

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ПИРОГОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

КУКУШКИНА АННА ДМИТРИЕВНА

**«ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ
И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ»**

3.1.24 Неврология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор, доктор медицинских наук
Алексей Николаевич Бойко

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1 Роль ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ и макрофагов в контексте патогенеза РС	12
1.2 Изучение вопроса дополнительной терапии при РС	16
1.3 Классификация полифенолов.....	18
1.4 Молекулярные механизмы действия полифенолов	22
1.5 Биодоступность полифенолов и пути ее повышения	26
1.6 Фармакологические эффекты полифенолов на животных моделях РС.....	28
1.7 Результаты клинических исследований полифенолов у пациентов с рассеянным склерозом	31
1.8 Безопасность полифенольных соединений	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1 Характеристика респондентов, условия и методы исследования.....	35
2.2 Методика оценки уровней ИЛ-6 и ИФН- γ у пациентов с РС и здоровых доноров	41
2.3 Методика оценки влияния куркумина и уrolитина А на индуцированную цитокиновую продукцию МНПК (ИЛ-6, ИФН- γ и ИЛ-10) <i>in vitro</i>	43
2.4 Методика оценки влияния куркумина и уrolитина А на функциональные характеристики макрофагов <i>in vitro</i>	43
2.5 Статистическая обработка.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Влияние куркумина на клиническую активность заболевания у пациентов с РС.....	46
3.2 Влияние куркумина на рентгенологическую активность заболевания	50
3.3 Влияние куркумина на уровень инвалидизации по шкале EDSS	51
3.4 Влияние куркумина на утомляемость и качество жизни у пациентов с РС	52
3.5 Профиль безопасности куркумина с повышенной биодоступностью.....	57
3.6 Уровень ИЛ-6 и ИФН- γ у пациентов с РС и здоровых доноров	57
3.7 Влияние куркумина на продукцию ИЛ-6 и ИФН- γ у пациентов с РС.....	60
3.8 Влияние куркумина и уrolитина А <i>in vitro</i> на индуцированную цитокиновую продукцию МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров (ИЛ-6, ИФН- γ и ИЛ-10)	63

3.9 Влияние куркумина и уrolитина A <i>in vitro</i> на функциональные характеристики макрофагов пациентов с РС и здоровых доноров.....	67
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	69
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	76
ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Группа демиелинизирующих заболеваний продолжает быть одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения. Наиболее часто встречающейся патологией среди данной группы является рассеянный склероз (РС). Неуклонный прирост заболеваемости по всему миру в последние десятилетия, позволяет говорить о возникновении эпидемии аутоиммунной патологии среди максимально социально-активного слоя населения. Патогенетическая терапия, используемая в настоящее время, позволяет управлять клинико-рентгенологической картиной, однако у части пациентов не удается достичь полного контроля над заболеванием.

В связи с вышеизложенным, представляется целесообразным применение дополнительной терапии (add-on-терапии), обладающей противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, при этом характеризующейся благоприятным профилем безопасности. Add-on терапия способствует усилению противовоспалительной активности основной патогенетической терапии и снижению необходимости перехода на более высокоэффективные препараты, что, соответственно, приводит к уменьшению финансовых затрат государства на лечение данной группы пациентов.

Степень разработанности проблемы исследования

Среди полифенолов, актуальных для изучения при РС, можно выделить куркумин и уrolитин А. Данные соединения обладают выраженными иммуномодулирующими и нейропротекторными эффектами [1].

Особенно много работ посвящено изучению куркумина [2–5]. Так, недавно было проведено клиническое исследование куркумина в качестве дополнительной терапии у пациентов с РС, согласно которым куркумин может усиливать эффективность терапии бета-интерфероном в отношении радиологических признаков воспаления при РС [2]. Однако стоит отметить, что, используемая в данном исследовании форма куркумина (в комбинации с эфирными маслами) не способствует достижению наибольшей концентрации данного вещества в крови, согласно литературным данным [6,7]. В других исследованиях помимо позитивного влияния куркумина *in vivo* на цитокиновую продукцию (ИЛ-6, ИНФ- γ и др.) отмечено влияние данного полифенольного соединения на показатель уровня инвалидизации по шкале EDSS [3–5].

При этом стоит отметить, что на сегодняшний день не проведено работ по оценке влияния куркумина у пациентов с РС в отношении других клинических показателей, например, таких как качество жизни и хроническая утомляемость.

В отношении изучения перспектив применения уrolитина А при РС, недавно было проведено исследование, в котором установлено, что уrolитин А способен подавлять как эффекторную фазу, так и фазу индукции экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (in vivo модель РС) [8,9]. Тем не менее, исследований по изучению влияния данного полифенольного соединения in vitro или на цитокиновую продукцию у пациентов с РС на сегодняшний день нет.

Задачи и цели исследования

Цель исследования: комплексное изучение влияния полифенолов на показатели иммунного ответа и клинические показатели у лиц с РС.

Задачи исследования можно представить следующим образом:

1. Оценить влияние куркумина на клинические показатели во время комплексного лечения пациентов с ремиттирующим РС (РРС).
2. Изучить уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови пациентов с РРС на фоне комплексного лечения.
3. Оценить влияние куркумина и уrolитина А на индуцированную цитокиновую продукцию в короткоживущей культуре мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) у пациентов с РРС.
4. Оценить влияние куркумина и уrolитина А на функциональные показатели макрофагов периферической крови у пациентов с РРС.
5. Обосновать применение изучаемых соединений в клинических исследованиях комплексной терапии РРС при неоптимальном и субоптимальным ответом на интерфероны-бета.

Научная новизна

Впервые изучено влияние куркумина в форме с повышенной биодоступностью (мицеллярной форме) в комбинации с полисорбатом-80 на клинические и иммунологические показатели у пациентов с РС.

Впервые у пациентов с РС оценивалось влияние куркумина на хроническую утомляемость и качество жизни.

Также впервые оценено влияние уrolитина А на цитокиновую продукцию моноклеарными клетками периферической крови (МНПК) и функциональную активность макрофагов.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Полученные данные о влиянии полифенолов на клинические и иммунологические показатели при РС позволят предложить потенциально новые направления в лечении РС. Результаты также помогут внести вклад как в фундаментальную, так и в практическую неврологию.

Методология и методы исследования

Среди основных методов исследования, применяемых в настоящей работе, можно выделить следующие:

- 1) сбор анамнеза, исследование неврологического статуса с оценкой функциональных систем по шкале J.F. Kurtzke, а также определение тяжести состояния пациентов с PPC по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Приложение 1);
- 2) оценка эффективности принимаемой терапии ПИТРС (выявление неоптимального и субоптимального ответа на терапию) при PPC;
- 3) оценка изменений рентгенологической активности PPC согласно данным МРТ головного мозга и шейно-грудного отдела спинного мозга с контрастированием (проводится в условиях рутинного клинического наблюдения больных РС);
- 4) проведение нейропсихологического тестирования с целью оценки когнитивных функций на основе MoCA-теста (The Montreal Cognitive Assessment) и оценка уровня депрессии по шкале Бека при PPC (Приложения 3 и 5);
- 5) оценка качества жизни с использованием опросника SF-36 (Short Form Health Survey) у пациентов с PPC на фоне комплексного лечения (Приложение 4);
- 6) оценка хронической утомляемости с использованием шкалы MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) у пациентов с PPC на фоне комплексного лечения (Приложение 6);

- 7) получение данных об уровне провоспалительных цитокинов в плазме крови пациентов с РРС (ИФН- γ и ИЛ-6) на фоне комплексного лечения;
- 8) выделение и культивирование МНКПК и макрофагов, их стимуляция в присутствии куркумина и уrolитина А с последующим ИФА-определением в супернатантах короткоживущей культуры уровня цитокинов ИЛ-6, ИФН- γ и ИЛ-10 у пациентов с РРС;
- 9) формирование электронной базы данных пациентов в Microsoft Office 2019;
- 10) статистическая обработка данных с помощью программного обеспечения GraphPrism версия 8.0 и Jamovi версия 2.0.1.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Снижение признаков активности заболевания у пациентов с РС при приеме куркумина в форме с повышенной биодоступностью в качестве дополнительной терапии ПИТРС позволяет рассматривать данное соединение как потенциальный метод усиления противовоспалительного эффекта терапии ПИТСР 1-й линии (ИНФ- β). Также данное соединение способствует улучшению показателей хронической утомляемости и качества жизни у пациентов РС.
2. Прием дополнительной терапии куркумином в форме с повышенной биодоступностью пациентами с РС способствует уменьшению уровня провоспалительного цитокина ИФН- γ в крови.
3. Куркумин обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости.
4. Результаты *in vitro* демонстрируют, что куркумин и уrolитин А обладают иммуномодулирующими свойствами, способствуя увеличению продукции ИЛ-10 при одновременном уменьшении уровня ИФН- γ МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров. Также данные соединения способствуют снижению макрофагальной продукции ИЛ-6.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов обусловлена тщательно разработанным дизайном исследования, достаточным объемом собранных как клинических, так и лабораторных данных, а также применением корректных статистических методов.

Таким образом, это способствовало выполнению поставленных целей и задач, а также обеспечило надежность итоговых результатов.

Основные результаты и выводы опубликованы в научных изданиях, а также были представлены на конференциях, в том числе с международным участием.

Апробация результатов работы

Материалы диссертации были представлены на следующих конференциях: Пятый Всероссийский Конгресс с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Вопросы патогенеза, диагностики и терапии», 28 – 30 сентября 2023 года, Уфа (стендовый доклад); XXXII межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: аутоиммунные и орфанные заболевания нервной системы: алгоритмы диагностики и лечения», 26 – 27 мая 2023 года, Томск (устный доклад); I Российский неврологический конгресс (НЕЙРОКОНГРЕСС) с международным участием, 26 – 27 октября 2023 года, Москва (устный доклад); Всероссийская научно-практическая конференция «Перспективные направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний», 15 – 16 декабря 2023 года, Ярославль (устный доклад); II Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Нейронауки для практической медицины», 4 – 6 апреля 2024 года, Якутск (устный доклад); Всероссийская конференция «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы», 27 сентября 2024 года, Москва (устный доклад; 3 место в конкурсе молодых ученых); II Российский неврологический конгресс (НЕЙРОКОНГРЕСС) с международным участием, 11 – 12 октября 2024 года, Москва (устный доклад); Первая Всероссийская конференция «Нейрокампус 2025: междисциплинарные подходы к изучению и лечению заболеваний нервной системы», 4 – 5 апреля 2025 года, Москва (постерный доклад).

Апробация диссертации состоялась 26 июня 2025 года на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики института нейронаук и нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)), рекомендована к защите.

Внедрение результатов

Результаты исследования внедрены в практическую и научную работу второго неврологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФЦМН ФМБА России), 1-го неврологического отделения при ГБУЗ «Городской клинической больницы имени М.Е. Жадкевича» ДЗМ, а также в научную работу и учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано четыре публикации в научных изданиях, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел поиск и анализ научно-исследовательской литературы по проблематике диссертационной работы.

Кроме того, личный вклад состоит в том, что автором самостоятельно проводился отбор и поиск пациентов в соответствии с критериями включения и невключения, проведение неврологического осмотра с оценкой уровня инвалидизации согласно расширенной шкале инвалидизации EDSS, а также оценка уровня когнитивных нарушений, хронической утомляемости, качества жизни и депрессии по соответствующим шкалам. Также, проводился забор биологического материала (крови) у пациентов. Автор самостоятельно владеет методами осуществления лабораторных экспериментов, в том числе проведением иммуноферментного анализа (ИФА). Кроме того, автор сформировал обобщенную электронную базу данных по каждому пациенту с необходимой информацией для возможности дальнейшего проведения статистической обработки данных. Автор самостоятельно произвел статистическую обработку полученных результатов с дальнейшей их интерпретацией.

Наряду с этим автор принимал непосредственное участие на конференциях с устными и стендовыми докладами по проблематике диссертационной работы, участвовал в написании научных статей.

Автором был подготовлен текст диссертации и автореферата, созданы слайды для проведения апробации и защиты диссертационной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 113 страницах печатного текста и включает 11 таблиц и 23 рисунка.

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, представленных результатов исследования и их обсуждения, заключения, перспектив дальнейшей разработки темы, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка сокращений и списка литературы, содержащей 148 источников, из которых 5 – являются отечественными, а 143 – иностранными.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

На сегодняшний день значимость проблемы РС несомненна. Поражение людей преимущественно трудоспособного возраста, ведущих активный образ жизни и находящихся на пике своей социальной активности (средний возраст постановки диагноза 32 года [10]) подтверждает важность данной проблематики.

Несмотря на это РС все чаще встречается и в других возрастных группах – в последнее время появляются данные о дебюте данного демиелинизирующего заболевания в более пожилом возрасте [11]. В итоге распространенность РС неуклонно растет, что подтверждается данными MS Atlas. Так число больных с установленным диагнозом РС в 2008 году составляло около 2,1 миллионов человек, а к сегодняшнему дню это число достигает 2,9 миллионов [10].

Однако до сих пор нет точного понимания причин возникновения РС. Известно лишь, что существует множество факторов, способствующих развитию данной патологии [12–17]. Воздействие этих и других факторов на организм человека может привести к срывам иммунологической толерантности.

Отдельно хотелось бы акцентировать внимание на инфекционных агентах, наличие которых, однозначно вносит существенный вклад в развитие РС. Так, показано, что наличие серопозитивности по отношению к вирусу Эпштейн-Барр (ВЭБ) повышает риск развития РС в 32 раза [18,19], а выявление ВЭБ-специфических олигоклональных иммуноглобулинов, выявляемых в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), лишь подтверждает причастность данного вируса в развитии данной аутоиммунной патологии [20].

Кроме того, в последнее время активно подчеркивается важная роль микробиоты при РС, которая является частью так называемой оси кишечник-мозг (GBA, от англ. Gut-Brain Axis), и осуществляет двунаправленную коммуникацию между кишечником и ЦНС [21]. Изменение микробиоценоза кишечника, также известное как дисбактериоз, является состоянием, способствующим к повышению синтеза провоспалительных цитокинов, увеличению проницаемости ГЭБ, и в конечном итоге развитию нейровоспаления [22].

Согласно недавним исследованиям, состав кишечной микробиоты у пациентов с РС отличен от здоровых лиц [22–29]. Более того, установлено, что длительность РС [23,25,27], тип течения данной аутоиммунной патологии [23,25], а также принимаемые

ПИТРС [23,25,28,29] могут способствовать биоценотическим изменениям. При этом важно отметить, что функциональное значение микробиома неоднородно. Так, некоторые компоненты кишечной микробиоты могут способствовать активации аутореактивных лимфоцитов, которые инициируют воспалительные процессы в ЦНС, тогда как другие, благодаря своим метаболитам, таким как короткоцепочечные жирные кислоты, обладают иммунорегулирующими свойствами [24].

Особое внимание стоит уделить генетическим аспектам в отношении риска развития РС. В общей сложности, на сегодняшний день выявлено более 200 ассоциаций [30]. Ведущая роль в отношении формирования генетической предрасположенности к РС остается у генов HLA класса II, это подтверждается тем, что аллель DRB1 имеют около 20 – 60% больных с РС [31]. Данные о генетических аспектах РС позволяют не только более полно понять возможные молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе РС, но и обнаружить новые мишени для терапии РС.

1.1 Роль ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-γ и макрофагов в контексте патогенеза РС

Поскольку РС является аутоиммунным заболеванием, в основе его патогенеза лежат патологические механизмы повреждения собственных тканей, и мишенью при данном процессе является миелин. Миелино-белково-липидный комплекс, покрывает аксон в центральной или периферической нервной системе и отвечает за проведение нервного импульса по волокну. Соответственно при повреждении данной структуры, замедляется проведение сигнала с развитием многообразной симптоматики, зависящей от места расположения патологического очага.

К причинам возникновения иммунопатологического процесса по отношению к собственным нервным тканям относят в первую очередь патологическую активацию иммунных клеток (главным образом Т-лимфоцитов) на периферии. При этом активация связана с нахождением на поверхности Т-лимфоцитов специфических рецепторов, которые могут иметь схожесть с собственными тканями организма. В норме такие лимфоциты уничтожаются в тимусе путем апоптоза, однако при РС в связи со срывом механизмов иммунотолерантности, происходит попадание эффекторных клеток в периферическую кровотоку, приводя тем самым к инициации различных аутоиммунных процессов. При этом активированные Т-лимфоциты (Th1 и Th17 клетки) продуцируют различные провоспалительные цитокины, главным образом интерлейкин-17 (ИЛ-17) и интерферон-гамма (ИФН-γ) [32].

Хотя в норме ГЭБ не способен пропускать иммунокомпетентные клетки, при РС это достигается путем воздействия Th-17 клетками на хемокиновые рецепторы CCR-6, что в итоге приводит к повышению экспрессии молекул адгезии, присоединения к эндотелию сосудистой стенки, выработки ферментов, разрушающих эту стенку, и в конечном счете ведет к увеличению проницаемости ГЭБ и проникновению патологических лимфоцитов в ЦНС [33]. Также патологическая проницаемость ГЭБ связана с дестабилизацией клеточных мембран за счет выработки Th-17-клеток ИЛ-17 [33,34]. При проникновении в центральные отделы нервной системы Т-лимфоциты активируют антигенпрезентирующие клетки, к которым относят дендритные клетки, макрофаги, микроглию и астроциты.

Макрофаги, являющиеся центральным звеном врожденного иммунитета, играют важную роль в патогенезе РС. В ЦНС они располагаются в мягкой мозговой оболочке, в сосудистых сплетениях и в периваскулярных пространствах. С одной стороны, макрофаги способны активировать и поддерживать аутовоспалительные процессы в ЦНС, а с другой стороны, могут содействовать иммунологической толерантности. В связи с этим выделяют 2 типа макрофагов; М1-макрофаги и М2-макрофаги, каждый из которых обладают про- и противовоспалительным действием соответственно [35]. Важно, что макрофаги ЦНС формируют микроглию, способную продуцировать цитокины, презентировать антигены и, таким образом, участвовать в запуске/поддержании локального аутоиммунного воспаления. Макрофаги также способны опосредовать нейродегенеративные нарушения.

Так, в нескольких исследованиях была показана роль макрофагов как участников в развитии аксонального повреждения при РС [36,37]. Кроме того, как уже было подмечено ранее, макрофаги также обладают противовоспалительными свойствами, что подтверждается обнаружением макрофагов в бляшках РС в фазе ремиелинизации, наступающей после разрешения в них воспаления [38].

Среди цитокинов, выработка которых отражает функциональную активность макрофагов, можно выделить ИЛ-6 и ИЛ-10. Это два важных цитокина, которые играют отчасти противоположные роли в патогенезе РС. ИЛ-6 является цитокином, продуцируемым различными клетками иммунной системы, такими как моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты (особенно в условиях хронического воспаления) и даже

фибробласты. ИЛ-6 обладает провоспалительными и противоинфекционными свойствами, однако в контексте РС его роль более сложная.

ИЛ-6 способствует активации и пролиферации Т-клеток, а также развитию воспалительного ответа. В контексте РС повышенные уровни ИЛ-6 могут усиливать воспаление и вызывать повреждение миелина и нейронов. Более того, высокие концентрации ИЛ-6 могут быть связаны с прогрессией заболевания и тяжести его проявлений. ИЛ-6 также участвует в активации В-клеток, что может способствовать образованию аутоантител и дальнейшему повреждению миелина. ИЛ-6 – один из основных медиаторов воспаления при РС. Данный цитокин способствует активации и миграции воспалительных клеток в ЦНС. В результате этого происходит увеличение проницаемости сосудов, активация микроглии и усиление процессов демиелинизации. В дополнение, ИЛ-6 стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-1 β и ИЛ-17), что усугубляет воспалительные процессы в ЦНС и способствует прогрессированию заболевания. ИЛ-6 может служить даже прогностическим биомаркером РС, что также продемонстрировано при других заболеваниях, где было обнаружено, что ИЛ-6 в ЦСЖ выявляет пациентов с более тяжелой степенью заболевания [39].

В противоположность, ИЛ-10 является цитокином с противовоспалительными свойствами и имеет потенциал сдерживать воспалительный ответ при рассеянном склерозе. ИЛ-10 продуцируется различными клетками иммунной системы, включая Т-лимфоциты и макрофаги, и он способен угнетать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-12 и ФНО- α и увеличивать экспрессию антиоксидантных факторов.

Низкий уровень ИЛ-10 в сыворотке – независимый прогностический фактор риска второго события при клинически изолированных синдромах (состояние, предрасполагающее к РС) [40]. ИЛ-10 снижает активность воспалительного ответа и может уменьшать повреждение миелина и нейронов. Высокие уровни ИЛ-10 были связаны с более благоприятным прогнозом заболевания и снижением его активности. ИЛ-10 также способствует регуляции иммунного ответа, снижая аутоиммунные реакции и препятствуя развитию патологического повреждения миелина.

ИФН- γ – один из важнейших для патогенеза РС цитокинов Т-клеточного звена иммунного ответа. ИФН- γ важен, в частности, для дифференцировки клеток Th17, играющих важную роль при РС, например, способствующих проникновению через ГЭБ.

ИФН- γ способствует противовирусной и противоопухолевой активности в центральной нервной системе. Он усиливает иммунный ответ, активируя МФ и повышая фагоцитоз, что способствует элиминации инфекций и поврежденных клеток (в том числе мутировавших). ИФН- γ также усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) на клетках, что способствует эффективной презентации антигенов и активации иммунных клеток.

Однако избыточное или длительное воздействие ИФН- γ может способствовать развитию воспалительного процесса в ЦНС. Высокие уровни ИФН- γ наблюдаются в активных очагах демиелинизации у пациентов с РС. Это приводит к активации МФ и других воспалительных клеток, а также к повышению проницаемости кровеносных сосудов, что способствует проникновению иммунных клеток в ЦНС и образованию новых очагов воспаления и демиелинизации.

Согласно данным, полученным на моделях РС *in vivo*, ИФН- γ ингибирует ремиелинизацию в ЦНС. Этот феномен связан со стрессом эндоплазматического ретикулума [41].

В литературе показано, что введение ИФН- γ лицам, страдающим РС, вызывало обострение заболевания. Однако дефицит ИФН- γ или фармакологическая блокада ИФН- γ или его рецептора приводили к более тяжелому клиническому фенотипу на животной модели РС, что свидетельствует о том, что ИФН- γ может оказывать и защитное действие [42].

Все чаще признается роль микроглии как ключевого игрока в воспалительных и нейродегенеративных процессах при РС. Причем вполне вероятно, что активация микроглии присутствует уже на самых ранних этапах нейровоспаления в ЦНС [43]. Микроглия способствует высвобождению цитокинов, включая ФНО- α и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), которые могут способствовать нейродегенерации через индуцируемую цитокинами гибель клеток, ингибированию обратного захвата астроцитами глутамата и индукцию дисфункциональных белков, связывающих рибонуклеиновую кислоту [44]. Тем не менее микроглия также может экспрессировать противовоспалительные фенотипы, способствуя процессам ремиелинизации.

Наряду с клеточными механизмами в развитии РС большой вклад вносит гуморальный иммунитет, что подтверждается выявлением повышенного содержания иммуноглобулинов (олигоклональных полос, свободных каппа- и лямбда цепей) в спинномозговой жидкости, а также обнаружением эктопических лимфоидных фолликулов в менингеальных оболочках, которые участвуют в поддержании воспаления в ЦНС и способствуют нейродегенеративным процессам [45].

1.2 Изучение вопроса дополнительной терапии при РС

Первостепенным вопросом при назначении патогенетической терапии ПИТРС является ее эффективность. При достижении клинической и рентгенологической ремиссии на фоне приема препаратов выполняется главная задача данного лечения. Однако не во всех случаях удается достичь стойкого периода ремиссии. При выявлении отрицательной динамики в отношении развития клинической симптоматики или рентгенологических признаков, которые указывают на сохранение активности заболевания у пациента, принимающего терапию ПИТРС 1-й линии в период наступления полного терапевтического эффекта, встает вопрос об эскалации терапии [46]. Однако несмотря на то, что препараты ПИТРС 2-й линии демонстрируют большую терапевтическую эффективность, они являются менее безопасными препаратами по сравнению с ПИТРС 1-й линии, а соответственно, и требуют более строгого соблюдения плана управления рисками (ПУР). Также стоит учитывать, что увеличение количества больных, находящихся на терапии ПИТРС 2-й линии значительно повышает расходы государства ввиду большей стоимости данных лекарственных средств. В связи с этим актуально изучение влияния средств, которые обладают с одной стороны иммуностимулирующими эффектами, а с другой стороны благоприятным профилем безопасности. Именно поэтому использование дополнительной терапии (добавочной терапии или add-on-терапии) к терапии ПИТРС 1-й линии с целью усиления ее эффективности может быть одним из перспективных направлений.

Исследование влияния add-on-терапии проводится при различных аутоиммунных заболеваниях, включая такие заболевания как системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, ревматоидный артрит (РА), болезнь Бехчета (ББ), гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, псориаз, анкилозирующий спондилоартрит (АС), красный плоский лишай полости рта и другие более 120 заболеваний [47]. В рамках некоторых из этих исследований были получены положительные результаты, касающиеся снижения

выраженности воспалительного компонента, который играет ключевую роль в развитии симптомов различных аутоиммунных патологий при использовании дополнительной терапии [48].

При этом, изучение влияния добавочной терапии при РС не является исключением. В течение последних десятилетий дополнительно к терапии ПИТРС изучалось влияние таких веществ как витамин Д, антидепрессантов, статинов, бета-адреноблокаторов, метформина и полифенолов.

Витамин Д. Использование витамина Д в качестве дополнительной терапии представляет очевидный интерес уже долгое время. В исследовании SOLAR при изучении эффекта высоких доз витамина Д (14000 МЕ/сут) в качестве дополнительной терапии к ИНФ-бета 1а, было отмечено лучшие результаты MPT [49]. В исследовании CHOLINE также выявлены позитивные результаты у пациентов, принимавших дополнительно к терапии интерферонами высокие дозы витамина Д (100000 МЕ каждые две недели) в отношении уменьшения среднегодовой частоты обострений (СЧО), улучшению результатов MPT и снижению показателя EDSS [50]. При этом следует отметить, что Медицинский институт США опубликовал, что дозы, равные или превышающие 50 000 МЕ/сут в течение нескольких недель или месяцев, часто связаны с токсическими побочными эффектами [51]. Стоит отметить, что в текущей клинической практике витамин Д назначается с целью купирования его дефицита в тех районах, где такой дефицит вероятен из-за климатических особенностей.

Антидепрессанты. В недавнем исследовании показано, что терапия флуоксетином повышает уровень N-ацетиласпартата, а также снижает количество появления новых очагов демиелинизации по данным MPT [52,53]. Sales и другие в своем исследовании показали, что лечение флуоксетином ослабляло секрецию ИЛ-17 стимулированными CD4+ и CD8+ Т-клетками у пациентов с рецидивирующим РС (РРС) с депрессией [54]. Также на фоне приема флуоксетина показано уменьшение частоты рецидивов и активности по данным MPT. На примере флуоксетина стоит отметить, что у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина имеется собственная противовоспалительная активность, что также может обуславливать их терапевтическую активность при РС [55].

Статины. Противовоспалительный эффект гиполипидемической терапии, по всей видимости, основывается на ингибировании ядерного фактора каппа В (NF-κB) [56],

а также снижении воспалительных цитокинов в крови, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [57]. Открытые исследования ловастатина [58], симвастатина [59] и аторвастатина отдельно или в комбинации с бета-интерфероном [60] были многообещающими и продемонстрировали снижение среднего числа контраст-позитивных очагов по данным МРТ. Однако опубликованные данные расходились с данными другого исследования, в котором сообщалось об увеличении МРТ и клинической активности заболевания при комбинированном лечении аторвастатином и бета-интерфероном [61].

Бета-адреноблокаторы. Адренорецепторы также являются потенциальной мишенью, для изучения эффектов дополнительной иммуномодулирующей терапии при РС [62]. Согласно недавним исследованиям, норадреналин играет важную роль на ранних стадиях развития РС/ЭАЭ [63,64]. Тем не менее, имеются ограниченные и противоречивые данные о терапевтических эффектах агонистов β_2 -адренорецепторов, таких как сальбутамол (альбутерол) - в зависимости от типа и фазы РС были описаны как неблагоприятные, так и полезные эффекты [65,66] .

Метформин. В недавнем исследовании у пациентов с РС и ожирением продемонстрирован положительный эффект влияния метформина (в диапазоне доз 850 – 1500 мг/день) на нейровоспаление по данным МРТ, а также некоторые иммунологические показатели. Также по результатам другого исследования (n=453) отмечено, что у пациентов с РС, имеющих сахарный диабет/инсулинорезистентность и принимающих метформин снижается риск инвалидизации. Однако в исследовании по изучению безопасности и эффективности данного лекарственного средства в качестве дополнительной терапии к ИНФ- β -1a у пациентов с РРС не было отмечено достоверных влияний ни на клинические, ни на иммунологические показатели [67].

Полифенолы. В последнее время также растет объем доклинических и клинических данных о влиянии природных веществ, полученных из различных растений на лабораторные и клинические показатели при РС [48,68]. Таким образом, полифенолы могут быть рассмотрены как потенциальные терапевтические кандидаты против широкого спектра хронических заболеваний.

1.3 Классификация полифенолов

Полифенолы представляют собой гетерогенную группу природных веществ, особенно известных своим положительным влиянием на здоровье человека. Фрукты, овощи, цельнозерновые продукты и другие виды продуктов и напитков, такие как чай,

шоколад и вино, являются богатыми источниками полифенолов. На сегодняшний день существуют различные способы классификации полифенолов, что объясняется богатым разнообразием и широким распространением данных природных соединений.

По своей химической структуре полифенолы это молекулы, имеющие в своем составе фенольные циклы (Рисунок 1). В зависимости от количества фенольных групп и их соединения между собой данные вещества можно разделить на несколько классов: фенольные кислоты, флавоноиды, стильбены, лигнаны и другие вещества, в том числе куркумин и уролитин А (Рисунок 2) [69].

Фенольные кислоты представляют собой нефлавоноидные полифенольные соединения, которые имеют на своем бензольном кольце гидроксильную группу и подразделяются в зависимости от типа производных (производные бензойной или коричной кислоты) [70]. Наибольшее содержание фенольных кислот обнаружено в семенах, кожуре плодов и листьях овощей, красных плодах, луке, черной редьке. Некоторые данные указывают на то, что диета, богатая фенольными кислотами, способна снижать риск заболеваний, связанных с окислительным стрессом, среди которых сердечно-сосудистые заболевания, диабет и рак [71].

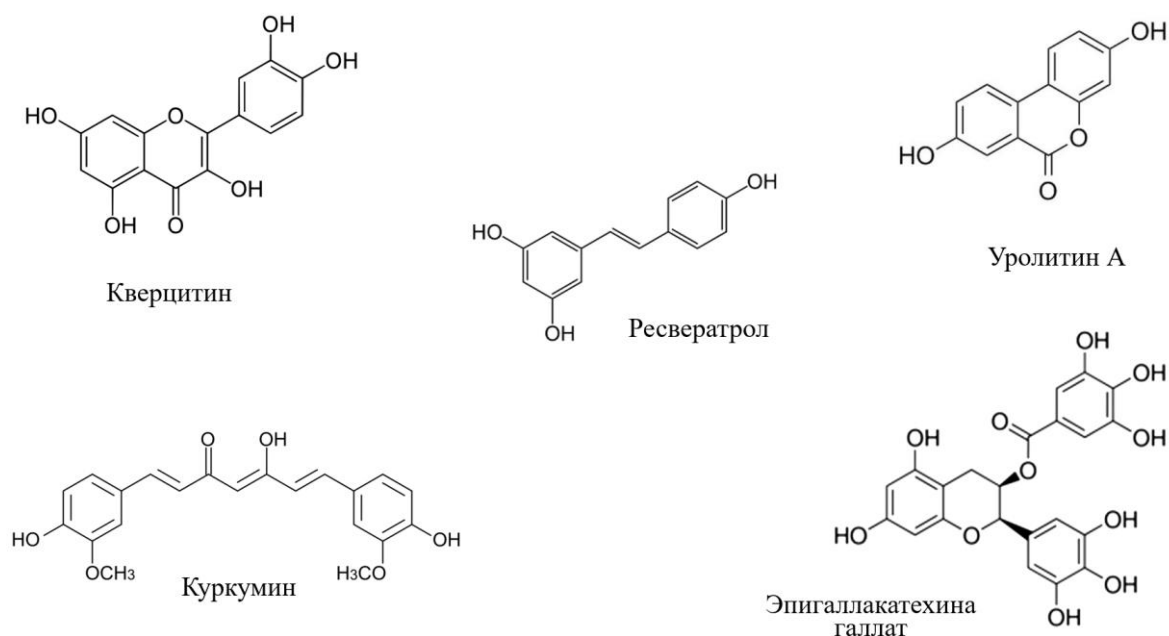


Рисунок 1. Химическая структура некоторых полифенолов.

Адаптировано из работы La Rosa G. и соавторов [69].

ПОЛИФЕНОЛЫ				
Фенольные кислоты	Флавоноиды	Лигнаны	Стильбены	Другие полифенолы
Феруловая, кофейная, синаповая, ванильная кислоты и др.	Халконы, флавоны, флаваноны, флавонолы, антоцианидины, изофлавоны	Секонизоларичресинол, матапресинол и др.	Ресвератрол	Куркумин, Уролитины

Рисунок 2. Классификация полифенолов

Флавоноиды – это группа соединений, состоящие из двух ароматических колец, соединенных между собой трехуглеродной атомной цепью и имеющие в своем составе большое количество гидроксильных групп. В зависимости от характера гидроксирования и структурных вариаций колец флавоноиды можно подразделить на различные подсемейства: халконы, флавоны, флаваноны, флавонолы, антоцианидины и изофлавоны. Примером вышеперечисленных соединений могут служить такие вещества как: кверцетин (лук, яблоко, виноград, брокколи, чай), дигидрокверцетин (цитрусовые), лютеолин (лимон, оливки, сельдерей), эпигаллокатехин галлат (ЭГКГ) (зеленый чай, какао-бобы), дубильные вещества(чай), цианидин (лепестки цветов, фруктов и овощей, черный рис) [72].

Данные соединения изучались у пациентов с аутоиммунными и нейродегенеративными патологиями, в том числе и при РС. Результаты исследований продемонстрировали многообещающие результаты – флавоноиды способны защищать ЦНС, снижая окислительный стресс, а также уменьшая выраженность нейровоспаления [73,74].

Стильбены – фенольные соединения, которые содержат два бензольных кольца, разделенных этановым или этеновым мостиком. Основным представителем стильбенов является ресвератрол, источником которого является черный виноград и красное вино. Полученные данные различных исследований демонстрируют, что данное соединение обладает антиоксидантным, противодиабетическим, противовоспалительным и прямым противоопухолевым свойствами [75,76].

Лигнаны – природные соединения, образованные двумя 2-фенилпропановыми звеньями. Наибольшее содержание данного полифенола в пищевых источниках обнаруживается в льняном семени, а также в кунжутном семени, капустных и злаковых культурах. Лигнаны представляют особый интерес из-за их широкого спектра биологических и фармакологических эффектов, включая нейропротекторные, антитромбоцитарные, противовирусные, противовоспалительные, антиоксидантные и противоопухолевые влияния [77].

Среди других полифенолов с иной химической структурой наибольший интерес вызывает куркумин. Куркумин – природный полифенол, представляющий собой желтоватый пигмент и добываемый из корневища растения *Curcuma longa* и других *Curcuma* spp.

Куркумин обычно присутствует в растении семейства *Zingiberaceae* вместе с родственными соединениями деметоксикуркумином, бисдеметоксикуркумином и циклокуркумином, которые вместе составляют группу куркуминоидов [78].

Куркума традиционно использовалась в качестве красителя, специи и противовоспалительного средства как в индийской, так и в китайской медицине. Среди многообразия его полезных фармакологических эффектов выделяют следующие, такие как противовоспалительная, нейропротекторная, антиоксидантная, противоопухолевая, а также противомикробная значимость [1], что особенно интересно в контексте изучения дополнительной терапии широкого спектра хронических заболеваний [79,80] , в частности, при РС.

Особый интерес представляет класс различных метаболитов кишечной микробиоты. Среди данных соединений наиболее перспективными являются уролитины. Уролитины (А и В) вырабатываются в результате трансформации природных полифенолов – галлотанинов и эллаговой кислоты, которые содержатся в таких продуктах, как гранаты, клубника, малина и грецкие орехи – за счет деятельности микробиома. Данные процессы протекают в толстом кишечнике при участии фермента танназы. В результате данной трансформации образуются наиболее распространенные конечные продукты – уролитин В и уролитин А, при этом последний является наиболее сохраняемым и широко изученным уролитином среди биологических видов [81].

Следует отметить, что были предприняты попытки выявить микроорганизмы, продуцирующие данный вид соединения, однако в настоящее время эти бактерии не идентифицированы [82].

1.4 Молекулярные механизмы действия полифенолов

Владение обширным спектром фармакологической активности, в частности, противовоспалительной, нейропротекторной, антиоксидантной, противоопухолевой, а также противомикробной [1] достаточно типично для полифенольных соединений и, по всей видимости, объясняется особенностями их молекулярной структуры. Присутствие в их химической структуре фенольно-гидроксильных групп, а также двойных связей, способствует повышению электронной плотности данных соединений, что в конечном счете дает возможность полифенолам взаимодействовать с различными молекулярными мишенями, за счет формирования обратимых химических связей [76,78,83,84]. При этом каждый тип полифенолов может быть нацелен на различные иммунные процессы, модулируя множество разнообразных внутриклеточных сигнальных путей, которые в конечном итоге регулируют иммунный ответ хозяина. Таким образом, можно определить мишени, контролирующие процессы иммунологической толерантности [85], которые в значительной степени являются общими для различных представителей группы полифенольных соединений.

Одной из основных точек приложения полифенолов в организме являются внутриклеточные пути передачи сигнала, в частности различные внутриклеточные киназы, которые участвуют в фосфорилировании молекул. Интересно, что различные полифенольные соединения способны конкурентно связываться с субстратным сайтом на различных киназных ферментах. Митоген-активированные протеинкиназы (МАРК) являются одним из примеров таких киназ, среди которых можно выделить серин/треониновые протеинкиназы, активируемые различными стрессовыми факторами, митогенами и факторами роста. МАРК играют важную роль в ряде ключевых клеточных процессов, таких как рост, пролиферация, гибель и дифференцировка клеток, а также участвуют в транскрипции генов и активности транскрипционных факторов, связанных с воспалением [86].

Так, было установлено, что куркумин в зависимости от дозы (от 5 до 20 мкМ) способен подавлять сигнальные пути МАРК в клетках микроглии, активированных Pam3CSK4 (синтетическим лигандом TLR2/TLR1-рецепторов) [87].

Также данное полифенольное соединений продемонстрировало ингибирующую активность по отношению к c-Jun аминотерминальным киназам и стресс-активируемым протеинкиназам, которые относятся к семейству MAP-киназ [88]. В результате ингибирующей активности в отношении внутриклеточных киназ уменьшается экспрессия различных провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и молекул адгезии, что в конечном итоге приводит к уменьшению воспалительного ответа, уменьшению проницаемости ГЭБ, а соответственно и уменьшению проникновения в ЦНС различных провоспалительных веществ и аутореактивных иммунных клеток, вызывающих повреждение нейронов и участвующих в поддержании воспаления в ЦНС.

Кроме того, к еще одному из механизмов действия полифенолов можно отнести способность влияния на сигнальные пути фактора транскрипции NF- κ B, который в условиях хронического воспаления является гиперактивированным [87]. Способность подавлять данный сигнальный путь выявлена у различных полифенолов, например, ЭГКГ и кверцетине [89,90], а также у куркумина. Так, в исследовании продемонстрирована ингибирующая активность куркумина в отношении транскрипционного пути NF- κ B в клетках микроглии в дозировках от 5 до 20 мкМ [87]. Также у куркумина показана способность ограничивать активность сигнального пути янус-киназы и фактора транскрипции преобразователя сигналов и активатора транскрипции-3 (janus kinase and transcription factor signal converter and transcription activator 3- JAK/STAT3) и различных внутриклеточных сигнальных путей, ключевыми звеньями которых являются ферменты фосфоинозитид-3-киназы (phosphoinositide-3 kinase; PI3K) и механическая мишень рапамицина (mammalian target of rapamycin; mTOR), что в свою очередь также обуславливает противовоспалительную активность полифенольных соединений [91]. Многогранные эффекты куркумина подробно изучены и суммированы в недавних обзорах, таких как исследование Y. Peng и коллег [92].

Что касается уролитинов – исследования на клеточной модели микроглии BV2 показывают, что, производные кишечной микробиоты (уролитины А и В) дозозависимо (3-30 мкМ) снижали экспрессию оксида азота (NO), а также различных провоспалительных цитокинов, среди которых ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , в результате чего происходило ингибирование активации NF- κ B, MAPK и активации сигнального пути протеинкиназы В (Akt) [93].

К еще одному противовоспалительному эффекту полифенолов можно отнести способность данных соединений модулировать рецепторы ароматических углеводов (AhR). Воздействие куркумина и уролитина А на AhR [94–96] приводит к увеличению количества Т-регуляторных клеток (Treg), а также к появлению у них иммунодепрессивной активности, стимуляции появления супрессорных клеток миелоидного происхождения, а также уменьшению деметилирования промоторных областей генов ИЛ-17, приводящей к подавлению активности Th17-клеток и уменьшению воспалительных процессов [97].

Возможность оказывать влияние на различные звенья иммунного ответа, являющимися неотъемлемой частью патогенеза РС также продемонстрирована у куркумина. Связывание данного полифенольного соединения с глутаматными рецепторами на дендритных клетках, приводит к снижению экспрессии ИЛ-17А и фактора транскрипции ROR γ t, что способствует снижению дифференцировки и дальнейшему развитию Th-17-клеток. Кроме того, показана способность куркумина подавлять цитокиновую продукцию (ИЛ-6 и ИЛ-23) дендритными клетками, а также ингибировать пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, совместно культивируемых с дендритными клетками [98].

В патогенезе РС за счет дегенерации миелина и нарушения ремиелинизации аксонов, также присутствуют нейродегенеративные компоненты, которые в свою очередь обуславливают хроническое течение заболевания. Таким образом, нейропротекторные эффекты полифенолов являются столь же значимыми, как и другие свойства этих соединений. Так, показано, что куркумин способен воздействовать на пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма (peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPAR- γ) в предшественниках олигодендроцитов, что приводит к их дальнейшей дифференцировке в зрелые олигодендроциты и стимулирует образование миелина [99].

Сообщается, что куркумин снижает концентрацию NO, который, в свою очередь, защищает мозг от перекисного окисления липидов [100]. Также, принимая во внимание, что в реализации нейродегенеративного компонента при РС принимает участие активированная микроглия и ее опосредованные эффекты, интересен факт влияния полифенолов на данное звено патогенеза при РС, о чем уже говорилось ранее [87,89,90].

В исследовании Nai jun Y и соавт. [101] куркумин снижал апоптоз олигодендроцитов за счет ингибирования стресса митохондриального и эндоплазматического ретикулума.

Стоит также отметить, что так как патогенез РС тесно связан с микробиоценозическими изменениями кишечника, то еще к одному из механизмов действия полифенольных соединений можно отнести способность полифенолов воздействовать на микробиоту кишечника: полифенолы способны как подавлять рост патогенных бактерий, участвующих в поддержании воспаления, так и увеличивать рост протективных бактерий. При этом микробиота способна влиять на биодоступность полифенольных соединений. In vivo продемонстрировано, что куркумин способен ингибировать продукцию ЛПС в плазме, а также улучшает барьерную функцию кишечника [102]. В другом исследовании на животных моделях выявлено, что введение моноглюкуронида куркумина оказало влияние на кишечную микробиоту, затрагивая не только ее общий состав, но и количество отдельных бактерий, каждая из которых была связана с модуляцией нейровоспалительных процессов [97].

Основные точки приложения полифенолов и их механизмы действия суммарно отображены на рисунке 3.



Рисунок 3. Механизмы действия полифенолов. NF-κB – nuclear factor-κB; ядерный фактор каппа В; JAK/STAT-3 – сигнальный путь янус-киназы и фактора транскрипции STAT-3 (преобразователя сигналов и активатора транскрипции 3); Wnt/catenin – сигнальный путь, активирующий факторы транскрипции; PI3K/Akt/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, с участием фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы Akt и mTOR; PTEN – фосфатаза (Phosphatase и Tensin Homologue).

1.5 Биодоступность полифенолов и пути ее повышения

К сожалению, несмотря на широкий спектр эффектов полифенолов их терапевтический потенциал в качестве перорального лекарственного средства крайне ограничен из-за их низкой биодоступности [103], что обычно связано с несоответствием концентраций, достигаемых в плазме крови, с концентрациями, которые продемонстрировали свои противовоспалительные эффекты в исследованиях *in vitro*.

Низкая биодоступность куркумина при приеме внутрь обусловлена несколькими причинами. С одной стороны, данное полифенольное соединение является гидрофобным, что делает его практически нерастворимым в воде (растворимость в воде составляет всего 30 нМ) [104]. С другой стороны, куркумин характеризуется низкой абсорбцией в тонком кишечнике. Было проведено несколько клинических исследований с использованием пероральной добавки с куркумином для изучения его всасывания. Так, по результатам этих исследований установлено, что при приеме неочищенного куркумина концентрация в сыворотке крови варьировалась в широком диапазоне от 1 до 3200 нг/мл в зависимости от дозы (от 2 до 10 г) [105].

Интересен вопрос изучения проникновения куркумина в головной мозг. Несмотря на низкую биодоступность при приеме внутрь, благодаря своей липофильности данные соединения способны преодолевать ГЭБ в биологически эффективных концентрациях, способствующих нейропротекции, что показано на небольшом количестве исследований на мышинных моделях. Так, при пероральном введении куркумина мышам, его концентрация в тканях головного мозга составляла 0,5мкг/г ткани, а более высокие концентрации были достигнуты при внутрибрюшинном и внутримышечном введении [106]. Однако следует отметить, что куркуминоиды попадают в мозг только в том случае, если они не глюкуронизированы.

Низкая биодоступность куркумина также обусловлена тем, что данное соединение является достаточно активно метаболизируемым веществом. Метаболизм куркумина включает интенсивное восстановление и конъюгацию в печени с глюкуроновой кислотой и сульфатом до образования глюкоронидов (хотя некоторые метаболиты способны оставаться в свободной форме) [107]. В последующем выведение происходит через желчный пузырь. С другой стороны, плохая биодоступность также усугубляется связыванием куркумина с белками эритроцитов, которые могут изменять его структуру [108]. Установлено, что в результате метаболизма куркумина образуются

как фармакологически активные, так и неактивные метаболиты, среди которых дигидрокуркумин, тетрагидрокуркумин, гексагидрокуркумин и октагидрокуркумин. Тем не менее, остается неясным, какие соединения – исходный полифенол или его метаболиты – в наибольшей степени способствуют проявлению указанных позитивных эффектов, что создает значительные трудности в интерпретации данных, полученных *in vitro* для нативных полифенолов [109]. Также сообщается об альтернативном метаболизме куркумина в кишечнике с помощью некоторых представителей кишечной микробиоты, а именно *Escherichia coli* и *Blautia sp.* [110].

В связи с обозначенной проблемой низкой биодоступности нативного куркумина исследовались различные способы преодоления данного ограничения. Существует несколько стратегий повышения усвояемости куркумина, что в конечном счете приводит к делению добавок куркумина по поколениям в зависимости от добавления того или иного вспомогательного вещества или использования его определенной форме, повышающей биодоступность [111].

Простым способом повышения биодоступности куркумина является использование вспомогательных веществ, которые могут ингибировать или замедлить его метаболизм. Так, например, согласно клиническим данным совместное использование куркумина с пиперином постепенно повышает его биодоступность, что подтверждается клиническими исследованиями на широком спектре хронических заболеваний по использованию данной формы, в том числе и при РС [2,112,113]. При проведении клинических исследований также оценивалась безопасность данной формы – было установлено, что полифенол безопасен, хорошо переносится и не проявляет каких-либо серьезных побочных эффектов [111].

Также с целью повышения биодоступности возможно использование куркумина в мицеллярных (наноэмульсионных), липосомальных, конъюгированных с фосфолипидами формах. Указанные формы способствуют более длительной циркуляции активного вещества в кровотоке, а также повышению проницаемости через биологические барьеры и большей устойчивости к метаболическим процессам [114,115]. Согласно фармакокинетическим исследованиям, наноэмульсионные (мицеллярные) формы куркумина демонстрируют наибольшую эффективность в отношении увеличения его биодоступности, повышая его растворимость [7,116]. Эмульсии представляют собой многофазные дисперсии, в которых одна жидкость диспергирована в другой

несмешивающейся жидкости. Наноэмульсионные системы формируют мицеллярные наночастицы малого размера, большой площадью гидрофильных участков и гидрофобным ядром, что способствует эффективному транспорту фармакологически активных веществ [117].

Показано, что наноэмульсии с куркумином, стабилизированные полисорбатом-80 и лецитином обладают меньшими размерами частиц, лучшей стабильностью при хранении и более высокими концентрациями куркумина. Однако, наноэмульсии на основе полисорбата-80 отличаются лучшей однородностью по сравнению с эмульсиями на основе лецитина [116]. Использование полисорбата-80 в мицеллярных (наноэмульсионных) формах куркумина повышает концентрацию данного полифенольного соединения в крови по результатам некоторых исследований от 0,4 до 3 мкМ [7,80]. Именно эти значения концентраций демонстрируют ингибирующую активность в отношении цитокиновой продукции ИЛ-6 в исследованиях *in vitro*, что подтверждает противовоспалительную активность полифенолов [118].

Уролитин А также является перспективным полифенолом для потенциального применения при РС. Данное вещество является микробиотическим метаболитом эллаговой кислоты и галлотанина, поступающих с пищей [119]. В зависимости от индивидуального состава микробиоты, уролитин А продуцируется в кишечнике только у части людей. Этим можно объяснить различную эффективность диеты, богатой полифенолами, у различных пациентов [120]. Интересно, что биодоступность уролитина А многократно выше, чем биодоступность полифенольных предшественников [84]. В недавних клинических исследованиях показан благоприятный профиль безопасности при пероральном приеме уролитина А [121].

Исходя из вышесказанного, крайне актуальным является использование различных форм куркумина с повышенной биодоступностью или использование соединений с относительно высокой для полифенолов биодоступностью, например, уролитина А.

1.6 Фармакологические эффекты полифенолов на животных моделях РС

Полифенолы активно исследуются не только *in vitro*, но и на животных моделях (*in vivo*) РС [69,122]. Несмотря на то, что ни одна модель не может точно описать все аспекты РС, модели на животных имеют важное значение для понимания индукции и патогенеза заболевания, а также для разработки терапевтических стратегий, которые ограничивают прогрессирование заболевания и в конечном итоге приводят

к эффективному лечению заболевания человека. Существует несколько различных моделей РС, но на сегодняшний день наиболее изученной и наиболее часто используемой является модель ЭАЭ на грызунах. ЭАЭ отражает аспекты нейровоспаления, и демиелинизации ЦНС. Для индукции используются ткань ЦНС или миелиновые пептиды, такие как основной белок миелина (ОБМ) и протеолипидный белок, что приводит к активной инфильтрации тканей ЦНС Т-клетками и моноцитами с развитием яркой клинической симптоматики на 9-12 день. Иммунологические или нейробиологические вмешательства при ЭАЭ позволяют не только исследовать пути патогенеза РС, но и разработать валидацию определенных мишеней для терапии данной патологии. [123].

К другим животным моделям, активно используемых для изучения аспектов РС, является купризоновая модель, где применяемый перорально хелатор меди обуславливает возникновение токсической демиелинизации – происходит гибель олигодендроцитов с последующей обратимой демиелинизацией. В дальнейшем после отмены купризона через 4 дня наступает спонтанная ремиелинизация [124]. Таким образом, с помощью данной животной модели возможно отразить аспекты де/ремиелинизации при РС, в отличие от ЭАЭ, отражающего исключительно аутоиммунные аспекты данной патологии.

В течение последних лет опыт применения различных полифенолов на животных моделях увеличивается, поэтому в данном разделе будут подробно рассмотрены эти исследования на примере куркумина и уролитина А.

Активно изучаемым соединением при ЭАЭ является куркумин и его различные формы с повышенной биодоступностью. В работе Maryam Mohajeri и соавторов продемонстрировано, что использование нано-куркумина при ЭАЭ снижает активность заболевания за счет значительного снижения степени демиелинизации, воспаления и повреждения ГЭБ как при терапевтическом, так и профилактическом введении полифенола по сравнению с контрольной группой [125].

По результатам другого исследования обнаружено, что пероральное введение самкам мышей C57BL/6 куркумина в дозировках 100 и 200 мг/кг уменьшает выраженность неврологических симптомов и клинических показателей ЭАЭ, а также уменьшает инфильтрацию лейкоцитов в ЦНС. Также обнаружено, что терапия куркумином индуцировала секрецию клетками Th2 и Treg продукцию таких цитокинов

как ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- β , ИЛ-27, ИЛ-33, а также значительно снижала ИНФ- γ и ФНО- α [126]. Кроме того, продемонстрирована нейропротекторная эффективность куркумина – использование куркумина (внутрибрюшинно, 200 мг/кг/день) на ранних стадиях ЭАЭ способствует уменьшению митохондриального повреждения и ингибированию нейронального и олигодендроцитарного апоптоза [127].

Интересны эффекты куркумина также на примере купризоновой животной модели РС. В работе ELBini-Dhouib I. и соавторов введение куркумина в дозировке 100 мг/кг привело к уменьшению окислительного стресса, снижению демиелинизации в мозолистом теле у купризовых мышей, а также продемонстрировало протекторный эффект в отношении изменений поведения, индуцированных курпизоном. Авторы данного исследования полагают, что куркумин может проявлять двойной механизм действия – с одной стороны, куркумин способен оказывать противовоспалительный эффект в реактивных астроцитах и способствовать ингибированию инфильтрации иммунными клетками спинного мозга, а с другой стороны, повышать экспрессию основного белка миелина в головном мозге, приводя таким образом к стимулированию ремиелинизации в ЦНС [128].

Недавняя работа по исследованию влияния кишечного метаболита (уролитина А) при ЭАЭ, также представляет особый интерес. Отмечено, что пероральный прием уролитина А в дозировке 25 мг/кг/день облегчает течение ЭАЭ (путем модуляции рецепторов AhR) за счет уменьшения выраженности профилактической, индукционной и эффекторной фазах ЭАЭ, а также ингибирует Th-17 клеточный ответ. При гистологическом анализе выявлено, что прием уролитина А способствовал уменьшению демиелинизации, а также существенно меньшей инфильтрации ЦНС воспалительными клетками, клетками микроглии M1-типа и активированными дендритными клетками, а также меньшему количеству инфильтрирующих клеток Th1/Th17. Также установлено, что уролитин А в дозе 25 мкМ *in vitro* проявляет ингибирующую активность в отношении дендритных клеток и Th17 клеток [8].

Особый интерес представляют результаты работ на основе нервной ткани. Уролитин А снижал уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в мозге на мышинной модели болезни Альцгеймера. Данные исследования показали, что стимулирование фагоцитарной активности микроглии (резидентных макрофагов ЦНС) – клеток, которые имеют решающее значение для очистки ЦНС от клеточного мусора и контроля воспалительных

реакций, вносит вклад в протективную активность урוליрина А в отношении нейровоспаления. Примечательно, что нокдаун Pink1 (митохондриальная серин/треонин-протеинкиназа, запускаящая удаление поврежденных митохондрий) в микроглии устраняет опосредованное урוליрином А снижение ФНО- α и увеличение продукции ИЛ-10 (цитокин, обладающий противовоспалительными свойствами), что может указывать на то, что урוליрин А уменьшает нейровоспаление посредством индукции митофагии (селективное разрушение митохондрий путем аутофагии) [119].

Важно отметить, что полученные результаты исследований на животных моделях РС с использованием полифенольных соединений путем перорального введения имеет определенное преимущество перед внутрибрюшинным введением, так как является по своей сути более физиологичным [8,126].

1.7 Результаты клинических исследований полифенолов у пациентов с рассеянным склерозом

На сегодняшний день проведены клинические исследования, посвященные влиянию полифенолов у пациентов с РС, с целью оценки их воздействия как на лабораторные, так и на клинические показатели. Стоит отметить, что РС не единственная аутоиммунная патология, которая явилась субстратом, для оценки влияния данных природных соединений. Пациенты с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом (РА), болезнью Шегрена, псориазом, болезнью Крона и другими иммуноопосредованными патологиями принимали участие в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Среди них большинство РКИ, проведенных у пациентов с сахарным диабетом (12 РКИ), язвенным колитом (9 РКИ), красным плоским лишаем полости рта (6 РКИ) и РА (5 РКИ) показали, что один из наиболее изучаемых полифенолов – куркумин и его экстракты – улучшали клинические или лабораторные результаты [48,129].

Принимая во внимание нейропротекторный эффект полифенолов и способность проникать в головной мозг за счет их липофильности, полифенолы также активно исследуются при различных нейродегенеративных патологиях, в том числе при болезни Паркинсона (БП). Было показано, что куркумин воздействует на множество путей, вовлеченных в патогенез данной патологии, в частности, снижает агрегацию α -синуклеина (вероятно, за счет связывания с NAC-доменом α -синуклеина) [130]. Также, сообщалось, что куркумин обладает потенциалом для облегчения осложнений

со стороны желудочно-кишечного тракта у людей, живущих с БП, но клинических исследований на этот счет на сегодняшний день недостаточно [131].

В настоящее время исследования по изучению влияния полифенолов у пациентов с РС демонстрируют их потенциальную пользу. Так, показаны позитивные данные о влиянии ЭГКГ (основного полифенола зеленого чая) в отношении некоторых лабораторных показателей – ингибирование цитокиновой продукции ИЛ-6, а также в отношении клинических данных – наблюдалось увеличение мышечной массы у пациентов с РС [74]. Тем не менее, влияние данного полифенола на клинко-рентгенологическую картину заболевания не было обнаружено [132,133]. Помимо этого, прием дополнительной терапии эллаговой кислоты к принимаемой патогенетической терапии интерферонами у пациентов с РС способствовал улучшению показателей EDSS, снижению уровня утомляемости и улучшению общего состояния здоровья. Также в данном исследовании отмечено снижение цитокиновой продукции, в частности, ИФН- γ и ИЛ-17 [134]. В работах А. Siahpoosh и соавт. [135] у пациентов с РС оценивалось влияние другого полифенольного соединения – ресвератрола, который продемонстрировал эффект в отношении улучшения физических показателей и когнитивной активности [136]. У пациентов с РС также оценивалось влияние таких соединений как катехины (основной источник какао), показавшие улучшение показателей физической активности в тесте 6-минутной ходьбы, а также уменьшение выраженности утомляемости [137].

Тем не менее, следует подчеркнуть, что на сегодняшний день куркумин является наиболее исследованным полифенолом при РС. Проведены рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания, в которых изучались эффекты этого полифенола у пациентов с рецидивирующими формами РС, используя формы куркумина с повышенной биодоступностью, в том числе и в качестве дополнительной терапии.

В работе Dolati S. и соавт. приняло участие 50 пациентов с РРС, которые получали терапию ИНФ- β 1a 30 мкг в/м 1 раз в неделю, где половина из них (n=25) получала дополнительную терапию нано-куркумином в дозировке 80 мг/сут на протяжении 6 месяцев. После завершения курса дополнительной терапии в группе пациентов, получавших add-on-терапию, отмечено достоверное снижение показателя уровня инвалидизации по шкале EDSS (с 1,62 до 0,98; $p = 0,039$). Кроме клинических данных выявлены изменения в лабораторных показателях, а именно установлено

значительное снижение продукции Th17-клеток в периферической крови пациентов с РС, а также снижение уровня экспрессии фактора транскрипции, значимого для Th17-клеток (ROR γ t). Также оценивалась цитокиновая продукция МНПК – обнаружено снижение продукции ИЛ-17 и снижение уровня экспрессии малых интерферирующих РНК (миРНК) [4].

Похожие данные были получены по результатам другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, где пациенты с РРС, получающие терапию интерферонами (ИНФ- β 1a 30 мкг в/м) в течение 6 месяцев получали дополнительно нано-куркумин (80 мг/сут) (n=25) или плацебо (n=25). Спустя 6 месяцев авторы отмечают достоверное снижение уровня показателя EDSS в группе, получавшей дополнительную терапию (с 1,77 до 0,98; p = 0,039). В отношении некоторых лабораторных показателей отмечено, что куркумин восстанавливал частоту и функцию Treg-клеток [3,5].

Интересно исследование Petrasca M. и соавторов, где на фоне приема дополнительной терапии у пациентов с РРС, находящихся на терапии ПИТРС 1-й линии (ИНФ- β 1a 44 мкг п/к) оценивалось влияние клинические показатели. 80 пациентов были разделены на 2 группы с последующей рандомизацией, в результате которой, пациенты получали либо дополнительно микронизированный куркумин с эфирными маслами куркумы (95 мкг+1000 мг)-группа ИНФ-куркумин, либо плацебо – группа ИНФ-плацебо. Спустя 24 месяца между изучаемыми группами не было выявлено каких-либо значимых различий в отношении риска наступления обострений, показателя EDSS, прогрессирования, а также в отношении нейровоспалительных и нейродегенеративных компонентов по данным МРТ. Однако, на 12 месяце в группе ИНФ-куркумин была выявленная меньшая доля пациентов с суммарным показателем активных очаговых поражений мозга (combined unique active-CUA lesions) – 7,5% против 17,5% [2].

1.8 Безопасность полифенольных соединений

Крайне важным аспектом при приеме того или иного лекарственного средства или биологической добавки, является вопрос переносимости и безопасности данной терапии. По результатам проведенных на сегодняшний день клинических исследований можно сделать вывод об оптимальном профиле безопасности полифенольных соединений [2,4,5,48,129–143].

Тем не менее, есть ряд описанных случаев (n=10) с развитием острого гепатита на фоне приема куркумина как в моно-форме, так и при совместном приеме с пиперином (черным перцем). Стоит отметить, что половина случаев была «легкой» и не потребовала госпитализации. Так же стоит принять во внимание, что в среднем респонденты имели «избыточный вес», а в одном случае индекс массы тела составил 39,5 кг/м² («ожирение»). К тому же, 70% участников также употребляли алкоголь. Следовательно, часть случаев повреждения печени может быть связана с сопутствующими факторами. Интересно, что все 10 пациентов прошли HLA-секвенирование, и у 7 из них был обнаружен HLA-B*35:01, аллель HLA класса I, который ранее связывали с гепатотоксичностью зелёного чая. Вероятно, носительство этого аллеля может повышать риск повреждения печени из-за некоторых растительных компонентов [144].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика респондентов, условия и методы исследования

С целью оценки влияния полифенолов на клинические и иммунологические показатели у пациентов с РС было набрано 60 респондентов в соответствии с критериями включения и исключения (представлены ниже) с последующим разделением в результате рандомизации (методом случайных чисел) на 2 группы по 30 человек.

Критерии включения:

1. Наличие подписанной формы информированного добровольного согласия (ИДС) (Приложение 2).
2. Возраст от 18 до 50 лет на момент включения в исследование.
3. Готовность пациента к сотрудничеству и способность выполнять требования, предъявляемые к участникам данного исследования.
4. Подтвержденный диагноз РРС, в соответствии с пересмотренными критериями Макдональда версии 2017 года.
5. Балл по шкале EDSS от 1 до 5 балла включительно на момент включения в исследование.
6. Терапия препаратами ИНФ- β не менее 12 месяцев.
7. Наличие *неоптимального* ответа на предшествующий годичный курс ИНФ- β (наличие клинического обострения) или наличие *субоптимального* ответа (появление нового/увеличивающегося в объеме гиперинтенсивного очага на T2-взвешенных изображениях МРТ или наличием активного очага, накапливающего КВ на T1-взвешенных изображениях МРТ).

Критерии исключения:

1. Наличие первично прогрессирующего (ППРС) и вторично прогрессирующего РС (ВППРС) на момент включения в исследование.
2. Пациенты, получающие 2-ю линию терапии ПИТРС.
3. Беременность, кормление грудью, намерение забеременеть во время исследования.
4. Тяжелые соматические или психические заболевания, наличие которых может исказить результаты исследования.

5. Злоупотребление алкоголем или иными психоактивными веществами.
6. Системная кортикостероидная терапия в течение 3 месяцев до момента включения в исследование.
7. Регулярные занятия интенсивными физическими упражнениями.
8. Наличие когнитивных нарушений по данным шкалы МоСА (≤ 26 баллов).
9. Наличие депрессии умеренной и тяжелой степени тяжести по шкале Бэка (>19 баллов).
10. Наличие каких-либо острых воспалительных или инфекционно-воспалительных заболеваний в течение 1 месяца до момента включения в исследование.
11. Отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Набор пациентов осуществлялся врачом-неврологом, обладающим опытом работы с РС на базах межотделного отделения рассеянного склероза (МОРС) при ГБУЗ «ГКБ имени М.Е. Жадкевича» ДЗМ, МОРС при ГБУЗ «ГКБ № 15» ДЗМ, а также на базе ФГБУ ФЦМН ФМБА России.

Все пациенты имели подтвержденный диагноз ремиттирующего РС в соответствии с пересмотренными критериями Макдональда версии 2017 года, получали в качестве патогенетической терапии терапию интерферонами-бета не менее 6 месяцев и имели неоптимальный (клиническое обострение) или субоптимальный ответ (появление нового/увеличивающегося в объеме гиперинтенсивного очага на T2-взвешенных изображениях МРТ или наличие активного очага, накапливающего контраста на T1-взвешенных изображениях МРТ) на терапии ПИТРС 1-й линии (в частности, на терапию ИНФ- β). МРТ-исследование выполнялось пациентами рутинно.

Оценка динамики очаговых изменений и выявление активности по данным МРТ выполнялось врачом-рентгенологом, проводившем описание результатов инструментального исследования. В дальнейшем врачом-неврологом, осуществлявшим набор в исследование, также проводилась оценка МРТ-изображений в динамике для выявления рентгенологической активности у пациентов с РС.

Все 60 пациентов в результате рандомизации (с применением метода случайных чисел) были разделены на 2 группы по 30 человек в каждой. Первая группа пациентов (ИНФ-КУР) к принимаемой терапии интерферонами получала дополнительную терапию куркумином с повышенной биодоступностью (мицеллярная форма) в комбинации с полисорбатом-80 по 1 капсуле 2 раза в день (80 мг в сутки) в течение 6 месяцев

(биологически активная добавка к пище (БАД) «Куркумин», капсулы, с массой содержимого 0,75 г. (изготовитель (производитель): ЗАО «Эвалар», свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000908.09.16 от 15.09.2016). Пациенты из второй группы (группа сравнения) продолжали получать терапию ПИТРС 1-й линии (ИНФ-β) без приема дополнительной терапии. В случае возникновения вопросов или ухудшения состояния, у пациентов была возможность связаться с врачом-неврологом.

В группу пациентов, принимавших дополнительную терапию куркумином, было набрано 30 человек, среди которых преобладали женщины (73% против 28%). Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 46 лет, средний возраст составил $33,1 \pm 7,2$ лет. В среднем длительность заболевания (от дебюта) в данной группе составила $6,8 \pm 4,9$ лет. Наиболее часто РС дебютировал у пациентов со следующей симптоматикой: ретробульбарный неврит (40%), чувствительные нарушения (30%), реже-полисимптомный дебют (поражение более двух функциональных систем) (17%), стволовые (10%) и мозжечковые (3%) нарушения (диаграмма 1).

В качестве терапии ПИТРС 1-й линии пациенты получали терапию ИНФ-β-16 250 мкг (33%) и Пэг-ИНФ-β-1а 125 мкг (33%), меньшее количество пациентов получали терапию ИНФ-β-1а 30 мкг (17%) и ИНФ-β-1а 44 мкг (17%) (диаграмма 2). До настоящей интерферонотерапии пациенты не получали какую-либо болезнь модифицирующую терапию. Средний уровень инвалидизации по расширенной шкале инвалидизации (шкала EDSS) на момент начала клинического исследования не был выраженным и составил $2,0 \pm 0,8$.

В группу сравнения также вошло 30 человек, в равном соотношении женщин и мужчин (47% против 53% соответственно), возрастные показатели находились в интервале от 19 до 50 лет, средний возраст – $36,0 \pm 9,5$ лет, длительность заболевания – $7,9 \pm 4,7$. В качестве первого симптома заболевания в данной группе чаще всего встречались чувствительные нарушения (36%) и ретробульбарный неврит (27%), несколько реже встречался дебют с мозжечковых (13%) и полисимптомных нарушений (10%). Дебют с двигательной (7%) или стволовой симптоматики (7%) встречались реже (диаграмма 1). Из ПИТРС 1-й линии пациенты получали чаще всего терапию ИНФ-β-16 250 мкг (47%) и Пэг-ИНФ-β-1а 125 мкг (40%), меньшее количество пациентов получали терапию ИНФ-β-1а 30 мкг (13%). Терапию ИНФ-β-1а 44 мкг ни один из пациентов

не получал (диаграмма 2). Стоит отметить, что в данной группе препараты интерферонов также были первыми препаратами, которые получали пациенты в анамнезе по поводу РС.

По возрасту, длительности заболевания и по изучаемым параметрам группы были сопоставимы. Также в данное клиническое исследование с целью приверженности к терапии не были включены пациенты с когнитивными нарушениями и средним или тяжелым уровнем депрессии. Таким образом, ни у одного из респондентов не было выявлено когнитивных нарушений по данным МоСА-теста, а средние показатели уровня депрессии в группах ИНФ-КУР и группе сравнения составили $7,3 \pm 4,6$ и $7,6 \pm 5,3$ соответственно. Более подробная характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

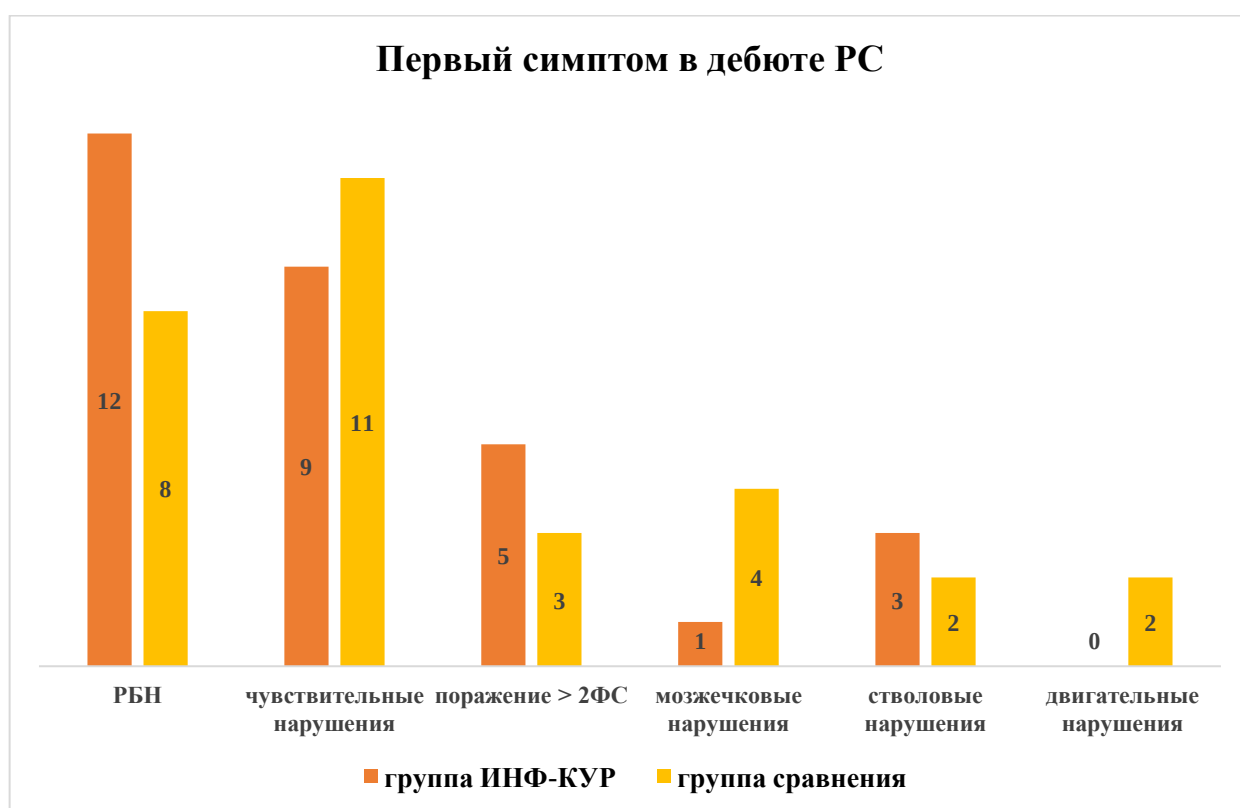


Диаграмма 1. Первый симптом в дебюте РС. Группа ИНФ-КУР-группа, получающая дополнительную терапию куркумином.

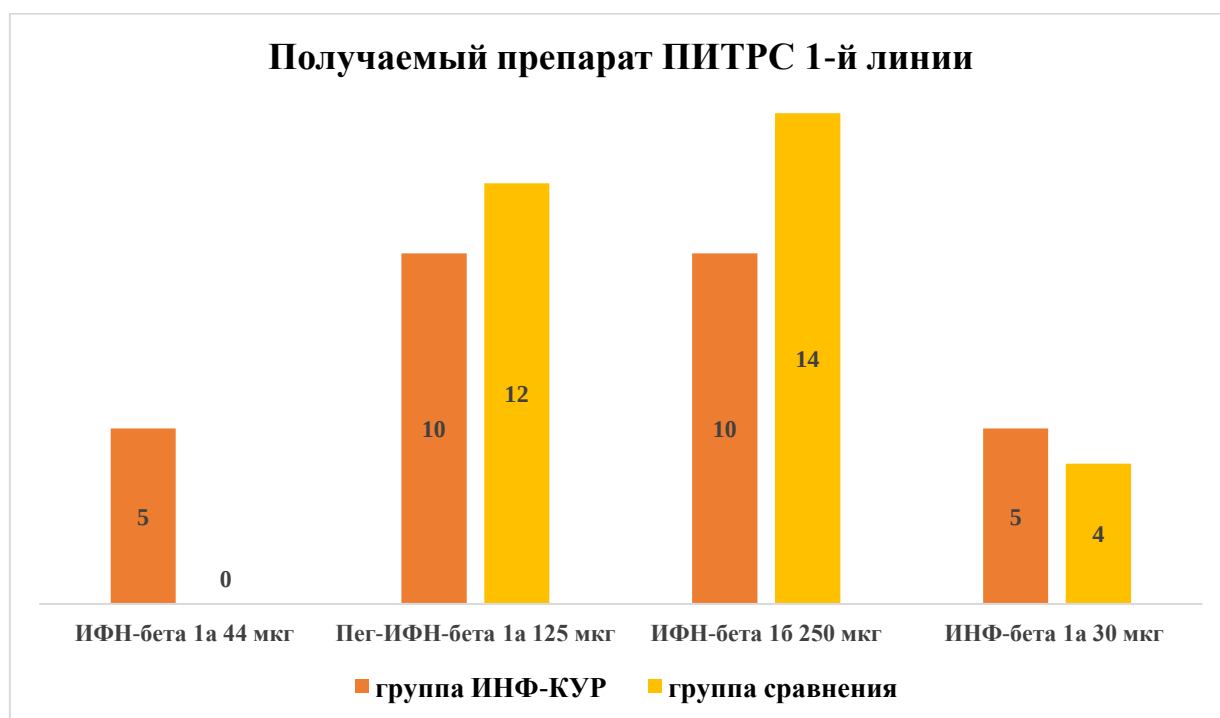


Диаграмма 2. Терапия ПИТРС 1-й линии у пациентов с РС. Группа ИНФ-КУР-группа, получающая дополнительную терапию куркумином.

Показатель		Группа ИНФ-КУР (N=30)		Группа сравнения, только ИНФ (N=30)	
		Абс. значения	Проценты	Абс. значения	Проценты
Пол	мужчины	8	27%	16	53%
	женщины	22	73%	14	47%
Возраст, годы (M±s)		33,1±7,2		36,0±9,5	
Длительность РС, годы (M±s)		6,8±4,9		7,9±4,7	
Терапия ПИТРС	Пег-ИНФ-β 1а 125 мкг	10	33%	12	40%
	ИНФ -β 16 250 мкг	10	33%	14	17%
	ИНФ -β 1а 44 мкг	5	17%	0	0%
	ИНФ -β 1а 30 мкг	5	17%	4	13%
EDSS, балл (M±s)		2,0±0,8		1,8±0,7	
шкала Бэка, балл (M±s)		7,3±4,6		7,6±5,3	

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с РС. Данные представлены в виде M±s, где M-среднее значение, s-стандартное отклонение, а также в абсолютных и относительных величинах (%).

Срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. На первом визите (0 месяц) у пациентов было подписано ИДС, собран анамнез, исследовался неврологический статус с оценкой функциональных систем по шкале J.F. Kurtzke, а также определялась тяжесть состояния пациентов с РС по расширенной шкале инвалидизации EDSS. Радиологическая активность выявлялась в рамках рутинного клинического наблюдения больных с РС с помощью МРТ ГМ и шейно-грудного отделов с КУ на аппарате мощностью не менее 1,5 Тл с использованием режимов T1, T2 и FLAIR в трех стандартных проекциях (сагитальная, аксиальная и фронтальная) с толщиной срезов от 3-5 мм. Оценивались качество жизни по опроснику SF-36 (Short Form Health Survey) и хроническая утомляемость по шкале MFIS (Modified Fatigue Impact Scale). С целью выявления факторов, которые потенциально могли бы повлиять на приверженность пациента в отношении приема дополнительной терапии проводилось нейропсихологическое тестирование с оценкой уровня депрессии по шкале Бэка и оценкой когнитивных функций на основе MoCA-теста (The Montreal Cognitive Assessment). Также во время данного визита проводился забор крови с последующим выделением плазмы с целью дальнейшей оценки иммунологических показателей (ИЛ-6, ИНФ- γ).

Второй визит (на 6-м месяце) в рамках клинического исследования включал в себя оценку всех показателей, исследуемых на первом визите, а также оценку общего и биохимических показателей крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин), которые выполнялись пациентом рутинно в рамках соблюдения плана управления рисками (ПУР) на терапии ПИТРС. Во время данного визита повторно проводился забор крови с целью оценки уровня цитокинов ИЛ-6 и ИНФ- γ в плазме крови.

Дальнейшее клиническое наблюдение за пациентами продолжалось до 12 месяца с оценкой клинической картины заболевания (обострения, уровень EDSS). В период наблюдения также фиксировались обострения, при необходимости проводилась глюкокортикостероидная (ГКС), назначалась симптоматическая терапия. Подробная схема исследования представлена на Рисунке 4.

Также в настоящей работе отдельно проводилась оценка влияния куркумина и уролитина А на индуцированную цитокиновую продукцию (ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- γ) МНПК и макрофагами у пациентов с РС и здоровых доноров-in vitro исследование. Для этого забирались образцы крови у здоровых доноров и пациентов с РС с неоптимальным/субоптимальным ответом на терапию ИНФ- β .

2.2 Методика оценки уровней ИЛ-6 и ИФН-γ у пациентов с РС и здоровых доноров

Уровни ИФН-γ и ИЛ-6 в плазме крови определялись методом ИФА.

У пациентов с РС, получавших обогащение диеты куркумином, и у пациентов с РС без изменения диеты проводился забор венозной крови с последующим выделением плазмы крови на момент включения в настоящее клиническое исследование, а также повторно через 6 месяцев наблюдения.

Также образцы крови (плазма) были взяты у здоровых доноров. Образцы плазмы замораживались при температуре -80 С до проведения анализа.

ИФА проводился с помощью наборов Thermo Fisher Scientific, а также Elabscience (наборы для высокочувствительного определения ИЛ-6 с порогом обнаружения в 0,7 пг/мл) согласно инструкции производителя.

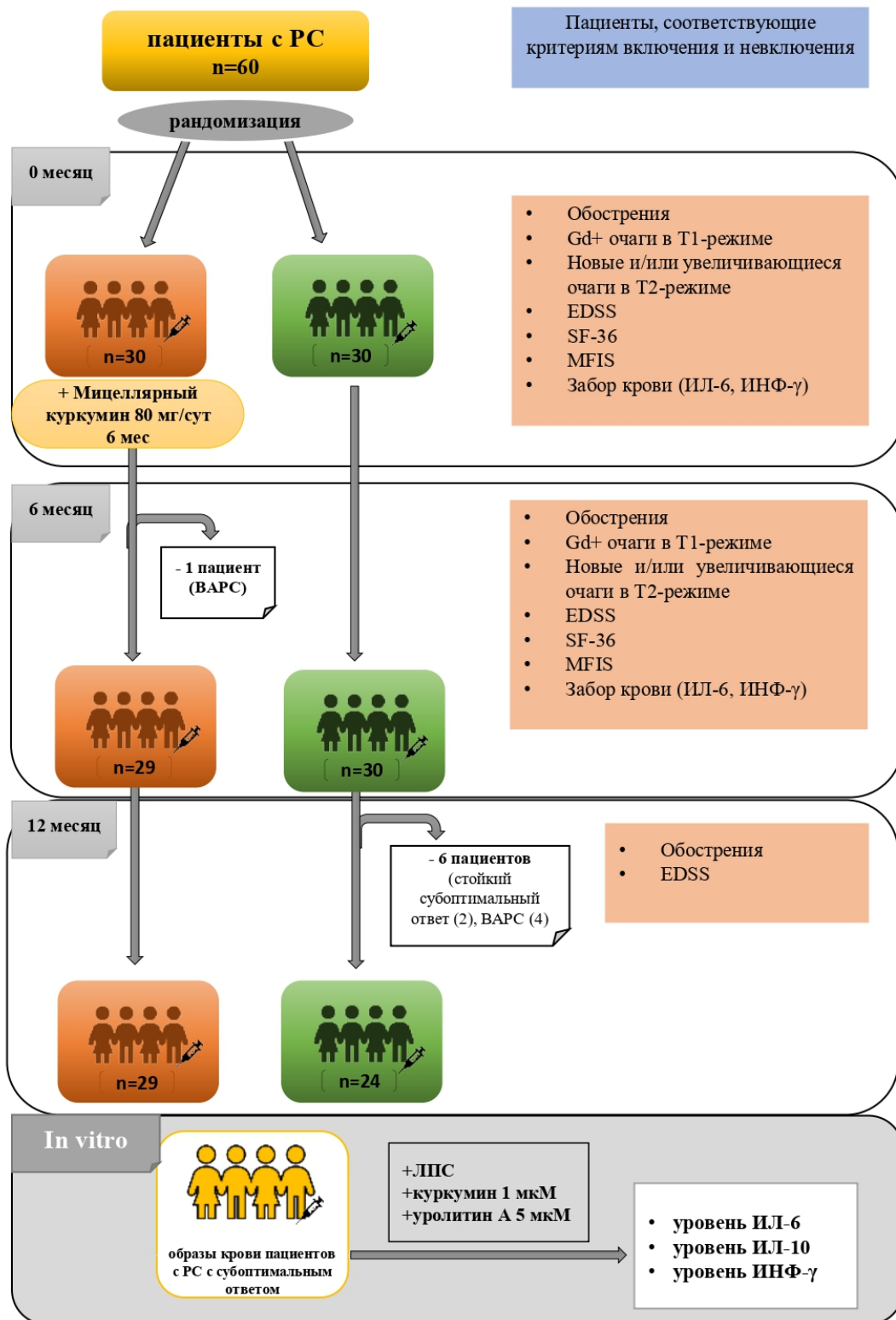


Рисунок 4. Схема исследования. ЛПС-липолисахарид, ВАРС-высокоактивный рассеянный склероз, РС-рассеянный склероз.

2.3 Методика оценки влияния куркумина и уrolитина А на индуцированную цитокиновую продукцию МНПК (ИЛ-6, ИФН- γ и ИЛ-10) *in vitro*

В настоящей работе исследовалось влияние уrolитина А и куркумина на индуцированную продукцию ИЛ-6, ИЛ-10 и ИФН- γ МНПК пациентов с РС и здоровых доноров.

Проводился забор цельной венозной крови у здоровых доноров и пациентов с РРС с неоптимальным/субоптимальным ответом, которые получали терапию ИНФ- β и не получали дополнительную терапию куркумином. В последующем МНПК выделялись с помощью фиколевого градиента.

МНПК вносились в лунки 96-луночного планшета. Для культивирования использовалась среда RPMI1640 с содержанием эмбриональной телячьей сыворотки 10%, а также добавлением пенициллина/стрептомицина.

Уrolитин А (Tocris Biosciences, Великобритания) и куркумин (Enzo Biochem, США) растворялись в диметилсульфоксиде (ДМСО) (Панэко, Россия). К клеткам вносились изучаемые вещества – куркумин в концентрации 1 мкМ и уrolитин А в концентрации 5 мкМ (конечный объем в лунке – 200 мкл; концентрация ДМСО в лунках не превышала 0,05 %). Инкубация с исследуемыми веществами составляла 1 час.

Индукция продукции ИЛ-6, ИЛ-10 проводилась с помощью внесения в культуру МНПК липополисахарида (ЛПС) – через 1 час после внесения исследуемых веществ. Индукция продукции ИФН- γ проводилась с помощью внесения в культуру МНПК фитогемагглютинина (ФГА) – через 1 час после внесения исследуемых веществ.

Через 24 часа культивирования в CO₂-инкубаторе при 5% CO₂ отбирались супернатанты. Супернатанты замораживались при -80 С до проведения ИФА. Анализ проводился с помощью наборов ИФА-Бест (Россия) согласно инструкции производителя.

2.4 Методика оценки влияния куркумина и уrolитина А на функциональные характеристики макрофагов *in vitro*

В настоящей работе исследовалось влияние уrolитина А и куркумина на функциональную активность макрофагов в форме индуцированной продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 макрофагами пациентов с РС и здоровых доноров. Для этого проводился забор цельной венозной крови у здоровых доноров и пациентов с РРС с неоптимальным/субоптимальным ответом, которые получали терапию ИНФ- β и при этом не получали дополнительную терапию куркумином.

МНПК выделялись из крови с помощью фиколевого градиента. Далее из МНПК культивировались макрофаги с помощью использования среды для залипания. Выделение макрофагов из МНПК с использованием среды для залипания (adherence) является стандартной методикой в лабораторных исследованиях иммунной системы. Этот метод позволяет изолировать моноциты, так как они имеют способность прилипать к пластическим или стеклянным поверхностям, в то время как другие кровяные клетки, такие как лимфоциты и нейтрофилы, не прилипают к ним.

МНПК вносились в чашки Петри на 1 – 2 часа, после чего не отлипшие клетки удалялись, а прилипшие моноциты культивировались в присутствии ГМ-КСФ в течение 6 суток с образованием макрофагов.

Макрофаги вносились в лунки 96-луночного планшета. Для культивирования использовалась среда RPMI-1640 с содержанием эмбриональной телячьей сыворотки 10%, а также добавлением пеницилина/стрептомицина.

Уролитин А (Tocris Biosciences, Великобритания) и куркумин (Enzo Biochem, США) растворялись в диметилсульфоксиде (ДМСО) (Панэко, Россия). К клеткам вносились изучаемые вещества – куркумин в концентрации 1 мкМ и уролитин А в концентрации 5 мкМ (конечный объем в лунке – 200 мкл; концентрация ДМСО в лунках не превышала 0,05 %). Инкубация с исследуемыми веществами составляла 1 час, после чего продукция цитокинов стимулировалась липополисахаридом (ЛПС).

Через 24 часа культивирования в CO₂-инкубаторе при 5% CO₂ отбирались супернатанты. Супернатанты замораживались при -80 °C до проведения ИФА. Анализ проводился с помощью наборов ИФА-Бест (Россия) согласно инструкции производителя.

2.5 Статистическая обработка

Все данные (анамнестические сведения, результаты клинического обследования и лабораторные данные) были суммированы автором исследования в электронную таблицу. Для статистической обработки полученных данных использовалось программное обеспечение GraphPrism версия 8.0 и Jamovi версия 2.0.1. Применяли методы описательной и сравнительной статистики.

Для определения нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальный тип распределения признака были описаны с помощью средних арифметических величин (М)

и среднеквадратичных отклонений (s). В случае распределения признака отличного от нормального количественные величины описывались как медиана (Me) и верхний и нижний квартили ($Q1-Q3$). Качественные величины описывались в абсолютных и относительных (%) величинах.

В случае нормального распределения признака у количественных параметров с целью выявления статистических различий использовался Т-критерий Стьюдента (t -test) для связанных, а также для несвязанных групп. При распределении признака, отличного от нормального, рассчитанного для связанных групп (до и после обогащения диеты куркумином) использовался тест Вилкоксона, для несвязанных групп (между опытной группой и группой сравнения)-непараметрический критерий U-тест (критерий Манна-Уитни).

Для сравнения категориальных (качественных) показателей составлялись четырехпольные таблицы сопряженности с последующим вычислением критерия χ^2 . Для оценки отношения шансов (ОШ) наступления события (наступление клинического обострения) выполнялось построение кривой Каплана-Майера. С целью оценки корреляционных взаимосвязей между качественными признаками или количественными (в случае распределения отличного от нормального) проводился анализ с оценкой коэффициента Спирмана.

Для всех тестов был выбран двусторонний p -уровень значимости, различия групп считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее клиническое исследование было включено 60 респондентов. К 6-му месяцу наблюдения (период 0 – 6 месяцев) число пациентов с РРС составило в группе ИНФ-КУР 29 человек (1 пациент выбыл досрочно из исследования в первый 6-месячный период в связи с развитием высокоактивного течения заболевания и необходимости смены терапии), в то время как в группе сравнения – 30 человек.

В следующие 6 месяцев (период 6 – 12 месяцев) пациенты продолжили динамическое наблюдение с последующей клинической оценкой вплоть до 12-го месяца. При этом за данный период из группы сравнения выбыло 6 пациентов по причине смены терапии на ПИТРС с другим механизмом действия. Основными причинами для этого послужили: развитие стойкого субоптимального ответа на терапию интерферонами (в 2-х случаях из 6) или выявление высокоактивного типа течения РС (в 4-х случаях из 6).

Таким образом, завершили период наблюдения 53 человека: 29 в группе ИНФ -КУР и 24 – в группе сравнения.

3.1 Влияние куркумина на клиническую активность заболевания у пациентов с РС

На момент начала исследования группы были сопоставимы по клинической активности – доля пациентов с клиническим обострением за предшествующие 6 месяцев в группах ИНФ-КУР и группе сравнения составила 43%, а среднегодовая частота обострений (СЧО) за последние 12 месяцев наблюдения составила $0,41 \pm 0,5$ и $0,43 \pm 0,5$ соответственно.

Через 6 месяцев приема куркумина с повышенной биодоступностью доля пациентов с обострениями в группе ИНФ-КУР уменьшилась до 10% ($p=0,007$) (Рисунок 4). Обострения возникли у 3-х пациентов: в 2-х случаях экзацербации носили легкую степень тяжести (в виде непродолжительных чувствительных нарушений, не потребовавших приема ГКС-терапии), однако у одного респондента возникло обострение средней степени тяжести (стойкие чувствительные нарушения) с подтверждением активности по данным МРТ, в результате чего проводилась ГКС-терапия, и пациент выбыл из исследования в связи с переводом на высокоэффективную терапию до момента завершения 6-месячного периода наблюдения.

В группе сравнения доля пациентов с обострениями через 6 месяцев наблюдения также уменьшилась (до 33%), однако статистически значимой разницы не было выявлено

($p=0,6$) (Рисунок 5). В 10 случаях возникали обострения легкой и средней степени тяжести, в связи с чем пациентам проводилась ГКС-терапия. Всем пациентам, перенесшим обострения средней степени тяжести, была запланирована смена терапии на препарат ПИТРС с другим механизмом действия после выполнения дообследования в рамках ПУР, однако часть пациентов отказалась от смены препарата в виду высокой приверженности терапии, несмотря на ее неэффективность, поэтому они продолжили наблюдение в настоящем клиническом исследовании. При сравнении показателей доли пациентов с обострениями через 6 месяцев между двумя группами также выявлена статистически значимая разница ($p=0,02$) (Рисунок 4).

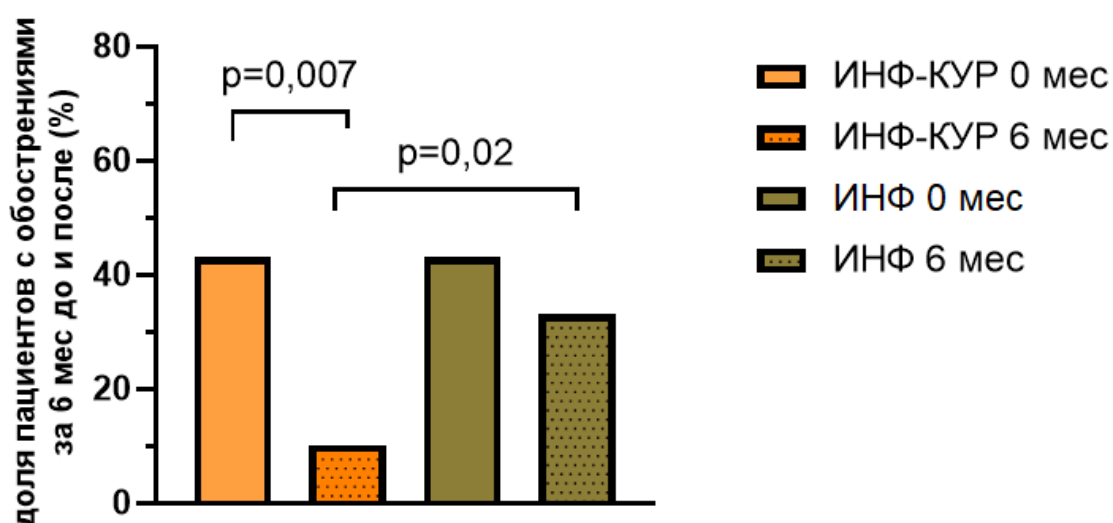


Рисунок 5. Изменение доли пациентов с обострениями за 6 месяцев наблюдения.

ИНФ-КУР 0 мес и ИНФ-КУР 6 мес – группа пациентов, принимающих ИНФ-β с добавочной терапией куркумином до момента включения в исследование и после 6 месяцев наблюдения соответственно.

ИНФ 0 мес и ИНФ 6 мес - группа пациентов, принимающих ИНФ-β, без добавочной терапии куркумином до момента включения в исследование и после 6 месяцев наблюдения соответственно.

После завершения первого 6-месячного периода, пациенты в обеих группах продолжили наблюдение до 12 месяца: 29 – в группе ИНФ-КУР и 24 пациента в группе сравнения. В последней группе 6 пациентов были переведены на терапию ПИТРС с другим механизмом действия, в связи с чем в дальнейшем их показатели не учитывались в конечной оценке. Так, к 12-му месяцу наблюдения в группе ИНФ-КУР ($n=29$) доля пациентов с обострениями составила 10%, а показатель СЧО статистически значимо снизился до $0,17 \pm 0,4$ ($p=0,05$) (Рисунок 6). В группе сравнения ($n=24$) доля

пациентов с обострениями составила 13%, без достоверного отличия между группами, а показатель СЧО существенно не изменился ($0,43 \pm 0,5$ против $0,46 \pm 0,7$) (Рисунок 6) (Таблица 8).

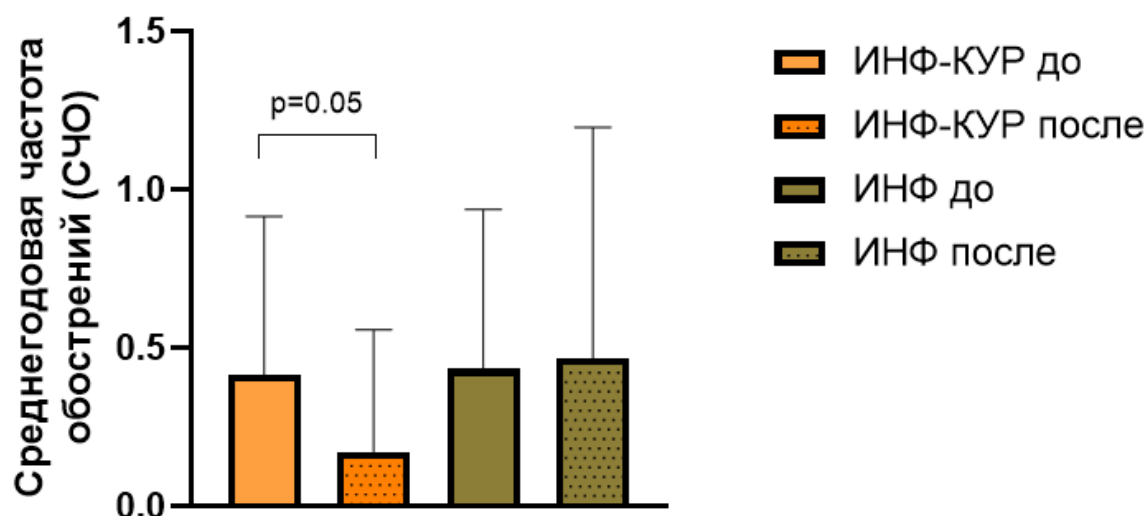


Рисунок 6. Среднегодовая частота обострений у пациентов с РС.

ИНФ-КУР до и ИНФ-КУР после-СЧО в группе пациентов с РС, получавших дополнительную терапию куркумином в форме с повышенной биодоступностью за последние 12 месяцев до момента включения в исследование и через 12 месяцев после соответственно.

ИНФ до и ИНФ после-СЧО в группе сравнения за последние 12 месяцев до момента включения в исследование и через 12 месяцев после соответственно.

Также оценивалась вероятность наступления ухудшения состояния на протяжении первых 6 месяцев наблюдения. Для этого была построена кривая выживаемости Каплана-Майера. Так, отношение рисков (95% ДИ) наступления обострения в группе ИНФ-КУР по сравнению с группой сравнения за первый 6-месячный период наблюдения составила 0,2 (0,09; 0,89), $p=0,03$ (Рисунок 7). При дальнейшем наблюдении к 12 месяцу отношение рисков также имело тенденцию к снижению в группе ИНФ-КУР и составило 0,4 (0,2; 1,3; 95% ДИ), $p=0,1$ (при этом данные 2-х пациентов из группы сравнения (ИНФ) не учитывались в расчете, т.к. были переведены до завершения 12 месячного периода на другую терапию в связи с развитием стойкого субоптимального ответа) (Рисунок 8).

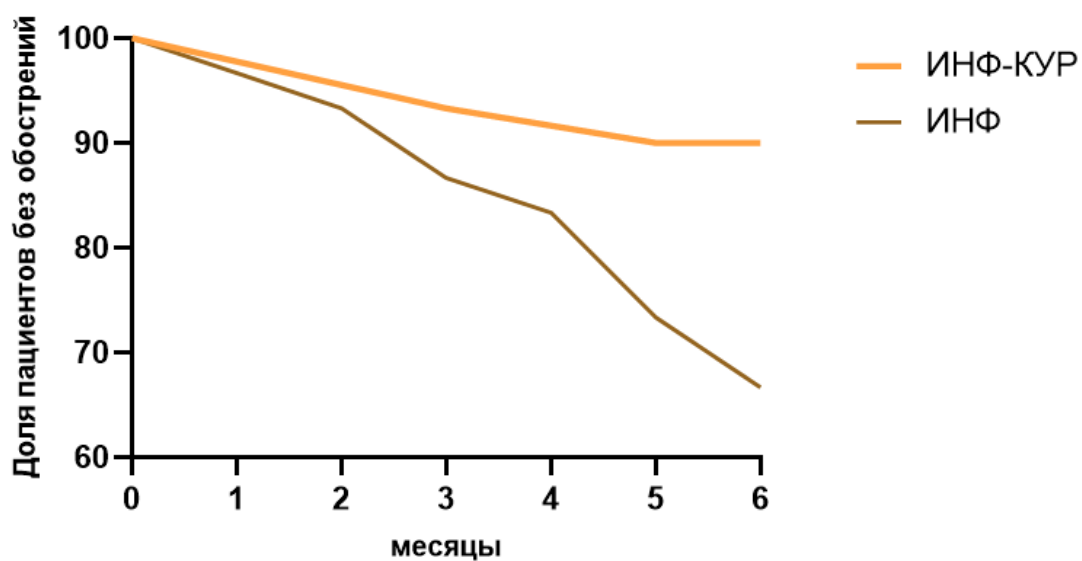


Рисунок 7. Риск наступления обострения через 6 месяцев наблюдения.

ИНФ-КУР - группа пациентов, принимающих ИНФ-β с добавочной терапией куркумином.

ИНФ - группа пациентов, принимающих ИНФ-β, без добавочной терапии куркумином.

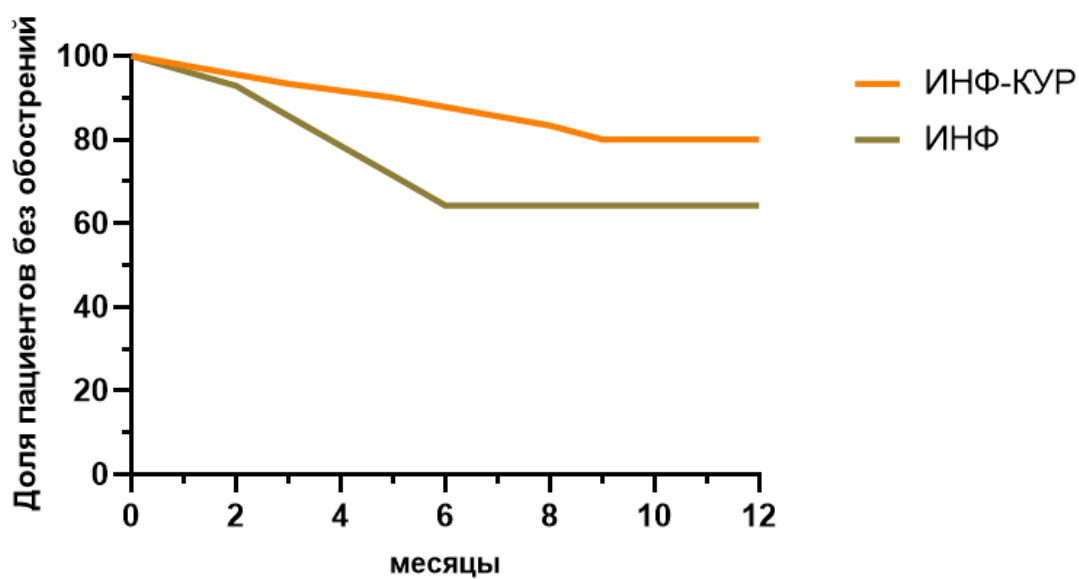


Рисунок 8. Риск наступления обострения через 12 месяцев наблюдения.

ИНФ-КУР - группа пациентов, принимающих ИНФ-β с добавочной терапией куркумином (n=30).

ИНФ - группа пациентов, принимающих ИНФ-β, без добавочной терапии куркумином (n=28).

3.2 Влияние куркумина на рентгенологическую активность заболевания

Помимо влияния куркумина на клиническую активность, также оценивался эффект данного полифенольного соединения на рентгенологическую активность по данным МРТ. На момент начала исследования доля пациентов с Gd⁺ очагами в T1-режиме в группе ИНФ-КУР и группе сравнения была сопоставима – 23%. Через 6 месяцев данный показатель уменьшился до 14% (n=29) (p=0,3) в группе ИНФ-КУР, в группе сравнения – не изменился.

Оценка среднего количества контраст-позитивных очагов в режиме T1-ВИ по данным МРТ выявила уменьшение данного показателя в группе ИНФ-КУР через 6 месяцев наблюдения (с $0,4 \pm 0,9$ до $0,2 \pm 0,7$), но без статистической значимости (p=0,7). В группе сравнения данный показатель не изменился ($0,2 \pm 0,4$ против $0,2 \pm 0,5$).

Также оценивалась рентгенологическая активность заболевания на основании выявления новых и/или увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в T2-режиме по данным МРТ (в долях пациентов). Данный показатель через 6 месяцев имел статистически значимое снижение в группе ИНФ-КУР (с 67% до 24% (n=29) (p=0,003). В группе сравнения наблюдалось незначимое снижение доли пациентов с новыми/увеличивающимися очагами в режиме T2-ВИ по данным МРТ (с 63% до 40% (p=0,1). При сравнении данного показателя на 6 месяце между двумя группами также отмечалась значимая разница (p=0,05) (Рисунок 9) (Таблица 8).

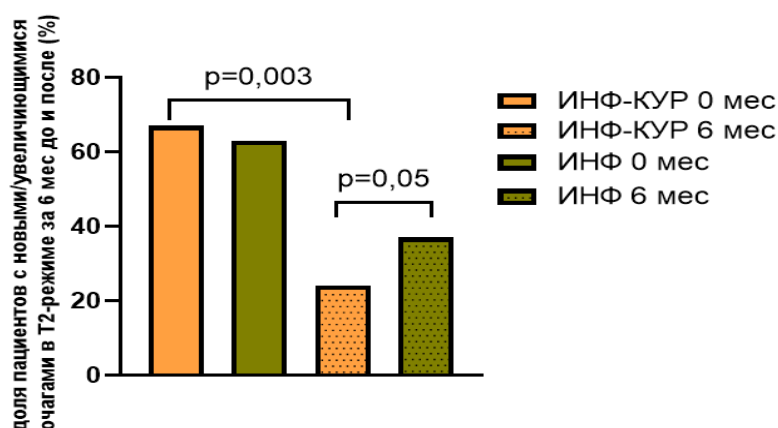


Рисунок 9. Изменение доли пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами в T2-режиме за 6 месяцев наблюдения.

ИНФ-КУР 0 мес. и ИНФ-КУР 6 мес. – группа пациентов, принимающих ИНФ-β с добавочной терапией куркумином до момента включения в исследование и после 6 месяцев наблюдения соответственно.

ИНФ 0 мес. и ИНФ 6 мес. – группа пациентов, принимающих ИНФ-β, без добавочной терапии куркумином до момента включения в исследование и после 6 месяцев наблюдения соответственно.

3.3 Влияние куркумина на уровень инвалидизации по шкале EDSS

Уровень инвалидизации по шкале EDSS до начала терапии куркумином в группе ИНФ-КУР находился в интервале от 1,0 до 4,5, средний балл составил $2,0 \pm 0,8$, в группе сравнения – от 1,0 до 4,0 баллов, средний балл $1,8 \pm 0,7$, что отражает сопоставимость обеих групп по изучаемому показателю.

Спустя 6 месяцев показатели уровня инвалидизации по шкале EDSS в группах значительно не изменились. В группе ИНФ-КУР ($n=29$) данный показатель уменьшился до $1,9 \pm 0,8$ ($p=0,2$), в то время как в группе сравнения ($n=30$) показатель повысился до $2,0 \pm 0,9$ ($p=0,03$). К 12 месяцу наблюдения показатель уровня инвалидизации в группе ИНФ-КУР ($n=29$) существенно не изменился ($1,9 \pm 1,0$; $p=0,2$). В группе сравнения к 12 месяцу ($n=24$) отмечается достоверное увеличение балла EDSS до $2,1 \pm 0,9$ ($p=0,03$) (Рисунок 10) (Таблица 8).

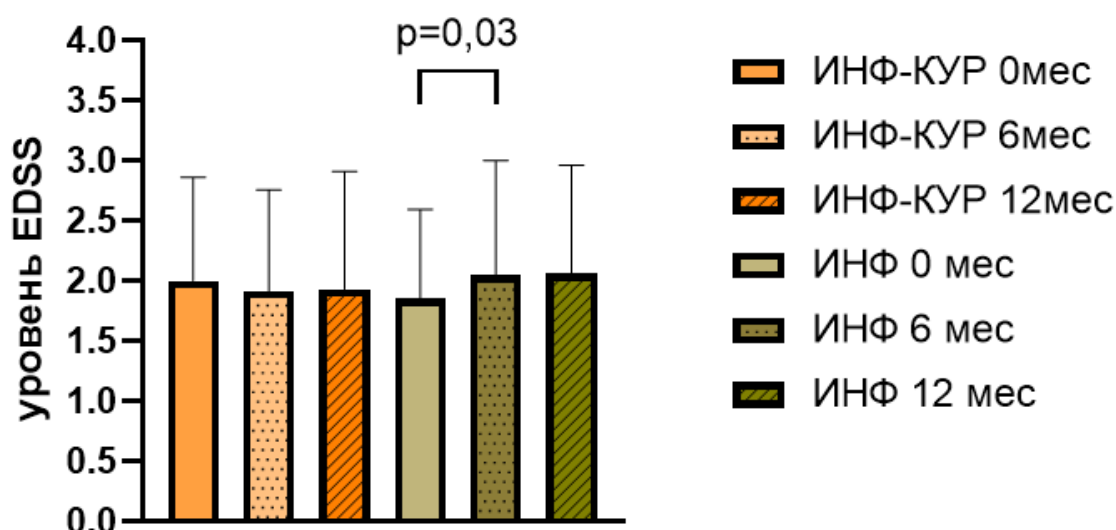


Рисунок 10. Уровень EDSS у пациентов с РС.

ИНФ-КУР 0 мес., ИНФ-КУР 6 мес. ($n=29$) и ИНФ-КУР 12 мес. ($n=29$) – группа пациентов, принимающих ИНФ-β с добавочной терапией куркумином до момента включения в исследование, а также после 6 и 12 месяцев наблюдения соответственно.

ИНФ 0 мес., ИНФ 6 мес. ($n=30$), ИНФ 12 мес. ($n=24$) – группа пациентов, принимающих ИНФ-β, без добавочной терапии куркумином до момента включения в исследование, а также после 6 и 12 месяцев наблюдения соответственно.

В ходе исследования у пациентов оценивалось подтвержденное прогрессирование инвалидизации (ППИ). Фактом наступления ППИ считалось стойкое нарастание неврологических нарушений по шкале EDSS (не связанное с перенесенным ранее обострением) по сравнению с исходным уровнем как минимум на 1 балл

при изначальном уровне инвалидизации от 1 до 5,5 баллов и на 1,5 балла при уровне инвалидизации от 0 до 1 балла. По истечению периода наблюдения в группе ИНФ-КУР ($n=29$) в 2 случаях (7%, $p=0,2$) было выявлено ППИ, в то время как в группе сравнения ($n=24$) – в 1 случае (4%, $p=0,4$). Существенных различий в изучаемых группах обнаружено не было ($p=0,9$) (Таблица 8).

3.4 Влияние куркумина на утомляемость и качество жизни у пациентов с РС

Для оценки уровня хронической утомляемости использовалась шкала MFIS, среднее значение до начала терапии в группе ИНФ-КУР $17,7 \pm 10,1$, в контрольной группе $16,0 \pm 11,6$. Через 6 месяцев в группе ИНФ-КУР ($n=29$) достоверно снизились средние значения показателя хронической утомляемости до $13,1 \pm 10,1$ ($p=0,002$). В группе сравнения показатель хронической утомляемости существенно не изменился ($16,3 \pm 10,8$, $p=0,7$) (Рисунок 11) (Таблица 8).

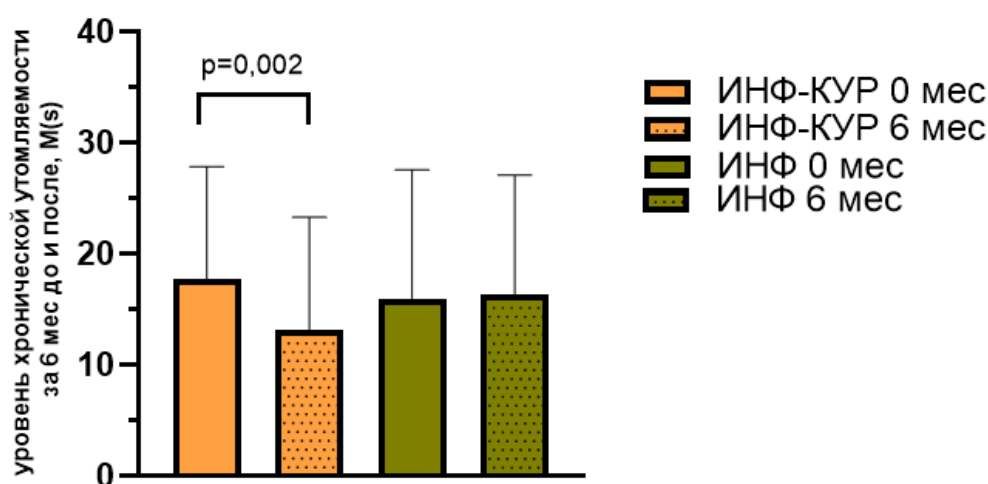


Рисунок 11. Изменение хронической утомляемости по шкале MFIS через 6 месяцев наблюдения у пациентов с РС.

ИНФ-КУР 0 мес. и ИНФ-КУР 6 мес. – группа пациентов, принимающих ИНФ-β с добавочной терапией куркумином до момента включения в исследование и после 6 месяцев наблюдения соответственно. ИНФ 0 мес. и ИНФ 6 мес. – группа пациентов, принимающих ИНФ-β, без добавочной терапии куркумином до момента включения в исследование и после 6 месяцев наблюдения соответственно.

Кроме того, проводилась оценка качества жизни пациентов по шкале SF-36, включающей в себя оценку физического и психологического компонентов здоровья. В группе ИНФ-КУР средний показатель физического компонента здоровья составила $49,1 \pm 7,6$, через 6 месяцев данный показатель достоверно увеличился до $51,7 \pm 7,7$ ($n=29$) ($p=0,008$). Показатель психологического компонента здоровья в данной группе до старта терапии и после 6 месяцев составил $44,9 \pm 14,7$ и $47,5 \pm 14,4$ соответственно ($p=0,03$).

В группе, не получающих добавочную терапию куркумином также оценивались данные показатели для физического (средний показатель составил $49,2 \pm 7,6$ и $48,0 \pm 8,9$ через 6 месяцев наблюдения ($p=0,2$) и психологического компонентов здоровья ($45,4 \pm 10,2$ и $45,3 \pm 11,6$ через 6 месяцев ($p=0,8$) — достоверных различий выявлено не было (Рисунок 12) (Таблица 8).

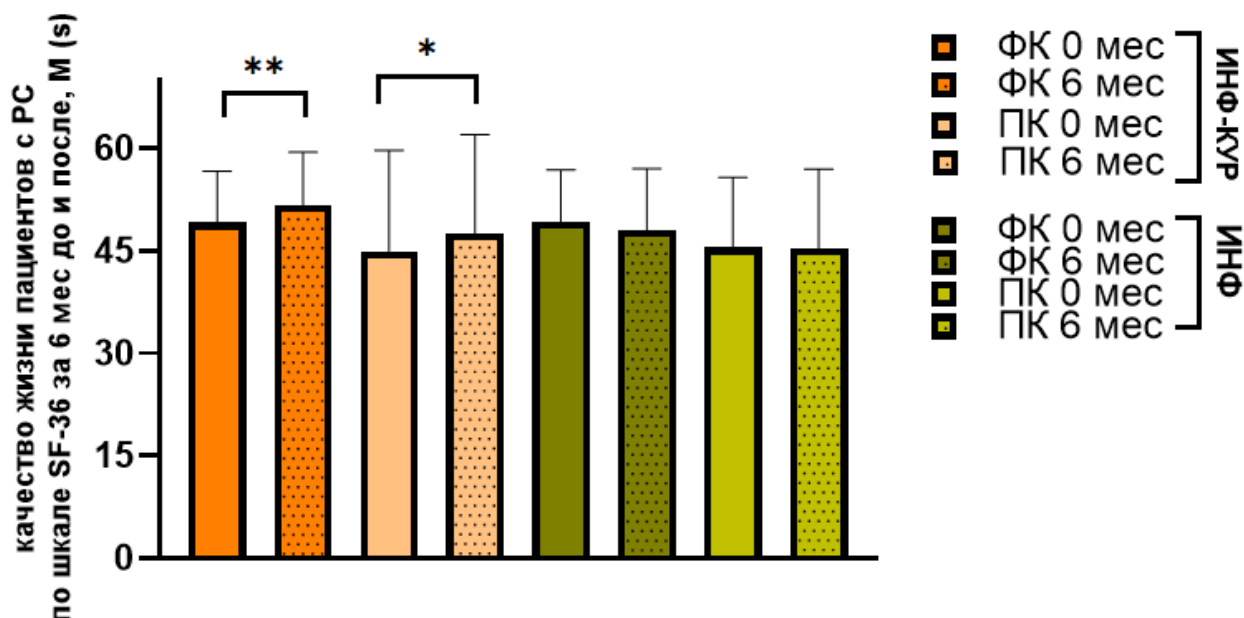


Рисунок 12. Изменение качества жизни по шкале SF-36 у пациентов с РС через 6 месяцев наблюдения.

ИНФ-КУР – группа пациентов, принимающих ИНФ-β с добавочной терапией куркумином.

ИНФ – группа пациентов, принимающих ИНФ-β, без добавочной терапии куркумином.

ФК 0 мес и ФК 6 мес. – физический компонент качества жизни по шкале SF-36 у пациентов с РС на момент включения в исследование и после 6 месяца.

ПК 0 мес. и ПК 6 мес. – психологический компонент качества жизни по шкале SF-36 у пациентов с РС на момент включения в исследование и после 6 месяца.

Также проводилась оценка качества жизни пациентов с РС среди тех, кто получал и не получал добавочную терапию куркумином (до и после начала лечения) в зависимости от клинико-демографических показателей-пола, возраста, длительности заболевания, и выраженности инвалидизации по шкале EDSS.

Среди женщин с РС, принимавших терапию куркумином, выявлено достоверное улучшение средних показателей по шкалам социального функционирования ($p=0,01$), ролевого эмоционального функционирования ($p=0,01$) и психологического благополучия ($p=0,01$). Среди мужчин этой же группы достоверное улучшение показателей наблюдалось в таких шкалах как социальное функционирование ($p=0,01$) и физическое благополучие ($p=0,03$). Среди женщин и мужчин, которые не получали

добавочную терапию куркумином, через 6 месяцев наблюдения ни по одному из показателей не выявлено достоверно значимых улучшений.

Показатель	Пациенты с РС, пол							
	Женщины				Мужчины			
	Обогащение диеты куркумином (n=22)		Без обогащения диеты (n=14)		Обогащение диеты куркумином (n=8)		Без обогащения диеты (n=16)	
	до	после (n=21)	до	после	до	после	до	после
Физическое функционирование	85,2	86,7	79,6	110,9	81,2	81,9	86,6	84,4
Роль физическое функционирование	71,6	96,4	75,7	73,6	71,9	75	70,3	68,4
Интенсивность боли	74,5	80,1	73,1	71,6	69,2	79,9	80,7	82,4
Общее состояние здоровья	58,9	62,2	54,9	86,7	48,7	54,6	61,7	60,7
Жизненная активность	60,7	65,2 [#]	55	55,7	42,5	45,6	62	62,3
Социальное функционирование	78,4	85,3 [*]	70,9	73	54,6	71,9 [*]	83,4	81,3
Роль эмоциональное функционирование	68,2	77,8 [*]	59,5	62,6	58,3	62,5	79,6	73,1
Психическое здоровье	67,9	70,4 [#]	56,3	58,9	50,5	51,4	73,5	73,5
Физическое благополучие	49,2	51,6	49,4	47,9	48,9	52,1 [*]	49	48,2
Психологическое благополучие	48,3	50,8 ^{*#}	40,8	42,4	35,8	39	49,5	47,9

Таблица 2. Качество жизни мужчин и женщин с РС в группах, принимавших и не принимавших добавочную терапию куркумином до и после 6-месячного периода наблюдения

^{*},[#] достоверное отличие показателей (t-test при сравнении в группах до и после; тест Манна-Уитни)

Также выявлены достоверно лучшие результаты в группе женщин, получавших куркумин на протяжении 6 месяцев в сравнении с мужчинами из этой же группы по таким шкалам как – жизненная активность ($p=0,05$), психическое здоровье ($p=0,02$) и психическое благополучие ($p=0,03$). Стоит отметить, что при аналогичном сравнении мужчин и женщин, не получавших добавочную терапию, достоверных различий не было выявлено (таблица 2).

Также проводилась оценка влияния добавочной терапии на качество жизни у пациентов с РС в разных возрастных группах. Так, в двух возрастных группах (от 18 – 29 лет

и от 40 – 50 лет) у пациентов с РС, принимавших куркумин, не было выявлено значимых изменений. У пациентов, получавших добавочную терапию в возрастной группе от 30 – 39 лет, выявлено значимое улучшение показателей через 6 месяцев по шкалам: социальное функционирование ($p=0,003$), физическое ($p=0,03$) и психологическое благополучие ($p=0,006$). В группе сравнения во всех возрастных группах статистически значимых улучшений показателей не было выявлено (таблица 3).

Показатель	Пациенты с РС, возраст (лет)											
	18 – 29				30 – 39				40 – 50			
	ИНФ-КУР (n=11)		группа сравнения (n=8)		ИНФ-КУР (n=14)		группа сравнения (n=11)		ИНФ-КУР (n=5)		группа сравнения (n=11)	
	до	после (n=10)	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Физическое функционирование	92,7	94	83,1	133,1	78,6	80	87,3	85,7	81	83	79,5	81,4
Ролевое физическое функционирование	79,5	85	62,5	61,9	67,9	69,6	89,5	86,2	65	160	63,6	61,4
Интенсивность боли	82,1	86,4	81,5	81,4	64,5	79,3	73,1	77,4	77,4	81,8	78,2	74,4
Общее состояние здоровья	65,2	68,7	56,7	118,5	50,4	57,4	59,9	57,7	52,6	50,6	58,4	54,8
Жизненная активность	60	65,5	58,7	56,9	50,4	53,2	59,7	62,3	62	67	57,7	57,9
Социальное функционирование	77,3	81,5	76,3	71,6	63,4	75,9*	76,1	78,2	84,9	97,5	80	80,9

Роль эмоциональное функционирование	75,8	76,7	58,3	52,2	50	64,3	81,8	79,7	86,7	93,3	67,4	68,4
Психическое здоровье	69,7	69,8	66,5	62,5	56,3	59,3	64,7	66,2	68,8	70,4	64,5	70,2
Физическое благополучие	52,8	56	49	48	47,4	50,5*	50,5	49,4	45,8	46,6	48	46,7
Психологическое благополучие	46,1	46,8	45,3	41,6	42,1	46,1*	46,1	46,9	50,3	53,2	45	46,4

Таблица 3. Качество жизни у пациентов с РС в зависимости от возраста.

* достоверное отличие показателей (с использованием t-test).

Кроме того, оценивалось влияние куркумина на показатели качества жизни у пациентов с РС в зависимости от длительности заболевания.

В группе ИНФ-КУР через 6 месяцев добавочной терапии куркумином отмечается достоверное улучшение показателей в группе с длительностью заболевания от 0 – 5 лет – по шкалам физическое функционирование ($p=0,04$), жизненная активность ($p=0,009$), физическое благополучие ($p=0,04$); в группе с длительностью заболевания от 6-11 лет – по шкале социальное функционирование ($p=0,03$); с длительностью заболевания более 12 лет – социальное функционирование ($p=0,01$) и психологическое благополучие ($p=0,01$). В группе сравнения длительность течения заболевания не оказывала влияния на качество жизни пациентов с РС через 6 месяцев наблюдения (таблица 4).

Показатель	Пациенты с РС, длительность заболевания (лет)											
	0 – 5				6 – 11				>12			
	ИНФ-КУР (n=16)		группа сравнения (n=11)		ИНФ-КУР (n=9)		группа сравнения (n=12)		ИНФ-КУР (n=5)		группа сравнения (n=7)	
	до	после (n=15)	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Физическое функционирование	83,1	88,7*	90,4	89,5	87,2	85,6	80,4	113	82	75	77,1	80
Роль физическое функционирование	75	78,3	75,9	73,6	63,9	72,2	75	72,5	75	160	64,3	63,6
Интенсивность боли	71,9	80	87,4	87,8	83,3	92,9	71,6	76,5	58,4	68	70,9	62,4
Общее состояние здоровья	53,2	59	63,5	62,2	62,9	65,7	55,1	94,9	53,6	53,6	56,6	51,9

Жизненная активность	57,2	63*	62,9	63,4	59,4	60	56,7	58,3	45	50	55,7	54,3
Социальное функционирование	77,3	81,7	78,9	78,6	73,6	86*	76,9	75,9	52,4	72,5*	76,8	78,3
Рольное эмоциональное функционирование	66,7	71,1	64,4	75,8	66,7	77,8	66,6	59,2	59,9	73,3	85,7	72
Психическое здоровье	65,9	66,7	70,9	74,2	65,3	68,7	61,3	61	51,2	54,2	64	64,6
Физическое благополучие	48,5	51,5*	52,6	51	50,6	53	48,4	47,1	48,3	50,1	45,3	45
Психологическое благополучие	48	49,7	44,5	47,9	44,2	47,3	45	43,2	36,6	41,6*	47,9	44,9

Таблица 4. Качество жизни у пациентов с РС в зависимости от длительности заболевания

* достоверное отличие показателей (с использованием t-test).

3.5 Профиль безопасности куркумина с повышенной биодоступностью

На протяжении 6 месяцев приема куркумина с повышенной биодоступностью в группе ИНФ-КУР оценивался профиль безопасности данного полифенольного соединения. За время наблюдения 2 пациента (6%) сообщили о наличии гастроинтестинальных явлений (неприятные ощущения в эпигастрии) в первые дни приема куркумина, однако это не способствовало последующей отмене данного соединения. Также, пациентами в рамках плана управления рисками (ПУР) на терапии интерферонами выполнялся контроль общего и биохимических анализов крови, в том числе показателей печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) и общего билирубина. Все показатели за время наблюдения находились в пределах референтных значений.

3.6 Уровень ИЛ-6 и ИФН-γ у пациентов с РС и здоровых доноров

С помощью ИФА получены данные о начальном уровне провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с РС (рисунки 13,14), которые, наряду с клиническими данными, используются для оценки фармакологических эффектов проводимого обогащения диеты куркумином в биодоступной форме через 6 месяцев после начала его приема.

У пациентов с РС (n=57) медианный уровень ИФН-γ в плазме крови составил 3,2 пг/мл (2,3; 5,6) (медиана (25-й; 75-й процентиль)). При этом, по литературным данным, у пациентов сопоставимого возраста, без диагноза РС, средний уровень ИФН-γ составлял

менее 3 пг/мл [145]. В нашей работе медианный уровень ИФН- γ у здоровых доноров ($n=19$) сопоставимого возраста составил 1 пг/мл (1; 2) (медиана (25-й; 75-й процентиль), при проведении сравнения между двумя группами отмечается достоверная разница ($p=0,0001$) (Рисунок 13).

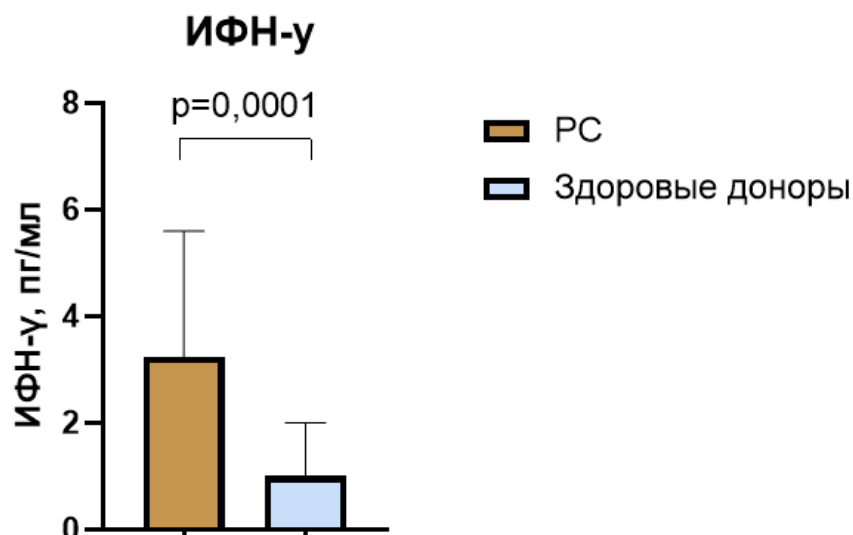


Рисунок 13. Уровень ИФН- γ в плазме крови у пациентов с РС ($n=57$) и здоровых доноров ($n=19$). Разница статистически значима (критерий Манна-Уитни, $p < 0,0001$).

Медианный уровень ИЛ-6 в плазме крови у пациентов с РС ($n=58$) составил 3,1 пг/мл (1,5; 6,3) (медиана (25-й; 75-й процентиль). Медианный уровень ИЛ-6 у здоровых доноров ($n=19$) сопоставимого возраста составил менее 0,85 (0,75; 1,0) пг/мл, при проведении сравнения между двумя группами отмечается достоверная разница ($p=0,0001$) (Рисунок 14).

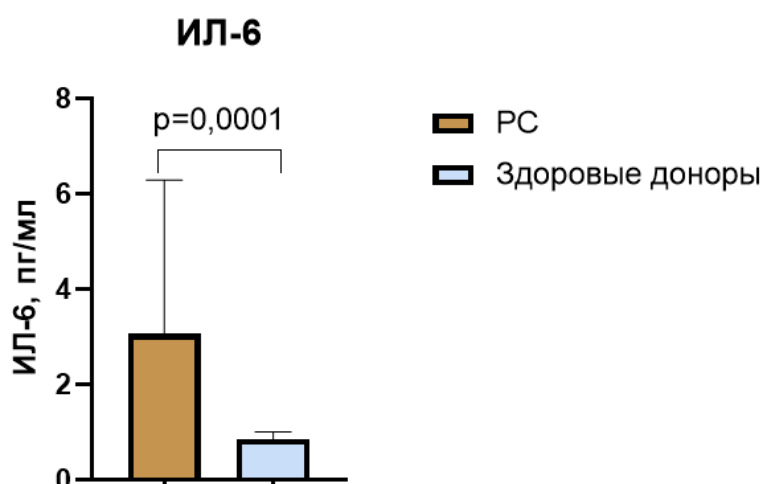


Рисунок 14. Уровень ИЛ-6 в плазме крови у пациентов с РС ($n=58$) и здоровых доноров ($n=19$). Различия между группой РС и группой здоровых доноров статистически значимы (критерий Манна-Уитни, $p < 0,0001$).

В таблице 5 представлены данные оценки корреляционной матрицы. Оценивались ассоциации на 0 месяце с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Выявлена достоверная прямая корреляционная связь умеренной силы между показателями длительности РС и возраста пациентов ($r=0,37$, ($n=58$, $p=0,003$)), уровнем EDSS и возрастом пациентов ($r=0,41$ ($n=58$, $p=0,001$)), уровнем EDSS и длительностью заболевания ($r=0,4$ ($n=58$, $p=0,002$)). Также обнаружена слабая прямая корреляция между обострениями и уровнем EDSS ($r=0,28$, ($n=58$, $p=0,02$)) и показателем СЧО и уровнем EDSS ($r=0,29$, ($n=58$, $p=0,03$)). Между показателями активности по данным MPT и обострениями и показателем СЧО выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы ($r=0,63$, ($n=58$, $p=0,001$) и $r=0,65$ ($n=58$, $p=0,001$), соответственно), а между показателями обострений и СЧО и уровнем ИФН- γ слабой силы ($r=0,26$, ($n=56$, $p=0,05$) и $r=0,2$ ($n=58$, $p=0,04$), соответственно). Также ассоциация слабой силы обнаружена между показателями EDSS и активностью по данным MPT ($r=0,28$ ($n=58$, $p=0,02$)). Стоит отметить, что выявлена слабая корреляционная прямая связь между длительностью заболевания РС и уровнем ИЛ-6 ($r=0,23$, $n=58$), однако достоверной разницы не было выявлено, $p=0,07$).

Показатель	Пол	Возраст	Длительность РС	Обострения	Активность на MPT	EDSS	СЧО	ИЛ-6	ИФН- γ
Пол									
Возраст	нд								
Длительность РС	нд	0,37							
Обострения	нд	нд	нд						
Активность на MPT	нд	нд	нд	0,63					
EDSS	нд	0,41	0,4	0,28	0,28				
СЧО	нд	нд	нд	0,9	0,65	0,28			
ИЛ-6	нд	нд	0,23 ($p=0,07$)	нд	нд	нд	нд		
ИФН- γ	нд	нд	нд	0,26	нд	нд	0,2	нд	

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа клинических и иммунологических показателей пациентов с РС на момент вступления в исследование. Приведены только статистически достоверные показатели по коэффициенту Спирмана ($p \leq 0,05$).

* активность по МРТ – выявление Gd⁺ очагов в T1-режиме и/или новых и/или увеличивающихся очагов в T2-режиме по данным МРТ.

* обострения – наличие обострения у пациента за последние 6 месяцев до момента включения в исследование.

* нд – без достижения достоверного уровня значимости.

Также оценивалось влияние цитокиновой продукции на клинические параметры, полученные у пациентов с РС через 6 месяцев (таблица 6) – обнаружена слабая прямая корреляционная связь между изначальным уровнем ИЛ-6 (на 0 месяце) и появлением новых и/или увеличивающихся очагов в режиме T2 по данным МРТ через 6 месяцев ($r=0,25$, $p=0,06$).

Показатель	ИЛ-6	ИФН- γ
Обострения через 6 месяцев	нд	нд
Gd+очаги в T1-режиме через 6 месяцев	нд	нд
Новые и/или увеличивающиеся очаги в T2-режиме по данным МРТ через 6 месяцев	0,25 $p=0,06$	нд
Балл EDSS через 6 месяцев	нд	нд

Таблица 6. Корреляция между уровнем цитокиновой продукцией до момента начала исследования и клиническими показателями у пациентов с РС в группах ИНФ-КУР и ИНФ через 6 месяцев.

Данные представлены в виде коэффициента корреляции Спирмена.

3.7 Влияние куркумина на продукцию ИЛ-6 и ИФН- γ у пациентов с РС

Кроме того, оценивалось влияние куркумина на цитокиновую продукцию ИЛ-6 и ИФН- γ у пациентов с РС с помощью метода ИФА.

До начала добавочной терапии куркумином в группе ИНФ-КУР уровень цитокина ИФН- γ составил 2,8 (2,3; 4,4) (медиана; 25-й; 75-й перцентиль), а в группе сравнения – 3,6 (2,4; 8,7). Через 6 месяцев после приема добавочной терапии отмечается статистически значимое снижение уровня ИФН- γ до 2,4 (2,0; 3,2, $p=0,02$), в то время как в группе сравнения достоверных изменений не было выявлено (2,9 (2,1; 10,7, $p=0,1$) (Рисунок 15) (Таблица 8).

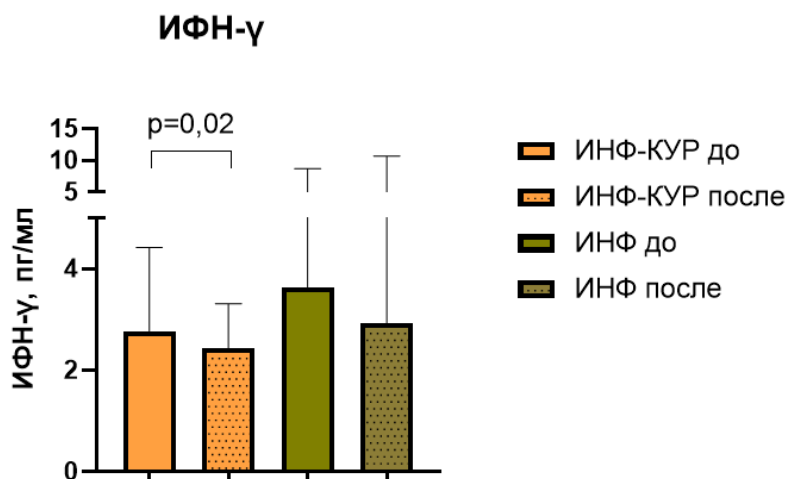


Рисунок 15. Влияние приема куркумина на уровень ИФН-γ в плазме крови пациентов с РС.

«ИНФ-КУР до» – уровень ИФН-γ до приема куркумина (n=28), «ИНФ-КУР после» – уровень ИФН-γ через 6 месяцев приема куркумина (n=28), «ИНФ до» – уровень ИФН-γ в начале наблюдения за группой сравнения (без приема куркумина, n=28), «ИНФ после» – уровень ИФН-γ в конце 6-месячного наблюдения за группой сравнения (без приема куркумина, n=28). Данные представлены в виде медиан и межквартильного размаха.

Также проводилась оценка уровня ИЛ-6 до начала клинического исследования и после 6-месячного периода наблюдения. В группе пациентов, получающих добавочную терапию куркумином (ИНФ-КУР), медианный уровень данного цитокина составил 3,3 (1,4; 5,9) (медиана; 25-й; 75-й процентиль), в то время как в группе сравнения – 3,0 (2,1; 6,3). Через 6 месяцев не выявлено достоверной разницы ни в одной из изучаемых групп. Однако, стоит отметить, что в группе сравнения уровень ИЛ-6 имел тенденцию к увеличению (3,3 (2,3; 5,6), $p=0,5$), в то время как в группе, получающих обогащение диеты куркумином, уровень ИЛ-6 существенно не изменился (3,2 (1,5; 5,4), $p=0,7$) (Рисунок 16) (Таблица 8).

Помимо этого, оценивалась корреляционная связь по коэффициенту Спирмена в группах ИНФ-КУР и ИНФ через 6 месяцев наблюдения между показателями цитокиновой продукции (ИЛ-6 и ИФН-γ) и клиническими показателями, такими как наличие обострений, наличие активности по данным МРТ, а также уровнем балла по шкале EDSS. Обнаружена прямая корреляция слабой силы между уровнем ИФН-γ и обострениями в группе ИНФ-КУР ($p=0,07$), и между новыми и/или увеличивающимися очагами в Т2-режиме по данным МРТ в группе сравнения ($p=0,05$) (Таблица 7).

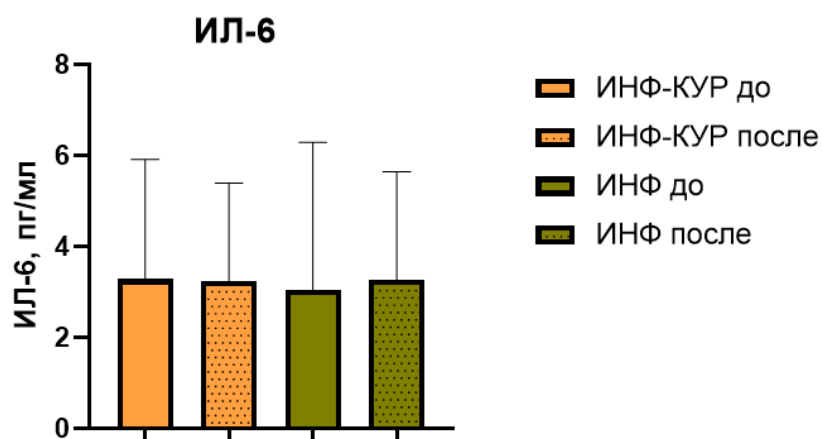


Рисунок 16. Влияние приема куркумина на уровень ИЛ-6 в плазме крови пациентов с РС. «ИНФ-КУР до» – уровень ИЛ-6 до приема куркумина (n=28), «ИНФ-КУР после» – уровень ИЛ-6 через 6 месяцев приема куркумина (n=28), «ИНФ до» и «ИНФ после» – уровень ИЛ-6 в начале наблюдения и после 6 месяцев наблюдения соответственно.

Показатель	группа ИНФ-КУР		группа ИНФ	
	ИЛ-6	ИФН-γ	ИЛ-6	ИФН-γ
Обострения	нд	0,27	нд	нд
Gd+очаги в T1-режиме	нд	нд	нд	нд
Новые и/или увеличивающиеся очаги в T2-режиме по данным МРТ	нд	нд	нд	0,3*
Балл EDSS	нд	нд	нд	нд

Таблица 7. Корреляция между клиническими показателями и цитокиновой продукцией в группах ИНФ-КУР и ИНФ на 6 месяце.

Группы «ИНФ-КУР» и «ИНФ»-пациенты с РС, получавшие дополнительную терапию куркумином или не получавшие соответственно.

Данные представлены в виде коэффициента корреляции Спирмена.

* достоверный уровень значимости ($p \leq 0,05$).

Ниже представлена общая таблица с данными клинических и иммунологических показателей в динамике у пациентов с РС, получавших и не получавших дополнительную терапию куркумином (Таблица 8).

Показатель		Группа ИНФ-КУР			Группа ИНФ		
		0 мес. (n=30)	6 мес. (n=29)	12 мес. (n=29)	0 мес. (n=30)	6 мес. (n=24)	12 мес. (n=24)
Доля пациентов с обострениями, %		43	10	10	43	33	13
Среднегодовая частота обострений (СЧО), М±σ		0,41±0,5	нд	0,17±0,4	0,43±0,5	нд	0,46±0,7
EDSS, М±σ		2,0±0,8	1,9±0,8	1,9±1,0	1,8±0,7	2,0±0,9	2,1±0,9
Доля пациентов с ППИ, %		0	нд	7	0	нд	4
Кол-во Gd ⁺ очагов в режиме T1, М±σ		0,4±0,9	0,2±0,7	нд	0,2±0,4	0,2±0,5	нд
Доля пациентов с Gd ⁺ очагами в T1-режиме, %		23	14	нд	23	23	нд
Доля пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами в T2-режиме, %		67	24	нд	63	40	нд
Уровень хронической утомляемости по данным шкалы MFIS, М±σ		17,7 ±10,1	13,1 ±10,1	нд	16,0 ±11,6	16,3 ±10,8	нд
Качество жизни по шкале SF-36, М±σ	ФК	49,1±7,6	51,7±7,7	нд	49,2±7,6	48,0±8,9	нд
	ПК	44,9±14,7	47,5±14,4	нд	45,4±10,2	45,3±11,6	нд
ИЛ-6, пг/мл*		3,3 (1,4; 5,9)	3,2 (1,5; 5,4)	нд	3,0 (2,1; 6,3)	3,3 (2,3; 5,6)	нд
ИФН-γ, пг/мл*		2,8 (2,3; 4,4)	2,4 (2,0; 3,2)	нд	3,6 (2,4; 8,7)	2,9 (2,1; 10,7)	нд

Таблица 8. Клинические и иммунологические характеристики пациентов с РС до и после участия в исследовании.

ИНФ-КУР и ИНФ-группы пациентов с РС, получавших и не получавших терапию куркумином в форме с повышенной биодоступностью соответственно.

М±σ-среднее и среднее квадратическое отклонение; нд- нет данных;

* Данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й перцентили).

3.8 Влияние куркумина и уrolитина A *in vitro* на индуцированную цитокиновую продукцию МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров (ИЛ-6, ИФН-γ и ИЛ-10)

В настоящей работе исследовалось влияние уrolитина А и куркумина на индуцированную продукцию ИЛ-6 и ИЛ-10 МНПК пациентов с РС и здоровых доноров. Помимо данных цитокинов, также оценивалось влияние полифенольных

соединений на индуцированную продукцию ИФН- γ МНПК. ИФН- γ – один из важнейших для патогенеза РС цитокинов Т-клеточного звена иммунного ответа.

При оценке уровня ИЛ-6 у пациентов с РС и здоровых доноров уровень нестимулированной продукции ИЛ-6 МНПК составил для пациентов с РС ($n=12$) $24,5 \pm 32,3$, для здоровых доноров ($n=15$) $39,9 \pm 47,05$. При дальнейшем анализе выявлена некоторая ингибирующая активность уролитина А на цитокиновую продукцию ИЛ-6 МНПК у пациентов с РС (до $96,5 \pm 32,52$ ($p=0,7$), в то время как продукция ИЛ-6 при стимуляции куркумином не изменилась ($100,2 \pm 30,25$ ($p=0,9$)). У здоровых доноров, наоборот, отмечается некоторое повышение данного цитокина при стимуляции куркумином (до $104,8 \pm 29,61$ ($p=0,5$), чего не было отмечено при стимуляции уролитином А (до $100,3 \pm 27,13$ ($p=0,9$)) (Рисунок 17).

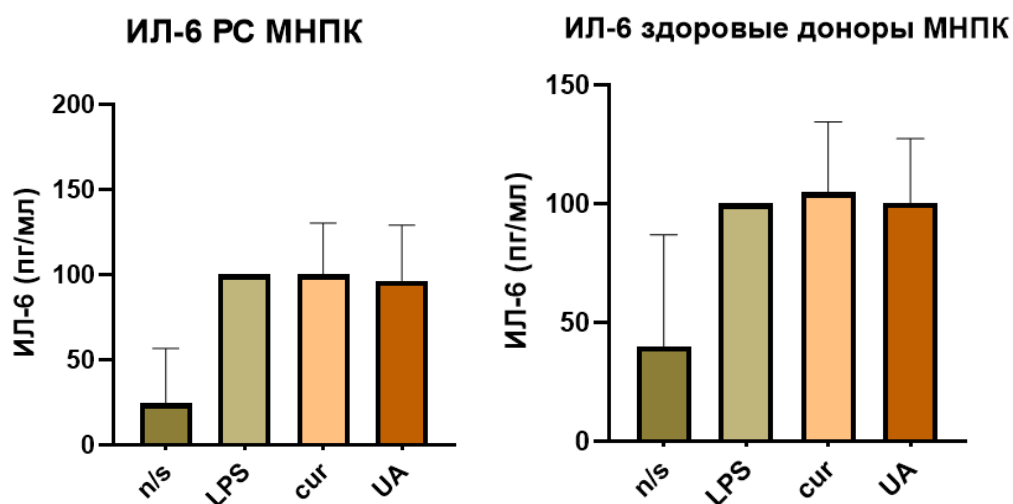


Рисунок 17. Влияние уролитина А (5 мкМ) и куркумина на продукцию ИЛ-6 МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров.

Столбцы отражают средние значения и стандартные отклонения. UA 5 – уролитин А (5 мкМ).

Также проведена оценка уровня ИЛ-10 у пациентов с РС и здоровых доноров. Уровень нестимулированной продукции ИЛ-10 в группе РС ($n=16$) составил $69,53 \pm 88,84$, у здоровых доноров ($n=9$) $206,7 \pm 252,7$. При анализе образцов у пациентов с РС уролитин А и куркумин показали стимулирующий эффект в отношении стимулированной индуцированной продукции ИЛ-10 МНПК – повышение уровня продукции ИЛ-10 до $127,5 \pm 55,27$ ($p=0,07$) и до $106 \pm 27,99$ ($p=0,4$) соответственно. У здоровых доноров ($n=9$) куркумин и уролитин А также способствовали увеличению продукции МНПК ИЛ-10 ($136,8 \pm 149,6$ для куркумина ($p=0,4$) и $145,3 \pm 139,3$ для уролитина А ($p=0,1$)) (Рисунок 18).

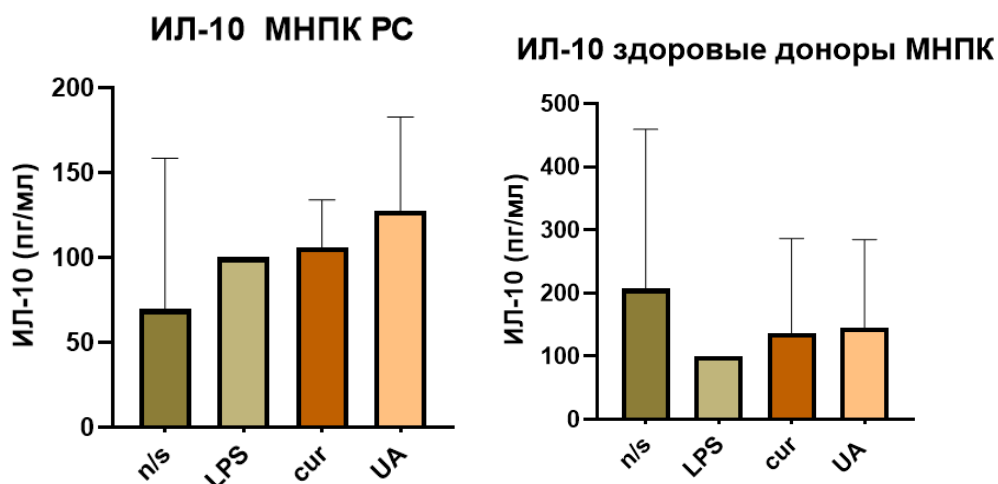


Рисунок 18. Влияние уролитина А (5 мкМ) и куркумина (1мкМ) на продукцию ИЛ-10 МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров.

n/s – нестимулированная продукция, LPS – липополисахарид, UA – уролитин А (5 мкМ), Cur – куркумин (1 мкМ). Столбцы отражают средние значения и стандартные отклонения.

Также проводилось исследование влияния уролитина А и куркумина на индуцированную продукцию ИФН- γ МНПК. Уровень нестимулированной продукции ИФН- γ в группе РС (n=2) составил $7,5 \pm 4,9$, у здоровых доноров (n=10) $8,3 \pm 8,3$. При стимулировании образцов фетогемаглютинином (ФГА) уровень цитокиновой продукции составил $420,5 \pm 381,1$ и $443,6 \pm 214,5$ соответственно.

Кроме этого, уролитин А и куркумин показали способность подавлять индуцированную продукцию ИФН- γ МНПК у здоровых доноров. Так, уролитин А в концентрации 5 мкМ вызвал достоверное уменьшение средней продукции ИФН- γ до $370,3 \pm 175,7$ ($p=0,01$). Куркумин вызвал уменьшение средней продукции ИФН- γ до $335 \pm 76,6$ ($p=0,3$). Для уролитина А также было исследовано влияние на продукцию ИФН- γ в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ, что позволило выявить концентрационную зависимость – большие концентрации уролитина А в большей степени подавляют продукцию ИФН- γ (до $401,5 \pm 33,3$, ($p=0,5$) и до $262,3 \pm 61,03$, ($p=0,01$) соответственно) (Рисунок 19). Способность уролитина А дозозависимо снижать продукцию ИФН- γ может свидетельствовать о его потенциале нивелировать патологическое увеличение продукции ИФН- γ , что требует дальнейших исследований. В группе РС отмечено повышение уровня ИФН- γ на фоне стимуляции уролитином А до $745 \pm 610,9$, однако в связи с малой выборкой интерпретация полученных значений затруднена.

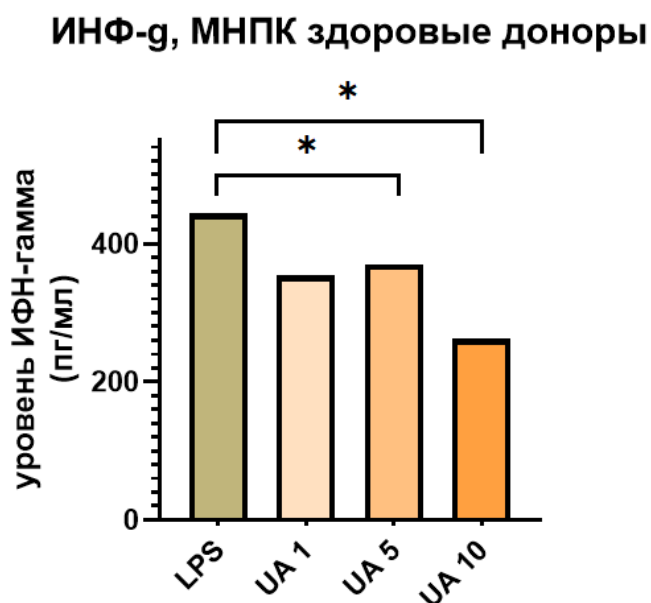


Рисунок 19. Влияние уrolитина А на продукцию ИНФ- γ МНПК здоровых доноров.

* Различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$). LPS – липополисахарид, UA 1 – уrolитин А (1 мкМ); UA 5 – уrolитин А (5 мкМ); UA 10 – уrolитин А (10 мкМ). Столбцы отражают средние значения и стандартные отклонения.

В таблице 9 представлены совокупные данные по цитокиновой продукции (ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ) МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров, в том числе после добавления *in vitro* куркумина и уrolитина А.

	Пациенты с РС			Здоровые доноры		
	ИЛ-6 (n=12)	ИЛ-10 (n=16)	ИНФ- γ (n=2)	ИЛ-6 (n=15)	ИЛ-10 (n=9)	ИНФ- γ (n=9)
нс, пг/мл	24,5 $\pm$ 32,3	69,53 $\pm$ 88,84	7,5 $\pm$ 4,9	39,9 $\pm$ 47,05	206,7 $\pm$ 252,7	8,3 $\pm$ 8,3
ЛПС/ФГС	100	100	420,5 $\pm$ 381,1	100	100	443,6 $\pm$ 214,5
Куркумин	100,2 $\pm$ 30,25 p=0,9	106 $\pm$ 27,99 p=0,4	нд	104,8 $\pm$ 29,61 p=0,5	136,8 $\pm$ 149,6 p=0,4	335 $\pm$ 76,6 p=0,3
Уrolитин А (5мкМ)	96,5 $\pm$ 32,52 p=0,7	127,5 $\pm$ 55,27 p=0,07	нд	100,3 $\pm$ 27,13 p=0,9	145,3 $\pm$ 139,3 p=0,1	370,3 $\pm$ 175,7 p=0,01
Уrolитин А (1мкМ)	нд	нд	нд	нд	нд	401,5 $\pm$ 33,3 p=0,5
Уrolитин А (10мкМ)	нд	нд	нд	нд	нд	262,3 $\pm$ 61,03 p=0,01

Таблица 9. Влияние куркумина и уrolитина на цитокиновую продукцию МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров.

ЛПС-липополисахарид, ФГС-фетогемагглютинин, нс-нестимулированная продукция, РС-рассеянный склероз, нд – нет данных; p-значение – по сравнению со стимулированной продукцией (от ЛПС/ФГС).

3.9 Влияние куркумина и уrolитина A *in vitro* на функциональные характеристики макрофагов пациентов с РС и здоровых доноров

В настоящей работе исследовалось влияние уrolитина A и куркумина на функциональную активность МФ в форме индуцированной продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 МФ пациентов с РС и здоровых доноров.

Уровень нестимулированной продукции для пациентов с РС ($n=14$) и здоровых доноров ($n=14$) составил $15,1 \pm 17,7$ и $39,9 \pm 39,5$ соответственно. При анализе образцов уrolитин A и куркумин вызвали подавление стимулированной макрофагальной активности (Рисунок 20). Так, у пациентов с РС куркумин вызвал уменьшение стимулированной продукции ИЛ-6 со 100 до $82,4 \pm 23$ ($p=0,01$), а у здоровых доноров до $86,9 \pm 14,8$ ($p=0,006$). Уrolитин A также несколько способствовал снижению стимулированной цитокиновой продукции ИЛ-6 МФ как у пациентов с РС, так и у здоровых доноров, причем у последних в большей степени (до $93,5 \pm 12,9$ ($p=0,08$) и до $90,3 \pm 15,1$ ($p=0,03$) соответственно).

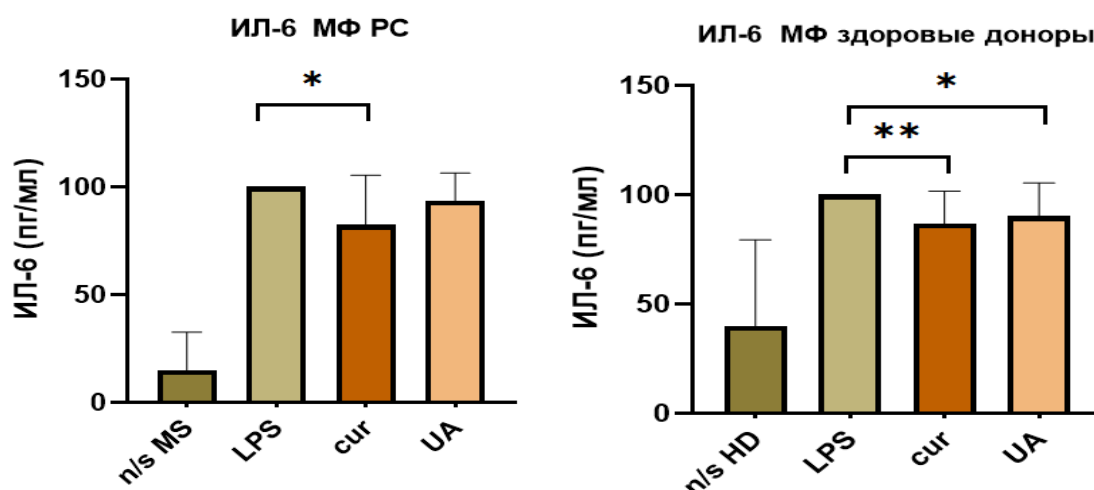


Рисунок 20. Влияние куркумина (1 мкМ) и уrolитина A (5 мкМ) на ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-6 макрофагами пациентов с РС и здоровых доноров

n/s – нестимулированная продукция, LPS – липополисахарид, UA – уrolитин A (5 мкМ), Cur – куркумин (1 мкМ). Столбцы отражают средние значения и стандартные отклонения. p – уровни значимости отличий от контроля.

* уровень значимости $p < 0,05$.

Дополнительно было оценено влияние исследуемых соединений на продукцию ИЛ-10 макрофагами. Так, для пациентов с РС ($n=8$) средний уровень стимулированной макрофагальной продукции ИЛ-10 составил $92,6 \pm 18,7$ для куркумина и $95,5 \pm 34,7$ для уrolитина, а для здоровых доноров ($n=7$) – $68,8 \pm 11$ и $100,6 \pm 17,4$ соответственно. Однако стоит отметить, что примерно у половины образцов, полученных от пациентов с РС, уrolитин A и куркумин вызвали увеличение продукции ИЛ-10, а у другой половины

– уменьшение. На рисунке 21 представлено влияние уrolитина А на продукцию ИЛ-10 МФ и МНПК пациентов с РС ($p=0,25$).

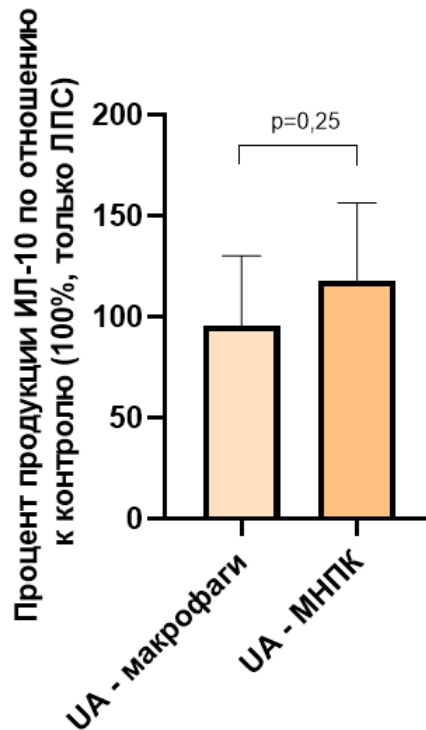


Рисунок 21. Влияние уrolитина А (5 мкМ) на ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-10 макрофагами и МНПК пациентов с РС.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проводилась оценка влияния обогащения диеты куркумином у пациентов с РС с субоптимальным или неоптимальным ответом на терапию ИНФ-β. Продолжительность обогащения диеты составила 6 месяцев, а динамическое клиническое наблюдение пациентов продолжилось до 12 месяцев. Всего в исследовании приняло участие 60 респондентов, 30 из которых принимали терапию куркумином 80 мг в сутки.

До момента начала исследования выявлена прямая корреляционная связь между возрастом пациентов и длительностью РС. Также установлено, что на показатель уровня EDSS оказывают прямое влияние такие показатели как длительность заболевания, возраст пациента, наличие обострений и активность по МРТ, что в целом отражает хронический характер заболевания.

Стоит отметить, что отмечена удовлетворительная переносимость куркумина в мицеллярной форме – за время приема добавочной терапии не было выявлено серьезных нежелательных явлений, которые могли бы поспособствовать преждевременной отмене принимаемой терапии. Безопасность данного полифенольного соединения также отмечена в других клинических исследованиях, проведенных не только у пациентов с РС, но и с другими заболеваниями [2–6,47,112,113].

По результатам исследования также продемонстрировано улучшение ряда показателей как в группе пациентов, получающих добавочную терапию куркумином на протяжении 6 месяцев, так и по сравнению с пациентами, продолжавшими монотерапию ИНФ-β.

В ходе наблюдения обнаружено влияние куркумина на клиническую активность заболевания.

Так, при оценке доли пациентов с обострениями в группе, принимавших дополнительную терапию куркумином, через 6 месяцев выявлено достоверное уменьшение данного показателя. В группе сравнения также имеется тенденция к снижению доли пациентов с обострениями, однако статистической разницы при этом достигнуто не было. При сравнении данных показателей между двумя группами отмечено достоверное различие. К 12 месяцу наблюдения данный показатель имел тенденцию к уменьшению в обеих группах без достижения статистической значимости. Также на 12 месяце было отмечено достоверное снижение СЧО в группе пациентов, принимавших дополнительную терапию куркумином, чего не было отмечено в группе сравнения.

При анализе отношения рисков наступления обострения в группе, принимающих дополнительную терапию куркумином, наблюдалось отличие по сравнению с группой сравнения как на 6-м, так и на 12-м месяцах наблюдения.

Стоит отметить, что в недавнем клиническом исследовании, проведенном Petrassa и соавторами у пациентов с РС, принимающих ИНФ- β , добавочная терапия куркумином не привела к достоверному улучшению показателей клинической эффективности, однако, была отмечена тенденция к несколько лучшему результату по сравнению с группой плацебо [2].

Также отмечена стабилизация балла по расширенной шкале инвалидизации EDSS в группе пациентов, получавших терапию куркумином через 6 и 12 месяцев, в то время как в группе сравнения балл EDSS имел тенденцию к увеличению, а к 12-му месяцу достиг статистических различий в сравнении с уровнем балла в данной группе на момент начала исследования. В исследованиях, проведенными Dolati S. и соавторами, было продемонстрировано достоверное улучшение показателей EDSS в группе, получавших куркумин [3,4].

Было проанализировано, что в группе, получавшей обогащение диеты куркумином, в отличие от группы сравнения, меньшее число пациентов имело подтвержденное прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS к 6-му месяцу. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить потенциал куркумина в качестве средства, способного влиять на прогрессирование, не зависящее от новых обострений (progression independent of relapse activity; PIRA). Суть концепции PIRA заключается в том, что признаки прогрессирования инвалидизации могут проявляться при РРС, вне зависимости от обострений [146].

Кроме клинической активности оценивалось сохранение радиологических признаков воспаления у пациентов с РС. Продemonстрировано влияние куркумина на активность по данным МРТ в группе пациентов, получавших добавочную терапию данным полифенолом через 6 месяцев – обнаружена тенденция к уменьшению контраст-позитивных очагов, а также выявлена достоверная разница через 6 месяцев в данной группе в отношении уменьшения новых и/или увеличивающихся очагов в T2-режиме. Полученные результаты также подтверждаются данными литературы, где отмечается уменьшение выраженности МРТ-признаков воспаления у пациентов с РС на фоне приема куркумина [2].

Дополнительно стояла задача по оценке влияния куркумина на другие клинические показатели у пациентов с РС.

Ранее не было проведено работ по оценке влияния данного полифенольного соединения на показатели хронической утомляемости у пациентов с РС. В настоящем исследовании отмечено достоверное снижение показателя хронической утомляемости по шкале MFIS через 6 месяцев приема терапии куркумином. Также обнаружено достоверное улучшение показателей качества жизни по шкале SF-36 (психического и физического компонентов) у пациентов с РС, получавших добавочную терапию куркумином. При этом, вышеупомянутые показатели в группе сравнения имели тенденцию к ухудшению.

При оценке данного показателя в зависимости от клинико-демографических факторов выявлена достоверная разница в группе женщин, получавших дополнительную терапию куркумином через 6 месяцев по сравнению с мужчинами по шкалам – жизненная активность, психическое здоровье и психическое благополучие.

У пациентов, получавших добавочную терапию, в возрастной группе от 30 – 39 лет выявлено значимое улучшение показателей через 6 месяцев по шкалам социальное функционирование, физическое и психологическое благополучие, в остальных возрастных группах улучшение показателей качества жизни не было выявлено. Но в целом, надо отметить, что у более молодых пациентов улучшались показатели в большей степени физической активности, а у более возрастных пациентов – психологической.

Также, позитивные результаты влияния куркумина выявлены в зависимости от длительности заболевания: отмечается достоверное улучшение показателей по шкалам физического функционирования, жизненной активности, физического благополучия – у пациентов в группе с длительностью заболевания от 0 – 5 лет; по шкалам социального функционирования – у пациентов в группе с длительностью заболевания от 6 – 11 лет; по шкалам социального функционирования и психологического благополучия – у пациентов с длительностью заболевания более 12 лет.

Помимо влияния куркумина на клинические показатели у пациентов с РС в работе также оценивалось влияние дополнительной терапии на лабораторные показатели, а именно на цитокиновую продукцию (ИЛ-6, и ИФН- γ).

При сравнении уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИФН- γ) у лиц с РС, по сравнению со здоровыми лицами, выявлена достоверная разница в отношении повышения данных цитокинов у лиц с РС, что согласуется с данными литературы [39]. Стоит также отметить, что, повышение уровня ИФН- γ может отражать протекание хронически активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции [147]. Также, при проведении корреляционного анализа между уровнем ИЛ-6 и длительностью заболевания пациентов с РС выявлена слабая прямая корреляционная связь без достоверного уровня значимости, при этом, в литературе существуют данные о повышении уровня данного цитокина с возрастом [148]. Кроме того, между уровнем ИФН- γ и обострениями выявлена достоверная прямая корреляционная связь слабой силы. При оценке влияния уровня изначальной цитокиновой продукции на клинические показатели у пациентов с РС через 6 месяцев выявлена прямая слабая корреляция между уровнем ИЛ-6 и появлением новых и/или увеличивающихся очагов в T2-режиме по данным МРТ у пациентов с РС спустя 6 месяцев.

В отношении влияния куркумина в форме с повышенной биодоступностью *in vivo* на цитокиновую продукцию ИЛ-6 после 6-месячного приема дополнительной терапии у пациентов РС не выявлено достоверной разницы ни в одной из изучаемых групп. Также не было выявлено связи между уровнем цитокина и EDSS, обострениями или активностью по данным МРТ у пациентов в группах ИНФ-КУР и группе сравнения.

В ранее проведенной работе на фоне приема нано-куркумина у пациентов с РС отмечалось снижение уровня ИЛ-6 [3], однако, отсутствие достоверных различий в настоящем исследовании по всей видимости может быть связано с недостаточной выборкой пациентов. Кроме того, стоит отметить, что в группе сравнения уровень ИЛ-6 имел некоторую тенденцию к увеличению, а в группе, получающих дополнительную терапию куркумином уровень цитокина ИЛ-6 существенно не изменился.

При оценке влияния куркумина в форме с повышенной биодоступностью *in vivo* на продукцию ИФН- γ у пациентов с РС обнаружено статистически значимое уменьшение уровня данного цитокина через 6 месяцев, что также было отмечено в работе Dolati и соавторов [3]. При проведении корреляционного анализа по Спирмену в группе сравнения достоверно обнаружена прямая корреляция слабой силы между уровнем ИФН- γ и появлением новых и/или увеличивающихся очагов в T2-режиме по данным МРТ. В группе ИНФ-КУР также выявлена прямая связь между данным

цитокином и обострениями, однако связь была слабой силы и не достигла достоверного уровня значимости.

Стоит отметить, что настоящее исследование имело ряд ограничений. Во-первых, оно не являлось плацебо-контролируемым, при этом, стоит принимать во внимание, что на практике получить вариант плацебо, который полностью совпадал бы по вкусовым качествам с куркумином, имеющимся в свободной продаже, может быть трудно достижимой задачей, вследствие чего имеется существенная вероятность расслепления исследования. Во-вторых, вероятно, 6-месячный период наблюдения и размер выборки является недостаточным с точки зрения оценки эффективности дополнительной терапии в отношении ряда показателей, например, таких как уровня EDSS, ППИ, клинической активности, хронической утомляемости и качества жизни. Также, у пациентов не оценивался уровень нейтрализующих антител (НАТ) к принимаемой интерфероно-терапии (кроме пегилированных форм), что в свою очередь могло бы объяснить сохранение активности заболевания у некоторых пациентов в обеих группах.

Так или иначе, полученные результаты в ходе пилотного исследования эффективности куркумина у пациентов с неудовлетворительным ответом на ПИТРС 1-й линии, указывают на то, что данное вещество может отсрочить время до перехода на ПИТРС 2-й линии. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования с участием большего числа пациентов, чтобы определить эффективность длительного применения куркумина в качестве дополнительной терапии РС.

Также в настоящем исследовании *in vitro* оценивалось влияние уrolитина А и куркумина на индуцированную цитокиновую продукцию МНПК пациентов с РС и здоровых доноров.

При анализе выявлена ингибирующая активность уrolитина А на цитокиновую продукцию ИЛ-6 МНПК у пациентов с РС, однако достоверных отличий не получено. При этом у здоровых доноров отмечается, наоборот, повышение данного цитокина, при стимуляции куркумином. Тем не менее в ряде работ авторами отмечено снижение уровня цитокиновой продукции под воздействием данных полифенольных соединений [92,93,98].

При анализе образцов пациентов с РС и здоровых доноров уrolитин А и куркумин вызвали повышение уровня продукции ИЛ-10 МНПК, что согласуется с полученными ранее данными [92].

Также проводилось исследование влияния уrolитина А и куркумина на индуцированную продукцию ИФН- γ МНПК. Уrolитин А и куркумин показали способность подавлять индуцированную продукцию данного цитокина МНПК у здоровых доноров – уrolитин А в концентрации 5 мкМ и 10 мкМ вызвали достоверное уменьшение средней продукции ИФН- γ , при этом уrolитин в концентрации 1 мкМ такого эффекта не оказал. Куркумин также вызвал уменьшение средней продукции ИФН- γ , но без достижения достоверных значений, что в целом, также согласуется с имеющимися литературными данными [92].

Способность уrolитина А дозозависимо снижать продукцию ИФН- γ может свидетельствовать о его потенциале нивелировать патологическое увеличение продукции ИФН- γ , что требует дальнейших исследований. Интересно что, в группе РС отмечено повышение уровня ИФН- γ на фоне стимуляции уrolитином А. Стоит отметить, что во многом интерпретация полученных данных цитокиновой стимуляции затруднена в связи с крайне малой выборкой.

При оценке функциональной активности МФ в отношении продукции ИЛ-6, обнаружено, что куркумин вызвал достоверное уменьшение стимулированной продукции как у пациентов с РС, так и у здоровых доноров. Уrolитин А также способствовал снижению стимулированной цитокиновой продукции ИЛ-6 МФ как у пациентов с РС, так и у здоровых доноров, причем с достижением уровня значимости у последних. Из полученных данных может следовать, что в исследуемых концентрациях куркумин вызывает большее снижение продукции ИЛ-6, по сравнению с уrolитином А.

Также было оценено влияние исследуемых соединений на продукцию ИЛ-10 МФ. Характерно, что это влияние является гораздо более гетерогенным, по сравнению с влиянием на продукцию ИЛ-6 – в особенности это касается уrolитина А. Так, примерно у половины образцов, полученных от пациентов с РС, уrolитин А вызвал увеличение продукции ИЛ-10, а у другой половины – уменьшение. При этом продукция ИЛ-10 является одним из основных маркеров функционального фенотипа макрофагов – увеличение выработки ИЛ-10 соответствует переходу макрофагов в более

противовоспалительный и иммунорегуляторный M2-фенотип. Возможно, характер влияния уролитина А может определяться наличием различных полиморфизмов, что является перспективным предметом будущих исследований.

Стоит отметить, что в настоящей работе проводилась стимуляция макрофагов липополисахаридом. Согласно литературе, такая стимуляция приводит скорее к экспансии M1-типа макрофагов. Таким образом, возможность куркумина снижать стимулированную продукцию ИЛ-6 макрофагами может свидетельствовать о его потенциале подавлять функцию макрофагов провоспалительного M1-фенотипа. Однако, стоит отметить, что для оценки наличия различий между указанными группами актуально проведение экспериментов на выборках большего объема. В связи с этим актуальным вопросом будущих исследований является оценка способности исследуемых соединений влиять на продукцию ИЛ-10 макрофагами M2-фенотипа. Также актуально исследования их способности влиять на продукцию ИЛ-10 Т-регуляторными клетками.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании полученных результатов представляется перспективным проведение более масштабных, в том числе ослепленных плацебо-контролируемых клинических исследований конкретного соединения из группы полифенолов (куркумина в мицеллярной форме), рекомендованного по результатам настоящей работы, в качестве патогенетической терапии РС и других заболеваний с аутоиммунным и нейродегенеративным факторами патогенеза, а именно, в качестве дополнительного лечения к базисной терапии ПИТРС с умеренной эффективностью (в частности, интерфероны-бета). Также представляется целесообразным дальнейшее изучение уrolитина А, в том числе в рамках клинических исследований у пациентов с РС. Проведение таких исследований может позволить сформировать новые предложения в клинические рекомендации касательно дополнительной терапии РС.

Также обнаруженные данные имеют значимый социально-экономический эффект в связи с тем, что терапия на основе полифенолов, обладая благоприятным профилем безопасности, способна усилить противовоспалительный эффект ПИТРС 1-й линии и позволяет добиться оптимального терапевтического эффекта, не прибегая к назначению более эффективных, но менее безопасных и более дорогостоящих препаратов патогенетической терапии РС, что в свою очередь способно существенно снизить расходы государства.

ВЫВОДЫ

1. По данным этого пилотного исследования у лиц с РРС при выявлении субоптимального или неоптимального ответов на терапию ИНФ- β , прием куркумина в форме с повышенной биодоступностью в качестве добавочной терапии способствует улучшению клинических показателей, достоверно снижая риск наступления клинических обострений, выявления новых и/или увеличивающихся очагов по данным МРТ в T2-режиме. Кроме этого, данное полифенольное соединение способствует стабилизации балла по расширенной шкале инвалидизации EDSS, уменьшению хронической утомляемости по шкале MFIS, а также улучшению показателей качества жизни по шкале SF-36, как среди женщин, так и среди мужчин.
2. В исследовании *in vivo* куркумин в форме с повышенной биодоступностью в качестве добавочной терапии у пациентов с РРС с субоптимальным/неоптимальным ответом способствует уменьшению выработки провоспалительных цитокинов, в частности, ИФН- γ .
3. Куркумин (в концентрации 1 мкМ) и уrolитин А (в концентрации 5 мкМ) в короткоживущей культуре моноклеарных клеток периферической крови (МНПК) у пациентов с РРС способствуют увеличению продукции ИЛ-10 у пациентов с РРС и здоровых доноров, а также снижению цитокиновой продукции ИФН- γ . Также уrolитин А способствует снижению цитокиновой продукции ИЛ-6 МНПК у пациентов с РРС.
4. *In vitro* куркумин в концентрации 1 мкМ и уrolитин А в концентрации 5 мкМ снижают индуцированную продукцию ИЛ-6 макрофагами (МФ) пациентов с РРС и здоровых доноров.
5. Куркумин в форме с повышенной биодоступностью в дозировке 80 мг в сутки обладает благоприятным профилем безопасности у пациентов с РС.
6. Результаты этого пилотного исследования подтверждают целесообразность проведения рандомизированного плацебо-контролируемого клинико-иммунологического исследования куркумина (в форме с повышенной биодоступностью) большей длительности и на большем числе пациентов РРС с субоптимальным ответом на курс ИНФ- β .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные предварительные результаты настоящего пилотного исследования позволяют рассматривать формы куркумина с повышенной биодоступностью как биологически активное соединение, обладающее благоприятным профилем безопасности и удовлетворительной переносимостью и одновременно с этим являющееся потенциальным методом усиления эффективности терапии ПИТРС 1-й линии (ИНФ-β), особенно у групп пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию. В результате этого существенно снизиться процент пациентов, которым необходим перевод на высокоэффективную, но менее безопасную и более дорогую терапию ПИТРС. При этом стоит учитывать, что терапия ПИТРС 2-й линии обладает большим спектром серьезных побочных явлений, а соответственно имеет более строгий к выполнению ПУР, а также стоимость данной терапии существенно выше.
2. Полученные позитивные данные пилотного исследования могут являться обоснованием для проведения более масштабных клинических исследований (в том числе плацебо-контролируемых рандомизированных сравнительных исследований) формы куркумина с повышенной биодоступностью в качестве дополнительной терапии у пациентов РС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПК – антигенпрезентирующие клетки
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
- ГМК-СФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- КИС – клинически изолированный синдром
- МАРК – митоген-активированные протеинкиназы
- МНПК – моноклеарные клетки периферической крови
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ППИ – подтвержденное усиление инвалидизации
- ПУР – правила управления рисками
- СЧО – среднегодовая частота обострений
- ФНО- α – фактор некроза опухолей α
- ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефалит
- ЭГКГ – эпигаллокатехина галлат
- EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации (expanded disability status scale)
- FS – Functional Systems (шкала функциональных систем)
- GBA – Gut-Brain Axis; ось «кишечник-мозг»
- GWAS – genom wide associations studies; метод полногеномного поиска ассоциаций
- STAT-3 – преобразователь сигналов и активатор транскрипции 3, (signal transducer and activator of transcription 3)
- SF-36 – 36-item Short Form Health Status Survey, неспецифический опросник качества жизни
- MFIS – Modified Fatigue Impact Scale, неспецифический опросник оценки хронической усталости у пациентов с РС
- NEDA – no evidence of disease activity or worsening; нет данных за активность или ухудшение заболевания
- NF- κ B – nuclear factor- κ B; ядерный фактор каппа В

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sun S, Liu Z, Lin M, Gao N, Wang X. Polyphenols in health and food processing: antibacterial, anti-inflammatory, and antioxidant insights. *Front Nutr*. 2024 Aug 19; 11:1456730. doi: 10.3389/fnut.2024.1456730.
2. 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.
3. Dolati S, Ahmadi M, Aghebti-Maleki L et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacol Rep*. 2018 Dec;70(6):1158-1167. doi: 10.1016/j.pharep.2018.05.008.
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. Shen PX, Li X, Deng SY et al. Urolithin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor. *EBioMedicine*. 2021 Feb;64:103227. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103227.

9. D'Amico D, Andreux PA, Valdés P et al. Impact of the Natural Compound Urolithin A on Health, Disease, and Aging. *Trends Mol Med.* 2021 Jul;27(7):687-699. doi: 10.1016/j.molmed.2021.04.009.
10. Walton C, King R, Rechtman L et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841.
11. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA et al. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 May;50:102816. doi: 10.1016/j.msard.2021.102816.
12. Zhou S, Zhu G, Xu Y et al. Mendelian Randomization Study on the Putative Causal Effects of Omega-3 Fatty Acids on Low Back Pain. *Front Nutr.* 2022 Feb 14;9:819635. doi: 10.3389/fnut.2022.819635.
13. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med.* 2015 Aug 25;12(8):e1001866. doi: 10.1371/journal.pmed.1001866.
14. Rijnsburger M, Djuric N, Mulder IA, de Vries HE. Adipokines as Immune Cell Modulators in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 7;22(19):10845. doi: 10.3390/ijms221910845.
15. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro.* 2015 Feb 18;7(1):1759091414568185. doi: 10.1177/1759091414568185.
16. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Runia TF et al. Smoking at time of CIS increases the risk of clinically definite multiple sclerosis. *J Neurol.* 2018 May;265(5):1010-1015. doi: 10.1007/s00415-018-8780-4.
17. Jiang J, Abduljabbar S, Zhang C, Osier N. The relationship between stress and disease onset and relapse in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Nov; 67:104142. doi: 10.1016/j.msard.2022.104142.
18. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222.
19. Bar-Or A, Banwell B, Berger JR, Lieberman PM. Guilty by association: Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Nat Med.* 2022 May;28(5):904-906. doi: 10.1038/s41591-022-01823-1.

20. Lindsey JW, deGannes SL, Pate KA, Zhao X. Antibodies specific for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 cross-react with human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L. *Mol Immunol.* 2016 Jan;69:7-12. doi: 10.1016/j.molimm.2015.11.007.
21. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol.* 2020 Dec 10;11:604179. doi: 10.3389/fimmu.2020.604179.
22. Ouyang Q, Yu H, Xu L, Yu M and Zhang Y (2024) Relationship between gut microbiota and multiple sclerosis: a scientometric visual analysis from 2010 to 2023. *Front. Immunol.* 15:1451742. doi: 10.3389/fimmu.2024.1451742.
23. Pröbstel AK, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the "MS Microbiome". *Neurotherapeutics.* 2018 Jan;15(1):126-134. doi: 10.1007/s13311-017-0587-y.
24. Gerdes LA, Yoon H, Peters A. Mikrobiota und Multiple Sklerose [Microbiota and multiple sclerosis]. *Nervenarzt.* 2020 Dec;91(12):1096-1107. German. doi: 10.1007/s00115-020-01012-w.
25. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Кудрявцев И.В. и др. Состав микробиоты кишечника и популяций циркулирующих Th-клеток у пациентов с рассеянным склерозом // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 504–522. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522. [Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Kudryavtsev I.V. et al. Intestinal microbiota composition and peripheral blood Th cell subsets in patients with multiple sclerosis// Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 504–522. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522] (in Russian)
26. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep.* 2016 Jun 27;6:28484. doi: 10.1038/srep28484.
27. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One.* 2015 Sep 14;10(9):e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429.
28. Jangi S, Gandhi R, Cox LM et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2016 Jun 28;7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015.

29. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015 Jun;63(5):729-34. doi: 10.1097/JIM.0000000000000192.
30. Тимашева ЯР, Насибуллин ТР, Туктарова ИА и др. Полигенный анализ полногеномных маркеров рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(Прил. 1):31–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-31-38. [Timasheva YaR, Nasibullin TR, Tuktarova IA, et al. Genome-wide polygenic analysis of multiple sclerosis markers. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(Suppl. 1):31–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-31-38] (in Russian)
31. Mosca L, Mantero V, Penco S et al. HLA-DRB1*15 association with multiple sclerosis is confirmed in a multigenerational Italian family. *Funct Neurol*. 2017 Apr/Jun;32(2):83-88. doi: 10.11138/fneur/2017.32.2.083.
32. Singh RP, Hasan S, Sharma S et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014 Dec;13(12):1174-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019.
33. Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol*. 2009 May;10(5):514-23. doi: 10.1038/ni.1716.
34. Sallusto F, Impellizzieri D, Basso C et al. T-cell trafficking in the central nervous system. *Immunol Rev*. 2012 Jul;248(1):216-27. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01140.x.
35. Chu F, Shi M, Lang Y et al. Adoptive transfer of immunomodulatory M2 macrophages suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice via blockading NF-κB pathway. *Clin Exp Immunol*. 2021 May;204(2):199-211. doi: 10.1111/cei.13572.
36. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000 Jun;123 (Pt 6):1174-83. doi: 10.1093/brain/123.6.1174.
37. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain*. 2002 Oct;125(Pt 10):2202-12. doi: 10.1093/brain/awf235.

38. Raine CS. Multiple sclerosis: The resolving lesion revealed. *J Neuroimmunol.* 2017 Mar 15;304:2-6. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.021.
39. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Drulovic J et al. IL-6 in the Cerebrospinal Fluid Signals Disease Activity in Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2020 Jun 23;14:120. doi: 10.3389/fncel.2020.00120.
40. Wei Y, Chang H, Feng H, Li X, Zhang X and Yin L. Low Serum Interleukin-10 Is an Independent Predictive Factor for the Risk of Second Event in Clinically Isolated Syndromes. *Front. Neurol.* 2019;10:604. doi: 10.3389/fneur.2019.00604.
41. Lin W, Kemper A, Dupree JL, Harding HP, Ron D, Popko B. Interferon-gamma inhibits central nervous system remyelination through a process modulated by endoplasmic reticulum stress. *Brain.* 2006 May;129(Pt 5):1306-18. doi: 10.1093/brain/awl044.
42. Göbel K, Ruck T, Meuth SG. Cytokine signaling in multiple sclerosis: Lost in translation. *Mult Scler.* 2018 Apr;24(4):432-439. doi: 10.1177/1352458518763094.
43. Ponomarev ED, Shriver LP, Maresz K, Dittel BN. Microglial cell activation and proliferation precedes the onset of CNS autoimmunity. *J Neurosci Res.* 2005 Aug 1;81(3):374-89. doi: 10.1002/jnr.20488.
44. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022 Aug 1;28(4):988-1005. doi: 10.1212/CON.0000000000001136.
45. Ochi H. Role of B cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2021;00:1–8. <https://doi.org/10.1111/cen3.12671>.
46. 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 Jun;20(7):830-6. doi: 10.1177/1352458513513058.
47. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol.* 2016 Mar 1;183(5):403-6. doi: 10.1093/aje/kwv292.
48. Zeng L, Yang T, Yang K, Yu G, Li J, Xiang W and Chen H (2022) Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of 10 Types of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Front. Immunol.* 13:896476. doi: 10.3389/fimmu.2022.896476.

49. Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al. SOLAR Study Group. Randomized trial of daily high-dose vitamin D₃ in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β 1a. *Neurology*. 2019 Nov 12;93(20):e1906-e1916. doi:10.1212/WNL.00000000000008445.
50. Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Aug 6;6(5):e597. doi: 10.1212/NXI.0000000000000597. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 15;7(1):e648. doi: 10.1212/NXI.0000000000000648.
51. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr*. 2011 May; 14(5):938-9. doi: 10.1017/S1368980011000565.
52. Mostert JP, Sijens PE, Oudkerk M, De Keyser J. Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/Cr ratio in patients with multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2006 Jul 10;402(1-2):22-4. doi: 10.1016/j.neulet.2006.03.042.
53. Mostert JP, Admiraal-Behloul F, Hoogduin JM et al. Effects of fluoxetine on disease activity in relapsing multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Sep;79(9):1027-31. doi: 10.1136/jnnp.2007.139345.
54. Sales M.C., Kasahara T.M., Sacramento P.M., et al. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitor attenuates the hyperresponsiveness of TLR2 + and TLR4 + Th17/Tc17-like cells in multiple sclerosis patients with major depression. *Immunology*. doi:10.1111/imm.13281.
55. Melnikov M, Kasatkin D, Lopatina A et al. Serotonergic drug repurposing in multiple sclerosis: A new possibility for disease-modifying therapy. *Front Neurol*. 2022 Jul 22;13:920408. doi: 10.3389/fneur.2022.920408.
56. Chandrasekar B, Mummidi S, Mahimainathan L et al. Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappaB- and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin. *J Biol Chem*. 2006 Jun 2;281(22):15099-109. doi: 10.1074/jbc.M600200200.
57. Lee SJ, Qin H, Benveniste EN. The IFN-gamma-induced transcriptional program of the CIITA gene is inhibited by statins. *Eur J Immunol*. 2008 Aug;38(8):2325-36. doi: 10.1002/eji.200838189.
58. Sena, A., Pedrosa, R. & Morais, M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 250,754–755 (2003). <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1070-8>.

59. Togha M, Karvigh SA, Nabavi M et al. Simvastatin treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2010 Jul;16(7):848-54. doi: 10.1177/1352458510369147.
60. Paul F, Waiczies S, Wuerfel J et al. Oral high-dose atorvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2008 Apr 9;3(4):e1928. doi: 10.1371/journal.pone.0001928.
61. Birnbaum G, Cree B, Altafullah I et al. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Oct 28;71(18):1390-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000319698.40024.1c.
62. Pilipovic I, Stojic-Vukanic Z, Leposavic G. Adrenoceptors as potential target for add-on immunomodulatory therapy in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2023 Mar;243:108358. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108358.
63. Pilipovic, I., Stojic-Vukanic, Z., Prijic, I. et al. β -Adrenoceptor Blockade Moderates Neuroinflammation in Male and Female EAE Rats and Abrogates Sexual Dimorphisms in the Major Neuroinflammatory Pathways by Being More Efficient in Males. *Cell Mol Neurobiol* 43, 1237–1265 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01246-z>.
64. Pilipovic, I., Stojic-Vukanic, Z., Prijic, I., Jasnic, N., & Leposavic, G. (2019). Propranolol diminished severity of rat EAE by enhancing immunoregulatory/protective properties of spinal cord microglia. *Neurobiology of Disease*, 104665. doi:10.1016/j.nbd.2019.104665.
65. Makhlouf K, Weiner HL, Khoury SJ. Potential of beta2-adrenoceptor agonists as add-on therapy for multiple sclerosis: focus on salbutamol (albuterol). *CNS Drugs*. 2002;16(1):1-8. doi: 10.2165/00023210-200216010-00001.
66. Khoury SJ, Healy BC, Kivisäkk P et al. A randomized controlled double-masked trial of albuterol add-on therapy in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010 Sep;67(9):1055-61. doi: 10.1001/archneurol.2010.222.
67. De Keersmaecker AV, Van Doninck E, Popescu V et al. A metformin add-on clinical study in multiple sclerosis to evaluate brain remyelination and neurodegeneration (MACSiMiSE-BRAIN): study protocol for a multi-center randomized placebo controlled clinical trial. *Front Immunol*. 2024 Feb 21;15:1362629. doi: 10.3389/fimmu.2024.1362629.

68. Miller ED, Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Bijak M. A Review of Various Antioxidant Compounds and their Potential Utility as Complementary Therapy in Multiple Sclerosis. *Nutrients*. 2019 Jul 5;11(7):1528. doi: 10.3390/nu11071528.
69. La Rosa G, Lonardo MS, Cacciapuoti N et al. Dietary Polyphenols, Microbiome, and Multiple Sclerosis: From Molecular Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms to Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 14;24(8):7247. doi: 10.3390/ijms24087247.
70. Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2019 Aug 20;24:e00370. doi: 10.1016/j.btre.2019.e00370.
71. Kumar N, Gupta S, Chand Yadav T et al. Extrapolation of phenolic compounds as multi-target agents against cancer and inflammation. *J Biomol Struct Dyn*. 2019 Jun;37(9):2355-2369. doi: 10.1080/07391102.2018.1481457.
72. Kozłowska A, Szostak-Wegierek D. Flavonoids--food sources and health benefits. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014;65(2):79-85. PMID: 25272572.
73. Javanbakht P, Yazdi FR, Taghizadeh F et al. Quercetin as a possible complementary therapy in multiple sclerosis: Anti-oxidative, anti-inflammatory and remyelination potential properties. *Heliyon*. 2023 Oct 29;9(11):e21741. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21741.
74. de la Rubia Ortí, J.E.; Platero, J.L.; Benlloch, M. et al. Role of Haptoglobin as a Marker of Muscular Improvement in Patients with Multiple Sclerosis after Administration of Epigallocatechin Gallate and Increase of Beta-Hydroxybutyrate in the Blood: A Pilot Study. *Biomolecules* 2021, 11, 617. <https://doi.org/10.3390/biom11050617>.
75. Hoca M, Becer E, Vatansever HS. The role of resveratrol in diabetes and obesity associated with insulin resistance. *Arch Physiol Biochem*. 2023 Apr;129(2):555-561. doi: 10.1080/13813455.2021.1893338.
76. Ren B, Kwah MX, Liu C et al. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. *Cancer Lett*. 2021 Sep 1;515:63-72. doi: 10.1016/j.canlet.2021.05.001.
77. Mottaghi S, Abbaszadeh H. Natural Lignans Honokiol and Magnolol as Potential Anticarcinogenic and Anticancer Agents. A Comprehensive Mechanistic Review. *Nutr Cancer*. 2022;74(3):761-778. doi: 10.1080/01635581.2021.1931364.
78. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014 Dec 1;19(12):20091-112. doi: 10.3390/molecules191220091.

79. 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.
80. 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.
81. Tomas-Barberan, F. A., Gonzalez-Sarrias, A., Garcia-Villalba, R. et al. (2016). Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: Metabotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1), 1500901. doi:10.1002/mnfr.201500901.
82. Cortes-Martin A, Garcia-Villalba R, Gonzalez-Sarrias A et al. The gut microbiota urolithin metabotypes revisited: the human metabolism of ellagic acid is mainly determined by aging. *Food Funct*. 2018 Aug 15;9(8):4100-4106. doi: 10.1039/c8fo00956b.
83. Zwolak, I. Epigallocatechin Gallate for Management of Heavy Metal-Induced Oxidative Stress: Mechanisms of Action, Efficacy, and Concerns. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4027. <https://doi.org/10.3390/ijms22084027>.
84. Espin JC, Larrosa M, Garcia-Conesa MT, Tomas-Barberan F. Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic Acid-derived metabolites: the evidence so far. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:270418. doi: 10.1155/2013/270418.
85. Rogovskii V. Immune Tolerance as the Physiologic Counterpart of Chronic Inflammation. *Front Immunol*. 2020 Sep 30;11:2061. doi: 10.3389/fimmu.2020.02061.
86. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols // *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2018. Vol. 10, № 11. DOI: 10.3390/nu10111618
87. Jin M, Park SY, Shen Q, Lai Y, Ou X, Mao Z, et al. Anti-neuroinflammatory effect of curcumin on Pam3CSK4-stimulated microglial cells // *Int J Mol Med*. *Int J Mol Med*, 2018. Vol. 41, № 1. P. 521–530. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3217

88. Khan H, Sureda A, Belwal T, Çetinkaya S, Süntar İ, Tejada S, et al. Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases // *Autoimmun Rev. Autoimmun Rev*, 2019. Vol. 18, № 7. P. 647–657. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.05.001
89. Kundu J.K., Surh Y.J. Epigallocatechin Gallate Inhibits Phorbol Ester-Induced Activation of NF- κ B and CREB in Mouse Skin // *Ann N Y Acad Sci. John Wiley & Sons, Ltd*, 2007. Vol. 1095, № 1. P. 504–512. DOI: 10.1196/annals.1397.054
90. Comalada M, Camuesco D, Sierra S, Ballester I, Xaus J, Gálvez J, et al. In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappaB pathway // *Eur J Immunol. Eur J Immunol*, 2005. Vol. 35, № 2. P. 584–592. DOI: 10.1002/eji.200425778
91. Lu HC, Kim S, Steelman AJ, Tracy K, Zhou B, Michaud D, et al. STAT3 signaling in myeloid cells promotes pathogenic myelin-specific T cell differentiation and autoimmune demyelination // *Proc Natl Acad Sci U S A. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. Vol. 117, № 10. P. 5430–5441. DOI: 10.1073/pnas.1913997117
92. 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. Dove Medical Press Ltd*, 2021. Vol. 15. P. 4503. DOI: 10.2147/DDDT.S327378
93. Xu J, Yuan C, Wang G, Luo J, Ma H, Xu L, et al. Urolithins Attenuate LPS-Induced Neuroinflammation in BV2Microglia via MAPK, Akt, and NF- κ B Signaling Pathways // *J Agric Food Chem. J Agric Food Chem*, 2018. Vol. 66, № 3. P. 571–580. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b03285
94. Muku GE, Murray IA, Espín JC, Perdew GH. Urolithin A Is a Dietary Microbiota-Derived Human Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonist // *Metabolites. Metabolites*, 2018. Vol. 8, № 4. DOI: 10.3390/metabo8040086
95. Goya-Jorge E, Rodríguez MEJ, Veitía MSI, Giner RM. Plant Occurring Flavonoids as Modulators of the Aryl Hydrocarbon Receptor // *Molecules. Molecules*, 2021. Vol. 26, № 8. DOI: 10.3390/molecules26082315
96. Cannon A.S., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M. Targeting AhR as a Novel Therapeutic Modality against Inflammatory Diseases // *Int J Mol Sci. Int J Mol Sci*, 2021. Vol. 23, № 1. DOI: 10.3390/ijms23010288

97. Khadka S, Omura S, Sato F, Nishio K, Kakeya H, Tsunoda I. Curcumin β -D-Glucuronide Modulates an Autoimmune Model of Multiple Sclerosis with Altered Gut Microbiota in the Ileum and Feces // *Front Cell Infect Microbiol*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021. Vol. 11. DOI: 10.3389/fcimb.2021.772962
98. Zhao G, Liu Y, Yi X, Wang Y, Qiao S, Li Z, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells // *Int Immunopharmacol*. *Int Immunopharmacol*, 2017. Vol. 46. P. 80–86. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.02.017
99. Li Q, Sun J, Mohammadtursun N, Wu J, Dong J, Li L. Curcumin inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR γ -NF- κ B signaling pathway // *Food Funct*. *Food Funct*, 2019. Vol. 10, № 12. P. 7983–7994. DOI: 10.1039/c9fo02159k
100. Sumeet G, Rachna K, Samrat C, Ipshita C, Vikas J, Manu S. Anti Inflammatory and Anti Arthritic Activity of Different Milk Based Formulation of Curcumin in Rat Model // *Curr Drug Deliv*. *Curr Drug Deliv*, 2018. Vol. 15, № 2. P. 205–214. DOI: 10.2174/1567201814666170320142851
101. jun Yu H, Ma L, Jiang J, Quan Sun S, quan Sun S. Case Report Open Access Protective Effect of Curcumin on Neural Myelin Sheaths by Attenuating Interactions between the Endoplasmic Reticulum and Mitochondria after Compressed Spinal Cord // *J Spine*. 2016. Vol. 5, № 4. DOI: 10.4172/2165-7939.1000322
102. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases // *Front Nutr*. *Front Nutr*, 2019. Vol. 6. DOI: 10.3389/fnut.2019.00188
103. Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability // *Nutrients*. *Nutrients*, 2021. Vol. 13, № 1. P. 1–30. DOI: 10.3390/nu13010273
104. Jamwal R. Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers // *J Integr Med*. *J Integr Med*, 2018. Vol. 16, № 6. P. 367–374. DOI: 10.1016/j.joim.2018.07.001
105. Cas M.D., Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential // *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2019. Vol. 11, № 9. doi: 10.3390/nu11092147

106. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, et al. Curcumin Structure-Function, Bioavailability, and Efficacy in Models of Neuroinflammation and Alzheimer's Disease // J Pharmacol Exp Ther. NIH Public Access, 2008. Vol. 326, № 1. P. 196. DOI: 10.1124/jpet.108.137455
107. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalicka-Woźniak K, Aprotosoaie AC, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites // Crit Rev Food Sci Nutr. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020. Vol. 60, № 4. P. 626–659. DOI: 10.1080/10408398.2018.1546669
108. Heger M, van Golen RF, Broekgaarden M, Michel MC. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer // Pharmacol Rev. Pharmacol Rev, 2013. Vol. 66, № 1. P. 222–307. DOI: 10.1124/pr.110.004044
109. Rogovskii V. Polyphenols as the Potential Disease-modifying Therapy in Cancer // Anticancer Agents Med Chem. Anticancer Agents Med Chem, 2022. Vol. 22, № 13. P. 2385–2392. DOI: 10.2174/1871520622666220201105204
110. Burapan S., Kim M., Han J. Curcuminoid Demethylation as an Alternative Metabolism by Human Intestinal Microbiota // J Agric Food Chem. J Agric Food Chem, 2017. Vol. 65, № 16. P. 3305–3310. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b00943
111. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, Vishwa R, Kunnumakkara AB. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? // ACS Omega. American Chemical Society, 2023. Vol. 8, № 12. P. 10713. DOI: 10.1021/acsomega.2c07326
112. Pancholi V, Smina TP, Kunnumakkara AB, Maliakel B, Krishnakumar IM. Safety assessment of a highly bioavailable curcumin-galactomannoside complex (CurQfen) in healthy volunteers, with a special reference to the recent hepatotoxic reports of curcumin supplements: A 90-days prospective study // Toxicol Rep. Elsevier, 2021. Vol. 8. P. 1255. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.06.008
113. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers // Planta Med. Planta Med, 1998. Vol. 64, № 4. P. 353–356. DOI: 10.1055/s-2006-957450

114. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies // *Biomed Pharmacother*. Biomed Pharmacother, 2017. Vol. 85. P. 102–112. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.098
115. Stohs SJ, Chen O, Ray SD, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2020. Vol. 25, № 6. DOI: 10.3390/molecules25061397
116. Ma P, Zeng Q, Tai K, He X, Yao Y, Hong X, et al. Development of stable curcumin nanoemulsions: effects of emulsifier type and surfactant-to-oil ratios // *J Food Sci Technol*. J Food Sci Technol, 2018. Vol. 55, № 9. P. 3485–3497. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3273-0>
117. Aziz ZAA, Mohd-Nasir H, Ahmad A, Siti SH, Peng WL, Chuo SC, et al. Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care // *Front Chem*. Front Chem, 2019. Vol. 7. DOI: 10.3389/fchem.2019.00739
118. Rogovskii VS, Melnikov M V., Matyushin AI, Shimanovskii NL. SUPRESSING EFFECT OF POLYPHENOLS AND STEROIDS ON THE PRODUCTION OF INTERLEUKIN-6 BY TUMOR CELL LINES HeLa AND K562 // *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. Folium Ltd, 2022. Vol. 85, № 11. P. 14–18. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18>
119. D'Amico D, Andreux PA, Valdés P, Singh A, Rinsch C, Auwerx J. Impact of the Natural Compound Urolithin A on Health, Disease, and Aging // *Trends Mol Med*. Elsevier Ltd, 2021. Vol. 27, № 7. P. 687–699. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.04.009>
120. Cerdá B, Periago P, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Identification of Urolithin A as a Metabolite Produced by Human Colon Microflora from Ellagic Acid and Related Compounds // *J Agric Food Chem*. American Chemical Society, 2005. Vol. 53, № 14. P. 5571–5576. DOI: 10.1021/jf050384i
121. Toney AM, Fox D, Chaidez V, Ramer-Tait AE, Chung S. Immunomodulatory Role of Urolithin A on Metabolic Diseases // *Biomedicines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2021. Vol. 9, № 2. P. 1–18. DOI: 10.3390/biomedicines9020192

122. Yang H.L., Shi X.W. Silybin Alleviates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Suppressing Dendritic Cell Activation and Th17 Cell Differentiation // *Front Neurol. Frontiers Media S.A.*, 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fneur.2021.659678
123. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS) // *Br J Pharmacol. Wiley-Blackwell*, 2011. Vol. 164, № 4. P. 1079. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x
124. Torkildsen, Brunborg LA, Myhr KM, Bø L. The cuprizone model for demyelination // *Acta Neurol Scand Suppl. Acta Neurol Scand Suppl*, 2008. Vol. 188, № SUPPL. 188. P. 72–76. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01036.x
125. Mohajeri M, Sadeghizadeh M, Najafi F, Javan M. Polymerized nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of multiple sclerosis through down regulation of inflammatory and oxidative processes and enhancing neuroprotection and myelin repair // *Neuropharmacology. Neuropharmacology*, 2015. Vol. 99. P. 156–167. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.013
126. Amiri Z, Jalili S, Tarahomi M, Eslami M, Yazdanpanah E, Baharlou R, et al. Curcumin's spice-infused therapeutic promise: disease severity alleviation in a mouse model of multiple sclerosis via modulation of immune responses // *Mol Biol Rep. Springer Science and Business Media B.V.*, 2023. Vol. 50, № 11. P. 8843–8853. DOI: 10.1007/s11033-023-08781-y
127. Feng J, Tao T, Yan W, Chen CS, Qin X. Curcumin inhibits mitochondrial injury and apoptosis from the early stage in EAE mice // *Oxid Med Cell Longev. Oxid Med Cell Longev*, 2014. Vol. 2014. DOI: 10.1155/2014/728751
128. ELBini-Dhouib I, Manai M, Neili NE, Marzouki S, Sahraoui G, Ben Achour W, et al. Dual Mechanism of Action of Curcumin in Experimental Models of Multiple Sclerosis // *Int J Mol Sci. Int J Mol Sci*, 2022. Vol. 23, № 15. DOI: 10.3390/ijms23158658
129. Marton LT, Pescinini-e-Salzedas LM, Camargo MEC, Barbalho SM, Haber JF dos S, Sinatora RV, et al. The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review // *Front Endocrinol (Lausanne). Frontiers Media SA*, 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fendo.2021.669448
130. Rezaei Kamelabad M., Jahanbin Sardroodi J., Rastkar Ebrahimzadeh A. The Interaction of Curcumin and Rosmarinic Acid with Non-Amyloid-Component Domain of

- Alpha-Synuclein: A Molecular Dynamics Study // ChemistrySelect. Wiley-Blackwell, 2020. Vol. 5, № 11. P. 3312–3320. DOI: 10.1002/slct.201904799
131. Chetty D, Abrahams S, van Coller R, Carr J, Kenyon C, Bardien S. Movement of prion-like α -synuclein along the gut-brain axis in Parkinson's disease: A potential target of curcumin treatment // Eur J Neurosci. Eur J Neurosci, 2021. Vol. 54, № 2. P. 4695–4711. DOI: 10.1111/ejn.15324
 132. Bellmann-Strobl J, Paul F, Wuerfel J, Dörr J, Infante-Duarte C, Heidrich E, et al. Epigallocatechin Gallate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. American Academy of Neurology, 2021. Vol. 8, № 3. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000981
 133. Rust R, Chien C, Scheel M, Brandt AU, Dörr J, Wuerfel J, et al. Epigallocatechin Gallate in Progressive MS: A Randomized, Placebo-Controlled Trial // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. American Academy of Neurology, 2021. Vol. 8, № 3. P. 964. doi:10.1212/NXI.0000000000000964
 134. Jafari Karegar S, Aryaeian N, Hajiluian G, Suzuki K, Shidfar F, Salehi M, et al. Ellagic acid effects on disease severity, levels of cytokines and T-bet, ROR γ t, and GATA3 genes expression in multiple sclerosis patients: a multicentral-triple blind randomized clinical trial // Front Nutr. Frontiers Media SA, 2023. Vol. 10. P. 1238846. doi.org/10.3389/fnut.2023.1238846
 135. Siahpoosh A, Majdinasab N, Derakhshannezhad N, Khalili H, Malayeri A. Effect of grape seed on quality of life in multiple sclerosis patients. 2018. doi.org/10.22317/jcms.09201807
 136. Sarqaleh A.J., Azizi M., Khamoushian K. Combined (resistance-endurance) home based training and red grape juice supplementation improve memory in MS patients // Res Sq. 2023. doi.org/10.21203/rs.3.rs-2848003/v1
 137. Coe S, Cossington J, Collett J, Soundy A, Izadi H, Ovington M, et al. A randomised double-blind placebo-controlled feasibility trial of flavonoid-rich cocoa for fatigue in people with relapsing and remitting multiple sclerosis // J Neurol Neurosurg Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 2019. Vol. 90, № 5. P. 507–513. doi:10.1136/jnnp-2018-319496
 138. Mähler A, Steiniger J, Bock M, Klug L, Parreidt N, Lorenz M, et al. Metabolic response to epigallocatechin-3-gallate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial // Am J Clin Nutr. Elsevier, 2015. Vol. 101, № 3. P. 487–495. DOI: 10.3945/ajcn.113.075309

139. Ortí JE de la R, Platero JL, Benlloch M, Franco-Martinez L, Tvarijonaviciute A, Escribá-Alepuz J, et al. Role of Haptoglobin as a Marker of Muscular Improvement in Patients with Multiple Sclerosis after Administration of Epigallocatechin Gallate and Increase of Beta-Hydroxybutyrate in the Blood: A Pilot Study // *Biomolecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2021. Vol. 11, № 5. DOI: 10.3390/biom11050617
140. Levin J, Maaß S, Schuberth M, Respondek G, Paul F, Mansmann U, et al. The PROMESA-protocol: progression rate of multiple system atrophy under EGCG supplementation as anti-aggregation-approach // *J Neural Transm*. Springer-Verlag Wien, 2016. Vol. 123, № 4. P. 439–445. DOI: 10.1007/s00702-016-1507-8
141. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Ebihara S, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project // *Am J Clin Nutr*. Elsevier, 2006. Vol. 83, № 2. P. 355–361. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.355
142. Ng TP, Feng L, Niti M, Kua EH, Yap KB. Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults // *Am J Clin Nutr*. Elsevier, 2008. Vol. 88, № 1. P. 224–231. DOI: 10.1093/ajcn/88.1.224
143. Arab L, Biggs ML, O'Meara ES, Longstreth WT, Crane PK, Fitzpatrick AL. Gender Differences in Tea, Coffee, and Cognitive Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study // *J Alzheimers Dis*. NIH Public Access, 2011. Vol. 27, № 3. P. 553. DOI: 10.3233/JAD-2011-110431
144. Halegoua-DeMarzio D, Navarro V, Ahmad J, Avula B, Barnhart H, Barritt AS, et al. Liver Injury Associated with Turmeric—A Growing Problem: Ten Cases from the Drug-Induced Liver Injury Network // *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc., 2023. Vol. 136, № 2. P. 200–206. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.09.026
145. Li Y, Yi JS, Russo MA, Rosa-Bray M, Weinhold KJ, Guptill JT. Normative dataset for plasma cytokines in healthy human adults // *Data Brief*. Data Brief, 2021. Vol. 35. DOI: 10.1016/j.dib.2021.106857
146. Sharrad D, Chugh P, Slee M, Bacchi S. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review☆ // *Mult Scler Relat Disord*. Mult Scler Relat Disord, 2023. Vol. 78. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104899
147. Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, Nishio M, Hirakawa T, Shimizu N, et al. Plasma interferon- γ concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection // *Frontiers in Virology*. Frontiers Media SA, 2022. Vol. 2. doi.org/10.3389/fviro.2022.999929

148. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarz M, Wieczorowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, Slusarczyk P, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study // Immun Ageing. Immun Ageing, 2016. Vol. 13, № 1. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Расширенная шкала инвалидизации по Куртцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

Шкала EDSS позволяет неврологам количественно оценить степень инвалидизации по 8 функциональным системам (ФС) и присвоить каждой из этих систем свою оценку. К функциональным системам относятся:

1. Пирамидная
2. Мозжечковая
3. Ствола мозга
4. Сенсорная
5. Функций органов малого таза
6. Зрительная
7. Мозговая (корковые – умственные функции)

На основании степени выявленных нарушений по основным проводящим системам оценивается инвалидизация больных по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS). При значении EDSS от 1,0 до 4,5 больные РС полностью способны к самообслуживанию, в то время как значение EDSS, равное 7,0 и более, соответствует глубокой степени инвалидизации пациентов.

0,0 – патологии при неврологическом осмотре не выявляются.

1,0 – у пациента нет нарушений жизнедеятельности или есть минимальные признаки поражения одной функциональной системы (ФС).

1,5 – у пациента нет нарушений жизнедеятельности или есть минимальные признаки поражения более, чем одной ФС.

2,0 – пациент имеет минимальные нарушения жизнедеятельности в одной ФС.

2,5 – пациент имеет легкие нарушения жизнедеятельности в одной ФС или минимальные нарушения жизнедеятельности в двух ФС.

3,0 – пациент имеет умеренные нарушения жизнедеятельности в одной ФС или легкие нарушения в 3 – 4 ФС. Мобильность полностью сохранена.

3,5 – мобильность пациента полностью сохранена, но отмечаются умеренные нарушения в одной ФС и более, чем минимальные нарушения по нескольким другим ФС.

4,0 – мобильность пациента полностью сохранена, вспомогательные средства при передвижении не требуются, самообслуживание сохранено, пациент «на ногах» более 12 часов в сутки, несмотря на относительно тяжелые нарушения жизнедеятельности; может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 500 м.

4,5 – мобильность пациента полностью сохранена, вспомогательные средства при передвижении не требуются, пациент «на ногах» большую часть дня, может работать полный рабочий день, однако в целом уровень активности снижен или может требоваться минимальная помощь; относительно тяжелая инвалидизация; может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 300 м.

5,0 – пациент может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 200 м; нарушения жизнедеятельности выражены настолько, что пациент не может поддерживать полную активность в течение всего дня (например, не может работать полный рабочий день без создания особых условий).

5,5 – пациент может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 100 м; нарушения жизнедеятельности выражены настолько, что пациент не в состоянии быть активным в течение всего дня.

6,0 – пациент постоянно использует одностороннюю опору для преодоления 100 м с отдыхом.

6,5 – пациент постоянно использует двустороннюю опору для преодоления 20 м без отдыха.

7,0 – пациент не способен пройти более 5 м, даже при использовании вспомогательных средств, передвигается преимущественно в инвалидном кресле; управляет стандартным инвалидным креслом самостоятельно, передвигается один; может находиться в инвалидном кресле на протяжении 12 часов в сутки.

7,5 – пациент не способен сделать больше нескольких шагов; передвигается на инвалидном кресле; для передвижения в инвалидном кресле может требоваться помощь; не способен пользоваться стандартным инвалидным креслом в течение целого дня; может требоваться моторизованное инвалидное кресло.

8,0 – пациент в основном прикован к постели или инвалидному креслу, либо перемещается в инвалидном кресле; может самостоятельно проводить большую часть дня вне постели; многие функции самообслуживания сохранены; обычно эффективно использует руки.

8,5 – пациент в основном прикован к постели большую часть дня; достаточно эффективно использует руки, некоторые функции самообслуживания сохранены.

9,0 – пациент прикован к постели; может общаться и принимать пищу.

9,5 – пациент беспомощен и прикован к постели; неспособен эффективно общаться или принимать пищу/глотать.

10,0 – смерть в результате РС.

Приложение 2

Информированное добровольное согласие на участие в научном исследовании

Я _____
 _____ (фамилия, имя, отчество - полностью) _____ года рождения, проживающий (ая)
 по _____ адресу:

Этот раздел бланка заполняется только на недееспособных граждан:

Я, _____
 _____ паспорт: _____ выдан: _____

 являюсь законным представителем лица, признанного недееспособным:

_____ (Ф.И.О. недееспособного гражданина -
 полностью, год рождения)

Добровольно соглашаюсь на участие в научном исследовании, проводимом ФГБУ «ФЦМН»
 ФМБА России на тему:

**«Изучение влияния полифенолов и их новых наночастиц на иммунный ответ при рассеянном
 склерозе»**

_____ (наименование научного исследования)

У меня было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в вышеуказанном научном
 исследовании.

Работником ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (врачом)

_____ (должность, фамилия, имя, отчество)

мне предоставлена подробная и полная информация о научном исследовании, его тематике,
 возможных вариантах участия в нем, последствиях и результатах участия.

- Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в
 исследовании и, если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

- Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в
 научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

- Я добровольно соглашаюсь на предоставление биологических образцов моей венозной крови для
 проведения вышеуказанного научного исследования.

- Я получил(а) экземпляр «Информации для пациента» и «Информированного добровольного согласия
 на участие в научном исследовании».

- Я поставлен(а) в известность и согласен(-на), что мое участие в научном исследовании может быть
 прекращено в любой момент в случаях:

- выявления невозможности использования полученных результатов тестирования состояния
 моего здоровья в научном исследовании;
- выявления обстоятельств, препятствующих участию в научном исследовании;
- несоответствия критериям включения в научное исследование;
- наличие критериев исключения из научного исследования.

"__" ____ 20__ года

_____ (подпись пациента/законного представителя)

Расписался в моем присутствии: Врач

_____ (подпись) (должность, Ф.И.О.)

Информация для пациента Уважаемый пациент!

Вам предлагается принять участие в научном исследовании в рамках тематики научно-исследовательской работы «Изучение влияния полифенолов и их новых наночастиц на иммунный ответ при рассеянном склерозе», которая проводится на базе Института клинической неврологии федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России).

Известно, что применение веществ, обладающих антиоксидантной и противовоспалительной активностью, и способных проникать через гематоэнцефалический барьер, таких как полифенолы, может быть одной из оптимальных стратегий при терапии рассеянного склероза с целью улучшения качества жизни пациентов. В данной работе планируется изучение влияния на течение рассеянного склероза одного из полифенолов, куркумина. Также в ходе определенных экспериментов *in vitro* («в пробирке») будет проведено исследование эффектов куркумина и уролитина А (перспективного полифенола) на функцию иммунных клеток, полученных от пациентов с рассеянным склерозом и от здоровых доноров.

Планируется набор группы из 60 пациентов с рассеянным склерозом (РС) и 40 пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Диета 50% набранных пациентов – 30 пациентов с РС и 20 пациентов с БП – будет обогащаться куркумином путем включения в рацион питания биологически активной добавки к пище «Куркумин» в форме капсул с массой содержимого 0,75 г., изготовитель ЗАО «Эвалар». Другие 50% набранных пациентов войдут в группу сравнения, они не будут менять рацион питания. Также планируется набор группы из 20 здоровых доноров для единоразового взятия образцов крови с целью анализа влияния куркумина и уролитина А на иммунологические показатели *in vitro* («в пробирке»).

У всех пациентов в начале и через 6 месяцев будет проведен неврологический осмотр, будут взяты образцы крови для анализа содержания цитокинов (медиаторов воспаления), а также оценки влияния куркумина и уролитина А на иммунные клетки. По результатам 6-ти месячного исследования будет принято решение о целесообразности продления срока наблюдения до 12 месяцев (в этом случае неврологический осмотр планируется проводить также через 12 месяцев). При неврологическом осмотре у пациентов с РС оценка течения заболевания будет проводиться также путем анализа количества обострений и новых МРТ-очагов за предшествующие 12 месяцев, для чего будут использоваться данные, полученные в ходе рутинной клинической практики.

Если Вы согласитесь принять участие в исследовании, Вас включат в одну из групп пациентов, определяемую рандомизацией.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь от участия, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи. Материальная компенсация за участие в исследовании не предполагается. Биологически активная добавка к пище «Куркумин», а также все процедуры в рамках исследования будут предоставляться бесплатно.

Участие в данном исследовании позволит Вам получить расширенные данные о собственном здоровье, а также будут получены новые научные данные, необходимые для принятия решения о проведении дальнейших клинических исследований куркумина, как средства дополнительной терапии при РС и БП. Появление новых видов дополнительной терапии позволит в будущем улучшить качество жизни пациентов с РС и БП.

Ваше участие в исследовании будет заключаться в следующем:

- Вам будет проведен неврологический осмотр в начале исследования, через 6 месяцев после начала исследования и через 12 месяцев (в случае продления срока наблюдения до 12 месяцев).
- У Вас будет произведен забор венозной крови (в количестве 15 мл) – при первоначальном обследовании и через 6 месяцев после начала исследования. Если Вы участвуете в исследовании в качестве здорового донора, то забор крови будет проводиться только в начале исследования.
- При включении Вас в группу с обогащением диеты куркумином, Вам необходимо соблюдать рекомендуемую диету и принимать согласно предписаниям врача-исследователя биологически активную добавку к пище «Куркумин», ежемесячно предоставляемую Вам врачом-исследователем.

Ваше участие в исследовании связано со следующими рисками:

- как и у любого компонента диеты, при приеме куркумина возможны риски индивидуальной непереносимости;
- во время забора крови Вы можете почувствовать легкую болезненность в месте инъекции.

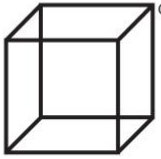
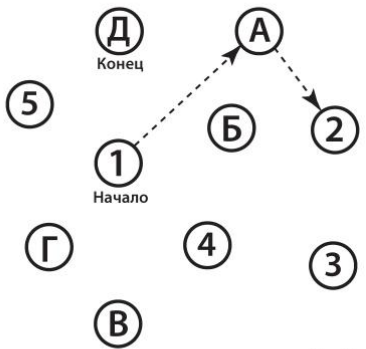
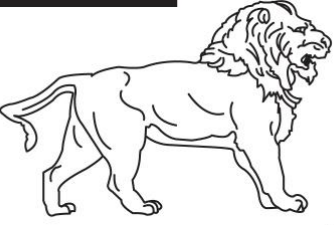
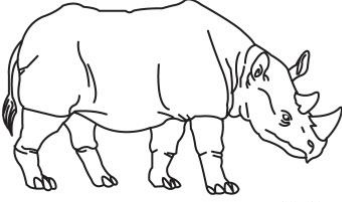
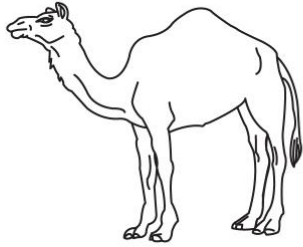
Если Вы решите принять участие в этом исследовании, исследователи будут собирать только ту информацию, которая им необходима для проведения вышеуказанного исследования. Записи, идентифицирующие Вас в исследовательском центре, будут конфиденциальны и не могут быть переданы кому-либо, если это не требуется по закону. Информация, собранная о Вас в ходе исследования, будет закодирована (деперсонализирована), и будет использоваться в научном исследовании только в закодированном виде. Если результаты этого исследования будут опубликованы или представлены на конференциях, конфиденциальность данных будет сохранена, это не позволит установить Вашу личность.

В случае, если у Вас появились вопросы, связанные с исследованием, Вы можете обратиться к врачу-исследователю.

Кукушкина Анна Дмитриевна
Тел. 8-916-056-59-88

Приложение 3

Монреальская шкала оценки
когнитивных функцийИМЯ:
Образование:
Пол:Дата рождения:
ДАТА:

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		 Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ			
		[]		[] Контур [] Цифры [] Стрелки			___/5		
НАЗЫВАНИЕ		  					___/3		
ПАМЯТЬ	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.			ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
			Попытка 1						
			Попытка 2						
ВНИМАНИЕ	Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4					___/2	
	Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 7 4 2						
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ					___/1		
Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3		
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.		[]					___/2	
	Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		[]						
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)					___/1		
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед		[] часы - линейка			___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	___/5	
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подсказка категории								
	Множественный выбор								
ОРИЕНТАЦИЯ	[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город	___/6		
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		___/30	
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12					

ФИО пациента _____

Дата: _____

SF-36. АНКЕТА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное..... 1
 Очень хорошее 2
 Хорошее 3
 Посредственное.. 4
 Плохое 5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад 1
 Несколько лучше, чем год назад..... 2
 Примерно так же, как год назад..... 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке).

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2

Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а) 1
 Очень слабую 2
 Слабую 3
 Умеренную 4
 Сильную 5
 Очень сильную 6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6

Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):
10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)
- Все время..... 1
 Большую часть времени.....2
 Иногда..... 3
 Редко4
 Ни разу..... 5
11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам каждое из нижеперечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В Основном неверно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ФИО пациента _____

Дата: _____

ШКАЛА (ТЕСТ-ОПРОСНИК) ДЕПРЕССИИ БЕКА

Инструкция. Вам предлагается ряд утверждений. Выберите одно утверждение в каждой группе, которое лучше всего описывает Ваше состояние за прошедшую неделю, включая сегодняшний день. Обведите кружком номер утверждения, которое Вы выбрали. Если в группе несколько утверждений в равной мере хорошо описывают Ваше состояние, обведите каждое из них. Прежде чем сделать выбор, внимательно прочтите все утверждения в каждой группе.

1	0 – Я не чувствую себя несчастным. 1 – Я чувствую себя несчастным. 2 – Я все время несчастен и не могу освободиться от этого чувства. 3 – Я настолько несчастен и опечален, что не могу этого вынести.
2	0 – Думая о будущем, я не чувствую себя особенно разочарованным. 1 – Думая о будущем, я чувствую себя разочарованным. 2 – Я чувствую, что мне нечего ждать в будущем. 3 – Я чувствую, что будущее безнадежно и ничего не изменится к лучшему.
3	0 – Я не чувствую себя неудачником. 1 – Я чувствую, что у меня было больше неудач, чем у большинства других людей. 2 – Когда я оглядываюсь на прожитую жизнь, все, что я вижу, это череды неудач. 3 – Я чувствую себя полным неудачником.
4	0 – Я получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше. 1 – Я не получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше. 2 – Я не получаю настоящего удовлетворения от чего бы то ни было. 3 – Я всем неудовлетворен, и мне все надоело.
5	0 – Я не чувствую себя особенно виноватым. 1 – Довольно часто я чувствую себя виноватым. 2 – Почти всегда я чувствую себя виноватым. 3 – Я чувствую себя виноватым все время.
6	0 – Я не чувствую, что меня за что-то наказывают. 1 – Я чувствую, что могу быть наказан за что-то. 2 – Я ожидаю, что меня накажут. 3 – Я чувствую, что меня наказывают за что-то.
7	0 – Я не испытываю разочарование в себе. 1 – Я разочарован в себе. 2 – Я внушаю себе отвращение. 3 – Я ненавижу себя.
8	0 – У меня нет чувства, что я в чем-то хуже других. 1 – Я самокритичен и признаю свои слабости и ошибки. 2 – Я все время виню себя за свои ошибки. 3 – Я виню себя за все плохое, что происходит.
9	0 – У меня нет мыслей о том, чтобы покончить с собой. 1 – У меня есть мысли о том, чтобы покончить с собой, но я этого не делаю. 2 – Я хотел бы покончить жизнь самоубийством. 3 – Я бы покончил с собой, если бы представился удобный случай
10	0 – Я плачу не больше, чем обычно. 1 – Сейчас я плачу больше обычного. 2 – Я теперь все время плачу.

	3 – Раньше я еще мог плакать, но теперь не смогу, даже если захочу.
11	0 – Сейчас я не более раздражителен, чем обычно. 1 – Я раздражаюсь легче, чем раньше, даже по пустякам. 2 – Сейчас я все время раздражен. 3 – Меня уже ничто не раздражает, потому что все стало безразлично.
12	0 – Я не потерял интереса к другим людям. 1 – У меня меньше интереса к другим людям, чем раньше. 2 – Я почти утратил интерес к другим людям. 3 – Я потерял всякий интерес к другим людям.
13	0 – Я способен принимать решения так же, как всегда. 1 – Я откладываю принятие решений чаще, чем обычно. 2 – Я испытываю больше трудностей в принятии решений, чем прежде. 3 – Я больше не могу принимать каких-либо решений.
14	0 – Я не чувствую, что я выгляжу хуже, чем обычно. 1 – Я обеспокоен, что выгляжу постаревшим и непривлекательным. 2 – Я чувствую, что изменения, происходящие в моей внешности, сделали меня непривлекательным. 3 – Я уверен, что выгляжу безобразным.
15	0 – Я могу работать так же, как раньше. 1 – Мне надо приложить дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать. 2 – Я с большим трудом заставляю себя что-либо сделать. 3 – Я вообще не могу работать.
16	0 – Я могу спать так же хорошо, как и обычно. 1 – Я сплю не так хорошо, как всегда. 2 – Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, чем обычно и с трудом могу заснуть снова. 3 – Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и не могу снова заснуть.
17	0 – Я устаю не больше обычного. 1 – Я устаю легче обычного. 2 – Я устаю почти от всего того, что делаю. 3 – Я слишком устал, чтобы делать что бы то ни было.
18	0 – Мой аппетит не хуже, чем обычно. 1 – У меня не такой хороший аппетит, как был раньше. 2 – Сейчас мой аппетит стал намного хуже. 3 – Я вообще потерял аппетит.
19	0 – Если в последнее время я и потерял в весе, то очень немного. 1 – Я потерял в весе более 2 кг. 2 – Я потерял в весе более 4 кг. 3 – Я потерял в весе более 6 кг.
20	0 – Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно. 1 – Меня беспокоят такие проблемы, как различные боли, расстройства желудка, запоры. 2 – Я настолько обеспокоен своим здоровьем, что мне даже трудно думать о чем-нибудь другом. 3 – Я до такой степени обеспокоен своим здоровьем, что вообще ни о чем не могу думать.
21	0 – Я не замечал каких-либо изменений в моих сексуальных интересах. 1 – Я меньше, чем обычно интересуюсь сексом. 2 – Сейчас я намного меньше интересуюсь сексом. 3 – Я совершенно утратил интерес к сексу

ФИО пациента _____

Дата: _____

Модифицированная шкала оценки утомляемости (MFIS).

В течение последних 2-х недель из-за утомленности ...

	Ни разу	Редко	Иногда	Часто	Почти всегда
Мне меньше хотелось общаться с людьми	0	1	2	3	4
Я ограничен(а) в том, чтобы делать что-то вне дома.	0	1	2	3	4
Мне было трудно долго заниматься чем-то, что требует физических усилий	0	1	2	3	4
Мне было трудно принимать решения.	0	1	2	3	4
Мне меньше хотелось делать что-либо, что требует умственных усилий.	0	1	2	3	4
Я чувствовал (а) слабость в мышцах	0	1	2	3	4
У меня были неприятные ощущения в теле.	0	1	2	3	4
Мне было трудно доводить до конца работу, требующую умственных усилий.	0	1	2	3	4
Мне было трудно собраться с мыслями, когда я делал (а) что-то дома или на работе.	0	1	2	3	4
Мне было труднее доводить до конца дела, требующие физических усилий.	0	1	2	3	4
У меня было заторможено мышление.	0	1	2	3	4
Мне было трудно сконцентрироваться.	0	1	2	3	4
Я ограничивал(а) себя в делах, требующих физических нагрузок.	0	1	2	3	4
Мне были необходимы более частые или более длительные периоды отдыха.	0	1	2	3	4

Клинический пример 1.

Пациент П., 23 года.

Жалобы на периодическую тяжесть в ногах преимущественно после физической активности.

Дебют заболевания с весны 2021 года в виде ретробульбарного неврита справа, симптоматика регрессировала самостоятельно. В мае повторное обострение в виде снижение чувствительности в обеих ногах. Проведено МРТ головного и спинного мозга с КУ – выявлены очаги демиелинизирующего характера, с признаками активности в 2-х очагах, в том числе и в СМ (на уровнях Т6-Т8, Т11, С3-С4). Установлен диагноз РС, ремиттирующий тип течения.

С июля 2021 года начата терапия ИНФ-бета 1а 44 мкг.

МРТ ГМ и ШОП с КУ от 12.2021 – очаговые изменения прежних размеров, новых очагов не выявлено, активности не обнаружено.

МРТ ГМ с КУ от 10.2022 – в сравнении с исследованием от 2021 года: количество очагов прежнее, *определяется увеличение размера очага в левой теменной области, появление 1 нового очага субкортикально*, активных очагов не выявлено (Рисунок 22). Выявлен субоптимальный ответ на терапии интерферонами.

Сопутствующие заболевания: Инфекционный мононуклеоз в 2008 году.

Аллергоанамнез: отрицает.

В неврологическом статусе: ЧМН: без патологии. Парезов нет. Сухожильные и периост. рефлексы с рук средней живости, симметричные, с ног оживлены, симметричные. Легкое снижение поверхностной чувствительности в обеих ногах, больше справа. ПНП выполняет с удовлетворительно. В пробе Ромберга легкое пошатывание при ЗГ. ПНП выполняет удовлетворительно. Нарушение функции тазовых органов: отрицает. Дистанция ходьбы: без ограничений. EDSS 1.5 балла.

Методом случайных чисел, пациент был определен в группу ИНФ-КУР.

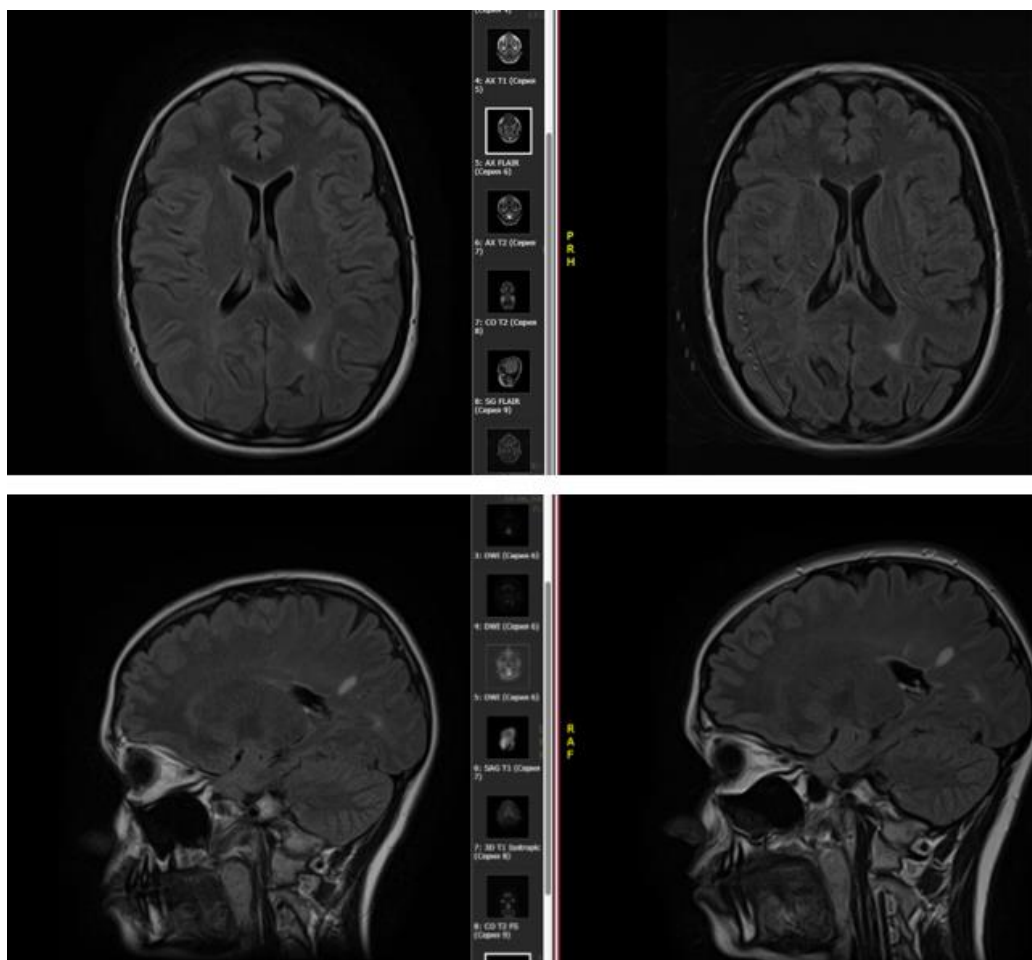


Рисунок 22. МРТ пациента П. за 2021 год (слева) и 2022 год (справа).

Состояние пациента за время приема дополнительной терапии оставалось стабильным.

По данным МРТ ГМ и ШОП с КУ от 10.2023 – без динамики и активности.

За время терапии нежелательных явлений не отмечал, общий и биохимические анализы крови находились в пределах референтных значений. Отмечается улучшение показателей хронической утомляемости по шкале MFIS и качества жизни по шкале SF-36.

Также по результатам цитокиновой продукции у пациентки отмечает снижение уровня продукции ИЛ-6 и ИНФ- γ через 6 месяцев (таблица 10).

	0 мес.	6 мес.	12 мес.
МоСА-тест	28 баллов	-	-
шкала Бэка	6 баллов	-	-
обострения	-	нет	нет
EDSS	1.5 балла	1.5 балла	1.5 балла

Активность по данным МРТ		Да (увеличение в размере 1 очага)	нет	-
Обострения		нет	нет	нет
Шкала MFIS		36 баллов	17 баллов	
Шкала SF-36:	Физическое функционирование	85	90	-
	Роль физическое функционирование	75	100	-
	Интенсивность боли	100	100	-
	Общее состояние здоровья	57	72	-
	Жизненная активность	35	50	-
	Социальное функционирование	87.5	100	-
	Роль эмоциональное функционирование	100	66.67	-
	Психическое здоровье	52	48	-
	Физический компонент здоровья	52.2	60.17	-
	Психологический компонент здоровья	43.1	39.3	-
Уровень ИЛ-6		3.85	1.58	-
Уровень ИФН-γ		5.39	1.55	-

Таблица 10. Клинико-иммунологические характеристики пациентки П за время исследования.

При дальнейшем наблюдении (в период с 6 – 12 месяцы) обострений также не отмечалось, уровень EDSS 1.5 балла.

Клинический пример 2.

Пациент Н., 26 лет.

Жалоб активно не предъявляет

Дебют заболевания в феврале 2021 года в виде чувствительных нарушений в левых конечностях. По данным МРТ ГМ от 02.2021 выявлены

множественные очаги с признаками активности. Установлен диагноз РС, ремиттирующий тип течения.

С мая 2021 года начата терапия Пег-ИНФ-бета1а 125 мкг

В октябре 2021 года – онемение левой половины лица.

МРТ ГМ и ШОП от 10.2021 – перивентрикулярные очаги, в шейном отделе очаг на уровне С5.

В феврале 2022 года снижение зрения OS, к врачу не обращался.

МРТ ГМ от 04.2023 – отрицательная динамика в виде появления 4-х "новых" очагов, активности не выявлено. В ШОП очаг на уровне С5 не определяется (Рисунок 23).

Сопутствующие заболевания: отрицает.

Аллергоанамнез: отрицает.

Выявлен субоптимальный ответ, с пациентом обсуждалась смена терапии, в том числе, в рамках ПИТРС 1-й линии – пациент воздержался от перехода.

В неврологическом статусе: ЧМН: интактны. Парезов нет. Тонус в норме. Рефлексы симметричны. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга легкое пошатывание с ЗГ. Тазовые функции не нарушены. Дистанция ходьбы более 1 км. EDSS 1.0 балл.

Методом случайных чисел, пациент был определен в группу сравнения (ИНФ).

За время наблюдения не было зафиксировано обострений, однако пациент отмечал некоторое усиление периодических головокружений и появление периодических мурашек в области правой руки на фоне физической нагрузки. По данным МРТ ГМ с КУ от 05.24-МР – отмечается отрицательная динамика в виде *формирования 5-х "новых" очагов* демиелинизации в обеих гемисферах. Без признаков активности.

МРТ ШОП с КУ от 05.24 – отрицательная динамика в виде *появления нового очага* на уровне С2-С3 сегмента справа, в остальном без существенной динамики. Без признаков активности.

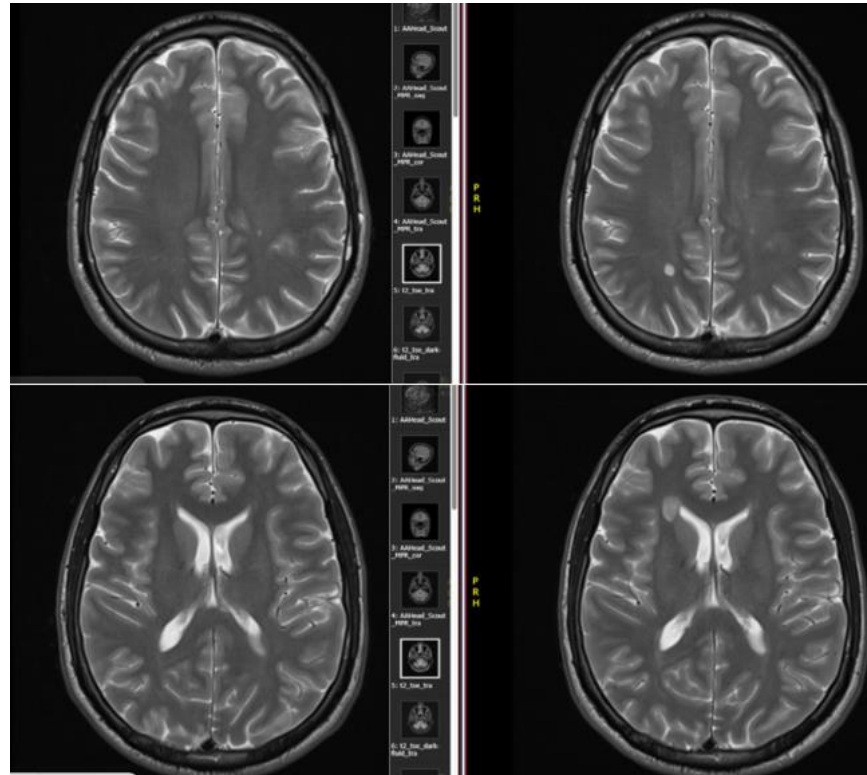


Рисунок 23. МРТ пациента Н. за 2021 год (слева) и 2023 год (справа).

Также отмечается некоторое ухудшение показателей хронической утомляемости по шкале MFIS и качества жизни по шкале SF-36.

Также по результатам цитокиновой продукции у пациента отмечается повышение уровня продукции ИНФ-γ через 6 месяцев (Таблица 11).

		0 мес.	6 мес.	12 мес.
МоСА-тест		27 баллов	-	-
шкала Бэка		8 баллов	-	-
обострения		-	нет	нет
EDSS		1 балл	1.5 балла	1 балл
Активность по данным МРТ		да	да	-
Обострения		нет	нет	нет
Шкала MFIS		6 баллов	11 баллов	
Шкала SF-36:	Физическое функционирование	100	100	-
	Ролевое физическое функционирование	100	100	-
	Интенсивность боли	100	100	-

	Общее состояние здоровья	67	54,6	-
	Жизненная активность	85	50	-
	Социальное функционирование	87.5	100	-
	Рольное эмоциональное функционирование	100	90	-
	Психическое здоровье	92	48	-
	Физический компонент здоровья	54.6	52.8	-
	Психологический компонент здоровья	57.04 —	45	-
Уровень ИЛ-6		0.98	0.91	-
Уровень ИФН-γ		9.14	12	-

Таблица 11. Клинико-иммунологические характеристики пациента Н за время исследования.

При дальнейшем наблюдении (в период с 6 – 12 месяцы) обострений также не отмечалось, уровень EDSS – 1.0 балл. Зафиксирован стойкий субоптимальный ответ на терапию интерферонами-бета, с пациентом повторно обсужден вопрос смены терапии.