



Фармакодинамические характеристики куркумина

Шрайнер Е. В.^{1,2,3,4}, Николайчук К. М.¹, Хавкин А. И.^{5,6}, Веремченко А. С.¹, Левченко И. Д.¹, Платонова П. Я.¹, Новикова М. Ф.¹, Тумас А. С.¹, Вергунова Е. Е.¹, Лукичев Д. А.¹, Сергеев Д. А.¹, Покушалов Е. А.^{3,4}, Кудлай Д. А.^{1,7,8}

¹ Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

³ ГК Центр Новых медицинских технологий, (Новосибирск, Россия)

⁴ «Soloways» лаборатория, (ул. Трудовая, 3, Новосибирск, 630099, Россия)

⁵ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

⁶ Белгородский государственный исследовательский университет. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

⁷ Институт фармации Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), (ул. Трубецкая, д. 8, корп. 2, Москва, 119991, Россия)

⁸ МГУ имени М. В. Ломоносова. (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», (Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Россия)

Для цитирования: Шрайнер Е. В., Николайчук К. М., Хавкин А. И., Веремченко А. С., Левченко И. Д., Платонова П. Я., Новикова М. Ф., Тумас А. С., Вергунова Е. Е., Лукичев Д. А., Сергеев Д. А., Покушалов Е. А., Кудлай Д. А. Фармакодинамические характеристики куркумина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 291–306. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-291-306

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

khavkin@nikid.ru

Евгения Владимировна Шрайнер, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, научный сотрудник; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института

Веремченко Анастасия Сергеевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Левченко Ирина Дмитриевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Платонова Полина Яновна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Новикова Мария Федоровна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Тумас Артем Сергеевич, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Вергунова Екатерина Евгеньевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Лукичев Дмитрий Алексеевич, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Сергеев Данил Алексеевич, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Покушалов Евгений Анатольевич, член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук

Кудлай Дмитрий Анатольевич, член-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации; профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментального фундаментализма Медицина

Резюме

Куркумин, активное вещество, получаемое из корня куркумы (*Curcuma longa*), обладает значительными фармакологическими свойствами, включая противовоспалительное, антиоксидантное, антимикробное, противораковое и анальгезирующее действия. Исследования показывают, что куркумин оказывает влияние на экспрессию различных микроРНК и длинных некодирующих РНК, что позволяет регулировать пролиферацию и апоптоз клеток в различных типах злокачественных опухолей. Кроме того, куркумин модулирует сигнальные пути, такие как PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK и AMPK, активируя аутофагию и подавляя ангиогенез опухолей. Он также ингибирует метастазирование и инвазию опухолевых клеток, воздействуя на эпителиально-мезенхимальный переход и экспрессию матричных металлопротеиназ. Куркумин проявляет антибактериальную и противовирусную активность, разрушая мембраны бактериальных клеток и подавляя репликацию вирусов. Антиоксидантные свойства куркумина обусловлены его способностью нейтрализовать активные формы кислорода и стимулировать антиоксидантные ферменты. Куркумин также способствует заживлению ран, модулируя воспалительные процессы и стимулируя ангиогенез. Анальгезирующее действие куркумина связано с его способностью стимулировать выброс эндогенных опиоидных пептидов и модулировать активность ГАМК-рецепторов и ионных каналов ASIC и TRPV. Куркумин оказывает влияние на липидный и углеводный обмен, что делает его перспективным средством для лечения дислипидемии и инсулинорезистентности. Влияние куркумина на гемостаз проявляется в его способности ингибировать агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, что может быть полезно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: куркумин, фармакодинамика, противовоспалительное действие, антиоксидантное действие, репаративное действие, противомикробное действие, противовирусное действие, противоопухолевое действие, онкология, анальгетическое действие, боль, гемостаз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacodynamic characteristics of curcumin

E. V. Shrainer^{1,2,3,4}, K. M. Nikolaychuk¹, A. I. Khavkin^{5,6}, A. S. Veremenko¹, I. D. Levchenko¹, P. Ya. Platonova¹, M. F. Novikova¹, A. S. Tumas¹, E. E. Vergunova¹, D. A. Lukichev¹, D. A. Sergeev¹, E. A. Pokushalov^{3,4}, D. A. Kudlay^{1,7,8}

¹ Novosibirsk State University, (1, Pirogova st., 630090, Novosibirsk, Russia)

² Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (Moscow, Russia)

⁴ Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russia)

⁵ Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (8, building 2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia)

⁶ Lomonosov Moscow State University. (Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Lomonosov Moscow State University), (1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia)

For citation: Shrainer E. V., Nikolaychuk K. M., Khavkin A. I., Veremenko A. S., Levchenko I. D., Platonova P. Ya., Novikova M. F., Tumas A. S., Vergunova E. E., Lukichev D. A., Sergeev D. A., Pokushalov E. A., Kudlay D. A. Pharmacodynamic characteristics of curcumin. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 291–306. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-291-306

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
khavkin@nikid.ru

Evgenia Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; researcher of the institute of chemical; ORCID: 0000-0003-3606-4068

Kirill M. Nikolaychuk, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0001-8364-6066

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A.V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Anastasia S. Veremenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-9228-2350

Irina D. Levchenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-7317-6077

Polina Ya. Platonova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0004-1880-9585

Maria F. Novikova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0008-7479-8277

Artem S. Tumas, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0004-1138-6049

Ekaterina E. Vergunova, student, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0003-0793-4236

Dmitry A. Lukichev, student, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0000-5888-0651

Danil A. Sergeev, student, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0007-9699-233X

Evgeny A. Pokushalov, corresponding member RAS, professor, doctor of medical sciences; ORCID: 0000-0002-9494-4234

Dmitry A. Kudlay, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy; Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine

Summary

Curcumin, an active ingredient derived from turmeric root (*Curcuma longa*), has significant pharmacological properties including anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, anticancer and analgesic activities. Studies show that curcumin affects the expression of various microRNAs and long non-coding RNAs to regulate cell proliferation and apoptosis in various types of malignant tumours. In addition, curcumin modulates signalling pathways such as PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK and AMPK, activating autophagy and inhibiting tumour angiogenesis. It also inhibits metastasis and invasion of tumour cells by affecting epithelial-mesenchymal transition and expression of matrix metalloproteinases. Curcumin exhibits antibacterial and antiviral activity by disrupting bacterial cell membranes and inhibiting viral replication. The antioxidant properties of curcumin are due to its ability to neutralise reactive oxygen species and stimulate antioxidant enzymes. Curcumin also promotes wound healing by modulating inflammatory processes and stimulating angiogenesis. The analgesic effect of curcumin is due to its ability to stimulate the release of endogenous opioid peptides and modulate the activity of GABA receptors and ASIC and TRPV ion channels. Curcumin has an effect on lipid and carbohydrate metabolism, which makes it a promising agent for the treatment of dyslipidaemia and insulin resistance. The effect of curcumin on haemostasis is manifested in its ability to inhibit platelet aggregation and blood clotting, which may be useful for the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: curcumin, pharmacodynamics, anti-inflammatory action, antioxidant action, reparative action, antimicrobial action, antiviral action, antitumour action, oncology, analgesic action, pain, haemostasis **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Введение

Куркумин, основной биологически активный компонент куркумы, известен своими многими лечебными свойствами, включая противовоспалительное, антиоксидантное, антимикробное и противоопухолевое действие. Он привлекает внимание исследователей по всему миру благодаря своей способности воздействовать на различные молекулярные механизмы и биохимические пути, что делает его перспективным кандидатом для разработки новых терапевтических стратегий. Куркумин демонстрирует способность регулировать экспрессию генов, ингибировать ключевые сигнальные пути и взаимодействовать с различными молекулами, что позволяет ему оказывать положительное влияние на широкий спектр заболеваний, включая рак, диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные болезни [1, 2].

Основной целью данной работы является обобщение современных данных о фармакодинамических

свойствах куркумина и его влиянии на различные патологические процессы. В частности, рассмотрены механизмы действия куркумина в контексте онкологических заболеваний, его взаимодействие с микроРНК и длинными некодирующими РНК, роль в аутофагии и ангиогенезе, а также его антибактериальная, противовирусная и противовегетарианская активность. Особое внимание уделено антиоксидантной и репаративной активности куркумина, а также его влиянию на ноцицептивную систему и систему гемостаза.

Исследование куркумина представляет собой шаг на пути к пониманию его терапевтического потенциала и разработке новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Введение в основные механизмы действия куркумина позволит лучше понять его комплексное воздействие на организм и перспективы его использования в медицине.

Куркумин и онкологический процесс

Куркумин и микроРНК

CUR оказывает влияние на экспрессию как онкопротективных, так и онкопрототирующих микроРНК (miRNAs) в злокачественных опухолях, что позволяет контролировать пролиферацию клеток и апоптоз.

В раковых клетках предстательной железы CUR ингибирует пролиферацию посредством miR-145, который подавляет циклин D1 и циклин-зависимые киназы 4 (CDK4), а также через miR-30a-5p, подавляющий ядерный антиген пролиферации клеток (PCNA) [3]. Кроме того, CUR может повышать уровень miR-34a, что приводит к ингибированию сигнальной активности β -катенина и снижению экспрессии c-Мус, циклина D1 и PCNA [4]. CUR также действует через miR-143, который подавляет фосфолипидкиназу 1 (PLK1), что приводит к ингибированию пролиферации клеток рака предстательной железы [5]. Помимо этого, CUR в клетках рака предстательной железы ингибирует сигнальный путь TLR4/NF- κ B посредством подавления miR-210, что запускает в раковых клетках апоптоз [2].

В гепатоцеллюлярной карциноме куркумин ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток через модуляцию miR-21/тканевых ингибиторов металлопротеиназы 3 (TIMP3) и miR-21-5p/SOX6 [20]. Дополнительно CUR через модуляцию активности miR-29 подавляет активность сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в гепатоцеллюлярной карциноме, что приводит к снижению ангиогенеза в опухоли [7].

Куркумин и длинные некодирующие РНК (lncRNAs)

CUR путем регуляции работы длинных некодирующих РНК (lncRNAs) способствует ингибированию пролиферации и индукции апоптоза

В раке толстой кишки куркумин ингибирует пролиферацию и апоптоз клеток через подавление сигнального пути Wnt/ β -катенина посредством miR-130a [8] или через регулирование пути miR-491/PEG10 [23]. Пролиферация клеток рака толстой кишки также ингибируется через механизм miR-199b-5p, который снижает уровень p21-активируемой киназы 4 (PAK4), фосфогено-активируемой протеинкиназы (p-MEK), MEK, фосфо-внеклеточно регулируемых протеинкиназ (p-ERK) и ERK [10].

В немелкоклеточном раке легкого CUR повышает уровень miR-192-5p, что ингибирует активность сигнального пути Wnt/ β -катенина благодаря чему подавляется пролиферация опухолевых клеток [11].

В клетках рака мочевого пузыря куркумин вызывает апоптоз через подавление miR-7641 [12] или miR-1246 [13].

В клетках рака желудка CUR обеспечивает ингибирование активности Akt и запускает процессы апоптоза, через модуляцию активности miR-21. CUR подавляет miR-133a-3p и повышает уровень miR-33b, что ингибирует экспрессию X-сцепленного ингибитора апоптоза (XIAP) и вызывает апоптоз клеток рака желудка [2].

В клетках рака яичников куркумин повышает уровень miR-9, что стимулирует экспрессию каспазы-3, активирующей апоптоз раковых клеток [14].

злокачественных клеток. Например, некоторые исследования показали, что CUR изменяет экспрессию 128 lncRNAs в клетках рака печени, среди

которых наибольшее внимание привлекла повышенная экспрессия lncRNA AK125910 [2]. В клетках рака легких куркумин подавляет lncRNA UCA1, что приводит к ингибированию

пролиферации и индукции апоптоза [15]. CUR также повышает уровень lncRNA NBR2, что ингибирует сигнальный путь Akt/mTOR и вызывает апоптоз [16].

Куркумин и аутофагия

Аутофагия – это процесс деградации и реутилизации внутриклеточных компонентов, который помогает клеткам поддерживать гомеостаз и выживать при стрессе, а при избыточной активности запускать апоптоз [17]. Важную роль в регуляции аутофагии играют такие компоненты как ген Beclin-1, который участвует в иницировании образования аутофагосом; сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR ингибирующий аутофагию; путь MAPK/

ERK может как стимулировать, так и подавлять аутофагию в зависимости от поступающих клеточных сигналов; сигнальный путь AMPK активируется при энергетическом дефиците и стимулирует аутофагию, ингибируя mTOR и напрямую активируя ULK1. Все описанные выше регуляторные механизмы являются мишенями для CUR, через которые он вызывает аутофагию в злокачественных клетках [2].

Ингибирование сигнального пути PI3K/Akt/mTOR

CUR снижает активность белка YAP (Yes-associated protein) через ингибирование пути IGF1/PI3K/Akt/mTOR, что приводит к запуску аутофагии в клетках рака толстой кишки HCT116 и SW620 [2]. В клетках рака предстательной железы LNCaP куркумин увеличивает уровни Beclin-1 и LC3-II, индуцируя аутофагию через подавление пути Akt/mTOR [2]. Аналогичным образом CUR действует через

повышение экспрессии Beclin-1 в клетках меланомы человека A375 и C8161 [18]. В клетках рака яичников SK-OV-3 и A2780 куркумин индуцирует аутофагию через ингибирование пути AKT/mTOR/p70S6K [19]. В клетках рака желудка SGC-7901 и BGC-823 куркумин блокирует путь PI3K/Akt/mTOR, что приводит к повышению экспрессии белков p53 и p21, запускающих аутофагию в данных клетках [20].

Активация сигнального пути MAPK/ERK

CUR в клетках рака толстой кишки HCT116 повышает продукцию реактивных форм кислорода, которые стимулируют активность сигнального пути MAPK/ERK, что приводит к запуску аутофагии в опухолевых клетках [2]. Имеются и другие

исследования, указывающие на то, что CUR способен запускать аутофагию в опухолевых клетках через активацию сигнального пути MAPK/ERK, например, в клетках аденокарциномы легких A549 [21].

Активация сигнального пути AMPK

В клетках аденокарциномы легких A549 куркумин активирует киназу AMPK, которая ингибирует mTORC1

и активирует ULK1 (UNC-51-like kinase 1), что в свою очередь приводит к индукции аутофагии [22].

Куркумин и опухолевый ангиогенез

Многочисленные исследования, проведенные как *in vivo* (на живых организмах), так и *in vitro* (в лабораторных условиях), показывают, что CUR способен подавлять ангиогенез в опухолях путем снижения уровня экспрессии различных сосудистых факторов роста. К таким факторам относятся VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), Ang-1 (ангиопоэтин-1), Ang-2 (ангиопоэтин-2), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), ЦОГ-2 (циклоксигеназа-2), HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор-1 α), TGF- β (трансформирующий фактор роста β) и bFGF (основной фактор роста фибробластов) [2].

Современные исследования указывают на то, что мимикрия ангиогенеза и мозаичные сосудистые паттерны являются ключевыми источниками кровоснабжения солидных опухолей. Некоторые злокачественные клетки могут выполнять функции эндотелиальных клеток и формировать новые микрососуды с внеклеточным матриксом, что ускоряет развитие опухолей. Эти сосудистые мимикрии могут взаимодействовать с эндотелиальными клетками, образуя сетчатые кровеносные сосуды. В модели сосудистой мимикрии и мозаики,

используемой для исследования саркомы человека S180, количество трубчатых структур и экспрессия белков MMP-2 и MMP-9 значительно снижались под воздействием CUR [2].

Эксперименты *in vivo* также показали, что CUR способен ингибировать рост подкожно трансплантированной саркомы у мышей и уменьшать плотность микрососудов в опухолях [2]. После введения CUR в высоких дозах отмечалось значимое снижение экспрессии CD31 в опухолях злокачественной плевральной мезотелиомы, что указывает на подавление CUR ангиогенеза в этих опухолях [23].

Кроме того, исследования показали, что CUR может прямо или косвенно ингибировать нейтрофильную эластазу (NE) и регулировать ангиогенез через сигнальный путь HIF-1 α /mTOR/VEGF/VEGFR. В модели трансплантированного рака легкого, осложненного ишемией, CUR не только способствует восстановлению кровотока в ишемизированных тканях, но и подавляет ангиогенез рака легкого, что свидетельствует о потенциальной ценности куркумина в лечении злокачественных опухолей, осложненных ишемией [24].

Куркумин и опухолевая инвазия/метастазирование

CUR подавляет инвазию и метастазирование злокачественных клеток при раке легких

[25], колоректальном раке [2,26] и раке шейки матки [27], путем обратного преобразования

эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) и снижения экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMPs). EMT представляет собой механизм, благодаря которому эпителиальные опухолевые клетки приобретают инвазивные и метастатические способности. Потеря эпителиального маркера E-кадгерина ослабляет адгезию клеток, способствуя их отрыву и миграции. Одновременно повышение экспрессии интерстициальных маркеров, таких как N-кадгерин и виментин, способствует приобретению клетками интерстициальных фенотипов, что облегчает их передвижение [28]. MMPs разрушают внеклеточный матрикс, что также способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток [29].

Недавние исследования показывают, что CUR может модулировать процессы EMT и секрецию MMPs через механизмы, опосредованные микроРНК (miRNA) и длинными некодирующими РНК (lncRNA). Например, было обнаружено, что CUR может останавливать рост опухолевых клеток щитовидной железы TPC-1 путем ингибирования экспрессии белков-эффекторов сигнального пути JAK/STAT, таких как p-JAK1, JAK1, p-JAK2, JAK2, p-JAK3, JAK3, p-STAT1, STAT1, p-STAT2 и STAT2, путем повышения уровня экспрессии miR-301a-3p [30]. В другом исследовании выявлено, что lncRNA H19 активирует процесс EMT и способствует инвазии и метастазированию клеток рака молочной железы MCF 7/TAMR, однако CUR может обратимо изменять эти процессы, индуцированные lncRNA H19 [31]. Также было показано, что CUR может

модулировать взаимодействие между Gli1 в сигнальном пути Shh и β -катенином в сигнальном пути Wnt, повышая уровень маркеров EMT и тем самым подавляя инвазию и метастазирование клеток рака желудка SGC-7901 [32].

Важным процессом инвазии и метастазирования злокачественных опухолевых клеток является высокая экспрессия связывающего актин белка фасцина. Фасцин воздействует на микрофиламенты, создавая филаментозные и пластинчатые ножки, играя ключевую роль в инвазии клеток. Исследования показали, что экспрессия белков STAT3 и фасцина в клетках рака яичников SKOV3, обработанных CUR, была снижена, что в свою очередь приводило к уменьшению адгезионной способности. Иммунофлуоресцентный анализ клеток рака яичников SKOV3 показал, что морфология клеток изменилась на полигональную, а образование филоподий значительно уменьшилось. Кроме того, CUR может ингибировать инвазию и метастазирование клеток рака яичников, подавляя фосфорилирование киназы фокальной адгезии (FAK – участвует в передаче сигналов от интегринов и ростовых факторов, что усиливает пролиферацию опухолевых клеток и их устойчивость к апоптозу) [33].

Помимо этого, в инвазии и метастазировании огромную роль играют факторы окружения, такие как стромальные клетки и факторы роста. В этом контексте в некоторых исследованиях была показана активность CUR в отношении TGF- β 3 и EMT-связанных факторов [34].

Активность куркумина в отношении экзогенных агентов

Антибактериальная активность

CUR демонстрирует широкий спектр антибактериальной активности, вызывая повреждения мембран клеток как грамположительных (*Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*), так и грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) бактерий [49]. Его уникальные структурные особенности и способность к стимуляции образования антиоксидантных продуктов позволяют блокировать рост бактерий, ингибировать факторы вирулентности и препятствовать формированию бактериальных биопленок. CUR также предотвращает адгезию бактерий к рецепторам клеток хозяина и, будучи фотосенсибилизатором, индуцирует фототоксичность, подавляя рост бактерий при воздействии синего света (400–495 нм) [36].

В исследовании *in vitro* была проверена антимикробная активность CUR на более чем 100 штаммах патогенов, принадлежащих к 19 видам с определением минимальной ингибирующей концентрации

(МИК). Результаты показали, что грамположительные бактерии значительно более восприимчивы к куркумину по сравнению с грамотрицательными. В частности, значительное количество штаммов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*, устойчивых к множеству лекарственных препаратов, имели МИК ≥ 2000 мкг/мл [1].

CUR продемонстрировал высокую эффективность против *Streptococcus pyogenes* (средняя МИК = 31,25 мкг/мл), метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (250 мкг/мл), *Acinetobacter lwoffii* (250 мкг/мл), а также отдельных штаммов *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* (62,5 мкг/мл). В то же время CUR проявил низкую активность в отношении *Candida spp.* Таким образом, CUR можно считать перспективным антибактериальным средством с очень избирательной активностью [37].

Противовирусная активность

Противовирусное действие CUR осуществляется через его способность нарушать репликацию вирусов и подавлять клеточные сигнальные пути, необходимых для их размножения, такие как фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B (PI3K/Akt) и NF- κ B [38]. CUR демонстрирует противовирусную активность как против ДНК-вирусов, так

и РНК-вирусов [39]. В исследованиях было установлено, что предварительная обработка CUR контролирует раннюю стадию инфекции вызванной вирусом геморрагической септицемии (VHSV) у клеток головного мозга. Данный эффект достигается за счет изменения соотношения F-актина и G-актина через снижение активности белка теплового шока

71 (HSC71), что препятствует проникновению вируса в клетки [40]. Другие исследования показали, что CUR значительно снижает репликацию ВИЧ-1 и вируса простого герпеса 2 типа (HSV-2) в инфицированных Т-клетках и первичных клетках эпителия человеческих половых органов [41]. CUR является ингибитором окислительно-восстановительной функции апурического/апиридинического эндонуклеаза 1 (APE1), влияя на множество генов, что объясняет широкий спектр его эффектов на различные заболевания человека. CUR эффективно блокирует репликацию герпесвируса, а также проявляет противовирусную активность в отношении вирусов Зика и Чикунгунья, вируса денге, вируса гепатита С, вируса Коксаки, вируса папилломы человека, SARS-CoV-2 и других [42–45].

Эффективность CUR в отношении SARS-CoV-2 обусловлена его способностью взаимодействовать

белками ангиотензина 2 (ACE2), а также его способностью ингибировать сигнальные пути, участвующие в развитии данной вирусной инфекции, и вирус-индуцированное воспаление путём модуляции продукции цитокинов и других медиаторов воспаления. Так CUR подавляет активность NF-κB (ядерный фактор каппа бетта), STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3), Vnt/бета-катенин, ядерный фактор эритроид 2, связанный с фактором 2 (NRF2), p38/MAPK. В дополнение к этому CUR снижает продукцию ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α/β (фактор некроза опухоли альфа/бета), ЦОГ-2, IFN-γ и снижает продукцию С-реактивного белка [46,47,48]. CUR уменьшает экспрессию генов, связанных с воспалением, таких как T-box транскрипционный фактор 21 (TBX21) и увеличивает экспрессию FoxP3, что способствует регуляции иммунного ответа [48].

Противогельминтная активность

Куркумин проявляет значительную активность против различных типов паразитов как *in vitro*, так и *in vivo*. Антипротозойное действие куркумина было выявлено против *Leishmania major*, *Leishmania donovani* [49, 50], *Trichomonas vaginalis* [51], *Entamoeba histolytica* [52], *Giardia lamblia* [53], *Toxoplasma gondii* [54], *Neospora caninum* [55]. Сочетание куркумина с метронидазолом демонстрирует синергетический эффект, что позволяет использовать эти комбинации для лечения лейшманиоза и амёбиоза соответственно [49, 52]. Кроме того, куркумин обладает антигельминтной активностью против нематоды *Ascaridia galli* и цестоды *Raillietina cesticillus* [56, 57]. Также исследования показывают, что куркумин может быть полезен при лечении малярии, повышая эффективность противомалярийных препаратов [58].

В одном из исследований была изучена антималярийная активность и токсичность куркумина,

инкапсулированного в наночастицы на основе поли-(молочной-ко-гликолевой кислоты) (PLGA). Данное соединение показало более высокую активность против малярийного плазмодия по сравнению с чистым куркумином. Более того, антималярийная активность препарата была значительной при низких концентрациях, а исследования токсичности *in vivo* подтвердили безопасность препарата в тестируемых дозах [59].

В другом исследовании оценивалась эффективность куркумина в качестве дополнительной стратегии в химиотерапии на основе бензнидазола у мышей, инфицированных *Trypanosoma cruzi*. Результаты показали, что комбинация бензнидазола с куркумином может быть перспективной терапией для лечения болезни Шагаса, вызванной *T. cruzi*, так как она снижает токсические эффекты бензнидазола и увеличивает его антипаразитарную активность [58].

Антиоксидантная и репаративная активность куркумина

Антиоксидантная активность

Антиоксидантные свойства CUR обусловлены наличием в его структуре различных функциональных групп, таких как метокси-, фенокси- и двойные углерод-углеродные связи. CUR является классическим фенольным антиоксидантом, способным выступать в качестве донора атомов водорода от фенольных групп [60]. В одном из исследований было установлено, что CUR способен ингибировать окислительное повреждение в мозге, печени и почках крыс [61]. Также было обнаружено значительное снижение перекисного окисления липидов у крыс, обработанных CUR перед применением γ-излучения [62]. CUR через модуляцию Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) усиливает активность антиоксидантной системы, повышая уровни таких ферментов, как глутатионпероксидаза (GSH-Px), гемоксигеназа-1 (HO-1), малоновый диальдегид (MDA), хинооксидоредуктаза-1 (NQO1) и супероксиддисмутаза (СОД), метионинсульфоксид редуктазы А (MSRA), каталаза [1, 48, 63]. В подтверждение этому, в другом исследовании проведённом на крысах было показано, что CUR может действовать как

антиоксидант против окислительного стресса у крыс с диабетом, за счет повышения экспрессии СОД в кохлеарных фибробластах [1]. Антиоксидантная активность CUR была сравнена с аскорбиновой кислотой. Согласно результатам данного исследования – процент удаления свободных радикалов с помощью CUR и аскорбиновой кислоты составил 69% и 62% соответственно при концентрации 0,1 мМ [64]. CUR также продемонстрировал высокую способность удалять H₂O₂, HO• и ROO•, что позволяет использовать его в качестве эффективного антиоксиданта для защиты клеток от активных форм кислорода [65].

Стоит понимать, что помимо модулирующего действия CUR в отношении антиоксидантных ферментов, существует и прямое антиоксидантное действие данного вещества. В основе прямого антиоксидантного механизма CUR лежит наличие в его структуре фенольных и β-дикетонных функциональных групп, а также нескольких π-электронов. Все перечисленные при прямом взаимодействии с активными формами кислорода способны их нейтрализовать [66].

Репаративная активность

CUR оказывает значительное воздействие на процесс заживления ран, который включает четыре последовательные фазы: коагуляцию и воспаление, пролиферацию и ремоделирование тканей [66].

На первом этапе заживления раны, где происходит коагуляция крови и клеточный воспалительный ответ, CUR способствует заживлению за счет ингибирования активности пути NF-κB, уменьшение активности окислительного стресса и перекисного окисления липидов [66–69]. CUR за счет ингибирования пути NF-κB снижает экспрессию генов провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, ИЛ-1 и ИЛ-6. В результате чего снижается их концентрация и уменьшается выраженность и длительность воспалительной реакции [66, 70]. Помимо этого, за счет своих антиоксидантных свойств CUR снижает уровень активных форм кислорода за счет чего уменьшает выраженность окислительного стресса, что важно для предотвращения повреждения клеток и тканей, а следовательно, и скорейшего заживления ран [66, 71, 72]. В дополнение к этому на данной стадии CUR начинает стимулировать продукцию таких факторов как TGF-β (трансформирующий фактор роста бета) и PDGF (фактор роста тромбоцитов) [66]. TGF-β способствует индукции иммунорегуляторных T-reg клеток, подавлению активности В-лимфоцитов, ингибированию активированных макрофагов и блокирует сигнальный каскад NF-κB [73, 74, 75]. PDGF стимулирует пролиферацию клеток, в частности фибробластов, что особенно важно при заживлении ран, а также повышает выработку коллагена и внеклеточного матрикса [76, 77]. Функции PDGF и TGF-β способствующие заживлению наиболее

ярко разворачиваются в следующие стадии заживления раневого процесса.

Фаза пролиферации включает формирование грануляционной ткани, эпителизацию и ангиогенез. CUR способствует этим процессам путем стимуляции ангиогенеза, клеточной миграции и пролиферации. Куркумин путем увеличения миграции и пролиферации кератиноцитов, фибробластов и макрофагов в области раны ускоряет процесс эпителизации и образование грануляционной ткани [66]. CUR стимулирует ангиогенез, способствуя образованию новых кровеносных сосудов в области раны, что улучшает кровоснабжение и доставку питательных веществ [66]. Помимо этого, куркумин повышает продукцию коллагена особенно 3 типа [66]. В основе перечисленных эффектов лежит способность CUR на данном этапе заживления ран снижать продукцию ЦОГ-2, матриксных металлопротеиназ (MMP), повышает продукцию факторов PDGF, TGF-β, VEGF, FGF2 [66].

Фаза ремоделирования включает матурацию новой ткани и образование рубцовой ткани. Куркумин влияет на этот процесс за счет модуляции биосинтеза внеклеточного матрикса и регулирующего воздействия на синтез коллагена. Так CUR за счет повышения продукции трансформирующего фактора роста β (TGF-β) способствует затяжению раны. В дополнение к этому CUR увеличивает синтез коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, что способствует укреплению и стабильности вновь образованной ткани [66, 78]. Однако в финальной стадии данного процесса CUR способствует снижению синтеза коллагена, что предотвращает чрезмерное рубцевание и способствует формированию организованной ткани [66].

Анальгетическая активность куркумина

Влияние куркумина на опиоидную систему

В одном из исследований, проведенном на животных была показана способность CUR, введенного внутримышечно, эффективно снижать боль при раке костей у мышей, что связано с его способностью стимулировать выброс эндогенных опиоидных пептидов [79, 80, 81]. CUR не является прямым агонистом опиоидных рецепторов, поэтому предполагается, что его анальгезирующее действие связано с стимуляцией выброса эндогенных опиоидных пептидов. В ходе исследований установлено, что CUR стимулирует экспрессию генов Pomc и Penk, которые кодируют β-эндорфин и энкефалин соответственно, а также увеличивает уровень этих белков в нейронах DRG (нейроны спинального ганглия) [79].

Описанное выше подтверждается проведенными экспериментами. Например, анальгетическое действие CUR было полностью заблокировано неселективным антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном, что указывает на участие периферической опиоидной системы в антиноцицептивном эффекте CUR. Данные показывают, что этот эффект в основном опосредован μ-опиоидными

рецепторами (MOR) и δ-опиоидными рецепторами (DOR) [79, 82]. В других исследованиях было показано, что анальгетический эффект куркумина был значительно снижен при предварительном введении антител к β-эндорфину и энкефалину, что подтверждает их участие в механизме анальгезии [79, 83].

Одним из значимых преимуществ применения CUR является отсутствие развития толерантности к анальгетическому действию CUR при длительном применении. В отличие от экзогенных опиоидов, CUR способствует высвобождению эндогенных опиоидных пептидов, что не приводит к формированию толерантности. Это может объясняться различиями в механизмах действия экзогенных и эндогенных опиоидов, а также особенностями регуляции уровня метэнкефалина [84, 85].

В одном из обзоров описывается способность CUR проникать сквозь ГЭБ (гематоэнцефалический барьер), ввиду этого можно предполагать, что CUR повышает продукцию эндогенных опиоидов и в других отделах антиноцицептивной системы в ЦНС [86].

Влияние куркумина на ГАМК систему

В одном из исследований проведенном на крысах было показано, что CUR способен оказывать анальгетический эффект путем модуляции ГАМКергической системы на уровне спинного мозга. Однако, важно отметить, что CUR обладает анальгетическим действием, которое варьируется в зависимости от типа боли. В случае послеоперационной боли, вызванной инцизионной хирургией, CUR воздействует на ГАМК-рецепторы в спинном мозге. После инцизионной операции уровень экспрессии ГАМК-рецепторов снижается, указывая на то, что острая боль может ингибировать их экспрессию. Введение CUR приводит к увеличению уровней ГАМК-рецепторов, что способствует анальгезии. Интересно, что анальгетическое действие CUR при послеоперационной боли ослабляется при использовании антагонистов

ГАМК-рецепторов, подтверждая его прямое воздействие на эту систему [87].

При воспалительной боли, вызванной инъекцией карагенана, CUR также оказывает анальгетическое действие, но через другие механизмы. Несмотря на то, что экспрессия ГАМК-рецепторов при воспалительной боли не изменяется, CUR все же оказывает обезболивающий эффект, который также антагонизируется антагонистами ГАМК-рецепторов, что указывает на его опосредованное воздействие через эту систему [87].

Таким образом, CUR проявляет анальгетическое действие через систему ГАМК-рецепторов в спинном мозге, модулируя их экспрессию и активность в зависимости от типа боли, однако молекулярный механизм такой регуляции болей чувствительности остается неизвестным [87].

Влияние куркумина на ASIC каналы

В одном из исследований анальгетической активности CUR проведенном на крысах в модели орофациальной боли, индуцированной формалином, было показано, что в основе данного эффекта лежит способность CUR влиять на активность ASIC (кислоточувствительные ионные каналы). Так модель формалин-индуцированной орофациальной боли показывает, что инъекция формалина повреждает нервные окончания и вызывает высвобождение воспалительных медиаторов, что приводит к острой боли и последующей персистирующей ноцицепции (нейропатическая боль), связанной с центральной сенситизацией [88]. Анализ поведенческих тестов продемонстрировал, что CUR снижает ноцицептивный ответ как в первой (острая боль), так и во второй фазах (нейропатическая боль) формалинового теста, что свидетельствует о его способности

модулировать периферические и центральные болевые процессы при воспалении. Сравнение с амилоридом, неспецифическим ингибитором ASIC, также показало аналогичное снижение ноцицептивного ответа, что указывает на важную роль ASIC в воспалительном ответе на формалин. Электрофизиологические исследования показали, что CUR частично снижает активность ASIC при воспалении. Вестерн-блоттинг и иммунофлуоресцентный анализ показали, что CUR снижает уровень экспрессии белков ASIC в орофациальной воспалительной модели, не изменяя их распределение в тройничном ганглии (TG). Эти результаты свидетельствуют о том, что CUR ингибирует экспрессию и функцию ASIC, что приводит к снижению возбудимости сенсорных нейронов и уменьшению высвобождения воспалительных медиаторов [88].

Влияние куркумина на TRPV каналы

В исследованиях проведенном на мышах и крысах было показано, что CUR может снижать болевую чувствительность афферентных нервных волокон желудочно-кишечного тракта через воздействие на TRPV1 (транзиентный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства V член 1) каналы в моделях воспалительной боли и при механической стимуляции данных волокон [89]. Основным молекулярным механизмом в данном случае является антагонизм CUR в отношении TRPV1 каналов. CUR обладает ваниллоидной структурой, схожей с капсаицином, что возможно предрасполагает CUR к связыванию с TRPV1 рецепторами. В экспериментах с драг-нейронами и мезентериальными афферентными нервами было показано, что CUR вызывает дозозависимое уменьшение активации TRPV1 каналов, вызванное воздействием капсаицина. Это подтверждается уменьшением капсаицин-индуцированного повышения уровня кальция и входящих токов в сенсорных нейронах

крыс и мышей. Кроме того, в экспериментах на мышах, лишенных TRPV1, CUR все равно снижал активность механочувствительных нейронов, что указывает на наличие дополнительных молекулярных мишеней, которые могут быть задействованы при высоких дозах куркумина [89].

Аналогичные данные были получены и в других исследованиях посвященных изучению анальгетического действия куркумина. Так ацидоз является важным фактором воспаления и играет значительную роль индукции боли и развитии гипералгезии [90]. При воспалении ионы водорода (H⁺) активируют периферические ноцицепторы через ASIC и TRPV1. CUR подавляет активность TRPV1, индуцированную капсаицином [91]. Таким образом, куркумин уменьшает возбудимость сенсорных нейронов и снижает высвобождение нейромедиаторов, таких как простагландины и интерлейкины, оказывая противовоспалительное действие [88].

Роль влияния куркумина на воспаление и фактор BDNF в антиноцицепции

Как отмечалось выше CUR способен ингибировать путь NF-κB, что в свою очередь отражается уменьшением экспрессии генов провоспалительных

цитокинов, таких как TNF-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 [66]. Помимо этого, CUR блокирует ЦОГ-2, что ведет к уменьшению продукции лейкотриенов

и простагландинов – данный механизм сходен с анальгетическим действием НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) [2]. В дополнение к этому в одном из исследований

проведенном на животных было показано, что модифицированный CUR оказывает анальгетическое действие за счет снижения уровня BDNF в спинном мозге [92].

Метаболическая активность куркумина

Влияние куркумина на липидный обмен

CUR оказывает значительное влияние на липидный обмен, взаимодействуя с несколькими молекулярными механизмами, связанными с метаболизмом липидов. Основным механизмом действия CUR связан с его способностью модулировать активность пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов (PPARs), в частности PPAR- γ и PPAR- α . CUR действует как агонист PPAR- γ , что приводит к модуляции экспрессии гена рецептора ЛПНП (липопротеины низкой плотности), и, следовательно, уменьшению концентрации ЛПНП в плазме [92–95]. Стоит отметить, что активация PPAR- γ стимулирует поглощение липидов и адипогенез жировыми клетками [96], а также приводит к усилению продукции адипоцитами адипонектина, который через PPAR- γ и LXR α/β запускает ABCA1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер ABCA1 или SERP) опосредованный обратный транспорт холестерина к apoA1 и apoE, которые в свою очередь способствуют образованию ЛПВП (липопротеины высокой плотности) [97, 98]. Однако стоит отметить, что избыточная экспрессия ABCA1 снижает эффективность противовоспалительного эффекта куркумина [99]. В дополнение к этому, стоит отметить, что PPAR- γ способствует активации противовоспалительных макрофагов M2 и повышает чувствительность клеток к инсулину, что делает потенциальным его применение для терапии коррекции инсулинорезистентности (IR) [96, 100].

Кроме того, CUR взаимодействует с другими метаболическими мишенями, такими как белок передачи эфиров холестерина (CEPT) и липопротеинлипаза, что способствует снижению уровня триглицеридов в плазме [101, 102, 103]. CUR также оказывает влияние на синтез и катаболизм липопротеинов, богатых ТГ (триглицеридами), посредством регуляции экспрессии липогенных генов, что дополнительно способствует снижению концентрации ТГ и холестерина в плазме [101–104].

Влияние куркумина на углеводный обмен

CUR практически не оказывает воздействия на уровень глюкозы в крови у здоровых людей, однако значительно снижает уровень глюкозы натощак и после приема пищи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, CUR существенно снижает уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД2 [110]. В исследованиях было показано, что CUR способствует увеличению захвата глюкозы скелетными мышцами и снижает инсулинорезистентность за счет ингибирования апоптоза β -клеток [2]. Помимо этого, CUR ингибирует активность глюкозо-6-фосфатазы (G-6-pase), фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK) и α -глюкозидазы, а также снижает экспрессию их генов [2]. Так снижение активности

CUR влияет на экспрессию других важных белков, регулирующих липидный обмен. Он подавляет активность ГМК-КоА редуктазы, основного фермента в биосинтезе холестерина в печени, что также способствует снижению уровня холестерина [105, 106]. Еще одним звеном гиполлипидемического действия CUR, является его способность подавлять экспрессию NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) – транспортера холестерина, расположенного в кишечнике. NPC1L1 обеспечивает абсорбцию пищевого холестерина и холестерина желчных кислот, следовательно его ингибирование ведет к снижению общего поступления холестерина в организм [106, 107]. CUR стимулирует активность CYP7A1 (холестерин 7 α -гидроксилазы), что увеличивает выведение холестерина с желчными кислотами и способствует снижению уровня холестерина в плазме крови [108].

Куркумин также проявляет антиатерогенный эффект, снижая количество атерогенных липопротеинов в крови и тем самым снижает риск развития атеросклеротических бляшек в артериальных сосудах, что подтверждается данными, полученными на мышах с нокаутом ApoE (аполипротеин E), где CUR показал способность снижать уровень холестериновых отложений в аорте у животных [106, 107].

CUR также может играть косвенную роль в регуляции липидов в крови через противовоспалительные и антиоксидантные механизмы. В исследовании с моделями коронарного атеросклероза у кроликов вмешательство с использованием куркумина значительно снижало уровни липидов в крови, что было сопоставимо с эффектом розувастатина [109]. В этих моделях наблюдалось снижение воспалительных маркеров, таких как высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), а также было зафиксировано увеличение активности супероксиддисмутазы (СОД).

G-6-pase и PEPCK приводит к снижению активности глюкозогенеза в печени, а снижение активности α -глюкозидазы лежит в основе снижения абсорбции глюкозы в ЖКТ [2]. Как отмечалось выше CUR через стимуляцию PPAR- γ повышает накопление жирных кислот адипоцитами, активирует FGF21, который повышает продукцию адипонектина, в дополнение к этому активация PPAR- γ стимулирует активность фермента CD38, которая превращает НАДФ+ в НАДФН в присутствии никотиновой кислоты [96, 111]. FGF21 повышает экспрессию GLUT-1 в жировой ткани, благодаря чему увеличивает потребление глюкозы адипоцитами [112]. В дополнение к этому FGF21 повышал в гепатоцитах экспрессию

ферментов регулирующих глюконеогенез, липидный обмен и кетогенез: G-6-pase, PEPCK, 3-гидроксибутиратдегидрогеназу типа 1

и карнитинпальмитоилтрансферазу 1α [113]. Таким образом CUR позволяет снизить выраженность инсулинорезистентности (IR) [2].

Куркумин и гемостаз

Куркумин и агрегация тромбоцитов

CUR и его аналоги, деметоксикуркумин (DMC) и бисдеметоксикуркумин (BDMC), оказывают значительное влияние на гемостаз путем ингибирования агрегации тромбоцитов. Исследования показали, что водорастворимые куркуминоиды значительно более эффективны, чем липофильный CUR, в ингибировании агрегации тромбоцитов, вызванной арахидоновой кислотой и АДФ [114]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе антиагрегантного действия куркуминоидов, включают несколько ключевых процессов. Во-первых, куркуминоиды ингибируют образование метаболитов арахидоновой кислоты, таких как 12-гидроксипентатриеновая кислота (12-НЕТЕ) и тромбоксан А₂ (ТхА₂), за счет ингибирования ферментов 12-липоксигеназы (12-LOX) и циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) [114, 115]. Уменьшение уровней 12-НЕТЕ и ТхА₂ приводит к снижению агрегации тромбоцитов [116, 117]. Во-вторых, куркуминоиды дозозависимо увеличивают уровень синтеза оксида

азота (NO) в тромбоцитах, что также способствует ингибированию их агрегации и вазодилатации сосудов [118, 119]. В-третьих, куркуминоиды нарушают выделение серотонина (5-НТ) из тромбоцитов. Серотонин, высвобождаемый при агрегации тромбоцитов, способствует дальнейшему их привлечению и активации коагуляционного каскада [114, 120, 121]. В-четвертых, куркуминоиды уменьшают продукцию супероксидного аниона (O₂⁻) в тромбоцитах, что также способствует антиагрегационному эффекту. Снижения уровня O₂⁻, связанное с увеличением уровня NO, уменьшает рекрутирование и агрегацию тромбоцитов [122, 123]. Таким образом, куркуминоиды проявляют мощное антиагрегационное действие за счет модулирования ключевых молекулярных механизмов тромбоцитарной активации и агрегации, что делает их перспективными для терапевтического применения в управлении гемостазом и предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний.

Куркумин, коагуляционный гемостаз и фибринолиз

CUR оказывает значительное влияние на гемостаз, выступая в качестве мощного антикоагулянта за счет ингибирования ключевых ферментов каскада свертывания крови – тромбина и фактора Ха (FХа) [124]. Антикоагулянтная активность CUR была подтверждена удлинением времени протромбинового времени (ПТ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также ингибированием продукции FХа и последующего образования тромбина. Поскольку FХа, входя в состав протромбиназного комплекса, вызывает образование тромбина, который является

конечным ферментом каскада свертывания крови и ответственен за образование сгустка и активацию тромбоцитов, ингибирование этих ферментов CUR обуславливает его потенциал как антикоагулянта [125, 126]. Кроме того, CUR за счет ингибирования путей NF-κB и JNK в эндотелиальных клетках человека снижает продукцию TNF-α, что обуславливает уменьшение продукции PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), а это в свою очередь приводит к запуску активатора плазминогена и, следовательно, к усилению фибринолитической системы крови [124].

Противовоспалительное действие куркумина

CUR оказывает свой противовоспалительный эффект благодаря способности ингибировать индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), метаболизм

арахидоновой кислоты (за счет воздействия на ЦОГ-2 и липоксигеназу), путь NF-κB и высвобождение стероидных гормонов [1].

Куркумин и путь NF-κB

CUR ингибирует путь NF-κB через несколько механизмов, которые модулируют активность сигнальных каскадов, приводящих к активации и транслокации в ядро NF-κB. Во-первых, CUR ингибирует активность IKK (IκB киназы), тем самым предотвращая фосфорилирование ингибитора κB (IκB), что в свою очередь сохраняет комплекс «IκB+NF-κB» в стабилизированном виде. В таких условиях NF-κB остается инактивированным и не может переместиться в ядро. Во-вторых, CUR нарушает фосфорилирование p65 субъединицы NF-κB (RelA белок), снижая таким образом транскрипционную активность NF-κB. В-третьих, CUR блокируя TLR4 (толл-подобный рецептор 4) снижает активность

MyD88-зависимых и MyD88-независимых сигнальных каскадов, что приводит к снижению активации адаптерных белков – TRAF6 и RIP, необходимых для активации IKK [1, 2, 127]. Блокирование активности пути NF-κB приводит к снижению активности врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы [128]. Так при блокировании пути NF-κB нарушается внутриклеточная передача от Toll-подобных рецепторов, T-клеточных рецепторов, B-клеточных рецепторов и CD40 (при нарушении его активности снижается T-зависимое переключение классов Ig, нарушается развитие клеток памяти и формирование герминативных центров) [129]. Ингибирование CUR пути NF-κB приводит

к снижению продукции провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, снижению экспрессии протеинкиназы, mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) [48, 66]. В дополнение к этому

Куркумин и ЦОГ-2

CUR способен ингибировать ЦОГ-2 благодаря чему нарушается ветвь метаболизма арахидоновой кислоты, приводящая к образованию простагландина E2 (PGE2), который участвует в воспалительных процессах. Снижение уровня PGE2 способствует уменьшению отека ввиду снижения сосудистой проницаемости (PGE2 является вазодилатором, повышающим проницаемость сосудистой стенки), нарушению миграции и активации лейкоцитов (в частности Th-1 лимфоцитов, ответственных за

Куркумин и липоксигеназа

CUR, ингибируя липоксигеназу, нарушает образование лейкотриенов LT-B4, LT-C4, LT-E4 и LT-D4. Особое значение с точки зрения противовоспалительного эффекта имеет LT-B4. Так снижение его синтеза за счет ингибирования липоксигеназы CUR нарушает дифференцировку стволовых гематопоэтических клеток в КОЕ-ГМ

Куркумин и индуцибельная синтаза оксида азота

CUR за счет ингибирования iNOS приводит к уменьшению продукции NO фагоцитами (моноцитами, макрофагами и нейтрофилами) [136, 137]. Снижение продукции NO иммунными клетками приводит к уменьшению оксидативного стресса ввиду нарушения синтеза

Куркумин и цитокины

Как было отмечено выше CUR за счет влияния на путь NF- κ B снижает продукцию провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [48, 66]. В дополнение к этому CUR снижает экспрессию провоспалительных цитокинов за счет регуляции активности белка активатор-1 (AP-1), а также повышает экспрессию гемоксигеназы-1, за счет чего подавляет экспрессию ФНО- α и ИЛ-1 β и повышает экспрессию ИЛ-10 [48].

Однако стоит учитывать, что CUR ввиду некоторых механизмов оказывает провоспалительное действие. Так CUR способен блокировать ферменты системы CYP, участвующие в метаболизме стероидов. Так в одном из исследований

ингибирование пути NF- κ B нарушает сборку и активацию NOD-подобного домен-содержащего пиринового рецептора 3 (NLRP3) – мультибелкового комплекса, связанного с генезом многих воспалительных заболеваний [130].

клеточное звено иммунной системы), нейтрофилов и макрофагов, снижению продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), что в свою очередь снижает активацию транскрипционных факторов, таких как NF- κ B [1, 131, 132, 133]. Способность CUR подавлять ЦОГ-2 была показана в исследовании, проведенном на геномодифицированных мышках с вирусносительством ВПЧ-16 [134].

(общий предшественник клеток миелоидного ряда (миелобластов) и клеток моноцитарного ряда (монобластов)) из КОЕ-ГЭММ, синтез В-лимфоцитами IgE, нарушает миграцию и апоптоз нейтрофилов, а также продукцию ИЛ-4 и ИЛ-5, что нарушает Th-2 опосредованный иммунный ответ [1, 132, 135].

пероксинитрита, а также способствует снижению сосудистой проницаемости благодаря отмене вазодилатирующего действия оксида азота. Стоит также отметить, что снижение продукции NO приводит к уменьшению активности апоптоза [138, 139].

было показано, что CUR блокирует активность в надпочечниках ферментов CYP17A1 (способствует образованию 17-ОН-прегненолона и 17-ОН-прогестерона, которые при участии этого же фермента соответственно превращаются в дигидротестостерон сульфат и андростендион) и CYP19A1 (способствует превращению андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол), в результате чего нарушается синтез эндогенных стероидов [140]. Как известно стероиды обладают противовоспалительным действием, а ввиду уменьшения концентрации эндогенных стероидных гормонов повышается активность иммунной системы.

Заключение

Куркумин является многообещающим соединением с широким спектром биологических эффектов, включающих противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную, противовирусную, анальгетическую, антикоагулянтную, антиагрегационную и антиоксидантную активности. Исследования показывают, что куркумин может модулировать различные молекулярные пути и процессы, влияя на экспрессию генов, регулирующих пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и инвазию клеток.

Особое внимание заслуживают противоопухолевые свойства куркумина. Он способен ингибировать рост и метастазирование раковых клеток, воздействуя на микроРНК и длинные некодирующие РНК, а также модулируя аутофагию и ангиогенез. Куркумин демонстрирует значительный потенциал в качестве дополнения к традиционным методам лечения рака, благодаря способности подавлять пролиферацию клеток, индуцировать апоптоз и снижать ангиогенез опухолей.

Противовоспалительные свойства куркумина обусловлены его способностью ингибировать ключевые ферменты и сигнальные пути, участвующие в воспалении, такие как NF-κB, ЦОГ-2 и липоксигеназа. Куркумин эффективно снижает продукцию провоспалительных цитокинов и уменьшает оксидативный стресс, что делает его перспективным средством для лечения воспалительных заболеваний.

Антибактериальная и противовирусная активность куркумина также подтверждена многочисленными исследованиями. Он демонстрирует высокую эффективность против различных штаммов бактерий и вирусов, включая устойчивые к множеству лекарственных препаратов. Куркумин способен нарушать мембраны бактериальных клеток и ингибировать вирусную репликацию, что

расширяет его применение в борьбе с инфекционными заболеваниями.

Антиоксидантная активность куркумина осуществляется через модуляцию антиоксидантной системы организма и прямое нейтрализующее действие на активные формы кислорода. Куркумин способствует заживлению ран, увеличивая продукцию коллагена и стимулируя ангиогенез, что подчеркивает его репаративные свойства.

Таким образом, куркумин представляет собой многофункциональное биологически активное соединение с потенциалом для применения в различных областях медицины. Дальнейшие исследования и клинические испытания помогут более точно определить механизмы действия куркумина и оптимальные способы его использования в медицинской практике.

Литература | References

1. Urošević M., Nikolić L., Gajić I., Nikolić V., Dinić A., MILjković V. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jan 20;11(2):135. doi: 10.3390/antibiotics11020135.
2. Liu S., Liu J., He L., Liu L., Cheng B., Zhou F. et al. A Comprehensive Review on the Benefits and Problems of Curcumin with Respect to Human Health. *Molecules*. 2022 Jul 8;27(14):4400. doi: 10.3390/molecules27144400.
3. Pan L., Sha J., Lin W., Wang Y., Bian T., Guo J. Curcumin inhibits prostate cancer progression by regulating the miR-30a-5p/PCLAF axis. *Exp Ther Med*. 2021 Sep;22(3):969. doi: 10.3892/etm.2021.10401.
4. Zhu M., Zheng Z., Huang J., Ma X., Huang C., Wu R. et al. Modulation of miR-34a in curcumin-induced antiproliferation of prostate cancer cells. *J Cell Biochem*. 2019 Sep;120(9):15616–15624. doi: 10.1002/jcb.28828.
5. Cao H., Yu H., Feng Y., Chen L., Liang F. Curcumin inhibits prostate cancer by targeting PGK1 in the FOXD3/miR-143 axis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 May;79(5):985–994. doi: 10.1007/s00280–017–3301–1.
6. Li J., Wei H., Liu Y., Li Q., Guo H., Guo Y. et al. Curcumin Inhibits Hepatocellular Carcinoma via Regulating miR-21/TIMP3 Axis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jul 17;2020:2892917. doi: 10.1155/2020/2892917.
7. Chen C.P., Xu Q., Zhao H.F. Intervention of curcumin on the expression of miR-29 and VEGF in liver cancer cells. *Zhejiang J. Integr. Tradit. Chin. West. Med*. 2020; 30: 785–790.
8. Dou H., Shen R., Tao J., Huang L., Shi H., Chen H. et al. Curcumin Suppresses the Colon Cancer Proliferation by Inhibiting Wnt/β-Catenin Pathways via miR-130a. *Front Pharmacol*. 2017 Nov 24;8:877. doi: 10.3389/fphar.2017.00877.
9. Li B., Shi C., Li B., Zhao J.M., Wang L. The effects of Curcumin on HCT-116 cells proliferation and apoptosis via the miR-491/PEG10 pathway. *J Cell Biochem*. 2018 Apr;119(4):3091–3098. doi: 10.1002/jcb.26449.
10. Ling Y.L., Xu L., Wu C. Curcumin inhibits the proliferation, migration and invasion of colon cancer SW1116 cells through miR-199b-5p. *Chin. Pharmacol. Bull*. 2020; 36: 957–964.
11. Pan Y., Sun Y., Liu Z., Zhang C. miR-192–5p upregulation mediates the suppression of curcumin in human NSCLC cell proliferation, migration and invasion by targeting c-Myc and inactivating the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2020 Aug;22(2):1594–1604. doi: 10.3892/mmr.2020.11213.
12. Wang K., Tan S.L., Lu Q., Xu R., Cao J., Wu S.Q. et al. Curcumin Suppresses microRNA-7641-Mediated Regulation of p16 Expression in Bladder Cancer. *Am J Chin Med*. 2018;46(6):1357–1368. doi: 10.1142/S0192415X18500714.
13. Xu R., Li H., Wu S., Qu J., Yuan H., Zhou Y. et al. MicroRNA-1246 regulates the radio-sensitizing effect of curcumin in bladder cancer cells via activating P53. *Int Urol Nephrol*. 2019 Oct;51(10):1771–1779. doi: 10.1007/s11255–019–02210–5.
14. Zhao S.F., Zhang X., Zhang X.J., Shi X.Q., Yu Z.J., Kan Q.C. Induction of microRNA-9 mediates cytotoxicity of curcumin against SKOV3 ovarian cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3363–8. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3363.
15. Wang W.H., Chen J., Zhang B.R., Lu S.J., Wang F., Peng L. et al. Curcumin inhibits proliferation and enhances apoptosis in A549 cells by downregulating lncRNA UCA1. *Pharmazie*. 2018 Jul 1;73(7):402–407. doi: 10.1691/ph.2018.8402.
16. Yu H., Xie Y., Zhou Z., Wu Z., Dai X., Xu B. Curcumin Regulates the Progression of Colorectal Cancer via lncRNA NBR2/AMPK Pathway. *Technol Cancer Res Treat*. 2019 Jan-Dec;18:1533033819870781. doi: 10.1177/1533033819870781.
17. Kocaturk N.M., Akkoc Y., Kig C., Bayraktar O., Gozuacik D., Kutlu O. Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *Eur J Pharm Sci*. 2019 Jun 15;134:116–137. doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.011.
18. Zhao G., Han X., Zheng S., Li Z., Sha Y., Ni J. et al. Curcumin induces autophagy, inhibits proliferation and invasion by downregulating AKT/mTOR signaling pathway in human melanoma cells. *Oncol Rep*. 2016 Feb;35(2):1065–74. doi: 10.3892/or.2015.4413.
19. Liu L.D., Pang Y.X., Zhao X.R., Li R., Jin C.J. et al. Curcumin induces apoptotic cell death and protective autophagy by inhibiting AKT/mTOR/p70S6K pathway in human ovarian cancer cells. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1627–1639. doi: 10.1007/s00404–019–05058–3.
20. Shakeri A., Cicero A.F.G., Panahi Y., Mohajeri M., Sahebkar A. Curcumin: A naturally occurring autophagy modulator. *J Cell Physiol*. 2019 May;234(5):5643–5654. doi: 10.1002/jcp.27404.
21. Chen Q., Men Y., Wang H., Chen R., Han X., Liu J. Curcumin Inhibits Proliferation and Migration of A549 Lung Cancer Cells Through Activation of ERK1/2 Pathway-induced Autophagy. *Nat. Prod. Commun*. 2019; 14: 1934578X19848179. doi: 10.1177/1934578X19848179.

22. Xiao K., Jiang J., Guan C., Dong C., Wang G., Bai L. et al. Curcumin induces autophagy via activating the AMPK signaling pathway in lung adenocarcinoma cells. *J Pharmacol Sci.* 2013;123(2):102–9. doi: 10.1254/jphs.13085fp.
23. Zhang C., Hao Y., Wu L., Dong X., Jiang N., Cong B. et al. Curcumin induces apoptosis and inhibits angiogenesis in murine malignant mesothelioma. *Int J Oncol.* 2018 Dec;53(6):2531–2541. doi: 10.3892/ijo.2018.4569.
24. Fan S., Xu Y., Li X., Tie L., Pan Y., Li X. Opposite angiogenic outcome of curcumin against ischemia and Lewis lung cancer models: in silico, in vitro and in vivo studies. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Sep;1842(9):1742–54. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.06.019.
25. Xu X., Zhang X., Zhang Y., Wang Z. Curcumin suppresses the malignancy of non-small cell lung cancer by modulating the circ-PRKCA/miR-384/ITGB1 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jun;138:111439. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111439.
26. Kunnumakkara A.B., Diagaradjane P., Anand P., Harikumar K.B., Deorukhkar A., Gelovani J. et al. Curcumin sensitizes human colorectal cancer to capecitabine by modulation of cyclin D1, COX-2, MMP-9, VEGF and CXCR4 expression in an orthotopic mouse model. *Int J Cancer.* 2009 Nov 1;125(9):2187–97. doi: 10.1002/ijc.24593.
27. Aedo-Aguilera V., Carrillo-Beltrán D., Calaf G.M., Muñoz J.P., Guerrero N., Osorio J.C. et al. Curcumin decreases epithelial-mesenchymal transition by a Pirin-dependent mechanism in cervical cancer cells. *Oncol Rep.* 2019 Nov;42(5):2139–2148. doi: 10.3892/or.2019.7288.
28. Babaei G., Aziz S.G., Jaghi N.Z.Z. EMT, cancer stem cells and autophagy; The three main axes of metastasis. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110909. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110909.
29. Siddhartha R., Garg M. Molecular and clinical insights of matrix metalloproteinases into cancer spread and potential therapeutic interventions. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021 Sep 1;426:115593. doi: 10.1016/j.taap.2021.115593.
30. Liang Y., Kong D., Zhang Y., Li S., Li Y., Dong L. et al. Curcumin inhibits the viability, migration and invasion of papillary thyroid cancer cells by regulating the miR-301a-3p/STAT3 axis. *Exp Ther Med.* 2021 Aug;22(2):875. doi: 10.3892/etm.2021.10307.
31. Cai J., Sun H., Zheng B., Xie M., Xu C., Zhang G. et al. Curcumin attenuates lncRNA H19-induced epithelial-mesenchymal transition in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Mol Med Rep.* 2021 Jan;23(1):13. doi: 10.3892/mmr.2020.11651.
32. Yin S., Du W., Wang F., Han B., Cui Y., Yang D. et al. MicroRNA-326 sensitizes human glioblastoma cells to curcumin via the SHH/GLI1 signaling pathway. *Cancer Biol Ther.* 2018 Apr 3;19(4):260–270. doi: 10.1080/15384047.2016.1250981.
33. Choe S.R., Kim Y.N., Park C.G., Cho K.H., Cho D.Y., Lee H.Y. RCP induces FAK phosphorylation and ovarian cancer cell invasion with inhibition by curcumin. *Exp Mol Med.* 2018 Apr 27;50(4):1–10. doi: 10.1038/s12276-018-0078-1.
34. Buhmann C., Kraeche P., Lueders C., Shayan P., Goel A., Shakibaei M. Curcumin suppresses crosstalk between colon cancer stem cells and stromal fibroblasts in the tumor microenvironment: potential role of EMT. *PLoS One.* 2014 Sep 19;9(9):e107514. doi: 10.1371/journal.pone.0107514.
35. Tyagi P., Singh M., Kumari H., Kumari A., Mukhopadhyay K. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS One.* 2015 Mar 26;10(3):e0121313. doi: 10.1371/journal.pone.0121313.
36. Zheng D., Huang C., Huang H., Zhao Y., Khan M.R.U., Zhao H. et al. Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chem Biodivers.* 2020 Aug;17(8): e2000171. doi: 10.1002/cbdv.202000171.
37. Adamczak A., Ożarowski M., Karpiński T.M. Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Jul 16;13(7):153. doi: 10.3390/ph13070153.
38. Mathew D., Hsu W.-L. Antiviral potential of curcumin. *J. Funct. Foods.* 2018; (40):692–699. doi: 10.1016/j.jff.2017.12.017.
39. Balasubramanian A., Ilankatta R., Teramoto T., Sajith A.M., Nwulia E., Kulkarni A. et al. Inhibition of dengue virus by curcuminoids. *Antiviral Res.* 2019 Feb;162:71–78. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.12.002.
40. Jeong E.H., Vaidya B., Cho S.Y., Park M.A., Kaewintajak K., Kim S.R. et al. Identification of regulators of the early stage of viral hemorrhagic septicemia virus infection during curcumin treatment. *Fish Shellfish Immunol.* 2015 Jul;45(1):184–93. doi: 10.1016/j.fsi.2015.03.042.
41. Ferreira V.H., Nazli A., Dizzell S.E., Mueller K., Kaushic C. The anti-inflammatory activity of curcumin protects the genital mucosal epithelial barrier from disruption and blocks replication of HIV-1 and HSV-2. *PLoS One.* 2015 Apr 9;10(4):e0124903. doi: 10.1371/journal.pone.0124903.
42. Li H., Zhong C., Wang Q., Chen W., Yuan Y. Curcumin is an APE1 redox inhibitor and exhibits an antiviral activity against KSHV replication and pathogenesis. *Antiviral Res.* 2019 Jul;167:98–103. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.04.011.
43. Mounce B.C., Cesaro T., Carrau L., Vallet T., Vignuzzi M. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res.* 2017 Jun;142:148–157. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.014.
44. Teymouri M., Pirro M., Johnston T.P., Sahebkar A. Curcumin as a multifaceted compound against human papilloma virus infection and cervical cancers: A review of chemistry, cellular, molecular, and preclinical features. *Biofactors.* 2017 May 6;43(3):331–346. doi: 10.1002/biof.1344.
45. Babaei F., Nassiri-Asl M., Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr.* 2020 Sep 6;8(10):5215–5227. doi: 10.1002/fsn3.1858.
46. Subhan F., Khalil A.A.K., Zeeshan M., Haider A., Tauseef I., Haleem S.K. Curcumin: From Ancient Spice to Modern Anti-Viral Drug in COVID-19 Pandemic. *Life Sci.* 2020; (1): 69–73. doi: 10.37185/LnS.1.1.137.
47. Thimmulappa R.K., Mudnakudu-Nagaraju K.K., Shivamallu C., Subramaniam K.J.T., Radhakrishnan A., Bhojraj S. et al. Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. *Heliyon.* 2021 Feb;7(2):e06350. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06350.
48. Laurindo L.F., de Carvalho G.M., de Oliveira Zanuso B., Figueira M.E., Direito R., de Alvares Goulart R. et al. Curcumin-Based Nanomedicines in the Treatment of Inflammatory and Immunomodulated Diseases: An Evidence-Based Comprehensive Review. *Pharmaceutics.* 2023 Jan 10;15(1):229. doi: 10.3390/pharmaceutics15010229.
49. Khanra S., Kumar Y.P., Dash J., Banerjee R. In vitro screening of known drugs identified by scaffold hopping techniques shows promising leishmanicidal activity for suramin and netilmicin. *BMC Res Notes.* 2018 May 21;11(1):319. doi: 10.1186/s13104-018-3446-y.
50. Fattahi Bafghi A., Haghirosadat B.F., Yazdian F., Mirzaei F., Pourmadadi M., Pournasir F. et al. A novel delivery of curcumin by the efficient nanoliposomal approach against Leishmania major. *Prep Biochem Biotechnol.* 2021;51(10):990–997. doi: 10.1080/10826068.2021.1885045.

51. Mallo N., Lamas J., Sueiro R.A., Leiro J.M. Molecular Targets Implicated in the Antiparasitic and Anti-Inflammatory Activity of the Phytochemical Curcumin in Trichomoniasis. *Molecules*. 2020 Nov 14;25(22):5321. doi: 10.3390/molecules25225321.
52. Rangel-Castañeda I.A., Hernández-Hernández J.M., Pérez-Rangel A., González-Pozos S., Carranza-Rosales P., Charles-Niño C.L. et al. Amoebicidal activity of curcumin on *Entamoeba histolytica* trophozoites. *J Pharm Pharmacol*. 2018 Mar;70(3):426–433. doi: 10.1111/jphp.12867.
53. Gutiérrez-Gutiérrez F., Palomo-Ligas L., Hernández-Hernández J.M., Pérez-Rangel A., Aguayo-Ortiz R., Hernández-Campos A. et al. Curcumin alters the cytoskeleton and microtubule organization on trophozoites of *Giardia lamblia*. *Acta Trop*. 2017 Aug;172:113–121. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.04.027.
54. El-Shafey A.A.M., Hegab M.H.A., Seliem M.M.E., Barakat A.M.A., Mostafa N.E., Abdel-Maksoud H.A. et al. Curcumin@metal organic frameworks nano-composite for treatment of chronic toxoplasmosis. *J Mater Sci Mater Med*. 2020 Oct 21;31(11):90. doi: 10.1007/s10856-020-06429-y.
55. Qian W., Wang H., Shan D., Li B., Liu J., Liu Q. Activity of several kinds of drugs against *Neospora caninum*. *Parasitol Int*. 2015 Dec;64(6):597–602. doi: 10.1016/j.parint.2015.08.002.
56. Bazh E.K., El-Bahy N.M. In vitro and in vivo screening of anthelmintic activity of ginger and curcumin on *Ascaridia galli*. *Parasitol Res*. 2013 Nov;112(11):3679–86. doi: 10.1007/s00436-013-3541-x.
57. El-Bahy N.M., Bazh E.K. Anthelmintic activity of ginger, curcumin, and praziquantel against *Raillietina cesticiillus* (in vitro and in vivo). *Parasitol Res*. 2015 Jul;114(7):2427–34. doi: 10.1007/s00436-015-4416-0.
58. Novaes R.D., Sartini M.V., Rodrigues J.P., Gonçalves R.V., Santos E.C., Souza R.L. et al. Curcumin Enhances the Anti-Trypanosoma cruzi Activity of Benzimidazole-Based Chemotherapy in Acute Experimental Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May 23;60(6):3355–64. doi: 10.1128/AAC.00343-16.
59. Busari Z.A., Dauda K.A., Morenikeji O.A., Afolayan F., Oyeyemi O.T., Meena J. et al. Antiplasmodial Activity and Toxicological Assessment of Curcumin PLGA-Encapsulated Nanoparticles. *Front Pharmacol*. 2017 Sep 6;8:622. doi: 10.3389/fphar.2017.00622.
60. Samarghandian S., Azimi-Nezhad M., Farkhondeh T., Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. *Biomed Pharmacother*. 2017 Mar;87:223–229. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.105.
61. Jagetia G.C., Rajanikant G.K. Curcumin Stimulates the Antioxidant Mechanisms in Mouse Skin Exposed to Fractionated γ -Irradiation. *Antioxidants* (Basel). 2015 Jan 13;4(1):25–41. doi: 10.3390/antiox4010025.
62. Meshkibaf M.H., Maleknia M., Noroozi S. Effect of curcumin on gene expression and protein level of methionine sulfoxide reductase A (MSRA), SOD, CAT and GPx in Freund's adjuvant inflammation-induced male rats. *J Inflamm Res*. 2019 Sep 3;12:241–249. doi: 10.2147/JIR.S212577.
63. Haryuna T.S., Munir D., Maria A., Bashiruddin J. The Antioxidant Effect of Curcumin on Cochlear Fibroblasts in Rat Models of Diabetes Mellitus. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017 Jul;29(93):197–202.
64. Barzegar A., Moosavi-Movahedi A.A. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *PLoS One*. 2011;6(10): e26012. doi: 10.1371/journal.pone.0026012.
65. Chen S., Wu J., Tang Q., Xu C., Huang Y., Huang D. et al. Nano-micelles based on hydroxyethyl starch-curcumin conjugates for improved stability, antioxidant and anti-cancer activity of curcumin. *Carbohydr Polym*. 2020 Jan 15;228:115398. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115398.
66. Mohanty C., Sahoo S.K. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discov Today*. 2017 Oct;22(10):1582–1592. doi: 10.1016/j.drudis.2017.07.001.
67. Sen C.K., Khanna S., Gordillo G., Bagchi D., Bagchi M., Roy S. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 May;957:239–49. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02920.x.
68. Mohanty C., Das M., Sahoo S.K. Sustained wound healing activity of curcumin loaded oleic acid based polymeric bandage in a rat model. *Mol Pharm*. 2012 Oct 1;9(10):2801–11. doi: 10.1021/mp300075u.
69. Mohanty C., Acharya S., Mohanty A.K., Dhillonawaz F., Sahoo S.K. Curcumin-encapsulated MePEG/PCL diblock copolymeric micelles: a novel controlled delivery vehicle for cancer therapy. *Nanomedicine* (Lond). 2010 Apr;5(3):433–49. doi: 10.2217/nnm.10.9.
70. Olczyk P., Mencner Ł., Komosinska-Vassev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *Biomed Res Int*. 2014;2014:747584. doi: 10.1155/2014/747584.
71. Ebaid H., Ahmed O.M., Mahmoud A.M., Ahmed R.R. Limiting prolonged inflammation during proliferation and remodeling phases of wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats supplemented with camel undenatured whey protein. *BMC Immunol*. 2013 Jul 25;14:31. doi: 10.1186/1471-2172-14-31.
72. Mohanty C., Das M., Sahoo S.K. Emerging role of nanocarriers to increase the solubility and bioavailability of curcumin. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012 Nov;9(11):1347–64. doi: 10.1517/17425247.2012.724676.
73. Eisenstein E., Williams C. The T_H17/Th17 Cell Balance: A New Paradigm for Autoimmunity. *Pediatr Res*. 2009;65:26–31. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e76c7.
74. Morishima N., Mizoguchi I., Takeda K., Mizuguchi J., Yoshimoto T. TGF- β is necessary for induction of IL-23R and Th17 differentiation by IL-6 and IL-23. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Aug 14;386(1):105–10. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.05.140.
75. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737.
76. Alvarez R.H., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc*. 2006 Sep;81(9):1241–57. doi: 10.4065/81.9.1241.
77. Pierce G.F., Mustoe T.A., Altrock B.W., Deuel T.F., Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem*. 1991 Apr;45(4):319–26. doi: 10.1002/jcb.240450403.
78. Novo E., Parola M. The role of redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012 Jun 6;5(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S4.
79. Zhao G., Shi Y., Gong C., Liu T., Nan W., Ma L. et al. Curcumin Exerts Antinociceptive Effects in Cancer-Induced Bone Pain via an Endogenous Opioid Mechanism. *Front Neurosci*. 2021 Sep 3;15:696861. doi: 10.3389/fnins.2021.696861.
80. Guo G., Peng Y., Xiong B., Liu D., Bu H., Tian X. et al. Involvement of chemokine CXCL11 in the development of morphine tolerance in rats with cancer-induced bone pain. *J Neurochem*. 2017 May;141(4):553–564. doi: 10.1111/jnc.13919.

81. Sun J., Chen F., Braun C., Zhou Y.Q., Rittner H., Tian Y.K. et al. Role of curcumin in the management of pathological pain. *Phytomedicine*. 2018 Sep 15;48:129–140. doi: 10.1016/j.phymed.2018.04.045.
82. Banafshe H.R., Hamidi G.A., Nouredini M., Mirhashemi S.M., Mokhtari R., Shoferpour M. Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 15;723:202–6. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.033.
83. Minett M.S., Pereira V., Sikandar S., Matsuyama A., Lolignier S., Kanellopoulos A.H. et al. Endogenous opioids contribute to insensitivity to pain in humans and mice lacking sodium channel Nav1.7. *Nat Commun*. 2015 Dec 4;6:8967. doi: 10.1038/ncomms9967.
84. Mercadante S., Arcuri E., Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*. 2019 Oct;33(10):943–955. doi: 10.1007/s40263-019-00660-0.
85. Zhang J., Wang Y., Qi X. Systemic Rapamycin Attenuates Morphine-Induced Analgesic Tolerance and Hyperalgesia in Mice. *Neurochem Res*. 2019 Feb;44(2):465–471. doi: 10.1007/s11064-018-2699-0.
86. Garodia P., Hegde M., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B. Curcumin, inflammation, and neurological disorders: How are they linked? *Integr Med Res*. 2023 Sep;12(3):100968. doi: 10.1016/j.imr.2023.100968.
87. Ju J., Shin J.Y., Yoon J.J., Yin M., Yoon, M.H. Differential expression of spinal γ -aminobutyric acid and opioid receptors modulates the analgesic effects of intrathecal curcumin on postoperative/inflammatory pain in rats. *Pain Med*. 2018; 13:82–92. doi: 10.17085/apm.2018.13.1.82.
88. Wu Y., Qin D., Yang H., Fu H. Evidence for the Participation of Acid-Sensing Ion Channels (ASICs) in the Antinociceptive Effect of Curcumin in a Formalin-Induced Orofacial Inflammatory Model. *Cell Mol Neurobiol*. 2017 May;37(4):635–642. doi: 10.1007/s10571-016-0399-3.
89. Zhi L., Dong L., Kong D., Sun B., Sun Q., Grundy D. et al. Curcumin acts via transient receptor potential vanilloid-1 receptors to inhibit gut nociception and reverses visceral hyperalgesia. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Jun;25(6):e429–40. doi: 10.1111/nmo.12145.
90. Steen K.H., Reeh P.W. Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. *Neurosci Lett*. 1993 May 14;154(1–2):113–6. doi: 10.1016/0304-3940(93)90184-m.
91. Yeon K.Y., Kim S.A., Kim Y.H., Lee M.K., Ahn D.K., Kim H.J. et al. Curcumin produces an antihyperalgesic effect via antagonism of TRPV1. *J Dent Res*. 2010 Feb;89(2):170–4. doi: 10.1177/0022034509356169.
92. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., Magnano San Lio R., Evola G., Agodi A. et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 5;20(5):1119. doi: 10.3390/ijms20051119.
93. Qin S., Huang L., Gong J., Shen S., Huang J., Ren H. et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J*. 2017 Oct 11;16(1):68. doi: 10.1186/s12937-017-0293-y.
94. Nishiyama T., Mae T., Kishida H., Tsukagawa M., Mimaki Y., Kuroda M. et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*. 2005 Feb 23;53(4):959–63. doi: 10.1021/jf0483873.
95. 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 Aug;157(8):1354–67. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00261.x.
96. Ahmadian M., Suh J.M., Hah N., Liddle C., Atkins A.R., Downes M. et al. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. 2013 May;19(5):557–66. doi: 10.1038/nm.3159.
97. Hafiane A., Gasbarrino K., Daskalopoulou S.S. The role of adiponectin in cholesterol efflux and HDL biogenesis and metabolism. *Metabolism*. 2019 Nov;100:153953. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153953.
98. Wagner E.M., Basso F., Kim C.S., Amar M.J.A. ABC lipid transporter. *AccessScience*. 2020 July 2; doi: 10.1036/1097-8542.801530.
99. Bachmeier B.E., Iancu C.M., Killian P.H., Kronski E., Mirisola V., Angelini G. et al. Overexpression of the ATP binding cassette gene ABCA1 determines resistance to Curcumin in M14 melanoma cells. *Mol Cancer*. 2009 Dec 23;8:129. doi: 10.1186/1476-4598-8-129.
100. Peluso I., Morabito G., Urban L., Ioannone F., Serafini M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012 Dec;12(4):351–60. doi: 10.2174/187153012803832602.
101. Sahebkar A. Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytother Res*. 2014 May;28(5):633–42. doi: 10.1002/ptr.5045.
102. Sahebkar A. Curcuminoids for the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Feb;11(2):123. doi: 10.1038/nrcardio.2013.140-c1.
103. Sahebkar A. Low-density lipoprotein is a potential target for curcumin: novel mechanistic insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Jun;114(6):437–8. doi: 10.1111/bcpt.12212.
104. Sahebkar A., Chew G.T., Watts G.F. Recent advances in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia. *Prog Lipid Res*. 2014 Oct;56:47–66. doi: 10.1016/j.plipres.2014.07.002.
105. Panahi Y., Ahmadi Y., Teymouri M., Johnston T.P., Sahebkar A. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. *J Cell Physiol*. 2018 Jan;233(1):141–152. doi: 10.1002/jcp.25756.
106. Zou J., Zhang S., Li P., Zheng X., Feng D. Supplementation with curcumin inhibits intestinal cholesterol absorption and prevents atherosclerosis in high-fat diet-fed apolipoprotein E knockout mice. *Nutr Res*. 2018 Aug;56:32–40. doi: 10.1016/j.nutres.2018.04.017.
107. Feng D., Zou J., Zhang S., Li X., Lu M. Hypocholesterolemic Activity of Curcumin Is Mediated by Down-regulating the Expression of Niemann-Pick C1-like 1 in Hamsters. *J Agric Food Chem*. 2017 Jan 18;65(2):276–280. doi: 10.1021/acs.jafc.6b04102.
108. Kim M., Kim Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutr Res Pract*. 2010 Jun;4(3):191–5. doi: 10.4162/nrp.2010.4.3.191.
109. Fan A.Y., Wu X.J., Shao A.M., Chen G. Effects of curcumin on blood lipid, inflammatory factors and endothelial function in atherosclerotic rabbits. *Sci. Technol. Tradit. Chin. Med*. 2020; 27:373–375.
110. Zhang T., He Q., Liu Y., Chen Z., Hu H. Efficacy and Safety of Curcumin Supplement on Improvement of Insulin Resistance in People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Aug 24;2021:4471944. doi: 10.1155/2021/4471944.
111. Song E.K., Lee Y.R., Kim Y.R., Yeom J.H., Yoo C.H., Kim H.K. et al. NAADP mediates insulin-stimulated glucose uptake and insulin sensitization by PPAR γ in

- adipocytes. *Cell Rep.* 2012 Dec 27;2(6):1607–19. doi: 10.1016/j.celrep.2012.10.018.
112. Kharitonov A., Shiyanova T.L., Koester A., Ford A.M., Micanovic R., Galbreath E.J. et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005 Jun;115(6):1627–35. doi: 10.1172/JCI23606.
 113. Fisher F.M., Estall J.L., Adams A.C., Antonellis P.J., Bina H.A., Flier J.S. et al. Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) in vivo. *Endocrinology.* 2011 Aug;152(8):2996–3004. doi: 10.1210/en.2011–0281.
 114. Maheswaraiah A., Rao L.J., Naidu K.A. Anti-platelet activity of water dispersible curcuminoids in rat platelets. *Phytother Res.* 2015 Mar;29(3):450–8. doi: 10.1002/ptr.5274.
 115. Srivastava K.C., Bordia A., Verma S.K. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1995 Apr;52(4):223–7. doi: 10.1016/0952–3278(95)90040–3.
 116. Gilmer J.F., Murphy M.A., Shannon J.A., Breen C.G., Ryder S.A., Clancy J.M. Single oral dose study of two isosorbide-based aspirin prodrugs in the dog. *J Pharm Pharmacol.* 2003 Oct;55(10):1351–7. doi: 10.1211/0022357022007.
 117. Kamath S., Blann A.D., Lip G.Y. Platelets and atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2001 Dec;22(24):2233–42. doi: 10.1053/euhj.2001.2612.
 118. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circ Res.* 2007 Sep 28;101(7):654–62. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.158410.
 119. Pignatelli P., Di Santo S., Buchetti B., Sanguigni V., Brunelli A., Violi F. Polyphenols enhance platelet nitric oxide by inhibiting protein kinase C-dependent NADPH oxidase activation: effect on platelet recruitment. *FASEB J.* 2006 Jun;20(8):1082–9. doi: 10.1096/fj.05–5269com.
 120. Golino P., Piscione F., Willerson J.T., Cappelli-Bigazzi M., Focaccio A., Villari B. et al. Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med.* 1991 Mar 7;324(10):641–8. doi: 10.1056/NEJM199103073241001.
 121. Satoh K., Yatomi Y., Ozaki Y. A new method for assessment of an anti-5HT(2A) agent, sarpogrelate hydrochloride, on platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):479–81. doi: 10.1111/j.1538–7836.2006.01757.x.
 122. Freedman J.E., Loscalzo J., Barnard M.R., Alpert C., Keaney J.F., Michelson A.D. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J Clin Invest.* 1997 Jul 15;100(2):350–6. doi: 10.1172/JCI119540.
 123. Freedman J.E., Parker C. 3rd, Li L., Perlman J.A., Frei B., Ivanov V. et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation.* 2001 Jun 12;103(23):2792–8. doi: 10.1161/01.cir.103.23.2792.
 124. Kim D.C., Ku S.K., Bae J.S. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep.* 2012 Apr;45(4):221–6. doi: 10.5483/bmbrep.2012.45.4.221.
 125. Davie E.W., Fujikawa K., Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry.* 1991 Oct 29;30(43):10363–70. doi: 10.1021/bi00107a001.
 126. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Sep 1;22(9):1381–9. doi: 10.1161/01.atv.0000031340.68494.34.
 127. Marton L.T., Barbalho S.M., Sloan K.P., Sloan L.A., Goulart R.A., Araújo A.C. et al. Curcumin, autoimmune and inflammatory diseases: going beyond conventional therapy – a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(8):2140–2157. doi: 10.1080/10408398.2020.1850417.
 128. Smith E.M., Gregg M., Hashemi F., Schott L., Hughes T.K. Corticotropin Releasing Factor (CRF) activation of NF-kappaB-directed transcription in leukocytes. *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Jul-Aug;26(4–6):1021–36. doi: 10.1007/s10571–006–9040–1.
 129. Yu L., Mohamed A.J., Simonson O.E., Vargas L., Blomberg K.E., Björkstrand B. et al. Proteasome-dependent autoregulation of Bruton tyrosine kinase (Btk) promoter via NF-kappaB. *Blood.* 2008 May 1;111(9):4617–26. doi: 10.1182/blood-2007–10–121137.
 130. Peng Y., Ao M., Dong B., Jiang Y., Yu L., Chen Z. et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Nov 2;15:4503–4525. doi: 10.2147/DDDT.S327378
 131. Hwa J., Martin K. The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, & Related Compounds. In: Katzung BG. eds. *Basic & Clinical Pharmacology.* McGraw-Hill Education. 2017; 14e.
 132. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol.* 2012 Jan 1;188(1):21–8. doi: 10.4049/jimmunol.1101029.
 133. Chai Y.S., Chen Y.Q., Lin S.H., Xie K., Wang C.J., Yang Y.Z. et al. Curcumin regulates the differentiation of naïve CD4+T cells and activates IL-10 immune modulation against acute lung injury in mice. *Biomed Pharmacother.* 2020 May;125:109946. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109946.
 134. Liu Z., Ying Y. The Inhibitory Effect of Curcumin on Virus-Induced Cytokine Storm and Its Potential Use in the Associated Severe Pneumonia. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jun 12;8:479. doi: 10.3389/fcell.2020.00479.
 135. Hedi H., Norbert G. 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J Biomed Biotechnol.* 2004;2004(2):99–105. doi: 10.1155/S110724304310041.
 136. Banik U., Parasuraman S., Adhikary A.K., Othman N.H. Curcumin: the spicy modulator of breast carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 Jul 19;36(1):98. doi: 10.1186/s13046–017–0566–5.
 137. Green S.J., Mellouk S., Hoffman S.L., Meltzer M.S., Nancy C.A. Cellular mechanisms of nonspecific immunity to intracellular infection: cytokine-induced synthesis of toxic nitrogen oxides from L-arginine by macrophages and hepatocytes. *Immunol Lett.* 1990 Aug;25(1–3):15–9. doi: 10.1016/0165–2478(90)90083–3.
 138. Wallace J.L., Ianaro A., Flannigan K.L., Cirino G. Gaseous mediators in resolution of inflammation. *Semin Immunol.* 2015 May;27(3):227–33. doi: 10.1016/j.smim.2015.05.004.
 139. Osanai T., Fujiwara N., Saitoh M., Sasaki S., Tomita H., Nakamura M. et al. Relationship between salt intake, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine and its relevance to patients with end-stage renal disease. *Blood Purif.* 2002;20(5):466–8. doi: 10.1159/000063555.
 140. Rodríguez Castaño P., Parween S., Pandey A.V. Bioactivity of Curcumin on the Cytochrome P450 Enzymes of the Steroidogenic Pathway. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 17;20(18):4606. doi: 10.3390/ijms20184606.