

УДК 615.453

БИОДОСТУПНОСТЬ КУРКУМИНА И МЕТОДЫ ЕЕ ПОВЫШЕНИЯ (ОБЗОР)

Н. Л. Соловьёва¹, М. С. Сокуренко^{1,2*}, О. А. Зырянов¹

Резюме. Куркумин – гидрофобное полифенольное соединение природного происхождения. Куркумин обладает широким спектром фармакологического действия. По своей природе полифенол плохо всасывается при пероральном приеме и обладает низкой биодоступностью, частично за счет низкой скорости всасывания в кишечнике и частично за счет быстрого метаболизма (глюкуронирования), что ограничивает его клиническое использование. Одной из важных задач является разработка эффективных форм куркумина с целью повышения биодоступности этого соединения. Это достигается за счет включения куркумина в такие системы, как липосомы, наночастицы, мицеллы и др., образования комплексов с циклодекстринами, а также использования биоэнхансеров. В частности, применение комплекса куркумина с пиперином, известным ингибитором процесса глюкуронизации в печени и кишечнике, увеличивало биодоступность куркумина в несколько раз. Сочетание куркумина с фосфолипидами за счет встраивания его в липофильные мембраны увеличивало его максимальную концентрацию по сравнению с отдельно взятым куркумином. Куркумин в виде наночастиц оказывал фармакологический эффект в более низкой – в 15 раз – концентрации, чем обычный куркумин.

Ключевые слова: куркумин, биодоступность, биоэнхансеры, пиперин, липосомы, наночастицы, циклодекстрины.

BIOAVAILABILITY OF CURCUMIN AND METHODS OF ITS ENHANCING

N. L. Soloveva¹, M. S. Sokurenkova^{1,2*}, O. A. Zyryanov¹

Abstract. Curcumin is a hydrophobic polyphenolic compound of natural origin. Curcumin has a wide range of pharmacological effects. Curcumin is inherently poorly absorbed when ingested and has low bioavailability, in part due to a low rate of absorption in the intestine and, in part, due to rapid metabolism (glucuronidation), which limits its clinical use. One of the important tasks is the development of effective forms of curcumin with the aim of increasing the bioavailability of this compound. This is achieved by including curcumin in such systems as liposomes, nanoparticles, micelles, etc., formation of complexes with cyclodextrins, and the use of bio-enhancers. In particular, the use of a complex of curcumin with piperine, a known inhibitor of the glucuronization process in the liver and intestine, increased the bioavailability of curcumin several times. Combination of curcumin with phospholipids due to its incorporation into lipophilic membranes, increased its maximum concentration in comparison with an individual curcumin. Curcumin in the form of nanoparticles had a pharmacological effect at a 15-fold lower concentration than conventional curcumin.

Keywords: curcumin, bioavailability, bio-enhancers, piperine, liposomes, nanoparticles, cyclodextrins.

1 – ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

2 – ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

1 – Sechenov First State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – Federal Research of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: sokmary@mail.ru
Тел.: 8 (495) 698 53 60

ВВЕДЕНИЕ

Куркума (лат. *Curcuma*) известна всему миру в качестве специи на протяжении тысячелетий. Куркумин [1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-ион] (рисунок 1), также называемый диферулоилметаном, является гидрофобным полифенолом, полученным из корневища растения *Curcuma longa* Linn. (сем. Zingiberaceae), произрастающего на территории Индии и других стран Юго-Восточной Азии. Также известен под названием турмерик. Куркума на протяжении веков широко используется в традиционной индийской медицине, аюрведе. В коммерческом

куркумине содержится примерно 77% диферулоилметана, 17% диметоксикуркумина и 6% бисдиметоксикуркумина [32, с. 141–153].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КУРКУМИНА

В последние годы полифенольные антиоксиданты приобрели большое значение благодаря высокому потенциалу при использовании в качестве профилактических и терапевтических средств при лечении рака, диабета, сердечно-со-

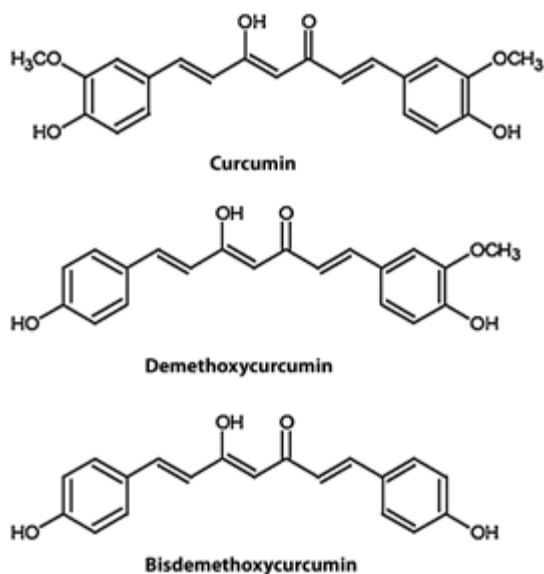


Рисунок 1. Химическая структура куркумина, диметоксикуркумина и бис-диметоксикуркумина

судистых и аутоиммунных заболеваний, нейродегенеративных расстройств, при старении и ряде других заболеваний [17, с. 189–207].

Куркумин обладает широким спектром фармакологической активности, включая антиоксидантный, антиканцерогенный, противомикробный эффект, проявляет противовоспалительные и антидиабетические свойства (рисунок 2) [45, с. 2–4; 27, с. 1632, 1642–1644; 39, с. 1182–1183; 40, с. 70].

Установлено, что куркумин ингибирует фосфорилирование молекул STAT3, индуцированное интерлейкином IL-6, и вследствие этого – последующую транслокацию ядер молекул STAT3 в различных типах клеточных линий миеломы [2, с. 3863].

Исследования клеточной культуры показали, что куркумин предотвращает продукцию интерлейкинов IL-1 и IL-6, индуцируемых TNF-α (фактор некроза опухоли), путем вмешательства в транскрипционный фактор (NF-κB) – ядерный фактор «каппа-би» – и сигнальные пути митогенактивируемых киназ (MAPK) [46, с. 3–4, 11; 18, с. 438]. В клеточных линиях микроглии макрофага куркумин также оказывает ингибирующее действие на экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к снижению уровня простагландина E2 (PGE2) и оксида азота (NO) [12, с. 438–441; 69, с. 105–125; 59, с. 21–26]. Кроме того, куркумин снижает выработку TNF-α+IL-1, -2, -8 и -12 в форболмиристатацетат (PMA) или моноцитах, стимулированных липополисахаридами (LPS), и альвеолярных макрофагах в зависимости от концентрации и времени, что свидетельствует о его противовоспалительном действии [73, с. 41–47]. Несмотря на то, что клинические испытания на людях продемонстрировали его активность при онкологических заболеваниях [25, с. 20–22; 56, с. 15954–15964], артрите [6, с. 1719–1725], иммунодефиците [23, с. 19–35] и сердечно-сосудистых заболеваниях [51, с. 80], применение куркумина ограничивается низкой абсорбцией и биодоступностью [48, с. 807–818]. Согласно фармакокинетическим исследованиям было установлено, что куркумин имеет невысокий процент всасывания из кишечника в нижнюю полую вену, а также быстрый метаболизм в печени и элиминацию почками [7, с. 86–92], что ограничивает терапевтическую эффективность куркумина. В результате перорального приёма в крови обнаруживаются следовые количества куркумина, большая его часть выводится с фекалиями. Преобладающими метаболитами в плазме крови после перорального введения куркумина являются глюкурониды и глюкуронидсульфаты. Основным ферментом фармакокинетики куркумина является глюкуронидаза [49, с. 291–299].



Рисунок 2. Фармакологическое действие куркумина

Результаты проведенных исследований на различных моделях животных [67, с. 73–75; 61, с. 124–127] и с участием людей [45, с. 14; 11, с. 10; 4, с. 2895–2900; 21, с. 353–356] доказали, что куркумин безопасен даже в очень больших дозах. Например, три различных клинических исследования I фазы показали, что куркумин, принимаемый в дозе до 12 г в день, хорошо переносится [11, с. 10; 4, с. 2895–2900; 21, с. 353–356].

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают эффективность куркумина при различных патологических процессах, однако ограничением применения является его низкая биодоступность. Поэтому одной из важных технологических задач является разработка эффективных лекарственных форм куркумина с целью повышения биодоступности этого соединения.

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ КУРКУМИНА

В научных публикациях для повышения биодоступности куркумина используют энхансеры биодоступности, которые способны блокировать метаболические пути куркумина, или включают его в состав наночастиц, липосом, мицелл и фосфолипидных комплексов, которые обеспечивают лучшую проницаемость и устойчивость к метаболическим процессам.

По данным литературных источников, концепция биоэнхансеров возникла в аюрведе и уже давно используется в этой системе медицины. Аюрведа использует в качестве биоэнхансеров биологически активные вещества из растений *Piper longum* Linn., *Zingiber officinale* Rosc. и *Glycyrrhiza glabra* Linn., а также иные методы увеличения биодоступности [62, с. 3–10]. Повышение биодоступности может привести к уменьшению терапевтической дозы основного препарата, снижению токсичности и побочных эффектов, а также к потенцированию эффективности, снижению резистентности, потребности в сырье для производства препаратов и в конечном счете снижению затрат на лечение.

По данным научных публикаций, в качестве биоэнхансера применяется алкалоид пиперин (1 – пиперилпиперидин) (рисунок 3), являющийся основным биологически активным компонентом различных видов перца, в частности перца черного (*Piper nigrum* L.), перца длинного (*Piper longum* L.), перца явского длинного (*Piper retrofractum* Vahl.). Это вещество имеет несколько предполагаемых механизмов действия [29, с. 443–541]:

- ингибирование путей метаболизма лекарственного средства: он действует на ферменты, которые ответственны за метаболизм и деградацию лекарственных веществ. Пиперин ингибирует Р-гликопротеин (P-gp) человека и цитохром P450 3A4 (CYP3A4) [52, с. 645–700];

- ингибирование 5-дифосфатглюкуронилтрансферазы [12, с. 258–262; 33, с. 518–524];
- увеличение абсорбции лекарственного вещества в желудочно-кишечном тракте, поскольку обладает сосудорасширяющим действием, что приводит к большей степени перфузии в области всасывания [22, с. 24–26; 67, с. 73–75; 61, с. 124–127; 10, с. 1559–1568];
- стимуляция гамма-глутамилтранспептидазы (GGT): GGT является важным переносчиком аминокислот, обнаруженным в области кишечника, его стимуляция усиливает поглощение аминокислот, которые в конечном счете усиливают абсорбцию лекарственных средств за счет образования конъюгатов с аминокислотой [55, с. 1401–1407];
- действие в качестве рецептора для определенных молекул или повышение чувствительности рецепторов [68, с. 1302–1305].

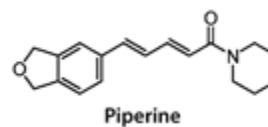


Рисунок 3. Химическая структура пиперина

Нерастворимость в воде и низкая биодоступность куркумина в клетках побудили исследователей к разработке новых рецептур на основе биосовместимых органических веществ и систем доставки, таких как липосомы, полиэтиленгликоли, биополимеры, целлюлоза, кукурузное масло, гидрогели и т. д. [1, с. 1513–1522; 36, с. 1322–1331; 60, с. 2–18]. Сообщалось также о супрамолекулярных соединениях куркумина с циклодекстринами и кукурбитурилом. Эти комплексы показали не только повышение растворимости в воде, но и увеличение биодоступности куркумина. В этих системах куркумин солюбилизируется путем попадания в гидрофобные карманы, главным образом посредством гидрофобных взаимодействий. Интересно, что флуоресценция куркумина усиливается после растворения в любой из этих систем, что позволяет легко оценить эффективность его связывания. Комплексы прошли успешные испытания на противоопухолевую активность в культурах раковых клетках и *in vivo* на животных, продемонстрировавшие значительное увеличение противоопухолевой активности за счет улучшения биодоступности куркумина.

По мнению авторов работы [1, с. 1513–1522], одним из наиболее эффективных способов повышения биодоступности куркумина является его включение в липосомы. Для получения липосомального куркумина использовали методы тонкопленочной дисперсии, замораживания – оттаивания, инъекционного введения, метод обращения фаз и т. д. [66, с. 602–604] (рисунок 4).

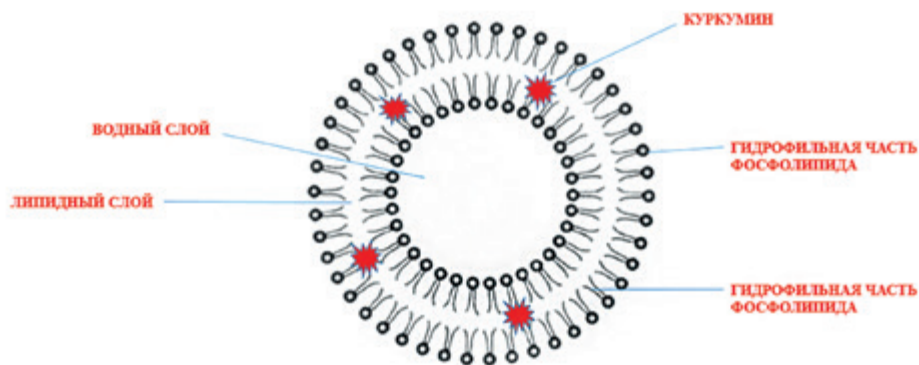


Рисунок 4. Схема включения куркумина в липосому

В докладе Chen и др. [26, с. 100–109] описаны способы получения липосом, содержащих куркумин и покрытых N-триметилхитозанхлоридом, методом тонкопленочной дисперсии. Липосомы получали из соевого фосфатидилхолина, холестерина и D-α-токоферила полиэтиленгликоля-1000 сукцината. Результаты показали, что эффективность захвата, эффективность загрузки, размер частиц и дзета-потенциал липосом с куркумином составляют $86,67 \pm 1,34\%$, $2,33 \pm 0,09\%$, $657,7$ нм и $+15,64$ мВ соответственно. Фармакокинетические параметры липосом с куркумином составляли: $C_{\max} = 46,13$ мкг/л, $t_{1/2} = 12,05$ ч и AUC (площадь под кривой зависимости концентрация – время) = $416,58$ мкг/л·ч соответственно, тогда как для липосом без покрытия: $C_{\max} = 32,12$ мкг/л, $t_{1/2} = 9,79$ ч и AUC = $263,77$ мкг/л·ч. Было продемонстрировано, что введение куркумина в липосомы улучшает его биодоступность.

Gu с соавторами [31, с. 97–100] получали липосомы куркумина с покрытием из карбопола с использованием метода тонкопленочной дисперсии. Эффективность инкапсулирования куркумина составила $88,00 \pm 2,7\%$ и несколько снизилась по сравнению с липосомами без покрытия ($89,21 \pm 2,3\%$). Однако оценка биодоступности липосом с покрытием из карбопола после перорального введения крысам показала, что относительная биодоступность липосом с покрытием составляла 281%, что в 2,22 раза превышало биодоступность липосом с куркумином без покрытия.

Метод тонкопленочной дисперсии дает большие и многослойные везикулы (MLV), которые могут быть обработаны небольшими однослойными везикулами (SUV) $0,25$ – 1 мкм путем воздействия ультразвуком. Sun с соавторами [30, с. 66–72] получали липосомы с куркумином, гидрированным лецитином, холестерином и полиамидаминными (ПАМАМ) дендримерами в соотношении 1:20:3,26:1,6 (об./об.) с использованием метода тонкопленочной ультразвуковой дисперсии. Результаты показали, что средний размер частиц липосом с куркумином составил $97,08$ нм, а эффектив-

ность захвата составляла $99,37 \pm 0,89\%$. Полученные липосомы были стабильны при комнатной температуре в течение 3 месяцев.

Мицеллы и фосфолипидные комплексы могут улучшить биодоступность куркумина. В работе Liu и др. [5, с. 720–727] показано значительное повышение биодоступности куркумина в комплексе куркумин – фосфолипид. В этом исследовании куркумин (100 мг/кг) и фосфолипидный комплекс куркумина (соответствующий 100 мг/кг куркумина) вводили перорально лабораторным крысам вида *Rattus*. Комплекс куркумин – фосфолипид показал максимальный уровень куркумина в плазме 600 нг/мл через $2,33$ часа после перорального приема в отличие от введения свободного куркумина, имеющего максимальную концентрацию в плазме 267 нг/мл после $1,62$ ч перорального введения.

Нанолипосомы обладают многими преимуществами: пролонгированным высвобождением, целенаправленным действием, низкой токсичностью, стабильностью, высокой биодоступностью и, как следствие, меньшей дозировкой при пероральном приеме препаратов [44, с. 29–50]. Sun с соавторами [71, с. 173–178] использовали для разработки систем наночастиц куркумина хитозан, который широко используется в фармацевтической технологии в качестве полимерного носителя, и триполифосфат в соотношении куркумин : хитозан : триполифосфат = 3:24:8 (м/м). Испытание показало, что средний размер, дзета-потенциал и нагрузка нанолипосом куркумином составляют $110,5 \pm 5,6$ нм, $18,3 \pm 0,7$ мВ и $13,7 \pm 0,12\%$ соответственно. Инкапсуляция достигала $84,2 \pm 2,50\%$. Исследования стабильности показали, что нанолипосомы с куркумином стабильны в течение 10 мес. при температуре 4 °C. После того как крысам вводили нанолипосомы с куркумином *per os* в дозе 100 мг/кг и суспензию куркумина в качестве контроля, анализировали образцы плазмы методом ВЭЖХ. Было обнаружено, что C_{\max} и площадь под кривой нанолипосом с куркумином была больше, чем у суспензии курку-

мина. Кроме того, относительная биодоступность нанолипосом достигла 448%, что свидетельствует о значительном увеличении биодоступности куркумина. Улучшение биодоступности, вероятно, было связано с тем, что хитозан с положительным зарядом продлевает время контакта лекарственного средства с абсорбирующей поверхностью, что приводит к лучшей биодоступности.

В другом исследовании Shin и др. [24, с. 111–119] получали обработанные хитозаном куркуминовые нанолипосомы. Инкапсуляция, размер частиц и дзета-потенциал полученных нанолипосом с 0,1% покрытием из хитозана составляли 54,70%, 101,42 нм и $-14,10$ мВ соответственно. Стабильность нанолипосом оценивали путем измерения изменения среднего размера при 4 и 25 °C в течение 40 дней. Размер частиц измеряли через 1, 3, 5, 7, 15 и 40 дней. Результаты показали, что средний размер незначительно ($P < 0,05$) увеличивался как при 4 °C, так и при 25 °C до 5 дней и немного уменьшался во время хранения, что продемонстрировало удовлетворительную стабильность липосом. Однако инкапсуляция нанолипосом не может предотвратить гидролиз куркумина при pH 12,0, поскольку высокая щелочность вызывает деградацию слоя фосфолипидов нанолипосом, что приводит к быстрой утечке и гидролизу [66, с. 602–604]. В целом нанолипосомы являются одним из доступных методов улучшения стабильности, устойчивого высвобождения и биодоступности куркумина.

Циклодекстрины (ЦД) относятся к классу природных макроциклических олигосахаридов, получаемых из крахмала путем циклизации в присутствии фермента циклогликозилтрансферазы.

Благодаря своей уникальной структуре они способны формировать комплексы соединений включения по типу «гость – хозяин» с различными типами молекул: органическими, неорганическими, металлоорганическими и др. (рисунок 5). В настоящее время

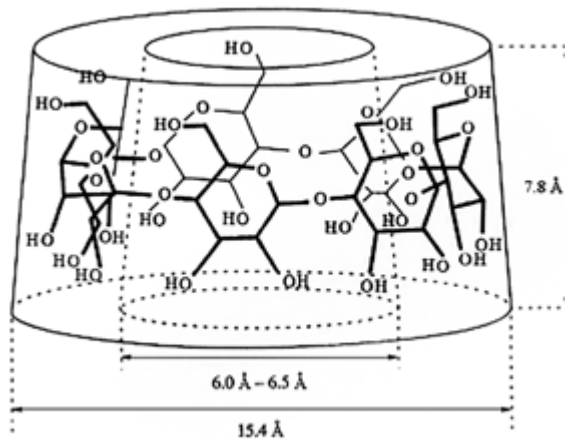


Рисунок 5. Структура циклодекстринов

циклодекстрины и их производные широко используются в адресных системах доставки лекарств в организме, поскольку активные субстанции в комплексах с циклодекстринами обладают улучшенными фармакокинетическими параметрами и приобретают новые свойства, расширяющие область их фармакологического применения.

Обычно β -циклодекстрин используется в качестве инкапсулирующего агента. Проведены исследования влияния γ -циклодекстрина как инкапсулирующего агента. γ -циклодекстрины имеют больший диаметр и более высокую растворимость по сравнению с β -циклодекстрином, полностью усваиваются слюной и гидролизуются панкреатической амилазой. В опытах на животных введение комплекса токотриенол- γ -циклодекстрина приводило к повышению концентрации токотриенола в плазме и тканях за счет усиления абсорбции в кишечнике [58, с. 1452–1457]. В работе Purpura и др. [38, с. 19] исследовали биодоступность новой рецептуры куркумина в комплексе с γ -циклодекстрином. Эта композиция сравнивалась со стандартным образцом куркумина и двумя препаратами куркумина с предполагаемой повышенной биодоступностью: композицией куркумина с фитосомами и композицией куркумина с эфирными маслами. В исследовании принимали участие 12 добровольцев. Концентрацию в плазме отдельных куркуминоидов, которые присутствуют в куркуме, а именно куркумина, деметоксикуркумина и бис-деметоксикуркумина, определяли в начале и через различные промежутки времени после перорального приема. Комплекс куркумина с γ -циклодекстрином показал самые высокие концентрации в плазме куркумина и суммы куркуминоидов, тогда как введение комплекса куркумин – фитосомы приводило к самым высоким уровням бис-деметоксикуркумина. Комплекс куркумина с γ -циклодекстрином показал значительно увеличенную относительную биодоступность (в 39 раз) общих куркуминоидов (AUC_{0-12}) по сравнению со стандартным образцом куркумина. В исследовании, проведенном Kazemi-Lomedasht и др. [20, с. 127–130], было продемонстрировано, что комплекс β -циклодекстрин – куркумин улучшает доставку куркумина в клетки рака молочной железы.

Мезопористые наночастицы кремния (МНК) часто используются при создании наносистем для улучшения биодоступности слабо растворимых в воде лекарств [63, с. 5661–5665; 14, с. 3641–3645; 3, с. 862–871; 28, с. 8373–8377; 13, с. 1616–1620; 16, с. 60–68; 53, с. 9632–9637; 65, с. 602–604; 37, с. 646–654]. Благодаря упорядоченным нанопористым структурам, большой области поверхности, большим объемам пор и высоким поверхностным плотностям гидроксильных групп МНК могут быть легко функционализированы. Они биосовместимы и широко используются в фармацевти-

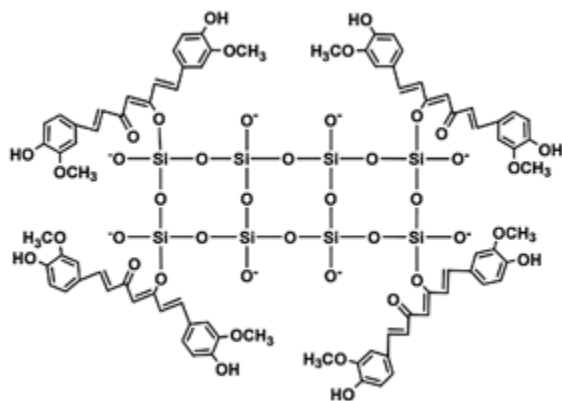


Рисунок 6. Мезопористая кремниевая наночастица куркумина [65]

ческой технологии. Куркумин связывается ковалентно через кремний-кислородную связь в дикето-фрагменте (рисунок 6) [34, с. 291–212]. В работе Ma'Mani и др. [37, с. 646–654] наночастицы кремния использовались для доставки куркумина в клетки рака молочной железы. Средний размер полученных наночастиц кремния и наночастиц с куркумином составлял 60 и 70 нм соответственно. Наночастицы продемонстрировали высокую загрузку, устойчивый профиль высвобождения и высокую противоопухолевую эффективность в клеточных линиях рака человека.

Наночастицы на основе золота находят применение в технологии доставки лекарств, диагностике и лечении рака, других областях биологии и медицины [35, с. 1808–1814; 15, с. 1882–1893; 4, с. 2895–2900; 54, с. 2659–2663]. Для получения золотых наночастиц используют различные методы: дисперсионный (основан на диспергировании металлов) и конденсационный (наночастицы восстановленного металла образуются из ионов соответствующих солей) [74, с. 37–46].

В работе Muddineti и др. [47, с. 32–51] для синтеза наночастиц золота использовались гидрат тетрахлораурата (III) водорода, аскорбиновая кислота и ксантановая смола в качестве восстановителя и стабилизатора соответственно. Водорастворимый куркумин готовили с использованием поливинилпирролидона PVP-K30 в виде твердой дисперсии, загружали в полученные наночастицы золота и оценивали их поглощение клетками и цитотоксичность на клетках меланомы. Результаты показали эффективность полученных наночастиц по сравнению со свободным куркумином. Интерес представляет получение наноконъюгатов куркумина на основе наночастиц кобальта и серебра, которые обладают антимикробной активностью [50, с. 1254–1262; 57, с. 92–97; 70, с. 228–236].

Исследователей привлекают магнитные наночастицы, где в основном используется оксид железа в качестве средства доставки лекарственных средств и

контрастные агенты для изображения магнитного резонанса [41, с. 1471–1480; 42, с. 1761–1779; 43, с. 1890–1905]. В исследовании Yallari и др. готовили композицию магнитных наночастиц, загруженных куркумином (МНЧ с куркумином), и оценивали терапевтическую эффективность этой композиции на модели рака поджелудочной железы. МНЧ с куркумином эффективно ингибировали рост раковых клеток поджелудочной железы человека (HPAF-II), а также подавляли рост опухоли поджелудочной железы на модели ксенотрансплантата HPAF-II мышей и повышали выживаемость мышей за счет замедления роста опухоли [70, с. 228–236; 41, с. 1471–1480; 42, с. 1761–1779; 43, с. 1890–1905].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на низкую биодоступность куркумина, обзор данных литературных источников о проведенных исследованиях показывает, что куркумин обладает терапевтической эффективностью по отношению к различным заболеваниям человека, включая рак, диабет, артрит, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания. Для улучшения биодоступности куркумина ученые предлагают различные методы. Они включают использование энхансеров, соединений, способствующих доставке биологически активных веществ, таких как алкалоид пиперин, который препятствует глюкуронидации; включение куркумина в липосомы и наночастицы; использование комплекса куркумин – фосфолипид, комплексов с циклодекстринами и др. Увеличение биодоступности куркумина в ближайшем будущем, вероятно, выведет его на первый план в качестве препарата из растительного сырья для лечения заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kunwar B., Barik A., Pandey R., Priyadarsini K. I. Transport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: An absorption and fluorescence spectroscopic study // *Biochim. Biophys. Acta (Gen.)*. 2006. V. 1760. P. 1513–1522.
2. Bharti A. C., Donato N., Aggarwal B. B. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive and IL-6-inducible STAT3 phosphorylation in human multiple myeloma cells // *J Immunol*. 2003. V. 171(7). P. 3863–3871.
3. Dinda A. K., Prashant C. K., Naqvi S. Curcumin loaded organically modified silica (ORMOSIL) nanoparticle: A novel agent for cancer therapy // *Int. J. Nanotechnol*. 2012. V. 9. P. 862–871.
4. Cheng A. L., Hsu C. H., Lin J. K., Hsu M. M., Ho Y. F., Shen T. S., Ko J. Y., Lin J. T., Lin B. R., Ming-Shiang W., Yu H. S., Jee S. H., Chen G. S., Chen T. M., Chen C. A., Lai M. K., Pu Y. S., Pan M. H., Wang Y. J., Tsai C. C., Hsieh C. Y. Phase I Clinical Trial of Curcumin, a Chemopreventive Agent, in Patients with High-Risk or Pre-Malignant Lesions // *Anticancer Research*. 2001. V. 21. P. 2895–2900.
5. Liu A., Lou H., Zhao L., Fan P. Validated LC/MS/MS assay for curcumin and tetrahydrocurcumin in rat plasma and application to pharmacokinetic study of phospholipid complex of curcumin // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006. V. 40 (3). P. 720–727.
6. Chandran C., Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis // *Phytother Res PTR*. 2012. V. 26(11). P. 1719–1725

7. Wahlstrom C., Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat // *ActaPharmacolToxicol* (Copenh). 1978. V. 43(2). P. 86–92.
8. Millington C., Sonogo S., Karunaweera N., Rangel A., Aldrich-Wright J. R., Campbell I. L., Gyengesi E., Munch G.. Chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease: new perspectives on animal models and promising candidate drugs // *Biomed Res Int*. 2014. V. 2014. P. 32–34.
9. Sreelakshmi C., Goel N., Datta K. K. R., Ad-dlagatta A., Ummani R., Reddy B. V. S. Green synthesis of curcumin capped gold nanoparticles and evaluation of their cytotoxicity // *Nanosci. Nanotechnol. Lett*. 2013. V. 5. P. 1258–1265.
10. Lao C. D., Demierre M. F., Sondak V. K. Targeting Events Inmelanoma Carcinogenesis for the Prevention of Melanoma // *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006. V. 6. P. 1559–1568.
11. Lao C. D., Ruffin M. T., Normolle D., Heath D. D., Murray S. I., Bailey J. M., Boggs M. E., Crowell J., Rock C. L., Brenner D. E. Dose Escalation of a Curcuminoid Formulation // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2006. V. 6. P. 10.
12. Atal C. K., Dubey R. K., Singh J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: Evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism // *J PharmacolExpTher*. 1985. V. 232. P. 258–262.
13. Jin D., Lee J., Seo M. L., Jaworski J., Jung J. H. Controlled drug delivery from mesoporous silica using a pH response release // *New J. Chem*. 2012. V. 36. P. 1616–1620.
14. Jin D., Park K.-W., Lee J. H., Song K., Kim J.-G., Seo M. L., Jung J.H. The selective immobilization of curcumin onto the internal surface of mesoporous hollow silica particles by covalent bonding and its controlled release // *J. Mat. Chem*. 2011. V. 21. P. 3641–3645.
15. Singh D. K., Jagannathan R., Khandelwal P., Abraham P. M., Poddar P. In situ synthesis and surface functionalization of gold nanoparticles with curcumin and their antioxidant properties: An experimental and density functional theory investigation // *Nanoscale*. 2013. V. 5. P. 1882–1893.
16. Patra D., Sleem F. A new method for pH triggered curcumin release by applying poly(l-lysine) mediated nanoparticle-congregation // *Anal. Chim. Acta*. 2013. V. 795. P. 60–68.
17. Ratnam D. V., Ankola D. D., Bhardwaj V., Sahana D. K., M. N. V. Ravi. Kumar. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective // *J. Control. Rel*. 2006. V. 113. P. 189–207.
18. Hansen, M. Krautwald, Maczurek A. E., Stuchbury G., Fromm P., Steele M., Schulz O., Garcia O. B., Castillo J., Korner H., Munch G. A versatile high throughput screening system for the simultaneous identification of anti-inflammatory and neuroprotective compounds // *J Alzheimer's Dis*. 2010. V. 19(2). P. 438–441.
19. Liliemark E., Liliemark J., Källberg N., Björkholm M., Sjöström B., Peterson C.. Studies of the organ distribution in mice of teniposide liposomes designed for treatment of diseases in the mononuclear phagocytic system // *Pediatr Res*. 1995. V. 38(1). P. 7–10.
20. Kazemi-Lomedasht, Rami A., Zarghami N. Comparison of Inhibitory Effect of Curcumin Nanoparticles and Free Curcumin in Human Telomerase Reverse Transcriptase Gene Expression in Breast Cancer // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2013. V. 3(1). P. 127–130.
21. Shoba, Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P. S. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers // *Planta Medica*. 1998. V. 64(4). P. 353–356.
22. Dudhatra G. B., Mody S. K., Awale M. M., Patel H. B., Modi C. M., Kumar A. et al. A comprehensive review on pharmacotherapeutics of herbal bioenhancers // *Scientific World Journal*. 2012. V.2012. P. 24–26.
23. Jagetia G.C., Aggarwal B.B. «Spicing up» of the immune system by curcumin // *J ClinImmunol*. 2007. V. 27(1). P. 19–35.
24. Shin G. H., Chung S. K., Kim J. T., Joung H. J., Park H. J. Preparation of chitosan-coated nanoliposomes for improving the mucoadhesive property of curcumin using the ethanol injection method // *J Agric Food Chem*. 2013. V. 61(46). P. 111–119.
25. Asher G. N., Spelman K. Clinical utility of curcumin extract // *Altern Ther Health Med*. 2013. V. 19(2). P. 20–22.
26. Chen, Wu J., Sun M. et al. N-trimethyl chitosan chloride-coated liposomes for the oral delivery of curcumin // *J Liposome Res*. 2012. V. 22(22). P. 100–109.
27. Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti F. M., Torti S. V. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials // *CellMol Life Sci CMLS*. 2008. V. 65(11). P. 1632, 1642–1644.
28. Yan H., The C., Sreejit S., Zhu L., Kwok A., Fang W., Ma X., Nguyen K. T., Korzh V., Zhao Y. Functional mesoporous silica nanoparticles for photothermal-controlled drug delivery // *Angew. Chem. Int. Ed*. 2012. V. 51. P. 8373–8377.
29. Bharat, Somdatt G. Bio-potential using herbs: Novel Technique for poor bioavailable drugs // *Int J PharmTech Res*. 2014. V. 6. P. 443–541.
30. Sun, Han M.. Preparation of novel curcumin liposomes and associated preliminary stability study // *World Sci Technol*. 2008. V. 10(4). P. 66–72.
31. Gu J. J., Deng Y. J. Preparation of curcumin liposomes and its oral pharmacokinetics in rats // *J Chengdu Med Coll*. 2010. V. 5(2). P. 97–100.
32. Jurenka J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma Longa*: A review of preclinical and clinical research // *Alternative Medicine Review*. 2009. V. 14 (2). P. 141–153.
33. Berginc, Trontelj J., Basnet N. S., Kristl A. Physiological barriers to the oral delivery of curcumin // *Pharmazie*. 2012. V. 67(6). P. 518–524.
34. Priyadarsini K. I.. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent // *Molecules*. 2014. V. 19. P. 291–212.
35. Sindhu K., Rajaram A., Sreeram K. J., Rajaram R.. Curcumin conjugated gold nanoparticle synthesis and its bioavailability // *RSC Adv*. 2014. V. 4. P. 1808–1814.
36. Li, Braiteh F.S., Kurzrock R.. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis // *Cancer*. 2005. V. 104. P. 1322–1331.
37. Ma'Mani L., Nikzad S., Kheiri-Manjili H., Al-Musawi S., Saeedi M., Askaralou S. Curcumin-loaded guanidine functionalized PEGylated mesoporous silica nanoparticles KIT-6: Practical strategy for the breast cancer therapy // *Eur. J. Med. Chem*. 2014. V. 83. P. 646–654.
38. Purpura, Lowery R. P., Wilson J. M., Mannan H., Münch G., Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects // *Eur J Nutr*. 2017. P. 19.
39. Venigalla M., Gyengesi E., Munch G. Curcumin and Apigenin—novel and promising therapeutics against chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Neural Regen Res*. 2015. V. 10(8). P. 1182–1183.
40. Venigalla M., Sonogo S., Gyengesi E., Sharmam M.J., Munch G. Novel promising therapeutics against chronic neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease // *Neurochem Int*. 2016. V. 95. P. 70–77.
41. Yallapu M. M., Ebeling M. C., Khan S., Sundaram V., Chauhan N., Gupta B. K., Puumala S. E., Jaggi M., Chauhan S. C. Novel curcumin-loaded magnetic nanoparticles for pancreatic cancer treatment // *Mol. Cancer Ther*. 2013. V. 12. P. 1471–1480.
42. Yallapu M. M., Othman S. F., Curtis E. T., Bauer N. A., Chauhan N., Kumar D., Jaggi M., Chauhan S.C.. Curcumin loa-

- ded magnetic nanoparticles for breast cancer therapeutics and imaging applications // *Int. J. Nanomed.* 2012. V. 7. P. 1761–1779.
43. Yellapu M. M., Shadi F. O., Curtis E. T. Multi-functional magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging and cancer therapy // *Biomaterials.* 2011. V. 32. P. 1890–1905.
 44. Mozafari M. R. Nanoliposomes: preparation and analysis // *Methods Mol Biol.* 2010. V. 605(605). P. 29–50.
 45. Wojcik M., Krawczyk M., Wojcik P., Cypryk K., Wozniak L. A. Molecular Mechanisms Underlying Curcumin-Mediated Therapeutic Effects in Type 2 Diabetes and Cancer // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* V. 2018, Article ID 9698258. P. 14.
 46. Karunaweera, Raju R., Gyengesi E., Munch G. Plant polyphenols as inhibitors of NF-kappaB induced cytokine production—a potential anti-inflammatory treatment for Alzheimer's disease? // *Front. Mol. Neurosci.* 2015. V. 8. P. 3–4, 11.
 47. Muddineti O. S., Kumari P., Ajarapu S., Lakhani P. M., Bahl R., Ghosh B., Biswas S. Xanthan gum stabilized PEGylated gold nanoparticles for improved delivery of curcumin in cancer // *Nanotechnology.* 2016. V. 27. P. 32–51.
 48. Anand, Kunnumakkara A. B., Newman R. A., Aggarwal B. B. Bioavailability of curcumin: problems and promises // *MolPharm.* 2007. V. 4(6). P. 807–818
 49. Ravichandran. Pharmacokinetic study of nanoparticulate curcumin: oral formulation for enhanced bioavailability // *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology.* 2013.V. 4. P. 291–299.
 50. Sakey, Bafubiandi-Mulaba A. F., Rajnikanth V., Varaprasad K., Reddy N. N., Raju K. M. Development and characterization of curcumin loaded silver nanoparticle hydrogels for antibacterial and drug delivery applications // *J. Inorg. Organomet. Polym. Mat.* 2012. V. 22. P. 1254–1262.
 51. DiSilvestro R. A., Joseph E., Zhao S., Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people // *Nutr J.* 2012. V. 11. P. 80.
 52. Bhardwaj R. K., Glaeser H., Becquemont L., Klotz U., Gupta S. K., Fromm M. F. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4 // *J PharmacolExpTher.* 2002. V. 302. P. 645–700.
 53. Gangwar R. K., Tomar G. B., Dhumale V. A., Zinjarde S., Sharma R. B., Datar S. Curcumin conjugated silica nanoparticles for improving bioavailability and its anticancer applications // *J. Agric. Food Chem.* 2013. V. 61. P. 9632–9637.
 54. Gangwar R. K., Dhumale V. A., Kumari D., Nakate U. T., Gosavi S. W., Sharma R. B., Kale S. N., Datar S. Conjugation of curcumin with PVP capped gold nanoparticles for improving bioavailability // *Mater. Sci. Eng. C.* 2012. V. 32. P. 2659–2663.
 55. Johri R. K., Thusu N., Khajuria A., Zutshi U. Piperine mediated changes in the permeability of rat intestinal epithelial cells: Status of gamma glutamyltranspeptidase activity, uptake of amino acid and lipid peroxidation // *Biochem Pharmacol.* 1992. V. 43. P. 1401–1407.
 56. Bhattacharyya R. J., Mandal D., Saha B., Sen G. S., Das T., Sa G.. Curcumin prevents tumor-induced T-cell apoptosis through Stat-5a-mediated Bcl-2 induction // *J BiolChem.* 2007. V. 282(22). P. 15954–15964.
 57. Hatamie, Nouri M., Karandikar S. K., Kulkarni A., Dhole S. D., Phase D. M., Kale S. N. Complexes of cobalt nanoparticles and polyfunctional curcumin as antimicrobial agents // *Mat. Sci. Eng. C.* 2012. V. 32. P. 92–97.
 58. Ikeda S., Uchida T., Ichikawa T., Watanabe T., Uekaji Y., Nakata D., Terao K., Yano T. Complexation of tocotrienol with gamma-cyclodextrin enhances intestinal absorption of tocotrienol in rats // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010. V. 74(7). P. 1452–1457.
 59. Lev-Ari S., Maimon Y., Strier L., Kazanov D., Arber N. Down-regulation of prostaglandin E2 by curcumin is correlated with inhibition of cell growth and induction of apoptosis in human colon carcinoma cell lines // *J Soc Integr Oncol.* 2006. V. 4(1). P. 21–26.
 60. Prasad S., Tyagi A. K., Aggarwal B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice // *Cancer Res. Treat.* 2014. V. 46. P. 2–18.
 61. Qureshi S., Shah A. H., Ageel A. M. Toxicity Studies on Alpinigalanga and Curcuma longa // *Planta Medica.* 1992. V. 58. P. 124–127.
 62. Singh S., Tripathi J. S., Rai N. P. An appraisal of the bioavailability enhancers in Ayurveda in the light of recent pharmacological advances. // *Ayu.* 2016. 37(1). P. 3–10.
 63. Chin S. F., Iyer K. S., Saunders M., Tim G., Buckley C., Paskevicius M., Aston C. L. Encapsulation and sustained release of curcumin using superparamagnetic silica reservoirs // *Chemistry.* 2009. V. 15. P. 5661–5665.
 64. Johnson S. M., Bangham A. D., Hill M. W. et al. Single bilayer liposomes // *Biochim Biophys Acta.* 1971. V. 233(233). P. 820–826.
 65. Singh S. P., Sharma M., Gupta P. K. Enhancement of phototoxicity of curcumin in human oral cancer cells using silica nanoparticles as delivery vehicle // *Lasers Med. Sci.* 2014. V. 29. P. 645–652.
 66. Feng, Wei Y., Lee R.J., Zhao L. Liposomal curcumin and its application in cancer // *International Journal of Nanomedicine.* 2017. V. 12. P. 602–604.
 67. Shankar T. N., Shantha N. V., Ramesh H. P., Murthy I. A., Murthy V. S. Toxicity Studies on Turmeric (*Curcuma longa*): Acute toxicity Studies in Rats, Guinea pigs & Monkeys // *Indian Journal of Experimental Biology.* 1980. V. 18. P. 73–75.
 68. Balakrishnan V., Varma S., Chatterji D. Piperine augments transcription inhibitory activity of rifampicin by several fold in *Mycobacterium smegmatis* // *Curr Sci.* 2001. V. 80. P. 1302–1305.
 69. Menon V. P., Sudheer A. R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin // *Adv Exp Med Biol.* 2007. V. 595. P. 105–125.
 70. Chen W. S., Xu N., Xu L., Wang L., Li Z., Ma W., Zhu Y., Xu C., Kotov N. A. Multifunctional magnetoplasmonic nanoparticle assemblies for cancer therapy and diagnostics (Theranostics) // *Macromol. Rapid Comm.* 2010. V. 31. P. 228–236.
 71. Sun W. T., Zou Y., Guo Y.P. et al. Construction and characterization of curcumin nanoparticles system // *J Nanopart Res.* 2014. V. 16(3). P.173–178.
 72. Wang X. Y., Ishida T., Ichihara M., Kiwada H. Influence of the physicochemical properties of liposomes on the accelerated blood clearance phenomenon in rats // *J Control Release.* 2005. V. 104(1). P. 91–102.
 73. WAbE X. X., Hashimoto S., Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages // *Pharmacol Res Off J Italian Pharmacol Soc.* 1999. V. 39(1). P. 41–47.
 74. Бычковский П. М., Кладиев А. А., Солomeвич С. О., Щеголев С. Ю. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение // *Российский биотерапевтический журнал.* 2011. № 3. С. 37–46. [Bychkovskii P. M., Kladiyev A. A., Solomevich S.O., Shchegolev S. Yu. Zolotyie nanochastitsy: sintez, svoystva, biomeditsinskoe primenenie // *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal.* [Gold nanoparticles: synthesis, properties, biomedical applications // *Russian biotherapeutic journal.*] 2011. № 3. S. 37–46.]