Биофармацевтические исследования при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa* L.)

О. А. Гизингер¹, А. А. Хисамова^{2*}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), кафедра микробиологии и вирусологии, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), кафедра иммунологии и аллергологии, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Хисамова Анна Александровна. E-mail: khisamova.ann@gmail.com

ORCID: О. А. Гизингер – <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>; А. А. Хисамова – <https://orcid.org/0000-0003-1221-2150>.

Статья поступила: 06.11.2020

Статья принята в печать: 17.03.2021

Статья опубликована: 25.05.2021

Резюме

Введение. Использование композиции на основе экстракта куркумы и метионина может быть эффективно для преодоления последствий окислительного стресса и повреждения компонентов мембран иммунных клеток. Наличие в экстракте из корневищ растения куркумы длинной (*Curcuma longa* L.) биологически активных веществ – куркуминоидов, обладающих антиоксидантными свойствами, делает обоснованным создание на их основе лекарственных средств, способных прогнозировать их эффективность при состояниях, патогенез которых связан с окислительным стрессом. Форма в виде капсул, содержащая гранулы с экстрактом корневищ куркумы длинной и метионином, может быть использована для коррекции содержания эндогенных и экзогенных активных форм кислорода и ликвидации последствий липопероксидации.

Цель. Проведение биофармацевтических и технологических исследований при разработке состава фармацевтической композиции капсул, содержащих гранулы с экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa* L.) и метионином.

Материалы и методы. Объект исследования – многокомпонентное средство с оригинальным составом, содержащее метионин и жидкий экстракт корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). Состав не имеет аналогов и защищен патентом на изобретение (RU 268 4111). Для оценки биофармацевтических свойств был проведен тест «Растворение» с использованием биорелевантных сред с определением количества веществ в среде с помощью метода УФ-спектрофотометрии. Результаты исследований обработаны статистически в программе Statistica for Windows, version 10, допустимый уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Разработана лекарственная форма капсулы, содержащей гранулы с экстрактом корневищ куркумы длинной и метионин и различных состав вспомогательных веществ. Образцы протестированы по показателю «Растворение». На основе биофармацевтических исследований изучены кинетические закономерности высвобождения действующих веществ из гранул и определены их оптимальные составы. На основании полученных данных выявлена закономерность в улучшении растворимости комбинации метионина и экстракта куркумы относительно стандартных образцов.

Заключение. Полученные результаты говорят о том, что использование композиции, содержащей метионин и экстракт куркумы, позволяет повысить растворимость куркумина за счет введения в состав композиции метионина. Разработанная многокомпонентная фармацевтическая композиция расширяет реестр лекарственных средств растительного происхождения отечественного производства для профилактики и лечения заболеваний, вызванных окислительным стрессом.

Ключевые слова: анализ качества, метионин, куркумин, корневища куркумы длинной, УФ-спектрофотометрия, степень высвобождения, тест «Растворение», биорелевантные среды

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. А. Хисамова проводила получение экстракта, приготовление образцов, оценку технологических свойств, высвобождения и написала статью. О. А. Гизингер осуществляла концептуализацию и методологию исследования, а также рецензирование и коррекцию статьи. Статья была написана при участии всех соавторов. Все вышеуказанные авторы согласовали итоговую версию статьи.

Для цитирования: Гизингер О. А., Хисамова А. А. Биофармацевтические исследования при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):42–48. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-42-48>

Biopharmaceutical Trials of a Dosage Form, which Contain Methionine and Turmeric Extract (*Curcuma longa* L.)

Oksana A. Gizinger¹, Anna A. Khisamova^{2*}

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Department of Microbiology and Virology, 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Department of Immunology and Allergology, 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Anna A. Khisamova. E-mail: khisamova.ann@gmail.com

ORCID: Oksana A. Gizinger – <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>; Anna A. Khisamova – <https://orcid.org/0000-0003-1221-2150>.

Received: 06.11.2020

Revised: 17.03.2021

Published: 25.05.2021

Abstract

Introduction. The presence of biologically active substances in the extract from the roots of turmeric extract (*Curcuma longa* L.) makes it reasonable and makes it possible to predict their effectiveness in pathological conditions caused by oxidative stress and immune disorders arising against its background. Based on data obtained, a pattern was revealed in improving the solubility of the combination of methionine and turmeric

extract, which includes auxiliary substances. Dosage form – granules with methionine and liquid turmeric extract, with enteric coat can be used to eliminate the consequences of oxidative and immune disorders, treatment and prevention of systemic diseases caused by oxidative stress.

Aim. Biopharmaceutical and in-process tests of the pharmaceutical composition of granules with methionine and liquid turmeric extract.

Materials and methods. The object of the trials was the multicomponent drug containing methionine and a liquid turmeric extract of the roots. The proposed composition of plant compositions is original, had no analogues and protected by a patent for an invention (RU 268 4111). To assess the pharmaceutical properties, biopharmaceutical trials carried out by the UV-spectrophotometric method using biorelevant medium. The research results statistically processed using Statistica for Windows, version 10.

Results and discussion. Based on the data obtained, a pattern revealed in improving the solubility of the combination of methionine and turmeric extract, in contrast to the multicomponent composition containing only turmeric extract.

Conclusion. The developed multicomponent pharmaceutical composition will expand the register of herbal medicines of domestic production for the prevention and treatment of diseases caused by oxidative stress.

Keywords: pharmaceutical analysis, methionine, curcumin, rhizomes of turmeric, UV spectrophotometry, release rate, dissolution test, biorelevant media

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anna A. Khisamova carried out the extraction of the extract, preparation of samples, assessment of technological properties, release. Anna A. Khisamova wrote the article, Oksana A. Gizinger corrected the article. Oksana A. Gizinger carried out conceptualization and research methodology, as well as reviewing and correcting the article. The article was written with the participation of all co-authors. All of the above authors agreed on the final version of the article.

For citation: Gizinger O. A., Khisamova A. A. Biopharmaceutical trials of a dosage form, which contain methionine and turmeric extract (*Curcuma longa* L.). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(2):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-42-48>

ВВЕДЕНИЕ

Большое распространение получают лекарственные средства и биологически активные добавки на основе растительных компонентов. Удобство, простота применения, возможность стандартизации, малое количество побочных эффектов и безрецептурный статус растительных препаратов делают данное направление перспективным [1].

Пристальное внимание исследователей обращено на растение рода однодольных семейства имбирных (*Zingiberaceae*) – *Curcuma longa* L. Имеющиеся данные о биологической активности куркумина, входящего в состав корневищ, связаны с наличием в его составе диарилгептаноидов, обладающих иммуномодулирующими и антиоксидантными эффектами [2]. В X издании Европейской фармакопеи сообщается, что корневища *Curcuma longa* L. представляют яйцевидные, продолговато-яйцевидные, грушевидные или цилиндрические корневища длиной до 6 см и толщиной 15 мм с пыльной, покрытой пятнами поверхностью и с буровато-желтыми, желтыми или коричневатосерыми тонкими полосами и зернистой, гладкой, не волокнистой, слегка глянцевой, равномерно-желтой трещиной [3]. Куркумин, экстрагируемый из высушенных корневищ *Curcuma longa* L., обладает рядом химических, биологических и фармакологических свойств, реализуемых в антиоксидантном потенциале. Активность в отношении уменьшения свободных форм кислорода определяет плейотропные эффекты относительно мембран клеток [4]. В присутствии куркумина происходит увеличение значения порядка метильных

групп, близких к головной части липида в составе клеточной мембраны [5].

Приоритетным вопросом каждого нового лекарственного средства или биологически активной добавки (БАД) является безопасность. Согласно Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), куркуминоиды считаются безопасными. Данные о безопасности куркумина приводятся в доклинических и клинических исследованиях, но период наблюдения во всех исследованиях ограничивается 16 неделями [6]. По заключению ЕАЭС, безопасной для человека является доза 50 мг, верхняя допустимая доза составляет 150 мг на 1 кг массы тела. Показано, что куркумин не обладает токсическими эффектами. Более того, в отношении слизистых оболочек ЖКТ обладает протективными и восстановительными свойствами [7]. Куркума и куркумин не обладают мутагенной, канцерогенной токсичностью. Специалисты экспертного комитета ВОЗ по пищевым добавкам рекомендовали дозировать потребление куркумы из расчета 3 мг/кг веса в день [8]. Исследования с участием добровольцев показали, что в дозе 6 г/день перорально в течение 4–7 недель и его употребление в дозе 500 мг два раза в день в течение 30 дней безопасны для человека [9].

Проблемой при использовании куркумина является низкая биодоступность. Из-за низкой скорости всасывания в кишечнике и быстрого метаболизма: глюкуронирования и сульфатирования в печени полифенол-куркумин [1,7-бис(4-гидрокси-3-метокси-фенил)-1,6-гептадиен-3,5-ион] не обладает достаточной степенью биодоступности [10]. Было установлено,

что куркумин имеет невысокий процент всасывания из кишечника в нижнюю полую вену [11]. Для преодоления проблем растворимости и повышения биодоступности куркумина проводятся исследования с использованием наноносителей и адъювантов-биоэнхансеров [12–16]. Еще одним способом повышения растворимости куркумина является использование его в комплексе с аминокислотой метионином, имеющим подвижную метильную группу с высокой реакционной способностью и возможностью восстанавливать соединения перекисного характера: перекись водорода, надкислоты с образованием молекулярных продуктов [17]. Серосодержащая аминокислота метионин, предлагаемая в составе комплекса, является ценным метаболитом, поскольку участвует в реакциях дезаминирования и является источником атома серы для синтеза цистеина [18]. Метионин может применяться в D-форме, L-форме, D- и L-форме в разных пропорциях [19]. Выбор аминокислоты метионина как компонента фармацевтической композиции обусловлен имеющимися данными о его антиоксидантной активности [20]. Торможение процессов автоокисления липидов метионином достигается путем уменьшения скорости разветвления цепей за счет разрушения гидроперекисей этой аминокислотой без образования свободных радикалов [21]. Мы предполагаем, что комплекс из куркумина и метионина будет повышать биодоступность куркумина в фармацевтической композиции капсулы с гранулированным составом и регулировать процессы липопероксидации за счет усиления активности факторов антиоксидантной защиты.

Цель исследования – проведение биофармацевтических и технологических исследований при разработке состава в форме капсул, содержащих гранулы с метионином и жидким экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa* L.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили разработанные капсулы, содержащие гранулы с метионином (Sigma, США) и жидким экстрактом корневищ куркумы длинной, который получен из суховоздушного сырья методом мацерации в лабораторных условиях на базе лабораторий фармацевтического факультета ФГОУ ВО ЮУГМУ г. Челябинска. Для получения экстракта в качестве экстрагента был использован спирт этиловый 70 %, в качестве сырья – корневища куркумы длинной (Bharat BAZAAR, Индия, пищевое сырье) в соотношении 1:10 между сырьем и экстрагентом. Перед приготовлением экстракта корневища были предварительно обезжирены гексаном (ЭКОС ЛР-1, ТУ2631-158-44493179-13) в соответствии с алгоритмом, изложенным в патенте RU 2 450 818 C2 (Джиори Андреа, Франчески Федерико). Количественное содержание куркумина на конечной стадии составило 58,45 %, показатели качества экстракта проведены в соответствии с регламентом Государственной фармакопеи XIV издания ОФС.1.4.1.0021.15.

Для определения оптимального состава лекарственной формы были разработаны капсулы, содержащие гранулы с различным составом вспомогательных веществ, определяющие качество гранулируемого материала: прочность гранул, распадаемость, растворение. Основанием для использования нескольких вспомогательных веществ стало отсутствие лабораторно подтвержденного эффекта улучшения растворимости куркумина при использовании только одного из вспомогательных веществ, что дало основание использовать смесь полимеров и наполнителей. При изготовлении гранул были использованы вспомогательные вещества: крахмал (CAS № 9005-25-8, SIGMA, Германия), глюкоза (АО «ЛенРеактив», Россия). В качестве связывающих веществ были использованы полимеры: NaKMC (CAS № 9004-32-4, Sigma, США), применяемый в качестве связывающего агента при производстве гранул, и ПВС (CAS № 9002-89-5, SIGMA, Германия) – формообразователь; ПВП 10000 (CAS № 9003-39-8, SIGMA, Германия) использовали для улучшения биодоступности. При растворении гранул в воде полимеры, повышая вязкость раствора, предотвращали выпадение в осадок малорастворимого метионина [22].

При изготовлении гранул использован метод влажного гранулирования. Гранулы получали путем смешивания 0,5 г крахмала, 0,5 г глюкозы, 0,1 г метионина, тщательного перемешивания, вводили в смесь частями 3,5 мл 70%-го спиртового экстракта куркумы, 0,33 мл 5%-го раствора поливинилпирролидона при постоянном перемешивании и высушивали. К высушенной смеси добавляли 0,2 мл 3%-го раствора поливинилового спирта, протирали через сито размером d = 1, высушивали. Составы модельных образцов гранул приведены в таблице 1.

Таблица 1. Составы разработанных гранул с метионином и жидким экстрактом куркумы длинной на одну твердую желатиновую капсулу (№ 000, Sunloc, Индия)

Table 1. Formulations of the developed granules containing methionine and liquid turmeric extract per one hard gelatin capsule (№ 000, Sunloc, India)

№ модельного образца гранул № experimental sample of granules	Действующие вещества Active ingredients		Вспомогательные вещества (г) Excipients (g)				
	Метионин, г Methionine, g	Жидкий экстракт корневищ куркумы длинной, мл Fluid extract of turmeric rhizomes, ml	Крахмал Starch	Глюкоза Glucose	NaKMC Carboxy-methyl- cellulose sodium	ПВП 10000 Polyvinyl-pyrrolidone 10000	ПВС Polyvinyl alcohol
1	0,1	3,5	0,5	0,5	–	0,33	0,2
2	0,1	3,5	0,5	1,0	–	0,33	0,2
3	0,1	3,5	0,5	0,5	0,6	–	0,2
4	0,1	3,5	0,5	1,0	0,6	–	0,2

Поскольку составы 3 и 4 не отвечали технологическим параметрам (наблюдалась адгезия), то их дальнейшие биофармацевтические исследования не проводились.

Технологические характеристики гранул определены с использованием фармакопейных методик: фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, распадаемость, прочность на истирание.

Исследования содержания активных веществ проводили в соответствии с методикой реакции образования розоцианина [23]. Профиль высвобождения метионина и куркумина в биорелевантные среды изучен с использованием системы FaSSIF (fasted state simulation intestinal fluid) и FeSSIF (fed state simulation intestinal fluid), которые имитируют кишечный сок до и после еды соответственно и позволяют приблизить полученный результат *in vitro* к показателям *in vivo* [24] (таблица 2).

Таблица 2. Состав биорелевантных сред и pH

Table 2. Formulation of biorelevant media and pH

Состав, ммоль/л Composition, mMol/l	FaSSIF Fasted state simulation intestinal fluid	FeSSIF Fed state simulation intestinal fluid
Натрия таурохолат (Fluka, Германия) Sodium taurocholate (Fluka, Germany)	3	10
Лецитин (AppliChem, Испания) Lecitin (AppliChem, Spain)	0,21	2
Кислота малеиновая (Acros, Бельгия) Maleic acid (Acros, Belgium)	19,12	55,05
NaOH (АО «ЛенРеактив», Россия) Sodium hydroxide (JSC LenReactiv, Russia)	34,81	81,65
NaCl (АО «ЛенРеактив», Россия) Sodium chloride (JSC LenReactiv, Russia)	68,62	125,51
Глицерилмоноолеат (ООО НПП «Электрогазохим», Украина) Glyceryl monooleate (Electrogasochem Ltd. company, Ukraine)	–	5,00
Натрия олеат (CAS № 143-19-1, Sigma, Германия) Sodium oleate (CAS № 143-19-1, Sigma, Germany)	–	0,81
pH	6,51	5,81

У всех полученных экспериментальных образцов в расчете на одну желатиновую капсулу № 000 с массой содержимого 1,35 грамм составила метионина 0,1 г, жидкого экстракта корневищ куркумы – 3,5 мл (0,0847 г). Дозировка действующих веществ выбрана исходя из профиля безопасности, исключения передозировки метионина и экстракта куркумы, что соответствует требованиям ЕАЭС. Исследования по растворению проводили на аппарате «Вращающаяся корзинка» [прибор для теста «Растворение» DT-720 (ERWEKA GmbH, Германия)] в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15. Капсулу, содержащую гранулы, помещали в корзинку аппарата и добавляли половину объема биоре-

levantной среды – 500 мл (FaSSIF pH = 6,51) (доведенную до температуры $37 \pm 0,5$ °C), выдерживали 10 минут, добавляли вторую половину среды 500 мл и запускали аппарат, скорость вращения «корзинки» – 100 об/мин. Исследования проводили на 6 образцах капсул для каждого экспериментального образца. Время отбора проб составляло 15, 30, 45 и 60 минут после начала испытания. Объем пробы – 10 мл, после отбора пробы среду растворения восполняли в соответствующем объеме. То же самое проделывали со второй средой (FeSSIF pH = 5,81). Пробы фильтровали через бумажный фильтр «Белая лента», отбрасывая первую порцию фильтрата. Количественное содержание куркуминоидов определяли по методике образования комплексов розоцианина и измеряли УФ-спектр при длине волны 450 нм (экспериментально установленный максимум поглощения). Количественное содержание метионина проводили с помощью нингидриновой реакции и измеряли УФ-спектр при длине волны 560 нм. Для каждого исследования отдельно готовили раствор стандартного образца куркумина ($\geq 98,0$ %, CAS № 458-37-7, Supleco, Германия) и метионина (≥ 99 %, CAS № 59-51-8, Sigma-Aldrich, США). Стандартные и испытуемые растворы фильтровали через бумажный фильтр «Белая лента» (ООО «Мелиор», Россия). Для каждого исследования на спектрофотометре проводилось трехкратное измерение оптической плотности стандартного образца (в расчетах использовалось ее среднее значение). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью математического пакета Statistica 8.0. Стандартная обработка полученных данных включала расчет средних арифметических величин и ошибок средних. Статистически значимые отличия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты физических и технологических характеристик модельных образцов гранул представлены в таблице 3.

Нами была проанализирована кинетика высвобождения действующих веществ из твердой лекарственной формы, которая зависит от используемых вспомогательных веществ: формообразователей, разрыхлителей, увлажнителей. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIV издания количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения в течение 45 мин, должно составлять не менее 75 % от заявленного содержания (ГФ XIV ОФС.1.4.2.0014.15).

Для выбора оптимального состава экспериментальных образцов капсул, содержащих гранулы метионина и экстракта корневищ куркумы длинной, были изготовлены и исследованы составы с различным количеством и набором вспомогательных веществ. Результаты биофармацевтического исследования экспериментальных капсул, содержащих гранулы, представлены на рисунках 1 и 2.

Таблица 3. Физические и технологические характеристики экспериментальных образцов гранул с метионином и жидким экстрактом корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.)

Table 3. Physical and technological characteristics of experimental samples of granules containing methionine and liquid extract of turmeric rhizomes (*Curcuma longa* L.)

№ образца № sample	Рабочая фракция, мм Effective size fraction, mm	Насыпная плотность, кг/м³ Tapped density, kg/m³	Сыпучесть, г/с Flow, g/s	Распадаемость, мин Disintegration capacity, min	Прочность на истирание, % Friability, %	Влажность, % Moisture, %
1	0,5–1,0	298,32 ± 0,95 Легкие Light	7,65 ± 0,77 Хорошая Good	5,0 ± 1,0	81,64 ± 2,94	2,6 ± 1,0
2	0,5–1,0	302,00 ± 0,55 Легкие Light	2,35 ± 0,52 Допустимая Acceptable	5,0 ± 1,0	93,64 ± 3,12	2,3 ± 1,0

Рисунок 1. Высвобождение куркумина из гранул, заключенных в капсулы, и чистого вещества куркумина с использованием биорелевантных сред FaSSiF и FeSSiF

Figure 1. Release of curcumin from encapsulated granules and pure curcumin substance in biorelevant media FaSSiF and FeSSiF

Анализируя полученные результаты, видно, что характер и степень высвобождения активных веществ – куркумина и метионина в исследуемых образцах достоверно отличаются между собой уже через

Рисунок 2. Высвобождение метионина из гранул, заключенных в капсулы, и чистого вещества метионина с использованием биорелевантных сред FaSSiF и FeSSiF

Figure 2. Release of methionine from encapsulated granules and pure methionine substance in biorelevant media FaSSiF and FeSSiF

30 минут наблюдения. Результаты испытаний считали удовлетворительными, поскольку из полученных данных видно, что максимальное высвобождение куркумина и метионина наблюдается из модельно-

го образца 1 в среде FeSSIF (при Ph = 6,5, слабо-кислая среда) и количество действующих веществ, перешедших в среду растворения, соответствовало ГФ XIV ОФС.1.4.2.0014.15.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных в экспериментальных биофармацевтических исследованиях *in vitro* результатов были определены составы модельной многокомпонентной гранулированной композиции в капсулах, отвечающих требованиям нормативной документации (ОФС.1.4.2.0014.15.). Среди исследуемых составов оптимальным является следующий: метионин 0,1; жидкий экстракт корневищ куркумы длиной 3,5 мл; крахмал 0,5; глюкоза 0,5; ПВП 5 % 0,06; ПВС 3 % 0,03. Предложенный состав композиции является оригинальным, не имеющим аналогов и защищенным патентом на изобретение (RU 268 4111) и может быть использован при производстве средств, нормализующих состояние факторов антиоксидантной защиты организма.

ЛИТЕРАТУРА

- Gibellini L., Bianchini E., de Biasi S., Nasi M., Cossarizza A., Pinti M. Natural Compounds Modulating Mitochondrial Functions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:527209.
- Sun D. J., Zhu L. J., Zhao Y. Q., Zhen Y. Q., Zhang L., Lin C. C., Chen L. X. Diarylheptanoid: A privileged structure in drug discovery. *Fitoterapia.* 2020;142:104490.
- European Pharmacopeia/European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th ed. Supplement 10.0. Strasbourg: Council of Europe; 2020. № 01/2015:2543.
- Rainey N. E., Moustapha A., Patrice P. X. Curcumin, a Multifaceted Hormetic Agent, Mediates an Intricate Crosstalk between Mitochondrial Turnover, Autophagy, and Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;1–23. DOI: 10.1155/2020/3656419.
- Liu Y.-H., Lin Y.-S., Huang Y.-W., Fang S.-U., Lin S.-Y., Hou W.-C. Protective Effects of Minor Components of Curcuminoids on Hydrogen Peroxide-Treated Human HaCaT Keratinocytes. *J Agric Food Chem.* 2016;64(18):3598–3608. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b01196.
- Chainani-Wu N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2003;9(1):161–168. DOI: 10.1089/107555303321223035.
- Kwiecien S., Magierowski M., Majka J., Ptak-Belowska A., Wojcik D., Sliwowski Z., Magierowska K., Brzozowski T. Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1477. DOI: 10.3390/ijms20061477.
- Liu Z., Huang P., Law S., Tian H., Leung W., Xu C. Preventive Effect of Curcumin Against Chemotherapy-Induced Side-Effects. *Front Pharmacol.* 2018;9:1374. DOI: 10.3389/fphar.2018.01374.
- Gupta S. C., Patchva S., Aggarwal B. B. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 2013;15(1):195–218.
- Soleimani V., Sahebkar A., Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* 2018;32(6):985–995. DOI: 10.1002/ptr.6054.
- Karewicz A., Bielska D., Gzyl-Malcher B., Kepczynski M., Lach R., Nowakowska M. Interaction of curcumin with lipid monolayers and liposomal bilayers. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;88(1):231–239. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.06.037.
- Anand P., Kunnumakkara A. B., Newman R. A., Aggarwal B. B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.* 2007;4(6):807–818. DOI: 10.1021/mp700113r.
- Li L., Zhang X., Pi C., Yang H., Zheng X., Zhao L., Wei Y. Review of Curcumin Physicochemical Targeting Delivery System. *Int J Nano-medicine.* 2020;15:9799–9821. DOI: 10.2147/IJN.S276201.
- Dave P., Tiburu E., Nusair N., Lorigan G. Calculating order parameter profiles utilizing magnetically aligned phospholipid bilayers for H-2 solid-state NMR studies. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* 2003;24(2-3):137–149. DOI: 10.1016/S0926-2040(03)00052-3.
- Hussain Z., Thu H. E., Ng S.-F., Khan S., Katas H. Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: a review of new trends and state-of-the-art. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2017;150:223–241. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.11.036.
- Mayol L., Serri C., Menale C., Crispi S., Piccolo M. T., Mita L., Giarrà S., Forte M., Saija A., Biondi M., Mita D. G. Curcumin loaded PLGA-poloxamer blend nanoparticles induce cell cycle arrest in mesothelioma cells. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:37–45. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.03.005.
- Kaur G., Invally M., Chintamaneni M. Influence of piperine and quercetin on antidiabetic potential of curcumin. *J. Complement Integr. Med.* 2016;13(3):247–255. DOI: 10.1515/jcim-2016-0016.
- Корощенко Г. А., Суботьялов М. А., Герасёв А. Д., Айзман Р. И. Влияние корневища растения *Curcuma longa* на углеводный обмен крыс в эксперименте. *Бюллетень СО РАМН.* 2011;31(3):92–96.
- Lim J. M., Kim G., Levine R. L. Methionine in Proteins: It's Not Just for Protein Initiation Anymore. *Neurochem Res.* 2019;44(1):247–257. DOI: 10.1007/s11064-017-2460-0.
- Фомина Е. В., Курский Ю. А., Белодед Л. Н., Червякова Г. Н. Синтез и свойства алифатических олигоамидов, содержащих метионин. *Журнал прикладной химии.* 2006;79(5):787–791.
- Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438. DOI: 10.1155/2014/360438.
- Жиякова Е. Т., Цветкова З. Е., Новикова М. Ю., Кузьмичева О. А., Иванова Л. Л. Определение технологических характеристик субстанции метионина для разработки гранулированной лекарственной формы на его основе. *Молодой ученый.* 2016;19(123):152–155.
- Гаврилин М. В., Орловская Т. В., Сенченко С. П. Содержание куркуминоидов в корневищах куркумы длиной. *Фармация.* 2010;3:30–32.
- Волкова Е. А., Шохин И. Е., Раменская Г. В., Савченко А. Ю. Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания ЛС. *Биомедицина.* 2011;3:133–140.

REFERENCES

- Gibellini L., Bianchini E., de Biasi S., Nasi M., Cossarizza A., Pinti M. Natural Compounds Modulating Mitochondrial Functions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:527209.
- Sun D. J., Zhu L. J., Zhao Y. Q., Zhen Y. Q., Zhang L., Lin C. C., Chen L. X. Diarylheptanoid: A privileged structure in drug discovery. *Fitoterapia.* 2020;142:104490.
- European Pharmacopeia/European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th ed. Supplement 10.0. Strasbourg: Council of Europe; 2020. № 01/2015:2543.
- Rainey N. E., Moustapha A., Patrice P. X. Curcumin, a Multifaceted Hormetic Agent, Mediates an Intricate Crosstalk between Mitochondrial Turnover, Autophagy, and Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;1–23. DOI: 10.1155/2020/3656419.
- Liu Y.-H., Lin Y.-S., Huang Y.-W., Fang S.-U., Lin S.-Y., Hou W.-C. Protective Effects of Minor Components of Curcuminoids on Hydrogen Peroxide-Treated Human HaCaT Keratinocytes. *J Agric Food Chem.* 2016;64(18):3598–3608. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b01196.
- Chainani-Wu N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2003;9(1):161–168. DOI: 10.1089/107555303321223035.

7. Kwiecien S., Magierowski M., Majka J., Ptak-Belowska A., Wojcik D., Sliwowski Z., Magierowska K., Brzozowski T. Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1477. DOI: 10.3390/ijms20061477.
8. Liu Z., Huang P., Law S., Tian H., Leung W., Xu C. Preventive Effect of Curcumin Against Chemotherapy-Induced Side-Effects. *Front Pharmacol.* 2018;9:1374. DOI: 10.3389/fphar.2018.01374.
9. Gupta S. C., Patchva S., Aggarwal B. B. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 2013;15(1):195–218.
10. Soleimani V., Sahebkar A., Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* 2018;32(6):985–995. DOI: 10.1002/ptr.6054.
11. Karewicz A., Bielska D., Gzyl-Malcher B., Kepczynski M., Lach R., Nowakowska M. Interaction of curcumin with lipid monolayers and liposomal bilayers. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;88(1):231–239. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.06.037.
12. Anand P., Kunnumakkara A. B., Newman R. A., Aggarwal B. B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.* 2007;4(6):807–818. DOI: 10.1021/mp700113r.
13. Li L., Zhang X., Pi C., Yang H., Zheng X., Zhao L., Wei Y. Review of Curcumin Physicochemical Targeting Delivery System. *Int J Nano-medicine.* 2020;15:9799–9821. DOI: 10.2147/IJN.S276201.
14. Dave P., Tiburu E., Nusair N., Lorigan G. Calculating order parameter profiles utilizing magnetically aligned phospholipid bilayers for H-2 solid-state NMR studies. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* 2003;24(2-3):137–149. DOI: 10.1016/S0926-2040(03)00052-3.
15. Hussain Z., Thu H. E., Ng S.-F., Khan S., Katas H. Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: a review of new trends and state-of-the-art. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2017;150:223–241. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.11.036.
16. Mayol L., Serri C., Menale C., Crispi S., Piccolo M. T., Mita L., Giarra S., Forte M., Saija A., Biondi M., Mita D. G. Curcumin loaded PLGA-poloxamer blend nanoparticles induce cell cycle arrest in mesothelioma cells. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:37–45. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.03.005.
17. Kaur G., Invally M., Chintamaneni M. Influence of piperine and quercetin on antidiabetic potential of curcumin. *J. Complement Integr. Med.* 2016;13(3):247–255. DOI: 10.1515/jcim-2016-0016.
18. Koroshchenko G. A., Subotyalov M. A., Gerashev A. D., Aisman R. I. Influence of a rhizome of plant *Curcuma longa* on a carbohydrate balance in experiments on rats. *Byulleten' SO RAMN = The Siberian Scientific Medical Journal.* 2011;31(3):92–96. (In Russ.)
19. Lim J. M., Kim G., Levine R. L. Methionine in Proteins: It's Not Just for Protein Initiation Anymore. *Neurochem Res.* 2019;44(1):247–257. DOI: 10.1007/s11064-017-2460-0.
20. Fomina E. V., Kurskii Yu. A., Beloded L. N., Chervyakova G. N. Synthesis and properties of aliphatic oligoamides containing methionine fragment. *Zhurnal prikladnoy khimii = Russian Journal of Applied Chemistry.* 2006;79(5):787–791. (In Russ.)
21. Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438. DOI: 10.1155/2014/360438.
22. Zhilyakova E. T., Tsvetkova Z. E., Novikova M. Yu., Kuz'micheva O. A., Ivanova L. L. *Opredelenie tekhnologicheskikh kharakteristik substansii metionina dlya razrabotki granulirovannoy lekarstvennoy formy na ego osnove* [Determination of the technological characteristics of methionine for the development of a granular dosage form based on it]. *Molodoy ucheniy.* 2016;19(123):152–155. (In Russ.)
23. Gavrilin M. V., Orlovskaya T. V., Senchenko S. P. Contents of curcuminoids in turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2010;3:30–32. (In Russ.)
24. Volkova E. A., Shohin I. E., Ramenskaya G. V., Savchenko A. U. Bio-relevant dissolution media – modern tool for modelling of drugs dissolution and absorption. *Biomeditsina = Journal Biomed.* 2011;3:133–140. (In Russ.)