

PACS numbers: 64.75.Bc, 64.75.Yz, 78.40.Me, 78.67.Ve, 82.70.Uv, 87.85.Qr, 87.85.Rs

Фізико-хімічні властивості куркуміну у водних розчинах етонію — фармакологічно активної катіонної димерної ПАР

Н. О. Ліпковська, О. О. Казакова, В. М. Барвінченко

*Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України,
вул. Генерала Наумова, 17,
03164 Київ, Україна*

Встановлено загальні закономірності зміни фізико-хімічних властивостей куркуміну у розчинах етонію — фармакологічно активної катіонної димерної ПАР (КПАР). Спектральні характеристики, розчинність, кето-енольна таутомерна рівновага куркуміну залежать від концентрації етонію у водних розчинах і кардинально змінюються з перевищенням критичної концентрації міцелуутворення. Знайдено концентраційні інтервали розчинів КПАР, в яких домінує кетонна ($C_{\text{ЕТ}} = 1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-3}$ М) або енольна ($C_{\text{ЕТ}} < 1 \cdot 10^{-5}$ М і $> 1 \cdot 10^{-3}$ М) форми куркуміну. В доміцелярних водних розчинах етонію куркумін розчиняється переважно в кетонній формі, а в міцелярних — в енольній. Ступінь зростання розчинності куркуміну в присутності етонію охарактеризовано величиною сольобілізаційної місткості КПАР щодо даного поліфенолу, яка складає 0,027. Визначено константу зв'язування супрамолекулярного комплексу куркумін–етоній: $K_{\text{зв}} = 2,5 \cdot 10^4$ л/моль ($\lg K_{\text{зв}} = 4,39 \pm 0,02$). Знайдені закономірності мають істотне наукове й прикладне значення та можуть бути використані під час розробки більш ефективних лікарських засобів, що містять біоактивний куркумін та антисептик етоній.

Common patterns of changes in the physical and chemical properties of curcumin in solutions of ethonium—a pharmacologically active cationic dimeric surfactant, are revealed. Spectral characteristics, solubility, keto-enol tautomeric equilibrium of curcumin depend on the concentration of ethonium in aqueous solutions and change sharply, when the critical concentration of micellar formation is exceeded. The concentration ranges of surfactant solutions, in which the ketone ($C_{\text{ET}} = 1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-3}$ M) or enol ($C_{\text{ET}} < 1 \cdot 10^{-5}$ M and $> 1 \cdot 10^{-3}$ M) tautomers of curcumin predominate are established. In premicellar ethonium solutions, curcumin dissolves mainly in the ketone form, and in micellar medium, it dissolves in the enol form. The degree of increase in the solubility of curcumin in the presence of ethonium is characterized by the value of the solubilisation capacity of surfactant in relation to this polyphenol, which is of 0.027. The binding

constant of the supramolecular curcumin–ethonium complex is determined: $K_b = 2.5 \cdot 10^4$ l/mole ($\lg K_b = 4.39 \pm 0.02$). The revealed regularities have significant the scientific and applied importance and can be used in the development of more effective drugs containing bioactive curcumin and the antiseptic ethonium.

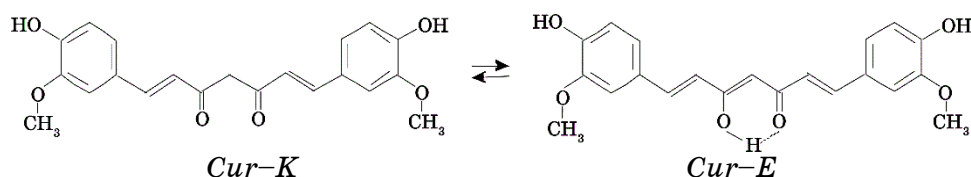
Ключові слова: куркумін, етоній, солюбілізація, спектрофотометрія, кето-енольна таутомерія.

Key words: curcumin, ethonium, solubilisation, spectrophotometry, keto-enol tautomerism.

(Отримано 29 листопада 2023 р.)

1. ВСТУП

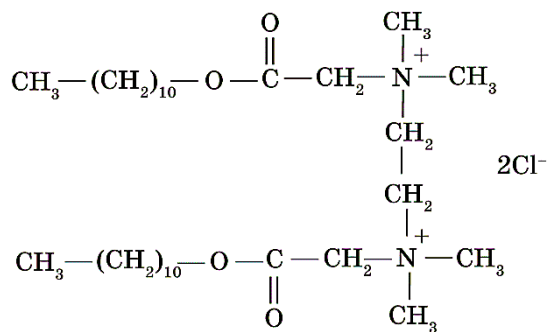
Природний поліфенол куркумін (*Cur*) упродовж останнього десятиліття активно досліджують як потенційний терапевтичний агент для профілактики та лікування різних патологічних станів і хвороб, зокрема таких складних хронічних захворювань, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, COVID19, розсіяний склероз, епілепсія, церебральний параліч, атеросклероз, аутоімунні та серцево-судинні захворювання [1–4]. Його молекула являє собою біс- α , β -ненасичений β -дикетон (*Cur-K*), який перебуває в таутомерній рівновазі з енольною формою (*Cur-E*):



Основною проблемою під час використання куркуміну для лікування захворювань є погана розчинність у воді, що значно обмежує його доступність у біологічних системах [5, 6]. Тому одним із важливих завдань є розробка лікарських форм куркуміну, що забезпечують підвищення його розчинності, яка є однією з основних біофармацевтичних характеристик і значною мірою визначає ефективність лікарського засобу. З цієї точки зору важливим аспектом стає використання наноструктурованих систем доставки [7–9] на основі міцел і мицелярних агрегатів фармакологічно-активних поверхнево-активних речовин (ПАР), здатних солюбілізувати гідрофобні медичні препарати, збільшуючи їхню розчинність за рахунок локалізації у мікрофазі організованої системи [10].

Найбільш перспективними для солюбілізації малорозчинних

природніх поліфенолів виявилися екологічно безпечні (що біодеградують) й лабільні димерні катіонні ПАР (КПАР), які мають поверхнево-активні та бактерицидні властивості [11, 12]. До таких антисептиків відносяться вітчизняні препарати декаметоксин та етоній (ЕТ) [13], молекули яких належать до складних естерів біс-четвертинних амонійових солей. Вони містять однакові полярні гідрофільні групи, але істотно відрізняються між собою розмірами спейсерів і довжиною гідрофобних хвостових груп. Під час дослідження сольбілізації, таутомерних перетворень і спектральних характеристик куркуміну за розчинення у водному середовищі декаметоксину [14], який має довгий спейсер $(-\text{CH}_2-)_{10}$ і короткі хвостові групи, нами було встановлено, що у його організованих міцелярних середовищах *Cur* розчиняється в енольній формі, а його розчинність збільшується на 2 порядки у порівнянні з водою. Наступним об'єктом дослідження було обрано етоній, молекули якого складаються з двох довгих гідрофобних «хвостів» і двох полярних головних груп, зв'язаних між собою коротким спейсером $(-\text{CH}_2-)_2$. У розчинах з концентраціями вище за критичну концентрацію міцелоутворення ($\text{ККМ}_{\text{ЕТ}} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ М}$ [12]) утворюються сферичні міцели, в яких гідрофобні групи ЕТ спрямовані всередину, а гідрофільні розташовані на поверхні й виступають як активні центри за утворення водневих і координаційних зв'язків.



Структурна формула етонію.

Слід також зазначити, що для розробки та стандартизації лікарських препаратів, дієтичних добавок і для прогнозування клінічних реакцій особливе значення має кето-енольна таутомерія куркуміну. Експериментальні та теоретичні результати показують, що саме енольна форма куркуміну [15, 16] здатна до зв'язування з патологічною формою білка — амілоїдом, пригнічуючи утворення його агрегатів, скупчення яких у вигляді нерозчинних бляшок асоціюється з хворобою Альцгеймера. Це робить *Cur-E* потенційним терапевтичним і протекторним засобом щодо низки неврологічних захворювань і злоякісних новоутворень. Кетонна форма [17] має першорядне значення для антиок-

сидантних властивостей куркуміну. Навіть якщо механізм дії до кінця не з'ясований, більшість ефектів куркуміну під час лікування хронічних захворювань буде визначатися співвідношенням його таутомерів.

В даній роботі розглянуто вплив фармакологічно активної димерної катіонної ПАР етонію у широкому інтервалі концентрацій на фізико-хімічні властивості (розчинність, таутомерні перетворення та спектральні характеристики) природнього поліфенолу куркуміну у водних розчинах з метою оцінки властивостей цього організованого середовища для розробки та використання лікарських препаратів на основі таких систем у медичній практиці.

2. ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ

У роботі використовували куркумін (Sigma-Aldrich) та етоній (дослідного виробництва Інституту органічної хімії НАН України), вихідні розчини яких готували шляхом розчинення точних наважок в етанолі та воді відповідно.

Електронні спектри вбирання розчинів реєстрували на спектрофотометрі Specord M-40 (Carl Zeiss Jena, Німеччина). З метою усунення впливу фону спектри обробляли методом гетерохроматичної екстраполяції за двох довжин хвиль [18]. Кислотність розчинів контролювали за допомогою скляної електроди універсального йономіра Hanna instruments HI 221.

Для дослідження розчинності куркуміну готували серію водних розчинів об'ємом у 10 см^3 з концентрацією етонію в межах $(0-2)\cdot 10^{-2}\text{ М}$, додавали по 0,005 г кристалічного куркуміну, перемішували на апараті для струшування до досягнення рівноваги (24 години), центрифугували протягом 10 хв. за швидкості у 2000 об/хв. і міряли спектри вбирання відокремлених розчинів. Для визначення кількості солюбілізованого куркуміну одержані розчини розводили етанолом у співвідношенні 1:1, через 30 хв. реєстрували спектри та розраховували концентрацію куркуміну, виходячи з попередньо визначеного молярного коефіцієнта вбирання ($\varepsilon = 56300$). Температура в усіх експериментах була постійною та становила 293 К.

Збільшення розчинності куркуміну у водному розчині в результаті введення етонію було використано для визначення його термодинамічної константи зв'язування з міцелами ПАР ($K_{зв}$), яку розраховували на основі методу, описаного в роботі [19], за лінійним рівнянням $S/S_b - 1 = K_{зв}(C_{ET} - KKM)$, де S_b і S — розчинність куркуміну у воді та розчинах етонію відповідно; C_{ET} — загальна концентрація етонію; KKM — критична концентрація міцелоутворення етонію. Константу зв'язування супрамолекулярного комплексу *Cur-ET* визначали як тангенс кута нахилу пря-

мої, побудованої в координатах $(S/S_b - 1) - (C_{ET} - KKM)$.

Аналізу зарядів на атомах карбонільної групи куркуміну за взаємодії з етонієм було проведено методом теорії функціоналу густини (DFT) з функціоналом B3LYP та базисним набором 6-31G(d, p) [20], що забезпечують точні структурні параметри даного поліфенолу.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характерною рисою розчинів ПАР, яка визначає їхню унікальну й універсальну природу, є поєднання високої полярності основної маси водного розчину з пониженою полярністю мікрооточення розчиненої органічної молекули. Виходячи з цього, використання розчинів етонію має дати змогу регулювати властивості реакційного середовища та впливати на фізико-хімічні властивості куркуміну, які мають принципово залежати від величини KKM даної КПАР.

Перш за все, було проаналізовано спектри вбирання Cur у доміцелярному та міцелярному розчинах етонію, приклади яких наведено на рис. 1. Задля можливості порівняння спектральних характеристик, зокрема λ_{max} і відносної інтенсивності смуг обох таутомерів, вихідні спектри було нормовано, тобто як аналітичний сигнал використовували величину $R = A/A_{max}$. Спектр досліджуваного водного розчину куркуміну ($C_{Cur} = 2 \cdot 10^{-5}$ М) у видимій області має інтенсивну смугу з максимумом біля 421 нм, яка характеризує його енольну таутомерну форму ($Cur-E$), і невелике плече біля 364 нм, що відповідає смузі кето-таутомеру ($Cur-K$)

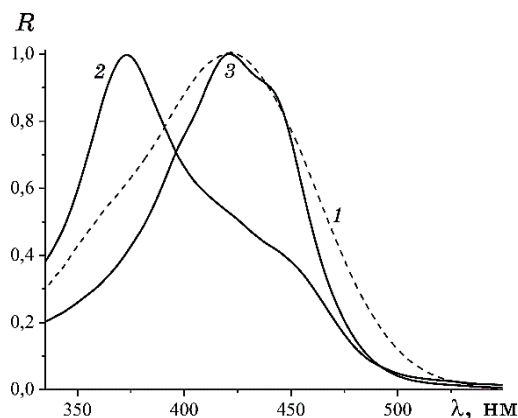


Рис. 1. Нормовані спектри вбирання куркуміну в розчинах етонію різної концентрації. $R = A/A_{\lambda_{max}(Cur-E)}$ (1, 3); $A/A_{\lambda_{max}(Cur-K)}$ (2); $C_{Cur} = 2 \cdot 10^{-5}$ М; $C_{ET}(M) = 0$ (1), $2 \cdot 10^{-4}$ (2), $2 \cdot 10^{-2}$ (3).¹

(рис. 1, крива 1). В доміцелярному розчині етонію в спектрі домінує кетонна таутомерна форма куркуміну з $\lambda_{\max} = 368$ нм (крива 2), а в міцелярному розчині — енольна з максимумом вбирання біля 422 нм (крива 3). Беручи до уваги, що спектри куркуміну в міцелярних розчинах етонію повністю збігаються з його спектром в етанольному розчині, в якому є виключно *Cur-E*, а вбирання *Cur-K* в області максимуму смуги *Cur-E* дорівнює нулю [21], можна вважати, що в міцелярному розчині величина оптичної густини біля $\lambda_{\max(\text{Cur-E})}$ відповідає 100% концентрації енольного таутомеру, а вміст кето-форми дорівнює 0%. Для куркуміну в розчинах етонію різної концентрації відносну частку кето-форми розраховували пропорційно пониженню оптичної густини смуги $\lambda_{\max(\text{Cur-E})}$. Залежність відносного вмісту кетонної форми куркуміну від концентрації етонію в розчині наведено на рис. 2.

У водному розчині куркумін є переважно в енольній формі з незначною домішкою кетонної, і таке співвідношення таутомерів практично не змінюється в розчинах з низьким вмістом етонію ($C_{ET} = 0\text{--}4 \cdot 10^{-6}$ М). Збільшення концентрації *ET* в інтервалі $4 \cdot 10^{-6}\text{--}6 \cdot 10^{-5}$ М приводить до зростання частки кето-таутомеру, після чого в діапазоні концентрацій етонію $5 \cdot 10^{-5}\text{--}1 \cdot 10^{-3}$ М співвідношення обох таутомерів практично не змінюється. Тобто за цих умов, а саме, в доміцелярних розчинах етонію, куркумін є переважно в кето-формі. Вірогідно, водночас утворюються гідрофобно-гідратовані йонні асоціати *Cur-ET* високої міцності, в яких позитивно заряджений атом Нітрогену етонію електростатично зв'язується з карбонільною групою куркуміну, яка має максимальну густину електронів. В результаті такої взаємодії

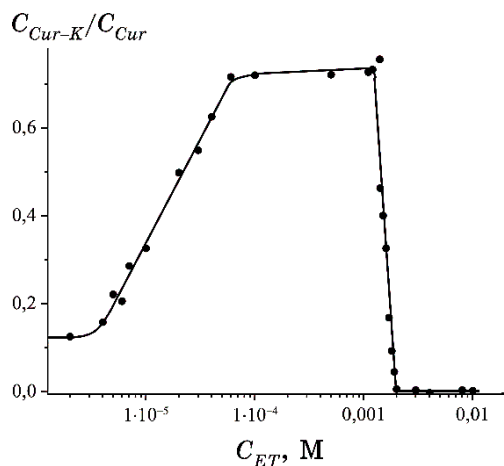


Рис. 2. Залежність відносного вмісту кетонної форми куркуміну від концентрації етонію в розчині. $C_{Cur} = 2 \cdot 10^{-5}$ М.²

відбувається розрив внутрішньомолекулярного водневого зв'язку $C=O...HO$, який стабілізував енольну форму куркуміну, що сприяє утворенню кетонного таутомеру *Cur-K*. Із збільшенням концентрації етонію від $1 \cdot 10^{-5}$ М до величини $2 \cdot 10^{-3}$ М, яка відповідає значенню його *ККМ*, відбувається різке зменшення вмісту кето-форми *Cur-K* до повного її зникнення в міцелярних розчинах етонію. Відомо, що за концентрацій $C_{ПАР} \geq ККМ$ змінюються її властивості за рахунок локального зменшення полярності середовища; тому в області ($C_{ET} > 2 \cdot 10^{-3}$ М) відбувається солюбілізація куркуміну з локалізацією його молекули у міцелі. Це пояснює утворення *Cur-E*, який домінує в неполярних розчинниках і підтримується за рахунок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку [22].

Аналіза спектральних характеристик, а саме, положення максимумів смуг енольної та кетонної форм куркуміну (рис. 3) показала, що в інтервалі концентрацій етонію $2 \cdot 10^{-6}$ – $4 \cdot 10^{-5}$ М довжини хвиль таутомерів мають постійні значення і складають: $\lambda_{\max(Cur-E)} = 421 \pm 1$ нм (крива 1) і $\lambda_{\max(Cur-K)} = 364 \pm 2$ нм (крива 2).

Подальше збільшення концентрації етонію приводить до батохромного зсуву смуги кето-форми куркуміну загалом на 14 нм і зменшення її інтенсивності до повного зникнення в міцелярних розчинах, в спектрі вбирання яких спостерігається тільки максимум *Cur-E* біля 421 нм. Квантово-хімічними методами було встановлено, що взаємодія куркуміну з *ET* відбувається за рахунок зв'язування з позитивно зарядженим атомом Нітрогену КПАР і супроводжується зміною зарядів на атомах Оксигену ($\Delta q = -0,014$

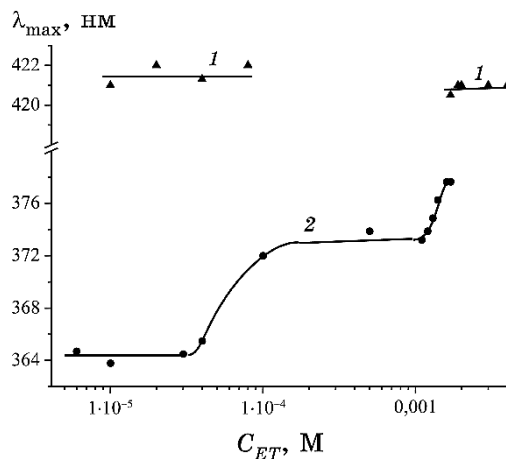


Рис. 3. Залежність величин $\lambda_{\max}$ смуг енольної (1) і кетонної (2) форм куркуміну в спектрах водних розчинів від концентрації етонію. $C_{Cur} = 2,0 \cdot 10^{-5}$ М.³

а.о.) та Карбону ($\Delta q = 0,016$ а.о.) карбонільної групи. Таке посилення поляризації С=О-групи куркуміну, яке відбувається за утворення ним комплексів з етонієм, пояснює батохромний зсув спектрів вбирання кетонного таутомеру куркуміну в доміцелярних розчинах даної КПАР (рис. 3).

Концентраційний вплив етонію на розчинення куркуміну досліджували за зміною спектрів вбирання одержаних водних розчинів (рис. 4), в результаті чого було встановлено, що спектри *Cur* у доміцелярних і міцелярних розчинах принципово відрізняються. В межах концентрацій КПАР $0-2 \cdot 10^{-5}$ М досліджуваний поліфенол переходить у розчин переважно у вигляді кето-таутомеру (рис. 4, криві 1–4). Із збільшенням $C_{ET} > KKM$ з'являється смуга *Cur-E* (криві 5, 6), інтенсивність якої зростає із збільшенням концентрації етонію. Аналіза цих спектрів в нормованому вигляді показала, що незначна кількість енольного таутомеру утворюється вже за концентрації *ET* у 0,002 М (крива 4), і далі його відносна частка зростає зі збільшенням C_{ET} від 0,002 до 0,006 М (криві 5–7). За $C_{ET} \geq 3KKM$ куркумін практично повністю переходить в енольну форму, оскільки одержані спектри (криві 8, 9) повністю збігаються із спектром *Cur* в етанолі, а смуга вбирання кето-таутомеру повністю зникає.

Для встановлення кількості солюбілізованого куркуміну, перш за все, необхідно було розробити методику його спектрофотометричного визначення у розчинах етонію, оскільки в залежності від концентрації даної КПАР *Cur* може розчинятися у вигляді як кето-, так і енол-таутомеру, які мають різні спектральні властивості.

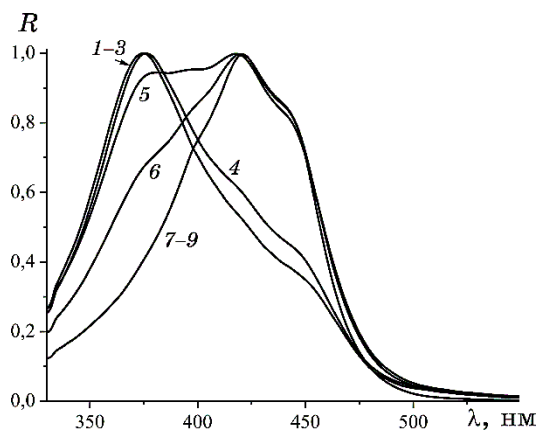


Рис. 4. Нормовані спектри вбирання куркуміну за його розчинення у водних розчинах етонію. $R = A/A_{\lambda_{\max}(\text{Cur-E})}$ (1–4), $A/A_{\lambda_{\max}(\text{Cur-K})}$ (5–9); C_{ET} [в од. 10^{-3} М]: 0,5 (1), 1,0 (2), 1,5 (3), 2,0 (4), 3,0 (5), 4,0 (6), 6,0 (7), 8,0 (8), 12 (9).⁴

Раніше нами було встановлено [23], що у водно-етанольних розчинах із концентрацією етанолу $\geq 45\%$ утворюється лише енольна форма куркуміну; тому для визначення концентрації розчиненого *Cur* досліджуваний розчин розводили етиловим спиртом у співвідношенні 1:1, витримували 30 хв., необхідних для повного таутомерного переходу куркуміну в енольну форму, та міряли оптичну густину. За таких експериментальних умов світловбирання не залежить від концентрації етонію, а молярний коефіцієнт екстинкції куркуміну складає 56300.

На рисунку 5 наведено ізотерму солюбілізації куркуміну (крива 1), на якій можна виділити дві ділянки, розділені точкою перегину за *ККМ* етонію. Так, із збільшенням концентрації етонію в доміцелярній області розчинність куркуміну зростає в 200 разів, вочевидь, завдяки утворенню йонних асоціатів. Розчинення куркуміну, яке починається за концентрацій етонію, значно нижчих за *ККМ*, тобто до появи звичайних класичних міцел, може свідчити про наявність у доміцелярних розчинах міцелоподібних агрегатів *ЕТ*, які поступово утворюються шляхом локалізації йонів даної КПАР на солюбілізаційному ядрі куркуміну. Чим довший вуглеводневий ланцюг КПАР, тим більше проявляються її гідрофобні властивості [24], що й пояснює відсутність збільшення розчинності та зсуву кето-енольної таутомерії куркуміну в доміцелярних розчинах декаметоксину [14], молекула якого має короткі гідрофобні «хвости». На другій ділянці з перевищенням *ККМ* етонію розчинність куркуміну продовжує зростати за рахунок солюбілізації в міцелярних розчинах. Ізотерма в інтервалі концентрацій етонію 0,002–0,020 М описується лінійним рівнян-

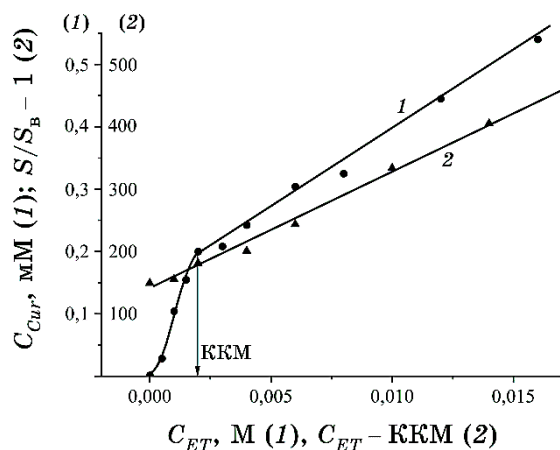


Рис. 5. Ізотерма солюбілізації куркуміну (1); залежність $S/S_B - 1$ від C_{ET} *ККМ* (2) за розчинення куркуміну у водних розчинах етонію.⁵

ням типу $Y = A + BX$, в якому параметер B відповідає тангенсу кута нахилу ізотерми та характеризує величину сольобілізаційної місткості етонію по відношенню до куркуміну, а саме, число молей сольобілізату, що припадають на 1 моль ПАР у міцелі (моль/моль). Значення сольобілізаційної місткості є кількісною характеристикою сольобілізації і для системи *Cur-ET* складає 0,027. Лінійність ізотерми ($r^2 = 0,992$) вказує на те, що форма міцел в процесі сольобілізації куркуміну не змінюється [23].

Збільшення розчинності куркуміну в присутності етонію в порівнянні з водним розчином було використано для визначення термодинамічної константи зв'язування ($K_{зв}$) супрамолекулярного комплексу *Cur-ET*, якій відповідає тангенс кута нахилу прямої, побудованої в координатах $(S/S_b - 1) - (C_{ET} - KKM)$ (рис. 5, крива 2). Величина $K_{зв} = 2,5 \cdot 10^4$ л/моль ($\lg K_{зв} = 4,39 \pm 0,02$), яку було знайдено, є порівнянною з константою зв'язування куркуміну з міцелами декаметоксину ($K_{зв} = 2,9 \cdot 10^4$ л/моль або $\lg K_{зв} = 4,47 \pm 0,02$) [14], що можна пояснити однаковими реакційними центрами цих КПАР, полярні «головки» яких складаються з двох амонійових і двох естерних груп.

Локалізація сольобілізату в міцелі може відбуватися в гідрофобному вуглеводневому ядрі, гідрофільній короні або проміжному палісадному шарі [24]. В молекулі куркуміну присутні як полярні (фенольні та кетонні групи), так і неполярні (вуглеводневі й ароматичні) фрагменти; тому його сольобілізацію в міцелах етонію можуть забезпечувати щонайменше два мікросередовища — ядро міцели та її полярна частина. Як показали спектральні дані, за концентрацій $C_{ET} \geq KKM$ куркумін знаходиться в міцелі етонію виключно в енольній формі, що існує тільки в неполярному середовищі, яке, зокрема, є характерним для гідрофобного ядра міцели. Водночас, енергія зв'язку полярних груп *Cur* з водою перешкоджає повному залученню молекул сольобілізату в ядро міцели, що дає змогу припустити переважну локалізацію куркуміну в палісадному шарі міцели етонію.

4. ВИСНОВКИ

Встановлено, що зі збільшенням концентрації етонію в доміцелярній області концентрацій до $C_{ET} = 0,002$ М (KKM) розчинність куркуміну зростає в 200 разів, а за досягнення $C_{ET} = 9KKM$ загальна розчинність куркуміну перевищує його розчинність у воді в 550 разів. Ефективність сольобілізації куркуміну в міцелярних розчинах етонію кількісно охарактеризовано величиною сольобілізаційної місткості даної КПАР по відношенню до природнього поліфенолу та його константою зв'язування з міцелами. Знайдено, що водні доміцелярні розчини етонію стабілізують кетонний

таутомер куркуміну завдяки утворенню з ним йонних асоціатів в результаті розриву внутрішньомолекулярного водневого зв'язку $C=O \cdots HO$, який стабілізував енольну форму даного поліфенолу. В організованому середовищі, утвореному нанорозмірними міцелярними агрегатами, куркумін є тільки в енольній формі, оскільки його молекула локалізується у міцелі, для якої характерним є локальне різке зменшення полярності середовища.

Одержані результати можуть бути використані під час створенні нових, ефективніших лікарських засобів куркуміну із заданим вмістом його таутомерних форм, а також здатних забезпечити високу розчинність поліфенолу у водному середовищі, а отже, збільшити його біодоступність.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА—REFERENCES

1. M. Pulido-Moran, J. Moreno-Fernandez, C. Ramirez-Tortosa, and M. Ramirez-Tortosa, *Molecules*, **21**, No. 3: 264 (2016); <https://doi.org/10.3390/molecules21030264>
2. H. Yavarpour-Bali, M. Ghasemi-Kasman, and M. Pirzadeh, *Int. J. Nanomed.*, **14**: 4449 (2019); <https://doi.org/10.2147/IJN.S208332>
3. M. Chen, Z.-Y. Du, X. Zheng, D.-L. Li, R.-P. Zhou, and K. Zhang, *Neural. Regen. Res.*, **13**, Iss. 4: 742 (2018); <https://doi.org/10.4103/1673-5374.230303>
4. D. Dourado, D. T. Freire, D. T. Pereira, L. Amaral-Machado, É. N. Alencar, A. L. B. de Barros, and E. S. T. Egito, *Biomed. Pharmacother.*, **139**: 111578 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111578>
5. P. Anand, A. B. Kunnumakkara, R. A. Newman, and B. B. Aggarwal, *Mol. Pharm.*, **4**, No. 6: 807 (2007); <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
6. R. Jamwal, *J. Integr. Med.*, **16**, No. 6: 367 (2018); <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.07>
7. B. Zheng, and D. J. McClements, *Molecules*, **25**, No. 12: 2791 (2020); <https://doi.org/10.3390/molecules25122791>
8. V. P. Torchilin, *Pharm. Res.*, **24**, No. 1: 1 (2007); <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9132-0>
9. Y. Chen, Y. Lu, R. J. Lee, and G. Xiang, *Int. J. Nanomedicine*, **15**: 3099 (2020); <https://doi.org/10.2147/IJN.S210320>
10. S. Mehta, and S. Chaudhary, *Self-Assemblies of Surfactants as Solubilization Reservoirs* (Lambert Academic Publishing: 2010).
11. Т. В. Федяніна, В. М. Барвінченко, Н. О. Ліпковська, А. О. Ругаль, Л. І. Чепель, *Хімія, фізика та технологія поверхні*, **2**, № 4: 504 (2011); T. V. Fedyanina, V. N. Barvinchenko, N. A. Lipkovska, A. A. Rugal, and L. I. Chepel, *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*, **2**, No. 4: 504 (2011) (in Ukrainian).
12. Н. О. Ліпковська, В. М. Барвінченко, *Хімія, фізика та технологія поверхні*, **9**, № 1: 92 (2018); N. O. Lipkovska, and V. M. Barvinchenko, *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*, **9**, No. 1: 92 (2018) (in Ukrainian); <https://doi.org/10.15407/hftp09.01.092>
13. В. Н. Коваленко, *Компендиум. Лекарственные препараты* (Киев: Мори-

- он: 2015); V. N. Kovalenko, *Kompēdium. Lekarstvennyye Preparaty* [Compendium. Medications] (Kiev: Morion: 2015) (in Russian).
14. V. M. Barvinchenko and N. O. Lipkovska, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **20**, No. 3: 777 (2022) (in Ukrainian);
<https://doi.org/10.15407/nnn.20.03.777>
 15. F. Yang, G. P. Lim, A. N. Begum, O. J. Ubeda, M. R. Simmons, S. S. Ambegaokar, P. P. Chen, R. Kaye, C. G. Glabe, S. A. Frautschy, and G. M. Cole, *J. Biol. Chem.*, **280**, No. 7: 5892 (2005);
<https://doi.org/10.1074/jbc.M404751200>
 16. K. Balasubramanian, *J. Agric. Food Chem.*, **54**, No. 10: 3512 (2006);
<https://doi.org/10.1021/jf0603533>
 17. P. Malik and T. K. Mukherjee, *Chin. J. Biol.*, **53**: 1 (2014);
<https://doi.org/10.1155/2014/396708>
 18. И. Я. Бернштейн, Ю. Л. Каминский, *Спектрофотометрический анализ в органической химии* (Ленинград: Химия: 1986); Ya. Bernshtein, and Yu. L. Kaminskiy, *Spektrofotometricheskii Analiz v Organicheskoy Khimii* [Spectrophotometric Analysis in Organic Chemistry] (Leningrad: Khimiya: 1986) (in Russian).
 19. К. Б. Яцимирский, А. П. Осипов, К. Мартинек, И. В. Березин, *Коллоид. журн.*, **37**, № 3 (1975); K. B. Yatsimirsky, A. P. Osipov, K. Martinek, and I. V. Berezin, *Colloid. J.*, **37**, No. 3 (1975) (in Russian).
 20. L. Shen and H.-F. Ji, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **67**, Iss. 3–4: 619 (2007); <https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.08.018>
 21. Y. Manolova, V. Deneva, L. Antonov, E. Drakalska, D. Momekova, and N. Lambov, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **132**: 815 (2014);
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.05.096>
 22. H. J. Wiggers, S. Zaioncz, J. Cheleski, R. M. Mainardes, and N. M. Khalil, *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **53**: 243 (2017); <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63930-1.00007-7>
 23. O. Kazakova, N. Lipkovska, and V. Barvinchenko, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **277**: 121287 (2017);
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121287>
 24. M. J. Rosen and J. T. Kunjappu, *Surfactants and Interfacial Phenomena* (New York: John Wiley & Sons: 2012);
<https://doi.org/10.1002/9781118228920>

O. O. Chuiko Institute of Surface Chemistry, N.A.S. of Ukraine,
17, General Naumov Str.,
UA-03164 Kyiv, Ukraine

¹ Fig. 1. Normalized absorption spectra of curcumin in ethonium solutions of different concentrations. $R = A/A_{\lambda_{\max}(\text{Cur-E})}$ (1–3), $A/A_{\lambda_{\max}(\text{Cur-K})}$ (2), $C_{\text{Cur}} = 2 \cdot 10^{-5}$ M, $C_{\text{ET}}(\text{M}) = 0$ (1), $2 \cdot 10^{-4}$ (2), $2 \cdot 10^{-2}$ (3).

² Fig. 2. Dependence of the proportion of curcumin ketone form on the ethonium concentration in water solution. $C_{\text{Cur}} = 2 \cdot 10^{-5}$ M.

³ Fig. 3. Dependence of $\lambda_{\max}$ of enol- (1) and keto- (2) curcumin tautomeric forms in spectra of water solutions on the concentration of ethonium.

⁴ Fig. 4. Normalized absorption spectra of curcumin after its desolving in ethonium solutions of different concentrations. $R = A/A_{\lambda_{\max}(\text{Cur-E})}$ (1–4); $A/A_{\lambda_{\max}(\text{Cur-K})}$ (5–9); $C_{\text{ET}} (10^{-3} \text{ M})$: 0.5 (1), 1.0 (2), 1.5 (3), 2.0 (4), 3.0 (5), 4.0 (6), 6.0 (7), 8.0 (8), 12 (9).

⁵ Fig. 5. The isotherm of curcumin solubility (1); dependence of $S/S_{\text{b}} - 1$ on $C_{\text{ET}} - \text{KKM}$ (2) at dissolution of curcumin in aqueous solutions of ethonium.