Journal of Marine Medicine
Summer 2024, Volume 6, Issue 2
Pages: 148-164
10.30491/6.2.145

Biological Properties and Pharmaceutical Applications of Chondroitin Sulfate from Marine Resources

Mehdi Alboofetileh [1 *], Samira Jeddi [1], Seyed Hassan Jalili [1]

[1] *Fish Processing Technology Research Center, Iranian Fisheries Science Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Bandar Anzali, Iran*

Received: 28 November 2022 **Accepted:** 30 September 2024

Abstract

Background and Aim: Chondroitin sulfate (CS) is a bioactive compound that can be extracted from marine sources. This compound has found applications in various food and pharmaceutical products due to its numerous bioactive properties.

Methods: This article reviews published studies regarding the sources, extraction methods, structure, bioactivity characteristics, medicinal applications, and commercial products derived from CS extracted from aquatic resources.

Results: The findings indicate that the primary marine sources of CS include various species of sharks. However, other sources such as ray fish, sea cucumbers, sturgeons, and certain bony fish can also be utilized for extracting this compound. In these sources, CS is primarily extracted from cartilage and, to a lesser extent, from bone and skin. Various extraction methods have been employed, including conventional techniques using chemical solvents, enzymatic methods, ultrasound, microwave-assisted extraction, pulsed electric fields, and combinations of these approaches. CS exhibits a wide range of health-promoting and bioactive properties, including antioxidant, anticoagulant, antiviral, anti-inflammatory, anti-tumor, anti-malarial effects, as well as benefits for wound healing, bone and cartilage repair, nerve tissue regeneration, liver health, immune stimulation, and digestive protection. Consequently, a variety of products have been developed from this compound and are being used to prevent and treat several diseases, particularly arthritis.

Conclusion: Given the bioactivity and medicinal potential of CS, along with the abundance of marine resources in the country's waters, the extraction of this compound and the production of its various derivatives should be considered by the industry.

Keywords: Marine sources, Bioactive compounds, Chondroitin sulfate, Bioactivities, Extraction methods

[*]**Corresponding author:** Mehdi Alboofetileh, **Email**: alboofetileh@areeo.ac.ir
Address: Iranian Fisheries Science Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Bandar Anzali, Iran

مجله طب دریا
دوره ۶، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۳
صفحات: ۱۶۴-۱۴۸
10.30491/6.2.145

ویژگی‌های زیست فعالی و کاربردهای دارویی کندرویتین سولفات استخراج شده از منابع دریایی

مهدی آل‌بوفتیله [۱*]، سمیرا جدی [۱]، سید حسن جلیلی [۱]

[۱] مرکز ملی تحقیقات فرآوری آبزیان، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، بندرانزلی، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۹/۰۷ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۰۷/۰۹

چکیده

زمینه و هدف: کندرویتین سولفات یکی از ترکیبات زیست فعال بوده که می‌تواند از منابع دریایی استخراج گردد. این ترکیب بواسطه ویژگی‌های زیست فعالی متعدد خود، می‌تواند در فرآورده‌های مختلف داروئی و مکمل‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

روش‌ها: مقاله مروری حاضر به بررسی مقالات منتشر شده در خصوص منابع، روش‌های استخراج، ساختار، ویژگی‌های زیست فعالی، کاربردهای داروئی و محصولات تجاری شده کندرویتین سولفات استخراج شده از آبزیان می‌پردازد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که عمده منابع دریایی کندرویتین سولفات، گونه‌های مختلف کوسه ماهیان بوده اما منابع دیگری همچون سفره ماهیان، خیار دریایی، ماهیان خاویاری و برخی ماهیان استخوانی نیز می‌توانند بعنوان منابع استخراج این ترکیب مورد استفاده قرار گیرند. در این منابع کندرویتین سولفات عمدتاً از غضروف و به صورت جزئی از استخوان و پوست استخراج می‌گردد. تاکنون روش‌های مختلفی همچون استفاده از حلال‌های شیمیایی، آنزیمی، فراصوت، مایکروویو، میدان پالس الکتریکی و همچنین ترکیب این روش‌ها با یکدیگر برای استخراج کندرویتین سولفات مورد استفاده قرار گرفته‌اند. کندرویتین سولفات دارای ویژگی‌های ارتقاء دهنده سلامتی و زیست فعالی متعددی همچون ویژگی‌های ضداکسایشی، ضدانعقادی، ضد دیابتی، ضدویروسی، ضدالتهابی، ضدتوموری، ضدمالاریا، تنظیم سیستم ایمنی، ترمیم زخم، استخوان، غضروف و بافت عصبی، باززایی کبد، محرک ایمنی و اثرات محافظتی گوارشی می‌باشد. بر این اساس تاکنون محصولات مختلفی از این ترکیب تولید شده و جهت پیشگیری و درمان برخی بیماری‌ها بویژه آرتروز مورد استفاده قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری: با توجه به ویژگی‌های زیست فعالی و کاربردهای داروئی کندرویتین سولفات و همچنین وجود منابع دریایی متعدد در منابع آبی کشور، استخراج این ترکیب و تولید محصولات مختلف آن می‌تواند مدنظر بخش صنعت قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: منابع دریایی، ترکیبات زیست فعال، کندرویتین سولفات، ویژگی‌های زیست فعالی، روش‌های استخراج

*نویسنده مسئول: **مهدی آل‌بوفتیله**. پست الکترونیک: alboofetileh@areeo.ac.ir
آدرس: مرکز ملی تحقیقات فرآوری آبزیان، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، بندرانزلی، ایران.

مقدمه

اقیانوس‌ها و محیط‌های دریایی بیش از ۷۰ درصد از سطح کره زمین را پوشانده‌اند. این محیط‌ها محل زیست نزدیک به یک میلیون موجود چند سلولی (گیاهان و جانوران) و یک میلیارد موجود تک سلولی هستند. موجودات دریایی در محیطی بسیار سخت، رقابتی و تهاجمی زندگی کرده و این محیط از جنبه‌های مختلف با محیط خشکی بسیار متفاوت است. در این شرایط، موجودات دریایی برای رشد و بقاء نیاز به تولید مواد کاملاً خاص، فعال و قوی دارند (۱).

علاوه بر این در سال‌های اخیر با توجه به ویژگی‌ها و فواید تغذیه‌ای آبزیان برای سلامتی انسان، مصرف آنها افزایش چشم‌گیری داشته است. آماده‌سازی اولیه آبزیان و همچنین فرآوری آنها منجر به تولید حجم بالایی از زائدات می‌شود. به زائدات حاصل از فرآوری آبزیان، فرآورده‌های جانبی (By-product) می‌گویند. حجم تولید این فرآورده‌ها ممکن است در برخی از گونه‌های آبزی تا ۷۰ درصد وزن اولیه آنها می‌باشد. فرآورده‌های جانبی آبزیان شامل پوست/ پوسته، سر، فلس، استخوان‌ها، گوشت تیره، دم، باله‌ها، امعاء و احشا، هستند. فرآورده‌های جانبی آبزیان اغلب در تولید آرد ماهی استفاده شده و به قیمت ناچیز به فروش می‌رسند این در حالی است که بسیاری از ترکیبات ارزشمند و مفید در این زائدات وجود دارد باشد (۲). از این رو محیط‌های دریایی و زائدات فرآوری آبزیان می‌توانند منبع عظیمی از ترکیبات جدید بوده که در نهایت می‌توانند برای مصارف گوناگون از جمله موارد دارویی مورد بهره‌برداری قرار گیرند. در همین رابطه طی چند دهه اخیر منابع دریایی به منظور یافتن ترکیبات زیست فعال جهت تولید داروهای جدید و همچنین غذاهای فراسودمند مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته‌اند. ترکیبات زیست فعال دریایی از نظر ساختاری بسیار متنوع بوده و فعالیت‌های زیست فعالی مختلفی برای آنها گزارش شده است. اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه (PUFA)، پلی ساکاریدها، آنزیم‌ها، پپتیدها، رنگدانه‌ها، ترکیبات فنلی، مواد معدنی و ویتامین‌های ضروری از جمله ترکیبات زیست فعال دریایی شناسایی و استخراج شده می‌باشند (۳).

به منظور بهره‌گیری و استفاده مناسب از هر یک از این ترکیبات در صنایع مختلف، شناخت ساختار و ویژگی‌های مختلف آنها امری مهم، لازم و ضروری می‌باشد. بر این اساس هدف از مقاله حاضر که به صورت مروری نوشته شده است، جمع بندی تمامی تحقیقات صورت پذیرفته تاکنون در زمینه شناخت ساختار، ویژگی‌های زیست فعالی، کاربردهای داروئی و محصولات تجاری شده کندرویتین سولفات استخراج شده از منابع دریایی می‌باشد. بدین منظور ابتدا مختصری در مورد گلیکوزآمینوگلیکان‌ها توضیح داده شده و سپس به معرفی کندرویتین سولفات (که نوعی گلیکوزآمینوگلیکان می‌باشد) و بخش‌های مرتبط به آن پرداخته خواهد شد.

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (Glycosaminoglycan GAG)، پلی ساکاریدهای آنیونی، خطی، اسیدی و پیچیده هستند که از واحدهای دی ساکاریدی تکرار شونده هگزوزآمین (گلوکوزآمین یا گالاکتوزآمین) و یورونیک اسید (گلوکورونیک اسید یا ایدورونیک اسید) یا گالاکتوز تشکیل شده‌اند (۴). این پلی ساکاریدها در بخش‌های داخلی، خارجی و روی سطوح سلولی سراسر موجودات زنده یافت می شوند (۵). GAGها از نظر جرم مولکولی نسبی، چگالی و خواص فیزیکوشیمیایی، پلی ساکاریدهای بسیار ناهمگن هستند (۶). دو نوع اصلی از GAG وجود دارد. GAGهای غیر سولفاته با اسید هیالورونیک (HA) و GAGهای سولفاته شامل کندرویتین سولفات (CS)، درماتان سولفات (DS)، کراتان سولفات (KS)، هپارین و هپاران سولفات (HS). GAGها را می‌توان به دو گروه دیگر نیز طبقه بندی کرد: گالاکتوزآمینوگلیکان‌ها با CS و DS و گلوکزآمینوگلیکان‌ها با هپارین و HS. GAGها نقش مهمی در رشد سلول، تمایز، مورفوژنز، مهاجرت سلول و تهاجم باکتری و ویروس دارند (۷). علاوه بر اینها، GAGها دارای فعالیت‌های زیست فعالی مختلفی بوده و بر این اساس این ترکیبات در تولید داروهایی مانند داروهای تنظیم کننده سیستم ایمنی، آنتی اکسیدان‌ها، ضد ویروس‌ها، ضد التهاب‌ها، محافظهای عصبی، ضد تکثیر و ضد انعقادها مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۸).

کندرویتین سولفات

کندرویتین سولفات (Chondroitin sulfate) نوعی گلیکوزآمینوگلیکان و یک موکوپلی ساکارید اسیدی است که به طور گسترده در انسان، سایر پستانداران، بی‌مهرگان و برخی باکتری‌ها وجود دارد (۹). این ترکیب از واحدهای دی ساکاریدی تکرار شونده اسید گلوکورونیک و N–استیل گالاکتوزآمین با استفاده از پیوندهای گلیکوزیدی تشکیل می‌شود (۱۰). CS دارای زنجیره کوتاهتری به نسبت هیالورونیک اسید (نوعی دیگر از GAGها) بوده و زنجیره آن حاوی ۲۰–۱۰۰ واحد دی ساکاریدی می‌باشد. علاوه بر اینها، CS دارای گروه‌های سولفات نیز بوده و گروه سولفات می‌تواند در جاهای مختلفی از زنجیره پلی ساکاریدی قرار گیرد. همانطور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود طبقه بندی و نوع CS به محل قرارگیری گروه سولفات وابسته بوده و در این رابطه CS-A در کربن شماره ۴، CS-C در کربن شماره ۶، CS-E در هر دو کربن شماره ۴ و ۶، CS-D در کربن شماره ۶ N–استیل گالاکتوزآمین و کربن شماره ۲ اسید گلوکورونیک و CS-B در کربن شماره ۴ N–استیل گالاکتوزآمین و کربن شماره ۲ اسید گلوکورونیک، CS-K در کربن‌های شماره ۳ و ۴، CS-L در کربن‌های شماره ۳ و ۶، CS-M در کربن‌های شماره ۳، ۴ و ۶ دارای گروه سولفات هستند (۱۱ و ۵). CS استخراج شده از منابع زمینی و دریایی حاوی طول زنجیره و دی ساکاریدهای سولفاته

شده متنوعی می‌باشند. علاوه بر این، ترکیب و ساختار CS به عملکرد ارگانیسم و بافت بستگی دارد. این گلیکوزآمینوگلیکان در ماتریکس خارج سلولی بافت‌ها، غشاهای پلاسمایی، استخوان، تاندون‌ها، رگ‌های خونی، بافت عصبی و غضروف وجود دارد که در این بین، بیشترین میزان CS در غضروف یافت می‌شود (۱۲). CS در تمامی منابع، جزء ضروری ماتریکس خارج سلولی بافت همبند بوده و در فرآیندهای مختلف بیولوژیکی آنها از قبیل عملکرد و خاصیت ارتجاعی غضروف مفصلی، هموستاز و التهاب، تنظیم رشد سلولی، چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی نقش ایفا می‌کند (۹). علاوه بر این، CS در رویدادهای فیزیولوژیکی متنوعی از جمله اندام‌زایی، مورفوژنز، سیتوکینز و توسعه سیستم عصبی مرکزی نقش دارد (۱۰).

منابع دریایی کندرویتین سولفات

CS در مقیاس صنعتی ابتدا از محصولات جانبی انواع بافت‌های حیوانی مانند نای پستانداران (بویژه گاو)، غضروف گاو، خوک و مرغ استخراج گردید (۱۳). با این حال به علت شیوع مکرر آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو و بیماری های تب برفکی، نگرانی-های بهداشتی را در مورد استفاده از محصولات مشتق شده از منابع پستانداران در انسان ایجاد کرده است (۱۴). همچنین به دلایل مذهبی، محصولات مشتق شده از خوک در بین مسلمانان و یهودیان استفاده نمی‌شوند. بر این اساس تحقیقات زیادی جهت کشف منابع حیوانی جایگزین برای استخراج CS در حال انجام می‌باشد. در این راستا علاقه به استخراج CS از محصولات جانبی دریایی به عنوان جایگزینی برای CS پستانداران در حال افزایش بوده و تحقیقات انجام شده بیانگر این است که برخی از حیوانات آبزی حاوی مقادیر خوبی از CS می‌باشند. از منابع دریایی که برای استخراج CS مورد استفاده قرار گرفته‌اند، می‌توان خیار دریایی گونه‌های *Holothuria floridana*، *Holothuria mexicana*، *Holothuria scabra*، *Stichopus japonicus*، *Pearsonothuria graeffei*، *Stichopus tremulus*، *Holothuria vagabunda*، *Isostichopus badionotus*، *Apostichopus japonicus*، *Actinopyga mauritiana*، کوسه ماهیان گونه‌های *Scyliorhinus canicula*، *Isurus oxyrinchus*، *Prionace glauca*، *Scyliorhinus canicula*، سفره ماهی *Raja clavata*، ماهیان *Chimaera monstrosa*، *Acipenser stellatus*، *Balistes capriscus*، *Sciaena umbra*، *Squalus acanthias*، *Cyclopterus lumpus*، کاد، سالمون و تون ماهیان اشاره کرد. CS از غضروف، سر، باله، پوست، استخوان و فلس این گونه‌ها استخراج شده است. علاوه بر اینها، CS از تعدادی بی مهرگان دریایی نظیر گونه‌های *Hydra magnipapillata*، *Eudistylia polymorpha*، *Ascidia nigra*، میگوی *Penaeus brasiliense*، خرچنگ *Callinectes sapidus*، *Scyllarides brasiliense*، خرپنگ نعل اسبی گونه‌های *Limulus sp* و *Tachypheus tridentatus*، نرم تنان گونه‌های *Aulocombia ater*، *Perna perna*، *Lolligo brasiliense* و *Octopus sp* و خارپوست *Thelenata ananas* جدا شده است. خلاصه‌ای از منابع دریایی مورد استفاده برای استخراج CS در جدول ۱ آورده شده است.

روش‌های استخراج کندرویتین سولفات

تاکنون روش‌های مختلفی برای CS سولفات مورد استفاده قرار گرفته‌اند. خلاصه‌ای از روش‌های استفاده شده برای استخراج CS در جدول ۱ آورده شده است. همچنین خلاصه مراحل استخراج به روش آنزیمی به عنوان پرکاربردترین روش استخراج CS نیز در شکل ۲ نشان داده شده است. بطورکلی اولین مرحله در تولید CS خالص از نمونه‌های اولیه، استخراج GAG خام می‌باشد. روش متداول جداسازی CS از منابع اولیه شامل مراحل هیدرولیز شیمیایی ماده اولیه، تجزیه هسته پروتئوگلیکان، حذف پروتئین‌ها، بازیابی و خالص‌سازی CS می‌باشد. دو مرحله اول عمدتاً با استفاده از هیدرولیز قلیایی در غلظت‌های بالای NaOH، اوره، سیستئین یا یا گوانیدین HCl انجام شده و در ادامه با رسوب انتخابی گلوکزآمینوگلیکان با استفاده از کاتیون آمونیوم چهارتایی (مثل کلرید ستیل پیریدینیوم)، تیوسیانات پتاسیم، مواد شیمیایی غیریونی و محلول‌های الکلی، تکمیل می‌شوند. پروتئین‌زدایی با اسید تری کلرواستیک و در نهایت خالص سازی با ژل فیلتراسیون و/یا کروماتوگرافی تبادل یونی و کروماتوگرافی اندازه‌ای انجام می‌گردد (۳۲). با این حال، این فرآیندها برای به دست آوردن CS با خلوص بالا کاملاً کارآمد نبوده و همچنین زمان‌بر و گران قیمت بوده و با محیط زیست ناسازگار هستند. بنابراین، در سال‌های اخیر روش‌های جایگزین مبتنی بر هیدرولیز آنزیمی و فناوری‌های غشایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۳۳). این فرآیندها را می‌توان به این صورت خلاصه کرد: هضم غضروف و پروتئین‌ها با استفاده از آنزیم‌ها، رسوب انتخابی با حلاهای الکلی، تعلیق مجدد و خنثی سازی با محلول‌های نمکی و در نهایت جداسازی براساس وزن مولکولی با استفاده از فناوری‌های اولترافیلتراسیون–دیافیلتراسیون. برای هیدرولیز می‌توان از آنزیم‌های مختلفی مثل پاپائین، آلکالاز، تریپسین، فلاورزایم و غیره استفاده کرد. اتانول (۴۰–۶۰ درصد) و ایزوپروپانول (۴۰ درصد) برای رسوب CS استفاده می‌شود. تعلیق مجدد و خنثی سازی نیز با استفاده از نمک NaCl و استات سدیم انجام می‌گیرد. برای مرحله خالص‌سازی نیز می‌توان از تکنولوژی-های غشایی استفاده کرد. مطالعات پیشین نشان داده است که الترافیلتراسیون و الترافیلتراسیون–دیافیلتراسیون عملکرد بهتری به نسبت رزین‌های تبادل یونی دارند (۳۴). خشک کردن محصول نهایی (CS) نیز با استفاده از آون یا اسپری درایر انجام می‌شود. علاوه بر روش آنزیمی، CS تاکنون به روش‌های نوین دیگری

همچون فراصوت (۹ و ۳۵)، میدان پالس الکتریکی (۳۶)، مایکروویو (۳۰ و ۳۱) و روش ترکیبی آنزیمی- ترسیب شیمیایی- الترافیلتراسیون (۳۷)، روش ترکیبی آنزیمی-فراصوت (۲۹) و روش مکانوشیمیایی بدون حلال (۱۸) نیز استخراج شده است. در حالت کلی حفظ خصوصیات کیفی ترکیبات استخراج شده، کاهش میزان مصرف انرژی، کاهش زمان فرآیند استخراج، گرادیان حرارتی کمتر، کاهش اندازه تجهیزات، کاهش مصرف حلال‌های شیمیایی و سمی، بهبود گزینش پذیری و حساسیت روش‌ها، کاهش اثرات جانبی روش‌های متداول روی اپراتور و محیط زیست (زیست سازگار بودن) از مزایای مهم این روش‌ها در مقایسه با روش متداول محسوب می‌شوند (۳۸). در رابطه با استخراج CS با استفاده روش-های متداول و جدید هر کدام از این روش‌ها مزایا و معایبی را دارا هستند. روش قلیایی روشی ساده بوده اما غلظت بالای قلیا باعث تخریب CS شده و همچنین بر فعالیت بیولوژیکی آن تأثیر می-گذارد. خلوص CS به طور قابل توجهی با روش آنزیمی بهبود یافته اما بازده CS تقریباً با روش قلیایی یکسان می‌باشد. همچنین روش آنزیمی معایبی همچون هزینه بالای آنزیم و زمان استخراج طولانی نیز دارد. در مقایسه با روش قلیایی و روش آنزیمی، زمان استخراج در روش فراصوت بسیار کاهش یافته، اما عملکرد و خلوص CS بهبود معنی‌داری نداشته است. روش میدان پالس الکتریکی در مدت زمان کمتر (۵ دقیقه) میزان بازده CS را نسبت به روش‌های قلیایی (۲ ساعت)، آنزیمی (۴ ساعت) و فراصوت (۲۳ دقیقه) افزایش داد. در این رابطه میزان CS در روش میدان پالس الکتریکی نسبت به روش‌های آنزیمی، قلیایی و فراصوت به ترتیب ۲/۰۲، ۱/۸۴ و ۱/۴۲ برابر بیشتر بود (۳۶).

ویژگی‌های زیست فعالی و کاربردهای داروئی کندرویتین سولفات

CS دارای ویژگی‌های زیست فعالی مختلفی بوده که در ذیل در مورد آنها توضیح داده شده و همچنین خلاصه‌ای از آنها در جدول ۲ آورده شده است.

آرتروز و بازسازی غضروف

آرتروز شایع‌ترین بیماری مفصلی بوده و اصلی‌ترین تظاهر آسیب شناسی آن در سطح بافتی، تخریب موضعی غضروف مفصلی می‌باشد (۳۹). این بیماری در تمام مناطق جغرافیایی دیده شده و به علت درد مزمن، سفتی، اختلال در خواب و افسردگی منجر به ناتوانی فرد می‌شود. تاکنون درمان قطعی برای آرتروز معرفی نشده است اما برخی درمان‌ها می‌توانند به بهبود علائم و کاهش احتمال تشدید آرتروز بیماران کمک کنند. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، ضد درد، کرم کپسایسین، داروهای گیاهی، درمان سرد و گرم، تحریک برقی عصب از طریق پوست، زانوبند، تزریق استروئیدی داخل مفصلی، تزریق هیالورونیک و عمل جراحی برخی از درمان‌های فعلی آرتروز می‌باشند (۴۰) اما همانند سایر بیماری‌ها، پیشگیری بهترین و باصرفه‌ترین رویکرد برای این بیماری می‌باشد. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که CS درد، تورم مفاصل و ترشحات را کاهش داده و عملکرد مفصل را بهبود می‌بخشد. CS همچنین از باریک شدن فضای مفصلی زانو و انگشتان جلوگیری می‌کند. در حال حاضر CS توسط اتحادیه اروپا علیه روماتیسم (European League Against Rheumatism EULAR) در درمان آرتروز زانو و دست توصیه می‌شود. بطورکلی مکانیسم عمل CS در بهبود آرتروز به طور دقیق مشخص نیست. اما مطالعات *In vitro* و *In vivo* نشان می‌دهد که خواص محافظتی غضروف CS ناشی از افزایش بیوسنتز اجزای بافت همبند (کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها و هیالورونان Hyaluronan) و افزایش ویسکوزیته مایع سینوویال Synovial fluid در محل بیماری است (۴۱). مهار فعالیت الاستاز و کاتپسین G، کاهش بیان ژن طیف وسیعی از آنزیم های پروتئولیتیک تخریب کننده غضروف، کاهش تولید سیتوکین غضروف و اثرات ضدالتهابی از دیگر نقش-های CS در سلامت مفاصل می‌باشند. علاوه بر اینها، لیو (Liu) و همکاران (۴۲) نیز نشان دادند که CS استخراج شده از غضروف ماهی خاویاری باعث افزایش بقای سلولی کندورسیت‌ها، کاهش سرعت قطعه قطعه شدن DNA، کاهش سرعت آپوپتوز، محافظت از میتوکندری و کاهش بیان آنزیم‌های کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ می-گردد. این نتایج نشان می‌دهد که CS آسیب ماتریکس غضروف را از طریق مهار آپوپتوز کندروسیت‌ها بهبود می‌بخشد. همچنین CS در استخوان‌ها، روند معدنی سازی و ترمیم را تسریع می‌کند. به طور کلی، CS با کنترل یکپارچگی ماتریکس غضروفی و معدنی شدن استخوان، نقش کلیدی در متابولیسم مفصلی و استخوانی ایفا می‌کند (۴۳ و ۴۴).

بازسازی و مهندسی بافت

مطالعات گذشته ثابت کرده است که محصولات حاوی CS می‌توانند روند بهبود زخم را کوتاه کنند. در این رابطه گیلبرت (Gilbert) و همکاران (۴۵) در مدل‌های حیوانی ثابت کرد که هیدروژل‌های حاوی CS بهبود زخم را در مخاط سینوس تسریع می‌کنند. در این زمینه هیدروژل‌ها نقشی را به عنوان ماتریکس خارج سلولی جانشین نشان داده و آنها ممکن است به عنوان یک مخزن برای سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشدی که در طی بازسازی بافت تولید می شوند، عمل کنند. در مطالعه دیگری وانگ (Wang)و همکاران (۴۶) کاربرد ماتریکس‌های دولایه ژلاتین-کندرویتین ۶ سولفات-هیالورونیک اسید (ژلاتین-C6S-HA) را در جایگزین‌های بافت پوست توصیف کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که داربست‌های تهیه شده با کشت کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های پوستی، غلبه بر کمبود اتوگرافت پوست را امکان پذیر می‌کند. این داربست‌های دولایه (ژلاتین-C6S-HA) نه تنها باعث بهبود زخم می‌شوند، بلکه نرخ پیوند بالایی نیز دارند.

CS نوع C با تنظیم چسبندگی سلولی، تکثیر سلولی و مهاجرت سلولی، بهبود زخم کام را بهبود می بخشد (۴۷). در این مطالعه به نظر می‌رسد که اثرات بیولوژیکی CS وابسته به حضور و موقعیت گروه‌های سولفات باشد. نویسندگان همچنین پیشنهاد کردند که ترکیب CSهای مختلف (با گروههای سولفات متفاوت) در مقایسه با کندرویتین-۶-سولفات به تنهایی، ممکن است منجر به تسریع بیشتر روند بهبود زخم شود. مطالعات زو (Zou) و همکاران (۴۸) نشان داد که پلی ساکاریدهای غنی از CS-C هم تکثیر سلولی و هم چسبندگی را تقویت می‌کنند، در حالی که واحدهای CS-A تکثیر را افزایش اما چسبندگی را مهار می‌کنند. تحقیقات فرزر (Fraser) و همکاران (۴۹) نقش CS در ترمیم سیستم عصبی مرکزی را اثبات نمود. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده است که محصولات حاصل از تجزیه CS-پروتئوگلیکان‌ها باعث رشد آکسونی، افزایش فعال‌سازی میکروگلیال و کنترل عملکرد سلول-های T می‌شوند (۵۰). همچنین مشخص شده است که CS/DS به فاکتور رشد شبه EGF متصل به هپارین، که نقش کلیدی در پیشرفت سلول‌های کبدی در طی بازسازی کبد دارد، متصل می-شود (۵۱). بنابراین تجویز خارجی CS/DS با تنظیم فیزیولوژی بافت‌های کبدی ممکن است برای توسعه درمان‌هایی برای بازسازی کبد مفید باشد (۵۲). CS با خاصیت ترمیم زخم تاکنون از گونه‌های ماهی خاویاری هیبرید (۵۳)، غضروف و استخوان پشتی ماهی *Acipenser sinensis* (۵۴)، غضروف ماهی *Acipenser schrenckii* (۵۵) استخراج شده است. به صورت کلی مکانیسم عمل CS برای ترمیم زخم، افزایش تکثیر و مهاجرت سلولی، افزایش چسبندگی سلولی، کاهش التهاب و تسهیل رگزایی می‌باشد (۵۳).

تشخیص و درمان سرطان

مطالعات اخیر منجر به پیشرفت زیادی در درک نقش گلوکزآمینوگلیکان‌ها و پروتئوگلیکان‌ها در تنظیم رفتار سلول سرطانی، پیشرفت سرطان و متاستاز شده است. در واقع، گزارش‌های متعدد تغییر طول زنجیره و الگوی سولفاته شدن را در CS سلول‌ها/بافت‌های تومور نشان می‌دهد. در این رابطه CS-A که به طور معمول در بافت‌های طبیعی غالب است، با واحدهای تکراری CS-C در تومورهای بدخیم جایگزین می‌شود. علاوه بر این، سمتسرز (Smetsers)و همکاران (۵۶) مقادیر بیشتری از CS-E را در ملانوم‌های بدخیم یافتند. همچنین نشان داده شد که یک CS اصلاح شده که مستقیماً به تومورهای سینه در حال رشد در موش تزریق شد، رشد سلول‌های سرطانی را بدون ایجاد سمیت آشکار به بافت طبیعی مجاور کاهش داده یا از بین برد (۵۷). علاوه بر این، CS (CS-F) استخراج شده از خیار دریایی، کلونیزاسیون ریه را در یک مدل موش متاستاز تجربی مهار کرد (۵۸). علاوه بر اینها، CS با خاصیت ضدتوموری و ضدسرطانی تاکنون از پوست *Balistes capriscus* و *Mustelus mustelus* (۴)، غضروف *Mustelus mustelus* (۱۰)، *Cucumaria frondosa* (۵۹) و غضروف ماهی خاویاری هیبرید (۶۰) استخراج شده است. علاوه بر فعالیت ضدسرطانی، همچنین نقش بالقوه‌ای برای CS به عنوان نشانگرهای زیستی سرطان نیز پیشنهاد شده است. مطالعه پوتاچارون (Pothacharoen) و همکاران (۶۱) نشان داد که تعداد اپی‌توپ کندرویتین سولفات (WF6) در تومورهای سرطان تخمدان و در تمام مراحل رشد به شدت افزایش یافت. این نتایج می‌تواند برای تشخیص زود هنگام این نوع سرطان موثر باشد. علاوه بر این گزارش شده است که بافت‌های سرطان پروستات در مراحل پیشرفته سطوح بالاتری از CS-O را در مقایسه با بافت‌های هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات نشان می‌دهند (۶۲).

ضداکسایشی

استرس اکسیداتیو را می‌توان به عنوان عدم تعادل بین تولید و تجمع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)در سطح سلول و ظرفیت سلول‌ها برای غیرفعال کردن آنها تعریف کرد. لذا استرس اکسیداتیو نتیجه تولید بیش از حد ROS است که از ظرفیت سیستم دفاعی ضداکسایشی سلولی برای حذف موثر آنها از سلول‌ها فراتر می‌رود. غلظت بالای ROS ممکن است بر القا یا تشدید بیماری‌هایی مانند فشار خون، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، سندرم متابولیک، سرطان، بیماری های نورودژنراتیو، یا جهش‌های DNA موثر باشند. ترکیبات ضداکسایشی ممکن است به عنوان مواد کاهنده‌ای تعریف شوند که اکسید شده و بنابراین اکسیداسیون سوبسترای دیگر را مهار می‌کنند. از طریق یک مکانیسم پیچیده‌تر، آنها یک اثر جنبشی در کاهش سرعت واکنش اکسیداسیون دارند. ترکیبات ضداکسایشی شامل چندین گونه هستند که نقش حیاتی در سرکوب و جلوگیری از رادیکال‌های آزاد و همچنین در خنثی سازی مولکول‌هایی با پتانسیل تبدیل شدن به رادیکال‌های آزاد را دارا هستند. بدن انسان سطح اکسیداتیو را از طریق یک سری ترکیبات ضداکسایشی آنزیمی و غیر آنزیمی کنترل می‌کند (۶۳). با این حال در مواقعی که سیستم ضداکسایشی سلولی قادر به خنثی سازی اکسیدان‌ها نباشد، نیاز به استفاده از مکمل‌ها یا داروهای ترکیبات ضداکسایشی هست. در حالت کلی استفاده از ترکیبات ضداکسایشی مصنوعی به دلیل خطرات بالقوه سلامتی آنها با محدودیت روبرو می‌باشد. بنابراین، جستجو برای ترکیبات ضداکسایشی طبیعی به عنوان جایگزین برای مواد مصنوعی مورد توجه بسیاری از محققان می‌باشد. CS نیز یکی از پلی ساکاریدهای طبیعی بوده که دارای ویژگی‌های ضداکسایشی می‌باشد. مکانیسم عمل CS، خنثی کنندگی رادیکال‌های آزاد و همچنین چلاته کردن یون‌های فلزی مثل آهن، مس و کلسیم می‌باشد (۶۴). براساس مطالعات تاکنون CS استخراج شده از غضروف *Dasyatis akajei* (۳۰)، احشاء تیلاپیا (۱۲)، غضروف کوسه و سالمون (۶۵)، غضروف *Raja porosa* (۶۶)، *Andrias davidianus* (۱۳)، *Apostichopus japonicus*، *Stichopus chloronotus*،

Acaudina molpadioidea (۶۷) و استخوان *Oreochromis niloticus* (۶۸) ویژگی‌های ضداکسایشی از خود نشان داده است.

ضد دیابتی

دیابت یک اختلال متابولیک مزمن بوده که با افزایش قند خون به دلیل کمبود مطلق یا جزئی ترشح انسولین و/یا مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. دیابت دارای انواع مختلفی مثل دیابت نوع ۱، نوع ۲، بارداری و غیره می‌باشد که در این بین ۹۰ درصد موارد از نوع دیابت نوع ۲ هستند. دیابت نوع ۲ که باعث اختلال متابولیسم گلوکز-لیپید می شود، در نهایت منجر به عوارضی از جمله چربی خون، آسیب کبدی، التهاب و استرس اکسیداتیو می-گردد. در حال حاضر، متفورمین اولین داروی خط اول برای درمان دیابت نوع ۲ می‌باشد (۶۹). با این حال، استفاده طولانی مدت از متفورمین عوارض جانبی زیادی دارد. لذا استفاده از ترکیبات طبیعی برای درمان دیابت مورد توجه قرار گرفته است. یکی از ترکیباتی که ویژگی‌های ضددیابتی از خود نشان داده است، CS می‌باشد. مطالعه صورت پذیرفته ژو (Zhu) و همکاران (۷۰) نشان داد که CS استخراج شده از خیار دریایی *Stichopus japonicus* با مهار آنزیم لیپاز پانکراس می‌تواند در کاهش چربی خون اثر داشته باشد. همچنین CSهای استخراج شده از خیارهای دریایی *Thelenota ananas* و *Cucumaria frondosa* باعث بهبود هیپرگلیسمی، ترمیم هیپرتری گلیسریدمی و کلسترول بالا، کاهش وضعیت التهابی و استرس اکسیداتیو، محافظت در برابر آسیب کبدی، بهبود مقاومت به انسولین و افزایش تجمع گلیکوژن کبدی و همچنین تنظیم بیان ژن GSK-3β در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو شدند (۶۹). CS خیار دریایی *Acaudina molpadioides* نیز باعث بهبود متابولیسم گلوکز و فعال نمودن سیگنال دهی انسولین در کبد موش‌های مقاوم به انسولین، گردید (۷۱). در مطالعه دیگری CS جدا شده از خیار دریایی *Stichopus japonicas* به طور قابل توجهی جذب گلوکز و مصرف گلوکز سلول‌های IR-HepG2 را ارتقا داده و می‌تواند آسیب سلولی را کاهش دهد. همچنین این CS می‌تواند سنتز گلیکوژن را در سلول‌های IR-HepG2 تقویت کند (۷۲). علاوه بر اینها، CS باعث جلوگیری از افزایش گلوکز خون ناشتا شده و همچنین با کاهش هضم کربوهیدرات ها در دستگاه گوارش، از افزایش سطح گلوکز خون پس از غذا جلوگیری کرده که این در نهایت منجر به کاهش هیپرگلیسمی می‌گردد (۷۳ و ۷۴). در مطالعه جدیدی که توسط Gong و همکاران (۷۵) انجام شده است مشخص گردید که CS جدا شده از خیار دریایی *Stichopus japonicas* باعث بهبود مصرف گلوکز سلول‌های IR-HepG2 و 3T3-L1 و همچنین از طریق مسیر سیگنال Akt1/GSK3β/GS هیپرگلیسمی را بهبود بخشید.

ضد انعقادی

فرآیند انعقاد در بدن انسان پیچیده بوده و مرحله کلیدی برای تشکیل انعقاد، تبدیل فیبرینوژن به فیبرین است که توسط ترومبین کاتالیز می‌شود. هپارین به عنوان یک داروی ضد انعقاد شناخته شده و به طور گسترده در پزشکی استفاده می‌شود با این حال استفاده بالینی از این دارو به دلیل خطر خونریزی بیش از حد و ترومبوسیتوپنی ناشی از آن محدود شده است (۶). در نتیجه تلاش‌های قابل توجهی در سال‌های اخیر برای ایجاد داروهای ضد انعقاد مطمئن‌تر و بدون چنین عوارض خونریزی دهنده صورت گرفته است. یکی از ترکیباتی که چنین ویژگی‌هایی از خود نشان داده‌اند، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها بویژه CS می‌باشند. گلیکوزآمینوگلیکان‌ها با ایجاد پیوند با سرین-پروتئینازهای سیستم انعقادی و مهارکننده‌های فیزیولوژیکی آنتی ترومبین و کوفاکتور هپارین II خود، باعث جلوگیری از انعقاد خون می‌شوند (۶). در حال حاضر، مطالعات نشان می‌دهد که CS می‌تواند از تشکیل لخته خون جلوگیری کرده و از سخت شدن ورید جلوگیری کند (۱۰). بدین منظور، CS در مراحل مختلف واکنش‌های انعقادی با مهار واکنش اولیه مسیر بیرونی، افزایش زمان ترومبوپلاستین و با مهار تناز و ترومبین فعالیت ضد انعقادی از خود نشان می‌دهد (۲۱). براساس مطالعات منتشر شده، CS استخراج شده از خیارهای دریایی *Thelenata ananas* (۷۶)، *Holothuria hilla* و *Paracaudina chilensis* (۷۷)، *Pearsonothuria graeffei*، *Stichopus tremulus*، *Holothuria vagabunda*، *Isostichopus badionotus* (۲۱)، *Holothuria Mexicana* (۲۶ و ۷۸)، *Holothuria scabra* (۵۴)، غضروف *Mustelus mustelus* (۱۰)، استخوان *Sciaena umbra* (۶) ویژگی‌های ضدانعقادی از خود نشان داده است.

فعالیت ضدالتهابی

فعالیت ضدالتهابی یکی دیگر از فعالیت‌های زیست فعالی CS می‌باشد. در کندروسیت‌ها، CS فسفریلاسیون آنزیم‌های p38MAPK و Erk1/2 را کاهش می‌دهد. بنابراین انتقال فاکتور-kB (NF-kB) به هسته کاهش می‌یابد. این امر باعث کاهش بیشتر تشکیل سایتوکین‌های پیش التهابی، اینترلوکین 1b-(IL) و فاکتور نکروز تومور (TNF) -α و آنزیم های پیش التهابی مثل فسفولیپاز A2، سیکلواکسیژناز۲ و نیتریک اکسید سنتاز القایی می‌شود. اثر مفید CS بر غضروف، غشای سینوویال و استخوان زیرغضروفی به خوبی ثابت شده است. پیشنهاد شده است که CS نقش ضدالتهابی را در بسیاری از بافت‌های دیگر نشان می‌دهد. اثر ضدالتهابی CS با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مانند ایندومتاسین و ایبوپروفن قابل مقایسه بوده و در این رابطه اثر ضددردی حاصل از مکمل‌های حاوی CS تا چند ماه پس از درمان قوی‌تر از داروهای غیراستروئیدی می‌ماند، هر چند درد توسط این

داروها سریع‌تر تسکین می‌یابد. همچنین مطالعات اولیه‌ای وجود دارد که نقش و اثر مثبت CS را در بیماری‌هایی مانند پسوریازیس، آترواسکلروز و بیماری التهابی روده، که در آن‌ها التهاب نقش حیاتی دارد، نشان می‌دهد (۱۱).

پسوریازیس

پسوریازیس یک بیماری التهابی پوستی بوده و آمارها نشان می‌دهد که تقریباً ۱۲۵ میلیون نفر در سراسر جهان به پسوریازیس مبتلا هستند. این بیماری معمولاً با بیماریهایی نظیر آرتریت التهابی، بیماری‌های قلبی متابولیک و اختلالات سلامت روان همراه بوده و کیفیت زندگی بیماران را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد. این بیماری درمان قطعی ندارد، اما داروهای بسیاری وجود دارند که با استفاده از آنها، پسوریازیس کنترل می‌شود. انواع روش‌های کنترل پسوریازیس عبارتند از درمان‌های موضعی، نور درمانی، داروهای سیستمیک و بیولوژیک (۷۹). در کنار اینها مطالعات نشان داده است که مصرف CS در بیماران پسوریازیس باعث کاهش تورم، قرمزی، پوسته پوسته شدن و خارش، افزایش رطوبت و نرمی پوست و بهبود پوسته پوسته شدن می‌گردد. از نظر هیستوپاتولوژیک، CS باعث کاهش ضخامت اپیدرم، ضخامت بین لایه پایه و گرانولوزوم، تعداد کراتینوسیت‌ها و شدت فعالیت پسوریازیس می‌گردد (۸۰). این نتایج نشان می دهد که CS ممکن است ابزار مفیدی برای درمان پسوریازیس متوسط تا شدید باشد.

آترواسکلروز

آترواسکلروز بیماری پوشاننده‌ی شریان‌های متوسط تا بزرگ بوده و می‌تواند از آئورت تا عروق کرونری را درگیر کند. این بیماری فرآیندی پیشرونده و آرام داشته که از کودکی آغاز شده و در بزرگسالی منجر به علایم بالینی می‌شود. بیماری آترواسکلروز یکی از دلایل عمده‌ی مرگ و میر و همچنین ناتوانی در کشورهای توسعه یافته و بیشتر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. عوامل موثر در این بیماری عبارتند از ژنتیک، تغذیه، متابولیک، همودینامیک و التهابی-عفونی و غیره. در این بین، مهمترین علل ایجاد این بیماری استفاده زیاد از چربی‌ها و کاهش تحرک می‌باشد. افزایش کلسترول خون یکی از مهمترین فاکتورهای خطر در این بیماری می‌باشد. اختلالات عملکردی و ساختاری دیواره عروق ناشی از این بیماری هستند. تغییر شیوه‌ی زندگی شامل ورزش، کنترل وزن، کاهش مصرف دخانیات به عنوان اقدامات اساسی اولیه در درمان بیماری‌های با اختلالات هیپرلیپیدی مثل آترواسکلروز هستند. اما زمانیکه این اقدامات برای بیماران دارای خطر کافی نباشد بایستی از داروهای تنظیم کننده‌ی لیپید مانند استاتین، فسفات فیبریک اسیدف مهار کننده‌های جذب کلسترول و غیره استفاده کرد (۸۱). در کنار اینها ثابت شده است که گلیکوز آمینوگلیکان‌هایی مثل CS و هپارین با وجود داشتن فعالیت‌های ضدترومبوز نیز می‌توانند از پیشرفت بیماری آترواسکلروز جلوگیری کنند. همچنین با توجه به اینکه با افزایش سن و پیشرفت بیماری آترواسکلروز، میزان کندرویتین سولفات A و/یا C در دیواره شریانی کاهش اما کندرویتین سولفات B افزایش پیدا می‌کند، این فرضیه مطرح بوده که تجویز کندرویتین سولفات A ممکن است از پیشرفت آترواسکلروز جلوگیری کند. مکانیسم عمل CS در این رابطه، کاهش جابجایی هسته‌ای NF-KB و افزایش نسبت OPG/RANKL می‌باشد. به صورت کلی CS احتمالاً با کاهش واکنش‌های التهابی موضعی و سیستمیک، ممکن است از پیشرفت آترواسکلروز جلوگیری یا آنرا محدود کند. بر اساس مطالعات صورت گرفته تاکنون می‌توان عنوان نمود که CS ممکن است کاندیدای استفاده در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروتیک باشد (۸۰).

دیگر فعالیت‌ها

علاوه بر ویژگی‌های زیست فعالی عنوان شده در بالا، فعالیت-های دیگری همچون ویژگی‌های ضدویروسی (بر علیه ویروس *Herpes simplex*)، ضدمالاریا، ضدحساسیت (کاهش پاسخ‌های آلرژیک)، ضد چاقی، تنظیم سیستم ایمنی، اثرات محافظتی در بیماری‌های دژنراتیو سیستم عصبی مرکزی، بهبود سیستیت بینابینی، اثرات محافظتی گوارشی (جلوگیری از بیماری التهابی روده) و جلوگیری از تشکیل سنگ‌های مجاری اداری برای CS گزارش شده است (۴۳ و ۸۲). از این رو این ترکیب پتانسیل بالائی جهت استفاده در محصولات داروئی و مکمل‌ها بعنوان جزء عملگرا دارد.

عوامل موثر بر ویژگی‌های زیست فعالی کندرویتین سولفات

همانگونه که در بالا توضیح داده شد CS از منابع مختلفی به دست آمده و دارای ویژگی‌های زیست فعالی مختلفی می‌باشد. به طور کلی این فعالیت‌ها تحت تاثیر ساختار CS بوده و عوامل مختلفی همچون نوع گونه، نوع بافت مورد استفاده، شرایط و روش استخراج، نوع روش خالص سازی، فصل نمونه‌برداری و همچنین محل زندگی موجود بر ساختار CS تاثیر گذار هستند (۸۷). این عوامل در نهایت منجر به تهیه CS با ساختار و ویژگی‌های منحصر به فرد می‌شوند. از نظر ساختاری عواملی مثل وزن مولکولی، ترکیب دی ساکاریدها، درجه سولفاته بودن و محل قرارگیری گروههای سولفات، انشعابات زنجیره اصلی و همچنین میزان خلوص فرآورده نهایی (وجود یا عدم وجود ناخالصی‌هایی نظیر پروتئین‌ها و دیگر مولکول‌ها در آن) بر ویژگی‌های زیست فعالی CS موثر هستند (۷۳ و ۷۷).

محصولات تجاری شده کندرویتین سولفات

با توجه به ویژگی‌های زیست فعالی CS، بازار محصولات حاوی آن به طور چشمگیری افزایش یافته است. در این رابطه CS

در صنایع داروسازی، مواد غذایی و لوازم آرایشی مورد استفاده قرار می‌گیرد. ارزش بازار جهانی CS در سال ۲۰۲۱، ۱۲۱۱ میلیون دلار بود و تخمین زده می‌شود که این ارزش تا سال ۲۰۳۰ بیش از ۴۱ درصد افزایش یافته و به ۱۷۰۹ میلیون دلار برسد. تقاضای فعلی برای CS عمدتاً توسط غضروف کوسه‌ها، گاوها و خوک‌ها تامین می‌شود (۵). در این بین محصولات حاوی غضروف کوسه و CS استخراج شده از آن به علت محدود بودن منابع و عرضه آن، گران می‌باشد. اما قیمت محصولات حاوی پودر غضروف و CS گاو و خوک ارزانتر از پودر غضروف کوسه هستند. بر این اساس ممکن است برخی از تامین کنندگان مواد دیگر یا پودرهای غضروفی را که از منابع دیگر به دست می‌آیند به جای محصولات حاوی غضروف و CS کوسه اضافه کرده باشند تا هزینه تولید را کاهش دهند (۸۹). خلوص نهایی مورد نیاز CS بستگی به نوع کاربرد آن دارد. برای مصارف بالینی خلوص بیشتر و در فرمولاسیون‌های تغذیه‌ای خلوص کمتری موردنیاز می‌باشد (۳۳). در حال حاضر در بسیاری از کشورها محصولات حاوی CS به عنوان "مکمل های غذایی" به بازار عرضه می‌شوند. بنابراین CS به عنوان یک ماده غذا/دارو (یعنی یک مکمل غذایی با اثربخشی و خواص دارویی اثبات شده) در نظر گرفته می‌شود. در این محصولات CS به صورت تنها یا در ترکیب با گلوکزآمین، ویتامین D3، آسکوربیک اسید و هیالورونیک اسید تولید و به بازار عرضه شده است. موفق-ترین محصولات تجاری CS، از نظر حجم بازار و مزایا، آنهایی هستند که با بازسازی غضروف، فعالیت ضدالتهابی و آرتروز مرتبط هستند. در این زمینه، CS با وزن مولکولی کم/متوسط (کمتر از ۲۰ کیلو دالتون) به دلیل ظرفیت مهاری آنزیم‌های تخریب کننده غضروف، به صورت خوراکی در فرمول‌های غذایی برای درمان و پیشگیری از آرتروز تجویز می‌شود (۳۲). بطورکلی قیمت CS و محصولات حاوی آن بسته به غلظت و خلوص فرآورده نهایی دارد.

ایمنی کندرویتین سولفات و محصولات حاوی آن

تاکنون اثرات جانبی شدیدی برای CS گزارش نشده است. تنها عارضه جانبی استفاده از CS در فرمولاسیون‌های خوراکی گزارش شده تا به امروز، افزایش گازهای روده و نرم شدن مدفوع می‌باشد که این می‌تواند بعنوان اثر جانبی جزئی در نظر گرفته شود (۴۱). علاوه بر این، باقی ماندن مواد شیمیایی استفاده شده در فرآیند استخراج CS نیز می‌تواند باعث بروز مشکلاتی در مصرف کنندگان گردد. در رابطه با این عامل، در حال حاضر با وجود قوانین و مقررات شدید کنترل کننده فرآیندهای تولید مکمل‌ها و مواد داروئی، وجود مواد شیمیایی در فرآورده‌های نهایی به حداقل رسیده است. استخراج ترکیبات مضر به همراه CS همانند باکتری، ویروس، پریون و آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل قابل انتقال (TSE) نیز مطرح شده است. با این حال در این رابطه تاکنون هیچ مدرکی مبنی بر اینکه هیچ یک از عوامل TSE فرآورده‌های CS را آلوده کرده باشد، گزارش نشده است. البته این مورد برای CS استخراج شده از منابع حیوانی مطرح بوده و در مورد منابع دریایی مطرح نیست. علاوه بر این، بسیاری از روش‌های خالص سازی از یک آنزیم تجزیه کننده پروتئین یا هیدرولیز قلیایی برای تجزیه و تخریب بافت منبع استخراج استفاده می‌کنند (۴۳). علاوه بر این موارد، سایر مولکول‌های زیست فعال طبیعی (مثل دیگر پلی ساکاریدها، پروتئین‌ها و نوکلئیک اسیدها) نیز ممکن است با مقادیر مختلف به عنوان آلاینده در فرآورده نهایی CS وجود داشته باشند. همگی این موارد نیز با بکارگیری روش‌های اختصاصی استخراج و خالص سازی، قابل پیشگیری هستند (۴۴).

نگاه آینده

چشم انداز استفاده از CS با تأثیر بر فرآیندهای بیولوژیکی، یک چالش علمی و بالینی مهم است. نقش CS به عنوان یک درمان همچنان موضوع بحث است، که عمدتاً بر نقش‌هایی که ممکن است در سلامت مفاصل داشته باشد، متمرکز است. با این حال، داده‌ها اکنون طیف وسیعی از آسیب‌شناسی‌ها و فرآیندهایی را نشان می‌دهند که CS ممکن است در آنها تأثیر بگذارد. در حال حاضر تنوع ساختار CS با منبع اولیه استخراج به خوبی ثابت شده است. بر این اساس مطالعاتی که عملکرد و فعالیت‌های زیستی CS را بررسی می‌کنند، بایستی ساختار CS مورد استفاده را نیز بررسی کنند و رابطه ساختار با فعالیت زیست فعالی مشخص گردد. در رابطه با پتانسیل درمانی CS، مهم است که اندازه و وزن مولکولی الیگوساکاریدهای حاصل از تجزیه CS در نظر گرفته شوند (۹۰). علاوه بر این، تأثیر CS در سیستم‌های انسانی به طور چشمگیری با موش یا خرگوش متفاوت است. بنابراین مطالعات با استفاده از مدل‌های حیوانی بایستی به طور دقیق تفسیر گردند (۹۱). همچنین جزئیات فرآیندهایی که ممکن است CS در آن دخیل باشد در اکثر موارد روشن نشده باقی می‌ماند، لذا مطالعات بیشتری در این زمینه‌ها مورد نیاز است.

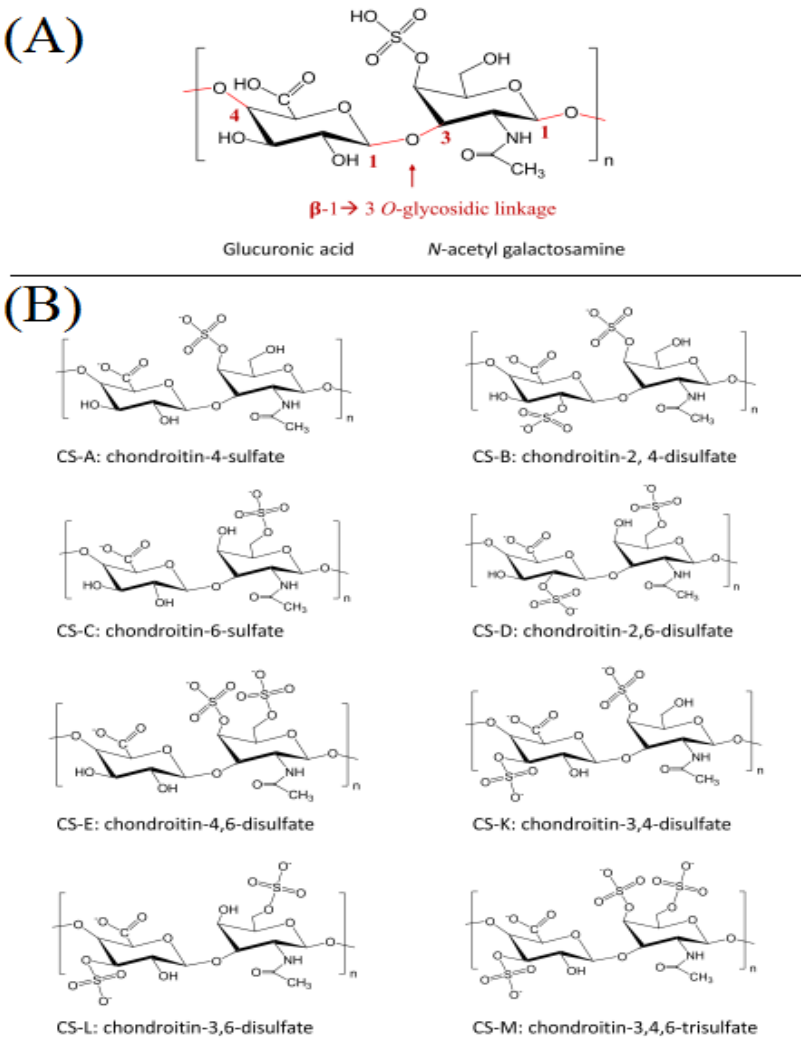
جدول-۱. منابع، روش‌های استخراج، خالص سازی و بازده کندرویتین سولفات استخراج شده از منابع دریایی

ردیف	منبع استخراج	روش استخراج	روش خالص سازی	بازده استخراج	منبع
۱	فلس ماهی کپور	آنزیم Actinase	کروماتوگرافی تبادل یونی	۱۵۷/۳۷ میکروگرم بر میلی گرم	۱۵
۲	باله کوسه غضروف سفره ماهی	آنزیم پاپائین	دیالیز	۱۵/۰۵ درصد ۷/۴۹ درصد	۱۶
۳	اسکوئید	آنزیم Actinase	کروماتوگرافی تبادل یونی	پوست: ۳/۴۸۲ میلی گرم بر گرم باله ها: ۲/۹۳۷ میلی گرم بر گرم چشم ها: ۲/۲۹۷ میلی گرم بر گرم سر: ۲/۴۷۵ میلی گرم بر گرم بازوها: ۱/۵۵۵ میلی گرم بر گرم Mantle: ۰/۰۲۱ میلی گرم بر گرم	۱۷
۴	غضروف کوسه	آنزیمی (آنزیم پانکراس) مکانیکی-شیمیایی	---	۸/۵ درصد ۹/۳۳ درصد	۱۸
۵	غضروف سفره ماهی *Raja clavata*	آنزیم پاپائین	اولترافیلتراسیون- دیافیلتراسیون	۱۵ درصد	۱۹
۶	استخوان ماهیان خاویاری	آنزیم پاپائین	کروماتوگرافی تبادل یونی	۰/۲۸-۰/۳۴ درصد	۲۰
۷	گونه های مختلف خیار دریایی	آنزیم پاپائین	دیالیز و کروماتوگرافی تبادل یونی	۱۱/۳-۶ درصد وزن بدن	۲۱
۸	استخوان ماهی	میدان پالس الکتریکی فراصوت قلیایی	---	۶/۹۲ گرم بر لیتر ۴/۸۷ گرم بر لیتر ۳/۷۶ گرم بر لیتر	۲۲
۹	اختاپوس	آنزیم Actinase	کروماتوگرافی تبادل یونی	۱۹/۲ درصد	۲۳
۱۰	استخوان: کاد، تون، سالمون، spiny dogfish Monkfish	آنزیم پاپائین	دیالیز و کروماتوگرافی تبادل یونی	۰/۰۱۱ درصد ۰/۰۲۳ درصد ۰/۱ درصد ۰/۲۸ درصد ۰/۳۴ درصد	۲۴
۱۱	سر، اسکلت و باله کوسه *Scyliorhinus canicula*	آنزیم آلکالاز	اولترافیلتراسیون- دیافیلتراسیون	سر: ۴/۸ درصد باله ها: ۳/۳ درصد	۲۵

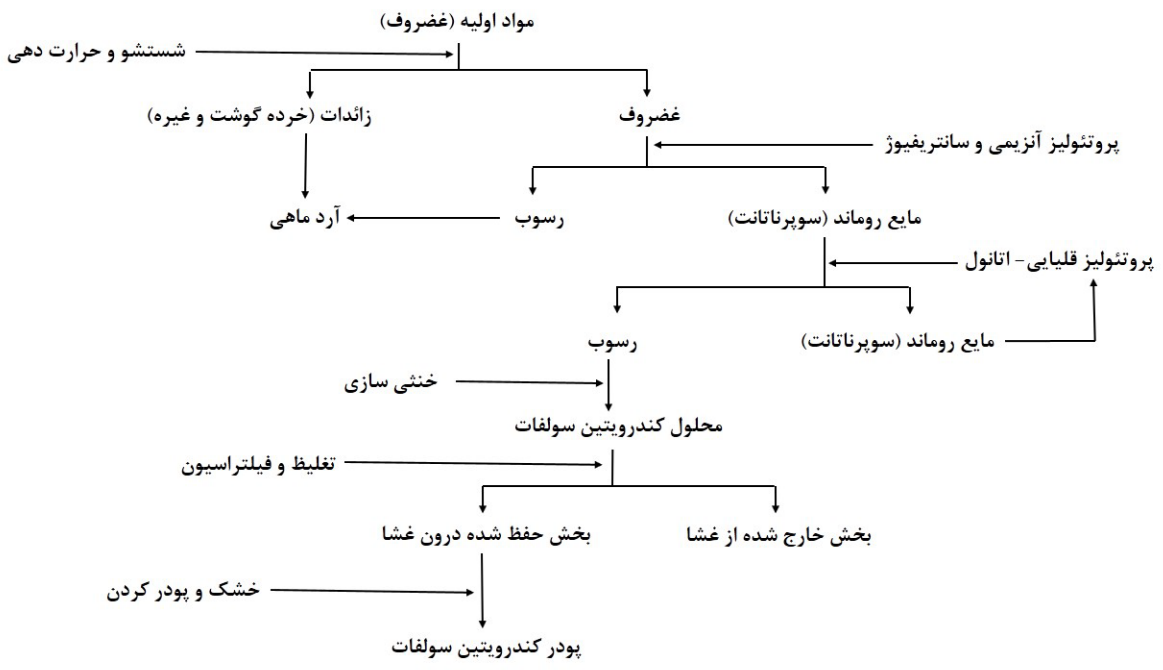
				اسکلت: ۱/۵ درصد	
۱۲	خیار دریایی *Holothuria mexicana*	آنزیم Diastase Vera	کروماتوگرافی تبادل یونی	۱/۱۹ درصد وزن خشک	۲۶
۱۳	غضروف گربه ماهی *Galeus melastomus*	آنزیم آلکالاز	اولترافیلتراسیون- دیافیلتراسیون	۳/۵-۳/۷ درصد وزن تر غضروف	۲۷
۱۴	بی مهرگان دریایی گونه‌های *Hydra magnipapillata* *Eudistylia polymorpha* *Ascidia nigra* میگوی *Penaeus brasiliense* خرچنگ *Callinectes sapidus* *Scyllarides brasiliense*، خرپنگ نعل اسبی گونه‌های *Limulus sp* و *Tachypheus tridentatus* نرم تنان گونه‌های *Aulocombia ater*، *Perna perna*، *Lolligo brasiliense* و *Octopus sp*، خارپوست *Thelenata ananas*	آنزیم پاپائین	دیالیز	۰/۷۱-۹۱ درصد	۲۸
۱۵	غضروف Jumbo Squid (*Dosidicus gigas*)	فراصوت	---	۲۳/۷۰ درصد	۹
۱۶	غضروف Jumbo Squid (*Dosidicus gigas*)	آنزیمی (آلکالاز)-فراصوت	دیالیز	۶/۲۶ میلی گرم بر میلی لیتر	۲۹
۱۷	غضروف کوسه	روش متداول	---	۸/۵۰ درصد	۱۸
		روش مکانوشیمیایی بدون حلال		۹/۳۳ درصد	
۱۸	غضروف سفره ماهی *Dasyatis akajei*	مایکروویو	---	۱۳/۸۷ درصد	۳۰
۱۹	زائدات تیلاپیا	مایکروویو	---	۱/۶۳۲ درصد	۳۱

جدول ۲) برخی ویژگی‌های زیست فعالی و کاربردهای پزشکی/داروئی کندرویتین سولفات استخراج شده از منابع دریایی

ردیف	منبع استخراج	فعالیت زیستی	منبع
۱	*Acipenser stellatus*	تحریک رشد سلول‌های فیبروبلاست انسانی	۸۳
۲	باله کوسه	ضدالتهابی آرتروز	۸۴
۳	غضروف نهنگ، نوتوکورد ماهی خاویاری، غضروف اسکوئید	واکسن ضدمالاریا	۸۵
۴	غضروف کوسه	ترمیم سیستم عصبی مرکزی	۴۹
۵	غضروف کوسه	ضدسرطانی	۵۷
۶	غضروف اسکوئید	ضدویروسی	۸۶
۷	خیار دریایی *Holothuria mexicana*	ضدانعقادی	۲۶
۸	خیار دریایی *Holothuria scabra*	ضدانعقادی	۸۷
۹	کوسه *Mustelus mustelus*	ضدسرطانی و ضدانعقادی	۱۰
۱۰	خیار دریایی *Isostichopus badionotus*	ضدتوموری	۳۵
۱۱	خیارهای دریایی *Stichopus japonicas*	ضد دیابتی	۷۲
۱۲	استخوان ماهی *Oreochromis niloticus*	ضد اکسایشی	۶۸
۱۳	غضروف ماهی خاویاری هیبرید	ترمیم زخم	۵۳
۱۴	خیار دریایی	ضد التهابی	۶۷
۱۵	غضروف ماهی خاویاری	بهبود آرتروز	۴۲
۱۶	خیار دریایی *Stichopus chloronotus*	تنظیم سیستم ایمنی	۸۸
۱۷	*Raja pulchra*	ضدچاقی	۸۲



شکل ۱) ساختار (A) و انواع مختلف کندرویتین سولفات (B)– برگرفته از Mishra و Ganguli (۲۰۲۱)



شکل ۲) مراحل استخراج کندرویتین سولفات به روش آنزیمی

نتیجه‌گیری

CS یک موکوپلی ساکارید اسیدی و نوعی گلیکوزآمینوگلیکان است که به طور گسترده در انسان، سایر پستانداران، بی مهرگان و برخی باکتری‌ها وجود دارد. این گلیکوزآمینوگلیکان در ماتریکس خارج سلولی بافت‌ها، غشاهای پلاسمایی، استخوان، تاندون‌ها، رگ‌های خونی، بافت عصبی و غضروف وجود دارد. در این بین، بیشترین میزان کندرویتین سولفات در غضروف یافت می‌شود. در مقیاس صنعتی CS ابتدا از محصولات جانبی انواع بافت‌های حیوانی مانند نای پستانداران (بویژه گاو)، غضروف گاو، خوک و مرغ استخراج گردید اما با این حال به علت شیوع بیماری‌هایی نظیر مکرر آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاو و بیماری‌های تب برفکی نگرانی‌های بهداشتی را در مورد استفاده از محصولات مشتق شده از منابع پستانداران در انسان ایجاد شد. همچنین به دلایل مذهبی، محصولات مشتق شده از خوک در بین مسلمانان و یهودیان استفاده نمی‌شوند. بر این اساس منابع دریایی از قبیل انواع خیارهای دریایی، کوسه ماهیان، سفره ماهیان و همچنین زائدات (غضروف، سر، باله، پوست، استخوان و فلس) حاصل از فرآوری آبزیانی همچون انواع ماهیان، میگو و خرچنگ به عنوان مواد اولیه ایمن جهت استخراج CS مورد توجه قرار گرفتند. تاکنون روش‌های مختلفی برای استخراج کندرویتین سولفات مورد استفاده قرار گرفته و از بین آنها روش آنزیمی پرکاربردترین روش استخراج CS به شمار می‌رود. این ترکیب دارای ویژگی‌های ارتقاء دهنده سلامتی و زیست فعالی متعددی بوده و از این رو محصولات مختلفی از آن تولید شده و به عنوان مکمل‌های غذایی جهت پیشگیری و درمان برخی بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. تاکنون اثرات جانبی شدیدی برای CS گزارش نشده است اما با این حال مطالعات بالینی بیشتری در انسان جهت تایید عملکرد این ترکیب با توجه به نوع ماده اولیه و همچنین ساختار آن مورد نیاز می‌باشد

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Vinothkumar S, Parameswaran PS. Recent advances in marine drug research. Biotechnol Adv 2013; 31(8): 1826-1845. doi:10.1016/j.biotechadv.2013.02.006
2. Olsen RL, Toppe J, Karunasagar I. Challenges and realistic opportunities in the use of by-products from processing of fish and shellfish. Trends Food Sci Technol 2014; 36: 144-151. doi:10.1016/j.tifs.2014.01.007
3. Nawaz A, Li E, Irshad S, et al. Valorization of fisheries by-products: Challenges and technical concerns to food industry. Trends Food Sci Technol 2020; 99: 34-43. doi:10.1016/j.tifs.2020.02.022

4. Krichen F, Volpi N, Sila A, et al. Purification, structural characterization and antiproliferative properties of chondroitin sulfate/dermatan sulfate from tunisian fish skins. Int J Biol Macromol 2017; 95: 32-39. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.10.108
5. Urbi Z, Azmi NS, Ming LC, et al. A Concise Review of Extraction and Characterization of Chondroitin Sulphate from Fish and Fish Wastes for Pharmacological Application. Mol Biol 2022; 44: 3905-3922. doi:10.3390/cimb44090268
6. Bougatef H, Krichen F, Capitani F, et al. Purification, compositional analysis, and anticoagulant capacity of chondroitin sulfate/dermatan sulfate from bone of corb (Sciaena umbra). Int J Biol Macromol 2019; 134: 405-412. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.05.036
7. Tahmasebi M, khodabandeh S. Extraction of Anticoagulant Compound from Persian Gulf sea anemone Stichodactyla haddoni. Iran South Med J 2015; 18(3): 508-515.
8. Balbinot-Alfaro E, Rocha M, Alfaro AT, et al. Properties, bioactive potential and extraction processes of glycosaminoglycans: an overview. Ciência Rural, Santa Maria 2021; 51(7): e20200821. doi:10.1590/0103-8478cr20200821
9. Yang KR, Tsai MF, Shieh CJ, et al. Ultrasonic-Assisted Extraction and Structural Characterization of Chondroitin Sulfate Derived from Jumbo Squid Cartilage. Foods 2021; 10: 2363. doi:10.3390/foods10102363
10. Afzali S, Fadaei F, Oftadeh A, Ranjbar A. Salivary biomarkers of oxidative stress in methamphetamine users: a case-control study. Novel Clin Med 2022; 1(2): 95-100. doi: 10.22034/ncm.2022.331248.1029
11. Mishra S, Ganguli M. Functions of, and replenishment strategies for, chondroitin sulfate in the human body. Drug Discov Today 2021; Volume 26(5): 1185-1199. doi:10.1016/j.drudis.2021.01.029
12. Medeiros LHC, Vasconcelos BMF, Silva MB, et al. Chondroitin sulfate from fish waste exhibits strong intracellular antioxidant potential. Braz J Med Biol Res 2021; 54: e10730. doi:10.1590/1414-431x2020e10730
13. Zhu W, Ji Y, Wang Y, et al. Title: Structural characterization and in vitro antioxidant activities of chondroitin sulfate purified from Andrias davidianus cartilage. Carbohydr Polym 2018; 196: 398-404. doi:10.1016/j.carbpol.2018.05.047
14. Kim SB, Ji CI, Woo JW, et al. Simplified purification of chondroitin sulphate from scapular cartilage of shortfin mako shark (Isurus oxyrinchus). Int J Food Sci Technol 2012; 47: 91-99. doi:10.1111/j.1365-2621.2011.02811.x
15. Sumi T, Ohba H, Ikegami T, et al. Method for the Preparation of Chondroitin Sulfate Compounds. U.S. Patent 6,342,367, 2002.
16. Garnjanagoonchorn W, Wongekalak L, Engkagul A. Determination of chondroitin sulfate from different sources of cartilage. Chem Eng Proc 2007; 46: 465-471.doi:10.1016/j.cep.2006.05.019
17. Tamura J, Arima K, Imazu A, et al. Sulfation patterns and the amounts of chondroitin sulfate in the diamond squid, Thysanoteuthis rhombus. Biosci Biotechnol Biochem 2009; 73(6): 1387-1391. doi:10.1271/bbb.90037
18. Wang P, Tang J. Solvent-free mechanochemical extraction of chondroitin sulfate from shark cartilage. Chem Eng Process 2009; 48: 1187-1191. doi:10.1016/j.cep.2009.04.003
19. Murado MA, Fraguas J, Montemayor MI, et al. Preparation of highly purified chondroitin sulphate from skate (Raja clavata) cartilage by-products. Process optimization including a new procedure of alkaline hydroalcoholic hydrolysis. Biochem Eng J 2010; 49: 126-132. doi:10.1016/j.bej.2009.12.006
20. Maccari F, Ferrarini F, Volpi N. Structural characterization of chondroitin sulfate from sturgeon bone. Carbohydr Res 2010; 345: 1575-1580. doi:10.1016/j.carres.2010.05.016
21. Chen SG, Xue CH, Yin LA, et al. Comparison of structures and anticoagulant activities of fucosylated chondroitin sulfates from different sea cucumbers. Carbohydr Polym 2011; 83: 688-696. doi:10.1016/j.carbpol.2010.08.040
22. He G, Yin Y, Yan X, et al. Optimisation extraction of chondroitin sulfate from fish bone by high intensity pulsed electric fields. Food Chem 2014; 164: 205-210. doi:10.1016/j.foodchem.2014.05.032
23. Higashi K, Okamoto Y, Mukuno A, et al. Functional Chondroitin sulfate from Enteroctopus dofleini containing a 3- O -sulfo glucuronic acid residue. Carbohydr Polym 2015; 134: 557-565. doi:10.1016/j.carbpol.2015.07.082
24. Maccari F, Galeotti F, Volpi N. Isolation and structural characterization of chondroitin sulfate from bony fishes. Carbohydr Polym 2015; 129: 143-147. doi:10.1016/j.carbpol.2015.04.059
25. Blanco M, Fraguas J, Sotelo CG, et al. Production of Chondroitin Sulphate from Head, Skeleton and Fins of Scyliorhinus canicula By-Products by Combination of Enzymatic, Chemical Precipitation and Ultrafiltration Methodologies. Mar Drugs 2015; 13: 3287-3308. doi:10.3390/md13063287
26. Mou J, Wang C, Li W, et al. Purification, structural characterization and anticoagulant properties of fucosylated chondroitin sulfate isolated from Holothuria mexicana. Int J Biol Macromol 2017; 98: 208-215. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.01.123
27. Vázquez J, Fraguas J, Novoa-Carvallal R, et al. Isolation and chemical characterization of chondroitin sulfate from cartilage by-products of Blackmouth Catshark (Galeus melastomus). Mar Drugs 2018; 16(10): 344. doi:10.3390/md16100344

28. Yuvashri U, Kanchana S, Abirami A, Naidu K, Rajarao GK, Arumugam M. Chondroitin Sulfate from Marine Invertebrates: Isolation and Applications. Encyclopedia of Marine Biotechnology, Wiley Online Library, 2020. doi:10.1002/9781119143802.ch41
29. Quartey P, Owusu B, Agbenyikey G, Appiah Rhodeline L, Nutakor M, Yeboah Abrokwah K. Effects of low-fat whole milk on postprandial glycemia after consumption of two common Ghanaian local meals among healthy young adults. Novel Clin Med, 2023; 2(3): 149-154. doi: 10.22034/ncm.2023.410935.1110
30. Wang B, Feng G, Luo H, et al. Microwave-Assisted Extraction and Antioxidant Activity of Chondroitin Sulfate from the Cartilage of Dasyatis akajei. 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, Wuhan, China. 2011. doi:10.1109/icbbe.2011.5780253
31. Chang-yu C, Yan-yan W, Zhen-hua D. Optimization of microwave-assisted extraction of chondroitin sulfate from tilapia byproduct by response surface methodology. 2011 International Conference on Consumer Electronics, Communications and Networks (CECNet), 2011; 1462-1465.doi:10.1109/CECNET.2011.5768447
32. Vázquez JA, Rodríguez-Amado I, Montemayor MI, et al. Chondroitin Sulfate, Hyaluronic Acid and Chitin/Chitosan Production Using Marine Waste Sources: Characteristics, Applications and Eco-Friendly Processes: A Review. Mar Drugs 2013; 11: 747-774. doi:10.3390/md11030747
33. Vázquez JA, Blanco M, Fraguas J, et al. Optimisation of the extraction and purification of chondroitin sulphate from head by-products of Prionace glauca by environmental friendly processes. Food Chem 2016; 198: 28-35. doi:10.1016/j.foodchem.2015.10.087
34. Nishigori T, Takeda T, Ohori T. Method for Isolation and Purification of Chondroitin Sulfate. Jpn Patent 2000273102-A, 2000.
35. Li J, Li S, Wu L, et al. Ultrasound-assisted fast preparation of low molecular weight fucosylated chondroitin sulfate with antitumor activity. Carbohydr Polym 2019; 209: 82-91. doi:10.1016/j.carbpol.2018.12.061
36. He G, Yin Y, Yan X, et al. Optimisation extraction of chondroitin sulfate from fish bone by high intensity pulsed electric fields. Food Chem 2014; 164: 205-210. doi:10.1016/j.foodchem.2014.05.032
37. Blanco M, Fraguas J, Sotelo CG, et al. Production of Chondroitin Sulphate from Head, Skeleton and Fins of Scyliorhinus canicula By-Products by Combination of Enzymatic, Chemical Precipitation and Ultrafiltration Methodologies. Mar Drugs 2015; 13: 3287-3308. doi:10.3390/md13063287
38. Camara JS, Perestrelo R, Berenguer CV. Green Extraction Techniques as Advanced Sample Preparation Approaches in Biological, Food, and Environmental Matrices: A Review. Molecules 2022; 27, 2953.doi:10.3390/molecules27092953
39. Rasouli SH, Farzanegi P, Abbaszadeh H. The effect of aerobic training and hyaluronic acid on experssion of MYOD and MURF-1 gene in experimental arthritis model rats. Razi J Med Sci. 2021; 28(3): 48-58.
40. Nabavizadeh SS, Zareai MA, Iraji K, et al. evaluation of the healing effect of Psidium Guajava L. fruit on osteoarthritis of the knee in rats. IJOS 2016; 17(3): 116-125.
41. Schiraldi C, Cimini D, de Rosa M. Production of chondroitin sulphate and chondroitin. Appl Microbiol Biotechnol 2010; 87: 1209-1220. doi:10.1007/s00253-010-2677-1
42. Liu Q, Wang J, Sun Y, et al. Chondroitin sulfate from sturgeon bone protects chondrocytes via inhibiting apoptosis in osteoarthritis. Int J Biol Macromol 2019; 134: 1113-1119. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.05.110
43. Lauder RM. Chondroitin sulphate: A complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. Complement Ther Med 2009; 17: 56-62. doi:10.1016/j.ctim.2008.08.004
44. Volpi N. Chondroitin Sulfate Safety and Quality: Review. Molecules 2019; 24: 1447. doi:10.3390/molecules24081447
45. Gilbert ME, Kirker KR, Gray SD, et al. Chondroitin sulfate hydrogel and wound healing in rabbit maxillary sinus mucosa. Laryngoscope 2004; 114(8): 1406-1409. doi:10.1097/00005537-200408000-00017
46. Wang TW, Sun JS, Wu HC, et al. The effect of gelatin-chondroitin sulfate-hyaluronic acid skin substitute on wound healing in SCID mice. Biomaterials 2006; 27: 5689- 5697. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.07.024
47. Zou XH, Foong WC, Cao T, et al. Chondroitin Sulfate in Palatal Wound Healing. J Dent Res 2004; 83(11): 880-885. doi:10.1177/154405910408301111
48. Zou XH, Jiang YZ, Zhang GR, et al. Specific interactions between human fibroblasts and particular chondroitin sulfate molecules for wound healing. Acta Biomater 2009; 5(5): 1588-1595. doi:10.1016/j.actbio.2008.12.001
49. Fraser PE, Darabie AA, McLaurin JA. Amyloid-beta interactions with chondroitin sulphate-derived monosaccharides and disaccharides. Implications for drug development. J Biol Chem 2001; 273(9): 6412-6419. doi:10.1074/jbc.M008128200
50. Rolls A, Avidan H, Cahalon L, et al. A disaccharide derived from chondroitin sulphate proteoglycan promotes central nervous system repair in rats and mice. Eur J Neurosci 2004 doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03676.x

20(8): 1973- 1983. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03676.x doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03676.x
51. Mitchell C, Navison M, Jackson LF, et al. Heparin binding epidermal growth factor links hepathocyte priming with cell cycle progression during liver regeneration. J Biol Chem 2005; 280(4): 2562-2568. doi:10.1074/jbc.M412372200
52. Yamada S, Sugahara K. Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulphate. Curr Drug Discov Technol 2008; 5(4): 289-301. doi:10.2174/157016308786733564
53. Wang K, Liu K, Zha F, et al. Preparation and characterization of chondroitin sulfate from large hybrid sturgeon cartilage by hot-pressure and its effects on acceleration of wound healing. Int J Biol Macromol 2022; 209: 1685-1694. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.105
54. Im AR, Park Y, Kim YS. Isolation and Characterization of Chondroitin Sulfates from Sturgeon (Acipenser sinensis) and Their Effects on Growth of Fibroblasts. Biol Pharm Bull 2010; 33(8): 1268-1273. doi:10.1248/bpb.33.1268
55. Wang T, Zhang S, Ren S, et al. Structural characterization and proliferation activity of chondroitin sulfate from the sturgeon, Acipenser schrenckii. Int J Biol Macromol 2020; 164: 3005-3011. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.110
56. Smetsers TF, van de Westerlo EM, ten Dam GB, et al. Human single-chain antibodies reactive with native chondroitin sulphate detect chondroitin sulphate alterations in melanoma and psoriasis. J Invest Dermatol 2004; 122: 701-716. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.22316.x
57. Pumphrey CY, Theus AM, Li S, et al. Neoglycans, carbodiimide-modified glycosaminoglycans:a new class of anticancer agents that inhibit cancer cell proliferation and induce apoptosis. Cancer Res 2002; 62(13): 3722-3728.
58. Borsig L, Wang L, Cavalcante MC, C et al. Selectin blocking activity of a fucosylated chondroitin sulphate glycosaminoglycan from sea cucumber. Effect on tumor metastasis and neutrophil recruitment. J Biol Chem 2007; 282(20): 14984-14991. doi:10.1074/jbc.M610560200
59. Liu X, Liu Y, Hao J, et al. In Vivo Anti-Cancer Mechanism of Low-Molecular-Weight Fucosylated Chondroitin Sulfate (LFCS) from Sea Cucumber Cucumaria frondosa. Molecules 2016; 21(5): 625. doi:10.3390/molecules21050625
60. Wu R, Li P, Wang Y, et al. Structural analysis and anti-cancer activity of low-molecular-weight chondroitin sulfate from hybrid sturgeon cartilage. Carbohydr Polym 2022; 275: 118700. doi:10.1016/j.carbpol.2021.118700
61. Pothacharoen P, Siriaunkgul S, Ong-Chai S, et al. Raised Serum Chondroitin Sulfate Epitope Level in Ovarian Epithelial Cancer. J Biochem 2006; 140(4): 517-524. doi:10.1093/jb/mvj181
62. Sakko AJ, Butler MS, Byers S, et al. Immunohistochemical level of unsulfated Chondroitin disaccharides in the cancer stroma is an independent predictor of prostate cancer relapse. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2008; 17: 2488-2497. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0204
63. Tudorachi NB, Totu EE, Fifere A, et al. The Implication of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Knee Osteoarthritis. Antioxidants 2021; 10: 985. doi:10.3390/antiox10060985
64. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Antioxidant activity of chondroitin sulfate. Adv Pharmacol 2006; 53: 417-431. doi:10.1016/S1054-3589(05)53020-5
65. Ajisaka K, Oyanagi Y, Miyazaki T, et al. Effect of the chelation of metal cation on the antioxidant activity of chondroitin sulfates. Biosci Biotechnol Biochem 2016; 80: 1179-1185. doi:10.1080/09168451.2016.1141036
66. Zhou C, Mi S, Li J. et al. Purification, characterisation and antioxidant activities of chondroitin sulphate extracted from Raja porosa cartilage. Carbohydrate Polymers 2020; 241: 116306. doi:10.1016/j.carbpol.2020.116306
67. Mou J, Li Q, Qi X, et al. Structural comparison, antioxidant and anti-inflammatory properties of fucosylated chondroitin sulfate of three edible sea cucumbers. Carbohydr Polym 2018; 185: 41-47. doi:10.1016/j.carbpol.2018.01.017
68. Yang J, Shen M, Wu T, et al. Physicochemical, structural characterization, and antioxidant activities of chondroitin sulfate from Oreochromis niloticus bones. Food Sci Hum Wellness 2023; 12(1): 1102-1108. doi:10.1016/j.fshw.2022.10.027
69. Zhu Q, Lin L, Zhao M. Sulfated fucan/fucosylated chondroitin sulfate-dominated polysaccharide fraction from low-edible-value sea cucumber ameliorates type 2 diabetes in rats: New prospects for sea cucumber polysaccharide based-hypoglycemic functional food. Int J Biol Macromol 2020; 159: 34-45. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.05.043
70. Zhu Z, Dong X, Yang C, et al. Structural features and digestive behavior of fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumbers Stichopus japonicus. J Agric Food Chem 2019; 67(37): 10534-10542. doi:10.1021/acs.jafc.9b04996
71. Ghaed Amini N, Hejazi SH, Morshedtalab Z, Hamid Reza S, Choopani A, Choopani A. Therapeutic effect of hydroalcoholic extract of Moringa oleifera and sulfurphane on melanoma caused by B16f10 cell line in mouse model C57bl/6. Novel Clin Med 2023; 2(2): 92-101. doi: 10.22034/ncm.2023.402361.1089
72. Gong PX, Li QY, Wu YC, et al. Structural elucidation and antidiabetic activity of fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber Stichopus

japonicas. Carbohydr Polym 2021; 262: 117969. doi:10.1016/j.carbpol.2021.117969
73. Pang H, Li J, Miao Z, et al. Inhibitory effects of chondroitin sulfate on alpha-amylase activity: A potential hypoglycemic agent. Int J Biol Macromol 2018; 184: 289-296. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.06.062
74. Moto M, Takamizawa N, Shibuya T, et al. Anti-diabetic effects of chondroitin sulfate on normal and type 2 diabetic mice. J Funct Foods 2018; 40: 336-340. doi:10.1016/j.jff.2017.11.019
75. Gong PX, Wu YC, Liu Y, et al. Structure and hypoglycemic effect of a neutral polysaccharide isolated from sea cucumber Stichopus japonicus. Int J Biol Macromol 2022; 216: 14-23. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.06.160
76. Wu M, Huang R, Wen D, et al. Structure and effect of sulfated fucose branches anticoagulant activity of the fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber Thelenata ananas. Carbohydr Polym 2012; 87: 862-868. doi:10.1016/j.carbpol.2011.08.082
77. Ustyuzhanina NE, Bilan MI, Dmitrenok AS, et al. Fucosylated Chondroitin Sulfates from the Sea Cucumbers Paracaudina chilensis and Holothuria hilla: Structures and Anticoagulant Activity. Mar Drugs 2020; 18: 540. doi:10.3390/md18110540
78. Li Q, Cai C, Chang Y, et al. A novel structural fucosylated chondroitin sulfate from Holothuria Mexicana and its effects on growth factors binding and anticoagulation. Carbohydr Polym 2018; 181: 1160-1168. doi:10.1016/j.carbpol.2017.10.100
79. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis A Review. JAMA 2020; 323(19): 1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
80. Souich P, Garcia AG, Verges J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. J Cell Mol Med 2009; 13(8A): 1451-1463. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x
81. Shahrezaei M, Rahimmanesh I, Rashidi B. Atherosclerosis and Statins. J Isfahan Med Sch 211; 29(138): 571-585.
82. Li W, Kobayashi T, Moroi S, et al. Anti-obesity effects of chondroitin sulfate oligosaccharides from the skate Raja pulchra. Carbohydr Polym 2019; 214: 303-310. doi:10.1016/j.carbpol.2019.03.025
83. Delshad S, Karimzadeh K, Mostafaie A. Extraction of Chondroitin Sulfate From Cartilage Sturgeon, Stellate Sturgeon (Acipenser stellatus) and its Inductive Effect on Human Fibroblast Proliferation. Iran South Med J 2017; 20(4): 349-361.
84. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage 1998; 6(Suppl A): 14-21. doi:10.1016/S1063-4584(98)80006-X
85. Alkhalil A, Achur RN, Valiyaveettil M, et al. Structural requirements for the adherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to chondroitin sulphate proteoglycans of human placenta. J Biol Chem 2000; 277: 8882-8889.
86. Bergefall K, Trybala E, Johansson M, et al. Chondroitin sulfate characterized by the disaccharide unit is a potent inhibitor of herpes simplex virus infectivity and provides the virus binding sites on gro2C cells. J Biol Chem 2005; 280: 32193-32199. doi:10.1074/jbc.M503645200
87. Yang L, Wang Y, Yang S, et al. Separation, purification, structures and anticoagulant activities of fucosylated chondroitin sulfates from Holothuria scabra. Int J Biol Macromol 2018; 108: 710-718. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.11.058
88. Jiang S, Yin H, Qi X, et al. Immunomodulatory effects of fucosylated chondroitin sulfate from Stichopus chloronotus on RAW 264.7 cells. Carbohydr Polym 2021; 251: 117088. doi:10.1016/j.carbpol.2020.117088
89. Sim JS, Im AR, Cho SM, et al. Evaluation of chondroitin sulfate in shark cartilage powder as a dietary supplement: Raw materials and finished products. Food Chem 2007; 101: 532-539. doi:10.1016/j.foodchem.2006.02.011
90. Barthe L, Woodley J, Lavit M, et al. In vitro intestinal degradation and absorption of chondroitin sulfate, a glycosaminoglycan drug. Arzneimittelforschung 2004; 54: 286-92. doi:10.1055/s-0031-1296972
91. Hamad OA, Ekdahl KN, Nilsson PH, et al. Complement activation triggered by chondroitin sulfate released by thrombin receptor-activated platelets. J Thromb Haemost 2008; 6(8): 1413-1421. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03034.x