

УДК 615.322

doi:10.20998/2413-4295.2018.09.32

## ПРИМЕНЕНИЕ НАНОБИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ КУРКУМИНА

Д. М. ПИЛИПЕНКО\*, Д. С. БЕЗРУКАВЫЙ, Ю. М. КРАСНОПОЛЬСКИЙ

кафедра Биотехнологии, биофизики и аналитической химии, НТУ «ХПИ», Харьков, УКРАИНА  
\*email: daria1003@ukr.net

**АННОТАЦИЯ** В обзоре рассмотрены фармакологические аспекты использования природного гидрофобного соединения диферулоилметана – куркумина. Показана возможность применения куркумина для ингибирования канцерогенеза при ряде опухолевых заболеваний, а также в качестве антиоксидантного и противовоспалительного средства. Рассмотрен механизм влияния куркумина на ферментную систему и различные биологические факторы. Установлена высокая фармакологическая активность куркумина как при приеме *per os*, так и при инъекционных способах введения. Приведенные данные подтверждают возможность использования куркумина как в наноземлях, так и в липосомальной форме.

**Ключевые слова:** куркумин; наночастицы; липосомы; эмульсионные препараты; биодоступность; антиоксидант; противоопухолевое средство; противовоспалительное средство.

## APPLICATION OF NANOBIOLOGICAL FORMS OF CURCUMIN

D. M. PYLYPENKO\*, D. S. BEZRUKAVII, YU. M. KRASNOPOLSKY

Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry, NTU "KhPI", Kharkiv, UKRAINE

**ABSTRACT** Pharmacological aspects of application of diferuloylmethane (curcumin) are discussed in the review. Curcumin is a natural hydrophobic compound, derived from the rhizome of *Curcuma longa*. Multiple studies over the past decade have indicated the safety and efficacy of this compound. Therapeutic potential of curcumin for inhibition of tumorgrowth and angiogenesis in a number of tumor diseases, such as hepatic cancer, lung cancer, colorectal cancer, osteosarcoma, melanoma and other types of cancer is demonstrated. Antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumin are also shown by laboratory and clinical studies in gastrointestinal tract diseases, brain inflammatory diseases, cardiovascular disease, diabetes, autoimmune diseases. Mechanisms of the influence of curcumin on the enzyme system and various biological factors are discussed.

One of the major problems with curcumin is perceived to be the bioavailability. Nowadays it is possible to enhance bioavailability of curcumin by its encapsulated in nanobiotechnological delivery systems. The efficacy of nanoparticle-encapsulated curcumin is demonstrated by lipid nanoemulsions, solid lipid nanoparticles, liposome and polymeric nanoparticles. The applying of nanoparticles allows for the development of injectable preparations of hydrophobic curcumin. The beneficial pharmacological effect of curcumin was given by oral, intraperitoneal and intravenous administration. Moreover effective dose of nanoparticle-encapsulated curcumin is reduced compared to curcumin in free form.

These data confirm the possibility of using curcumin in nanoemulsion and liposomal form.

**Keywords:** curcumin; nanoparticles; liposomes; emulsified preparations; bioavailability; antioxidant; antitumor agent; anti-inflammatory agent.

## Введение

Десятки компаний по всему миру ведут работы, направленные на получение терапевтических нано-эмульсионных препаратов. Наиболее интенсивно развивается направление по созданию этих препаратов на основе гидрофобных соединений, введение которых в наночастицы (NP) позволяет применять их не только *per os*, но и инъекционно. Одним из таких соединений является природное антиоксидантное соединение – куркумин (Cur). В последние годы к нему проявлен повышенный интерес, так как Cur демонстрирует лечебные свойства: антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые, снижает уровень холестерина в крови и др. [1-3].

## Свойства и строение куркумина

Cur (диферулоилметан) – природное соединение ярко желтого цвета, экстрагированное из корне-

вища растения *Curcuma longa*, которое произрастает в Юго-Восточной Азии. Существует три основных типа куркуминоидов: 1,7-бис-4-гидрокси-3-метоксифенил-гепта-1,6-диен-3,5-дион (Cur I, ~ 77%), 1,4-гидрокси-3-метоксифенил-7,4-гидезоксифенил-гепта-1,6-диен-3,5-дион (Cur II, ~ 17%) и 1,7-бис-4-гидезоксифенил-гепта-1,6-диена-3,5-дион (Cur III, ~ 3%) (рис. 1).

Наиболее активно используется Cur I, легко проникающий в клеточную мембрану за счет своей гидрофобности. Cur I представлен молекулярной формулой C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>, с М.м. 368,37 и температурой плавления 183 °С. Cur термостабилен (выдерживает до 250 °С), но весьма чувствителен к свету. При значении pH>5 Cur I нестабилен в растворе и скорость его разложения значительно ускоряется с увеличением значения pH раствора. Основным продуктом разложения Cur является транс-6-(4'-гидрокси-3'-метоксифенил)-2,4-диоксо-5-гексенал, а ванилин (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) и феруловая кислота (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) представлены в незначительных количествах [2].

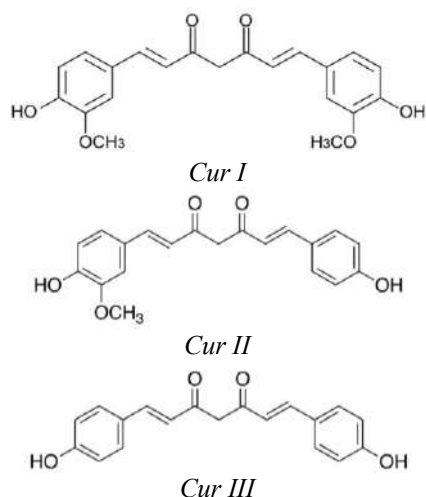


Рисунок 1. – Структура молекул куркуминоидов.

### Фармакологическое действие куркумина при различных патологических состояниях (введение *per os*)

Учитывая липофильность Cur (растворение в воде  $\leq 0,125$  мг/л), его первоначальные исследования проведены при введении *per os*. Cur обладает широкой фармакологической активностью: спазмолитической, противовоспалительной, антиканцерогенной, ранозаживляющей, антибактериальной, антикоагулянтной. Cur принимает участие в регуляции множества молекулярных механизмов, участвующих в процессе канцерогенеза: стимуляция апоптоза, ингибирование факторов роста раковых клеток и провоспалительных цитокинов, связывание активных форм кислорода и уменьшение воспаленного микроокружения опухоли [4]. Установлено, что Cur эффективно ингибирует активность NF- $\kappa$ B и связанные с NF- $\kappa$ B пути для индукции клеточного апоптоза. NF- $\kappa$ B играет очень важную роль в установлении связи между воспалением и раком.

Кроме того, Cur не токсичен и хорошо переносится даже при очень высоких дозах. Изучение безопасности Cur [5] показало, что прием Cur в дозе 8 г/сут. в течение 3 месяцев не вызывает какого-либо токсического эффекта на организм человека. В данном исследовании принимали участие пациенты с раком мочевого пузыря, внутриутробным новообразованием матки (CIN), болезнью Боуэна (кожа), кишечной метаплазией желудка, оральной лейкоплакией. Cur принимали *per os* в течение 3 месяцев. Биопсию участков поражения проводили непосредственно до и через 3 месяца после начала приема Cur. Начальная доза составляла 500 мг/сут. При отсутствии токсичности дозу увеличивали до 1, 2, 4, 8 и 12 г/сут. Количества выше 8 г/сут были неприемлемы для пациентов. Концентрацию Cur в сыворотке и моче определи ВЭЖХ. Концентрация Cur в сыворотке достигала максимума через 1-2 часа после *per os* приема Cur и постепенно снижалась в течение 12 часов. Средние пиковые концентрации в сыворотке

после приема 4, 6 и 8 г Cur составляли  $0,51 \pm 0,11$  мкМ,  $0,63 \pm 0,06$  мкМ и  $1,77 \pm 0,187$  мкМ соответственно. В моче Cur не обнаружен. Полученные результаты свидетельствуют о биологическом эффекте Cur в химиопрофилактике рака. 1 из 4 пациентов с CIN и у 1 из 7 пациентов с оральной лейкоплакией обнаружено развитие злокачественной опухоли, несмотря на прием Cur. Напротив, гистологическое улучшение предраковых поражений наблюдалось у 1 из 2 пациентов с недавно резорбированным раком мочевого пузыря, у 2 из 7 пациентов с лейкоплакией у новорожденных, у 1 из 6 пациентов с кишечной метаплазией желудка, у 1 из 4 пациентов с CIN и 2 из 6 пациентов с болезнью Боуэна.

При изучении противоопухолевой активности установлено, что наибольшей эффективностью обладал Cur при поражении клеток кишечника, груди, кожи и рака желудка. Cur индуцирует апоптоз раковых клеток путем регулирования различных сигнальных путей и остановки цикла развития опухолевых клеток. Авторы рассматривают вопрос синергизма комбинированной терапии Cur с химиотерапией [6].

Кроме исследований противоопухолевой активности Cur, накоплен обширный материал по его фармакологической активности при других заболеваниях. При введении *per os* обнаруживались терапевтические эффекты Cur у больных диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и аутоиммунными нарушениями. Установлено, что Cur эффективен против ряда воспалительных заболеваний, включая панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, колит, гастрит, артрит и аллергические заболевания. Применение Cur продемонстрировало эффективность при ряде патологических состояний: на модели воспаленного сухожилия (тендинита). Показано, что Cur способен снижать активность интерлейкиновых ключевых медиаторов воспаления. Это соединение не вызывает столь сильных нежелательных реакций организма как нестероидные противовоспалительные препараты или инъекции стероидов. Показана эффективность Cur как антидепрессанта на животных и 60 пациентах [7]. Cur приводит к сокращению симптомов при лечении остеоартрита и ревматоидного артрита [8].

Использование Cur помогает предотвратить диабет, увеличивая чувствительность к инсулину. Авторы установили, что Cur более эффективен чем метформин [9]. По данным авторов снижение уровня глюкозы в крови в 400 раз выше по сравнению с эффективностью метформина. Куркуминоиды увеличивают фосфорилирование АМФ-активируемой протеинкиназы и её субстрата ацетил-СоА карбоксилазы в клетках гепатомы человека и гепатомы крыс.

Авторами показан гипогликемический эффект порошка корневища куркумы при добавлении в корм на модели аллоксан-индуцированного сахарного диабета у крыс в результате частичной регенерации  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, уменьшения структурных повреждений клеток и межклеточного

вещества, улучшения кровоснабжения, стимуляции секреции инсулина и С-пептида, активации гликогена в печени, нормализации липидного обмена, а также снижения интенсивности всасывания углеводов в пищеварительном тракте [10]. При этом, прием порошка куркумы оказывает незначительное влияние на распределение макро- и микроэлементов в органах и тканях крыс как в норме, так и при сахарном диабете, что может свидетельствовать об отсутствии существенного влияния биоэлементов, входящих в состав растения, на гипогликемический эффект препарата [11].

В работе [12] показана клиническая эффективность Cur в качестве гепатопротектора при безалкогольной жировой болезни печени. Авторы показали, что при приеме *per os* дисперсионного препарата Cur в дозе, эквивалентной 70 мг Cur в течение 8 недель происходило значительное снижение содержания жира в печени (78,9 % против 27,5 % улучшения в группе плацебо), уменьшение индекса массы тела и содержания общего холестерина сыворотки, холестерина липопротеинов низкой плотности, аспартат-аминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), триглицеридов, глюкозы и гликозилированного гемоглобина по сравнению с группой плацебо.

Изучение гепатопротекторной активности Cur на крысах с моделью повреждения печени, вызванном введением CCl<sub>4</sub>, показало что применение Cur *per os* в дозах 200 и 400 мг/кг снижает активность AST, ALT и щелочной фосфатазы, улучшает гистологическую структуру печени животных, уменьшает окислительный стресс и подавляет воспаление путем снижения уровней воспалительных цитокинов. Кроме того, Cur ингибирует активацию липоцитов печени [13].

Весьма перспективным направлением использования Cur является лечение болезни Паркинсона, Альцгеймера и инсульта. Показано, что Cur может частично предотвратить появление новых бляшек и значительно уменьшить существующие отложения амилоида. Кроме того, измененная морфология нейритов, возникающая в результате продуцирования β-амилоида, может быть, по крайней мере, частично восстановлена при введении Cur [14].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовало 40 пациентов от 50 до 90 лет, у которых были жалобы на слабую память. Участникам было случайным образом назначено применение либо плацебо, либо 90 мг Cur два раза в день в течение 18 месяцев. У больных принимавших Cur, значительно улучшилась память и внимание, в отличии от пациентов, принимающих плацебо В тестах памяти люди, принимающие Cur, улучшили свои показатели на 28 % за 18 месяцев. У принимавших Cur, также наблюдались улучшения в настроении, а результаты их мозгового сканирования показали значительное уменьшение амилоидных образований, по сравнению с принимавшими плацебо. Авторы пришли к выводу о том, что Cur улучшает память и настроение [15].

Показано, что лекарственный препарат созданный на основе Cur позволит больным с инсультом быстрее восстановить здоровье, что подтверждено американскими учеными после успешного завершения экспериментов на лабораторных животных, у которых препарат уменьшал последствия паралича и улучшал моторику [16]. В ряде экспериментов продемонстрировано, что Cur оказывается эффективным для предотвращения болезни Паркинсона. Первым шагом к возникновению этой изнурительной болезни, является слияние α-синуклеина (α-syn). α-syn – белок, состоящий из 140 аминокислот, обнаруживаемый в головном мозге. Он не имеет четкой вторичной структуры, и возможно участвует во взаимодействиях между различными белками, хотя точные его функции неизвестны. Предполагают, что образование телец Леви связано с патологической агрегацией α-syn, обусловленной нарушениями его метаболической деградации в клетке, расстройством аксонального транспорта. Тельца Леви обнаружены при болезнях Паркинсона и Альцгеймера. Cur может помочь предотвратить слияние белка - прочно связывая с α-syn и ускоряя его движение [17, 18]. Авторы, учитывая низкую биодоступность Cur при приеме *per os* и невозможность его проникновения в мозг через систему ГЭБ, говорят о возможности создания инъекционного препарата Cur и неэффективности приема таблеток.

Пероральный путь введения требует значительного количества препарата, что связано с его гидрофобностью и крайне низкой биодоступностью. Исследована фармакокинетика Cur при введении мышам *per os* и в виде инъекции внутривенно (в/вр). Установлено, что содержание Cur у мышей при введении *per os* в дозе 50 мг/кг было ниже предела обнаружения в плазме, печени и головном мозге через 30 мин, в то время инъекционное введение инъекционно в дозе 100 мг/кг приводило к появлению Cur в этих тканях в дозе 4-5 мг/г [19]. Так, биодоступность Cur при введении *per os* составляла всего 4,13 %, в то время как при в/вр введении – 35,07 % [20]. С учетом массы тела человеку необходимо вводить в день не менее 15 г субстанции. По мнению авторов перспективнее применение липосомальной (Ls) формы Cur, введенной *per os* в количестве 1,2 г на человека.

#### Фармакологическое исследование куркумина в наноформе

Cur в свободной форме плохо абсорбируется и быстро метаболизируется в желудочно-кишечном тракте и поэтому может быть ограничена его клиническая эффективность. Доставка лекарств при включении в состав НР представляет собой эффективный подход к улучшению фармакокинетических свойств, растворимости и стабильности, а, следовательно, повышению биодоступности лекарственных

средств. Этот подход с успехом используется для Cur в доклинических исследованиях. Композиция Cur путем инкапсулирования в мицеллы, Ls, полимерные NP, NP на основе липидов и гидрогели делает препарат водорастворимым [4].

Для улучшения пероральной биодоступности авторами предложены составы препаратов Cur, изучены их безопасность, а также потенциальные различия в поведении [21]. Исследование проводили на здоровых людях (13 женщин и 10 мужчин), которым *per os* вводили 500 мг/сут. Cur в виде трех препаратов: исходного порошка, тонкоизмельченного порошка и жидких мицеллярных эмульсий. Анализ крови и мочи в течение 24 часов с целью количественного определения куркуминоидов и также параметров безопасности показал, что наиболее эффективно усваивался мицеллярный Cur. Изменений параметров безопасности не обнаружено.

Применение Cur для лечения ЖКТ ограничивается быстрой деградацией Cur при физиологических pH. Авторы предложили гранулы на основе N-триметилхитозана и альгината натрия, содержащие Cur, для контролируемой доставки лекарственного средства. Исследования высвобождения Cur *in vitro* в растворе, моделирующем кишечную (SIF) и желудочную жидкости (SGF), показали что в течение 24 часов около 100 % Cur было выделено в SIF и только около 30 % в SGF за тот же период [22].

Для повышения биодоступности Cur при введении *per os* предложены капсулы, содержащие нанокристаллы Cur, полученные путем гомогенизации под высоким давлением. Наносуспезию Cur стабилизировали поливиниловым спиртом и додецилсульфатом натрия. Нанокристаллы быстрее высвобождались из капсул по сравнению с капсулами микрокристаллов. Благодаря увеличению площади поверхности при pH 1,2 и 6,8 наблюдалось 50 % и 95 % растворение нанокристаллов из твердых лекарственных форм соответственно, при 10 % и 45 % растворения микрокристаллов при аналогичных значениях pH [23].

Инкапсуляция Cur в Ls позволяет получить стабильную эмульсионную форму. В работе [24] нами получены Ls-Cur методом липидной пленки в качестве липидной основы использовали фосфатидилхолины (PC), выделенные из фосфолипидов сои (SPC), подсолнечника (SFPC) и яичного желтка (EPC). Наиболее стабильная эмульсия с размером частиц 250 нм была получена из SFPC. В работе [25] изучены методы получения Ls-Cur замораживания-оттаивания и ультразвуковой обработки на основе фосфолипидов SPC, EPC и SFPC, холестерина (Chol) и полиэтиленгликоля. Полученная форма Ls-Cur со средними размерами частиц 100-120 нм стабильна в течение 2 месяцев при 4 °C и обеспечивает степень включения Cur более 80 %.

Для улучшения растворимости и стабильности Cur при физиологическом pH получены Ls-Cur на основе SPC, Chol и D- $\alpha$ -токоферола, ПЭГ 1000 сукци-

ната, покрытые N-триметилхитозанхлоридом. Полученные NP продемонстрировали повышенную биодоступность *in vitro* и *in vivo* по сравнению с Cur, инкапсулированным Ls без покрытия и суспензией Cur [26].

В работе [27] для повышения биодоступности Cur инкапсулировали в Ls (на основе фосфатидилэтаноламина, Chol, диглицерофосфата) и полимерные NP (полилактид-ко-гликолид – PLGA). Полученные Ls имели средний размер 140±60 нм и степень инкапсуляции 84±3 %, а NP – 35±39 % и 72±5 %. Исследование гепатопротекторной активности Ls-Cur (в/в) и PLGA-Cur (*per os*) проводили на модели ожирения печени у крыс, вызванном введением четыреххлористого углерода. По мнению авторов инкапсуляция Cur как в Ls, так и полимерные NP способствовала повышению его биодоступности и эффективности относительно уменьшения активных форм кислорода, нормализации концентрации клеточных антиоксидантных ферментов, предотвращения повреждения митохондрий и апоптоза клеток печени и предотвращения гиперэкспрессии i-NOS. При этом, гепатопротекторная активность PLGA-Cur выражена сильнее, чем Ls-Cur, благодаря меньшему размеру частиц.

Роль Cur, как проапоптического соединения для лечения рака, является областью растущего интереса. Преимуществами Cur в качестве противоракового агента являются его низкая цитотоксичность и экономическая доступность. [4] Однако *in vivo* активность Cur ограничена из-за плохой растворимости и низкой биодоступности.

В настоящее время Ls хорошо зарекомендовали себя в противоопухолевой терапии [28] при использовании цитостатических агентов. Ls улучшают фармакокинетические свойства и терапевтическую ценность лекарственных препаратов. Cur, учитывая его липофильные свойства, возможно включать в различные NP, включая Ls. Анализируя данные литературы видна возможность использования Ls-Cur для лечения рака: легких, шейки матки, простаты, молочной железы, остеосаркомы, печени и др.

Ls обеспечивают тип эффективной системы доставки лекарств на основе Cur. Ls могут усиливать противоопухолевую и фармакологическую активность Cur путем улучшения фармакокинетики и фармакодинамики и уменьшить дозировку, необходимую для нацеливания на опухоль. В частности, Cur включали в Ls с различными носителями, такими витамин А, фолиевая кислота, гиалуроновая кислота,  $\beta$ -циклодекстрин, диоксид кремния и конъюгаты ПЭГ. Кроме того, комбинация лекарств, инкапсулированная в Ls, может также сенсibilизировать раковые клетки. Таким образом, сочетание Cur и Ls может быть идеальной стратегией в клинической практике для лечения рака. При постоянном развитии технологической платформы получения Ls, Ls-Cur будут более оптимизированы, что позволит расширить клиническое применение Cur [2, 29-34].

Показана более высокая противоопухолевая активность катионных Ls с Cur по сравнению со свободной формой Cur. Установлено влияние Cur на иммунную систему, в частности, на повышения синтеза цитокинов [35, 2]. Авторы продемонстрировали ингибирование роста опухолевых клеток и влияние на апоптоз.

Рядом авторов проведено изучение противоопухолевой активности Ls-Cur на модели мышинной линии лейкоза Льюиса IL/2. Приведен метод получения Ls-Cur путем инъекции этанолом. Показано *in vitro*, что Ls-Cur ингибирует пролиферацию клеток IL/2 и индуцируют апоптоз и остановку клеточного цикла. Исследование противоопухолевого и ангиогенного эффектов на модели рака легкого у мышей показали, что системное введение Ls-Cur *in vivo* приводит к ингибированию роста опухоли и уменьшению ангиогенеза [36].

С целью изучения Cur при химиотерапии рака была получена наноэмульсия Cur на основе соевого масла, EPC, Твин 80 и куркумина. Наноэмульсия, полученная методом липидной пленки с последующей обработкой ультразвуком, была стабильна в течение 60 дней при 4 °С, характеризовалась размером частиц 47-56 % и степенью инкапсуляции Cur 90 %. Обработка культур клеток меланомы и лейкемии мышей наноэмульсией Cur показала ингибирование роста опухолевых клеток [37].

В работе [38] показана возможность доставки Cur с помощью твердых липидных NP (SLN) для лечения рака легких. Препарат синтезировали зольгель методом. SLN-Cur с размером в диапазоне от 20 до 80 % на клетках легочной аденокарциномы A549 показали увеличение биодоступности в 20 раз, относительно свободного Cur. Более того, SLN-Cur усиливали ингибирование роста клеток опухоли с 19,5 % до 69,3 %. Анализ проточной цитометрии и иммуноокрашивание подтвердили, что эффект торможения в основном был связан с апоптозом, а не некрозом.

Изучена наносуспензия (NS) для внутривенного (в/в) введения Cur. Cur-NS на основе SPC получена гомогенизацией высокого давления со средним диаметром NP - 250 нм. Лиофилизированная NS оставалась стабильной в течение 3 месяцев при 4 °С. Cur-NS продемонстрировала значительное повышение растворимости (более 600 раз) и скорости растворения (более чем в 10 раз) по сравнению со свободным Cur. На линиях клеток Hela (раковые клетки шейки матки человека) и MCF-7 (клетки аденокарциномы молочной железы) продемонстрировано повышение цитотоксичности для Cur-NS по сравнению с раствором Cur. При этом включение Cur в NS обеспечивает уменьшение местного раздражения и риска флебита, а также более низкий уровень гемолиза эритроцитов (примерно в 3 раза ниже свободного Cur) [39].

Ls-Cur демонстрировал ингибирующее действие на клетки рака молочной железы MCF-7.

Как известно, Cur способен вызвать апоптоз. Ls увеличивают биодоступность Cur, что способствует усилению его влияния на пролиферацию клеток. В другом исследовании Ls-комплекс 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрин-Cur показал перспективный противораковый потенциал как *in vitro*, так и *in vivo* против линии клеток MCF-7. Кроме того, исследование показало, что Ls-Cur не имели побочных эффектов даже при максимальной концентрации 28 мг/мл. Более того, Cur в комбинации с паклитакселом (PTX), которые были инкапсулированы в Ls, значительно ингибировали рост клеток MCF-7 по сравнению с Cur или PTX. Было продемонстрировано, что Ls могут эффективно доставлять как Cur, так и PTX в опухолевые клетки [40].

Применение комплекса Ls-Cur с  $\gamma$ -циклодекстрином позволило повысить противоопухолевую активность при остеосаркоме [41]. Авторами показано, что линия клеток остеосаркомы (KHOS) является высокочувствительной к Ls форме Cur, причем IC50 составляет 6,4±0,7 мг/мл. Цитотоксические эффекты Ls были в три-четыре раза выше, чем свободный Cur (22,8±1,9 мг/мл). Данные показали, что Ls композиция способствовала поглощению Cur в клетках KHOS и была более эффективной, чем свободный Cur. В работе [42], также посвященной лечению остеосаркомы, были получены Ls с включенными в них церамидами и Cur. Комбинирование в Ls препарате церамидов и Cur представляет интерес для химиотерапии опухолей, поскольку церамиды играют особую роль в дифференцировке клеток, остановке клеточного цикла, апоптозе, ингибировании роста и старении, а Cur также демонстрирует высокую противоопухолевую активность против всех стадий рака из-за его действия на NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , VEGF, циклооксигеназу, MMP и многие другие молекулы сигнальной трансдукции. Исследования на культуре клеток остеосаркомы трех препаратов: Ls-Cur, Ls-церамиды и Ls-Cur-церамиды, показали, что по сравнению с Ls-Cur цитотоксический эффект улучшался в 1,5 раза с помощью Ls-Cur-церамид. При этом Ls-Cur-церамид оказались менее токсичными. Таким образом, Ls-Cur-церамид усиливают цитотоксический эффект и подтверждают потенциал комбинированной лекарственной терапии.

Авторы инкапсулировали в Ls Cur и ресвератрол и изучали их химиопревентивный эффект относительно рака предстательной железы у самцов мышей B6C3F1/J. Ls значительно повышали уровень Cur в тканях сыворотки и простаты. Исследование *in vitro* показало, что Cur и ресвератрол эффективно ингибирует рост клеток и индуцирует апоптоз. Исследования *in vivo* показали, что Ls значительно уменьшают рост аденокарциномы предстательной железы. В продолжении этих работ фирма NatriStart (Канада) в феврале 2017 года сообщила о создании первого Ls продукта, содержащего комплекс ресвератрола и Cur [43].

В работе [44] продемонстрирована эффективность Ls-Cur для лечения рака предстательной железы. Ls размером 100-150 % были получены на основе фосфолипидов: димиристоилфосфатидилхолина (DMPC), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), EPC, Chol и Cur в соотношении 9:1:1, покрытые антителами к простатическому специфическому мембранному антигену. Изучение антипролиферативной активности на двух клеточных линиях рака простаты человека (LNCaP и C42B) показало, что наиболее эффективны Ls на основе DMPC – ингибирование пролиферации >70 % в течение 24-48 часов при 37 °C. При этом эффективная доза Cur в Ls (5-10 мкМ), что в 10 раз ниже по сравнению со свободным (> 50 мкМ).

Синтезированы NP, содержащие Cur, на основе сополимера галактозилированного хитозан-поликапролактона (Gal-CH-PCL). Полученные NP с эффективностью инкапсуляции Cur >70 % и размерами 100-250 %, позволяли повысить биодоступность Cur в клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) по сравнению со свободным Cur. При эквивалентной дозе Cur около 20 мг/мл, которая является относительно безопасной для нормальных клеток печени человека, результаты показали, что некоторые NP показали более чем 6-кратное увеличение способности индуцировать апоптоз и некроз клеток HepG2 в течение 72 часов по сравнению со свободным Cur [45].

Интерес представляет работа, авторы которой провели доклиническое изучение LS-Cur при колоректальном раке. При этом проведено сравнение LS-Cur с оксалиплатином (Ox) при стандартной химиотерапии этого заболевания. Обработка *in vitro* LS-Cur индуцировала дозозависимое ингибирование роста и апоптоз в двух клеточных линиях рака толстой кишки человека (клетки линий Lovo и Colo205). Обнаружен синергизм между LS-Cur и Ox при соотношении 4:1 в клетках Lovo и Colo205. *In vivo* наблюдалось эффективное ингибирование роста опухоли в ксеногенатах Lovo и Colo205, а ингибирование роста LS-Cur было большим при сравнении с Ox в клетках Colo 205. Гистохимические исследования показали, что при обработке опухолей животных LS-Cur антиангиогенный эффект проявлялся в ослаблении эндотелиального маркера CD31, фактора роста эндотелия сосудов и экспрессию интерлейкина-8. Авторами показано, что LS-Cur обладает сопоставимыми или более высокими относительно Ox эффектами ингибирования роста и стимуляции апоптоза как *in vitro*, так и *in vivo* при колоректальном раке. Авторы проводят работы по разработке лекарственного препарата LS-Cur [46].

Ls-Cur ингибировал рост клеток меланомы, рака поджелудочной железы и рака молочной железы [47, 48]. Проведено изучение противоопухолевого эффекта Ls-Cur на человеческих клетках рака поджелудочной железы MiaPaCa как *in vitro*, так и в исследованиях ксенотрансплантата на мышах.

Установлено, что ингибирующая пролиферация LS-Cur на модели *in vitro* (IC50) составляла 17,5 мкМ. В опухолях ксенотрансплантата у мышей LS-Cur при дозе 20 мг/кг в/бр по 3 раза в неделю (в течение 4 недель) вызывал подавление роста опухоли на 42 % по сравнению с контрольными животными (отсутствие введения LS-Cur). При этом наблюдался высокий антиангиогенный эффект, что сопровождалось уменьшением количества кровеносных сосудов и снижением экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и белков анексина A2, определяемых иммуногистохимическими исследованиями в обработанных LS-Cur опухолях [49].

Эффективность LS-Cur по сравнению со свободным Cur показана при изучении роста ксенотрансплантатов карциномы поджелудочной железы на моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. LS-Cur проявлял антиангиогенный эффект и снижал эффективность роста клеток опухоли в большей степени, чем свободный Cur [50].

В работе [51] использована пептидная вакцина и конъюгат Cur с ПЭГ для лечения меланомы. Введение конъюгата проводили в/в. Продемонстрирован противоопухолевый эффект комбинированной терапии. Указанная иммунотерапия сопровождалась увеличением синтеза интерферона- $\gamma$  и интерлейкинов.

В Университете Джонса Хопкинса (США) созданы полимерные NP, способные преодолевать выработанную злокачественными опухолями устойчивость к традиционному противораковому препарату доксорубину (Dox). Помимо Dox, NP содержат Cur. Кроме того, использование новых NP позволяет защитить сердечную мышцу от возникновения повреждений, вызванных токсическим действием самого Dox и ограничивающих возможности химиотерапии антибиотиком, даже, если устойчивость к Dox не возникла. На крысах было показано значительное снижение токсичности Dox с Cur в NP. Полимерные NP, содержащие Cur, являются весьма перспективными лекарственными препаратами для химиотерапии [52].

Включение Cur в NP также позволяет повысить эффективность лечения заболеваний мозга [53]. Авторы утверждают, что уровень Cur в плазме и мозге при его растворении в PC, оливковом масле или стеариновой кислоте увеличивается по сравнению с введением порошка Cur. Так, применение *per os* Cur в составе липидного препарата приводило к 11-кратному увеличению уровня Cur в плазме и 4-кратному увеличению уровня в головном мозге по сравнению с равными дозами свободного Cur. Доза Cur 5 мг приводила к увеличению содержания Cur в мозге до  $2,15 \pm 0,744$  мкМ через 3 часа,  $5,77 \pm 1,22$  мкМ через 2 недели приема, что превышает диапазон EC50 (1-2 мкМ) для ингибирования i-NOS, IL-1 $\beta$ , PGE2, и изопростаны. По мнению авторов прием *per os* может обеспечить необходимую концентрацию Cur в целевой ткани.

В работе [54] предложен неинвазивный подход для лечения заболеваний, связанных с воспалением мозга. Экзосомы, содержащие Cur (Exo-Cur), вводили интраназально для доставки в клетки микроглии. Инкапсуляция Cur приводит к значительному повышению его растворимости, стабильности и биодоступности. Результаты, полученные на модели индуцированного липополисахаридом воспаления головного мозга, показали, что у мышей, получавших интраназально Exo-Cur, наблюдали значительное уменьшение количества воспалительных микроглиальных клеток, посредством индукции апоптоза популяции CD45.2+ IL-1 $\beta$ +. А на модели экспериментального аутоиммунного энцефалита экспрессия IL-1 $\beta$  в микроглиальных клетках CD45.2 значительно снижалась у экспериментальных мышей по сравнению с контрольными группами. Таким образом, интраназальное введение Exo-Cur приводило к быстрой доставке препарата в мозг, который избирательно поглощался микроглиальными клетками, а затем индуцировал апоптоз.

В работе животным с интрагипокампальным введением A $\beta$ 42-Human назально вводили Ls-Cur, полученный на основе PC и Chol. В результате терапии Ls-Cur установлено угнетение активности цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6 and IL-10), ангиотензин-превращающего фермента в отделах головного мозга (лобно-фронтальная кора и гиппокамп) и сыворотке крови и восстановление мнестических свойств и памяти (условная реакция избегания) у крыс с болезнью Альцгеймера [55].

В работе [56] продемонстрировали, что инкапсуляция Cur в SLN эффективно в отношении поведенческих нарушений на модели болезни Альцгеймера у мышей, индуцированной AlCl $_3$ . Оральный прием Cur-SLN в дозе 50 мг/кг показал 97 % восстановление мембранных липидов и 73 % нормализации уровня ацетилхолинэстеразы по отношению к контрольной группе. При этом прием свободного Cur показал восстановление 15 % и 22 %, соответственно. Гистопатология разрезов мозга групп, обработанных C-SLN, также показала значительное улучшение.

С помощью наноматериалов возможно повысить антибактериальные свойства Cur. В работе [57] получили антибактериальные гидрогели на основе акриламида и бычьего сывороточного альбумина, содержащие Cur и NP-Ag $^+$  для применения в качестве противомикробного средства для обработки ран и ожогов. Ингибирование роста *E.coli* показали Cur -содержащий гидрогель, гидрогель, содержащий NP-Ag $^+$ , однако наибольший антибактериальный эффект проявил гидрогель, содержащий оба компонента.

Антибактериальные полиакрилонитрильные пленки, содержащие Cur, проявили антибактериальную активность *in vitro* против грамположительных штаммов (*Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*) при ступенчатом высвобождении Cur в течении 24 часов. Было установлено, что пленка сохраняет антибактериальную активность более 30

дней. При этом анализ цитотоксичности на линии клеток эмбрионов мыши NIH/3T3 показал 100 % выживаемость в течение 48 часов после инкубации в среде, содержащей 0, 12,5, 25, 50, 100, 200 мг/мл Cur. Морфология клеток остается неизменной, изменения размера или внешнего вида клеточных компонентов или нарушения их конфигурации также не наблюдалось [58].

В настоящее время появляются коммерческие препараты Cur представленные Ls формой для приема *per os*, например, Acti Novo "Liposomal Curcumin", содержащий SFPC. В состав продукта входит этанол в количестве 10-15 %, наличие которого снижает размеры NP более, чем на 10 %. Препарат выпускается в стеклянных флаконах по 100 мл. Ежедневный прием – 10 мл. Во флаконе 1300 мг куркуминоидов, жиров около 13,3 г., из них насыщенных 1,1 г. Фосфолипидов производства «SUNFLW- PlantaCorp» не менее 97 %, Фосфора 3,3 %, Перекисное число 5, бактерий не более 2000 ед./г, грибов и дрожжей не более 100 ед./г, Cur производства «PlantaCorp». Германия. Также выпускается Ls форма Cur для приема *per os* «LipoLife». Препарат содержит в 100 мл: PC 400-500 мг, Cur – 170 мг, витамин E, калия сорбат. Перед приемом разводят водой или соком.

### Заключение

Анализируя приведенные данные можно говорить о высокой и разносторонней активности Cur, обладающего противоопухолевым, противовоспалительным, антиоксидантным, ранозаживляющим, спазмолитическим, антикоагулянтным, антибактериальным действием. Исследователями установлено, что Cur ингибирует инициацию, прогрессирование, метастазирование опухолевых клеток. При этом, Cur безопасен и хорошо переносится в высоких дозах. Установлено, что терапевтические свойства Cur связаны с ферментами, такими как COX 2, AMPK, MMPs, NADPH и LOX, транскрипционными факторами, такими как NF- $\kappa$ B, AP-1,  $\beta$ -катенин и STAT-3 и протеинкиназы и факторы роста, такими как MAPK, AKT, JAK, VEGF, ERK, PKA и Bcl-2. Однако его низкая растворимость и биодоступность, достаточно быстрый метаболизм ограничивают его применение в клинике. Для улучшения биодоступности целесообразно использовать наноформы лекарственного препарата. Применение NP в качестве носителя (SLN, полимерные NP, наногели, Ls) обеспечивает доставку Cur в клетки-мишени. Исходя из представленных в литературе данных, по нашему мнению, наиболее перспективным является использование Ls [28].

### Список литературы

1. Shimatsu, A. Clinical application of "curcumin", a multi-functional substance / Shimatsu A., Kakeya H., Imaizumi A., Morimoto T. [et al.] // *Anti-Aging Medicine*. – 2012. – V. 9, № 1, – P. 43–51.

2. **Feng, T. W.** Liposomal Curcumin and its application in cancer / **T. W. Feng, R. J. Lee, L. Zhao** // *International Journal of Nanomedicine*. – 2017. – V. 12. – P. 6027–6044.
3. **Rahimi, H. R.** Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations / **H. R. Rahimi, R. Nedaeinia, A. S. Shamloo** [et al.] // *Avicenna Journal of Phytomedicine*. – 2016. – V. 6. № 4. – P. 383–398.
4. **Park, W.** New perspectives of curcumin in cancer prevention / **W. Park, A. R. Amin, Z. G. Chen, D. M. Shin** // *Cancer Prevention Research*. – 2013. – V. 6. – P. 387–400.
5. **Cheng, A. L.** Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions / **A. L. Cheng, C. H. Hsu, J. K. Lin** [et al.] // *Anticancer Research*. – 2001. – V. 21, № 4. – P. 2895–2890.
6. **Deng, Y.** Molecular mechanisms of anti-metastatic activity of curcumin / **Y. Deng, E. Verron, R. Rohanizadeh** // *Anticancer Research*. – 2016. – V. 36. № 11. – P. 5639–5647.
7. **Sunmukhai, J.** Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. **J. Sunmukhai, V. Satoda, J. Triverdi** [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2014. – V. 28, № 4. – P. 579–585.
8. **Chin, K. Y.** The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis / **K. Y. Chin** // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2016. – V. 20, № 10. – P. 3029–3042.
9. **Kim, T.** Curcumin activates AMPK and suppression in hepatoma cells / **T. Kim, J. Davis, A. J. Zhang** [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2009. – V. 388, № 2. – P. 377–382.
10. **Айзман, Р. И.** Использование нелекарственных препаратов для коррекции углеводного и водно-минерального баланса при его нарушениях / **Р. И. Айзман, Г. А. Корошенко, А. Д. Герасёв, А. П. Гайдарова** – Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2014. – 90 с.
11. **Гайдарова, А. П.** Распределение биоэлементов в некоторых органах и тканях крыс линии wistar в норме и при сахарном диабете / **А. П. Гайдарова, Г. А. Корошенко, А. В. Аношин, Р. И. Айзман** // *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. – 2015. – Т. 6. – P. 184–198.
12. **Rahmani, S.** Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial / **S. Rahmani, S. Asgary, G. Askari** [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2016. – V. 30, № 9. – P. 1540–8.
13. **Fu, Yu.** Curcumin protects the rat liver from CCl<sub>4</sub>-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation / **Yu. Fu, S. Zheng, J. Lin** [et al.] // *Molecular Pharmacology*. – 2008. – V. 73, № 2. – P. 399–409.
14. **Garcia-Alloza, M.** Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model / **M. Garcia-Alloza, L. Borrelli, A. Rozkalne** [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2007. – T. 102, № 4. – P. 1095–1104.
15. **Small, G. W.** Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial / **G. W. Small, P. Siddarth, L. Zhaoping** [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2017. – doi: 10.1016/j.jagp.2017.10.010.
16. **Liu, Z.** Curcumin Protects against Ischemic Stroke by Titrating Microglia/Macrophage Polarization. / **Z. Liu, Y. Ran, S. Huang** [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2017. – doi:10.3389/fnagi.2017.00233.
17. **Ahmad, B.** Aggregation on of  $\alpha$ -synuclein is kinetically controlled by intramolecular diffusion / **B. Ahmad, Y. Chen, L. J. Lapidus** // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2012. – V. 109, № 7. – P. 2336–2341.
18. **Ahmad, B.** Curcumin prevents aggregation in  $\alpha$ -synuclein by increasing reconfiguration rate / **B. Ahmad, L. J. Lapidus** // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – V. 287, № 12. – P. 9193–9199.
19. **Schiborr, C.** A validated method for the quantification of curcumin in plasma and brain tissue by fast narrow-bore high-performance liquid chromatography with fluorescence detection / **C. Schiborr, G. P. Eckert, G. Rimbach, J. Frank** // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2010. – V. 397, № 5. – P. 1917–1925.
20. **Zhang, L.-K.** Pharmacokinetics and absolute bioavailability of curcumin in rats / **L.-K. Zhang X.-Z. Wang W.-S. Li** [et al.] // *Chinese Pharmacological Bulletin*. – 2011. – V. 27, № 10. – P. 1458–1462.
21. **Schiborr, C.** The oral bioavailability of curcumin from micrinized powder and liquid micelles is a significantly increased in healthy humans and differs between sexes / **C. Schiborr, A. Kocher, D. Behnam** [et al.] // *Molecular Nutrition & Food Research*. – 2014. – V. 58, № 3. – P. 516–527.
22. **Martins, A. F.** Characterization of N-trimethyl chitosan/alginate complexes and curcumin release / **A. F. Martins, P. V. Bueno, E. A. Almeida** [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2013. – V. 57. – P. 174–84.
23. **Ravichandran, R.** Studies on dissolution behaviour of nanoparticulate curcumin formulation / **R. Ravichandran** // *Advances in Nanoparticles*. – 2013. – V. 2. – P. 51–59.
24. **Пилипенко, Д. М.** Разработка эмульсионных форм куркумина / **Д. М. Пилипенко, Е. С. Подпорникова, Ю. М. Краснопольский** // *Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности: Сборник материалов IV Международной научно-практической конференции*. – X., 2017. – С. 177–178.
25. **Шульга, С. М.** Створення та характеристика ліпосомальної форми куркуміну / **С. М. Шульга** // *Biotechnologia Acta*. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 55–61.
26. **Chen, H.** N-trimethyl chitosan chloride-coated liposomes for the oral delivery of curcumin / **H. Chen, J. Wu, M. Sun** [et al.] // *Journal of Liposome Research*. – 2012. – V. 22. – P. 100–109.
27. **Chowdhury, S. T.** Vesicular (liposomal and nanoparticulated) delivery of curcumin: a comparative study on carbon tetrachloride mediated oxidative hepatocellular damage in rat model / **S. T. Chowdhury, N. Das, S. Ghosh** [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2016. – V. 11. – P. 1–15.
28. **Швец, В. И.** Липосомальные формы лекарственных препаратов: технологические особенности получения и применение в клинике / **В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский, Г. М. Сорокоумова** – М.: Ремедиум, 2017. – 200 с.
29. **Kunnumakkara, A. B.** Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins./ **A. B. Kunnumakkara, P. Anand, B. B. Aggarwal** // *Cancer Letters*. – 2008. – V. 269, № 2. – P. 199–225.



30. **Li, L.** Liposome-encapsulated curcumin : *in vitro* and *in vivo* effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis / **L. Li, F. S. Braiteh, R. Kurzrock** // *Cancer*. – 2005. – V. 104, № 9. – P. 1322–1331.
31. **Liu, J.** Recent progress in studying curcumin and its nano-preparations for cancer therapy / **J. Liu, S. Chen, L. Lv** [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – V. 19. – P. 1974–1993.
32. **Mukerjee, A.** Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy / **A. Mukerjee, J. K. Vishwanatha** // *Anticancer Research*. – 2009. – V. 29, № 12. – P. 3867–387.
33. **Mulik, R. S.** Transferrin mediated solid lipid nanoparticles containing curcumin: enhanced *in vitro* anticancer activity by induction of apoptosis / **R. S. Mulik, J. Mönkkönen, R. O. Juvonen** [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2010. – V. 398, № 1. – P. 190–208.
34. **Gangwar, R. K.** Curcumin conjugated silica nanoparticles for improving bioavailability and its anticancer applications / **R. K. Gangwar, G. B. Tomar, V. A. Dhumale** [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2013. – V. 61, № 12. – P. 9632–9637.
35. **Saengkrit, N.** Influence of curcumin-loaded cationic liposome on anticancer activity for cervical therapy / **N. Saengkrit, S. Saesoo, W. Sninuanchai** [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2014. – V. 114, № 1. – P. 349–356.
36. **Wang, L. Q.** Liposomal curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in Lewis lung cancer / **L. Q. Wang, H. S. Shi, Y. S. Wang** // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2013. – V. 44, № 1. – P. 46–49.
37. **Anuchapreeda, S.** Preparation of Lipid Nanoemulsions Incorporating Curcumin for Cancer Therapy / **S. Anuchapreeda, Y. Fukumori, S. Okonogi, H. Ichikawa** // *Journal of Nanotechnology*. – 2012. – V. 2012. – doi: 10.1155/2012/270383.
38. **Wang, P.** The formulation and delivery curcumin with solid lipid nanoparticles for the treatment on non-small cell lung cancer both *in vitro* and *in vivo*. / **P. Wang, L. Zhang, H. Peng** [et al.] // *Materials Science and Engineering*. – 2013. – V. 33, № 8. – P. 4802–4808.
39. **Gao, Y.** Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nanosuspension. / **Y. Gao, Z. Li, M. Sun** [et al.] // *Drug Delivery*. – 2011. – V. 18. – P. 131–142.
40. **Hasan, M.** Liposome encapsulation of curcumin: physico-chemical characterizations and effects on MCF7 cancer cell proliferation / **M. Hasan, N. Belhag, H. Benachour** [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2014. – V. 461, № 1. – P. 519–528.
41. **Dhule, S. S.** Curcumin – loaded  $\gamma$ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma / **S. S. Dhule, P. Penfornis, T. Frazor** [et al.] // *Nanomedicine*. – 2012. – V. 8, № 4. – P. 440–451.
42. **Dhule, S. S.** The Combined Effect of Encapsulating Curcumin and C6 Ceramide in Liposomal Nanoparticles against Osteosarcoma. / **S. S. Dhule, P. Penfornis, J. He** [et al.] // *Molecular Pharmaceutics*. – 2014. – V. 11. – P. 417–427.
43. **Narayanan, N. K.** Liposome encapsulation of curcumin and resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice / **N. K. Narayanan, D. Nargi, C. Randolph, B. A. Narayanan** // *International Journal of Cancer*. – 2009. – V. 125, № 1. – P. 1–8.
44. **Thangapazham, R. L.** Evaluation of a nanotechnology-based carrier for delivery of curcumin in prostate cancer cells / **R. L. Thangapazham, A. Puri, S. Tele** [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2008. – V. 32. – P. 1119–1123.
45. **Zhou, N.** Galactosylated chitosan polycaprolactone nanoparticles for hepatocyte-targeted delivery of curcumin / **N. Zhou, X. Zan, Z. Wang** [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2013. V. 94. – P. 420–429.
46. **Li, R.** Liposomal curcumin with and without oxaliplatin: effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in colorectal cancer / **R. Li, B. Ahmed, K. Mehta, R. Kurzrock** // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2007. – V. 6, № 4. – P. 1276–1282.
47. **Kurzrock, R.** Pat. 20060067998 A1 Liposomal curcumin for treatment of cancer / **R. Kurzrock, L. Li, K. Mehta, Aggarawal B. B.** – 2006.
48. **Kurzrock, R.** Pat. 02870850067998 Liposomal curcumin for treatment of cancer / **R. Kurzrock, L. Li, K. Mehta, B. B. Aggarawal**. – 2011.
49. **Ranjan, A. P.** Efficacy of liposomal curcumin in a human pancreatic tumor xenograft model: inhibition of tumorigrowth and angiogenesis / **A. P. Ranjan, A. Mukerjee, L. Helson** [et al.] // *Anticancer Research*. – 2013. – V. 33, № 9. – P. 3603–3609.
50. **Li, L.** Liposome – encapsulated curcumin: *in vitro* and *in vivo* effects on proliferation, apoptosis, signaling and angiogenesis / **L. Li, F. S. Braiteh, R. Kurzrock** // *Cancer*. – 2005. V. 104, № 6. – P. 1322–1331.
51. **Lu, Y.** Curcumin Micelles Remodel Tumor Microenvironment and Enhance Vaccine Activity in an Advanced Melanoma model / **Y. Lu, L. Miao, Y. Wang** [et al.] // *Molecular Therapy*. – 2016. – V. 24, № 2. – P. 364–374.
52. **Bisht, S.** Polymeric nanoparticle – encapsulated curcumin (nanocurcumin): a novel strategy for human cancer therapy / **S. Bisht, G. Feldmann, S. Soni** [et al.] // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2007. – V. 11. – P. 1551–1601.
53. **Begum, A. N.** Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease / **A. N. Begum, M. R. Jones, G. P. Lim** [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2008. – V. 326. – P. 196–208.
54. **Zhuang, X.** Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain / **X. Zhuang, X. Xiang, W. Grizzle** [et al.] // *Molecular Therapy*. – 2011. – V. 19. – P. 1769–1779.
55. **Sokolik, V. V.** Effect of curcumin liposomal form on angiotensin converting activity, cytokines and cognitive characteristics of the rats with Alzheimer's disease model / **V. V. Sokolik, S. M. Shulga** // *Biotechnologia Acta*. – 2015. – T. 8, № 6. – P. 48–56.
56. **Kakkar, V.** Evaluating potential of curcumin loaded solid lipid nanoparticles in aluminium induced behavioural, biochemical and histopathological alterations in mice brain / **V. Kakkar, I. P. Kaur** // *Food and Chemical Toxicology*. – 2011. – V. 49. – P. 2906–2913.
57. **Vimala, K.** Development of novel protein\_Ag nanocomposite for drug delivery and inactivation of bacterial applications. International / **K. Vimala, K. Varaprasad, R. Sadiku** [et al.] // *Journal of Biological Macromolecules*. – 2014. – V. 63. – P. 75–82.
58. **Govindraj, P.** Molecular interactions and antimicrobial activity of Curcumin (Curcumin longa) loaded polyacrylonitrile films / **P. Govindraj, K. Balasubramanian** // *Materials Chemistry and Physics*. – 2014. – V. 147. – P. 934–941.

### Bibliography (transliterated)

1. Shimatsu, A., Kakeya, H., Imaizumi, A., Morimoto, T., Kanai, M., Maeda, S. Clinical application of "curcumin", a multi-functional substance. *Anti-Aging Medicine*, 2012, **9**(1), 43–51.
2. Feng, T. W., Lee, R. J., Zhao, L. Liposomal Curcumin and its application in cancer. *International J. of Nanomedicine*, 2017, **12**, 6027–6044.
3. Rahimi, H. R., Nedaieinia, R., Shamloo, A. S., Nikdonst, S., Oskuee, R. R. Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2016, **6**(4), 383–398.
4. Park, W., Amin, A. R., Chen, Z. G., Shin, D. M. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prevention Research*, 2013, **6**, 387–400.
5. 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-Shang, W. Y., Yu, H. S., Jee, S. H., Chen, G. S., Chen, T. M., Chen, T. 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, **21**(4), 2895–2890.
6. Deng, Y., Verron, E., Rohanzadeh, R. Molecular mechanisms of anti-metastatic activity of curcumin. *Anticancer Research*, 2016, **36**(11), 5639–5647.
7. Sunmukhai, J., Satoda, V., Triverdi, J., Patel, T., Triwari, D., Panchal, B., Goel, A., Tripathi, C. B. Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*, 2014, **28**(4), 579–585.
8. Chin, K. Y. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016, **20**(10), 3029–3042.
9. Kim, T., Davis, J., Zhang, A. J., He, X., Mathews, S. T. Curcumin activates AMPK and suppression in hepatoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, **388**(2), 377–382.
10. Aizman, R. I., Koroschenko, G. A., Gerasev, A. D., Gajdarova, A. P. Ispolzovanie nelekarn-stvennykh preparatov dlya korrektsii uglevodnogo i vodno-mineralnogo balansu pri ego narusheniyah. [Using of nonmedicinal preparations for correction of carbohydrate and water-mineral balance at its infringements]. Novosibirsk: Novosibirsk State Pedagogical University Publ., 2014, 90 p.
11. Gajdarova, A. P., Koroschenko, G. A., Anoshin, A. V., Aizman, R. I. Rasprezhenie bioelementov v nekotorykh organakh i tkanyah krysis linii wistar v norme i pri saharnom diabete [Distribution of bioelements in certain organs and tissues of normal and diabetic wistar rats]. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta [Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin], 2015, **6**, 184–198.
12. Rahmani, S., Asgary, S., Askari, G., Keshvari, M., Hatamipour, M., Feizi, A., Sahebkar, A. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 2016, **30**(9), 1540–8.
13. Fu, Yu., Zheng, S., Lin, J., Ryerse J., Chen, A. Curcumin protects the rat liver from CCl4-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation. *Molecular Pharmacology*, 2008, **73**(2), 399–409.
14. Garcia-Alloza, M., Borrelli, L., Rozkalne, A., Hyman, B., Bacskai, B. Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *Journal of Neurochemistry*, 2007, **102**(4), pp 1095–1104.
15. Small, G. W., Siddarth, P., Zhaoping, L., Miller, K. J., Ercoli, L., Emerson, N. D., Martinez, J., Wong, K.-P., Liu, J., Merrill, D. A., Chen, S. T., Henning, S. M., Satyamurthy, N., Huang, S.-C., Heber, D., Barrio, J. R. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2017, doi: 10.1016/j.jagp.2017.10.010.
16. Liu, Z., Ran, Y., Huang, S., Wen, S., Zhang, W., Liu, X., Ji, Z., Geng X., Ji, X., Du, H., Leak, R., Hu, X. Curcumin Protects against Ischemic Stroke by Titrating Microglia/Macrophage Polarization. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, doi:10.3389/fnagi.2017.00233.
17. Ahmad, B., Chen, Y., Lapidus, L. J. Aggregation on of  $\alpha$ -synuclein is kinetically controlled by intramolecular diffusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2012, **109**(7), 2336–2341.
18. Ahmad, B., Lapidus, L. J. Curcumin prevents aggregation in  $\alpha$ -synuclein by increasing reconfiguration rate. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, **287**(12), 9193–9199.
19. Schiborr, C., Eckert, G. P., Rimbach, G., Frank, J. A validated method for the quantification of curcumin in plasma and brain tissue by fast narrow-bore high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, **397**(5), 1917–1925.
20. Zhang, L.-K., Wang, X.-Z., Li, W.-S., Qiu, X.-J., Hu, G.-X. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of curcumin in rats *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2011, **27**(10), 1458–1462.
21. Schiborr, C., Kocher, A., Behnam, D., Jandasek, J., Toelstede, S., Frank, J. The oral bioavailability of curcumin from micrized powder and liquid micelles is a significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2014, **58**(3), 516–527.
22. Martins, A. F., Bueno, P. V., Almeida, E. A., Rodrigues, F. H., Rubira, A. F., Muniz, E. C. Characterization of N-trimethyl chitosan/alginate complexes and curcumin release. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, **57**, 174–84.
23. Ravichandran, R. Studies on dissolution behaviour of nanoparticulate curcumin formulation. *Advances in Nanoparticles*, 2013, **2**, 51–59.
24. Pilipenko, D. M., Podporinova, E. S., Krasnopolskiy Yu. M. Razrabotka emulsionnykh form kurkumina. *Himiya, bio- i nanotekhnologii, ekologiya i ekonomika v pischevoy i kosmeticheskoy promyshlennosti: Sbornik materialov IV Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsiiyu*, 2017, 177–178.
25. Shulga, S. M. Stvorennia ta kharakterystykaliposomalnoi formy kurkuminu [Obtaining and characteristic of curcumin liposomal form]. *Biotechnologia Acta*, 2014, **7**(5), 55–61.
26. Chen, H., Wu, J., Sun, M., Guo, C., Yu, A., Cao, F., Zhao, L., Tan, Q., Zhai, G. N-trimethyl chitosan chloride-coated liposomes for the oral delivery of curcumin. *Journal of Liposome Research*, 2012, **22**, 100–109.

27. Chowdhury, S. T., Das, N., Ghosh, S., Ghosh, D., Chakraborty, S., Ali, N. Vesicular (liposomal and nanoparticulated) delivery of curcumin: a comparative study on carbon tetrachloride mediated oxidative hepatocellular damage in rat model. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, **11**, 1–15.
28. Shvets, V. I., Krasnopolsky, Yu. M., Sorokoumova, G. M. Liposomalnye formy lekarstvennykh preparatov: tehnologicheskie osobennosti polucheniya i primenenie v klinike. Moscow, Remedium Publ., 2017, 200 p.
29. Kunnumakkara, A. B., Anand, P., Aggarwal, B. B. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Letters*, 2008, **269**(2), 199–225.
30. Li, L., Braithe, F. S., Kurzrock, R. Liposome-encapsulated curcumin : *in vitro* and *in vivo* effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. *Cancer*, 2005, **104**(9), 1322–1331.
31. Liu, J., Chen, S., Lv, L., Song, L., Guo, S., Huang, S. Recent progress in studying curcumin and its nano-preparations for cancer therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, **19**, 1974–1993.
32. Mukerjee, A., Vishwanatha, J. K. Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy. *Anticancer Research*, 2009, **29**(12), 3867–387.
33. Mulik, R. S., Mönkkönen, J., Juvonen, R. O., Mahadik, K. R., Paradkar A. R. Transferrin mediated solid lipid nanoparticles containing curcumin: enhanced *in vitro* anticancer activity by induction of apoptosis. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, **398**(1), 190–208.
34. 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. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, **61**(12), 9632–9637.
35. Saengkrit, N., Saesoo, S., Sninuanchai, W., Phunpees, S., Ructanonchai, U. R. Influence of curcumin-loaded cationic liposomes on anticancer activity for cervical therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, **114**(1), 349–356.
36. Wang, L. Q., Shi, H. S., Wang, Y. S. Liposomal curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in Lewis lung cancer. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013, **44**(1), 46–49.
37. Anuchapreeda, S., Fukumori, Y., Okonogi, S., Ichikawa, H. Preparation of Lipid Nanoemulsions Incorporating Curcumin for Cancer Therapy. *Journal of Nanotechnology*, 2012, **2012**, doi: 10.1155/2012/270383.
38. Wang, P., Zhang, L., Peng, H., Li, Y., Xiong, J., Xu, Z. The formulation and delivery curcumin with solid lipid nanoparticles for the treatment on non-small cell lung cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Materials Science and Engineering*, 2013, **33**(8), 4802–4808.
39. Gao, Y., Li, Z., Sun, M., Guo, C., Yu, A., Xi, Y., Cui, J., Lou, H., Zhai, G. Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nanosuspension. *Drug Delivery*, 2011, **18**, 131–142.
40. Hasan, M., Belhag, N., Benachour, H., Barberi-Heyob, M., Kahn, C., Jabbari, E. Liposome encapsulation of curcumin: physico-chemical characterizations and effects on MCF7 cancer cell proliferation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, **461**(1), 519–528.
41. Dhule, S. S., Penfornis, P., Frazor, T., Walker, R., Feldman, J., Tan, G., He, J., Alb, A., John, V. Curcumin – loaded  $\gamma$ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. *Nanomedicine*, 2012, **8**(4), 440–451.
42. Dhule, S. S., Penfornis, P., He, J., Harris, MR, Terry, T, John, V, Pochampally, R. The Combined Effect of Encapsulating Curcumin and C6 Ceramide in Liposomal Nanoparticles against Osteosarcoma. *Molecular Pharmaceutics*, 2014, **11**, 417–427.
43. Narayanan, N. K., Nargi, D., Randolph, C., Narayanan, B. A. Liposome encapsulation of curcumin and resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. *International Journal of Cancer* 2009, **125**(10), 1–8.
44. Thangapazham, R. L., Puri, A., Tele, S., Blumenthal, R., Maheshwari, R. K. Evaluation of a nanotechnology-based carrier for delivery of curcumin in prostate cancer cells. *International Journal of Oncology*, 2008, **32**, 1119–1123.
45. Zhou, N., Zan, X., Wang, Z., Wu, H., Yin, D., Liao, C., Wan, Y. Galactosylated chitosan polycaprolactone nanoparticles for hepatocyte-targeted delivery of curcumin. *Carbohydrate Polymers*, 2013, **94**, 420–429.
46. Li, R., Ahmed, B., Mehta, K., Kurzrock, R. Liposomal curcumin with and without oxaliplatin: effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in colorectal cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2007, **6**(4), 1276–1282.
47. Kurzrock, R., Li, L., Mehta, K., Aggarwal, B. B. Liposomal curcumin for treatment of cancer. Patent USA no. 20060067998 A1, 2006.
48. Kurzrock, R., Li, L., Mehta, K., Aggarwal, B. B. Liposomal curcumin for treatment cancer. Patent USA no. 02870850067998, 2011.
49. Ranjan, A. P., Mukerjee, A., Helson, L., Gupta, R., Vishwanatha, J. K. Efficacy of liposomal curcumin in a human pancreatic tumor xenograft model: inhibition of tumorgrowth and angiogenesis. *Anticancer Research*, 2013, **33**(9), 3603–3609.
50. Li, L., Braithe, F. S., Kurzrock, R. Liposome – encapsuled curcumin: *in vitro* and *in vivo* effects on proliferation, apoptosis, signaling and angiogenesis. *Cancer*, 2005, **104**(6), 1322–1331.
51. Lu, Y., Miao, L., Wang, Y., Xu, Z., Zhao, Y., Shen, Y., Xiang, G., Huang, L. Curcumin Micelles Remodel Tumor Microenvironment and Enhance Vaccine Activity in an Advanced Melanoma model. *Molecular Therapy*, 2016, **24**(2), 364–374.
52. Bisht, S., Feldmann, G., Soni, S., Ravi, R., Karikar, C. Polymeric nanoparticle – encapsulated curcumin (nanocurcumin): a novel strategy for human cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 2007, **11**, 1551–1601.
53. Begum, A. N., Jones, M. R., Lim, G. P., Morihara, T., Kim, P., Heath, D. D., Rock, C. L., Pruitt, M. A., Yang, F., Hudspeth, B., Hu, S., Faull, K. F., Teter, B., Cole, G. M., Frautschy, S. A. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, **326**, 196–208.
54. Zhuang, X., Xiang, X., Grizzle, W., Sun, D., Zhang, S., Axtell, R. C., Ju, S., Mu, J., Zhang, L., Steinman, L., Miller, D., Zhang, H. G. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain. *Molecular Therapy*, 2011, **19**, 1769–1779.
55. Sokolik, V. V., Shulga, S. M. Effect of curcumin liposomal form on angiotensin converting activity, cytokines and cognitive characteristics of the rats with Alzheimer's disease model. *Biotechnologia Acta*, 2015, **8**(6), 48–56.

56. **Kakkar, V., Kaur, I. P.** Evaluating potential of curcumin loaded solid lipid nanoparticles in aluminium induced behavioural, biochemical and histopathological alterations in mice brain. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, **49**, 2906–2913.
57. **Vimala, K., Varaprasad, K., Sadiku, R., Ramam, K., Kanny, K.** Development of novel protein\_Ag nanocomposite for drug delivery and inactivation of bacterial applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2014, **63**, 75–82.
58. **Govindraj, P., Balasubramanian, K.** Molecular interactions and antimicrobial activity of Curcumin (Curcumin longa) loaded polyacrylonitrile films. *Materials Chemistry and Physics*, 2014, **147**, 934–94.

#### Сведения об авторах (About authors)

**Пилипенко Дарья Михайловна** – студент кафедры Биотехнологии, биофизики и аналитической химии, Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», г. Харьков, Украина; e-mail: daria1003@ukr.net.

**Daria Pylypenko** – student of the Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: daria1003@ukr.net.

**Безрукавий Дмитрий Сергеевич** – студент кафедры Биотехнологии, биофизики и аналитической химии, Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», г. Харьков, Украина; e-mail: dima\_b1998@meta.ua.

**Dmitrii Bezrukavii** – student of the Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: dima\_b1998@meta.ua.

**Краснопольский Юрий Михайлович** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры Биотехнологии, биофизики и аналитической химии, Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», г. Харьков, Украина.

**Yuriy Krasnopolsky** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor at the Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine.

*Пожалуйста, ссылайтесь на эту статью следующим образом:*

**Пилипенко, Д. М.** Применение нанобиотехнологических форм куркумина / **Д. М. Пилипенко, Д. С. Безрукавий, Ю. М. Краснопольский** // *Вестник НТУ «ХПИ»*, Серия: Новые решения в современных технологиях. – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2018. – № 9 (1285). – С. 218-229. – doi:10.20998/2413-4295.2018.09.32.

*Please cite this article as:*

**Pylypenko, D. M., Bezrukavii, D. S., Krasnopolsky, Yu. M.** Application of nanobiotechnological forms of curcumin. *Bulletin of NTU "KhPI". Series: New solutions in modern technologies.* – Kharkiv: NTU "KhPI", 2018, **9** (1285), 218-229, doi:10.20998/2413-4295.2018.09.32.

*Будь ласка, посилайтесь на цю статтю наступним чином:*

**Пилипенко, Д. М.** Застосування нанобіотехнологічних форм куркуміну / **Д. М. Пилипенко, Д. С. Безрукавий, Ю. М. Краснопольський** // *Вісник НТУ «ХПІ»*, Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харків: НТУ «ХПІ». – 2018. – № 9 (1285). – С. 218-229. – doi:10.20998/2413-4295.2018.09.32.

**АНОТАЦІЯ** В огляді розглянуто фармакологічні аспекти використання природної гідрофобної сполуки диферулоїлметану – куркуміну. Показано можливість застосування курку міну для інгібування канцерогенезу при ряді пухлинних захворювань, а також як антиоксидантний та протизапальний засіб. Розглянуто механізм впливу куркуміну на ферментну систему та різні біологічні фактори. Встановлена висока фармакологічна активність як при прийомі *per os*, так і при ін'єкційних способах введення. Приведені дані підтверджують можливість використання куркуміну як у наноемульсіях, так і у ліпосомальній формі.

**Ключові слова:** куркумін; наночастинки; ліпосомы; емульсійні препарати; біодоступність; антиоксидант; протипухлинний засіб; протизапальний засіб.

*Поступила (received) 26.02.2018*