

УДК 577.1:577.352.34

СИСТЕМА ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЯ СОЛОДКИ *GLYCYRRHIZA URALENSIS*

© *A.В. Душкин*, Е.С. Метелева, В.И. Евсеенко*

*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе,
18, Новосибирск, 630128, Россия, dushkin@solid.nsc.ru*

Проведено исследование состава сухого экстракта корня солодки (СЭС), полученного от производителя ООО «Вистерра» методами высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и гельпроникающей хроматографии (ГПХ). Механохимическим путем получены композиции СЭС с рядом малорастворимых биологически активных веществ (БАВ) – тебуконазола, фенбендазола, бетулина, куркумина, мелатонина, празиквантиля, диосгенина, пиностробина, альбендазола, бетулоновой кислоты, витамина Д3 и исследовано увеличение их растворимости и трансмембранный проницаемости. Во всех случаях показано значительное до $\sim 10^3$ раз увеличение этих показателей. При этом наибольшее увеличение растворимости достигается для менее растворимых веществ. Физико-химическим механизмом повышения растворимости является включение липофильных молекул биологически активных веществ в супрамолекулярные структуры – мицеллы и межмолекулярные комплексы с веществами, входящими в состав сухого экстракта корня солодки – глицирризиновой кислотой и поли- и олигосахаридами. Показано увеличение скорости трансмембранного переноса, изученного методом PAMPA assay, что должно способствовать увеличению биодоступности БАВ. Таким образом, обосновано использование СЭС в качестве вспомогательного вещества и механохимической технологии при производстве пищевой продукции – биологически активных добавок, включающих малорастворимые БАВ с целью повышения их биологического действия.

Ключевые слова: механохимия, супрамолекулярные системы доставки, мицеллы, глицирризиновая кислота, полисахариды, биологически активные добавки к пище, экстракт корня солодки, тебуконазол, фенбендазол, бетулин, куркумин, мелатонин, празиквантель, диосгенин, пиностробин, албендазол, бетулоновая кислота, витамин Д3.

Список сокращений: ГК – глицирризиновая кислота, БАВ – биологически активное вещество, ВЭЖХ – высокоеффективная жидкостная хроматография, ГПХ – гельпроникающая хроматография, СС – супрамолекулярная система, СЭС – сухой экстракт корня солодки

Для цитирования: Душкин А.В., Метелева Е.С., Евсеенко В.И. Система доставки биологически активных молекул на основе сухого экстракта корня солодки *Glycyrrhiza uralensis* // Химия растительного сырья. 2026. №1. Online First. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20260117357>.

Введение

Многие биологически активные вещества (БАВ) плохо растворимы в водных растворах, что снижает эффективность их применения. Так, по классификации FDA [1], к таковым относятся до $\sim 50\%$ уже использующихся или разрабатываемых лекарственных субстанций. Эффективным путем преодоления этого недостатка является использование супрамолекулярных систем (СС) доставки биологически активных молекул, которые продемонстрировали свою эффективность в целях увеличения биодоступности малорастворимых субстанций, снижения действующих доз и токсичности препаратов на их основе. Эти системы могут формироваться на основе водорастворимых растительных сапонинов и полисахаридов [2, 3] из твердых дисперсий специально подобранных компонентов. При этом наиболее эффективным путем их получения является твердофазная механохимическая обработка смесей твердых биологически активных субстанций со специально подобранными веществами, способными образовывать нековалентные ассоциаты – межмолекулярные комплексы и мицеллы [4, 5]. При этом относительно малые молекулы БАВ включаются в такие образования по типу взаимодействия гость-хозяин, не образуя ковалентные или ионные связи.

* Автор, с которым следует вести переписку.

Рассмотрим типы таких супрамолекулярных структур. Во-первых, это мицеллярные системы растительных сапонинов. В нашем случае – глицирризиновой кислоты (ГК) и ее соли щелочных металлов. Нами ранее показано их образование и оценена молекулярная масса методом гельпроникающей хроматографии [6]. Такие мицеллы состоят из ~60–100 молекул глицирризиновой кислоты. «Малые» липофильные молекулы БАВ включаются в них за счет т.н. гидрофобных и Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий. Во-вторых, в водных растворах имеет место образование межмолекулярных комплексов БАВ с полисахаридами природного или полусинтетического происхождения, также по вышеупомянутым физико-химическим механизмам. Однако в случае с полисахаридами их разветвленная структура способствует «вхождению» малых молекул в пространство между «боковыми» цепями этих полимеров. Примером таких комплексов являются наши исследования систем «доставки» БАВ на основе растительного полисахарида арабиногалактана, выделяемого из древесины лиственниц [7].

Однако вышеописанные сапонины и полисахариды в промышленности выделяются в виде субстанций для фармацевтического применения и имеют высокую стоимость. Вследствие этого они малоприменимы для производства биологически активных добавок к пище (БАД). Из сухих продуктов растительного происхождения, по нашему мнению, перспективно использование сухого экстракта корня солодки (СЭС), в частности, солодки уральской и голой (*Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza glabra*), культивируемой в Российской Федерации и Казахстане. Этот экстракт используется в качестве пищевого продукта и имеет многокомпонентный состав. В настоящее время из солодок мировых видов выделено множество индивидуальных природных соединений, отнесенных к различным химическим классам. В научной литературе описано около 80 тритерпеноидов и свыше 300 индивидуальных фенольных соединений, несколько десятков полисахаридов, аминокислот и многих других веществ, обладающих разнообразными фармакотерапевтическими свойствами [8, 9]. Корни солодки, а также выделенные из них БАВ обладают широким спектром фармакологических свойств. Так, к 2020 году в мире запатентовано более 1770 лекарственных средств (ЛС) и БАД на основе экстрактов корней солодки. Лекарственная ценность сырья солодки в основном определяется содержанием глицирризиновой кислоты, флавоноидов, тритерпеновых сапонинов и других биологически активных соединений. В качестве основных компонентов в состав использованного нами сухого экстракта корней солодки входит глицирризиновая кислота, до ~25 вес.% и поли- и олигосахаридов, различающихся по молекулярным массам (ММ), а также небольшое количество флавоноидов. Поли/олигосахариды имеют ММ от 1 до 40 кДа [10–12]. Соотношения основных компонентов могут различаться в зависимости от места произрастания растений и условий получения сухого экстракта. Таким образом, компоненты состава экстракта позволяют предполагать образование в его растворе комплексов с полисахаридами, так и мицелл для включения в них молекул БАВ.

Целью нашей статьи является обоснование применения экстракта корня солодки в качестве компонента механохимически полученных композиций с малорастворимыми биологически активными веществами для образования супрамолекулярных систем доставки, повышающих растворимость и биодоступность БАВ. СЭС и смеси на его основе используются как пищевые добавки и производятся на ряде предприятий в России. В нашем исследовании мы применяли сухой экстракт корня солодки производства компании «Вистерра», Алтайский край.

Экспериментальная часть

Материалы. Использовался сухой экстракт корня солодки от компании ООО «Вистерра», Алтайский край, ТУ 10.89.3-016-20997969-2020. Остаточная влажность при высушивании – 5%, содержание ГК – 24.9%. Остальные компоненты не нормируются. Применялись промышленные субстанции БАВ – мелатонина, празиквантиля, тебуконазола, диосгенина, пиностробина, албендазола, фенбендазола, бетулина, бетулиновой кислоты, куркумина и витамина Д3.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Исходные БАВ и полученные композиции анализировали на содержание действующих веществ и их растворимость в воде из полученных композиций на хроматографе Agilent 1200 с колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6×150 мм; температура колонки +30 °C; детектор диодно-матричный. Концентрации БАВ определяли относительно специально приготовленных растворов (по калибровочным кривым). Идентификации пиков БАВ на хроматограммах проводилась на основании времен удерживания, а также методом спектральных отношений, сравнительно с исходным БАВ.

В качестве стандартов ВЭЖХ использовались эти же субстанции, а также образец фармакопейной ГК производства КНР.

Молекулярно-массовое распределение (ММР) образцов исследовали методом гельпроникающей хроматографии (ГПХ). ММР определяли на хроматографе Agilent 1200 с колонкой PL aquel-OH 40, 300×7.5 мм. Температура колонки + 30 °С. Детектор рефрактометрический. В качестве растворителя и элюента использовали 0.02% водный раствор NaN₃, исследуемый раствор готовили с концентрацией 0.2% по веществу. Скорость потока – 1 мл/мин. Калибровку проводили по стандартам декстранов фирмы Sigma-Aldrich с молекулярными массами – 12, 25, 50, 80, 150 кДа. Для обработки полученных результатов и расчета ММР использовали программу Agilent GPC Date Analysis.

Механохимическая обработка. БАВ и СЭС в массовом соотношении от 1/5 до 1/100 (общая масса навески – 20 г) загружались в барабан валковой шаровой мельницы BM-1 внутренним объемом 300 мл, заполненный 600 г стальных шаров диаметром 22 мм. Скорость вращения барабана – 157 об./мин. Время обработки составляло 2–24 ч.

Для определения растворимости «избыточную» навеску (для получения насыщенного раствора) композиций помещали в плоскодонную колбу емкостью 25 мл, добавляли 5 мл дистиллированной воды и перемешивали в орбитальном шейкере (200 об./мин) при +37 °С. Полученную суспензию фильтровали через бумажный фильтр «Синяя лента» и анализировали на ВЭЖХ.

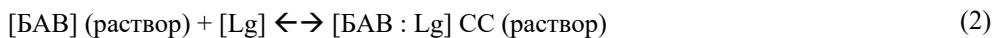
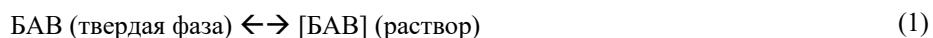
Измерение трансмембранный проницаемости на искусственных мембранах производилось методом РАМРА (Parallel Artificial Membrane Assay). Этот метод используется для предсказания проницаемости биологически активных веществ через клеточные мембранные желудочно-кишечного тракта [13]. Для проведения анализов использовались специальные 12-позиционные ячейки “Transwell” с полиэфирной мембраной диаметром 12 мм, размерами пор 0.4 μ м и площадью 1.12 см² (Corning Incorporated, арт. 3401). В донорную ячейку помещали исследуемый образец – навеску исследуемого материала (в пересчете на концентрацию ДВ 2г/л) в 0.5 мл дистиллированной воды, в «акцепторную» ячейку помещался 1.5 мл воды. Сборку из указанных ячеек инкубировали в орбитальном шейкере при +37 °С, 200 об./мин. Через определенные интервалы времени производили отбор 1 мл раствора из акцепторной ячейки с замещением его на равное количество воды. Концентрация БАВ в отобранных растворах измерялась методом ВЭЖХ по ранее указанной методике.

Результаты и обсуждение

Аналитические данные сухого экстракта корня солодки. На рисунке 1 представлены ВЭЖХ-хроматограммы растворов ГК и СЭС. При сравнении хроматограмм видно, что в СЭС содержится глициризиновая кислота (наблюдается пик при временах удерживания 5–6 мин, соответствующий ГК). Было определено содержание ГК в СЭС и оно составило 25%, что практически совпадает со спецификацией производителя. Однако появляются дополнительные интенсивные пики при временах удерживания 1–4 мин, вероятно, относящиеся к флавоноидам, входящих в состав СЭС [7, 8]. Эти вещества за счет присутствия сопряженных ароматических фрагментов имеют более высокую экстинкцию в диапазоне <300 нм, чем молекулы ГК, и проявляются при хроматографировании с УФ-детектированием как значительно более интенсивные линии.

На рисунке 2 представлены хроматограммы ГПХ растворов ГК и СЭС. При добавлении ГК происходит увеличение интенсивности только пика 1 (молекулярная масса 105 кДа). Следовательно, остальные пики 2, 3 и 4 с молекулярными массами 38, 5 и 1 кДа соответственно, относятся к поли- и олигосахаридам, являющимся компонентами корня солодки [8, 9].

Повышение растворимости БАВ из механохимически синтезированных твердых дисперсий. В ряде работ [5, 7] обоснован механизм повышения растворимости за счет включения молекул липофильных БАВ в супрамолекулярные системы (далее в схеме – комплексы), образованные специально выбранными вспомогательными веществами. Включение молекул БАВ в эти структуры происходит по типу взаимодействия гость-хозяин. В нашем случае компоненты экстракта корня солодки, образующими мицеллы и комплексы с поли- и олигосахаридами, в схеме представлены как Lg. Увеличение растворимости БАВ описывается схемой равновесных процессов растворения (1) и комплексообразования (2):



$$\text{Концентрация } C_{\text{БАВ}}(\text{в растворе}) = C_{\text{БАВ:Lg}}(\text{раствор}) + C_{\text{БАВ}}(\text{раствор}) \quad (3)$$

Lg – комплексообразователь.

Увеличение растворимости X:

$$X = 1 + (C_{\text{БАВ:Lg}} / C_{\text{БАВ(раствор)}}) \quad (4)$$

Увеличение растворимости по сравнению с равновесной растворимостью по (1) происходит за счет комплексообразования (2). При этом общая концентрация БАВ в растворе определяется суммой концентраций комплексов и «свободных» молекул БАВ (3). Увеличение растворимости X рассчитывается по формуле (4). При $X \gg 1$ основное количество растворенного БАВ существует в виде комплексов.

В таблице приведены данные увеличения растворимости.

При растворении смесей компонентов, не подвергшихся механохимической обработке, увеличение растворимости БАВ существенно – до 10^2 раз ниже. Такое различие объясняется формированием при механохимической обработке аморфной твердой дисперсной системы, из которой высвобождение в раствор компонентов и образование супрамолекулярных структур происходит одновременно. В противоположность этому в случае смеси, не подвергшейся механохимической обработке, в первую очередь растворяется вспомогательное вещество, а затем в течение более продолжительного времени – и малорастворимый компонент. При таком пути степень включения молекул БАВ в мицеллы или комплексы уменьшается [4, 5].

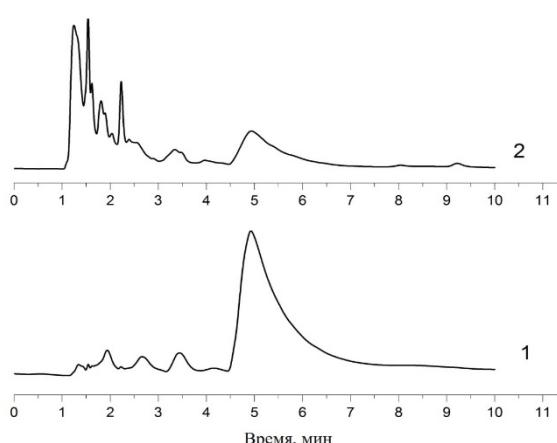


Рис. 1. Хромаграммы ВЭЖХ растворов глицирризиновой кислоты (1) и экстракта корня солодки (2). Длина волны детектирования оптического детектора – 254 нм

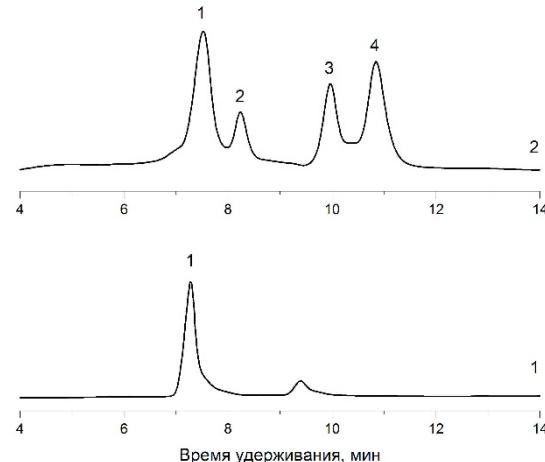


Рис. 2. Гель-хроматограмма растворов глицирризиновой кислоты (1) и экстракта корня солодки (2)

Изменение растворимости БАВ из их механохимически полученных композиций с СЭС в массовом соотношении 1/10

БАВ	Концентрация насыщенного раствора БАВ, мг/л	Концентрация насыщенного раствора БАВ из композиции с СЭС, мг/л	Увеличение растворимости, X, разы	Ссылка
Мелатонин	2600	6400	2.5	н.с.*, [14]
Празиквантель	234	1005	4.3	н.с.*
Тебуконазол	30	455	15.2	н.с.* [15]
Диосгенин	1.7	187	110	н.с.*
Пиностробин	1.6	69.5	43	н.с.*
Албендазол	1.2	74	62	н.с.*
Фенбендазол	1.2	53	45	н.с.* [16]
Бетулин	1	41	41	н.с.* [17]
Бетулоновая кислота	1	60	61	н.с.*
Куркумин	0.2	100	500	[18]
Витамин D3**	0.12	422	3425	н.с.*

* н.с. – настоящая статья ** – массовое соотношение 1/100.

Согласно данным таблицы, величина Х, как правило, составляет $>> 1$. Мы представили данные по композициям с массовым соотношением БАВ/СЭС = 1/10. Однако при увеличении массовой доли СЭС растворимость также увеличивается. Таким образом, в водных растворах большинство молекул БАВ включены в мицеллы и межмолекулярные комплексы с компонентами СЭС. При этом степень включения (и растворимость) увеличивается по мере уменьшения растворимости исходного БАВ, то есть возрастает по мере липофильности. Биофизический механизм увеличения биодоступности после орального приема композиций БАВ/СЭС связан с созданием повышенной концентрации растворов БАВ в желудочно-кишечном тракте [19]. При этом молекулы БАВ находятся как в свободном состоянии, так и в виде комплексов с поли- и олигосахаридами или инкорпорированных в мицеллы ГК.

Повышение трансмембранный проницаемости БАВ. Моделирование абсорбции БАВ из желудочно-кишечного тракта в кровоток удобно проводить методом PAMPA (parallel artificial membrane permeability assay) [13, 20]. Этим методом измеряется скорость переноса молекул БАВ через искусственную мембрану из исследуемых растворов композиций БАВ с СЭС.

Далее (рис. 3) приведено несколько примеров исследования растворов композиций, представленных в таблице.

Видно, что во всех случаях скорость трансмембранных переноса увеличивается, что должно способствовать увеличению биодоступности БАВ.

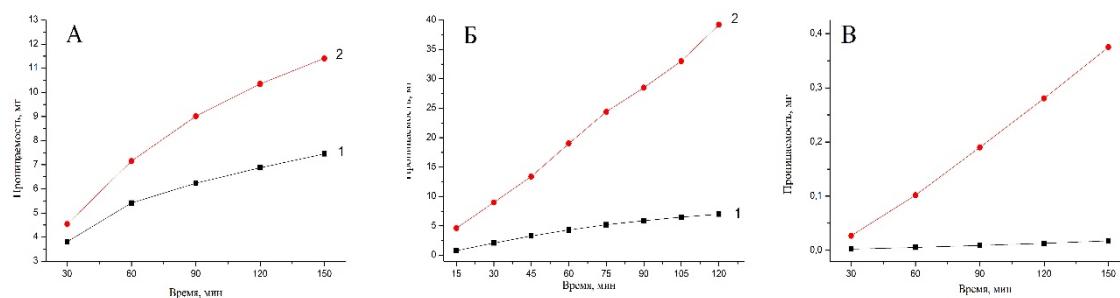


Рис. 3. Динамика трансмембранных переноса БАВ А – албендазола, Б – тебуконазола, В – мелатонина из раствора их субстанций (1) и из раствора их композиций с СЭС (2) в массовом соотношении 1/10

Заключение

Проведено исследование состава сухого экстракта корня солодки (СЭС), полученного от производителя ООО «Вистерра». Механохимическим путем получены композиции СЭС с рядом малорастворимых биологически активных веществ (БАВ) и исследовано увеличение их растворимости и трансмембранный проницаемости. Во всех случаях показано значительное до $\sim 10^3$ раз увеличение этих показателей. При этом наибольшее увеличение растворимости достигается для менее растворимых веществ. Физико-химическим механизмом повышения растворимости является включение липофильных молекул биологически активных веществ в супрамолекулярные структуры – мицеллы и межмолекулярные комплексы с веществами, входящими в состав сухого экстракта корня солодки – глицирризиновой кислотой и поли- и олигосахаридами. Таким образом, обосновано использование СЭС в качестве вспомогательного вещества и механохимической технологии при производстве пищевой продукции – биологически активных добавок, включающих мало- растворимые БАВ с целью повышения их биологического действия.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ИХТТМ СО РАН (проект № 121032500061-7).

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование,

распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Takagi T., Ramachandran Ch., Bermejo M., Yamashita Sh., Yu L.X., Amidon G.L. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan // Molecular Pharmaceutics. 2006. Vol. 3, no. 6. Pp. 631–646. <https://doi.org/10.1021/mp0600182>.
2. Lokole P.B., Byamungu G.G., Mutwale P.K., Ngombe N.K., Mpuza M.K., Mudogo V., Krause R.W.M., Nkanga Ch.I. A review of saponin-based nanocarriers for drug delivery // Next Nanotechnology. 2025. Vol. 7. 100109. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2024.100109>.
3. Prasher P., Sharma M., Mehta M., Satija S., Aljabali A.A., Tambuwala M.M., Anand K., Sharma N., Dureja H., Jha N.K., Gupta G., Gulati M., Singh S.K., Chellappan D.K., Paudel K.R., Hansbro Ph.M., Dua K. Current-status and applications of polysaccharides in drug delivery systems // Colloid and Interface Science Communications. 2021. Vol. 42. 100418. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100418>.
4. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Lyakhov N.Z. Supramolecular Systems for the Delivery of the Molecules of Medicinal Substances Based on Water-Soluble Plant Metabolites. Physico-chemical, Pharmacological Properties and the Features of Mechanochemical Preparation // Chemistry for Sustainable Development. 2019. Vol. 27, no. 3. Pp. 206–216. <https://doi.org/10.15372/KhUR2019129>.
5. Zhang Q., Xu W., Evseenko V.I., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Selyutina O.Yu., Dushkin A.V., Lyakhov N.Z., Su W. Mechanochemically synthesized supramolecular drug delivery systems // Chemistry for Sustainable Development. 2024. Vol. 32, no. 5. Pp. 718–740. <https://doi.org/10.15372/KhUR2024605>.
6. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Долгих М.П., Толстиков Г.А. Комплексирование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания лекарственных препаратов повышенной эффективности // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. Т. 18, №4. С. 517–525.
7. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. mechanochemical synthesis and pharmacological activity // The Complex World of Polysaccharaids. 2012. Pp. 573–602.
8. Бровченко Б.В. Совершенствование методов контроля качества измельченного сырья и препаратов солодки: дис. ... канд. фарм. наук. М., 2020. 169 с.
9. Shang Zh., Liu Ch, Qiao X., Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine licorice (Gan-Cao): An update review // Journal of Ethnopharmacology. 2022. Vol. 299. 115686. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115686>.
10. Ain N.U., Wu Sh., Li X., Li D., Zhang Zh. Isolation, Characterization, Pharmacology and Biopolymer Applications of Licorice Polysaccharides // Materials. 2022. Vol. 15. 3654. <https://doi.org/10.3390/ma15103654>.
11. Wu Yu., Zhou H., Wei K., Zhang T., Che Ya., Nguyẽn A. D., Pandita S., Wan X., Cui X., Zhou B., Li C., Hao P., Lei H., Wang L., Yang X., Liang Yi., Liu J., Wu Yi. Structure of a new glycyrrhiza polysaccharide and its immunomodulatory activity // Front. Immunol. Sec. Nutritional Immunology. 2022. Vol. 13. 1007186. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007186>.
12. Pan L-Ch., Zhu Yo-M., Zhu Zh-Yu., Xue W., Liu Ch-Yu, Sun H.-Q., Yin Yu. Chemical structure and effects of anti-oxidation and against α -glucosidase of natural polysaccharide from Glycyrrhiza inflata Batalin // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 155. Pp. 560–571. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.192>.
13. McCallum M.M. High-Throughput Approaches for the Assessment of Factors Influencing Bioavailability of Small Molecules in Pre-Clinical Drug Development: dis. ... PhD. Wisconsin, 2013. 259 p.
14. Патент №2853270 (РФ). Водорастворимая композиция на основе мелатонина / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, В.И. Евсеенко, Н.Э. Поляков, О.Ю. Селютина, М.В. Хвостов, М.П. Питухин. – 2025.
15. Метелева Е.С., Евсеенко В.И., Теплякова О.И., Халиков С.С., Поляков Н.Э., Апанасенко И.Е., Душкин А.В., Власенко Н.Г. Нанопестициды на основе супрамолекулярных комплексов тебуконазола для обработки семян злаковых культур // Химия в интересах устойчивого развития. 2018. №3. С. 279–294. <https://doi.org/10.15372/KhUR20180304>
16. Архипов И.А., Варламова А.И., Халиков С.С., Садов К.М., Душкин А.В. Влияние механохимической технологии на антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов фенбензазола с экстрактом солодки // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14, №1. С. 70–74. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>.
17. Патент №2794738 (РФ). Водорастворимая композиция на основе бетулина / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, В.И. Евсеенко, Т.Г. Толстикова. – 2023.
18. Патент №2816692 (РФ). Водорастворимая композиция на основе куркумина / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, В.И. Евсеенко, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова. – 2024.
19. Душкин А.В., Чистяченко Ю.С., Комаров Д.А., Хвостов М.В., Толстикова Т.Г., Журко И.Ф., Кирилюк И.А., Григорьев И.А., Ляхов Н.З. О механизме увеличения мембранный проницаемости веществ и их межмолекулярных комплексов с полисахаридом арабиногалактаном из лиственниц *Larix sibirica* и *Larix gmelinii* // Доклады академии наук. 2015. Т. 460, №1. С. 107–110.

20. Kansy M., Senner F., Gubernator K. Physicochemical high throughput screening: parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41, no. 7. Pp. 1007–1010. <https://doi.org/10.1021/jm970530e>.

Поступила в редакцию 22 мая 2025 г.

После переработки 16 июня 2025 г.

Принята к публикации 7 октября 2025 г.

Dushkin A.V., Meteleva E.S., Evseenko V.I. DELIVERY SYSTEM OF BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES BASED ON DRY LICORICE ROOT EXTRACT GLYCRRHIZA URALENSIS*

*Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, st. Kutateladze, 18, Novosibirsk, 630128, Russia,
dushkin@solid.nsc.ru*

The composition of dry licorice root extract obtained from the manufacturer Wisterra by high performance liquid chromatography and gel penetrating chromatography was studied. Mechanochemically, the compositions with a number of poorly soluble biologically active substances - tebuconazole, fenbendazole, betulin, curcumin, melatonin, praziquantel, diosgenin, pinostrobin, albendazole, betulonic acid, vitamin D3 - were obtained and an increase in their solubility and transmembrane permeability was studied. In all cases, a significant up to $\sim 10^3$ -fold increase in these indicators was shown. In this case, the greatest increase in solubility is achieved for less soluble substances. The physico-chemical mechanism of increasing solubility is the incorporation of lipophilic molecules of biologically active substances into supramolecular structures. These structures are micelles and intermolecular complexes which formed by components of licorice extract. Named components are glycyrrhizic acid and poly- and oligosaccharides. An increase in the rate of transmembrane transfer, studied by the RAMPA assay method, has been shown, which should contribute to an increase in the bioavailability of low soluble biology active substances. Thus, the use of licorice extract as an auxiliary substance and mechanochemical technology in the production of nutrients products, including poorly soluble components, is justified in order to enhance their biological effect.

Keywords: mechanochemistry, supramolecular delivery systems, micelles, glycyrrhizic acid, polysaccharides, dietary supplements, licorice root extract, tebuconazole, fenbendazole, betulin, curcumin, melatonin, praziquantel, diosgenin, pinostrobin, albendazole, betulonic acid, vitamin D3.

For citing: Dushkin A.V., Meteleva E.S., Evseenko V.I. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2026, no. 1, Online First. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20260117357>.

References

1. Takagi T., Ramachandran Ch., Bermejo M., Yamashita Sh., Yu L.X., Amidon G.L. *Molecular Pharmaceutics*, 2006, vol. 3, no. 6, pp. 631–646. <https://doi.org/10.1021/mp0600182>.
2. Lokole P.B., Byamungu G.G., Mutwale P.K., Ngombe N.K., Mpuza M.K., Mudogo V., Krause R.W.M., Nkanga Ch.I. *Next Nanotechnology*, 2025, vol. 7, 100109. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2024.100109>.
3. Prasher P., Sharma M., Mehta M., Satija S., Aljabali A.A., Tambuwala M.M., Anand K., Sharma N., Dureja H., Jha N.K., Gupta G., Gulati M., Singh S.K., Chellappan D.K., Paudel K.R., Hansbro Ph.M., Dua K. *Colloid and Interface Science Communications*, 2021, vol. 42, 100418. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100418>.
4. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Lyakhov N.Z. *Chemistry for Sustainable Development*, 2019, vol. 27, no. 3, pp. 206–216. <https://doi.org/10.15372/KhUR2019129>.
5. Zhang Q., Xu W., Evseenko V.I., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Selyutina O.Yu., Dushkin A.V., Lyakhov N.Z., Su W. *Chemistry for Sustainable Development*, 2024, vol. 32, no. 5, pp. 718–740. <https://doi.org/10.15372/KhUR2024605>.
6. Dushkin A.V., Meteleva Ye.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Dolgikh M.P., Tolstikov G.A. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2010, vol. 18, no. 4, pp. 517–525. (in Russ.).
7. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. *The Complex World of Polysaccharids*, 2012, pp. 573–602.
8. Brovchenko B.V. *Sovershenstvovaniye metodov kontrolya kachestva izmel'chennogo syr'ya i preparatov solodki: dis. ... kand. farm. nauk.* [Improving the methods of quality control of crushed raw materials and licorice preparations: diss. ... candidate of pharmaceutical sciences]. Moscow, 2020, 169 p. (in Russ.).

* Corresponding author.

9. Shang Zh., Liu Ch., Qiao X., Ye M. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, vol. 299, 115686. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115686>.
10. Ain N.U., Wu Sh., Li X., Li D., Zhang Zh. *Materials*, 2022, vol. 15, 3654. <https://doi.org/10.3390/ma15103654>.
11. Wu Yu., Zhou H., Wei K., Zhang T., Che Ya., Nguyễn A. D., Pandita S., Wan X., Cui X., Zhou B., Li C., Hao P., Lei H., Wang L., Yang X., Liang Yi., Liu J., Wu Yi. *Front. Immunol. Sec. Nutritional Immunology*, 2022, vol. 13, 1007186. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007186>.
12. Pan L-Ch., Zhu Yo-M., Zhu Zh-Yu., Xue W., Liu Ch-Yu, Sun H.-Q., Yin Yu. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 155, pp. 560–571. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.192>.
13. McCallum M.M. *High-Throughput Approaches for the Assessment of Factors Influencing Bioavailability of Small Molecules in Pre-Clinical Drug Development: dis. ... PhD*. Wisconsin, 2013, 259 p.
14. Patent 2853270 (RU). 2025. (in Russ.).
15. Meteleva Ye.S., Yevseyenko V.I., Teplyakova O.I., Khalikov S.S., Polyakov N.E., Apanasenko I.Ye., Dushkin A.V., Vlasenko N.G. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2018, no. 3, pp. 279–294. <https://doi.org/10.15372/KhUR20180304>. (in Russ.).
16. Arkhipov I.A., Varlamova A.I., Khalikov S.S., Sadov K.M., Dushkin A.V. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 70–74. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>. (in Russ.).
17. Patent 2794738 (RU). 2023. (in Russ.).
18. Patent 2816692 (RU). 2024. (in Russ.).
19. Dushkin A.V., Chistyachenko Yu.S., Komarov D.A., Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Zhurko I.F., Kirilyuk I.A., Grigor'yev I.A., Lyakhov N.Z. *Doklady akademii nauk*, 2015, vol. 460, no. 1, pp. 107–110. (in Russ.).
20. Kansy M., Senner F., Gubernator K. *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, no. 7, pp. 1007–1010. <https://doi.org/10.1021/jm970530e>.

Received May 22, 2025

Revised June 16, 2025

Accepted October 7, 2025

Сведения об авторах

- Душкин Александр Валерьевич – доктор химических наук, главный научный сотрудник, dushkin@solid.nsc.ru
- Метелева Елизавета Сергеевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, meteleva@solid.nsc.ru
- Евсеенко Вероника Ивановна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, evseenko@solid.nsc.ru

Information about authors

- Dushkin Alexander Valerievich – Doctor of Chemical Sciences, Chief Researcher, dushkin@solid.nsc.ru
- Meteleva Elizaveta Sergeevna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, meteleva@solid.nsc.ru
- Evseenko Veronika Ivanovna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, evseenko@solid.nsc.ru