

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-11-16
УДК: 616.314-089:615.849.19+616.314-089:615.324

КУРКУМИН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Чаусская И. Ю., Никогосова Д. Э., Дробышев А. Ю.

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

Аннотация

Тенденция к нарастанию резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам вынуждает научное медицинское сообщество разрабатывать новые протоколы борьбы с инфекционными агентами. В последнее время отмечается повышенный интерес к методу фотодинамической терапии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — нехирургический метод лечения пациентов с воспалительными заболеваниями и новообразованиями в челюстно-лицевой области, основанный на взаимодействии особых светочувствительных химических соединений — фотосенсибилизаторов — и светового излучения. Существуют фотосенсибилизаторы синтетические и природного происхождения. Стабильность синтетических фотосенсибилизаторов выше, но деградация их сопровождается более выраженными побочными эффектами. В последние годы появляются данные, свидетельствующие о перспективности применения куркумина в лечении пациентов с различными заболеваниями, включая патологии челюстно-лицевой области. Куркумин — биоактивное вещество, выделенное из корней *Curcuma longa* и обладающее антибактериальными, противовирусными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Особенностью куркумина является то, что он нестабилен при физиологическом pH, имеет низкую растворимость в воде и быстро метаболизируется организмом.

Целью данной работы является обзор современных исследований, направленных на усовершенствование препаратов куркумина как фотосенсибилизатора, применяемого для фотодинамической терапии.

Материалы и методы

Проведен анализ научных статей из баз данных медицинских и биологических публикаций — научной электронной библиотеки Elibrary, PubMed и Web of Science, посвященных усовершенствованию способов доставки фотосенсибилизатора на основе куркумина для применения его в фотодинамической терапии.

Результаты и выводы

Представленные в настоящем обзоре результаты современных исследований в области лазерных технологий свидетельствуют о том, что фотодинамическая терапия с использованием куркумина в качестве фотосенсибилизатора является перспективным направлением во многих областях медицины. Вышеупомянутые научные изыскания дают понимание того, что изучение и усовершенствование систем доставки куркуминового фотосенсибилизатора путем сочетания его с наночастицами представляет научный интерес.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, куркумин, наночастицы, лазерные технологии

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Ирина Юрьевна ЧАУССКАЯ ORCID ID 0000-0001-9674-1919

к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия
dr.chausskaya@mail.ru

Диана Эдуардовна НИКОГОСОВА ORCID ID 0000-0003-3777-511X

старший лаборант кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия
doc.nikogosova@gmail.com

Алексей Юрьевич ДРОБЫШЕВ ORCID ID 0000-0002-1710-6923

д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия
dr.drobyshev@gmail.com

Адрес для переписки: Ирина Юрьевна ЧАУССКАЯ

127206, г. Москва, ул. Вучетича 9а, кафедра челюстно-лицевой и пластической хирургии
+7 (925) 8955005
dr.chausskaya@mail.ru

Образец цитирования:

Чаусская И. Ю., Никогосова Д. Э., Дробышев А. Ю.
КУРКУМИН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. Проблемы стоматологии. 2022; 4: 11-16.
© Чаусская И. Ю. и др., 2022
DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-11-16

Поступила 19.12.2022. Принята к печати 09.01.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-11-16

CURCUMIN AS A PROMISING PHOTOSENSITIZER FOR PHOTODYNAMIC THERAPY

Chausskaya I.Yu., Nikogosova D.E., Drobyshv A.Yu.

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Annotation

Subject. The tendency of growing antibiotic resistance causes scientific medical community to develop new antimicrobial treatment protocols. Recently, the increased interest in photodynamic therapy has been noted. Photodynamic therapy (PDT) is a non-surgical method of treatment patients with inflammatory diseases and neoplasms in the maxillofacial region, based on the interaction between special light-sensitive chemical compounds — photosensitizers and light radiation. The literature reports the existence of synthetic and natural photosensitizers. Despite the higher stability present by the synthetic photosensitizers, they are more prone to collateral effects. Recently, a growing body of evidence shows the promising applications of curcumin against different diseases, including the pathologies in maxillofacial region. Curcumin is a bioactive compound isolated from the roots of *Curcuma longa* that has antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant properties. The disadvantage of curcumin is that it is unstable at physiological pH, has low water solubility and is rapidly metabolized by the body.

The objective of this work is to review current research aimed at improving curcumin as a photosensitizer used for photodynamic therapy.

Methodology. The analysis of scientific articles from databases of medical and biological publications — scientific electronic library (Elibrary), PubMed and Web of Science, dedicated to the use of curcumin in photodynamic therapy.

Results and conclusion. The results of modern research in the field of laser technologies presented in this review indicate that photodynamic therapy with curcumin, as a photosensitizer is a promising treatment option in many fields of medicine. The aforementioned scientific studies give the understanding that the study and improvement of delivery systems for curcumin photosensitizer by combining it with nanoparticles is a scientific interest.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, curcumin, nanoparticles, laser technology

The authors declare no conflict of interest.

Irina Yu. CHAUSSKAYA ORCID ID 0000-0001-9674-1919

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Maxillofacial and Plastic Surgery,
Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
dr.chausskaya@mail.ru

Diana E. NIKOGOSOVA ORCID ID 0000-0003-3777-511X

Senior laboratory assistant, Department of Maxillofacial and Plastic Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
doc.nikogosova@gmail.com

Alexey Yu. DROBYSHEV ORCID ID 0000-0002-1710-6923

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Head of Department of Maxillofacial and Plastic
Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
dr.drobyshv@gmail.com

Correspondence address: Irina Yu. CHAUSSKAYA

127206, Moscow, Vucheticha str. 9A
Department of Maxillofacial and Plastic Surgery
+7 (925) 8955005
dr.chausskaya@mail.ru

For citation:

Chausskaya I.Yu., Nikogosova D.E., Drobyshv A.Yu.

CURCUMIN AS A PROMISING PHOTOSENSITIZER FOR PHOTODYNAMIC THERAPY. *Actual problems in dentistry.* 2022; 4: 11-16. (In Russ.)

© Chausskaya I.Yu. et al., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-11-16

Received 19.12.2022. Accepted 09.01.2023

Концепция фотодинамической терапии (ФДТ) восходит к 1900 году. Оскар Рааб, работавший в Мюнхене (Германия), открыл, что микроорганизмы парамеции, инкубированные с определенными красителями, могут быть уничтожены при воздействии света, чего не происходит в темноте [1]. Когда впоследствии стало известно, что для возникновения данного эффекта также необходимо присутствие кислорода, был создан термин «фотодинамическое действие». Вскоре после этих открытий были предприняты первые попытки использовать данное явление в качестве терапии рака, нанося краску на поверхностные опухоли кожи, а затем подвергая их воздействию света. Однако следующие две мировые войны и впечатляющий подъем фармацевтической промышленности в 1950-х и 1960-х годах задержали дальнейшее исследование ФДТ более чем на 60 лет. Современная эра ФДТ началась в 1970-х годах в США, во многом благодаря усилиям доктора Томаса Догерти, работавшего в Институте рака Розуэлл-Парк в Буффало, штат Нью-Йорк. Первым фотосенсибилизатором (ФС), который был представлен Догерти и его сотрудниками, была водорастворимая смесь порфиринов, названная «производным гематопорфирина» (ГП), а более очищенный препарат позже стал известен как Фотофрин. Хотя Фотофрин (2-го поколения) по-прежнему остается часто используемым ФС во всем мире, он имеет общепризнанные недостатки, в том числе способность вызывать фоточувствительность кожи, которая может сохраняться в течение месяцев и сильно беспокоить пациентов [2].

С тех пор ученые пытаются синтезировать молекулы, которые могли бы действовать как улучшенные ФС. В настоящее время предложено несколько сотен соединений, потенциально эффективных при проведении ФДТ, направленной на запуск некроза и/или апоптоза патологических клеток. В последние годы фотодинамическая инактивация микроорганизмов (аФДТ) вернулась к своим истокам.

ФС при воздействии лазерного излучения с характерной длиной волны переходят из основного энергетического состояния в возбужденное синглетное $^1\text{ФС}^*$. Далее происходит вероятностный процесс: синглетное состояние $^1\text{ФС}^*$ может с вероятностью p_1 переходить в триплетное метастабильное состояние — $^3\text{ФС}^*$, а также, с вероятностью p_2 , $^1\text{ФС}^*$ может возвращаться в основное состояние ФС. При переходе из синглетного в основное состояние наблюдается флуоресценция, которая и позволяет визуализировать патологические очаги.

ФДТ основана на применении ФС, способных генерировать активные формы кислорода (АФК) при облучении светом, что приводит к фотоповреждению и последующей гибели целевых клеток [3]. Под действием света возбужденный ФС может претерпеть два типа реакции:

- 1) тип I — за счет переноса электрона;
- 2) тип II — за счет переноса энергии.

В ходе I типа реакции генерируются радикалы и анион-радикалы, в то время как в реакции II типа синглетный кислород образуется из растворенных в клетках молекул кислорода, находящихся в основном (триплетном) состоянии, при их переводе

в возбужденное состояние благодаря обмену энергии с триплетным состоянием ФС. В рамках реакции II типа эффект ФДТ сильно зависит от содержания кислорода в тканях. Нехватка кислорода может возникать в результате потребления фотохимических веществ и повреждения сосудов во время ФДТ. Механизм I типа включает в себя отрыв атома водорода или перенос электрона между возбужденным ФС и субстратом с образованием свободных радикалов. Эти два конкурирующих механизма могут происходить одновременно. Обычно считается, что синглетный кислород, образующийся в результате реакции типа II, в первую очередь ответственен за биологический эффект ФДТ. Однако несколько недавних исследований показывают, что радикалы и анион-радикалы, образующиеся при реакции I типа, могут приводить к усиленному ответу ФДТ, особенно при высокой гипоксии тканей. Описанные

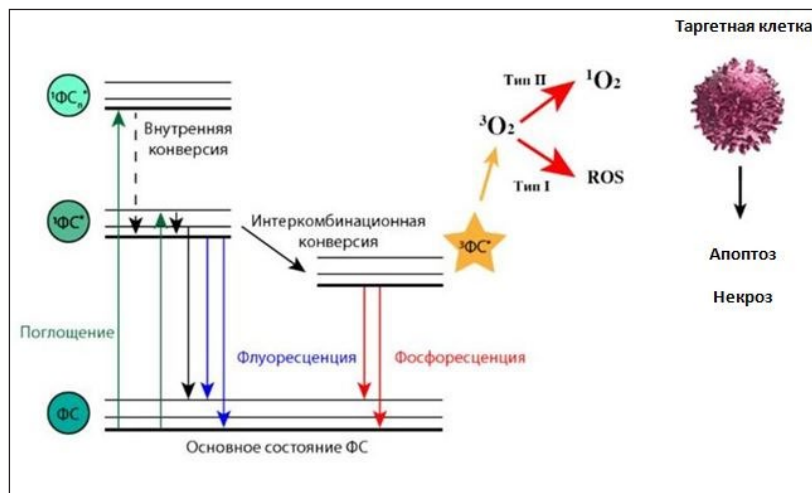


Рис. Упрощенная диаграмма Яблонского. ФС — основное энергетическое состояние. $^1\text{ФС}^*$, $^1\text{ФС}_n^*$ — возбужденные синглетные состояния. Триплетное состояние — $^3\text{ФС}^*$. После перехода из основного состояния в синглетное может происходить несколько вероятностных процессов: 1. Переход в триплетное состояние и дальнейшая фосфоресценция; 2. Внутренняя конверсия; 3. Флуоресценция
Fig. Simplified diagram of Jablonsky. ФС is the main energy state. $^1\text{ФС}^*$, $^1\text{ФС}_n^*$ are excited singlet states. The triplet state is $^3\text{ФС}^*$. After the transition from the ground state to the singlet state, several probabilistic processes can occur: 1. Transition to the triplet state and further phosphorescence; 2. Internal conversion; 3. Fluorescence

выше процессы показаны на упрощенной диаграмме Яблонского.

В идеале ФС должен быть чистым соединением, чтобы обеспечить его синтез в условиях надлежащей производственной практики с контролем качества и низкой себестоимостью расходных материалов, а также обеспечить лучшую стабильность при хранении. ФС должен обладать высоким квантовым выходом синглетного кислорода, высоким временем жизни триплетного состояния и низкой темновой фототоксичностью. Также ФС должен характеризоваться относительно быстрым выведением из нормальных тканей, что сводит к минимуму побочные эффекты [4].

Наиболее эффективные ФС представляют собой гидрофобные соединения, которые быстро диффундируют в таргетные клетки и локализуются во внутриклеточных мембранных структурах, таких как митохондрии и эндоплазматический ретикулум (ЭР).

Более полярные соединения, как правило, поглощаются активным процессом адсорбционного или жидкофазного эндоцитоза, и этот процесс протекает медленнее, чем пассивная диффузия, что требует более длительного интервала между введением или нанесением ФС и подачей излучения (интервал «ФС-свет»).

Считается, что внутриклеточная локализация ФС в различных органеллах (митохондриях, лизосомах, эндоплазматическом ретикулуме, плазматической мембране и др.) играет основную роль в направлении доминирующего механизма клеточной гибели [4, 5].

Структура идеальной противораковой ФС значительно отличается от идеальной структуры противомикробной ФС. Противораковые ФС являются липофильными с небольшим или нулевым общим зарядом (положительным или отрицательным). С другой стороны, противомикробные ФС должны иметь ярко выраженный катионный заряд. Считается, что чем больше заряд, тем лучше, особенно для нацеливания на грамотрицательные бактерии.

Куркумин — биоактивное вещество, выделенное из корней *Curcuma longa*. Антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства куркумина как молекулы с высоким содержанием полифенолов известны давно и широко изучаются в различных областях медицины [6–8].

Зарубежными учеными проведено несколько исследований *in vitro*, направленных на оценку антимикробной эффективности куркумина в отношении патогенов ротовой полости [9–14]. Кроме того, на сегодняшний день известно о двух экспериментальных исследованиях на животных [15, 16] и трех клинических испытаниях [17–19]. Представленные авторами данные были противоречивы. Результаты исследований *in vitro* показали, что эталонный штамм *Candida albicans* в планктонной форме полностью

инактивировался после использования 20 мкМ раствора куркумина и излучения светодиодной лампы с энергией излучения 5,28 Дж/см². [13] В то же время, для подавления активности клинических изолятов *Candida albicans* и *Candida tropicalis* требовалось увеличить энергетическую дозу излучения до 18 Дж/см² [15]. Также проводились исследования эффективности ФДТ с куркумином в отношении *Streptococcus mutans* [11–13]. Известно, что данный микроорганизм является основным звеном в формировании бактериальной пленки на поверхностях зубов и проявляет повышенную кариесогенность. Во всех исследованиях было отмечено снижение жизнеспособности планктонных форм *Streptococcus mutans*.

Результаты клинических испытаний показали снижение жизнеспособности патогенов полости рта через 2 часа после протокола ФДТ [19]. С другой стороны, в исследовании Paschoal et al. [18] ФДТ с раствором куркумина привел к достоверному уменьшению накопления зубного налета у пациентов во время ортодонтического лечения. Протоколы клинических испытаний различались, что обуславливает неоднородность полученных результатов.

Исследования *in vitro* показали, что куркумин может снижать выработку моноцитарного хемотактанга/хемотаксического белка-1 (MCP-1) в различных клеточных линиях. Исследования на животных также показали, что куркумин может ослаблять экспрессию MCP-1 и улучшать течение ряда воспалительных заболеваний за счет множества молекулярных мишеней и механизмов действия. MCP-1 (семейство хемокинов CC), является одним из ключевых хемокинов, регулирующих миграцию в ткани моноцитов/макрофагов. Его роль в патофизиологии ряда воспалительных заболеваний широко признана, что делает MCP-1 возможной мишенью для противовоспалительного лечения. Куркумин также может подавлять экспрессию различных провоспалительных цитокинов, включая TNF, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12 за счет инактивации фактора транскрипции NF-каппа В (ядерный фактор каппа активированных В-клеток) [20].

Особенностью куркумина является то, что он нестабилен при физиологическом рН, имеет низкую растворимость в воде и быстро метаболизируется организмом [21].

В настоящее время существуют разработки новых форм препаратов на основе куркуминоидов, повышающих биодоступность натурального куркумина. Липосомы солюбилизируют куркумин и позволяют ему распределяться в водной среде и усиливают его действие при лечении различных заболеваний. В недавнем исследовании *in vitro* изучалось влияние липосом, содержащих куркумин в концентрациях 0–100 мкмоль/л, и синего света с длиной волны 457 нм и плотностью потока 220,2 Вт/м² на три клеточные

линии, ассоциированные с вирусом папилломы человека, и было доказано, что через 24 часа после активации синим светом липосом, нагруженных куркумином, происходит значительное уменьшение образования колоний и снижение миграционной способности патологических клеток [22]. Также известно о разработках полимерных мицелл с куркумином, повышающих его растворимость в воде и позволяющих достичь лучшего внутривенного введения. Нагруженные куркумином полимерные мицеллы оказывали выраженное противоопухолевое действие, подавляя рост опухоли и метастазирование в легкие в модели опухоли молочной железы у мышей [23]. Для облегчения проникновения в клетки и увеличения терапевтического эффекта мицеллярная поверхность была модифицирована путем добавления лигандов (рецептор эпидермального фактора роста, фолиевой кислоты и др.), которые быстрее распознаются рецепторами, экспрессируемыми на поверхности раковых клеток [24].

Развитие нанотехнологий оказало большое влияние на ФДТ. Наиболее эффективные ФС, как правило, представляют собой нерастворимые гидрофобные молекулы с высокой склонностью к агрегации, из чего следует, что инкапсуляция их в наноносители может иметь большое значение для эффективности ФДТ [25]. Существует огромное разнообразие наночастиц, используемых для растворения, инкапсулирования и доставки ФС к клеткам опухолей [26] и микроорганизмам [27]. Липосомы, мицеллы, наноземульсии могут быть синтезированы из липидов и амфифильных полимеров [28]. Эти наноносители обладают рядом преимуществ, наиболее важные из которых — обеспечение значительного увеличения фотохимической активности ФС и ускорение миграции его к опухолям после внутривенного введения [29]. Куркумин может быть инкапсулирован в широком спектре наночастиц, которые повышают его растворимость, фармакокинетику, способность к контролируемому высвобождению и точность воздействия на целевые клетки [30].

В последнее время появилось много типов белковых наночастиц, нагруженных куркумином, таких как бычий сывороточный альбумин, человеческий сывороточный альбумин, овалбумин, зеин, казеин и наночастицы шелкового фиброина [31].

Известно также о разработке куркумин-нагруженных липидных наночастиц, которые представ-

ляют собой коллоидные системы, изготовленные из биоразлагаемых липидов, используемых в фармацевтической промышленности, обладающих физической стабильностью, высокой биосовместимостью и контролируемым высвобождением встроженных соединений куркумина [32].

Циклодекстрины, циклические олигомеры глюкозы, обладают такими свойствами, как биосовместимость, способность к образованию комплексов с липофильными структурами, низкая токсичность, неиммуногенность и направленное высвобождение лекарственного средства. В научной литературе описано, что нагруженные куркумином циклодекстрины обладают высокой антиоксидантной активностью, снижают окислительный стресс, связанный с различными видами рака, и играют профилактическую роль при внутрибольничных инфекциях [33].

Одним из перспективных направлений в достижении биодоступности куркумина является его связывание с наногелями. Предлагаемая наногелевая форма куркумина имеет преимущества перед другими системами доставки за счет обеспечения более высокой концентрации препарата в целевых участках и снижения системного воздействия ФС в процессе биологической деградации после парентерального введения. Многофункциональные гибридные наногели могут быть использованы для визуализации и мониторинга клеток благодаря своей флуоресцентной активности [34].

Выводы:

Представленные в настоящем обзоре результаты современных исследований в области лазерных технологий свидетельствуют о том, что фотодинамическая терапия с использованием куркумина в качестве фотосенсибилизатора является перспективным направлением во многих областях медицины. На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о клиническом применении фотосенсибилизатора на основе куркумина в форме, оптимальной для нанесения на слизистую оболочку полости рта. Создание гелеобразной формы данного фотосенсибилизатора, безусловно, представляет научный интерес в перспективе использования в клинической практике.

Литература/References

1. Moan J., Peng Q. An outline of the hundred-year history of PDT // *Anticancer Res.* – 2003;23:3591-3600. PMID: 14666654
2. Agostinis P., Berg K., Cengel, K.A., Foster, T.H., Girotti, A.W., Gollnick, S.O., Hahn, S.M., Hamblin, M.R., Juzeniene, A., Kessel, D. et al. Photodynamic therapy of cancer: an update // *CA: Cancer J. Clin.* – 2011;61:250-281. doi: 10.3322/caac.20114.
3. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer // *The lancet oncology.* – 2000;1(4):212-219. DOI: 10.1016/s1470-2045(00)00166-2
4. Dysart J.S., Patterson M.S. Characterization of Photofrin photobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells in vitro // *Phys Med. Biol.* – 2005;50:2597-2616. DOI: 10.1088/0031-9155/50/11/011
5. Foote C.S. Mechanisms of photosensitized oxidation. There are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems // *Science.* – 1968;1:62:963-970. DOI: 10.1126/science.162.3857.963
6. Moan J., Berg K., Kvam E., Western A., Malik Z., Ruck A., Schneckenburger H. Intracellular localization of photosensitizers // *Ciba Found. Symp.* – 1989;146:95-107. DOI: 10.1002/9780470513842.ch7
7. Потапович А.И., Яссен А.Т., Костюк В.А. Природный химиопрофилактический агент куркумин может функционировать как эффективный УФ-фотосенсибилизатор. Физико-химическая биология как основа современной медицины : тезисы докладов участников Международной научной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения профессора Е. В. Барковского, Минск, 21 мая 2021 года. Минск : Белорусский государственный медицинский университет. 2021:230-232. [A.I. Potapovich, A.T. Yassen, V.A. Kostyuk. The natural chemopreventive agent curcumin can function as an effective UV photosensitizer. Physical and chemical biology as the basis of modern medicine: abstracts of the participants of the International Scientific Conference dedicated to the 75th anniversary of the birth of Professor E. V. Barkovsky, Minsk, May 21, 2021. Minsk: Belarusian State Medical University. 2021:230-232. (In Russ.)]. <https://www.bsmu.by/downloads/news/2021/tezisi2021.pdf>
8. Утц С.Р., Тальникова Е.Е., Султанакмедов Э.С. и др. Псориаз ногтей: первый опыт фотодинамической терапии с куркумином. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(3):600-604. [S.R. Utz, E.E. Talnikova, E.S. Sultanakmedov. Nail psoriasis: first experience with photodynamic therapy with curcumin. *Saratov Scientific Medical Journal.* 2017;13(3):600-604. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32484250>
9. Araújo N.C., Fontana C.R., Bagnato V.S., Gerbi M.E.M. Photodynamic effects of curcumin against cariogenic pathogens // *Photomed. Laser Surg.* – 2012;30(7):393-399. DOI:10.1089/pho.2011.3195
10. Paschoal M.A., Lin M., Santos-Pinto L., Duarte S. Photodynamic antimicrobial chemotherapy using curcumin and toluidine blue activated by a novel LED device // *Lasers Med. Sci.* – 2013;30(2):885-890. DOI: 10.1007/s10103-013-1492-1
11. Paschoal M.A., Tonon C.C., Spolidório D.M.P., Bagnato V.S., Giusti J.S.M., Santos-Pinto L. Photodynamic potential of curcumin and blue LED against *Streptococcus mutans* in a planktonic culture // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2013;10(3):313-319. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.02.002
12. Manoel A., Gameiro F.C., Lange N., Schrenzel J., Wataha J.C. et al. Flow cytometric assessment of *Streptococcus mutans* viability after exposure to blue light activated curcumin // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2014;11(3):372-379. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.06.003
13. Dovigo L.N., Pavarina A.C., Ribeiro A.P.D., Brunetti I., Costa C.A.S., Jacomassi D.P. et al. Investigation of the photodynamic effects of Curcumin against *Candida albicans* // *Photochem. Photobiol.* – 2011;87(4):895-890. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2011.00937.x
14. Dovigo L.N., Pavarina A.C., Carmello J.C., Machado A.L., Brunetti I., Bagnato V.S. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* to photodynamic effects of Curcumin // *Lasers Surg. Med.* – 2011;43(9):927-934. DOI: 10.1002/lsm.21110
15. Dovigo L.N., Carmello J.C., Costa C.A.S., Vergani C.E., Brunetti I.L., Bagnato V.S. et al. Curcumin-mediated photodynamic inactivation of *Candida albicans* in a murine model of oral candidiasis // *Med. Mycol.* – 2013;51(3):243-251. DOI:10.3109/13693786.2012.714081
16. Okada N., Muraoka E., Fujisawa S., Machino M. Effects of curcumin and capsaicin irradiated with visible light on murine oral mucosa // *In Vivo.* – 2012;26(5):759-764. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949588/>
17. Araújo N.C., Fontana C.R., Gerbi M.E.M., Bagnato V.S. Overall-mouth disinfection by photodynamic therapy using curcumin // *Photomed. Laser Surg.* – 2012;30(2):96-101. DOI: 10.1089/pho.2011.3053
18. Paschoal M.A., Moura C.M.Z., Jeremias F., Souza J.F., Bagnato V.S., Giusti J.S.M. et al. Longitudinal effect of curcumin-photodynamic antimicrobial chemotherapy in adolescents during fixed orthodontic treatment: a single-blind randomized clinical trial study // *Lasers Med. Sci.* – 2014;30(8):2059-2065. DOI: 10.1007/s10103-014-1700-7
19. Leite D.P.V., Paolillo F.R., Parmesano T.N., Fontana C.R., Bagnato V.S. Effects of photodynamic therapy with blue light and curcumin as mouth rinse for oral disinfection: a randomized controlled trial // *Photomed. Laser Surg.* – 2014;32(11):627-632. DOI: 10.1089/pho.2014.3805
20. Weber M., Weber R., Junggebauer M. Photodynamic low-level-laser therapy. Chapter 6 // *Medical Low-Level Laser Therapy-Foundations and Clinical Applications-Research Book.* 2nd ed. ISLA-International Society for Medical Laser Applications : Beverungen. Germany. – 2015:431-465. <https://weberlaser.com/product/book/>
21. Mirzaei H., Shakeri A., Rashidi B., Jalili A., Banikazemi Z., Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A Review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies // *Biomed. Pharmacother.* – 2017;85:102-112. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.098
22. Ambreen G., Duse L., Tariq I., Ali U., Ali S., Pinnapireddy S.R., Bette M., Bakowsky U., Mandic R. Sensitivity of Papilloma Virus-Associated Cell Lines to Photodynamic Therapy with Curcumin-Loaded Liposomes // *Cancers.* – 2020;12:3278. DOI: 10.3390/cancers12113278
23. Liu L., Sun L., Wu Q., Guo W., Li L., Chen Y., Li Y., Gong C., Qian Z., Wei Y. Curcumin loaded polymeric micelles inhibit breast tumor growth and spontaneous pulmonary metastasis // *Int. J. Pharm.* – 2013;443:175-182. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.12.032
24. Jin H., Pi J., Zhao Y., Jiang J., Li T., Zeng X., Yang P., Evans C.E., Cai J. EGFR-targeting PLGA-PEG nanoparticles as a curcumin delivery system for breast cancer therapy // *Nanoscale.* – 2017;9:16365-16374. DOI: 10.1039/c7nr06898k
25. Staggers N., McCasky T., Brazelton N., Kennedy R. Nanotechnology: the coming revolution and its implications for consumers, clinicians, and informatics // *Nurs. Outlook.* – 2008;56:268-274. DOI: 10.1016/j.outlook.2008.06.004
26. Master A., Livingston M., Sen Gupta A. Photodynamic nanomedicine in the treatment of solid tumors: perspectives and challenges // *J. Control. Release.* – 2013;168:88-102. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.02.020
27. Pemi S., Prokopovich P., Pratten J., Parkin I.P., Wilson M. Nanoparticles: their potential use in antibacterial photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2011;10:712-720. DOI: 10.1039/c0pp00360c
28. Sadasivam M., Avci P., Gupta G.K., Lakshmanan S., Chandran R., Huang Y.Y., Kumar R., Hamblin M.R. Self-assembled liposomal nanoparticles in photodynamic therapy // *Eur. J. Nanomed.* – 2013;5:115-129. DOI: 10.1515/ejnm-2013-0010
29. Avci P., Erdem S.S., Hamblin M.R. Photodynamic therapy: one step ahead with self-assembled nanoparticles // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2014;10:1937-1952. DOI: 10.1166/jbn.2014.1953
30. Rudramurthy G., Swamy M., Sinniah U., Ghasemzadeh A. Nanoparticles: Alternatives against drug-resistant pathogenic microbes // *Molecules.* – 2016;21:836. DOI: 10.3390/molecules21070836
31. Moballeghe Nasery M., Abadi B., Poormoghdam D., Zarrabi A., Keyhanvar P., Khanbabei H., Ashrafzadeh M., Mohammadinejad R., Tavakol S., Sethi G. Curcumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review // *Molecules.* – 2020;25:689. DOI: 10.3390/molecules25030689
32. Sun J., Bi C., Chan H.M., Sun S., Zhang Q., Zheng Y. Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles have prolonged in vitro antitumor activity, cellular uptake, and improved in vivo bioavailability // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2013;111:367-375. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.06.032
33. He H., Chen S., Zhou J., Dou Y., Song L., Che L., Zhou X., Chen X., Jia Y., Zhang J. et al. Cyclodextrin-derived pH-responsive nanoparticles for delivery of paclitaxel // *Biomaterials.* – 2013;34:5344-5358. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.068
34. Reeves A., Vinogradov S.V., Morrissey P., Chernin M., Ahmed M.M. Curcumin-encapsulating Nanogels as an Effective Anticancer Formulation for Intracellular Uptake // *Mol. Cell Pharmacol.* – 2015;7:25-40. DOI: 10.4255/mcpharmacol.15.04