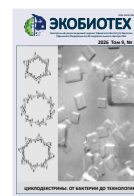




ЭКОБИОТЕХ

ISSN 2618-964X

<http://ecobiotech-journal.ru>

УДК 615.33:639.3



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ | RESEARCH ARTICLE

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ФТОРХИНОЛОНОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ И ПОЛИМЕРНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В АКВАКУЛЬТУРЕ

Копнова Т.Ю.^{1*}, Злотников И.Д.^{1,2}, Копнова Л.Р.^{1,2},
Белогурова Н.Г.¹, Кудряшова Е.В.^{1,2}

¹Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Центральный университет, Москва, Россия

*E-mail: kopnovataty@gmail.com

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF FLUOROQUINOLONE COMPLEXES WITH CYCLODEXTRIN DERIVATIVES AND POLYMERIC CARRIERS FOR AQUACULTURE APPLICATIONS

Kopnova T.Yu.^{1*}, Zlotnikov I.D.^{1,2}, Kopnova L.R.^{1,2},
Belogurova N.G.¹, Kudryashova E.V.^{1,2}

¹Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Central university, Moscow, Russia

*E-mail: kopnovataty@gmail.com

Аннотация

Фторхинолоны (ципрофлоксацин и левофлоксацин) — антибиотики широкого спектра, однако их применение ограничено низкой растворимостью, токсичностью и риском резистентности. Использование циклодекстринов и полимерных носителей — перспективный подход для преодоления этих ограничений. В работе систематически изучено комплексообразование цiproфлоксацина (ЦФ) с производными β-циклодекстрина — 2-гидроксипропил-β-ЦД (ГП-β-ЦД), метил-β-ЦД (М-β-ЦД) и сульфобутиловым эфиром β-ЦД (СБЭ-β-ЦД) — методами ИК- и УФ-спектроскопии, равновесного диализа и оценки растворимости. Наиболее стабильный комплекс образуется с ГП-β-ЦД ($K_{dis} = 1.7 \times 10^{-4}$ М), что увеличивает растворимость ЦФ на 20% (рН 4.0) и 64% (рН 7.4) и обеспечивает пролонгированное высвобождение. На основе полученных данных разработаны два типа полимерных комплексов левофлоксацина (ЛФ) с энтеросгелем и силикагелем/ГП-β-ЦД для аквакультуры. Изучено влияние дигидрокверцетина на физико-химические характеристики комплексов. Комплексы показали высокую эффективность загрузки (85–95%) и сорбционную ёмкость до 1.0 мг/мг. Растворимость комплексов ЛФ снижена до 6 раз по сравнению со свободным препаратом, высвобождение пролонгировано до 3 суток. Антимикробная активность полученных комплексов против *E. coli* и *B. subtilis* выше, чем у коммерческого препарата «Антибак» на основе ЦФ. Разработанные комплексы — перспективная экологически безопасная стратегия для аквакультуры.

Ключевые слова:

фторхинолоны, цiproфлоксацин, левофлоксацин, циклодекстрины, полимерные носители, пролонгированное высвобождение, антимикробная активность, аквакультура

Поступила в редакцию: 23.08.2026

Принято в печать: 21.09.2026

Abstract

Fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin) are broad-spectrum antibiotics, but their use is limited by low solubility, toxicity, and the risk of resistance. The use of cyclodextrins and polymeric carriers is a promising approach to overcome these limitations. In this work, we systematically studied the complexation of ciprofloxacin (CF) with β-cyclodextrin derivatives — 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD), methyl-β-cyclodextrin (M-β-CD), and sulfobutyl ether β-cyclodextrin (SBE-β-CD) — using IR and UV spectroscopy, equilibrium dialysis, and solubility assays. The most stable complex is formed with HP-β-CD ($K_{dis} = 1.7 \times 10^{-4}$ M), which increases the solubility of CF by 20% (pH 4.0) and 64% (pH 7.4) and provides sustained release. Based on these data, two types of polymeric complexes of levofloxacin (LF) with enterosgel, and silica gel/HP-β-CD were developed for aquaculture. Influence of dihydroquercetin on physicochemical parameters of complexes has been studied. The complexes showed high loading efficiency (85–95%) and sorption capacity up to 1.0 mg/mg. The solubility of LF complexes was reduced by 6 times compared to the free drug, and release was prolonged up to 3 days. The synthesized complexes antimicrobial activity against *E. coli* and *B. subtilis* was higher than that of the commercial drug "Antibak". The developed complexes represent a promising environmentally safe strategy for aquaculture.

Keywords:

fluoroquinolones, ciprofloxacin, levofloxacin, cyclodextrins, polymeric carriers, sustained release, antimicrobial activity, aquaculture

Received: 23.08.2026

Accepted: 21.09.2026

Цитировать | Cite as

DOI: <http://doi.org/10.31163/2618-964X/2026-32> EDN: <https://www.elibrary.ru/ukbtsy>

ВВЕДЕНИЕ

Аквакультура является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей сельского хозяйства, обеспечивающей население планеты высококачественной рыбной продукцией. Согласно данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединённых Наций, около 17% животного белка и около 7% белка в целом, употребляемого населением в пищу, человек получает из рыбы [Samanta *et al.* 2022]. Однако интенсивное развитие аквакультуры сопровождается рядом вызовов, среди которых особое место занимают бактериальные инфекции, наносящие значительный экономический ущерб – потери продуктивности могут достигать 25% [Nasr-Eldahan *et al.* 2021; Ortega *et al.* 2021]. Микробные патогены не только ухудшают состояние здоровья рыб, вызывая поражения кожи, гниение плавников и хвостов, системные инфекции, но и отрицательно влияют на продуктивность: замедляют рост, снижают выживаемость, устойчивость к зимним условиям, а также уменьшают выход и качество рыбной продукции [Nasr-Eldahan *et al.* 2021; Ortega *et al.* 2021].

Для борьбы с бактериальными инфекциями в аквакультуре активно применяют антибиотики. Так, в Норвегии на фермах по выращиванию лосося ежегодно используется порядка 48 тонн антибиотиков, что в среднем составляет 1.26 курса лечения на каждую рыбу [Grave *et al.* 1990; Hektoen *et al.* 1995; Kümmerer 2009]. Однако столь широкое и бесконтрольное применение химиотерапевтических средств породило ряд серьезных проблем, актуальных до сих пор: загрязнение окружающей среды остатками препаратов, накопление антибиотиков в донных отложениях, остаточные количества в продукции, а также формирование антибиотикорезистентности [Grave *et al.* 1990; Hektoen *et al.* 1995; Shao 2001; Kümmerer 2009; Schar *et al.* 2020]. На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано всего 9 лекарственных препаратов для аквакультуры, что существенно ограничивает выбор эффективных и безопасных средств для лечения рыб.

В этой связи особое внимание уделяется разработке и применению инновационных систем доставки лекарственных средств, нутриентов и энтеросорбентов [Samanta *et al.* 2022]. Современные подходы к созданию носителей основаны на использовании биосовместимых материалов, способных эффективно защищать лекарственные и пищевые компоненты от разрушения, улучшать их всасывание и контролировать высвобождение. Энтеросорбенты, в свою очередь, играют важную роль в детоксикации организма рыб и улучшении состояния кишечной микрофлоры, что способствует укреплению иммунитета и улучшению общего здоровья [Sergina *et al.* 2022; Zhandalgarova, Grozesku 2024; Килякова *и др.* 2024].

Циклодекстрины представляют собой семейство циклических олигосахаридов, которые получили широкое распространение в фармацевтической промышленности благодаря способности образовывать нековалентные комплексы включения типа «гость-хозяин» с гидрофобными молекулами лекарств [Szejtli 1998; Davis, Brewster 2004; Raut *et al.* 2019]. Благодаря форме усечённого тора с гидрофильной наружной поверхностью и гидрофобной полостью, ЦД способны образовывать нековалентные комплексы включения типа «гость-хозяин» с широким спектром гидрофобных молекул, включая лекарственные вещества [Szente 1999; Davis, Brewster 2004]. Это свойство лежит в основе их многочисленных фармацевтических применений: увеличение растворимости и биодоступности препаратов, повышение их стабильности, маскировка неприятного вкуса и запаха, снижение токсичности и побочных эффектов, а также возможность контролировать скорость высвобождения активного вещества [Le-Deuygen *et al.* 2017]. Особый практический интерес представляют производные β-циклодекстрина – 2-гидроксипропил-β-ЦД (ГП-β-ЦД), метил-β-ЦД (М-β-ЦД) и сульфобутиловый эфир β-ЦД (СБЭ-β-ЦД), которые отличаются высокой водорастворимостью, биосовместимостью и нетоксичностью даже в больших дозах, что особенно важно при длительной терапии в аквакультуре [Loftsson *et al.* 2005].

Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин (ЦФ) и левофлоксацин (ЛФ), являются одними из наиболее эффективных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, широко применяемых как в медицине, так и в ветеринарии. Их механизм действия основан на избирательном ингибировании бактериальной ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что блокирует репликацию ДНК и приводит к гибели патогенных микроорганизмов [Campoli-Richards *et al.* 1988; Wolfson, Hooper 1989; Davis, Bryson 1994; Davis *et al.* 1996]. Однако применение фторхинолонов

в аквакультуре сопряжено с рядом ограничений: низкая растворимость при физиологических значениях pH (особенно в диапазоне 7–8), риск развития антибиотикорезистентности, а также возможные побочные эффекты при длительной терапии [Schacht *et al.* 1989; Committee on Infectious Diseases 2006]. В этой связи создание систем доставки на основе циклодекстринов и полимерных носителей представляет собой перспективную стратегию, позволяющую преодолеть указанные недостатки.

Ранее нами было проведено систематическое исследование комплексообразования ципрофлоксацина с производными β -циклодекстрина – ГП- β -ЦД, М- β -ЦД и СБЭ- β -ЦД [Skuredina *et al.* 2020a]. С использованием высокоинформативных методов ИК- и УФ-спектроскопии, а также равновесного диализа было показано, что наиболее стабильный комплекс образуется с ГП- β -ЦД ($K_{dis} = 1.7 \times 10^{-4}$ М), что значительно ниже, чем для М- β -ЦД (7.7×10^{-4} М) и СБЭ- β -ЦД (1.6×10^{-3} М). Анализ ИК-спектров выявил, что комплексообразование сопровождается изменением микроокружения ароматического скелета фторхинолона (область 1540–1415 см⁻¹), карбоксильной (1710 см⁻¹) и карбонильной (1630 см⁻¹) групп, причём наиболее выраженные изменения наблюдаются для комплекса с ГП- β -ЦД. Это свидетельствует о более глубоком проникновении ароматического фрагмента ЦФ в гидрофобную полость ЦД и образовании дополнительных водородных связей между гидроксильными группами заместителя и функциональными группами антибиотика [Skuredina *et al.* 2020a]. Образование комплекса с ГП- β -ЦД увеличивает растворимость ципрофлоксацина на 20% при pH 4.0 и на 64% при pH 7.4, а также обеспечивает пролонгированное высвобождение препарата, причём степень замедления высвобождения коррелирует с величиной константы диссоциации: чем стабильнее комплекс, тем медленнее высвобождается антибиотик [Skuredina *et al.* 2020a]. Полученные результаты позволили установить чёткие закономерности влияния природы заместителя в β -циклодекстрине на физико-химические свойства комплексов с фторхинолонами и определить ГП- β -ЦД как оптимальный носитель для создания пролонгированных лекарственных форм.

В продолжение этих исследований мы разработали композитные полимерные комплексы левофлоксацина с использованием в качестве носителей энтеросгеля (ЭГ) и силикагеля (СГ) с ГП- β -ЦД. Выбор данных носителей обусловлен их биосовместимостью, стабильностью в водных средах и способностью обеспечивать контролируемое высвобождение лекарственных веществ. Каждый из носителей вносит уникальный вклад в свойства конечной композиции, что позволяет достичь синергетического эффекта при их комбинировании.

ЭГ (полиметилсилоксана полигидрат) представляет собой гидрогель кремнийорганической природы с высокой сорбционной ёмкостью, что обусловлено его развитой пористой структурой и гидрофобно-гидрофильными свойствами поверхности. ЭГ выполняет не только функцию носителя, но и выступает в роли энтеросорбента, связывая токсины, продукты метаболизма патогенов и избыточные ионы тяжёлых металлов в кишечнике рыб [Blanco 2018; Ariati *et al.* 2021]. Это свойство особенно важно в условиях интенсивного рыбоводства, где корма часто содержат микотоксины и другие загрязнители. Применение энтеросгеля в составе кормовых добавок для осетровых, карпа и тиляпии показало улучшение гематологических показателей, снижение содержания токсичных металлов в мышцах и повышение продуктивности [Килякова *и др.* 2024; Копнова, Кудряшова 2025].

СГ с ГП- β -ЦД представляет собой гибридную систему, сочетающую высокую удельную поверхность неорганического носителя (до 1000 м²/г) с молекулярным распознаванием и контролируемым высвобождением, обеспечиваемым циклодекстрином. ГП- β -ЦД, иммобилизованный на поверхности силикагеля, выполняет двойную функцию: (1) образование комплексов включения с ЛФ, что защищает антибиотик от деградации и обеспечивает его пролонгированное высвобождение; (2) увеличение растворимости лекарственного вещества за счёт гидрофильной внешней поверхности циклодекстрина [Davis, Brewster 2004; Loftsson *et al.* 2005]. СГ, в свою очередь, выступает в роли устойчивого в водных средах каркаса, предотвращающего агрегацию циклодекстринов и обеспечивающего постепенное высвобождение антибиотика из мезопор [Skuredina *et al.* 2018; Morin-Crini *et al.* 2019]. Такая архитектура «наногубки» позволяет минимизировать потери препарата в воду при пероральном введении, что особенно актуально для аквакультуры, где традиционные лекарственные корма характеризуются низкой эффективностью из-за вымывания антибиотика.

Для усиления стабильности и эффективности комплексов дополнительно использован дигидрокверцетин (ДГК) — природный биофлавоноид с антиоксидантной активностью, предотвращающий окислительную деградацию ЛФ. Таким образом, в рамках настоящей работы синтезированы четыре типа препаратов, различающихся по составу и ожидаемым механизмам контролируемого высвобождения: ЭГ + ЛФ; и СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ.

Цель настоящей работы — синтез и физико-химическая характеристика полимерных комплексов левофлоксацина на основе энтеросгеля и силикагеля/гидроксипропил-β-циклодекстрина, а также оценка их антимикробной активности в сравнении с коммерческим препаратом «Антибак», основанном на ЦФ. Полученные результаты рассматриваются как логическое развитие фундаментальных исследований комплексов фторхинолонов с циклодекстринами и как шаг к созданию экологически безопасных и эффективных лекарственных форм для аквакультуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали следующие *реагенты*: левофлоксацин, цiproфлоксацин, 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин — Sigma-Aldrich (США). Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат) — ООО «Силикс» (Россия). Тетраэтоксисилан (TEOS) (98% «AcrosOrganics», Бельгия). Дигидрокверцетин — ООО «Фарм-Актив» (Россия). Фосфатный буферный раствор (PBS, pH 7,4) — «Экосервис» (Россия). Соляная кислота, мочеви́на — «Реахим» (Россия). В качестве препарата сравнения использовали коммерческий препарат «Антибак» (ООО «Агроветзащита», Россия), содержащий цiproфлоксацина гидрохлорид (500 мг/г). *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Bacillus subtilis* ATCC 6633 получены из ВКПМ Курчатовского института (Москва, Россия). Эти штаммы являются стандартными для тестирования антибактериальных свойств веществ и чувствительности к антибиотикам.

Синтез полимерных комплексов ЛФ+ЭГ. Сухой энтеросгель (1000 мг) суспендировали в 10 мл PBS (pH 7.4) и инкубировали при 25°C в течение 2 ч до полного набухания. Затем добавляли раствор ЛФ в PBS (10 мг/мл) в соотношении энтеросгель : ЛФ = 1 : 1 (масс./масс.) и инкубировали при 25°C на орбитальном шейкере (150 об/мин) в течение 24 ч. Несвязанный ЛФ удаляли центрифугированием при 10 000 g в течение 10 мин и трёхкратной промывкой PBS. Комплекс лиофилизировали и хранили при 4°C до использования.

Синтез полимерных комплексов ЛФ+ЭГ+ДГК. Готовили аналогично, но к суспензии энтеросгеля добавляли раствор ДГК в этаноле (1 мг/мл) в соотношении энтеросгель : ДГК = 50 : 1 (масс./масс.) перед добавлением ЛФ. Этанол удаляли в вакуумном эксикаторе.

Синтез полимерных комплексов СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ. Для синтеза силикагеля использовали методику, описанную у [Skuredina *et al.* 2018; Копнова, Кудряшова 2025]. В основе синтеза лежит золь-гель метод, вводя смесь ГП-β-ЦД с мочевиной. СГ (1000 мг) активировали при 150°C в течение 4 ч. Затем добавляли раствор ГП-β-ЦД в PBS (10 мг/мл) в соотношении СГ : ГП-β-ЦД = 5 : 1 (масс./масс.) и инкубировали при 25°C в течение 24 ч. После этого вносили ЛФ (10 мг/мл) в соотношении СГ : ЛФ = 1 : 1 и продолжали инкубацию 24 ч. Комплекс отделяли центрифугированием, промывали PBS и лиофилизировали.

Синтез полимерных комплексов СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ + ДГК. Готовили аналогично, но после внесения ГП-β-ЦД добавляли ДГК в соотношении СГ : ДГК = 50 : 1.

Определение сорбционной ёмкости и эффективности загрузки. Сорбционную ёмкость (Q , мг ЛФ на 1 мг носителя) и эффективность загрузки (ЕЕ, %) определяли флуориметрическим методом. Навеску комплекса (10 мг) растворяли в 1 мл PBS (pH 7.4) и интенсивно перемешивали в течение 24 ч для полного высвобождения ЛФ. Концентрацию ЛФ определяли на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Agilent, США) при $\lambda_{\text{возб}} = 290$ нм и $\lambda_{\text{эмис}} = 350$ нм. Калибровочную кривую строили по растворам ЛФ с концентрацией 0.1–10 мкг/мл ($R^2 \geq 0.995$). Расчёт проводили по формулам:

$$Q = \frac{m_{\text{ЛФ связанного}}}{m_{\text{носителя}}}$$
$$EE = \frac{m_{\text{ЛФ связанного}}}{m_{\text{ЛФ исходного}}} \times 100\%$$

Все измерения выполнены в трёх повторностях.

Растворимость комплексов определяли в PBS (pH 7.4) и солянокислом буфере (pH 4.0) при 25°C. Навеску комплекса, содержащую 10 мг ЛФ, помещали в 100 мкл соответствующего буфера и инкубировали при 25°C на орбитальном шейкере (100 об/мин) в течение 24 ч. Затем центрифугировали при 10 000 g в течение 15 мин, концентрацию ЛФ в надосадочной жидкости определяли флуориметрически ($\lambda_{\text{возб}} = 290$ нм, $\lambda_{\text{эмис}} = 350$ нм). Растворимость выражали в мг ЛФ на 1 мл раствора. Контроль — свободный ЛФ и «Антибак» в тех же условиях.

Кинетику высвобождения ЛФ изучали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану с молекулярно-массовым отсечением 3.5 кДа (Orange Scientific). Навеску комплекса, содержащую 1 мг ЛФ, помещали в диализный мешок с 2 мл PBS (pH 7.4). Мешок погружали в 2 мл PBS (pH 7.4) при 25°C и постоянном перемешивании (100 об/мин). Аликвоты по 10 мкл отбирали через определенные промежутки времени, заменяя на свежий PBS. Концентрацию высвободившегося ЛФ определяли флуориметрически ($\lambda_{\text{возб}} = 345$ нм, $\lambda_{\text{эмис}} = 455$ нм), разбавляя раствор в 50 раз. Количество высвободившегося ЛФ (в %) рассчитывали по формуле:

$$\text{Высвобождение} = \frac{C_t \times V_{\text{среды}}}{m_{\text{ЛФ загруженного}}} \times 100\%$$

где C_t — концентрация ЛФ во внешнем растворе в момент времени t (мг/мл), $V_{\text{среды}}$ — объём внешней среды (2 мл), $m_{\text{ЛФ загруженного}}$ — масса ЛФ, загруженная в диализный мешок (мг). Кривые высвобождения строили по экспериментальным значениям степени высвобождения ЛФ в зависимости от времени. Точки, нанесенные на график, представляют собой среднее арифметическое между тремя измерениями, бары погрешности представляют собой величину стандартного отклонения (SD). Точки на графике соединялись с помощью функции B-spline в OriginPro. Начальную скорость высвобождения ($tg\alpha$) оценивали по угловому коэффициенту линейной аппроксимации методом наименьших квадратов (проводилась с помощью OriginPro) начального участка кривой (первые 5 мин). Время полувывсвобождения (T_{50}) определяли как время, соответствующее достижению 50% высвобождения ЛФ. Параметры рассчитывали для каждой экспериментальной повторности, после чего представляли среднее значение.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) определяли методом диффузии в агар. Суточные культуры *E. coli* и *B. subtilis* разводили PBS до концентрации 1×10^6 КОЕ/мл (по стандарту McFarland 0,1). На чашки Петри со средой LB с агаром наносили 100 мкл суспензии и распределяли стерильным шпателем. В агаре делали лунки диаметром 6 мм, вносили по 50 мкл серийных двукратных разведений препаратов (диапазон 0.01–100 мкг/мл по ЛФ). Чашки инкубировали при 37°C в течение 24 ч. МИК определяли как наименьшую концентрацию, при которой наблюдалось полное подавление роста. Эксперимент проводили в трёх повторностях.

Кинетику роста бактерий изучали в жидкой питательной среде LB при 37°C. В стерильные эппендорфы с 1 мл LB вносили бактериальную культуру до начальной оптической плотности $OD_{600} \approx 0.1$ ($\approx 10^7$ КОЕ/мл). Добавляли исследуемые комплексы в концентрации, соответствующей 0,2 МИК (определённой на твёрдых средах). Контроли: положительный (бактерии без препарата), отрицательный (стерильная среда), а также образцы со свободным ЛФ, «Антибаком» и носителями без антибиотика. Инкубировали при 37°C в течение 4 суток с периодическим перемешиванием. Каждый эксперимент проведён в трёх повторностях. Рост оценивали по OD_{600} дважды в сутки, при необходимости бактериальная суспензия разбавлялась раствором PBS, чтобы значения OD_{600} не превышали 0.8. На графики наносились точки с учетом этого разбавления ($OD_{600 \text{ разбавленные}} \times \text{кратность разбавления}$). Точки, нанесенные на график, представляют собой среднее арифметическое между тремя измерениями, бары погрешности представляют собой величину стандартного отклонения (SD). Точки на графике соединялись с помощью функции B-spline в OriginPro.

Математическая обработка кинетических кривых роста. Для количественной характеристики кинетики роста экспериментальные зависимости OD_{600} от времени аппроксимировали модифицированной моделью Гомперца:

$$OD_{600} = A \exp\left(-\exp\left[\frac{\mu_{\max}}{A} e(\lambda - t) + 1\right]\right)$$

где A — асимптотическое значение OD_{600} , характеризующее максимальный прирост, $\mu_{\max}$ — максимальная удельная скорость роста, λ — время достижения точки перегиба, характеризующее

длительность лаг-фазы, t – время. Качество аппроксимации оценивали по коэффициенту детерминации R^2 .

Аппроксимацию и оценку погрешностей проводили методом нелинейного регрессионного анализа Growth/Sigmoidal fitting SGompertz в программном пакете OriginPro 2023.

Статистическая обработка данных. Все эксперименты выполнены в трёх независимых повторностях ($n = 3$). Данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Обработку данных проводили в программе OriginPro 2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе результатов, полученных для комплексов ЦФ с производными β -циклодекстрина, синтезированы четыре типа полимерных комплексов левофлоксацина (ЛФ). Сорбционную ёмкость (мг ЛФ на 1 мг носителя) и эффективность загрузки (%) определяли флуориметрическим методом ($\lambda_{\text{возб}} = 290 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{эмис}} = 350 \text{ нм}$). Результаты сорбционных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сорбционная ёмкость и эффективность загрузки полимерных комплексов левофлоксацина

Table 1. Sorption capacity and loading efficiency of levofloxacin polymer complexes

Состав	Сорбционная ёмкость, мг/мг	Эффективность загрузки, %	Ключевые особенности
ЭГ + ЛФ	до 1.0	85–95	Высокая сорбционная ёмкость + детоксикация
СГ + ГП- β -ЦД + ЛФ	до 0.7	85–95	Молекулярное включение + пролонгированное высвобождение

Высокая сорбционная ёмкость наблюдается для ЭГ (до 1.0 мг/мг) и СГ с ГП- β -ЦД (до 0.7 мг/мг), что объясняется их высокой пористостью и развитой удельной поверхностью. Для ЭГ гидрогелевая природа обеспечивает высокую аффинность к фторхинолонам за счёт гидрофобно-гидрофильных взаимодействий. Для силикагеля, чья удельная поверхность достигает 1000 м²/г, эффективное включение ЛФ в мезопоры (диаметром 2–50 нм) дополняется образованием комплексов включения с ГП- β -ЦД, иммобилизованным на поверхности носителя [Blanco 2018; Skuredina *et al.* 2018].

Эффективность загрузки для всех типов комплексов составляет 85–95%, что свидетельствует о высокой степени связывания ЛФ с носителями и подтверждает перспективность выбранных систем для создания лекарственных формуляций. Столь высокая эффективность загрузки достигается благодаря оптимальному подбору условий синтеза (pH, соотношение компонентов, время инкубации) и согласуется с данными для аналогичных полимерных систем доставки фторхинолонов [Skuredina *et al.* 2018; Копнова, Кудряшова 2025]. Ключевое различие между энтеросгелем (ЭГ) и силикагелем (СГ) определяется их химической природой и, как следствие, гидрофильно-липофильным балансом. ЭГ представляет собой полиметилсилоксана полигидрат, содержащий метильные (гидрофобные) и гидроксильные (гидрофильные) группы, причём гидрофобные группы преобладают, что придаёт ЭГ преимущественно гидрофобный характер. Это обеспечивает высокую аффинность к гидрофобным молекулам, включая ЛФ, и объясняет высокую сорбционную ёмкость ЭГ (до 1,0 мг/мг). В отличие от ЭГ, СГ получают из тетраэтоксисилана, и его поверхность несёт силанольные группы (Si–OH), что делает его более гидрофильным. Введение ГП- β -ЦД, обладающего гидрофильной внешней поверхностью, дополнительно увеличивает сольватацию комплекса в водной среде. Таким образом, различия в химической природе ЭГ и СГ (гидрофобный versus гидрофильный) и их ГЛБ определяют как сорбционную ёмкость, позволяя целенаправленно регулировать свойства системы.

Растворимость полученных полимерных комплексов левофлоксацина определяли в фосфатном буферном растворе (PBS, pH 7.4) и в солянокислом буфере (pH 4.0) при 25 °С. Выбор данных значений pH обусловлен необходимостью моделирования условий желудочно-кишечного тракта рыб: pH 4.0 соответствует кислой среде желудка, тогда как pH 7.4 имитирует среду кишечника, где происходит основное всасывание лекарственных веществ [Shao 2001; Uryadova *et al.* 2024]. Результаты измерений представлены в табл. 2.

Таблица 2. Растворимость полимерных комплексов левофлоксацина в солянокислом буфере (pH 4.0) и PBS (pH 7.4), мг/мл**Table 2. Solubility of polymer complexes of levofloxacin in hydrochloric acid buffer (pH 4.0) and PBS (pH 7.4), mg/ml**

Образец	Растворимость* мг/мл	
	pH 4.0	pH 7.4
Антибак	33.4 ± 1.7	14.0 ± 0.7
ЛФ	19.6 ± 0.9	26.9 ± 0.9
ЛФ + ГПЦД	31.2 ± 0.9	37.1 ± 0.9
Энтеросгель + ЛФ	24.1 ± 1.2	48.0 ± 2.4
Энтеросгель + ЛФ + ДГК	8.1 ± 0.4	40.9 ± 2.0
Силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ	10.1 ± 0.5	21.5 ± 1.1
Силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ + ДГК	5.6 ± 0.3	10.7 ± 0.5

*фторхинолона в составе комплекса

Для коммерческого препарата «Антибак» (свободный ЦФ) растворимость при pH 4.0 составляет 33.4 ± 1.7 мг/мл, что согласуется с литературными данными для фторхинолонов в кислой среде [Skuredina *et al.* 2020a]. При pH 7.4 растворимость препарата «Антибак» снижается до 14.0 ± 0.7 мг/мл, что обусловлено переходом ЦФ в цвиттер-ионную форму, характеризующуюся минимальной растворимостью в нейтральной и слабощелочной среде [Schacht *et al.* 1989; Wolfson, Hooper 1989].

Для синтезированных полимерных комплексов ЛФ при pH 4.0 растворимость существенно ниже, чем у «Антибака», причём характер и степень этого снижения определяются как природой носителя, так и присутствием адъювантов. Снижение растворимости по сравнению с «Антибаком» достигает от 1.4 до 6 раз в зависимости от типа комплекса.

Комплексов на основе ЭГ и СГ при pH 7.4 демонстрируют более высокую растворимость, чем «Антибак». Это связано с гидрогелевой природой этих носителей. Для комплекса ЭГ + ЛФ растворимость при pH 4.0 составляет 24.1 ± 1.2 мг/мл, что лишь в 1.2 раза выше, чем у свободного ЛФ (табл. 2). Однако при pH 7.4 растворимость возрастает до 48.0 ± 2.4 мг/мл, что в 1.8 раза выше, чем у свободного ЛФ (табл. 2). Такое anomalous поведение, по-видимому, связано с гидрогелевой природой ЭГ: при нейтральном pH полиметилсилоксановая матрица набухает, увеличивая доступность гидрофильных участков для воды и способствуя выходу ЛФ в раствор [León-Rodríguez *et al.* 2013; Blanco 2018]. Добавление ДГК снижает растворимость ЭГ комплекса до 8.1 ± 0.4 мг/мл при pH 4.0 (снижение в 3.0 раза по сравнению с комплексом без ДГК) и до 40.9 ± 2.0 мг/мл при pH 7.4 (снижение на 14.8%), что подтверждает гидрофобизирующее действие флавоноида. Для СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ растворимость при pH 4.0 составляет 10.1 ± 0.5 мг/мл (в 2 раза ниже, чем у свободного ЛФ), а при pH 7.4 – 21.5 ± 1.1 мг/мл (что близко к растворимости свободного ЛФ и в 1.5 раза выше, чем у «Антибака»). Добавление ДГК снижает эти значения до 5.6 ± 0.3 мг/мл и 10.7 ± 0.5 мг/мл соответственно. Таким образом, ЭГ и СГ, не обеспечивают снижения растворимости, однако они выполняют другие важные функции: ЭГ выступает в роли энтеросорбента, связывающего токсины, а силикагель с ГП-β-ЦД обеспечивает молекулярное включение и защиту антибиотика от деградации и могут быть полезны для быстрого достижения терапевтической концентрации при острых инфекциях, однако требует более тщательного контроля времени контакта корма с водой во избежание потерь [Davis, Brewster 2004; Raut *et al.* 2019].

Существенное влияние на растворимость ЛФ и его комплексов оказывает pH среды, причём характер этой зависимости определяется природой носителя, что открывает возможности для целенаправленного регулирования профиля высвобождения. Для свободного ЛФ отношение растворимостей при pH 4.0 и pH 7.4 составляет 1.37, тогда как для свободного ЦФ («Антибак») это отношение равно 2.4, что отражает различия в кислотно-основных свойствах этих фторхинолонов [Skuredina *et al.* 2020a; Yakupova *et al.* 2022]. Для энтеросгелевых и силикагелевых композитов с ГП-β-ЦД наблюдается противоположная тенденция: растворимость при pH 7.4 значительно превышает растворимость при pH 4.0. Для комплекса ЭГ + ЛФ отношение pH 7.4 / pH 4.0 составляет 2.0 (48.0 ± 2.4 мг/мл против 24.1 ± 1.2 мг/мл); для СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ это отношение равно 2.1 (21.5 ± 1.1 мг/мл против 10.1 ± 0.5 мг/мл). Добавление ДГК частично нивелирует этот

эффект: для энтеросгель + ЛФ + ДГК отношение снижается до 5.0 (40.9 ± 2.0 мг/мл против 8.1 ± 0.4 мг/мл), что указывает на усиление гидрофобных взаимодействий при нейтральном pH (табл. 2)

С практической точки зрения pH-зависимость растворимости разработанных комплексов имеет важное значение для аквакультуры, поскольку позволяет адаптировать систему доставки под конкретные условия применения. В желудке рыб pH составляет 2.0–4.0 в зависимости от вида и режима кормления, тогда как в кишечнике pH повышается до 7.0–8.0 [Shao 2001; Nasr-Eldahan *et al.* 2021]. Для энтеросгелевых и силикагелевых комплексов, более высокая растворимость при pH 7.4 означает ускоренное высвобождение в кишечнике, что может быть полезно для быстрого достижения терапевтической концентрации при острых инфекциях, однако требует дополнительной защиты от вымывания в воду, особенно при pH воды, близком к нейтральному. pH водной среды в аквакультуре – ещё один критический фактор, который необходимо учитывать при выборе типа комплекса. Вода в рыбоводных хозяйствах может иметь pH от 6.5 до 9.0 в зависимости от типа водоёма, сезона и интенсивности кормления [Ortega *et al.* 2021]. Относительно высокая растворимость свободного ЛФ при нейтральном pH (19.6 ± 0.9 мг/мл) и «Антибака» (14.0 ± 0.7 мг/мл) приводит к их быстрому вымыванию из корма в воду. Энтеросгелевые и силикагелевые комплексы, обладающие более высокой растворимостью при pH 7.4 ($21.5–48.0$ мг/мл), могут быть менее устойчивыми к вымыванию, однако их применение может быть оправдано в случаях, когда требуется быстрый терапевтический эффект или когда pH воды в хозяйстве стабильно находится в кислом диапазоне.

Таким образом, снижение растворимости полимерных комплексов ЛФ, достигаемое за счёт использования гидрофобных носителей и адъювантов, а также регулируемое pH среды, является целенаправленно созданным преимуществом, позволяющим решить ключевые проблемы аквакультуры: потери препарата в воду, деградацию антибиотика, токсичность и необходимость частого введения. pH-зависимость высвобождения обеспечивает дополнительный уровень контроля: быстрый старт в кислой среде желудка и пролонгация в нейтральной среде кишечника, что открывает перспективы для создания экологически безопасных, экономически эффективных и удобных в применении лекарственных форм для рыбоводства.

Полученные данные по растворимости позволяют прогнозировать кинетику высвобождения ЛФ из полимерных комплексов, поскольку именно растворимость определяет концентрационный градиент, движущий диффузию лекарственной молекулы из матрицы в раствор. Однако оценка растворимости даёт лишь статическую характеристику системы, тогда как для создания эффективных лекарственных формуляций с пролонгированным действием необходимо исследование кинетики высвобождения *in vitro*, которое позволяет количественно оценить скорость выхода препарата и длительность поддержания терапевтической концентрации, что в конечном счёте определяет терапевтический потенциал комплексов и их применимость в аквакультуре.

Начальная скорость высвобождения является критическим параметром для оценки риска «взрывного» высвобождения (burst release), которое может привести к токсическим эффектам и быстрому выведению препарата из кормовой добавки. Анализ тангенсов угла наклона показывает, что все полимерные комплексы характеризуются значительно более низкой начальной скоростью высвобождения по сравнению с контрольным препаратом «Антибаком» (табл. 3). Для «Антибака» наблюдается быстрое высвобождение препарата на начальном этапе, связанное с отсутствием диффузионных барьеров [Almasi *et al.* 2021], время полувысвобождения из модельной диализной мембраны (T_{50}) составляет около 45 мин, а $\text{tg}\alpha=0,047$ (рис. 1). Свободный ЛФ высвобождается почти с той же скоростью, что и «Антибак», комплексообразование ЛФ с ГПЦД приводит к незначительному снижению скорости высвобождения ЛФ (рис. 1).

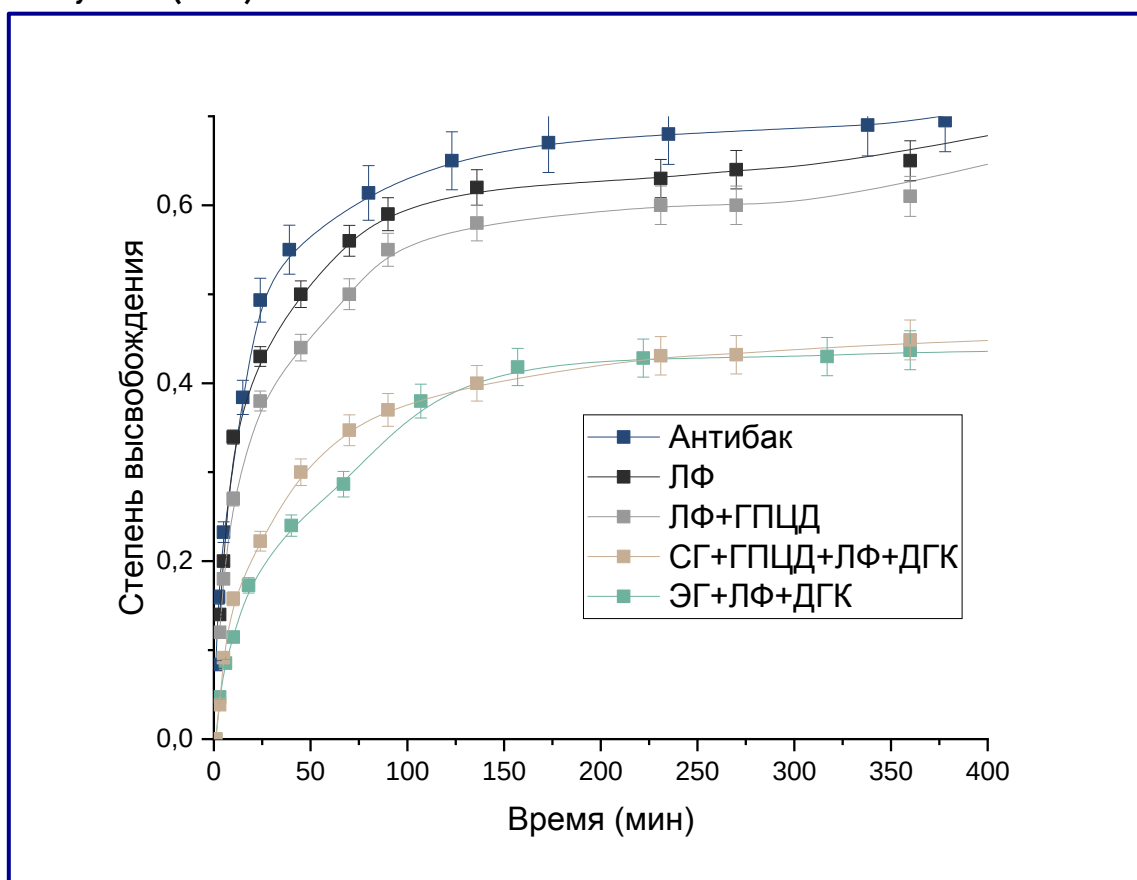
Таблица 3. Тангенс угла наклона кривых высвобождения ($\text{tg}\alpha$) и время полувысвобождения (T_{50}) левофлоксацина

Table 3. The tangent of the angle of the release curves ($\text{tg}\alpha$) and the half-release time (T_{50}) of levofloxacin

Образец	$\text{tg}\alpha$ (%/мин)	T_{50}
Антибак (свободный ЦФ)	0.047	~45 мин
Энтеросгель + ЛФ + ДГК	0.014	~3 суток
Силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ + ДГК	0.018	~2 суток

Рисунок 1. Зависимость степени высвобождения левофлоксацина из модельной диализной мембраны от времени (MWCO 3.5 кДа), PBS pH 7.4. Точки представлены как среднее значение трех независимых повторностей; планки погрешности соответствуют SD (n = 3)

Figure 1. The dependence of the degree of levofloxacin release from the model dialysis membrane on time (MWCO 3.5 kDa), PBS pH 7.4. Points are presented as the average of three independent repeats; the error bars correspond to SD (n = 3)



Для комплекса энтеросгель + ЛФ + ДГК $\text{tg}\alpha=0.014$, что в 3.3 раза ниже, чем у «Антибака», а $T_{50} \approx 3$ суток, что свидетельствует о существенном замедлении высвобождения благодаря гидрогелевой матрице энтеросгеля, создающей диффузионный барьер для молекул ЛФ, и гидрофобным взаимодействиям с ДГК, дополнительно стабилизирующим комплекс [Blanco 2018; Samanta *et al.* 2022]. Для комплекса силикагель + ГП- β -ЦД + ЛФ + ДГК $\text{tg}\alpha=0.018$, что в 2.5 раза ниже, чем у свободного «Антибака», а $T_{50} \approx 2$ суток. Несколько более высокая начальная скорость по сравнению с энтеросгелевым комплексом объясняется пористой структурой силикагеля, обеспечивающей более быструю диффузию воды и растворённого ЛФ через мезопоры носителя, а также присутствием ГП- β -ЦД, увеличивающего растворимость ЛФ в 1.4–2.3 раза за счёт гидрофильной внешней поверхности циклодекстрина [Skuredina *et al.* 2020b]. Однако, несмотря на более высокую начальную скорость, силикагелевый комплекс всё же обеспечивает пролонгированное высвобождение ($T_{50} \approx 2$ суток), что значительно превышает таковое для «Антибака».

Сравнение полученных данных по кинетике высвобождения с результатами по растворимости (табл. 2) не показывает прямую корреляцию: чем выше растворимость комплекса, тем больше начальная скорость высвобождения. Для комплекса энтеросгель + ЛФ + ДГК растворимость при pH 7.4 составляет 40.9 ± 2.0 мг/мл, $\text{tg}\alpha=0.014$; для силикагель + ГП- β -ЦД + ЛФ + ДГК растворимость ниже (10.7 ± 0.5 мг/мл), но $\text{tg}\alpha$ выше (0.018). Это кажущееся противоречие объясняется тем, что начальная скорость высвобождения определяется не только растворимостью, но и структурой носителя: гидрогелевая матрица энтеросгеля создаёт более эффективный диффузионный барьер, чем пористая структура силикагеля, несмотря на более высокую растворимость ЛФ в энтеросгелевом комплексе [Samanta *et al.* 2022]. Таким образом, архитектура

носителя вносит дополнительный вклад в замедление высвобождения наряду с растворимостью. При этом оба комплекса демонстрируют профиль контролируемого высвобождения без выраженного «взрывного» эффекта в первые часы, что важно для поддержания терапевтической концентрации антибиотика в крови и тканях рыб в течение длительного времени.

Полученные результаты имеют важное практическое значение для аквакультуры. Снижение начальной скорости высвобождения в 2.5–3.3 раза по сравнению со «Антибаком» позволяет минимизировать потери препарата при пероральном введении с кормом: низкая скорость выхода ЛФ из комплексов в водную среду обеспечивает его доставку непосредственно в желудочно-кишечный тракт рыбы, предотвращая загрязнение воды и снижая риск селекции антибиотикорезистентных штаммов [Shao 2001; Kümmerer 2009; Okeke *et al.* 2022]. Пролонгированное высвобождение ($T_{50} \approx 2-3$ суток) позволяет сократить частоту введения препарата до одного раза в 2–3 дня, что снижает стресс-фактор для рыб и трудозатраты персонала рыбоводческих хозяйств. Таким образом, разработанные полимерные комплексы левофлоксацина на основе энтеросгеля и силикагеля с ГП-β-ЦД обеспечивают контролируемое высвобождение с начальной скоростью в 2.5–3.3 раза ниже, чем у свободного антибиотика, и временем полувысвобождения от 2 до 3 суток. Оба комплекса характеризуются отсутствием «взрывного» высвобождения и демонстрируют пролонгированный профиль, что делает их перспективными для создания экологически безопасных и эффективных лекарственных форм для аквакультуры. Различия в кинетике высвобождения между комплексами обусловлены как растворимостью ЛФ, так и архитектурой носителя: гидрогелевая матрица энтеросгеля обеспечивает более эффективную диффузионную задержку, чем пористая структура силикагеля.

Также терапевтический потенциал разработанных комплексов определяется их антимикробной активностью, которая зависит не только от концентрации антибиотика, но и от его доступности для бактериальной клетки. Поэтому следующим этапом работы стала оценка минимальной ингибирующей концентрации (МИК) синтезированных комплексов в сравнении с коммерческим препаратом «Антибак» на тест-культурах грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* (штамм 3084) и грамположительной бактерии *Bacillus subtilis* (штамм 3090).

Анализ данных, представленных в табл. 4, показывает, что все синтезированные полимерные комплексы левофлоксацина, характеризуются более низкими значениями МИК по сравнению с коммерческим препаратом «Антибак» как в отношении *B. subtilis*, так и в отношении *E. coli*. Для *B. subtilis* МИК «Антибака» составляет 7.5 мкг/мл, тогда как для разработанных комплексов значения варьируют от 0.6 до 4.4 мкг/мл. Наиболее выраженное снижение МИК против *B. subtilis* наблюдается для комплекса силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ (0.6 мкг/мл), что в 12.5 раз ниже, чем у «Антибака», и в 3.3 раза ниже, чем у свободного ЛФ (2.0 мкг/мл). Для *E. coli* МИК «Антибака» составляет 0.75 мкг/мл, тогда как для разработанных комплексов значения варьируют от 0.1 до 0.9 мкг/мл. Наименьшее значение МИК против *E. coli* зафиксировано для комплекса энтеросгель + ЛФ (0.1 мкг/мл) что в 7.5 раз ниже, чем у «Антибака», и в 2.5 раза ниже, чем у свободного ЛФ (0.25 мкг/мл). Таким образом, разработанные комплексы обеспечивают снижение МИК в 1.2–12.5 раз по сравнению с коммерческим препаратом и в 1.2–3.3 раза по сравнению со свободным ЛФ в зависимости от типа комплекса и тест-культуры.

Таблица 4. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) полимерных комплексов левофлоксацина против тест-культур

Table 4. Minimum inhibitory concentration (MIC) of levofloxacin polymer complexes against test cultures

Образец	MIC против <i>B. subtilis</i> , мкг/мл	MIC против <i>E. coli</i> , мкг/мл
Антибак (коммерческий препарат)	7.5 ± 0.3	0.75 ± 0.05
Свободный ЛФ	2.0 ± 0.1	0.25 ± 0.02
Энтеросгель + ЛФ	3.0 ± 0.2	0.10 ± 0.05
Энтеросгель + ЛФ + ДГК	4.4 ± 0.3	0.22 ± 0.01
Силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ	0.6 ± 0.1	0.45 ± 0.02
Силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ + ДГК	2.0 ± 0.1	0.30 ± 0.02

Важно отметить, что все комплексы демонстрируют более высокую активность против *E. coli* (грамотрицательная бактерия) по сравнению с *B. subtilis* (грамположительная бактерия), что соответствует литературным данным о высокой чувствительности грамотрицательных микроорганизмов к фторхинолонам, особенно к левофлоксацину [Wolfson, Hooper 1989; Davis *et al.* 1996]. Для грамположительных бактерий, лишённых внешней мембраны, проникновение фторхинолонов происходит через цитоплазматическую мембрану, однако они также проявляют высокую активность, хотя и несколько более низкую, что согласуется с полученными данными.

Антибактериальная активность полученных комплексов зависит не только от выбранной матрицы, но и от добавленных адъювантов. Наиболее активным против *E. coli* является комплекс ЭГ + ЛФ (0.1 мкг/мл), что коррелирует с его высокой растворимостью при pH 7.4 (48.0 ± 2.4 мг/мл, табл. 2) и, следовательно, наибольшей доступностью антибиотика в жидкой среде. Добавление ДГК к ЭГ + ЛФ приводит к увеличению МИК против *E. coli* с 0.1 до 0.22 мкг/мл, что, вероятно, связано со снижением растворимости комплекса (с 48.0 до 40.9 мг/мл, табл. 2) и замедлением начального высвобождения. Для силикагелевых комплексов наименьшее значение МИК против *B. subtilis* зафиксировано для комплекса СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ (0.6 мкг/мл), тогда как добавление ДГК увеличивает МИК до 2.0 мкг/мл. Этот эффект может быть объяснён тем, что ДГК, обладая гидрофобными свойствами, замедляет высвобождение ЛФ из пористой структуры силикагеля, что в условиях метода диффузии в агар (ограниченная диффузия) приводит к снижению локальной концентрации антибиотика в зоне ингибирования. Для энтеросгелевых комплексов добавление ДГК приводит к увеличению МИК (с 3.0 до 4.4 мкг/мл против *B. subtilis* и с 0.1 до 0.22 мкг/мл против *E. coli*), что может быть связано с гидрофобизацией поверхности энтеросгеля, замедляющей выход ЛФ, что согласуется с данными по растворимости (табл. 2), где добавление ДГК снижает растворимость энтеросгелевых комплексов на 14.8–197% в зависимости от pH.

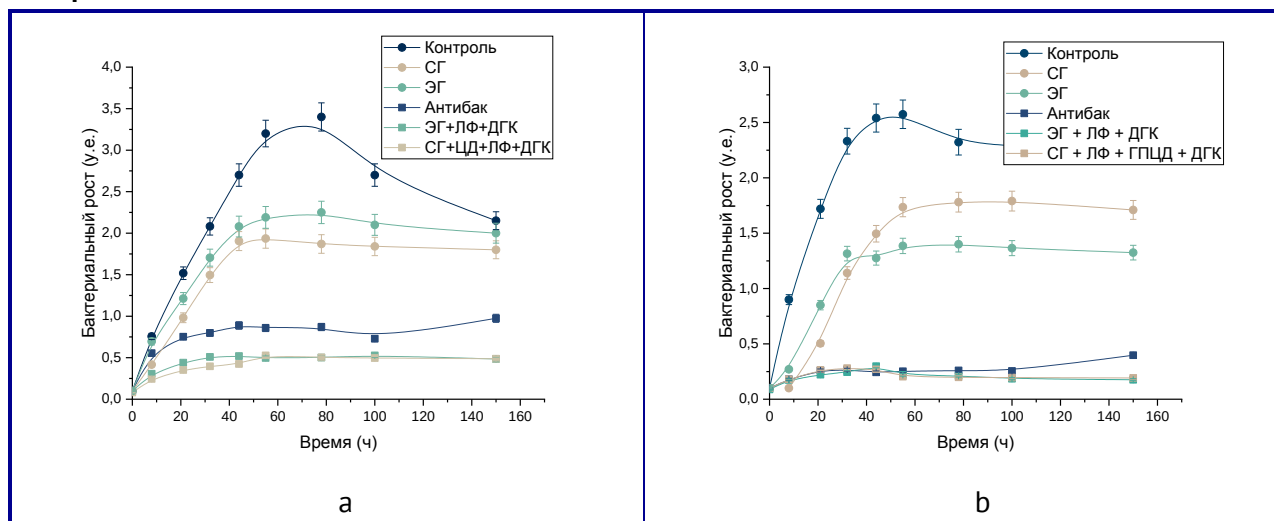
Особого внимания заслуживает сравнение МИК разработанных комплексов с МИК свободного левофлоксацина (2.0 мкг/мл против *B. subtilis* и 0.25 мкг/мл против *E. coli*). Для *B. subtilis* комплексы силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ превосходят свободный ЛФ в 3.3 раза. Для *E. coli* комплексы ЭГ + ЛФ, ЭГ + ЛФ + ДГК, СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ + ДГК, превосходят свободный ЛФ в 1.1–2.5 раза. Однако важно отметить, что часть комплексов (ЭГ + ЛФ + ДГК, СГ + ГП-β-ЦД + ЛФ + ДГК для *B. subtilis*) имеют МИК, сопоставимый или превышающий МИК свободного ЛФ. Этот факт свидетельствует о том, что инкапсуляция левофлоксацина в полимерные носители не всегда приводит к немедленному улучшению антибактериальной активности по сравнению со свободным антибиотиком на твёрдых средах, где высвобождение лимитировано диффузией через агар. Однако в условиях реального применения в аквакультуре, где препарат вводится перорально с кормом, низкая растворимость комплексов обеспечивает защиту от вымывания в воду и доставку антибиотика непосредственно в желудочно-кишечный тракт рыбы, что в конечном счёте повышает терапевтическую эффективность [Shao 2001; Skuredina *et al.* 2023; Uryadova *et al.* 2024]. Таким образом, данные МИК на твёрдых средах отражают скорее диффузионные характеристики комплексов, чем их истинный терапевтический потенциал.

Полученные результаты на твёрдых средах показывают, что все синтезированные полимерные комплексы левофлоксацина превосходят коммерческий препарат «Антибак» по антибактериальной активности, однако степень этого превосходства варьирует в широких пределах. Наиболее активными являются комплексы на основе силикагеля с ГП-β-ЦД (против *B. subtilis*) и энтеросгеля (против *E. coli*). Важно подчеркнуть, что антибактериальная активность на твёрдых средах не является единственным критерием оценки эффективности разработанных комплексов для аквакультуры, поскольку в реальных условиях перорального введения ключевую роль играют устойчивость к вымыванию в воду, мукоадгезия и пролонгированное высвобождение в желудочно-кишечном тракте, что было подтверждено в предыдущих разделах.

Для оценки динамики антибактериального действия разработанных комплексов проведено исследование их влияния на кинетику роста тест-культур *E. coli* и *B. subtilis* в жидкой питательной среде LB (рис. 2). В отличие от метода диффузии в агар, при котором антибактериальная активность оценивается по конечному показателю зоны ингибирования, исследование кинетики роста позволяет отслеживать изменение оптической плотности бактериальной культуры во времени и оценивать динамику действия исследуемых образцов.

Рисунок 2. а) Кинетика роста *Bacillus subtilis* (штамм 3090) в присутствии контрольных образцов, носителей без антибиотика и носителей, содержащих левофлоксацин; б) кинетика роста *Escherichia coli* (штамм 3084) в присутствии контрольных образцов, носителей без антибиотика и носителей, содержащих левофлоксацин

Figure 2. а) Growth kinetics of *Bacillus subtilis* (strain 3090) in the presence of control samples, carriers without antibiotic and carriers containing levofloxacin; б) growth kinetics of *Escherichia coli* (strain 3084) in the presence of control samples, carriers without antibiotic and carriers containing levofloxacin



Для количественной характеристики кинетических кривых зависимости OD_{600} от времени была проведена нелинейная регрессионная аппроксимация модифицированной моделью Гомперца. В качестве основных параметров модели использовали асимптотическое значение оптической плотности (OD_{600}) и максимальную удельную скорость роста (μ_{max}). Качество соответствия модели экспериментальным данным оценивали по коэффициенту детерминации R^2 . Полученные параметры представлены в табл. 5 [Skuredina *et al.* 2022].

Таблица 5. Параметры аппроксимации кинетических кривых роста *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* моделью Гомперца

Table 5. Parameters of approximation of kinetic growth curves of *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli* by Gompertz model

Тест-культура	<i>B. subtilis</i>			<i>E. coli</i>		
Образец	A	μ_{max}	R^2	A	μ_{max}	R^2
Контроль	2.34 ± 0.09	0.12 ± 0.01	0.993	2.2 ± 0.1	0.38 ± 0.1	0.945
Антибак	0.27 ± 0.02	0.0117 ± 0.005	0.912	0.83 ± 0.03	0.062 ± 0.007	0.990
Энтеросгель + ЛФ + ДГК	0.21 ± 0.01	0.0155 ± 0.008	0.863	0.43 ± 0.06	0.015 ± 0.006	0.924
Силикагель + ГП-β-ЦД + ЛФ + ДГК	0.22 ± 0.02	0.0157 ± 0.006	0.922	0.48 ± 0.03	0.017 ± 0.002	0.985
Энтеросгель	1.42 ± 0.07	0.038 ± 0.004	0.988	1.89 ± 0.06	0.054 ± 0.003	0.996
Силикагель	1.83 ± 0.07	0.046 ± 0.003	0.995	2.06 ± 0.12	0.076 ± 0.008	0.985

Для *B. subtilis* в положительном контроле наблюдалась классическая динамика роста бактериальной культуры с последовательной сменой фаз роста. В присутствии носителей без антибиотика также отмечалось снижение параметров роста относительно контроля. Согласно результатам аппроксимации, значение μ_{max} снизилось с 0.12 в контрольной культуре до 0.038 для ЭГ и 0.046 для СГ, что соответствует снижению максимальной удельной скорости роста на 68.2 и 61.3% соответственно. Возможно, этот эффект обусловлен собственными антибактериальными свойствами носителей: для силикагеля и энтеросгеля – адсорбцией бактериальных клеток на поверхности и нарушением их метаболизма [Blanco 2018; Skuredina *et al.* 2018; Morin-Crini *et al.*

2019]. В условиях аквакультуры, где патогены часто присутствуют в виде биоплёнок, адсорбция бактерий на поверхности энтеросгеля или силикагеля может способствовать их удалению из кишечника рыбы, что снижает нагрузку на иммунную систему и уменьшает потребность в высоких дозах антибиотика.

Более выраженное снижение $\mu_{\max}$ наблюдалось в присутствии ЛФ-содержащих систем. Для комплекса ЭГ+ЛФ+ДГК значение $\mu_{\max}$ составило 0.0155, а для СГ+ЛФ – 0.0157, что соответствует снижению относительно контроля на 87.1 и 86.9% соответственно. Для коммерческого препарата «Антибак» $\mu_{\max}$ составила 0.0117, то есть была ниже контрольного значения на 90.2%. Одновременно с изменением скорости роста наблюдалось снижение асимптотического параметра A (максимального прироста): с 2.34 в контроле до 0.27 для «Антибака», 0.21 для ЭГ+ЛФ и 0.22 для СГ+ЛФ. Таким образом, для *B. subtilis* присутствие ЛФ-содержащих систем сопровождалось выраженным снижением как максимальной скорости роста, так и максимального уровня оптической плотности культуры.

Для *E. coli* в контрольной культуре значение $\mu_{\max}$ составило 0.38. В присутствии «Антибака» данный показатель снизился до 0.062, что соответствует снижению на 83.7% относительно контроля. Для комплексов ЭГ+ЛФ и СГ+ЛФ значения $\mu_{\max}$ составили 0.015 и 0.017 соответственно, что соответствует снижению максимальной удельной скорости роста на 96.0 и 95.4% относительно контрольной культуры. В присутствии носителей без антибиотика $\mu_{\max}$ составляла 0,054 для ЭГ и 0.076 для СГ, что соответствует снижению на 85.3 и 79.5% соответственно.

Для *E. coli* снижение параметра A также было наиболее выражено в присутствии ЛФ-содержащих систем: его значения составили 0.43 для ЭГ+ЛФ и 0.48 для СГ+ЛФ против 2.2 в контроле. Для «Антибака» значение A составило 0.83, тогда как для ЭГ и СГ – 1.89 и 2.06 соответственно. Таким образом, в отношении *E. coli* системы, содержащие левофлоксацин, характеризовались наиболее выраженным снижением параметров, характеризующих кинетику роста бактериальной культуры.

Сопоставление результатов для двух тест-культур показывает, что характер действия исследуемых систем имеет определённые различия. Для *B. subtilis* снижение $\mu_{\max}$ относительно соответствующего контроля составляло 86.9–90.2% для ЛФ-содержащих систем и «Антибака», тогда как для *E. coli* снижение $\mu_{\max}$ достигало 95.4–96.0% для систем ЭГ+ЛФ и СГ+ЛФ. Это свидетельствует о выраженном подавлении кинетики роста обеих тест-культур, при этом относительное снижение максимальной удельной скорости роста при использовании ЛФ-содержащих систем было более выраженным для *E. coli*, что, возможно, связано с более высокой чувствительностью грамотрицательных бактерий к фторхинолонам по сравнению с грамположительными [Campoli-Richards *et al.* 1988].

Полученные значения R^2 свидетельствуют о хорошем соответствии модели Гомперца экспериментальным данным. Для *B. subtilis* коэффициент детерминации находился в диапазоне 0.863–0.995, а для *E. coli* – 0.920–0.996. Наименьшее значение R^2 наблюдалось для системы ЭГ+ЛФ в отношении *B. subtilis* ($R^2 = 0.863$), однако и в этом случае модель позволяла удовлетворительно описать экспериментальную кривую.

Следует отметить, что носители без антибиотика также оказывали влияние на кинетику роста бактериальных культур, что необходимо учитывать при оценке вклада левофлоксацина в общий антибактериальный эффект. Наблюдаемое дополнительное снижение параметров роста в присутствии ЛФ-содержащих систем указывает на выраженный вклад антибиотика, однако непосредственные механизмы взаимодействия бактериальных клеток с носителями в настоящем исследовании не устанавливались.

В целом результаты кинетического анализа в жидкой питательной среде подтверждают выраженное влияние исследуемых полимерных систем на рост *B. subtilis* и *E. coli*. Использование модели Гомперца позволило дополнить визуальную оценку кривых роста количественной характеристикой максимальной удельной скорости роста и асимптотического уровня OD_{600} , что обеспечивает более объективное сравнение действия исследуемых образцов.

Важно отметить, что в присутствии полимерных комплексов не наблюдается реверсии роста в поздние сроки (3–4 сутки), в отличие от свободного ЛФ и «Антибака», где после 2–3 суток отмечается возобновление роста бактерий, связанное с деградацией антибиотика или селекцией устойчивых вариантов [Kümmerer 2009; Okeke *et al.* 2022]. Это подтверждает, что инкапсуляция ЛФ в полимерную матрицу обеспечивает защиту антибиотика от деградации и его постепенное высвобождение, поддерживающее бактериостатическую концентрацию в течение длительного

времени. Данный эффект особенно важен для аквакультуры, где требуется длительное подавление патогенов при минимальном количестве введений препарата.

Таким образом, исследование кинетики роста бактериальных культур в жидких средах подтверждает, что разработанные полимерные комплексы левофлоксацина способны обеспечивать длительное и эффективное подавление роста как грамположительных (*B. subtilis*), так и грамотрицательных (*E. coli*) бактерий. Собственная антибактериальная активность носителей вносит дополнительный вклад в общий эффект, что особенно важно для снижения необходимых доз антибиотика. Данные по кинетике роста коррелируют с результатами МИК на твёрдых средах, однако различия в диффузионных условиях приводят к некоторым расхождениям, подчёркивающим важность комплексной оценки антибактериальной активности как в твёрдых, так и в жидких средах для объективной характеристики разработанных систем доставки.

В настоящей работе проведено комплексное исследование физико-химических свойств и антимикробной активности полимерных комплексов фторхинолонов с производными циклодекстринов и полимерными носителями для применения в аквакультуре. Работа построена на основе фундаментальных данных по комплексообразованию ципрофлоксацина с β -циклодекстринами, полученных ранее, и их экстраполяции на разработку полимерных комплексов левофлоксацина с энтеросгелем и силикагелем/гидроксипропил- β -циклодекстрином.

Синтезированы несколько типов полимерных комплексов левофлоксацина (ЭГ + ЛФ; СГ + ГП- β -ЦД + ЛФ), характеризующихся высокой эффективностью загрузки (85–95%) и сорбционной ёмкостью до 1,0 мг/мг для ЭГ и 0,7 мг/мг для СГ+ГП- β -ЦД. Все комплексы демонстрируют снижение растворимости по сравнению со свободным ЛФ в 1,4–6 раз в зависимости от типа носителя, состава адъювантов и pH среды. Добавление ДГК снижает растворимость на 19,4–19,7%. Исследование кинетики высвобождения методом равновесного диализа показало, что все полимерные комплексы обеспечивают пролонгированное высвобождение ЛФ с временем полувыведения от 2 ч до 3 суток, при этом начальная скорость высвобождения в 2,5–3 раза ниже, чем у «Антибака».

Ключевое различие между энтеросгелем (ЭГ) и силикагелем (СГ) определяется их химической природой, структурой пор и гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ). ЭГ представляет собой полиметилсилоксана полигидрат – гидрофобную кремнийорганическую матрицу с селективными порами (сорбция соединений 70–1000 Да), что обуславливает его высокую аффинность к левофлоксацину, замедленное высвобождение ($T_{50} \approx 3$ суток) и высокую активность против *E. Coli* (МИК 0.1 мкг/мл). СГ, напротив, является неорганическим полимером с гидрофильной поверхностью (силанольные группы Si–OH); введение ГП- β -ЦД увеличивает сольватацию комплекса и способствует более быстрому высвобождению ЛФ из мезопор ($T_{50} \approx 2$ суток), обеспечивая высокую активность против *B. subtilis* (МИК 0.6 мкг/мл). Таким образом, различия в химической природе ЭГ (гидрофобный) и СГ (гидрофильный с ГП- β -ЦД) определяют их ГЛБ, сорбционную ёмкость и кинетику высвобождения.

По сравнению с коммерческим препаратом «Антибак» - снижение МИК достигает до 12.5 раз (СГ + ГП- β -ЦД + ЛФ против *B. subtilis*) и 7.5 раз (ЭГ + ЛФ против *E. coli*). Наиболее активными являются комплексы на основе силикагеля с ГП- β -ЦД (против *B. subtilis*) и энтеросгеля (против *E. coli*). Исследование кинетики роста бактериальных культур в жидких средах показало, что сами носители (СГ, ЭГ) проявляют собственную антибактериальную активность, замедляя рост бактерий, что вносит дополнительный вклад в общий терапевтический эффект комплексов. Важно отметить, что в присутствии полимерных комплексов не наблюдается реверсии роста в поздние сроки (3–4 сутки), в отличие от «Антибака», что подтверждает защиту антибиотика от деградации и снижение риска селекции устойчивых штаммов. Перспективным направлением дальнейших исследований является оценка антимикробной активности разработанных комплексов в отношении бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний рыб, а также определение МИК методом серийных разведений в жидкой питательной среде.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена с использованием оборудования: ИК-микроскоп MICRAN-3 (Simex, Новосибирск, Россия), КД спектрометр Jasco J-815 (JASCO, Токио, Япония) и атомно-силовой микроскоп NTEGRA II (NT-MDT Spectrum Instruments, Москва, Россия) по программе развития МГУ.

Конфликт интересов | Conflicts of Interest

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Килякова Ю.В., Мирошникова Е.П., Аринжанов А.Е., Мингазова М.С. (2024) Использование кормовых добавок с сорбционными свойствами в рыбоводстве: Обзор научной литературы. *Ветеринарная патология*. **23**(4): 52–66. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-4-52-66> EDN: AYPMOP
- Копнова Т.Ю., Кудряшова Е.В. (2025) Биоматериалы и энтеросорбенты как носители лекарств в аквакультуре: Современные подходы и исследования. *Научный спектр*. (3): 26–39. EDN: LKJQUP
- Almasi H., Jahanbakhsh Oskouie M., Saleh A. (2021) A review on techniques utilized for design of controlled release food active packaging. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. **61**(15): 2601–2621. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1783199> EDN: RXXXVM
- Ariati R., Sales F., Souza A., Lima R.A., Ribeiro J. (2021) Polydimethylsiloxane composites characterization and its applications: A review. *Polymers*. **13**(23): 4258. <https://doi.org/10.3390/polym13234258> EDN: STQZIZ
- Blanco I. (2018) Polysiloxanes in theranostics and drug delivery: A review. *Polymers*. **10**(7): 755. <https://doi.org/10.3390/polym10070755> EDN: VIRSBO
- Campoli-Richards D.M., Monk J.P., Price A., Benfield P., Todd P.A., Ward A. (1988) Ciprofloxacin. *Drugs*. **35**(4): 373–447. <https://doi.org/10.2165/00003495-198835040-00003> EDN: IDLGDS
- Committee on Infectious Diseases (2006) The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics*. **118**(3): 1287–1292. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1722>
- Davis M.E., Brewster M.E. (2004) Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**(12): 1023–1035. <https://doi.org/10.1038/nrd1576>
- Davis R., Bryson H.M. (1994) Levofloxacin. *Drugs*. **47**(4): 677–700. <https://doi.org/10.2165/00003495-199447040-00008> EDN: EPDXPW
- Davis R., Markham A., Balfour J.A. (1996) Ciprofloxacin. *Drugs*. **51**(6): 1019–1074. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00010> EDN: AIPEMR
- Grave K., Engelstad M., Søli N.E., Håstein T. (1990) Utilization of antibacterial drugs in salmonid farming in Norway during 1980–1988. *Aquaculture*. **86**(4): 347–358. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(90\)90323-F](https://doi.org/10.1016/0044-8486(90)90323-F)
- Hektoen H., Berge J.A., Hormazabal V., Yndestad M. (1995) Persistence of antibacterial agents in marine sediments. *Aquaculture*. **133**(3–4): 175–184. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(94\)00310-K](https://doi.org/10.1016/0044-8486(94)00310-K) EDN: AOZFGI
- Kümmerer K. (2009) Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*. **75**(4): 417–434. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086> EDN: KPNALP
- Le-Deygen I.M., Skuredina A.A., Kudryashova E. V. (2017) Drug delivery systems for fluoroquinolones: New prospects in tuberculosis treatment. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. **43**(5): 487–501. <https://doi.org/10.1134/S1068162017050077> EDN: XNUIOB
- León-Rodríguez L., Luzardo-Álvarez A., Blanco-Méndez J., Lamas J., Leiro J. (2013) Biodegradable microparticles covalently linked to surface antigens of the scuticociliate parasite *P. dicentrarchi* promote innate immune responses *in vitro*. *Fish & Shellfish Immunology*. **34**(1): 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.10.029> EDN: POSYRS
- Loftsson T., Jarho P., Másson M., Järvinen T. (2005) Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. **2**(2): 335–351. <https://doi.org/10.1517/17425247.2.1.335>
- Morin-Crini N., Fourmentin M., Fourmentin S., Torri G., Crini G. (2019) Synthesis of silica materials containing cyclodextrin and their applications in wastewater treatment. *Environmental Chemistry Letters*. **17**(2): 683–696. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00818-0> EDN: IYKMHM
- Nasr-Eldahan S., Nabil-Adam A., Shreadah M.A., Maher A.M., El-Sayed Ali T. (2021) A review article on nanotechnology in aquaculture sustainability as a novel tool in fish disease control. *Aquaculture International*. **29**(4): 1459–1480. <https://doi.org/10.1007/s10499-021-00677-7> EDN: RXMMCZ
- Okeke E.S., Chukwudozie K.I., Nyaruaba R., Ita R.E., Oladipo A., Ejeromedoghene O., Atakpa E.O., Agu C.V., Okoye C.O. (2022) Antibiotic resistance in aquaculture and aquatic organisms: a review of current nanotechnology applications for sustainable management.

- Environmental Science and Pollution Research*. **29**(46): 69241–69274. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22319-y> EDN: CKQFWO
- Ortega V.A., Boyle D., Hodgkinson J.W., Simmons D.B.D., Belosevic M., Stafford J.L., Goss G.G. (2021) Polymer-coated TiO₂ nanoparticles bioaccumulate, immunoactivate and suppress pathogenic *Mycobacterium chelonae* clearance when intravenously injected into goldfish (*Carassius auratus* L.). *Environmental Science: Nano*. **8**(7): 1910–1926. <https://doi.org/10.1039/D1EN00039J> EDN: OMOUAB
- Raut S.Y., Manne A.S.N., Kalthur G., Jain S., Mutalik S. (2019) Cyclodextrins as carriers in targeted delivery of therapeutic agents: Focused review on traditional and inimitable applications. *Current Pharmaceutical Design*. **25**(4): 444–454. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190306163602>
- Samanta P., Dey S., Ghosh A.R., Kim J.K. (2022) Nanoparticle nutraceuticals in aquaculture: A recent advances. *Aquaculture*. **560**: 738494. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.738494> EDN: YCPGSY
- Schacht P., Arcieri G., Hullmann R. (1989) Safety of oral ciprofloxacin. *The American Journal of Medicine*. **87**(5): S98–S102. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90033-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90033-8)
- Schar D., Klein E.Y., Laxminarayan R., Gilbert M., Van Boeckel T.P. (2020) Global trends in antimicrobial use in aquaculture. *Scientific Reports*. **10**(1): 21878. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78849-3> EDN: SNVOAK
- Sergina Yu.A., Zhandalgarova A.D., Bakhareva A.A., Grozesku Yu.N., Fedorovykh Yu. V., Nevalennyi A.N. (2022) The effect of modern probiotic preparations on enterosorbents on the piscicultural and microbiological parameters of sturgeon fish. In: Arkhipov A.G. (ed.) *Sustainable Fisheries and Aquaculture: Challenges and Prospects for the Blue Bioeconomy*. Springer International Publishing. Cham: 11–19. https://doi.org/10.1007/978-3-031-08284-9_2
- Shao Z.J. (2001) Aquaculture pharmaceuticals and biologicals: Current perspectives and future possibilities. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **50**(3): 229–243. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00159-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00159-4) EDN: KJCFIF
- Skuredina A.A., Danilov M.R., Le-Deygen I.M., Kudryashova E. V. (2018) Adsorption properties of mesoporous silica gel with β -cyclodextrin as a pore-forming agent relative to moxifloxacin. *Moscow University Chemistry Bulletin*. **73**(4): 192–198. <https://doi.org/10.3103/S0027131418040107> EDN: YBWCEH
- Skuredina A.A., Kopnova T.Yu., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2023) Encapsulation of ciprofloxacin into a cyclodextrin polymer matrix: The complex formation with human serum albumin and *in vitro* studies. *Chemistry*. **5**(3): 1942–1960. <https://doi.org/10.3390/chemistry5030132> EDN: LFBAAN
- Skuredina A.A., Kopnova T.Yu., Le-Deygen I.M., Kudryashova E. V. (2020a) Physical and chemical properties of the guest–host inclusion complexes of ciprofloxacin with β -cyclodextrin derivatives. *Moscow University Chemistry Bulletin*. **75**(4): 218–224. <https://doi.org/10.3103/S0027131420040069> EDN: NNMDEN
- Skuredina A.A., Kopnova T.Yu., Tychinina A.S., Golyshev S.A., Le-Deygen I.M., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2022) The new strategy for studying drug-delivery systems with prolonged release: Seven-day *in vitro* antibacterial action. *Molecules*. **27**(22): 8026. <https://doi.org/10.3390/molecules27228026> EDN: FZOSAL
- Skuredina A.A., Le-Deygen I.M., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2020b) Effect of cross-linking on the inclusion complex formation of derivatized β -cyclodextrins with small-molecule drug moxifloxacin. *Carbohydrate Research*. **498**: 108183. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108183> EDN: SOPNWO
- Szejtli J. (1998) Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews*. **98**(5): 1743–1754. <https://doi.org/10.1021/cr970022c>
- Szente L. (1999) Highly soluble cyclodextrin derivatives: Chemistry, properties, and trends in development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **36**(1): 17–28. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00092-1)
- Uryadova G., Fokina N., Poddubnaya I., Karpunina L., Gurkina O.A., Rudneva O.N., Kudryashova E., Zlotnikov I. (2024) Study of the effect of β -cyclodextrin complexes with levofloxacin on some microbiological parameters of wounds and large intestine in sturgeons. *Bulletin of KSAU*. **0**(4): 131–136. <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2023-4-131-136> EDN: MBMLRM
- Wolfson J.S., Hooper D.C. (1989) Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*. **2**(4): 378–424. <https://doi.org/10.1128/CMR.2.4.378>

- Yakupova L.R., Kopnova T.Yu., Skuredina A.A., Kudryashova E. V. (2022) Effect of methyl- β -cyclodextrin on the interaction of fluoroquinolones with human serum albumin. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. **48**(1): 163–172. <https://doi.org/10.1134/S1068162022010149> EDN: TXLUJF
- Zhandalgarova A., Grozesku Y. (2024) Evaluation of the effect of the sorbed probiotic preparation “Ecoflor” on the cellular immunity factors of the Russian-Lena sturgeon. *E3S Web of Conferences*. **494**: 01020. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202449401020> EDN: ROYFWP

REFERENCES

- Kilyakova Yu.V., Miroshnikova E.P., Arinzhanov A.E., Mingazova M.S. (2024) Use of feed additives with sorption properties in fish farming: Literature review. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. **23**(4): 52–66. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-4-52-66> EDN: AYPMQP (in Russian)
- Kopnova T.Yu., Kudryashova E.V. (2025) Biomaterials and enterosorbents as drug carriers in aquaculture: Modern approaches and research. *Science Spectrum [Nauchnyi spektr]*. (3): 26–39. EDN: LKJQUP (in Russian)
- Almasi H., Jahanbakhsh Oskouie M., Saleh A. (2021) A review on techniques utilized for design of controlled release food active packaging. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. **61**(15): 2601–2621. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1783199> EDN: RXXXVM
- Ariati R., Sales F., Souza A., Lima R.A., Ribeiro J. (2021) Polydimethylsiloxane composites characterization and its applications: A review. *Polymers*. **13**(23): 4258. <https://doi.org/10.3390/polym13234258> EDN: STQZIZ
- Blanco I. (2018) Polysiloxanes in theranostics and drug delivery: A review. *Polymers*. **10**(7): 755. <https://doi.org/10.3390/polym10070755> EDN: VIRSBO
- Campoli-Richards D.M., Monk J.P., Price A., Benfield P., Todd P.A., Ward A. (1988) Ciprofloxacin. *Drugs*. **35**(4): 373–447. <https://doi.org/10.2165/00003495-198835040-00003> EDN: IDLGDS
- Committee on Infectious Diseases (2006) The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics*. **118**(3): 1287–1292. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1722>
- Davis M.E., Brewster M.E. (2004) Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**(12): 1023–1035. <https://doi.org/10.1038/nrd1576>
- Davis R., Bryson H.M. (1994) Levofloxacin. *Drugs*. **47**(4): 677–700. <https://doi.org/10.2165/00003495-199447040-00008> EDN: EPDXPW
- Davis R., Markham A., Balfour J.A. (1996) Ciprofloxacin. *Drugs*. **51**(6): 1019–1074. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00010> EDN: AIPEMR
- Grave K., Engelstad M., Sølvi N.E., Håstein T. (1990) Utilization of antibacterial drugs in salmonid farming in Norway during 1980–1988. *Aquaculture*. **86**(4): 347–358. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(90\)90323-F](https://doi.org/10.1016/0044-8486(90)90323-F)
- Hektoen H., Berge J.A., Hormazabal V., Yndestad M. (1995) Persistence of antibacterial agents in marine sediments. *Aquaculture*. **133**(3–4): 175–184. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(94\)00310-K](https://doi.org/10.1016/0044-8486(94)00310-K) EDN: AOZFGJ
- Kümmerer K. (2009) Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*. **75**(4): 417–434. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086> EDN: KPNALP
- Le-Deygen I.M., Skuredina A.A., Kudryashova E. V. (2017) Drug delivery systems for fluoroquinolones: New prospects in tuberculosis treatment. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. **43**(5): 487–501. <https://doi.org/10.1134/S1068162017050077> EDN: XNUIQB
- León-Rodríguez L., Luzardo-Álvarez A., Blanco-Méndez J., Lamas J., Leiro J. (2013) Biodegradable microparticles covalently linked to surface antigens of the scuticociliate parasite *P. dicentrarchi* promote innate immune responses *in vitro*. *Fish & Shellfish Immunology*. **34**(1): 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.10.029> EDN: POSYRS
- Loftsson T., Jarho P., Másson M., Järvinen T. (2005) Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. **2**(2): 335–351. <https://doi.org/10.1517/17425247.2.1.335>
- Morin-Crini N., Fourmentin M., Fourmentin S., Torri G., Crini G. (2019) Synthesis of silica materials containing cyclodextrin and their applications in wastewater treatment. *Environmental Chemistry Letters*. **17**(2): 683–696. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00818-0> EDN: IYKMHM
- Nasr-Eldahan S., Nabil-Adam A., Shreadah M.A., Maher A.M., El-Sayed Ali T. (2021) A review article on nanotechnology in aquaculture sustainability as a novel tool in fish disease

- control. *Aquaculture International*. **29**(4): 1459–1480. <https://doi.org/10.1007/s10499-021-00677-7> EDN: RXMMCZ
- Okeke E.S., Chukwudozie K.I., Nyaruaba R., Ita R.E., Oladipo A., Ejeromedoghene O., Atakpa E.O., Agu C.V., Okoye C.O. (2022) Antibiotic resistance in aquaculture and aquatic organisms: a review of current nanotechnology applications for sustainable management. *Environmental Science and Pollution Research*. **29**(46): 69241–69274. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22319-y> EDN: CKQFWO
- Ortega V.A., Boyle D., Hodgkinson J.W., Simmons D.B.D., Belosevic M., Stafford J.L., Goss G.G. (2021) Polymer-coated TiO₂ nanoparticles bioaccumulate, immunoactivate and suppress pathogenic *Mycobacterium chelonae* clearance when intravenously injected into goldfish (*Carassius auratus* L.). *Environmental Science: Nano*. **8**(7): 1910–1926. <https://doi.org/10.1039/D1EN00039J> EDN: OMQUAB
- Raut S.Y., Manne A.S.N., Kalthur G., Jain S., Mutalik S. (2019) Cyclodextrins as carriers in targeted delivery of therapeutic agents: Focused review on traditional and inimitable applications. *Current Pharmaceutical Design*. **25**(4): 444–454. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190306163602>
- Samanta P., Dey S., Ghosh A.R., Kim J.K. (2022) Nanoparticle nutraceuticals in aquaculture: A recent advances. *Aquaculture*. **560**: 738494. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.738494> EDN: YCPGSY
- Schacht P., Arcieri G., Hullmann R. (1989) Safety of oral ciprofloxacin. *The American Journal of Medicine*. **87**(5): S98–S102. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90033-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90033-8)
- Schar D., Klein E.Y., Laxminarayan R., Gilbert M., Van Boeckel T.P. (2020) Global trends in antimicrobial use in aquaculture. *Scientific Reports*. **10**(1): 21878. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78849-3> EDN: SNVOAK
- Sergina Yu.A., Zhandalgarova A.D., Bakhareva A.A., Grozesku Yu.N., Fedorovykh Yu. V., Nevalennyi A.N. (2022) The effect of modern probiotic preparations on enterosorbents on the piscicultural and microbiological parameters of sturgeon fish. In: Arkhipov A.G. (ed.) *Sustainable Fisheries and Aquaculture: Challenges and Prospects for the Blue Bioeconomy*. Springer International Publishing. Cham: 11–19. https://doi.org/10.1007/978-3-031-08284-9_2
- Shao Z.J. (2001) Aquaculture pharmaceuticals and biologicals: Current perspectives and future possibilities. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **50**(3): 229–243. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00159-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00159-4) EDN: KJCFIF
- Skuredina A.A., Danilov M.R., Le-Deygen I.M., Kudryashova E. V. (2018) Adsorption properties of mesoporous silica gel with β -cyclodextrin as a pore-forming agent relative to moxifloxacin. *Moscow University Chemistry Bulletin*. **73**(4): 192–198. <https://doi.org/10.3103/S0027131418040107> EDN: YBWCEH
- Skuredina A.A., Kopnova T.Yu., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2023) Encapsulation of ciprofloxacin into a cyclodextrin polymer matrix: The complex formation with human serum albumin and *in vitro* studies. *Chemistry*. **5**(3): 1942–1960. <https://doi.org/10.3390/chemistry5030132> EDN: LFBAAN
- Skuredina A.A., Kopnova T.Yu., Le-Deygen I.M., Kudryashova E. V. (2020a) Physical and chemical properties of the guest–host inclusion complexes of ciprofloxacin with β -cyclodextrin derivatives. *Moscow University Chemistry Bulletin*. **75**(4): 218–224. <https://doi.org/10.3103/S0027131420040069> EDN: NNMDEN
- Skuredina A.A., Kopnova T.Yu., Tychinina A.S., Golyshev S.A., Le-Deygen I.M., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2022) The new strategy for studying drug-delivery systems with prolonged release: Seven-day *in vitro* antibacterial action. *Molecules*. **27**(22): 8026. <https://doi.org/10.3390/molecules27228026> EDN: FZOSAL
- Skuredina A.A., Le-Deygen I.M., Belogurova N.G., Kudryashova E. V. (2020b) Effect of cross-linking on the inclusion complex formation of derivatized β -cyclodextrins with small-molecule drug moxifloxacin. *Carbohydrate Research*. **498**: 108183. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108183> EDN: SOPNWO
- Szejtli J. (1998) Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews*. **98**(5): 1743–1754. <https://doi.org/10.1021/cr970022c>
- Szente L. (1999) Highly soluble cyclodextrin derivatives: Chemistry, properties, and trends in development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **36**(1): 17–28. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00092-1)
- Uryadova G., Fokina N., Poddubnaya I., Karpunina L., Gurkina O.A., Rudneva O.N., Kudryashova E., Zlotnikov I. (2024) Study of the effect of β -cyclodextrin complexes with levofloxacin

- on some microbiological parameters of wounds and large intestine in sturgeons. *Bulletin of KSAU*. 0(4): 131–136. <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2023-4-131-136>
EDN: MBMLRM
- Wolfson J.S., Hooper D.C. (1989) Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 2(4): 378–424. <https://doi.org/10.1128/CMR.2.4.378>
- Yakupova L.R., Kopnova T.Yu., Skuredina A.A., Kudryashova E. V. (2022) Effect of methyl- β -cyclodextrin on the interaction of fluoroquinolones with human serum albumin. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 48(1): 163–172. <https://doi.org/10.1134/S1068162022010149> EDN: TXLUJF
- Zhandalgarova A., Grozesku Y. (2024) Evaluation of the effect of the sorbed probiotic preparation “Ecoflor” on the cellular immunity factors of the Russian-Lena sturgeon. *E3S Web of Conferences*. 494: 01020. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202449401020>
EDN: ROYFWP

Цитировать как

Копнова Т.Ю., Злотников И.Д., Копнова Л.Р., Белогурова Н.Г., Кудряшова Е.В. (2026). Физико-химические свойства и антимикробная активность комплексов фторхинолонов с производными циклодекстринов и полимерными носителями для применения в аквакультуре. *Экобиотех.* 9(3): 418-436. DOI: <http://doi.org/10.31163/2618-964X/2026-32>
EDN: <https://www.elibrary.ru/ukbtsy>

Сведения об авторах

Татьяна Юрьевна Копнова, аспирант, Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. E-mail: kopnovataty@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5196-5863, Scopus Author ID: 57219146669, WoS Research ID: GYJ-0598-2022.

Игорь Дмитриевич Злотников, аспирант, Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, м.н.с. Центральный университет, Москва, Россия. E-mail: izlotnikov2003@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2497-0859, Scopus Author ID: 57364413300.

Линара Ринатовна Копнова, аспирант, Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, м.н.с., Центральный университет, Москва, Россия. E-mail: yakupova.linara@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5883-4687, Scopus Author ID: 57221382377, WoS Research ID: GYE-2316-2022.

Наталья Георгиевна Белогурова, к.х.н., доц. Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. E-mail: nbelog@mail.ru, SPIN: 4150-9290.

Елена Вадимовна Кудряшова, д.х.н., проф., Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; зав. лаб. Центральный университет, Москва, Россия. E-mail: helenakoudriachova@yandex.ru, SPIN: 5483-4291, ORCID: 0000-0002-9761-7757, Scopus Author ID: 35585459100, WoS Research ID: AAD-1171-2022.

Cited as

Kopnova T.Yu., Zlotnikov I.D., Kopnova L.R., Belogurova N.G., Kudryashova E.V. (2026). Physicochemical properties and antimicrobial activity of fluoroquinolone complexes with cyclodextrin derivatives and polymeric carriers for aquaculture applications. *Ecobiotech*. 9(3): 418-436. DOI: <http://doi.org/10.31163/2618-964X/2026-32>
EDN: <https://www.elibrary.ru/ukbtsy>

Information About the Authors

Tatyana Yu. Kopnova, PhD Student, Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: kopnovataty@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5196-5863, Scopus Author ID: 57219146669, WoS Research ID: GYJ-0598-2022.

Igor D. Zlotnikov, PhD student, Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University; Junior Researcher, Central University, Moscow, Russia. E-mail: izlotnikov2003@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2497-0859, Scopus Author ID: 57364413300.

Linara R. Kopnova, PhD student, Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University; Junior Researcher, Central University, Moscow, Russia. E-mail: yakupova.linara@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5883-4687, Scopus Author ID: 57221382377, WoS Research ID: GYE-2316-2022.

Natalia G. Belogurova, PhD (Chemistry), Associate Professor, Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: nbelog@mail.ru, SPIN: 4150-9290.

Elena V. Kudryashova, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University; Head of Laboratory, Central University, Moscow, Russia. E-mail: helenakoudriachova@yandex.ru, SPIN: 5483-4291, ORCID: 0000-0002-9761-7757, Scopus Author ID: 35585459100, WoS Research ID: AAD-1171-2022.