

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Kurkumin – biochemické funkce a využití
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Veronika Dušková**
Osobní číslo: **C20079**
Studijní program: **B0531A130024 Hodnocení a analýza potravin**
Téma práce: **Kurkumin – biochemické funkce a využití**
Téma práce anglicky: **Curcumin – biochemical functions and utilization**
Zadávací katedra: **Katedra analytické chemie**

Zásady pro vypracování

1. Z dostupné literatury vypracujte rešerši shrnující informace o kurkuminu. Popište jeho strukturu, vlastnosti a biologické funkce.
2. V další části se zaměřte na jeho obsah v potravinách a možnosti jeho stanovení.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Recentní vědecká literatura, publikace z databáze WOS, PubMed, Sciencedirect apod.
Dále dle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Lucie Korecká, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **7. února 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. Ing. Petr Česla, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 20. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Kurkumin – biochemické funkce a využití jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 06. 2023

Veronika Dušková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce doc. RNDr. Lucii Korecké, Ph.D. za její odborné vedení, připomínky, ochotu a cenné rady.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se věnuje kurkuminu – polyfenolu, který se přirozeně vyskytuje v rostlinách rodu *Curcuma* L. Jsou zde vyjmenovány nejen jeho fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti, ale také možnosti jejich zlepšení prostřednictvím syntézy nových analogů kurkuminu. Zmíněno je i též potenciální využití kurkuminu, a to především v potravinářském průmyslu. V závěru jsou uvedeny některé metody stanovení kurkuminu v potravinách či v biologicky aktivních doplňcích stravy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Kurkumin, kurkuminoidy, Kurkuma, *Curcuma longa* L., E100

TITLE

Curcumin – biochemical functions and utilization

ANNOTATION

This bachelor thesis is focused on curcumin – a polyphenol naturally occurring in plants of the genus *Curcuma* L. Not only its physicochemical and biological properties are appointed, but also the possibilities of their improvement through the synthesis of new curcumin analogues. It is also mentioned the potential use of curcumin, especially in the food industry. Finally, some methods of determination of curcumin in food or biologically active food supplements are presented.

KEYWORDS

Curcumin, Curcuminoids, Turmeric, *Curcuma longa* L., E100

OBSAH

| | |
|---|----|
| SEZNAM ILUSTRACÍ | 8 |
| SEZNAM TABULEK..... | 9 |
| SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK..... | 10 |
| ÚVOD | 11 |
| 1. Struktura kurkuminu | 12 |
| 1.1. Kurkuminoidy | 12 |
| 1.1.1 Přírodní kurkuminoidy | 13 |
| 1.1.2. Syntetické analogy kurkuminu..... | 14 |
| 1.2. Syntéza kurkuminu..... | 17 |
| 2. Vlastnosti kurkuminu..... | 19 |
| 2.1. Fyzikálně-chemické vlastnosti kurkuminu | 19 |
| 2.2. Antimikrobiální aktivita kurkuminu | 22 |
| 3. Historie kurkumy a kurkuminu..... | 26 |
| 4. Přírodní zdroje kurkuminu..... | 27 |
| 4.1. Curcuma longa Linn..... | 27 |
| 4.1.1. Složení kurkumy..... | 28 |
| 4.2. Extrakce kurkuminoidů z rostliny kurkumy | 30 |
| 5. Biologické účinky kurkuminu | 32 |
| 5.1. Antioxidační aktivita kurkuminu | 32 |
| 5.2. Vliv kurkuminu na hladinu cholesterolu v krvi | 34 |
| 5.3. Vliv kurkuminu na prospěšné bakteriální kmeny ve střevní mikroflóře..... | 35 |
| 5.4. Vliv kurkuminoidů na osteoartrózu | 36 |
| 6. Využití kurkuminu | 39 |
| 6.1. Kurkumin v potravinářství | 39 |
| 6.2. Kurkumin v kosmetice | 40 |
| 7. Stanovení kurkuminu v potravinách | 41 |
| 7.1. Stanovení kurkuminu a kurkuminoidů pomocí HPLC..... | 41 |
| 7.2. Stanovení kurkuminu fluorimetrickou metodou | 43 |
| ZÁVĚR | 47 |
| POUŽITÁ LITERATURA..... | 48 |

SEZNAM ILUSTRACÍ

| | |
|--|----|
| Obrázek 1: Kurkumin (CUR) | 12 |
| Obrázek 2: Enol a keto forma kurkuminu | 12 |
| Obrázek 3: Struktury Kasamuninů | 13 |
| Obrázek 4: Demethoxykurkumin (DMC)..... | 13 |
| Obrázek 5: Bisdemethoxykurkumin (BDMC) | 13 |
| Obrázek 6: Cyklokurkumin | 13 |
| Obrázek 7: Možnosti strukturních modifikací kurkuminu | 14 |
| Obrázek 8: Salicylkurkumin | 15 |
| Obrázek 9: Struktura cyklodextrinových derivátů..... | 15 |
| Obrázek 10: Hydrazinokurkumin (HC); Benzoylhydrazinokurkumin (HBC) | 16 |
| Obrázek 11: Tetrahydrokurkumin (THC)..... | 16 |
| Obrázek 12: 4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyliden)kurkumin | 17 |
| Obrázek 13: Syntéza kurkuminu obecnou metodou navrženou Pabonem | 18 |
| Obrázek 14: Syntéza kurkuminu kondenzací acetyl acetonu a vanilinu. | 18 |
| Obrázek 15: Prototropní rovnováhy kurkuminu | 19 |
| Obrázek 16: Produkty rozkladu kurkuminu..... | 20 |
| Obrázek 17: Změny barvy kurkuminu při různých hodnotách pH..... | 21 |
| Obrázek 18: Stabilita kurkuminu v roztocích fosfátového pufru o různých hodnotách pH | 22 |
| Obrázek 19: Bujónová mikrodiluční metoda – destička..... | 23 |
| Obrázek 20: Minimální inhibiční koncentrace u ne-MDR bakterií..... | 24 |
| Obrázek 21: Minimální inhibiční koncentrace – MDR bakterie, kvasinkám podobné houby | 24 |
| Obrázek 22: Vliv koncentrace kurkuminu na antimikrobiální aktivitu S. aureus a E. coli | 25 |
| Obrázek 24: Curcuma longa Linn. Květ, oddenek, listy | 27 |
| Obrázek 25: UV-vis spektra extrahovaného kurkuminu pomocí různých metod extrakce | 31 |
| Obrázek 26: Antioxidační kapacita kurkuminoidů pomocí fosfomolybdenové metody | 33 |
| Obrázek 27: Antioxidační účinek různých koncentrací kurkuminu a kyseliny askorbové | 33 |
| Obrázek 28: Účinky kurkuminu u ApoE-/- myši..... | 35 |
| Obrázek 29: Intraindividuální změny skóre WOMAC ve skupinách užívajících kurkuminoidy a placebo | 38 |
| Obrázek 30: HPLC chromatogramy kurkuminu, demethoxykurkuminu a bisdemethoxykurkuminu v komerčních potravinách..... | 42 |
| Obrázek 31: Schéma průtokového systému SWIA pro stanovení kurkuminu | 44 |
| Obrázek 32: Excitační a emisní spektra roztoků TIBS..... | 45 |
| Obrázek 33: a) Vliv koncentrace TIBS; b) Vliv koncentrace NaOH | 45 |

SEZNAM TABULEK

| | |
|--|----|
| Tabulka 1: Výtěžnost silic v různých částech rostliny kurkumy | 28 |
| Tabulka 2: Nutriční složení kurkumy | 29 |
| Tabulka 3: Některé důležité indické kultivary rostliny <i>Curcuma longa</i> | 30 |
| Tabulka 4: Extrakční výtěžky kurkuminu a oleoresinu - různé extrakční metody | 31 |
| Tabulka 5: Hladiny lipidů v krvi (mmol/l) u ApoE ^{-/-} myši | 34 |
| Tabulka 6: Hodnocení škál WOMAC před a po léčbě kurkuminem | 37 |
| Tabulka 7: Stanovení kurkuminoidů v komerčních extraktech kurkumy | 41 |
| Tabulka 8: Obsah 3 kurkuminoidů ve vybraných komerčních potravinách | 43 |
| Tabulka 9: SWIA a HPLC-UV stanovení kurkuminu v doplňku stravy a koření | 46 |

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

| | |
|------------------|---|
| ACF | aberantní kryptová ložiska (Aberrant Crypt Foci) |
| ADI | přijatelný (akceptovatelný) denní příjem (Acceptable Daily Intake) |
| AOM | azoxymethan (Azoxymethane) |
| ApoE | apolipoprotein E |
| BAEC | buňky cévního endotelu hovězí aorty (Bovine Aortic Endothelial Cells) |
| BDMC | bisdemethoxykurkumin (Bisdemethoxycurcumin) |
| CRC | kolorektální karcinom (Colorectal Cancer) |
| CUR | kurkumin (Curcumin) |
| DMC | demethoxykurkumin (Demethoxycurcumin) |
| DMH | 1,2-dimethylhydrazin |
| DMSO | dimethylsulfoxid |
| DPPH | 1,1-difenyl-2-pikrylhydrazylový radikál (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) |
| EFSA | Evropský úřad pro bezpečnost potravin (European Food Safety Authority) |
| HBC | benzoylhydrazinokurkumin (Benzoylhydrazinocurcumin) |
| HC | hydrazinokurkumin (Hydrazinocurcumin) |
| HPLC | vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High-Performance Liquid Chromatography) |
| IC ₅₀ | 50% inhibiční koncentrace (Half maximal inhibitory concentration) |
| MDR | multirezistentní (Multi-Drug Resistant) |
| MIC | minimální inhibiční koncentrace (Minimum Inhibitory Concentration) |
| MPL | maximální přípustné hodnoty (Maximum Permitted Level) |
| NSAID | nesteroidní protizánětlivé léky (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) |
| rDNA | ribozomální deoxyribonukleová kyselina (Ribosomal Deoxyribonucleic Acid) |
| ROS | reaktivní formy kyslíku (Reactive Oxygen Species) |
| SWIA | metoda postupné injekční analýzy (Stepwise Injection Analysis) |
| THC | tetrahydrokurkumin (Tetrahydrocurcumin) |
| TIBS | 4-(2,3,3-trimethyl-3H-indolium-1-yl)butan-1-sulfonát |
| WOMAC | dotazník na zhodnocení zdravotního stavu (West Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index) |

ÚVOD

Kurkumin je nízkomolekulární polyfenol, který patří do třídy kurkuminoidů. Tato třída zahrnuje stovky rostlinných sekundárních metabolitů, které jsou rozšířeny především v kořenech, oddencích a kůře druhů rostlin *Alpinia*, *Zingiber*, *Curcuma* a *Alnus*, a i když bylo již identifikováno více než sto fyto kurkuminoidů, kurkumin stále zůstává nejstudovanější molekulou, a to především pro své biologické účinky.

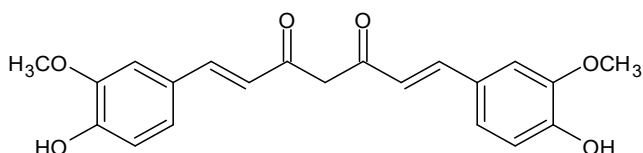
Nejbohatším zdrojem kurkuminu jsou rostliny z rodu *Curcuma* L. patřící do čeledi zázvorovitých (*Zingiberaceae*). Nejvýznamnějším druhem tohoto rodu vytrvalých bylin je *Curcuma longa* Linn, česky kurkuma dlouhá či kurkumovník dlouhý, jejíž nejčastěji zpracovávanou částí je oddenek. Roste v tropických a subtropických oblastech zemí jihovýchodní Asie, přičemž její původ je v Indii, kde se pěstuje desítky jejích kultivarů a odrůd. Sušený oddenek této rostliny zná lidstvo již několik tisíciletí, důkazem toho je zmínka ve sbírce védských hymnů a zařikávání z období 6000 let př. n. l. Samotný kurkumin byl však poprvé zmíněn až na začátku 19. století, přičemž je mu od té doby stále věnována pozornost.

V první části se tato práce zabývá strukturální charakteristikou kurkuminu a jeho fyzikálně-chemickými a biologickými vlastnostmi. Popsány jsou nejenom syntézy a degradační procesy kurkuminu, ale také možné ovlivnění jeho (ne)stability. Jsou zde vyjmenovány některé možné syntetické modifikace kurkuminu, které jsou studovány především s cílem zvýšit jeho biologickou dostupnost a zlepšit příznivé účinky.

V druhé části jsou uvedeny způsoby izolace kurkuminu extrakcí z rostlinných zdrojů. Dále jsou zmíněny biologicky významné účinky, kterými by kurkumin mohl přispět při léčbě některých civilizačních chorob. Dále jsou představeny možnosti využití kurkuminu, a to nejen v potravinářském průmyslu, ale například i v kosmetice. Na závěr jsou uvedeny používané metody stanovení kurkuminoidů, a to ať už v kořeni, potravinách, biologicky aktivních doplňcích stravy či v léčivých přípravcích.

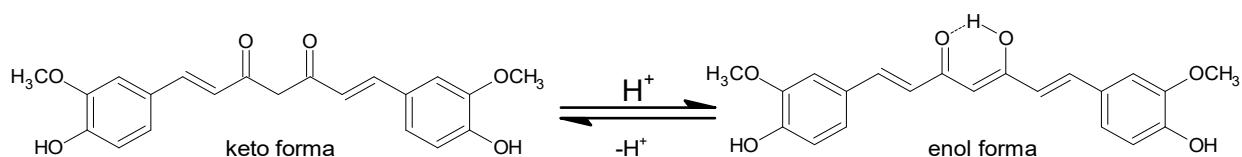
1. Struktura kurkuminu

Kurkumin, systematickým názvem 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion [1] [2] [3] [4] [5] [6], je též nazývaný jako diferuloylmethan [1] [2] [5] [7]. Jedná se o řetězec sedmi atomů uhlíku s α,β -nenasycenou β -diketonovou skupinou s připojenými dvěma fenylowymi kruhy s *o*-methoxy skupinami [2] (Obrázek 1). Vzorcem lze potom kurkumin zapsat jako $[\text{HOC}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)\text{CH}=\text{CHCO}]_2\text{CH}_2$ [6].



Obrázek 1: Kurkumin (CUR)

Kromě β -diketon tautomeru (Obrázek 1), tvoří kurkumin i asymetrické enol tautomerické formy (Obrázek 2) [1] [2] [3] [5] [8], které byly potvrzeny rentgenovou analýzou jeho krystalové struktury [1], přičemž bis-keto forma dominuje v pevné fázi v kyselém a neutrálním prostředí, zatímco enolová forma dominuje v alkalickém prostředí [2] [3].

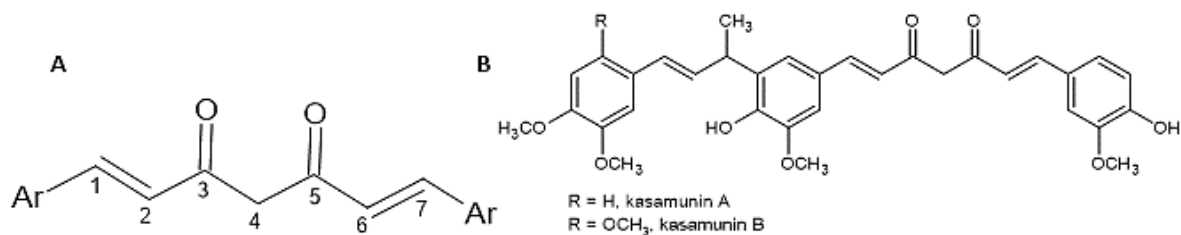


Obrázek 2: Keto a enol forma kurkuminu

1.1. Kurkuminoidy

Kurkuminoidy, jakožto nadřazená třída zahrnující kurkumin, patří do skupiny diarylheptanoidů (difenylheptanoidů) majících aryl-C7-arylovou kostru (Obrázek 3A) [9] [10]. Představují třídu rostlinných sekundárních metabolitů, které zahrnují více než 409 sloučenin z více než 50 druhů rostlin [8].

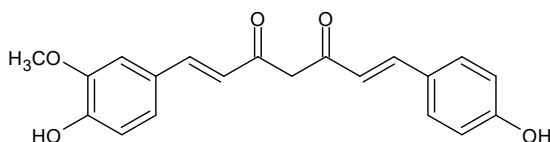
Tyto sloučeniny jsou rozšířeny především v kořenech, oddencích a kůře druhů rostlin *Alpinia*, *Zingiber*, *Curcuma* a *Alnus* [8]. Do této skupiny například patří kasamunin A a kasamunin B (Obrázek 3B), které se nacházejí v tropickém zázvoru (*Zingiber cassamuna*) [11].



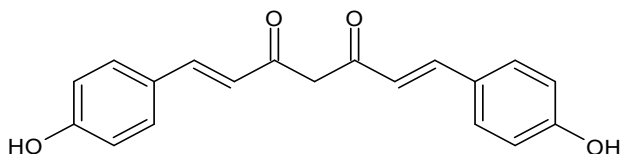
Obrázek 3: Struktury Kasamuninů. A: aryl-C7-arylová skupina; B: Kasamunin A, B.

1.1.1 Přírodní kurkuminoidy

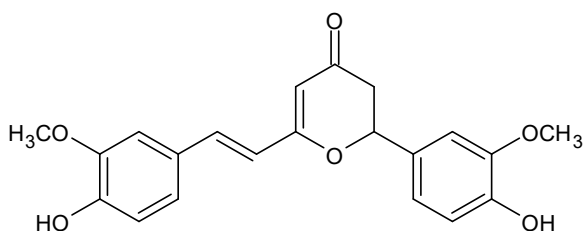
Kurkumin (CUR), jakožto nízkomolekulární polyfenol [3] [4], patří společně s demethoxykurkuminem (C₂₀H₁₈O₅, zkr. DMC) (Obrázek 4), bisdemethoxykurkuminem (C₁₉H₁₆O₄, zkr. BDMC) (Obrázek 5) a cyklokurkuminem (Obrázek 6) mezi hlavní přírodní kurkuminoidy [2] [4] [5] [10] [12] [13] [14] [15] nacházející se v oddenku rostliny *Curcuma longa* [1] [2] [3] [4] [7] [16], neboli kurkumovník dlouhý [12] či kurkuma [1] [2] [3] [5] [9].



Obrázek 4: Demethoxykurkumin (DMC)



Obrázek 5: Bisdemethoxykurkumin (BDMC)

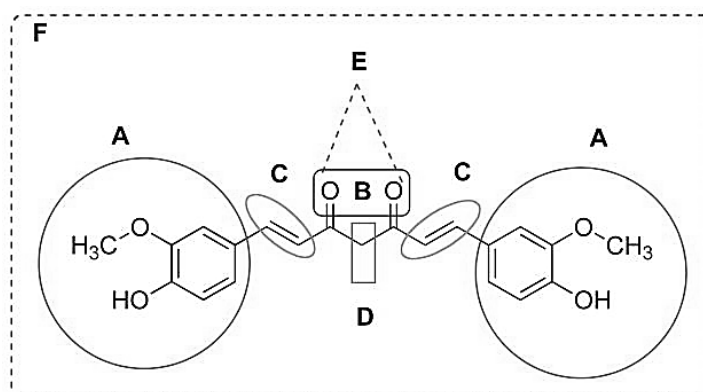


Obrázek 6: Cyklokurkumin

1.1.2. Syntetické analogy kurkuminu

Ve snaze najít molekulu s podobnými, ale vylepšenými vlastnostmi jsou intenzivně zkoumány i syntetické modifikace kurkuminu. Stále jsou podnikány pokusy o návrh a syntézu derivátů a analogů kurkuminu, a to s cílem spojit jejich pleiotropní účinek a dobrou biologickou dostupnost. Při zavádění různých funkčních skupin do struktury kurkuminu bylo potvrzeno, že biologická aktivita závisí na chemické struktuře studovaných molekul. Ovlivňuje jejich selektivitu, specifitu nebo účinnost. Proto je studována souvislost mezi jejich strukturou a aktivitou [2].

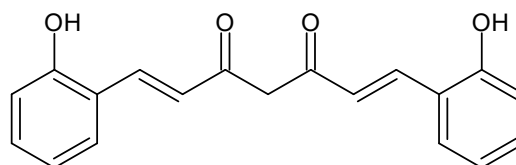
Jak je znázorněno na Obrázek 7, strukturní modifikace lze rozdělit na modifikace arylového postranního řetězce (A), diketo-skupiny (B), dvojně vazby (C), aktivní methylenové skupiny (D), modifikace oxo-skupin s kovovými ionty za tvorby komplexu (E) či připojením strukturních analogů kurkuminu (F) [17].



Obrázek 7: Možnosti strukturních modifikací kurkuminu. Modifikace arylového postranního řetězce (A), modifikace diketo-skupiny (B), modifikace dvojně vazby (C), modifikace aktivní methylenové skupiny (D), modifikace oxo-skupin s kovovými ionty za tvorby komplexu (E) a modifikace připojením strukturních analogů kurkuminu (F). Převzato z: [17]

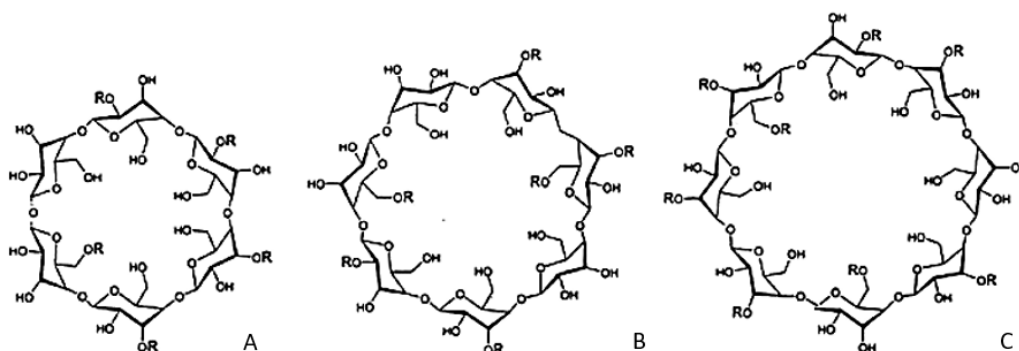
Modifikace arylového postranního řetězce

Devasena a kol. (2002) zkoumali ochranný účinek syntetického salicylkurkuminu (Obrázek 8) na jaterní peroxidaci lipidů a antioxidační aktivitu během karcinogeneze tlustého střeva u samců potkanů, která byla indukovaná 1, 2-dimethylhydrazinem (DMH). Intragastrické podávání kurkuminu a salicylkurkuminu (80 mg/kg tělesné hmotnosti) potkanům s DMH vedlo k významnému snížení počtu a velikosti nádorů v tlustém střevě, snížení úrovně peroxidace lipidů a zvýšení aktivity jaterních enzymů [17]. Dále je salicylkurkumin považován za pravděpodobně nejsilnější anti-karcinogen ze všech syntetických kurkuminoidů [16].



Obrázek 8: Salicylcurkumin

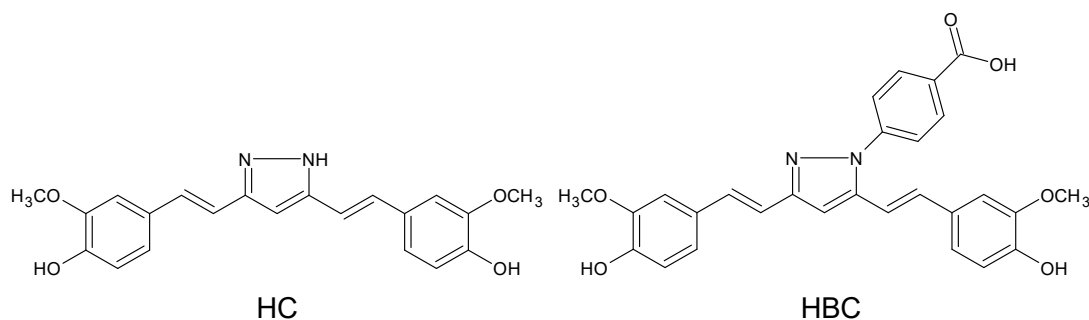
Tonnesen H. a kol. (2002) provedli komplexaci kurkuminu s analogy cyklodextrinu (Obrázek 9), s cílem zlepšit rozpustnost kurkuminu ve vodě a hydrolytickou a fotochemickou stabilitu, přičemž tyto komplexy mohou vznikat za mírně kyselých podmínek (pH 5) a při laboratorní teplotě. Výsledkem tvorby komplexu bylo zvýšení rozpustnosti ve vodě při pH 5 nejméně 104krát. Dále byla tvorbou komplexu výrazně zlepšena hydrolytická stabilita kurkuminu v alkalickém prostředí, zatímco rychlost fotodekompozice se ve srovnání s roztokem kurkuminu v organických rozpouštědlech zvýšila. Velikost dutiny, náboj a struktura postranních řetězců cyklodextrinu ovlivňovaly konstantu stability pro komplexaci a rychlost rozkladu molekuly kurkuminu, kdy neutrální cyklodextriny poskytovaly lepší ochranu než nabitě cyklodextriny [7] [18].



Obrázek 9: Struktura cyklodextrinových derivátů. A: α -cyklodextrin; B: β -cyklodextrin; C: γ -cyklodextrin. Převzato a upraveno z: [18]

Modifikace diketo-skupiny

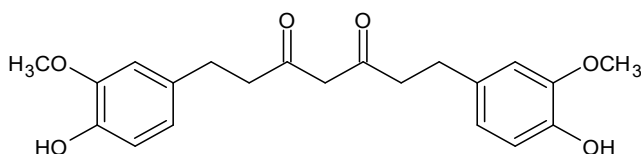
Shim a kol. (2002) popsali deriváty hydrazinokurkumin (HC) a benzoylhydrazinokurkumin (HBC) (Obrázek 10), u nichž bylo zjištěno, že inhibují proliferaci čili hojně množení buněk cévního endotelu hovězí aorty (BAEC) v nanomolární 50% inhibiční koncentraci $IC_{50} = 520$ nM, a to bez zvýšení cytotoxicity [17].



Obrázek 10: Hydrazinokurkumin (HC); Benzoylhydrazinokurkumin (HBC)

Modifikace dvojné vazby

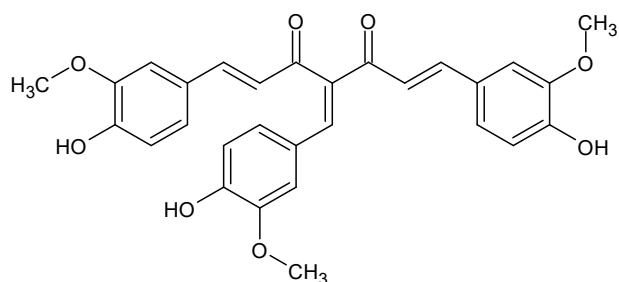
Ching-Shu Lai a kol. (2011) zkoumali vliv diety kurkuminu a tetrahydrokurkuminu (THC) (Obrázek 11) na tvorbu aberantních kryptových ložisek (ACF) vyvolanou azoxymethanem (AOM) u myší, přičemž tato ložiska jsou v časném stádiu považována za histologický biomarker rozvoje nádoru tlustého střeva. Dále zkoumali potenciální mechanismy jejich působení proti kancerogenezi tlustého střeva, jako je proliferace, zánět a možné signální molekulární dráhy. Výsledky studie ukázaly, že zahrnutí THC do stravy bylo v prevenci kolorektální karcinogeneze účinnějším chemopreventivním prostředkem než nemodifikovaný CUR [19].



Obrázek 11: Tetrahydrokurkumin (THC)

Modifikace aktivní methylenové skupiny

Chakraborti a kol. (2011) studovali řadu analogů kurkuminu z hlediska jejich vazebné afinity k tubulinu a inhibice jeho samoskládání. Tubulin je základní eukaryotický protein, který hraje klíčovou roli při dělení buněk a je cílem vývoje protinádorových léčiv. Jedním z hlavních cílů výzkumu bylo syntetizovat různé analogy kurkuminu, které by vykazovaly vyšší afinitu k tubulinu, a tím zvýšily inhibiční aktivitu kurkuminu proti proliferaci nádorových buněk. Za tímto účelem byly syntetizovány tři typy kurkuminoidů: isoxazolový derivát, pyrazolové deriváty a benzylidienový derivát kurkuminu. Bylo zjištěno, že právě benzylidienový derivát, konkrétně 4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyliden) kurkumin (Obrázek 12), je nejúčinnější při inhibici polymerace tubulinu s hodnotou 50% inhibiční koncentrace $IC_{50} = 16 \pm 1 \mu M$, zatímco hodnoty pro nemodifikovaný kurkumin byly $IC_{50} = 20 \pm 1 \mu M$ [20].



Obrázek 12: 4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyliden)kurkumin

Modifikace oxo-skupin s kovovými ionty za tvorby komplexu

Kovové komplexy jsou obvykle získávány reakcí kurkuminu nebo některého z jeho analogů se solemi kovových iontů. Je známo, že bor, ačkoliv se jedná o polokov, tvoří komplex s kurkuminem, přičemž spojením molekuly kurkuminu, kyseliny šťavelové a atomu boru (pocházejícího z oxidu boritého nebo kyseliny borité) vzniká komplex zvaný rubrokurkumin. Komplexací dvou molekul kurkuminu s atomem boru vzniká rosocyanin. Dále byly studovány komplexy mědi, železa, manganu, palladia, vanadylu, galia a india [21].

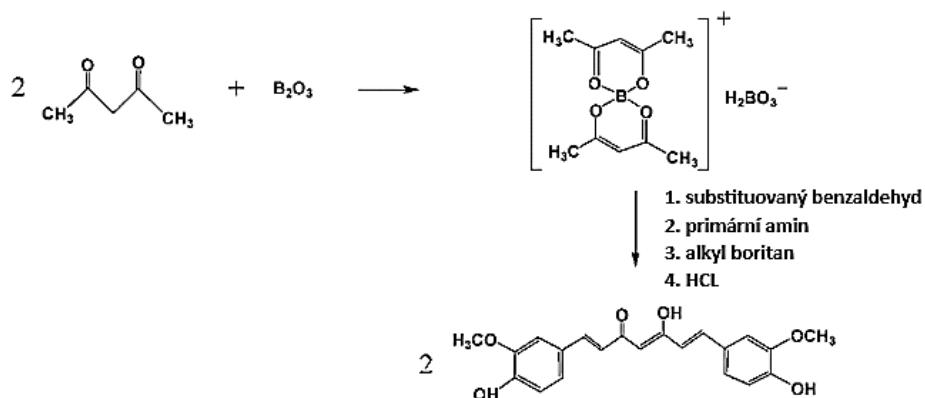
Modifikace připojením strukturních analogů kurkuminu

Kudo a kol. (2011) syntetizovali 88 druhů 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienových cyklických i acyklických analogů kurkuminu, které byly zkoumány z hlediska jejich antiproliferační aktivity. Potenciál těchto sloučenin inhibovat růst buněk byl studován na panelu buněčných kultur souvisejících s 16 typy nádorových onemocnění. Všechny sloučeniny měly nejméně desetkrát vyšší inhibiční potenciál než samotný kurkumin [22].

1.2. Syntéza kurkuminu

V roce 1913 popsal Lampe první informace o syntéze kurkuminu, tedy sto let po první extrakci kurkuminu přímo z rostliny kurkumy, přičemž jeho metoda zahrnovala pět kroků od karbomethoxyferuloylchloridu a ethylacetátu [23].

V 60. letech 20. století Pabon a kol. navrhli jednoduchou metodu syntézy kurkuminu reakcí acetylacetonu a vanilinu v ethylacetátu za přítomnosti oxidu boritého (B_2O_3), tributylboritanu boritého a n-butylaminu (Obrázek 13), přičemž tato tři činidla byla přidávána především kvůli nestabilitě meziproductů. Výtěžek metody byl vysoký, a to až 80% [24]. Tato Pabonova metoda, s drobnými úpravami, byla následně využívána prakticky pro všechny další syntézy kurkuminu [23].

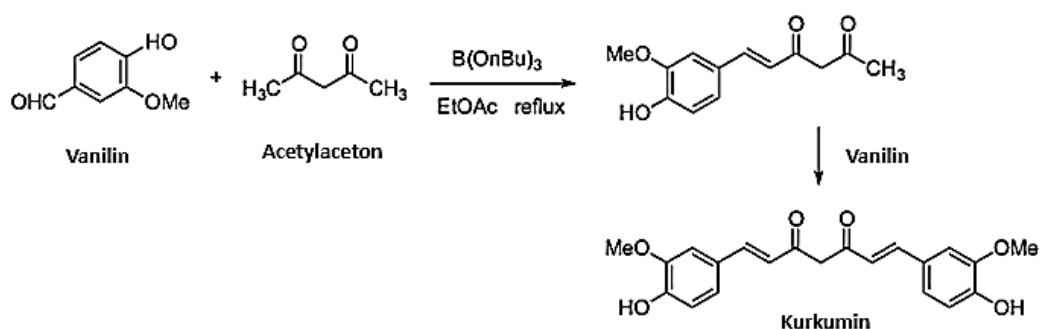


Obrázek 13: Syntéza kurkuminu obecnou metodou navrženou Pabonem. Převzato a upraveno z: [23]

Existují další, již patentované práce, které uvádějí, že využití oxidu boritého, trialkylboritanu a n-butylaminu spolu s inertními organickými amidovými rozpouštědly vede ke zlepšení výtěžků. Naopak pokusy nahradit oxid boritý kyselinou boritou se neosvědčily [23].

Ve všech metodách syntézy kurkuminu je prvním krokem reakce 2,4-diketonů s vhodně substituovanými aromatickými aldehydy. Diketon je komplexován borem, čímž se zabrání jeho účasti v Knoevenagelových kondenzacích. Pro tyto reakce jsou vhodné bezvodé podmínky a polární aprotická rozpouštědla, v nichž lze kurkumin snadno oddělit z reakčních směsí. Jako katalyzátory se používají primární a sekundární aminy, které poskytují potřebnou bazicitu pro deprotonaci alkylových skupin diketonu. K odstranění vody, která vzniká během kondenzační reakce, se používají tzv. zachycovače, jako jsou například alkyloboritan. Případná neodstraněná voda pak může reagovat s diketonovým komplexem, čímž dochází k nežádoucímu snížení výtěžku syntézy kurkuminu. Komplex boru poté disociuje na kurkumin za mírně kyselých podmínek [23].

Kurkumin lze syntetizovat také kondenzací acetyl acetonu (jako in situ generovaného bórovaného komplexu) se dvěma ekvivalenty aromatického aldehydu (vanilinu) (Obrázek 14) [8].



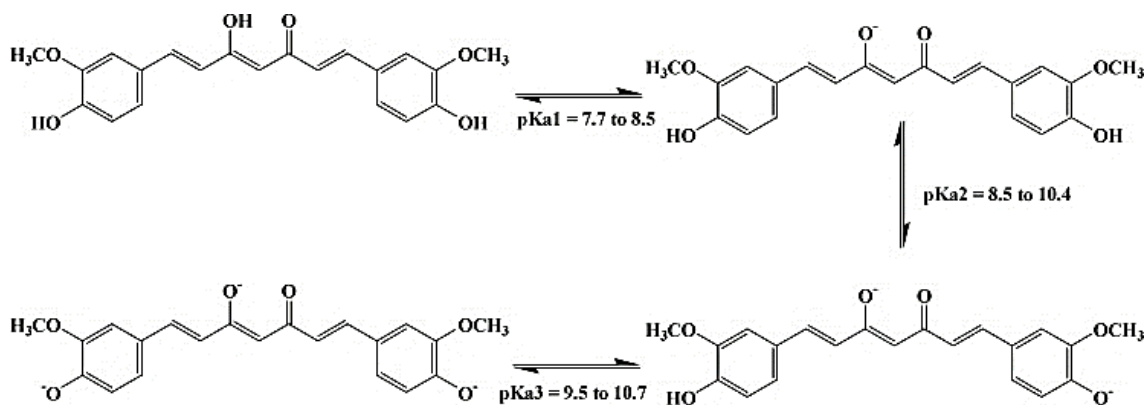
Obrázek 14: Syntéza kurkuminu kondenzací acetyl acetonu a vanilinu. Převzato a upraveno z: [8]

2. Vlastnosti kurkuminu

2.1. Fyzikálně-chemické vlastnosti kurkuminu

Kurkumin je žlutooranžový prášek, který je téměř nerozpustný ve vodě (0,6 µg/ml [25]) a etheru [4] [7], málo rozpustný také v uhlovodíkových rozpouštědlech, jako je cyklohexan a hexan [23], ale rozpustný v ethanolu, dimethylsulfoxidu (DMSO), acetonu a jiných organických rozpouštědlech. Bod tání kurkuminu se uvádí přibližně 183 °C [4] [7] [25].

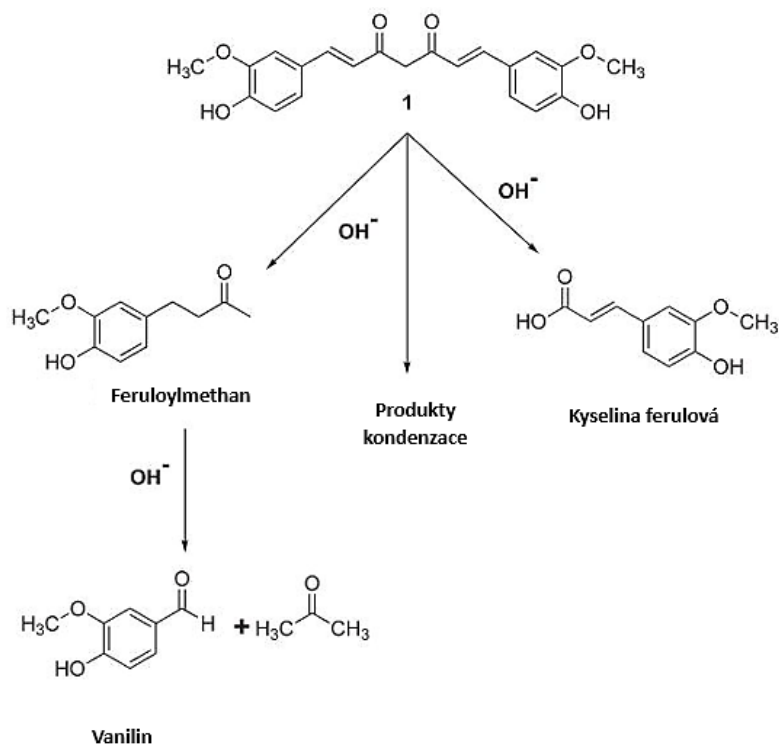
Absorpční spektrum kurkuminu má dva silné absorpční pásy, jeden ve viditelné oblasti s maximem v rozmezí 410 až 430 nm a druhý pás v UV oblasti s maximem v oblasti 265 nm. Molární extinkční koeficient kurkuminu v methanolu je 55 000 dm³·mol⁻¹·cm⁻¹ při 425 nm. Kurkumin je slabá Brønstedova kyselina se třemi labilními protony, a proto byly odhadnuty tři pK_a odpovídající třem prototropním rovnováhám (Obrázek 15). První pK_a v rozmezí pH 7,5 až 8,5 mění kurkumin ze žlutého na červený. Chemická reaktivita a rozpustnost aniontového kurkuminu, tj. v bazickém pH, se zvyšuje a tato forma kurkuminu je rozpustnější ve vodě než neutrální forma. Absorpční maximum plně deprotonovaného (červeně zbarveného) kurkuminu v zásaditém pH (pH >10) je při 467 nm a molární extinkční koeficient je 53 000 dm³·mol⁻¹·cm⁻¹ [23].



Obrázek 15: Prototropní rovnováhy kurkuminu. Převzato z: [26]

Za fyziologických podmínek (37 °C, pH 7,2) a v prostředí 0,1 M fosfátového pufru byla u kurkuminu zaznamenána rychlá degradace, a to až z 90 % za 30 minut [27]. Hlavním degradačním meziproduktem je trans-6-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-2,4-dioxo-5-hexenal a konečnými degradačními produkty jsou vanilin, kyselina ferulová a feruloymethan [8] [27] [3], přičemž množství vanilinu se zvyšuje s dobou inkubace [4], neboť vzniká jako konečný produkt degradace feruloymethanu (Obrázek 16) [17]. Feruloymethan, známý také jako dehydrozingeron, je přírodním nenasyceným derivátem zingeronu, jedné z látek

extrahovaných ze zázvoru. Na rozdíl od kurkuminu je dehydrozingeron málo rozpustný ve vodě a je stabilní při neutrálním pH. Stejně jako kurkumin, i dehydrozingeron vykazuje silnou protizánětlivou a antioxidační aktivitu a neuroprotektivní účinky [28].

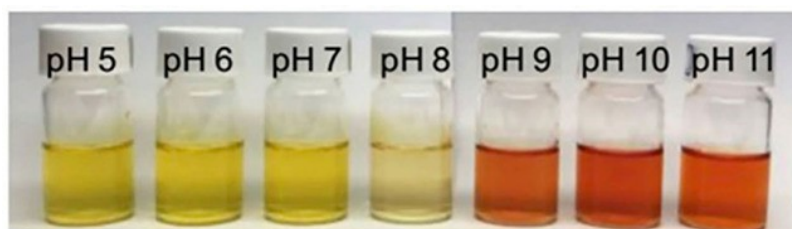


Obrázek 16: Produkty rozkladu kurkuminu. Převzato a upraveno z: [17]

Chemická nestabilita kurkuminu omezuje jeho biologickou dostupnost. Kurkumin, který není takto chemicky degradován, může díky přítomnosti metabolizujících enzymů podléhat biotransformaci v játrech a dalších orgánech za vzniku redukčních produktů a glukuronidu. V důsledku těchto chemických a biochemických procesů je podíl požitého kurkuminu, který se skutečně dostane do krve, velmi nízký. Uvádí se například, že po požití 12 g kurkuminoidů (8 g kurkuminu) se po 2 hodinách koncentrace kurkuminu v séru pohybuje v rozmezí přibližně 0 až 156 nM [29].

Stabilita kurkuminu se výrazně zvyšuje snížením pH, kdy při kyselém pH 1-6, které se běžně vyskytuje v žaludku, se kurkumin rozkládá mnohem pomaleji a za 1 h se rozloží méně než 20 % celkového množství. Dále stabilitu podporuje přítomnost 10 % fetálního telecího séra, lidské krve [3] [4]. Přidáním mikrosomů krysích jater či antioxidantů, jako je kyselina askorbová, N-acetylcystein nebo glutathion, se tato degradace v kultivačním médiu nebo fosfátovém pufru nad pH 7 zcela zablokuje [3] [4] [30].

Jak již bylo uvedeno, barvu kurkuminu lze ovlivnit pH, neboť při pH 2,5-7 má zářivě žlutý odstín a při $\text{pH} > 7$ je červený (Obrázek 17). Tato vlastnost umožňuje použití kurkuminu jako acidobazického indikátoru [4].

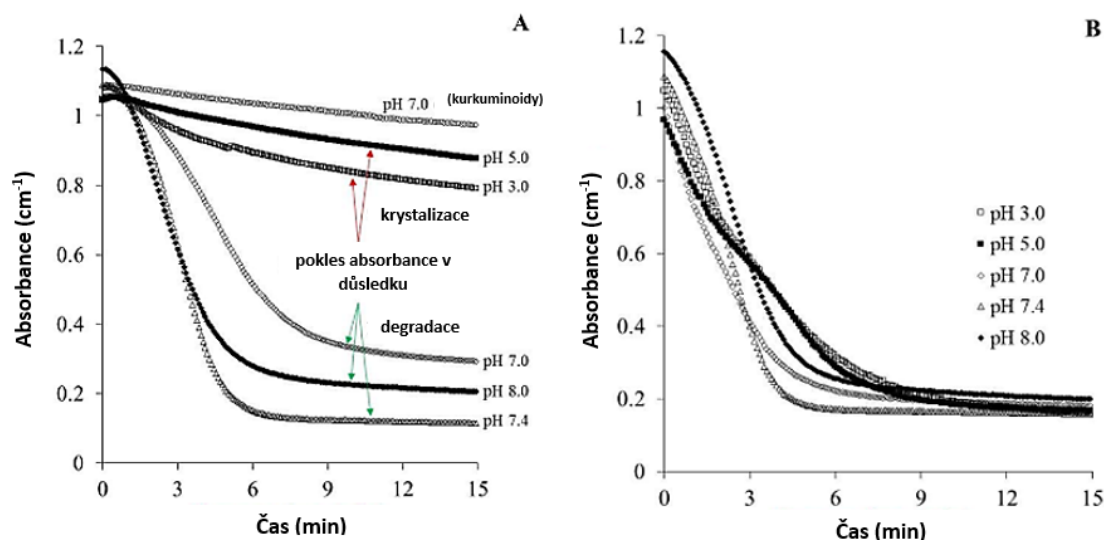


Obrázek 17: Změny barvy kurkuminu při různých hodnotách pH. Převzato z: [31]

Kharat M. a kol. (2017) zkoumali fyzikální a chemickou stabilitu kurkuminu přidaného do vodných pufrůvých roztoků s různými hodnotami pH. Zásobní roztoky kurkuminu připravili v dimethylsulfoxidu (DMSO). Zásobní roztok kurkuminu (4 mM) byl zředěn roztokem fosfátového pufru. Předtím bylo pH pufru upraveno na hodnoty v rozmezí od 2,0 do 8,0. Míra degradace kurkuminu byla stanovena při 37 °C měřením změny absorbance při 433 nm v čase [29].

Bez míchání roztoku absorbance kurkuminových roztoků v průběhu času klesala při všech studovaných hodnotách pH, přičemž rychlost poklesu závisela na pH (Obrázek 18 A). Při prvním přidání zásobního roztoku kurkuminu-DMSO do pufrů se objevilo výrazné červenohnědé zbarvení, avšak tato počáteční barva se rychle změnila. V důsledku toho měly alkalické roztoky kurkuminu o něco vyšší počáteční hodnoty absorbance než kyselé roztoky kurkuminu. Možným vysvětlením tohoto efektu by mohla být tvorba kondenzačních produktů (například feruloylmethanu) za alkalických podmínek, které mají žlutou barvu, a proto zvyšují celkovou absorbanci. Pokles absorbance v čase byl pomalejší u kyselých roztoků kurkuminu než u zásaditých roztoků, což je v souladu s předchozími studiemi, které ukázaly, že kurkumin je chemicky stabilnější v kyselém pH [29].

Pokles absorbance v čase byl u kyselých roztoků kurkuminu mnohem rychlejší, když byly roztoky míchány (Obrázek 18 B). Tyto výsledky naznačují, že míchání změnilo buď fyzikální, nebo chemickou stabilitu kurkuminu [29].



Obrázek 18: Stabilita kurkuminu ($40 \mu\text{M}$) v roztocích fosfátového pufru (10 mM) o různých hodnotách pH. (A) v klidu; (B) za míchání. Převzato a upraveno z: [29]

Dále bylo zpozorováno, že komerční vzorek kurkuminu, který se ve skutečnosti skládal ze směsi kurkuminoidů, se při pH 7 jevil jako stabilnější než čistý vzorek kurkuminu, což naznačuje, že různé složky kurkuminoidů mají různou stabilitu při pH [29].

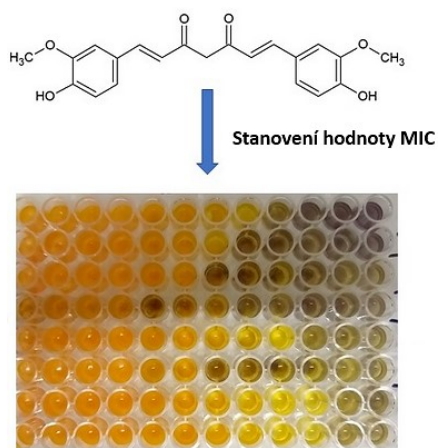
Kurkumin podléhá rychlému rozkladu, je-li vystaven slunečnímu záření. Jedním z běžných pozorování je, že skvrny kurkuminu/kurkumy lze rychle odstranit při vystavení slunečnímu záření. Bezbarvé produkty identifikované během fotodegradace kurkuminu jsou vanilin, kyselina ferulová a další malé fenoly, což naznačuje podobné rozložení produktů během fotochemické degradace jako při chemické degradaci v roztoku [23].

2.2. Antimikrobiální aktivita kurkuminu

Důležitým problémem, který se týká potravin, a to především v souvislosti s jejich skladováním, je riziko mikrobiální kontaminace, která vyvolává jejich znehodnocení a představuje riziko otrav potravinovými patogeny. Bylo prokázáno, že kurkumin vykazuje určité antimikrobiální účinky [13].

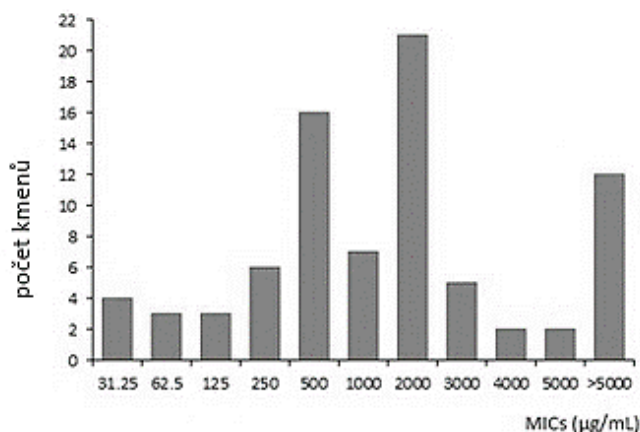
Mechanismus antimikrobiální aktivity kurkuminu je prostřednictvím interakce se základním proteinem FtsZ [25], kdy se jedná o hlavní cytoskeletální protein vytvářející prstenec (Z prstenec) pod membránou ve středu buňky, který se při zahájení dělení buňky zužuje [32]. Dále byla prokázána schopnost kurkuminu inhibovat růst bakterií tím, že cíleně zasahuje bakteriální buněčnou membránu, buněčnou stěnu a další buněčné struktury [25].

Adamczak A. a kol. (2020) zkoumali antimikrobiální vlastnosti u klinických a multirezistentních (multi-drug resistant, MDR) izolátů. Účinnost kurkuminu byla stanovena bujónovou mikrodiluční metodou (Obrázek 19) s výpočtem minimální inhibiční koncentrace (MIC) proti 111 kmenům patogenů patřících k 19 druhům, a to konkrétně proti růstu v aerobních podmínkách šesti druhů grampozitivních bakterií (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*), devíti gramnegativních bakterií (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*) a čtyř druhům kvasinkových hub (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae*) [33].



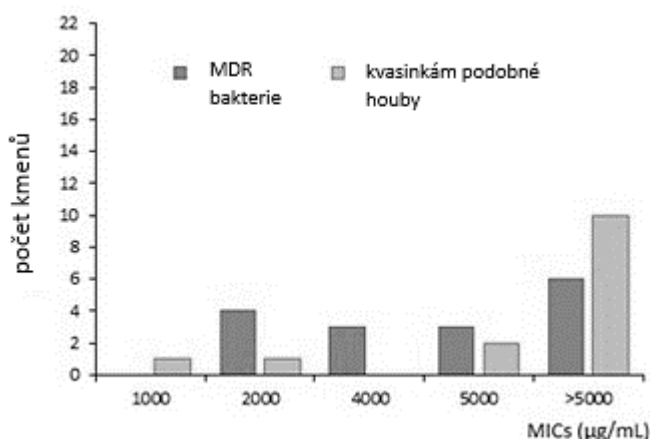
Obrázek 19: Bujónová mikrodiluční metoda – destička. Převzato a upraveno z: [33]

Minimální inhibiční koncentrace kurkuminu (MIC) se pohybovaly od 31,25 do 5000 $\mu\text{g/ml}$ (Obrázek 20), přičemž byla potvrzena mnohem větší citlivost u grampozitivních než u gramnegativních bakterií, kdy medián hodnot MIC pro grampozitivní skupiny mikrobu dosahoval 500 $\mu\text{g/ml}$, oproti 2000 $\mu\text{g/ml}$ pro gramnegativní bakterie. Velmi vysoký a vysoký účinek kurkuminu byl prokázán proti kmenům *Streptococcus pyogenes* (medián MIC = 31,25 $\mu\text{g/ml}$), *Staphylococcus aureus* (citlivému na meticilin) (250 $\mu\text{g/ml}$) a *Acinetobacter lwoffii* (250 $\mu\text{g/ml}$) [33].



Obrázek 20: Minimální inhibiční koncentrace u ne-MDR bakterií. Převzato a upraveno z: [33]

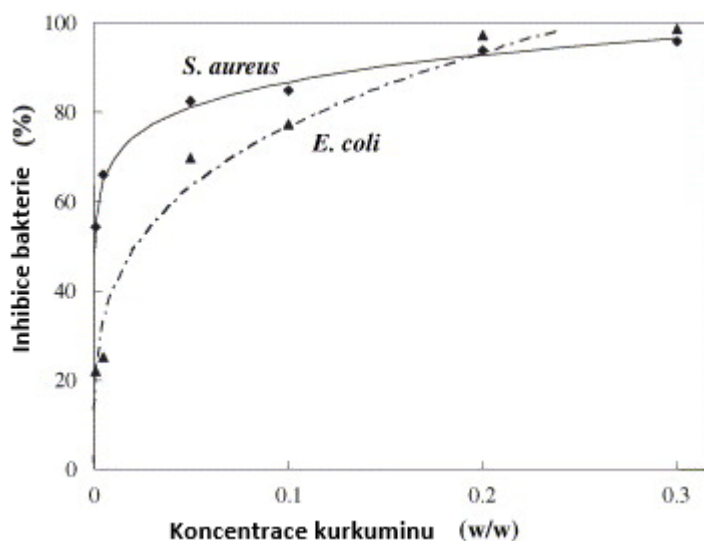
Oproti tomu v 6 z 16 MDR kmenů (37,5 %) byla tato rostlinná molekula v testovaných koncentracích neúčinná, tedy MIC > 5000 µg/ml. Stejně tak se ukázaly nízké antimykotické vlastnosti kurkuminu u 14 testovaných kmenů *Candida spp.* a *Saccharomyces cerevisiae*, kdy medián MIC dosahoval hodnot nad 5000 µg/ml a u většiny kmenů kvasinkovitých hub nebyla v tomto ohledu prokázána žádná významná diference (Obrázek 21) [33].



Obrázek 21: Minimální inhibiční koncentrace – MDR bakterie, kvasinkám podobné houby. Převzato a upraveno z: [33]

Han Shinyoung a kol. (2005) zkoumali antimikrobiální aktivitu kurkuminu na vzorcích ovčí vlny. Pro studium byly tkaniny napuštěny 0,001; 0,005; 0,05; 0,1; 0,2 a 0,3 % (w/w) roztokem barviva při 100% vlhkosti a sušeny při 90 °C v sušárně s nuceným oběhem vzduchu. Jako testovací organismy byly vybrány gramnegativní bakterie *Escherichia coli*, vzhledem k její oblíbenosti při výběru testovacího organismu obecně a odolnosti vůči běžným antimikrobiálním látkám, a patogenní grampozitivní bakterie *Staphylococcus aureus*, jelikož je hlavní příčinou zkřížených infekcí v nemocnicích a je nejčastěji hodnoceným druhem [34].

Z výsledného grafu závislosti antimikrobiální aktivity ošetřené tkaniny (*Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus*) na koncentraci kurkuminu (Obrázek 22) je zřejmé, že méně než 0,01 % (w/w) kurkuminu inhibuje růst bakterie *S. aureus* ze 70 %, avšak pro 70 % inhibici *E. coli* bylo zapotřebí 0,05 % (w/w) kurkuminu. Při aplikaci 0,2 % kurkuminu na tkaninu bylo dosaženo více než 95% míry inhibice proti *E. coli* i *S. aureus*. Následné zvyšování koncentrace nebyla nutná, protože míra inhibice obou mikroorganismů se výrazně nezlepšovala [34].



Obrázek 22: Vliv koncentrace kurkuminu na antimikrobiální aktivitou vlněné tkaniny ošetřené kurkuminem vůči *S. aureus* a *E. coli*. Převzato a upraveno z: [34]

3. Historie kurkumy a kurkuminu

Sušený mletý oddenek vytrvalé byliny *Curcuma longa* Linn se v asijské medicíně používá již od druhého tisíciletí před naším letopočtem [3] [10], avšak některé údaje dokládají, že v Indii je využíván již nejméně 6000 let, a to jako lék, kuchyňské koření, kosmetický prostředek či barvivo [11]. Nejstarší zmínka o kurkumě je uvedena v Atharvavédě, sbírce védských hymnů a zaříkávání, z období 6000 let př. n. l. [14] [16], kde je kurkuma předepsána k léčbě žloutenky [14]. Kurkuma je též zmiňována ve starověkém hinduistickém písmě Ájurvéda [3], kdy se jedná o indický systém medicíny [7] z období před 5 000 lety [13], v Jadžnavalkjásamhitě (sepsané cca 4000 let př. n. l.), v asyrském herbáři datovaném cca 2600 let př. n. l., kde byla uvedena jako barvicí rostlina [14], či v čínském Pent-Sao ze 7. století n.l. [35]. Z Indie se kurkuma dostala v roce 700 př. n. l. do Číny, po 100 letech do východní Afriky a o 500 let později i do západní Afriky [8].

Ve 13. století Arabové kurkumu obchodně přivezli na evropský kontinent [8], přičemž aktuálně používaný název Kurkuma pravděpodobně pochází z arabského slova Kourkoum, tedy šafrán [36]. Záznam o kurkumě, z oblasti Fokien v Číně [14], byl nalezen v deníku Marca Pola z roku 1280 [8] [35], kde ji popisuje takto: "*Kurkuma je zelenina, má všechny vlastnosti šafránu a má také barvu a vůni, přesto to vlastně není šafrán*" [8] [36], proto ji nazýval indickým šafránem [35]. V 15. století portugalský mořeplavec Vasco de Gam ze své návštěvy Indie přivezl koření také na Západ [8].

Samotný kurkumin byl poprvé zmíněn Trommsdorffem v roce 1808. V nečisté formě jej izolovali z oddenků kurkumy v roce 1815 Vogel a Pelletier [4] [13] [14] [27] [37]. Čistý kurkumin připravil v roce 1842 Vogel ml. [15] [37] a v krystalické formě byl získán Daubem v roce 1870 [4] [8] [13] [14] [27]. Možnou strukturu popsalo v 2. polovině 19. století několik chemiků, jako například Daube (1870), Ibid (1870) či Ivanow-Gajewsky (1872) [37], avšak molekulární vzorec kurkuminu ($C_{21}H_{20}O_6$ [5] [15]) určili v roce 1897 Ciamician a Silber [14] v Boloni [27]. Molekulární strukturu objasnili Lampe, Milobedzka, Kostanecky, až v roce 1910 v Bernu [4] [13] [14] [15] [27] [37], na což krátce na to navázali jeho syntézou v roce 1913 [8] [14] [37]. Chemickou strukturu kurkuminu poté potvrdili Roughley a Whiting v roce 1973 [38].

4. Přírodní zdroje kurkuminu

Nejbohatším zdrojem kurkuminu (resp. kurkuminoidů) je rod *Curcuma* L. [9] [13] patřící do čeledi zázvorovitých (*Zingiberaceae*) [10] [39] [40]. Tato čeleď obsahuje mnoho taxonů s léčivou a hospodářskou významností [10], mezi něž patří i více než 70 druhů *Curcuma* L. [10], konkrétně kolem 110 [9] až 120 druhů [13]. Kurkuma pravděpodobně pochází z jihovýchodní Asie [14], a to konkrétně z Indie [41]. Z hlediska fytochemikálií, tedy chemických látek získaných z rostlin, byl studován pouze zlomek, a to asi 31 druhů kurkumy, z nich nejvíce pozornosti věnováno je kurkumě (*C. longa* L.) a zedoáru (*Curcuma zedoaria*) [13].

4.1. *Curcuma longa* Linn

Nejvíce chemicky prozkoumaným a zároveň nejvýznamnějším druhem *Curcuma* L. je *Curcuma longa* Linn [9] (Obrázek 23), česky kurkumovník dlouhý [42], kurkuma dlouhá [40] [43] či běžně kurkuma. Jedná se o až 1 metr vysokou [35] [42] vytrvalou bylinu s krátkým stonkem [44] a podlouhlými listy. Květy jsou bílé až světle žluté, dlouhé 10 až 15 cm seskupují se do hustých klasů, které se objevují od konce jara [39]. Jedná se o devítiměsíční plodinu bez jakýkoliv plodů, která se seje v červenci a sklízí v dubnu [35]. Nejčastěji používanou částí rostliny je oddenek [13], který je celý pokrytý drsnou, článkovanou slupkou. Je dlouhý 2,5 až 7 cm a široký 2,5 cm v průměru, má žlutohnědou barvu s matně oranžovým vnitřkem, který se při převedení na prášek jeví jako žlutý [35] [39]. Samotný sušený oddenek má mírně palčivou [39] až nahořklou chuť [13].



Obrázek 23: *Curcuma longa* Linn. Květ, oddenek, listy. Převzato z: [45]

Jelikož rostlina vyžaduje teploty mezi 20 a 30 °C a optimální roční úhrn srážek asi 1500 mm [39], vyskytuje se v tropických a subtropických oblastech zemí jihovýchodní Asie [10]. Hojně se pěstuje v tropickém klimatu Indonésie, Malajsie, Singapuru, Číny, Brazílie a Indie [14].

V Indii, která je největším producentem, spotřebitelem a vývozcem kurkumy [14], se rostlina pěstuje v pobřežních oblastech Tamilnádu, Karnátaky, Maháráštry, Gudžarátu, Goa, Kéraly a Ándhrapraděše, Ásámu a Západním Bengálsku [39]. V malém měřítku se pěstuje také ve většině tropických oblastí Afriky, Ameriky a na ostrovech Tichého oceánu [14].

4.1.1. Složení kurkumy

První pokus o identifikaci složek obsažených v kurkumě provedl Leach v roce 1904, kdy zhruba popsal, že "*hlavními složkami kurkumy jsou škrob, mírně fluoreskující, oranžově žlutý, těkavý olej, tmavě žluté barvivo (kurkumin), rozpustné v alkoholu, ale nerozpustné ve studené vodě, celulóza a guma*" [8].

V kurkumě bylo dosud identifikováno nejméně 235 sloučenin (více než 300 biologicky aktivních složek [41]), a to především fenolických sloučenin a terpenoidů, včetně diarylheptanoidů, diarylpentanoidů, monoterpenů, seskviterpenů, diterpenů, triterpenoidů, alkaloidů, sterolů atd [9] [41]. Hlavní složkou kořene je těkavý olej, obsahující turmeron, který je společně s arturmeronem a zingiberenem zodpovědný za aroma kurkumy. Ve standardní formě kurkuma obsahuje: vlhkost (9 - 23,1 % hmotnosti [39]), kurkumin (5-6,6 %), těkavé oleje (< 3,5 %) [46], bílkoviny (6,3 %), tuky (5,1 %), minerální látky (3,5 %), sacharidy (69,4 %) a další látky (< 0,5 %) [39].

Těkavé silice, jejichž výtěžnost z jednotlivých částí rostliny je rozdílná (Tabulka 1), zahrnují d- α -phellandren, d-sabinen, cinol, borneol, zingiberen a celou řadu seskviterpenů často specifických pro daný druh, jako například germakron, α -kurkumenon, prokurkumenol, zedoaronediol či kurlon [46]. Konkrétně v 5-8% esenciálním oleji, získaným parní destilací oddenků, byl identifikován například α -phellanderen (1 %), sabien (0,6 %), cineol (1 %), borneol (0,5 %), zingiberen (25 %), seskviterpiny (53 %) [39].

Tabulka 1: Výtěžnost silic v různých částech rostliny kurkumy. Převzato z: [35]

| Část rostliny | Výtěžnost silice [%] |
|---------------|----------------------|
| Listy | 1,3 |
| Květ | 0,3 |
| Kořen | 4,3 |
| Oddenek | 3,8 |

Nutriční složení silice z kořene, oddenku, listu a květu je poté uvedeno v Tabulce 2 [35].

Tabulka 2: Nutriční složení kurkumy. Převzato z: [35] [46]

| Složka | Množství ve 100 g |
|-------------------------------|-------------------|
| Kyselina askorbová | 50,0 mg |
| Popel | 6,8 g |
| Vápník | 0,2 g |
| Sacharidy | 69,9 g |
| Vláknina | 21 g |
| Tuky | 8,9 g |
| Celkové tuky | 10 g |
| Nasycené tuky | 3 g |
| Energetická hodnota potraviny | 390,0 kcal |
| Železo | 47,5 g (47,5 mg) |
| Niacin | 4,8 mg |
| Draslík | 200,0 mg |
| Fosfor | 260,0 mg |
| Bílkoviny | 8,5 g (8 g) |
| Riboflavin | 0,19 mg |
| Sodík | 30,0 mg |
| Thiamin | 0,09 mg (0,9 mg) |
| Voda | 6,0 g |

Kurkuma je dobrým zdrojem ω -3 mastných kyselin a kyseliny α -linolenové [46]. Těž se uvádí, že oddenky obsahují čtyři nové polysacharidy, a to ukonan A, B, C a D [46] [47], a bílkovinu turmerin [3]. Turmerin je ve vodě rozpustný, tepelně stabilní necyklický peptid, který se skládá ze 40-ti aminokyselinových jednotek, 3 jednotek methioninu, které jsou částečně zodpovědné za jeho antioxidační aktivitu. Z kurkumy se získává v krystalické formě, přičemž tvoří přibližně 0,1 % její suché váhy [16].

Kromě kurkuminu, který je nejstudovanější molekulou pro své biologické účinky, bylo v různých rostlinných druzích identifikováno více než sto fytokurkuminoidů s různou biologickou aktivitou, a jak bylo zmíněno, mnoho dalších se syntetizuje za účelem studia vztahu struktury a aktivity [10].

Kurkuminoidy tvoří pouze 2-9 % kurkumy v závislosti na jejím původu a úrovni půdní úrodnosti v oblasti, kde se pěstuje [23] [41], přičemž se udává, že typicky 85 % tvoří kurkumin, 10 % demethoxykurkumin a 5 % bisdemethoxykurkumin [16]. V Indii se pěstuje asi 70 kultivarů nebo odrůd kurkumy dlouhé, kdy některé významné regionální obchodní odrůdy kurkumy jsou "Rajapuri", "Duggirala", "Cuddappah", "Berhampur", "Erode", "Nizamabad", "Korapat", "Kasturi", "Chaya", "Kodur", "Salem", "Waigon", "Alleppey",

"Karur", "Tekurpeta". Při vývoji, výběru kultivaru nebo odrůdy pro produkci kurkumy a při určování ceny kurkumy je důležitý obsah kurkuminu [9]. Příklady rozdílného obsahu kurkuminu jsou uvedeny v Tabulce 3, kde jsou vypsány různé indické kultivary vydané Indickým institutem pro výzkum koření [39].

Tabulka 3: Některé důležité indické kultivary rostliny Curcuma longa. Převzato a upraveno z: [39]

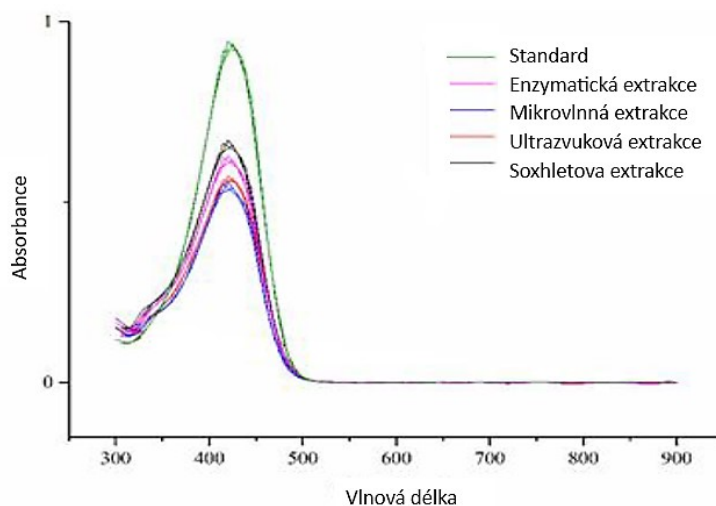
| Kultivar | Barva oddenku | Kurkumin [%] | Esenciální olej [%] | Oleorezin [%] |
|------------|----------------|--------------|---------------------|---------------|
| Suvarna | Tmavě oranžová | 4 | 7 | 13,5 |
| Suguna | oranžová | 4,9 | 6 | 13,5 |
| Sudarshana | oranžová | 7,9 | 7 | 15 |
| Prabha | Červeno-žlutá | 6,5 | 6,5 | 15 |
| Prathibha | Červeno-žlutá | 6,5 | 6,2 | 16,2 |

4.2. Extrakce kurkuminoidů z rostliny kurkumy

Pokud jde o extrakci kurkuminu z kurkumy rozpouštědlem, vhodná rozpouštědla jsou: aceton, methanol, ethanol a isopropanol. Směrnice Evropské komise 95/45/ES navíc uvádí: superkritický oxid uhličitý, ethylacetát, dichlormethan, n-butanol a hexan. Kurkumin je následně získáván krystalizací z extraktu rozpouštědla, kde může být v kurkumě přirozeně přítomno menší množství olejů a pryskyřic [8].

Foozie Sahne a kol. (2016) zkoumali extrakci kurkuminu, a to pomocí různých extrakčních metod. Za tímto účelem byly k extrakci kurkuminu z kurkumového prášku použity jako zástupci moderní extrakční metody mikrovlnná, ultrazvuková a enzymatická extrakce, přičemž byly optimalizovány některé jejich základní extrakční parametry. Výsledky těchto modernějších metod byly porovnány s výsledky získanými Soxhletovou extrakcí jako tradiční a referenční metodou. Při všech extrakčních experimentech byl jako extrakční rozpouštědlo použit aceton vzhledem k jeho vysoké rozpouštěcí schopnosti [48].

Přítomnost kurkuminu v extrahovaných vzorcích byla potvrzena UV-vis spektroskopií. Absorpční spektra standardních a extrahovaných kurkuminů byla získána v rozsahu 350 až 600 nm, přičemž standardní kurkumin představoval absorpční pík při vlnové délce kolem 420 nm (Obrázek 24) [48].



Obrázek 24: UV-vis spektra extrahovaného kurkuminu pomocí Soxhletovy, enzymové, ultrazvukové a mikrovlnné extrakce. Převzato a upraveno z: [48]

Vyextrahovaný oleoresin byl po vysušení a zvážení rozpuštěn v methanolu a kvantifikace kurkuminu byla provedena pomocí analýzy vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s UV detekcí, kdy jako mobilní fáze byla použita směs acetonitrilu a vody v poměru 90:10. Výsledky zaznamenané v Tabulce 4 (včetně s parametry extrakcí) ukázaly, že výtěžnost extrakce kurkuminu pomocí Soxhletovy metody (6,9 %) byla podstatně vyšší než extrakce mikrovlnnou metodou (3,72 %), ultrazvukovou metodou (3,72 %) a extrakcí pomocí hydrolyzačních enzymů α -amylasa a amyloglukosidasa (4,1 %) [48].

Tabulka 4: Extrakční výtěžky kurkuminu a oleoresinu získané různými extrakčními metodami. Převzato a upraveno z: [48]

| METODA EXTRAKCE | PODMÍNKY EXTRAKCE | VÝTĚŽEK – oleoresin [%] | VÝTĚŽEK -kurkumin [%] |
|---------------------|---|-------------------------|-----------------------|
| Soxhletová extrakce | Teplota extrakce = 60 °C Doba trvání extrakce = 8 h | 8,29 | 6,90 |
| Mikrovlnná metoda | Mikrovlnný výkon= 300 W Doba ozařování (extrakce) = 2 min | 5,19 | 3,72 |
| Ultrazvuková metoda | Teplota sonikace = 35 °C Doba sonikace (extrakce) = 30 min | 5,72 | 3,92 |
| Enzymová metoda | Koncentrace enzymu = 3 % (w/w) Doba inkubace = 6 h Doba extrakce= 4 h | 6,27 | 4,1 |

5. Biologické účinky kurkuminu

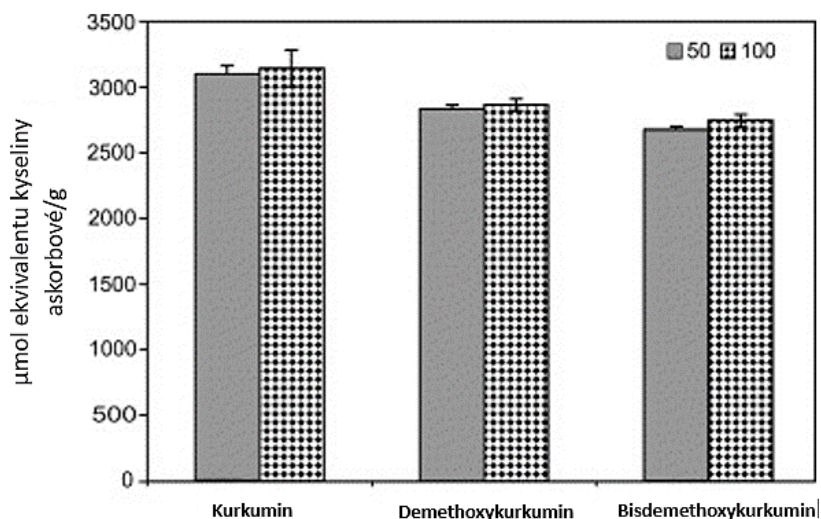
Studie uvádí, že kurkumin má značné biologické vlastnosti, včetně protinádorové aktivity, snižuje hladinu cholesterolu v krvi a játrech, posiluje imunitní funkce, zabraňuje kardiovaskulárním onemocněním, zabraňuje poškození biologických membrán proti oxidaci, působí protizánětlivě či snižuje riziko rozvoje revmatoidní artritidy [36] [49] [50].

5.1. Antioxidační aktivita kurkuminu

Oxidační stres, tedy nerovnováha mezi volnými radikály a antioxidačními systémy, způsobuje chronická onemocnění, jako je například rakovina a Alzheimerova či Parkinsonova choroba. Reaktivní formy kyslíku (ROS) a volné radikály, jako jsou hydroxylové radikály a peroxid vodíku, vznikají v lidském těle během normálních metabolických pochodů, avšak jejich vystavení exogennímu stresu, jako je ionizující záření či znečištění ovzduší, může vyvolat nepříznivé účinky na normální fyziologickou činnost buněk. Tělesný systém je však vybaven antioxidační obranou a enzymy, které případné nečekaně a nekontrolovaně vzniklé ROS neutralizují. Avšak zvýšení hladiny ROS nebo menší schopnost detoxikace antioxidačního obranného systému může vést ke zvýšenému oxidačnímu stresu a následně k poškození a smrti buněk [49].

Reaktivním meziproductům oxidačních procesů, zejména volným radikálům, se věnuje zvýšená pozornost nejen v medicíně, ale také v biologii, potravinářské chemii či v oblasti životního prostředí. Radikály se účastní mnoha oxidačních řetězových reakcí, jako je například peroxidace lipidů v potravinách, která vede ke žluknutí. Potravinářské přídatné látky, jako jsou antioxidanty, lze tedy použít k prodloužení trvanlivosti potravin a zachování jejich bezpečnosti, nutriční kvality, funkčnosti a chutnosti [51].

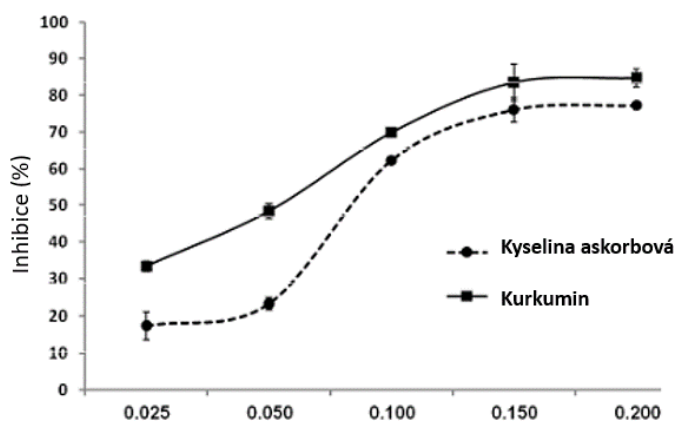
Jayaprakasha a kol. (2006) hodnotili a porovnávali antioxidační aktivitu kurkuminu, demethoxykurkuminu a bisdemethoxykurkuminu, a to metodou tvorby fosfomolybdenového komplexu. Tato metoda je založena na redukci Mo(VI)-Mo(V) antioxidačními sloučeninami a tvorbě zeleného komplexu Mo(V), který má maximum absorpce při 695 nm. Výsledky antioxidačních kapacit kurkuminoidů byly vyjádřeny jako ekvivalenty kyseliny askorbové rozpustné ve vodě ($\mu\text{mol/g}$ vzorku). Kurkumin, Demethoxykurkumin a bisdemethoxykurkumin vykazovaly rozdílnou antioxidační kapacitu (Obrázek 25). Bylo zjištěno, že antioxidační kapacita kurkuminoidů klesá v pořadí: kurkumin ($3099 \pm 66 \mu\text{mol/g}$) > demethoxykurkumin ($2833 \pm 25 \mu\text{mol/g}$) > bisdemethoxykurkumin ($2677 \pm 30 \mu\text{mol/g}$) [51].



Obrázek 25: Antioxidační kapacita kurkuminoidů pomocí fosfomolybdenové metody. Koncentrace kurkuminoidů: 50 a 100 ppm. Převzato a upraveno z: [51]

Asouri a kol. (2013) pro změření schopnosti kurkuminu zachytit volné radikály využili dekolizační vlastnosti 1,1-difenyl-2-pikrylhydrazylového radikálu (DPPH). DPPH je volný radikál, který je stabilní při pokojové teplotě a rozpuštěním v ethanolu vzniká fialové zabarvení, které v přítomnosti antioxidantu mizí. Pro měření byly připraveny ethanolové roztoky kurkuminu o koncentracích 0,025-0,2 mM [49].

Míra zachycení DPPH radikálu byla stanovena úbytkem absorbance při 517 nm, která je závislá na koncentraci (Obrázek 26). Při nízkých koncentracích vykazoval kurkumin vyšší schopnost zachytit volné radikály než kyselina askorbová, avšak při vyšších koncentracích byly tyto hodnoty obou sloučenin srovnatelné. Vypočítaná inhibiční koncentrace (IC_{50}) pro kyselinu askorbovou byla 82 μ M a pro kurkumin 53 μ M [49].



Obrázek 26: Antioxidační účinek různých koncentrací kurkuminu a kyseliny askorbové. Volný radikál 1,1-difenyl-2-pikrylhydrazyl (DPPH) monitorován při 517 nm. Převzato a upraveno z: [49]

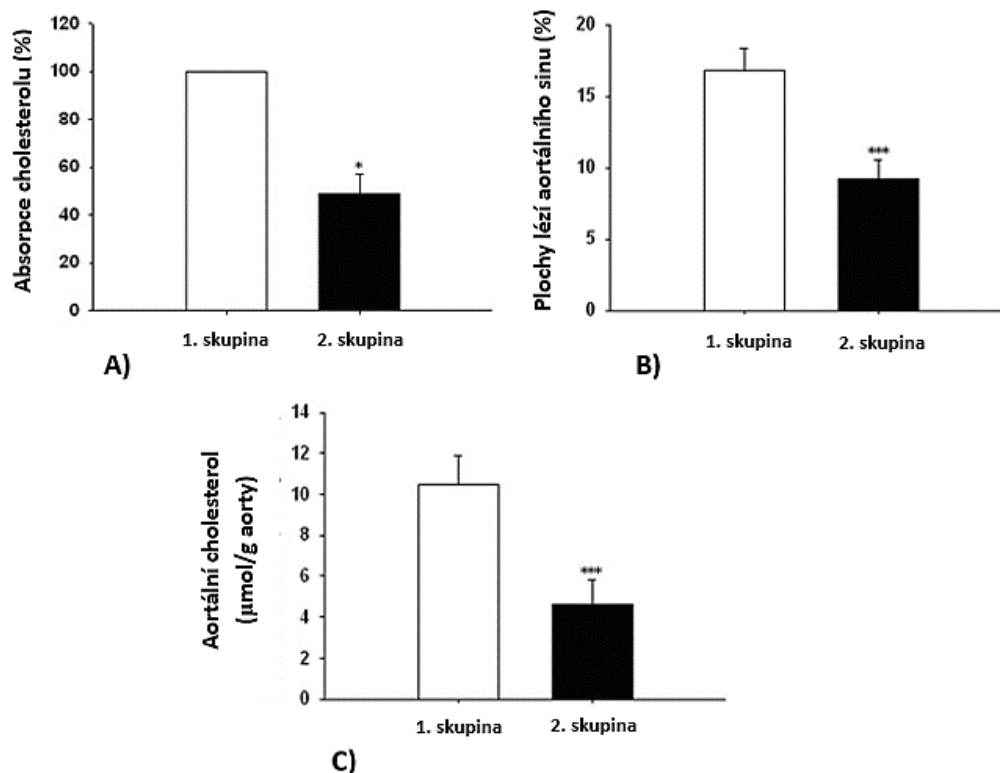
5.2. Vliv kurkuminu na hladinu cholesterolu v krvi

Zou a kol. (2018) testovali hypotézu, že suplementace kurkuminem může snížit střevní absorpci cholesterolu u myši s knockoutem apolipoproteinu E (ApoE^{-/-}) krmených vysokotučnou dietou a zabránit rozvoji aterosklerózy, která je hlavní příčinou kardiovaskulárních onemocnění způsobených vysokou hladinou cholesterolu [52]. Apolipoprotein E se v těle spojuje s lipidy, čímž vytváří molekuly zvané lipoproteiny, které jsou zodpovědné za obalení cholesterolu a dalších tuků a jejich přenos krevním řečištěm [53]. Bylo již prokázáno, že snížené vstřebávání cholesterolu ve střevech má silné účinky na snižování hladiny cholesterolu a působí antiaterogenně. Myši s ApoE^{-/-} byly rozděleny do dvou skupin. První kontrolní skupina byla po dobu 16 týdnů krmena dietou s vysokým obsahem tuků a druhá skupina měla dietu s vysokým obsahem tuků, doplněnou kurkuminem (0,1 % w/w) [52].

Střevní absorpce cholesterolu byla testována pomocí metody dvojího poměru izotopů ve stolici, přičemž při suplementaci kurkuminem bylo pozorováno významné snížení střevní absorpce cholesterolu, a to o 51 % (Obrázek 27 A)). Kvantifikace lézí po barvení Oil Red O ukázala, že u myši ApoE^{-/-} krmených dietou s vysokým obsahem tuků došlo k výraznému rozvoji aterosklerotických lézí v aortální dutině, naproti tomu léčba kurkuminem snížila plochu aortálního sinusu o 45 % (Obrázek 27 B)). Dále došlo při konzumaci kurkuminu ke snížení plazmatických hladin celkového cholesterolu o 32 %, LDL-cholesterolu o 37 % a ke zvýšení plazmatických hladin HDL-cholesterolu o 34 %. Léčba kurkuminem však neměla žádný vliv na plazmatické hladiny triglyceridů (Tabulka 5). Co se týče akumulace cholesterolu v aortě, u té došlo ke snížení o 56 % (Obrázek 27 C)). U skupiny s kurkuminem byl též zaznamenán významně nižší přírůstek tělesné hmotnosti oproti kontrolní skupiny, přičemž v příjmu potravy nebyl mezi oběma skupinami po celou dobu experimentu žádný rozdíl [52].

Tabulka 5: Hladiny lipidů v krvi (mmol/l) u ApoE^{-/-} myši. Převzato z: [52]

| | 1. skupina (bez kurkuminu) [mmol/l] | 2. skupina (s kurkuminem) [mmol/l] |
|---------------------|--|---------------------------------------|
| Celkový cholesterol | 36,03 ± 3,43 | 24,60 ± 6,64 |
| Triglyceridy | 1,96 ± 1,01 | 1,69 ± 0,50 |
| LDL-cholesterol | 31,56 ± 4,81 | 19,98 ± 5,24 |
| HDL-cholesterol | 6,78 ± 1,46 | 9,07 ± 1,96 |



Obrázek 27: Účinky kurkuminu u *ApoE*^{-/-} myši na: A) střevní absorpci cholesterolu; B) na rozvoj aterosklerózy; C) na akumulaci cholesterolu v aortě. Převzato a upraveno z: [52]

5.3. Vliv kurkuminu na prospěšné bakteriální kmeny ve střevní mikroflóře

V posledních desetiletích se lidská mikrobiota stala oblastí nejvyššího zájmu, protože mnoho studií upozornilo na její vliv na zdraví a nemoci. Vyvíjí se společně s hostitelem a plní pro něj zásadní fyziologické funkce, jako je prevence infekce, podpora vývoje imunitního systému, účast na regulaci vstřebávání a metabolismu živin, produkce rozpustných vitaminů skupiny B či vitamínu K [54].

Střevní mikrobiom je nesmírně složitá ekologie organismů, která zahrnuje především mnoho tříd bakterií, plísně, viry a několik dalších druhů. Obvykle se tyto kmeny podílejí především na metabolismu živin prostřednictvím fermentace komplexních sacharidů, která vede k syntéze mastných kyselin s krátkým řetězcem, dobře známých pro své protizánětlivé a protinádorové vlastnosti a představující důležitý zdroj energie pro kolonocyty, epitelové buňky sliznice tlustého střeva. Střevní mikroorganismy mohou také mimo jiné ovlivňovat metabolismus lipidů a bílkovin. Přibývá důkazů, že jakákoli porucha ve složení střevní mikroflóry čili dysbióza, spojená se sníženou diverzitou a převahou několika patogenních taxonů, úzce souvisí s mnoha lidskými onemocněními. Dysbióza souvisí zejména

s patologickými stavy trávicího traktu, jako jsou zánětlivá onemocnění střev a kolorektální karcinom (CRC), ale také s obezitou, cukrovkou, astmatem a alergii [54].

Jelikož se kurkumin po perorálním nebo intraperitoneálním podání přednostně hromadí v gastrointestinálním traktu, lze předpokládat, že může mít regulační účinek prostřednictvím ovlivnění mikrobiální bohatosti, rozmanitosti a složení střevní mikroflóry [54].

Peterson a kol. (2018) zkoumali účinky kurkumy a kurkuminu jako doplňku stravy na bakteriální kmeny ve střevní mikroflóře. Třiceti zdravým lidem byly podávány tablety kurkumy s extraktem piperinu (Bioperin), tablety kurkuminu s Bioperinem nebo tablety placebo. Analýzy mikrobioty byly provedeny na začátku studie a po 8 týdnech léčby, a to pomocí sekvenování 16S rDNA. Střevní mikroflóra se u jednotlivých osob významně lišila, kdy se počet bakteriálních druhů pohyboval od 172 do 325. U všech subjektů byly zjištěny jak významné změny složení mikrobioty v průběhu času, tak individuální odpověď na léčbu [55].

Při porovnání počtu bakteriálních druhů přítomných v jednotlivých skupinách před léčbou a po ní se ukázalo, že ve skupině s placebem došlo k celkovému snížení počtu druhů průměrně o 15 % (z 175 na 149 druhů), zatímco ve skupinách léčených kurkumou došlo k nárůstu o 7 % (z 156 na 167) a kurkuminem až o 69 % (ze 127 na 215) [55].

5.4. Vliv kurkuminoidů na osteoartrózu

Osteoartróza je degenerativní onemocnění pohyblivých kloubů, které postihuje starší populaci na celém světě. Je charakterizována lokalizovaným úbytkem chrupavky, přestavbou přilehlé kosti a kostním přerůstáním [56]. Předpokládá se, že prevalence osteoartrózy se bude zvyšovat v důsledku rostoucího výskytu rizikových faktorů, jako je sedavý způsob života a obezita [57].

Nejčastějšími příznaky osteoartrózy jsou bolest, ztuhlost kloubu, krepitace při pohybu a omezení pohyblivosti kloubu. Současný standard péče o pacienty s osteoartrózou spočívá především v užívání analgetik a nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). Tato léčba má částečnou účinnost při kontrole příznaků onemocnění a při jejich dlouhodobém užívání bylo hlášeno několik gastrointestinálních, renálních a kardiovaskulárních nežádoucích účinků [56; 57].

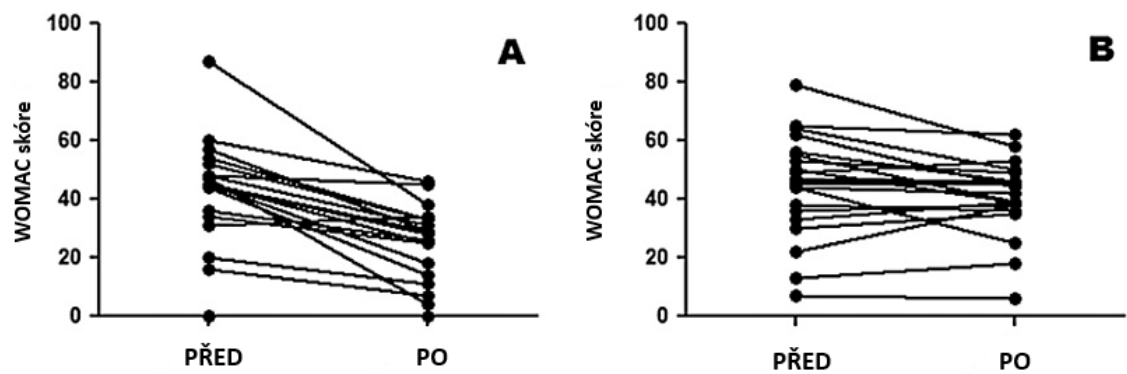
Panahi a kol. (2014) studovali vliv kurkuminoidů na symptomy doprovázející osteoartrózu. Pacientům, kteří splňovali kritéria pro zařazení, byly po dobu 6 týdnů náhodně přiděleny kapsle s kurkuminoidy nebo s placebem (inertní škrob). Kurkuminoidy byly podávány v 500 mg s přídatkem 5 mg přípravku Bioperine pro zvýšení perorální biologické dostupnosti kurkuminoidů [57].

Primárním ukazatelem účinnosti v této studii byla změna indexu WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), kdy se jedná o standardizovaný a široce používaný index pro hodnocení závažnosti symptomů osteoartrózy, přičemž jeho spolehlivost a platnost byla potvrzena několika studiemi. Škály WOMAC se skládaly z bolesti (5 kategorií), ztuhlosti (2 kategorií) a fyzického fungování (17 kategorií). Každá kategorie byla hodnocena body od 0 do 4, celkem se tedy skóre mohlo pohybovat v rozmezí 0-20, 0-8 a 0-68 pro jednotlivé škály [57].

V Tabulce 6 jsou uvedena skóre WOMAC před a po ukončení studie, přičemž ve skupině s kurkuminoidy lze sledovat významné snížení celkového skóre (Obrázek 28 A), a to i všech dílčích škál. Naproti tomu ve skupině s placebem nedošlo k žádné změně (Obrázek 28 B) s výjimkou významného poklesu skóre škály ztuhlosti [57].

Tabulka 6: Hodnocení škál WOMAC před a po léčbě. Převzato z: [57]

| SKUPINA | WOMAC | PŘED | PO |
|--------------|-------------------|-------------|-------------|
| Kurkuminoidy | Bolest | 9,9 ± 4,1 | 6,1 ± 2,9 |
| | Ztuhlost | 1,05 ± 1,8 | 0,15 ± 0,5 |
| | Fyzické fungování | 31,8 ± 14 | 18,7 ± 10,3 |
| | CELKOVĚ | 42,4 ± 18,3 | 25,0 ± 13 |
| Placebo | Bolest | 10,5 ± 4 | 9,4 ± 3,4 |
| | Ztuhlost | 1,7 ± 1,7 | 0,76 ± 0,9 |
| | Fyzické fungování | 32,4 ± 12,8 | 30,4 ± 9,4 |
| | CELKOVĚ | 44,6 ± 17,3 | 40,6 ± 12,6 |



Obrázek 28: Intraindividuální změny skóre WOMAC ve skupinách užívajících kurkuminoidy (A) a placebo (B). Převzato a upraveno z: [57]

6. Využití kurkuminu

Kurkuma sama o sobě ve většině evropských zemí (např. v Německu) není příliš známým kořením, na rozdíl od USA a Anglie. V současnosti je kurkuma součástí kořenících směsí, především kari, které se obvykle skládá z kurkumy, hřebíčku, papriky, zázvoru, kardamomu, koriandru, kmínu, muškátového květu, pepře a skořice. Kurkuma je také široce používaným přírodním barvivem v kosmetickém, potravinářském a textilním průmyslu, kdy symetrické uspořádání chromoforů v kurkuminu umožňuje barvení bavlny [38].

6.1. Kurkumin v potravinářství

Kurkuma má dlouhou historii používání jako koření a potravinářská přísada, široce používaná ke zlepšení chuti a stability potravin díky své specifické žluté barvě, chuti a antioxidačnímu potenciálu [13].

Samotný kurkumin je v potravinářství známý pod několika názvy, a to jako CI 75300, přírodní žluť 3 či je na obalech potravin nejčastěji uváděn pod kódem E100 [13] [58]. V rámci hodnocení kurkuminu jako potravinářské přídatné látky (E100) stanovil Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) přijatelný denní příjem (ADI) kurkuminu na 3 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž parametr ADI určuje množství látky, které lze denně konzumovat po celý život, aniž by bylo zjištěno zdravotní riziko. Pokud by byla tato hodnota dlouhodobě překračována, byť jen mírně, mohlo by dojít k nežádoucím zdravotním účinkům, což platí zejména pro citlivé jedince v populaci [59]. V současné době jsou pro kurkumin (E 100) ustanoveny maximální přípustné hodnoty (MPL) v potravinách v rozmezí od 50 do 500 mg/kg a v *quantum satis* čili v množství, které je dostatečné, v některých kategoriích potravin [60].

Kurkuma a její oleoresin vytvářejí jasně žluté až zelenožluté odstíny a často se používají jako náhrada žluti FD&C Yellow No. 5 [58].

Jelikož se jedná o hydrofobní barvivo, musí projít procesem modifikace či kompatibilizace s vodným prostředím, aby se zlepšila jeho stabilita a umožnila tak jeho aplikace v hydrofilních potravinových maticích. Toho může být dosaženo zapouzdřením kurkuminu pomocí disperze v pevné fázi, kdy byl takto začleněn například jako barvivo do jogurtu [25]. celou dobu skladování (7 dní při 4 °C) nedošlo ke změně barvy jogurtu, přičemž nebyly ani způsobeny relevantní změny nutričního složení či profilů mastných kyselin [25].

Jako přídatná látka je kurkumin stabilní při tepelné úpravě a v suchých potravinách. Je relativně inertní vůči reakcím s jinými složkami, jako například s fosfáty, chloridy a hydrogenuhličitanem, avšak s ftaláty a citráty může tvořit soli [13]. Kvůli trpké, hořké chuti a aromatické, pikantní vůni se nepoužívá k dochucování dezertů a koláčů [38].

Kromě přidávání kurkuminu přímo do potravin může být použit spolu s přírodními barvivy v technologii aktivních a inteligentních obalů. Principem těchto obalů je lepší a usnadněný monitoring čerstvosti dané potraviny, a to například změnou barvy obalu při změně pH potraviny. Kurkumin byl například pomocí elektrospinningu začleněn do chitosanových a polyethylenoxidových fólií za účelem sledování čerstvosti kuřecích prsou. Takto zabalené maso bylo skladováno při teplotě 4 °C po dobu 8 dnů, přičemž došlo ke změně barvy nanovláknové fólie z jasně žluté na načervenalou, což by umožnilo detekovat jakostní změny i pouhým okem neškoleného spotřebitele [25].

Tosati a kol. (2018) začlenili kurkumin do jedlého obalu na bázi škrobu a hovězí želatiny, kterým nahradili syntetický obal používaný při obalování frankfurtských párků. Touto modifikací obalu bylo možné pozorovat antimikrobiální účinek použitého přírodního barviva, kdy párky s aktivním obalem bylo možné skladovat při 5 °C po dobu 20 dnů, zatímco párky bez obalu měly trvanlivost pouze 10 dnů [25].

6.2. Kurkumin v kosmetice

Kurkumu lze pravděpodobně zařadit mezi první známé kosmetické přípravky, jelikož si ji ženy v Indii po generace roztíraly na kůži. Předpokládá se, že omezuje růst chloupků na obličeji, snižuje akné a zlepšuje pleť, což patří mezi důvody, proč si ji mnoho žen v Tamilnádu, svazovém státu Indie, stále denně před koupelí nanáší na obličej [61].

Kurkuminoidy mají potenciál v kosmetických přípravcích jako antioxidanty, protizánětlivé a zesvětľující látky. Například tetrahydrokurkumin (Obrázek 11) (případně tetrahydrokurkuminoidy [62]), bezbarvá až bělavá hydrogenovaná forma kurkuminu, se používá lokálně jako kožní antioxidant a při přidání do hydratačních přípravků může zabránit žluknutí lipidů. In vitro kurkuminoidy inhibují kolagenázu, elastázu a hyaluronidázu [61].

Bylo zjištěno, že kurkuminový gel při dlouhodobé aplikaci, např. po dobu šesti měsíců, zlepšuje vzhled fotodestruktivních kožních onemocnění, jako jsou pigmentové změny, solární elastózy (neboli akumulace elastického materiálu ve střední a horní dermis [63]), solární lentiga či aktinické keratózy (potenciální počáteční fáze karcinomu [64]). Dále je hodnocen jako ekologicky šetrné barvivo na vlasy [61].

7. Stanovení kurkuminu v potravinách

Pro stanovení kurkuminu v koření, biologicky aktivních doplňcích stravy, léčivých přípravcích a potravinách byly vyvinuty různé analytické metody, mezi které lze zařadit tenkovrstvou a vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii, ultraúčinnou kapalinovou chromatografii - hmotnostní spektrometrii, UV-vis spektrometrii či spektrofluorimetrii. Tyto metody se vyznačují vysokou citlivostí, dobrou reprodukovatelností a výtěžností. Jsou však obecně pracné, časově náročné a vyžadují spotřebu značného množství činidel, a proto při nich vzniká velké množství odpadních materiálů [65].

7.1. Stanovení kurkuminu a kurkuminoidů pomocí HPLC

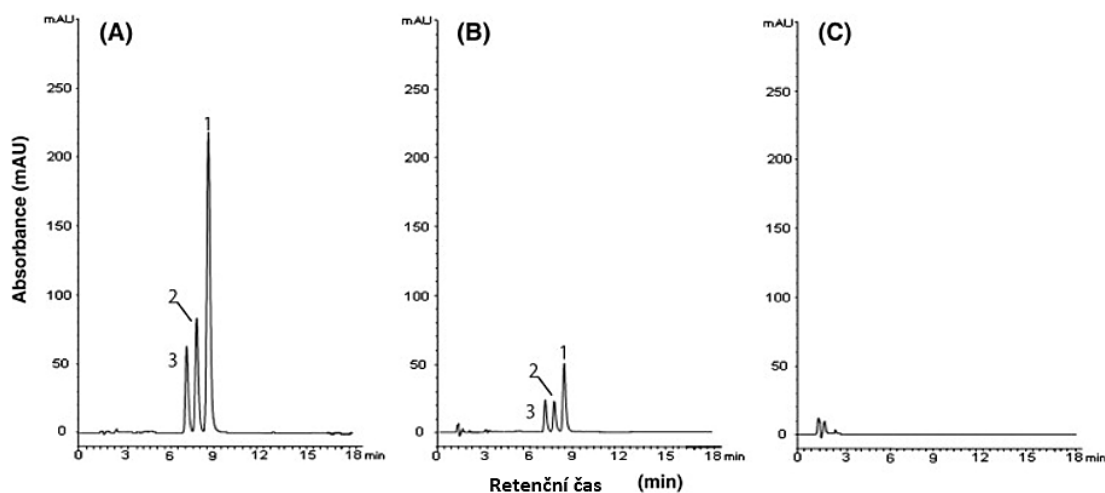
Wichitnithad a kol. (2009) si stanovili za cíl vyvinout jednoduchou izokratickou HPLC-UV metodu pro simultánní stanovení jednotlivých kurkuminoidů pro kontrolu kvality komerčních extraktů kurkumy. Analýza pomocí HPLC, na reverzní fázi a s UV detekcí při 425 nm, byla provedena pomocí izokratického systému s acetonitrilem a 2 % kyselinou octovou (40:60, v/v) jako mobilní fází. Z každého vzorku komerčního extraktu kurkumy (100 mg) byl vytvořen acetonitrilový roztok o konečné koncentraci 40 µg/ml. Výsledky stanovení jsou shrnuty v Tabulce 7 [66], přičemž se udává, že komerční extrakty kurkumy přibližně obsahují 71,5 % kurkuminu, 19,4 % demethoxykurkuminu a 9,1 % bisdemethoxykurkuminu [9].

Tabulka 7: Stanovení kurkuminoidů v komerčních extraktech kurkumy. Převzato z: [66]

| VZOREK | MNOŽSTVÍ (% w/w) V KURKUMOVÝCH EXTRAKTECH | | | |
|---------------|---|--------------------|----------------------|--------|
| | Kurkumin | Desmethoxykurkumin | Bisdemethoxykurkumin | CELKEM |
| TCFF-WS | 71,50 | 23,63 | 4,43 | 99,56 |
| TCFF-RM090304 | 69,38 | 27,83 | 2,65 | 99,86 |
| TCFF-RM261101 | 70,94 | 23,32 | 2,91 | 97,17 |
| GPO-U480006 | 63,23 | 17,40 | 3,01 | 83,64 |
| GPO-NP50046 | 60,19 | 18,66 | 3,05 | 81,90 |

Tato metoda byla nakonec validována a uznána jako vhodná metoda pro simultánní stanovení jednotlivých kurkuminoidů v komerčních extraktech kurkumy s vynikající přesností, správností a linearitou [66].

Lee a Choung (2011) stanovovali kurkuminoidní barviva v komerčních potravinách pomocí HPLC metody s UV/VIS detekcí (420 nm), přičemž studovali tyto potraviny: kari, hořčice, sladkosti, nakládaná zelenina, máslo, zelený čaj, červený pepř, wasabi, šunka a sýr. Pro izolaci fenolických látek extrakcí zvolili jako rozpouštědlo methanol. Pro potvrzení vhodnosti methanolu provedli extrakci též ethylacetátem a acetonitrem, avšak jelikož se jedná o rozpouštědla s nízkou polaritou, neposkytovaly tak dobré výsledky jako methanol. Bylo použito 54 methanolvých extraktů z 16 různých druhů. Jako mobilní fáze byla použita 2% kyselina octové ve vodě (eluce A) a 2% kyseliny octové v acetonitrilu (eluce B). Obsahy kurkuminoidů se pohybovaly od 0 do 617,98 $\mu\text{g/g}$. Výrazné rozdíly v obsahu kurkuminoidů jsou patrné z chromatogramu (Obrázek 29) pro kari (A), hořčici (B) a gochujang (korejská fermentovaná chilli pasta) (C) [67].



Obrázek 29: HPLC chromatogramy kurkuminu (1), demethoxykurkuminu (2) a bisdemethoxykurkuminu (3) v komerčních potravinách. (A) kari 3; (B) hořčice 5; (C) gochujang 1. Převzato a upraveno z: [67]

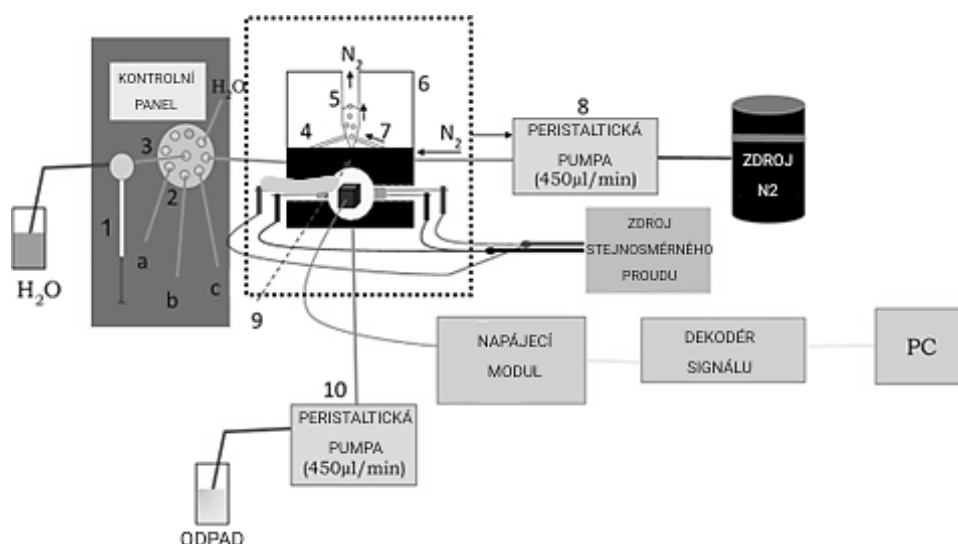
Kurkuminoidy byly detegovány pouze v 18 vzorcích. Ve srovnání s ostatními druhy potravin nejvyšší obsah kurkuminoidů vykazovalo kari v prášku, následované lisovaným kari. Kromě kari byl vyšší obsah zjištěn v hořčici, kde se obsah kurkuminoidů pohyboval od 21,96 do 155,94 $\mu\text{g/g}$. Dále byly kurkuminoidy detegovány v nakládané zelenině či v cukrovinkách, kde však vykazovaly nízkou koncentraci. Konkrétní zastoupení jednotlivých kurkuminoidů ve vybraných vzorcích je uvedeno v Tabulce 8 [67].

Tabulka 8: Obsah 3 kurkuminoidů ve vybraných komerčních potravinách (korejské trhy). Převzato a upraveno z: [67]

| Potravina | Kurkumin (μg/g) (1) | Demethoxykurkumin (μg/g) (2) | Bisdemethoxycurcumin (μg/g) (3) | Celkem (μg/g) |
|----------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Kari 1 | 201,42 ± 6,92 | 80,45 ± 2,53 | 70,21 ± 2,52 | 352,08 ± 6,59 |
| Kari 2 | 205,30 ± 3,85 | 77,92 ± 4,03 | 75,85 ± 3,35 | 359,06 ± 2,36 |
| Kari 3 | 354,48 ± 16,47 | 145,96 ± 11,85 | 117,54 ± 4,35 | 617,98 ± 32,50 |
| Kari 4 | 290,92 ± 3,08 | 121,15 ± 2,66 | 115,72 ± 3,20 | 527,80 ± 5,31 |
| Hořčice 1 | 8,34 ± 0,27 | 5,96 ± 0,16 | 7,66 ± 0,52 | 21,96 ± 0,46 |
| Hořčice 2 | 9,54 ± 0,18 | 6,17 ± 0,29 | 6,68 ± 0,02 | 22,40 ± 0,25 |
| Hořčice 3 | 10,13 ± 0,63 | 6,98 ± 0,27 | 8,65 ± 0,34 | 25,76 ± 0,57 |
| Hořčice 4 | 22,33 ± 0,39 | 12,24 ± 0,36 | 16,21 ± 0,23 | 50,78 ± 0,51 |
| Hořčice 5 | 81,65 ± 1,80 | 32,74 ± 0,41 | 41,55 ± 0,74 | 155,94 ± 2,18 |
| Sladkost 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sladkost 2 | 7,18 ± 0,22 | 5,57 ± 0,12 | 5,93 ± 0,12 | 18,68 ± 0,23 |
| Sladkost 3 | 7,90 ± 0,22 | 5,97 ± 0,12 | 6,22 ± 0,15 | 20,09 ± 0,48 |
| Nakládaná zelenina 1 | 4,58 ± 0,00 | 4,12 ± 0,00 | 4,41 ± 0,00 | 13,12 ± 0,01 |
| Nakládaná zelenina 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Máslo | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zelený čaj | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Červený pepř | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Wasabi | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Šunka | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sýr | 0 | 0 | 0 | 0 |

7.2. Stanovení kurkuminu fluorimetrickou metodou

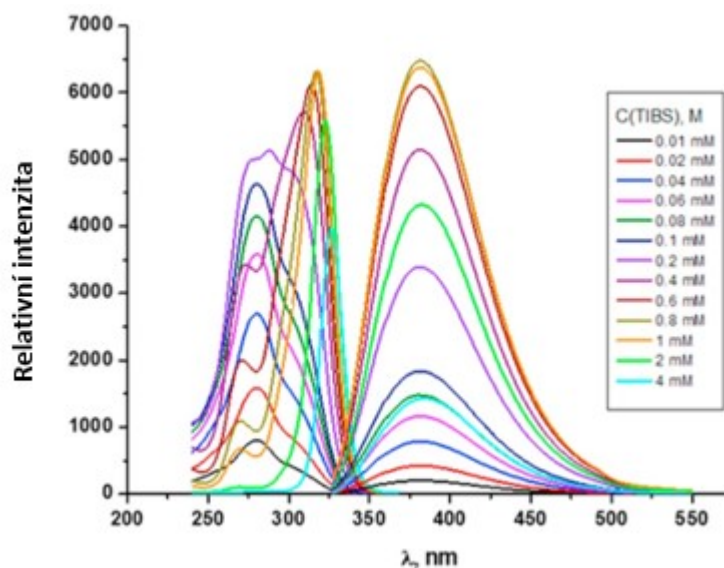
Petrova A. a kol. (2016) vyvinuli novou průtokovou metodu pro fluorimetrické stanovení kurkuminu v biologicky aktivních doplňcích stravy, a to konkrétně v „Curcumin“, "Puritan's Pride" a "Best Herb", a v koření. Detekce je založena na reakci kurkuminu s fluorescenčním činidlem 4-(2,3,3-trimethyl-3H-indolium-1-yl)butan-1-sulfonátem (TIBS). Principem je měření intenzity fluorescence TIBS, která se s přítomností kurkuminu v alkalickém prostředí snižuje. Pro automatizaci stanovení kurkuminu byla zvolena metoda postupné injekční analýzy (SWIA) (Obrázek 30), která poskytuje vysokou účinnost míchání roztoků vzorku a činidla, jelikož tento rozdělovač obsahuje směšovací komoru, kde se roztoky vzorku a činidla mísí probubláváním [65].



Obrázek 30: Schéma průtokového systému SWIA pro stanovení kurkuminu. 1 - injekční pumpa; 2 – 11 - polohový multiportový ventil (a - vstup pro TIBS; b - vstup pro NaOH; c - vstup pro vzorek); 3 - udržovací kanál; 4 - vstup pro roztoky; 5 - směšovací komora; 6 - mezofluidní platforma; 7 - vstup pro dusík, 8, 10 - peristaltická čerpadla; 9 - optický kanál. Převzato a upraveno z: [65]

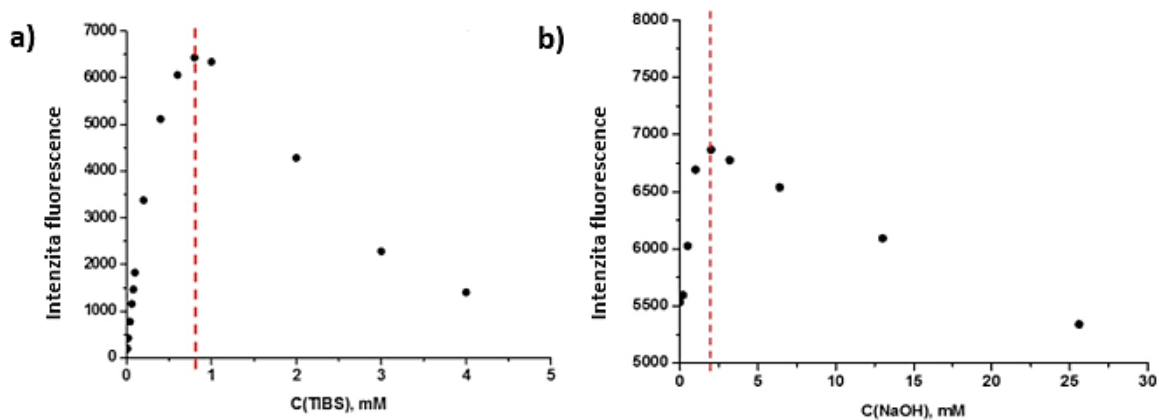
Pro odhad fluorescenčního kvantového výtěžku (Φ) byla použita srovnávací metoda dle Williamse a kol., kdy se jedná o použití dobře charakterizovaných standardních luminoforů se známými hodnotami Φ . Při této srovnávací metodě se předpokládá, že roztoky standardních luminoforů a zkoušené látky při stejné excitační vlnové délce absorbují stejný počet fotonů. Poté prostý poměr integrovaných intenzit fluorescence obou roztoků (zaznamenaných za stejných podmínek) poskytne poměr hodnot kvantového výtěžku. Jako standardní luminofor byl použit tryptofan, jehož kvantový výtěžek fluorescence je 0,14 [65].

Nejprve byla zaznamenána fluorescenční spektra pro vodné roztoky TIBS s různými koncentracemi činidla od 0,01 do 4 mM (Obrázek 31). Použité excitační vlnové délky byly v rozsahu 230 až 350 nm a emisní spektra byla zaznamenána v rozsahu 290 až 550 nm. Z měření bylo zjištěno, že s rostoucí koncentrací TIBS se excitační maxima posouvají z 280 na 317 nm, přičemž maximální intenzita fluorescence byla pozorována při excitačních a emisních vlnových délkách 317, resp. 378 nm [65].



Obrázek 31: Excitační a emisní spektra roztoků TIBS (0,01-4 mM). Převzato a upraveno z: [65]

Při koncentracích TIBS vyšších než 0,8 mM se intenzita fluorescence výrazně snižuje (Obrázek 32 a)). V alkalickém prostředí se intenzita fluorescence roztoku TIBS zvýšila, přičemž koncentrace hydroxidu sodného 2 mM vedla k maximální intenzitě fluorescence (Obrázek 32 b)) [65].



Obrázek 32: a) Vliv koncentrace TIBS ($\lambda_{ex}=317$ nm, $\lambda_{em}=378$ nm); b) Vliv koncentrace NaOH ($c(TIBS)=0,8$ mM, $\lambda_{ex}=317$ nm, $\lambda_{em}=378$ nm). Převzato a upraveno z: [65]

Pro srovnání výsledků byla ke stanovení kurkuminu použita i metoda HPLC s UV detekcí, přičemž analyzované biologicky aktivní doplňky a potravinářské koření neobsahovaly kyselinu askorbovou, která způsobuje významné rušení při koncentraci 10 μ M a mimo jiné i zhášení intenzity fluorescence TIBS v alkalickém prostředí. Údaje uvedené v Tabulce 9 dokazují, že obsah kurkuminu ve vzorcích stanovený fluorimetrickou metodou byl v dobré shodě s obsahem získaným metodou HPLC-UV [65].

Tabulka 9: SWIA a HPLC-UV stanovení kurkuminu v biologicky aktivním doplňku stravy a potravinářském koření (g kurkuminu/kapsle ± intervaly spolehlivosti metody pro n=5 % a 95 % hladinu spolehlivosti). Převzato a upraveno z: [65]

| Vzorek | Uváděné množství | SWIA | HPLC-UV |
|--|------------------|-----------------|-----------------|
| Biologicky aktivní doplněk "Curcumin" | 0,65 g | 0,651 ± 0,060 g | 0,650 ± 0,052 g |
| Biologicky aktivní doplněk "Puritan's Pride" | 0,50 g | 0,482 ± 0,061 g | 0,481 ± 0,051 g |
| Biologicky aktivní doplněk "Best Herb" | 0,50 g | 0,493 ± 0,062 g | 0,494 ± 0,054 g |
| Koření 1 | - | 18,1 ± 2,1 g | 19,0 ± 1,2 g |
| Koření 2 | - | 14,2 ± 1,1 g | 15,1 ± 1,2 g |
| Koření 3 | - | 19,2 ± 1,3 g | 20 ± 1,1 g |

ZÁVĚR

Kurkumin, či diferuloylmethan, je nízkomolekulární polyfenol patřící společně s demethoxykurkuminem, bisdemethoxykurkuminem a cyklokurkuminem mezi hlavní přírodní kurkuminoidy rostlinného rodu *Curcuma* L. Jedná se o žlutooranžový prášek, který je téměř nerozpustný ve vodě, avšak rozpustný v organických rozpouštědlech, jako například v ethanolu, dimethylsulfoxidu (DMSO) či acetonu.

Přírodním a nejbohatším zdrojem kurkuminu je oddenek vytrvalé byliny kurkuma dlouhá (*Curcuma longa* Linn), která obsahuje 2-9 % kurkuminoidů, a to v závislosti na jejím původu a úrovni půdní úrodnosti v oblasti, kde se pěstuje. Největším producentem, spotřebitelem a vývozcem kurkumy je Indie, ze které pravděpodobně rostlina pochází. Dále se hojně pěstuje v tropickém klimatu, jako například v Indonésii, Malajsii, Singapuru, Číně či v Brazílii.

Několika studiemi již bylo prokázáno, že kurkumin má značné biologické vlastnosti, které jsou zmiňovány i v některých tisíce let starých pramenech. Co se týká například antioxidační aktivity, při nízkých koncentracích vykazoval kurkumin vyšší aktivitu vychytávání volných DPPH radikálů než kyselina askorbová. Za zmínku stojí i jeho antimikrobiální aktivita, kdy inhibuje růst a množení bakterií, a to především těch grampozitivních, kdy medián hodnot MIC dosahoval 500 µg/ml, oproti 2000 µg/ml pro gramnegativní bakterie. Konkrétně pro 70% inhibici růstu bakterie *Staphylococcus aureus* je potřeba méně než 0,01 % (w/w) roztok kurkuminu a pro *Escherichia coli* je zapotřebí 0,05 % (w/w). Na druhou stranu má kurkumin příznivý vliv na prospěšné bakteriální kmeny ve střevní mikroflóře člověka.

V evropských zemích není kurkuma příliš známá a setkáváme se s ní především jako se složkou koření kari. Maximální přípustné hodnoty kurkuminu v potravinách by se měly pohybovat v rozmezí od 50 do 500 mg/kg, přičemž EFSA ustanovila ADI kurkuminu na 3 mg/kg tělesné hmotnosti. Na obalech potravin je kurkumin označen jako E100, ale je známý též jako CI 75300 či přírodní žlut' 3. Některé studie naznačují, že by kurkumin mohl být složkou jedlého obalu, a tím prodloužit trvanlivost potraviny, nebo tzv. aktivních obalů s cílem mimo jiné umožnit monitorování čerstvosti potraviny prostřednictvím změny barvy obalu. Nejen že má kurkuma dlouhou tradici v používání jako koření a potravinářská přísada, ale bývá též řazen mezi první známé kosmetické přípravky, kdy se lokálně používá hydrogenovaná forma kurkuminu jako kožní antioxidant nebo kurkuminový gel pro zlepšení vzhledu fotodestruktivních kožních onemocnění.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] PAYTON, Florastina, SANDUSKY, Peter, ALWORTH, William. NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. *Journal of Natural Products*, 2007, **70**(2), 143-146. Dostupné z: doi:10.1021/np060263s
- [2] NOUREDDIN, Sawsan, EL-SHISHTAWY, Reda, AL-FOOTY, Khalid. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, **182**, 111631. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2019.
- [3] SHARMA, Ricky A., GESCHER, Andreas J., STEWARD, William P. Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 2005, **41**(13), 1955-1968. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2005.05.009
- [4] GOEL, Ajay, KUNNUMAKKARA, Ajaikumar, AGGARWAL, Bharat. Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 2008, **75**(4), 787-809. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2007.08.016
- [5] AMALRAJ, Augustine, PIUS, Anitha, GOPI, Sreerag, GOPI, Sreeraj. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2017, **7**(2), 205-233. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtcme.2016.05.005
- [6] Curcumin. In: www.sigmaaldrich.com. [cit. 2023-03-04]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/substance/curcumin36838458377>
- [7] AGGARWAL, Bharat, KUMAR, Anushree, BHARTI, Alok. Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. 2003, 363-398 [cit. 2023-03-04]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/10818418_Anticancer_Potential_of_Curcumin_Prec_linical_and_Clinical_Studies
- [8] NANTASENAMAT, Chanin, SIMEON, Saw, HAFEEZ, Abdul et al. Chapter 2. Elucidating the Structure-Activity Relationship of Curcumin and Its Biological Activities. In: *POULIQUEN, Daniel*. Curcumin: Synthesis, Emerging Role in Pain Management and Health Implications. Nova Science Publishers, 2014, s. 49-86 [cit. 2023-03-04]. ISBN 9781633213197. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/266387551_Chapter_2_Elucidating_the_Structure-Activity_Relationship_of_Curcumin_and_Its_Biological_Activities
- [9] LI, Shiyou, YUAN, Wei, DENG, Guangrui, WANG, Ping, YANG, Peiyong, AGGARWAL, Bharat. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Faculty Publications*. 2011, 28-54 [cit. 2023-03-04]. Dostupné z: https://scholarworks.sfasu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1000&context=agriculture_faculty_pubs
- [10] AFZAL, Aqeela, ORIQAT, Ghalib, AKRAM KHAN, M., JOSE, Jacquilion, AFZAL, Mohammad. Chemistry and Biochemistry of Terpenoids from Curcuma and Related Species. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 2013, **3**(1), 1-55. Dostupné z: doi:10.1080/22311866.2013.782757

- [11] Curcuminoids. In: Dictionary of Food Science and Technology. 2nd Edition. International Food Information Service, 2009, s. 117 [cit. 2023-03-05]. ISBN 978-1-61583-120-3. Dostupné z: <https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpDFSTE001/cid:kt006QAVQ1/viewerType:khtml/?page=2&b-q=curcuminoids&view=collapsed&zoom=1&q=curcuminoids>
- [12] VELÍŠEK, Jan, HAJŠLOVÁ, Jana. Chemie potravin. Rozš. a přeprac. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009. ISBN 978-808-6659-169.
- [13] SHARIFI-RAD, Javad, RAYESS, Youssef, RIZK, Alain et al. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Frontiers in Pharmacology*. 2020, **11**, 01021. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2020.01021
- [14] RAVINDRAN, P. N., NIRMAL BABU, Kantipudi, SIVARAMAN, Kandaswamy. Turmeric: The genus Curcuma. CRC Press, 2007 [cit. 2023-03-05]. ISBN 978-1-4200-0632-2. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=P2yqHQi6RvMC&printsec=frontcover&hl=cs#v=onepage&q&f=false>
- [15] SHISHODIA, Shishir, SETHI, Gautam, AGGARWAL, B. Bharat. Curcumin: Getting Back to the Roots. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, **1056**(1), 206-217. Dostupné z: doi:10.1196/annals.1352.010
- [16] JAGER, Prashanti de. Kurkuma - Ájurvédské koření života. [Praha]: AVASA, 2012. ISBN 978-802-6034-971.
- [17] VYAS, Alok, DANDAWATE, Prasad, PADHYE, Subhash, AHMAD, Aamir, SARKAR, Fazlul. Perspectives on New Synthetic Curcumin Analogs and their Potential Anticancer Properties. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, **19**(11), 2047-2069. Dostupné z: doi:10.2174/138161213805289309
- [18] TØNNESEN, Hanne, MÁSSON, Már, LOFTSSON, Thorsteinn. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, **244**(1-2), 127-135. Dostupné z: doi:10.1016/S0378-5173(02)00323-X
- [19] LAI, Ching-Shu, WU, Jia-Ching, YU, Shih-Feng, BADMAEV, Vladimir, NAGABHUSHANAM, Kalyanam, HO, Chi-Tang, PAN, Min-Hsiung. Tetrahydrocurcumin is more effective than curcumin in preventing azoxymethane-induced colon carcinogenesis. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011, **55**(12), 1819-1828. Dostupné z: doi:10.1002/mnfr.201100290
- [20] CHAKRABORTI, Soumyananda, DAS, Lalita, KAPOOR, Neha et al. Curcumin Recognizes a Unique Binding Site of Tubulin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, **54**(18), 6183-6196. Dostupné z: doi:10.1021/jm2004046

- [21] BUKHARI, Syed, JANTAN, Ibrahim, JASAMAI, Malina, AHMAD, Waqas, AMJAD, Muhammad. Synthesis and Biological Evaluation of Curcumin Analogues. *Journal of Medical Sciences*, 2013, **13**(7), 501-513. Dostupné z: doi:10.3923/jms.2013.501.513
- [22] KUDO, Chieko, YAMAKOSHI, Hiroyuki, SATO, Atsuko, NANJO, Hiroshi, OHORI, Hisatsugu, ISHIOKA, Chikashi, IWABUCHI, Yoshiharu, SHIBATA, Hiroyuki. Synthesis of 86 species of 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienes analogs of curcumin can yield a good lead in vivo. *BMC Pharmacology*, 2011, **11**(1), 4. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2210-11-4
- [23] PRIYADARSINI, Kavirayani. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules*, 2014, **19**(12), 20091-20112. Dostupné z: doi:10.3390/molecules191220091
- [24] YIXUAN, Li, QARIA, Majjid, SIVASAMY, Sethupathy, JIANZHONG, Sun, DAOCHEN, Zhu. Curcumin production and bioavailability: A comprehensive review of curcumin extraction, synthesis, biotransformation and delivery systems. *Industrial Crops and Products*, 2021, **172**, 114050. Dostupné z: doi:10.1016/j.indcrop.2021.114050
- [25] VALENCIA, German Ayala, ed. Natural Additives in Foods. Switzerland: Springer International Publishing, 2023. ISBN 978-3-031-17345-5. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1007/978-3-031-17346-2
- [26] PRIYADARSINI, K. Indira. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 2009, **10**(2), 81-95. Dostupné z: doi:10.1016/j.jphotochemrev.2009.05.001
- [27] APPENDINO, Giovanni, ALLEGRINI, Pietro, DE COMBARIEU, Eric, NOVICELLI, Federico, RAMASCHI, Giuseppe, SARDONE, Nicola. Shedding light on curcumin stability. *Fitoterapia*, 2022, **156**, 105084. Dostupné z: doi:10.1016/j.fitote.2021.105084
- [28] MARCHIANI, Anna, ROZZO, Carla, FADDA, Angela, DELOGU, Giovanna, RUZZA, Paolo. Curcumin and Curcumin-like Molecules: From Spice to Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, **21**(2), 204-222. Dostupné z: doi:10.2174/092986732102131206115810
- [29] KHARAT, Mahesh, DU, Zheyuan, ZHANG, Guodong, MCCLEMENTS, David. Physical and Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Solutions and Emulsions: Impact of pH, Temperature, and Molecular Environment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, **65**(8), 1525-1532. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jafc.6b04815
- [30] ALI, Badreldin, MARRIF, Husnia, NOURELDAYEM, Salwa, BAKHEIT, Amel, BLUNDEN, Gerald. Some Biological Properties of Curcumin: A Review. *Natural Product Communications*, 2006, **1**(6), 509-521. Dostupné z: doi:10.1177/1934578X0600100613
- [31] ZHENG, Dantong, HUANG, Chongxing, HUANG, Haohe, ZHAO, Yuan, KHAN, Muhammad, ZHAO, Hui, HUANG, Lijie. Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chemistry & Biodiversity*, 2020, **17**(8), e2000171. Dostupné z: doi:10.1002/cbdv.202000171

- [32] ERICKSON, Harold, ANDERSON, David, OSAWA, Masaki. FtsZ in Bacterial Cytokinesis: Cytoskeleton and Force Generator All in One. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, **74**(4), 504-528. Dostupné z: doi:10.1128/MMBR.00021-10
- [33] ADAMCZAK, Artur, OŻAROWSKI, Marcin, KARPIŃSKI, Tomasz. Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. *Pharmaceuticals*, 2020, **13**(7), 153. Dostupné z: doi:10.3390/ph13070153
- [34] HAN, Shinyoung, YANG, Yigi. Antimicrobial activity of wool fabric treated with curcumin. *Dyes and Pigments*, 2005, **64**(2), 157-161. Dostupné z: doi:10.1016/j.dyepig.2004.05.008
- [35] LAL, Jaggi. Turmeric, Curcumin and Our Life: A Review. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 2012, **1**(7), 11-17 [cit. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=027a55e502d9d34caa48ad7e0fbd98f2068800da>
- [36] 9. Objev protirakovinového koření: kurkuma. In: BÉLIVEAU, Richard, GINGRAS, Denis. Výživou proti rakovině. 1. Praha: Vyšehrad, 2008, s. 115-121. ISBN 978-80-7021-907-2.
- [37] PRASAD, Sahdeo, GUPTA, Subash, TYAGI, Amit, AGGARWAL, Bharat. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*, 2014, **32**(6), 1053-1064. Dostupné z: doi:10.1016/j.biotechadv.2014.04.004
- [38] ESATBEYOGLU, Tuba, HUEBBE, Patricia, ERNST, Insa, CHIN, Dawn, WAGNER, Anika, RIMBACH, Gerald. Curcumin-From Molecule to Biological Function. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, **51**(22), 5308-5332. Dostupné z: doi:10.1002/anie.201107724
- [39] DAS, Kuntal. Turmeric (*Curcuma longa*) Oils. In: *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. Elsevier, 2016, s. 835-841. ISBN 9780124166417. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-416641-7.00095-X
- [40] RAMIREZ-AHUMADA, Maria, TIMMERMANN, Barbara, GANG, David. Biosynthesis of curcuminoids and gingerols in turmeric (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*): Identification of curcuminoid synthase and hydroxycinnamoyl-CoA thioesterases. *Phytochemistry*, 2006, **67**(18), 2017-2029. Dostupné z: doi:10.1016/j.phytochem.2006.06.028
- [41] IWEALA, Emeka, UCHE, Miracle, DIKE, Emmanuel et al. *Curcuma longa* (Turmeric): Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles—A review. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 2023, **6**, 100222. Dostupné z: doi:10.1016/j.prmcm.2023.100222
- [42] KURUP, Viswanath, BARRIOS, Christy. Immunomodulatory effects of curcumin in allergy. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2008, **52**(9), 1031-1039. Dostupné z: doi:10.1002/mnfr.200700293

- [43] LABBAN, Louay. Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Int J Pharm Biomed Sci.*, 2014, **5**(1), 17-23 [cit. 2023-03-11]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/262005934_Medicinal_and_pharmacological_properties_of_Turmeric_Curcuma_longa_A_review
- [44] ARAÚJO, CAC, LEON, LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2001, **96**(5), 723-728. Dostupné z: doi:10.1590/S0074-02762001000500026
- [45] STUART, JR., Godofredo U. Dilaw. In: StuartXchange. 2017 [cit. 2023-03-13]. Dostupné z: <http://www.stuartxchange.com/Dilaw.html>
- [46] PRASAD, Sahdeo, AGGARWAL, Bharat., ed. Chapter 13: Turmeric, the Golden Spice. In: BENZIE, Iris, WACHTEL-GALOR, Sissi. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd Edition. CRC Press/Taylor & Francis, 2011 [cit. 2023-03-14]. ISBN 13: 978-1-4398-0713-2. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92752/>
- [47] CHANDRASEKARAN, ChinampudurV, SUNDARAJAN, Kannan, EDWIN, JothieR, GURURAJA, GiligarM, MUNDKINAJEDDU, Deepak, AGARWAL, Amit. Immunostimulatory and anti-inflammatory activities of *Curcuma longa* extract and its polysaccharide fraction. *Pharmacognosy Research*, 2013, **5**(2), 71-79. Dostupné z: doi:10.4103/0974-8490.110527
- [48] SAHNE, Foozie, MOHAMMADI, Maedeh, NAJAFPOUR, Ghasem, MOGHADAMNIA, Ali. EXTRACTION OF BIOACTIVE COMPOUND CURCUMIN FROM TURMERIC (*CURCUMA LONGA* L.) VIA DIFFERENT ROUTES: A COMPARATIVE STUDY. *Pakistan Journal of Biotechnology*, 2016, **13**(3), 173-180 [cit. 2023-06-23]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Ghasem-Najafpour/publication/309122266_Extraction_of_bioactive_compound_curcumin_from_turmeric_Curcuma_longa_L_via_different_routes_A_comparative_study/links/57ffd73f08aec3e477eac676/Extraction-of-bioactive-compound-curcumin-from-turmeric-Curcuma-longa-L-via-different-routes-A-comparative-study.pdf
- [49] ASOURI, Mohsen, ATAEE, Ramin, AHMADI, Ali, AMINI, Abdolhossein, MOSHAEI, Masoumeh. Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of Curcumin. *Asian Journal of Chemistry*, 2013, **25**(13), 7593-7595. Dostupné z: doi:10.14233/ajchem.2013.15308
- [50] STRUNECKÁ, Anna, PATOČKA, Jiří. 14.3 Kurkumin je dobrá volba. In: STRUNECKÁ, Anna, PATOČKA, Jiří. *Doba jedová 2. 1*. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2012, s. 324-328. ISBN 978-80-7387-555-8.
- [51] JAYAPRAKASHA, Guddarangavvanahally K., JAGANMOHAN RAO, Lingamallu, SAKARIAH, Kunnumpurath K. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Chemistry*, 2006, **98**(4), 720-724. Dostupné z: doi:10.1016/j.foodchem.2005.06.037

- [52] ZOU, Jun, ZHANG, Shanshan, LI, Peiyang, ZHENG, Xiumei, FENG, Dan. Supplementation with curcumin inhibits intestinal cholesterol absorption and prevents atherosclerosis in high-fat diet-fed apolipoprotein E knockout mice. *Nutrition Research*, 2018, **56**, 32-40. Dostupné z: doi:10.1016/j.nutres.2018.04.017
- [53] APOE gene: apolipoprotein E. In: MedlinePlus, 2021, 29.03.2021 [cit. 2023-06-29]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/apoe/>
- [54] SCAZZOCCHIO, Beatrice, MINGHETTI, Luisa, D'ARCHIVIO, Massimo. Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin. *Nutrients*, 2020, **12**(9), 2499. Dostupné z: doi:10.3390/nu12092499
- [55] PETERSON, Christine, VAUGHN, Alexandra, SHARMA, Vandana, CHOPRA, Deepak, MILLS, Paul, PETERSON, Scott, SIVAMANI, Raja. Effects of Turmeric and Curcumin Dietary Supplementation on Human Gut Microbiota: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 2018, **23**. Dostupné z: doi:10.1177/2515690X18790725
- [56] CHIN, Kok-Yong. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016, **10**, 3029-3042. Dostupné z: doi:10.2147/DDDT.S117432
- [57] PANAHI, Yunes, RAHIMNIA, Ali-Reza, SHARAFI, Mojtaba, ALISHIRI, Gholamhossein, SABURI, Amin, SAHEBKAR, Amirhossein. Curcuminoid Treatment for Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 2014, **28**(11), 1625-1631. Dostupné z: doi:10.1002/ptr.5174
- [58] Colorants for foods: 6.12. Turmeric and Turmeric Oleoresin. In: Kirk-Othmer food and feed technology: 2 volume set. Hoboken: Wiley-Interscience, 2008, s. 313-314. ISBN 978-0-470-17448-7.
- [59] Curcumin in food supplements: Acceptable daily intake may be exceeded. *Bundesinstitut für Risikobewertung*, 2021, **2021**(040). Dostupné z: doi:10.17590/20211221-123422
- [60] Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA Journal*, 2014, **12**(10), 3876. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2014.3876
- [61] GOPINATH, Hima, KARTHIKEYAN, Kaliaperumal. Turmeric: A condiment, cosmetic and cure. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2018, **84**(1), 16-21. Dostupné z: doi:10.4103/ijdv1.IJDVL_1143_16
- [62] VASHIST, HemRaj, GUPTA, Avneet, BERI, Chiman, SHARMA, R.B.. A REPORT ON ALOE VERA AND TURMERIC AS HERBAL MEDICINE AND COSMETICS. *PHARMACIA*, 2014, **2**(2), 60-74 [cit. 2023-04-09]. Dostupné z: https://pharmacia.ipsgwalior.org/artical/vol2_issue2_1.pdf
- [63] NERADOVÁ, MUDr. Martina. Možnosti korekce stárnutí pleti. *Dermatologie pro praxi*, **10**(3), 148-151 [cit. 2023-04-09]. Dostupné z: <https://dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2016/03/10.pdf>

- [64] LITVIK, MUDr.Radek, PACIOREK, MUDr. Martin, VANTUCHOVÁ, MUDr.Yvetta. Příspěvek k léčbě aktinických keratóz. *Dermatologie pro praxi*, 2009, **3**(4), 184-187 [cit. 2023-04-09]. Dostupné z: https://www.dermatologiepropraxi.cz/artkey/der-200904-0007_Prispevek_k_lecbe_aktinickykh_keratoz.php
- [65] PETROVA, Anastasiia, DAR'IN, Dmitriy, IVANOV, Alexander, MOSKVIN, Leonid, ISHIMATSU, Ryoichi, NAKANO, Koji, IMATO, Toshihiko, BULATOV, Andrey. Determination of curcumin in biologically active supplements and food spices using a mesofluidic platform with fluorescence detection. *Talanta*, 2016, **159**, 300-306. Dostupné z: doi:10.1016/j.talanta.2016.06.046
- [66] WICHITNITHAD, Wisut, JONGAROONNGAMSANG, Nutthapon, PUMMANGURA, Sunibhond, ROJSITTHISAK, Pornchai. A simple isocratic HPLC method for the simultaneous determination of curcuminoids in commercial turmeric extracts. *Phytochemical Analysis*, 2009, **20**(4), 314-319. Dostupné z: doi:10.1002/pca.1129
- [67] LEE, Jin, CHOUNG, Myoung-Gun. Determination of curcuminoid colouring principles in commercial foods by HPLC. *Food Chemistry*, 2011, **124**(3), 1217-1222. Dostupné z: doi:10.1016/j.foodchem.2010.07.049