

---

## CURCUMIN FOR EXTERNAL APPLICATION - CHALLENGES, SOLUTIONS AND PROSPECTS

**Daniel Argilashki**

Medical University – Plovdiv, Medical College, [daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg](mailto:daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg)

**Nina Koleva**

Medical University – Plovdiv, Medical College, [nina.koleva@mu-plovdiv.bg](mailto:nina.koleva@mu-plovdiv.bg)

**Abstract:** Turmeric is a spice that is widely used in cooking, but is becoming increasingly important in medicine and pharmacy, causing more and more in-depth studies of its action and uses. The main active ingredient in this herb is curcumin, whose polyphenolic structure determines its anti-inflammatory, antioxidant and cholekinetic effect. These properties of curcumin determine its wide application, and in the present review we have focused on dosage forms suitable for external use. It is known that the main difficulty in the preparation of formulations containing curcumin is its low solubility. For this reason, in our work we consider various methods used in pharmaceutical technology to solve this problem. Most often in recent years, various nanostructured carriers have been used to incorporate curcumin into a dosage form. In the review we consider its application as an active ingredient that helps heal wounds. When applied to the skin, curcumin shows promising results in wounds caused by the development of diabetes, as well as in burns. Various semi-solid dosage forms containing curcumin - pastes, hydrogels, etc. have been used in studies in the treatment of melanoma. These studies indicate that the use of solid lipid nanoparticles, polymer nanoparticles, micelles and liposomes has been tested to increase the solubility and bioavailability of curcumin. This in turn makes it possible to conduct experiments in which it was found that these dosage forms can be used both for the treatment and prevention of skin malignancies. Psoriasis is one of the most common skin diseases. Studies show that the use of curcumin-containing formulations affects psoriatic plaques, which is a prerequisite for the more in-depth development of such products. Curcumin is also indicated for skin lesions caused by radiation therapy. It can also be used for onychomycosis, dermatitis and others. In our review, we also consider the possibilities of using curcumin-containing dosage forms in ophthalmology. There is evidence of a positive effect of curcumin included in semi-solid dosage forms in glaucoma. Curcumin preparations can also be used for oral mucositis, oral lichen planus, for use in the nose, as well as for some vaginal bacterial infections. Our literature review on the topic shows that more and more solutions are being found to the problems we had until recently in the widespread use of curcumin. This in turn gives new and new perspectives in the treatment of various diseases.

**Keywords:** curcumin, external use, technological approaches

## КУРКУМИН ЗА ВЪНШНО ПРИЛОЖЕНИЕ – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА, РЕШЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВИ

**Даниел Аргилашки**

Медицински университет - Пловдив, Медицински колеж, [daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg](mailto:daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg)

**Нина Колева**

Медицински университет - Пловдив, Медицински колеж, [nina.koleva@mu-plovdiv.bg](mailto:nina.koleva@mu-plovdiv.bg)

**Резюме:** Куркумата е подправка, която се използва широко в кулинарията, но придобива все по-голямо значение в медицината и фармацията, предизвиквайки все по-обстойни проучвания на нейното действие и начини за употреба. Основната активна съставка в това тревисто растение е куркумин, чиято полифенолна структура обуславя неговия противовъзпалителен, антиоксидантен и холекинетичен ефект. Тези свойства на куркумина определят неговото широко приложение, като в настоящия обзор сме се акцентирали върху лекарствени форми, подходящи за външно приложение. Известно е, че главното затруднение при приготвянето на лекарствени форми, съдържащи куркумин, е неговата ниска разтворимост. Поради тази причина в нашия труд разглеждаме и различни методи, използвани във фармацевтичната технология, чрез които този проблем да бъде разрешен. Най-често в последните години се използват различни наноструктурни носители, чрез които куркуминът да бъде включен в лекарствена форма. В обзора разглеждаме приложението на му като активна съставка, подпомагаща заздравяването на рани. При приложение върху кожата куркуминът показва обещаващи резултати при рани, предизвикани от развитието на диабет, също така при рани от изгаряния. Различни полутвърди лекарствени форми, съдържащи куркумин – пасти, хидрогелове и др. са използвани в проучвания при терапия на меланома. Тези проучвания

показват, че използването на твърди липидни наночастици, полимерни наночастици, мицели и липозоми са тествани с цел увеличаване разтворимостта и бионаличността на куркумин. Това от своя страна дава възможност за провеждане на опити, в които е установено, че тези лекарствени форми могат да се използват както за лечение, така и за превенция на злокачествени заболявания по кожата. Псориазисът е едно от най-често срещаните кожни заболявания. Проучванията показват, че употребата на лекарствени форми, съдържащи куркумин повлиява псориазисните плаки, което е предпоставка за по-задълбоченото разработване на такива продукти. Куркуминът е показан също така при кожни лезии, предизвикани от лъчетерапия. Може също така да се използва при онихомикози, дерматити и др. В нашия обзор разглеждаме също така възможностите за приложение на лекарствени форми, съдържащи куркумин, в офталмологията. Има данни за положителното влияние на куркумин, включен в полутвърди лекарствени форми при глаукома. Куркуминови препарати могат да се използват и при орални мукозити, орален лихенпланус, за употреба в носа, както и при някои вагинални бактериални инфекции.

Проведеният от нас литературен обзор по темата показва, че се откриват все повече решения на проблемите, които доскоро имахме в широкото използване на куркумин. Това от своя страна дава нови и нови перспективи в терапията на различни заболявания.

**Ключови думи:** куркумин, външна употреба, технологични подходи

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Куркума е подправка, която е обект на голям интерес както от страна на медицинския/научния, така и от кулинарния свят. (Hewlings & Kalman, 2017) Най-големият световен производител на куркума е Индия, където от векове се използва като фитотерапевтично средство при различни заболявания в домашни условия. (Wilken, Veena, Wang, & Srivatsan, 2011) (Grykiewicz & Silfirski, 2012) Куркума (*Curcuma Longa L.*) принадлежи към семейството на Джинджифила (*Zingiberaceae*). (Shishodia, Sethi, & Aggarwal, 2005) От куркума са изолирани 110 компонента, от които 20 са проучени фитохимично. (Ravindran, Babu, & Sivaraman, 2007) (Argilashki, Koleva, & Hadzhieva, 2018) Главният компонент е етеричното масло, което съдържа турмерон, също така цветни съставки обединени под наименованието „куркумоиди“. Куркуминоидите се състоят от куркумин, (Wongcharoen & Phrommintikul, 2009) деметоксикуркумин, 5'-метоксикуркумин и дихидрокуркумин, за които е установено, че са естествени антиоксиданти. (Rubby, Kuttan, Babu, Rajasekharan, & Kuttan, 1995) След проведени клинични проучвания е установено, че куркуминът е безопасен и ефективен. Food and Drug Administration (FDA) потвърди, че куркуминът е съединение, което като цяло се разпознава като безопасно. (Prasad, Gupta, Tyagi, & Aggarwal, 2014) (Patil, Jayaprakasha, Chidambara, & Vikram, 2009)

## 2. ИЗЛОЖЕНИЕ

Едно от първите предположения, които можем да направим като ефект на куркумин за външно приложение, е за ранозаздравяване. (Gupta, Patchva, & Aggarwal, 2013) (Pulido-Moran, Moreno-Fernandez, Ramirez-Tortosa, & al, 2016) Разбира се тук отново се сблъскваме с основния проблем при приложението на куркумина, а именно – неговата хидрофобност, ниска стабилност и разтворимост. Екип от изследователи е провел проучване, при което изготвя лекарствена форма за локално приложение, в която конюгира хиалуронова киселина и куркумин. Полученият продукт дава много по-добри резултати в заздравяването на рани, отколкото двете му съставки поотделно. (Sharma, Sahu, Singh, & Jain, 2018) При друго проучване на ефекта от приложението на куркумин върху заздравяването на рани е използван куркумин, включен в Pluronic F127 гел. В следствие от приложената терапия върху мишки се стига до бързо затваряне на раната с добре оформена грануляционна тъкан, доминирана от отлагане на колаген и регенериращ епител. Установено е, че локалният куркумин стимулира заздравяването на рани регулирайки нивата на различни цитокини. (Yen, et al., 2018) Екип от учени доказва също положителния ефект на локално приложен куркумин, като го включва чрез наночастици в комплекс с колаген и хитозан. Така разработена лекарствена форма води до бързо подобряване на състоянието на раната, като се забелязва значителна промяна в дебелината на епидермиса, плътността на грануляционната тъкан, броят на новите съдове и по-високото съдържание на колаген, в сравнение с контролната група. Изследователите установяват, че този комплекс от куркуминови наночастици, хитозан и колаген стимулират ранозаздравяването, като регулират експресията на трансформиращия растежен фактор  $\beta - 1$  (Rezaii, Oryan, & Javeri, 2019)

Псориазисът е хронично, възпалително, имуно-медирано наследствено заболяване, което е предразположено към рецидиви и причинява системни увреждания. (Boehncke & Schön, 2015) Установено е, че при възпалена кожа има свръхекспресия на CD-44 протеина, което може да послужи като цел на

терапевтичните агенти. (Lindqvist, Phil-Lundin, & Engström-Laurent, 2012) Куркуминът има доказани противовъзпалителни свойства, което го прави подходящ терапевтичен агент при псориазис. За целта обаче трябва да бъдат разработени подходящи лекарствени форми, които да гарантират неговата бионаличност и стабилност. Потенциална лекарствена форма може да бъде носител за куркумин, изграден от хиалуронова киселина и етозоми на базата на пропиленгликол. При проведени опити с такъв носител са доказани повишените нива на доставен куркумин, което от своя страна води до облекчаване на симптомите на възпаление. (Zhang, et al., 2019) Подобно проучване с използването на наночастици, като носители за куркумин в гелна лекарствена форма, също доказва повишената бионаличност и ефикасност на куркумина при приложението му при псориазис. За целта на изследването е разработен гел, съдържащ комплекс от наночастици и куркумин (CUR-NPs-gel). Резултатите показват, че CUR-NPs-gel води до инхибиране в голяма степен експресията на възпалителни цитокини (TNF –  $\alpha$ , NF-kB, IL-6). (Mao, et al., 2017)

Над 200 милиона души на земята страдат от диабет. Една от основните грижи при диабета е трудното заздравяване на рани, както и други тъканни аномалии. (Almeida, Salomé, Dutra, & Ferreira, 2014) Причината за това са незадоволителните резултати от досегашните методи за лечение. Направено проучване за възможната употреба на куркумин при рани от диабет. Ниската разтворимост е проблем за свободното му използване за целта. Затова е разработен хидрогел, съдържащ куркуминови наночастици. Прилагането на този хидрогел при плъхове води до очевидно подобряване на възстановителния процес, свързано с пълна респителизация, реорганизация на дермата със значително повишено отлагане на колаген. (Kamar, Abdel-Kader, & Rashed, 2019)

Меланомата е сред често развиващите се туморни заболявания, като е класирано на 5-6 място по честота на развитие. Лечението е доста трудно, поради бързото метастазизиране на туморните клетки. Куркуминът, както и други слаборастворими полифеноли, като кверцетин, ресвератрол и други, се предполага, че биха имали положителен ефект при лечението на меланома поради тяхното антиоксидантно, противовъзпалително и антипролиферативно действие. Тяхната ниска разтворимост е причината да бъдат трудно приложими, но този проблем може да бъде разрешен чрез използването на твърди липидни наночастици, мицели, липозоми и др. Това от своя страна може да даде нови перспективи в лечението на меланома. (Heenatigala Palliyage, Singh, Ashby, Tiwari, & Chauhan, 2019)

Глаукомата е заболяване, което е втората най-честа причина за слепота в световен мащаб. (Quigley & Broman, 2006) (Gupta & Dada, 2019) Глаукомата се дължи на повишено вътреочно налягане и се характеризира с прогресивна загуба на ретинални нервни влакна. (Conlon, Saheb, & Ahmed, 2017) (Wang, Leng, An, Zhang, Liu, & Lu, 2020) Едно по-различно и иновативно приложение на куркумин е при някои очни заболявания. Проведени са проучвания за влиянието на куркумин при глаукома. В едно от тях авторите разрешават проблемите, свързани с малката разтворимост и ниската бионаличност на куркумина, използвайки наночастици, изградени от D- $\alpha$ -токоферол полиетиленгликол 1000 сукцинат. Използването на този наноносител повишава разтворимостта на куркумин до забележителните 4,3 мг/мл. Така приготвена тази лекарствена форма, прилагана външно два пъти дневно в период от три седмици води до значително намалена загуба на ганглийни клетки в ретината в сравнение с контролната група. Това от своя страна е предпоставка за използването на тази потенциална лекарствена форма при глаукома (Davis, et al., 2018) Друг екип от учени прави опити с комбиниран лекарствен продукт за глаукома, включващ класически препарат за лечение на това заболяване – латанопрол, към който е прибавен куркумин. Куркуминът е включен в лекарствената форма чрез наночастици, получени от хитозан. Проведените проучвания показват, че този комбиниран хидрогел води до ефективно намаляване на увреждането в клетките на трабекуларната мрежа, продиктувано от оксидативен стрес. Резултатите, получени *in vitro* и *in vivo* при опити със зайци са обещаващи и дават надежда за откриване на нов тип лечение на това очно заболяване. (Cheng, Ko, Chang, Huang, & Liu, 2019)

Лъчетерапията е един от често използваните методи за противотуморна терапия. Наред със своите положителни страни, това лечение води след себе си до различни по тежест странични ефекти. Един от тези странични ефекти е развитието на орален мукозит, индуциран от радиотерапия. (Sahebjamee, et al., 2015) При проведено проучване с доброволци на лъчетерапия, страдащи от тумори на главата и врата, на пациентите е прилаган локален гел, съдържащ екстракт от *Curcuma longa*. Резултатите от изследването показват недвусмислено положителния ефект на този локален гел върху развитите лезии. Освен за лечение тази лекарствена форма е показала и значителен протективен ефект върху оралната мукоза при пациенти, подложени на радиотерапия. (Mansourian, Amanlou, Shirazian, Jahromi, & Amirian, 2015) Освен като гел, екстрактът от куркума може да бъде прилаган при орални мукозити и под формата на вода за уста. Дори и така пациентите са усетили подобрене, като е намалена степента на болката, също така редуцирана е улцеративната и зачервена област. (Normando, et al., 2019)

Друг срещан проблем в устната лигавица е т.нар. протезен стоматит. Това е често срещана възпалителна реакция, свързана с носенето на зъбни протези с многофакторна етиология, но най-често се дължи на инфекция, причинена от видове *Candida*. (Gleiznys, Zdanavičienė, & Žilinskas, 2015) Проведено е сравнително проучване между вода за уста, съдържаща хлорхексидин и вода за уста без алкохол, която съдържа куркумин. За да се включи куркуминът в тази вода са използвани съразтворители – хитозан и полиетиленгликол 400. Изследването показва неколкостранно по-добри резултати при пациентите, използвали водата за уста, съдържаща куркумин. В резултат от терапията се забелязват облекчаване на лезиите под протезата, както и намаляване броя на колонии *Candida*. (Mustafa, Ungphaiboon, Phadoongsombut, Pangsomboon, Chelae, & Mahattanadul, 2019)

Оралният лишей (Oral Lichen Planus, плосък лишей) е сравнително често срещано заболяване, което болка и влошава качеството на живот. (Lv, Chen, Wang, Yao, & Yao, 2019) При проведени проучвания за употребата на куркуминови продукти при плосък лишей в устната кухина е установено, че тези продукти имат потенциала да намалят болката, паренето и неприятното усещане в устата. Въпреки това е спорно дали може да се използва изцяло самостоятелно, или по-скоро като адювантна терапия към стандартното лечение с кортикостероиди. (Lv, Chen, Wang, Yao, & Yao, 2019) (White, Chamberlin, & Eisenberg, 2019)

Онихомикозите са често срещани и трудно лечими гъбични инфекции по ноктите. Водят до изтъняване, втвърдяване, оцветяване и разпадане на ноктя. (Gupta, Jain, Lynde, Macdonald, Cooper, & Summerbell, 2000) (Albert & Weis, 2004) Класическите методи за терапия много често претърпяват неуспех или процесът е твърде дълъг, което от своя страна води до намален комплайънс от страна на пациента. Фотодинамичната терапия е иновативен подход в лечението на онихомикози. За прилагането на този метод основно предизвикателство е ефективното доставяне на фотосенсибилизатор. Направени са редица проучвания за локално приложен куркумин, който е добре познат със своето фотосенсибилизиращо действие. Резултатите са обещаващи, което е поредното доказателство за големите възможности за приложението на куркумин при различни проблеми. (Iermak, da Silva, Kurachi, Bagnato, & Inada, 2019)

Куркумин може да се използва и при някои заболявания в носа. Перфорацията на носната преграда е рядко заболяване, при което пациентът страда от загуба на лигавица, кост или хрущял, изграждащи носната преграда. (Guyette & Smith, 1997) (Boynuegri, et al., 2016) Група учени са провели проучване за външно приложен куркумин в носната кухина при индуцирана перфорация на носната преграда у зайци. Резултатите показват недвусмислено подобрение в регенерацията на епитела и хрущяла, както и количествата колаген и грануляционна тъкан. Тези резултати показват, че куркуминът има добро ранозарастващо действие и при носната лигавица при опити с животни. Това позволява да се разработват и такива безопасни лекарствени форми за хуманитарна употреба. (Çakan, Aydın, Demir, & Başak, 2019)

Друго приложение на куркуминът е при някои вагинални бактериални инфекции и рани на вагиналната лигавица. Проведено е ин-витро сравнително проучване на хидрогел, съдържащ куркумин и гел, съдържащ линкомицин и лидокаин. Резултатите показват забележително подобряване на раните, както и възстановяване на вагиналната лигавица. Тези резултати са много обещаващи и предполагат по-сериозно проучване на такива лекарствени форми, съдържащи куркумин, които да се прилагат при някои вагинални проблеми. (Zhang, Zhuang, Du, Han, & Jin, 2019)

### 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Куркуминът е агент, който може широко да се използва за външно приложение, като е необходимо да се повишат изследванията в тази насока с цел подобряване на лекарстводоставянето.

### БИБЛИОГРАФИЯ

- Albert, S. F., & Weis, Z. H. (2004). Management of onychomycosis with topicals. *Clin. Podiatr. Med. Surg.*, 21, 605-615.
- Almeida, S., Salomé, G., Dutra, R., & Ferreira, L. (2014). Feelings of powerlessness in individuals with either 40 venous or diabetic foot ulcers. *Journal of Tissue Viability*, 23 (3), 109-114.
- Argilashki, D., Koleva, N., & Hadzhieva, B. (2018). The Benefits of curcumin in various diseases and the extension of its application through various technological approaches. *Knowledge International Journal*, 28 (2), 461-468.
- Boehncke, W., & Schön, M. (2015). Psoriasis. *Lancet*, 386, 983-984.
- Boynuegri, S., Cayonu, M., Tuna, E. U., Kurukahvecioglu, S., Ozcan, K. M., Turkay, B., и др. (2016). The Effect of Nasal Septal Perforation and its Treatment on Objective Sleep and Breathing Parameters. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 501-507.

- Çakan, D., Aydın, S., Demir, G., & Başak, K. (2019). The effect of curcumin on healing in an animal nasal septal perforation model. *Laryngoscope* , 129 (10), 349-354.
- Cheng, Y. H., Ko, Y. C., Chang, Y. F., Huang, S. H., & Liu, C. J. (2019). Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment. *Exp Eye Res* , 179-187.
- Conlon, R., Saheb, H., & Ahmed, I. I. (2017). Glaucoma treatment trends: a review. . *Can J Ophthalmol* , 52, 114-124.
- Davis, B. M., Pahlitzsch, M., Guo, L., Balendra, S., Shah, S., Ravindran, N., и др. (2018). Topical Curcumin Nanocarriers are Neuroprotective in Eye Disease. *Scientific reports* , 8 (1).
- Gleznys, A., Zdanavičienė, E., & Žilinskas, J. (2015). Candida albicans importance to denture wearers. A literature review. *Stomatologija* , 17 (2), 54-66.
- Grykiewicz, G., & Silfirski, P. (2012). "Curcumin and curcumoids in quest for medicinal status,". *Acta Biochimica Pol.* , 59 (2), 201-212.
- Gupta, A. K., Jain, H. C., Lynde, C. W., Macdonald, P., Cooper, E. A., & Summerbell, R. C. (2000). Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* , 43, 244-248.
- Gupta, S., Patchva, S., & Aggarwal, B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* , 15, 195-218.
- Gupta, V., & Dada, T. (2019). Should we perform peripheral laser iridotomy in primary angle closure suspects: implications of the ZAP trial? *Ann Transl Med* , 7.
- Guyette, T., & Smith, B. (1997). Effect of septal perforations on measures of nasal resistance. *Cleft Palate Craniofac J* , 34 (2), 129-134.
- Heenatigala Palliyage, G., Singh, S., Ashby, C. J., Tiwari, A., & Chauhan, H. (2019). Pharmaceutical Topical Delivery of Poorly Soluble Polyphenols: Potential Role in Prevention and Treatment of Melanoma. *AAPS PharmSciTech* , 20 (6), 250.
- Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). "Curcumin: A review of its' effects on human health,". *Foods* , 6 (10), 2-11.
- Iermak, I., da Silva, A. P., Kurachi, C., Bagnato, V. S., & Inada, N. M. (2019). Raman Microspectroscopy as a Tool to Elucidate the Efficacy of Topical Formulations Containing Curcumin. *Pharmaceuticals* , 12 (1), 44.
- Kamar, S., Abdel-Kader, D., & Rashed, L. (2019). Beneficial effect of Curcumin Nanoparticles-Hydrogel on excisional skin wound healing in type-I diabetic rat: Histological and immunohistochemical studies. *Ann Anat* , 222, 94-102.
- Lindqvist, U., Phil-Lundin, I., & Engström-Laurent, A. (2012). Dermal Distribution of hyaluronan in psoriatic arthritis; coexistence of CD44, MMP3 and MMP9. *Acta Derm Venereol* , 92, 372-377.
- Lv, K. J., Chen, T. C., Wang, G. H., Yao, Y. N., & Yao, H. (2019). Clinical safety and efficacy of curcumin use for oral lichen planus: a systematic review. *J Dermatolog Treat* , 30 (6), 605-611.
- Mansourian, A., Amanlou, M., Shirazian, S., Jahromi, M., & Amirian, A. (2015). The effect of "Curcuma Longa" topical gel on radiation -induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Research* , 13 (3).
- Mao, K., Fan, Z., Yuan, J., Chen, P., Yang, J., Xu, J., и др. (2017). Skin-penetrating polymeric nanoparticles incorporated in silk fibroin hydrogel for topical delivery of curcumin to improve its therapeutic effect on psoriasis mouse model. *Colloids Surf B Biointerfaces* , 160, 704-714.
- Mustafa, M. W., Ungphaiboon, S., Phadoongsombut, N., Pangsomboon, K., Chelae, S., & Mahattanadul, S. (2019). Effectiveness of an Alcohol-Free Chitosan-Curcuminoid Mouthwash Compared with Chlorhexidine Mouthwash in Denture Stomatitis Treatment: A Randomized Trial. *J Altern Complement Med* , 25 (5), 552-558.
- Normando, A. G., de Meneses, A. G., de Toledo, I. P., Borges, G. A., de Lima, C., Dos Reis, P., и др. (2019). Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. . *Phytother Res* , 33 (5), 1318-1329.
- Patil, P., Jayaprakasha, G. K., Chidambara, M., & Vikram, A. (2009). Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges. *Journal Agriculture-Food Chem* , 57 (18), 8142-8160.
- Prasad, S., Gupta, S. C., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnology Advances* , 32 (6), 1053-1064.
- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., & al, e. (2016). Curcumin and health. *Molecules* , 21, 264.

- Quigley, H. A., & Broman, A. T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* , 90, 262-267.
- Ravindran, P. N., Babu, K., & Sivaraman, K. (2007). *Turmeric: The genus Curcuma, 1st ed.*, (1st изд.).
- Rezaii, M., Oryan, S., & Javeri, A. (2019). Curcumin nanoparticles incorporated collagen-chitosan scaffold promotes cutaneous wound healing through regulation of TGF- $\beta$ 1/Smad7 gene expression. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* , 98, 347-357.
- Rubby, A. J., Kuttan, G., Babu, K. D., Rajasekharan, K. N., & Kuttan, R. (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer letters* , 94 (1), 79-83.
- Sahebjamee, M., Mansourian, A., Mohammad, M. H., Zadeh, M. T., Bekhradi, R., Kazemian, A., и др. (2015). Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzylamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent* , 13 (4), 309-315.
- Sharma, M., Sahu, K., Singh, S., & Jain, B. (2018). Wound healing activity of curcumin conjugated to hyaluronic acid: invitro and invivo evaluation. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* , 46 (5), 1009-1017.
- Shishodia, S., Sethi, G., & Aggarwal, B. B. (2005). Curcumin: getting back to the roots. *Annals of the New York Academy of sciences* , 1056, 206-217.
- Wang, B., Leng, X., An, X., Zhang, X., Liu, X., & Lu, X. (2020). XEN gel implant with or without phacoemulsification for glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine* , 8 (20), 1309.
- White, C. M., Chamberlin, K., & Eisenberg, E. (2019). Curcumin, a turmeric extract, for oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis* , 25 (3), 720-725.
- Wilken, R., Veena, M. S., Wang, M. B., & Srivatsan, E. (2011). "Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma," . *Molecular cancer* , 10 (1), 12.
- Wongcharoen, W., & Phrommintikul, A. (2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International journal of cardiology* , 133 (2), 145-151.
- Yen, Y., Pu, C., Liu, C., Chen, Y., Chen, Y., Liang, C., и др. (2018). Curcumin accelerates cutaneous wound healing via multiple biological actions: The involvement of TNF- $\alpha$ , MMP-9,  $\alpha$ -SMA, and collagen. *Int Wound J* , 15 (4), 605-617.
- Zhang, M., Zhuang, B., Du, G., Han, G., & Jin, Y. (2019). Curcumin solid dispersion-loaded in situ hydrogels for local treatment of injured vaginal bacterial infection and improvement of vaginal wound healing. *J Pharm Pharmacol* , 71 (7), 1044-1054.
- Zhang, Y., Xia, Q., Li, Y., He, Z., Li, Z., Guo, T., и др. (2019). CD44 Assists the Topical Anti-Psoriatic Efficacy of Curcumin-Loaded Hyaluronan-Modified Ethosomes: A New Strategy for Clustering Drug in Inflammatory Skin. *Theranostics* , 9 (1), 48-64.