молекулярная масса, степень деацетилирования, вязкость) хитозана, проведен анализ достижений и проблем в области синтеза модифицированных форм хитозана.

СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И ПОЛУЧЕНИЕ ХИТОЗАНА

Хитозан является продуктом переработки хитина. Хитин ($C_8H_{13}O_5$)_n, – это гомополисахарид, состоящий из повторяющихся звеньев (рис. 1) остатков N-ацетил-D-глюкозамина, которые удерживаются вместе β-(1-4) связью. Хитин является распространенным биополимером в природе и структурным компонентом панцирей ракообразных (крабов, креветок и омаров), экзоскелетов насекомых и моллюсков, а также клеточных стенок некоторых грибов. Хитин существует в природе в трех кристаллических формах: α-, β-и γ-хитин, для каждой из которых характерна своя степень гидратации, размер элементарной ячейки и количество хитиновых цепей в клетке. На сегодняшний день востребованной является кристаллическая форма α-хитина.

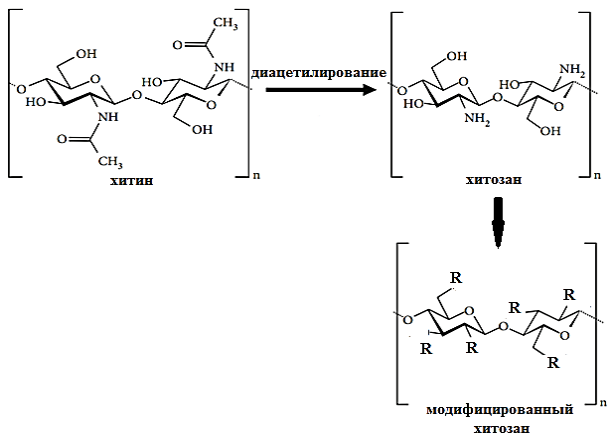


Рис. 1. Структура хитина, хитозана и модифицированного хитозана

Fig. 1. Structure of chitin, chitosan and modified chitosan

Хитозан ($C_{12}H_{22}O_8N_2$)_n является деацетилированным производным хитина, состоящим из 2-ацетамид-D-глюкозы и 2-амино-D-глюкозы соединенных 1,4-β гликозидной связью. Структура хитозана аналогична структуре целлюлозы, ($C_6H_{10}O_5$)_n, за исключением того, что хитозан имеет аминогруппу вместо гидроксильной группы в положении С-2. Как показано на рис. 1, хитозан содержит три основных типа реакционноспособных функциональных групп: амино/ацетамидную группу, а также первичные и вторичные гидроксильные группы в положениях С-2, С-3 и С-6, соответственно. Данная особенность в структуре хитозана позволяет проводить химическую модификацию его различными способами с введением различных реакционноспособных групп [1].

Хитозан – катионный полиэлектролит, положительный ионный заряд которого позволяет ему связываться с другими молекулами и ионами, обладающими отрицательным зарядом, например, с такими, как: белки, липиды, жиры и др. В работе [2] в результате моделирования определены фрагменты молекулы хитозана, несущие отрицательный заряд и способные к протонированию (рис. 2, 3).

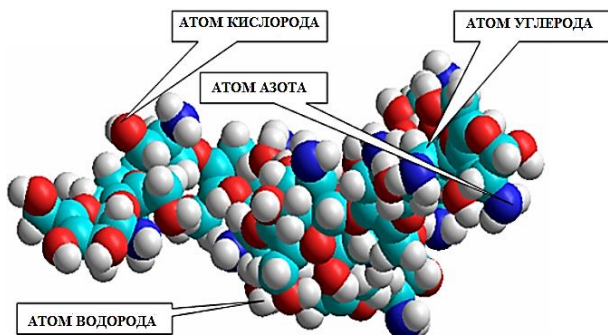


Рис. 2. Фрагмент молекулы хитозана
Fig. 2. Fragment of a chitosan molecule

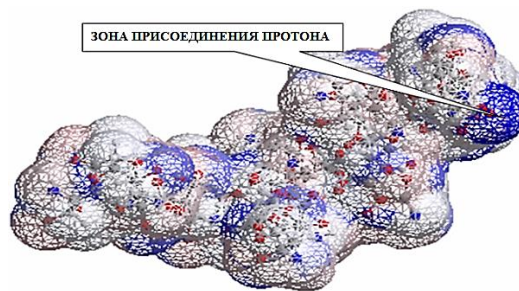


Рис. 3. Распределение потенциальной энергии на поверхности хитозана

Fig. 3. Distribution of potential energy on the chitosan surface

Положительный заряд полимеру придают ионизированные аминогруппы, благодаря которым по своим свойствам хитозан является нетоксичным, биоразлагаемым, не вызывающим аллергию, биологически активным, биосовместимым и обладающим хорошими адсорбционными свойствами биополимером. Эти свойства хитозана делают его привлекательным материалом для использования в различных областях, таких как медицина, биотехнология, сельское хозяйство, экология и др.

В промышленных масштабах хитозан получают из хитина, источниками которого являются панцири ракообразных, а также насекомые (пчела *Apis mellifera*, тутовый шелкопряд – *Bombux mori*, шмель – *Bombux terrestris* и др.), грибы (*Mucorales*, *Eomycota*, *Lentinus edodes*) и растения. Процесс получения хитозана из хитина ракообразных включает три стадии. Первая стадия - деминерализация – заключается в превращении нерастворимого карбоната кальция в растворимый хлорид кальция и проводится с использованием HCl, которая затем легко удаляется водой (рис. 4). Вторая стадия – депротеинизация – это процесс обработки хитина щелочью для удаления белка и других органических компонентов. И третья стадия - деацетилирование – это заключительный процесс превращения хитина в хитозан с использованием 40-50% нагретого раствора NaOH [3-12].



Рис. 4. Схема стадий деацетилирования хитина с образованием хитозана

Fig. 4. Diagram of the stages of chitin deacetylation to form chitosan

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХИТОЗАНА

Физико-химические свойства хитозана определяются многими факторами, основными среди которых являются температура процесса деацетилирования, концентрация щелочи и продолжительность экстракции. Изменение данных факторов приводит к варьированию характеристик полученного хитозана: молекулярной массы, степени деацетилирования и вязкости. Данные характеристики оказывают определяющее влияние на растворимость и другие свойства полученных в дальнейшем функциональных биополимеров [13].

Как известно, в зависимости от степени деацетилирования хитина хитозан содержит от 15% до 50% N-ацетил-D-глюкозаминовых единиц. Содержание азота (от 5% до 8%) в составе аминокрупп хитина и хитозана в дальнейшем позволяет варьировать качественный состав, механические и физические свойства полученных биополимеров [14-21]. Наличие же на каждом повторяющемся звене первичных и вторичных гидроксильных групп, аминокруппы на каждом деацетилированном звене, придает хитозану химическую реакционную способность [22-23]. В кислой среде аминокруппа хитозана протонируется, в результате чего хитозан переходит в растворимую форму. Однако, когда pH повышается до 6 или выше, хитозан теряет свой заряд и становится нерастворимым. Помимо pH на растворимость хитозана влияет его молекулярная масса, степень деацетилирования и температура. Аминокруппы молекулы хитозана имеют константу ионной диссоциации (pKa) 6,3-6,5. Более низкие значения pKa соответствуют катионной форме хитозана, а более высокие депротонированным формам [24-25]. Регулируя pH и соответственно растворимость, возможно получать большое многообразие форм хитозана от пленок до волокон [26].

Катионная природа хитозана в кислых средах обусловлена наличием аминокруппы в полимерной цепи. Таким образом, растворимость и степень вязкости в значительной степени зависят от степени деацетилирования, которая определяет, является ли полимер хитином или хитозаном. Степень деацетилирования выше 50% указывает на успешный переход хитина в хитозан.

Вязкость растворов хитозана зависит от степени его деацетилирования и молекулярной массы. Известно, что по мере увеличения степени деацетилирования и уменьшения молекулярной массы вязкость растворов хитозана увеличивается.

Этот показатель также чувствителен к размеру частиц и сроку хранения хитозана.

Молекулярная масса сильно влияет на свойства хитозана и в зависимости от диапазона делит его на: высокомолекулярный, среднемолекулярный и низкомолекулярный. По мере увеличения молекулярной массы хитозан становится более вязким и менее растворимым, что ограничивает область его применения. Учитывая лучшую растворимость и стабильность, низкомолекулярный хитозан предпочтителен для использования в биологических и промышленных целях [24-28].

ПУТИ ХИМИЧЕСКОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ХИТОЗАНА

Присутствие различных реакционноспособных функциональных групп в хитозане открывает большие возможности для макромолекулярного дизайна (рис. 5) и получения многочисленных модифицированных форм с ценными свойствами [14-23]. Химически функционализированные биополимеры хитозана обладают улучшенными характеристиками, например, биомедицинскими, позволяющими его использовать в области доставки лекарств и генов, антимикробной активности в отношении различных микробов, грибов и дрожжей [29-57].

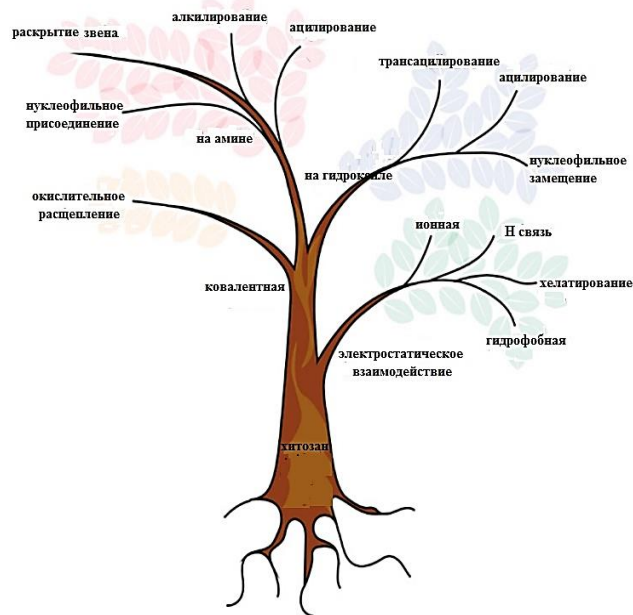


Рис. 5. Пути химической функционализации хитозана - электростатическое взаимодействие (зеленый), ковалентная функционализация на гидроксильной (синий) и аминной (красный) и окислительное расщепление основной цепи (оранжевый)

<https://ctj-isuct.ru/article/view/5754/3661>

Fig. 5. Ways of chemical functionalization of chitosan - electrostatic interaction (green), covalent functionalization on hydroxyl (blue) and amine (red) and oxidative cleavage of the main chain (orange) <https://ctj-isuct.ru/article/view/5754/3661>

Химическая функционализация хитозана проходит следующими способами: по amino- и гидроксидной группам, окислительное расщепление, а также используя нековалентные и комбинацию ковалентных и нековалентных модификаций с использованием различных дериватирующих объектов

I) Ацилирование по аминогруппе:

- 1.1 Ацилирование, приводящее к образованию амидных связей;
- 1.2 Фталоилирование;
- 1.3 Ацилирование, приводящее к образованию связей мочевины;
- 1.4 Алкилирование;
- 1.5 Отверстия в эпоксидном и азиридиновом кольцах;
- 1.6 1,2-нуклеофильное присоединение: образование имина;
- 1.7 1,4-Нуклеофильное присоединение.

II) Функционализация хитозана по гидроксилу:

- 2.1 Ацилирование, приводящее к образованию карбаматных связей;
 - 2.2 Ацилирование, приводящее к образованию сложноэфирных связей;
 - 2.3 Трансацетализация;
 - 2.4 Нуклеофильное замещение.
- III) Окислительное расщепление;*
IV) Нековалентные модификации:

- 4.1 Нековалентные конъюгаты хитозана с белками;
- 4.2 Нековалентные конъюгаты хитозана с другими биополимерами;
- 4.3 Нековалентные конъюгаты хитозана с малыми молекулами и нанокompозитами.

V) Комбинация ковалентных и нековалентных модификаций:

- 5.1 Функционализация хитозана для нековалентного смешивания.
- 5.2 Адьюванты (полимерные, низкомолекулярные, нанокompозитные) смешанные с функционализированным хитозаном.
- 5.3 Материалы на основе хитозана с белковыми адьювантами [58].

**МОДИФИКАЦИЯ ХИТОЗАНА
 ГУАНИДИНСОДЕРЖАЩИМИ ПОЛИМЕРАМИ**

Особый интерес с точки зрения функционализации хитозана представляет собой гуанидинирование, которое позволяет усилить антимикробную активность и расширить диапазон pH [59-61].

Отличительным свойством соединений гуанидина является способность взаимодействовать

с различными функциональными группами посредством образования ионных пар в сочетании с прочными водородными связями [62]. Как было отмечено выше, в своей структуре хитозан имеет первичную аминогруппу, а также первичную и вторичную свободные гидроксильные группы, сильная функциональность хитозана (две гидроксильные группы (C-3, C-6) и одна первичная аминогруппа (C-2) позволяет провести различными путями химическую модификацию хитозана (рис. 6).

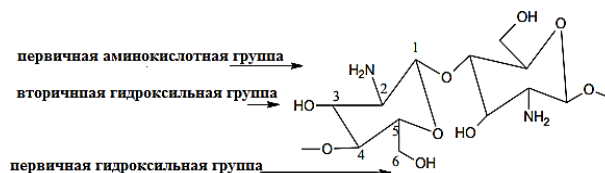


Рис. 6. Функциональные группы хитозана [1]
 Fig. 6. Functional groups of chitosan [1]

Новые гуанидинсодержащие производные хитозана были синтезированы с использованием различных путей синтеза. Рассмотрим некоторые из них.

1) Ацетат N-гуанидиния хитозана (**B**), хлорид N-гуанидиния хитозана (**C**), N-гуанидиний хитозан (N,N-дициклогексил хлорид (**D**) и N-гуанидиний хитозан (N-(N-(3-диметиламинопропил) N-этилхлорид) хлорид (**E**) были синтезированы прямой реакцией между хитозаном и цианамидом в присутствии трифталата скандия (III) (рис. 7).

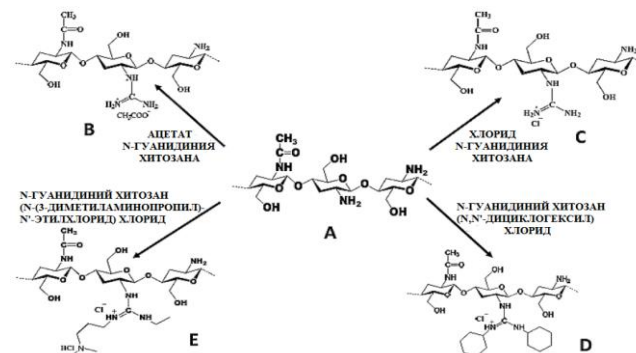


Рис. 7. Схема получения N-гуанидинированного хитозана [63]
 Fig. 7. Scheme for the production of N-guanidinylated chitosan [63]

2) Предложена химическая модификация хитозана с использованием диоксида тиомочевинной, аминокиметансульфиновой и формамидинсульфиновой кислот [64].

3) С использованием полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и оксида графена получен антибактериальный хитозан, антибактериальная способность которого оценивалась по отношению к бактериальным штаммам (рис. 8).

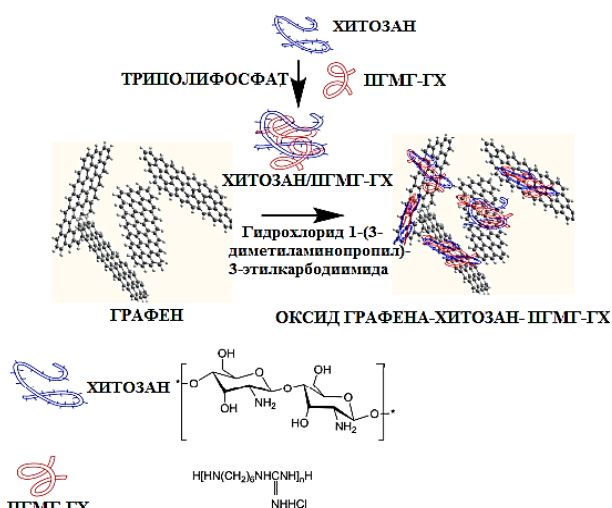


Рис. 8. Модификация хитозана полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом и оксидом графена [65]

Fig. 8. Modification of chitosan by polyhexamethylene guanidine hydrochloride and graphene oxide [65]

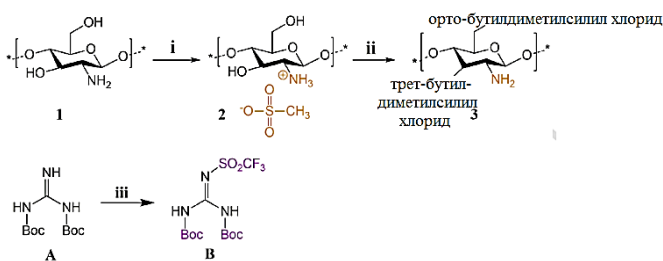


Рис. 9. Синтетический способ получения 3,6-о-ди-третбутилдиметилсилил хитозана и N,N'-ди-Вос-N''-трифлилгуанидина [67]

Fig. 9. Synthetic method for the production of 3,6-o-di-tert butyldimethylsilyl chitosan and N,N'-di-Boc-N''-triflylguanidine [67]

4) Бигуанидин хитозана (содержащий три свободные аминогруппы) был синтезирован взаимодействием хитозана с дициандиамидом (соотношение 1:2) в кислой среде с получением частично бигуанидинилированного хитозана. Аналогичная стратегия была использована для присоединения гуанидина к структурам, содержащим молекулярные спейсеры, например, при получении N-(2-гуанидиниумилацетил) хитозанов и N-(6-гуанидиниумилгексаноил) хитозанов [66].

5) Для получения ряда гуанидинилированных производных хитозана был разработан новый синтетический подход, использующий два типа защитных групп – трет-бутилдиметилсилильную и трет-бутилоксикарбонильную. Синтез проводили в органических растворителях, что позволило проводить реакции с количественным выходом, хорошо контролировать степень замещения и обеспечить 100%-ную замену аминогрупп хитозана. Аналогичные производные, несущие триметиламиниевую группу, также были синтезированы в качестве эталонных соединений. Было обнаружено, что

антибактериальный эффект в отношении клинически значимых штаммов *S.aureus* и *E.coli* возрастает с увеличением степени замещения и уменьшением длины спейсера производных в обеих сериях (рис. 9).

6) Гуанидинилированные производные хитозана получены путем взаимодействия хитозана с аминоксимометансульфоновой кислотой. Включение гуанидиновой группы позволило усилить антибактериальную активность, снизить минимальные ингибирующие концентрации в 4 раза. Модифицированный таким способом хитозан проявлял антибактериальную активность по отношению к *S.aureus* и *B.subtilis* практически в нейтральной среде (pH 6,6) (рис. 10).

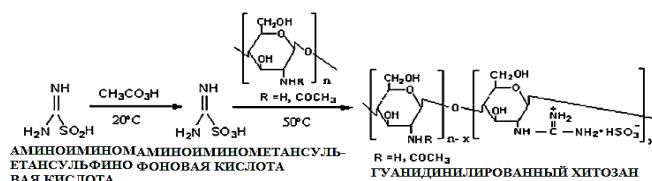


Рис. 10. Синтез гуанидинилированного хитозана [68]

Fig. 10. Synthesis of guanidinylated chitosan [68]

7) Новое производное хитозана микрогелиды N-гуанидиний хитозан/диоксид кремния были получены золь-гель методом с использованием 3-глицидоксипропилтриметоксисилана в качестве предшественника диоксида кремния. Данная модификация хитозана была охарактеризована, как обладающая превосходными адсорбционными свойствами для анионных красителей, таких как метиловый оранжевый, с очень высокой емкостью до 917 мг/г. Данные исследования открывают новые возможности для использования хитозана N-гуанидиния в качестве адсорбента для очистки воды [69].

8) Комплексы хитозан-гуанидин получали взаимодействием хитозана с полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом в присутствии триполифосфата натрия в качестве сшивающего агента (в случае шитых форм). Полученные модифицированные формы могут быть использованы в бумажном производстве для повышения прочности бумаги во влажном состоянии и для повышения антимикробной активности при обработке постельного белья [70];

9) Синтезирован гуанидинилированный полиэтиленимин-конъюгированный хитозаном и охарактеризован для эффективных систем доставки генов. Хитозан, модифицированный полиэтиленимином, может образовывать положительно заряженные наноразмерные комплексы с ДНК. Также он продемонстрировал повышенную эффективность трансфекции по сравнению с немодифицированными

составляющими, благодаря гуанидиновым фрагментам и стабильности хитозановой основы в сыворотке крови. На основании проведенных исследований был сделан вывод, что данная стратегия модификации хитозана гуанидиновыми группами может использоваться для разработки эффективных носителей доставки генов (рис. 11).

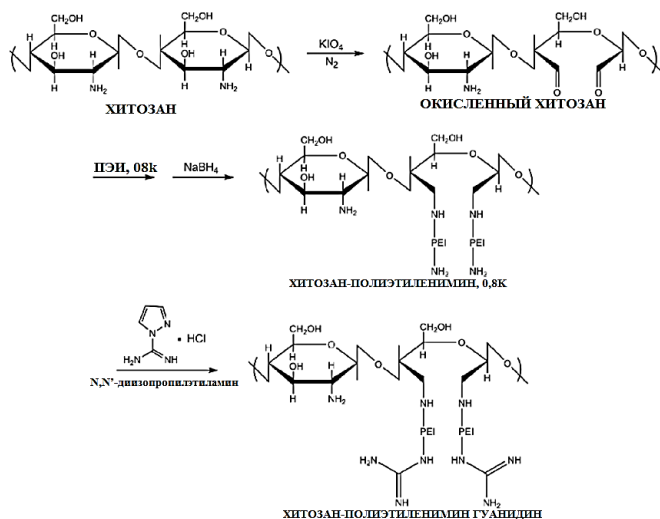


Рис. 11. Синтез комплекса хитозан-полиэтиленимин- гуанидин [71]

Fig. 11. Synthesis of the chitosan-polyethylenimine-guanidine complex [71]

10) Новый тип антибактериальной губки был приготовлен из раствора, содержащего эмульсию хитозан-поливиниловый спирт с добавлением гидрохлорида полигексаметиленгуанидина в гомогенной среде с использованием технологии лиофилизации. Выявлена антибактериальная активность исследуемой губки против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью in vitro [72-73].

11) Гидрохлорид пара-бигуанидинилбензоил хитозана был получен из хитозана и пара-бигуанидинилбензоил хлорида, который синтезировали хлористой кислотной реакцией гидрохлорида пара-бигуанидинбензойной кислоты, в качестве исходного материала, в среде, состоящей из диметилсульфоксида (рис. 12).

12) Получен тройной полимер-металлический комплекс хитозана с гидрохлоридом полигексаметиленгуанидина и ионами Cu (II). Установлена структура комплекса и изучены его антибактериальные свойства (рис. 13).

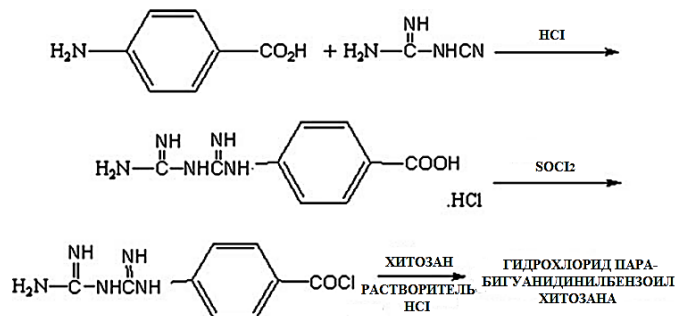


Рис. 12. Синтез гидрохлорида пара бигуанидинилбензоил хитозана [74]

Fig. 12. Synthesis of bisguanidinylbenzoyl chitosan vapor hydrochloride [74]

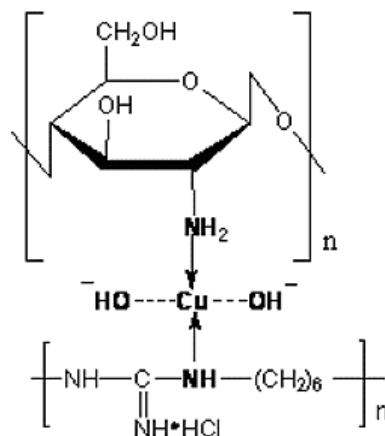


Рис. 13. Схематическая структура координационного узла тройного полимер металлического комплекса хитозан-медь-ПГМГ [75]

Fig. 13. Schematic structure of the coordination node of the triple polymer metal complex chitosan-copper-PGMG [75]

13) С целью синтеза многообещающего материала для разработки новой системы доставки пептидов/белков было исследовано гуанидинилирование хитоолигосахаридов гидрохлоридом 1-амидинопиразола. В данном исследовании восстанавливающий конец в гуанидинилированных хитоолигосахаридах был преобразован в циклическую гуанидиновую структуру (2-[(аминоиминометил)амино]-2-дезоксид-глюкозную структуру). Было выявлено, что взаимодействие между хитоолигосахаридами и бычьим сывороточным альбумином является слабым в среде с нейтральным pH, однако оно значительно улучшается при гуанидинилировании. Гуанидинилированные хитоолигосахариды могут быть использованы при разработке новых систем доставки лекарственных средств и в качестве антибактериального средства (рис. 14).

14) В качестве матрицы для применения в инженерии костной ткани с помощью золь-гель технологии получен гибридный материал N-гуани-

диний-хитозан ацетат/диоксид кремния, содержащий сульфонатные или карбоксилатные группы [77].

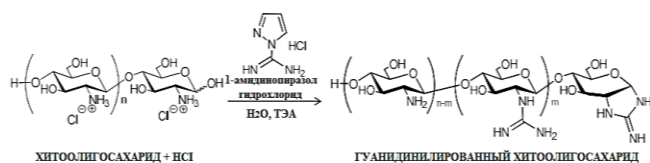


Рис. 14. Синтез гуанидинированного хитозана с 1-амидинопиразолом гидрохлоридом [76]

Fig. 14. Synthesis of guanidylated chitosan with 1-amidinopyrazole hydrochloride [76]

15) Для интраназальной доставки лекарств получен термочувствительный гель с использованием поверхностно активных реагентов Полоксамер 407 и Полоксамер 188 в сочетании с усилителем проникновения через мембрану – гуанидин-хитозановым комплексом [78].

ПРИМЕНЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ХИТОЗАНА

Свойства хитозана как биоматериала определяются его антибактериальным, антимикробным, антиоксидантным действием, противоопухолевой и противораковой активностью, противогрибковым, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием и др. [79-81].

Антимикробная активность хитозана зависит от степени деацетилирования, молекулярной массы, вязкости полимера и концентрации полимера. Были предложены различные гипотезы механизма антибактериальной активности, причем большинство из них основаны на поликатионной природе хитозана (рис. 15).

Первый предложенный механизм заключается в том, что хитозан вызывает клеточную проницаемость и индуцирует утечку внутриклеточных компонентов в результате его взаимодействия с анионными компонентами клеточной мембраны, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. Другим возможным механизмом является проникновение хитозана через клеточную мембрану с последующим связыванием с ДНК, что ингибирует репликацию ДНК и в конечном итоге приводит к гибели клеток. Хитозан также может подавлять рост микробов за счет образования плотной полимерной пленки на поверхности клетки и препятствуя, таким образом, поглощению питательных веществ и кислорода.

Было показано, что хитозан обладает широким спектром ингибирующей эффективности в отношении различных грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов, при этом несши-

тые хитозановые каркасы эффективны против грамотрицательной *Porphyromonas gingivalis* и грамположительного *Streptococcus mutans*. Хитозан обладает сильным противогрибковым действием в отношении различных грибов, включая *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus niger* и *Alternaria alternate*. Обнаружено, что хитозан препятствует прорастанию спор и росту мицелия. Грибной мицелий после обработки хитозаном сморщивался, аномально ветвился и вакуолизировался. Кроме того, хитозан нарушает биогенез рибосом и метаболизм глицерофосфолипидов на молекулярном уровне [3, 27, 15, 38-41].



Рис. 15. Модели действия хитозана на грамположительные и грамотрицательные бактерии

Fig. 15. Models of chitosan action on gram-positive and gram-negative bacteria

Кроме того, антимикробные свойства хитозана могут быть повышены не только за счет модификации катионными алкиламмониевыми, гуанидиниевыми, анионными карбоксилатными или тиолсодержащими группами, но и за счет более гидрофобных заместителей, таких как алкильные, фенильные и бензильные группы [82-83].

Известны работы, подтверждающие антиоксидантное действие хитозана, в основном это касается его водорастворимых форм [84-88].

Синтезированы также водорастворимые (1,0-4,5 мг/мл) конъюгаты хитозан-фенольная кислота – феруловая, галловая, ванильная, кумаровая. Наибольшей антиоксидантной активностью обладал хитозан, модифицированный галловой кислотой. Это объяснено более высоким соотношением галловой кислоты к хитозану, чем у других конъюгатов и повышенной антиоксидантной активностью самой кислоты.

В другом исследовании три фенольные кислоты – галловая, кофейная и феруловая были привиты к N,O-карбоксиметилхитозану. Антиоксидантная активность привитого водорастворимого хитозана *in vitro* уменьшалась в ряду: галловая > кофейная > феруловая кислоты [89-91].

Так карбоксиметилхитозан, модифицированный пептидом шелка, проявляет сильную анти-

оксидантную активность, и предложено его использовать в качестве антиоксиданта при заживлении ран [92]. Предложен экологически безопасный метод («зеленый синтез») введения галловой кислоты в хитозан и получены водорастворимые производные хитозана [93]. Фумаровая кислота была включена в хитозан аналогично фенольным кислотам. Выявлено, что все синтезированные производные хитозана растворимы в воде и могут набухать в некоторых органических растворителях. Антиоксидантная активность всех производных хитозана была значительно выше, чем у хитозана. Производные хитозана, модифицированные монометилфумаровой кислотой, представлены в качестве потенциальных пищевых консервантов и упаковочных материалов для пищевых продуктов [94].

Кватернизированный карбоксиметилхитозан был включен в состав коллагенового пептида. В связи с его антиоксидантными свойствами он выбран в качестве потенциального материала для применения в фармацевтической и пищевой промышленности. Получение указанного продукта осуществляли путем синтеза кватернизированного карбоксиметилхитозана, затем пептид рыбьего коллагена конъюгировали с полученным каркасом карбодиимидным методом [95].

Показано, что водорастворимый хитозан использовался во многих исследованиях по доставке противоопухолевых препаратов. Также было высказано предположение, что свойства хитозана, включая среднюю молекулярную массу и степень ацетилирования, могут быть важными факторами для проявления противоопухолевой активности *in vitro*. Показано, что новый сополимер на основе карбоксиметилхитозана значительно подавлял рост опухоли *in vivo*. В этом исследовании водорастворимое производное хитозана было получено с помощью реакции Вильсмайера [96-101].

Авторы [102] изучали проапоптотическую активность водорастворимого хитозана в отношении некоторых типов лейкозных клеток человека. Противоопухолевый эффект водорастворимого хитозана был исследован у мышей с раком печени. Пероральное введение было признано эффективным и снижающим рост опухоли при этом не наблюдалось острой потери массы тела.

Получены положительные результаты при пероральном введении N-ацетильного хитозана на противоопухолевую активность. В другом исследовании водорастворимые производные хитозана были синтезированы путем окислительного разложения H₂O₂. Образцы были протестированы против опухолей саркомы. Результаты показали, что

водные растворы хитозана с высокой молекулярной массой положительно влияют на ингибирование опухоли *in vivo*. Водорастворимые производные хитозана и хитина были синтезированы реакцией карбоксиметилирования. Антиоксидантные и ингибирующие эффекты производных матричных металлопротеиназ-2 и -9 были исследованы на клетках фибросаркомы человека [103].

Основное фармацевтическое применение хитозана – доставка лекарств. Благодаря таким свойствам, как биосовместимость, биоразлагаемость, нетоксичность и низкая иммуногенность, хитозан может быть использован в качестве каркаса при разработке носителей для интеллектуальных систем доставки лекарств, т.е. для контролируемого и целенаправленного высвобождения различных лекарственных средств [48]. При этом высвобождение лекарственного средства происходит в ответ на изменения параметров окружающей среды, таких как температура, pH, электрическое поле, свет и т.д. Для регулируемого высвобождения лекарственных средств могут быть получены поливинилпирролидоновые или желатиновые мембраны или пленки с различными гидрофильными свойствами и контролируемым набуханием путем сочетания хитозана с гидрофильными полимерами, такими как поливиниловый спирт (рис. 16).

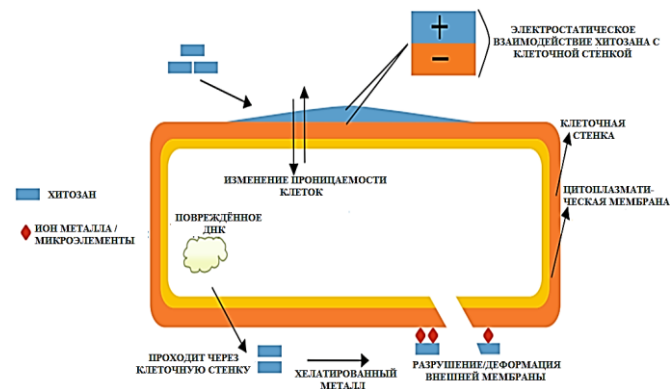


Рис. 16. Антимикробный механизм хитозана
Fig. 16. Antimicrobial mechanism of chitosan

Также разработаны гидрогели для высвобождения лекарственного средства, чувствительные к pH, на основе хитозана и поливинилпирролидона с аминопропилтриэтоксисиланом. Гидрогели были протестированы с препаратом цефиксим [49]. Для системы доставки лекарств, чувствительной к ультрафиолету (УФ) и pH, был синтезирован гидрогель путем объединения фоторазрушаемого сшивающего агента - 4-формилфенил-4-((4-формилфенокси)-метил)-3-нитробензоата с хитозаном. Фоторазрушающая активность наблюдалась при

поглощении УФ-излучения в диапазоне 310-340 нм и при pH 5,7 ($t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$) [50].

Доставка лекарств на основе нанокомпози- тов хитозана проходит разными путями (перораль- ный, назальный и др.) и в различных формах (гид- рогель, наночастица, нановолокно, пленка, аэро- гель), причем препараты с хитозановой матрицей изготавливаются в виде таблеток, гранул, пленок и микрокапсул [42, 44, 48].

Учитывая разнонаправленность в полезных свойствах хитозана, а также структурное сходство с компонентами внеклеточного матрикса, были разработаны новые материалы, напоминающие структуру и функциональность тканей, необходимых для регенерации, например, при замене сосудов [47], сухожилий [52], регенерации кожи [50, 53, 57, 55] и нервов [54], костной ткани [56] и др., что позво- лило использовать хитозан в индустрии тканевой инженерии. Роль хитозана в тканевой инженерии заключается в стимулировании клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки. Более того, по- ликатионная природа хитозана в умеренно кислой среде способствует иммобилизации отрицательно за- ряженных ферментов, белков и ДНК для доставки генов [36-37].

Разработка раневых повязок, функционали- зированных антимикробными агентами является актуальной для предотвращения инфицирования раневых поверхностей. Раневые повязки из хито- зана представлены в виде нетканых материалов, гидрогелей, пленок и губок [38, 40-41, 43, 55-57].

Например, была изготовлена раневая по- вязка на основе хитозана, наполненная неорганиче- скими добавками (AlCl_3 , FeSO_4 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$) и анти- биотиком – левофлоксацином [104].

Для получения водостойких анизотропных наночистратационных хитозановых мембран пред- ложен модифицированный способ их сухо-мокро- го формования. Для регулирования характери- стик барьерного слоя мембран исследованы ре- жимы гидротермической обработки («отжига»). Установлено, что для обеспечения максимальной селективности «отжиг» наночистратационных мем- бран целесообразно проводить в течение 10 мин при температуре $t = 90\text{ }^{\circ}\text{C}$ [105].

Рассмотрены перспективы использования хитозан-углеродных материалов, модифицирован- ных молибденом, в качестве сорбентов, имеющих сродство к арсенат-ионам [106].

Косметическая промышленность активно исследует и разрабатывает «зеленую косметику» в ответ на ужесточение глобальных правил и расту- щий спрос на экологически чистые продукты. И

здесь широкое применение имеет хитозан и его производные, обладающие способностью увлаж- нять кожу, отшелушить отмершие частицы, сорби- ровать загрязнения [57] (рис. 17).

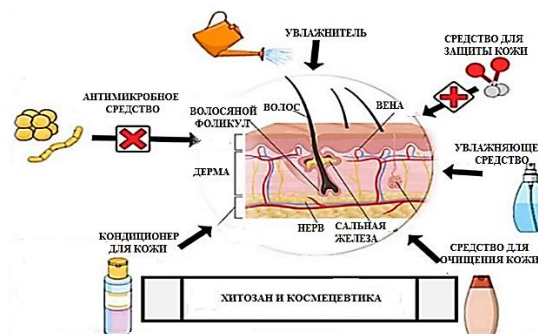


Рис. 17. Различные области применения хитозана в косме- цевтике

Fig. 17. Various applications of chitosan in cosmetics

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ пока- зывает, что хитозан обладает целым рядом полез- ных свойств благодаря высокой плотности заряда, реакционноспособным гидроксильным и амино- группам, способности к образованию водородных связей. Данные особенности открывают большие перспективы создания функционализированных биополимеров на основе хитозана и раскрывают новые возможности для разработки новых произ- водных с многообещающей биологической актив- ностью и физико-химическими свойствами.

К настоящему времени достигнуты значи- тельные успехи в области исследования структуры хитозана, методов получения его модифицирован- ных форм. В литературе большое внимание уделя- ется изучению влияния различных модификаторов на биологические свойства хитозана, в частности роли молекулярной массы, структуры, размеров частиц, растворимости модифицированных произ- водных.

Однако, несмотря на многочисленные ис- следования, остается актуальной задачей комп- лексное исследование совокупности влияния ука- занных факторов на биологические свойства хито- зана, которые позволят достоверно связать струк- турно-химические особенности достаточно слож- ных хитозановых систем с их биологически актив- ными свойствами. Требуют развития также направ- ления, связанные с разработкой «мягких» способов получения водорастворимых форм хитозана, повы- шение стабильности его модифицированных про- изводных, выявление и исследование различных природных форм исходного сырья для получения этого ценного биополимера.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence of a conflict of interest warranting disclosure in this article.

REFERENCES
ЛИТЕРАТУРА

1. **Rajasree R., Rahate K.P.** An overview on various modifications of chitosan and its applications. *IJPSR*. 2013. V. 4 N 11. P. 4175-4193. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.4(11).4175-93.
2. **Садовой В.В., Щедрина Т.В.** Исследование квантово-химических характеристик фрагмента молекулы биологически активной добавки хитозана. *Международ. науч.-исслед. журн.* 2016. № 4 (46). Ч. 2. С. 166-169. DOI: 10.18454/IRJ.2016.46.190. **Sadovoy V.V., Shchedrina T.V.** Investigation of the quantum chemical characteristics of a fragment of a molecule of a biologically active additive chitosan. *Mezhdunarod. Nauch.-Issled. Zhurn.* 2016. N 4 (46). Pt. 2. P. 166-169 (in Russian). DOI: 10.18454/IRJ.2016.46.190.
3. **Варламов В.П., Ильина А.В., Шагдарова Б.Ц., Луников А.П., Мысякина И.С.** Хитин/хитозан и его производные. Фундаментальные и прикладные аспекты. *Усп. биол. химии.* 2020. Т. 60. С. 317-368. DOI: 10.1134/S0006297920140084. **Varlamov V.P., Ilyina A.V., Shagdarova B.C., Lunikov A.P., Mysyakina I.S.** Chitin/Chitosan and its derivatives. *Usp. Experim. Biology. Khim.* 2020. V. 60. P. 317-368 (in Russian). DOI: 10.1134/S0006297920140084.
4. **Reshad R.A.I., Jishan T.A., Chowdhury N.N.** Chitosan and its Broad Applications: A Brief Review. *J. Clin. Investig.* 2021. V. 12. N 4. P. em00779. DOI: 10.29333/jcei/11268.
5. **Namboodiri M.M., Pakshirajan K.** Valorization of waste biomass for chitin and chitosan production. *Waste Biorefinery.* 2020. P. 241-266. DOI: 10.1016/b978-0-12-818228-4.00010-1.
6. **Aranaz A.R., Alcantara M.C.** Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications. *Polymers.* 2021. V. 13. N 19. P. 3256. DOI: 10.3390/polym13193256.
7. **Chadha U., Bhardwaj P., Selvaraj S.K.** Advances in chitosan biopolymer composite materials: from bioengineering, wastewater treatment to agricultural applications. *Mater. Res. Express.* 2022. V. 9. N 5. P. 052002. DOI: 10.1088/2053-1591/ac5a9d.
8. **Jimenez-Gomez C.P., Cecilia J.A.** Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications. *Molecules.* 2020. V. 25. N 17. P. 3981. DOI: 10.3390/molecules25173981.
9. **Minh N.C., Van Hoa N., Trung T.S.** Preparation, properties, and application of low-molecularweight chitosan. *Handbook of Chitin and Chitosan.* 2020. P. 453-471. DOI: 10.1016/b978-0-12-817970-3.00015-8.
10. **Riyan Al Islam Reshad, Tawfiq Alam Jishan, Nafisa Nusrat.** Chowdhury. Chitosan and its Broad Applications: A Brief Review. *J. Clin. Experim. Investig.* 2021. V. 12. N 4. P. 00779. DOI: 10.29333/jcei/11268.
11. **Zargar V., Asghari M., Dashti A.A.** Review on Chitin and Chitosan Polymers: Structure, Chemistry, Solubility, Derivatives, and Applications. *Chem. Bio. Eng. Rev.* 2015. V. 2. N 3. P. 204-226. DOI: 10.1002/cben.201400025.
12. **Долгопятова Н.В., Новиков В.Ю., Кучина Ю.А., Коновалова И.Н.** Влияние условий деацетилирования на физико-химические свойства хитозана из панциря ракообразных. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 5. С. 77-86. DOI: 10.6060/ivkkt.20226505.6563. **Dolgopyatova N.V., Novikov V.Yu., Kuchina Yu.A., Konovalova I.N.** Influence of deacetylation conditions on the physico-chemical properties of chitosan from the shell of crustaceans. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2022. V. 65. N 5. P. 77-86 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226505.6563.
13. **Huq T., Khan A., Brown D., Dhayagude N., He Z.** Sources, production and commercial applications of fungal chitosan: A review. *J. Biores. Bioprod.* 2022. V. 7. N 2. P. 85-98. DOI: 10.1016/j.jobab.2022.01.002.
14. **Abo Elsouid M.M., El Kady E.M.** Current trends in fungal biosynthesis of chitin and chitosan. *Bull. Nat. Res. Centre.* 2019. V. 43. N 1. DOI:10.1186/s42269-019-0105-y.
15. **Koc B., Akyuz L., Cakmak Y.S.** Production and characterization of chitosan-fungal extract films. *Food Biosci.* 2020. V. 35. P. 100545. DOI: 10.1016/j.fbio.2020.100545.
16. **Ramos Berger L.R., Montenegro Stamford T.C., de Oliveira K.A.R.** Chitosan produced from Mucorales fungi using agro industrial by-products and its efficacy to inhibit Colletotrichum species. *Internat. Int. J. Biolog. Macromol.* 2018. V. 108. P. 635-641. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.178.
17. **Vaingankar P.N., Juvekar A.R.** Fermentative Production of Mycelial Chitosan from Zygomycetes: Media Optimization and Physico-Chemical Characterization. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2014. V. 5. N 12. P. 940-956. DOI: 10.4236/abb.2014.512108.
18. **Abdel-Gawad K.M., Hifney A.F., Fawzy M.A., Gomaa M.** Technology optimization of chitosan production from Aspergillus niger biomass and its functional activities. *Food Hydrocoll.* 2017. V. 63. P. 593-601. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2016.10.001.
19. **John Kasongo K., Tubadi D.J., Bampole L.D., Kaniki T.A., M. Kanda N.J., Lukumu M.E.** Extraction and characterization of chitin and chitosan from Termitomyces titanicus. *Appl. Sci.* 2020. V. 2. N 3. P. 406. DOI: 10.1007/s42452-020-2186-5.
20. **Araújo D., Ferreira I.C., Torres C.A.V., Neves L., Freitas F.** Chitinous polymers: extraction from fungal sources, characterization and processing for additional applications. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2020. V. 95. N 5. P. 1277-1289. DOI: 10.1002/jctb.6325.
21. **Sector Digafe Alemu, Efrata Getachew, Ajoy Kanti Mondal.** Study on the Physicochemical Properties of Chitosan and their Applications in the Biomedical. *Internat. J. Polym. Sci.* 2023. 13 p. DOI: 10.1155/2023/5025341.
22. **Попова Э.В., Домнина Н.С.** Биологическая активность хитозана с разной молекулярной массой. *Вестн. защиты растений.* 2017. № 3 (93). С. 28-33. **Popova E.V., Domnina N.S.** The biological activity of chitosan with different molecular weights. *Vestn. Zashchity Rastenij.* 2017. V. 3. N 93. P. 28-33 (in Russian).
23. **Карпова Н.В., Шагдарова Б.Ц.** Влияние основных характеристик низкомолекулярного хитозана на рост фитопатогенного гриба Botrytis cinerea. *Приклад. биохимия и микробиология.* 2019. № 55. С. 386-395. **Karpova N.V., Shagdarova B.C.** The effect of the main characteristics of low molecular weight chitosan on the growth of the phytopathogenic fungus Botrytis cinerea. *Priklad. Biokhim. Mikrobiol.* 2019. N 55. P. 386-395 (in Russian). DOI: 10.1134/S0555109919040068.
24. **Eddy M., Tibb B., Hami K.** A comparison of chitosan properties after extraction from shrimp shells by diluted and concentrated acids. *Heliyon.* 2020. V. 6. N 2. P. e03486. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03486.
25. **Nilay Kahya.** Water Soluble Chitosan Derivatives and their Biological Activities: A Review. *Polym. Sci.* 2019. V. 5. N 1. P. 3. DOI: 10.36648/2471-9935.5.1.44.
26. **Islam S., Bhuiyan M.A.R., Islam M.N.** Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering. *J. Polym. Environ.* 2016. V. 25. N 3. P. 854-866. DOI: 10.1007/s10924-016-0865-5.

27. **Bhardwaj S., Bhardwaj N.K., Negi Y.S.** Effect of the degree of deacetylation of chitosan on its effectiveness as a chemical for surface application of paper packaging. *Cellulose*. 2020. V. 27. N 9. P. 5337-5352. DOI: 10.1007/s10570-020-03134-5.
28. **Hosseinnejad M., Jafari S.M.** Evaluation of different factors affecting antimicrobial properties of chitosan. *Int. J. Biolog. Macromolec.* 2016. V. 85. P. 467-475. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.02.
29. **Utkarsh Chadha, Preetam Bhardwaj, Senthil Kumaran Selvaraj.** Advances in chitosan biopolymer composite materials: from bioengineering, wastewater treatment to agricultural applications. *Mater. Res. Express*. 2022. V. 9. P. 052002. DOI: 10.1088/2053-1591/ac5a9.
30. **Baghaei M., Tekie F.S.M., Khoshayand M.R.** Optimization of chitosan-based polyelectrolyte nanoparticles for gene delivery, using design of experiment: in vitro and in vivo study. *Mater. Sci. Eng. C. J. Pre-proof*. 2021. V. 118. P. 111036 DOI: 10.1016/j.msec.2020.111036.
31. **Cai J., Dang, Q., Liu C., Fan, B., Yan J., Xu, Y., Li J.** Preparation and characterization of N-benzoyl-O-acetyl-chitosan. *Int. J. Biol. Macromol.* 2015. V. 77. P. 52-58. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.03.007.
32. **Ma G., Yang D., Zhou Y., Xiao M., Kennedy J.F., Nie J.** Preparation and characterization of water-soluble N-alkylated chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008. V. 74. P. 121-126. DOI: 10.1016/j.carbpol.2008.01.028.
33. **Mohammadi E., Daraei, H., Ghanbari R., Dehestani Athar S., Zandsalimi Y., Ziaee A., Maleki A., Yetilmesoy K.** Synthesis of carboxylated chitosan modified with ferromagnetic nanoparticles for adsorptive removal of fluoride, nitrate, and phosphate anions from aqueous solutions. *J. Mol. Liq.* 2019. V. 273. P. 116-124. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.10.019.
34. **Benediktsdóttir B.E., Baldursson Ó., Másson M.** Challenges in evaluation of chitosan and trimethylated chitosan (TMC) as mucosal permeation enhancers: From synthesis to in vitro application. *J. Control. Release*. 2014. V. 173. P. 18-31. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.022.
35. **Ramasamy P., Subhadrappa N., Thinesh T., Selvin J., Selvan K.M., Shanmugam V., Shanmugam A.** Characterization of bioactive chitosan and sulfated chitosan from *Doryteuthis singhalensis*. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 99. P. 682-691. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.041.
36. **Cao J., You J., Zhang L., Zhou J.** Homogeneous synthesis and characterization of chitosan ethers prepared in aqueous alkali/urea solutions. *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 185. P. 138-144. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.01.010.
37. **Jia Z., Shen D., Xu W.** Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salt of chitosan. *Carbohydr. Res.* 2001. V. 333. P. 1-6. DOI: 10.1016/S0008-6215(01)00112-4.
38. **Liang Dong, Yanan Li, Hailin Cong, Bing Yu, Youqing Shen.** A review of chitosan in gene therapy: Developments and challenges. *Carbohydr. Polym.* 2024. V. 324. P. 121562. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121562.
39. **Рахметова А.А., Богословская О.А., Ольховская И.П., Жигач А.Н., Ильина А.В., Варламов В.П., Глушенко Н.Н.** Ранозаживляющие свойства мягких лекарственных форм с наночастицами меди и низкомолекулярными производными хитозана. *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*. 2016. Т. 19. № 7. С. 12-18. **Rakhmetova A.A., Bogoslovskaya O.A., Olkhovskaya I.P., Zhigach A.N., Ilyina A.V., Varlamov V.P., Glushchenko N.N.** Wound healing properties of soft dosage forms with copper nanoparticles and low molecular weight chitosan derivatives. *Vopr. Biology., Med. Farm. Khim.* 2016. V. 19. N 7. P. 12-18 (in Russian).
40. **Hu S., Wang Y., Wen X., Wang L., Jiang Z., Zheng C.** Effects of low-molecular-weight chitosan on the growth performance, intestinal morphology, barrier function, cytokine expression and antioxidant system of weaned piglets. *BMC Vet. Res.* 2014. V. 14. N 1. P. 215. DOI: 10.1186/s12917-018-1543-8.
41. **Singh R., Shitiz K., Singh A.** Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound J.* 2017. V. 14. N 6. P. 1276-1289. DOI: 10.1111/iwj.12797.
42. **Matica A., Aachmann T., Sletta H.** Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action. *Int. J. Molec. Sci.* 2019. V. 20. N 23. P. 5889. DOI: 10.3390/ijms20235889.
43. **Yashica Rawal, Pragadesh Patani.** Chitosan Nanoparticle and Its Application In NonParenteral Drug Delivery Meet Patel. *J. Pharm. Negat. Res.* 2022. V. 13. Sp. N 3. DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S03.292.
44. **Zhou Y., Guo L., Dai G., Li B., Bai Y., Wang W., Chen S., Zhang J.** An Overview of Polymeric Nanoplatforms to Deliver Veterinary Antimicrobials. *Nanomaterials*. 2024. V. 14. P. 341. DOI: 10.3390/nano14040341.
45. **Detsi A., Kavetsou E., Kostopoulou I., Pitterou I., Rozaria A., Pontillo N., Tzani A., Christodoulou P., Siliachli A., Zoumpoulakis P.** Nanosystems for the Encapsulation of Natural Products: The Case of Chitosan Biopolymer as a Matrix. *Pharmaceutics*. 2020. V. 12. P. 669. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070669.
46. **Le V.T., Bach L.G., Pham T.T.** Synthesis and antifungal activity of chitosan/silver nanocomposite synergize fungicide against *Phytophthora capsici*. *J. Macromol. Sci.* 2019. Pt. A. V. 56. N 6. P. 522-528. DOI: 10.1080/10601325.2019.1586439.
47. **Durand G.A., Raoult D., Dubourg G.** Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2019. V. 53. N 4. P. 371-382. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010.
48. **Liu D., Yang F., Xiong F., Gu N.** The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. *Theranostics*. 2016. V. 6. N 9. P. 1306-1323. DOI: 10.7150/thno.14858.
49. **Risbud M.V., Hardikar A.A., Bhat S.V., Bhonde R.R.** pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. Control. Release*. 2000. V. 68. N 1. P. 23-30. DOI: 10.1016/S0168-3659(00)00208-x.
50. **Nawaz A., Ullah S., Alnuwaiser M.A.** Formulation and Evaluation of Chitosan-Gelatin Thermosensitive Hydrogels Containing 5FU-Alginate Nanoparticles for Skin Delivery. *Gels*. 2022. V. 8. N 9. P. 537. DOI: 10.3390/gels8090537.
51. **Sultankulov B., Berillo D., Sultankulova K., Tokay T., Saporov A.** Progress in the Development of Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Biomolecules*. 2019. V. 9. P. 470. DOI: 10.3390/biom9090470.
52. **Yousefi A., Sarrafzadeh-Rezaei F., Asri-Rezaei S., Farshid A.-A., Behfar M.** Fabrication of novel tubular scaffold for tendon repair from chitosan in combination with zinc oxide nanoparticles. *Vet. Res. Forum: Int. Quarterly J.* 2018. V. 9. N 2. P. 105-111. DOI: 10.30466/VRF.2018.29979.
53. **Liu X., You L., Tarafder S.** Curcumin-releasing chitosan/alginate membrane for skin regeneration. *Chem. Eng. J.* 2019. V. 359. P. 1111-1119. DOI: 10.1016/j.cej.2018.11.073.
54. **Itai S., Suzuki K., Kurashina Y.** Cell-encapsulated chitosan-collagen hydrogel hybrid nerve guidance conduit for peripheral nerve regeneration. *Biomed. Microdevices*. 2020. V. 22. N 4. P. 81. DOI: 10.1007/s10544-020-00536-x.
55. **Bombaldi de Souza R.F., Bombaldi de Souza F., Thorpe A., Mantovani D., Popat K.C., Moraes Á.M.** Biopolymer-based films and membranes as wound dressings. *Int. J. Biolog. Macromolec.* 2020. V. 143. P. 619-632. DOI: 10.1016/b978-0-12-818134-8.00007-9.

56. **Zhang Y., Chen M., Tian J.** In situ bone regeneration enabled by a biodegradable hybrid double-network hydrogel. *Biomater. Sci.* 2019. V. 7. N 8. P. 3266-3276. DOI: 10.1039/c9bm00561g.
57. **Dhivya S., Padma V.V., Santhini E.** Wound dressings - a review. *BioMedicine.* 2015. V. 5. N 4. P. 22. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9.
58. **Niuris Acosta, Concepción Civera, Begoña Elorza, Javier Mingo, Carolina Castro, María de los Llanos Gandía.** Cosmetics and Cosmeceutical Applications of Chitin, Chitosan and Their Derivatives. *Polymers.* 2018. V. 10. P. 213. DOI: 10.3390/polym10020213.
59. **Nicolle L., Journot C.M.A., Gerber-Lemaire S.** Chitosan Functionalization: Covalent and Non-Covalent Interactions and Their Characterization. *Polymers.* 2021. V. 13. P. 4118. DOI: 10.3390/polym13234118.
60. **Мизиев И.А., Хаширова С.Ю.** Исследование распределения полиметакрилата гуанидина для создания нового поколения наноконтейнеров, обеспечивающих адресную доставку препаратов к клеткам-мишеням. *Мед.-фарм. журн. "Тулъс"*. 2023. Т. 25. № 1. С. 83-88. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-83-88. **Miziev I.A., Hashirova S.Yu.** Investigation of the distribution of guanidine polymethacrylate to create a new generation of nanocontainers providing targeted drug delivery to target cells. *Med.-Farm. Zhurn. - "Pul's"*. 2023. V. 25. N 1. P. 83-88 (in Russian). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-83-88.
61. **Исупова С.Ю., Хаширова С.Ю.** Новые металлсодержащие комплексы на основе гуанидинсодержащей диальдегидцеллюлозы. *Хим. волокна.* 2017. № 6. С. 92-95. **Isupova Z.Yu., Hashirova S.Yu.** New metal-containing complexes based on guanidine-containing dialdehyde cellulose. *Khim. Volokna.* 2017. N 6. P. 92-95 (in Russian).
62. **Хаширова С.Ю., Сарбашева А.И.** Структура гуанидинсодержащих (co) полимеров и их биоцидные и токсические свойства. *Изв. вузов. Сев.-Кавказ. рег. Естеств. науки.* 2012. № 2. С. 71-75. **Khashirova S.Yu., Sarbasheva A.I.** The structure of guanidine-containing (co) polymers and their biocidal and toxic properties. *Izv. vuzov. Sev.-Kavkaz. Reg. Estestv. Nauki.* 2012. N 2. P. 71-75 (in Russian).
63. **Salama A., Hasanin M., Hesemann P.** Synthesis and antimicrobial properties of new chitosan derivatives containing guanidinium groups. *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 241. P. 116363. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116363.
64. **Найденко Е.В., Макаров С.В., Покровская Е.А.** Модификация хитозана диоксидом тиоуреа. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 1. С. 73-78. DOI: 10.6060/ivkkt.20216401.6282. **Naidenko E.V., Makarov S.V., Pokrovskaya E.A.** Modification of chitosan with thiourea dioxide. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 1. P. 73-78 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216401.6282.
65. **Ping Li, Yangyang G., Zijia S.** Synthesis, Characterization, and Bactericidal Evaluation of Chitosan/Guanidine Functionalized Graphene Oxide Composites. *Molecules.* 2017. V. 22. P. 12. DOI: 10.3390/molecules22010012.
66. **Priyanka Sahariah, Már Måsson.** Antimicrobial Chitosan and Chitosan Derivatives: A Review of the Structure-Activity Relationship. *Biomacromol.* 2017. V. 18. N 11. P. 1525-7797. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b01058.
67. **Weyell P., Beekmann U., Kupper Ch., Dederichs M., Thamm J., Fischer D., Kralisch D.** Synthesis of Guanidinylated Chitosan with the aid of Multiple Protecting Groups and Investigation of Antibacterial Activity. *Carbohydr. Polym.* 2015. V. 127. P. 407-417. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.03.061.
68. **Ying H., Yumin D., Jianhong Y., John F., Kennedy, Xiaohui W., Liansheng W.** Synthesis, characterization and antibacterial activity of guanidinylated chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2007. V. 67. P. 66-72. DOI: 10.1016/j.carbpol.2006.04.015.
69. **Salama A., Hesemann P.** Synthesis of N-Guanidinium-Chitosan/Silica Hybrid Composites: Efficient Adsorbents for Anionic Pollutants. *J. Polym. Environ.* 2018. V. 26. P. 1986-1997. DOI: 10.1007/s10924-017-1093-3.
70. **Shengling S., Qiaozhi A., Xu Li, Liying Q., Beihai H., Huining X.** Synergistic effects of chitosan-guanidine complexes on enhancing antimicrobial activity and wet-strength of paper. *Biores. Technol.* 2010. V. 101. P. 5693-5700. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.02.046.
71. **Kitae Ryu, Kyunghwan Kim, Tae-il Kim.** Synthesis and Characterization of Guanidinylated Polyethylenimine-Conjugated Chitosan for Gene Delivery Systems. *Macromolec. Res.* 2014. V. 22. N 3. P. 264-271. DOI: 10.1007/s13233-014-2048-3.
72. **Xiaotong Y., Lingying L., Yushou W., Xiangyu L., Shaozeng L., Zihao Z., Shaofang H., Xiaoteng W., Yang Ch., Hailiang B., Jiake Ch., Sen H., Hongyu W.** Preparation and evaluation of chitosan-polyvinyl alcohol/polyhexamethylene guanidine hydrochloride antibacterial dressing to accelerate wound healing for infectious skin repair. *Ann. Transl. Med.* 2021. V. 9. N 6. P. 482. DOI: 10.21037/atm-21-509.
73. **Salama A.** Dicarboxylic cellulose decorated with silver nanoparticles as sustainable antibacterial nanocomposite material. *Environ. Nanotechnol. Monit. Manag.* 2017. V. 8. P. 228-232. DOI: 10.1016/j.enmm.2017.08.003.
74. **Zhao-Sheng C., Yue-Ming S., Chun-Sheng Y., Xue-Mei Z.** Preparation, characterization, and antibacterial activities of parabiguanidinyl benzoyl chitosan hydrochloride. *J. Appl. Polym. Sci.* 2012. V. 125. N 2. P. 1146-1151. DOI: 10.1002/app.33910.
75. **Добыш В.А., Коктыш Н.В., Белясова Н.А., Корней В.В., Тарасевич В.А.** Исследование структуры и свойств тройного полимер-металлического комплекса хитозан - Cu(II) - полигексаметиленгуанидин. *Изв. вузов. Приклад. химия и биотехнология.* 2017. Т. 7. № 1. С. 31-38. DOI: 10.21285/2227-2925-2017-7-1-31-38. **Dobysh V.A., Koktysh N.V., Belyasova N.A., Korney V.V., Tarasevich V.A.** Investigation of the structure and properties of the triple polymer-metal complex chitosan - Cu(II) - polyhexamethylene guanidine. *Izv. vuzov. Priklad. Khim. Biotekhnol.* 2017. V. 7. N 1. P. 31-38 (in Russian). DOI: 10.21285/2227-2925-2017-7-1-31-38.
76. **Ability Hironori Izawa, Mizuki Kinai, Shinsuke Ifuku, Minoru Morimoto, Hiroyuki Saimoto.** Guanidinylated Chitooligosaccharides Involving Internal Cyclization of the Guanidino Group on the Reducing End and Effect of Guanidinylation on Protein Binding. *Biomolecules.* 2019. V. 9. P. 259. DOI: 10.3390/biom9070259.
77. **Salama A., Hesemann P.** Synthesis and characterization of N-guanidinium chitosan/silica ionic hybrids as templates for calcium phosphate mineralization. *Int. J. Biolog. Macromol.* 2020. V. 147. P. 276-283. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.046.
78. **Ying-Zong Rena, Xue-Jie Qi, Yuan-Lu Cui.** Preparation of a Thermosensitive Guanidine-Chitosan/Pluronic in situ Gel for Intranasal Delivery System. 5th Internat. Conf. on Informat. Eng. for Mechanics and Materials. 2015. P. 686-689. DOI: 10.2991/icimm-15.2015.129.
79. **Sahariah P., Måsson M.** Antimicrobial chitosan and chitosan derivatives: A review of the structure-activity relationship. *Biomacromolec.* 2017. V. 18. N 11. P. 3846-3868. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b01058.
80. **Sahariah P., Benediktssdóttir B. E., Hjálmarssdóttir M.Á., Sigurjonsson O.E., Sørensen K.K., Thygesen M. B., Måsson M.** Impact of chain length on antibacterial activity and hemocompatibility of quaternary N-Alkyl and N,N-Dialkyl chitosan derivatives. *Biomacromolec.* 2015. V. 6. N 5. P. 1449-1460. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b00163.

81. **Guo Z., Xing R., Liu S., Zhong Z., Li P.** Synthesis and hydroxyl radicals scavenging activity of quaternized carboxymethyl chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008. V. 73. P. 173-177. DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.10.021.
82. **Yang S., Guo Z., Miao F., Xue Q., Qin S.** The hydroxyl radical scavenging activity of chitosan, hyaluronan, starch and their O-carboxymethylated derivatives. *Carbohydr. Polym.* 2010. V. 82. P. 1043-1045. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.06.014.
83. **Rahaiee S., Hashemi M., Shojaosadati S.A., Moini S., Razavi S.H.** Nanoparticles based on crocin loaded chitosan-alginate biopolymers: Antioxidant activities, bioavailability and anticancer properties. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 99. P. 401-408. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.02.095.
84. **Wan A., Xu Q., Sun Y., Li H.** Antioxidant activity of high molecular weight chitosan and N, O-quaternized chitosans. *J. Agric. Food Chem.* 2013. V. 61. P. 6921-6928. DOI: 10.1021/jf402242e.
85. **Anraku M., Fujii T., Furutani N., Kadowaki D., Maruyama T.** Antioxidant effects of a dietary supplement: Reduction of indices of oxidative stress in normal subjects by water-soluble chitosan. *Food Chem. Toxicol.* 2009. V. 47. P. 104-109. DOI: 10.1016/j.fct.2008.10.015.
86. **Liu M., Min L., Zhu C., Rao Z., Liu L.** Preparation, characterization and antioxidant activity of silk peptides grafted carboxymethyl chitosan. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 104. P. 732-738. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.071.
87. **Chatterjee N.S., Panda S.K., Navitha M., Asha K.K., Anandan R.** Vanillic acid and coumaric acid grafted chitosan derivatives: improved grafting ratio and potential application in functional food. *J. Food Sci. Technol.* 2015. V. 52. P. 7153-7162. DOI: 10.1007/s13197-015-1874-4.
88. **Liu J., Lu J.F., Kan J., Tang Y.Q., Jin C.H.** Preparation, characterization and antioxidant activity of phenolic acids grafted carboxymethyl chitosan. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013. V. 62. P. 85-93. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.08.040.
89. **Liu J., Wen X.Y., Lu J.F., Kan J., Jin C.H.** Free radical mediated grafting of chitosan with caffeic and ferulic acids: Structures and antioxidant activity. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. V. 65. P. 97-106. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.021.
90. **Hu Q., Wang T., Zhou M., Xue J., Luo Y.** In vitro antioxidant-activity evaluation of gallic-acid-grafted chitosan conjugate synthesized by free-radical-induced grafting method. *J. Agric. Food Chem.* 2016. V. 64. P. 5893-5900. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b02255.
91. **Khan I., Ullah S., Oh D.H.** Chitosan grafted monomethyl fumaric acid as a potential food preservative. *Carbohydr. Polym.* 2016. V. 152. P. 87-96. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.06.073.
92. **Zhu X., Zhou X., Yi J., Tong J., Wu H.** Preparation and biological activity of quaternized carboxymethyl chitosan conjugated with collagen peptide. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. V. 70. P. 300-305. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.06.045.
93. **Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Pandey A.C., Verma S.P.** Efficient water soluble nanostructured ZnO grafted O-carboxymethyl chitosan/curcumin-nanocomposite for cancer therapy. *Proc. Biochem.* 2015. V. 50. P. 678-688. DOI: 10.1016/j.procbio.2014.12.029.
94. **Wang G., Chen Y., Wang P., Wang Y., Hong H.** Preferential tumor accumulation and desirable interstitial penetration of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles with dual coating of chitosan oligosaccharide and polyethylene glycol-poly (d,l-lactic acid). *Acta Biomater.* 2016. V. 29. P. 248-260. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.10.017.
95. **Maeda Y., Kimura Y.** Antitumor effects of various low-molecularweight chitosans are due to increased natural killer activity of intestinal intraepithelial lymphocytes in sarcoma 180-bearing mice. *J. Nutr.* 2004. V. 134. P. 945-950. DOI: 10.1093/jn/134.4.945.
96. **Park J.K., Chung M.J., Choi H.N., Park Y.I.** Effects of the molecular weight and the degree of deacetylation of chitosan oligosaccharides on antitumor activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2011. V. 12. P. 266-277. DOI: 10.3390/ijms12010266.
97. **El-Far M., Elshal M., Refaat M., El-Sherbiny I.M.** Antitumor activity and antioxidant role of a novel water-soluble carboxymethyl chitosan-based copolymer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2011. V. 37. P. 1481-1490. DOI: 10.3109/03639045.2011.587430.
98. **Wang D., Sun Y., Wu Y., Ma L., Duan J.** Synthesis, characterization and anticancer activity of tanshinone I grafted low molecular chitosan. *Glycoconj J.* 2017. V. 34. P. 3-12. DOI: 10.1007/s10719-016-9712-0.
99. **Kim M., Moon D., Kang C., Choi Y., Lee J.** Water-soluble chitosan sensitizes apoptosis in human leukemia cells via the down-regulation of bcl-2 and dephosphorylation of akt. *J. Food Biochem.* 2013. V. 37. P. 270-277. DOI: 10.1111/j.1745-4514.2011.00628.x.
100. **Zhao L., Zhang S., An F., Ma S., Cheng Y.** Water soluble chitosans shows anti-cancer effect in mouse H22 liver cancer by enhancing the immune. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. V. 9. P. 164-171.
101. **Qin C., Du Y., Xiao L., Li Z., Gao X.** Enzymic preparation of watersoluble chitosan and their antitumor activity. *Int. J. Biol. Macromol.* 2002. V. 31. P. 111-117. DOI: 10.1016/S0141-8130(02)00064-8.
102. **Cai-Qin Q., Yu-Min D., Ling X., Xiao-Hai G., Ji-Lan Z.** Effect of molecular weight and structure on antitumor activity of oxidized chitosan. *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.* 2002. V. 7. P. 231-236. DOI: 10.1007/BF02830325.
103. **Kong C.S., Kim J.A., Ahn B., Byun H.G., Kim S.K.** Carboxymethylations of chitosan and chitin inhibit MMP expression and ROS scavenging in human fibrosarcoma cells. *Process Biochem.* 2010. V. 45. P. 179-186. DOI: 10.1016/j.procbio.2009.09.004.
104. **Koumentakou I., Terzopoulou Z., Michopoulou A.** Chitosan dressings containing inorganic additives and levofloxacin as potential wound care products with enhanced hemostatic properties. *Int. J. Biolog. Macromolec.* 2020. V. 162. P. 693-703. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.187.
105. **Лебедева О.А., Седелкин В.М., Потехина Л.Н.** Технология получения и характеристики хитозановых нанофильтрационных мембран. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 1. С. 58-65. DOI: 10.6060/ivkkt.20226501.6340.
106. **Lebedeva O.A., Sedelkin V.M., Potekhin L.N.** Production technology and characteristics of chitosan nanofiltration membranes. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 1. P. 58-65 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226501.6340.
106. **Земскова Л.А., Войт А.В., Шлык Д.Х., Баринов Н.Н.** Углеродные волокна, модифицированные оксидами переходных металлов, для удаления из растворов мышьяка (V). *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2016. Т. 59. Вып. 9. С. 31-37.
106. **Zemskova L.A., Voit A.V., Shlyk D.H., Barinov N.N.** Carbon fibers modified with transition metal oxides for As (V) removal from solutions. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2016. V. 59. N 9. P. 31-37 (in Russian).

Поступила в редакцию (Received) 11.03.2024

Принята к опубликованию (Accepted) 14.10.2024