

амилоидных фибрилл инсулина. Это можно заметить при сравнении значений интенсивности флуоресценции ThT у проб инсулина с ДЦ с контрольной пробой инсулина.

3. При анализе влияния различных концентраций доксициклина на процесс фибриллообразования инсулина, результаты полученных данных свидетельствуют о том, что наиболее эффективными и действенными оказались концентрации доксициклина равные 40 мг/мл и 50 мг/мл.

Тем не менее все это говорит о том, что необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, для определения, насколько целесообразно включение доксициклина в схемы лечения, каковы оптимальные дозы, формы и кратность приема препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1 Alfonso Gautieri, The Anti-Amyloidogenic Action of Doxycycline: A Molecular Dynamics Study on the Interaction with A β 42 / Alfonso Gautieri, Marten Beeg // I. J. Molecular Sciences. – Vol. 20. – 2019. – P. 41-59.

2. Minoo Qafary, Insulin fibrillation: Strategies for inhibition / Minoo Qafary, Fatemeh Rashno., Ali A. Moosavi-Movahedi // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – Vol. 175. – 2022. – P. 49-62.

3. Tatiana Stoilova, A New Face for Old Antibiotics: Tetracyclines in Treatment of Amyloidoses / Tatiana Stoilova, Laura Colombo, Gianluigi Forloni // Journal of Medicinal Chemistry. – Vol. 56. – 2013. – P. 5987–6006.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КУРКУМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF CURCUMIN AND ITS DERIVATIVES

A. A. Проскурякова, Н. В. Богданова

A. A. Proskuryakova, N. V. Bogdanova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
alinka.proskuryakova.03@gmail.com*

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В статье представлены общие сведения об антибактериальных свойствах куркумина и его производных в отношении распространенных видов бактерий.

The article provides general information about the antibacterial properties of curcumin and its derivatives in relation to common bacterial species.

Ключевые слова: куркуминоиды, десметоксикуркумин, бисдесметоксикуркумин, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*.

Keywords: curcuminoids, desmethoxycurcumin, bisdesmethoxycurcumin, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-246-249>

Использование нутрицевтиков, пищевых добавок и функциональных продуктов питания приобрело значительную популярность во всем мире за последние несколько десятилетий из-за возросшего интереса к натуральным продуктам и их потенциальной пользе для здоровья.

Начиная с золотого века открытия антибиотиков в середине 20-го века, натуральные продукты служили основной основой для разработки большинства антибиотиков, используемых в клинической практике по сей день. Натуральные антибиотики действуют путем прямого ингибирования роста или уничтожения бактерий, действуя как потенциаторы, которые усиливают или трансформируют другие агенты, или как иммуномодуляторы для клеток-хозяев или блокируют вирулентность патогена [1].

Куркумин (1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион) представляет собой фенольное и неполярное соединение из корня растения *Curcuma longa*. Он является кристаллическим соединением яркого оранжево-жёлтого цвета, которое часто используется в качестве пищевого красителя. Растворим куркумин в щелочах и в очень кислых растворителях воде же соединение нерастворимо. При значении кислотности выше pH=8 его цвет меняется с желтого на красно-бурый.

Химический состав куркумы состоит примерно из 70% углеводов, 13% влаги, 6% белка, 6% эфирных масел (фелландрен, сабинен, цинеол, борнеол, зингиберен и сесквитерпены), 5% жиров, 3% минеральных веществ (калий, кальций, фосфор), железо и натрий и следовые количества витаминов (B1, B2, C и ниацин).

Основными фитокомпонентами куркумы являются диарилгептаноиды, которые встречаются в смеси, называемой куркуминоидами, которые обычно составляют примерно 1–6% куркумы по сухому весу.

Со структурной точки зрения куркумин, DMC и BDMC содержат два ароматических ферулоильных кольца с ортометоксифенольными OH-группами. Высокополярные ароматические кольца симметрично соединены семиуглеродной алифатической цепью и двумя α ,-ненасыщенными карбонильными группами (например, β -дикетонной группой). Эта семиуглеродная структура алифатической цепи отвечает за гидрофобную природу куркумина, что делает его практически нерастворимым в воде; однако растворимость может быть достигнута в этаноле, диметилсульфоксиде (ДМСО), метаноле и ацетоне. Куркумин демонстрирует максимальный пик поглощения ультрафиолета (УФ) (λ_{max}) при 430 нм, что обусловлено структурой двух ферулоильных ароматических колец. Куркумин имеет две молекулярные конфигурации: бис-кето и енолят. Его бис-кето-форма преобладает в кислых, нейтральных и твердофазных условиях, тогда как енольная форма преимущественно обнаруживается в щелочных условиях.

Среди куркуминоидов, примерно CUR (куркумин) составляет 77%, DMC (десметоксикуркумин) – 17% и BMC (бисдесметоксикуркумин) – 3–6%. (рисунок 1)

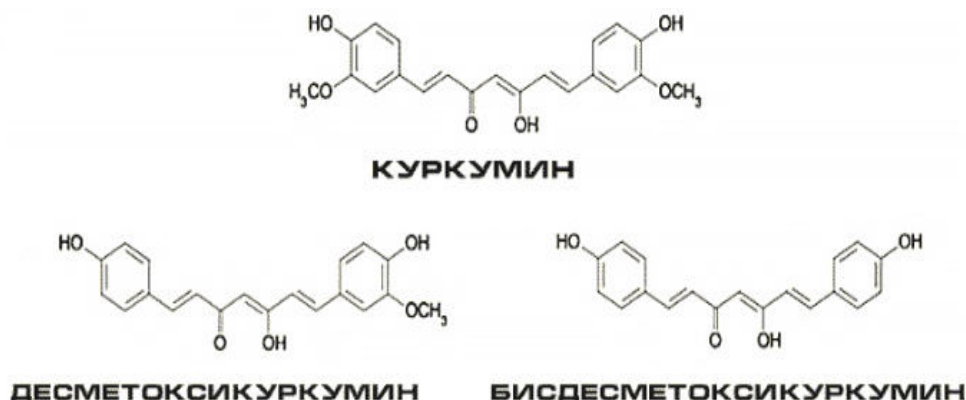


Рисунок 1 – Химическая структура куркуминоидов

Обширные исследования за последние пять десятилетий показали, что куркумин обладает сильным антиоксидантным, антибактериальным, противогрибковым, противовирусным, противомикробным, противораковым, антидепрессивным, нейропротекторным, тканезащитным, метаболическим и регулирующим действием на иммунную систему. Антиоксидантная, противовоспалительная активность соединений группы куркуминоидов была подтверждена экспериментально.

В 1949 году Шрауфстаттер и его коллеги первыми сообщили об антибактериальных свойствах куркумина. За последние семьдесят лет было проведено несколько исследований широкого спектра ингибирующего действия, которое куркумин проявляет в отношении различных грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Listeria innocua*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* серотипа Typhimurium и *Streptococcus mutans*.

Антибактериальное действие куркумина включает разрушение бактериальной мембраны, ингибирование выработки факторов вирулентности бактерий и образования биопленок, а также индукцию окислительного стресса. Эти характеристики также способствуют объяснению того, как куркумин действует как антибактериальный адъювант широкого спектра действия, о чем свидетельствуют заметные аддитивные или синергические эффекты с различными типами обычных антибиотиков или неантибиотических соединений [2].

Было показано, что куркумин и два его аналога, DMC и BDMC, обладают антибактериальной активностью против широкого спектра бактерий. Исследования показали, что куркумин может повредить проницаемость и целостность мембран бактериальных клеток как у грамположительных, так и у -отрицательных бактерий, что в конечном итоге приводит к гибели бактериальных клеток.

Липофильная структура куркумина позволяет ему напрямую встраиваться в бислой липосом, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость бислоя [2].

В качестве потенциального антибактериального адъюванта широкого спектра действия, способствующего проницаемости бактериальной мембраны, куркумин обладает выраженной синергической или аддитивной антибактериальной активностью в сочетании с некоторыми традиционными антибактериальными препаратами (например, полимиксином В, колистином, ципрофлоксацином и тетрациклином) и природными активными веществами (например, берберин и галлат эпигаллокатехина)

Куркумин может внедряться глубоко в мембрану в транс-бислойной ориентации, что приводит к разупорядочению мембран 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DPPC) и влиянию на экзоцитоз и процессы слияния мембран. Тяги и др. продемонстрировали, что куркумин в концентрации 100 мкМ может индуцировать проницаемость клеточных стенок как *S. aureus*, так и *E. coli*. Это свойство мембранной проницаемости может объяснить прямое бактерицидное действие куркумина против грамположительных и -отрицательных бактерий [3].

Действительно, увеличение проницаемости мембран бактерий, вызванное куркумином, может увеличить поглощение других лекарств. Это критический механизм, объясняющий синергетический эффект комбинированной терапии куркумином с другими антибиотиками или натуральными продуктами.

Стресс, вызванный лекарствами или другими факторами в бактериальных клетках, может вызвать выработку АФК или повреждение ДНК с последующей активацией экспрессии RecA, фрагментацией ДНК, снижением мембранного потенциала ($\Delta\psi$) и образованием филаментации, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. В ответ на этот стресс обычно активируется сеть SOS-ответа, которая играет защитную роль в выживании бактерий [4].

АФК-опосредованная гибель клеток возникает в результате повреждающего действия супероксид-анионов ($O_2^{\cdot -}$), перекиси водорода (H_2O_2) и гидроксильных радикалов ($OH^{\cdot}$) на компоненты бактериальных клеток (ДНК, мембранные липиды и белки). Куркумин в концентрациях МПС индуцирует выработку АФК в бактериальных клетках, что приводит к апоптозоподобному ответу в *E. coli* включая накопление АФК, деполяризацию мембраны и увеличение притока Ca^{2+} .

На генетическом уровне куркумин индуцировал усиление экспрессии белка RecA, который опосредует процессы апоптозоподобной гибели бактерий. В соответствии с этим открытием, нокауты RecA *E. coli* демонстрируют устойчивость к куркумину, что подтверждает вывод о том, что индуцированная куркумином гибель клеток в *E. coli* зависит от путей апоптоза. Кроме того, было показано, что куркумин подавляет экспрессию генов, которые опосредуют SOS-ответ у бактерий, что спасает клетку от повреждения ДНК и участвует в формировании и делении биопленок. LexA представляет собой ДНК-связывающий транскрипционный репрессор, который регулирует гены, участвующие в SOS-ответе.

Недавние исследования показали, что куркумин ингибирует SOS-ответы, вызванные УФ-индуцированным повреждением ДНК у *Salmonella typhimurium* и *E. coli*, подавляя экспрессию LexA. Упомянутое выше ингибирующее действие куркумина на образование биопленок и деление клеток, вероятно, связано с его ингибирующим действием на бактериальную SOS-реакцию.

Также было показано, что куркумин напрямую взаимодействует с бактериальной ДНК, оказывая бактериостатический эффект [4].

Антибактериальное исследование водного экстракта корневища *Curcuma longa* продемонстрировало значение МИК (минимальная ингибирующая концентрация) от 4 до 16 г/л и значение МБК (минимальная бактерицидная концентрация) от 16 до 32 г/л против *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 и *Escherichia coli* ATCC 25922 [4].

Исследование гексанового и этанольного экстракта куркумы и куркуминоидов (из этилацетатного экстракта куркуминоидов, выделенных из *Curcuma longa* с содержанием куркумина 86,5%) против 24 патогенных бактерий, выделенных из курицы и креветок, показало наибольшую антимикробную активность для этанольного экстракта со значением МИК от 3,91 до 125.

Гексановый и метанольный экстракты *Curcuma longa* продемонстрировали антибактериальное действие в отношении 13 бактерий, а именно: *Vibrio harveyi*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Aeromonas Hydrophila*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus epidermidis* и *Edwardsiella tarda*.

Масло куркумы, являющееся побочным продуктом производства куркумина, также оказалось эффективным против *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Кроме того, куркумин продемонстрировал значительную антибактериальную активность со значениями МПК от 5 до 50 мкг/мл против 65 клинических изолятов *Helicobacter pylori*. Куркумин также оказывает ингибирующее действие на активацию NF- κ B и, как следствие, на высвобождение IL-8 и рассеяние клеток, что приводит к уменьшению воспаления ткани желудка, что является основным последствием *Helicobacter pylori* в желудке [2].

Куркумин обладает высокой способностью ингибировать рост метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. Потенциальный внутриклеточный механизм и активные формы кислорода (АФК) ингибирования бактериями куркумина опосредованы повреждением бактериальной мембраны и ее проницаемости, что приводит к гибели *Staphylococcus aureus*.

Чтобы куркумин можно было рассматривать как антиклостридиальный вариант, необходимо установить его безвредное воздействие на микрофлору кишечника. Оценка выживаемости основных обитателей микрофлоры кишечника, а именно видов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, после лечения производными куркумы выявила строгую корреляционную активность против *C. difficile*. Оценка показала, что ни одно из производных не ингибировало рост тестируемых видов в отношении изолятов *C. difficile* за исключением куркумина, сдерживающего рост *Lactobacillus gasseri* НМ-407 в дозе 32 мкг/мл. Напротив, контрольные антибиотики препятствовали росту большинства протестированных видов кишечной микрофлоры, при этом в некоторых случаях МИК падала до ≤ 1 мкг/мл.

Хотя известно, что куркумин обладает фармакологической активностью в относительно низких дозах, несколько исследований показали некоторую цитотоксичность куркумина. Первое исследование, продемонстрировавшее токсичность куркумина, было проведено Гудпасчером и Арриги. Они показали, что куркума приводит к индукции хромосомных аберраций в тестируемых клеточных линиях, начиная с 10 мкг/мл. Другие

исследования также показали токсическое воздействие куркумина, главным образом, на повреждение ДНК и хромосомные aberrации.

Хотя изменение ДНК является отправной точкой канцерогенеза, использование куркумина при вышеупомянутых условиях может быть проблемой. Другими словами, лечение куркумином может вызвать рак, хотя противораковое действие куркумина хорошо документировано. В 1993 году исследование пришло к выводу, что олеорезин куркумы (экстракт куркумы, содержащий 79–85% куркумина) обладает канцерогенными свойствами у крыс и мышей. Было обнаружено, что у мышей, принимавших в среднем 0,2 мг/кг куркумина в день, наблюдались карциномы в тонком кишечнике. В другом исследовании также было показано, что куркумин способствует развитию рака легких.

Способствующая развитию опухолей активность куркумина связана с индукцией производства активных форм кислорода (АФК), а именно супероксид-анион и перекись водорода [4].

Комплекс пентагидрата сульфата меди (II) с куркумином (Cu-CUR), комплекс нонагидрата нитрата железа (III) с куркумином (Fe-CUR) и комплекс хлорида цинка (II) с куркумином (Zn-CUR) значительно ингибировали рост клеток у *P. aeruginosa* PAO1 по сравнению с лечением только куркумином

Однако полезности куркумина сильно препятствуют его цвет, недостаточная растворимость в воде и низкая биодоступность. Основные факторы, способствующие низкой биодоступности куркумина как в плазме, так и в тканях, могут быть связаны с его плохой абсорбцией, быстрым метаболизмом и быстрым системным выведением.

Поэтому для их усиления были найдены различные подходы, которые включают использование адъювантов, липосомального куркумина, наночастиц куркумина, фосфолипидных комплексов куркумина, переформулированного куркумина с различными маслами и ингибиторами метаболизма, конъюгацию пролекарств куркумина и связывание куркумина с полиэтиленгликолем.

Использование структурных аналогов куркумина и синтез «искусственных» аналогов куркумина также играют роль в повышении его биодоступности. Например, сообщалось, что природные аналоги куркумина (деметоксикуркумин и бидеметоксикуркумин), обладают биологической активностью, аналогичной куркумину.

Кроме того, было высказано предположение, что наличие активной метиленовой группы и фрагмента β-дикетона приводит к нестабильности куркумина в физиологических условиях вместе с его плохой абсорбцией и быстрым метаболизмом.

В поддержку этого предложения совсем недавно были проведены различные структурные модификации, и было обнаружено, что многие из активных метилен- и карбонилзамещенных производных/аналогов куркумина проявляют значительно улучшенную антиоксидантную активность по сравнению с куркумином.

Таким образом, различные синтетические производные куркумина могут быть получены с помощью различных химических модификаций, включая фенольные гидроксильные группы, ацилирование, алкилирование, гликозилирование и аминокислотное ацилирование для улучшения его биодоступности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Natural product curcumin as an antibacterial agent: modern achievements and problems/Chunshan D. [et al.]// Journal Antioxidants.-2022.-Feb 25;11(3).-PMID: 35326110; PMCID: PMC8944601.
2. Curcumin as a potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective/Shome S.[et al.]// Journal of Pharmacy and Pharmacology.-2016.-No. 12611.-pp.12-13.
3. Curcumin: a natural derivative with antibacterial activity against *Clostridium difficile*/Modi D.[et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance.-2020.-No.21.-pp.154-161.
4. Review of the antibacterial, antiviral and antifungal activity of curcumin/ Mogodamtusi S.Z.[et al.] // International Biomedical research.-2014.-T.2014.-pp. 1-5.