

DOI: 10.32864/polymmattech-2019-5-1-6-15

УДК 661.123

ХИТОЗАН — УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ

М. А. ЗИЛЬБЕРГЛЕЙТ¹⁺, В. П. МАРХЕЛЬ¹, Т. А. ЛОБАН¹, О. И. МАЕВСКАЯ¹, В. В. МАСЛЕННИКОВ²,
О. Н. ЖДАНОВИЧ²

¹Институт общей и неорганической химии Национальной академии Беларуси, ул. Сурганова, 9/1, 220072, г. Минск, Беларусь

²Группа компаний «Экология города», ул. Павловского, 76, 220109, г. Минск, Беларусь

Настоящая статья посвящена оценке результатов коммерциализации научных разработок и патентных исследований по хитозану. В качестве основы для исследований была использована поисковая систем ScienceDirect, патентная база freepatentsonline (расширенный поиск по базам данных США, европейского патентного ведомства, японского патентного ведомства, всемирной организации интеллектуальной собственности, патентного ведомства Германии), данные сети Интернет. Наблюдается непрерывный рост промышленного производства хитозана с положительным прогнозом вплоть до 2021–2025 года. Основное производство хитозана сосредоточено в странах, имеющих доступ к дешевому сырью на основе панцирей крабов. Лидером по потреблению хитозана является Япония. Показано, что коммерциализация хитозана характерна для производства биологически активных добавок, компонентов косметики, гемостатических материалов, химических реактивов, средств защиты урожая и сельскохозяйственной продукции, виноматериалов, флокулянтов для очистки воды. В потреблении хитозана значительную часть занимает и в дальнейшем будет занимать его потребление в области фармацевтики и биомедицины. Более широкому применению хитозана препятствует ограниченная сырьевая база, а также сложности в осуществлении стадии деацетилирования и очистке стоков при реализации этой стадии. До сих пор не существует единого стандарта, который бы использовался для определения степени деацетилирования хитозана и молекулярной массы, что вносит неопределенность при сравнении и интерпретации научных данных.

Ключевые слова: хитозан, коммерциализация, наукометрический анализ, пищевая промышленность, сельское хозяйство, биомедицина, очистка сточной воды, получение хитозана.

CHITOSAN — SUCCESSES AND CHALLENGES OF COMMERCIALIZATION

М. А. ZILBERGLEIT¹⁺, В. П. MARKHEL¹, Т. А. LOBAN¹, О. И. MAEVSKAYA¹, В. В. MASLENNIKOV²,
О. Н. ZHDANOVICH²

¹Institute of General and Inorganic chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Surganova St., 9/1, 220072, Minsk, Belarus

²Group of companies "Ecology of the city", Pavlovsky St., 76, 220109, Minsk, Belarus

This article is devoted to evaluation of results of commercialization of scientific developments and patent researches on chitosan. Search engines ScienceDirect, the patent database freepatentsonline (advanced search on databases of the USA, the European Patent Office, the Japan Patent Office, the world intellectual property organization, German Patent and Trademark Office), data from the Internet were used as a research base. There is a continuous increase in industrial production of chitosan with a positive forecast up to 2021–2025. The main production of chitosan is concentrated in countries with access to cheap raw materials based on crab shells. Japan is the leader in chitosan consumption. It is shown that the commercialization of chitosan is typical for the production of dietary supplements, cosmetics components, hemostatic materials,

⁺Автор, с которым следует вести переписку. E-mail: mazi@list.ru

chemical reagents, crop protection products and agricultural products, wine materials, flocculants for water purification. In the consumption of chitosan significant part, is taken and in the future will be taken by the field of pharmaceuticals and biomedicine. The wider use of chitosan is hampered by the limited resource base as well as the difficulties in implementing the deacetylation stage and wastewater treatment during this stage. Until now, there is no single standard that would be used to determine the degree of deacetylation of chitosan and molecular mass, which brings uncertainty in the comparison and interpretation of scientific data.

Keywords: chitosan, commercialization, scientometric analysis, food, agriculture, biomedicine, wastewater treatment, obtaining chitosan.

Введение

Хитозан вслед за целлюлозой является вторым по массе воспроизводимым природой биополимером и находит в последнее время практическое применение в различных областях науки и техники. В ряде научных публикаций приводятся различные области возможного применения этого продукта. Однако, несмотря на лавинообразное количество научных публикаций и упоминаний в прессе, вопросы, связанные с производителями хитозана, свойствами промышленно производимого продукта, сегментацией на рынке, динамикой выпуска либо не освещаются, либо содержатся в дорогостоящих коммерческих обзорах. Исследования, которые требуют коммерциализации и, следовательно, доказательств возможности вовлечения в экономический оборот (извлечения прибыли) полученных научных результатов, не могут обойтись без ответа на поставленные выше вопросы.

Цель работы — используя методы наукометрического анализа научных публикаций, патентных баз и доступной информации из Интернета, изложить положение дел в области работ, связанных с коммерциализацией научных исследований хитозана.

Результаты и их обсуждение

Наукометрические данные. Интерес к природному возобновляемому биополимеру хитозану не уменьшается. Стоит отметить, что согласно данным одной из лучших поисковых систем *ScienceDirect* (расширенный поиск, *Books*) количество ссылок по ключевому слову *chitosan* (хитозан) только в книгах составило в 1999 году 36 упоминаний, в 2005, 2010, 2015, 2017, 2018 (на момент написания статьи) — 88, 119, 417, 1100, 587 соответственно. Количество публикаций в разделе научные исследования возросло с 221 в 1999 году до 5000 в 2017 году. Причем, начиная с 2000 года, темп прироста статей составил около 400–600 публикаций в год. Эти исследования были опубликованы в таких признанных журналах как: *Carbohydrate Polymers* (импакт фактор 4,8), *International Journal of Biological Macromolecules* (импакт фактор 4,8), *International Journal of Pharmaceutics* (импакт фактор 4,8) и ряда других изданий с высоким импакт фактором.

На рис. 1 показаны результаты обработки результатов патентного поиска по базе данных сайта *freepatentsonline.com* (расширенный поиск по базам

данных США, европейского патентного агентства, японского патентного агентства, всемирной организации интеллектуальной собственности, патентного ведомства Германии) за период с 1999 г. по 2014 г. по ключевым словам «хитозан», «получение хитозана». Очевиден положительный тренд по росту числа патентов примерно до 2010 года и последующая его стабилизация.

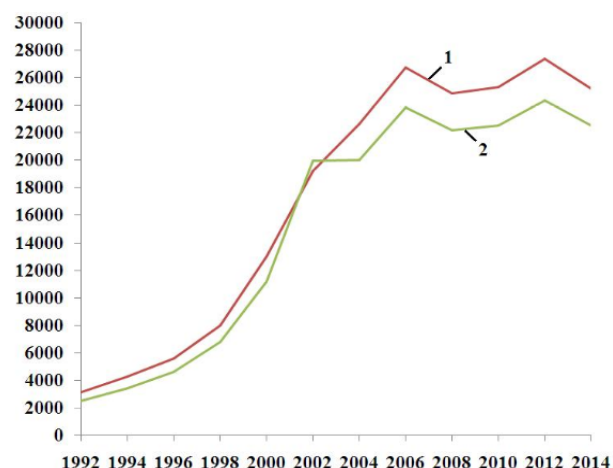


Рисунок 1 — Количество патентов с упоминанием ключевых слов «хитозан» (1) и «получение хитозана» (2)

Fig. 1 — The number of patents mentioning the keywords “chitosan” (1) and “obtaining chitosan” (2)

Использование булевой операции AND позволило выявить следующую частоту упоминаний ключевого слова «хитозан» в научной литературе: биомедицина — 15625, пищевая промышленность — 12212, очистка сточных вод — 7003, сельское хозяйство — 5764, косметика — 5490, медицина и фармацевтика — 2328, хирургический шовный материал — 1631, биопринтинг — 319.

Более точные результаты были получены при использовании фильтра (заголовок, реферат, ключевые слова). Количество упоминаний сочетания слов «хитозан» и «лекарство» за период до 2017 года составило 3426 (общий рост публикаций в 2017 году по отношению к 2000 году увеличился примерно 21 раз), пищевая промышленность — 968 (40), биоматериалы — 859 (43), волокна — 726 (11), 3D-печать — 293 (44), очистка сточных вод — 245 (15), косметика — 99 (6), сельское хозяйство — 79 (15).

Известно, что среди природных биополимеров наряду с хитозаном используются фибрин, альгинаты, коллаген, гиалуроновая кислота [1]. В этом ряду сочетание «хитозан» и «биомедицина» ничуть не уступает

выше упомянутым биополимерам. Увеличение числа публикаций за 2017 год по отношению к 2010 году составляет для хитозана 6 (раз), фибрина — 3, коллагена — 4, альгинатов — 4, гиалуроновой кислоты — 4.

Этот же прием показал, что если за период с 2008 по 2012 годы упоминание сочетания слов «хитозан» и «биопринтинг» в области НИР/патенты составляет 17/71, то за период 2013–2017 годы уже 231/213. Аналогично для сочетания слов «хитозан» и «биомедицина» за период с 2008 по 2012 годы 437/539, за период 2013–2017 годы 1430/671.

Используя аналогичную процедуру с оператором AND при анализе патентной литературы, мы получим несколько иную картину: косметика — 61713, пищевая промышленность — 47215, сельское хозяйство — 25352, хирургический шовный материал — 18192, медицина и фармацевтика — 17564, очистка сточных вод — 2802, биомедицина — 1652, биопринтинг — 289.

Более точные данные анализа патентной литературы (фильтр «Реферат») позволили получить следующий ряд: пищевая промышленность — 3636, лекарство — 3510, волокно — 3291, косметика — 2652, сельское хозяйство — 1297, биоматериалы — 528, 3D-печать — 338, очистка сточной воды — 213.

В целом можно констатировать, что наибольший интерес исследователей сосредоточен на использовании хитозана в пищевой промышленности, лекарствах, волокне. Очевидно, что аутсайдеры — очистка сточной воды, сельское хозяйство. Вопрос о целесообразности использования хитозана в принттехнологиях должен быть прояснен в ближайшие годы.

В патентной литературе, так же как, впрочем, и в научных публикациях, значительная доля изобретений (около 80%) приходится на производные хитозана. В научной литературе обычно упоминают водорастворимый хитозан, олигосахариды хитозана, нанохитозан, карбоксиметилхитозан, сукцинат хитозана, ацилированный хитозан. Анализ патентной литературы показал, что на долю водорастворимого хитозана приходится примерно 67% публикаций, на долю олигосахаридов хитозана — 14%, нанохитозана — 14%, карбоксиметилхитозана — 34%, сукцинат хитозана — 34%. Ясно, что данные запроса образуют так называемые пересекающиеся множества (т. е. в одном патенте могут употребляться несколько приведенных выше терминов), но они дают достаточно четкую картину направлений интересов владельцев патентов.

Интерес к хитозану подкреплен на уровне различных научных конференций. Первая международная конференция по хитозану прошла в 1977 году. В 2018 году проведены конференции и выставки в Японии, Испании, Германии:

- ICCS (14th International Chitin and Chitosan Conference), August, Osaka (Japan);
- CPNI, October, Madrid (Spain);
- Medica, November, Düsseldorf (Germany).

В России в 2000 г. организована общественная организация — Российское Хитиновое Общество

(РХО), ставящее перед собой цели по исследованию, получению, изучению, модификации и практическому использованию хитина, хитозана, хитинолитических ферментов. РХО периодически проводит научные конференции по проблемам, связанным с хитином и хитозаном [2].

Аналогичные общества, которые ставят аналогичные цели, существуют в Европе [3], Индии [4].

Рынок хитозана. При поиске реальных коммерческих продуктов на основе хитозана для промышленности наблюдается следующая картина. Наибольшее число сообщений о продаже хитозана сосредоточено на так называемых биологически активных добавках. Хорошо поставленная реклама утверждает, что хитозан оказывает многостороннее и положительное воздействие на организм человека. Однако уже первая проверка по серьезным источникам [5–7] заставляет сомневаться в этом утверждении.

Показательно в этом отношении поведение службы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (США), которая, начиная с 2004 года, предупреждает распространителей различных составов с использованием хитозана о, по крайней мере, преждевременном упоминании пользы от его применения. Можно сказать, что хитозан безвреден для организма. В доказательство приведем лишь одно предупреждение FDA о невозможности использовать безобидную на первый взгляд смесь хитозана, коэнзима Co-Q10 и экстракта зеленого чая для лечения простатита, высокого кровяного давления, аритмии, стенокардии и пролапса митрального клапана, поддержки эректильной дисфункции. В документе [8] авторов предупреждают об ответственности вплоть до ареста.

Исследования по применению хитозана для производства гемостатических повязок и порошков оказались достаточно продуктивными. За рубежом нами были выявлены производители гемостатических повязок и порошков, в которых используется хитозан или его производные. На своих сайтах фирмы-производители предлагают перевязочный материал различных видов и функционального назначения (рис. 2). К ним, прежде всего, относятся американские компании «HemCon», «Abbott», «Scion», «OreMedix», «Marine Polymer Technologies», «Z-Medica Corporation», «Biosyntech Company» и ряд других. Индийское предприятие «Axio Biosolutions Private Limited» предлагает собственный материал на основе хитозана *AXIOSTAT*.

Наряду с порошками и повязками фирма «Core-leader Biotech Co» (Тайвань) предлагает губчатую форму гемостатического материала *Hemo-Pad*. Американская фирма «SAM Medical Products, Newport» предлагает использовать в качестве кровоостанавливающего средства материал *Celox* [9].

Такие повязки как *Clo-SuP.A.D.*TM and *Clo-SurPLUSP.A.D.*TM (фирма «Scion Bio Medical») обеспечивают устойчивость относительно *A. Brasiliensis* (вид одного из аэробных плесневых грибов), *B. Cereus* (грамположительная бактерия), *C. Albicans* (па-

разитический грибок), *E. Coli* (кишечная палочка), *E. Faecium* (грамположительная бактерия), *P. Aeruginosa* (грамотрицательная бактерия), *S. Aureus pyogenes* (грамположительная бактерия) в течение 6 дней.

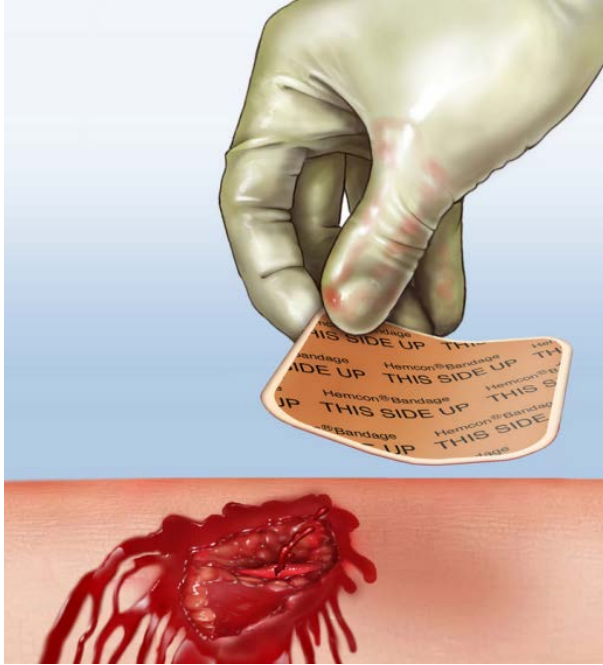


Рисунок 2 — Реклама гемостатического материала *HemCon*[®] [10]
Fig. 2 — Advertisement of *HemCon*[®] hemostatic material [10]

Фирма «Medovent» предлагает ряд изделий медицинского назначения на основе хитозана:

- удобное для пациента решение для лечения острых и хронических ран — раневую повязку;
- искусственный сосуд из хитозана в качестве среды (проводника) для сращивания нервных волокон (внутренний диаметр от 6 до 21 мм, длиной 30 мм), который был введен на рынок в 2014 году;
- катетер, волокно и оболочку (chitosancoatings) из хитозана (рис. 3).



Рисунок 3 — Крепление проводника *Order Reaxon*[®] Nerve Guide из хитозана к нервным волокнам [11]
Fig. 3 — Fastening of the *Order Reaxon*[®] Nerve Guide made of chitosan to nerve fibers [11]

В Украине предлагают гемостатический бинт на нетканой основе с хитозаном и кровоостанавливающим порошком *Revul*[®]. В качестве производителя указана фирма ООО «Юрия-Фарм».

В РФ разработан (НИИ текстильных материалов, Москва, РХТУ имени Д. И. Менделеева) и выпущен в продажу Мультиферм (повязка для лечения

пролежней, трофических язв, гнойно-некротических ран). Повязки Мультиферм показаны для лечения трофических язв различного происхождения без видимых признаков нагноения и некротической ткани: чистые язвы как с низкой и умеренной экссудацией, так и сильно экссудирующие чистые язвы (в основном это язвы венозного происхождения). Повязку Мультиферм изготавливают из сополимера диальдегидцеллюлозы и хитозана, на которую иммобилизован протеолитический комплекс из гепатопанкреаса краба. Аналогичное описание связано с ранозаживляющей повязкой Хитопран, разработанной компанией «Биотекфарм», и повязкой Коллахит производства ООО «Медицинская Компания «Коллахит».

В Беларуси завод горного воска совместно с БГТУ (Минск) разработал и в разделе «Новая продукция» предлагает ранозаживляющие покрытия с нановолокнами хитозана [12].

На наш взгляд гемостатические материалы, скорее всего, достаточно надежно закрепились на рынке. Так, по данным обзора по прогнозу рынка гемостатических материалов за период 2016–2022 ожидается совокупный среднегодовой темп роста 7,1%. Не следует думать, что хитозан представляет собой что-то исключительное среди таких материалов. В основном употребляются полимеры на основе тромбина, желатина, коллагена, фибрина, производных целлюлозы [13].

До сих пор нам не встречались сообщения о побочных реакциях на средства, содержащие хитозан. Однако никогда нельзя исключить, что пациенты, имеющие аллергию на моллюсков, могут столкнуться с соответствующими проблемами.

Один из ведущих японских производителей текстильной продукции «Omikenshi, Co» выпустил смеску – волокно *Crabyon* (66% хлопок, 17% вискоза/*Crabyon*, 11% нейлон, 6% эластан) по патенту [14], в состав которого входит хитозан. Текстильные изделия с этим волокном рекламируются как изделия для детей и больных диабетом.

Китайская фирма «Tianjin Glory Tang Fiber Technology Co., LTD» предлагает для реализации штапельное волокно из 100% хитозана длиной 38–102 мм и толщиной 1,4–15 ден; мощности составляют 40–50 тысяч тонн волокна в год. Примерно такими же свойствами обладает продукция под брендами *Youngchito 100* (Южная Корея), *Hismer* (Китай).

В 2016 году введен межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 2076-2015 «Материалы текстильные. Химические волокна. Общие наименования», в котором под позицией 4.35 введено обозначение волокна из хитина и хитозана.

Очень хороший обзор по применению хитозана в косметике приведен в [15]. С рядом косметических продуктов на основе хитозана и их производителями можно ознакомиться в [16]. Приведем всего лишь один пример. Немецкая фирма «Helmut Focken Biontechnik e. K» и английская «Entec-Emden LTD» производят кремы для кожи и зубную пасту с хитозаном.

Единственным доказательством в пользу того, что хитозан может защищать от ультрафиолетового излучения, является серьезная статья польских и немецких авторов в открытой печати [17]. В ней, с достаточной достоверностью показано, что в области примерно от 250 нм и до 400 нм отражательная способность пленки из хитозана примерно соответствует спектру отражения целлюлозы, т. е. хитозан эффективно отражает падающие на него лучи света. Однако в отличие от целлюлозы, в области 200–250 нм хитозан начинает резко их поглощать.

Мы с очень большой осторожностью подходим к многочисленным статьям о применении хитозана в промышленности. Большинство, если не все публикации, относятся к лабораторной проверке использования хитозана для тех или иных промышленных объектов. В литературе в качестве одной из областей использования хитозана рассматривают очистку сточных вод путем флокуляции. В то же время одним из эффективнейших промышленных флокулянтов является полиакриламид (ПАА). Цена этого продукта 3–4 доллара США, что как минимум в 10 раз дешевле цены стандартного хитозана. Смущает также и доза вносимого хитозана. Так в [18, 19] приводится доза 20–40 мг/л для хитозана, в то время как в большинстве публикаций по ПАА [20] эта доза на порядок ниже.

В работе [21] приводят данные по сравнению действия модифицированного хитозана со стандартной системой ПАА–оксихлорида алюминия. Однако сравнения между количеством внесенного хитозана и системой ПАА–оксихлорида алюминия авторы избегают.

Если судить по данным из [22], то, возможно, применение хитозана окажется эффективным при разделении эмульсий. В статье указывается, что доза хитозана для достижения примерно одинакового эффекта в два раза ниже, чем при применении ПАА.

Очевидно, применение хитозана для очистки сточной воды связано со спецификой применения. Так, немецкая фирма «Biolog Nerpe GmbH» в рекламных материалах предлагает использовать хитозан для обезвоживания биогазовых шламов, утверждая, что расход флокулянта уменьшается на 25%, по сравнению с ПАА.

ЛД₅₀ для ПАА [23, 24] составляет более 2 г на кг веса (для мышей). Значение ЛД₅₀ для хитозана обычно выше — более 16 г/кг для крыс и более 10 г/кг для мышей. Пожалуй, этот факт является пока единственным преимуществом хитозана перед ПАА.

Конечно, осадки, сфлокулированные при помощи полиакриламида, нельзя назвать совершенно экологически безопасными. Однако, до сих пор серьезных данных о токсичности и мутагенности высококачественных фирменных полиакриламидов выявлено не было. Так, например, в [25] показано, что применение полиакриламида в заданной концентрации не вызывает существенных изменений скорости деструкции органического вещества и, соответственно, не будет способствовать увеличению потока CO₂ из почвы в атмосферу. Прав-

да, скорость разложения ПАА (9,8% в почве в год [26]), возможно, уступает скорости разложения хитозана [27]. Материалы, которые позволили бы внести ясность в этот вопрос, в изученной нами литературе отсутствуют.

До тех пор, пока соотношение цена–качество этих двух продуктов не выравнивается, полиакриламиды будут прочно занимать свою нишу в технологии очистки воды.

Вероятно, более целесообразно рассматривать возможность использования хитозана и его производных для очистки сточных вод от тяжелых металлов, таких как ртуть, молибден, ванадий [28]. Проблемы с использованием синтетических полимерных сорбентов начинаются после исчерпания их емкости, так как необходимо решить вопрос с захоронением или регенерацией. В этом отношении есть надежда, что биоразлагаемый хитозан позволит резко уменьшить количество отходов. В этой связи в обзоре [29] выражают определенный оптимизм по коммерциализации хитозана для этих целей.

В аналитическом обзоре [30] приводят разделение стран по участию на рынке хитина, хитозана и его производных, принимая общее число компаний 51: США — 8, Япония — 3, Европа — 11 (Франция — 2, Германия — 2, Англия — 1, остальные страны — 6), страны тихоокеанского бассейна — 27, Ближний Восток — 1, Латинская Америка — 1.

Совокупный среднегодовой темп роста производства хитозана (Compound Annual Growth Rate, рис. 4) на период 2017–2022 составит по данным разных исследований 14–18%. Значительный рост ожидается в странах Азиатско-Тихоокеанского региона.

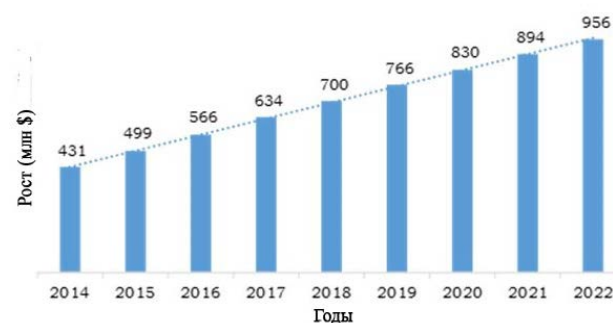


Рисунок 4 — Мировой рынок хитозана. Анализ и прогноз (Япония)
Fig. 4 — World chitosan market. Analysis and forecast (Japan)

Оценивая распределение по областям применения на основании полученных ранее нами статистических данных по фактическим областям применения, можно предположить, что в 2025 году на долю фармацевтики и биомедицины придется примерно 59% производства хитозана, косметики — 28%, еды и напитков — 9%, очистки воды — не более 2%, прочего — не более 3%.

В нашей работе не ставится цель оценить стоимость хитозана и различных продуктов на его основе. Однако для ориентировки можно принять, что при цене хитина 6 долларов США за кило-

грамм цена хитозана составляет 20–54 доллара за килограмм в зависимости от его чистоты [31]. Следовательно, переработка хитина является выгодным процессом, так как способствует образованию значительной доли добавленной стоимости, что подтверждается значительным среднегодовым темпом роста рынка хитозана (табл.).

В качестве промышленного сырья для получения хитозана используют панцири морских крабов. Однако ввиду ограниченности этого сырья (квоты на вылов, экологические проблемы загрязнения морей и океанов и др.) сырьевая база является ограниченной. Благодаря наличию в покровах крабов хитина, который известен как неплохой сорбент тяжелых металлов, они являются своеобразными санитарами моря, что, однако, никак не способствует последующему использованию хитозана в медицине. Концентрация мышьяка в крабах и лангустах достигает значительных величин, поэтому одним из важнейших контролируемых параметров в хитозане является содержание тяжелых металлов. Попытка расселить краба в других, не характерных для него, местах обитания привела к тому, что надежды на рост численности популяции краба вполне могут смениться утратой оптимизма из-за возможного «расшатывания» кормовой основы самого камчатского краба [32, 33].

Растущая популяция камчатского краба в Баренцевом море стала успешно конкурировать с местной фауной за одни и те же пищевые ресурсы. Кроме того, крабы поедают рыб и икру, что, вероятно, привело или еще приведет к снижению численности ценных объектов рыболовного промысла.

В последнее время появились публикации, в которых в качестве сырья для производства хитозана предлагают использовать высшие и низшие грибы, а также насекомых. Данные по коммерческому использованию хитозана из высших грибов исчерпываются работами, проводимыми Институтом клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины и Российским научным центром «Курчатовский институт» [34], которые получили сорбент под коммерческим названием Микотан из высших базидиальных грибов *Higher Basidiomycete*. К сожа-

лению, потом эта разработка дальше биологически активных добавок (БАД) не развивалась.

Известно законодательное разрешение использования хитина и хитозана из низших грибов *Aspergillus niger* в Европе, США, Японии, Австралии и Новой Зеландии [35, 36] для очистки винопродуктов и соков и в продуктах питания.

Правда, в 2012 году в правилах ЕС для так называемых органических вин (полученных из винограда, который был выращен без применения удобрений и средств защиты растений) применение хитозана запрещено [37].

Что касается использования хитозана из насекомых, то следует упомянуть биотехнологическую программу European Research Area Industrial Biotechnol (ERA-IB), в которой было организовано исследование по хитину/хитозану из насекомых (ChitoTex на 2015–2018 гг.). Однако, результаты этой программы нам неизвестны.

Достаточно успешное коммерческое направление по использованию хитозана и его производных направлено на их применение в сельском хозяйстве для защиты посевов и собранного урожая от действия патогенных микроорганизмов. В 1997 году исследователи НАСА на борту космической станции «Мир» и корабля «Шаттл» использовали хитозан для защиты растений фасоли адзуки и обнаружили, что обработанные растения дают больше биомассы и проявляют большую устойчивость к патогенам, чем контрольная группа. Исследователи нашли, что хитозан увеличил уровни бета-1,3-энзимов глюканазы в клетках растения [38].

Обычно предлагается использовать водные растворы с концентрацией хитозана не более 2,5%. Среди фирм, предлагающих такие продукты, нами были выделены «Q-San» (Испания), «Plant Food Company» (США), «АНДВ» (Великобритания), «Tagrow» (Китай), «Delta Chem» (Германия), «Custom hydronutrients» (США), «BiagroSA» (Чили).

Не всегда применение хитозана в борьбе с вредителями приводит к успеху. Так, [39] указывает, что препарат хитозана *Beyond™* не привел к удаче в борьбе с короедом, опаснейшим вредителем хвойных лесов.

Таблица — Профиль мирового рынка хитозана (тонны)
Table — World chitosan market profile (tons)

Регион/ страна	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	%CAGR*
США	3357	3778	4368	5148	6119	7121	8146	9189	10262	14,99
Канада	453	487	531	585	648	726	820	913	1006	10,50
Япония	5816	6394	7169	8157	9366	10720	12113	13546	15051	12,62
Европа	1626	1793	2016	2301	2649	3062	3478	3896	4313	12,97
Азиатско-Тихоокеанский регион	2016	2350	2817	3456	4291	5192	6150	7164	8241	19,24
Остальные страны	462	535	635	770	953	1147	1348	1556	1772	18,30
Общий объем	13730	15337	17536	20417	24026	27968	32055	36264	40645	14,53

*CAGR — совокупный среднегодовой темп роста

Наряду с проблемами, связанными с сырьевой базой, существуют и определенные проблемы в технологии получения хитина. Основной стадией этого процесса является деацетилирование хитина, которое проводят концентрированными (выше 40%) растворами едкого натра при температурах до 150 °С. Вопросы, связанные с таким «хвостом» технологии, как утилизация щелоков, не освещены даже в научной литературе. Побочным продуктом является водный раствор, который наряду с едким натром содержит ацетат натрия и различные примеси, скорее всего, остатки высокомолекулярных белков в комплексе с меланином или высокомолекулярными глюкоканами.

Имеются многочисленные попытки провести стадию деацетилирования путем использования ферментов [40, 41]. Наиболее полный список работ по этой теме можно найти в [42]. Ниже приведены системы, которые наиболее часто встречаются в литературе по ферментативному деацетилированию, и которые способны продуцировать хитин деацетилазу: *Mucor rouxi*, *Absidia coerulea*, *Rhizopus stolonifer*, *Colletotrichum lindemuthianum*, *Gongronella butleri*, *Aspergillus nidulans*, *Absidia orchidis*. Однако, ферментативный метод деацетилирования, несмотря на возможность проводить процесс при температурах до 40° при pH 4–5, при относительно приемлемом времени протекания процесса (до 4 суток) не получил технологического применения из-за дороговизны и сложности производства хитозана по сравнению с методом щелочного гидролиза. Существуют и так называемые «холодные способы» деацетилирования [43, 44], однако трудно себе представить, что они могут быть практически осуществлены. Попытка деацетилирования хитина методом взрывного автогидролиза [45] также не привела к успеху. Скорее всего, трудности процесса деацетилирования связаны с кристаллической структурой хитина, которая лимитирует процесс. Имеются определенные аналогии с процессами варки и облагораживания целлюлозы для химической переработки.

Анализ хитозана. Чаще всего обязательным для характеристики хитозана является определение молекулярной массы и степени деацетилирования. Если с определением молекулярной массы вопросов не возникает, так как она обычно определяется как средневискозиметрическая в присутствии низкомолекулярного электролита, используемого для подавления полиэлектролитного эффекта, то с определением степени деацетилирования единства нет. Существует, по меньшей мере, пять методов определения степени деацетилирования: ИК-спектроскопия; кислотно-основное титрование; потенциометрическое титрование; кондуктометрическое титрование; ЯМР-анализ; спектрофотометрический анализ; методы, основанные на гидролизе; элементный анализ [46, 47]. Причем для определения степени деацетилирования предлагается, по меньшей мере, 5 различных формул для обобщения ИК-спектров. В результате сравнения различных мето-

дов определения установлено, что разбежка результатов может достигать 15 абсолютных процентов.

При характеристике хитозана у производителей также отсутствует единый стандарт: наряду с молекулярной массой и степенью деацетилирования используют pH водных растворов, растворимость, зольность, вязкость по Брукфильду, размер в мешах, содержание тяжелых металлов (от 2 до 5 металлов), обсемененность (3–6 показателей). В спецификациях на продукт отсутствует степень полидисперсности полимера, что может иметь значение для оценки его противомикробных свойств [48, 49].

Производители хитозана. На рыночных площадках чаще всего упоминаются фирмы: «Herpe Medical Chitosan GmbH» (Германия), «Advanced Biopolymers AS» (Норвегия), «G.T.C. BioCorporation» (Китай), «Novamatrix» (Норвегия), «Agratech International, Inc.» (США), «Golden-Shell Pharmaceutical Co. Ltd.» (Китай), «Qingdao Yunzhou Biochemistry Co. Ltd.» (Китай), «Panvo Organics Pvt Ltd.» (Индия), «Kitozyme S.A.» (Бельгия), «Primexehf» (Исландия), «ChitOcean» (Канада), «Sigma Aldrich/Merck» (Германия), «Sarchem Laboratories, Inc.» (США), «Acetylindo» (Индонезия).

Достаточно тяжело отделить производителей от поставщиков хитозана и его производных в Китае. Во всяком случае, мы нашли в сети Интернет девяносто одну ссылку на производителей и поставщиков этой продукции.

На сайте РХО представлена информация о том, что хитозан в России производят в Московской области (ЗАО «Биопрогресс»), в Приморском крае (заводы в г. Партизанск и г. Дальнегорск) и на некоторых других более мелких предприятиях различных форм собственности.

В связи с близостью Китая данные по возможности производства хитозана дальневосточными компаниями «Биополимеры» (г. Партизанск) и «Хитин и хитозан» (г. Дальнегорск) нуждаются в перепроверке.

ОАО «Биопрогресс» — единственное предприятие, которое анонсирует 5 патентов, разработанных и внедренных на собственном производстве по способам получения хитозана. В настоящее время на сайте предприятия наряду с тремя видами хитозана и сукцината хитозана присутствуют различного рода БАД, компоненты косметики, средства для обеспечения устойчивости сельскохозяйственной продукции против заболеваний (Агрехит, Фитохидез, Ламохит, Футохит, Полихит, Хитан).

Выводы

1. Проведенный наукометрический анализ с использованием издательской платформы *ScienceDirect* показал, что наблюдается непрерывный рост числа публикаций, связанных с хитозаном и его производными в высокорейтинговых научных журналах. Основное внимание направлено на активность в области продуктов питания, средств медицинского назначения, очистки сточных вод. Анализ с исполь-

зованием зарубежных патентных источников США, ЕС, Японии, Германии, Всемирной организации интеллектуальной собственности, позволил установить, что поток патентных публикаций по данной тематике за последние 7 лет выровнялся и, очевидно, достиг насыщения.

2. Наблюдается непрерывный рост промышленного производства хитозана с положительным прогнозом вплоть до 2021–2025 гг. Основное производство хитозана сосредоточено в странах, имеющих доступ к дешевому сырью на основе панцирей крабов. Лидером по потреблению хитозана является Япония.

3. Несмотря на значительный научный интерес к хитозану и его производным реальная коммерциализация данных продуктов характерна для производства БАД, средств защиты урожая и сельскохозяйственной продукции, компонентов косметики, гемостатических материалов, химических реактивов, виноматериалов, флокулянтов для очистки воды. В потреблении хитозана значительную часть занимает и в дальнейшем будет занимать его потребление в области фармацевтики и биомедицины.

4. Очевидно, что более широкому применению хитозана препятствует ограниченная сырьевая база, а также сложности в осуществлении стадии деацетилирования и очистке стоков при реализации этой стадии.

5. До сих пор не существует единого стандарта, который бы использовался для определения степени деацетилирования хитозана и молекулярной массы, что вносит неопределенность в сравнение и интерпретацию научных данных.

Обозначения

БАД — биологически активная добавка;
ПАА — полиакриламид.

Литература

1. Полимеры в биологии и медицине / ред. М. Дженкинс. М.: Научный мир, 2011. 256 с.
2. Российское Хитиновое Общество [Электронный ресурс]. URL: <http://chitin.ru> (дата обращения: 28.06.2018).
3. European Chitin Society [Электронный ресурс]. URL: <https://www.clocate.com/organizer/European-Chitin-Society/3265/h/> (дата обращения: 28.06.2018).
4. Indian Chitin and Chitosan Society (ICCS) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.inchis.org/index.html#schedule> (дата обращения: 28.06.2018).
5. Chitosan for a Natural Weight Loss // WERYWELLfit [Электронный ресурс]. URL: <https://www.verywellfit.com/chitosan-for-weight-loss-90050> (дата обращения: 28.06.2018).
6. Pittler M. H., Ernst E. Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, vol. 79, no. 4, pp. 529–536.
7. Ni Mhurchu C., Dunshea-Mooij C., Bennett D., Rodgers A. Effect of chitosan on weight loss in overweight and obese individuals: a systematic review of randomized controlled trials // *Obesity Reviews*, 2005, vol. 6, no. 1, pp. 35–42. doi: [org/10.1111/j.1467-789X.2005.00158](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00158)
8. USA Labs AKA Power Source Distributors, Inc AKA USA Sport 1/10/18 // FDA [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/oc/ce/enforcementactions/warningletters/ucm592691.htm> (дата обращения: 28.06.2018).
9. Pozza M., Millner R. W. J. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding: experience in Afghanistan // *Eur. J. Emerg. Med.*, 2011, vol. 18 (1), pp. 31–33.
10. How HemCon Dressings Work. Chitosan-Based Products // Tricol Biomedical, Inc. [Электронный ресурс]. URL: <http://tricolbiomedical.com/education-center/how-hemcon-dressings-work/> (дата обращения: 28.06.2018).
11. Nerve injuries // Medovent GmbH. [Электронный ресурс]. URL: <http://medovent.de/en/reaxon/reaxon-nerve-guide> (дата обращения: 28.06.2018).
12. Прокопчук Н. Р., Меламед В. Д., Прищепенко Д. В. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана // Труды БГТУ. Сер. 2. Химические технологии, биотехнология, геоэкология. 2017. № 1. С. 15–22.
13. Hemostatic Agents Market // IndustryARC [Электронный ресурс]. URL: <https://industryarc.com/Report/15189/hemostats-market.html> (дата обращения: 29.06.2018).
14. Pat. 5756111 USA, 424/402. Process for producing articles of regenerated chitin-chitosan containing material and the resulting articles / Yoshikawa Masatoshi, Midorikawa Takehiko, Otsuki Toru, Terashi Taro; assignee: Omikenshi Company Limited, Koyo Chemical Company Limited. N. 08/730205; filing date: 10.15.1996, publication date: 05.26.1998.
15. Aranaz I., Acosta N., Civera C., Elorza B., Mingo J., Castro C., Gandía M. L., Caballero A. H. Cosmetics and Cosmeceutical Applications of Chitin, Chitosan and Their Derivatives // *Polymers*, 2018, no. 10, pp. 213–218.
16. Chitosan // SpecialChem [Электронный ресурс]. URL: <https://cosmetics.specialchem.com/inci/chitosan?q=chitosan> (дата обращения: 29.06.2018).
17. Kumińska J., Czerwicka M., Kaczyński Z., Bychowska A., Brzozowski K., Thöming J., Stepnowski P. Application of Spectroscopic Methods for Structural Analysis of Chitin and Chitosan // *Mar. Drugs*, 2010, vol. 8(5), pp. 1567–1636. doi: [org/10.3390/md8051567](https://doi.org/10.3390/md8051567)
18. Nageswara Rao L. Coagulation and Flocculation of Industrial Waste water by Chitosan // *International Journal of Engineering and Applied Sciences*, 2015, vol. 2, no. 7, pp. 50–52.
19. Fung Hwa Chi, Wen Po Cheng. Use of Chitosan as Coagulant to Treat Waste water from Milk Processing Plant // *Journal of Polymers and the Environment*, 2006, vol. 14, no. 4, pp. 411–417.
20. Гандурина Л. В. Очистка сточных вод с применением синтетических флокулянтов. М.: ДАР/ВОДГЕО, 2007. 198 с.
21. Братская С. Ю., Червонецкий Д. В., Авраменко А. В., Юдаков А. А., Юхкам А. А., Сергиенко В. И. Полисахариды в процессах водоподготовки, переработки сточных вод различного состава // *Вестник ДВО РАН*. 2006. №5. С. 47–56.
22. Pinotti A., Bevilacqua A., Zaritzky N. Comparison of the Performance of Chitosan and a Cationic Polyacrylamide Flocculants of Emulsion Systems // *Journal of Surfactants and Detergents*, 2001, vol. 4, no. 1, pp. 57–63.
23. Перова Н. М. Токсикологическое изучение полимеров винилпропанолактама и акриламида, предполагаемых к использованию в медицине, и их гигиеническая регламентация: автореферат дис. канд. мед. наук. М., 1977. 17 с.
24. ГОСТ 30333-2007. Паспорт безопасности химической продукции. Общие требования. Введ. 2009-01-01. М.: Стандартинформ, 2008. 12 с.
25. Голядкина И. В., Панков Я. В. Оценка влияния полиакриламида на показатели биологической активности почвы // *Лесотехнический журнал*. 2013. № 4. С. 16–29.
26. Lentz R. D., Sojka R. E. Field results using polyacrilamide to manage fur row erosion and in filtration // *SoilScience*, 1998, vol. 158 (4), pp. 274–282.
27. Политаева Н. А., Шайхив И. Г. Утилизация отработанных сорбционных материалов на основе хитозана в качестве удобрения // *Вестник технологического университета*. 2016. Т. 19, № 16. С. 25–27.
28. Jianlong Wang, Can Chen. Chitosan based biosorbents: Modification and application for biosorption of heavy metals and radionuclides // *Bioresource Technology*, 2014, vol. 160, pp. 129–141.
29. Bhatnagar A., Sillanpää M. Applications of chitin and chitosan derivatives for the detoxification of water and waste water — A short review // *Advances in Colloid and Interface Science*, 2009, vol. 152, no. 1–2, pp. 26–38.
30. Global Chitin and Chitosan Derivatives Industry // Re-

- portLinker [Электронный ресурс]. URL: <https://www.reportlinker.com/p05336765> (дата обращения: 05.07.2018).
31. Production of chitosan [Электронный ресурс]. URL: http://www.sumanfoodconsultants.com/pdf/pDF_Chitosan_abstr_act_ensymm.pdf (дата обращения: 06.07.2018).
 32. Чесноков Н. Камчатский краб в Баренцевом море // Наука и жизнь. 2003, № 12. С. 34–35
 33. Дворецкий А. Г. Исследования камчатского краба в прибрежье Баренцева моря // Труды Кольского научного центра РАН. 2013. № 1 (14). С. 1–25.
 34. Горовой Л. Ф., Косяков В. Н. Клеточная стенка грибов — оптимальная структура для биосорбции // Биополимеры и клетка. 1996. Т. 12, № 4. С. 59–69.
 35. Foodstandard of Australia and New Zealand. Approval Report—Application A1077. Fungal Chitosan as a Processing. 2013. 16 p.
 36. CODEX STAN 247-2005. Codex general standard for fruit juices and nectars. 2005. 15 p.
 37. EU rules for organic wine production. 2012. 48 p.
 38. Antimicrobial Agent Updates Ancient Industry of Prayer Mats // NASA [Электронный ресурс]. URL: https://spinoff.nasa.gov/Spinoff2016/cg_5.html (дата обращения: 06.07.2018).
 39. Klepzig K. D., Strom B. L. Effects of a Commercial Chitosan Formulation on Bark Beetle (Coleoptera: Curculionidae) Resistance Parameters in Loblolly Pine // J. Entomol. Sci., vol. 46(2), pp. 124–134.
 40. Jaworska M. M., Roberts G. A. F. The influence of chitin structure on its enzymatic deacetylation // Chemical and Process Engineering, 2016, vol. 37 (2), pp. 261–267.
 41. Kafetzopoulos D., Martinou A., Bouriotis V. Bioconversion of chitin to chitosan: purification and characterization of chitin deacetylase from *Mucor rouxii* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, vol. 90(7), 2564–2568.
 42. Naqvi S., Cord-Landwehr S., Singh R., Bernard F., Kolkenbrock S., El Gueddari N. E., Moerschbacher B. M. A Recombinant Fungal Chitin Deacetylase Produces Fully Defined Chitosan Oligomers with Novel Patterns of Acetylation // Appl. Environ Microbiol., 2016, vol. 82(22), pp. 6645–6655.
 43. Строкова Н. Г., Сорокоумов И. М., Панов К. Н., Подкорытова А. В. Развитие технологии получения хитина/хитозана и его практического использования во ВНИРО // РЫБПРОМ. 2010. № 2. С. 13–16.
 44. А. с. 1363831 СССР, МКИ С 08 В 37/08. Способ получения хитозана из ракообразных / Рогожин С. В., Лозинский В. И., Вайнерман Е. С., Кулакова В. К., Гамзаде А. И., Быкова В. М., Немцов С. В., Лобова Е. И. 1986.
 45. Tan T. S., Chin H. Y., Tsai M. L., Liu C. L. Structural alterations, pore generation, and deacetylation of α - and β -chitin submitted to steam explosion // Carbohydrate Polymers, 2015, vol. 122, pp. 321–328.
 46. Кучина Ю. А., Долгопятова Н. В., Новиков В. Ю., Сагайдачный В. А., Морозов Н. Н. Инструментальные методы определения степени деацетилирования хитина // Вестник МГТУ. 2012. Т. 15, № 1. С. 107–113.
 47. Czechowska-Biskup R., Jarosińska D., Rokita B., Ulański P., Rosiak J. M. Determination of degree of deacetylation of chitosan – comparison of methods // Progression Chemistry and Application of Chitin and Its, 2012, vol. XVII, pp. 4–19.
 48. Куликов С. Н., Чирков С. Н., Ильина А. В., Лопатин С. А., Варламов В. П. Влияние молекулярной массы хитозана на его противовирусную активность в растениях // Прикладная биохимия и микробиология. 2006. Т. 42, № 2. С. 224–228.
 49. Куликов С. Н., Чирков С. Н., Ильина А. В., Лопатин С. А., Шумилина Д. Б., Джавахт В. Г. Использование хитозана для защиты растений от вирусных инфекций // Материалы 8-ой Международной конференции "Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана", Казань, 12–17 июня 2006 г. М.: ВНИРО, 2006. С. 330–332.
 - Availavle at: <http://chitin.ru> (accessed 28.06.2018).
 3. European Chitin Society. Availavle at: <https://www.clocate.com/organizer/european-chitin-society/3265/h/> (accessed 28.06.2018).
 4. Indian Chitin and Chitosan Society (ICCS) Availavle at: <http://www.inchis.org/index.html#schedule> (accessed 28.06.2018).
 5. Chitosan for a Natural Weight Loss // WERYWELLfit. Availavle at: <https://www.verywellfit.com/chitosan-for-weight-loss-90050> (accessed 28.06.2018).
 6. Pittler M. H., Ernst E. Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, vol. 79, no. 4, pp. 529–536.
 7. Ni Mhurchu C., Dunshea-Mooij C., Bennett D., Rodgers A. Effect of chitosan on weight loss in overweight and obese individuals: a systematic review of randomized controlled trials. *Obersity Rewiews*, 2005, vol. 6, no. 1, pp. 35–42. doi: org/10.1111/j.1467-789X.2005.00158
 8. USA Labs AKA Power Source Distributors, Inc AKA USA Sport 1/10/18. FDA. Availavle at: <https://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/ucm592691.htm> (accessed 28.06.2018).
 9. Pozza M., Millner R. W. J. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding: experience in Afghanistan. *Eur. J. Emerg. Med.*, 2011, vol. 18 (1), pp. 31–33.
 10. How HemCon Dressings Work. Chitosan-Based Products. Tricol Biomedical, Inc. Availavle at: <http://tricolbiomedical.com/education-center/how-hemcon-dressings-work/> (accessed 28.06.2018).
 11. Nerve injuries. Medovent GmbH. Availavle at: <http://medovent.de/en/reaxon/reaxon-nerve-guide> (accessed 28.06.2018).
 12. Prokopchuk N. R., Melamed V. D., Prishchepenko D. V. Innovatsionnye ranevye pokrytiya s nanovoloknami khitozana [Innovative wound coatings with chitosan nanofilaments]. *Trudy BGTU. Ser. 2. Himicheskie tehnologii, biotekhnologija, geotekhnologija*, 2017, no. 1, pp. 15–22.
 13. Hemostatic Agents Market. IndustryARC. Availavle at: <https://industryarc.com/Report/15189/hemostats-market.html> (accessed 29.06.2018).
 14. Yoshikawa Masatoshi, Midorikawa Takehiko, Otsuki Toru, Terashi Taro. Process for producing articles of regenerated chitin-chitosan containing material and the resulting articles. Patent USA, no. 5756111, 1998.
 15. Aranz I., Acosta N., Civera C., Elorza B., Mingo J., Castro C., Gandía M. L., Caballero A. H. Cosmetics and Cosmeceutical Applications of Chitin, Chitosan and Their Derivatives. *Polymers*, 2018, no. 10, pp. 213–218.
 16. Chitosan. SpecialChem. Availavle at: <https://cosmetics.specialchem.com/inci/chitosan?q=chitosan> (accessed 29.06.2018).
 17. Kumirska J., Czerwicka M., Kaczyński Z., Bychowska A., Brzozowski K., Thöming J., Stepnowski P. Application of Spectroscopic Methods for Structural Analysis of Chitin and Chitosan. *Mar. Drugs*, 2010, vol. 8(5), pp. 1567–1636. doi: org/10.3390/md8051567
 18. Nageswara Rao L. Coagulation and Flocculation of Industrial Waste water by Chitosan. *International Journal of Engineering and Applied Sciences*, 2015, vol. 2, no. 7, pp. 50–52.
 19. Fung Hwa Chi, Wen Po Cheng. Use of Chitosan as Coagulant to Treat Waste water from Milk Processing Plant. *Journal of Polymers and the Environment*, 2006, vol. 14, no. 4, pp. 411–417.
 20. Gandurina L. V. *Ochistka stochnyh vod s primeneniem sinteticheskikh flokuljantov* [Wastewater treatment using synthetic flocculants. Monography]. Moscow: DAR/VODGEO Publ., 2007. 198 p.
 21. Bratskaja S. Ju., Chervoneckij D. V., Avramenko A. V., Judakov A. A., Juhkam A. A., Sergienko V. I. Polisaharidy v procesah vodopodgotovki, pererabotki stochnyh vod razlichnogo sostava [Polysaccharides in the processes of water treatment, sewage treatment of various compositions]. *Vestnik DVO RAN*, 2006, no. 5, pp. 47–56.
 22. Pinotti A., Bevilacqua A., Zaritzky N. Comparison of the Performance of Chitosan and a Cationic Polyacrylamideas Flocculants of Emulsion Systems. *Journal of Surfactants and Detergents*, 2001, vol. 4, no. 1, pp. 57–63.

References

1. *Polimery v biologii i meditsine* [Polymers in biology and medicine]. Moscow: Nauchny mir Publ., 2011. 256 p.
2. Rossiyskoe Khitinovoe Obshchestvo (Russian Chitin Society)

23. Perova N. M. Toksikologicheskoe izuchenie polimerov vinilcaprolaktama i akrilamida, predpolagaemyh k ispol'zovaniju v medicine, i ih gigienicheskaja reglamentacija Diss. kand. med. nauk [Toxicological study of polymers of vinylcaprolactam and acrylamide, intended for use in medicine, and their hygienic regulation. Dr. med. sci. diss.]. Moscow, 1977. 17 p.
24. GOST 30333-2007. Paspport bezopasnosti khimicheskoy produkcii. Obshchie trebovaniya [State Standard 30333-2007. Chemical production safety passport. General requirements]. Moscow: Standartinform Publ., 2008. 12 p.
25. Goljadkina I. V., Pankov Ja. V. Ocenka vlijanija poliakrilamida na pokazateli biologicheskoy aktivnosti pochvy [Assessment of the effect of polyacrylamide on soil biological activity]. *Lesotekhnicheskij zhurnal*, 2013, no. 4, pp. 16–29.
26. Lentz R. D., Sojka R. E. Field results using polyacrilamide to manage fur row erosion and in filtration. *SoilScience*, 1998, vol. 158 (4), pp. 274–282.
27. Politaeva N. A., Shajhiev I. G. Utilizacija otrabotannyh sorbcionnyh materialov na osnove hitozana v kachestve udobrenija [Titration of spent sorption materials based on chitosan as a fertilizer]. *Vestnik tehnologicheskogo universiteta*, 2016, vol. 19, no. 16, pp. 25–27.
28. Jianlong Wang, Can Chen. Chitosan based biosorbents: Modification and application for biosorption of heavy metals and radionuclides. *Bioresource Technology*, 2014, vol. 160, pp. 129–141.
29. Bhatnagar A., Sillanpää M. Applications of chitin and chitosan derivatives for the detoxification of water and waste water — A short review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2009, vol. 152, no. 1–2, pp. 26–38.
30. Global Chitin and Chitosan Derivatives Industry. ReportLinker Available at: <https://www.reportlinker.com/p05336765> (accessed 05.07.2018).
31. Production of chitosan. Available at: http://www.sumanfoodconsultants.com/pdf/pDF_Chitosan_abstr_act_ensymm.pdf (accessed 06.07.2018).
32. Chesnokov N. Kamchatskij krab v Barencevom more [Kamchatka crab in the Barents Sea]. *Nauka i zhizn'*, 2003, no. 12, pp. 34–35.
33. Dvoreckij A. G. Issledovanija Kamchatskogo kraba v pribrezh'e Barenceva morja [Studies of the Kamchatka crab in the coastal region of the Barents Sea]. *Trudy Kol'skogo nauchnogo centra RAN*, 2013, no. 1 (14), pp. 1–25.
34. Gorovoj L. F., Kosjakov V. N. Kletchnaja stenka gribov — optimal'naja struktura dlja biosorbicii [Cell wall of fungi — optimal structure for biosorption]. *Biopolimery i kletka*, 1996, vol. 12, no. 4, pp. 59–69.
35. Foodstandard of Australia and New Zealand. Approval Report—Application A1077. Fungal Chitosan as a Processing. 2013. 16 p.
36. CODEX STAN 247-2005. Codex general standard for fruit juices and nectars. 2005. 15 p.
37. EU rules for organic wine production. 2012. 48 p.
38. Antimicrobial Agent Updates Ancient Industry of Prayer Mats. NASA. Available at: https://spinoff.nasa.gov/spinoff2016/cg_5.html (accessed 06.07.2018).
39. Klepzig K. D., Strom B. L. Effects of a Commercial Chitosan Formulation on Bark Beetle (Coleoptera: Curculionidae) Resistance Parameters in Loblolly Pine. *J. Entomol. Sci.*, vol. 46(2), pp. 124–134.
40. Jaworska M. M., Roberts G. A. F. The influence of chitin structure on its enzymatic deacetylation. *Chemical and Process Engineering*, 2016, vol. 37 (2), pp. 261–267.
41. Kafetzopoulos D., Martinou A., Bouriotis V. Bioconversion of chitin to chitosan: purification and characterization of chitin deacetylase from *Mucor rouxii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90(7), 2564–2568.
42. Naqvi S., Cord-Landwehr S., Singh R., Bernard F., Kolkenbrock S., El Gueddari N. E., Moerschbacher B. M. A Recombinant Fungal Chitin Deacetylase Produces Fully Defined Chitosan Oligomers with Novel Patterns of Acetylation. *Appl. Environ Microbiol.*, 2016, vol. 82(22), pp. 6645–6655.
43. Strokova N. G., Sorokoumov I. M., Panov K. N., Podkorytova A. V. Razvitie tehnologii poluchenija hitina/hitozana i ego prakticheskogo ispol'zovanija vo VNIRO. [The development of technology for obtaining chitin/chitosan and its practical use in VNIRO]. *RYBPROM*, 2010, no. 2, pp.13–16.
44. Rogozhin S. V., Lozinskij V. I., Vajnerman E. S., Kulakova V. K., Gamzazade A. I., Bykova V. M., Nemcov S. V., Lobova E. I. Sposob poluchenija hitozana iz rakoobraznyh. [Method for obtaining chitosan from crustaceans]. Patent USSR, no. 1363831, 1986.
45. Tan T. S., Chin H. Y., Tsai M. L., Liu C. L. Structural alterations, pore generation, and deacetylation of α - and β -chitin submitted to steam explosion. *Carbohydrate Polymers*, 2015, vol. 122, pp. 321–328.
46. Kuchina Ju. A., Dolgopjatova N. V., Novikov V. Ju., Sagajdachnyj V. A., Morozov N. N. Instrumental'nye metody opredelenija stepeni deacetilirovanija hitina. [Instrumental methods for determining the degree of deacetylation of chitin]. *Vestnik MGTU*, 2012, vol. 15, no. 1, pp. 107–113.
47. Czechowska-Biskup R., Jarosińska D., Rokita B., Ulański P., Rosiak J. M. Determination of degree of deacetylation of chitosan — comparison of methods. *Progression Chemistry and Application of Chitin and Its*, 2012, vol. XVII, pp. 4–19.
48. Kulikov S. N., Chirkov S. N., Il'ina A. V., Lopatin S. A., Varlamov V. P. Vlijanie molekularnoj massy hitozana na ego protivovirusnuju aktivnost' v rastenijah. [The influence of the molecular weight of chitosan on its antiviral activity in plants]. *Prikladnaja biohimija i mikrobiologija*, 2006, vol. 42, no. 2, pp. 224–228.
49. Kulikov S. N., Chirkov S. N., Il'ina A. V., Lopatin S. A., Shumilina D. B., Dzhavakht V. G. Ispol'zovanie khitozana dlya zashchity rastenij ot virusnykh infektsij [Using chitosan to protect plants from viral infections]. *Materialy 8-oy Mezhduнародnoy konferentsii "Sovremennye perspektivy v issledovanii khitina i khitozana"* [Proceedings of the 8th International Conference "Modern Perspectives in the Study of Chitin and Chitosan"]. Moscow: VNIRO publ., 2006, pp. 330–332.

Поступила в редакцию 03.08.2018

© М. А. Зильберштейн, В. П. Мархель, Т. А. Лобан, О. И. Маевская, В. В. Масленников, О. Н. Жданович, 2019