

УДК 616.5–006.81–06–085

## ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ХЛЕБА, ОБОГАЩЕННОГО НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМ ПОРОШКОМ КОРНЕВИЩ КУРКУМЫ

**К. В. Гайдულ**, д-р мед. наук, профессор  
**Г. Ю. Любимов**, канд. мед. наук, научный сотрудник  
**И. А. Гольдина**, научный сотрудник  
**В. А. Козлов**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии  
E-mail: kgaidul@mail.ru

**Ключевые слова:** хлеб; куркума; наночастицы; противоопухолевые свойства.

**Реферат.** С целью выявления противоопухолевой эффективности ржано – пшеничного хлеба с добавлением механически модифицированного измельчением до размера наночастиц порошка корневищ куркумы, иммобилизованного на полисахаридном носителе – арабиногалактане из древесины лиственницы сибирской, в массовом соотношении 1:3, исследовали рост очагов экспериментальной меланомы B16 в мышечной ткани мышей (CBA×C57BL/6) F<sub>1</sub> при кормлении их хлебом с модифицированным или немодифицированным порошком куркумы. Было установлено, что в результате кормления животных хлебом с модифицированным порошком корневищ куркумы происходит уменьшение суммарной массы очагов опухоли в мышечной ткани. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что хлеб с добавлением механически модифицированного порошка корневищ куркумы обладает противоопухолевыми свойствами у мышей на модели роста экспериментальной опухоли.

## ANTITUMOR PROPERTIES OF BREAD ENRICHED WITH NANOSTRUCTURED POWDER OF RHIZOMES OF CURCUMA

**K. V. Gaidul**, Doctor Medical Sciences, Professor  
**G. YU. Lyubimov**, Candidate Medical Sciences, researcher  
**I. A. Goldina**, researcher  
**V. A. Kozlov**, Doctor Medical Sciences, Professor, academician RAS

*Research Institute for fundamental and clinical immunology*

**Key words:** bread; turmeric; nanoparticles; anticancer properties.

**Abstract:** With the aim of identifying antitumor efficacy of rye – wheat khlyobas addition of mechanically modified by grinding to a size of nanoparticles powder of rhizomes of curcuma immobilized on a polysaccharide carrier – arabinogalactan from Siberian larch wood in a weight ratio of 1:3, examined growth of foci of experimental B16 melanoma in the muscle tissue of mice (CBA×C57BL/6) F<sub>1</sub> when feeding them with bread from modified or unmodified powder of turmeric. It was found that by feeding animals with bread modified rhizome powder of turmeric is a reduction of the total mass of tumor foci in muscle tissue. The data obtained indicate that bread with the addition of mechanically modified powder of the rhizomes of turmeric has anti-tumor properties in mice on patterns of growth of experimental tumors.

Биологически активные компоненты пищевых продуктов представляют собой вещества, которые не обладают непосредственно пищевой ценностью, но оказывают положительное влияние на организм человека посредством целого ряда физиологических механизмов. Их интенсивное изучение в течение последних лет выявило терапевтическую и профилактическую эффективность таких веществ в отношении многих заболеваний человека – онкологических, сердечно – сосудистых, нейродегенеративных, воспалительных. Онкопревентивный потенциал данных веществ заслуживает особого внимания в связи с неуклонным ростом онкологиче-

ской заболеваемости в мире. Широкомасштабными популяционными исследованиями было установлено, что регулярное употребление овощей и фруктов – например, овощей семейства крестоцветных, лука и чеснока, зеленого чая, цитрусовых, соевых бобов, томатов, винограда, ягод (клюквы, брусники, черники, малины) ассоциировано со снижением риска развития рака.

Вещества с потенциальными онкопревентивными и онкотерапевтическими свойствами содержатся и в пряностях – куркуме, имбире, гвоздике, пажитнике. Причем куркума, получаемая из корневищ растения порядка имбирных *Curcuma longa* L., рассматривается как одна из наиболее активных антиканцерогенных пряностей, благодаря высокому содержанию полифенолов семейства куркуминоидов – куркумина, деметоксикуркумина, циклокуркумина, метилкуркумина, бисдеметоксикуркумина [1].

Противоопухолевая активность куркумы подтверждена множеством исследований. Так, у куркумы идентифицированы антипролиферативные, антиангиогенные, антиметастатические свойства, а также способность повышать уровень апоптоза раковых клеток [2]. Основными механизмами антиканцерогенного действия куркумина [1,7bis (4-hydroxyl-3-methoxyphenyl) –1,6-heptadiene-3,5-dione], основного биологически активного соединения куркумы, являются: подавление клеточных сигнальных путей, в том числе ингибирование активности фактора транскрипции *NF-κB*, протеина активации AP-1, вовлеченных в пролиферацию, инвазию клеток опухоли, ангиогенез [2]; модуляция экспрессии ростовых факторов, обладающих антипролиферативными, антиинвазивными и антиангиогенными свойствами; подавление экспрессии проангиогенных генов, таких как ангиопоэтин, *VEGF*, а также снижение миграции и инвазии эндотелиальных клеток; остановка клеточного цикла и индукция апоптоза раковых клеток, повышение экспрессии проапоптотических протеинов (*Bax*, *Bim*, *Bak*, *Puma*, *Noxa*) и подавление антиапоптотических (*Bcl-2*, *Bcl-XL*, *survivin*, *inhibitor of apoptosis protein*) [4, 5].

Онкопревентивные свойства куркумина опосредуются, например, способностью подавлять активацию канцерогенов через супрессию специфических цитохром P450- изоэнзимов и индукцию экспрессии канцероген – детоксицирующих энзимов II фазы. Экстракты куркумы и очищенный куркумин обладают и высокой антиоксидантной активностью, что подтверждается повышением уровня энзимов – антиоксидантов (супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы, каталазы) при их воздействии, а также способностью нейтрализовывать прооксиданты и канцерогены [6]. Антиоксидантные свойства куркумина вовлечены в механизмы подавления воспалительного ответа и обусловлены особенностями его молекулярной структуры (присутствием ортометоксифенольного гидроксильного радикала и β-дикетона), которая позволяет ему связывать активные кислородные радикалы и предотвращать оксидативное повреждение клеток [7]. В экспериментах с использованием опухолевых клеточных линий установлено, что куркумин способен подавлять рост опухоли при многих видах рака – желудка, поджелудочной железы, кишечника, печени, молочной железы, простаты – благодаря своим антиоксидантным, антиангиогенным, антипролиферативным, противовоспалительным свойствам [8]. В то же время необходимо отметить, что широкий спектр биологической активности куркумы ограничивается ее незначительной биодоступностью и высоким системным метаболизмом биологически активных компонентов [9]. Для повышения биодоступности куркумы применяются различные стратегии – применение ее в виде эмульсий, в составе липосом или фосфолипидных комплексов, добавление к куркумину эфирных масел или синтез его структурных аналогов [10]. У куркумы также идентифицированы антипролиферативные, антиангиогенные, антиметастатические свойства, а также способность повышать уровень апоптоза раковых клеток [11].

Целью настоящего исследования было выявление противоопухолевой эффективности хлеба с добавлением механически модифицированного измельчением до размера наночастиц порошка корневищ куркумы на модели роста экспериментальной меланомы B16 у животных.

Исследование было выполнено на 135 мышах-самцах (СВА×С57BL/6) F1 в возрасте трех месяцев с массой тела 25–27 г, полученных из экспериментально-биологической клиники лабораторных животных СО РАМН (Новосибирск). Эксперименты проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для научных целей (Страсбург, 1986), с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 267 «Правила лабораторной практики в РФ»). Животных содержали в условиях лабораторного вивария при комнатной температуре, в клетках по 15 особей в каждой, при свободном доступе к воде и пище, естественном световом режиме. Мыши, включенные в исследование, случайным образом были разделены на 3 группы по 45 голов в каждой. В качестве экспериментальной опухолевой модели использовали рост перевиваемой линии мышинной меланомы В16, полученной из коллекции НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, в мышечной ткани. Животным исследуемых групп внутримышечно, однократно, в верхнюю треть бедра инокулировали по  $4 \times 10^5$  клеток меланомы в 0,2 мл физиологического раствора на одно животное.

Порошок куркумы, на основании протокола испытаний поставщика № 561–374–1–16/БМ от 09.06.2016, представлял собой высушенный молотый корень куркумы (DeerkamalExportsPvt. Ltd, Mumbai, India) в виде хорошо сыпучего порошкообразного вещества желтого цвета с характерным вкусом и запахом, соответствующего по физико – химическим, микробиологическим показателям и показателям безопасности требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ТС 022/2011 «Технический регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки», в соответствии с ГОСТ 31659–2012, ГОСТ 31747–2012, ГОСТ 10444.15–94.

За 7 суток до инокуляции клеток опухоли в пищевой рацион животных опытной группы включали хлеб с добавлением порошка сухого измельченного механически модифицированного порошка корневищ куркумы (150 г/кг) из расчета 20 г, на 1 животное в сутки, а мышам контрольных групп – хлеб с добавлением немодифицированного порошка куркумы (II) или без такового (I), в соответствующем количестве и в те же сроки. Кормление животных с добавлением хлеба продолжали в течение 21 суток после инокуляции клеток опухоли. Проведено 3 независимых эксперимента.

Модификация порошка корневищ куркумы осуществлялась методом механического измельчения до размера наночастиц в высокоинтенсивных шаровых мельницах с одновременной иммобилизацией на полисахаридном носителе- арабиногалактане из древесины лиственницы сибирской (Россия, Благовещенск), в массовом соотношении 1:3, с целью формирования механокомпозиата, как нами подробно описано ранее [12]. Рентгенофазовый анализ композиции проводили на дифрактометре ДРОН – 3 (Россия), с использованием  $CuK\alpha$ -излучения при скорости вращения счетчика 2 град/мин. Гранулометрический состав водных суспензий исходного и модифицированного порошка исследовали на лазерном гранулометре Micro-Sizer 201 (Россия) [13].

По окончании эксперимента оценивали выживаемость животных, а также суммарную массу очагов опухоли в тканях. Масса очагов опухоли определялась как разница массы бедра с опухолью и здорового оппозитного бедра животного после удаления шкуры. Выживаемость животных учитывали путем ежедневного учёта их количества в опытной и контрольной группе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни для двух независимых групп, с использованием коммерческого пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Результаты представляли в виде

медианы и интервала между 1-м и 4-м квартилями (Me (25%; 75%). Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

Исходный порошок корневищ куркумы представлял собой вещество, 95% массы которого имело размер частиц 450–950 мкм. В результате механохимической обработки данного порошка с арабиногалактаном его частицы уменьшались до размеров наночастиц (40–100 нм) и формировали рыхлые агрегаты размером 10–100 мкм. Доля частиц куркумы с арабиногалактаном диапазона 40–100 нм после механохимической модификации составляла 25%.

У всех животных, включенных в эксперимент, после инокуляции клеток опухоли был обнаружен рост очагов опухоли в мышечной ткани. В серии предварительных экспериментов было установлено, что ни нативный, ни механически модифицированный арабиногалактан не обладает противоопухолевыми свойствами в отношении меланомы B16 у мышей. Учет продолжительности жизни мышей – опухоленосителей выявил, что мыши опытной и контрольных групп не отличались по показателю выживаемости в указанные сроки наблюдения. В то же время оценка роста очагов опухоли в мышцах показала, что в группе мышей, получавших в составе пищевого рациона хлеб с добавлением наноструктурированного порошка куркумы, наблюдалось уменьшение их роста по сравнению как с контрольной группой, получавшей хлеб с немодифицированной куркумой, так и без него. Показатели роста очагов опухоли в контрольных группах не отличались между собой. Уменьшение роста опухоли выражалось в более низких показателях абсолютной суммарной массы ее очагов. По сравнению с таковой животных контрольных групп. Полученные данные представлены в таблице.

**Показатели массы очагов опухоли в мышечной ткани мышей при воздействии хлеба с добавлением порошка корневищ куркумы (Me (25%; 75%))**

| Группа         | Суммарная масса очагов опухоли, г |
|----------------|-----------------------------------|
| Контрольная I  | 5,95 (4,9; 6,8)                   |
| Контрольная II | 5,32 (4,0; 6,1)                   |
| Опытная        | 4,2 (3,2; 5,1) *                  |

$P < 0,05$  между группами животных.

Таким образом, результаты проведенного исследования – уменьшение количества очагов меланомы B16 в мышечной ткани у экспериментальных животных – свидетельствуют о том, что хлеб с добавлением сухого измельченного механически модифицированного порошка корневищ куркумы обладает противоопухолевыми свойствами.

Известно, что корневища растения *Curcuma longa* L. характеризуются высоким содержанием полифенолов, которые являются продуктами вторичного метаболизма растений и защищают их от различных видов стресса, патогенных организмов [6]. Содержащийся в них куркумин представляет собой липофильный полифенол, практически нерастворимый в воде, но обладающий высокой противоопухолевой активностью. Как указывалось выше, малая растворимость в воде и незначительная абсорбция, интенсивный системный метаболизм значительно ограничивают клиническую эффективность куркумина, что и было подтверждено отсутствием противоопухолевого эффекта у мышей, которых кормили хлебом с добавлением немодифицированного порошка куркумы. Мы использовали метод механического измельчения данного порошка в высокоинтенсивных шаровых мельницах до размера наночастиц с иммобилизацией на полимерном носителе, с целью получения наноразмерных фракций куркумы и формирования механокомпозиата куркума – арабиногалактан для повышения ее биодоступности – увеличения растворимости и устойчивости во внешней среде. Хлеб – как продукт, занимающий важное место в структуре питания практически всех слоев населения, широкодоступный, употребляющийся регулярно, на протяжении всей жизни индивида,

исходя из этого он был выбран для исследования и придания ему потенциальных противоопухолевых свойств.

Известно, что скорость биodeградации куркумина (основными продуктами его деградации являются феруловая кислота, ферулоилметан и ванилин), зависит от температуры, кислотности среды, воздействия света. Так, при инкубации куркумина в среде с различной кислотностью максимальная стабильность наблюдалась в кислой и нейтральной среде, в которой в течение 8 ч сохранялось до 50% куркумина, в то время как в щелочной среде его деградация происходила интенсивнее [14]. Установлено также, что биодоступность нативного куркумина в составе хлеба, определенная методом высокоинтенсивной жидкостной хроматографии в крови, моче и фекалиях лабораторных животных, не превышала 4 нмоль/л. В то же время модифицированный в виде микрокапсул куркумин был значительно более биодоступен за счет предотвращения его быстрой биотрансформации. Кроме того, измельчение порошка корневищ куркумы до наночастиц размером до 0,19–22,75 мкм увеличивало его концентрацию после перорального применения в плазме крови экспериментальных животных в 40 раз по сравнению с нативным порошком [15].

Таким образом, полученные нами в данном исследовании данные свидетельствуют, что механически модифицированная куркума в составе хлеба продемонстрировала противоопухолевую активность в отношении роста экспериментальной меланомы В16, которая выражалась в уменьшении количества очагов опухоли в мышечной ткани животного, в которую инокулировали клетки опухоли по сравнению с контрольной. Следовательно, модифицированный куркумин в составе хлеба обладал достаточной стабильностью во внешней среде и биодоступностью для реализации его противоопухолевых свойств. Мы предполагаем, что возможными механизмами сохранения противоопухолевых свойств куркумы являются механическая модификация, которая увеличивает и растворимость куркуминоидов, и их термостабильность, а также устойчивость к изменению кислотности среды. Выявление конкретных механизмов сохранения противоопухолевых свойств куркумы в составе хлеба требует дальнейшего углубленного изучения. Однако уже на основании полученных нами данных можно заключить, что хлеб с добавлением механически модифицированного порошка корневищ куркумы перспективен как потенциальный продукт функционального питания для профилактики и адъювантной терапии онкологических заболеваний.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Huang W.Y., Cai Y.Z., Zhang Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention // *Nutrition and Cancer*. – 2010. – Vol. 62. – P. 1–20.
2. Singh M., Singh N. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells // *Mol. Cell Biochem.* – 2011. – Vol. 347, N 1–2. – P. 1–11.
3. Shin H.K., Kim J., Lee E.J. Inhibitory effect of curcumin on motility of human oral squamous carcinoma YD-10B cells via suppression of ERK and NF-kappaB activations // *Phytother. Res.* – 2010. – Vol. 24. – P. 577–582 – DOI: 10.1002/ptr.2989.
4. Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W. Curcumin suppress growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NF-kappaB transcription factors // *J. Neurochem.* – 2007. – Vol. 102. – P. 522–538.
5. Shankar S., Ganapathy S., Chen Q., Srivastava R. K. Curcumin sensitizes TRAIL-resistant xenografts: molecular mechanisms of apoptosis, metastasis and angiogenesis // *Molecular Cancer*. – 2008. – Vol. 7. – 16 p. doi: 10.1186/1476-4598-7-16
6. Kant V., Gopal A., Pathak N.N., Kumar P., Tandan S. K., Kumar D. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats // *Int. Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 322–330. doi: 10.1016/j.intimp.2014.03.009.

7. Singh U., Barik A., Singh B.G., Priyadarsini K.I. Reactions of reactive oxygen species (ROS) with curcumin analogues: structure-activity // *Free Radical Research*. – 2011. – Vol. 45, N 3. – P. 317–325.
8. Anand P., Sundaram C., Jhurani S., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B. Curcumin and cancer: an «old-age» disease with an «age-old» solution // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol. 267, N 1. – P. 133–164.
9. Anand P., Runnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. Bioavailability of curcumin: problems and promises // *Mol. Pharm.* – 2007. – Vol. 4 (b). – P. 807–818.
10. Ganesan P., Ko H.M., Kim I.S., Choi D.K. Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models // *Int. J. Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 10. – P. 6757–6772. doi: 10.2147/IJN.S93918.
11. Messner D.J., Robinson T., Kowdley K.V. Curcumin and Turmeric Modulate the Tumor-Promoting Effects of Iron In Vitro // *Nutr. Cancer*. – 2017. – N. 1. – P. 1–9. doi: 10.1080/01635581.2017.1274407.
12. Душкин А.В., Гайдуль К.В., Гольдина И.А., Гуськов С.А., Евсеенко В.И., Ляхов Н.З., Козлов В.А. Антимикробная активность механохимически синтезированных композитов антибиотиков и наноструктурированного диоксида кремния // *Доклады АН*. – 2012. – Т. 443, № 1. – С. 120–122.
13. Медведева Е.Н., Неверова Н.А., Федорова Т.Е., Бабкин В.А., Метелева Е.С., Душкин А.В., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Долгих М.П. Структурные превращения арабиногалактана из лиственницы сибирской при механохимической обработке и биологические свойства продуктов // *Химия растительного сырья*. – 2009. – № 3. – С. 49–56.
14. Wang Y.J., Pan M.H., Cheng A.L., Lin L.I., Ho Y.S., Hsieh C.Y., Lin J.K. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1997. – Vol. 15, N 12. – P. 1867–1876.
15. Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K., Imaizumi A., Fukuda H., Hasimoto T., Wada H., Katanasaka Y., Kakeya H., Fujita M., Hasegawa K., Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral // *Biol. Pharm. Bull.* – 2011. – Vol. 34, N 5. – P. 660–665.

## REFERENCES

1. Huang W.Y., Cai Y.Z., Zhang Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention // *Nutrition and Cancer*. – 2010. – Vol. 62. – P. 1–20.
2. Singh M., Singh N. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells // *Mol. Cell Biochem.* – 2011. – Vol. 347, N 1-2. – P. 1–11.
3. Shin H.K., Kim J., Lee E.J. Inhibitory effect of curcumin on motility of human oral squamous carcinoma YD-10B cells via suppression of ERK and NF-kappaB activations // *Phytother. Res.* – 2010. – Vol. 24. – P. 577–582 – doi: 10.1002/ptr.2989.
4. Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W. Curcumin suppress growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NF-kappaB transcription factors // *J. Neurochem.* – 2007. – Vol. 102. – P. 522–538.
5. Shankar S., Ganapathy S., Chen Q., Srivastava R.K. Curcumin sensitizes TRAIL-resistant xenografts: molecular mechanisms of apoptosis, metastasis and angiogenesis // *Molecular Cancer*. – 2008. – Vol. 7. – 16 p. doi: 10.1186/1476-4598-7-16
6. Kant V., Gopal A., Pathak N.N., Kumar P., Tandan S.K., Kumar D. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats // *Int. Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 322–330. doi: 10.1016/j.intimp.2014.03.009.
7. Singh U., Barik A., Singh B.G., Priyadarsini K.I. Reactions of reactive oxygen species (ROS) with curcumin analogues: structure-activity // *Free Radical Research*. – 2011. – Vol. 45, N 3. – P. 317–325.
8. Anand P., Sundaram C., Jhurani S., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B. Curcumin and cancer: an «old-age» disease with an «age-old» solution // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol. 267, N 1. – P. 133–164.
9. Anand P., Runnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. Bioavailability of curcumin: problems and promises // *Mol. Pharm.* – 2007. – Vol. 4(b). – P. 807–818.

10. Ganesan P., Ko H.M., Kim I.S., Choi D.K. Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models // *Int. J. Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 10. – P. 6757 - 6772. doi: 10.2147/IJN.S93918.
11. Messner D.J., Robinson T., Kowdley K.V. Curcumin and Turmeric Modulate the Tumor-Promoting Effects of Iron In Vitro // *Nutr. Cancer*. – 2017. – N. 1. – P. 1-9. doi: 10.1080/01635581.2017.1274407.
12. Dushkin A. V., Gaidul K. V., Goldina I. A., Guskov, S. A., Evseenko V. I., Lyakhov N. Z., Kozlov, V. A. antimicrobial activity of mechanochemically synthesized composites of antibiotics and nanostructured silicon dioxide // *Doklady an.* - 2012. - Vol. 443, No. 1. - S. 120 - 122.
13. Medvedeva E. N., Neverova N. A. Fedorova T. E., Babkin V. A., Meteleva E. S., Dushkin A.V., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Dolgikh M. P., Structural transformations of arabinogalactan from the Siberian larch with mekhanokhimicheskii processing and biological properties predmetov // *Chemistry of vegetable raw materials*. – 2009. - No. 3. – P. 49 – 56.
14. Wang Y.J., Pan M.H., Cheng A.L., Lin L.I., Ho Y.S., Hsieh C.Y., Lin J.K. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation // *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 1997. - Vol. 15, N 12. - P. 1867 - 1876.
15. Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K., Imaizumi A., Fukuda H., Hasimoto T., Wada H., Katanasaka Y., Kakeya H., Fujita M., Hasegawa K., Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral // *Biol. Pharm. Bull.* - 2011. - Vol. 34, N 5. - P. 660 – 665.