Современная наука и инновации. 2024. № 1 (45). С. 80-96. Modern Science and Innovations. 2024;1(45):80-96.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОДОВОЛЬСТВЕННЫХ ПРОДУКТОВ / TECHNOLOGY OF FOOD PRODUCTS

Научная статья / Original article

УДК 547.917+ 547.97+ 664.592 https://doi.org/10.37493/2307-910X.2024.1.8

Максим Александрович Капустин [Maksim A. Kapustin]^{1, 2*}, Анна Сергеевна Чубарова [Anna S. Chubarova]¹, Игорь Владимирович Ржепаковский [Igor V. Rzhepakovsky]², Сергей Иванович Писков [Sergey I. Piskov] 2 , Иван Алексеевич Евдокимов [Ivan A. Evdokimov]², Алексей Дмитриевич Лодыгин [Aleksei D. Lodygin]², Василий Георгиевич Цыганков [Vasilii G. Cigankov]³, Наталья Владимировна Дудчик [Natalja V. Dudchik]³, Анна Валерьевна Адамович [Anna V. Adamovich]³, Владимир Петрович Курченко [Vladimir P. Kurchenko]^{1, 2}

Характеристика физико-химических свойств, антиоксидантной, антимутагенной и репаративной активности нанокомплексов куркуминоидов с циклодекстринами

Characteristics of physical and chemical properties, antioxidant, antimutagenic and reparative activity of nanocomplexes of curcuminoids with cyclodextrins

¹Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь / Belorussian State University, Minsk, Belarus ²Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь, Россия / North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia ³Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Беларусь / Scientific and Practical Center for Hygiene, Minsk, Belarus

*Автор, ответственный за переписку: Максим Александрович Капустин, <u>maximkapustin84@gmail.com</u>/ Corresponding author: Maksim A. Kapustin, <u>maximkapustin84@gmail.com</u>

Аннотация. Методом ИК-спектроскопии и термического анализа проведена характеристика спектральных свойств и термостабильности нанокомплексов куркуминоидов с циклодекстринами, рассчитаны изменения энергии активации термодеструкции куркуминоидов при формировании нанокомплексов. В модельной системе восстановления радикал-катиона ABTS⁺ + определены значения IC₅₀ для нанокомплексов куркуминоидов с β-циклодекстрином (КД:β-ЦД) и 2-гидроксипропил-бетациклодекстрином (КД:ГП-β-ЦД), полученных методом соиспарения и лиофилизации при соотношении 1:2, которые составили 1,076 г/л и 0,161 г/л соответственно. С использованием теста Эймса показано наличие антимутагенной активности препаратов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД. При внесении

> © Капустин М. А., Чубарова А. С., Ржепаковский И. В., Писков С. И., Евдокимов И. А., Лодыгин А. Д., Цыганков В. Г., Дудчик Н. В., Адамович А. В., Курченко В. П., 2024

в среду инкубации препарата нанокомплексов КД:ГП-β-ЦД 1:2 наблюдалось достоверное снижение частоты мутагенеза на 50% по сравнению с контролем. Применение нанокомплексов КД:β-ЦД 1:2 в качестве ранозаживляющего средства на модели лоскутной раны кожи у крыс линии Вистар показало течение регенерацтивного процесса по пути органотипической регенерации.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, термический анализ, β-циклодекстрин, ГП-βциклодекстрин, куркуминоиды, нанокомплексы, наноструктуры, антимутагены, антиоксиданты, ранозаживление

Для цитирования: Капустин М. А., Чубарова А. С., Ржепаковский И. В., Писков С. И., Евдокимов И. А., Лодыгин А. Д., Цыганков В. Г., Дудчик Н. В., Адамович А. В., Курченко В. П. Характеристика физико-химических свойств, антиоксидантной, антимутагенной и репаративной активности нанокомплексов куркуминоидов с циклодекстринами // Современная наука и инновации. 2024. № 1 (45). С. 80-96. <u>https://doi.org/10.37493/2307-910X.2024.1.8</u>

Abstract. The spectral properties and thermal stability of cyclodextrins:curcuminoids nanocomplexes were characterized by the use of the methods of IR spectroscopy and thermal analysis. The changes in the activation energy of thermal destruction of curcuminoids during the formation of nanocomplexes were calculated. In the model system for the reduction of the radical cation ABTS⁺+, IC₅₀ values were determined for nanocomplexes of curcuminoids with β -cyclodextrin (Curc: β -CD) and 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (Curc:HP- β -CD), obtained by co-evaporation and lyophilization at a ratio of 1:2, which were 1.076 g/L and 0.161 g/L, respectively. Using the Ames test, the presence of antimutagenic activity of the drugs Curc: β -CD and Curc:HP- β -CD was demonstrated. When Curc:HP- β -CD 1:2 nanocomplexes were added to the incubation medium of the drug, a significant decrease in the frequency of mutagenesis was observed by 50% compared to the control. The use of Curc: β -CD 1:2 nanocomplexes as a wound-healing agent on a skin patch wound model in Wistar rats showed the course of the regenerative process along the path of organotypic regeneration.

Keywords: IR-spectroscopy, thermal analisis, β -cyclodextrin, HP- β -cyclodextrin, curcuminoids, nanocomplexes, nanostructures, animutagenes, antioxidants, wound healing

For citation: Kapustin MA, Chubarova AS, Rzhepakovsky IV, Piskov SI, Evdokimov IA, Lodygin AD, Cigankov VG, Adamovich AV, Dudchik NV, Kurchenko VP. Characteristics of physical and chemical properties, antioxidant, antimutagenic and reparative activity of nanocomplexes of curcuminoids with cyclodextrins. Modern Science and Innovations. 2024;1(45):80-96. (In Russ.). <u>https://doi.org/10.37493/2307-910X.2024.1.8</u>

Введение. Пряно-ароматические растения являются природным источником получения биологически активных веществ для использования в медицине, и значимое место среди растительного сырья занимает корневище куркумы *Curcuma longa* L., из биомассы которого получают экстракт куркуминоидов (КД) [6, 14]. В его состав входят: куркумин (К) 52–63% и два его производных – деметоксикуркумин (ДМК) 19–27% и бисдеметоксикуркумин (БДМК) 18–28% [6, 9, 10, 11].

В ряде проведенных исследований для КД показано наличие выраженной антиоксидантной, антирадикальной и ДНК протекторной активности [6, 11]. Показано, что куркуминоиды проявляют высокую эффективность при лечении незаживающих ран, язв различного генеза, ожогов кожи и слизистых оболочек [8, 9, 11], обладают антипаразитарным [6, 7], антимикробным [4] и противовирусным действием [10,14].

Следует отметить, что КД обладают крайне низкой растворимостью в водных системах и, соответственно, невысокой биодоступностью; также эти соединения нестабильны под действием света и высоких температур. Проблему низкой биодоступности КД, а также их фотои термолабильности можно решить путем получения нанокомплексов с циклодекстринами (ЦД) [1, 2, 3, 9, 12, 13]. Полученные структуры перспективны для использования в качестве активного компонента лекарственных препаратов репаративного действия [3, 6, 8, 11, 12]

Целью исследования являлось получение нанокомплексов КД с ЦД, характеристика их спектральных свойств, термостабильности, антиоксидантной и антимутагенной активности, а также оценка возможности применения в качестве ранозаживляющего средства.

Материалы и методы исследований. Объектами исследования явялялись препарат куркуминоидов (КД), выделенный из корневища куркумы, бета-циклодекстрин (β-ЦД) (САS

<u>7585-39-9</u>), 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГП-β-ЦД) (САЅ 128446-35-5) (Roquette, Франция) и молекулярные нанокомплексы КД с β-ЦД (КД:β-ЦД) и ГП-β-ЦД (КД:ГП-β-ЦД) в КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД с молярным соотношением 1:2, полученные комбинированным методом сорастворения и лиофилизации.

Термический анализ. Термогравиметрическим методом анализировались образцы КД, β -ЦД, ГП- β -ЦД, молекулярные нанокомплексы КД: β -ЦД, КД:ГП- β -ЦД. Измерения проводились с использованием термоаналитической системы ТА-4000 " Mettler Toledo" Швейцария. Масса навески образца составляла $\approx 10,5$ мг. Температурный диапазон измерения составлял 25 – 550 °C, скорость подъема температуры – 5 °C/мин. Время проведения анализа – 110 мин [24]. Анализ кинетики термодеструкции и расчет энергии активации образцов проводили на основе термогравиметрических данных с использованием кинетической модели Бройдо [5]. Для этого проводилось построение графика в системе координат (x) 10(E+3)/T, К и (y) LN(LN(100/(100-delta m))) и по tg угла наклона прямой определяли энергию активации образца по формуле:

$$E_a = -tg\alpha^* R,$$

где tgα – угол наклона прямой, R – универсальная газовая постоянная.

Метод ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье. Исследовались спектральные свойства: суммарного препарата куркуминоидов, куркумина, деметоксикуркумина, бисдеметоксикуркумина, β-циклодекстрина, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и комплексов β-циклодекстрин – куркуминоиды, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин – куркуминоиды. Исследования проводились на ИК-спектрометре IRTracer-100 Shimadzu (Япония). При определении ИК-спектра образцов в отраженном свете, кратность записи спектра для увеличения отношения сигнал/шум и лучшего разрешения пиков равнялась 64.

Определение антиоксидантной активности. Антирадикальную активность куркуминоидов оценивали в модельной системе восстановления радикал-катиона ABTS⁺. Генерирование радикал-катионов ABTS⁺ осуществляли в присутствии персульфата аммония. В качестве стандартного антиоксиданта использовали тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) – водорастворимый аналог витамина Е. Антирадикальную активность куркуминоидов выражали в процентах ингибирования ABTS⁺ (степень уменьшения концентрации свободных радикалов в системе под действием исследуемого соединения) и рассчитывали по формуле:

% ингибирования=100*(1-А2/А1),

где A1 – оптическая плотность раствора ABTS⁺ на длине волны 734 нм без добавления исследуемого образца; A2 – оптическая плотность раствора ABTS⁺ через 6 мин после добавления исследуемого образца.

Результаты отражали на графике зависимости процента ингибирования от концентрации исследуемого вещества. Для расчета величин IC₅₀ и TEAC была построена калибровочная кривая для тролокса как стандартного антиоксиданта. По калибровочной кривой было рассчитано уравнение линейной регрессии вида у=ax+b, которое использовали для дальнейших расчетов.

Определение антимутагенной активности. Исследование антимутагенного действия препаратов, очищенных куркуминоидов проводили в серии опытов in vitro с применением одного из вариантов бактериального теста Эймса – планшетного FAT-теста (High Throughput Fluctuation Ames Test). В качестве тест-объектов были использованы ауксотрофные по гистидину штаммы *Salmonella typhimurium* TA100 и TA98. В качестве стандартного мутогена, вызывающего мутации сдвига рамки считывания у штамма *S. typhimurium* TA98, использовали 2-нитрофлуорен. Для мутаций замены пар оснований у штамма *S. typhimurium* TA100 и спользовали азид натрия. Эти вещества вызывали обратную мутацию у тесторных штаммов,

вследствие чего, они приобретали способность развиваться в среде, дефицитной по гистидину и возвращаться к прототрофности. Увеличение количества ревертантов в этом тесте указывают на то, что тестируемое соединение индуцирует генные мутации. При внесении в среду инкубации штаммов *S. typhimurium* стандартных мутагенов и исследуемых куркуминоидов, уменьшение количества ревертантов указывают на то, что тестируемые соединения обладают антимутагенной активностью. Для проведения анализа суммарный препарат куркуминоидов растворяли в 96% этиловом спирте. Исследования проводили в 2 концентрациях суммарного препарата куркуминоидов, конечная концентрация которого в тест системах составляла 1,7 и 8,3 мг/л. Для исключения влияния растворителя в качестве отрицательного контроля использовали 96% этиловый спирт. Для предотвращения контаминации среды культивирования микроорганизмами, исходные растворы фильтровали через стерильный бак-фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Изучение ранозаживляющего действия нанокомплексов КД:β-ЦД. Исследование ранозаживляющих свойств нанокомплексов КД:ЦД проведено на модели лоскутного повреждения кожи с использованием препарата КД:β-ЦД. Рана наносилась на дорсальной поверхности спины в лопаточной области в проекции шейно-грудного отдела позвоночника по шаблону на предварительно выбритом участке кожи методом иссечения полнослойного кожного лоскута до подлежащей фасции. После моделирования ран крысы были разделены на четыре группы по 6 животных в каждой. Первая группа животных выступала отрицательным контролем со спонтанным заживлением ран без применения каких-либо средств. У крыс второй группы раны обрабатывались широко используемым ранозаживляющим препаратом – банеоцин (SANDOZ GmbH, Австрия). Третьей опытной группе животных на область раневого дефекта наносился порошок β-ЦД. Четвертой группе крыс применялся препарат нанокомплексов КД:β-ЦД 1:2. Все средства в форме порошков наносились через два часа после моделирования раны и в последующие 7 дней до образования струпа. Животным группы отрицательного контроля на рану наносился только физиологический раствор.

Постановка экспериментального исследования с использованием лабораторных животных, соответствовала рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes), требованиям ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика».

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде $\overline{x} \pm S_{\overline{x}}$, где \overline{x} – среднее арифметическое в выборочной совокупности, S \overline{x} – стандартная ошибка средней арифметической. Для расчета статистической значимости различий использовали метод непараметрической статистики по Манна-Уитни.

Результаты исследований и обсуждение. Формирование нанокомплексов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД было подтверждено методом ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье и термогравиметрическим анализом. На рисунке 1А и 1Б представлены ИК-спектры β-ЦД, КД, ГП-β-ЦД, их физических смесей (ФС КД:β-ЦД и ФС КД:ГП-β-ЦД) с молярным соотношением 1:2 и образцов нанокомплексов (КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД), полученных с молярными соотношениями компонентов 1:2.

В случае образования комплексов включения в ИК-спектрах проявляются изменения, связанные с образованием новых водородных связей между молекулами вещества гостя и молекулами циклодекстринов, стабилизирующие комплекс включения. При этом полосы поглощения соответствующих функциональных групп смещаются в низкочастотную область, также возрастает интенсивность и увеличивается ширина полос поглощения.

Наиболее выраженные изменения в спектре поглощения ИК-излучения обычно проявляются при участии -ОН групп в образовании водородных связей в ходе формировании

комплексов включения. При образовании кавитатов полосы поглощения, характерные для нативного образца вещества гостя, смещаются в высокочастотную область, поскольку межмолекулярные водородные связи, формировавшиеся с участием молекул вещества «гостя», разрываются. Из спектров поглощения, представленных на рисунке 1 видно, что в результате образования комплексов включения препарата куркуминоидов с циклодекстринами, происходят изменения в интенсивности и характере поглощения ИК излучения нативными куркуминоидами и циклодекстринами.



Рисунок 1 – ИК-спектры образцов препарата КД, β-ЦД, физической смеси КД:β-ЦД 1:2 и нанокомплексов КД:ЦД 1:2 (А); КД, ГП-β-ЦД, физической смеси КД:ГП-β-ЦД 1:2 и нанокомплексов КД:ГП-β-ЦД 1:2 (Б)

Figure 1 – IR spectra of samples of the preparation CD, β-CD, physical mixture CD:β-CD 1:2 and CD nanocomplexes:CD 1:2 (A); CD, GP-β-CD, a physical mixture of CD:GP-β-CD 1:2 and CD nanocomplexes:GPβ-CD 1:2 (B)

Для β-ЦД и ГП-β-ЦД характерно наличие полос поглощения на длинах волн 3315 см-1, 2925 см⁻¹, 1643 см⁻¹, 1151 см⁻¹, 1020 см⁻¹. Для КД характерные полосы поглощения наблюдаются на длинах волн 3509 см⁻¹, 3285 см⁻¹, 1627 см⁻¹, 1502 см⁻¹, 1429 см⁻¹. Для образцов ФС КД:β-ЦД и ФС КД:ГП-β-ЦД наблюдается снижение интенсивности поглощения ИК-излучения куркуминоидами на длине волны 3509 см⁻¹, а для образцов нанокомплексов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД – полное исчезновение пика на данной длине волны.

Для комплексов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД отмечены изменения в интенсивности поглощения ИК-излучения и формы пиков в диапазоне длин волн 1625 см⁻¹ – 1100 см⁻¹. Для них отмечается снижение интенсивности поглощения ИК-излучения на длине волны 1429 см⁻¹. Эти изменения связаны с образованием новых водородных связей между молекулами вещества гостя и молекулами циклодекстринов. При этом полосы поглощения соответствующих функциональных групп смещаются в низкочастотную область.

Термический анализ полученных образцов нанокомплексов, физической смеси и чистых стандартов соединений осуществлялся с помощью термогравиметрии с последующей математической обработкой полученной кривой потери массы (ТГ) и вычислением кривой скорости изменения массы образца в зависимости от температуры системы (ДТГ). В случае

фазовых переходов и изменения состояния образца, сопровождающихся изменением массы образца, на кривых ТГ и ДТГ появляются площадки или изломы. На рисунке 2 представлены результаты термогравиметрического анализа β-ЦД, ГП-β-ЦД, КД, ФС КД:β-ЦД, ФСКД:ГП-β-ЦД, нанокомплексов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД.

Для каждого образца установлены стадии термического разложения в условиях программируемого нагрева от 20 °C до 600 °C со скоростью 5 °C*мин⁻¹ (ТГ/ДТГ), их температурные интервалы и убыль массы.

На рисунке 2 А приведены кривые ТГ для β-ЦД, КД, ФС КД:β-ЦД 1:2, КД:β-ЦД 1:2. Из сравнения полученных кривых видно, что бета-ЦД содержит 11,3% связанной воды. При нагреве от 25 °C до 105 °C наблюдается соответствующий пик потери массы на кривой ДТГ (рисунок 2 Б). Образец ГП-β-ЦД содержит 4,37% связанной воды, пик потери массы которой представлен на кривой ДТГ (рисунок 2 Г).

По сравнению с β -ЦД, ГП- β -ЦД является более термостабильным. Температуры максимальной скорости окислительной деструкции приходятся для этих двух соединений на 308,26°С и 338,00 °С и составляют 1,77 мг*мин⁻¹ и 1,63 мг*мин⁻¹ соответственно. Также для этих двух образцов характерно наличие дополнительных пиков потери массы, с максимумами скоростей приходящихся на 290,75°С и 328,80 °С и составляющих 0,11 мг*мин⁻¹ и 1,21 мг*мин⁻¹. Остановка реакции термодеструкции для β -ЦД и ГП- β -ЦД наблюдается при 535,33°С и 520,46 °С (кривые ТГ и ДТГ выходят на плато), остаточная зольность составляет 2,92% и 3,21% сответственно (рисунок 2 А, 2 Б, 2 В, 2 Г).

Для образца КД наблюдается длительный многостадийный процесс окислительной термодеструкции. Из рисунка 5 видно, что температурный диапазон деструкции растянут и находится в пределах 140 - 550 °C. На кривой ДТГ присутствует большое количество пиков, отражающих изменение скорости потери массы образца. Первый пик наблюдается при температуре 153,11 °C. Наблюдаемая скорость потери массы незначительна и составляет 0,077 мг*мин-1. В диапазоне температур 172 - 315 °C находится второй пик потери массы образца. Максимальнаяя скорость потери массы в данном диапазоне наблюдается при температуре 284,17°C и составляет 0,11 мг*мин-1. Также выраженные пики скорости потери массы зафиксированы при температурах 330,12°C, 352,53 °C, 383,75 °C и 523,73 °C. Значения скорости потери массы образца при данных температурах составили 0,28 мг*мин-1, 0,17 мг*мин-1, 0,15 мг*мин-1 и 0,38 мг*мин-1 соответственно. При температуре 548,36°C наблюдается остановка реакции термодеструкции образца препарата куркуминоидов, остаточная зольность составляет 3,66%.

На рисунке 2 приведены кривые ТГ и ДТГ, полученные для образцов нанокомплексов КД: В-ЦД и КД:ГП-В-ЦД. В результате образования нанокомплексов изменяются кривые ДТГ. Из полученных данных видно, что при образовании нанокомплексов КД: В-ЦД происходит стабилизация КД. Так в диапазоне температур 25 – 120 °C по сравнению с нативным β-ЦД наблюдается уширение пика и значительное снижение скорости потери массы образца КД:В-ЦД. На кривой ДТГ КД: В-ЦД отсутствует пик потери массы, характерный для КД при температуре 153,11 °C, а также пик в диапазоне температур 172,65 – 315,05 °C. При этом на ДТГ КД: β-ЦД наблюдается изменение характера пика в температурном диапазоне 263,44 – 294,37 °C, характерного для β-ЦД. Так границы этого пика смещаются в диапазон температур 263,00 – 288,57, при этом угол наклона кривой ДТГ на этом участке уменьшается, что свидетельствует о замедлении окислительной термодеструкции образца в диапазоне указанных температур. Также в диапазоне температур 315,05 – 548,36 °C на кривой ДТГ отсутствует ряд пиков, характерных для нативного образца КД. Пик на ДТГ КД, соответствующий изменению скорости потери массы образцом в диапазоне температур 411,33 - 548,36 °C в результате окислительной термодеструкции, становится менее выраженным на ДТГ образца КД:β-ЦД и смещается в температурный диапазон 355,03 – 555,10 °C.

Современная наука и инновации. 2024. № 1 (45)





Кривые ТГ и ДТГ образцов препарата КД, β-ЦД, физической смеси КД:β-ЦД 1:2 и нанокомплексов КД:ЦД 1:2 (А, Б); кривые ТГ и ДТГ образцов препарата КД, ГП-β-ЦД, физической смеси КД:ГП-β-ЦД 1:2 и нанокомплексов КД:ГП-β-ЦД 1:2 (В, Г)

Figure 2 – Thermal analysis of CD nanocomplexes:β-CD, CD:GP-β-CD, native compounds and their physical mixtures

TG and DTG curves of CD, β-CD, and CD physical mixture samples:β-CD 1:2 and CD nanocomplexes:CD 1:2 (A, B); TG and DTG curves of samples of the preparation CD, GP-β-CD, physical mixture CD:GP-β-CD 1:2 and nanocomplexes CD:GP-β-CD 1:2 (C, G)

Из полученных данных видно, что при образовании нанокомплексов КД:ГП-β-ЦД также происходит стабилизация КД. На кривой ДТГ анализируемого образца в диапазоне температур 25 – 100 °C по сравнению с ГП-β-ЦД не наблюдается изменений в характере пика, а также смещения температурных диапазонов. На кривой ДТГ этого образца, как и в случае КД:β-ЦД отсутствует пик потери массы, характерный для КД при температуре 153,11 °C, а также пик, находящийся на ДТГ КД в диапазоне температур 172,65 – 315,05 °C. При этом на ДТГ КД:ГП-β-ЦД наблюдается изменение характера пика в температурном диапазоне 275,13 – 385,21 °C, характерного для ГП-β-ЦД практически в том же диапазоне температур – 274,95 – 384,88 °C. Хотя температурные границы этого пика не смещаются, угол наклона кривой ДТГ на этом участке также уменьшается, что свидетельствует о снижении скорости окислительной термодеструкции образца. Также в диапазоне температур 315,05 – 548,36 °C на кривой ДТГ отсутствует ряд пиков, соответствующих максимумам скорости отдельных стадий окислительной термодеструкции образца при температурах 314,58 °C, 324,20 °C, 329,65 °C.

изменилась и составила 338,79 °C, а скорость протекания данного этапа снизилась на 30 % и составила 1,14 мг*мин-1.

Пик, присутствующий на ДТГ КД, соответствующий изменению скорости потери массы образцом в диапазоне температур 411,33 – 548,36 °C, вследствие окислительной термодеструкции, становится менее выраженным на ДТГ образца КД:ГП-β-ЦД и смещается в температурный диапазон 385,21 – 520,13 °C, практически совпадая с температурными границами аналогичного пика, присутствующего на кривой ДТГ ГП-β-ЦД.

На рисунке 3 приведены графики, построенные для рассчета значений энергии активации термодеструкции образцов β-ЦД, ГП-β-ЦД, КД, КД:β-ЦД, КД:ГП-β-ЦД, ФС КД:β-ЦД и ФС КД:ГП-β-ЦД.

Для постороенных графиков были рассчитаны уравнения линейной регрессии вида y=ax+b, которые использовали для дальнейших рассчетов по методу Бройдо значений энергии активации термодеструкци образцов, представленных в таблице 1.

Таблица 1 – Расчетные значения энергии активации (по Бройдо) для препарата КД, ЦД, нанокомплексов КД:ЦД и их физических смесей в эквимолярных соотношениях

Table 1 – Calculated values of activation energy (according to Broido) for the preparation of CD, CD, CD nanocomplexes:CD and their physical mixtures in equimolar ratios

Наименование образца	Еа, кДж/моль	
КД	57,7±2,9	
β-ЦД	382,9±8,3	
ФС КД:β-ЦД 1:2	197,7±3,2	
КД:β-ЦД 1:2	217,4±4,1	
ГП-β-ЦД	302,2±5,2	
ФС КД:ГП-β-ЦД 1:2	230,7±6,5	
КД:ГП-β-ЦД 1:2	268,6±9,4	

Полученные данные позволяют сделать вывод о значительной стабилизации КД в составе нанокомплексов.

Для определения антиоксидантной активности нанокомплексов проведен расчет величин IC50, построены соответствующие графики и рассчитаны уравнения линейной регрессии для КД:β-ЦД (рисунок 4А) и КД:ГП-β-ЦД (рисунок 4Б).

Для полученных графиков были рассчитаны уравнения линейной регрессии вида у=ax+b, которые использовали для дальнейших расчетов.





Рисунок 3 – Кривые для рассчета значений энергии активации по методу Бройдо термической деструкции образцов нанокомплексов КД:β-ЦД, КД:ГП-β-ЦД, нативных соединений и их физических смесей: β-ЦД (А), ГП-β-ЦД (Б), КД (В), КД:β-ЦД 1:2 (Г), ФС КД:β-ЦД1:2 (Д), КД:ГП-β-ЦД 1:2 (Е), ФС КД:ГП-β-ЦД 1:2 (Ж)

Figure 3 – Curves for calculating activation energy values using the Broido method of thermal destruction of samples of CD nanocomplexes:β-CD, CD:GP-β-CD, native compounds and their physical mixtures: β-CD (A), GP-β-CD (B), CD (C), CD:β-CD 1:2 (G), FS CD:β-CD1:2 (D), CD:GP-β-CD 1:2 (E), FS CD:GP-β-CD 1:2 (W)

Для образцов нанокомплексов, внесенных в реакционную смесь в концентрациях 10 – 100 мг/л показано наличие антирадикальной активности в системе ABTS⁺. Следует отметить, что зависимость степени тушения ABTS⁺ от концентрации наноструктур в системе в диапазоне изученных концентраций имеет линейный характер.



Рисунок 4 – Зависимость ингибирования ABTS⁺ от концентрации препарата наноструктур куркуминоидов с бета-циклодекстрином при соотношении 1:2 (А) и препарата наноструктур куркуминоидов с 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином при соотношении 1:2 (Б)

Figure 4 – Dependence of the inhibition of AVTS+ on the concentration of the preparation of curcuminoid nanostructures with beta-cyclodextrin at a ratio of 1:2 (A) and the preparation of curcuminoid nanostructures with 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin at a ratio of 1:2 (B)

Для этих двух образцов показано различие в проявлении антирадикальной активности в системе ABTS⁺. Так степень тушения ABTS⁺ при внесении препарата КД:β-ЦД 1:2 в концентрации 10 – 100 мг/л изменялась линейно от 1,8 до 5,5 %. В случае внесения в реакционную среду КД:ГП-β-ЦД 1:2 проявлялась антирадикальная активность, которая изменялась линейно в диапазоне концентраций препарата 10 – 100 мг/л от 6 до 33 % соответственно. Для препарата КД:β-ЦД 1:2 величина IC50 составила 1,076 г/л, а для препарата КД:ГП-β-ЦД 1:2 величина IC50 составила 0,161 г/л.

Таким образом, антиоксидантная активность нанокомплексов КД:β-ЦД невелика и составляет 5,5 % при концентрации препарата 100 мг/л. При внесении в реакционную систему препарата КД:ГП-β-ЦД антиоксидантная активность составляет 32,3 % при концентрации препарата 100 мг/л. Для тролокса величина IC50 составила 0,003 г/л. Величина IC50 для изученных образцов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД составила 1,076 г/л и 0,161 г/л, что, соответственно, в 359 раз и в 53,7 раз меньше чем для тролокса.

Антимутагенная активность нанокомплексов КД: β-ЦД и КД: ГП- β-ЦД была исследована в тесте Эймса. Для оценки антимутагенного действия нанокомплексов в тест системе S. typhimurium TA 98 вызывали индуцированный мутагенез 2-нитрофлуореном. Внесение в среду инкубации нанокомплексов КД: β-ЦД и КД: ГП-β-ЦД вызывало снижение количества образующихся ревертантов, вызываемых 2-нитрофлуореном. Для штамма S. typhimurium ТА100 использован стандартный мутаген – азид натрия. Внесение в среду инкубации нанокомплексов КД: В-ЦД и КД:ГП-В-ЦД также вызывало снижение количества образующихся индуцированных азидом натрия. Наличие антимутагенного эффекта ревертантов, нанокомплексов КД:β-ЦД И КД:ГП-В-ЦД учитывалось по снижению количества индуцированных мутагеном обратных мутаций. При проведении серии экспериментов определялись такие концентрации водных растворов препаратов КД:В-ЦД и КД:ГП-В-ЦД, чтобы после внесения рабочего раствора нанокомплексов в тест системы штаммов S. typhimurium TA98 и S. typhimurium TA100 эквивалентная концентрация КД составила 8,3 мг/л, аналогично концентрации, использованной для оценки антимутагенной активности препарата КД в ранее проведенных экспериментах. Результаты исследования антимутагенной активности препаратов нанокомплексов КД: β-ЦД и КД: ГП-β-ЦД приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Антимутагенное действие нанокомплексов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД в концентрации, эквивалентной 8,3 мг/л КД при индуцированном мутагенезе в тест-системах со штаммами S. typhimurium TA98 и S. typhimurium TA100

Table 2 – Antimutagenic effect of CD nanocomplexes:β-CD and CD:GP-β-CD at a concentration equivalent to 8.3 mg/l CD in induced mutagenesis in test systems with S. typhimurium TA98 and S. typhimurium TA100 strains

Штамм S. typhimurium TA98		Штамм S. typhimurium TA100	
Образец	Доля ревертантов, %	Образец	Доля ревертантов, %
Спонтанный мутагенез при внесении воды	8.33±0.0	Спонтанный мутагенез при внесении воды	12.50±0.0
Спонтанный мутагенез при внесении растворителя (96 % этилового спирта)	8.33±0.0	Спонтанный мутагенез при внесении растворителя (96 % этилового спирта)	16.67±0.0
Мутагенез индуцированный 2-нитрофлуореном	50.00±0.0	Мутагенез индуцированный азидом натрия	100±0.0
Антимутагенное действие КД (8,3 мг/л) при мутагенезе, индуцированном 2-нитрофлуореном	25.00±2.1*	Антимутагенное действие КД (8,3 мг/л) при мутагенезе, индуцированном азидом натрия	14.58±2.1*
Антимутагенное действие КД:β-ЦД при мутагенезе, индуцированном 2-нитрофлуореном	37.08±4.17*	Антимутагенное действие КД:β-ЦД при мутагенезе, индуцированном азидом натрия	75.00±8.33*
Антимутагенное действие КД:ГП-β-ЦД при мутагенезе, индуцированном 2-нитрофлуореном	45.83±4.17	Антимутагенное действие КД:ГП-β-ЦД при мутагенезе, индуцированном азидом натрия	83.33±4.17*

* – статистически достоверные изменения по отношению к контролю (индуцированный мутагенез) при р < 0.05;

Анализ результатов, поредставленный в таблице 2 показывает, что препарат нанокомплексов КД:β-ЦД в концентрации, эквивалентной 8,3 мг/л КД, снижает уровень индуцированного мутагенеза 2-нитрофлуореном на 25,8 % в тест системе штамма S. typhimurium TA98, внесение препарата нанокомплексов КД:ГП-β-ЦД в концентрации, эквивалентной 8,3 мг/л КД, снижает уровень индуцированного мутагенеза 2-нитрофлуореном на 8,3 % в тест системе штамма S. typhimurium TA98.

Внесение препарата нанокомплексов КД:ГП-β-ЦД в концентрации, эквивалентной 8,3 мг/л КД, снижает уровень индуцированного мутагенеза азидом натрия на 25 % в тест системе штамма S. typhimurium TA100, внесение препарата нанокомплексов КД:ГП-β-ЦД в концентрации, эквивалентной 8,3 мг/л КД, снижает уровень индуцированного мутагенеза азидом натрия на 16,7 % в тест системе штамма S. typhimurium TA100.

Наличие выраженной антиоксидантной и антимутагенной активности у препарата КД, а также увеличение водорастворимости КД в составе нанокомплексов с ЦД обуславливает целесообразность изучения возможности применения КД:β-ЦД в качестве ранозаживляющего средства. Для этого после моделирования ран крысы случайным образом были разделены на четыре группы по 6 животных в каждой. Первая группа животных выступала отрицательным контролем со спонтанным заживлением ран без применения каких-либо средств. У крыс второй группы (положительный контроль) раны обрабатывались широко используемым ранозаживляющим препаратом – банеоцин (SANDOZ GmbH, Австрия). Третьей опытной группе животных на область раневого дефекта наносился порошок β-ЦД. Четвертой группе крыс применялся препарат КД:β-ЦД 1:2. После моделирования и обработки лоскутных ран животным контрольной и опытной групп ход репаративного процесса контролировался на 7, 14 и 21 сутки.

К 21 дню эксперимента при использовании всех субстанций, в отличие от контроля (без лечения) отмечено заживление лоскутной раны. При этом, в контроле по центру раны сохраняется глубокий раневой дефект (захватывающий все слои дермы), с выраженным альтеративным компонентом воспаления, наличием на дне раны гнойного экссудата, обширными скоплениями лейкоцитарных клеток в слоях дермы, прилегающих ко дну раны.

При использовании в качестве ранозаживляющих средств банеоцина, β-ЦД и КД:β-ЦД процесс формирование грануляционной ткани, эпителизациии, неоваскуляризации завершается к 21 дню эксперимента. Однако, результаты использования каждого из препаратов характеризуются отличительными особенностями репаративного процесса. Эти отличия выявлены в результате гистологических исследований эпидермиса и дермы образцов кожи, полученных на 21 день течения раневого процесса.

При оценке эффективности процесса ранозаживления с использованием гистологических методов проводилась оценка степени деструкции клеток в зоне воспаления, ростовая активность эпидермиса, направление эластических и коллагеновых волокон, наличие и локализация клеток белой крови, фибробластов и других клеток соединительной ткани, выраженность ангиогенеза.

При применении нанокомплекса КД: β-ЦД по сравнению с отрицательным контролем процесс регенерации имеет свои особенности. К 21 дню с момента нанесения кожной раны зарегистрировано полное закрытие дефекта регенератом, в целом имеющим строение нормальной кожи. Гистологически отмечается восстановление всех слоев эпителия, который имеет вид пласта, разной ширины на протяжении среза, достигающей в отдельных местах размеров, характерных для эпителия здоровой кожи. Эпителиальные слои резко отграничены от подлежащего слоя соединительной ткани хорошо сформированной базальной мембраной, с прилегающими к ней плотно расположенными, иногда наслаивающимися друг на друга, клетками базального слоя с гиперхромными ядрами, что свойственно интенсивно пролиферирующим клеточным элементам. С обеих сторон по периферии раны эпителиальный пласт гипертрофирован и формирует выпячивания в сторону грануляционной ткани, заполняющей сосочковую зону дермы. Отмечаются признаки миграции клеточных элементов к центру раны (над отторгнувшимся струпом), где эпителий истончен по сравнению с периферией и не образуетл выпячиваний. Под базальной мембраной сформирована молодая грануляционная ткань с типичной структурой, характерной для сосочкового слоя кожи. Среди клеточных элементов преобладают крупные, иногда отростчатые фибробласты, в просветах находятся волокнистые элементы (очевидно между которыми коллагеновые) с преимущественной горизонтальной ориентацией. Визуализируется достаточно выраженная фибробластная пролиферация, поскольку число фибробластов значительно выше, чем в здоровой свежепрепарированной коже животных данного вида.

Лейкоцитарная инфильтрация не выражена. Незначительные скопления лейкоцитов и полиморфноклеточных элементов визуализируютсяя только вокруг крупных сосудов или единичных волосяных фолликулов, проникающих в сосочковый слой. Вновь сформированные сосуды разного диаметра сосредоточены преимущественно в сосочковом слое. Признаков гиперемии и экссудации не отмечено, что подчеркивает завершенный характер воспалительного процесса в месте повреждения.

Сетчатый слой дермы представлен элементами полноценной соединительной ткани, что соответствует строению нормальной кожи. При этом волокна мощные, но достаточно рыхлые, беспорядочно ориентированы, с просветами между ними, заполненными достаточным количеством межклеточного вещества (основным компонентом которого

является гиалуроновая кислота). Среди волокон присутствуют полиморфноклеточные элементы, в частности, макрофагального ряда. Их наличие не исключает стимулирующего действия КД:β-ЦД. Отмечено формирование единичных волосяных луковиц, преимущественно, ближе к краю раны. В целом, применение КД:β-ЦД обусловливает органотипическую регенерацию кожи (безрубцовое заживление), то есть процессы, благодаря которым восстанавливается первоначальное строение кожи.

Во второй опытной группе животных исследовалось ранозаживляющее действие банеоцина в качестве положительного контроля. Гистологическую картину, отражающую особенности регенераторного процесса при использовании банеоцина сравнивали с гистологической картиной действия КД:β-ЦД. К 21 дню эксперимента, также как и при применении КД:β-ЦД, отмечено полное заживление раневого дефекта. Однако репаративный процесс при лечении банеоцином имеет отличительные особенности, подтверждающие приоритетность КД:β-ЦД в качестве средства выбора для стимуляции регенерации. Так при использовании банеоцина отмечена выраженная пролиферативная активность клеток эпидермиса, особенно по краям раны, где отмечены признаки его гипертрофии, что обусловило миграцию пролиферирующих эпителиоцитов к центру раны и ее полную эпителизацию, сходную с таковой при использовании КД:β-ЦД. Однако эпителиальный слой в случае применения банеоцина сглажен и не образует выпячиваний, что не соответствует характеру морфологической конструкции сосочкового слоя нормальной кожи и снижает качество трофики эпителиальных слоев.

В дерме практически отсутствует типичное деление на сосочковый и сетчатый слои. Начиная от базальной мембраны и на всем протяжении среза, грануляционная ткань обильно заполнена полимофноклеточными элементами. Среди них преобладают клетки тканевого происхождения, в частности фибробластического происхождения различной степени дифференцировки (фибробласты, миофибробласты, а также встречаются фиброциты). Клеток гематогенного происхождения визуализируются больше под базальной мембраной (среди них присутствуют нейтрофилы, макрофаги).

Волокна соединительной ткани расположены плотно. Отмечено отсутствие кровеносных сосудов и волосяных луковиц в области регенерата. В целом грануляционная ткань характеризуется, как зрелая рубцовая. Отмечается очаговая гиалинизация зрелой рубцовой ткани, наиболее ярко выраженная под базальной мембраной. Отмеченный при использовании банеоцина тип восстановления кожи, хотя и позволяет ликвидировать раневой дефект, но является не органотипическим, а тканетипическим, при котором ткани, формирующие кожу как орган восстанавливаются в трансформированном виде.

Представленная гистологическая картина является ярким подтверждением того, что специфика репаративного процесса при использовании обоих средств, напрямую связана с их регуляторным влиянием на динамику интенсивности основных признаков воспалительной реакции (альтерации, экссудации и пролиферации), в процессе заживления.

В третьей опытной группе животных исследовалось ранозаживляющее действия порошка β-ЦД. Учитывая показанные выше особенности интенсификации репаративных процессов под влиянием нанокомплекса КД:β-ЦД, в сравнении с банеоцином, представлялось целесообразным изучить гистологическую картину кожи после применения моносубстанции β-ЦД. Установлено, что к контрольному сроку (21 день поле нанесения повреждения) после применения β-ЦД также отмечается полное заживление кожного дефекта. При этом процессы реэпителизации всех клеточных слоев хорошо выражены и не имеют принципиальных отличий от ранее описанных в группе животных, где применяли нанокомплексы КД:β-ЦД. Эпителиальный пласт имеет незначительные впячивания вглубь дермы, что сближает гистокартину с таковой при использовании банеоцина.

В дерме нет четкой дифференцировки сосочкового и сетчатого слоев. Под базальной мембраной имеются остатки деструктурированного струпа и сохраняется узкий лейкоцитарный вал. По всей дерме сохранялось большое количество сосудов, что может расцениваться как положительный факт влияния β-ЦД на их восстановление. Наблюдается

выраженная гиперемия сосудов всех калибров, в том числе микроциркуляторного русла. Отмечаются обширные зоны скопления эритроцитов вне сосудов, очевидно в результате диапедеза. Перивазально и изолированно обнаруживаются скопления лейкоцитов и лимфоидных клеток. Во всех слоях дермы визуализируются многочисленные клетки, различного происхождения, в том числе фибробластического ряда, среди которых выявлено большое количество малодифференцированных и зрелых фибробластов. Фиброциты не выявлены, что свидетельствует об активно продолжающемся процессе формирования грануляционной ткани. Волокна соединительной ткани расположены плотно и интенсивно прокрашены.

В целом отмечается картина незавершенной тканетипической регенерации кожи, на фоне сохраняющейся воспалительной реакции. Учитывая вышеизложенное, вполне правомочно говорить о более медленном, по сравнению с КД:β-ЦД, репаративном эффекте β-ЦД. Это выражается в формировании зрелой рубцовой ткани на фоне сохранения признаков воспалительного процесса. В связи с этим нецелесообразно использование β-ЦД в качестве моносубстанции для ускорения заживления раны. Однако, выявленная под влиянием β-ЦД активизация реваскуляризации является важнейшим фактом, который обусловливает перспективы для использования β-ЦД в форме клатратов КД:β-ЦД в сочетании с лекарственными средствами, обладающими выраженным противовоспалительным действием.

Заключение. В результате образования нанокомплексов КД:ЦД в ИК-спектрах нативных соединений наблюдаются изменения, связанные с образованием водородных связей между молекулами КД и ЦД, стабилизирующие комплекс включения. При этом полосы поглощения соответствующих функциональных групп смещаются в низкочастотную область, также возрастает интенсивность и увеличивается ширина полос поглощения. Методом термического анализапоказана стабилизация КД в составе нанокомплексов КД:β-ЦД и КД:ГПβ-ЦД. В результате комплексообразования происходит смещение температурных границ основных этапов деструкции нативных соединений, снижается скорость их протекания, а также изменяются значения энергии активации термодеструкции.

В составе нанокомплексов антиоксидантная и антимутагенная активности КД значительно снижены. Величина IC50 для КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД составляет 1,076 г/л и 0,161 г/л соответственно. Препараты нанокомплексов КД:β-ЦД и КД:ГП-β-ЦД проявляют более низкую антимутагенную активность, по сравнению с нативным КД в модели индуцированного мутагенеза на штаммах S. typhimurium TA98 и S. typhimurium TA100, снижая частоту мутаций замены пар оснований на 25,8 % и 8,3 % и сдвига рамки считывания на 25 % и 16,7 %.

При применении нанокомплекса КД:β-ЦД к 21 дню с момента нанесения кожной раны зарегистрировано полное закрытие дефекта регенератом, в целом имеющим строение нормальной кожи. Гистологически отмечается восстановление всех слоев эпителия. При этом эпителиальные слои резко отграничены от подлежащего слоя соединительной ткани хорошо сформированной базальной мембраной. Признаков гиперемии и экссудации не отмечается, что подчеркивает завершенный характер воспалительного процесса в зоне регенерации повреждения. Сетчатый слой дермы представлен элементами полноценной соединительной ткани, что соответствует строению нормальной кожи. Таким образом применение КД:β-ЦД обусловливает органотипическую регенерацию кожи (безрубцовое заживление), то есть процессы, благодаря которым восстанавливается первоначальное строение кожи.

ЛИТЕРАТУРА

- Borel P., Hammaz F., Lecour L. et al. The incorporation of curcuminoids in gamma-cyclodextrins improves their poor bioaccessibility, which is due to both their very low incorporation into mixed micelles and their partial adsorption on food // Mol. Nutr. & Food Res. 2023. Vol. 67. Issue 12. P. 2200798–2200809. https://doi.org/10.1002/mnfr.202200798
- Cabrera-Quiñones N. C., López-Méndez L. J., Guadarrama P. Inclusion and non-inclusion complexes between curcumin and β-cyclodextrin with high-curcumin loading and enhanced aqueous solubility obtained by mechanochemistry // Chemistry Select. 2023. Vol. 8. Issue 45. P. 1–8. https://doi.org/10.1002/slct.202303254
- 3. Chen Y., Lu Y., Lee R. J., Xiang G. Nano encapsulated curcumin: and its potential for biomedical applications // International Journal of Nanomedicine. 2020. Vol. 15. P. 3099–3120. https://doi.org/10.2147/IJN.S210320

- 4. Dai C. The natural product curcumin as an antibacterial agent: current achievements and problems / C. Dai [et al.] // Antioxidants. 2022. Vol. 11. Issue 3:459. P. 1–21. https://doi.org/10.3390/antiox11030459
- 5. Hussain F. et al. An Investigation on the activation energy and thermal degradation of biocomposites of polyaramid fibers // Journal of Nanomaterials. 2022. Vol. 3. P. 1–5. https://doi.org/10.1155/2022/3758212
- Iweala E. J. et al. Curcuma longa (turmeric): ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles – a review // Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine. 2023. Vol. 6. P. 1–21. https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100222
- Jamil S. N. H. et al. Curcumin and its derivatives as potential antimalarial and anti-inflammatory agents: a review on structure-activity relationship and mechanism of action // Pharmaceuticals (Basel). 2023. Vol. 16. Issue 4:609. P. 1– 25. https://doi.org/10.3390/ph16040609. PMID: 37111366; PMCID: PMC10146798.
- Leng Q. Q. at al. Curcumin nanoparticles incorporated in pva/collagen composite films promote wound healing // Drug Delivery. 2020. Vol. 27. Issue 1. P. 1676–1685. https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1853280
- Mohamed E Abd El-Hack at al. Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability // Science of Food and Agriculture. 2021. Vol. 101. Issue 14. P.5747–5762. https://doi.org/10.1002/jsfa.11372
- 10. Rajagopal K. at al. Activity of phytochemical constituents of Curcuma longa (turmeric) and Andrographis paniculata against coronavirus (COVID-19): an insilico approach // Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020. Vol. 6. Issue 104. P. 1–10. https://doi.org/10.1186/s43094-020-00126-x
- 11. Shivkanya F. at al. A Comprehensive review on the therapeutic potential of Curcuma longa Linn. in relation to its major active constituent curcumin // Frontiers in Pharmacology: Ethnopharmacology. 2022. Vol. 13. P. 1–27. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820806
- 12. Song W. at al. Comparative study of preparation, evaluation, and pharmacokinetics in beagle dogs of curcumin βcyclodextrin inclusion complex, curcumin solid dispersion, and curcumin phospholipid complex // J. Molecules. 2022. Vol. 27. Issue 9. P. 2998. https://doi.org/10.3390/molecules27092998
- 13. Stasiłowicza A. at al. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin as an effective carrier of curcumin piperine nutraceutical system with improved enzyme inhibition properties // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2020. Vol. 35. Issue 1. P. 1811–1821. https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1801670
- Tripathy S., Verma D. K., Thakur M. Curcumin extraction, isolation, quantification and its application in functional foods: a review with a focus on immune enhancement activities and COVID-19 // Nutrition and Food Science Technology. 2021. Vol. 8. P. 1–29. https://doi.org/0.3389/fnut.2021.747956

REFERENCES

- 1. Borel P, Hammaz F, Lecour L et al. The incorporation of curcuminoids in gamma-cyclodextrins improves their poor bioaccessibility, which is due to both their very low incorporation into mixed micelles and their partial adsorption on food. Mol. Nutr. & Food Res. 2023;67(12):2200798-2200809. https://doi.org/10.1002/mnfr.202200798
- Cabrera-Quiñones NC, López-Méndez LJ, Guadarrama P. Inclusion and non-inclusion complexes between curcumin and β-cyclodextrin with high-curcumin loading and enhanced aqueous solubility obtained by mechanochemistry. Chemistry Select. 2023. Vol. 8. Issue 45. P. 1-8. https://doi.org/10.1002/slct.202303254
- 3. Chen Y, Lu Y, Lee RJ, Xiang G. Nano encapsulated curcumin: and its potential for biomedical applications. International Journal of Nanomedicine. 2020;15:3099-3120. https://doi.org/10.2147/IJN.S210320
- 4. Dai C et al. The natural product curcumin as an antibacterial agent: current achievements and problems. Antioxidants. 2022;11(3:459):1-21. https://doi.org/10.3390/antiox11030459
- 5. Hussain F at al. An Investigation on the activation energy and thermal degradation of biocomposites of polyaramid fibers. Journal of Nanomaterials. 2022;3:1-5. https://doi.org/10.1155/2022/3758212
- Iweala EJ et al. Curcuma longa (turmeric): ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles – a review. Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine. 2023;6:1-21. https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100222
- Jamil SNH. Curcumin and its derivatives as potential antimalarial and anti-inflammatory agents: a review on structureactivity relationship and mechanism of action. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(4:609):1-25. https://doi.org/10.3390/ph16040609. PMID: 37111366; PMCID: PMC10146798.
- 8. Leng QQ et al. Curcumin nanoparticles incorporated in pva/collagen composite films promote wound healing. Drug Delivery. 2020;27(1):1676-1685. https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1853280
- 9. Mohamed E Abd El-Hack et al. Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. Science of Food and Agriculture. 2021;101:14:5747-5762. https://doi.org/10.1002/jsfa.11372
- 10. Rajagopal K et al. Activity of phytochemical constituents of Curcuma longa (turmeric) and Andrographis paniculata against coronavirus (COVID-19): an insilico approach. Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;6(104):1-10. https://doi.org/10.1186/s43094-020-00126-x
- 11. Shivkanya FA et al. Comprehensive review on the therapeutic potential of Curcuma longa Linn. in relation to its major active constituent curcumin. Frontiers in Pharmacology: Ethnopharmacology. 2022;13:1-27. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820806
- 12. Song W. Comparative study of preparation, evaluation, and pharmacokinetics in beagle dogs of curcumin βcyclodextrin inclusion complex, curcumin solid dispersion, and curcumin phospholipid complex. J. Molecules. 2022;27(9):2998. https://doi.org/10.3390/molecules27092998

- 13. Stasiłowicza A et al. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin as an effective carrier of curcumin piperine nutraceutical system with improved enzyme inhibition properties. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2020;35(1):811-1821. https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1801670
- 14. Tripathy S, Verma DK, Thakur M. Curcumin extraction, isolation, quantification and its application in functional foods: a review with a focus on immune enhancement activities and COVID-19. Nutrition and Food Science Technology. 2021;8:1-29. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.747956

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Максим Александрович Капустин – магистр биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ прикладных проблем биологии, Белорусский государственый университет, +375297720526, maximkapustin84@gmail.com

Анна Сергеевна Чубарова – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник НИЛ прикладных проблем биологии, Белорусский государственый университет, +375295576722, chubarova.hanna@gmail.com

Игорь Владимирович Ржепаковский – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии, Северо-Кавказский федеральный университет, +79054164981, <u>78igorr@mail.ru</u>

Сергей Иванович Писков – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии, Северо-Кавказский федеральный университет, +78652956800, spiskov@ncfu.ru

Иван Алексеевич Евдокимов – доктор технических наук, профессор, заведующий базовой кафедрой технологии молока и молочных продуктов, Северо-Кавказский федеральный университет, +79624030847, <u>ievdokimov@ncfu.ru</u>

Алексей Дмитриевич Лодыгин – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной биотехнологии, Северо-Кавказский федеральный университет, +7652330318, <u>allodygin@yandex.ru</u>

Василий Георгиевич Цыганков – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов, Научно-практический центр гигиены, +375293733551, <u>vgz@tut.by</u>

Наталья Владимировна Дудчик – доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией микробиологии, Научно-практический центр гигиены, +375172841370, micro sanitary@rspch.by

Анна Валерьевна Адамович – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии, Научно-практический центр гигиены, +375297662957, <u>sona_seg@mail.ru</u>

Владимир Петрович Курченко – кандидат биологических наук, доцент, заведющий НИЛ прикладных проблем биологии, Белорусский государственый университет, +375296630347, <u>kurchenko@tut.by</u>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maksim A. Kapustin – Master in Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Applied Biology, Belarusian State University, +375297720526, <u>maximkapustin84@gmail.com</u>

Anna S. Chubarova – PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Applied Biology, Belarusian State University, +375295576722, <u>chubarova.hanna@gmail.com</u>

Igor V. Rzhepakovsky – PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Interdepartmental Scientific and Educational Laboratory of Experimental Immunomorphology, Immunopathology and Immunobiotechnology, North-Caucasus Federal University, +79054164981, <u>78igorr@mail.ru</u>

Sergey I. Piskov – PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of the Interdepartmental Scientific and Educational Laboratory of Experimental Immunomorphology, Immunopathology and Immunobiotechnology, North-Caucasus Federal University, +78652956800, <u>spiskov@ncfu.ru</u>

Ivan A. Evdokimov – Dr. Sci. (Techn.), Professor, Head of the Department of Milk and Dairy Products Technology, North-Caucasus Federal University, +79624030847, <u>ievdokimov@ncfu.ru</u>

Aleksei D. Lodygin – Dr. Sci. (Techn.), Professor, Head of the Department of Applied Biotechnology, North-Caucasus Federal University, +7652330318, <u>allodygin@yandex.ru</u>

Vasilii G. Cigankov – PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of Laboratory of Complex Problems of Food Hygiene, Scientific and Practical Center for Hygiene, +375293733551, vgz@tut.by

Natalja V. Dudchik – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Laboratory of Microbiology, Scientific and Practical Center for Hygiene, +375172841370, <u>rspch@rspch.by</u>

Anna V. Adamovich – PhD, Junior Researcher, Laboratory of Microbiology, Scientific practical centre of hygiene, + 375297662957, <u>sona_seg@mail.ru</u>

Vladimir P. Kurchenko – PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Applied Biology, Belarusian State University, +375296630347, <u>kurchenko@tut.by</u>

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку публикации. **Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. **Conflict of interest:** the authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию: 15.01.2024; одобрена после рецензирования: 28.02.2024; принята к публикации: 06.03.2024.

The article was submitted: 15.01.2024; approved after reviewing: 28.02.2024; accepted for publication: 06.03.2024.