

КУРКУМИН И РАЗВИТИЕ СТАТУСА ХРОНИЧЕСКОГО ВЯЛОТЕКУЩЕГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ СТАРЕНИИ

В.Н. Залесский, канд. мед. наук, *Великая Н.В., канд. мед. наук

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Резюме. У процесі старіння на тлі зниження рівня здоров'я підвищується ризик виникнення і розвитку вік-залежних захворювань (хвороба Альцгеймера, атеросклероз, новоутворення, метаболічний синдром та ін.) Їх розвиток пов'язаний зі статусом хронічного уповільненого запального процесу в старості та обумовлений окислювальним стресом, а також стійким підвищенням рівня прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α), кодованого генами, що активуються чинником транскрипції NF- κ B. Відповідно уповільнення процесу старіння і стратифікацію ризику виникнення вік-асоційованих захворювань можна забезпечити, блокуючи NF- κ B-індукований процес вік-залежного запалення. В огляді обговорюються молекулярні механізми дії і терапевтичні можливості індійської прянощі — куркуміна, яка має виражену противоспалительну і антиоксидантну активність на тлі підвищення рівня здоров'я у літніх людей з хворобою Альцгеймера.

Ключові слова: куркумін, старіння, хронічний уповільнений запальний процес.

Резюме. В процессе старения на фоне снижения уровня здоровья повышается риск возникновения и развития возраст-зависимых заболеваний (болезнь Альцгеймера, атеросклероз, новообразования, метаболический синдром и др.). Их развитие связано со статусом хронического вялотекущего воспалительного процесса в старости и обусловлено окислительным стрессом, а также устойчивым повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), кодируемого генами, активируемыми фактором транскрипции NF- κ B. Соответственно замедление процесса старения и стратификацию риска возникновения возраст-ассоциированных заболеваний можно обеспечить, блокируя NF- κ B-индуцируемый процесс возраст-зависимого воспаления. В обзоре обсуждаются молекулярные механизмы действия и терапевтические возможности индийской пряности — куркумина, обладающей выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активностью на фоне повышения уровня здоровья у пожилых людей с болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: куркумин, старение, хронический вялотекущий воспалительный процесс.

Summary. Ageing is manifested by the decreasing health status and increasing probability to acquire age-related diseases such as Alzheimer's disease, atherosclerosis, cancer, metabolic syndrome. They are likely caused by low grade inflammation and manifested by the increasing level of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF- α , encoded by genes activated by transcription factor NF- κ B. Accordingly, slowing down ageing and postponing the onset of age-related diseases might be achieved by blocking the NF- κ B-dependent inflammation. In this review consider molecular mechanisms and the possibility Indian space — curcumin, a powerful antioxidant and anti-inflammatory agent possible capable of improving the health status of the elderly with Alzheimer's disease.

Key words: curcumin, aging, low grade inflammation.

Известно, что старение, в отличие от долгожительства, не является генетически запрограммированным процессом. Не выявлены гены-промоторы процесса старения. Согласно эволюционной теории [1] данный процесс является компромиссом между поддержкой жизнедеятельности организмов и их размножением. Продолжительность жизни регулируется генами, контролирующими активность метаболизма, антиоксидантных систем, репарацию ДНК, клеточного выживания и гибели клеток [2]. Их функционирование постепенно замедляется из-за ошибок в репликации ДНК и в результате повреждения макромолекул, что приводит к накоплению стареющих клеточных популяций и тканевой альтерации при старении. Однако из-за различий структуры тканей многие

органы имеют индивидуальные паттерны выживания при старении [2–4]. Накопление повреждений с возрастом является преобладающей причиной повышения уровней активных форм кислорода (ROS) [4, 5].

Процесс старения с годами иммунной системы («immunosenescent») — важнейший фактор, который приводит к возраст-зависимым иммуновоспалительным изменениям [6, 50]. Постоянная экспозиция набора антигенов (бактериальных, вирусных, экзогенных и эндогенных аутобелков, рассматриваемых в качестве стрессоров) приводит к постепенному снижению активности наивных Т-лимфоцитов. При этом накапливаются Т-клетки памяти и эффекторные CD8⁺, CD28⁻Т-клетки, которые секретируют повышенное количество

провоспалительных цитокинов [6, 7, 50].

Еще одним существенным следствием хронического влияния антигенов является прогрессирующая активация макрофагов и связанных с ними клеток многих органов и тканей, что обуславливает неустойчивые кооперативные взаимодействия между провоспалительным ответом и активностью противовоспалительных белков. Это и есть основой существования так называемого статуса хронического вялотекущего воспалительного процесса в старости («inflamm-ageing» «inflammaging») [6, 47, 48, 49]. Состояние inflamm-ageing характеризуется повышением уровней многих провоспалительных цитокинов в тканях, других маркеров воспаления, в частности, компонентов коагуляционного каскада, а также присутствием вирусной инфекции [8]. При этом в состав клеток, ответственных за статус хронического вялотекущего воспалительного процесса при старении, входят не только клетки иммунной системы, но и другие переживающие клетки, перенесшие генотоксические стрессовые влияния и секретирующие многочисленные провоспалительные цитокины, благодаря приобретенному ими т.н. возраст-ассоциированному секреторному фенотипу (SASP) [9].

Процесс старения и возраст-зависимые заболевания.

Возраст не является болезнью, но делает организм уязвимым к возраст-ассоциированным изменениям. Оказалось, что многие возраст-ассоциированные изменения возникают вне всякой связи с возраст-зависимыми заболеваниями [10]. С другой стороны, многие заболевания, связанные с возрастом, имеют общие каскады внутриклеточной сигнальной транскрипции с процессом старения. Это подтверждает, что процесс хронического вялотекущего воспаления при старении может не только быть обусловлен старостью (inflamm-ageing, SASP), но и сопровождать многие возраст-зависимые заболевания [11, 12, 13].

Имеется довольно значительное количество данных о взаимосвязи воспалительного ответа со злокачественными заболеваниями [52, 53]. Как известно, рак и воспаление пересекаются в рамках влияния механизмов воздействия: внутреннего и внешнего. Согласно внутреннему, активация онкогена инициирует в трансформирующейся клетке продукцию медиаторов воспаления, преимущественно благодаря активации ядерного фактора транскрипции NF-κB. Напротив, при внешнем воздействии (инфекция) увеличивается риск развития опухолей [54].

В эпидемиологических исследованиях установлено, что предрасположенность организма-опухолестоителя к хроническому воспалению индивидуальна у различных типов опухолей [14]. Сравнительно недавно воспалительный ответ стал рассматри-

ваться как один из основных признаков опухолевого процесса [15] в дополнении к шести общепризнанным каноническим его особенностям [16].

Сегодня воспалительный ответ рассматривается как инициирующее событие в развитии атеросклероза [17, 18]. На начальных этапах атерогенез характеризуется аттракцией моноцитов к сосудистому эндотелию и последующей их миграцией в стенку сосуда. Экспрессия молекул клеточной адгезии промотирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальной поверхности и инициирует активацию факторов воспаления (IL-1, TNF- и CRP). В дальнейшем прогрессирующее накопление макрофагов и повышение содержания в них окисленных липопротеинов низкой плотности в пределах сосудистой стенки приводит к формированию «foam»-клеток и образованию жировых полосок [19]. Это подчеркивает главную инициирующую роль NF-κB в качестве активного медиатора локального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при старении [20, 55].

Локальный воспалительный ответ зарегистрирован и в сенильной бляшке, и в окружающих глиальных тканях мозга на фоне повышения экспрессии острофазного белка (CRP), IL-6, IL-1 при болезни Альцгеймера у больных и на моделях у животных [21]. Подтверждением наличия статуса хронического вялотекущего воспалительного процесса в патогенезе болезни Альцгеймера служит тот факт, что применение направленной противовоспалительной терапии медирует контроль развития заболевания [22, 23].

Избыточная масса тела, инсулинорезистентность и диабет I типа также тесно связаны с иммунновоспалительным ответом организма. Чрезмерное употребление пищи для пополнения энергетических запасов организма может реактивировать накопленный потенциал метаболически активных тканей. Так, жировое депо у тучных пациентов является источником продукции большого количества провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6, IL-1) и других факторов воспаления [24].

Необходимость установления взаимозависимостей между старением и возраст-ассоциированными заболеваниями делает актуальным центральный вопрос о концентрации усилий для разработки направленных нутриент-зависимых влияний с целью контроля воспалительного ответа при старении. Такой подход также может оказаться эффективным благодаря персонализированной таргетной терапии инфламмофармакологическими препаратами [25].

Роль куркумина в качестве противовоспалительного средства.

Нутриенты — ингредиенты, которые обладают доказанным физиологическим потенциалом и обеспечивают защиту против хронических забо-

леваній человека [16, 26, 58]. Они также способствуют предупреждению заболеваний и ускоренного старения [56, 57, 58]. Среди нутриентов роль куркумина в качестве противовоспалительного и антиоксидантного средства (*in vivo*, *in vitro*) поддерживается довольно значительным числом исследований.

Куркумин (пряность) — один из составляющих компонентов корневища индийского растения («*Curcuma longa*»), придающих приправе кари желтоватый оттенок. На протяжении последнего тысячелетия куркумин использовался как ранозаживляющее средство и как лекарственный препарат в индийской и китайской медицине [59].

В последнее время внимание исследователей было обращено на свойства куркумина индуцировать многие сигнальные каскады внутриклеточной трансдукции и ингибировать пролиферацию клеточного роста [27]. Продолжаются многоцентровые исследования куркумина на предмет его клинической эффективности в лечении хронических (неинфекционных) воспалительных заболеваний (сердечно-сосудистые болезни, болезнь Альцгеймера, ревматоидный артрит и метаболический синдром) [28, 29]. Однако не менее интенсивно осуществляются эксперименты на животных и клеточной культуре с целью выяснения особенностей куркумин-индуцированных молекулярно-клеточных событий.

Куркумин имеет беспрецедентное количество молекул-мишеней в клетке, реализующих его противовоспалительную, антиоксидантную, химио-профилактическую, противовирусную, антибактериальную и противогрибковую активность [30, 31]. Следует отметить, что в состав этих мишеней входят факторы транскрипции (AP-1, SP-1, p53, STAT-3, ATF-3, Nrf2, PPAR-, cNOR, HIF-1, -катенин, NF-kB); энзимы (протеинкиназы — PKA, PKC, FAK, Src); глутатион S-трансфераза; DNA-топоизомераза II; теломераза; гемм-оксигеназа 1; p300 (гистоновая ацетилтрансфераза; металлопротеиназы; 5-LOX (липоксигеназа); COX-2 (циклооксигеназа) и другие. Некоторые из активируемых NF-kB белков, аналогичных TNF-, сами являются активаторами хронического иммуновоспалительного ответа. Однако NF-kB остается ведущим интегрирующим белком процесса внутриклеточной сигнализации иммуновоспалительного ответа при старении и в процессе развития возраст-ассоциированных заболеваний [32].

Многие эффекты куркумина связаны с его супрессирующим влиянием на процессы острого и хронического воспаления благодаря его роли сквенжера свободных радикалов и активных форм кислорода, а также усилению им антиоксидантной защиты (то есть повышению уровня глутатиона). Тем не менее, куркумин не столько классический антиоксидант, сколько фактор триггери-

зации Nrf2/ARE сигнального каскада, благодаря которому активируются антиоксидантные ферменты и жизненно важные гены (ген оксигеназы, Hsp70, сиртуина, тиоредоксин редуктазы), имеющие важное значение при индуцируемых окислительным стрессом заболеваниях [33].

Большинство задокументированных фактов о положительных эффектах касаются протекции куркумином развития многих заболеваний, в основном обусловленных возрастом и ускоренным старением. Поэтому представляется целесообразным на основе исключительных свойств куркумина более подробно рассмотреть его использование в качестве универсального антиинфламмогена при наличии статуса хронического вялотекущего воспалительного процесса при болезни Альцгеймера.

Терапевтический потенциал куркумина при болезни Альцгеймера.

К хроническим воспалительным заболеваниям у пожилых, в лечении которых используется фитонутриент куркумин, относится болезнь Альцгеймера — протеинопатия, связанная с накоплением в тканях мозга аномальных свернутых белков (бета-амилоида и тау-белка) [34]. Бляшки образуются из малых пептидов длиной в 39–45 аминокислот, именуемых бета-амилоидом (Abeta, A). Бета-амилоид — фрагмент более крупного белка-предшественника APP. Этот трансмембранный белок играет важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждений [35]. При болезни Альцгеймера по неизвестным пока причинам APP подвергается протеолизу — разделяется на пептиды под воздействием ферментов. Бета-амилоидные 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-белка. Тау-белок, наряду с несколькими другими белками, ассоциирован с микротрубочками в цитоплазме нейронов, в частности после фосфорилирования он их стабилизирует. При болезни Альцгеймера тау-белок подвергается избыточному фосфорилированию, из-за чего нити белка начинают связываться друг с другом, слипаются в нейрофибриллярные клубочки и разрушают транспортную систему нейрона [36].

Как нейродегенеративное заболевание болезнь Альцгеймера включает в патогенезе три основных процесса: окислительный стресс, воспалительный ответ и накопление бета-амилоидных нитей. Ингибирование процессов накопления бета-амилоидных нитей и дестабилизация формирования бета-амилоида в ЦНС является главной мишень-зависимой терапевтической стратегией в лечении

болезни Альцгеймера. Бета-амилоид может довольно активно генерировать ROS (активные формы кислорода) в присутствии металлов (Cu, Fe) переменной валентности *in vitro*. Оксидизация бета-амилоида способствует образованию устойчивых дитиразиновых димеров, в результате влияния свободных радикалов на тиразиновые остатки. Это приводит к образованию олигомерной структуры бета-амилоидного белка в ЦНС при болезни Альцгеймера [37, 38].

Известен целый ряд механизмов действия куркумина при болезни Альцгеймера. Так, Kim D. и соавт. [39] обнаружили свойства куркумина и его аналогов (диметоксикуркумин, DMC и бис-диметоксикуркумин, BDMC) защищать клетки (линия PC12) животных с феохромоцитомой и нормальные эндотелиоциты пупочных вен от ROS-индуцированного Abeta окисления. Данные соединения отличались более эффективным действием по сравнению с антиоксидантом альфа-токоферолом.

Важно отметить, что вялотекущий воспалительный ответ у пациентов с болезнью Альцгеймера характеризуется повышением экспрессии воспалительных цитокинов и активацией микроглии. Lim G. и соавт. [40] исследовали свойства куркумина оказывать влияние на нейродегенеративный процесс у APP-дефицитных мышей при выраженном развитии воспалительного ответа, окислительного стресса и бляшкообразования в ЦНС. При этом куркумин достоверно снижал уровни оксидизированных белков и высокие значения IL-1 в мозгу животных. Малые дозы куркумина (по сравнению с высокими) более эффективно снижали образование бета-амилоидных нитей в нерастворимых и растворимых фракциях бета-амилоидного белка, а также в сенильных бляшках на 43–50%. Однако уровни APP во фракции мембран оставались неизменными. Околонейрональный микроглиоз также супрессировался куркумином, однако не в соседних с бляшками участках мозга [40].

Проведенный анализ возможностей куркумина в отношении его влияния на образование, удлинение и дестабилизацию бета-амилоидных нитей *in vitro* показал, что куркумин способствовал торможению образования и растяжения, а также дестабилизации Abeta [41].

В работе Yang F. и соавт. [42] были подтверждены особенности действия куркумина, связанные с супрессией окислительных реакций, иммуновоспалительного ответа и когнитивного (познавательного) дефицита. Авторы отметили куркумин-ассоциированное ингибирование агрегации и

деагрегации Abeta. При этом процесс торможения куркумином протекал более эффективно по сравнению с ибупрофеном и напроксеном. Куркумин также замедлял Abeta образование и проникал через гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения животным, а также редуцировал уровни амилоидо- и бляшкообразования. В целом, низкие дозы куркумина способствовали эффективной деагрегации и предупреждали фибриллообразование Abeta.

Известно, что пациенты с болезнью Альцгеймера отличаются недостаточным фагоцитозом Abeta макрофагами и клиренсом Abeta из сенильных бляшек. Куркумин индуцировал повышенный захват Abeta макрофагами у пациентов с болезнью Альцгеймера [43]. Каким образом куркумин усиливал фагоцитоз Abeta, было показано Fiala M. и соавт. [44], которые выявили при этом вовлечение в процесс эндосомальных и лизосомальных механизмов.

Garcia-Alloza M. и соавт. [45] представили еще один механизм действия куркумина при болезни Альцгеймера. Оказалось, что он способствовал разрушению сенильной бляшки и восстановлению повреждения нейритов у мышей на модели болезни Альцгеймера. При этом, проникая через гематоэнцефалический барьер и в дальнейшем в сенильную бляшку, куркумин редуцировал ее рост благодаря выраженному деагрегационному эффекту на фоне реверсии структурных изменений альтернативно измененных дендритов.

В 6-месячном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании [46] 34 пациентам с болезнью Альцгеймера назначался куркумин в дозе от 1 до 4 грамм/сутки. По сравнению с группой плацебо-контроля, у больных, получавших куркумин с пищей, выявлено повышение Abeta в сыворотке на фоне возрастания уровней витамина E в плазме крови. По-видимому, куркумин способствовал деагрегации Abeta-депозитов в мозге, что способствовало повышению его уровня в периферической микроциркуляции. Авторы рекомендуют расширить программу рандомизации в условиях более длительных сроков наблюдения и на большем количестве пациентов.

Таким образом, куркумин, противодействуя развитию провоспалительных реакций, выполняет роль скевенжера свободных радикалов и главного модулятора NF-κB сигнального пути в клетке, что обуславливает при старении супрессирование иммуновоспалительного ответа, важнейшего звена этиопатогенеза возраст-зависимого заболевания — болезни Альцгеймера.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kirkwood T.B. Evolution of ageing / T.B. Kirkwood // Nature. –1977. –Vol. 270(5635). –P. 301–304.
2. Bostock C.V. Genetic determinants of ageing processes and diseases in later life / C.V. Bostock, R.L. Soiza, L.J. Whalley // Maturitas. –2009. –Vol. 62(3). –P. 225–229.

3. Holliday R. Aging is no longer an unsolved problem in biology / R. Holliday // *Ann. NY Acad. Sci.* –2006. –Vol. 1067. –P. 1–9.
4. Rattan S.I. Increased molecular damage and heterogeneity as the basis of aging / S.I. Rattan // *Biol. Chem.* –2008. –Vol. 389(3). –P. 267–272.
5. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman // *J. Gerontol.* –1956. –Vol. 11(3). –P. 298–300.
6. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence / C. Franceschi, M. Bonafini, S. Valensin [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* –2000. –Vol. 908. –P. 244–254.
7. Meyer K.C. Aging / K.C. Meyer // *Proc. Am. Thorac. Soc.* –2005. –Vol. 2(5). –P. 433–439.
8. Cytomegalovirus and human immunosenescence / G. Pawelec, E. Derhovanessian, A. Larbi [et al.] // *Rev. Med. Virol.* –2009. –Vol. 19(1). –P. 47–56.
9. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor / J.P. Coppé, C.K. Patil, F. Rodier [et al.] // *PLoS Biol.* –2008. –Vol. 6(12). –P. 2853–2868.
10. Holliday R. The close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans / R. Holliday // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* –2004. –Vol. 59(6). –P. B543–B546.
11. The molecular inflammatory process in aging / H.Y. Chung, B. Sung, K.J. Jung [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* –2006. –Vol. 8(3/4). –P. 572–581.
12. Navarrete-Reyes A.P. Inflammaging. Aging inflammatory origin / A.P. Navarrete-Reyes, M. Montaca-Alvarez // *Rev. Invest. Clin.* –2009. Vol. 61(4). –P. 327–336.
13. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity / S. Vasto, G. Candore, C.R. Balistreri [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* –2007. –Vol. 128(1). –P. 83–91.
14. Mantovani A. Cancer-related inflammation / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica [et al.] // *Nature.* –2008. –Vol. 454(7203). –P. 436–444.
15. Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis / A. Mantovani // *Nature.* –2009. –Vol. 457(7203). –P. 36–37.
16. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* –2000. –Vol. 100(1). –P. 57–70.
17. Inflammation, genes and zinc in ageing and age-related diseases / S. Vasto, E. Mocchegiani, G. Candore [et al.] // *Biogerontology.* –2006. –Vol. 7(5/6). –P. 315–327.
18. Залесский В.Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия. / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. –К.: Віпол, 2008. –592 с.
19. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases / H.Y. Chung, M. Cesari, S. Anton [et al.] // *Ageing Res. Rev.* –2009. –Vol. 8(1). –P. 18–30.
20. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB / A. Csiszar, M. Wang, E.G. Lakatta [et al.] // *J. Appl. Physiol.* –2008. –Vol. 105(4). –P. 1333–1341.
21. Finch C.E. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper / C.E. Finch, T.E. Morgan // *Curr. Alzheimer Res.* –2007. –Vol. 4(2). –P. 185–189.
22. Gupta A., Pansari K. Inflammation and Alzheimer's disease / A. Gupta // *Int. J. Clin. Pract.* –2003. –Vol. 57(1). –P. 36–39.
23. Alzheimer's disease and genetics of inflammation: a pharmacogenomic vision / S. Vasto, G. Candore, G. Duro [et al.] // *Pharmacogenomics.* –2007. –Vol. 8(12). –P. 1735–1745.
24. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // *Nature.* –2006. –Vol. 444(7121). –P. 860–867.
25. New model of health promotion and disease prevention for the 21st century / R.N. Butler, R.A. Miller, D. Perry [et al.] // *BMJ.* –2008. –Vol. 337. –P. a399.
26. Залесский В.Н. Научные основы потребления витаминов, минералов и диетических добавок в профилактике и лечении сердечно-сосудистых, онкологических и офтальмологических заболеваний / В.Н. Залесский, Н.В. Великая. –К.: Віпол, 2009. –192 с.
27. Salvioli S. Curcumin in cell death processes: a challenge for CAM of age-related pathologies / S. Salvioli, E. Sikora, E.L. Cooper, C. Franceschi // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* –2007. –Vol. 4(2). –P. 181–190.
28. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials / H. Hatcher, R. Planalp, J. Cho [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* –2008. –Vol. 65(11). –P. 1631–1652.
29. Singh S. From exotic spice to modern drug? / S. Singh // *Cell.* –2007. –Vol. 130(5). –P. 765–768.
30. Curcumin: the Indian solid gold / B.B. Aggarwal, C. Sundaram, N. Malani [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* –2007. –Vol. 595. –P. 1–75.
31. The promise of slow down ageing may come from curcumin / E. Sikora, A. Bielak-Zmijewska, G. Mosieniak [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* –2010. –Vol. 16(7). –P. 884–892.
32. Activation of innate immunity system during aging: NF-kB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging / A. Salminen, J. Huuskonen, J. Ojala [et al.] // *Ageing Res. Rev.* –2008. –Vol. 7(2). –P. 83–105.
33. Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases / V. Calabrese, T.E. Bates, C. Mancuso [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* –2008. –Vol. 52(9). –P. 1062–1073.
34. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and

- Parkinson's diseases / M. Hashimoto, E. Rockenstein, L. Crews [et al.] // *Neuromolecular. Med.* –2003. –Vol. 4(1/2). –P. 21–36.
35. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein / C. Priller, T. Bauer, G. Mitteregger [et al.] // *J. Neurosci.* –2006. –Vol. 26(27). –P. 7212–7221.
36. Hernández F. Tauopathies / F. Hernández, J. Avila // *Cell Mol. Life Sci.* –2007. –Vol. 64(17). –P. 2219–2233.
37. Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology / X. Huang, R.D. Moir, R.E. Tanzi [et al.] // *Ann NY Acad. Sci.* –2004. –Vol. 1012. –P. 153–163.
38. Smith D.G. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide / D.G. Smith, R. Cappai, K.J. Barnham // *Biochim. Biophys. Acta.* –2007. –Vol. 1768(8). –P. 1976–1990.
39. Kim D.S. Curcuminoids from *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from betaA(1-42) insult / D.S. Kim, S.Y. Park, J.K. Kim // *Neurosci. Lett.* –2001. –Vol. 303(1). –P. 57–61.
40. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse / G.P. Lim, T. Chu, F. Yang [et al.] // *J. Neurosci.* –2001. –Vol. 21(21). –P. 8370–8377.
41. Ono K. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro / K. Ono, K. Hasegawa, H. Naiki, M. Yamada // *J. Neurosci. Res.* –2004. –Vol. 75(6). –P. 742–750.
42. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo / F. Yang, G.P. Lim, A.N. Begum [et al.] // *J. Biol. Chem.* –2005. –Vol. 280(7). –P. 5892–5901.
43. Curcuminoids enhance amyloid-beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients / L. Zhang, M. Fiala, J. Cashman [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* –2006. –Vol. 10(1). –P. 1–7.
44. Innate immunity and transcription of MGAT-III and Toll-like receptors in Alzheimer's disease patients are improved by bisdemethoxycurcumin / M. Fiala, P.T. Liu, A. Espinosa-Jeffrey [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* –2007. –Vol. 104(31). –P. 12849–12854.
45. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model / M. Garcia-Alloza, L.A. Borrelli, A. Rozkalne [et al.] // *J. Neurochem.* –2007. –Vol. 102(4). –P. 1095–1104.
46. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease / L. Baum, C.W. Lam, S.K. Cheung [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* –2008. –Vol. 28(1). –P. 110–113.
47. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? / C. Franceschi // *Nutr. Rev.* –2007. –Vol. 65(12, pt. 2). –S173–S176.
48. Freund A. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences / A. Freund, A.V. Orjalo, P.Y. Desprez, J. Campisi // *Trends Mol. Med.* –2010. –Vol. 16(5). –P. 238–246.
49. Gaudie J. Inflammation and the aging process: devil or angel / J. Gaudie // *Nutr. Rev.* –2007. –Vol. 65(12, pt. 2). –S167–S169.
50. Jylhvä J. Gene variants as determinants of longevity: focus on the inflammatory factors / J. Jylhvä, M. Hurme // *Pflugers Arch.* –2010. –Vol. 459(2). –P. 239–246.
51. Kaszubowska L. Telomere shortening and ageing of the immune system / L. Kaszubowska // *J. Physiol. Pharmacol.* –2008. –Vol. 59, suppl. 9. –P. 169–186.
52. Sgambato A. Inflammation and cancer: a multifaceted link / A. Sgambato, A. Cittadini // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* –2010. –Vol. 14(4). –P. 263–268.
53. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer / A. Mantovani // *Curr. Mol. Med.* –2010. –Vol. 10(4). –P. 369–373.
54. Erdman S.E., Poutahidis T. Cancer inflammation and regulatory T cells / S.E. Erdman, T. Poutahidis // *Int. J. Cancer.* –2010. –Vol. 127(4). –P. 768–779.
55. SIRT1/eNOS axis as a potential target against vascular senescence, dysfunction and atherosclerosis / H. Ota, M. Eto, S. Ogawa [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* –2010. –Vol. 17(5). –P. 431–415.
56. Modulation of inflammatory genes by natural dietary bioactive compounds / M.H. Pan, C.S. Lai, S. Dushenkov [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* –2009. –Vol. 57(11). –P. 4467–4477.
57. Lien E.J. Longevity depends on a balance between proinflammatory and anti-inflammatory factors: use of TCMS and natural products / E.J. Lien, L. Lien, J. Wang // *Curr. Drug Discov. Technol.* –2010. –Vol. 7(1). –P. 13–21.
58. Black J. The Anti-Inflammation Diet and Recipe Book: Protect Yourself and Your Family from Heart Disease, Arthritis, Diabetes, Allergies - and more / J. Black. –Alameda: Hunter House Pub., 2006. –243 p.
59. Prashanti de Jager M.S. Turmeric: the Ayurvedic Spice of Life. –Pioneer Imprints, 2010. –108 p.

Надійшла до редакції 23.09.2010 р.