

# Дисрегуляція іммуновоспалительного ответа — ключевой фактор развития хронических (неинфекционных) заболеваний человека. Терапевтический потенциал куркумина

В.Н. Залесский

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

**Резюме.** Более 100 лет индийская пряность куркумин (один из компонентов корневища растения *Curcuma Longa*) известна как противовоспалительное, обладающее антиоксидантной активностью средство, однако в последние два десятилетия интенсивность его исследований резко возросла. Выявлены свойства куркумина регулировать активность различных факторов транскрипции, цитокинов, протеинкиназ, молекул адгезии, редокс-состояния и ферментов, ассоциированных с иммунновоспалительным ответом. Процесс воспаления играет важную роль в патогенезе многих хронических (неинфекционных) заболеваний, включая нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, метаболические, аутоиммунные, онкологические и другие патологические состояния. В данном аналитическом исследовании рассмотрены молекулярные механизмы действия и терапевтический потенциал куркумина по предупреждению и лечению хронических воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** иммунновоспалительный ответ, хронические (неинфекционные) заболевания, куркумин, молекулярные механизмы действия, терапевтический потенциал.

## Введение

В последние 50 лет отмечен существенный прорыв в понимании клеточных, молекулярных и генетических механизмов многих хронических заболеваний человека. Открытие факторов роста, гормонов и цитокинов, а также их рецепторов, протеинкиназ и факторов транскрипции позволило подготовить основу для изучения механизмов сигнальной трансдукции на клеточном уровне. Стало понятным, каким образом внутриклеточная сигнализация медирует развитие этих заболеваний.

В настоящее время установлено, что продукты экспрессии приблизительно 25 тыс. генов участвуют в регуляторных реакциях метаболизма, а также то, что многие заболевания обусловлены дисрегуляцией механизмов генетического контроля. На основе использования микробиологических технологий показано, что около 500 кандидатных генов могут принимать участие в контроле хронических заболеваний. Некоторые из этих генов рассматриваются в качестве терапевтических мишеней. Среди них фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF), ингибитор циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor), фактор роста эндотелия сосудов эндотелия (vascular endothelial growth factor — VEGF), В-лимфоцитарный антиген CD20 (B-lymphocyte antigen CD20), рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) и др. (Aggarwal B.B. et al., 2007).

Сегодня становится очевидным, что большинство хронических заболеваний связано с дисрегуляцией воспалительного

ответа. Роль воспаления отчетливо прослеживается при многих сердечно-сосудистых, метаболических, неврологических, психиатрических, онкологических заболеваниях (Aggarwal B.B. et al., 2006; 2009; Hansson G.K. et al., 2006; Garodia P. et al., 2007; Khanna D. et al., 2007; Libby P., 2007; Robinson L.E. et al., 2007; Selmi C. et al., 2007; Залесский В.Н., Гавриленко Т.И., 2008; Dantzer R. et al., 2008; Hold G.L., El-Omar E.M., 2008; Packard R.R., Libby P., 2008; Lundberg A.M., Hansson G.K., 2010).

В 1985 г. идентифицированы противовоспалительные свойства цитокина TNF- $\alpha$ , а чуть позже выявили, что он является мощным провоспалительным фактором, эффекты которого регулируются благодаря активации ядерного фактора транскрипции (nuclear factor- $\kappa$ B — NF- $\kappa$ B). Несмотря на то что TNF является основным активатором NF- $\kappa$ B, экспрессия TNF- $\alpha$  также сопровождается изменением функциональной активности NF- $\kappa$ B (Aggarwal B.B., 2003). Более того, TNF и NF- $\kappa$ B активируются значительным количеством воспалительных цитокинов, грамположительными бактериями, вирусными частицами, внешнесредовыми поллютантами, химическими, физическими и психологическими влияниями, а также высоким уровнем глюкозы, жирных кислот, влиянием ультрафиолетовой радиации, табачного дыма и других болезней-ассоциированных факторов (Kumar A. et al., 2004; Karin M., Greten F.R., 2005; Sethi G. et al., 2008).

Важно отметить, что большинство медиаторов воспалительного ответа,

идентифицированных в последнее время, также связаны с функционированием NF- $\kappa$ B. Среди них хемокины, молекулы адгезии, энзимы, киназы и провоспалительные цитокины. В целом NF- $\kappa$ B и NF- $\kappa$ B-регулируемые генные продукты отличаются кооперативными взаимодействиями со многими хроническими патологическими состояниями, поэтому факторы сверхрегуляции NF- $\kappa$ B и NF- $\kappa$ B-регулируемых генных продуктов могут оказаться потенциально эффективными в терапии этих заболеваний.

Куркумин — блокатор (супрессор) NF- $\kappa$ B-активации, индуцируемой многими провоспалительными агентами благодаря ингибции комплекса I $\kappa$ B- $\alpha$ -киназы и Akt (Shishodia S. et al., 2005; Aoki H. et al., 2007; Kamat A.M. et al., 2007), который обеспечивает супрессию NF- $\kappa$ B-регулируемых генных продуктов, апоптоза, а также медирует процессы пролиферации и ангиогенеза.

Отмечено торможение активации куркумином NF- $\kappa$ B в опухолевых клетках, которое сопровождалось супрессией антиапоптотических белков (Kuppusamakka A.V. et al., 2007). Куркумин способствовал сверхрегуляции экспрессии интерлейкина (interleukin (IL))-6, TNF и других хемокинов (Jagetia G.C., Aggarwal B.B., 2007). Выявлено ингибирование куркумином продукции IL-8, макрофагального воспалительного протеина-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  — MIP-1 $\alpha$ ), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1), IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ -индуцированных иммунновоспалительных реакций с вовлечением моноцитов

периферической крови и альвеолярных макрофагов человека. В дальнейшем показано, что куркумин способствовал сверхрегуляции экспрессии NF-κB-регулируемых генных продуктов, в частности COX-2, TNF, 5-липоксигеназы (5-lipoxygenase — 5-LOX), IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1α, молекул адгезии, C-реактивного белка, хемокинового рецептора типа 4 (C-X-C chemokine receptor type 4 — CXCR4) и др. (Shakibaei M. et al., 2005; Skommer J. et al., 2007; Wang J.B. et al., 2009; Fu S., Kurzrock R., 2010).

Получены данные, подтверждающие возможность присоединения молекул куркумина к COX-2 и 5-LOX с последующим ингибированием их активности (Hong J. et al., 2004). Согласно последним сведениям куркумин может непосредственно взаимодействовать с IκB-киназой, необходимой для процесса NF-κB-активации (Aggarwal S. et al., 2006). Отметим, что куркумин оказался потенциальным ингибитором сигнальной трансдукции и активатора транскрипции 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3 — STAT-3), второго фактора ядерной транскрипции, благодаря которому провоспалительные эффекты медируются цитокином IL-6 (Bharti A.C. et al., 2003). Все это свидетельствует в пользу куркумина как супрессанта иммунораспалительного ответа благодаря взаимодействию с молекулами внутриклеточных каскадов сигнальной трансдукции.

### Терапевтический потенциал куркумина при хронических воспалительных заболеваниях

К хроническим воспалительным заболеваниям, в лечении которых применяют куркумин, относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия, церебральный паралич, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ревматоидный артрит (РА), сахарный диабет (СД), депрессия и др. (Surh Y.S., Packer L., 2005; Aggarwal V.B. et al. (Eds.), 2011).

#### Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера является протениопатией — заболеванием, связанным с накоплением в тканях мозга аномальных свернутых белков — β-амилоида и тау-протеина (Hashimoto M. et al., 2003). Бляшки образуются из малых пептидов длиной в 39–44 аминокислот, именуемых β-амилоидом (amyloid β — Aβ). Aβ является фрагментом более крупного белка-предшественника (amyloid precursor protein — APP). Этот трансмембранный белок играет важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждений (Priller C. et al., 2006). При болезни Альцгеймера по неизвестным пока причинам APP подвергается протеолизу — разделяется на пептиды под воздействием ферментов. Aβ-нити, образованные одним из пептидов, слипаются в межклеточном пространстве в плотные образования, известные как сенильные бляшки.

Болезнь Альцгеймера относят также к таупатиям — заболеваниям, связанным с ненормальной агрегацией тау-протеина. Наряду с несколькими другими белками фосфорилированный тау-протеин поддерживает стабилизацию микротрубочек в цитоплазме нейронов. При болезни Альцгеймера тау-протеин подвергается избыточному фосфорилированию, из-за чего нити белка начинают связываться друг с другом, слипаются в нейрофибриллярные клубочки и разрушают транспортную систему нейрона (Hernández F., Avila J., 2007).

Патогенез болезни Альцгеймера как нейродегенеративного заболевания включает три основных процесса: окислительный стресс, воспалительный ответ и накопление Aβ-нитей. Ингибирование процессов накопления Aβ-нитей и дестабилизация формирования Aβ в центральной нервной системе (ЦНС) является главной мишенью-зависимой терапевтической стратегией в лечении болезни Альцгеймера. Aβ может довольно активно генерировать *in vitro* активные формы кислорода (reactive oxygen species — ROS) в присутствии металлов (меди, железа) переменной валентности. Оксидизация Aβ способствует образованию устойчивых дитиозиновок димеров в результате влияния свободных радикалов на тирозиновые остатки. Это приводит к образованию олигомерной структуры Aβ-белка в ЦНС (Huang X. et al., 2004; Smith D.G. et al., 2007).

Известен целый ряд механизмов действия куркумина при болезни Альцгеймера. Так, D.S. Kim и соавторы (2001) выявили свойства куркумина и его аналогов диметоксикуркумина (demethoxycurcumin — DMC) и бис-диметоксикуркумина (bisdemethoxycurcumin — BDMC) защищать клетки (линия PC12) животных с феохромоцитомой и нормальные эндотелициты почечных вен от ROS-индуцированного Aβ-окисления. Данные соединения отличались более эффективным действием по сравнению с антиоксидантом α-токоферолом.

Важно отметить, что вялотекущий воспалительный ответ у пациентов с болезнью Альцгеймера характеризовался повышением экспрессии воспалительных цитокинов и активацией микроглии. G.P. Lim и соавторы (2001) исследовали свойство куркумина оказывать влияние на нейродегенеративный процесс у APP-дефицитных мышей при выраженном развитии воспалительной реакции, окислительного стресса и бляшкообразования в ЦНС. При этом куркумин достоверно снижал уровень оксидизированных белков и высокое значение IL-1β в мозгу животных. Куркумин в низких дозах (по сравнению с высокими) более эффективно снижал образование Aβ-нитей в нерастворимых и растворимых фракциях β-амилоидного белка, а также на 43–50% — в сенильных бляшках, однако уровень APP во фракции мембран оставался неизменным. Околонейрональный микроглиоз (но не в соседних с бляшками участках мозга) также супрессировался куркумином (Lim G.P. et al., 2001).

Проведенный анализ возможностей куркумина в отношении его влияния на образование, удлинение и дестабилизацию Aβ-нитей *in vitro* показал, что он способствовал торможению образования и расширения, а также дестабилизации Aβ (Опо К. et al., 2004).

В работе F. Yang и соавторов (2005) подтверждены особенности действия куркумина, связанные с супрессией окислительных и воспалительных реакций, а также когнитивного (познавательного) дефицита. Авторы отметили куркумин-ассоциированное ингибирование агрегации и дезагрегации Aβ. При этом процесс торможения протекал более эффективно по сравнению с ибупрофеном и напроксеном. Куркумин также снижал Aβ-образование и проникал через гематоэнцефалический барьер при его внутривенном введении животным, а также редуцировал уровни амилоид- и бляшкообразования. В целом куркумин в низких дозах способствовал эффективной дезагрегации и предупреждал фибриллообразование и олигомеризацию Aβ.

Известно, что пациенты с болезнью Альцгеймера отличаются недостаточным фагоцитозом Aβ макрофагами и его клиренсом из сенильных бляшек. Куркумин индуцировал повышенный захват Aβ макрофагами у пациентов с болезнью Альцгеймера (Zhang L. et al., 2006). M. Fiala и соавторы (2007) показали усиление фагоцитоза Aβ куркумином, выявив при этом вовлечение в процесс эндосомальных и мезосомальных механизмов.

M. Garcia-Alloa и соавторы (2007) представили еще один механизм действия куркумина при болезни Альцгеймера. Оказалось, что куркумин способствовал разрушению сенильной бляшки и восстановлению альтерации нейритов у мышей с моделью болезни Альцгеймера. При этом, проникая через гематоэнцефалический барьер и в дальнейшем в сенильную бляшку, куркумин приводил к редукции ее роста благодаря выраженному дезагрегационному эффекту на фоне реверсии структурных изменений альтеративно измененных дендритов.

В 6-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Baum L. et al., 2008) 34 пациентам с болезнью Альцгеймера назначали куркумин в дозе 1–4 г/сут. По сравнению с группой плацебо-контроля, у больных, получавших куркумин с пищей, выявлено повышение Aβ в сыворотке крови на фоне возрастания уровня витамина E в плазме крови. По-видимому, куркумин способствовал дезагрегации Aβ-депозитов в мозгу, что способствовало повышению его уровня в периферической микроциркуляции. Авторы рекомендуют продлить программу рандомизации на более длительный срок наблюдения и с участием большего количества пациентов.

#### ССЗ

Во многих сообщениях отмечена важная роль воспаления в развитии большинства ССЗ (Hansson G.K. et al., 2006; Aggarwal V.B. et al. (Eds.), 2011). Среди них ате-

росклероз (АС) признан одним из первых заболеваний, патогенез которого включает такие ведущие звенья, как оксидативный стресс, воспалительный ответ и гиперлипидемию. АС прежде всего связан с окислительным повреждением, затрагивающим эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов, липопротеины и субклеточный мембранный слой. Окисление липопротеинов низкой плотности — важнейший фактор патогенеза АС (Mach F., 2005; Apse B.J., 2007). Активация NF-κB обуславливает активное функционирование провоспалительных цитокинов и приводит к повреждению кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии (Yeh C. et al., 2005). К тому же хроническое (трансмуральное) воспаление миокарда и протеолиз эластина являются двумя ключевыми звеньями развития абдоминальной аневризмы аорты (McCormic M. et al., 2007). И, наконец, С-реактивный белок, который также контролируется NF-κB, является маркером системного воспаления, а также хорошо известным медиатором многих ССЗ (Kawanami D. et al., 2006). Многочисленные свидетельства подтверждают участие куркумина в медиации этих событий благодаря ряду специфических механизмов.

Так, куркумин выполняет функцию защиты миокарда при ишемии/реперфузии (Manikandan P. et al., 2004; Yeh C.H. et al., 2005), а также защиты экспериментальных животных от брадикардии и снижения артериального давления в процессе ишемии миокарда. Куркумин профилактировал связанное с ишемией повышение содержания малонового альдегида и высвобождение лактатдегидрогеназы (Srivastava R. et al., 1985).

P. Manikandan и соавторы (2004) изучали протекторное действие куркумина в условиях изопrenalин-индуцированной ишемии миокарда у крыс, однократно получавших в рационе питания куркумин за 30 мин до и после ишемии. Такая нагрузка куркумином приводила к повышению сниженных уровней активности ксантиноксидазы, супероксид анионов, липоперекисей миелопероксидазы, уровня супероксиддисмутазы (superoxide dismutase — SOD), каталазы (catalase — CAT), глутатионпероксидазы (glutathione (GSH)-peroxidase), а также глутатион-S-трансферазы (GSH-S-transferase).

При ишемии/реперфузии выявлено повышение регуляции провоспалительных генов и включение в этот процесс NF-κB. Инактивация NF-κB способствовала снижению ишемического повреждения миокарда с кардиоплегией в процессе шунтирования коронарных сосудов, а также снижению активности матриксной металлопротеиназы (matrix metalloproteinase — MMP) и предупреждению дисфункции миокарда у экспериментальных животных (Yeh C.H. et al., 2005). Повышенная экспрессия матричной РНК (messenger RNA — mRNA), IL-6, MCP-1 и TNF-α, содержание тропонина в постреперфузионной плазме крови достоверно снижались в группе животных с куркумином. Уровень активации MMP-2 и -9 в миокарде также досто-

верно редуцировался по сравнению с контролем. Торможение активации NF-κB куркумином приводило к супрессии повышенной регуляции миокардиальных провоспалительных генов и активировало MMP в процессе коронарного шунтирования на фоне снижения дисфункции миокарда при обширном ишемическом/реперфузионном повреждении (Yeh C.H. et al., 2005). Авторы отметили куркумин-ассоциированное снижение уровня IL-8, IL-10, TNF-α в плазме крови (на фоне снижения сердечного тропонина I и выраженности апоптоза кардиомиоцитов).

C. Nirmala и R. Puvanakrishnan (1996) представили свидетельства профилактирования куркумином развития изопроterenол-индуцированного инфаркта миокарда у крыс. Гистопатологические исследования инфарктированных сердец экспериментальных животных после воздействия куркумина выявили уменьшение выраженности некроза, снижение острой адриомидин-индуцированной токсичности в миокарде (Venkatesan N., 1998).

Исследования, выполненные на основе применения куркумина, свидетельствовали о его выраженных кардиопротекторных свойствах благодаря ингибированию процесса липопероксидации субклеточных мембран (Quiles J.L. et al., 1998). В других работах показано, что у животных, находящихся на комбинированной (холестериново-куркуминовой) диете, тормозилось окисление липопротеинов низкой плотности и регистрировался гипохолестеринемический эффект (Ramirez-Tortosa M.C. et al., 1999). Важно отметить, что животные, вскормленные куркумином (в дозе 1,6 мг/кг массы тела в сутки), отличались снижением уровня холестерина, фосфолипидов и триглицеридов по сравнению с таковыми, лечеными куркумином в высоких дозах (до 3,2 мг/кг массы тела в сутки).

Оценка низкодозового воздействия куркумина на аортальный АС осуществлена у нокаутных по apoE/LDLR мышей (Low Density Lipoprotein Receptor — рецептор липопротеина низкой плотности) (Olshanecki R. et al., 2005). Мыши содержались на специальной холестериневой диете (21% жира, 0,15% холестерина; без добавок холевой кислоты). Очищенный куркумин (степень очистки 98%) входил в рацион каждого животного на протяжении 4 мес ежедневно в дозе 0,05 мг/сут. Данная модель позволила выявить куркуминзависимое ингибирование атерогенеза без влияния на концентрацию триглицеридов и холестерина в крови или на массу тела животных.

Роль куркумина в регуляции миграции, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и синтезе коллагена подтверждена в работе X. Yang и соавторов (2006). Авторы выявили ингибирующий эффект куркумина на PDGF-стимулированную (Platelet Derived Growth Factor — тромбоцитарный фактор роста) миграцию, пролиферацию и коллагенообразование в культуре ГМК и образование неointимы у крыс в результате повреждения A. carotis. Отмечено блокирующее влияние куркумина на PDGF-

индуцированную реорганизацию актинового цитоскелета ГМК.

G. Ramaswami и соавторы (2004) выявили блокирующее действие куркумина на гомоцистеин — индуктор эндотелиальной дисфункции коронарных артерий у свиньи, а также эндотелийзависимую вазорелаксацию, экспрессию синтетазы оксида азота (nitric oxide synthase — NOS) и эффекты гомоцистеина на продукцию супероксид аниона.

Куркумин оказывает существенное влияние на процесс гипертрофии миокарда (Li H.L. et al., 2008; Morimoto T. et al., 2008). Выявленные особенности действия куркумина связаны с ингибированием активности гистоновой ацетилтрансферазы (histone acetyltransferase — HAT), имеющей другое обозначение (p300) и играющей критическую роль в прогрессировании гипертрофии миокарда и развитии хронической сердечной недостаточности (XCH). H.L. Li и соавторы (2008) выявили, что фенилэфрин (phenylephrine — PE), блокируемый куркумином, индуцировал миокардиальную гипертрофию *in vitro*.

Куркумин также способствовал предупреждению и реверсированию развития гипертрофии миокарда у мышей, индуцированной инфузией PE и замедляемой в процессе ацетилирования гистонов, а также в результате GATA-4-зависимого ацетилирования и ДНК-связывающего взаимодействия через блокирование p300-HAT-зависимой активности. Подобные данные получены T. Morimoto и соавторами (2008), которые представили убедительные результаты того, что куркумин ингибирует гипертрофия-индуцирующий процесс ацетилирования и ДНК-связывающую способность GATA-4, а также гипертрофиязависимого фактора транскрипции в крысиных кардиомиоцитах.

В целом куркумин осуществляет защиту миокарда от развития гипертрофического процесса, реакций воспаления и фиброза благодаря супрессии активности p300-HAT и ограничению функционирования внутриклеточных каскадов (GATA-4, NF-κB) сигнальной трансдукции. Торможение активности p300-HAT нетоксическим нутриентом куркумином позволяет надеяться на развитие в будущем новых целевых стратегий нутриентопротектики XCH в кардиологической клинике.

#### Воспалительные заболевания суставов

Известно более 100 заболеваний суставов воспалительного происхождения, однако 3 из них являются наиболее распространенными: подагра, остеоартрит (ОА) и РА.

Подагру объясняют наличием воспалительных триггеризирующих кристаллов мочевой кислоты в суставных тканях, а лечение осуществляют нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), введением колхицина и глюкокортикоидов (Li E.K., 2004; Liote F., Ea H.K., 2007). Все эти препараты, отличающиеся удовлетворительной эффективностью в купировании острых воспалительных реакций при подагре, имеют выраженное побочное действие.

ОА, второе по распространенности заболевание суставов, связанное с воспалением хрящевой ткани, — протекает на фоне генетической, метаболической и биохимической дисрегуляции, а также биомеханической дисфункции и обычно лечится анальгетиками (парацетамол, опиоиды), НПВП с проведением внутрисуставной терапии (глюкокортикоиды, гиалуронаны).

РА — хроническое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся гиперплазией синовиальных фибробластов, частично апоптирующих, на фоне двустороннего (симметричного) их набухания. Хотя точные причины развития заболевания не установлены, считается, что образ жизни при этом играет существенную роль. РА чаще отмечается у женщин, что подтверждает роль гормонов в этиологии данного заболевания. В патогенезе артрита хорошо известно значение провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6) и хемокинов наряду с воспалительными ферментами (COX-2, 5-LOX, MMP-9) и молекулами адгезии. При этом практически все медиаторы воспаления регулируются благодаря активации ядерного фактора транскрипции NF-κB.

С целью контроля болевых состояний и припухлости суставов, а также прогрессирования РА, минимизации проявлений беспомощности пациентов и улучшения качества их жизни, наряду со стандартной программой лечения (анальгетики, НПВП, глюкокортикоиды) применяют другие фармакологические и радиологические средства (метотрексат, сульфасалазин, лефлуноמיד, гидроксихлорохин), а также новые подходы — анти-TNF-α-терапия (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), анти-CD20-терапия (ритуксимаб) и абатацепт (Smolen J., Aletaha D., 2008). Как отмечают авторы, применение практически всех этих соединений связано с развитием побочных эффектов и высокой стоимостью лечения. Поэтому предлагаются новые подходы на основе использования продуктов природного происхождения (Nak A.E., Choi H.K., 2008; Sale J.E. et al., 2008; Choi H.K., 2010).

В ряде сообщений отмечен выраженный терапевтический потенциал куркумина в лечении артритов. В. Joe и соавторы (1997) выявили способность куркумина снижать уровень гликопротеина (с молекулярной массой 72 кДа) в сыворотке крови у мышей после добавления специи в их рацион питания. Куркумин снижал уровень гликопротеина на 73% на фоне торможения воспалительного ответа у животных (Joe V. et al., 1997).

MMP при РА обуславливают деградацию белков хрящевой ткани. S. Opedaga и соавторы (2000) наблюдали куркуминзависимую сверхрегуляцию MMP-1 и -3 mRNA в культуре синовиальных фибробластов, взятых у больных РА. Авторы показали, что mRNA-зависимая сверхрегуляция MMP ингибировалась куркумином.

Влияние куркумина на иммунораспалительный ответ при адьювантассоциированном хроническом воспалении у крыс ис-

следовано в работе M. Banerjee и соавторов (2003). Содержание медиаторов воспаления изучалось на 21-е и 25-е сутки после инъекции адьюванта. Уровень С-реактивного белка повышался до 200% к 21-му дню наблюдения и редуцировался до 50% к 25-м суткам. Куркумин отличался способностью редуцировать повышенный уровень медиатора системного воспаления на обоих сроках наблюдения. Снижение гаптоглобина до 42% выявлено к 21-му дню наблюдения, однако на 25-е сутки его уровень был существенно (в 5 раз) выше. Куркумин способствовал снижению гаптоглобина к 35-му дню наблюдения. Отмечаемое трехкратное повышение уровней TNF-α (21-е сутки) и их незначительная редукция до 88% (35-е сутки) модулировались ибупрофеном. Ибупрофен тормозил развитие иммунораспалительного ответа к 21-м суткам и повышал редукцию уровня TNF-α (35-е сутки). Выявленное двукратное (21-е сутки) и десятикратное (35-е сутки) повышение IL-1β было достоверно редуцировано куркумином (Banerjee M. et al., 2003).

В исследовании A. Liacini и соавторов (2003) установлена супрессия куркумином TNF-α-индуцированной экспрессии MMP-13 в развивающихся хондроцитах, которая редуцировалась на модели артрита у мышей.

Известно, что длительное применение ингибиторов COX-2 в лечении ОА лимитировано из-за развития признаков кардиоваскулярной токсичности (Keap W.F., Vuchapap W.W., 2005). Куркумин усиливал рост ингибирующий и проапоптотический эффект целекоксиба при синовиальном ОА (Lev-Ari S. et al., 2006). Синовиальные клетки получены из синовиальной ткани после хирургических вмешательств на коленных суставах. Эффект синергизма в торможении клеточного роста достигнут после их обработки целекоксибом и куркумином. Как отмечают авторы, ингибирующий эффект комбинированного воздействия обусловлен повышенной индукцией апоптоза и медируется механизмом торможения процесса активации COX-2, что позволяет предположить его более активное применение в клинической ревматологии.

Эффективность куркумина выявлена *in vivo* на этапе лечения и профилактики развития стрептококкассоциированного артрита у мышей (Funk J.L. et al., 2006). Антиартритическое действие экстракта куркумина выявлено на этапе предупреждения развития экспериментального артрита у крыс. Подобные результаты *in vivo* достигнуты и другими исследователями (Jackson J.K. et al., 2006).

C. Park и соавторы (2007) сообщили, что куркумин индуцирует развитие апоптоза и продукцию синовиальными фибробластами PGE<sub>2</sub> [prostaglandin E<sub>2</sub> — простагландин E<sub>2</sub>] у больных РА. Куркумин инициирует снижение регуляции антиапоптотического белка Bcl-2 (apoptosis regulator Bcl-2) и X-белка-ингибитора апоптоза (X-linked inhibitor of apoptosis protein — XIAP) одновременно с повышением экспрессии проапоптотического белка Вах.

Индуцируемый куркумином апоптоз зависит от протеолитической активации каспазы-3 и -9, а также связан с сопутствующей деградацией поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (poly(ADP-ribose) polymerase — PARP). Рассматриваемая пряность снижает уровень экспрессии COX-2, mRNA и белка в отсутствие изменений со стороны уровня COX-1, который коррелировал с торможением синтеза PGE<sub>2</sub>. Необходимо отметить, что в пилотном клиническом исследовании (Park C. et al., 2007) выявлена куркуминзависимая (1200 мг/сут) высокая антиревматическая эффективность у больных ОА (Deodhar S.D. et al., 1980).

#### СД

СД проявляется гипергликемическими нарушениями, затрагивающими мозг, почки, сердце, печень и другие органы. Иммунораспалительный ответ имеет существенное значение в патогенезе заболевания. Роль воспалительных цитокинов и факторов транскрипции (NF-κB, Nrf2 (nuclear related factor), PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)), а также многих ферментов довольно значительна в развитии данного процесса. Выявлены взаимосвязи между TNF, NF-κB активацией и инсулинорезистентностью (Moller D.E., Berger J.P., 2003). Отмечена супрессия куркумином уровня глюкозы, куркуминзависимое повышение антиоксидантного статуса β-клеток поджелудочной железы и повышение активности PPAR-γ (Nishiyama T. et al., 2005).

О том, что куркумин отличается свойством модулировать уровень глюкозы в крови у пациентов с СД было известно более 35 лет назад (Srinivasan M., 1972). В дальнейшем (Babu P.S., Srinivasan K., 1995) отметили, что диетазависимое вскармливание животных (крыс) куркумином восстанавливало их метаболический статус. Куркумин индуцировал гипогликемию у крыс со стрептозотоцин (streptozotocin/STZ)-индуцированным СД (Mahesh T. et al., 2004). По мнению авторов, механизм действия куркумина включает гипохлестеринемический, антиоксидантный эффекты, а также обусловлен его ролью в качестве сквенджерера свободных радикалов.

Куркумин проявлял гиполипидемическую активность у крыс с STZ-индуцированным СД (Babu P.S., Srinivasan K., 1997), достоверно снижая уровень триглицеридов и фосфолипидов. Оказалось, что под влиянием куркумина у диабетических животных существенно повышалась активность печеночной холестерин-7α-гидролазы.

Выявлена особенность куркумина модулировать липидный профиль у животных с STZ-никотинамид-индуцированным диабетом (Pari L., Murugan P., 2007). Пряность достоверно редуцировала уровень глюкозы в крови и повышала содержание инсулина в плазме крови, а также редуцировала содержание холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот, фосфолипидов и снижала активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (hydroxymethylglutaryl (HMG)

CoA reductase). Отмечено куркумин-индуцированное повышение липопротеинов высокой плотности у диабетических животных (Murugan P., Pari L., 2006).

Торможение куркумином диабетических и воспалительных процессов показано G. Varguez и соавторами (2007) на модели ожирения у мышей на фоне инсулинорезистентности. Куркумин замедлял развитие СД у лептин-дефицитных мышей (линия Ob/Ob/C57Bl/6J), содержащихся на высокожировой диете, на фоне снижения инсулинорезистентности и повышения содержания гликозилированного гемоглобина A1c. Воздействие куркумином редуцировало инфильтрацию макрофагами белой жировой ткани, повышало продукцию адипонектина, а также снижало активность NF- $\kappa$ B в печени, гепатомегалию и содержание маркеров воспаления печеночной ткани (Weisberg S.P. et al., 2008).

Как куркумин, так и его метаболит тетрагидрокуркумин, понижал уровень глюкозы в крови, повышал уровень инсулина в плазме крови и модулировал уровень ключевых ферментов печеночной ткани у STZ-индуцированных диабетических крыс благодаря модуляции влияний окислительного стресса, а также редукции процесса перекисления липидов (Murugan P., Pari L., 2006).

Куркумин оказывал прямое стимулирующее влияние на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, обеспечивая развитие гипогликемического эффекта (Best L. et al., 2007). Также установлена индукция куркумином электрической активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы как результат активации процесса открытия объем-регулирующих анионных  $\text{Cl}^-$ -каналов. Это сопровождалось деполяризацией клеточной мембраны, генерацией активности электрогенеза и усилением высвобождения инсулина (Best L. et al., 2007). Выявленный эффект снижения куркумином объема  $\beta$ -клеток, вероятно, происходит благодаря снижению содержания ионов  $\text{Cl}^-$  и клиренса воды после активации анионных  $\text{Cl}^-$ -каналов (Best L. et al., 2007). К тому же куркумин инициировал экспрессию фермента гем-оксигеназы-1, отличающегося цитопротекторным влиянием на мышинные  $\beta$ -клетки (Pugazhenthil S. et al., 2007) благодаря активации NFE2-зависимого фактора. В другом сообщении показано, что при добавлении гем-оксигеназы-1 воздействие куркумином стимулировало восстановление островкового аппарата поджелудочной железы с помощью белков теплового шока-70 в процессе криозащиты (Kanitkar M., Bhopde R.R., 2008).

Гибель клеток островкового аппарата поджелудочной железы связана с дефицитом продукции ими инсулина при СД. Стратегии по предупреждению клеточной гибели имеют профилактическую направленность в контроле гипергликемии. Генерация окислительных стресс-молекул при использовании STZ-модели у животных является специфической для  $\beta$ -клеток и обусловлена токсинзависимыми реакциями клеточной гибели островкового аппарата. Роль куркумина в STZ-индуцирован-

ном повреждении клеток островкового аппарата исследована *in vitro* (Meghana K. et al., 2007). Использование данной пряности замедляло генерацию свободных радикалов в островковой ткани и тормозило апоптоз, что свидетельствует о том, что куркумин участвует в защите клеток островков против STZ-индуцированного окислительного стресса, выполняя функции сквенджер (scavenger) — «уборщика» — свободных радикалов.

Участвая в медиации гипогликемических эффектов, куркумин способствовал супрессии повышенного уровня глюкозы в крови у мышей (линия KK-A $\text{Y}$ ) с СД 2-го типа, инициируя PPAR- $\gamma$ -лиганд-связанную активность (Nishiyama T. et al., 2005). Усиление окислительного стресса и гипергликемии сопровождалось ускоренной аккумуляцией конечных продуктов гликирования и образованием поперечных связей коллагена при СД. Введение куркумина препятствовало развитию AGE-индуцированных реакций при СД (Sajithlal G.B. et al., 1998).

Болевой синдром при диабетической нейропатии признан одним из наиболее трудных в лечебном плане. Куркумин снижал индуцированную теплом гипералгезию у диабетических мышей на модели нейропатии (Sharma S. et al., 2006a). Использование пряности способствовало дозозависимому ингибированию высвобождения TNF- $\alpha$  и NO. Достигнутую антиноцицептивную активность куркумина авторы обосновали его тормозным эффектом в условиях высвобождения NO и TNF- $\alpha$  и подчеркивали потенциальную эффективность куркумина в лечении пациентов с болевым синдромом при диабетической нейропатии (Sharma S. et al., 2007).

Применение куркумина предотвращало развитие диабетассоциированного снижения антиоксидантных свойств продукта окисления ДНК 8-гидроксидеоксигуанозина (8-hydroxydeoxyguanosine — 8-OHdG) и нитротирозина (Kowluru R.A., Kanwar M., 2007). Отмечено эффективное ингибирование куркумином диабет-индуцированной элевации уровня IL-1 $\beta$ , VEGF и NF- $\kappa$ B и предупреждение развития STZ-индуцированной диабетической катаракты у животных с заблокированными процессами гипергликемия-индуцированной агрегации и солюбилизацией белков хрусталика (Suryanarayana P. et al., 2007). S. Sharma и соавторы (2006b) представили убедительные свидетельства куркумин-зависимого улучшения функциональной активности маркерных белков печеночной и почечной тканей у мышей с СД 2-го типа.

K. Tikoo и соавторы (2008) выявили изменения в модификации гистоновой фракции после воздействия куркумином, что предупреждало развитие СД 1-го типа. На уровне ядра клетки куркумин профилактировал снижение дефосфорилирования и повышение ацетилирования ядерных P3-белков, обеспечивая защиту от развития диабетической нефропатии на фоне изменения посттрансляционной модификации гистонов H3. Диабетическая карди-

омиопатия структурно характеризуется развитием гипертрофической кардиомиопатии, которая финиширует развитием ХСН. Коактиватор транскрипции р300 и его взаимодействие с энхансерным фактором 2 миоцитов (myocyte enhancer factor-2 — MEF2) играют важную роль в диабет-индуцированной гипертрофии миокарда диабетического типа. Прием куркумина блокировал развитие р300 транскрипт, что предупреждало развитие гипертрофии миокарда при СД (Feng B. et al., 2008). Авторы считают возможным предложить новый глюкозо-индуцированный эпигенетический механизм регуляции экспрессии генов и гипертрофии кардиомиоцитов при СД.

Появляются первые эпидемиологические результаты, свидетельствующие о возможности диабетассоциированного включения факторов предрасположенности нейрорпсихических нарушений, в частности таких как инсульт, диабетическая энцефалопатия, депрессия, тревожность и др. В исследовании A. Kuhad, K. Chopra (2007) установлено, что длительный прием куркумина достоверно нормализовал познавательный дефицит, холинэргическую функцию, окислительный стресс и уровни TNF в сыворотке крови у диабетических животных. По мнению авторов, куркумин может быть использован в качестве нутриента для адьювантной терапии как антигипергликемическое средство на этапах предупреждения и лечения диабетической энцефалопатии. При этом эффективность куркумина связывают с торможением окислительного стресса и перекисления липидов в мозговой ткани.

#### Онкологические заболевания

Имеется значительное количество сообщений, посвященных противоопухолевой эффективности куркумина. Результаты многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что куркумин тормозит рост опухолевых клеток разных органов — крови, мозга, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, кожи и др. (Kuppusamakara A.B. et al., 2008).

Многие завершённые многоцентровые клинические исследования, проведенные в рамках доказательной медицины, свидетельствуют о многообещающих перспективах клинического использования куркумина при семейном аденоматозном полипозе (Cruz-Correa M. et al., 2006), раке поджелудочной железы (Dhillon N. et al., 2008; Stan S.D. et al., 2010), миеломной болезни (Hatcher H. et al., 2008; Shehzad A. et al., 2010), раке толстой кишки (Olejnik A. et al., 2010).

#### Выводы

Таким образом, рассматривая иммуновоспалительный ответ как важнейшее звено патогенеза многих хронических (неинфекционных) заболеваний, следует отметить, что назрела необходимость в осуществлении фундаментальных исследований в области инфламмо-фармакологических проблем нутриентопротектики иммуновоспалительного ответа. Поскольку куркумин

является универсальным ингибитором многих провоспалительных каскадов сигнальной трансдукции в клетке, он может найти широкое применение в профилактике и лечении многих хронических заболеваний человека. Будущие многоцентровые исследования с модифицированным дизайном могут позволить выявить особенности клинического потенциала куркумина в качестве натурального антифлогенного средства.

## Литература

**Залеский В.Н., Гавриленко Т.И. (ред.)** (2008) Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриенто-профилактика и терапия. ВІПОЛ, Киев, 592 с.

**Aggarwal B.B.** (2003) Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.*, 3(9): 745–756.

**Aggarwal B.B., Krishnan S., Guha S. (Eds.)** (2011) Inflammation, Life Style and Chronic Diseases: The Silent Link (Oxidative Stress and Disease). CRC Press, 480 p.

**Aggarwal B.B., Sethi G., Baladandayuthapani V. et al.** (2007) Targeting cell signaling pathways for drug discovery: an old lock needs a new key. *J. Cell Biochem.*, 102(3): 580–592.

**Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K. et al.** (2006) Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem. Pharmacol.*, 72(11): 1605–1621.

**Aggarwal B.B., Vijayalekshmi R.V., Sung B.** (2009) Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin. Cancer Res.*, 15(2): 425–430.

**Aggarwal S., Ichikawa H., Takada Y. et al.** (2006) Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of IkkappaAlpha kinase and Akt activation. *Mol. Pharmacol.*, 69(1): 195–206.

**Ansell B.J.** (2007) Targeting the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. *Am. J. Cardiol.*, 100(11A): 3–9.

**Aoki H., Takada Y., Kondo S. et al.** (2007) Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas *in vitro* and *in vivo* through induction of autophagy: role of Akt and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol. Pharmacol.*, 72(1): 29–39.

**Babu P.S., Srinivasan K.** (1995) Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Mol. Cell Biochem.*, 152(1): 13–21.

**Babu P.S., Srinivasan K.** (1997) Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Mol. Cell Biochem.*, 166(1–2): 169–175.

**Banerjee M., Tripathi L.M., Srivastava V. M. et al.** (2003) Modulation of inflammatory mediators by ibuprofen and curcumin treatment during chronic inflammation in rat. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 25(2): 213–224.

**Baum L., Lam C.W., Cheung S.K. et al.** (2008) Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 28(1): 110–113.

**Best L., Elliott A.C., Brown P.D.** (2007) Curcumin induces electrical activity in rat pancreatic beta-cells by activating the volume-regulated anion channel. *Biochem. Pharmacol.*, 73(11): 1768–1775.

**Bharti A.C., Donato N., Aggarwal B.B.** (2003) Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive and IL-6-inducible STAT3 phosphorylation in human multiple myeloma cells. *J. Immunol.*, 171(7): 3863–3871.

**Choi H.K.** (2010) A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 22(2): 165–172.

**Cruz-Correa M., Shoskes D.A., Sanchez P. et al.** (2006) Combination treatment with curcumin

and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4(8): 1035–1038.

**Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al.** (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9(1): 46–56.

**Deodhar S.D., Sethi R., Srimal R.C.** (1980) Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J. Med. Res.*, 71: 632–634.

**Dhillon N., Aggarwal B.B., Newman R.A.** (2008) Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.*, 14(14): 4491–4499.

**Feng B., Chen S., Chiu J. et al.** (2008) Regulation of cardiomyocyte hypertrophy in diabetes at the transcriptional level. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 294(6): E1119–E1126.

**Fiala M., Liu P.T., Espinosa-Jeffrey A. et al.** (2007) Innate immunity and transcription of MGAT-III and Toll-like receptors in Alzheimer's disease patients are improved by bisdemethoxycurcumin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 104(31): 12849–12854.

**Fu S., Kurzrock R.** (2010) Development of curcumin as an epigenetic agent. *Cancer*, 116(20): 4670–4676.

**Funk J.L., Oyarzo J.N., Frye J.B. et al.** (2006) Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. *J. Nat. Prod.*, 69(3): 351–355.

**Garcia-Alloza M., Borrelli L.A., Rozkaine A. et al.** (2007) Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J. Neurochem.*, 102(4): 1095–1104.

**Garodia P., Ichikawa H., Malani N. et al.** (2007) From ancient medicine to modern medicine: ayurvedic concepts of health and their role in inflammation and cancer. *J. Soc. Integr. Oncol.*, 5(1): 25–37.

**Hak A.E., Choi H.K.** (2008) Lifestyle and gout. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 20(2): 179–186.

**Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg-Nauclér C.** (2006) Inflammation and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol.*, 1: 297–329.

**Hashimoto M., Rockenstein E., Crews L., Masliah E.** (2003) Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuro-molecular Med.*, 4(1–2): 21–36.

**Hatcher H., Pinalar R., Cho J. et al.** (2008) Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol. Life Sci.*, 65(11): 1631–1652.

**Hernández F., Avila J.** (2007) Tauopathies. *Cell Mol. Life Sci.*, 64(17): 2219–2233.

**Hold G.L., El-Omar E.M.** (2008) Genetic aspects of inflammation and cancer. *Biochem. J.*, 410(2): 225–235.

**Hong J., Bose M., Ju J. et al.** (2004) Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*, 25(9): 1671–1679.

**Huang X., Moir R.D., Tanzi R.E. et al.** (2004) Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1012: 153–163.

**Jackson J.K., Higo T., Hunter W.L., Burt H.M.** (2006) The antioxidants curcumin and quercetin inhibit inflammatory processes associated with arthritis. *Inflamm. Res.*, 55(4): 168–175.

**Jagetia G.C., Aggarwal B.B.** (2007) «Spicing up» of the immune system by curcumin. *J. Clin. Immunol.*, 27(1): 19–35.

**Joe B., Rao U.J., Lokesh B.R.** (1997) Presence of an acidic glycoprotein in the serum of arthritic rats: modulation by capsaicin and curcumin. *Mol. Cell Biochem.*, 169(1–2): 125–134.

**Kamat A.M., Sethi G., Aggarwal B.B.** (2007) Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappaB and nuclear factor-kappaB-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 6(3): 1022–1030.

**Kanitkar M., Bhonde R.R.** (2008) Curcumin treatment enhances islet recovery by induction of heat shock response proteins, Hsp70 and heme oxygenase-1, during cryopreservation. *Life Sci.*, 82(3–4): 182–189.

**Karin M., Greten F.R.** (2005) NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat. Rev. Immunol.*, 5(10): 749–759.

**Kawanami D., Maemura K., Takeda N. et al.** (2006) C-reactive protein induces VCAM-1 gene expression through NF-kappaB activation in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 185(1): 39–46.

**Kean W.F., Buchanan W.W.** (2005) The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*, 13(4): 343–370.

**Khanna D., Sethi G., Ahn K.S. et al.** (2007) Natural products as a gold mine for arthritis treatment. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 7(3): 344–351.

**Kim D.S., Park S.Y., Kim J.K.** (2001) Curcuminoids from *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from betaA (1–42) insult. *Neurosci. Lett.*, 303(1): 57–61.

**Kowluru R.A., Khanwar M.** (2007) Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 4: 8.

**Kuhad A., Chopra K.** (2007) Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences. *Eur. J. Pharmacol.*, 576(1–3): 34–42.

**Kumar A., Takada Y., Boriek A.M., Aggarwal B.B.** (2004) Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *J. Mol. Med.*, 82(7): 434–448.

**Kunnumakara A.B., Anand P., Aggarwal B.B.** (2008) Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett.*, 269(2): 199–225.

**Kunnumakara A.B., Guha S., Krishnan S. et al.** (2007) Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products. *Cancer Res.*, 67(8): 3853–3861.

**Lev-Ari S., Strier L., Kazanov D. et al.** (2006) Curcumin synergistically potentiates the growth-inhibitory and pro-apoptotic effects of celecoxib in osteoarthritis synovial adherent cells. *Rheumatology (Oxford)*, 45(2): 171–177.

**Li E.K.** (2004) Gout: a review of its aetiology and treatment. *Hong Kong Med. J.*, 10(4): 261–270.

**Li H.L., Liu C., de Couto G. et al.** (2008) Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J. Clin. Invest.*, 118(3): 879–893.

**Liacini A., Sylvester J., Li W.Q. et al.** (2003) Induction of matrix metalloproteinase-13 gene expression by TNF-alpha is mediated by MAP kinases, AP-1, and NF-kappaB transcription factors in articular chondrocytes. *Exp. Cell Res.*, 288(1): 208–217.

**Libby P.** (2007) Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr. Rev.*, 65(12 Pt 2): 140–146.

**Lim G.P., Chu T., Yang F. et al.** (2001) The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J. Neurosci.*, 21(21): 8370–8377.

**Lioté F., Ea H.K.** (2007) Recent developments in crystal-induced inflammation pathogenesis and management. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 9(3): 243–250.

**Lundberg A.M., Hansson G.K.** (2010) Innate immune signals in atherosclerosis. *Clin. Immunol.*, 134(1): 5–24.

**Mach F.** (2005) Inflammation is a crucial feature of atherosclerosis and a potential target to reduce cardiovascular events. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 170: 697–722.

**Mahesh T., Sri Balasubashini M.M., Me-non V.P.** (2004) Photo-irradiated curcumin supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats: effect on lipid peroxidation. *Therapie*, 59(6): 639–644.

**Manikandan P., Sumitra M., Aishwarya S. et al.** (2004) Curcumin modulates free radical

quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 36(10): 1967–1980.

**McCormick M.L., Gavrilu D., Weintraub N.L.** (2007) Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27(3): 461–469.

**Meghana K., Sanjeev G., Ramesh B.** (2007) Curcumin prevents streptozotocin-induced islet damage by scavenging free radicals: a prophylactic and protective role. *Eur. J. Pharmacol.*, 577(1–3): 183–191.

**Moller D.E., Berger J.P.** (2003) Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 27(3): 17–21.

**Morimoto T., Sunagawa Y., Kawamura T. et al.** (2008) The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J. Clin. Invest.*, 118(3): 868–878.

**Murugan P., Pari L.** (2006) Effect of tetrahydrocurcumin on lipid peroxidation and lipids in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 99(2): 122–127.

**Nirmala C., Puvanakrishnan R.** (1996) Effect of curcumin on certain lysosomal hydrolases in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Biochem. Pharmacol.*, 51(1): 47–51.

**Nishiyama T., Mae T., Kishida H. et al.** (2005) Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J. Agric. Food Chem.*, 53(4): 959–963.

**Olejnik A., Tomczyk J., Kowalska K., Grajek W.** (2010) The role of natural dietary compounds in colorectal cancer chemoprevention. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 64: 175–187.

**Olszanek R., Jawien J., Gajda M. et al.** (2005) Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J. Physiol. Pharmacol.*, 56(4): 627–635.

**Ono K., Hasegawa K., Naiki H., Yamada M.** (2004) Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils *in vitro*. *J. Neurosci. Res.*, 75(6): 742–750.

**Onodera S., Kaneda K., Mizue Y. et al.** (2000) Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J. Biol. Chem.*, 275(1): 444–450.

**Packard R.R., Libby P.** (2008) Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.*, 54(1): 24–38.

**Pari L., Murugan P.** (2007) Influence of tetrahydrocurcumin on tail tendon collagen contents and its properties in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 21(6): 665–671.

**Park C., Moon D.O., Choi I.W. et al.** (2007) Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin (E2) production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.*, 20(3): 365–372.

**Priller C., Bauer T., Mitteregger G. et al.** (2006) Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J. Neurosci.*, 26(27): 7212–7221.

**Pugazhenthil S., Akhova L., Selvaraj G. et al.** (2007) Regulation of heme oxygenase-1 expression by demethoxy curcuminoids through Nrf2 by a PI3-kinase/Akt-mediated pathway in mouse beta-cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 293(3): 645–655.

**Quiles J.L., Aguilera C., Mesa M.D. et al.** (1998) An ethanolic-aqueous extract of *Curcuma longa* decreases the susceptibility of liver microsomes and mitochondria to lipid peroxidation in atherosclerotic rabbits. *Biofactors*, 8(1–2): 51–57.

**Ramaswami G., Chai H., Yao Q. et al.** (2004) Curcumin blocks homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J. Vasc. Surg.*, 40(6): 1216–1222.

**Ramirez-Tortosa M.C., Mesa M.D., Aguilera M.C. et al.** (1999) Oral administration of a

turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 147(2): 371–378.

**Robinson L.E., Buchholz A.C., Mazurak V.C.** (2007) Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 32(6): 1008–1024.

**Sajithal G.B., Chithra P., Chandrakasan G.** (1998) Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem. Pharmacol.*, 56(12): 1607–1614.

**Sale J.E., Gignac M., Hawker G.** (2008) The relationship between disease symptoms, life events, coping and treatment, and depression among older adults with osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 35(2): 335–342.

**Selmi C., Montano N., Furlan R. et al.** (2007) Inflammation and oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome. *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 232(11): 1409–1413.

**Sethi G., Sung B., Aggarwal B.B.** (2008) Nuclear factor-kappaB activation: from bench to bedside. *Exp. Biol. Med.*, 233(1): 21–31.

**Shakibaei M., Schulze-Tanzil G., John T., Mobasher A.** (2005) Curcumin protects human chondrocytes from IL-1beta-induced inhibition of collagen type II and beta1-integrin expression and activation of caspase-3: an immunomorphological study. *Ann. Anat.*, 187(5–6): 487–497.

**Sharma S., Chopra K., Kulkarni S.K.** (2007) Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phytother. Res.*, 21(3): 278–283.

**Sharma S., Kulkarni S.K., Agrewala J.N., Chopra K.** (2006a) Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 536(3): 256–261.

**Sharma S., Kulkarni S.K., Chopra K.** (2006b) Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic neuropathy in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 33(10): 940–945.

**Shehzad A., Wahid F., Lee Y.S.** (2010) Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 343(9): 489–499.

**Shishodia S., Amin H.M., Lai R., Aggarwal B.B.** (2005) Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem. Pharmacol.*, 70(5): 700–713.

**Skommer J., Wlodkowic D., Pelkonen J.** (2007) Gene-expression profiling during curcumin-induced apoptosis reveals downregulation of CXCR4. *Exp. Hematol.*, 35(1): 84–95.

**Smith D.G., Cappai R., Barnham K.J.** (2007) The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1768(8): 1976–1990.

**Smolen J., Aletaha D.** (2008) The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: a medical overview. *Eur. J. Health Econ.*, 8(2): 39–47.

**Srinivasan M.** (1972) Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian J. Med. Sci.*, 26(4): 269–270.

**Srivastava R., Dikshit M., Srimal R.C., Dhanwan B.N.** (1985) Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thromb. Res.*, 40(3): 413–417.

**Stan S.D., Singh S.V., Brand R.E.** (2010) Chemoprevention strategies for pancreatic cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 7(6): 347–356.

**Surh Y.J., Packer L.** (Eds.) (2005) *Oxidative Stress, Inflammation, and Health*. CRC Press, Boca Raton, 660 p.

**Suryanarayana P., Satyanarayana A., Balakrishna N. et al.** (2007) Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. *Med. Sci. Monit.*, 13(12): 286–292.

**Tikoo K., Meena R.L., Kabra D.G., Gaikwad A.B.** (2008) Change in post-translational modifications of histone H3, heat-shock protein-27 and MAP kinase p38 expression by curcumin in streptozotocin-induced type 1 diabetic nephropathy. *Br. J. Pharmacol.*, 153(6): 1225–1231.

**Vazquez G., Duval S., Jacobs D.R. Jr., Silventoinen K.** (2007) Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol. Rev.*, 29: 115–128.

**Venkatesan N.** (1998) Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 124(3): 425–427.

**Wang J.B., Qi L.L., Zheng S.D. et al.** (2009) Curcumin suppresses PPARdelta expression and related genes in HT-29 cells. *World J. Gastroenterol.*, 15(11): 1346–1352.

**Weisberg S.P., Leibel R., Tortoriello D.V.** (2008) Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*, 149(7): 3549–3558.

**Yang F., Lim G.P., Begum A.N. et al.** (2005) Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 280(7): 5892–5901.

**Yang X., Thomas D.P., Zhang X. et al.** (2006) Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26(1): 85–90.

**Yeh C.H., Chen T.P., Wu Y.C. et al.** (2005) Inhibition of NFkappaB activation with curcumin attenuates plasma inflammatory cytokines surge and cardiomyocyte apoptosis following cardiac ischemia/reperfusion. *J. Surg. Res.*, 125(1): 109–116.

**Zhang L., Fiala M., Cashman J. et al.** (2006) Curcuminoids enhance amyloid-beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis.*, 10(1): 1–7.

## Дисрегуляція імунозапальної відповіді — ключовий фактор розвитку хронічних (неінфекційних) захворювань людини. Терапевтичний потенціал куркуміну

**В.М. Залеський**

**Резюме.** Більше 100 років індійська пряність куркумін (один із компонентів кореня рослини *Curcuma Longa*) відома як проти-запальний засіб, що виявляє антиоксидантну активність, проте інтенсивність його досліджень різко зросла в останні два десятиліття. Виявлені властивості куркуміну регулювати активність різних факторів транскрипції, цитокинів, протейнінази, молекул адгезії, редокс-стану і ферментів, асоційованих з імунозапальною відповіддю. Процес запалення відіграє важливу роль у патогенезі багатьох хронічних (неінфекційних) захворювань, включаючи нейродегенеративні, серцево-судинні, метаболічні, аутоімунні, онкологічні та інші патологічні стани. У цьому аналітичному дослідженні розглянуто молекулярні механізми дії і терапевтичний потенціал куркуміну щодо лікування хронічних запальних захворювань і запобігання їм.

**Ключові слова:** імунозапальна відповідь, хронічні (неінфекційні) захворювання, куркумін, молекулярні механізми дії, терапевтичний потенціал.

## Dysregulation of immune-inflammatory response — the major factor of the chronic (noninfectious) diseases development. Therapeutic potential of curcumin

V.N. Zalesky

**Summary.** More than the century it has been known the anti-inflammatory and anti-oxidant activity of the Indian spice curcumin (the component of the *Curcuma Longa* root), but

it's extensive research was performed within last two decades. Properties of curcumin to regulate activity of numerous transcription factors, cytokines, protein kinases, adhesion molecules, redox-status and enzymes, associated with immune-inflammatory response, were discovered. The process of inflammation takes a major part in pathogenesis of most chronic (noninfectious) diseases, including neurodegenerative, cardiovascular, metabolic, autoimmune and neoplastic states. This analytical study represents molecular mechanisms and therapeutic potential of curcumin for prevention

and treatment of chronic inflammatory diseases.

**Key words:** immune-inflammatory response, chronic (noninfectious) diseases, curcumin, molecular mechanisms, therapeutic potential.

### Адрес для переписки:

Залеский Вячеслав Николаевич  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско»  
НАМН Украины

## Реферативна інформація

### Ситуація, що склалася в Україні із забезпеченням антиретровірусними препаратами

Володимир Жовтняк, голова Координаційної ради Всеукраїнської мережі людей, які живуть із ВІЛ/СНІДом (ЛЖВ), заявив 25 січня 2011 р. під час прес-конференції в УНІАН, що в Україні виникли серйозні проблеми із забезпеченням хворих на ВІЛ/СНІД антиретровірусними препаратами.

За його словами, понад 20 тис. ВІЛ-позитивних пацієнтів (із них 2 тис. діти) можуть померти внаслідок відсутності життєво важливого лікування.

«Вперше за всю історію лікування ВІЛ/СНІДу в Україні склалася загроза переривання антиретровірусної терапії у зв'язку з тим, що препарати не були вчасно поставлені Міністерством охорони здоров'я України у регіональні центри СНІДу», — сказав В. Жовтняк. Він підкреслив, що лікування хворих на ВІЛ/СНІД є життєво необхідним. «Його не можна переривати — якщо людина не прийме вчасно препарати, в її організмі може виникнути резистентність (стійкість до лікарських препаратів)», — додав експерт.

В. Жовтняк переконаний, що якщо зараз буде перервано лікування хворих на ВІЛ/СНІД, то всі зусилля України, спрямовані на протидію епідемії, скояться до рівня початку 1990-х років.

Голова Координаційної ради Всеукраїнської мережі ЛЖВ звернувся із закликом до прокуратури займатися не лише перевітками діяльності неурядових організацій у процесі протидії епідемії ВІЛ/СНІДу, а й захистом прав громадян і з'ясуванням причин, «чому сьогодні в нашій країні люди вмирають через брак життєво необхідних препаратів».

Водночас Міністерство охорони здоров'я України стверджує, що причин для занепокоєння немає. За станом на 24 січня 2011 р. забезпечується безперервна антиретровірусна терапія для всіх хворих на ВІЛ-інфекцію пацієнтів, які її отримують (18 328 пацієнтів за кошти державного бюджету, 2884 пацієнти — за кошти Глобального фонду). Жодного випадку переривання лікування не було.

Міністерство охорони здоров'я України виконало у 2010 р. Державну програму «Забезпечення медичних заходів по боротьбі з туберкульозом, профілактики та лікування СНІДу». Усі заплановані до закупівлі на 2011 р. за державні кошти антиретровірусні препарати закуплені згідно з укладеними договорами на загальну суму 142 821 тис. грн.

За даними ДП «Укрвакцина» за станом на 24 січня 2011 р. поставлено та розвезено в регіони у повному обсязі такі антиретровірусні препарати: Калетра (лопінавір + ритонавір, розчин), Норвір (ритонавір, табл. по 100 мг), Ісентресс (ралтегравір, табл. 400 мг), Алувіа (лопінавір + ритонавір, табл.), Зидолам-Здоров'я (зидовудин + ламівудин, табл. по 300 мг/150 мг), Нелфін-250 (нелфінавір, таблетки, вкриті оболонкою по 250 мг), Презиста (дарунавір, табл. по 400 мг/300 мг), Тенвір (тенофовір, табл. по 300 мг), Інтеленс (етравірин, табл. по 100 мг), Ефкур-Здоров'я та Естіва-600 Здоров'я (ефавіренз, таблетки, вкриті оболонкою, по 600 мг, по 30 або 60 таблеток у флаконі), Зіаген (абакавір, розчин для перорального застосування 20 мг/мл). Найближчим часом планується розвезення препарату Трувада.

Завершується проведення контролю якості таких препаратів: Абаамун (абакавір, табл. по 300 мг, № 30), Невівір (невірапін, табл. по 200 мг, № 60), Віростав (ставудин, капс. по 30 мг, № 60), Віролам (ламівудин, таблетки, вкриті оболонкою, по 150 мг), Невімум (невірапін, сусп. для перорального застосування 50 мг/5 мл, 100 мл), Лазід (зидовудин + ламівудин, табл. по 300 мг/150 мг).

До кінця січня 2011 р. очікується поставка таких антиретровірусних препаратів: Естіва 200-Здоров'я (ефавіренз, капс. по 200 мг), Віро-Z (зидовудин, табл. по 300 мг, № 60), Ефкур (ефавіренз, таблетки, вкриті оболонкою, по 600 мг) по додатковій закупівлі, Ламівір (ламівудин, розчин для перорального застосування, фл. 100 мл, 50 мг/5 мл), Зидовір (зидовудин, розчин для перорального застосування, 50 мг/5 мл, 100 мл, № 1), Тенвір (тенофовір, табл. по 300 мг, № 30), Абаамун (абакавір, табл. по 300 мг, № 30) по додатковій закупівлі.

Волинська, Дніпропетровська, Закарпатська, Хмельницька області у повному обсязі забезпечені антиретровірусними препаратами за рахунок запасу з 2010 р. та поставки на 2011 р.

В інших областях України є проблеми з окремими препаратами, які знаходяться на перевірці якості або на етапі поставки.

**Абакавір** відсутній у Вінницькій, Донецькій, Івано-Франківській, Львівській, Одеській, Полтавській, Сумській, Тернопільській, Харківській областях, містах Києві та Севастополі. Частина хворих (хворим видаються препарати для прийому на 3 міс, тому він не закінчився у всіх одночасно), що застосовували цей препарат, переводяться на Тенофорвір (препарат аналогічної групи).

**Ставудин** відсутній у АР Крим, Донецькій, Івано-Франківській, Київській, Луганській, Сумській, Чернігівській областях та місті Севастополі. Частина хворих, у яких цей препарат закінчився, переводяться на Тенофорвір (препарат аналогічної групи та з кращим профілем безпеки).

**Невірапін** відсутній в АР Крим, Вінницькій, Донецькій, Запорізькій, Одеській, Рівненській областях та місті Севастополі. Частина хворих, у яких цей препарат закінчився, переводяться на ефавіренз (препарат аналогічної групи).

**Ламівудин**, дитяча форма (рідка), відсутній в АР Крим, Донецькій, Луганській, Полтавській, Рівненській, Тернопільській, Херсонській та Черкаській областях. Дітям розтирають аналогічну дозу із таблетованих форм.

**Зидовудин**, дитяча форма, відсутній у Вінницькій, Донецькій, Житомирській, Луганській, Полтавській, Рівненській, Харківській, Херсонській, Черкаській областях та місті Севастополі. Дітям розтирають аналогічну дозу із таблетованих форм.

В жодному випадку немає переривання лікування. На думку спеціалістів МОЗ України, переведення хворих на інший препарат аналогічної групи є безпечним і ніяким чином не вплине на стан здоров'я. Поставка в регіони в повному обсязі решти антиретровірусних препаратів буде завершена до середини лютого.

Ситуація щодо проведення антиретровірусної терапії в Україні — на особистому контролі міністра охорони здоров'я України Іллі Ємця.

Прес-служба «Українського медичного часопису»