

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

“Журнал НАМН України”, 2014, т. 20, № 3. — С. 269-282.

УДК 547.979.4: 577.115: 616-056.52

С. Т. Омельчук, Н. В. Великая, В. Н. Залесский*

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МЗ Украины, 01601 Киев

*Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско НАМН Украины”, 03151 Киев

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КУРКУМИНА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

(Представлено акад. НАН и НАМН Украины Ю. И. Кундиевым)

Проведен анализ молекулярных механизмов влияния полифенола куркумина на контроль окислительного и липид-медиованного стресса в сосудистой стенке. Куркумин не только функционирует как сквенджер свободных радикалов, но и участвует в механизмах сигнальной трансдукции (через Akt-, AMPK-сигнальные пути), а также модулирует активность специфических белков — факторов транскрипции (FOXO 1/3а, NRF2, SREBP 1/2, CREB, CREBH, PPAR γ , LXRA) и регулирует экспрессию генов, контролирующих белки-сквенджеры свободнорадикального окисления (каталаза, Mn-супероксиддисмутаза, гем-оксигеназа-1) и липидного гомеостаза (α P2/FABP4, CD36, HMG-CoA редуктаза, карнитин-пальмитоилтрансфераза). На клеточном уровне куркумин индуцирует слабо выраженный (“мягкий”) окислительный и липидзависимый метаболический стресс для восстановления клеточного гомеостаза благодаря запуску дополнительных механизмов внутриклеточной антиоксидантной защиты и регуляции ферментов липидного обмена. Результатом “мягкого” окисления можно объяснить не только благоприятное влияние куркумина на воспалительный ответ при сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваниях, но и его роль в повышении продолжительности жизни экспериментальных животных.

Ключевые слова: куркумин, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, диабет, гиполипидемия, сигнальная трансдукция, экспрессия генов, FOXO 1, FOXO3 α , NRF2, CREB, CREBH, SREBP 1/2, PPAR γ , LXR, липотоксичность.

Повышение окислительного и липидзависимого стресса в результате постпрандиальной или врожденной гиперлипидемии является важнейшим звеном патогенеза многих заболеваний и хронических патологических состояний — таких, как ожирение, воспаление низких градаций, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, болезни периферических со-

судов и др. Гиперлипидемия ускоряет образование жировых полосок и бляшек на стенке артериальных сосудов при атеросклерозе на фоне образования и накопления окисленных липопротеинов низкой плотности (оксЛПНП) в субэндотелиальном пространстве с последующей миграцией моноцитов/макрофагов через эндотелий с образова-

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МЗ Украины

Кафедра гигиены питания

С. Т. Омельчук — зав. кафедрой, д.м.н., профессор

Н. В. Великая — доцент, к.м.н. (NVelyka@ukr.net)

ННЦ “Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско НАМН Украины”

В. Н. Залесский — с.н.с. организационно-методического отдела, к.м.н.

© С. Т. Омельчук, Н. В. Великая, В. Н. Залесский, 2014.

нием пенистых клеток под контролем сквенджер-рецепторов, в частности, *CD36/FAT (Fatty Acid Translocase)* и *FABP4/aP2 (Fatty Acid-Binding Protein 4)*. Эти события сопровождаются пролиферацией гладкомышечных клеток сосудистой стенки (*VSMC — Vascular Smooth Muscle Cell*), а также разрастанием соединительной ткани, которые контролируются с помощью *IMT (Intima-Media Thickness)*-индекса [4, 67].

Выраженность реакций окислительного стресса может способствовать повреждению клеточных структур (белки, ДНК, липидные мембраны) с дальнейшим формированием атерогенных оксЛПНП или участвовать в дисрегуляции процессов сигнальной трансдукции и экспрессии генов [98]. Многие биоактивные компоненты пищи растительного происхождения играют важную роль в модуляции уровней окислительного стресса. Так, высокий уровень глюкозы, фруктозы и жиров, которые являются прооксидантами, способствует повышению образования активных форм кислорода (АФК), в то время как антиоксиданты (полифенолы и витамины E, C, бета-каротин) нейтрализуют АФК и предупреждают развитие поврежденных клеточных структур [18, 35, 98]. В условиях *in vivo* высокие концентрации глюкозы повышают окислительный стресс отчасти благодаря снижению регуляции экспрессии каталазы и Mn-супероксиддисмутазы (MnСОД) [111], обуславливая высокий риск развития инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии [109].

Куркумин — 1,7-Бис (4-гидрокси-3-метоксифенил) 1,6-гептадиен-3,5-дион, диферулоил-метан — индийская пряность, полифенол из корневища растения Куркума длинная (желтый имбирь, турмерик). Более 100 лет эта пряность известна как противовоспалительное средство, обладающее антиоксидантной активностью, однако в последние два десятилетия научный интерес и интенсивность исследования куркумина резко возросли. Выявлены позитивные свойства куркумина, которые заключаются в возможности регулировать активность многих факторов транскрипции, цитокинов, протеиназ, молекул адгезии и ферментов, ассоциированных с иммунновоспалительным ответом [1-4]. Подробно изучены биологические и метаболические эффекты куркумина [35, 98]. Оказалось, что наряду с действием как антиоксиданта, установлено влияние куркумина на процессы сигнальной трансдукции в клетке и экспрессию генов независимо от его прямого антиоксидантного действия.

В этой связи представляет значительный интерес рассмотрение вопросов модуляции куркумином липид-медирированного окисления и стресса эндоплазматического ретикулума, где эта пряность

играет роль сквенджера свободно-радикального окисления (прямой эффект), а также модулятора экспрессии генов антиоксидантной защиты и липидного гомеостаза для снижения риска развития хронического вялотекущего воспалительного ответа и атеросклеротического процесса.

Гиполипидемический эффект куркумина

Гиперлипидемия и свободные жирные кислоты повышают липидзависимое окисление и стресс эндоплазматического ретикулума [18,33,53], что подтверждает возможность с помощью определенных продуктов питания, а также фитосоединений предупреждать развитие симптомов гиперлипидемии, снижать токсическое действие липидов на клетки и организм в целом. Липотоксичность связана с избыточным накоплением липидов в тканях, которые не являются жировыми депо, что приводит к дисфункции клеток и их гибели на раннем этапе развития, а также при диабете I и II типа и ожирении [96]. Многие специи, чеснок, лук репчатый, имбирь и куркума вызывают гипохолестеринемический эффект в эксперименте [108]. Так, куркумин оказывал гипохолестеринемическое действие у крыс с гиперхолестеринемией [89]. Экстракт куркумина (*Curcuma xanthorrhiza*) снижал уровень триглицеридов, фосфолипидов и холестерина в печени, а также повышал уровень холестерина ЛПНП у экспериментальных животных, находящихся на соответствующей высокохолестериновой диете — “холестериновом вскармливании” [125]. В то же время, куркуминоиды такого влияния не оказывают.

Липидснижающий эффект куркумина был выявлен в многочисленных экспериментально-клинических исследованиях последних лет [8, 31, 44, 105, 130,133], что подтверждает его важную роль в контроле хронических вялотекущих воспалительных процессов, а также при диабете, избыточной массе тела и атеросклерозе. Предупреждение развития хронических воспалительных процессов куркумином связано с его антагонистическим влиянием на молекулярные механизмы противовоспалительной сигнальной трансдукции и экспрессии генов, большей частью супрессирующих провоспалительные факторы транскрипции, в том числе *NF-κB (Nuclear Factor-κB)*, *ATF3 (Activator Transcription Factor 3)*, *Wnt/β-catenin*, *PPARγ (Peroxisome Proliferators-Activated Receptor-γ)* и *Nrf2b (Nuclear factor erythroid-2-Related Factor-2)* [32, 97]. Эти сигнальные каскады в клетке участвуют в снижении регуляции экспрессии адипокинов (*TNFα*, *IL-6*, лептин, резистин, *MCP-1 — Monocyte Chemotactic Protein-1*), а также в сверхрегуляции адипонектина, который влияет на липидный гомеостаз в

адипоцитах, моноцитах, клетках поджелудочной железы и звездчатых клетках печени.

При диабете куркумин оказывал гипогликемическое действие, а также индуцировал восстановление толерантности к глюкозе [107]. У животных (мыши) с экспериментальной моделью диабета куркумин повышал экспрессию специфических белков *FOXO1* (*Forkhead box 01*) и *FOXO3α* в жировой ткани, в то время как в клетках печени было отмечено снижение их экспрессии [121]. При ожирении и у пациентов с избыточной массой тела куркумин тормозил инсулинорезистентность, а также гиперлипидемию и воспалительный ответ в жировой ткани [100]. Снижение массы тела куркумином отмечено у животных (линия *C57Bl/6*), содержащихся в условиях высокожирового скормливания, наряду со снижением у них уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и холестерина в плазме крови через 12 недель наблюдения [31].

С целью предупреждения развития атеросклероза мышам, нокаутированным по гену *low-density lipoprotein receptor-related protein-1*, длительно скормливали куркумин (200 мг/кг) [105]. При этом у молодых животных на фоне месячного высокожирового рациона куркумин снижал образование жировых отложений в печени, подтвержденное гистохимически, а также уровень триглицеридов, свободных жирных кислот и липидообразование в перитонеальных макрофагах [133]. В перитонеальных макрофагах выявлено снижение регуляции экспрессии липидного транспортерного гена *aP2* и *CD36* мРНК под влиянием высоких концентраций куркумина [133], что подтверждает большое значение опосредованного влияния куркумина на уровень липидов в плазме крови.

Прямое и опосредованное антиоксидантное действие куркумина

Куркумин относится к антиоксидантным молекулам, что позволяет ему играть важную роль в редукции липидзависимого окислительного стресса, а также альтерации эндоплазматического ретикулума благодаря тому, что данное соединение выступает в качестве сквенджера свободных радикалов или индуцирует продукцию антиоксидантных ферментов. Эти свойства куркумина определяются донацией атома водорода гидроксильной группой фенолов, а также могут быть связаны с его растворимостью [6, 43]. Известно, что куркумин может редуцировать продукцию свободных радикалов благодаря реакции Фентона с участием хелатных комплексов $Fe^{2+/3+}$, Ca^{2+} , Mn^{2+} [43]. Необходимо отметить, что куркумин обладает очень низкой биодоступностью (490 нмоль/л в плазме крови) [101], а также то, что многие его клеточные

эффекты и антиоксидантные свойства были зарегистрированы *in vitro* и при довольно высоких концентрациях. *In vivo* куркумин быстро трансформируется в глюкоронизированные и сульфатированные формы с последующей спонтанной или энзиматической их метаболизацией [102]. Единичные исследования метаболитов куркумина показали, что тетрагидрокуркумин (*THC*) отличается более выраженными антиоксидантными свойствами по сравнению с куркумином [84]. Сравнительный анализ куркумина и его метаболита (*THC*) показал, что *THC* отличается более выраженным проапоптотическим действием, а также активностью, редуцирующей стресс эндоплазматического ретикулума в клетках мыши *HL-60* [86]. *THC* характеризовался способностью регулировать *FOXO3α*-зависимое накопление липидов в *THP-1*-клетках [133], а также предупреждать депозицию бляшек и окисление протеинов при нейровоспалении и болезни Альцгеймера на модели у животных [16].

Защита от действия свободных радикалов куркумином осуществлялась путем ингибирования активности прооксидантных ферментов окислительного цикла (*NADPH*-оксидаза, липоксигеназа/циклооксигеназа, ксантиндегидрогеназа и индуцибельная *NO*-синтаза — *iNOS*) или благодаря индукции антиоксидантных ферментов [69]. Куркумин восстанавливал активность каталазы и повышал экспрессию *Mn*-супероксиддисмутазы в ответ на липидную нагрузку макрофагов [104, 111] и эритроцитов [54] у животных со стрептозототициновым диабетом. Похожие эффекты также отмечены в печеночной и мозговой тканях в эксперименте на животных [9, 112].

На молекулярном уровне каталаза и *Mn*-супероксиддисмутазы участвуют в регуляции факторов транскрипции *FOXO3α* и *Nrf2* [30]. У *FOXO1/2/3*-дефицитных мышей выявлено повышение уровней АФК, по-видимому, связанное со снижением экспрессии этих антиоксидантных ферментов [118]. В то же время, высокая активность *FOXO*-транскрипционных факторов является важным регуляторным звеном в редукции последствий постпрандиального стресса, уровней окислительного стресса и спонтанной клеточной гибели [94]. Обнаружение *FOXO3α*-зависимых полиморфизмов связывают с повышенными уровнями долголетия у пожилых [36, 122]. Снижение экспрессии *FOXO3α*, установленное в переживающей культуре *VSMC* [63, 64], характеризовалось низкими значениями экспрессии каталазы и *MnCOД* на фоне высокого уровня содержания АФК в стареющей клеточной популяции [115]. Так как развитие возрастассоциированного атеросклероза коррелирует с низким уровнем экспрессии антиоксидантных генов

(включая каталазу и MnСОД) [24], то восстановление уровня экспрессии генов и их активация куркумином или другими биоактивными соединениями растительного происхождения может являться современной стратегией повышения стрессоустойчивости клеток стенки кровеносных сосудов в старости. Важно отметить, что FOXO3 α -активация регулируется куркумином [133], благодаря чему повышается экспрессия антиоксидантных ферментов, что, в свою очередь, способствует повышению продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans* после воздействия куркумином [103].

У мышей с двойным нокаутом по *Nrf-2*^{-/-}*apoE*^{-/-} обнаружено снижение уровня экспрессии антиоксидантных генов, в частности NADPH-квиноногендоредуктазы-1 и каталазы, что свидетельствовало о повышении генерации АФК по сравнению с контролем на фоне признаков торможения развития атеросклеротического процесса, явившегося результатом регуляторного влияния *Nrf-2* на экспрессию генов липидного метаболизма [11]. Выявлено сверхрегулирующее экспрессию влияние куркумина на HO-1 (*Heme Oxygenase-1*) путем активации *Nrf-2*, которая приводила к HFZ-индуцированному подъему малонового диальдегида и АФК в скелетной мышце, но не в жировой ткани и печени [44]. Аналогичная индукция куркумином HO-1 обнаружена в фибробластах кожи в результате повышения функциональной активности фосфатидилинозитол-3киназа/*Akt* каскада и редокс-сигналикации в клетке на фоне компенсаторного повышения активности глутатион-S-трансферазы, уровня глутатиона (GSH) и GSH/GSSG-белков [68]. Однако активации и индукции *Nrf-2* и HO-1 предшествовало усиление окислительного стресса, подтвердившее, что куркумин не оказывал прямого действия как химический антиоксидант, а триггеризировал клеточный ответ в обход антиоксидантной системы, восстанавливая окислительные реакции и выступая в качестве "мягкого" прооксиданта, что вносило определенный вклад в общий конечный результат [26]. Таким образом, куркумин может оказывать влияние, индуцируя адаптивный клеточный ответ на стресс благодаря запуску дополнительных механизмов стимуляции клеточной антиоксидантной защиты [19].

Молекулярные механизмы гиполлипидемического эффекта куркумина

Предложены различные механизмы гиполлипидемического эффекта куркумина, однако постоянное обнаружение новых участников регуляторных каскадов сигнальной трансдукции в клетке (табл. 1) не позволяет окончательно сформулиро-

вать молекулярные механизмы липидснижающего действия куркумина.

Таблица 1

Молекулярные механизмы гиполлипидемического эффекта куркумина

Эффект куркумина	Молекулярный механизм	Источник
Торможение биосинтеза холестерина	Ингибирование 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA синтетазы	[105]
Стимуляция всасывания и метаболизма жиров	Стимуляция синтеза поджелудочной и кишечной липазы, амилазы, трипсина и химотрипсина	[91]
Торможение липогенеза	Ингибирование липогенных ферментов в печени	[91]
Стимуляция мобилизации липидов из жировой ткани	Стимуляция гормон-чувствительной липазы (HSL)	[91]
Стимуляция желчевыделения и метаболизма холестерина	Стимуляция секреции желчи с высоким содержанием желчных кислот Сверхрегуляция холестерина-7 α -гидроксилазы, специфического фермента биосинтеза желчи из холестерина	[56, 91]
Модуляция экспрессии генов, контролирующих транспорт желчных кислот	Сверхрегуляция рецепторов ЛПНП и повышение накопления ЛПНП в макрофагах и звездчатых клетках печени.	[114]
	Сверхрегуляция рецепторов ЛПНП в условиях активации HSC при участии стерол-регулирующего элемента.	[52]
	Сверхрегуляция CD36 рецептора белка транспортера жирных кислот (FAT)	[13, 133]
	Редукция экспрессии CD36 высокими концентрациями куркумина в клетках (линия Hep 62)	[90]
Модуляция генов, контролирующих энергетический гомеостаз	Сверхрегуляция белка транспортера жирных кислот-4 (FATP-4/aP2)	[133]
	Сверхрегуляция UCP-2 белка	[101]
Торможение активности FAS-белка	Сверхрегуляция UCP-2 белка	[101]
	Ингибирование активности синтетазы жирных кислот (FAS) специфическими ингибиторами	[130]
	Ингибирование экспрессии FAS снижением регуляции уровней mPDK, PPAR γ , CD36 при дифференцировке адипоцитов	[130]

В условиях *in vivo* от функциональной активности многих органов и тканей в значительной степени зависит уровень липидов в плазме крови в связи с одновременным запуском разных механизмов. При этом куркумин может дифференцированно участвовать в их развитии.

Печеночная ткань

Согласно современным представлениям, печень является центральным органом липогенеза, глюконеогенеза и синтеза холестерина, а также его метаболизма [15]. Эффекты куркумина, направленные на предупреждение развития алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, цирроза и фиброза печени, вероятно, имеют большое значение в поддержании липидного гомеостаза плазмы крови и снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [82]. Печеночная ткань также является центральным звеном метаболизма куркумина, наряду с его метаболизмом в пределах кишечного микробиома и в процессе абсорбции стенкой кишечника [42].

В ряде исследований выявлены регуляторные эффекты куркумина (в том числе влияние на обмен холестерина и экспрессию генов), подобные влиянию статинов (в частности, ловастатина). Оказалось, что куркумин редуцирует синтез холестерина в печени, тормозя непосредственно или опосредованно активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-*CoA* синтетазы [105]. Куркумин также способствует быстрому освобождению периферического кровотока от избытка липидов благодаря сверхрегуляции рецепторов ЛПНП в ткани печени, что обуславливает снижение уровня холестерина в плазме крови и противоатеросклеротический эффект куркумина [90].

Повышение куркумином экспрессии рецепторов ЛПНП в печеночной ткани может приводить к усилению процессов освобождения холестерина и жирных кислот из периферической циркуляции, а также трансформации холестерина для продукции желчи и фекальной экскреции. Повышение клиренса холестерина благодаря усиленному желчеобразованию связано с индукцией куркумином холестерин-7 α -гидроксилазы — специфического фермента биосинтеза желчи из холестерина [56, 91]. Хотя повышенная продукция желчи может приводить к абсорбции холестерина в кишечнике, снижение уровня холестерина в плазме крови может зависеть также от состава и свойств продуктов в рационе питания, что может оказать довольно существенное влияние на процесс абсорбции холестерина в кишечнике [91].

Жировая ткань

Известно, что куркумин может редуцировать воспалительный ответ, дифференцировочный потенциал и накопление липидов в адипоцитах [5,

31], однако молекулярные события этих процессов остаются мало исследованными. Гиполипидемический эффект куркумина может зависеть от баланса между повышенной мобилизацией липидов из жировых депо, сниженным поступлением и малой экскрецией через другие ткани. В то же время, замедление куркумином экспрессии *CD36* в адипоцитах может приводить к торможению липолиза через снижение активности цАМФ/протеинкиназы *A* (*PKA*), а также редукции фосфорилирования перилипина *A*, гормончувствительной липазы и *Src-ERK1/2*-сигнализации [132]. Наряду с этим, куркумин может влиять на липидный гомеостаз в адипоцитах благодаря мобилизации механизма стресса эндоплазматического ретикулума, который активизирует выброс липидов в периферический кровоток и участвует в развитии дислипидемии, липотоксичности и инсулинорезистентности при ожирении и диабете [27]. В зависимости от клеточного типа, концентрации и условий кондиционирования куркумин может либо индуцировать [86], либо предупреждать [73] развитие стресса эндоплазматического ретикулума. В условиях избыточной массы тела или при ожирении иммунные клетки накапливаются в жировой ткани и взаимодействуют с провоспалительно активированными адипоцитами, стромальными элементами и клетками сосудистой стенки [72]. В этих условиях влияние куркумина на метаболизм липидов может также формироваться как результат его противовоспалительного ответа. В связи с тем, что на фоне высокожирового рациона у мышей куркумин редуцировал плотность микрососудов в жировой ткани, а также снижал экспрессию фактора роста сосудистого эндотелия и его рецептора, возможно ожидать его тормозящее влияние на процесс ожирения путем ингибирования ангиогенеза [31].

Гладкая, поперечно-полосатая мускулатура и миокард

Высокожировая нагрузка повышает воспалительный ответ в мышечной ткани путем активации *IL-1R1*-медиированной внутриклеточной сигнализации [57]. Эти события могут быть редуцированы в результате гиполипидемического эффекта куркумина. В скелетной мышце (как *in vitro*, так и *in vivo*) куркумин повышает экспрессию *CD36* [75] и индуцирует повышение его уровня на поверхности мембраны [13], возможно, путем активации *FOXO1* [76] при участии липидов, канализирующихся в пределах митохондрий для β -окисления. Аналогично этому, перераспределение *CD36* из внутриклеточного пула в плазматическую мембрану происходит и в сердечной мышце в результате ранних изменений при постпрандиальном стрессе,

ожирении и инсулинорезистентности. Однако в этих случаях пролонгированная активация вызывает повышение уровня накопления жирных кислот и усиление инкорпорирования их в триглицероловый цикл молекул, а также в липидные интермедиаты на фоне возникновения так называемого инсулининдуцированного GLUT-4 рекрутирования (т. е. инсулинорезистентности). В целом, в сердечной мышце снижение регуляции экспрессии CD36 может восстанавливать отклонения в степени накопления свободных жирных кислот миокардом при развитии кардиолипотоксических реакций и инсулинорезистентности [39].

Миелоидные клетки в периферическом кровотоке и в тканях

Хроническое воспаление низких градаций в жировой ткани при избыточной массе тела играет важную роль регулятора липидного гомеостаза путем высвобождения сигнальных молекул (цитокинов, хемокинов и адипокинов), что затрагивает работу генов метаболизма липидов и развитие инсулинорезистентности [41]. Тканевые клетки воспаления (резидентные макрофаги, клетки Купфера в печени или рекрутированные в ткани моноциты/макрофаги, T-клетки, B-клетки, дендритные клетки и мастоциты), активированные в результате высоких уровней липидов в периферической циркуляции, оказывают мобилизующее влияние на соседние стромальные клетки. В процессе ожирения эти миелоидные клетки мигрируют в печень и инфильтрируют жировую ткань для участия в промоции липидных событий — активации свободных жирных кислот через T_H1-подобные рецепторы 2 и 4 типов, а также JNK (c-jun-N-терминальная киназа)-сигнализации [80, 110].

В тканях головного мозга при ожирении индуцируется нейрональный воспалительный ответ путем активации клеток микроглии (мозговые макрофаги) в гипоталамусе, что приводит к инсулинорезистентности и лептинзависимой дисфункции метаболизма липидов [117, 124]. Оказалось, что гиполлипдемический эффект куркумина может вносить свой вклад в его противовоспалительное действие путем редукции липидиндуцированной дисрегуляции провоспалительной сигнализации в этих клетках.

Куркуминсодержащий рацион питания снижал выраженность развития диабета у мышей, находящихся на высокожировом скормливании, а также у лептин-дефицитных (*ob/ob*) животных линии C57Bl/6J, что было обнаружено на основании тестирования уровней содержания глюкозы в крови и инсулинорезистентности [58]. Куркумин достоверно снижал массу тела у животных с ожирением, а также редуцировал уровень триглицеридов

в сыворотке крови и приводил к снижению активности F4/80-позитивных макрофагов в жировой и печеночной ткани. У этих животных куркумин уменьшал концентрацию печеночных триглицеридов путем снижения регуляции экспрессии генов SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Proteins-1c*) в печени на фоне повышения уровня TNF α , IL-6, MCP-1. Кроме того, куркумин модулировал активность митохондриальных факторов (мтДНК, NRF-1 — *Nuclear Respiratory Factor 1*, T_{fam} — *Mitochondria Transcription Factor A*), снижающих дыхательную функцию митохондрий, а также редуцировал активацию NF- κ B в печеночной ткани и уровень реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты — белковых молекул, ответственных за окислительный обмен в митохондриях и их биогенез [58]. Куркумин также редуцировал инфильтрацию макрофагами жировой ткани на фоне повышенной продукции адипонектина и сниженной активности NF- κ B в печени, гепатомегалии и маркеров печеночного воспаления (TNF- α , SOCS-3, MCP-1, CCR-2) [120]. В LPS-стимулированных макрофагах куркумин ингибировал секрецию IL-1 и IL-6, а также активность HO-1 в результате активации Nrf-2 [46] или редуцировал экспрессию поверхностного липополисахаридного рецептора (CD14) в результате ингибирования NF- κ B и AP1 [78].

Анализируя механизмы воспалительной сигнализации липидного гомеостаза следует отметить, что куркумин участвует в регулировании метаболизма липидов и гомеостаза в иммунocyтах, а также предупреждает накопление липидов в моноцит/макрофагах и их трансформации в пенные клетки при атерогенезе. Важно отметить, что сверхрегуляция рецепторов ЛПНП, CD36 и aP2, а также повышенное накопление липидов, индуцированное куркумином [75, 133], приводит к негативным эффектам при развитии атеросклеротического процесса *in vivo* [90, 95]. В THP-1-макрофагах, сверхрегуляция aP2 и CD36 приводила к индукции оксЛПНП [37] на фоне ускоренного процесса накопления холестерина и триглицеридов [38]. Наоборот, CD36-дефицит у человека ассоциировался с развитием атеросклеротического процесса [127], возможно, в результате торможения апоптоза макрофагов в ответ на действие окисленных фосфолипидов, оксЛПНП в процессе развития стресса эндоплазматического ретикула [99].

Однако в культуре THP-1 моноцит/макрофагов сверхрегуляция CD36 куркумином оказалась недостаточно выраженной (по сравнению с другими клеточными линиями [75, 133]), а воздействие куркумином могло зависеть от триггерной активности макрофагов или макрофагассоциированной активации резистина в условиях, когда куркумин

предупреждал сверхрегуляцию *CD36* путем ингибирования *AP-1*-сигналикации [61]. Кроме того, в перитонеальных макрофагах у нокаутных (по рецепторам ЛПНП^{-/-}) мышей, 4-месячное скормливание куркумина в умеренных дозировках редуцировало аккумуляцию липидов и экспрессию *aP2* и *CD36* [133]. Только в очень высоких концентрациях куркумин в моноцит/макрофагах, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках стенки аортального синуса мог приводить к *Nrf-2*-зависимой сверхрегуляции экспрессии *CD36* на фоне снижения уровня накопления липидов в сосудистой стенке и атеросклеротического образования бляшек.

Роль регуляторных сигнальных путей в гиполипидемическом эффекте куркумина

Куркумин модулирует активность многих транскрипционных факторов [106] и играет критическую роль в регуляции липидного гомеостаза (табл. 2).

Таблица 2

Роль факторов транскрипции в гиполипидемическом эффекте куркумина

Транскрипционный фактор	Эффект куркумина	Источник
FOXO-белки	Активация	[103, 113, 133]
NRF-2	Активация	[44]
PPAR γ	Активация Ингибирование	[31, 50] [129]
SREBP1/2	Активация Ингибирование	[34] [50, 58, 100]
LXR α	Активация	[90]
CREB	Активация	[66]
CREB H	Активация	[73]

Примечания: FOXO — Forkhead box-белки, NRF-2 — Nuclear factor erythroid-2-related factor 2, PPAR γ — Peroxisomal proliferators-activated receptor γ , SREBP1/2 — Sterol regulatory element-binding protein 1/2, LXR α — liver X receptor alpha, CREB — Cyclic AMP responsive transcription factor, CREB H — Cyclic AMP responsive transcription factor 3 like 3.

Подобно “мягкому” окислительному стрессу, индуцированному куркумином в условиях индукции ответов антиоксидантных генов [26], куркумин также может вызывать “мягкий” липид-метаболический стресс как адаптивный клеточный ответ на повышение активности ферментов липидного метаболизма, что, с учетом вышеобозначенных факторов транскрипции, обеспечивает гипогликемический эффект.

Forkhead box 01 или 03 (FOXO1/ FOXO3 α)

Транскрипционные факторы (FOXO-белки) играют центральную роль в механизме нутриент/липид/энергетического метаболизма, объединяющем такие процессы, как стресс, репаративный

ответ и старение/долголетие. Важно отметить роль антиоксидантных генов, которые наряду с энергетическим балансом (увеличение/уменьшение запасов энергии), регулируют гомеостаз липидов с помощью FOXO-белков [77], в частности FABP-4 α P2 (Fatty Acid Binding Protein-4 α P2)-белка [133], CD36 FAT (скевенджер рецептора и транспортера жирных кислот) [13, 28, 133], белка-переносчика стирола [25], HMC-CoA (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA synthase)-редуктазы [76]. Их участие координирует ответ на повышение уровня липидов, липидзависимую оксидацию и стресс эндоплазматического ретикулума.

Куркумин благодаря FOXO3 α -активации повышает FOXO3 α -зависимое фосфорилирование и экспрессию таргетных FOXO-генов, контролирующую редукцию липидзависимого окисления [133]. Подобно сверхрегуляции генов контроля накопления липидов во время поста, голодания и при физических нагрузках показано, что куркумин может активировать профиль экспрессии генов, контролирующих перенос энергии из жировых депо в другие ткани и органы в случаях снижения энергетических запасов. Ограничение энергии может быть связано с повышением активности FOXO транскрипционных факторов, низким уровнем окислительного стресса на фоне роста продолжительности жизни [94]. Снижение экспрессии FOXO3 α отмечено у старых животных (крысы) после пересадки им гладкомышечных клеток из сосудистой стенки [64] с дефицитом антиоксидантных генов, в частности каталазы и Mn-SOD, что обуславливало ускоренное развитие атеросклероза [24]. Редукция экспрессии FOXO3 α лежит в основе возрастассоциированного снижения *aP2* в мезенхимальных стволовых клетках [121], но не в стромальных клетках жировой ткани [89].

α P2-медиированный стресс эндоплазматического ретикулума запускал процесс накопления липидов [71], а восстановление экспрессии *aP2* достигалось воздействием куркумина, смягчающим возрастассоциированную стрессовую нагрузку липидами. Стресс эндоплазматического ретикулума в макрофагах происходил в результате влияния токсических уровней липидов, ассоциированных с негативными последствиями гиперлипидемии при атеросклерозе. Сверхрегуляция *aP2* непосредственно осуществляется липидами и участвует в липид-индуцированном стрессе эндоплазматического ретикулума в макрофагах, который взаимосвязан со сверхрегуляцией ключевого липогенного фермента — LXR α (печеночный X-рецептор альфа) [33]. Липоапоптотический/токсический эффект свободных жирных кислот связывается с индукцией проапоптотического белка *Vim* по FOXO3 α - и фосфо-

таза 2А-зависимым механизмам [12], что подтверждается тем, что высокие дозировки куркумина повышают апоптоз и способствуют развитию стресса эндоплазматического ретикула *in vitro* [86].

Активность *FOXO3α* регулируется с помощью механизмов модификации протеинов путем их фосфорилирования, ацетилирования и убиквитинирования [20]. Так, фосфорилирование *Akt* [74] является важнейшим событием в механизмах транслокации *FOXO3α* за пределы ядра и снижения его функциональной активности [119]. Поэтому ингибирование *Akt* куркумином в будущем может явиться важной стратегией накопления потенциала *FOXO3α* в клеточном ядре [93]. Модуляция фосфорилирования *Akt* осуществляется также многими биоактивными соединениями растительных продуктов питания, в том числе расвератролом [92], витамином *E* [55], катехинами зеленого чая [71], которые обладают аддитивным (или синергистическим) действием.

Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (*Nrf2*)

Активация куркумином *Nrf2* приводит к сверхрегуляции активности ферментов антиоксидантной защиты (каталаза, Мп-СОД, периредоксин-2, гем-оксигеназа-1, *HO-1* и альдозо-редуктаза) [30, 44]. В культуре гепатоцитов куркумин редуцировал АФК-медирированную инсулинорезистентность, стимулируя процесс ядерной транслокации *Nrf2* [131]. Куркумин в составе 18 из 31 соединений индуцировал активность транскрипционного фактора *Nrf2* в клетках печени (линия *HepG2*) благодаря активации элементов электрофильного ответа (*EpREs*) — продуктов экспрессии цитопротекторных генов, контролирующих внутриклеточный редокс-гомеостаз [10]. У трансгенных мышей-переносчиков *EpRE*-люциферазы в составе репортерной биоконструкции куркумин (после внутрибрюшинного введения) индуцировал *EpRE*-зависимую промоторную активность в печени, почках, кишечнике и селезенке, в то время как оральное поступление куркумина в составе экстракта способствовало появлению *EpRE*-медирированного люциферазой свечения в клетках легких и жировой ткани, что подтверждало возможность индукции органоспецифической антиоксидантной защиты куркумином [10]. Важно, что процесс делеции *CD36/FAT* выявлялся в условиях сверхрегуляции *Nrf2*, периредоксина-2 и *HO-1*, что сопровождалось редукцией накопления АФК в стенке артериальных сосудов [65]. Это указывало на возможность сверхрегуляции или активации *CD36* специфическими лигандами (жирные кислоты [99], оксЛПНП [79], β-амилоид [87] или α-токоферол фосфат [134]) и приводило к повышению

уровня окислительного стресса. Необходимо отметить, что *Nrf2* также регулирует активность генов липидного метаболизма [11, 47], дифференцировку адипоцитов и биогенез митохондрий [120]. Активация *Nrf2* тормозила аккумуляцию липидов в печени у мышей, содержащихся на высокожировом рационе питания [113], и также приводила к сверхрегуляции *FOXO* транскрипционных факторов (*CD36/FAT*, *αP2*) в моноцитах, что в дальнейшем повышало накопление липидов [85, 133].

В миелоидных клетках дефицит *Nrf2* не защищал мышей от развития воспалительного ответа в жировой ткани и инсулинорезистентности [126]. В печеночной ткани и скелетных мышцах активация генов липидного транспорта *CD/FAT* или *αP2* обуславливала появление куркуминзависимого гипополипидемического эффекта и предупреждала развитие атеросклероза, тогда как в макрофагах выявлялось ускорение развития этих событий [133]. Возможно, действие куркумина, предупреждающее развитие атеросклероза, зависит от “хрупкого” баланса между активностью генов антиоксидантной защиты и липидного транспорта (*CD36/FAT* и *αP2*) в макрофагах [11].

Sterol regulatory element-binding protein 1/2 (*SREBP1/2*)

Активируемый внутриклеточный фактор транскрипции *SREBP1/2* поддерживает в необходимых количествах внутриклеточное содержание липидов и экспрессию индуцированных куркумином функциональных рецепторов ЛПНП в клетках гепатомы (линия *HepG2*) [28]. Однако куркумин репрессирует экспрессию гена *SREBP2*, а также супрессирует экспрессию гена рецептора ЛПНП в активированных звездчатых клетках печени, снижая уровень внутриклеточного накопления молекул холестерина [50]. Куркумин выступает в качестве синергиста фактора транскрипции *SREBP1* на этапе ингибирования оксЛПНП-индуцированного накопления холестерина в культуре *VSMC* путем повышения экспрессии кавеолина 1 [126]. Куркумин предупреждал развитие инсулинорезистентности (являющейся следствием высокожирового рациона питания) и ожирения путем ингибирования *SREBP1*, ослабления экспрессии генов липогенеза в печени, а также торможения воспалительного ответа в жировой ткани [100].

Peroxisome proliferator-activated receptor γ (*PPARγ*)

γ-активируемый пролифераторами пероксисом (*PPARγ*) ядерный рецептор, функционирующий в качестве фактора транскрипции, образует гетеродимер с X-рецептором альфа печени (*LXRα* —

LiverX-Receptor- α) и играет существенную роль в регуляции клеточной дифференцировки, а также обмена веществ. Эндogenous лигандом *PPAR γ* является куркумин. Он активирует *PPAR γ* -зависимый путь сигнальной трансдукции, тормозит пролиферацию и апоптоз звездчатых клеток печени, повышая активность *MMP-2* и *MMP-9* [22]. Однако куркумин в качестве лиганда действует на *PPAR γ* не напрямую, а опосредованно, через активацию *Nrf 2* [47]. Экспрессия печеночных *PPAR γ* и *LXR α* сверхрегулируется куркумином [105]. В то же время, в моноцитах активность *PPAR γ* стимулируется куркумином только в высоких дозах (20 мМоль), что не объясняет механизмы повышения экспрессии *CD36* и *$\alpha P2$* при низких концентрациях куркумина [133]. Куркумин активировал *PPAR γ* в звездчатых клетках печени и гепатоцитах благодаря ингибированию экспрессии *SREBP 2* и репрессированию экспрессии *SP-1* и рецептора ЛПНП, а также активации функционирования звездчатых клеток печени на фоне ограничения уровня накопления липидов [52, 90].

В адипоцитах куркумин достоверно снижал экспрессию *PPAR γ* и *ССААТ*-энхансерного белка альфа — двух факторов транскрипции, участвующих в адипогенезе и липогенезе [31]. Куркумин промотировал выход холестерина из адипоцитов благодаря механизму *PPAR γ /LXR α /ABCA 1*-сигнализации [28]. *PPAR γ* -зависимая активация *AMPK* оказалась критической в процессе торможения куркумином дифференцировки и клеточного роста адипоцитов [62].

В клетках многих линий (*in vitro*) куркумин индуцировал стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз [86]. В макрофагах у больных сахарным диабетом 2 типа факторы стресса эндоплазматического ретикулума приводили к развитию дифференцировки макрофагов по провоспалительному (*M 2*) фенотипу на фоне ингибирования *CD36* или *SR-A1*-сигнализации [83]. Супрессия процесса развития стресса эндоплазматического ретикулума приводила к сдвигу дифференцировочного (*M 2*) потенциала макрофагов в сторону *M 1*-фенотипа, а в дальнейшем тормозила образование пенистых клеток. Эти данные послужили подтверждением того, что стресс эндоплазматического ретикулума является важнейшим регулятором дифференцировки макрофагов и депозиции холестерина, а так же того, что куркумин эффективно модулирует дифференцировку макрофагов из *M 2* в *M 1*-фенотип.

Cyclic AMP responsive transcription factor

Гены-регуляторы цАМФ содержат так называемые цАМФ-чувствительные элементы (*cAMP response elements*), которые при стимуляции дей-

ствуют в качестве энхансерных молекул транскрипции. Их стимуляция происходит при участии специфической цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая фосфорилирует белок *CREB*, связывающий цАМФ-чувствительные элементы (*cAMP Responsive Elements Binding Protein*). *CREB* играет важную роль в липидном гомеостазе, а также энергетических затратах и термогенезе с повышением липолиза и окислением жирных кислот путем стимуляции гормон чувствительной липазы — *HSL* (*Hormone Sensitive Lipase*) и перилипина А [7, 45]. Повышение уровня цАМФ, индуцированное куркумином, лежит в основе его гиполипидемического и антиатеросклеротического действия и, подобно другим фитонутриентам (в частности, кофеину), может обуславливать развитие процесса снижения массы тела [21, 49]. Куркумин активирует *CREB*, вероятно, повышая уровень цАМФ [66, 73] так же, как и расвератрол, благодаря торможению фосфодиэстеразы или стимуляции активности аденилатциклазы [34].

Высокий уровень цАМФ снижает содержание липидов в адипоцитах и в атеросклеротических бляшках, а также может противодействовать развитию атеросклероза [116], оказывая влияние на механизмы *FOXO1/FOXO3* [23, 40], *EPAC/PI3K/Akt* [14] и *PKA* [60] сигнализации. Наоборот, в поперечнополосатой и сердечной мышцах цАМФ стимулирует *CD36*-медирированное накопление липидов, β -окисление и биогенез митохондрий, а также тормозит мышечную атрофию, ингибированную убиквитин-протеасомной системой [40]. В печени цАМФ обуславливает снижение регуляции секреции ЛПНП [17]. К тому же, по аналогии с расвератролом [88], сверхрегуляция уровня тканевого цАМФ куркумином может оказаться важным механизмом оптимизации содержания липидов в тканях и плазме крови.

Наконец, в недавнем исследовании [73] было отмечено, что куркумин ингибирует стресс эндоплазматического ретикулума благодаря торможению *CREBH/CREB 3L3*-сигнализации или вовлечения в процесс транскрипционного корепрессора *SMILE* (*Small heterodimer partner interacting leucine zipper protein*). К тому же, было показано, что проатерогенный высокожировой рацион у животных мог индуцировать активацию *CREB* в печеночной ткани [128]. По-видимому, многие влияния куркумина на липидный гомеостаз могут быть связаны с *CREBH*-сигнализацией на фоне его ключевой роли в печеночном липогенезе, процессе окисления жирных кислот и метаболизме липидов, находящемся под контролем многочисленных генов обмена триглицеридов [59]. Однако индукция цАМФ и *CREBH* куркумином может не только объяснить его гиполипидемический механизм действия, но и

позволяет трактовать особенности гиполлипидемического эффекта, а также механизма инсулинорезистентности [51, 75].

Заключение

Проведен анализ ряда молекулярных и клеточных механизмов для обоснования редукции куркумином уровней липидов в плазме крови на моделях у животных и при заболеваниях у человека. Гиполлипидемические механизмы действия куркумина связаны с внутриклеточными путями сигнальной трансдукции, факторами, триггеризирующими

гиперлипидемию, а также с концентрацией куркумина в периферической крови, длительностью его приема и различными моделями заболеваний у животных. Редукция куркумином уровня липидов в плазме имеет большое значение не только для предупреждения липидассоциированного окисления и развития стресса эндоплазматического ретикула на фоне системного влияния потенциально токсичных молекул липидов, но и в снижении липидзависимой активации и дерегуляции провоспалительных клеток при развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Список использованной литературы

1. Залеский В. Н. Дисрегуляция иммунновоспалительного ответа — ключевой фактор развития хронических (неинфекционных) заболеваний человека. Терапевтический потенциал куркумина // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 1. — С. 81-88.
2. Залеский В. Н., Великая Н. В. Куркумин и развитие статуса хронического вялотекущего воспалительного процесса при старении // Пробл. харчування. — 2010. — № 3-4. — С. 44-45.
3. Залеский В. Н., Великая Н. В. Молекулярные механизмы действия нутриентов, входящих в состав специй: их потенциальная роль в супрессии воспалительного ответа и канцерогенеза // Пробл. харчування. — 2011. — № 3-4. — С. 41-53.
4. Залеский В. Н., Гавриленко Т. Н. Аутоиммунные и иммуно-воспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекторная и терапия. — Киев: ВШПОЛ, 2008. — 592 с.
5. Ahn J., Lee H., Kim S. et al. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ β -catenin signaling // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2010. — **298**. — P. C1510-C1516.
6. Ak T., Gulcin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin // Chem. Biol. Interact. — 2008. — **174**. — P. 27-37.
7. Altarejos J. Y., Montminy M. CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. — 2011. — **12**. — P. 141-151.
8. Alwi I., Santoso T., Suyono S. et al. The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome // Acta Med. Indones. — 2008. — **40**. — P. 201-210.
9. Bula K., Treipahly B. C., Sharma D. et al. Neuroprotective and antiageing effect of curcumin aged rat brain regions // Biogerontol. — 2006. — **7**. — P. 81-89.
10. Balstad T. R., Carlsen H., Myhrstad M. C. et al. Coffee, broccoli and spices are strong inducers of electrophile response element-dependent transcription *in vitro* and *in vivo* — studies in electrophile response element transgenic mice // Mol. Nutr. Food Res. — 2011. — **55**. — P. 185-197.
11. Barajas B., Che N., Yin F. et al. NF-E2-related factor 2 promotes atherosclerosis by effects on plasma lipoproteins and cholesterol transport that overshadow antioxidant protection // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2011. — **31**. — P. 58-66.
12. Barreiro F. J., Kobayashi S., Bronk S. F. et al. Transcriptional regulation of Bim by FOXO3A. FoxO3a mediates hepatocyte lipoapoptosis // J. Biol. Chem. — 2007. — **282**. — P. 27141-27154.
13. Bastie C. C., Nuhle Z., McLoughlin T. et al. FoxO1 stimulates fatty acid uptake and oxidation in muscle cells through CD36 dependent and independent mechanisms // J. Biol. Chem. — 2005. — **280**. — P. 14222-14229.
14. Baviera A. M., Zanon N. M., Navegantes L. C. et al. Involvement of cAMP / Epac / PI3K-dependent pathway in the antiproteolytic effect of epinephrine on rat skeletal muscle // Mol. Cell. Endocrinol. — 2010. — **315**. — P. 104-112.
15. Bechmann L. P., Hannivoort R. A., Gerken G. et al. The interaction of hepatic lipid and glucose Metabolism in Liver Diseases // J. Hepatol. — 2012. — **56**. — P. 952-964.
16. Begum A. N., Jones M. R., Lim G. P. et al. Curcumin structure-function, bioavailability and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2008. — **326**. — P. 196-208.
17. Bjoruss O. G., Sparks J. D., Gibbons G. F. Regulation of VLDL secretion in primary culture rat hepatocytes: involvement of cAMP and cAMP-dependent protein kinase // Eur. J. Clin. Invest. — 1994. — **24**. — P. 137-148.
18. Brookheart R. T., Michel C. I., Listenberger L. L. et al. The non-coding RNA gadd 7 is a regulator of lipid-induced oxidative and endoplasmic reticulum stress // J. Biol. Chem. — 2009. — **284**. — P. 7446-7454.
19. Calabrese V., Bates T. E., Mancuso C. et al. Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases // Mol. Nutr. Food Res. — 2008. — **52**. — P. 1062-1073.
20. Calnan D. R., Brunet A. The FOXO code // Oncogene. — 2008. — **27**. — P. 2276-2288.
21. Carmen G. Y., Victor S. M. Signaling mechanisms regulating lipolysis // Cell. Signal. — 2006. — **18**. — P. 401-408.
22. Cheng Y., Ping J., Xn L. M. Effects of curcumin on peroxisome proliferation, activation and apoptosis of rat hepatic stellate cells (HSCs) through PPAR // Chin. Med. J. — 2007. — **120**. — P. 794-801.
23. Chung Y. W., Kim H. K., Kim I. Y. et al. Dual function of protein kinase C (PKC) in 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced manganese superoxide dismutase (Mn SOD) expression // J. Biol. Chem. — 2011. — **286**. — P. 29681-29690.

24. Collins A. R., Lyon C. J., Xia X. et al. Ase-accelerated atherosclerosis correlates with failure to upregulate anti-oxidant genes // *Circ. Res.* — 2009. — **104**. — P. e42-e54.
25. Dansen T. B., Kops G. J., Denis N. et al. Regulation of sterol carrier proteingene expression by the forkhead transcription factor FOXO3a // *J. Lipid. Res.* — 2004. — **45**. — P. 81-88.
26. Demirovic D., Rattan S. I. Curcumin induces stress response and hormetically modulates wound healing ability of human skin fibroblasts undergoing ageing *in vitro* // *Biogerontology*. — 2011. — **12**. — P. 437-444.
27. Deng J., Lin S., Zou L. et al. Lipolysis response to endoplasmic reticulum (ER) stress and the subsequent in adipose cells // *J. Biol. Chem.* — 2012. — **287**. — P. 6240-6249.
28. Dong S. Z., Zhao S. P., Wu Z. N. et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPARgamma - LXPα - ABCA1 // *Mol. Cell. Biochem.* — 2011. — **358**. — P. 281-285.
29. Dou X., Fan C., Wol L. et al. Curcumin up-regulated LDL receptor expression via the sterol regulatory element parthway in Hep G2 cells // *Planta Med.* — 2008. — **74**. — P. 1374-1379.
30. Dreger H., Westphal K., Weller A. et al. Nrf2-dependent upregulation of antioxidative enzymes: a novel pathway for proteasome inhibitor-mediated cardioprotection // *Cardiovascul. Res.* — 2009. — **83**. — P. 354-361.
31. Ejaz A., Wu D., Kwan P. et al. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice // *J. Nutr.* — 2009. — **139**. — P. 919-925.
32. Epstein J., Sunderson I. R., McDonald T. T. Curcumin as a therapeutic agents: the evidence from *in vitro*, animal and human studies // *Br. J. Nutr.* — 2010. — **103**. — P. 1545-1557.
33. Erbay E., Babaev V. R., Mayers J. R. et al. Reducing endoplasmatic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis // *Nat. Med.* — 2009. — **15**. — P. 1383-1391.
34. Fan C., Wo X., Don X. et al. Regulation of LDL receptor expression by the effect of curcumin on sterol regulatory element pathway // *Pharmacol. Rep.* — 2006. — **58**. — P. 577-581.
35. Finkel T., Holbrook K. N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of aging and life span // *Nature*. — 2000. — **408**. — P. 239-247.
36. Flachsbart F., Caliebe A., Kleindorp R. et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — **106**. — P. 2700-2705.
37. Fu Y., Luo N., Lopez-Vizella M. F. et al. Oxidized LDL induces the expression of ALBP/aP2 mRNA and protein in human THP-1 macrophages // *J. Lipid. Res.* — 2000. — **41**. — P. 2017-2023.
38. Fu Y., Luo N., Lou L. et al. Lipid metabolism mediated by adipocyte, lipid building protein (ALBP/aP2) gene expression in human THP-1 macrophages // *Atherosclerosis*. — 2006. — **188**. — P. 102-111.
39. Glatz J. F., Angin Y., Steinbach L. K. et al. CD36 as a target prevent cardiac lipotoxicity and insulin resistance // *Prostagland. Leukot. Essent Fatty Acids*. — 2013. — **88**. — P. 71-77.
40. Goncalves D. A., Lira E. C., Baviera A. M. et al. Mechanisms involved in 3',5'-cyclic adenosine monophosphate-mediated inhibition of ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle // *Endocrinology*. — 2009. — **150**. — P. 5395-5404.
41. Greenberg A. S., Obin M. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — **83**. — P. 461S-465S.
42. Hassaninasab A., Hashimoto Y., Tomita-Yokotani K. et al. Discovery of the curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — **108**. — P. 6615-6620.
43. Hatcher H., Planalp R., Cho J. et al. Curcumin from ancient medicine to current clinical trials // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2008. — **65**. — P. 1631-1652.
44. He H. J., Wang J. X., Gao J. et al. Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice // *World J. Diabetes*. — 2012. — **3**. — P. 94-104.
45. Holm C. Molecular mechanism regulation hormone-sensitive lipase and lipolysis // *Biochem. Soc. Trans.* — 2003. — **31**. — P. 1120-1124.
46. Hsu H. Y., Chu L. C., Hua K. F. et al. Hemeoxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of curcumin with LPS-stimulated human monocytes // *J. Cell. Physical.* — 2008. — **215**. — P. 603-612.
47. Huang J., Tabbi-Anneni I., Gunda V. et al. Transcription factor N3f2 regulates SPH and lypogenic gene expression in hepatic lipid metabolism // *Am. J. Physiol. Gastrointestinal. Liver. Physiol.* — 2010. — **299**. — P. G1211-G1222.
48. Huang S. C., Wu T. C., Yu H. C. et al. Mechanical strain modulates age-related changes in the proliferation and differentiation of mouse adipose-derived stromal cells // *BMC Cell. Biol.* — 2010. — **11**. — P. 18. — doi: 10.1186/1471-2121-11-18.
49. Jenkendrup A. E., Randell R. Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism // *Obes. Rev.* — 2011. — **12**. — P. 841-851.
50. Kang C., Kim E. Synergistic effect of curcumin and insulin on muscle cell glucose metabolism // *Food. Chem. Toxicol.* — 2010. — **48**. — P. 2366-2373.
51. Kang Q., Chen A. Curcumin inhibits srebp-2 expression in activated hepatic stellate cells *in vitro* by reducing the activity of specificity protein-1 // *Endocrinology*. — 2009. — **150**. — P. 5384-5394.
52. Kang Q., Chen A. Curcumin suppresses expression of low-density lipoprotein (LDL) receptor, leading to the inhibition of LDL-induced activation of hepatic stellate cells // *Br. J. Pharmacol.* — 2009. — **157**. — P. 1354-1367.
53. Katsulieris E., Mabley J. G., Samai M. et al. Lipotoxicity in renal proximal tubular cells: relationship between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress pathway // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010. — **48**. — P. 1654-1662.
54. Kaur G. Ameliration of obesity, glucose intoberance , and oxidative stress in high fat diet and low-dose streptozotocin-induced diabetic rats by combination consisting of "curcunin with piperin and ceratin" // *ISRN Pharmacol.* — 2012. — doi: 10.5402/2012/957283.
55. Kempna P., Reiter E., Arock M. et al. Inhibition of HMC-1 must cell proliferation by vit. E: involvement of the protein kinase B pathway // *J. Biol. Chem.* — 2004. — **279**. — P. 50700-50709.
56. Kim M., Kim Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7a-hydroxylase in rats fed a high fat diet // *Nutr. Res. Pract.* — 2010. — **4**. — P. 191-195.
57. Kim S. J., Chen Y., Jun H. S. et al. High-fat diet stimulation IL-1 type 1 receptor-mediated inflammatory signaling in

- the skeleton muscle of mice // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2010. — **54**. — P. 1014-1020.
58. Kuo J. J., Chang H. H., Tsai T. H. et al. Positive effect of curcumin on inflammation and mitochondrial dysfunction in obese mice with liver steatosis // *Int. J. Mol. Med.* — 2012. — **30**. — P. 673-679.
 59. Lee J. M., Gianni A. M. The transcription factor cyclic AMP-responsive // *Nat. Med.* — 2011. — **17**. — P. 812-815.
 60. Lee J. W., Chen H., Pullikotil P. et al. Protein Kinase A-alpha directly phosphorylate FoxO1 in vascular endothelial cells to regulate expression of vascular cellular adhesion molecule-1 mRNA // *J. Biol. Chem.* — 2011. — **286**. — P. 6423-6432.
 61. Lee T. S., Lin C. Y., Tsai J. Y. et al. Resisting increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages // *Life. Sci.* — 2009. — **84**. — P. 97-104.
 62. Lee Y. K., Lee W. S., Hwang J. T. et al. Curcumin exerts antidifferentiation effect through AMPK α PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes and antiproliferatory effect through AMPK α — COX2 in cancer // *J. Agric. Food Chem.* — 2009. — **57**. — P. 305-310.
 63. Li M., Chiu J. F., Gagne J. et al. Age-related differences in insulin-like growth factor-1 receptor signaling regulates Act/FOXO3a and ERK/Fos pathways in vascular smooth muscle cells // *J. Cell. Physiol.* — 2008. — **217**. — P. 377-387.
 64. Li M., Chiu J. F., Mossman B. T. et al. Down-regulation of manganese-superoxide dismutase through phosphorylation of FOXO3a by Akt in explanted vascular smooth muscle cell from old rats // *J. Biol. Chem.* — 2006. — **281**. — P. 40429-40439.
 65. Li M., Febrario M., Reddy S. P. et al. CD36 participates in a signaling pathway that regulates ROS formation in murine VSMCs // *J. Clin. Invest.* — 2010. — **120**. — P. 3996-4006.
 66. Liao K. K., Wu M. J., Chen P. I. et al. Curcuminoids promote neurite outgrowth in PC12 cells through MAPK/ERK- and PKC-dependent pathway // *J. Agric. Food Chem.* — 2013. — **60**. — P. 433-443.
 67. Libby P. Current concept of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // *Circulation.* — 2001. — **104**. — P. 365-372.
 68. Lima C.F., Pereira-Wilson C., Rattan S. I. Curcumin induces hemoxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: relevance for anti-aging intervention // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2011. — **55**. — P. 430-442.
 69. Lin J. K. Molecular targets of curcumin // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2007. — **595**. — P. 227-243.
 70. Lin J. K., Lin-Shian S. Y. Mechanism of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2006. — **50**. — P. 211-217.
 71. Liu X., Ntambi I. M. Atherosclerosis: Keep your macrophages in shape // *Nat. Med.* — 2009. — **15**. — P. 1357-1358.
 72. Lolmede K., Duffaut C., Zakaroff-Girard A. et al. Immune cells in adipose tissue: key players in metabolic disorders // *Diabetes Metabol.* — 2011. — **37**. — P. 283-290.
 73. Misra J., Chandra D., Kim D. K. et al. Curcumin differentially regulates endoplasmic reticulum stress through transcriptional corepressor SMILE-mediated inhibition of CREBH // *J. Biol. Chem.* — 2011. — **286**. — P. 41972-41984.
 74. Miyauchi H., Ninamoto T., Tateno K. et al. Akt negatively regulates the *in vitro* in lifespan of human endothelial cells via a p53/p21-dependent pathway // *EMBO J.* — 2004. — **23**. — P. 212-220.
 75. Na L. X., Zhany Y. L., Li Y. et al. Curcumin improve insulin resistance in skeletal muscle of rats // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2011. — **21**. — P. 526-533.
 76. Nahle Z., Hsieh M., Pietka T. A. et al. CD36-dependent regulation of muscle FOXO1 and PDK4 in the PPAR δ / β -mediated adaptation to metabolic stress // *J. Biol. Chem.* — 2008. — **283**. — P. 14317-14326.
 77. Nakae J., Cao Y., Oki M. et al. Foxhead transcription factor FOXO1 in adipose tissue regulates energy storage and expenditure // *Diabetes.* — 2008. — **57**. — P. 563-576.
 78. Nareika A., Im Y. B., Game B. A. et al. High glucose enhances LPS-stimulation CD14 expression in U937 mononuclear cells by increasing nuclear factor kappaB and AP-1 activities // *J. Endocrinol.* — 2008. — **196**. — P. 45-55.
 79. Nguyen-Khoa T., Massy Z. A., Witko-Sarsat V. Oxidized low-density lipoprotein induces macrophage respiratory burst via its protein moiety: a novel pathway in atherosclerosis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — **263**. — P. 804-809.
 80. Nguyen M. T., Favelynkis S., Nguyen A. K. et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by FFAS via TLR2, TLR4 and JNK-dependent pathways // *J. Biol. Chem.* — 2007. — **282**. — P. 35279-35292.
 81. Nodal A., Marerrop F., Haro D. Down-regulation of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by insulin: the role of the forkhead transcription factor FKRL-1 // *Biochem. J.* — 2002. — **366**. — P. 289-297.
 82. Nseir W., Shalata A., Marmor A. et al. Mechanism linking nonalcoholic fatty liver disease with coronary artery disease // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — **56**. — P. 3439-3449.
 83. Oh J., Riek A. E., Weng S. et al. Endoplasmic reticulum stress controls M2 macrophages differentiation and foam cell formation // *J. Biol. Chem.* — 2012. — **287**. — P. 11629-11641.
 84. Okada K., Wangpengtrakul C. et al. Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice // *J. Nutr.* — 2001. — **131**. — P. 2090-2095.
 85. Olganier D., Lavergne R. A., Meunier E. et al. Nrf2 PPAR γ alternative pathway to promote CD36 expression on inflammatory macrophages: implication for malaria // *PLoS Pathol.* — 2011. — **7**. — P. e1002254.
 86. Pae H. O., Jeong S. O., Jeong G. S. et al. Curcumin induces pro-apoptotic endoplasmic reticulum stress in human leukemia HL-60 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — **353**. — P. 1040-1045.
 87. Park L., Wang G., Zhou P. et al. Scavenger receptor CD36 is essential for the cerebrovascular oxidative stress and neurovascular dysfunction induced by amyloid-beta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — **108**. — P. 5063-5068.
 88. Park S. L., Ahmad F., Philp A. et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP Phosphodiesterases // *Cell.* — 2012. — **142**. — P. 421-433.
 89. Patil T. N., Srinivasan M. Hypocholesteremic effect of curcumin induced hypercholesteremic rats // *Indian J. Exp. Biol.* — 1971. — **9**. — P. 167-169.
 90. Peschel D., Koerting R., Nass N. Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis // *J. Nutr. Biochem.* — 2007. — **18**. — P. 113-119.

91. Prakash U. N., Srinivasan K. Fat digestion and absorption in spice-pretreated rats // *J. Sci. Food Agric.* — 2012. — **92**. — P. 503-510.
92. Reiter E., Azzi A., Zingg J. M. Enhanced anti-proliferate effects of combinatorial treatment of delta-tocopherol and resveratrol in human HMC-1 cells // *Biofactors.* — 2007. — **30**. — P. 67-77.
93. Reuter S., Eifes S., Dicato M. et al. Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells // *Biochem. Pharmacol.* — 2008. — **76**. — P. 1340-1351.
94. Salih D. A., Brunet A. FOXO transcription factors in the maintenance of cellular homeostasis during aging // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 2008. — **20**. — P. 126-136.
95. Sawada H., Saito Y., Nogochi N. Enhanced CD36 expression changes the role of Nrf2 activation from anti-atherogenic to pro-atherogenic in apoE-deficient mice // *Atherosclerosis.* — 2012. — **225**. — P. 83-90.
96. Schaffer J. E. Lypotoxicity: when tissues overeat // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2013. — **14**. — P. 281-287.
97. Schaffer M., Schaffer P. M., Zidan J. et al. Curcumin as a functional food in the control of cancer and inflammation // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — **14**. — P. 588-597.
98. Seifried H. E., Anderson D. E., Fisher E. I. et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species // *J. Nutr. Biochem.* — 2007. — **18**. — P. 567-579.
99. Seimon T. A., Nadolski M. J., Liao X. et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress // *Cell Metabol.* — 2010. — **12**. — P. 467-482.
100. Shao W., Yu Z., Chiang Y. et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes // *PLoS ONE.* — 2012. — **7**. — P. e28784.
101. Sharma S., Zhuang Y., Ying Z. et al. Dietary curcumin supplementation counteract reduction in levels of molecules involved in energy homeostasis after brain trauma // *Neurosci.* — 2009. — **161**. — P. 1037-1044.
102. Shen L., Ji H. F. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products? // *Trends. Mol. Med.* — 2012. — **18**. — P. 138-144.
103. Shen L. R., Xiao F., Yuan P. et al. Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in *Drosophila* // *Age (Dordr.)*. — 2012. — **35**. — P. 1133-1142.
104. Shen X., Tang Q., Wu J. et al. Effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in a rat model of diet-induced obesity // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2009. — **79**. — P. 255-263.
105. Shin S. K., Ha T. Y., McGregor R. A. et al. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2011. — **55**. — P. 1829-1840.
106. Shishodia S., Singh T., Chaturvedi M. M. Modulation of transcription factors by curcumin // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2007. — **595**. — P. 127-148.
107. Srinivasan K. Plant foods in the managements of diabetes mellitus: spices as beneficial antidiabetic food adjuncts // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2005. — **56**. — P. 399-414.
108. Srinivasan K., Sambaiah K., Charasekhara N. Spices as beneficial hypolipidemic food adjuncts: a review // *Food Rev. Inst.* — 2004. — **20**. — P. 187-220.
109. Stanhope K. L., Schawrz J. M., Keim N. L. Consuming fructose-sweetened, not-glucose-sweetened beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight obese humans // *J. Clin. Invest.* — 2009. — **119**. — P. 1322-1334.
110. Strissel K. J., DeFuria J., Shaul M. E. et al. T-cell recirculation and TH1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57Bl/6 mice // *Obesity (SS)*. — 2010. — **18**. — P. 1918-1925.
111. Subudhi U., Chainy G. B. Curcumin and vitamin E modulate hepatic antioxidant gene expression in PTU-induced rats // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — **39**. — P. 9849-9861.
112. Suganthi R., Rajamani S., Ravichavdran M. K. et al. Effect of food seasoning species mixture on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats // *J. Med. Food.* — 2007. — **10**. — P. 149-153.
113. Tanaka Y., Aleksunes L. M., Yeager K. I. et al. NF-E2 related factor 2 inhibits lipid accumulation and oxidative stress in mice fed a high-fat diet // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2008. — **325**. — P. 655-664.
114. Tang Y., Chen A. Curcumin protects hepatic stellate cells against leptin-induced activation *in vitro* by accumulating intracellular lipids // *Endocrinology.* — 2010. — **151**. — P. 4168-4177.
115. Tatone C., Carbone M. C., Falone S. et al. Age-dependent changes in the expression of superoxide dismutase and catalase are associated with ultrastructural modifications in human granulose cells // *Mol. Human Reprod.* — 2006. — **12**. — P. 655-660.
116. Tertov V. V., Orekhov A. N., Smirnov V. N. Effects of cyclic AMP on lipid accumulating and metabolism in human atherosclerotic aortic cells // *Atherosclerosis.* — 1986. — **62**. — P. 55-64.
117. Thaler J. P., Yi C. X., Schur F. A. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans // *J. Clin. Invest.* — 2012. — **122**. — P. 153-162.
118. Tothova Z., Kollipara R., Huntly B. et al. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress // *Cell.* — 2007. — **128**. — P. 325-339.
119. Van Der Heide L. P., Hoekmann M. F., Smidt M. P. The ins and outs of FOXO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation // *Biochem. J.* — 2004. — **380**. — P. 297-309.
120. Vomhof-Dekrey E. E., Picklo M. J. The Nrf 2 antioxidant response element pathway: a target for regulating energy metabolism // *J. Nutr. Biochem.* — 2012. — **23**. — P. 1201-1206.
121. Weisberg S. P., Leibel R., Tortoriello D. V. et al. Dietary curcumin significantly improves obesity associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes // *Endocrinology.* — 2008. — **149**. — P. 3549-3558.
122. Willcox B. J., Donlon T. A., He Q. et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — **105**. — P. 13987-13992.
123. Wilson A., Shehadeh L. A., Yu H. et al. Age-related molecular genetic changes of murine bone marrow mesenchymal stem cells // *BMC Genomics.* — 2010. — **11**. — doi: 10.1186/1471-2164-11-229.
124. Wisse B. E., Schwartz M. W. Does hypothalamic inflammation cause obesity? // *Cell. Metab.* — 2009. — **10**. — P. 241-242.
125. Yasni S., Imaizumi K., Nakamura M. et al. Effects of curcuma xanthorrhiza Roxb. and curcuminoids on the level of serum and liver lipids, serum apolipoprotein A-1 and lipogenic enzymes in rats // *Food Chem. Toxicol.* — 1993. — **31**. — P. 213-218.
126. Yian H. Y., Kuang S. Y., Zheng X. et al. Curcumin inhibits cellular cholesterol accumulation by regulating SREBP-

- 1/caveolin-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells // *Acta Pharmacol.* — 2008. — **29**. — P. 555-563.
127. Yuasa-Kawase M., Masuda D., Yamashita T. et al. Patients with CD36 deficiency are associated with enhanced atherosclerotic cardiovascular diseases // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2012. — **19**. — P. 263-275.
128. Zhang C., Wang G., Zheng Z. et al. Endoplasmic reticulum-tethered transcription factor cAMP responsive element-binding protein, hepatocyte specific regulates hepatic lipogenesis, fatty acid oxidation and lipolysis upon metabolic stress in mice // *Hepatology.* — 2012. — **55**. — P. 1070-1082.
129. Zhao J., Sun X. B., Ye F. et al. Suppression of fatty acid synthase, differentiation and lipid accumulation in adipocytes by curcumin // *Mol. Cell. Biochem.* — 2011. — **351**. — P. 19-28.
130. Zhao J. F., Ching L. C., Huang Y. C. et al. Molecular mechanisms of curcumin suppression of cholesterol accumulation in macrophages foam cells and atherosclerosis // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2012. — **56**. — P. 691-701.
131. Zhao S.G., Li Q., Lin Z. X. et al. Curcumin attenuates insulin resistance in hepatocytes by inducing Nrf2 nuclear translocation // *Hepatogastroenterology.* — 2011. — **58**. — P. 2106-2111.
132. Zhou D., Samovski D., Okunade A. L. et al. CD36 level and trafficking are determinants of lipolysis in adipocytes // *FASEB J.* — 2012. — **26**. — P. 4733-4742.
133. Zingg J. M., Hasan S. T. Regulatory effects of curcumin on lipid accumulation // *J. Cell. Biochem.* — 2012. — **113**. — P. 833-840.
134. Zingg J. M., Libinaki R., Lai C. Q. et al. Modulation of gene expression by alpha-tocopherol and alpha-tocopherol phosphate in THP-1 monocytes // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010. — **49**. — P. 1989-2000.

Получено 26.02.2014

ГІПОЛІПІДЕМІЧНИЙ ЕФЕКТ КУРКУМІНА: МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ

С. Т. Омельчук, Н. В. Велика, В. М. Залеський*

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, 01601 Київ
Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України", 03151 Київ

Проведено аналіз молекулярних механізмів впливу поліфенолу куркуміну на контроль окисного і ліпід-медіованого стресу в судинній стінці. Куркумін не лише функціонує як сквенджер вільних радикалів, але і бере участь у механізмах сигнальної трансдукції (через Akt- AMPK-сигнальні шляхи), а також модулює активність специфічних білків — факторів транскрипції (FOXO 1/3 α , NRF2, SREBP 1/2, CREB, CREBH, PPAR γ , LXRA) і регулює експресію генів, які контролюють білки-сквенджери вільнорадикального окислення (каталаза, Mn-супероксиддисмутаза, гем-оксигеназа-1) та ліпідного гомеостазу (α P2/FABP4, CD36, HMG-CoA-редуктаза, карнітин-пальмітоїлтрансфераза). На клітинному рівні куркумін індукуює слабо виражений ("м'який") окисний і ліпідозалежний метаболічний стрес для відновлення клітинного гомеостазу завдяки запуску додаткових механізмів внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту та регуляції ферментів ліпідного обміну. Результатом "м'якого" окислення можна пояснити не лише сприятливий вплив куркуміну на запальну відповідь при серцево-судинних, нейродегенеративних та інших захворюваннях, але і його роль у підвищенні тривалості життя експериментальних тварин.

HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF CURCUMIN: MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS

S. T. Omelchuk, N. V. Velikaia, V. N. Zalessky*

A. A. Bogomolets National Medical University Ministry of Health Ukraine, 01601 Kyiv
National Scientific Center "Acad. N. D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS Ukraine", 03151 Kyiv

Analyzed were molecular mechanisms of influence of polyphenol curcumin on the control of oxidative and lipid-mediated stress in the vascular wall. Curcumin acts as scavenger of free radicals and participates in the mechanisms of signal transduction (through Akt, AMPK-signal pathways), as well as modulates the activity of specific transcription protein-factors (FOXO1/3 α , NRF2, SREBP1/2, CREB, CREBH, PPAR γ and LXRA). Also, it regulates the expression of genes involved in free radicals scavenging (catalase, MnSOD and hemoxygenase-1) and lipid homeostasis (α P2/FABP4, CD36, HMG-CoA reductase and carnitine palmitoyltransferase-1). At the cellular level, curcumin induces a "mild" oxidative and lipid-dependent metabolic stress aimed at restoring cellular homeostasis through triggering additional mechanisms of intracellular antioxidant protections and regulation of enzymes of lipid metabolism. A "mild" oxidation may account for a favorable effect of curcumin on the inflammatory response in cardiovascular, neurodegenerative and other diseases, as well as its role in increasing life span of experimental animals.