
Научная статья/Research Article

УДК 631.365.22

DOI: 10.36718/1819-4036-2022-6-194-203

Марина Николаевна Школьникова^{1✉}, Елена Владимировна Воронова²

¹Уральский государственный экономический университет, Екатеринбург, Россия

²Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, Барнаул, Россия

¹shkolnikova.m.n@mail.ru

²yelena-zh@mail.ru

ОЦЕНКА БИОДОСТУПНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

Работа посвящена изучению биодоступности флавоноидов в опытах *in vitro* с помощью теста «Растворение» в модельных средах желудочного и кишечного сока. Цель работы – сравнительное исследование биодоступности флавоноидов на примере рутина фармакопейного качества и рутина микрокапсулированного. Исследовались концентрации обеих фракций (субстанция рутина в виде зеленовато-желтого кристаллического порошка и микрокапсулированного рутина) в желудочной и кишечной среде *in vitro* с последующим определением содержания флавоноидов методом Фолина-Чокальтеу и спектрофотометрическим методом. Установлено, что рутин начинает быстро растворяться уже через 30–40 мин пребывания в желудочном соке, достигая концентрации $77,699 \pm 3,2$ мг/л, тем самым подвергаясь негативному воздействию кислотной среды. При этом в тонком кишечнике показатели концентрации рутина становятся ниже (среднее значение концентрации рутина в модельной среде кишечного сока $55,030 \pm 3,2$ мг/л, а в среде желудочного сока $59,401 \pm 3,2$ мг/л). Концентрации микрокапсулированного рутина в желудочной среде не достигали высоких значений, при этом постепенно повышаясь только через 110 мин пребывания в кислой среде, достигнув значения $75,391 \pm 3,2$ мг/л. В среде кишечного сока концентрации рутина микрокапсулированного были высокими на протяжении 20 мин, обеспечивая его более высокую биодоступность (среднее значение концентрации в модельной среде кишечного сока составило $90,191 \pm 3,2$ мг/л). Таким образом, микрокапсулирование рутина позволило добиться пролонгированного действия вещества, обеспечив его сохранение в кислой желудочной среде и достаточно высокое высвобождение в среде кишечного сока, где происходит максимальное всасывание питательных веществ эпителием кишечника.

Ключевые слова: биодоступность флавоноидов, модельные среды, желудочный и кишечный сок

Для цитирования: Школьникова М.Н., Воронова Е.В. Оценка биодоступности флавоноидов с помощью теста «Растворение» // Вестник КрасГАУ. 2022. № 6. С. 194–203. DOI: 10.36718/1819-4036-2022-6-194-203.

Marina Nikolaevna Shkolnikova^{1✉}, Elena Vladimirovna Voronova²

¹Ural State University of Economics, Yekaterinburg, Russia

²Altai State Technical University named after I.I. Polzunov, Barnaul, Russia

¹shkolnikova.m.n@mail.ru

²yelena-zh@mail.ru

FLAVONOIDS BIOAVAILABILITY ASSESSMENT USING THE DISSOLUTION TEST

Research is devoted to the study of the bioavailability of flavonoids in *in vitro* experiments using the Dissolution test in model environments of gastric and intestinal juice. The purpose of the work is a comparative study of the bioavailability of flavonoids using the example of pharmacopoeial-quality rutin and micro-

encapsulated rutin. The concentrations of both fractions (the substance of rutin in the form of a greenish-yellow crystalline powder and microencapsulated rutin) were studied in the gastric and intestinal environment in vitro, followed by the determination of the content of flavonoids by the Folin-Ciocalteu method and the spectrophotometric method. It has been established that rutin begins to dissolve rapidly after 30–40 minutes of being in gastric juice, reaching a concentration of 77.699 ± 3.2 mg/l, thereby being negatively affected by the acidic environment. At the same time, the concentration of rutin in the small intestine becomes lower (the average value of the concentration of rutin in the model environment of intestinal juice is 55.030 ± 3.2 mg/l, and in the environment of gastric juice 59.401 ± 3.2 mg/l). The concentrations of microencapsulated rutin in the gastric environment did not reach high values, while gradually increasing only after 110 minutes of stay in an acidic environment, reaching a value of 75.391 ± 3.2 mg/l. In the intestinal juice medium, the concentrations of microencapsulated rutin were high for 20 minutes, providing its higher bioavailability (the average value of the concentration in the model intestinal juice medium was 90.191 ± 3.2 mg/l). Thus, microencapsulation of rutin made it possible to achieve a prolonged action of the substance, ensuring its preservation in the acidic gastric environment and a sufficiently high release in the intestinal juice medium, where the maximum absorption of nutrients by the intestinal epithelium occurs.

Keywords: bioavailability of flavonoids, model media, gastric and intestinal juice

For citation: Shkolnikova M.N., Voronova E.V. Flavonoids bioavailability assessment using the Dissolution test // Bulliten KrasSAU. 2022;(6): 194–203. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2022-6-194-203.

Введение. В последнее десятилетие большое внимание уделяется вопросам применения больших объемов органических отходов (биомассы), достигающих до 140 млрд тонн в год, образующихся в результате деятельности сельскохозяйственной и пищевой промышленности [1–3]. Их утилизация оказывает негативное воздействие на окружающую среду [4]. В то же время значительная часть биомассы может являться легкодоступным недорогим источником для извлечения соединений повышенной ценности [5], которые обладают широким спектром биологической активности. Среди них заметная роль принадлежит флавоноидам, обладающим разнообразной биологической активностью (антиоксидантной, противовоспалительной, антиаллергенной, противовирусной, противораковой, антимикробной, антимутагенной, кардио-защитной и др.) [6–8] и широко представленным в растительном сырье Алтайского края. Наличие этих свойств побуждает к использованию природных фенольных соединений как в качестве пищевых добавок [9–12], так и в качестве добавок для изменения функциональных характеристик материалов, которые затем могут использоваться в биомедицине [13–15], косметической [16–19] или пищевой [20–24] промышленности.

В современной науке огромное внимание уделяется поиску оптимальных путей использования флавоноидов в целях укрепления здоровья людей, профилактики и лечения различных

патологий. Однако растительные флавоноиды (рутин, кверцетин, дигидрокверцетин) относятся к IV классу веществ по показателю растворимости по критериям «проницаемость стенок ЖКТ – растворимость» [25]. Соединения данного класса имеют низкую биодоступность и плохо поглощаются слизистой оболочкой кишечника.

Следует отметить, что внимание многих исследований последних лет сконцентрировано на повышении биодоступности полифенольных веществ, в том числе флавоноидов, в организме человека [26]. Так, известно, что около 5–10 % полифенолов всасывается в тонком кишечнике, в то время как 90–95 % всех полифенолов достигают области толстой кишки в неабсорбированной форме и для достижения желаемого терапевтического эффекта полифенолов в кишечнике потребуется эффективная система доставки [27]. Таким образом, флавоноиды должны быть максимально биодоступными для обеспечения ожидаемого терапевтического эффекта [28], что достигается различными способами: липосомирование [29], микронизация [30], инкапсуляция в наноэмульсионную систему [30] и другие физические, химические и физико-химические способы микрокапсулирования. Несмотря на то что микрокапсулирование биологически активных соединений применяется несколько десятилетий, на сегодня оно остается актуальной и быстроразвивающейся технологией не только в фармацевтической, но и пищевой промышленности, позволяющей защищать и

доставлять биологически активные соединения к физиологическим целям без потери ими биологической активности [31].

Оценка биодоступности биологически активных веществ проводится различными методами, среди которых выделяют:

- модельные опыты *in vitro*, основанные на физико-химических и микробиологических исследованиях;
- биологические методы *in vivo*, проводимые на живых организмах (животные, люди-добровольцы) или изолированных органах.

В опытах *in vivo* определяют содержание вещества или метаболитов в крови или интенсивность выделений их из организма животных. В методах *in vitro* проводится оценка растворения вещества в модельных средах, имитирующих биологическую жидкую среду (желудочный сок, кишечный сок), в течение определенного промежутка времени. Для этих методов характерны точность, воспроизводимость и экономия во времени. Одним из таких методов является тест «Растворение» [32].

Цель исследования – сравнительное исследование биологической доступности флавоноидов (на примере рутина фармакопейного качества и рутина микрокапсулированного) в опытах *in vitro*.

Объекты и методы. Объектами исследования являлись:

- рутин фармакопейного качества – [рутозид, кверцетин-3-О-рутинозид], (2-(3,4-дигидроксифинил)-5,7-дигидрокси-3-[α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 6)- β -D-глюкопиранозилокси]-4Нхромен-4-он). Молекулярная формула – $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$. Субстанция рутина представляет собой зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха. Производитель – Biochem (Франция);
- микрокапсулированный рутин, полученный из порошка рутина фармакопейного качества методом распылительной сушки.

В ходе работы использованы следующие методы.

Метод распылительной сушки. Данный метод является одним из наиболее доступных методов микрокапсулирования, при котором вещество предварительно растворяют в подходящем растворителе и гомогенизируют, затем распыляют с помощью распылительной сушилки, при

этом происходит испарение воды и опускание на дно резервуара высушенных микрокапсул [33]. В качестве защитного вещества для микрокапсулирования рутина использовался мальтодекстрин.

Тест «Растворение» используется для определения концентрации флавоноидов (на примере рутина и рутина микрокапсулированного) в модельных средах желудочного и кишечного сока. Проводился в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [34]. Испытание «Растворение» предназначено для определения количества действующего вещества, которое при определенных условиях за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения.

Выбор среды растворения является критическим при разработке теста. При приготовлении модельных сред желудочного и кишечного сока с заданными значениями pH среды руководствовались ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы» [35].

В качестве модельных сред растворения определены следующие среды.

Смоделированная желудочная жидкость (pH=2) приготовлена растворением 0,2 г NaCl и 0,7 мл HCl в дистиллированной воде с добавлением 0,023 г пепсина натурального акт. 28000 ед/г и разведением дистиллированной водой до 100 мл.

Смоделированная кишечная жидкость приготовлена растворением 0,68 г KH_2PO_4 (дигидрофосфата калия) и 19 мл 0,2 моль/литр NaOH в дистиллированной воде с добавлением 0,641 г пепсина акт. 54600 ед/г и разведением дистиллированной водой до 100 мл.

Отобранную аликвотную часть раствора анализировали по методу *Фолина-Чокальтеу* для определения полифенольных соединений.

Для анализа содержания флавоноидов (рутина и рутина микрокапсулированного) в растворах применялся *спектрофотометрический метод* исследования растворов. Данный метод основан на определении оптической плотности раствора анализируемых веществ при определенной длине волны. Для проведения исследования использован спектрофотометр Shimadzu UV-1800.

Результаты и их обсуждение. Согласно методике по ОФС.1.4.2.0014.15, испытание проводили в две стадии: кислотная и щелочная. На кислотной стадии проводилось определение содержания действующего вещества в модельной среде желудочного сока (кислая среда pH=2). На щелочной стадии проводилось определение содержания действующего вещества в модельной среде кишечного сока (щелочная среда с pH=7,7).

Температура среды растворения доводилась до $37 \pm 0,5$ °C в термостате суховоздушном ТС-1/80 СПУ, что соответствует температуре жидкости организма человека, и была одинакова на протяжении всего эксперимента.

Для обеспечения условий эксперимента, близких к естественным, проведения теста использовался шейкер возвратно-поступательный LOIP LS-120.

Время отбора проб составляло для модельной среды желудочного сока каждые 10 минут на протяжении 120 минут; для модельной среды кишечного сока каждые 2 минуты на протяжении 20 минут. Отбор проб проводился из средней зоны емкости со средой растворения, так чтобы расстояние до стенок емкости было не менее 1 см. При заборе каждой пробы перемешивали среду растворения, чтобы приблизить состав к однородности.

Отобранную аликвотную часть раствора анализировали по методу Фолина-Чокальтеу. Для этого в пробирке смешивали 1,0 мл водного раствора реактива Фолина-Чокальтеу, добавляли 1,0 мл пробы и 10,0 мл раствора карбоната натрия, доводили объем раствора до 100 мл

дистиллированной водой, тщательно перемешивали.

После выдерживания полученных растворов в течение 30 мин при комнатной температуре с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1800 измеряли их оптическую плотность при 630 нм. Контрольным образцом для проведения спектрофотометрического анализа содержания флавоноидов в растворе явилась вода дистиллированная.

Таким образом, проведение эксперимента предусматривало следующие этапы:

- 1) подготовка среды растворения (модельные среды желудочного (pH=2) и кишечного сока (pH=7,7) с температурой жидкости $37 \pm 0,5$ °C);
- 2) растворение действующего вещества (порошка рутина фармакопейного качества или микрокапсулированного рутина);
- 3) создание условий для проведения эксперимента, близких к естественным (поддержание температуры на уровне $37 \pm 0,5$ °C и создание колебательных движений);
- 4) отбор проб с определенными интервалами времени в заданном периоде (120 мин для модельной среды желудочного сока и 20 мин для модельной среды кишечного сока);
- 5) анализ отобранных частей раствора по методу Фолина-Чокальтеу с выдерживанием в течение 30 мин при комнатной температуре;
- 6) определение плотности растворов спектрофотометрическим методом;
- 7) обработка результатов исследования.

Результаты теста «Растворение» в модельных средах желудочного и кишечного сока представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Результаты теста «Растворение» в модельной среде желудочного сока (n = 5, M±m)

Номер пробы	Рутин фармакоп.	Рутин микрокапс.
1	2	3
1	26,934±3,2	25,915±3,2
2	32,919±3,2	23,280±3,2
3	56,306±3,2	13,636±3,2
4	77,699±3,2	34,551±3,2
5	71,981±3,2	32,263±3,2
6	62,370±3,2	42,866±3,2
7	59,822±3,2	43,382±3,2

Окончание табл. 1

1	2	3
8	67,882±3,2	43,897±3,2
9	55,151±3,2	51,970±3,2
10	62,035±3,2	53,134±3,2
11	66,506±3,2	75,391±3,2
12	73,204±3,2	64,430±3,2
Среднее значение	59,401±3,2	42,060±3,2

Согласно данным таблицы 1, рутин в модельной среде желудочного сока оказался более растворим, чем рутин микрокапсулированный. На протяжении 120 мин значения концентрации оставались довольно высокими, в среднем 59 мг/л. Максимального значения концентрация рутина достигла через 40 мин его пребывания в модельной среде желудочного сока (77,699 мг/л). Далее, на протяжении 80 мин, наблюдалось снижение его концентрации, но не ниже 55,151 мг/л. Однако необходимо, чтобы растворение рутина на протяжении как минимум 20–60 мин было низким (что связано с пребыванием вещества в желудке; среднее время пребывания веществ в желудке в состоянии голода составляет 20 мин для последующего всасывания вещества в тонком кишечнике).

Анализ растворимости микрокапсулированного рутина в модельной среде желудочного сока показал, что максимальная концентрация вещества в модели желудочного сока, резко увели-

чившись, наблюдалась через 110 мин растворения и составила 75,391 мг/л. Микрокапсулирование рутина позволило сдержать его растворимость на протяжении 30–40 мин достаточно низкой. Только на шестой пробе (60 мин от начала эксперимента) концентрация микрокапсулированного рутина начала заметно расти, составив через 60 мин 42,866 мг/л. Кроме того, за 120 мин среднее значение концентрации рутина микрокапсулированного составило 42,060 мг/л, что позволяет судить о меньшем высвобождении рутина микрокапсулированного в желудочной жидкости по сравнению с субстанцией рутина фармакопейного качества. Результаты теста «Растворение» в модельной среде желудочного сока позволяют судить о том, что микрокапсулирование позволяет добиться пролонгированного действия активных веществ, обеспечивая их адресную доставку к отдельным органам и клеткам-мишеням.

Таблица 2

**Результаты теста «Растворение» в модельной среде кишечного сока
(n = 5, M±m)**

Номер пробы	Рутин фармакоп.	Рутин микрокапс.
1	40,361±3,2	76,717±3,2
2	44,468±3,2	76,696±3,2
3	52,713±3,2	75,871±3,2
4	51,153±3,2	93,833±3,2
5	52,259±3,2	85,615±3,2
6	55,695±3,2	96,017±3,2
7	41,646±3,2	89,845±3,2
8	62,752±3,2	80,270±3,2
9	67,691±3,2	115,151±3,2
10	81,565±3,2	111,892±3,2
Среднее значение	55,030±3,2	90,191±3,2

Согласно данным таблицы 2, в модельной среде кишечного сока концентрация субстанции рутина фармакопейного качества постепенно нарастала со значения 40,361 через 2 минуты эксперимента и к концу эксперимента (через 20 минут) достигла максимального значения 81,565 мг/л. Среднее значение концентрации рутина в модельной среде кишечного сока составило 55,030 мг/л.

Концентрация рутина микрокапсулированного также постепенно нарастала со значения 76,716 мг/л через 2 мин от начала эксперимента, достигнув максимума на 18-й минуте (115,151 мг/л). Среднее значение концентрации рутина микрокапсулированного в модельной среде кишечного сока составило 90,191 мг/л, что значительно выше аналогичного показателя при растворении порошка рутина.

Заключение. Проведенное исследование показало, что субстанция рутина фармакопейного качества начинает быстро растворяться уже через 30–40 мин пребывания в желудочном соке, достигая концентрации с $26,934 \pm 3,2$ мг/л в начале эксперимента до $77,699 \pm 3,2$ мг/л в промежутке 30–40 мин, тем самым подвергаясь негативному воздействию кислотной среды. При этом в тонком кишечнике, где обычно происходит наиболее интенсивное всасывание флавоноидов, показатели концентрации рутина становятся ниже (среднее значение концентрации рутина в модельной среде кишечного сока $55,030 \pm 3,2$ мг/л, а в среде желудочного сока – $59,401 \pm 3,2$ мг/л). Чем меньше концентрация вещества, тем ниже ее биодоступность, тем меньше возможность всасывания необходимого вещества и получения терапевтического эффекта.

Обратная картина наблюдалась с растворением микрокапсулированного рутина, концентрации которого в модельной среде желудочного сока не достигали высоких значений, при этом постепенно повышаясь только через 110 мин пребывания в кислой среде, достигнув концентрации от $25,915 \pm 3,2$ в начале эксперимента до $75,391 \pm 3,2$ мг/л только через 110 мин проведения эксперимента. В модельной среде кишечного сока концентрации рутина микрокапсулированного были высокими на протяжении 20 мин, обеспечивая его более высокую биодоступность (среднее значение концентрации в

модельной среде кишечного сока составило $90,191 \pm 3,2$ мг/л).

Таким образом, микрокапсулирование рутина позволило добиться пролонгированного действия вещества, обеспечив его сохранение в кислой желудочной среде и достаточно высокое высвобождение в среде кишечного сока, где происходит максимальное всасывание питательных веществ эпителием кишечника. Поэтому можно сделать вывод, что микрокапсулирование повышает биологическую доступность флавоноидов, в частности рутина, обладающих биологической активностью и оказывающих благоприятное воздействие на организм человека.

Список источников

1. Role of the Encapsulation in Bioavailability of Phenolic Compounds / J. Grgic [et al.] // *Antioxidants*. 2020. 9. P. 923. DOI: 10.3390/antiox9100923.
2. Biorefinery study of availability of agriculture residues and wastes for integrated biorefineries in Brazil / T. Forster-Carneiro [et al.] // *ResourConservRecycl*. 2013. 77:78–88. DOI: 10.1016/j.resconrec.2013.05.007.
3. Perlatti B., Forim M.R., Zuin V.G. Green chemistry, sustainable agriculture and processing systems: a Brazilian overview // *ChemBiol Technol Agric*. 2014. 1:1–9. DOI: 10.1186/s40538-014-0005-1.
4. Bioactive Phenolic Compounds From Agri-Food Wastes: An Update on Green and Sustainable Extraction Methodologies / L. Panzella [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. 2020. Vol.7. Article 60. DOI: 10.3389/fnut.2020.00060.
5. Ayala-Zavala J.F., González-Aguilar G., Siddiqui M.W. Plant Food byproducts: Industrial Relevance for Food Additives and Nutraceuticals California, CA // Apple Academic Press. 2018. p. 363.
6. МР 2.3.1.1915-04. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2 июля 2004 г.). М.: Минздрав России, 2004. 44 с.
7. Природные полифенолы: биологическая активность, фармакологический потенциал, пути метаболической инженерии / В.В. Тен-

- лова [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. 2018. Т. 54, № 3. С. 215–235.
8. *Slobodnikova L., Fialova S., Rendekova K.* Antibiofilm Activity of Plant Polyphenols // *Molecules*. 2016. № 12. P. 753–766.
 9. Nutraceutical polyphenols: new analytical challenges and opportunities / *S. Piccolella [et al.]* // *J Pharm Biomed Anal*. 2019. 175:112774. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.07.022.
 10. *Perez-Vizcaino F., Fraga C.G.* Research trends in flavonoids and health // *Arch Biochem Biophys*. 2018. 646:107–12. DOI: 10.1016/j.abb.2018.03.022.
 11. Putative effects of nutritive polyphenols on bone metabolism in vivo-evidence from human studies / *K. Austermann [et al.]* // *Nutrients*. 2019. 11:1–14. DOI: 10.3390/nu11040871.
 12. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with green tea polyphenols / *L. Xing [et al.]* // *J Agric Food Chem*. 2019. 67:1029–43. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06146.
 13. Identification and nanoentrapment of polyphenolicphyto complex from *Fraxinus angustifolia*: in vitro and in vivo wound healing potential / *K. Moulaoui [et al.]* // *Eur J Med Chem*. 2015. 89:179–88. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.10.047.
 14. *Panzella L., Napolitano A.* Natural phenol polymers: recent advances in food and health applications // *Antioxidants*. 2017. 6:30. DOI: 10.3390/antiox6020030.
 15. Waste autochthonous tuscan olive leaves (*Olea europaea* var. *Olivastraseggianese*) as antioxidant source for biomedicine / *J.G. De la Ossa [et al.]* // *Int J Mol Sci*. 2019. 20:1–15. DOI: 10.3390/ijms20235918.
 16. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products / *O.V. Zillich [et al.]* // *Int J Cosmet Sci*. (2015) 37:455– 64. DOI: 10.1111/ics.12218.
 17. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders / *M. Działo [et al.]* // *Int J Mol Sci*. 2016. 17:1–41. DOI: 10.3390/ijms17020160.
 18. Bioactive properties and potentials cosmeceutical applications of phlorotannins isolated from brown seaweeds: a review / *K.K.A. Sanjeewa [et al.]* // *J Photochem-Photobiol B Biol*. (2016) 162:100–5. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.06.027.
 19. *Panzella L., Napolitano A.* Natural and bioinspired phenolic compounds as tyrosinase inhibitors for the treatment of skin hyperpigmentation: recent advances // *Cosmetics*. 2019. 6:57. DOI: 10.3390/cosmetics6040057.
 20. *Ganiari S., Choulitoudi E., Oreopoulou V.* Edible and active films and coatings as carriers of natural antioxidants for lipid food. *Trends Food Sci Technol*. 2017. 68:70–82. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.08.009.
 21. Application of phenolic compounds for food preservation: food additive and active packaging. In: *Soto-Hernández M, Palma-Tenango M, García-Mateos MdR.*, editors. *Phenolic Compounds- Biological Activity* / *S. Martillanes [et al.]* // Rijeka: InTech (2017). p. 39–58. DOI: 10.5772/66885.
 22. The next generation of sustainable food packaging to preserve our environment in a circular economy context / *V. Guillard [et al.]* // *Front Nutr*. 2018. 5:121. DOI: 10.3389/fnut.2018.00121.
 23. Plant antimicrobial polyphenols as potential natural food preservatives / *C.L. Bouarab [et al.]* // *J Sci Food Agric*. 2019. 99:1457–74. DOI: 10.1002/jsfa.9357.
 24. *Milin D.D., Levi S.M., Kostic A.Z.* Application of polyphenolloaded nanoparticles in food industry // *Nanomaterials*. 2019. 9:1629. DOI: 10.3390/nano9111629.
 25. *Ковальский И.В.* Повышение биодоступности рутина из твердых лекарственных форм методом твердых дисперсий: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01. М., 2015. 134 с.
 26. *Karas D., Ulrichova J., Valentova K.* Galloylation of polyphenols alters their biological activity // *Food Chem. Toxicol*. 2017. № 105. P. 223–240.
 27. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats / *U. Etxeberria [et al.]* // *J. Nutr. Biochem*. 2015. № 26. P. 651–660.
 28. Tea phenols in bulk and nanoparticle form modify DNA damage in human lymphocytes from colon cancer patients and healthy individuals treated in vitro with platinum based-chemothera-

- peutic drugs / A. Alotaibi [et al.] // *Nanomedicine* (London). 2013. № 8. P. 389–401.
29. Sogut O., Sezer U.A., Sezer S. Liposomal delivery systems for herbal extracts // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Volume 61, February 2021, 102147. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102147.
30. Калинина И.В. Научное и практическое обоснование модификации растительного антиоксиданта для эффективного использования в производстве пищевых продуктов: дис. ... д-ра техн. наук: 05.18.15. Челябинск, 2019. 336 с.
31. Deepak M.K., Jayaprakasha G.K. Encapsulation of Polyphenols: An Effective Way To Enhance Their Bioavailability for Gut Health // *Advances in Plant Phenolics: From Chemistry to Human Health ACS Symposium Series*; American Chemical Society: Washington, DC. 2018. P. 239–259. DOI: 10.1021/bk-2018-1286.ch013.
32. Мурашкина И.А., Гордеева В.В. Биофармацевтические основы технологии лекарственных средств: учеб. пособие / ИГМУ Минздрава России. Иркутск: ИГМУ, 2020. 110 с.
33. Tretyakova I.N., Tikhonov S.L., Tikhonova N.V., Kudryashov L. S. The Effect of the Thickness of the Protective Layer of a Microencapsulated Enzyme on its Activity and Stability. *Dostizheniyanaukiitekhniki APK*. 2019. Vol. 33. No 9. Pp. 70–73 (in Russ.). DOI: 10.24411/0235-2451-2019-10915.
34. Общая фармакопейная статья 1.4.2.0014.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018.
35. Общая фармакопейная статья 1.3.0003.15. Буферные растворы // Государственная фармакопея Российской Федерации. XI изд. М., 2018. Т. 1.
- biorefineries in Brazil / T. Forster-Carneiro [et al.] // *ResourConservRecycl*. 2013. 77:78–88. DOI: 10.1016/j.resconrec.2013.05.007.
3. Perlatti B., Forim M.R., Zuin V.G. Green chemistry, sustainable agriculture and processing systems: a Brazilian overview // *ChemBiol Technol Agric*. 2014. 1:1–9. DOI: 10.1186/s40538-014-0005-1.
4. Bioactive Phenolic Compounds From Agri-Food Wastes: An Update on Green and Sustainable Extraction Methodologies / L. Panzella [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. 2020. Vol.7. Article 60. DOI: 10.3389/fnut.2020.00060.
5. Ayala-Zavala J.F., González-Aguilar G., Siddiqui M.W. Plant Food byproducts: Industrial Relevance for Food Additives and Nutraceuticals California, CA // Apple Academic Press. 2018. p. 363.
6. MR 2.3.1.1915-04. Rekomenduemye urovni potrebleniya pischevyh i biologicheskij aktivnyh veschestv (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zaschity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka 2 iyulya 2004 g.). М.: Minzdrav Rossii, 2004. 44 s.
7. Prirodnye polifenoly: biologicheskaya aktivnost', farmakologicheskij potencial, puti metabolicheskoy inzhenerii / V.V. Teplova [i dr.] // *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2018. T. 54, № 3. S. 215–235.
8. Slobodnikova L., Fialova S., Rendekova K. Antibiofilm Activity of Plant Polyphenols // *Molecules*. 2016. № 12. P. 753–766.
9. Nutraceutical polyphenols: new analytical challenges and opportunities / S. Piccolella [et al.] // *J Pharm Biomed Anal*. 2019. 175:112774. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.07.022.
10. Perez-Vizcaino F., Fraga C.G. Research trends in flavonoids and health // *Arch BiochemBiophys*. 2018. 646:107–12. DOI: 10.1016/j.abb.2018.03.022.
11. Putative effects of nutritive polyphenols on bone metabolism in vivo-evidence from human studies / K. Austermann [et al.] // *Nutrients*. 2019. 11:1–14. DOI: 10.3390/nu11040871.
12. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with green tea polyphenols / L. Xing [et al.] // *J Agric Food Chem*. 2019. 67:1029–43. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06146.

References

1. Role of the Encapsulation in Bioavailability of Phenolic Compounds / J. Grgic [et al.] // *Antioxidants*. 2020. 9. P. 923. DOI: 10.3390/antiox9100923.
2. Biorefinery study of availability of agriculture residues and wastes for integrated

13. Identification and nanoentrapment of polyphenolic phyto-complex from *Fraxinus angustifolia*: in vitro and in vivo wound healing potential / K. Moulououi [et al.] // *Eur J Med Chem.* 2015. 89:179–88. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.10.047.
14. Panzella L., Napolitano A. Natural phenol polymers: recent advances in food and health applications // *Antioxidants.* 2017. 6:30. DOI: 10.3390/antiox6020030.
15. Waste autochthonous tuscan olive leaves (*Olea europaea* var. *Olivastraseggianese*) as antioxidant source for biomedicine / J.G. De la Ossa [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2019. 20:1–15. DOI: 10.3390/ijms20235918.
16. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products / O.V. Zillich [et al.] // *Int J Cosmet Sci.* (2015) 37:455–64. DOI: 10.1111/ics.12218.
17. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders / M. Dziado [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2016. 17:1–41. DOI: 10.3390/ijms17020160.
18. Bioactive properties and potentials cosmeceutical applications of phlorotannins isolated from brown seaweeds: a review / K.K.A. Sanjeeva [et al.] // *J Photochem-Photobiol B Biol.* (2016) 162:100–5. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.06.027.
19. Panzella L., Napolitano A. Natural and bioinspired phenolic compounds as tyrosinase inhibitors for the treatment of skin hyperpigmentation: recent advances // *Cosmetics.* 2019. 6:57. DOI: 10.3390/cosmetics6040057.
20. Ganiari S., Choulitoudi E., Oreopoulou V. Edible and active films and coatings as carriers of natural antioxidants for lipid food. *Trends Food Sci Technol.* 2017. 68:70–82. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.08.009.
21. Application of phenolic compounds for food preservation: food additive and active packaging. In: *Soto-Hernández M, Palma-Tenango M, García-Mateos MdR.*, editors. *Phenolic Compounds-Biological Activity* / S. Martillanes [et al.] // *Rijeka: InTech* (2017). p. 39–58. DOI: 10.5772/66885.
22. The next generation of sustainable food packaging to preserve our environment in a circular economy context / V. Guillard [et al.] // *Front Nutr.* 2018. 5:121. DOI: 10.3389/fnut.2018.00121.
23. Plant antimicrobial polyphenols as potential natural food preservatives / C.L. Bouarab [et al.] // *J Sci Food Agric.* 2019. 99:1457–74. DOI: 10.1002/jsfa.9357.
24. Milin D.D., Levi S.M., Kostic A.Z. Application of polyphenol-loaded nanoparticles in food industry // *Nanomaterials.* 2019. 9:1629. DOI: 10.3390/nano9111629.
25. Koval'skij I.V. Povyshenie biodostupnosti rutina iz tverdyh lekarstvennyh form metodom tverdyh dispersij: dis. ... kand. farm. nauk: 14.04.01. M., 2015. 134 s.
26. Karas D., Ulrichova J., Valentova K. Galloylation of polyphenols alters their biological activity // *Food Chem. Toxicol.* 2017. № 105. P. 223–240.
27. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats / U. Etxeberria [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* 2015. № 26. P. 651–660.
28. Tea phenols in bulk and nanoparticle form modify DNA damage in human lymphocytes from colon cancer patients and healthy individuals treated in vitro with platinum based-chemotherapeutic drugs / A. Alotaibi [et al.] // *Nanomedicine (London).* 2013. № 8. P. 389–401.
29. Sogut O., Sezer U.A., Sezer S. Liposomal delivery systems for herbal extracts // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2020. Volume 61, February 2021, 102147. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102147.
30. Kalinina I.V. Nauchnoe i prakticheskoe obosnovanie modifikacii rastitel'nogo antioksidanta dlya `effektivnogo ispol'zovaniya v proizvodstve pischevyh produktov: dis. ... d-ra tehn. nauk: 05.18.15. Chelyabinsk, 2019. 336 s.
31. Deepak M.K., Jayaprakasha G.K. Encapsulation of Polyphenols: An Effective Way To Enhance Their Bioavailability for Gut Health // *Advances in Plant Phenolics: From Chemistry to Human Health ACS Symposium Series*; American Chemical Society: Washington, DC. 2018. P. 239–259. DOI: 10.1021/bk-2018-1286.ch013.

32. *Murashkina I.A., Gordeeva V.V.* Biofarmaceuticheskie osnovy tehnologii lekarstvennyh sredstv: ucheb. posobie / IGMU Minzdrava Rossii. Irkutsk: IGMU, 2020. 110 s.
33. *Tret'yakova I.N., Tikhonov S.L., Tikhonova N.V., Kudryashov L. S.* The Effect of the Thickness of the Protective Layer of a Microencapsulated Enzyme on its Activity and Stability. *Dostizheniyanaukiitekhniki APK*. 2019. Vol. 33. No 9. Pp. 70–73 (in Russ.). DOI: 10.24411/0235-2451-2019-10915.
34. *Obschaya farmakopejnaya stat'ya 1.4.2.0014.15.* Rastvorenie dlya tverdyh dozirovannyh lekarstvennyh form // Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izd. M., 2018.
35. *Obschaya farmakopejnaya stat'ya 1.3.0003.15.* Bufernye rastvory // Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. HM izd. M., 2018. T. 1.

Статья принята к публикации 12.04.2022 / The article accepted for publication 12.04.2022.

Информация об авторах:

Марина Николаевна Школьникова¹, профессор кафедры технологии питания, доктор технических наук, доцент

Елена Владимировна Воронова², аспирант кафедры технологии продуктов питания

Information about the authors:

Marina Nikolaevna Shkolnikova¹, Professor at the Department of Nutrition Technology, Doctor of Technical Sciences, Associate Professor

Elena Vladimirovna Voronova², Postgraduate Student, Department of Food Technology

