

Клинико-фармакологические аспекты выбора фитокомпонентов для регуляции работы желудочно-кишечного тракта

Е.В. Ших✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

С.М. Рыкова, <https://orcid.org/0000-0001-6695-4876>, parma2009@gmail.com

Н.В. Ших, <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>, nadya-shikh@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

К проявлениям диспепсии относят ряд клинических симптомов, каждый из которых имеет различные механизмы возникновения и, следовательно, требует различных подходов к коррекции. В этой ситуации комплексные препараты, содержащие компоненты природного происхождения, обладающие полимодальностью действия на ЖКТ, заслуживают особого внимания. Комплекс синергичных компонентов: высокобиодоступного куркумина и пребиотических волокон, экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки – обеспечивает воздействие одновременно на три ключевых органа пищеварительной системы: желудок, поджелудочную железу и печень. Куркумин обладает противовоспалительным действием, способствует нормализации кислотности и восстановлению микрофлоры; эпителизации язв; нормализации работы желчного пузыря; выведению токсинов. Ингибирует процессы первичного опухолеобразования, а также препятствует развитию метастатических процессов при раке ЖКТ. Фармацевтические технологии с использованием циклодекстрина в качестве вспомогательного вещества повышают растворимость куркумина в воде, диспергируемость и абсорбцию, что подтверждено в ряде сравнительных исследований биодоступности у здоровых добровольцев. Экстракт цветков ромашки оказывает противовоспалительное, противомикробное, спазмолитическое, противоязвенное, ранозаживляющее и вяжущее действие. Ромашка богата слизистыми веществами, которые обволакивают и защищают воспаленную слизистую оболочку, в т. ч. и желудка, от раздражения соляной кислотой, компонентами желчи, пищей, лекарственными препаратами. Слизистые вещества также обладают противовоспалительным действием и улучшают пищеварение. Артишок облегчает отток желчи, влияет на секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышает ферментативную активность желудочного сока, усиливает перистальтику кишечника при его атонии, оказывает гепатопротекторный эффект. Таким образом, комплекс из указанных синергичных компонентов может применяться у пациентов с хроническими заболеваниями, с функциональными расстройствами в составе комплексной терапии, а также для профилактики заболеваний ЖКТ у здоровых людей.

Ключевые слова: куркумин, циклодекстрин, экстракт листьев артишока, экстракт цветков ромашки, диспепсия

Для цитирования: Ших Е.В., Рыкова С.М., Ших Н.В. Клинико-фармакологические аспекты выбора фитокомпонентов для регуляции работы желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2021;(15):158–163. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-158-163>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical-pharmacological aspects of the choice of phytocomponents for the regulation of the gastrointestinal function

Evgenia V. Shikh✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Svetlana M. Rykova, <https://orcid.org/0000-0001-6695-4876>, parma2009@gmail.com

Nadezhda V. Shikh, <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>, nadya-shikh@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The presentations of "dyspepsia" include a range of clinical symptoms, each of which has different mechanisms of development, and, therefore, requires different approaches to the correction. In this context, the combination preparations containing components of natural origin with polymodal action on the gastrointestinal tract deserve special attention. Combination of synergistic components: highly bioavailable curcumin and prebiotic fibers; artichoke leaf extract and chamomile flower extract provide simultaneous effects on three key digestive organs: stomach, pancreas and liver. Curcumin has an anti-inflammatory effect, helps to normalize acidity and restore microflora; epithelialization of ulcers; normalization of the gallbladder function; elimination of toxins. It inhibits the processes of primary tumour formation and prevents the development of metastatic processes in gastrointestinal cancer. Pharmaceutical technologies using cyclodextrin as an excipient increase curcumin's water solubility, dispersibil-

ity and absorption, which has been confirmed in several comparative bioavailability studies in healthy volunteers. Chamomile flower extract has anti-inflammatory, antimicrobial, antispasmodic, antiulcer, wound healing and astringent effects. Chamomile is rich in slimy substances that envelop and protect the inflamed mucous membrane, including the stomach, from irritation with hydrochloric acid, bile components, food, and drugs. Mucous substances also have an anti-inflammatory effect and improve digestion. The artichoke facilitates the outflow of bile, affects the secretion of gastric glands, pancreas, increases the enzymatic activity of gastric juice, enhances intestinal motility during its atony, and has a hepatoprotective effect. As can be seen from the above, a combination of these synergistic components can be used in patients with chronic diseases, functional disorders as part of combination therapy, as well as for the prevention of gastrointestinal diseases in healthy people.

Keywords: curcumin, cyclodextrin, artichoke leaf extract, chamomile flower extract, dyspepsia

For citation: Shikh E.V., Rykova S.M., Shikh N.V. Clinical-pharmacological aspects of the choice of phytocomponents for the regulation of the gastrointestinal function. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):158–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-158-163>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к препаратам природного происхождения обусловлен их высокой биологической активностью; полимодальностью эффектов, которая определяет широкий терапевтический диапазон использования; высокой безопасностью; возможностью длительного применения. Особое место в профилактических мероприятиях занимает фитотерапия, т. к. помогает отсрочить дебют заболевания; нивелировать симптомы на стадии функциональных нарушений, а также предотвратить обострения при хроническом течении и в ряде случаев избежать рецидивов.

В повседневной практике у здоровых людей пищеварительная недостаточность встречается наиболее часто вследствие несбалансированной диеты или слишком большого количества съеденной пищи. Клинические проявления недостаточности пищеварения обнаруживают у 25–41% населения [1]. Для обозначения данного состояния употребляется термин «диспепсия», к которому относят: тошноту, рвоту, изжогу, отрыжку, дискомфорт или боль в эпигастральной области, метеоризм, нарушения стула. Каждый из вышеперечисленных симптомов имеет различное происхождение и различные механизмы возникновения и, следовательно, требует различных подходов к коррекции. В этой ситуации комплексные препараты, содержащие компоненты природного происхождения, обладающие полимодальностью действия на ЖКТ, заслуживают особенного внимания. При несбалансированном питании для купирования симптомов диспепсии в качестве первого этапа воздействия целесообразно применить комплексный препарат, который содержит растительные ингредиенты, оказывающие нормализующее влияние на ЖКТ.

ВЫСОКОБИОДОСТУПНЫЙ КУРКУМИН (КАВАКУРМИН)

Куркума обладает выраженным противовоспалительным действием, что лежит в основе использования для профилактики и лечения заболеваний желудка, кишечника, желчного пузыря, поджелудочной железы, печени и других органов, участвующих в процессах пищева-

ния; выведении продуктов метаболизма и неперевариваемых остатков. Куркума способствует нормализации кислотности и восстановлению микрофлоры; эпителизации язв; нормализации работы желчного пузыря; выведению токсинов.

Несмотря на многовековую историю применения препаратов куркумы в традиционной медицине, исследования биологических активностей куркумы начали проводить в середине XX в. В 1949 г. в журнале *Nature* опубликована статья, посвященная изучению антибактериальной активности куркумы, в которой продемонстрирована эффективность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Trichophyton gypsum* и *Mycobacterium tuberculosis* [2].

В 70-е гг. XX в. куркума стала объектом большого числа научных исследований, в результате которых были выявлены гипохолестеринемическая, антидиабетическая, противовоспалительная и антиоксидантная активность. Установлено, что в основе противовоспалительного действия куркумы лежит механизм ингибирования провоспалительного транскрипционного фактора – ядерного фактора (NF)-κB. Многочисленными экспериментами установлено, что полифенольные компоненты куркумы обладают высокой активностью и могут быть использованы для профилактики и лечения ряда заболеваний [3]. По решению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA US) куркума внесена в группу общепризнанных безопасных соединений [4].

Несмотря на наличие большого количества разнообразных полезных свойств, широкое применение куркумина в медицинской практике до последнего времени ограничивалось его низкой растворимостью в воде и, соответственно, низкой биодоступностью.

Циклодекстрин – вещество, выделенное в XIX в. Антуаном Вильерсом, который изучал ферментативное расщепление крахмала бактериями *Bacillus amyloliquefaciens*, под воздействием которых крахмал распадался и выделялись кристаллики нового вещества, устойчивые к действию кислоты и воды.

Циклодекстрин имеет пространственную структуру, внешняя часть которой содержит гидроксильные группы

и является гидрофильной. Внутренняя часть включает атомы углерода, водорода и эфирные связи, создавая гидрофобную область циклодекстриновой молекулы. В полость такой пространственной структуры можно помещать молекулы других веществ. Путем образования ван-дер-ваальсовых связей, гидрофобных взаимодействий и другого образуются т. н. соединения включения, или клатраты. В процессе такого комплексообразования изменяются исходные свойства включаемых веществ, а сам циклодекстрин при этом служит защитой [5].

В качестве соединений включения выступают биологически активные соединения, которые требуется защитить от окисления, гидролиза, ферментативной деструкции. Основное свойство таких соединений с циклодекстрином – повышение растворимости труднорастворимых в воде компонентов за счет гидрофильной наружной оболочки, что приводит к значимому повышению биодоступности. В отличие от α - и β -циклодекстрина γ -циклодекстрин полностью усваивается амилазой слюнных желез и поджелудочной железы [6, 7].

Cavacurmin® представляет собой запатентованное соединение куркумина на основе циклодекстрина производства компании Wacker. Проведенные сравнительные исследования продемонстрировали более высокую биодоступность данного продукта по сравнению с чистым экстрактом куркумы, а также с различными коммерческими продуктами куркумина (А: с маслом куркумы, В: фосфолипидный комплекс, С: с пиперином). Кавакурмин содержит более высокое общее количество куркуминоидов – сумма свободного куркумина, сульфатов куркумина и глюкуронидов куркумина.

Проводилось сравнительное изучение биодоступности кавакуркумина *in vivo* на модели грызунов.

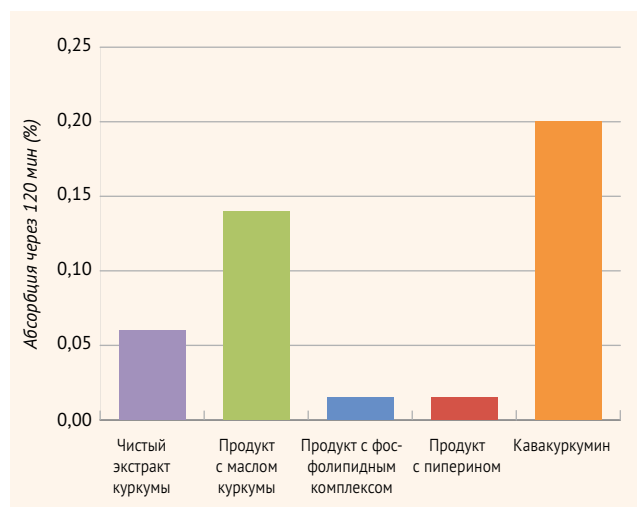
Общую концентрацию куркуминоидов в плазме крови крыс Спрег-Дули (англ. Sprague Dawley) регистрировали в интервале времени (0–4 ч) после однократного приема внутрь в дозе 500 мг/кг массы тела трех препаратов куркумина: чистого экстракта куркумы, коммерческого продукта (продукт С) и кавакурмина. Плазму анализировали на наличие свободного куркумина и метаболитов куркумина (сульфатов куркумина и глюкуронидов куркумина) методом ВЭЖХ. Исследование показало, что у животных, получавших Кавакурмин®, в плазме крови содержание общего количества куркуминоидов (выраженного в сумме свободного куркумина и его метаболитов) превышало в 8–20 раз содержание куркуминоидов у животных, получавших коммерческий продукт или чистый порошок куркумина.

Проведено исследование профиля растворения пяти препаратов куркумина (чистый экстракт куркумы, Кавакурмин® и трех коммерческих продуктов куркумина: А – с маслом куркумы, В – фосфолипидный комплекс, С – с пиперином) в моделируемой кишечной жидкости (SIF, 0,5% SDS) с последующим поглощением на модели клеток кишечника человека (клетки Caco-2).

Кавакурмин® растворяется в пять раз эффективнее, чем сравниваемые продукты, содержащие куркумин и сам чистый порошок куркумина. Исследование погло-

● **Рисунок.** Абсорбция куркуминоидов из различных препаратов клетками Caco-2

● **Figure.** Absorption of curcuminoids from various drugs by Caco-2 cells



щения клетками Caco-2 человека также демонстрирует преимущества Кавакурмина®: содержание общего количества куркуминоидов в клетках Caco-2 в случае применения кавакуркумина в пять раз выше, чем в случае применения сравниваемых продуктов, содержащих куркумин, или самого порошка чистого куркумина (*рис.*). Таким образом, проведенные доклинические экспериментальные исследования продемонстрировали значительное увеличение биодоступности куркумина в препарате на основе циклодекстрина, что в дальнейшем было подтверждено результатами изучения биодоступности у здоровых добровольцев.

Использование циклодекстрина в качестве вспомогательного вещества повышает растворимость в воде, диспергируемость и абсорбцию, что подтверждено в ряде сравнительных исследований биодоступности у здоровых добровольцев.

Сравнительное изучение фармакокинетических параметров в течение 48 ч после приема 30 мг препарата у 22 здоровых добровольцев показало, что кавакурмин (куркумин с циклодекстрином) по сравнению с микрокристаллическим куркумином (куркумин на основе микрокристаллической целлюлозы) имеет в 18 раз более высокую биодоступность.

В другом исследовании анализировались фармакокинетические параметры, характеризующие биодоступность при приеме добровольцами куркумина с γ -циклодекстрином (CW8); стандартизированного экстракта куркумина (StdC) и двух препаратов с предполагаемой повышенной биодоступностью (фосфолипидный комплекс с куркумином (CSL) и куркумин с эфирными маслами куркумы, извлеченными из корневища). В двойном слепом перекрестном исследовании приняли участие 12 здоровых добровольцев. Концентрации в плазме отдельных куркуминоидов, присутствующих в куркуме, а именно куркумина, деметоксикуркумина и бисдеметоксикуркумина, определяли в исходном состоянии и в течение

ние 12-часового периода после приема. Согласно полученным результатам при приеме куркумина с γ -циклодекстрином получены самые высокие концентрации определяемых компонентов. В то время как введение фосфолипидного комплекса с куркумином приводило к получению наиболее высокого уровня бисдеметоксикуркумина. Куркумин с γ -циклодекстрином показал в 39 раз более высокую биодоступность при расчете по общим куркуминоидам (AUC0-12) по сравнению с неформулированным экстрактом куркумы. Согласно результатам исследований биодоступности у здоровых добровольцев можно сделать вывод, что использование γ -циклодекстрина в качестве вспомогательного вещества при производстве препаратов на основе куркумы позволяет решить проблему всасывания активных веществ и открывает широкие перспективы медицинского применения [8].

В настоящее время куркумин ассоциируется с мощными противоопухолевыми свойствами. Исследования на животных показали, что куркумин играет важную роль в ингибировании первичного опухолеобразования во многих органах, а также препятствует развитию метастатических процессов [9]. В моделях на животных ингибирует ангиогенную активность, вызванную фактором роста фибробластов (bFGF), снижает уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на модели гепатоцеллюлярной карциномы. Интерлейкин (IL)-1 β и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) являются критически воспалительными цитокинами в опухолеобразовании. Уровни экспрессии этих цитокинов снижаются после введения куркумина [10].

Выявление новых лекарств или продуктов питания, которые могут усилить иммунный ответ на опухоль, имеет решающее значение для разработки методов профилактики рака. Недавние исследования показали, что куркумин может модулировать иммунные реакции опухоли и реконструировать иммуносупрессивную микросреду опухоли [11].

Куркумин обладает антиметастатической активностью, модулируя Т-клетки, В-клетки, макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, дендритные клетки и продукцию цитокинов и хемокинов; играет решающую роль в ингибировании ангиогенеза и метастазирования при раке желудочно-кишечного тракта [12, 13].

РОМАШКА АПТЕЧНАЯ (*CHAMOMILLA RECUTITA*)

Фармакологически активными компонентами ромашки являются флавоноиды (апигенин, лютеолин, кверцетин); летучие масла (α -бисабол, хамазулен); другие соединения (полисахариды, слизи, кумарины, холин). Препараты ромашки обладают широким спектром фармакологической активности, оказывают противовоспалительное, противомикробное, спазмолитическое, противоязвенное, ранозаживляющее и вяжущее действие. Противовоспалительная активность препаратов ромашки изучалась в опытах на животных с использованием стандартных моделей (карагениновый отек, адьювантный артрит и др.); противомикробная

активность выражена в отношении ряда грамположительных бактерий; противоязвенная активность установлена в опытах на модели язв кишечника животных, вызываемых стрессом, индометацином и другими агентами. Противовоспалительное, спазмолитическое и противоязвенное действие препаратов ромашки подтверждено в ходе плацебо-контролируемых, сравнительных и открытых клинических исследований [14].

Как известно, заболевания желудочно-кишечного тракта в основном развиваются в результате преобладания факторов агрессии над факторами защиты слизистой. В связи с этим для профилактики заболеваний в составе комплексной терапии и для предупреждения рецидивов широко используются биологически активные соединения, обладающие обволакивающими свойствами. Ромашка богата слизистыми веществами, которые обволакивают и защищают воспаленную слизистую оболочку, в т. ч. и желудка, от раздражения соляной кислотой, компонентами желчи, пищей, лекарственными препаратами. Слизистые вещества также обладают противовоспалительным действием и улучшают пищеварение.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки широко используются препараты из лекарственного растительного сырья. Флавоноиды, содержащиеся в ромашке, оказывают противовоспалительный эффект за счет ингибирующего влияния на простагландинсинтазу и липооксигеназу. Получены результаты экспериментальных исследований, в которых спазмолитическое действие флавоноидов сопоставимо в эквивалентных дозах с спазмолитическим эффектом папаверина. Слизистые вещества также проявляют иммуностимулирующее действие. Комиссия Е рекомендует применение препаратов ромашки для лечения воспалительных заболеваний ЖКТ [15].

АРТИШОК КОЛЮЧИЙ (*CYNARA SCOLYMUS*)

Для медицинских целей используют листья. Фармакологически активными веществами являются лактоны (цинаропикрин, циннаротриол и др.); кислоты (феноловая, хлорогеновая, цинарин) и другие соединения (флавоноиды, инулин, ферменты, танин). Выраженные антиоксидантные свойства связаны с содержанием в артишоке полифенольных антиоксидантов, биофлавоноидов (гесперидин, кверцетин и рутин). По антиоксидантной активности стандартизированные экстракты артишока превосходят аскорбиновую кислоту. Лютеолин и апигенин также относятся к активным антиоксидантам, обладают противовоспалительным, антисептическим действием.

Препараты листьев артишока обладают желчегонным, гиполипидемическим, гепатопротекторным действием. В опытах *in vitro* на культуре клеток-гепатоцитов человека и крысы установлено, что экстракт листьев артишока угнетает биосинтез холестерина и значительно повышает секрецию желчи. Плацебо-контролируемые клинические исследования подтвердили полученные в эксперименте фармакологические эффекты [14]. Нарушение транзита желчи сопровождается такими клиническими симптомами, как

тошнота, рвота, боли в эпигастрии, нарушение стула и др. [16]. Артишок относится к холеретикам растительного происхождения: увеличивает секрецию желчи, снижает вязкость, повышает содержание в желчи холатов. Как и большинство растительных холеретиков, артишок за счет полимодальности действия повышает тонус желчного пузыря и одновременно расслабляет гладкую мускулатуру желчных путей и сфинктеров Одди и Люткенса, в связи с чем облегчается отток желчи [17]. Помимо этого, экстракт артишока влияет на секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышает ферментативную активность желудочного сока, усиливает перистальтику кишечника при его атонии.

В опытах *in vitro* экстракт листьев артишока продемонстрировал гепатопротективное действие, повышая выживаемость гепатоцитов крыс на модели гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом. При экспериментальных токсических поражениях печени выявлен детоксикационный эффект в виде значимого снижения уровня трансаминаз и улучшения гистологической архитектоники печеночной ткани. Экстракт листьев артишока относится к гепатопротекторам преимущественно детоксикационного действия. По эффективности сопоставим с силибинином [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс пищеварения представляет собой совокупность переработки продуктов питания в простые химические соединения, способные усваиваться организмом. Железы желудка, печень и поджелудочная железа, железы кишечника представляют собой комплекс пищеварительных желез. В желудке белки перевариваются под действием пепсина, который расщепляет молекулы белков до полипептидов. Активация пепсина из пепсиногена происходит в кислой среде, которую в желудке создает соляная кислота HCl. Панкреатический сок содержит

пищеварительные ферменты, которые воздействуют на белки, жиры и углеводы. Мальтаза, сахараза и лактаза способствуют расщеплению углеводов до мономеров глюкозы, которые всасываются в кровь. Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, участвуют в расщеплении белков до аминокислот. Липаза расщепляет жиры на глицерин и жирные кислоты, всасывание которых идет через лимфатическую систему. Действие липазы на жиры возможно только после их предварительного эмульгирования желчью. Таким образом, ферменты поджелудочной железы и печень работают в тесной взаимосвязи. Печень участвует в обмене всех типов питательных веществ.

Полимодальность действия биологически активных компонентов куркумина, экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки дает возможность оказывать регулирующее действие на ключевые органы пищеварительной системы: желудок, поджелудочную железу, печень и в целом на систему пищеварения [20].

Согласно современным рекомендациям, нутрициологическая профилактика и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с патологией ЖКТ. В таких случаях целесообразно назначение растительного комплекса ВердиоГаст®.

БАД ВердиоГаст® имеет рациональный состав из синергичных компонентов: высокобиодоступного куркумина и пребиотических волокон; экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки, может применяться в качестве средства профилактики и реабилитации у лиц, страдающих хроническими заболеваниями, при функциональных расстройствах, в период лечения в составе комплексной терапии, с целью профилактики обострений и продления ремиссии, а также у здоровых лиц для профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта.



Поступила / Received 27.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2021

Принята в печать / Accepted 14.09.2021

Список литературы

1. Костюкевич О.И. Пищеварительная недостаточность и ее коррекция с позиции врача-гастроэнтеролога. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2008;(1):10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Pishevaritelnyaya_nedostatochnosty_i_ee_korrekcija_s_pozicii_vrachagastroenterologa.
2. Gupta S., Patchva S., Koh W., Aggarwal B.B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities *Clin Exp Pharm Physiol*. 2012;39(3):283–299. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>.
3. Nelson K.M., Dahlin J.L., Bisson J., Graham J., Pauli G.F., Walters M.A. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620–1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>.
4. Noorafshan A., Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(11):2032–2046. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116311>.
5. Pinho E., Grootveld M., Soares G., Henriques M. Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydr Polym*. 2014;101:121–135. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.078>.
6. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004;52(8):900–915. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.900>.
7. Ikeda S., Uchida T., Ichikawa T., Watanabe T., Uekaji Y., Nakata D. et al. Complexation of tocotrienol with gamma-cyclodextrin enhances intestinal absorption of tocotrienol in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(7):1452–1457. <https://doi.org/10.1271/bbb.100137>.
8. Purpura M., Lowery R.P., Wilson J.M., Mannan H., Münch G., Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):929–938. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1376-9>.
9. Axelrad J.E., Lichtiger S., Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794–4801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4794>.
10. Bahrami A., Fereidouni M., Pirro M., Bianconi V., Sahebkar A. Modulation of regulatory T cells by natural products in cancer. *Cancer Lett*. 2019;459:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.06.001>.
11. Davoodvand A., Farshadi M., Zare N., Akhlagh S.A., Alipour Nosrani E., Mahjoubin-Tehran M. et al. Antimetastatic Effects of Curcumin in Oral and Gastrointestinal Cancers. *Front Pharmacol*. 2021;12:668567. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668567>.
12. Ashrafizadeh M., Zarrabi A., Hashemipour M., Vosough M., Najafi M., Shahinozaman M. et al. Sensing the scent of death: Modulation of micro-RNAs by Curcumin in gastrointestinal cancers. *Pharmacol Res*. 2020;160:105199. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105199>.
13. Aggarwal B.B., Surh Y.J., Shishodia S. (eds.). *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Springer Science & Business Media; 2007. Vol. 595. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5>.
14. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.: Практическая медицина; 2013. 271 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24240823>.

15. Куркина А.В., Галямова В.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Возможности фитотерапии при заболеваниях системы пищеварения. *Фармация и фармакология*. 2016;4(2):26–40. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
16. Астилл-Смит К., Рирдон К. *Эпигенетика — новая биология. Функциональная биохимия*. СПб.: Институт клинической прикладной кинезиологии; 2016. 339 с.
17. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Современные принципы терапии дисфункциональных расстройств билиарного тракта. *Лечебное дело*. 2015;1(1):55–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23925273>.
18. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. *Гепатопротекторы: от теории к практике*. М.: 4ТЕ Арт; 2012. 52 с.
19. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология гепатопротекторов. *Ліки України*. 2019;5–6:18–25. Режим доступа: [http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C](http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C%20Князькова%20Клин%20фармакология%20гепатопротекторов.pdf)
20. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А., Радыш И.В., Безрукавникова Л.М. и др. *Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта*. М.; 2019. 36 с. Режим доступа: <https://rioh.ru/doc/scie-report/metodRecGastro.pdf>.

References

1. Kostyukovich O.I. Digestive insufficiency and its correction from the gastroenterologist's perspective. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniya = RMJ. Digestive diseases*. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Pishevarelytnaya_nedostatochnost_i_ee_korrekcija_s_pozicii_vrachgastroenterologa.
2. Gupta S., Patchva S., Koh W., Aggarwal B.B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities *Clin Exp Pharm Physiol*. 2012;39(3):283–299. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>.
3. Nelson K.M., Dahlin J.L., Bisson J., Graham J., Pauli G.F., Walters M.A. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620–1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>.
4. Noorafshan A., Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(11):2032–2046. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116311>.
5. Pinho E., Grootveld M., Soares G., Henriques M. Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydr Polym*. 2014;101:121–135. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.078>.
6. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004;52(8):900–915. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.900>.
7. Ikeda S., Uchida T., Ichikawa T., Watanabe T., Uekaji Y., Nakata D. et al. Complexation of tocotrienol with gamma-cyclodextrin enhances intestinal absorption of tocotrienol in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(7):1452–1457. <https://doi.org/10.1271/bbb.100137>.
8. Purpura M., Lowery R.P., Wilson J.M., Mannan H., Münch G., Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):929–938. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1376-9>.
9. Axelrad J.E., Lichtiger S., Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794–4801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4794>.
10. Bahrami A., Fereidouni M., Pirro M., Bianconi V., Sahebkar A. Modulation of regulatory T cells by natural products in cancer. *Cancer Lett*. 2019;459:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.06.001>.
11. Davoodvandi A., Farshadi M., Zare N., Akhlagh S.A., Alipour Nosrani E., Mahjoubi-Tehran M. et al. Antimetastatic Effects of Curcumin in Oral and Gastrointestinal Cancers. *Front Pharmacol*. 2021;12:668567. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668567>.
12. Ashrafizadeh M., Zarrabi A., Hashemipour M., Vosough M., Najafi M., Shahinozaman M. et al. Sensing the scent of death: Modulation of micro-RNAs by Curcumin in gastrointestinal cancers. *Pharmacol Res*. 2020;160:105199. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105199>.
13. Aggarwal B.B., Surh Y.J., Shishodia S. (eds.). *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Springer Science & Business Media; 2007. Vol. 595. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5>.
14. Bulaev V.M., Shikh E.V., Sychev D.A. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow: Practical Medicine; 2013. 271 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24240823>.
15. Kurkina A.V., Galyamova V.R., Kurkin V.A., Avdeeva E.V. Possibilities of phytotherapy at digestive system diseases. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2016;4(2):26–40. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
16. Astill-Smith C., Reardon C. *Epigenetics – a new biology. Functional biochemistry. Clinical Reference Guide*. Epigenetics International, Ltd.; 2012. 69 p. Available at: <https://www.epigenetics-international.com/wp-content/uploads/2019/07/Chris-Astill-Smith-Book.pdf>.
17. Selivanova G.B., Poteshkina N.G. Modern approaches to the treatment of biliary tract disorders. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2015;1(1):55–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23925273>.
18. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Fomenko P.G. *Hepatoprotectors: from theory to practice*. Moscow: 4TE Art; 2012. 52 p. (In Russ.)
19. Bilovol A.N., Knyazkova I.I. Clinical pharmacology of hepatoprotectors. *Medicine of Ukraine*. 2019;5–6:18–25. (In Russ.) Available at: [http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C](http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25093/3/Беловол%2C%20Князькова%20Клин%20фармакология%20гепатопротекторов.pdf)
20. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Gurevich K.G., Khanfer'yan R.A., Radysh I.V., Bezrukavnikova L.M. et al. *Nutritional prevention and rehabilitation in gastrointestinal diseases*. Moscow; 2019. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://rioh.ru/doc/scie-report/metodRecGastro.pdf>.

Информация об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Рыкова Светлана Михайловна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; parma2009@gmail.com

Ших Надежда Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nadya-shikh@yandex.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Svetlana M. Rykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; parma2009@gmail.com

Nadezhda V. Shikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of General Medical Practice, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nadya-shikh@yandex.ru