

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI 10.31718/2077-1096.24.4.309

УДК 577.114.4:616.3-002-06-092(048.8)

**Бачинський Р.О., Наконечна О.А., Стеценко С.О., Бондарева А.В.,
Ярмиш Н.В., Васильєва І.М., Денисенко С.А.**

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ОСНОВНИХ ТИПІВ КАРАГІНАНІВ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

*Актуальність вивчення карагінанів (екстрактів червоних морських водоростей) обумовлена необхідністю вирішення медичної наукової проблеми, пов'язаної з недостатньою глибиною оцінки їх впливу на організм людини. Мета – проведення аналізу сучасної наукової літератури щодо дослідження дії на організм основних типів карагінанів, зокрема каппа, йота та лямбда, визначення безпеки та ефективності використання цих харчових добавок в харчовій промисловості. Карагінани завдяки гідроколідним властивостям сприяють утворенню стабільних структур у різних харчових матрицях, що робить їх ключовим інгредієнтом у виробництві молочних і м'ясних продуктів, а також у виробах із рослинних інгредієнтів. З іншого боку, завдяки структурно-функціональному різноманіттю карагінани застосовуються в косметичній та фармацевтичній галузях. За даними сучасних наукових досліджень, зовнішнє застосування даних біополімерів вважається безпечним. Крім того, експериментальні дослідження виявили, що карагінани мають антиоксидантні властивості, також демонструють широкий спектр противірусної дії та ефективні щодо різних вірусів, зокрема SARS-CoV-2, вірусу лихоманки денге, вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, ВІЛ, вірусу сказу, папіломавірусу, вірусу грипу та риновірусів. Встановлено, що різні види харчових недеградованих карагінанів можуть суттєво впливати на шлунково-кишковий тракт, а саме на процеси травлення – протеоліз. Результати *in vitro* продемонстрували, що карагінани здатні інгібувати активність ключових ферментів шлунково-кишкового тракту, таких як пепсин шлунка та панкреатичний трипсин. Отже, одним з потенційних токсичних ефектів перорального вживання харчових добавок E407 та E407a є порушення процесу травлення протеїнів в шлунково-кишковому тракті, що призводить до дефіциту незамінних амінокислот через процеси інгібування протеолізу. Для кращого розуміння цих ефектів необхідні більш глибокі дослідження біохімічних механізмів впливу різних видів карагінанів на шлунково-кишковий тракт, а також вивчення дозозалежного характеру цих змін.*

Ключові слова: карагінан, харчова добавка, шлунково-кишковий тракт, ентероколіт

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР кафедри біологічної хімії «Дослідити токсичність й терапевтичну активність харчових добавок карагінанів (E407/E407a) та їх олігосахаридних фрагментів в якості модуляторів програмованої клітинної загибелі», № державної реєстрації 0123U100179.

Актуальність вивчення карагінанів (екстрактів червоних морських водоростей) обумовлена необхідністю вирішення медичної наукової проблеми, пов'язаної з недостатньою глибиною оцінки їх впливу на організм людини, зокрема основних типів цих речовин, які характеризуються значними об'ємами виробництва та різноманітністю використання як природних гелеутворювачів, стабілізаторів, згущувачів, особливо в харчовій промисловості.

Мета дослідження – аналіз сучасної наукової літератури щодо дослідження дії на організм основних типів карагінанів, зокрема каппа, йота та лямбда, визначення безпеки та ефективності використання цих харчових добавок в харчовій промисловості.

Нами застосовано бібліосемантичний метод для з'ясування стану проблеми, вивчення аналізу результатів попередніх наукових досліджень на основі джерел літератури та електронних ресурсів.

За хімічною природою карагінани відносяться до лінійних гідрофільних аніонних гетерополісахаридів, молекули яких складаються з повторювальних фрагментів - сульфатованих D-галактози та 3,6-ангідро-D-галактози, які пов'язані між собою альфа-1,3- та бета-1,4-глікозидними зв'язками у порядку черговості (така структура є подібною до глікозаміногліканів) [1-3]. На сьогодні ідентифіковано декілька типів карагінанів, але найбільшого використання набули три типи, для позначення яких використовують букви грецького алфавіту, якими виокремлюють частину молекули, до якої приєднана сульфатна група (класифікація за ступенем сульфатації): каппа-карагінани (κ) - мають одну сульфатну групу в четвертому положенні молекули повторювального дисахаридного фрагменту, йота-карагінани (ι) - дві сульфатні групи в двох залишках вуглеводів повторювального фрагменту, лямбда-карагінани (λ) - три сульфатні групи. Тип зв'язків і ступінь сульфатування в

молекулах карагінанів обумовлюють їх фізико-хімічні властивості. Наприклад, к-карагінани утворюють жорсткі гелі в присутності калію, тоді як і-карагінани - більш еластичні гелі в присутності кальцію, а л-карагінани не є гелеутворювачами, але мають значну в'язкість у розчинах, що робить їх корисними у ролі згущувачів [4].

Гідроколоїдні властивості карагінанів сприяють утворенню стабільних структур у різних харчових матрицях, що робить їх ключовим інгредієнтом у виробництві молочних і м'ясних продуктів, а також у виробках із рослинних інгредієнтів. У молочній промисловості л-карагінани поліпшують текстуру і в'язкість, що є важливим у виробництві йогуртів, вершків та сирів, надаючи їм певну пластичність і стабільну консистенцію. Це робить їх ефективними заміниками фосфатів як емульгуючої солі, що дозволяє оптимізувати смакові та структурні властивості без впливу на натуральний склад продукту [5].

Додавання к- і і-карагінанів у м'ясопереробній промисловості забезпечує формування гелю, тим самим підвищує здатність до утримання вологи та соковитість кінцевих продуктів. Карагінани також збільшують зв'язування води у структурі продукту, що покращує не тільки текстуру і знижує втрати ваги при тепловій обробці, але й підвищує економічну ефективність виробництва [6]. Для отримання даних речовин з бажаними властивостями процес екстракції є вкрай важливим. Водна екстракція забезпечує кращі реологічні властивості продукту, що є важливим для застосування у харчових продуктах. Лужна екстракція сприяє модифікації структури карагінану, що надає йому більшої стабільності при різних температурних умовах [7]. Карагінани часто застосовуються для збільшення маси м'ясної продукції завдяки здатності утримувати воду. Це може впливати на споживчі характеристики та є елементом харчової імітації. Також вони знаходять широке використання у кондитерській промисловості, де служать основою для створення желеподібних продуктів, таких як цукерки, фруктові гелі, мармелад, соків, забезпечуючи при цьому прочність і стабільність структури [8, 9].

Одним з важливих завдань харчової технології є контроль рівня карагінанів у продуктах, оскільки надання оптимального їхнього вмісту допомагає досягти реологічних властивостей без перевищення рекомендованого рівня. Наприклад, для молочних продуктів допустимий вміст полімерів становить від 0,005% до 0,5% від загальної маси, що дозволяє підвищити в'язкість і стабільність продукту [10]. У м'ясній продукції, особливо у ковбасних виробках, оптимальна концентрація к-карагінану зазвичай становить 0,25–0,7% від ваги продукту, що забезпечує збереження вологості і поліпшення текстури без суттєвого впливу на смакові якості. Вивчення питання щодо споживання карагінанів свідчили, що людина може споживати до 2,5 г цієї добавки на день, залежно від типу дієти та об'єму їжі [11].

Проте, у зв'язку з розширенням асортименту продуктів, які містять карагінан, це значення постійно збільшується. Наукові дослідження демонструють, що споживання карагінанів за добу може досягати 7,7 г [12]. Питання оптимальних та безпечних рівнів споживання залишаються нагальними, через те що чіткої допустимої добової норми для всіх груп населення на даний час не встановлено.

В Європейському Союзі карагінани (E407 та E407a) дозволені для використання як харчові добавки згідно з Регламентом (ЄС). Їх безпечність оцінювалась Науковим комітетом з питань харчових продуктів (SCF) і Спільним комітетом експертів ФАО/ВООЗ (JECFA). Оцінка JECFA у 2015 році дійшла висновку, що використання карагінану у дитячих сумішах або медичних продуктах у концентраціях до 1000 мг/л є нешкідливою. У США ця добавка має статус GRAS (Generally Recognized as Safe) від Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA) [13].

Незважаючи на це, питання щодо потенційної токсичності карагінанів викликали потребу в їх переоцінці. У 2018 році Європейська агенція з безпеки харчової продукції (EFSA) виступила із запитом щодо отримання додаткових токсикологічних даних E407 для оцінки його безпечності в продуктах, призначених для різних груп людей, зокрема для дітей віком до 16 тижнів. Це підкреслює важливість продовження досліджень для уточнення безпечних рівнів споживання карагінанів у харчовій промисловості. Карагінани завдяки структурно-функціональному різноманіттю знайшли застосування в харчовій, косметичній та фармацевтичній галузях. За даними наукових досліджень, зовнішнє застосування даних біополімерів вважається безпечним. Крім того, експериментальні дослідження виявили в карагінанах антиоксидантні властивості (здатність нейтралізувати вільні радикали), протипухлинну, імуномодулюючу та противірусну активність [14]. Карагінани демонструють широкий спектр противірусної дії та ефективні щодо різних вірусів, зокрема SARS-CoV-2, вірусу лихоманки денге, вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, ВІЛ, вірусу сказу, папіломавірусу, вірусу грипу та риновірусів [15]. Дані досліджень також свідчать про їхню безпечність у терапевтичних дозах.

Незважаючи на можливість застосування карагінанів як противірусних агентів, для їхньої повноцінної реалізації у клінічній практиці необхідні подальші дослідження. Зокрема, важливо глибше вивчити механізм їх дії, можливу токсичність і молекулярні механізми противірусного ефекту, що забезпечить надійність і безпеку при застосуванні у терапевтичних продуктах.

Дослідженнями встановлено, що різні види харчових недеградованих карагінанів можуть суттєво впливати на протеолітичні процеси у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Так, результати *in vitro* досліджень із використанням напівдинамічних моделей білкового травлення про-

демонстрували, що карагінани здатні інгібувати активність ключових ферментів ШКТ, таких як пепсин шлунку та панкреатичний трипсин [16]. Цей ефект пояснюється електростатичними взаємодіями між негативно зарядженими поліаніонами карагінанів та позитивно зарядженими катіонними групами ферментів. Крім того, просторове розташування молекул також може впливати на рівень інгібування протеолітичних ферментів, визначаючи, наскільки інтенсивно вони перешкоджають протеолізу [17]. Варто підкреслити, що ШКТ дітей виявляє більшу чутливість до інгібування протеолізу під дією карагінанів порівняно з дорослими. Це викликає занепокоєння стосовно використання карагінанів в продуктах дитячого харчування, оскільки їхня присутність може негативно впливати на травлення білків, що є критично важливим для розвитку дитячого організму [18].

Отже, одним з потенційних токсичних ефектів перорального вживання харчових добавок E407 та E407a є порушення процесу перетравлювання білків в ШКТ, що призводить до дефіциту незамінних амінокислот через інгібування протеолізу [19]. Для кращого розуміння цих ефектів необхідні більш глибокі дослідження механізмів впливу карагінанів на протеолітичні ензими, а також вивчення дозозалежного характеру цих змін. Одним із блоків у науковій літературі є обговорення запальних процесів в ШКТ та активація прозапальних шляхів за умов дії різних типів карагінанів. Аналіз сучасної наукової літератури демонструє неоднозначність і суперечливість даних щодо механізмів прозапальної дії карагінанів у кишечнику. Зокрема, є припущення, що дані речовини опосередковано активують фактор транскрипції NF- κ B шляхом взаємодії з toll-подібними рецепторами (TLR), зокрема TLR4, TLR2/6, TLR4/6, які виконують роль лігандів [20]. Активація TLR дозволяє розпізнавати патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMP), ініціюючи запальний процес, який активує імунні клітини, що регулюють вроджені та адаптивні імунні відповіді. Клінічні та експериментальні дані підтверджують значущість TLR у розвитку запальних захворювань [21]. Накоплені клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що TLR є критично важливими для розвитку запальних захворювань [22].

Крім того, численні дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють здатність карагінанів викликати запалення в ентероцитах через сприяння вивільненню прозапальних цитокінів [23]. Доведено їх здатність стимулювати синтез ІЛ-8 завдяки Bcl10-опосередкованому шляху у нормальних епітеліальних клітинах товстої кишки людини [24, 25]. Існують також експериментальні докази того, що макрофаги можуть поглинати харчовий карагінан з наступною міграцією до лімфатичних вузлів [26]. Продемонстровано, що карагінани активують макрофаги з подальшим продукуванням прозапальних цитокінів ФНП та ІЛ-

1 β . Аналіз механізмів індукції вивільнення цитокінів показав, що цей процес залежить від TLR4/MyD88 сигнального шляху для ФНП, а синтез про-ІЛ-1 β є опосередкованою активацією сигнального шляху TLR4/TRIF/SYK/ АФК [27]. Крім того, перетворення про-ІЛ-1 β на ІЛ-1 β залежить від канонічної активації запалення через NLRP3 інфламмасомний шлях [28-30]. Таким чином, карагінани опосередковують запальну реакцію через індукцію синтезу цитокінів клітинами епітелію кишечника та імункомпетентними клітинами, а також посилюють тим самим вже існуюче запалення. Водночас, інші наукові роботи ставлять під сумнів роль харчових карагінанів як лігандів для TLR4. Наприклад, існують дослідження, які не виявили здатності харчових карагінанів впливати на активацію TLR4 [31]. Ці розбіжності підкреслюють необхідність додаткових досліджень для визначення дійсного впливу карагінанів на запальні шляхи в кишечнику, а також для з'ясування механізмів і значення цих взаємодій.

Таким чином, карагінани можуть сприяти запальним реакціям в кишечнику, підсилюючи вже наявний запальний процес. Це може бути шляхом індукції синтезу прозапальних цитокінів як епітеліальними клітинами кишечника, так і імункомпетентними клітинами. Дослідження також показують, що карагінани як гідрофільні аніонні гетерополісахариди, не є цитотоксичними й не сприяють підвищенню експресії прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α у лейкоцитах. Деякі дослідження інформують, що вплив карагінанів на запальні процеси значною мірою зумовлені дисбалансом редокс-гомеостазу, надмірною продукцією активних форм кисню (АФК) та розвитком оксидативного стресу. АФК-опосередкований шлях запалення, який активується карагінанами, не потребує активації шляху TLR4-Bcl10, але включає залучення Hsp27 та активацію І κ B-кінази (IKK)- β . Це призводить до фосфорилування І κ B α і переміщення транскрипційного фактора NF- κ B до ядра, що стимулює експресію прозапальних генів [32, 33]. Крім того, наявність сульфатних груп у складі карагінану сприяє активації генерації АФК. Цей процес може бути пом'якшений рекомбінантною арилсульфатазою В (ARSB), яка модифікує к-карагінан, знижуючи інтенсивність оксидативного стресу [34]. При цьому у літературі відмічається, що багато досліджень проводяться з використанням низькомолекулярного деградованого карагінану, що має інші властивості, ніж харчовий полісахарид. Це може призводити до хибних висновків у результатах щодо токсичності та впливу на здоров'я людини [35].

Аналіз наукових літературних джерел свідчить, що подібні тенденції спостерігаються також у дослідженнях, які спрямовані на вивчення впливу карагінанів на апоптоз клітин. Багато наукових робіт підтверджують, що карагінани можуть індукувати апоптоз різних клітин *in vitro* та і

in vivo. Проте такі ефекти є типовими для олігосахаридних низькомолекулярних продуктів гідролізу нативного карагану. Водночас високомолекулярний караган не демонструє таких апоптогенних властивостей [36]. Отже, різноманітні ефекти караганів на епітеліальні клітини кишківника та імунні клітини, можливо, зумовлені використанням їх різних форм, відмінностями у молекулярній масі, рівнем сульфатування та розподілом сульфатних груп. Ці протилежні дані можуть бути прояснені шляхом проведення додаткових досліджень, що спрямовані на виявлення профілю токсичності E407 та E407a, а також механізмів їх токсичного впливу на організм людини.

Другим актуальним аспектом вивчення караганів на сьогодні є порушення проникності стінок кишківника за умов тривалої дії різних доз караганів. Дані про вплив караганів на проникність кишківникового бар'єру містять у собі суперечки [37]. Експериментальні наукові дослідження на культурах клітин демонструють, що ці сполуки в концентраціях до 1000 мг/мл не впливають на проникність мембран різних клітин. Однак, попередні роботи свідчать про збільшення проникності стінки кишківника у лабораторних тварин, які споживали караган. Дослідження також показують дозозалежні ефекти деградованих форм караганів, що отримані із природних λ - та κ -форм полімеру, на проникність кишківника, тоді як деградовані карагани κ -типу не виявляють такого впливу [38]. Інформації про вплив нативного, високомолекулярного карагану на проникність кишківника в літературі значно менше. Проте, враховуючи полідисперсну природу та можливі хімічні модифікації, які можуть зазнавати ці біополімери в ШКТ, зокрема, внаслідок кислотного гідролізу або розщеплення глікозидних зв'язків бактеріальними ферментами в товстій кишці, можуть утворюватися фрагменти з нижчою молекулярною масою, які є більш токсичними. Також існує ймовірність, що біотрансформація караганів під час травлення може спричиняти токсичний вплив на цілісність та функціонування епітеліального шару, що, в свою чергу, може призводити до підвищеної проникності стінки кишківника [9]. Багато наукових досліджень свідчать про те, що карагани активно взаємодіють з харчовими білками та різними електролітами [39-40]. Так, фізіологічно переварений полімер, вжитий у суміші з іншими молекулами, може мати істотний вплив на епітелій кишківника порівняно з неперетравленим нативним караганом.

Висновки

Оскільки спостерігаються такі суперечливі дані, що підкреслюють необхідність більш глибокого вивчення метаболізму караганів, можливих фізико-хімічних модифікацій у ШКТ та наслідків тривалого споживання цих речовин на організм. Існує потреба в додаткових наукових

дослідженнях, щоб з'ясувати, чи може тривале вживання караганів загрожувати здоров'ю людини. Крім того, отримані дані підкреслюють інтерес до вивчення патофізіологічних механізмів, що лежать в основі індукції запалення кишківника.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення впливу основних комерційних форм карагану (напівочищений, каппа, лямбда, йота) на показники програмованої клітинної смерті в якості терапевтичних засобів, а саме модуляторів апоптозу, ериптозу.

Особистий внесок авторів:

Бачинський Р.О. – а) концепція та дизайн; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Наконечна О.А. – г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; ж) редагування рукопису.

Стеценко С.О. – г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; ж) редагування рукопису.

Бондарева А.В. – а) концепція та дизайн; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних;

Ярмиш Н.В. – д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Васильєва І.М. – б) адміністративна підтримка; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Денисенко С.А. – б) адміністративна підтримка; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Ghanbarzadeh M, Golmoradizadeh A, Homaei A. Carrageenans and carrageenases: versatile polysaccharides and promising marine enzymes. *Phytochemistry Reviews*. 2018;17:535–71. DOI: 10.1007/s11101-018-9548-
- Liu F, Duan G, Yang H. Recent advances in exploiting carrageenans as a versatile functional material for promising biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;235:123787. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123787
- Borsani B, De Santis R, Perico V, Penagini F, Pendezza E, Dilillo D, et al. The Role of Carrageenan in Inflammatory Bowel Diseases and Allergic Reactions: Where Do We Stand? *Nutrients*. 2021;13:3402. DOI: 10.3390/nu13103402
- Ścieszka S, Klewicka E. Algae in food: a general review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59:3538–47. DOI: 10.1080/10408398.2018.1496319
- Liao YC, Chang CC, Nagarajan D, Chen CY, Chang JS. Algae-derived hydrocolloids in foods: applications and health-related issues. *Bioengineered*. 2021;12(1):3787–3801. DOI: 10.1080/21655979.2021.1946359
- Frediansyah A. The antiviral activity of iota-, kappa-, and lambda-carrageenan against COVID-19: A critical review. *Clin Epidemiol Global Health*. 2021;12:100826. DOI: 10.1016/j.cegh.2021.100826

7. Krylova NV, Kravchenko AO, Lunikhina OV, Pott AB, Likhatskaya GN, Volod'ko AV, et al. Influence of the Structural Features of Carrageenans from Red Algae of the Far Eastern Seas on Their Antiviral Properties. *Marine Drugs*. 2022;20:60. DOI: 10.3390/md20010060
8. Khotimchenko M, Tiasto V, Kalitnik A, Begun M, Khotimchenko R, Leonteva E, et al. Antitumor potential of carrageenans from marine red algae. *Carbohydr Polym*. 2020; 246:116568. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116568
9. Pacheco-Quito EM, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Carrageenan: Drug Delivery Systems and Other Biomedical Applications. *Marine Drugs*. 2020;18:583. DOI: 10.3390/md18110583
10. McKim JM, Willoughby JA Sr, Blakemore WR, Weiner ML. Clarifying the confusion between poligeenan, degraded carrageenan, and carrageenan: A review of the chemistry, nomenclature, and in vivo toxicology by the oral route. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59:3054–73. DOI: 10.1080/10408398.2018.1481822
11. David S, Shani Levi C, Fahoum L, Ungar Y, Meyron-Holtz EG, Shpigelman A, et al. Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods? *Food Funct J*. 2018;9:1344–52. DOI: 10.1039/c7fo01721a
12. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Filipic M, Frutos M, et al. Reevaluation of carrageenan (E 407) and processed Eucheuma seaweed (E 407a) as food additives. *EFSA J*. 2018;16:e05238. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5238
13. Liu F, Hou P, Zhang H, Tang Q, Xue C, Li RW. Food-grade carrageenans and their implications in health and disease. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2021;20(4):3918–3936. DOI: 10.1111/1541-4337.12790
14. Pogozhykh D, Posokhov Y, Myasoedov V, Gubina-Vakulyck G, Chumachenko T, Knigavko O, et al. Experimental Evaluation of Food-Grade Semi-Refined Carrageenan Toxicity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11178. DOI: 10.3390/ijms222011178
15. Tkachenko A, Onishchenko A, Myasoedov V, Yefimova S, Havranek O. Assessing regulated cell death modalities as an efficient tool for in vitro nanotoxicity screening: a review. *Nanotoxicol*. 2023;17:218–48. DOI: 10.1080/17435390.2023.2203239
16. Cohen SM, Ito N. A critical review of the toxicological effects of carrageenan and processed eucheuma seaweed on the gastrointestinal tract. *Crit Rev Toxicol*. 2002;32:413–44. DOI: 10.1080/20024091064282
17. Weiner ML. Food additive carrageenans: Part II: A critical review of carrageenan in vivo safety studies. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44:244–69. DOI: 10.3109/10408444.2013.861798
18. Cicinskas E, Kalitnik AA, Karetin YA, Ram MSGM, Achary A, Kravchenko AO. Immunomodulating properties of Carrageenan from *Tichocarpus crinitus*. *Inflammation*. 2020;43(4):1387–96. DOI: 10.1007/s10753-020-01216-x
19. da Rosa GS, Vanga SK, Garipey Y, Raghavan V. Development of biodegradable films with improved antioxidant properties based on the addition of carrageenan containing olive leaf extract for food packaging applications. *J Polym Environ*. 2020;28(1):123–30. DOI: 10.1007/s10924-019-01589-7
20. Loukelis K, Machla F, Bakopoulou A, Chatzinikolaïdou M. Kappa-Carrageenan/Chitosan/Gelatin Scaffolds Provide a Biomimetic Microenvironment for Dentin-Pulp Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023;24: 6465. DOI: 10.3390/ijms24076465
21. McKim Jr JM, Baas H, Rice GP, Willoughby Sr JA, Weiner ML, Blakemore W. Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines. *Food Chem Toxicol*. 2016;96:1–10. DOI: 10.1016/j.fct.2016.07.006
22. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front Pediatrics*. 2017;5:96. DOI: 10.3389/fped.2017.00096
23. Bhattacharyya S, Xue L, Devkota S, Chang E, Morris S, Tobacman JK. Carrageenan-induced colonic inflammation is reduced in Bcl10 null mice and increased in IL-10-deficient mice. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:397642. DOI: 10.1155/2013/397642
24. Tkachenko AS, Kot YG, Kapustnik VA, Myasoedov VV, Makieieva NI, Chumachenko TO, et al. Semi-refined carrageenan promotes generation of reactive oxygen species in leukocytes of rats upon oral exposure but not in vitro. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2021;171:68–78. DOI: 10.1007/s10354-020-00786-7
25. Humayun S, Premarathna AD, Rjabovs V, Howlader MM, Darko CNS, Mok IK, et al. Biochemical Characteristics and Potential Biomedical Applications of Hydrolyzed Carrageenans. *Marine Drugs*. 2023;21: 269. DOI: 10.3390/md21050269
26. Morokutti-Kurz M, Graf P, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E. SARS-CoV-2 in-vitro neutralization assay reveals inhibition of virus entry by iota-carrageenan. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.28.224733
27. Farhan A, Hani NM. Active edible films based on semi-refined kappa-carrageenan: Antioxidant and color properties and application in chicken breast packaging. *Food Packag Shelf Life*. 2020;24:100476. DOI: 10.1016/j.fpsl.2020.100476
28. Yermak IM, Volod'ko AV, Khasina EI, Davydova VN, Chusovitin EA, Goroshko DL, et al. Inhibitory Effects of Carrageenans on Endotoxin-Induced Inflammation. *Mar Drugs*. 2020;18(5):248. DOI: 10.3390/md18050248
29. Tkachenko AS, Marakushyn DI, Rezunenko YK, Onishchenko AI, Nakonechna OA, Posokhov Y. A study of erythrocyte membranes in carrageenan-induced gastroenterocolitis by method of fluorescent probes. *HVM. Bioflux*. 2018;10(2): 37-41.
30. Tkachenko A, Onishchenko A, Posokhov Y, Roshal A, Myasoedov V, Nakonechna O. Changes in cell membranes of white blood cells treated with a common food additive E407a. *Turkish J Biochem*. 2021;46:557–62. DOI: 10.1515/tjb-2020-0129
31. Tkachenko A, Pogozhykh D, Onishchenko A, Myasoedov V, Podrigalo L, Klochkov V, et al. Gadolinium Orthovanadate GdVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles Ameliorate Carrageenan-Induced Intestinal Inflammation. *J Pharm Nutr Sci*. 2021;11(1):40-48. DOI: 10.29169/1927-5951.2021.11.06
32. Tkachenko AS, Onishchenko AI, Lesovoy VN, Myasoedov VV. Common food additive E407a affects BCL-2 expression in lymphocytes in vitro. *Studia Univ. VG, SSV*. 2019;29(4):169-76.
33. Khan MUA, Raza MA, Mehboob H, Kadir MRA, Abd Razak SI, Shah SA, et al. Development and in vitro evaluation of kappa-carrageenan based polymeric hybrid nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering. *RSC Adv*. 2020;10(66):40529–42. DOI: 10.1039/d0ra07446b
34. Waggiyallah H, Alzohairy M. The effect of oxidative stress on human red cells glutathione peroxidase, glutathione reductase level, and prevalence of anemia among diabetics. *North Am J Med Sci*. 2011;3:344–7. DOI: 10.4297/najms.2011.3344
35. Sokolova EV, Karetin Y, Davydova VN, Byankina AO, Kalitnik AA, Bogdanovich LN, et al. Carrageenans effect on neutrophils alone and in combination with LPS in vitro. *J Biomed Materials Res Part A*. 2016;104:1603–9. DOI: 10.1002/jbm.a.35693
36. Tkachenko A, Onishchenko A. Oral Intake of Semi-refined Carrageenan by Rats Affects Apoptosis of Lymphocytes. *Ann Colorectal Res*. 2020;8(4):170-4. DOI: 10.30476/acrr.2021.88624.1068
37. Khotimchenko M, Tiasto V, Kalitnik A, Begun M, Khotimchenko R, Leonteva E, et al. Antitumor potential of carrageenans from marine red algae. *Carbohydrate Polymers*. 2020;246:116568. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116568
38. Setz C, Große M, Fröbe M, Auth J, Rauch P, Herrmann A, et al. Iota-Carrageenan Inhibits Replication of the SARS-CoV-2 Variants of Concern Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Nutraceuticals*. 2023;3:315–28. DOI: 10.3390/nutraceuticals3030025
39. Zank PD, Cerveira MM, Santos VBD, Klein VP, de Souza TT, Bueno DT, et al. Carrageenan from *Gigartina skottsbergii*: A Novel Molecular Probe to Detect SARS-CoV-2. *Biosensors*. 2023;13:378. DOI: 10.3390/bios13030378
40. Prokopiuk V, Onishchenko A, Tryfonyuk L, Posokhov Y, Gorbach T, Kot Y, et al. Marine polysaccharides carrageenans enhance erythrosis and alter lipid order of cell membranes in erythrocytes. *Cell Biochem Biophys*. 2024;2:747-76. DOI: 10.1007/s12013-024-01225-9

Summary

CURRENT PERSPECTIVES ON THE EFFECTS OF MAIN TYPES OF CARRAGEENANS ON THE HUMAN BODY

Bachynskyi R., Nakonechna O., Stetsenko S., Bondareva A., Yarmish N., Vasyliieva I., Denysenko S.

Key words: carrageenan, food additive, gastrointestinal tract, enterocolitis.

The relevance of studying carrageenans (red seaweed extracts) stems from the need to address a medical and scientific issue concerning the limited depth of understanding regarding their effects on the human body.

The purpose of this study is to analyze current scientific literature on the effects of the primary types of carrageenans—kappa, iota, and lambda—and to evaluate the safety and efficacy of these food additives in the food industry.

Results and discussion. Due to their hydrocolloidal properties, carrageenans contribute to the formation of

stable structures in various food matrices, making them a key ingredient in the production of dairy and meat products, as well as in products made from plant ingredients. On the other hand, due to their structural and functional diversity, carrageenans are used in the cosmetics and pharmaceutical industries. According to modern scientific research, the external use of these biopolymers is considered safe. Moreover, experimental studies have shown that carrageenans have antioxidant properties, demonstrate a wide range of antiviral effects, and are effective against various viruses, including SARS-CoV-2, dengue virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, HIV, rabies virus, papillomavirus, influenza virus, and rhinoviruses. It has been established that different types of dietary undegraded carrageenans can significantly affect the gastrointestinal tract, namely, digestion processes - proteolysis. In vitro results have demonstrated that carrageenans can inhibit the activity of key gastrointestinal enzymes such as gastric pepsin and pancreatic trypsin. One of the potential toxic effects of orally consuming food additives E407 and E407a is the disruption of protein digestion in the gastrointestinal tract, leading to a deficiency in essential amino acids due to the inhibition of proteolysis.

To gain a deeper understanding of these effects, further in-depth studies are needed to explore the biochemical mechanisms by which different types of carrageenans affect the gastrointestinal tract, as well as to investigate the dose-dependent nature of these changes.

DOI 10.31718/2077-1096.24.4.314

УДК 616.24-002-008-078

Доценко С. Я.

ЗМІНИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО СТАТУСУ В ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В АСОЦІАЦІЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Метою дослідження став аналіз та узагальнення наявних даних щодо змін нейрогуморального статусу в пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, а також виявлення основних механізмів, що пояснюють ці зміни. Матеріали та методи. Для систематичного огляду літератури були обрані наукові статті, опубліковані в провідних наукових базах даних, зокрема PubMed, Scopus, Google Scholar та Web of Science, які забезпечують доступ до рецензованих статей та інших наукових публікацій. Результати. Серед пацієнтів з негоспітальною пневмонією, спричиненою COVID-19, найпоширенішими формами ураження була двобічна полісегментарна та правобічна нижньочасткова пневмонія. Локалізація пневмонії значно відрізняється залежно від статі та вікових груп, зокрема у чоловіків частіше реєструється правобічна нижньочасткова пневмонія в віці 20–30 та 51–60 років, а у жінок — правобічна верхньочасткова у віці 20–30 років та лівобічна нижньочасткова у віці 31–50 років. Найбільш поширені форми при легкому перебігу хвороби — це лівобічна та правобічна нижньочасткова пневмонії, тоді як при тяжкому перебігу найчастіше спостерігається двобічна полісегментарна пневмонія. Зміни рівнів імунозапальних маркерів (CRP, IL-6), стресового гормону кортизолу та маркера тромбоутворення D-димеру виявились важливими прогностичними маркерами тяжкості хвороби. У пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії спостерігалось значне підвищення цих показників, що пов'язано з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень і потребувало інтенсивної терапії. Підвищення рівня CRP, IL-6, D-димеру та кортизолу у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 є прогностичними маркерами для оцінки тяжкості захворювання та розвитку ускладнень, таких як тромбоемболія. Висновок. Раннє виявлення змін у рівнях маркерів запалення та стресу дозволяє прогнозувати тяжкість хвороби, оцінювати ризик ускладнень та своєчасно застосовувати лікувальні стратегії для зниження летальності та покращення результатів лікування.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, коронавірусна хвороба, COVID-19, імунозапальні маркери, D-димер, імунозапальна відповідь, ендотеліальна дисфункція, нейрогуморальна регуляція.

Пандемія COVID-19 стала глобальним викликом для систем охорони здоров'я та спричинила зростання частоти респіраторних захворювань. Одним із найпоширеніших і найважчих ускладнень COVID-19 є пневмонія, яка може мати різний перебіг залежно від умов інфікування, фізіологічних характеристик пацієнта та штаму вірусу [1, 2]. Негоспітальна пневмонія (НГП), асоційована з коронавірусною інфекцією, становить особливий інтерес, оскільки вона виникає у пацієнтів поза межами медичних закладів та має відмінні особливості перебігу порівняно з госпітальною пневмонією [3].

НГП ускладнюється факторами, такими як несвоєчасне виявлення та початкове лікування, а також ризик виникнення важких форм захворювання, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями. Нейрогуморальний статус у таких пацієнтів може відігравати важливу роль у розвитку захворювання, впливаючи на імунну відповідь та стан ендотеліальної функції [4].

Розуміння нейрогуморальних змін у пацієнтів з НГП, асоційованою з COVID-19, може надати нову інформацію для прогнозування тяжкості перебігу захворювання та розробки більш ефективних підходів до лікування [1, 4].