

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КУРКУМЫ ДЛИННОЙ (CURCUMA LONGA L.)

Т.А. Смирнова, Ю.А. Смирнов, В.Г. Жуховицкий

ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (г. Москва)

Antimicrobial activity of *Curcuma longa* L.

T.A. Smirnova, Yu.A. Smirnov, V.G. Zhukhovitsky

N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Куркума длинная (*Curcuma longa* L.) и её биологически активные вещества куркуминоиды обладают плеiotропной активностью, включая и антибактериальную активность. Многочисленные исследования показали, что антибактериальная активность экстрактов куркумы и куркуминоидов обладает широким спектром биологических и фармакологических свойств в отношении различных патогенных и условно-патогенных микробов. Механизмы антибактериального действия куркумина состоят либо в прямом вмешательстве в репродукцию бактерий, либо в подавлении клеточных сигнальных путей, необходимых для их репликации. В настоящем обзоре обобщены современные данные и перспективы использования антибактериальной активности куркумина.

Ключевые слова: куркума длинная, куркумин, антибактериальное действие, бактерии.

RESUME

Curcuma longa L. and its compound curcuminoids have pleiotropic activity, including antimicrobial activity. Numerous studies have shown that antimicrobial activities for extracts of *Curcuma longa* and curcuminoids possesses a wide spectrum of biological and pharmacological properties against different microbes. Mechanisms antimicrobial activity of curcuminoids involve either a direct interference of microbial replication machinery or suppression of cellular signaling pathways essential for microbial replication. This review summarizes the current knowledge and future perspectives of the use of the antimicrobial effects of curcumin.

Keywords: curcuma, curcumin, antimicrobial properties, microbes.

ВВЕДЕНИЕ

На нашей планете существует огромное количество микробов, населяющих природу (почву, растения, водоемы, атмосферу) и обитающих в организме человека, животных, птиц и насекомых. В организме человека находится не менее 10¹⁴ бактерий. Многие микробы являются патогенными и условно-патогенными. Для борьбы с ними используются антибиотики. Однако применение антибиотиков осложняется появлением и распространением антибиотико-резистентных штаммов. Проблемой при лечении инфекционных заболеваний являются также бактерии в биопленках, которые защищают их от биоцидов. Устойчивость биопленочных микробов связана и с замедлением скорости их роста [14].

В связи с недостаточной эффективностью традиционных лекарственных средств – антибиотиков предлагается использовать препараты растительного происхождения [11]. Показано, что альтернативой антибиотикам могут

служить растительные антимикробные средства, биологическая активность которых обусловлена наличием определенных химических соединений. [54]. Препараты из лекарственных растений официально рассматриваются как природные антибиотики, способные заменить уже существующие. Для широкого внедрения в практику необходимо всестороннее изучение их свойств. Существует обширная литература, в которой приведены данные о многочисленных лекарственных растениях. Одним из них является *Curcuma longa*. Настоящий обзор посвящен антимикробному потенциалу куркумина, который содержится в *Curcuma longa*. Для куркумина характерна высокая и плеiotропная биологическая активность, включающая антибактериальное действие.

1. КУРКУМА И КУРКУМИНОИДЫ

История использования *Curcuma longa* в традиционной медицине разных стран насчи-

тывает несколько веков. Куркума, относящаяся к семейству имбирных (*Zingiberaceae*), произрастает в Индии и Юго-Восточной Азии. Это растение с мясистым корневищем, многочисленными ответвлениями которого имеют клубневидную форму. Клубни с ярко-желтой окраской являются сырьем для производства лекарств и специй. Имеются различные виды куркумы. Куркума длинная – *Curcuma longa*, (турмерик) используется в фармакологии.

Корневище куркумы содержит сложный комплекс биологически активных веществ, среди которых наиболее фармакологически важными является куркуминоиды. Куркумин – основной куркуминоид. Химически куркумин относится к классу природных полифенолов [1]. В настоящее время интенсивно исследуются иммуномодулирующие, антибактериальные, противовирусные и противогрибковые свойства куркумина. Как показывают экспериментальные данные, куркумин обладает способностью взаимодействовать с целым рядом молекул-мишеней. Это свойство обуславливают широкий спектр действия куркумина. Большое значение куркумина состоит в его синергизме с другими противомикробными препаратами, активными в отношении антибиотико-устойчивых штаммов и биопленок. Антибактериальная активность куркумина сочетается с хорошей его переносимостью для организма. Показано, что препараты из *Curcuma longa* оказывают ингибирующее действие на различные виды бактерий. Они являются кандидатами в современную систему защиты от инфекционных заболеваний. [29, 42].

2. СПЕКТР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ КУРКУМИНА

В настоящее время установлено, что куркумин характеризуется антибактериальными, противовирусными, антигрибковыми свойствами [5, 32]. В обзоре Moghadamtousi et al. [32] сообщается, что метанольные и гексановые экстракты *Curcuma longa* активны против 13 видов грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Vibrio harveyi*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Aeromonas hydrophila*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *S. intermedius*, *S. epidermidis*. Антибактериальный эффект куркумина был показан и в ряде других работ. В статье Adamczak et al. за 2020 г. обобщены последние результаты по изучению антибактериального действия куркумина. [7]. К чувствительным к куркумину микробам ав-

торы относят грамположительные бактерии: *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, метициллин-устойчивый *S. aureus*, *S. haemolyticus*, а к грамотрицательным *Acinetobacter lwoffii*, *A. baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*. В табл. 1 представлена сводная информация об антибактериальной активности *Curcuma longa* и куркумина, а также о механизмах их действия, лежащих в основе ингибирующего эффекта.

Особенности действия куркумина на представителей грамположительных и грамотрицательных бактерий были выявлены с помощью электронной микроскопии. Методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) был проведен анализ морфологии *E. coli* (грам-) и *S. aureus* (грам+) после воздействия куркумина. У *E. coli* обнаружили появление филаментов на поверхности клетки. У *S. aureus* выявили деструкцию клеточной стенки и нарушение деления [35].

Грамположительные бактерии оказались более чувствительны к куркумину, чем грамотрицательные, у которых наружная липополисахаридная мембрана клеточной стенки является барьером, защищающим клетку от внешних антимикробных агентов [53]. Установлено, что куркумин действует против клинически значимых патогенов. Показана активность куркумина в отношении бактерий *Helicobacter pylori*, являющихся причиной развития заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) таких как, гастрит, язвенная болезнь и рак желудка. Для борьбы с *H. pylori* используют различные растительные экстракты, в том числе из *Curcuma longa* [32]. В настоящее время куркумин рассматривается как средство для лечения заболеваний из-за инфицирования *H. pylori* [52, 59]. Куркумин активен против стафилококков, вызывающих гнойно-воспалительные процессы, фурункулез, абсцессы, септицемию и др. Показано *in vitro* действие *Curcuma longa* на лабораторные штаммы и клинические изоляты *S. aureus*. Наибольшей чувствительностью обладали клинические изоляты. С помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) у обработанных куркумином бактерий обнаружили морфологическую деформацию, частичное исчезновение цитоплазматической мембраны, разрушение клеток [20]. В экспериментах *in vitro* показана антибактериальная активность куркумина против метициллин-

Таблица 1

Антибактериальная активность куркумина

Микроорганизм	Механизм действия	Ссылки
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ингибитор роста бактерий, ингибитор сортазы А	38, 45, 48
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ингибирование роста бактерий и образования биопленки	7, 10
<i>Streptococcus mutans</i>	Ингибирование адгезии, образования биопленки, ингибитор сортазы А	23, 30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Задержка роста бактерий	7
<i>Bacillus subtilis</i>	Ингибирование роста из-за воздействия на белок FtsZ и образования биопленки	24, 38, 39, 49
<i>Bacillus cereus</i>	Задержка роста бактерий и образования биопленки	24, 38, 49
<i>Listeria innocua</i>	Задержка роста бактерий	8, 16
<i>Escherichia coli</i>	Ингибирование роста бактерий, белка FtsZ и образования биопленки	7, 24, 27
<i>Salmonella enteritica</i> серотип Typhimurium	Задержка роста и снижение подвижности бактерий	7, 33
<i>Helicobacter pylori</i>	Задержка роста бактерий, ингибирование (NF)-кВ, шикомат дегидрогеназы и образования биопленки	15, 19, 22, 47
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ингибирование роста и образования биопленки	7, 24
<i>Clostridium difficile</i>	Ингибирование роста бактерий	37
<i>Vibrio vulnificus</i>	Ингибирование роста бактерий	40

чувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA) и против метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) [18, 57]. Куркумин оказывает также антимикробный эффект на листерии, сальмонеллы, стафилококки, кишечную палочку, заражающие продукты питания [8, 16]. Важным свойством кукумина является активность против спорообразующих бактерий, бацилл и клостридий. Было показано, что куркумин активен против *B. subtilis*, *B. cereus*, *Bacillus macerans* и *Bacillus licheniformis* [41]. Недавно группа авторов Mody et al. [37] обнаружила антибактериальную активность куркумина в отношении *Clostridium difficile*. При этом было установлено снижение токсинообразующей способности клостридий и нарушение спорообразования.

Была обнаружена антимикробная активность куркумина против *Vibrio vulnificus*, вызывающего септицемию и некротическую раневую инфекцию [40]. Экспериментально было показано, что куркумин подавляет подвижность, адгезию, образование токсина у *V. vulnificus* и защищает мышей от септицемии.

3. МЕХАНИЗМЫ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ КУРКУМИНА

В настоящее время проводится поиск новых лекарственных средств, в том числе препаратов из лекарственных растений, с различным механизмом антибактериального действия [9]. В обзоре китайских ученых за 2020 г. представлены различные аспекты действия куркумина на бактерии: разрушение мембраны у грамотрицательных и грамположительных бактерий; ингибирование откачивающего насоса (эффлюксной помпы); подавление деления бактерий путем нарушения сборки белка FtsZ; ингибирование синтеза полисахаридов и

снижение адгезивной активности [25]. Существуют и другие механизмы антимикробного действия куркумина. К ним относится ингибирование шикомат дегидрогеназы и инактивация транскрипционного фактора NF-кВ. [15, 46]. Шикомат дегидрогеназа рассматривается как потенциальная мишень при лекарственной терапии [12]. Шикимовая кислота (шикомат) является предшественником ароматических аминокислот фенилаланина, тирозина, триптофана. Действие куркумина в отношении *H. pylori* связано с ингибированием фермента шикомат дегидрогеназы, что приводит к нарушению синтеза ароматических аминокислот [22]. Шикиматный путь биосинтеза ароматических соединений имеется у растений, грибов, водорослей, простейших, микроорганизмов и отсутствует у человека и животных [31]. Ферменты шикоматного пути привлекают внимание как мишени антимикробных, антипаразитарных агентов, а также гербицидов [17]. Другой мишенью для действия куркумина является транскрипционный фактор NF-кВ. Ядерный фактор NF-кВ (карра В – «каппа-би») представляет собой один из главных транскрипционных факторов, важных для таких клеточных процессов как иммунный ответ, пролиферация, апоптоз и воспаление. Одной из причин заболеваний ЖКТ, вызванных бактериями *H. pylori*, является активация NF-кВ в эпителиальных клетках желудка, приводящая к воспалению. [28, 55]. Куркумин препятствует развитию заболеваний при инфицировании *H. pylori*, благодаря ингибированию транскрипционного ядерного фактора (NF)-кВ. [19].

Следующим механизмом антимикробного действия куркумина является подавление пролиферации клеток. Процесс деления бактериальной клетки подробно рассмотрен в

обзоре Ведяйкина А.Д. и др. [2]. Деление бактерий контролируется гомологом тубулина, белком FtsZ, образующего кольцевую структуру (Z-кольцо) в месте деления. FtsZ, как и тубулин, обладает ГТФ-азной активностью. Гидролиз ГТФ обеспечивает полимеризацию FtsZ с образованием линейных протофиламентов. FtsZ, обнаружен почти во всех бактериях. FtsZ собирает каркас цитоскелета Z-кольца, которое вместе с дополнительными белками сжимается, чтобы разделить клетку на две части. FtsZ рассматривается как важная мишень для препаратов с антибактериальной активностью. Rai et al. [49] показали, что куркумин ингибирует сборку бактериального протофиламента FtsZ. Показано действие куркумина на *B. subtilis*, связанного с нарушением деления клеток. Куркумин индуцирует у *B. subtilis* образование филаментозных форм. Подавление роста *E. coli* куркумином также объясняется ингибированием полимеризации белка FtsZ [27]. Показано также, что куркумин нарушает деление *B. subtilis* из-за действия на проницаемость и целостность мембраны, необходимой для внутриклеточной локализации FtsZ [39].

Аналогичное действие куркумин оказывает и на патогенные бактерии, нарушая сборку FtsZ, что тормозит пролиферацию *H. pylori* [46]. Подробно изучено действие куркумина на стафилококки [58]. С помощью флуоресцентной микроскопии и СЭМ было показано, что куркумин повышает проницаемость мембраны и повреждает её структуру. Данные по действию куркумина на *St. aureus* суммированы в обзоре Teow et al. [57]. Авторы пришли к следующим выводам: куркумин может связываться FtsZ белком, подавляя сборку протофиламента, что супрессирует образование Z-кольца приводящее к ингибированию цитокенеза и бактериальной пролиферации; в случае MRSA куркумин может ингибировать *mesA* ген транскрипции, редуцируя экспрессию белка PBP2 α , в результате чего MRSA становится чувствительным к антибактериальному действию β -лактамовых антибиотиков; связь куркумина с пептидогликаном клеточной стенки может быть триггером повреждения клеточной стенки и мембраны, приводящие к лизису клетки. В дальнейшем было проведено исследование действия куркумина в комбинации с тетрациклином на клетки *S. aureus* и *E. coli*. С помощью ТЭМ и СЭМ было показано, что куркумин вместе с антибиотиком разрушают клеточную стенку бактерий [56]. Таким образом, куркумин действует на наружные структуры бактериальной клетки

– клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану. К этому следует добавить сведения о влиянии куркумина на внешние органеллы – жгутики. Оказалось, что куркумин уменьшает подвижность *Salmonella enterica* серотип Typhimurium благодаря укорочению жгутика (от 8 мкм до 5 мкм) и уменьшает количество жгутиков на клетку (с 8 до 4–5). Общее количество флагеллированных бактерий снижается с 84 % до 59 %. Однако при этом экспрессия гена флагеллина не нарушается. Возможно, жгутик становится более хрупким и фрагментируется [33].

4. АНТИБИОПЛЕНОЧНАЯ АКТИВНОСТЬ КУРКУМИНА

Показано, что куркумин активен против бактерий, существующих в виде биопленок. Биопленки представляют собой непрерывный слой бактерий, прикрепленных друг к другу, к различным поверхностям и заключенных в биополимерный матрикс [4]. Межклеточные коммуникации в биопленке осуществляются при участии регуляторного механизма, «чувство кворума» (quorum sensing, QS) [36]. На начальном этапе бактерии адгезируют к поверхности и образуют монослой. Затем они движутся по поверхности, агрегируя и формируя микроколонию. В процессе биопленкообразования синтезируется внеклеточный матрикс. В состав матрикса входят экзополисахариды (ЭПС), белки, липополисахариды, нуклеиновые кислоты, лектины и минералы. Матрикс защищает биопленочные бактерии от антибактериальных факторов и стабилизирует его структуру. Биопленочный матрикс *B. subtilis* содержит три структурных белка TasA, TapA и BslA [60]. Белок TasA собирается в длинные амилоидоподобные фибриллы, прикрепленные к клеточной стенке с помощью белка TapA. Подробно изучен процесс биопленкообразования у *H. pylori*. С помощью СЭМ обнаруживаются бактериальные агрегаты, окруженные экзополимерным матриксом. [13]. В биопленке бактерии *H. pylori* меняют форму, превращаясь из палочковидных в кокковидные и переходят в некультивируемое состояние, становясь недоступными для антибиотиков. В настоящее время изучаются препараты из лекарственных растений, действующие на различных этапах формирования биопленок. Установлено, что биологически активные вещества растений могут участвовать в антиадгезивной терапии [3]. Растительные экстракты препятствуют образованию биопленок, подавляя чувство кворума. К растительным препаратам с антибиопленочными свойствами отно-

сится и куркумин. Данные по ингибирующему эффекту куркумина на биопленки патогенов суммированы группой авторов Pravin Charles et al. [48]. Авторы показали антибиопленочную активность куркумина в отношении клинических изолятов. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. freundii*, *Ps. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* с помощью тестирования биопленки на агаре Конго красный. Была выявлена антибиопленочная активность куркумина и в отношении *H. pylori* [47]. Обнаружено снижение адгезии *H. pylori* к клеткам Нер-2. С помощью СЭМ было показано, что куркумин уменьшает количество экстраклеточного полимерного матрикса, ингибируя образование биопленки. При этом наблюдалась менее выраженная способность к образованию кокковидных форм. Оказалось также, что куркумин подавляет чувство кворума (QS). Аналогичные данные были получены при работе с уропатогенами *E. coli*, *Ps. aeruginosa* PAO1, *Pr. mirabilis* и *Serratia marcescens*. Обработка куркумином истощала QS-зависимые факторы, такие как синтез ЭПС, альгината и подвижность бактерий [43]. Куркумин оказался эффективен против *Ps. aeruginosa* PAO1, что было показано с использованием растительных и животных моделей. Обнаружено, что куркумин ингибирует образование биопленки, биосинтез пиоцианина, эластазную и протеазную активность, влияет на QS систему. Наличие у *Ps. aeruginosa* PAO1 множественных мишеней для действия куркумина показывает возможность его применения для борьбы с псевдомонадной инфекцией [51]. Одним из направлений борьбы с биопленкой является воздействие на ее структурные компоненты. Так, амилоидоподобный белок может рассматриваться как мишень для антибиопленочных препаратов [34].

Была показана активность куркумина против *Streptococcus mutans* – основного этиологического агента зубного кариеса, колонизирующего ротовую полость и образующего биопленку. Оказалось, что куркумин снижает выработку ЭПС и адгезию *S. mutans*, что приводит к антибиопленочному эффекту, сравнимому с действием хлоргексидина [30].

Важным свойством куркумина является синергизм его действия с антибиотиками против биопленочных клинических изолятов [26].

Борьба с полимикробными биопленками на катетерах является актуальной задачей, решению которой может способствовать применение куркумина. Он обладает множественной антибиопленочной активностью против колонизирующих катетер микроорганизмов

S. aureus, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* и *C. albicans*. Обнаружено, что куркумин повреждает матрикс полимикробной биопленки и нарушает ее структуру [21].

Другим способом борьбы с биопленкой является ингибирование сортазы А, транспептидазы, фиксирующей белок на поверхности клетки. Куркумин, являющийся ингибитором сортазы А, подавляет адгезию клеток *S. aureus* к гликопротеину внеклеточного матрикса (фибронектину). Эти данные показывают, что куркумин может использоваться для борьбы с инфекциями, вызванными *S. aureus*, посредством ингибирования активности сортазы А [45]. Было также показано, что сортаза А играет роль в образовании биопленок *S. mutans*. Куркумин проявлял антимикробные свойства в отношении *S. mutans* и ингибировал активность сортазы А [23].

5. БИОДОСТУПНОСТЬ КУРКУМИНА

Куркумин, по своей природе как полифенол, плохо всасывается при пероральном приеме. Обладает плохой биодоступностью, частично за счет низкой скорости всасывания в кишечнике и частично за счет быстрого метаболизма (глюкуронирования), что ограничивает его клиническое использование. Одной из важных задач является разработка эффективных форм куркумина с целью повышения биодоступности этого соединения. Это достигается за счет включения куркумина в такие системы, как липосомы, наночастицы, мицеллы и др., образования комплексов с циклодекстринами, а также использования биоэтансеров. В частности, применение комплекса куркумина с пиперином, известным ингибитором процесса глюкуронизации в печени и кишечнике, увеличивало биодоступность куркумина в несколько раз. Куркумин в виде наночастиц оказывал фармакологический эффект в более низкой – в 15 раз – концентрации, чем обычный куркумин. Используют наночастицы куркумина – нанокуркумин. Размер частиц – 2–40 нм. В отличие от куркумина, нанокуркумин диспергируется в воде. Установлено, что водные растворы нанокуркумина эффективны против *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Penicillium notatum* и *Aspergillus niger*. Механизм действия наночастиц куркумина изучался с помощью ТЭМ. Было показано, что наночастицы проникают в бактериальные клетки, разрушая клеточную стенку, что приводит к их гибели [10, 50]. Используют также наночастицы куркумина на основе серебра [24] и др. металлов. Подробно проблема биодоступности куркумина и методы её повышения рассмотре-

ны в обзоре Соловьевой и др. [6]. Таким образом, использование модифицированного куркумина рассматривается как альтернативная терапия бактериальных инфекций, заменяющая другие лекарственные средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Куркумин продемонстрировал высокую антибактериальную активность и другие фармакологические свойства за последние 50 лет. Куркумин используется во всем мире как пищевая добавка, благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Представленные в обзоре результаты исследований показывают, что куркумин имеет высокий потенциал как антибиотик против патогенов для использования в будущем. Необходимы дальнейшие исследования для полного понимания действия куркумина и улучшения его рецептур для использования в качестве лекарственного антимикробного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большой энциклопедический словарь лекарственных растений. – СПб.: Спец Лит., 2015. – 296 с.
2. Механизмы деления бактериальной клетки / А.Д. Ведяйкин, Е.В. Пономарева, М.А. Ходорковский [и др.] // Микробиология. – 2019; 88(3): 253–271.
3. Подходы к антивирусной фитотерапии / Ю.А. Смирнов, Т.Л. Киселева, Ю.А. Смирнов, А.А. Карпеев // Традиционная медицина. – 2009; 17(2): 47–59.
4. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок / Т.А. Смирнова, Л.В. Диденко, Р.Р. Азизбекян, Ю.М. Романова // Микробиология. – 2010; 79(4): 435–446.
5. Смирнов, Ю.А. Антивирусный потенциал куркумы длинной (*Curcuma longa* L.) / Смирнов Ю.А. // Традиционная медицина. – 2020; 61(2): 12–19.
6. Соловьева, Н.Л. Биодоступность куркумина и методы её повышения (обзор) / Н.Л. Соловьева, М.С. Сокуренок, О.А. Зырянов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018; 3:46–53.
7. Adamczak, Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. / Adamczak, M. O zarowski and T.M. Karpi nski // Pharmaceuticals. – 2020; 13: 153.
8. Antimicrobial effects of curcumin against *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. Typhimurium* and *E. coli* O157:H7 pathogens in minced meat / S.S. Altunatmaz, F.Y. Aksu, G. Issa [et al.] Buyukunal // Veterinari Medicina, 61, 2016 (5): 256–262 doi: 10.17221/8880
9. Amer, F.A. New Targets for Antibacterial Agents / F.A. Amer, E.M. El-Behedy and H.A. Mohtady // Biotechnology and Molecular Biology Reviews. – 2008; 3 (3): 046–057.
10. Curcumin Nanoparticles: Preparation, Characterization, and Antimicrobial Study / Bhawana, B.R.K. Basniwal, H.S. Buttar [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2011; 59 (5): 2056–2061.
11. Chandra, M. Antimicrobial Activity of Medicinal Plants against Human Pathogenic Bacteria / M. Chandra // Inter. J. of Biotechnol. and Bioeng. Res. – 2013; 4 (7): 653–658.
12. Experiences with the shikimate-pathway enzymes as targets for rational drug design / J.R. Coggins, C. Abell, L.B. Evans [et al.] // Biochem. Soc. Trans. – 2003; 31(Pt 3):548–52.
13. Characterization of monospecies biofilm formation by *Helicobacter pylori* / S.P. Cole, J. Harwood, R. Lee [et al.] // J. Bacteriol. – 2004; 186: 3124–3132.
14. Costerton, J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // Science. – 1999; 284(5418):1318.
15. Antimicrobial Activity of Curcumin against *Helicobacter pylori* Isolates from India and during Infections in Mice / R. De, P. Kundu, S. Swarnakar [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2009; 53(4): 1592–1597.
16. Antimicrobial activity of curcumin in combination with light against *Escherichia coli* O157 H7 and *Listeria innocua*: applications for fresh produce sanitation / E.F. De Oliveira, J.V. Tosati, R.V. Tikekar [et al.] // Post-harvest Biol. Technol. – 2018; 137: 86–94.10.1016/j.postharvbio.2017.11.014
17. Synthesis, biological activity and molecular modelling studies of shikimic acid derivatives as inhibitors of the shikimate dehydrogenase enzyme of *Escherichia coli* / D.C. Diaz-Quiroz, C.S. Cardona-Félix, J.L. Viveros-Ceballos [et al.] // J. of enz. inhib. a. med. chem. – 2018; 33(1): 397–404.
18. Gunes, H. Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study/ H. Gunes, D. Gulen, R. Mutlu // Toxicology and Industrial Health. – 2016; 32(2): 246–256.
19. Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities / S.C. Gupta, S. Patchva, W. Koh and B.B. Aggarwal // Clin. Exp. Pharm. Physiol. – 2012; 39(3): 283–299.
20. Gupta, A. Evaluation of antimicrobial activity of *Curcuma longa* rhizome extract against *Staphylococcus aureus* / Gupta A., S. Mahajan, R. Sharma // Biotech. Rep. – 2015; 6: 51–55.
21. The biofilm inhibition and eradication activity of curcumin against polymicrobial biofilm / H. Hamzah, T. Hertiani, S.U.T. Pratiwi [et al.] // BIO Web of Conferences 28, 04001 (2020) <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202804001>.
22. Biochemical characterization and inhibitor discovery of shikimate dehydrogenase from *Helicobacter pylori* / C. Han, L. Wang, K. Yu [et al.] // FEBS J. – 2006; 273(20):4682–92.
23. Hu, P. Curcumin reduces *Streptococcus mutans* biofilm formation by inhibiting sortase A activity / P. Hu, P. Huang, M.W. Chen // Arch. Oral Biol.-2013; 58:1343–1348. 10.1016/j.archoralbio.2013.05.004
24. Jaiswal, S. Antimicrobial and antibiofilm activity of curcumin-silver nanoparticles with improved stability and selective toxicity to bacteria over mammalian cells / S. Jaiswal, P. Mishra // Med. Microbiol. Immunol. – 2018; 207: 39–53. 10.1007/s00430-017-0525-y
25. Curcumin-A Review of Its Antibacterial Effect / K. Kai, W. Bi, Y. Bo [et al.] // Biomed. J. of Sci. and Tech. Res. – 2020; 26(1):19585–7.
26. Antibacterial synergy of curcumin with antibiotics against biofilm producing clinical bacterial isolates / A. Kali, D. Bhuvaneshwar, P.M. Charles, K.S. Seetha // J. Basic. Clin. Pharma. – 2016; 7:93-6.
27. Probing the binding site of curcumin in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* FtsZ – A structural insight to unveil antibacterial activity of curcumin / S. Kaur, N.H. Modi, D. Panda, N. Roy // Eur. J. of Med. Chem. – 2010; 45 (9): 4209–4214.
28. *Helicobacter pylori* Infection Activates NF- κ B in Gastric Epithelial Cells / S. Keates, Y.S. Hitti, M. Upton and C.N.P. Kelly // Gastroenterology. – 1997;113:1099 – 1109.

29. A study on antibacterial property of curcuma longa – herbal and traditional medicine / M. Kumar, P. Kaur, R. Garg [et al.] // Adesh Univ J. Med Sci Res. – 2020; 2(2):103-8.
30. Curcumin as a Promising Antibacterial Agent: Effects on Metabolism and Biofilm Formation in *S. mutans* / B. Li, X. Li, H. Lin and Y. Zhou // BioMed Res. Inter. – 2018; Article ID 4508709, 11 pages.
31. Maeda, H. The Shikimate Pathway and Aromatic Acid Biosynthesis in Plants / H. Maeda and N. Dudareva // Ann. Rev. of Plant Biol. – 2012; 63: 73–105.
32. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders / G.B. Mahady, S.L. Pendland, A. Stoia [et al.] // Phytother. Res. – 2005. 19: 988–991.
33. Curcumin Reduces the Motility of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium by Binding to the Flagella, Thereby Leading to Flagellar Fragility and Shedding / S.A. Marathe, A. Balakrishnan, V.D. Negi [et al.] // J. of Bacteriol. – 2016; 198 (1): 1798–1811.
34. Antibiofilm activity of flavonoids on staphylococcal biofilms through targeting BAP amyloids / L. Matilla Cuenca, C. Gil, S. Cuesta, [et al.] // Sci. Rep. – 2020. 3;10(1):18968. doi: 10.1038/s41598-020-75929-2.
35. Mendez-Vilas A. Science and Technology Against Microbial Pathogens: Research, Development and Evaluation / A. Mendez-Vilas // Proceedings of the International Conference on Antimicrobial Research. – 2010; 92.
36. Miller, M.B. Quorum sensing in bacteria / M.B. Miller, B.L. Bassler // Annu. Rev. Microbiol. – 2001; 55:165–199.
37. Mody, D. Curcumin: A natural derivative with antibacterial activity against *Clostridium difficile* / D. Mody, A.I.M. Athamneh, M.N. Seleem // J. of Glob. Antimicrobial Resistance. – 2020; 21: 154–161.
38. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin / S.Z. Moghadamtousi, H.A. Kadir, P. Hassandarvish [et al.] // BioMed Res. Inter. – 2014, Article ID 186864, 12 pages.
39. A simplified curcumin targets the membrane of *Bacillus subtilis* / L.G. Morão, C.R. Polaquini, M. Kopacz [et al.] // Microbiology Open. – 2018; e683. <https://doi.org/10.1002/mbo>
40. Protective mechanism of curcumin against *Vibrio vulnificus* infection / H.S. Na, M.H. Cha, D.-R. Oh [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2011; 63: 355–362.
41. Antibacterial activity of *Curcuma Longa* varieties against different strains of bacteria / S. Naz, S. Jabeen, S. I. F. Manzoor [et al.] // Pak. J. Bot. – 2010; 42(1): 455–462.
42. Curcumin and Its Derivatives: A Review of Their Biological Activities / M.K. Oglah, Y.F. Mustafa, M.K. Bashir, M.H. Jasim // Sys. Rev. Pharm. – 2020; 11(3): 472–481.
43. Inhibition of biofilm development of uropathogens by curcumin – an anti-quorum sensing agent from *Curcuma longa* / I.A.S.V. Packiavathy, S. Priya, S.K. Pandian, A.V. Ravi // Food Chem. – 2014;148:453–60.
44. Pandey, D. Antibacterial efficacy of *Curcuma caesia* from Bastar district of Chhattisgarh, India / D. Pandey and A.K. Gupta // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2014; 5(6): 2294–01.
45. *Curcuma longa* L. constituents inhibit sortase A and *Staphylococcus aureus* cell adhesion to fibronectin / B.-S. Park, J.-G. Kim, M. Kim [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2005; 53: 9005–9009. 10.1021/jf051765z
46. Effect of Non Antibiotic Antimicrobial *Curcuma Longa* on *Helicobacter Pylori* Infection / Patil T.R., Patil S.T., Patil S. and Patil A. // Int. J. Pharmacogn. Chinese Med. – 2018; 2(5): 000150.
47. Pattiayathanee, P. Effect of curcumin on *Helicobacter pylori* biofilm formation. / P. Pattiayathanee, R.-korn Vilaichone and N. Chaichanawongsaroj // African J. of Biotechnol. – 2009; 8 (19): 5106–5115.
48. Pravin Charles, M.V. Inhibitory Effect of Curcumin on Biofilm Produced by Bacterial Pathogens / M.V. Pravin Charles, A. Kali, Bhuvaneshwar and K.S. Seetha // Inter. J. of Current Microbiol. and App. Sci. – 2016; 5 (12): 692–697.
49. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity / D. Rai, J.K. Singh, N. Roy, D. Panda // Biochem J. – 2008;410(1): 147–155.
50. Ratrey, P. Enhancing Aqueous Solubility and Antibacterial Activity of Curcumin by Complexing with Cell-Penetrating Octaarginine / P. Ratrey, S. V. Dalvi and A. Mishra // ACS Omega. – 2020; 5: 19004–19013.
51. Rudrappa, T. Curcumin, a Known Phenolic from *Curcuma longa*, Attenuates the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in Whole Plant and Animal Pathogenicity Models / T. Rudrappa and H.P. Bais // J. Agric. Food Chem. – 2008; 56 (6): 1955–1962.
52. Sarkar, A. Curcumin as a potential therapeutic candidate for *Helicobacter pylori* associated diseases / A. Sarkar, R. De, A.K. Mukhopadhyay // World J. Gastroenterol. – 2016; 7;22(9):2736–48.
53. The mode of antimicrobial action of curcumin depends on the delivery system: monolithic nanoparticles vs. supramolecular inclusion complex / Shlar, S. Droby, R. Choudhary and V. Rodov // RSC Adv. – 2017; 7: 42559–42569.
54. Silva, N.C.C., Fernandes Júnior A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity / N.C.C. Silva, A. Fernandes Júnior // J. Venom. Anim. Toxins incl Trop Dis. – 2010; 16 (3): 402–419.
55. Curcumin suppresses gastric NF- κ B activation and macromolecular leakage in *Helicobacter pylori*-infected rats / K. Sintara, D. Thong-Ngam, S. Patumraj [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010; 16(32): 4039–4046.
56. Antibacterial Activity of Curcumin in Combination with Tetracycline Against *Staphylococcus aureus* by Disruption of Cell Wall / E.Y. Sukandar, N.F. Kurniati, K. Puspatriani and H.P. Adityas // Res. J. Med. Plants. – 2018; 12 (1): 1–8.
57. Antibacterial Action of Curcumin against *Staphylococcus aureus* / S.-Y. Teow, K. Liew, S.A. Ali [et al.] // J. of Tropical Medicine. – 2016, Article ID 2853045, 10 pages.
58. Bactericidal Activity of Curcumin I Is Associated with Damaging of Bacterial Membrane / P. Tyagi, M. Singh, H. Kumari [et al.] // PLoS ONE. – 2015; 10(3): e0121313.
59. Vetvicka, V. Effects of curcumin on *Helicobacter pylori* infection / V. Vetvicka, J. Vetvickova, R. Fernandez-Botran // Ann. Transl. Med. – 2016; 4(24):479. doi: 10.21037/atm.2016.12.52.
60. Sticking together: building a biofilm the *Bacillus subtilis* way / V. Vlamakis, Y. Chai, P. Beauregard [et al.] // Nat Rev Microbiol. – 2013; 11(3): 157–168.

Адрес автора

д.б.н. Смирнова Т.А., ведущий научный сотрудник
лаборатории индикации и ультраструктурного анализа
микрорганизмов
smiryu@mail.ru