

Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза

Роговский В.С.^{1,2}, Кукушкина А.Д.^{1,3}, Бойко А.Н.^{1,3}

¹Отдел нейрориммунологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева и ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ^{2,3}Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание аутоиммунной природы. Терапия РС не всегда позволяет замедлить прогрессирование заболевания, а также обладает существенными побочными эффектами, в частности иммуносупрессивными эффектами при применении препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), второй линии. В связи с этим актуален поиск средств для комплексной терапии РС, способных усилить терапевтический потенциал ПИТРС первой линии, снижая вероятность необходимости перехода к применению ПИТРС следующих линий. Куркумин является одним из веществ — кандидатов для подобного применения. В литературе описаны различные противовоспалительные и нейропротекторные эффекты куркумина, также важным является благоприятный профиль безопасности данного соединения. В последнее десятилетие получены обнадеживающие клинические данные по применению куркумина в составе комплексной терапии при РС. Однако на текущий момент проведено недостаточно клинических исследований куркумина для его вхождения в рутинную клиническую практику в качестве средства комплексной терапии РС. Возможно, это связано с тем, что, как и другие соединения из группы полифенолов, куркумин обладает низкой биодоступностью, что ограничивает его терапевтический потенциал. В последнее время разработаны новые формы куркумина, позволяющие существенно увеличить его биодоступность (в частности, наноземulsionные формы). В связи с этим перспективным является проведение новых клинических исследований куркумина, в особенности его форм с увеличенной биодоступностью, в качестве дополнительной терапии при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; куркумин; биодоступность; полифенолы; нейровоспаление.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Роговский ВС, Кукушкина АД, Бойко АН. Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70

Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis

Rogovskii V.S.^{1,2}, Kukushkina A.D.^{1,3}, Boyko A.N.^{1,3}

¹Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ²Department of molecular pharmacology and radiobiology named after P.V. Sergeev and ³Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of N.I. Pirogov

Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ^{2,3}1, Ostrovityanova St., Moscow

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating autoimmune disease. MS therapy does not always allow slowing of disease progression and also has significant side effects, such as immunosuppressive effects (especially when second-line disease-modifying therapies (DMT) are used). In this context, it is important to explore novel approaches to MS therapy that may improve the therapeutic potential of first line DMTs and reduce the likelihood of switching to switch to second line DMTs. Curcumin is one of the promising candidates for such application. Several anti-inflammatory and neuroprotective effects of curcumin have been reported in the literature, which could be considered for such applications. The favorable safety profile of this compound is also important. Over the past decade, encouraging clinical data have been obtained on the use of curcumin as part of adjunctive therapy for MS. However, to date, there are inadequate clinical studies on the use of curcumin in the therapy of MS. This may be due to the fact that curcumin, like other polyphenols, has low bioavailability, which limits its therapeutic potential. Recently, new highly bioavailable forms of curcumin have been developed (e.g., nanoemulsions). In this regard, it is promising to conduct new clinical trials of curcumin as an adjunctive therapy in MS, especially using its forms with increased bioavailability.

Keywords: multiple sclerosis; curcumin; bioavailability; polyphenols; neuroinflammation.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Rogovskii VS, Kukushkina AD, Boyko AN. Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70

Рассеянный склероз (РС) является мультифокальным аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) с поражением белого и серого вещества. В настоящее время существует большое разнообразие средств патогенетической терапии — препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). К сожалению, несмотря на прогресс, достигнутый в разработке новых методов терапии РС, на сегодняшний день во многих случаях невозможно полностью остановить процесс поражения ткани головного мозга, связанный с процессами аутоиммунного нейровоспаления и нейродегенерации [1].

При распространенности от 50 до 300 случаев на 100 тыс. населения, сегодня в мире насчитывается примерно около 2,8 млн человек с РС. Также РС — одно из наиболее социально значимых заболеваний нервной системы у лиц молодого возраста (средний возраст установления диагноза — около 32 лет) [2].

РС является мультифакторным заболеванием. Установлено, что недостаток солнечного света, низкий уровень витамина D, перенесенные инфекции (в частности, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусная инфекция), курение, хронический стресс, избыточная масса тела и некоторые диетические факторы в сочетании с генетическими особенностями человека играют важную роль в причинно-следственных связях, приводящих к развитию РС [3, 4].

Часть пациентов не реагируют на ПИТРС первой линии, в связи с чем встает вопрос о необходимости смены терапии [5, 6]. Однако важным критерием, помимо эффективности, являются безопасность и переносимость длительного курса лечения. Первая линия терапии при умеренной эффективности является более безопасной при длительном приеме и имеет более простой план управления рисками, в то время как вторая линия является более высокоэффективной, но имеет более сложный план управления рисками и большую вероятность развития серьезных нежелательных явлений. В связи с этим применение добавочной терапии к принимаемому ПИТРС первой линии может быть перспективным направлением, имеющим целью улучшение контроля за активностью заболевания и более долгосрочное применение более безопасной для пациентов терапии.

Среди перспективных видов дополнительной терапии РС особое место занимают различные полифенолы, в особенности куркумин. Полифенолы, как правило, имеют в своем составе несколько фенольных групп, часто это вещества природного происхождения. Данные соединения обладают благоприятным профилем безопасности, в то же время они способны оказывать различные фармакологические эффекты, в том числе противовоспалительный и нейропротекторный. В определенной степени применение полифенолов может нивелировать вышеописанные негативные факторы внешней среды, повышающие вероятность развития аутоиммунных заболеваний. При этом потребление полифенолов с пищей во многих случаях недостаточно [7]. Одним из наиболее исследованных при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях полифенолов является куркумин.

Механизмы действия куркумина при РС

Куркумин — природный полифенол, содержащийся в корне растения *Curcuma longa*. Куркумин обладает различными видами фармакологической активности, в частности

противовоспалительной, нейропротекторной, антиоксидантной, противоопухолевой, а также противомикробной [8, 9]. Широкий диапазон фармакологических эффектов куркумина является типичным для группы полифенолов и, вероятно, связан с особенностями их химической структуры. К этим особенностям относят наличие в их молекулярной структуре областей с повышенной электронной плотностью, связанных с фенольными гидроксильными группами, и двойных связей. Обладая подобной молекулярной структурой, куркумин способен взаимодействовать с различными молекулярными мишенями, в основном формируя обратимые химические связи.

Эти взаимодействия могут способствовать конкуренции куркумина с аденозинтрифосфатом (АТФ) в АТФ-связывающих карманах разных ферментов, в частности двойной специфичной тирозин-регулируемой киназы 2 [10]. Возможно, подобные механизмы опосредуют подавление куркумином различных сигнальных путей, таких как транскрипционный ядерный фактор κB (nuclear factor- κB , NF- κB), сигнальный путь янус-киназы и сигнального белка и активатора транскрипции 3 (Janus kinase and signal transducer and transcription activator 3, JAK/STAT3) и фосфоинозитол-3-киназы и мишени рапамицина млекопитающих (phosphoinositide-3 kinase and mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR), важных для патогенеза аутоиммунных заболеваний [8, 11, 12].

В целом можно выделить две группы эффектов куркумина, важных для терапии РС. Во-первых, это иммуноопосредованные эффекты, выражающиеся в противовоспалительном действии куркумина, во-вторых — нейропротекторные эффекты.

Противовоспалительные эффекты куркумина связаны с модуляцией звеньев иммунного ответа, важных для патогенеза РС. В частности, куркумин ингибирует дифференцировку и развитие клеток Th17 (вероятно, посредством регуляции глутаматного рецептора на дендритных клетках) [13]. Клетки Th17 играют одну из важнейших ролей в нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при РС [14].

Куркумин значительно снижает продукцию интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ23 дендритными клетками. Также куркумин способствует снижению пролиферации $\text{CD4}^+\text{T}$ -клеток, культивируемых совместно с дендритными клетками. Кроме того, куркумин снижает экспрессию ключевых факторов, связанных с клетками Th17 (ИЛ17А и фактор транскрипции ROR γt) [13].

Также куркумин уменьшает нейровоспаление, модулируя поляризацию микроглии путем ингибирования сигнального пути, связанного с рецептором TLR4 [15].

Эффекты в отношении микроглии могут быть обусловлены подавлением куркумином сигнальных путей фактора транскрипции NF- κB и митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), активированных Pam3CSK4 (синтетический лиганд TLR2/TLR1-рецепторов). Известно, что при хроническом нейровоспалении внутриклеточные сигнальные пути, включая NF- κB и MAPK, становятся гиперактивированными [7, 16].

Механизмы противовоспалительных эффектов куркумина чрезвычайно многогранны и детально описаны в последних обзорных публикациях, посвященных этому вопросу, таких как работа Y. Peng и соавт. [17].

Возможно, нейропротекторные эффекты не менее важны в реализации терапевтического потенциала куркумина при РС, чем его противовоспалительные эффекты. Дегенерация миелина и нарушение ремиелинизации аксонов являются центральными патогенетическими событиями при РС. Эти процессы связаны с повреждением олигодендроцитов. Показана способность куркумина активировать пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма (PPAR- γ) в предшественниках олигодендроцитов и способствовать их дифференцировке в зрелые олигодендроциты, что стимулирует образование миелина. PPAR- γ является лиганд-активируемым фактором транскрипции с нейропротекторными и противовоспалительными свойствами [18].

Нейропротекторные эффекты куркумина широко описаны в ряде недавних обзорных работ по этой теме, в частности, в работе А. Askarizadeh и соавт. [19], поднимающей вопрос о способах увеличения проникновения куркумина через ГЭБ, а также в других публикациях [20].

Куркумин – фармакокинетика и способы повышения биодоступности

При всем разнообразии фармакологических эффектов куркумина, его терапевтический потенциал ограничен низкой биодоступностью. Для куркумина характерно сочетание низкой абсорбции в тонком кишечнике и интенсивной модификации под влиянием метаболизма 1-й и 2-й фазы (куркумин подвергается как реакциям восстановления, так и конъюгации). Основные метаболические процессы, которым подвергается куркумин, сосредоточены в энтероцитах, гепатоцитах, а также опосредованы кишечной микробиотой [21].

Метаболизм куркумина кишечной микробиотой в литературе называют альтернативным, в котором принимают участие *Escherichia coli* и *Blautia* sp. Данные компоненты кишечной микробиоты ответственны за восстановление куркумина до дигидрокуркумина, а затем до тетрагидрокуркумина, а также за деметилирование куркумина с образованием двух производных – деметилкуркумина и бис-деметилкуркумина [22, 23]. Сообщается, что широкий спектр фармакологических эффектов куркумина может быть связан с его метаболитами, которые обладают антиоксидантными, противовоспалительными, противоопухолевыми, кардиопротекторными и антидиабетическими свойствами [23].

При приеме нативного куркумина (т. е. без образования форм, повышающих биодоступность) он зачастую обнаруживается в плазме крови только начиная с доз в несколько граммов при пероральном введении (3,6–10 г в различных исследованиях), при этом его уровень в плазме крови составляет порядка 10–100 нМ [23].

В связи с низкой биодоступностью нативного куркумина применяются различные способы ее повышения. В частности, используются мицеллярные (наноземulsionные), липосомальные, конъюгированные с фосфолипидами формы, совместное применение с пиперином и другие способы повышения биодоступности [21]. Использование куркумина в описанных выше формах позволяет существенно увеличить его биодоступность [8, 24].

Согласно фармакокинетическим исследованиям, создание наноземulsionных (мицеллярных) форм может в наибольшей степени увеличивать биодоступность куркумина [24]. Земulsionии представляют собой многофазные дис-

персии, в которых одна жидкость диспергирована в другой несмешивающейся жидкости. Земulsionионные формы повышают растворимость и биодоступность куркумина и других биоактивных соединений, таких как бета-каротин и лютеин [25]. Наноземulsionионные системы способны образовывать мицеллярные наночастицы малого размера с большой площадью гидрофильной поверхности и гидрофобным ядром, обеспечивающими эффективность транспорта фармакологически активных компонентов [26].

Показано, что меньший размер частиц, лучшая стабильность при хранении, а также более высокое содержание куркумина обнаружены в насыщенных куркумином наноземulsionиях, стабилизированных полисорбатом-80 и лецитином. По сравнению с наноземulsionиями, приготовленными с лецитином, наноземulsionии на основе полисорбата-80 обладают лучшей однородностью [25]. Наноземulsionионные или мицеллярные формы, полученные с использованием полисорбата-80, позволяют увеличить концентрацию куркумина в плазме крови здоровых доноров в десятки раз – в ряде исследований до 0,4–3 мкМ [8, 24]. В указанных концентрациях куркумин обладает противовоспалительными эффектами в исследованиях *in vitro* (в частности, снижает продукцию ИЛ6 клеточными линиями, конститутивно продуцирующими данный цитокин) [27].

Появление форм куркумина с повышенной биодоступностью, сохраняющих при этом благоприятный профиль безопасности [28], открывает новые перспективы его клинического использования.

Результаты исследований куркумина на моделях РС *in vivo*

Куркумин активно исследуется на животных моделях РС, в частности, на экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) и купризоновой модели. Исследования показывают, что куркумин ослабляет тяжесть симптоматики ЭАЭ. Возможно, одним из механизмов этого эффекта является ингибирование активации микроглии. Так, куркумин способен снижать воспалительный ответ на модели липополисахарид-стимулированных клеток BV-2 (иммортилизованная клеточная линия мышинной микроглии). Согласно предположению авторов данного исследования, механизм действия куркумина заключается в регуляции сигнального пути AXL/JAK2/STAT3 [29].

В другом исследовании показано, что куркумин уменьшает воспалительную инфильтрацию и демиелинизацию в спинном мозге мышей с ЭАЭ. Куркумин облегчает неврологическую симптоматику при ЭАЭ и модулирует экспрессию CD3- и CD4-лимфоцитов в спинном мозге. Помимо ЭАЭ в данном исследовании выполнялась оценка фармакологических эффектов куркумина на купризоновой модели [30].

Купризон является хелатором меди и вызывает токсическую демиелинизацию. В отличие от ЭАЭ, отражающего аутоиммунные аспекты РС, купризоновая модель отражает аспекты де/ремиелинизации при РС. В этой модели мышам перорально вводится купризон, что приводит к гибели олигодендроцитов и последующей обратимой демиелинизации. Спонтанная ремиелинизация происходит через 4 дня после отмены купризона [31].

Купризон вводили самкам мышей через желудочный зонд в течение 8 нед, а затем в течение 15 дней проводилось

введение куркумина (100 мг/кг). Было показано, что куркумин оказывает протекторный эффект в отношении окислительного стресса, вызванного введением купризона, у мышей. Помимо этого, куркумин оказывал протекторный эффект в отношении изменений поведения, индуцированных купризоном, а также снижал демиелинизацию в мозолистом теле у мышей. Авторы данного исследования предполагают, что куркумин проявляет двойной механизм действия: 1) иммуномодулирующий эффект за счет противовоспалительного эффекта в реактивных астроцитах и ингибирования инфильтрации иммунных клеток в спинной мозг; 2) стимуляция ремиелинизации за счет повышения экспрессии основного белка миелина в головном мозге [30].

Также среди механизмов протективного действия куркумина при ЭАЭ могут иметь место уменьшение повреждения митохондрий и ингибирование нейронального и олигодендроцитарного апоптоза на ранних стадиях ЭАЭ. В исследовании J. Feng и соавт. [32] мыши получали внутривентральные инъекции куркумина в дозе 200 мг/кг в день, растворенного в 0,5% метилцеллюлозе. Показано, что куркумин может ингибировать апоптоз у мышей с ЭАЭ — посредством как защиты от повреждения митохондрий, так и ингибирования внутреннего пути апоптоза (путем снижения высвобождения цитохрома С в цитозоль и, соответственно, снижения активации каспазы-9, играющей важную роль в сигнальных путях при апоптозе). В данном исследовании также показано, что куркумин препятствует снижению уровня основного белка миелина, что ингибирует демиелинизацию при ЭАЭ.

Представляет интерес и возможность влияния куркумина на кишечную микробиоту. Показано, что введение моноглюкуронида куркумина, способствующее достижению более высокой концентрации куркумина в свободной форме в сыворотке крови, вызывает изменение состава кишечной микробиоты при ЭАЭ [33].

Результаты клинических исследований куркумина в качестве средства комплексной терапии РС

Куркумин является одним из наиболее исследованных полифенолов. Его иммуномодулирующие свойства оценивались у пациентов с различными аутоиммунными патологиями в ходе множества рандомизированных клинических исследований [34].

Помимо исследований *in vitro* и *in vivo*, в последнее время начали проводиться клинические исследования данного полифенола и в качестве дополнительной терапии у пациентов с ремиттирующим РС (РРС). В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании S. Dolati и соавт. [35] принимали участие 50 пациентов с РРС, получающих терапию интерфероном $\beta 1a$ (ИФН- $\beta 1a$) 30 мкг внутримышечно 1 раз в неделю. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых ($n=25$) получала дополнительную терапию нано-куркумином в дозе 80 мг/сут. В группу контроля было включено 35 здоровых доноров. Результаты показали, что после 6-месячного курса терапии нано-куркумином в группе ИФН + куркумин показатели по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) снизились (с 1,62 до 0,98; $p=0,039$) по сравнению с показателями в этой же группе до лечения. Также были отмечены позитивные изменения

в лабораторных показателях — значительное снижение уровня Th17-клеток в периферической крови пациентов с РС и снижение уровней экспрессии ROR γt (фактор транскрипции, значимый для Th17-клеток). Снизилась продукция ИЛ17 активированными мононуклеарными клетками периферической крови, а также произошло снижение уровня экспрессии малых интерферирующих РНК (миРНК).

Также в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном этим же авторским коллективом [36], принимали участие 50 пациентов с РРС, получающих терапию ИФН- $\beta 1a$ в дозе 30 мкг внутримышечно. Первая группа из 25 пациентов в течение по крайней мере 6 мес получала капсулы нано-куркумина (80 мг/сут), в то время как контрольная группа ($n=25$) получала капсулы плацебо. Через 6 мес также было выявлено статистически значимое снижение балла EDSS в группе, получавшей куркумин (с 1,77 до 0,98; $p=0,039$). Кроме того, показатели EDSS значительно различались между опытной и контрольной группами (0,98 и 1,72 соответственно; $p=0,041$). Установлено, что нано-куркумин способен восстанавливать частоту и функцию Т-регуляторных клеток у пациентов с РС.

М. Petrasca и соавт. [37] в своем исследовании также оценивали влияние куркумина в комбинированной терапии у пациентов с РРС, получающих терапию ИФН- $\beta 1a$ 44 мкг подкожно, на клинические параметры воспаления и нейродегенерации. В исследование было включено 80 пациентов с разделением на две группы. В ходе рандомизации пациенты распределялись либо в группу ИФН + куркумин (пациенты получали 95 мкг микронизированного куркумина с эфирными маслами куркумы, 1000 мг), либо в группу ИФН + плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 24 мес с оценкой клинических показателей и данных МРТ. Хотя первичная конечная точка (эффективность куркумина по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии новых/расширяющихся поражений на Т2-изображениях у пациентов с РРС) не была достигнута, на 12-м месяце в группе ИФН + куркумин была отмечена меньшая доля пациентов с комбинированными уникальными поражениями (combined unique active lesions, CUA) — 7,5% против 17,5%. Проведенный статистический анализ не выявил каких-либо различий между двумя группами в отношении прогрессирования инвалидизации, а также в отношении показателей нейровоспаления или нейродегенерации по данным МРТ. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что куркумин может усилить эффективность ИФН- $\beta 1a$ в отношении рентгенологических признаков воспаления при РС.

Таким образом, необходимы и перспективны дальнейшие клинические исследования влияния куркумина на клинические и иммунологические показатели у пациентов с РРС в качестве дополнительной терапии.

Заключение

Куркумин обладает широким спектром различных фармакологических эффектов, в частности, противовоспалительными и нейропротекторными, которые обширно описаны в литературе. Наряду с благоприятным профилем безопасности куркумина, это дает основания предполагать эффективность куркумина в качестве средства дополнительной терапии аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний.

До недавнего времени терапевтические возможности куркумина были ограничены его низкой биодоступностью. Однако в последнее время появились новые формы куркумина (в частности, мицеллярные формы), позволяющие увеличить его биодоступность в десятки раз. Применение таких форм может повысить эффективность куркумина в терапии различных заболеваний. Существуют данные клини-

ческих исследований, свидетельствующие о возможной эффективности куркумина в качестве средства дополнительной терапии РС. Количество таких исследований пока недостаточно для внедрения куркумина в рутинную клиническую практику. Перспективно проведение новых клинических исследований куркумина, в особенности его форм с повышенной биодоступностью, в комплексной терапии РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):195-204. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.001
- MFIS. Atlas of MS 2020 — Epidemiology report. 2020.
- Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(3):596-610. doi: 10.1212/CON.0000000000000725
- Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Apr 1;9(4):a028944. doi: 10.1101/cshperspect.a028944
- Teter B, Agashivala N, Kavak K, et al. Characteristics influencing therapy switch behavior after suboptimal response to first-line treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(7):830-6. doi: 10.1177/1352458513513058
- Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the rio score and modified rio score in korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0129243. doi: 10.1371/journal.pone.0129243
- Лопатина АВ, Кукушкина АД, Мельников МВ, Роговский ВС. Перспективы применения полифенолов при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7-2):36-43. doi: 10.17116/jnevro202212207236 [Lopatina AV, Kukushkina AD, Melnikov MV, Rogovskii VS. Prospects for the use of polyphenols in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7-2):36-43. doi: 10.17116/jnevro202212207236 (In Russ.)].
- Grafeneder J, Derhaschnig U, Eskandary F, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2022 Nov;66(22):e2200139. doi: 10.1002/mnfr.202200139. Epub 2022 Sep 13.
- Hussain Y, Alam W, Ullah H, et al. Antimicrobial Potential of Curcumin: Therapeutic Potential and Challenges to Clinical Applications. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Feb 28;11(3):322. doi: 10.3390/antibiotics11030322
- Banerjee S, Ji C, Mayfield JE, et al. Ancient drug curcumin impedes 26S proteasome activity by direct inhibition of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 7;115(32):8155-60. doi: 10.1073/pnas.1806797115. Epub 2018 Jul 9.
- Lu HC, Kim S, Steelman AJ, et al. STAT3 signaling in myeloid cells promotes pathogenic myelin-specific T cell differentiation and autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Mar 10;117(10):5430-41. doi: 10.1073/pnas.1913997117. Epub 2020 Feb 24.
- Mohamadian M, Bahrami A, Moradi Binabaj M, et al. Molecular Targets of Curcumin and Its Therapeutic Potential for Ovarian Cancer. *Nutr Cancer*. 2022;74(8):2713-30. doi: 10.1080/01635581.2022.2049321. Epub 2022 Mar 10.
- Zhao G, Liu Y, Yi X, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2017 May;46:80-6. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.017
- Balasa R, Barcotean L, Balasa A, et al. The action of TH17 cells on blood brain barrier in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Hum Immunol*. 2020 May;81(5):237-43. doi: 10.1016/j.humimm.2020.02.009. Epub 2020 Feb 28.
- Gao Y, Zhuang Z, Lu Y, et al. Curcumin Mitigates Neuro-Inflammation by Modulating Microglia Polarization Through Inhibiting TLR4 Axis Signaling Pathway Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurosci*. 2019 Nov 15;13:1223. doi: 10.3389/fnins.2019.01223. eCollection 2019.
- Jin M, Park SY, Shen Q, et al. Anti-neuroinflammatory effect of curcumin on Pam3CSK4-stimulated microglial cells. *Int J Mol Med*. 2018 Jan;41(1):521-30. doi: 10.3892/ijmm.2017.3217. Epub 2017 Oct 27.
- Peng Y, Ao M, Dong B, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Nov 2;15:4503-25. doi: 10.2147/DDDT.S327378. eCollection 2021.
- Bernardo A, Plumitallo C, De Nuccio C, et al. Curcumin promotes oligodendrocyte differentiation and their protection against TNF-alpha through the activation of the nuclear receptor PPAR-gamma. *Sci Rep*. 2021 Mar 2;11(1):4952. doi: 10.1038/s41598-021-83938-y
- Askarizadeh A, Barreto GE, Henney NC, et al. Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *Int J Pharm*. 2020 Jul 30;585:119476. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119476. Epub 2020 May 27.
- Qureshi M, Al-Suhaimei EA, Wahid F, et al. Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2018 Feb;39(2):207-14. doi: 10.1007/s10072-017-3149-5. Epub 2017 Oct 27.
- Stohs SJ, Chen O, Ray SD, et al. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules*. 2020 Mar 19;25(6):1397. doi: 10.3390/molecules25061397
- Burapan S, Kim M, Han J. Curcuminoid Demethylation as an Alternative Metabolism by Human Intestinal Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2017 Apr 26;65(16):3305-10. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00943. Epub 2017 Apr 14.
- Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019 Sep 8;11(9):2147. doi: 10.3390/nut11092147
- Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):516-27. doi: 10.1002/mnfr.201300724. Epub 2014 Jan 9.
- Ma P, Zeng Q, Tai K, et al. Development of stable curcumin nanoemulsions: effects of emulsifier type and surfactant-to-oil ratios. *J Food Sci Technol*. 2018 Sep;55(9):3485-97. doi: 10.1007/s13197-018-3273-0. Epub 2018 Jun 19.
- Aziz ZAA, Mohd-Nasir H, Ahmad A, et al. Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Front Chem*. 2019 Nov 13;7:739. doi: 10.3389/fchem.2019.00739. eCollection 2019.
- Роговский ВС, Мельников МВ, Матюшин АИ, Шимановский НЛ. Влияние полифенолов и стероидов на продукцию интерлейкина-6 опухолевыми клеточными линиями HeLa и K562. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022; 85(11):14-8. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18

- [Rogovskii VS, Melnikov MV, Matyushin AI, Shimanovskii NL. Suppressing effect of polyphenols and steroids on the production of interleukin-6 by tumor cell lines hela and k562. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022; 85(11):14-8. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18 (In Russ.)].
28. Kocher A, Bohnert L, Schiborr C, Frank J. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jul;60(7):1555-63. doi: 10.1002/mnfr.201501034. Epub 2016 May 23.
29. Sun M, Liu N, Sun J, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by AXL/JAK2/STAT3 signaling pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett*. 2022 Sep 14;787:136821. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136821. Epub 2022 Jul 28.
30. ELBini-Dhouib I, Manai M, Neili NE, et al. Dual Mechanism of Action of Curcumin in Experimental Models of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 4;23(15):8658. doi: 10.3390/ijms23158658
31. Torkildsen O, Brunborg LA, Myhr KM, Bo L. The cuprizone model for demyelination. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2008;188:72-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01036.x
32. Feng J, Tao T, Yan W, et al. Curcumin inhibits mitochondrial injury and apoptosis from the early stage in EAE mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:728751. doi: 10.1155/2014/728751. Epub 2014 Apr 27.
33. Khadka S, Omura S, Sato F, et al. Curcumin beta-D-Glucuronide Modulates an Autoimmune Model of Multiple Sclerosis with Altered Gut Microbiota in the Ileum and Feces. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec 3;11:772962. doi: 10.3389/fcimb.2021.772962. eCollection 2021.
34. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, et al. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega*. 2023 Mar 13;8(12):10713-46. doi: 10.1021/acsomega.2c07326
35. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Aug;61:74-81. doi: 10.1016/j.intimp.2018.05.018. Epub 2018 May 28.
36. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019 Feb 15;327:15-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.007. Epub 2019 Jan 17.
37. Petracca M, Quarantelli M, Moccia M, et al. Prospective study to evaluate efficacy, safety and tolerability of dietary supplement of Curcumin (BCM95) in subjects with Active relapsing Multiple Sclerosis treated with subcutaneous Interferon beta 1a 44 mcg TIW (CONTAIN): A randomized, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103274. doi: 10.1016/j.msard.2021.103274. Epub 2021 Sep 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.03.2023/23.06.2023/26.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Роговский В.С. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>