



Фармакокинетика, побочные эффекты, лекарственные формы, лекарственные взаимодействия куркумина

Шрайнер Е.В.^{1,2,3,4}, Николайчук К.М.^{1,5}, Хвостов М.В.^{1,5}, Павлова А.В.⁵, Толстикова Т.Г.^{1,5}, Верemenko А.С.¹, Левченко И.Д.¹, Платонова П.Я.¹, Новикова М.Ф.¹, Тумас А.С.¹, Вергунова Е.Е.¹, Лукичев Д.А.¹, Сергеев Д.А.¹, Хавкин А.И.^{6,7}, Покушалов Е.А.^{3,4}, Кудлай Д.А.^{1,8,9}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», (ул. Пирогова 1, г. Новосибирск, 630099, Россия)

² Научно-исследовательский институт «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Академика Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090, Россия)

³ Общество с ограниченной ответственностью «Центр новых медицинских технологий», (ул. Титова, д. 7, г. Новосибирск, Россия)

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «ЭС.ЛАБ ФАРМ» («Soloways»), (ул. Трудовая, дом 3, г. Новосибирск, 630099, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, (проспект Академика Лаврентьева, 9, г. Новосибирск, 630090, Россия)

⁶ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, 62, г. Москва, 115093, Россия)

⁷ Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный университет», (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

⁸ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Трубецкая, д. 8, корп.2, г. Москва, 119991, Россия)

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», (Ленинские горы, 1, г. Москва, 119991, Россия)

Для цитирования: Шрайнер Е.В., Николайчук К.М., Хвостов М.В., Павлова А.В., Толстикова Т.Г., Верemenko А.С., Левченко И.Д., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А., Хавкин А.И., Покушалов Е.А., Кудлай Д.А. Фармакокинетика, побочные эффекты, лекарственные формы, лекарственные взаимодействия куркумина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 147–160. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-147-160

✉ Для переписки:
Хавкин
Анатолий Ильич
khavkin@nikid.ru

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, научный сотрудник; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

Николайчук Кирилл Михайлович, сотрудник лаборатории ингибиторов вирусных протеаз; ординатор-невролог первого года центра постдипломного медицинского образования Института медицины и медицинских технологий

Хвостов Михаил Владимирович, д.б.н., заведующий лабораторией ингибиторов вирусных протеаз; доцент кафедры медицинской химии факультета медицины и психологии, и.о. декана факультета фармацевтики и медицинской кибернетики

Павлова Алла Викторовна, д.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории фармакологических исследований

Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией фармакологических исследований

Верemenko Анастасия Сергеевна, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Левченко Ирина Дмитриевна, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Платонова Полина Яновна, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Новикова Мария Федоровна, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Тумас Артем Сергеевич, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Вергунова Екатерина Евгеньевна, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Лукичев Дмитрий Алексеевич, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Сергеев Данил Алексеевич, студент факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии

и гепатологии; профессор кафедры педиатрии Медицинского института

Покушалов Евгений Анатольевич, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Кудлай Дмитрий Анатольевич, член-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации; профессор

кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной Медицина

Резюме

EDN: RFWRUK



В данном обзоре представлены современные данные о фармакокинетике, побочных эффектах, лекарственных формах и взаимодействиях куркумина. Куркумин, основной биоактивный компонент куркумы, обладает низкой биодоступностью, что обусловлено его низкой растворимостью в воде, быстрым метаболизмом в печени и быстрым выведением из организма. Описаны основные пути метаболизма куркумина, включающие его восстановление и последующее конъюгирование с глюкуроновой кислотой и сульфатами. Рассмотрены побочные эффекты куркумина, такие как гиперкальциемия, железодефицитная анемия, гепатотоксичность, аритмии, аллергические реакции и потенциальные

канцерогенные свойства. Обсуждаются различные лекарственные формы куркумина, разработанные для повышения его биодоступности, включая липосомы, наночастицы, гидрогели и фитосомы. Особое внимание уделено лекарственным взаимодействиям куркумина с химиотерапевтическими агентами, такими как 5-фторурацил, винкристин, гемцитабин, адриамицин и цисплатин, а также с гиполипидемическими средствами, антиагрегантами и антикоагулянтами. Представленные данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оптимизации терапевтического использования куркумина и минимизации его побочных эффектов.

Ключевые слова: куркумин, фармакокинетика, лекарственные формы, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacokinetics, side effects, dosage forms, drug interactions of curcu-mine

E.V. Shrayner^{1,2,3,4}, K.M. Nikolaychuk^{1,5}, M.V. Khvostov^{1,5}, A.V. Pavlova⁵, T.G. Tolstikova^{1,5}, A.S. Veremenko¹, I.D. Levchenko¹, P.Ya. Platonova¹, M.F. Novikova¹, A.S. Tumas¹, E.E. Vergunova¹, D.A. Lukichev¹, D.A. Sergeev¹, A.I. Khavkin^{6,7}, E.A. Pokushalov^{3,4}, D.A. Kudlai^{1,8,9}

¹ Novosibirsk National Research State University, (1, Pirogova St., Novosibirsk, 630099, Russia)

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (8, Akademika Lavrentyeva St., Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Center for New Medical Technologies, (7, Titova St., Novosibirsk, Russia)

⁴ S.LAB PHARM (Soloways), (3, 3rd floor, Trudovaya St., Novosibirsk, 630099, Russia)

⁵ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (9, Akademika Lavrentyeva St., Novosibirsk, 630090, Russia)

⁶ Research and Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia)

⁷ National Research University "Belgorod State University", (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)

⁸ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Institute of Pharmacy, (8, Bld. 2, Trubetskaya St. Moscow, 119991, Russia)

⁹ Lomonosov Moscow State University, (1, Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russia)

For citation: Shrayner E.V., Nikolaychuk K.M., Khvostov M.V., Pavlova A.V., Tolstikova T.G., Veremenko A.S., Levchenko I.D., Platonova P.Ya., Novikova M.F., Tumas A.S., Vergunova E.E., Lukichev D.A., Sergeev D.A., Khavkin A.I., Pokushalov E.A., Kudlai D.A. Pharmacokinetics, side effects, dosage forms, drug interactions of curcu-mine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 147–160. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-147-160

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
khavkin@nikid.ru

Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0003-3606-4068

Kirill M. Nikolaychuk, Associate of the Laboratory of Viral Protease Inhibitors; Resident Neurologist of the First Year Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0000-0001-8364-6066

Mikhail V. Khvostov, Ph.D., Head of the Laboratory of Viral Protease Inhibitors; Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Medicine and Psychology, Acting Dean, Faculty of Pharmacy and Medical Cybernetics; ORCID: 0000-0002-5906-4223

Alla V. Pavlova, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Pharmacological Research; ORCID: 0000-0001-5881-9236

Anastasia S. Veremenko, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0002-9228-2350

Irina D. Levchenko, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0002-7317-6077

Polina Ya. Platonova, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0004-1880-9585

Tatyana G. Tolstikova, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacological Research; ORCID: 0000-0002-3750-2958

Maria F. Novikova, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0008-7479-8277

Artem S. Tumas, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0004-1138-6049

Ekaterina E. Vergunova, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0003-0793-4236

Dmitry A. Lukichev, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0000-5888-0651

Danil A. Sergeev, student of the Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0009-0007-9699-233X

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow state center of gastroenterology and hepatology; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Evgeny A. Pokushalov, corresponding member RAS, professor, doctor of medical sciences; ORCID: 0000-0002-9494-4234

Dmitry A. Kudlay, Ccorresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy; Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine

Summary

This review presents current data on the pharmacokinetics, side effects, dosage forms and interactions of curcumin. Curcumin, the major bioactive component of turmeric, has low bioavailability due to its low water solubility, rapid metabolism in the liver and rapid excretion from the body. The main pathways of curcumin metabolism are described, including its reduction and subsequent conjugation with glucuronic acid and sulphates. Side effects of curcumin such as hyperoxaluria, iron deficiency anaemia, hepatotoxicity, arrhythmias, allergic reactions and potential carcinogenic properties are discussed. Various dosage forms of curcumin developed to enhance its bioavailability are discussed, including liposomes, nanoparticles, hydrogels and phytosomes. Particular attention is given to the drug interactions of curcumin with chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil, vincristine, gemcitabine, adriamycin and cisplatin, as well as with hypolipidaemic agents, antiaggregants and anticoagulants. These data highlight the need for further studies to optimise the therapeutic use of curcumin and minimise its side effects.

Keywords: curcumin, pharmacokinetics, dosage forms, drug interactions, side effects

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Куркумин, природный полифенол, содержащийся в корневищах растения *Curcuma longa* (турмерик), привлекает значительное внимание ученых благодаря своим разнообразным биологическим свойствам. Он известен своими противовоспалительными, антиоксидантными, антимикробными, противоопухолевыми и нейропротекторными действиями. Несмотря на множество положительных эффектов, ограниченная биодоступность куркумина остается существенной проблемой, сдерживающей его широкое клиническое применение [1, 2].

Фармакокинетика куркумина характеризуется низким уровнем системной абсорбции, быстрым метаболизмом и быстрым выведением из организма. Эти факторы обусловлены его низкой растворимостью в воде и высокой степенью метаболизма в печени и кишечнике. Важно отметить, что подавляющее большинство принятого куркумина выводится из организма в неизмененном виде, что ограничивает его системное распределение и терапевтическую эффективность [1, 2, 3]. Одним из важных аспектов изучения куркумина является его метаболизм. На первом этапе куркумин подвергается восстановлению, приводящему к образованию различных гидроксильных производных. На втором этапе эти метаболиты конъюгируются

с глюкуроновой кислотой и сульфатами, что значительно снижает их биологическую активность. Интересно, что микробиота кишечника также участвует в метаболизме куркумина, что добавляет дополнительный уровень сложности в понимание его фармакокинетики [3–7].

С целью улучшения характеристик куркумина активно разрабатываются новые лекарственные формы и системы доставки, позволяющие повысить биодоступность, замедлить метаболизм и увеличить время циркуляции в организме. Безопасность куркумина также вызывает большой интерес у исследователей. В различных исследованиях было показано, что куркумин обладает низкой токсичностью и хорошо переносится при длительном применении. Тем не менее, высокие дозы куркумина могут вызывать побочные эффекты, такие как гипероксалурия, железодефицитная анемия, гепатотоксичность, аритмии и аллергические реакции. Эти данные подчеркивают необходимость тщательной оценки рисков и пользы при использовании куркумина в терапевтических целях. Не менее важным вопросом является способность куркумина взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, о чем будет подробно рассказано в настоящей статье.

Особенности фармакокинетики куркумина

Всасывание

Одной из важнейших проблем при использовании куркумина является его низкая биодоступность, которая связана с низкой растворимостью куркумина в воде, что служит основой для низкой степени всасывания в тонком кишечнике, высокой скорости метаболизма в печени при первом прохождении через нее и быстрым выведением из организма [1, 2, 3]. Описанное выше подтверждается

как в исследованиях проведенных на животных, так и на людях. Так при пероральном введении крысам CUR его большая часть выводится в неизмененном виде с фекалиями [2]. Аналогичные данные были получены и в исследованиях, проведенных на людях, так максимальная концентрация куркумина в плазме крови достигает лишь уровня 11,1 нмоль/л спустя 1–2 часа после приема дозы в 3,6 г [2].

Распределение

После перорального приема CUR демонстрирует ограниченное системное распределение, что обусловлено его низкой биодоступностью [1, 2].

Однако, даже на фоне низкой биодоступности CUR может обнаруживаться в плазме в виде водорастворимых глюкуронидных и сульфатных конъюгатов

[1]. Таким образом, для не модифицированного CUR характерна высокая концентрация в просвете кишечника после перорального приема. В связи с этим современная наука разрабатывает

различные модификации CUR, позволяющие повысить его биодоступность и следовательно системное распределение. К таким модификациям можно отнести следующие формы CUR:

Метаболизм

Метаболизм куркумина проходит в два этапа. На первом этапе происходит его восстановление в присутствии редуктаз в энтероцитах и гепатоцитах, в результате чего образуются дигидрокуркумин, тетрагидрокуркумин, гексагидрокуркумин и октагидрокуркумин (гексагидрокуркуминол) [3]. Реакция восстановления куркумина катализируется такими ферментами, как НАДФН-зависимая редуктаза (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) и алкогольдегидрогеназа [4]. Помимо этого, имеются данные о том, что микробиота кишечника принимает участие в метаболизме куркумина. Так в одной из исследований из *Escherichia coli* был выделен фермент, который способствовал превращению

куркумина в дигидрокуркумин, а затем в конечный продукт – тетрагидрокуркумин [1]. На втором этапе метаболизма «восстановленный куркумин» и его метаболиты конъюгируются с глюкуроновой кислотой и сульфатами при помощи глюкуронилтрансферазы и сульфотрансферазы соответственно [3]. У людей за сульфатирование куркумина отвечают фенолсульфотрансфераза 1A1 (SULT1A1) и фенолсульфотрансфераза 1A3 (SULT1A3), а глюкуронирование катализируется уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазой (UGT) [5]. Стоит отметить, что биологическая активность метаболитов куркумина, за исключением тетрагидрокуркумина, значительно снижена по сравнению с чистым CUR [6, 7].

Побочные эффекты куркумина

Длительный опыт использования CUR в повседневном рационе дает основания предположить, что данное вещество обладает низкой токсичностью и безопасно для приема человеком внутрь. CUR стал одной из самых продаваемых в мире пищевых добавок, что объясняется растущим числом потребителей, предпочитающих ингредиенты, извлеченные из натуральных растений.

В одном из экспериментов *in vivo* было показано отсутствие побочных эффектов у собак и обезьян, получавших перорально 3500 мг/кг CUR [2]. В другом клиническом исследовании, в котором участвовали пациенты с ревматоидным артритом, ежедневный прием 1200–2100 мг куркумина на протяжении 6 недель также не вызвал побочных эффектов [2]. Кроме того, исследование в котором изучалась эффективность CUR в терапии рака толстой кишки показало, что прием CUR до 3600 мг ежедневно в течение 4 месяцев в целом был хорошо

переносим, хотя в некоторых случаях наблюдались диарея и тошнота, которые проходили самостоятельно [8]. В еще одном клиническом исследовании, посвященном безопасности *per os* применения куркумина у людей, было установлено, что прием 6 грамм CUR в течение 4–7 недель не приводит к развитию значимых побочных эффектов [2].

Совместный комитет экспертов по пищевым добавкам ФАО/ВОЗ (JECFA) и Европейский комитет по пищевой науке (SCF) разработали рекомендованную суточную дозу куркумина в пределах 0–3 мг/кг. Несмотря на то, что медицинское сообщество считает куркумин в пище малотоксичным и не представляющим угрозы для человека или окружающей среды, нельзя утверждать, что куркумин абсолютно безопасен. Побочные эффекты, вызванные высокими дозами куркумина, не исключены. Ниже будут рассмотрены побочные эффекты применения CUR рассмотренные в современной литературе [2].

CUR и мочекаменная болезнь

Гипероксалурия, характеризующаяся выделением оксалата с мочой более 40 мг в сутки, является одним из основных факторов риска образования почечных камней. Содержание оксалата в моче обусловлено как эндогенным синтезом, так и абсорбцией экзогенного оксалата. Абсорбция оксалата из различных продуктов питания варьируется от 2 до 15%, причем чем выше растворимость оксалата, тем выше его всасывание. В одном из исследований было показано, что дополнительное употребление куркумы (содержит 91% растворимого оксалата) или корицы (6%) в течение четырех недель приводит к поступлению в организм 55 мг оксалата в сутки [9]. Тест на нагрузку оксалатом выявил, что

за шесть часов абсорбция оксалата из куркумы составила 8,2%, что значительно выше, чем из корицы (2,6%). Соответственно, группа, употреблявшая куркуму, продемонстрировала значительно более высокое выделение оксалата с мочой по сравнению с группой, употреблявшей корицу. При наличии почечных камней происходит увеличение скорости эндогенного синтеза оксалата, а также повышение абсорбции экзогенного оксалата [10]. Таким образом, чрезмерное потребление куркумы может способствовать увеличению уровня оксалата в моче и, следовательно, повышению риска образования почечных камней у лиц с предрасположенностью к данному заболеванию.

CUR и железодефицитная анемия

CUR обладает способностью снижать уровни H и L субъединиц ферритина в гепатоцитах, а также повышать экспрессию трансферринового рецептора 1 (TfR1) и подавлять синтез системного гепсидина [11].

Снижение уровня гепсидина в нормальных условиях приводит к увеличению всасывания железа в кишечнике и его мобилизации из депо, однако в данном контексте куркумин проявляет свойства хелатора

железа, связывая свободное железо и снижая его биодоступность [12]. В эксперименте на мышах, которых кормили диетой с различным содержанием железа (5, 12, 50 и 1000 мг/кг) и куркумина (0, 0,2, 0,5 и 2,0%) в течение 26 недель, было выявлено, что у мышей, получавших наименьшее количество железа, наблюдался критический дефицит железа. Этот дефицит проявлялся снижением уровней H и L субъединиц ферритина и увеличении экспрессии TfR1, а также уменьшении содержания железа в селезенке и печени. В то же время, лабораторные

показатели анемии, такие как уровень гемоглобина, гематокрит, насыщение трансферрина и уровень сывороточного железа, изменялись лишь незначительно. Однако при субклиническом дефиците железа (потребление железа < 1000 мг/кг) прием CUR приводил к концентрационно-зависимому снижению этих показателей крови [13]. В связи с этим, высокие дозы CUR следует использовать с осторожностью у пациентов с субклиническим дефицитом железа, хронической анемией и анемией потребления, вызванной чрезмерной нагрузкой злокачественных опухолей.

Гепатотоксическое действие CUR

В одном из исследований описан случай 78-летней здоровой женщины, у которой после приема куркуминовых добавок в высокой дозировке (500 мг/день) в течение одного месяца развилась желтуха и было выявлено гепатотоксические признаки куркумина. Лабораторные тесты показали, что уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) превысили верхнюю границу нормы в 20 раз. Однако на седьмой день после прекращения приема CUR уровни АСТ

и АЛТ снизились на 48%, а через 42 дня эти показатели вернулись к референсным значениям [14]. Другие исследования также сообщают о случаях аутоиммунного гепатита, вызванного препаратами, содержащими CUR [15]. Несмотря на то, что количество сообщений о повреждении печени, вызванном CUR, относительно невелико, существующие данные подчеркивают его роль как потенциального триггера лекарственно-индуцированного повреждения печени.

CUR и аритмии

В одной исследовательской работе был описан случай 38-летнего здорового мужчины, у которого внезапно проявились такие симптомы как головокружение, стеснение в груди, тошнота и усиленное потоотделение после месячного приема добавок с куркумином в высокой дозировке (1500 мг/день). Проведенная электрокардиограмма (ЭКГ) выявила полную атриовентрикулярную блокаду, а также многочисленные

бессимптомные случаи атриовентрикулярной блокады второй степени и блокады Мобитц типа I, наблюдавшиеся в течение одной ночи. Спустя три дня после прекращения приема CUR, состояние пациента нормализовалось. ЭКГ показала восстановление синусового ритма. Повторное исследование подтвердило, что при возобновлении приема той же дозировки CUR симптомы возвращались [2].

CUR и аллергические реакции

Контактный дерматит, вызванный CUR, может развиваться через иммунные и неиммунные механизмы. В случаях иммунной крапивницы реакция обычно распространяется за пределы участка контакта и охватывает все тело, тогда как при неиммунной реакции поражения остаются ограниченными зонами контакта. В литературе описан случай, когда у женщины, работающей на фармацевтическом заводе и не имевшей аллергии в анамнезе, возник зуд после первого контакта с CUR. Спустя 30 минут она обнаружила многочисленные эритематозные участки на голове, шее и дистальных частях рук, при этом неприкрытые

участки тела остались непораженными. Проба с введением CUR оказалась положительной [2]. Дополнительно, в другом исследовании сообщается о случае мельника, у которого развился отсроченный контактный дерматит после измельчения порошка куркумы. Аналогичные симптомы наблюдались у пожилой женщины после использования порошка куркумы, растворенного в кокосовом масле, для массажа ног. Оба клинических случая сопровождалась зудом, эритемой, папулезными и везикулярными высыпаниями в местах контакта кожи и CUR. Патч-тест с CUR в этих случаях также был положительным [16].

CUR и канцерогенез

Многочисленные исследования показали, что оксидативный стресс, вызванный куркумином, проявляется раньше его антиоксидантного эффекта [2]. Это наблюдение позволяет предположить, что CUR может способствовать канцерогенезу при определенных условиях. Так в одном из исследований проведенном на крысах моделировали рост доброкачественных образований в легких при помощи доксициклина (DOX). Исследование показало, что в сравнении с моноприминением DOX, комбинации DOX с куркумином, DOX с бутилгидрокситолуолом (BHT, известным индуктором рака лёгких), а также DOX с куркумином и BHT приводили к увеличению количества опухолей и выраженности гиперплазии, что сопровождалось лейкоцитарной

инфильтрацией очага и локальным воспалением, которое усиливало оксидативный стресс в микроокружении опухоли [17]. Эти результаты свидетельствуют о том, что CUR может действовать как прооксидант, способствуя прогрессированию опухоли на ранних стадиях доброкачественного процесса. Аналогично, в клиническом исследовании среди групп высокого риска развития злокачественных опухолей, трёхмесячное лечение CUR (в дозах от 500 до 8000 мг/день) у некоторых пациентов после операций по поводу рака мочевого пузыря, цервикальной интраэпителиальной неоплазии, кишечной метаплазии и болезни Боуэна привело к ухудшению гистологической картины течения заболевания [18].

Лекарственные формы куркумина

В последние годы было разработано множество форм куркумина с добавлением летучих масел [1, 19, 20], пиперина [21] и лецитина [22], которые увеличивают его биодоступность при пероральном приеме по сравнению с чистым куркумином. Современные перспективные формулы включают липосомы, мицеллы, фосфолипидные комплексы, циклодекстрины, наночастицы, эмульсии, гидрогели и фитосомы. Эти формы обеспечивают более длительное циркулирование, повышают устойчивость к метаболическим процессам, повышают степень всасывания в тонком кишечнике и продлевают период полувыведения из плазмы, тем самым повышая эффективность куркумина [23, 24, 25].

В одном из исследований на здоровых добровольцах были протестированы фитосомные формы куркумина, формы с летучими маслами из корневищ куркумы и формы куркумина в сочетании с гидрофильным носителем, производными целлюлозы и натуральными антиоксидантами (CHC). Было показано, что формула CHC значительно увеличивает содержание куркуминоидов в крови по сравнению со стандартным куркумином [20].

Циклодекстрины (CDs) являются олигосахаридами, полученными из крахмала, и обладают уникальной структурой, характеризующейся внутренней гидрофобной полостью и гидрофильной наружной поверхностью. Это свойство позволяет улучшить растворимость гидрофобных соединений в воде [26], что дисперсию и всасывание активных компонентов, таких как куркумин. Одним из наиболее изученных циклодекстринов является β -циклодекстрин, который увеличивает растворимость CUR и тем самым его биодоступность путем образования с ним комплексного соединения [2]. Повышение биодоступности сопровождается повышением концентрации CUR в плазме крови [27].

В одном из исследований была проведена оценка биодоступности формы куркумина с γ -циклодекстрином. Целью исследования было сравнить биодоступность куркумина с γ -циклодекстрином с биодоступностью стандартного экстракта куркумина и двух коммерчески форм: фитосомной формы куркумина (CSL) и формы куркумина с летучими маслами из корневищ куркумы (CEO). В эксперименте приняли участие здоровые добровольцы, у которых измерялись уровни куркуминоидов в крови после приема указанных форм. Результаты исследования показали, что форма куркумина с γ -циклодекстрином значительно увеличивает всасывание куркуминоидов по сравнению с другими формулами. Это означает, что куркумин в комплексе с γ -циклодекстрином может быть более эффективен в клиническом применении благодаря улучшенной биодоступности. Такое улучшение всасывания позволяет активному веществу быстрее и в большей степени достигать терапевтической концентрации в плазме крови, что может усилить его лечебное действие [1, 28].

Комплекс куркумина с β -циклодекстрином позволил значимо увеличить его растворимость в воде. Высвобождение комплекса включающего куркумин из нанокомпозитных гидрогелей на

основе поли (N-изопропилакриламида/альгината натрия), сшитых наноглиной, и из традиционных гидрогелей, сшитых N,N'-метиленабисакриламидом (BIS), были протестированы в условиях, имитирующих желудочно-кишечный тракт. При pH = 1.2, что соответствует кислотным условиям желудка, и pH = 6.8, что соответствует условиям тонкого кишечника, гидрогели демонстрировали различную способность к набуханию и высвобождению куркумина. При pH = 1.2 гидрогели показывали наименьший коэффициент набухания и высвобождения, что означает, что в условиях высокой кислотности гидрогель поглощал меньше жидкости и высвобождал меньше куркумина. Напротив, при pH = 6.8, когда условия более нейтральные, гидрогели имели наибольший коэффициент набухания и высвобождения, что указывает на их способность эффективно поглощать жидкость и высвобождать значительное количество куркумина в условиях, характерных для тонкого кишечника. Для клинициста эти коэффициенты важны, так как они показывают, как хорошо гидрогели могут высвободить активное вещество в различных частях желудочно-кишечного тракта. Низкий коэффициент набухания и высвобождения в кислой среде желудка может быть полезен для защиты куркумина от разрушения в желудке и его последующего высвобождения в тонком кишечнике, где условия более благоприятны для его всасывания. Это может способствовать повышению биодоступности куркумина и его эффективности при пероральном приеме. Увеличение содержания наноглины в нанокомпозитных гидрогелях снижало коэффициент набухания и накопленного высвобождения, что может указывать на более контролируемое и медленное высвобождение куркумина, что также может быть полезно для продления его действия. В традиционных гидрогелях увеличение соотношения BIS увеличивало эти показатели, что говорит о более быстром высвобождении активного вещества, что может быть полезно в случаях, когда требуется быстрое действие куркумина. Таким образом, понимание этих коэффициентов позволяет клиницистам оценивать и выбирать наиболее подходящие формы куркумина в зависимости от клинических потребностей и условий применения [29].

Гидрогель на основе CDNS (Cyclodextrin nanospongoid-based hydrogel) использовался для трансдермальной доставки CUR и ресвератрола (RES). Форма CDNS значительно увеличила высвобождение этих активных веществ в лабораторных условиях: высвобождение куркумина возросло в 10 раз, а ресвератрола – в 2,5 раза по сравнению с обычными формами этих веществ. Комбинированное использование CUR-CDNS и RES-CDNS показало синергетический цитотоксический эффект в отношении клеток рака молочной железы (линия MCF-7), что свидетельствует о потенциале этой комбинации в оказании противоопухолевого действия. Разработанная гидрогелевая основа, содержащая карбомер и пропиленгликоль, в которую были включены CUR-CDNS и RES-CDNS, значительно улучшила фотостабильность куркумина

и ресвератрола. Фотостабильность куркумина увеличилась почти в пять раз, а ресвератрола – в семь раз по сравнению с гидрогелем, не содержащим CDNS. Улучшение фотостабильности означает, что активные вещества будут более устойчивыми к разрушению под воздействием света, что особенно важно для их повышения эффективности при трансдермальном клиническом применении. Кроме того, использование гидрогелевой основы CDNS значительно усилило абсорбцию куркумина и ресвератрола через кожу, что может указывать на повышение биодоступности при трансдермальной доставке [30].

Липосомы представляют собой перспективные нанофармацевтические системы, состоящие из липидного бислоя (фосфолипидного бислоя и холестерина), окружающего внутреннюю водную среду. Эти структуры способны инкапсулировать как липофильные, так и гидрофильные соединения, что способствует улучшению их растворимости и проницаемости, а следовательно, и биодоступности [2]. Исследования показывают, что липосомы с CUR, основанные на фосфолипидах, холестероле и Твин-80, могут улучшить абсорбцию энтероцитами CUR в кишечнике [31]. Липосомы с куркумином, содержащие лецитин, способны удлинять период полувыведения CUR из плазмы. Липосомы на основе соевого лецитина, неионных сурфактантов и холестерина могут замедлить скорость высвобождения куркумина [32]. Модифицированные борнеолом катионные липосомы с куркумином существенно увеличивают содержание куркумина в организме и в тканях мозга, а также замедляют его выведение после назального введения [2].

Также для создания липосом использовался метод разбавления полиолов. В этом процессе липидная фаза состояла из смеси гидрогенизированного фосфатидилхолина и холестерина в молярном соотношении 9:1. В качестве полиольных растворителей были использованы пропиленгликоль, глицерин и полиэтиленгликоль 400. В ходе исследований было выявлено, что тип и количество полиолов существенно влияют на размер образующихся липосом и количество инкапсулированного куркумина. Температура приготовления также играет важную роль в процессе формирования липосом, так как она может влиять на стабильность и инкапсуляцию активного вещества [33]. Дальнейшие исследования были проведены для оценки стабильности и характеристик высвобождения куркумина из липосом с различным содержанием гидрогенизированных фосфолипидов. Было установлено, что увеличение содержания фосфолипидов в липосомах способствует повышению их стабильности и улучшению высвобождения куркумина. Это связано с тем, что фосфолипиды играют ключевую роль в формировании мембраны липосомы и могут влиять на ее прочность и проницаемость [34]. Липосомы, покрытые хитозаном, были предложены как альтернативный носитель для доставки лекарств в организм человека. Хитозан, благодаря своей положительно заряженной поверхности, улучшает адгезию липосом к слизистой оболочке кишечника. Это, в свою очередь, способствует более эффективному всасыванию куркумина в тонком

кишечнике и увеличивает его общую биодоступность. Исследования показали, что наличие положительно заряженной поверхности липосом значительно улучшает всасывание куркумина, что делает их перспективными для использования в клинической практике [35].

Для эффективной доставки куркумина к ранам были разработаны различные топические формы, включая пленки, волокна, эмульсии, гидрогели и наноформы [36, 37, 38]. В одном из исследований был синтезирован термочувствительный гидрогель на основе альгината натрия-г-поли(N-изопропилакриламида) (Alg-pNIPAM) с включенным куркумином для применения в качестве перевязочного материала *in vivo*. Результаты исследования продемонстрировали, что формула Alg-pNIPAM с куркумином ускоряет процессы коллагенеза, реэпителизации и сокращения раны, при этом показывая более выраженное противовоспалительное действие по сравнению со свободным раствором куркумина [37]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства куркумина, в сочетании с способностью альгината поддерживать влажность раневой поверхности, делают разработанную термочувствительную формулу куркумина перспективным средством для ускорения заживления ран [37].

Куркуминовая наноэмульсия была создана как низкоэнергетическая эмульсия, затем преобразована в наноэмульгель с использованием кросс-связанной полиакриловой кислоты (Carbopol 934) в качестве гелеобразующего агента. Эта форма значительно улучшает растворимость и всасывание куркумина при местном нанесении на кожу. В исследовании на мышах с псориазом данная формула показала более быстрое и раннее заживление ран по сравнению с чистым куркумином и гелем бетаметазона-17-валерата. Это делает куркуминовый наноэмульгель перспективным кандидатом для долгосрочного лечения псориаза. Данная форма обладает потенциалом для улучшения клинических результатов за счет увеличения биодоступности и целенаправленного воздействия на воспаленные участки кожи [39]. Куркуминовые наноэмульсии также продемонстрировали высокую эффективность в предотвращении рецидива опухолей после хирургического вмешательства и метастазирования. Это свойство делает их многообещающими для применения в онкологии, особенно у пациентов, прошедших операцию по удалению опухоли, где существует высокий риск рецидива и метастазирования. Применение таких наноэмульсий может значительно повысить шансы на долгосрочную ремиссию и улучшить качество жизни пациентов [40]. Кроме того, была разработана формула глазных капель на основе термочувствительного гидрогеля, содержащего латанопрол и наночастицы куркумина, для двойной доставки лекарств. Эта инновационная система продемонстрировала пролонгированный профиль высвобождения активных компонентов, что особенно важно для поддержания терапевтического уровня препаратов в глазных тканях. *In vitro* и *in vivo* исследования показали, что данная формула обладает хорошей биосовместимостью, снижает уровень

воспаления и апоптоза клеток, а также защищает клетки трабекулярной сети (ТМ) от окислительного повреждения. Это делает данную формулу перспективной для лечения глаукомы, где важно не только снижение внутриглазного давления, но и защита клеток от повреждений [41].

Наночастицы полимолочной-гликолевой кислоты (PLGA) с куркумином продемонстрировали значительно повышенную биодоступность как при пероральном, так и при внутривенном введении [42]. Это означает, что куркумин в данной форме лучше всасывается и сохраняется в организме, что может повысить его терапевтический эффект. Пероральная формула нано-куркумина, согласно исследованиям, может значительно сократить время выздоровления у госпитализированных пациентов с COVID-19 [43]. Это связано с тем, что нано-куркумин обладает противовоспалительными и противовирусными свойствами, которые могут помочь в снижении тяжести симптомов и ускорении выздоровления. Гибридный куркумин-фосфолипидный комплекс был применен для ингибирования метастазирования рака молочной железы и легких [44]. Данная форма куркумина обеспечивает лучшее проникновение в клетки и ткани, что позволяет более эффективно подавлять метастатическую активность раковых клеток.

В одном из исследований была рассмотрена высокопроизводительная формула куркумин-фосфолипидного комплекса, способная улучшить текучесть, растворимость и пероральную биодоступность куркумина [45]. Это означает, что такая формула может обеспечить более стабильное и эффективное всасывание куркумина при приеме внутрь, что повышает его терапевтический потенциал.

Полимерные мицеллы, изготовленные с использованием блок-сополимера метокси-поли (этиленгликоль) (mPEG)-поли (капролактон) (PCL), обеспечили замедленное высвобождение куркумина [46]. Это свойство позволяет постепенно высвобождать активное вещество, обеспечивая более длительное терапевтическое действие и стабильный уровень куркумина в крови.

В ходе одного из исследований было изучено использование пептидного гидрогеля для одновременной доставки двух препаратов: доксорубина и куркумина. Данная комбинация предназначена для лечения рака головы и шеи. Результаты исследования показали, что двойной пептидный гидрогель обладает высокой терапевтической ценностью для локального лечения данного типа рака, обеспечивая направленную доставку обоих действующих веществ непосредственно к раковым клеткам, что способствует повышению эффективности лечения [47]. Еще одно исследование было направлено на разработку композитного гидрогеля на основе амилопектина и хитозана (LRA-CS) для доставки куркумина. Данный гидрогель способен стабилизировать куркумин в кислотных условиях желудка и обеспечивать его постепенное высвобождение в тонком кишечнике. Это особенно важно для поддержания терапевтической концентрации куркумина в организме и повышения его биодоступности

[48]. Кроме того, была изучена эффективность гидрогеля на основе хитозана и наноцеллюлозы с неионным поверхностно-активным веществом для доставки куркумина. Этот тип гидрогеля также показал хорошие результаты, демонстрируя высокую степень инкапсуляции куркумина и его постепенное высвобождение. Применение такого гидрогеля может улучшить всасывание куркумина и его терапевтическое воздействие на организм [49].

Куркумин был инкорпорирован в систему гидрогеля на основе окисленной целлюлозы и поливинилового спирта путем замораживания. Исследования *in vitro*, проведенные на крысах, показали, что эта система может быть эффективным методом для естественного заживления ран. Гидрогели на основе окисленной целлюлозы и поливинилового спирта обеспечивают стабильность и постепенное высвобождение куркумина, что способствует ускорению процесса заживления. Куркумин, обладая противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, значительно улучшает регенерацию тканей и снижает воспалительные реакции в месте раны [50].

В другой работе описана форма куркумина под названием AUC (advanced ultrasol curcumin). Данная форма характеризуется высокой биодоступностью. При исследовании фармакологического профиля в опытах *in vivo* на крысах данная форма показала хорошую эффективность при терапии остеоартрита. Так куркумин в форме AUC уменьшает воспаление, предотвращает разрушение хряща и улучшает общее состояние суставов, что делает его перспективным кандидатом для лечения остеоартрита у людей [50, 51].

Полисахариды или биосовместимые белки с низкой иммуногенностью, являясь биополимерными наночастицами способными связывать CUR в гранулах за счет гидрофобных и водородных связей, что способствует запуску эндцитоза CUR клетками, с одной стороны, и усилению прямой абсорбции CUR эпителиальными клетками тонкого кишечника, с другой стороны. Это позволяет подавить окисление CUR в кишечнике, повысить его растворимость и биодоступность [2]. Например, комплекс хитоазан-куркумин обладает улучшенными антиоксидантными свойствами и повышенной способностью к металлохелатированию [2]. Ацетилированный комплекс крахмал-куркумин демонстрирует лучшую способность к пролонгированному высвобождению [8]. Другие комплексы, такие как кверцетин-куркумин [9], шелковый фиброин-куркумин [10], псевдостеллариевый белок-куркумин [11] и рисовые отруби-куркумин [2], способствуют улучшению водорастворимости, биодоступности и модулируют скорость и продолжительность высвобождения куркумина в организме [2].

Арабиногалактан (AG), природный полисахарид, выделяемый из древесины лиственницы, обладает способностью значительно повышать биодоступность куркумина (Cur). Механохимически обработанная композиция Cur/AG, приготовленная в массовом соотношении 1:10, продемонстрировала увеличение растворимости куркумина более чем в 10 раз по сравнению с чистым куркумином.

Переход в аморфное состояние способствует улучшению растворимости и диспергируемости молекул куркумина, что, в свою очередь, ведет к увеличению его биодоступности. Кроме того, аморфные твердые дисперсии Cur/AG характеризуются улучшенной проницаемостью через клеточные мембраны, что также способствует увеличению биодоступности. В экспериментах на крысах аморфная твердая дисперсия Cur/AG продемонстрировала приблизительно 8-микратное увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC) и 5-тикратное увеличение максимальной концентрации (C_{max}) куркумина в плазме крови по сравнению с чистым куркумином. После перорального введения концентрация куркумина в плазме достигала максимума (6,12 мкг/мл)

через 30 минут, после чего постепенно снижалась. Таким образом, арабиногалактан, взаимодействуя с куркумином, существенно повышает его растворимость и биодоступность, что обусловлено формированием аморфных твердых дисперсий и супрамолекулярных комплексов. Эти изменения не только увеличивают скорость растворения и растворимость куркумина, но и способствуют его лучшему проникновению через биологические барьеры, что имеет критическое значение для повышения эффективности его применения в фармакотерапии [52, 53].

Существуют и иные химические модификации чистого CUR, позволяющие улучшить фармакокинетические и фармакодинамические свойства куркумина.

Лекарственные взаимодействия куркумина

Ввиду обширных фармакодинамических свойств куркумин может иметь множественные лекарственные взаимодействия.

Куркумин и 5-фторурацил

CUR обладает потенциалом усиливать чувствительность опухолевых клеток к 5-фторурацилу (5-Fu). 5-Fu широко используется при лечении злокачественных опухолей и преобразуется в клетках в 5-фторурацил дезоксинуклеотид (5F-dUMP), который ингибирует тимидилатсинтазу, что нарушает синтез ДНК и тем самым нарушает пролиферацию опухолевых клеток. В одном из исследований, комбинация куркумина и 5-Fu (в соотношении 1:4) показала усиление противоопухолевого эффекта на модели рака толстой кишки у крыс, индуцированного наночастицами диоксида титана (TiO₂NPs) и диметилгидразином (DMH), по сравнению с монотерапией 5-Fu [54]. В другом исследовании было установлено, что совместное применение куркумина и 5-Fu снижает IC₅₀ (концентрация, при которой препарат ингибирует 50% клеточной активности) для клеток HCT-116 с 8 нМ до 0,8 нМ (HCT-116) и 0,1 нМ (HCT-116R), что подтверждает повышенную

чувствительность клеток колоректального рака к 5-Fu при совместном использовании с CUR [55]. Исследования также показывают, что CUR в сочетании с 5-Fu индуцирует апоптоз и ингибирует пролиферацию клеток, а также повышает чувствительность к 5-Fu в моделях колоректального рака с дефицитом в системе репарации ошибок ММР (MMR-deficient) и их устойчивых к лекарствам аналогах [56]. Комбинация 10 мМ куркумина и 10 мМ 5-Fu может повысить чувствительность клеток рака молочной железы к 5-Fu, предположительно через модуляцию пути NF-κB [57]. Более того, в одно из исследований было показано, что среда, собранная из фибробластов, ассоциированных с раком (CAF), может увеличивать устойчивость клеток рака желудка к 5-Fu через активацию JAK/STAT3 сигнального пути, а куркумин может обратимо подавлять эту устойчивость, ингибируя данный сигнальный путь [58].

Куркумин и Винкристин

В одном из исследований было установлено, что куркумин способен обратить резистентность раковых клеток пищевода к винкрестину. Куркумин ингибирует пролиферацию, инвазию и метастазирование этих лекарственно-устойчивых клеточных линий и способствует их апоптозу через широкий спектр мишеней [2]. Например, куркумин за счет модуляции матричных процессов может ингибировать пути Wnt/β-катенин и NF-κB, которые связаны с выживанием клеток и их адаптацией к химиотерапии. Таким образом куркумин снижает уровень белков, которые защищают клетки от действия этого препарата, тем самым увеличивая его эффективность.

Кроме того, куркумин может нарушать механизмы, связанные с репарацией ДНК и регуляцией клеточного цикла, что делает раковые клетки более уязвимыми к действию винкрестина. Это подтверждается данными о том, что куркумин может улучшать эффективность радиотерапии путем увеличения содержания кислорода в опухолевых тканях и вмешательства в процессы репарации ДНК [2]. Таким образом, применение куркумина в сочетании с винкрестином может представлять собой перспективную стратегию для преодоления лекарственной устойчивости при лечении рака пищевода и, возможно, других видов злокачественных опухолей.

Куркумин и Гемцитабин

При терапии лечения рака поджелудочной железы куркумин показал способность усиливать эффект гемцитабина. Гемцитабин действует путем ингибирования синтеза ДНК, что приводит к гибели раковых клеток. Однако многие опухоли со

временем развивают устойчивость к этому препарату, что значительно снижает его эффективность. Механизм, лежащий в основе взаимодействия CUR с гемцитабином, заключается в способности куркумина ингибировать ключевые сигнальные

пути, которые способствуют выживанию и росту раковых клеток. В частности, куркумин может подавлять активацию NF-κB, что ведет к снижению экспрессии различных генов, связанных с выживанием клеток, что делает раковые клетки более уязвимыми к действию гемцитабина. Кроме того, куркумин способствует индуцированию апоптоза

в раковых клетках, что также повышает эффективность гемцитабина. При совместном применении куркумин и гемцитабин демонстрируют синергетический эффект, что приводит к более выраженному ингибированию роста опухолей по сравнению с применением гемцитабина в качестве монотерапии [2].

Куркумин и Адриамицин

Взаимодействие между куркумином и адриамицином имеет значительное клиническое значение, особенно в контексте преодоления лекарственной устойчивости у пациентов с злокачественными опухолями. В одном из исследований было показано, что куркумин может способствовать ингибированию пролиферации и инвазии адриамицин-резистентных клеток рака молочной железы, а также стимулировать их апоптоз [2]. Механизм этого взаимодействия заключается в модуляции активности куркумином клеточных сигнальных путей, угнетении экспрессии онкогенных и антиапоптотических белков. В частности, куркумин способен снижать уровень ядерного фактора NF-κB, который участвует в регуляции воспалительных и иммунных ответов, а также влияет на выживаемость раковых клеток. В одном из исследований

была продемонстрирована эффективность комбинации 10 μM куркумина и 10 μM адриамицина, которая существенно повышала чувствительность клеток рака молочной железы к адриамицину за счет снижения активности тимидилатсинтазы, что связано с ингибированием NF-κB [57]. Куркумин также показал эффективность в отношении других типов рака, устойчивых к адриамицину. Например, в исследовании на моделях клеток рака щитовидной железы куркумин проявил способность подавлять рост и метастазирование резистентных клеток, стимулируя их апоптоз [2]. Аналогичные результаты были получены и на моделях рака печени, где куркумин усиливал действие адриамицина, что проявлялось значительным снижением выживаемости опухолевых клеток и увеличением их апоптоза [2].

Куркумин и Цисплатин

Куркумин обладает способностью дозозависимо ингибировать пролиферацию резистентных к цисплатину клеток колоректального рака HCT8/DDP и стимулировать их апоптоз. Данный эффект достигается за счет подавления экспрессии длинной некодирующей РНК KCNQ1OT1. Так стоит отметить, что целенаправленное повышение экспрессии KCNQ1OT1 предотвращает эффект куркумина на клетки HCT8/DDP путем стимуляции связывания miRNA-497 с Bcl-2, что в свою очередь приводило к устранению ингибирующего воздействия куркумина на опухолевый рост *in vivo* [59]. 3В одном из исследований было продемонстрировано, что

использование куркумина в комбинации с цисплатином для приводит к более выраженному снижению численности полирезистентных опухолевых клеток желудка BGC-823/5-Fu в сравнении с монотерапией цисплатином. В клетках, подвергнутых комбинированному воздействию куркумина и цисплатина, наблюдалось повышение уровня белка Е-кадгерина и снижение уровней белков Виментина, Wnt2 и β-катенина. Подобные данные могут указывать на то, что куркумин может ингибировать инвазию и метастазирование резистентных к цисплатину клеток рака желудка за счет подавления сигнального пути Wnt/β-катенина [60].

Куркумин и Паклитаксел

Куркумин способен усиливать противоопухолевое действие Паклитаксела. Так в одном из исследований было обнаружено, что куркумин приводит к дозозависимому снижению аутофагии в резистентных к паклитакселу клетках рака яичников человека OVCAR3/T. Благодаря этому комбинация

паклитаксела и куркумина значительно уменьшает жизнеспособность клеток рака яичников человека OVCAR3/T. Помимо этого, куркумин способен повышать чувствительность клеток рака легких к паклитакселу, что также подтверждается его способностью снижать жизнеспособность этих клеток [2].

Куркумин и Оксалиплатин

В одном из исследований было показано, что куркумин способен подавлять активацию NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и экспрессию генов, регулируемых NF-κB, а также снижать пролиферацию клеток и способствовать их чувствительности к лечению оксалиплатином (ОХА) [61, 62]. Совместное лечение куркумином и оксалиплатином приводило к значительному подавлению клеточной пролиферации и образования колоний в клетках колоректального рака (CRC), особенно в устойчивых к оксалиплатину клеточных линиях LoVOXAR3 и НТОХАР3 [62]. Куркумин также ингибировал как конститутивную, так и индуцированную оксалиплатином

активацию NF-κB, что привело к снижению экспрессии генов CXCL8, CXCL1 и CXCL2, которые играют важную роль в прогрессировании CRC, ангиогенезе и метастазировании тем самым повышая устойчивость опухолевых клеток к оксалиплатину. Куркумин подавлял экспрессию указанных хемокинов только в устойчивых к оксалиплатину клетках НТОХАР3 [61, 63]. В исследовании также было установлено, что совместное лечение куркумином и оксалиплатином снижает активность фосфорилирования IκBα и уменьшает экспрессию белков Bcl-2 и Сурвина в клетках НТОХАР3, что подтверждает участие NF-κB в формировании устойчивости к оксалиплатину [61]. Также

было показано, что совместное использование куркумина и оксалиплатина снижает активность фосфорилирования Akt, что также способствует подавлению активности пути NF-κB [64]. Для подтверждения этих результатов в клинических условиях, были проведены исследования на образцах метастазов колоректального рака человека.

Было показано, что лечение оксалиплатином также индуцировало экспрессию CXCL1, которая подавлялась при добавлении куркумина. Интересно, что наилучший ответ на лечение оксалиплатином и куркумином наблюдался у тех образцов, которые имели наибольшие базальные уровни CXCL1, что позволяет предположить [65].

Куркумин и Пиперин / Ликопин / Глицирретиновая кислота / ионы металлов

Показано, что воздействие Пиперина увеличивает системная абсорбция куркумина, что приводит к увеличению биодоступности последнего в 20 раз. Помимо этого, Пиперин тормозит глюкоронирование куркумина за счет чего уменьшает скорость его метаболизма [66]. В исследовании, проведенном на мышах, у которых при помощи этанола был вызван окислительный стресс было показано, что Ликопин

способен усилить антиоксидантное действие куркумина [2]. Глицирретиновая кислота в сочетании с куркумином более эффективно подавляет пролиферацию раковых клеток печени и вызывает апоптоз [2]. Куркумин способен образовывать комплексные соединения с ионами Zn²⁺, Cu²⁺, Mn²⁺ и Se²⁺. Такие комплексы способны повысить растворимость куркумина и увеличить его биодоступность [2].

Куркумин и гиполипидемические лекарственные средства

Как отмечалось в предыдущей части, куркумин способен подавляет активность ГМК-КоА редуктазы [67, 68]. Подобный механизм действия куркумина может приводит к фармакодинамическому взаимодействию между куркумином и статинами, приводя

к усилению гиполипидемического действия последних. Помимо этого, куркумин способен способствовать подавлять экспрессию NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), что вероятно может усилить действие ингибитора NPC1L1 – Эзетимиба [68, 69].

Куркумин и антиагреганты / антикоагулянты

Показано, что куркумин может ингибировать ферменты 12-липоксигеназу и циклооксигеназу 1 (ЦОГ-1), что приводит к уменьшению продукции 12-гидроксиэпестетриеновой кислоты (12-НЕТЕ) и тромбоксана A₂ (ТхA₂), что в свою вызывает снижение агрегации тромбоцитов. Благодаря наличию

такого механизма действия куркумин может усиливать антиагрегантное действие Аспирина и других антиагрегантов. В дополнение к этому куркумин способен подавлять активность тромбина и фактора свертывания Ха, что может усилить действие антикоагулянтов (Гепарин и др.) [70–74].

Заключение

Куркумин представляет собой перспективное вещество с широким спектром фармакологических эффектов, однако его применение сопряжено с рядом вызовов и ограничений, главным из которых является низкая биодоступность. В последние годы активно разрабатываются различные лекарственные формы куркумина, такие как липосомы, наноэмульсии, гидрогели и комплексы с циклодекстринами, которые значительно улучшают его всасывание и терапевтическую эффективность. Несмотря на низкую токсичность куркумина при длительном приеме, высокие дозы могут вызывать побочные эффекты, такие как гипероксалурия, железодефицитная анемия, гепатотоксичность, аритмии и аллергические реакции.

Куркумин обладает значительным спектром лекарственных взаимодействий. Он может усиливать

эффект различных химиотерапевтических препаратов, таких как 5-фторурацил, винкристин, гемцитабин, адриамицин, цисплатин и паклитаксел, за счет модуляции сигнальных путей и повышения чувствительности раковых клеток к этим препаратам. В то же время, куркумин может усиливать действие гиполипидемических средств, антиагрегантов и антикоагулянтов.

Несмотря на все преимущества, необходимо учитывать возможные побочные эффекты и лекарственные взаимодействия куркумина при его применении в клинической практике. Дальнейшие исследования и разработка новых форм и комбинаций куркумина позволят повысить его терапевтический потенциал и минимизировать риски, связанные с его применением.

Литература | References

1. Urošević M., Nikolić L., Gajić I., Nikolić V., Dinić A., Miljković V. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. *Antibiotics* (Basel). 2022 Jan 20;11(2):135. doi: 10.3390/antibiotics11020135.
2. Liu S., Liu J., He L., Liu L., Cheng B., Zhou F. et al. A Comprehensive Review on the Benefits and Problems of Curcumin with Respect to Human Health. *Molecules*. 2022 Jul 8;27(14):4400. doi: 10.3390/molecules27144400.
3. Dei Cas M., Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019 Sep 8;11(9):2147. doi: 10.3390/nu11092147.
4. Kotha R.R., Luthria D.L. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*. 2019 Aug 13;24(16):2930. doi: 10.3390/molecules24162930.
5. Heger M., van Golen R.F., Broekgaarden M., Michel M.C. The molecular basis for the pharmacokinetics and phar-

- macodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. *Pharmacol Rev.* 2013 Dec 24;66(1):222–307. doi: 10.1124/pr.110.004044.
6. Schneider C., Gordon O.N., Edwards R.L., Luis P.B. Degradation of Curcumin: From Mechanism to Biological Implications. *J Agric Food Chem.* 2015 Sep 9;63(35):7606–14. doi: 10.1021/acs.jafc.5b00244.
 7. Aggarwal B.B., Deb L., Prasad S. Curcumin differs from tetrahydrocurcumin for molecular targets, signaling pathways and cellular responses. *Molecules.* 2014 Dec 24;20(1):185–205. doi: 10.3390/molecules20010185.
 8. Sharma R.A., Euden S.A., Platten S.L., Cooke D.N., Shafayat A., Hewitt H.R. et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res.* 2004 Oct 15;10(20):6847–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0744.
 9. Tang M., Larson-Meyer D.E., Liebman M. Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1262–7. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1262.
 10. Baxmann A.C., De O.G. Mendonça C., Heilberg I.P. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1066–71. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00815.x.
 11. Jiao Y., Wilkinson J., Christine Pietsch E., Buss J.L., Wang W., Planalp R. et al. Iron chelation in the biological activity of curcumin. *Free Radic Biol Med.* 2006 Apr 1;40(7):1152–60. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.
 12. Jiao Y., Wilkinson J., Di X., Wang W., Hatcher H., Kock N.D. et al. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood.* 2009 Jan 8;113(2):462–9. doi: 10.1182/blood-2008-05-155952.
 13. Chin D., Huebbe P., Frank J., Rimbach G., Pallauf K. Curcumin may impair iron status when fed to mice for six months. *Redox Biol.* 2014 Feb 28;2:563–9. doi: 10.1016/j.redox.2014.01.018.
 14. Imam Z., Khasawneh M., Jomaa D., Iftikhar H., Sayedahmad Z. Drug Induced Liver Injury Attributed to a Curcumin Supplement. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019 Oct 20;2019:6029403. doi: 10.1155/2019/6029403.
 15. Lukefahr A.L., McEvoy S., Alfafara C., Funk J.L. Drug-induced autoimmune hepatitis associated with turmeric dietary supplement use. *BMJ Case Rep.* 2018 Sep 10;2018: bcr2018224611. doi: 10.1136/bcr-2018-224611.
 16. Lopez-Villafuerte L., Clores K.H. Contact dermatitis caused by turmeric in a massage oil. *Contact Dermatitis.* 2016 Jul;75(1):52–3. doi: 10.1111/cod.12549.
 17. Dance-Barnes S.T., Kock N.D., Moore J.E., Lin E.Y., Mosley L.J., D'Agostino R.B. Jr. et al. Lung tumor promotion by curcumin. *Carcinogenesis.* 2009 Jun;30(6):1016–23. doi: 10.1093/carcin/bgp082.
 18. Cheng A.L., Hsu C.H., Lin J.K., Hsu M.M., Ho Y.F., Shen T.S. et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001 Jul-Aug;21(4B):2895–900.
 19. Gopi S., Jacob J., Varma K., Jude S., Amalraj A., Arundhathy C.A. et al. Comparative Oral Absorption of Curcumin in a Natural Turmeric Matrix with Two Other Curcumin Formulations: An Open-label Parallel-arm Study. *Phytother Res.* 2017 Dec;31(12):1883–1891. doi: 10.1002/ptr.5931.
 20. Jäger R., Lowery R.P., Calvanese A.V., Joy J.M., Purpura M., Wilson J.M. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J.* 2014 Jan 24;13:11. doi: 10.1186/1475-2891-13-11.
 21. Baspinar Y., Üstündas M., Bayraktar O., Sezgin C. Curcumin and piperine loaded zein-chitosan nanoparticles: Development and in-vitro characterisation. *Saudi Pharm J.* 2018 Mar;26(3):323–334. doi: 10.1016/j.jsps.2018.01.010.
 22. Kim L., Kim J.Y. Chondroprotective effect of curcumin and lecithin complex in human chondrocytes stimulated by IL-1 β via an anti-inflammatory mechanism. *Food Sci Biotechnol.* 2018 Sep 18;28(2):547–553. doi: 10.1007/s10068-018-0470-6.
 23. Henriques M.C., Faustino M.A.F., Braga S.S. Curcumin Innovative Delivery Forms: Paving the “Yellow Brick Road” of Antitumoral Phytotherapy. *Appl. Sci.* 2020; 10:8990. doi: 10.3390/app10248990.
 24. Liu W., Zhai Y., Heng X., Che F.Y., Chen W., Sun D. et al. Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *J Drug Target.* 2016 Sep;24(8):694–702. doi: 10.3109/1061186X.2016.1157883.
 25. Stohs S.J., Chen O., Ray S.D., Ji J., Bucci L.R., Preuss H.G. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules.* 2020 Mar 19;25(6):1397. doi: 10.3390/molecules25061397.
 26. Arima H., Hayashi Y., Higashi T., Motoyama K. Recent advances in cyclodextrin delivery techniques. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(9):1425–41. doi: 10.1517/17425247.2015.1026893.
 27. Prasad S., Tyagi A.K., Aggarwal B.B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat.* 2014 Jan;46(1):2–18. doi: 10.4143/crt.2014.46.1.2.
 28. Purpura M., 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.* 2018 Apr;57(3):929–938. doi: 10.1007/s00394-016-1376-9.
 29. Kasapoglu-Calik M., Ozdemir M. Synthesis and controlled release of curcumin- β -cyclodextrin inclusion complex from nanocomposite poly(N-isopropylacrylamide/sodium alginate) hydrogels. *J. Appl. Polym. Sci.* 2019; 136(21):47554. doi: 10.1002/app.47554.
 30. Pushpalatha R., Selvamuthukumar S., Kilimozhi D. Cyclodextrin nanosponge based hydrogel for the transdermal co-delivery of curcumin and resveratrol: Development, optimization, in vitro and ex vivo evaluation. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019; 52:55–64. doi: 10.1016/j.jddst.2019.04.025.
 31. Chen X., Zou L.Q., Niu J., Liu W., Peng S.F., Liu C.M. The Stability, Sustained Release and Cellular Antioxidant Activity of Curcumin Nanoliposomes. *Molecules.* 2015 Aug 5;20(8):14293–311. doi: 10.3390/molecules200814293.
 32. Saengkrit N., Saesoo S., Srinuanchai W., Phunpee S., Ruktanonchai U.R. Influence of curcumin-loaded cationic liposome on anticancer activity for cervical cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014 Feb 1;114:349–56. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.10.005.
 33. Kongkaneramt L., Aiemsung P., Kewsuwan, P. Development of curcumin liposome formulations using polyol dilution method. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 2016; 38(6):605–610.
 34. Tai K., Rappolt M., Mao L., Gao Y., Yuan F. Stability and release performance of curcumin-loaded liposomes with varying content of hydrogenated phospholipids.

- Food Chem.* 2020 Oct 1;326:126973. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126973.
35. Cuomo F., Cofelice M., Venditti F., Ceglie A., Miguel M., Lindman B. et al. In-vitro digestion of curcumin loaded chitosan-coated liposomes. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018 Aug 1;168:29–34. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.047.
36. Mohanty C., Sahoo S.K. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discov Today*. 2017 Oct;22(10):1582–1592. doi: 10.1016/j.drudis.2017.07.001.
37. Zakerikhoob M., Abbasi S., Yousefi G., Mokhtari M., Noorbakhsh M.S. Curcumin-incorporated crosslinked sodium alginate-g-poly (N-isopropyl acrylamide) thermo-responsive hydrogel as an in-situ forming injectable dressing for wound healing: In vitro characterization and in vivo evaluation. *Carbohydr Polym*. 2021 Nov 1;271:118434. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118434.
38. Krausz A.E., Adler B.L., Cabral V., Navati M., Doerner J., Charafeddine R.A. et al. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomedicine*. 2015 Jan;11(1):195–206. doi: 10.1016/j.nano.2014.09.004.
39. Algahtani M.S., Ahmad M.Z., Ahmad J. Nanoemulsion loaded polymeric hydrogel for topical delivery of curcumin in psoriasis. *J. Drug Deliv. Sci. Technol*. 2020; 59:101847. doi: 10.1016/j.jddst.2020.101847.
40. Guerrero S., Inostroza-Riquelme M., Contreras-Orellana P., Diaz-Garcia V., Lara P., Vivanco-Palma A. et al. Curcumin-loaded nanoemulsion: a new safe and effective formulation to prevent tumor recurrence and metastasis. *Nanoscale*. 2018 Dec 21;10(47):22612–22622. doi: 10.1039/c8nr06173d.
41. Cheng Y.H., Ko Y.C., Chang Y.F., Huang S.H., Liu C.J. Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment. *Exp Eye Res*. 2019 Feb;179:179–187. doi: 10.1016/j.exer.2018.11.017.
42. Gera M., Sharma N., Ghosh M., Huynh D.L., Lee S.J., Min T. et al. Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(39):66680–66698. doi: 10.18632/oncotarget.19164.
43. Saber-Moghaddam N., Salari S., Hejazi S., Amini M., Taherzadeh Z., Eslami S. et al. Oral nano-curcumin formulation efficacy in management of mild to moderate hospitalized coronavirus disease-19 patients: An open label nonrandomized clinical trial. *Phytother Res*. 2021 May;35(5):2616–2623. doi: 10.1002/ptr.7004.
44. Liu Y., Huang P., Hou X., Yan F., Jiang Z., Shi J. et al. Hybrid curcumin-phospholipid complex-near-infrared dye oral drug delivery system to inhibit lung metastasis of breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2019 May 7;14:3311–3330. doi: 10.2147/IJN.S200847.
45. Wang J., Wang L., Zhang L., He D., Ju J., Li W. Studies on the curcumin phospholipid complex solidified with Soluplus®. *J Pharm Pharmacol*. 2018 Feb;70(2):242–249. doi: 10.1111/jphp.12857.
46. Gupta A., Costa A.P., Xu X., Lee S.L., Cruz C.N., Bao Q. et al. Formulation and characterization of curcumin loaded polymeric micelles produced via continuous processing. *Int J Pharm*. 2020 Jun 15;583:119340. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119340.
47. Karavasili C., Andreadis D.A., Katsamenis O.L., Panteris E., Anastasiadou P., Kakazanis Z. et al. Synergistic Antitumor Potency of a Self-Assembling Peptide Hydrogel for the Local Co-delivery of Doxorubicin and Curcumin in the Treatment of Head and Neck Cancer. *Mol Pharm*. 2019 Jun 3;16(6):2326–2341. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01221.
48. Liu K., Huang R.L., Zha X.Q., Li Q.M., Pan L.H., Luo J.P. Encapsulation and sustained release of curcumin by a composite hydrogel of lotus root amylopectin and chitosan. *Carbohydr Polym*. 2020 Mar 15;232:115810. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115810.
49. Sampath Udeni Gunathilake T.M., Ching Y.C., Chuah C.H., Illias H.A., Ching K.Y., Singh R. et al. Influence of a nonionic surfactant on curcumin delivery of nanocellulose reinforced chitosan hydrogel. *Int J Biol Macromol*. 2018 Oct 15;118(Pt A):1055–1064. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.147.
50. Shefa A.A., Sultana T., Park M.K., Lee S.Y., Gwon J.-G., Lee, B.-T. Curcumin incorporation into an oxidized cellulose nanofiber-polyvinyl alcohol hydrogel system promotes wound healing. *Mater. Des*. 2020; 186(15):108313. doi: 10.1016/j.matdes.2019.108313.
51. Sahin K., Orhan C., Er B., Durmus A.S., Ozercan I.H., Sahin N. et al. Protective Effect of a Novel Highly Bioavailable Formulation of Curcumin in Experimentally Induced Osteoarthritis Rat Model. *Curr. Dev. Nutr*. 2020; 4(2):1765. doi: 10.1093/cdn/nzaa066_020.
52. Zhang Q., Suntsova L., Chistyachenko Y.S., Evseenko V., Khvostov M.V., Polyakov N.E. et al. Preparation, physicochemical and pharmacological study of curcumin solid dispersion with an arabinogalactan complexation agent. *Int J Biol Macromol*. 2019;128:158–166. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.01.079O.
53. Zhang Q., Polyakov N.E., Chistyachenko Y.S., Khvostov M.V., Frolova T.S., Tolstikova T.G. et al. Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry. *Drug Deliv*. 2018;25(1):198–209. doi: 10.1080/10717544.2017.1422298.
54. Karthika C., Sureshkumar R., Sajini D.V., Ashraf G.M., Rahman M.H. 5-fluorouracil and curcumin with pectin coating as a treatment regimen for titanium dioxide with dimethylhydrazine-induced colon cancer model. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Sep;29(42):63202–63215. doi: 10.1007/s11356-022-20208-y.
55. Shakibaei M., Kraehe P., Popper B., Shayan P., Goel A., Buhrmann C. Curcumin potentiates antitumor activity of 5-fluorouracil in a 3D alginate tumor microenvironment of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015 Apr 10; 15:250. doi: 10.1186/s12885-015-1291-0.
56. Shakibaei M., Buhrmann C., Kraehe P., Shayan P., Lueders C., Goel A. Curcumin chemosensitizes 5-fluorouracil resistant MMR-deficient human colon cancer cells in high density cultures. *PLoS One*. 2014 Jan 3;9(1): e85397. doi: 10.1371/journal.pone.0085397.
57. Vinod B.S., Antony J., Nair H.H., Puliyappadamba V.T., Saikia M., Narayanan S.S. et al. Mechanistic evaluation of the signaling events regulating curcumin-mediated chemosensitization of breast cancer cells to 5-fluorouracil. *Cell Death Dis*. 2013 Feb 21;4(2): e505. doi: 10.1038/cddis.2013.26.
58. Ham I.H., Wang L., Lee D., Woo J., Kim T.H., Jeong H.Y. et al. Curcumin inhibits the cancer-associated fibroblast-derived chemoresistance of gastric cancer through the suppression of the JAK/STAT3 signaling pathway. *Int J Oncol*. 2022 Jul;61(1):85. doi: 10.3892/ijo.2022.5375.
59. Zheng Z.H., You H.Y., Feng Y.J., Zhang Z.T. LncRNA KCNQ1OT1 is a key factor in the reversal effect of curcumin on cisplatin resistance in the colorectal cancer cells. *Mol Cell Biochem*. 2021 Jul;476(7):2575–2585. doi: 10.1007/s11010-020-03856-x.

60. Huang Y.P., Zhuang I.F., Cheng J., Li Q. Curcumin inhibits Wnt signaling pathway and increases the sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin. *J. Partial. Surg.* 2021; 3:749–753.
61. Ruiz de Porras V., Bystrup S., Martínez-Cardús A., Pluvinet R., Sumoy L., Howells L. et al. Curcumin mediates oxaliplatin-acquired resistance reversion in colorectal cancer cell lines through modulation of CXCL12/Chemokine/NF- κ B signalling pathway. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24675. doi: 10.1038/srep24675.
62. Howells L.M., Sale S., Sriramareddy S.N., Irving G.R., Jones D.J., Ottley C.J. et al. Curcumin ameliorates oxaliplatin-induced chemoresistance in HCT116 colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Cancer.* 2011 Jul 15;129(2):476–86. doi: 10.1002/ijc.25670.
63. Acharyya S., Oskarsson T., Vanharanta S., Malladi S., Kim J., Morris P.G. et al. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell.* 2012 Jul 6;150(1):165–78. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.042.
64. Ning Y., Manegold P.C., Hong Y.K., Zhang W., Pohl A., Lurje G. et al. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int J Cancer.* 2011 May 1;128(9):2038–49. doi: 10.1002/ijc.25562.
65. James M.I., Iwuji C., Irving G., Karmokar A., Higgins J.A., Griffin-Teal N. et al. Curcumin inhibits cancer stem cell phenotypes in ex vivo models of colorectal liver metastases, and is clinically safe and tolerable in combination with FOLFOX chemotherapy. *Cancer Lett.* 2015 Aug 10;364(2):135–41. doi: 10.1016/j.canlet.2015.05.005.
66. Esatbeyoglu T., Huebbe P., Ernst I.M., Chin D., Wagner A.E., Rimbach G. Curcumin – from molecule to biological function. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012 May 29;51(22):5308–32. doi: 10.1002/anie.201107724.
67. Panahi Y., Ahmadi Y., Teymouri M., Johnston T.P., Sahebkar A. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. *J Cell Physiol.* 2018 Jan;233(1):141–152. doi: 10.1002/jcp.25756.
68. Zou J., Zhang S., Li P., Zheng X., Feng D. Supplementation with curcumin inhibits intestinal cholesterol absorption and prevents atherosclerosis in high-fat diet-fed apolipoprotein E knockout mice. *Nutr Res.* 2018 Aug;56:32–40. doi: 10.1016/j.nutres.2018.04.017.
69. Sen C.K., Khanna S., Gordji N., Bagchi D., Bagchi M., Roy S. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 May;957:239–49. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02920.x.
70. Maheswaraiah A., Rao L.J., Naidu K.A. Anti-platelet activity of water dispersible curcuminoids in rat platelets. *Phytother Res.* 2015 Mar;29(3):450–8. doi: 10.1002/ptr.5274.
71. Srivastava K.C., Bordia A., Verma S.K. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1995 Apr;52(4):223–7. doi: 10.1016/0952-3278(95)90040-3.
72. Gilmer J.F., Murphy M.A., Shannon J.A., Breen C.G., Ryder S.A., Clancy J.M. Single oral dose study of two isosorbide-based aspirin prodrugs in the dog. *J Pharm Pharmacol.* 2003 Oct;55(10):1351–7. doi: 10.1211/0022357022007.
73. Kamath S., Blann A.D., Lip G.Y. Platelets and atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2001 Dec;22(24):2233–42. doi: 10.1053/euhj.2001.2612.
74. Kim D.C., Ku S.K., Bae J.S. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep.* 2012 Apr;45(4):221–6. doi: 10.5483/bmbrep.2012.45.4.221.