

УДК 612.825

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF633855>

Нейротропные и иммуномодулирующие свойства инновационной композиции биофлавоноидов

И.А. Гольдина¹, Е.В. Маркова¹, И.В. Савкин¹, О.С. Анисеева¹, Е.В. Серенко¹, А.В. Смык¹,
Т.В. Шушпанова², М.А. Княжева¹

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия;

² Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Флавоноиды, класс растительных полифенолов, обладают широким спектром биологических свойств — нейро- и имунотропных, антиоксидантных, противовоспалительных, эпигеном-модулирующих, — вовлеченных в механизмы коррекции при различных патологических процессах, в том числе заболеваниях нервной системы. Алкоголизм — глобальная социальная, медицинская и экономическая проблема современного общества. Длительное воздействие этанола оказывает прямое и опосредованное продуктами его метаболизма токсическое воздействие на организм человека, негативно влияя на функции основных адаптационных систем — нервной и иммунной. Способность биофлавоноидов к коррекции патологических нарушений при широком спектре хронических заболеваний с нейроиммунными механизмами патогенеза путем взаимодействия со специфическими рецепторами на поверхности клеток может обеспечить позитивный терапевтический эффект при алкоголизме.

Цель — оценка нейротропных и иммуномодулирующих свойств инновационной композиции биофлавоноидов на основе куркумина при длительном употреблении этанола.

Материалы и методы. Содержание биофлавоноидов в композиции измеряли в водно-органических экстрактах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Длительно алкоголизированным мышам-самцам (СВА×С57Bl/6)F1, которые получали 10 % раствор этанола в качестве единственного источника жидкости на протяжении 6 мес., вводили композицию биофлавоноидов в течение 30 дней. Затем оценивали алкогольную мотивацию по потреблению 10 % раствора этанола в условиях свободного выбора с водой, а также параметры поведения в тесте «открытое поле», содержание цитокинов в структурах мозга (префронтальной коре, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме) методом иммуноферментного анализа, интенсивность клеточного (по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа) и гуморального иммунного ответа (по относительному числу антителообразующих клеток селезенки).

Результаты. Было определено количественное содержание биофлавоноидов в композиции — куркумина, пиперина, изофлавоноидов сои, эпигаллокатехин-3-галлата, тритерпеновых сапонинов и β-каротина. Показано, что прием данной композиции на фоне длительного употребления этанола оказывал позитивный эффект, выражающийся в редуктировании характерного для алкоголизма поведенческого фенотипа (снижении алкогольной мотивации, стимуляции локомоторной и исследовательской активности) на фоне снижения уровней ряда провоспалительных цитокинов в структурах мозга, наиболее выраженного в гиппокампе. После курсового приема композиции показана также стимуляция гуморального и клеточного иммунного ответа.

Выводы. Полученные данные позволяют рассматривать возможность применения инновационной композиции биофлавоноидов в качестве дополнительного иммуномодулирующего и нейротропного средства в терапии хронического алкоголизма.

Ключевые слова: инновационная композиция биофлавоноидов; алкоголизм; структуры головного мозга; цитокины; иммунный ответ.

Как цитировать

Гольдина И.А., Маркова Е.В., Савкин И.В., Анисеева О.С., Серенко Е.В., Смык А.В., Шушпанова Т.В., Княжева М.А. Нейротропные и иммуномодулирующие свойства инновационной композиции биофлавоноидов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22, № 4. С. 361–376. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF633855>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF633855>

Neurotropic and immunomodulatory properties of a novel bioflavonoid composition

Irina A. Goldina¹, Evgeniya V. Markova¹, Ivan V. Savkin¹, Olga S. Anikeeva¹,
Evgeniy V. Serenco¹, Anna V. Smyk¹, Tamara V. Shushpanova², Mariya A. Knyazheva¹

¹ Sechenov Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

² Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Flavonoids, a class of plant polyphenols, exhibit a wide range of biological (neuro- and immunotropic, antioxidant, anti-inflammatory, epigenome-modulating) properties involved in the mechanisms of management in various pathological processes, including nervous system diseases. Alcoholism is a pervasive social, medical, and economic issue of a modern society. Prolonged exposure to ethanol has a direct and mediated toxic effect on the human body through its metabolites negatively affecting nervous and immune systems that play a major role in adaptation. The ability of bioflavonoids to manage pathological disorders in a wide range of chronic diseases with neuroimmune pathogenesis mechanisms by interacting with specific cell surface receptors can provide therapeutic benefits in alcoholism.

AIM: To assess neurotropic and immunomodulatory properties of a novel curcumin-based bioflavonoid composition during prolonged ethanol consumption.

MATERIALS AND METHODS: The content of bioflavonoids in the composition was measured in aqueous-organic extracts using high-performance liquid chromatography (HPLC). Chronically alcoholized male (CBA×C57Bl/6)F1 mice who received a 10% ethanol solution as the sole source of fluid during six months were administered a bioflavonoid composition during 30 days. Subsequent studies assessed alcohol motivation by consumption of a 10% ethanol solution in free choice with water, as well as behavioral parameters in the open field test, cytokine content in the brain structures (prefrontal cortex, hypothalamus, hippocampus, striatum) using enzyme immunoassay. The intensity of the cellular and humoral immune response was determined by the severity of the delayed-type hypersensitivity response and relative number of splenic antibody-forming cells, respectively.

RESULTS: The quantitative content of bioflavonoids was determined in the composition consisting of curcumin, piperine, soybean isoflavonoids, epigallocatechin-3-gallate, triterpene saponins, and β -carotene. Taking this composition in the context of prolonged ethanol consumption was shown to have a positive effect expressed in correcting the alcoholism-related behavioral phenotype (reduced alcohol motivation, stimulation of locomotor and exploratory activity), accompanied by decreased levels of certain proinflammatory cytokines in the brain structures (most pronounced in the hippocampus). Stimulation of the humoral and cellular immune response was also demonstrated after a course of treatment with the described composition.

CONCLUSIONS: The data support the use of the novel bioflavonoid composition as an additional immunomodulatory and neurotropic agent in the treatment of chronic alcoholism.

Keywords: novel bioflavonoid composition; alcoholism; brain structures; cytokines; immune response.

To cite this article

Goldina IA, Markova EV, Savkin IV, Anikeeva OS, Serenco EV, Smyk AV, Shushpanova TV, Knyazheva MA. Neurotropic and immunomodulatory properties of a novel bioflavonoid composition. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(4):361–376. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF633855>

Received: 26.06.2024

Accepted: 18.08.2024

Published online: 30.12.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Флавоноиды представляют собой класс растительных полифенолов, которые поступают в рацион человека с овощами, фруктами и другими продуктами растительного происхождения. Хотя флавоноиды не являются необходимыми питательными веществами, они обладают широким спектром благоприятных биологических эффектов — нейро- и иммунотропных, антиоксидантных, противовоспалительных, эпигеном-модулирующих, — вовлеченных в механизмы коррекции при различных патологических процессах, включая нейродегенерацию, нейротоксичность и аффективные расстройства.

Алкоголизм в настоящее время — глобальная социальная, медицинская и экономическая проблема современного общества, затрагивающая до 4 % взрослого населения планеты и являющаяся одним из ведущих факторов риска преждевременной смерти и инвалидизации [1, 2]. Десятилетия исследований показали, что длительное воздействие этанола на организм негативно влияет на функции основных адаптационных систем организма. Так, в нервной системе алкоголь воздействует на функцию почти всех нейротрансмиттерных систем (ГАМК-, дофамин-, серотонин-, ацетилхолинергической, глутамата и эндоканнабиноидов), изменяя синтез, высвобождение и метаболизм отдельных нейромедиаторов и процесс их рецепции [3]. Кроме того, этанол влияет на различные гормоны, нейропептиды, факторы роста, ферменты, внутриклеточные сигнальные молекулы и факторы транскрипции [4]. Этанол при длительной алкоголизации опосредованно воздействует через Toll-подобные рецепторы (TLR) на TLR7-сигнализацию, что способствует развитию процессов нейровоспаления и нейродегенерации. Показано также изменение уровня экспрессии микро-РНК miR-let7b, miR-96, miR-182, miR-155 и содержания мРНК амфотерина (HMGB1), TLR3, TLR4 в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) головного мозга у длительно алкоголизированных крыс [5]. Прием этанола увеличивает перекисное окисление липидов, уровень митохондриального окисленного глутатиона (GSSG), интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) у экспериментальных животных в тканях гиппокампа. Этанол также приводит к снижению активности глутатиона (GSH), супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидазы (GPx) и глутатионредуктазы (GR), уровней фактора транскрипции CREB, мозгового нейротрофического фактора BDNF и регулятора апоптоза Bcl-2 [6]. Этанол изменяет активность нейронов, глиальных клеток и продукцию ими нейроиммунных регуляторных факторов [7]. В настоящее время вызванные этанолом поведенческие изменения, в частности, депрессивно-подобное поведение [8], ухудшение памяти [9], нейродегенеративные изменения — увеличение гибели нейронов и снижение нейропластичности (снижение нейрогенеза и уровня BDNF) преимущественно в гиппокампе, как и субклинические

изменения в других структурах мозга [10, 11], связывают с нейровоспалительными процессами и оксидативным стрессом [12].

Вызванные этанолом изменения в функциях иммунной системы — еще один механизм, с помощью которого он изменяет физиологические процессы в организме [13]. Исследования *in vivo* и *in vitro* демонстрируют, что этанол модулирует функциональную активность клеток врожденного иммунитета, в частности, хроническое злоупотребление алкоголем вызывает подавление фагоцитоза и снижение продукции ряда ростовых факторов — фактора роста гепатоцитов (HGF), колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов (G-CSF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — моноклеарными клетками крови с повышением секреции этими клетками провоспалительных цитокинов посредством стимуляции TLR4, TLR7 и TLR8. Злоупотребление алкоголем также влияет на клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет, вызывая сокращение числа CD4⁺ и CD8⁺ субпопуляций лимфоцитов, изменяя конверсию фенотипа наивных Т-лимфоцитов и гомеостатическую пролиферацию, что приводит к росту числа Т-клеток памяти [14]. Следует отметить, что повышение содержания Т-клеток памяти связано с развитием хронических воспалительных и возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеопороз, болезнь Альцгеймера, аутоиммунные и онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология [13]. Уменьшение же пула наивных Т-клеток ассоциировано со снижением формирования эффективного иммунного ответа на инфекцию и вакцинацию [15], чему способствуют функциональные, транскриптомные и эпигеномные изменения в моноцитах и резидентных макрофагах, приводящие к усилению воспаления, но ослабляющие антимикробный ответ, а также снижающие уровни циркулирующих факторов, ответственных за рекрутирование иммунных клеток в очаг инфекции (хемокины CCL3/4, металлопротеазы MMP-9), но повышающие уровни цитокинов — IL-2, IL-7, IL-15, IL-12, TNF- α , хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-лимфоцитами (RANTES), и Т-клеточного хемоаттрактанта CXCL9 [14, 16].

Механизмы воздействия этанола на иммунную систему могут быть реализованы как непосредственно рецептор-опосредованным образом, изменяя функциональный фенотип иммунокомпетентных клеток [17], так и опосредованно — путем модуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обеспечивая тем самым глюкокортикоид-опосредованное потенцирование компонентов врожденного иммунитета и подавление адаптивной иммунной системы через периферическую цитокин-индуцированную активацию блуждающего нерва [18]. Нарушение нейроиммунного взаимодействия при хронической интоксикации этанолом проявляется также в изменении баланса центральной и периферической продукции цитокинов, увеличении синтеза аутоантител к нейромедиаторам [19–21]. Тяжесть клинических

проявлений, неопределенность прогноза, недостаточная эффективность существующих методов лечения определяют актуальность разработки новых стратегий терапии алкоголизма с воздействием на ключевые механизмы патогенеза данной патологии.

Растительные полифенольные соединения обладают способностью к регуляции различных физиологических процессов, в том числе защитных реакций организма, а также к коррекции патологических нарушений при широком спектре хронических заболеваний с нейроиммунными механизмами в патогенезе путем взаимодействия со специфическими рецепторами на поверхности клеток иммунной системы, а также нейронов и клеток микроглии,

защищая клетки от окислительного стресса [22, 23]. Так, биофлавоноиды воздействуют на функции рецепторов различных цитокинов, рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), а также на интегрины (трансмембранные переносчики белковых сигналов). Результатом иницированной биофлавоноидами рецептор-опосредованной передачи сигнала могут быть изменение адгезивных свойств и подвижности клеток, а также модуляция экспрессии генов, модуляция синтеза и продукции биологически активных веществ, пролиферация или апоптоз клеток [24]. Основные механизмы и пути влияния биофлавоноидов, опосредованные рецепторными системами клетки, схематично представлены на рис. 1.

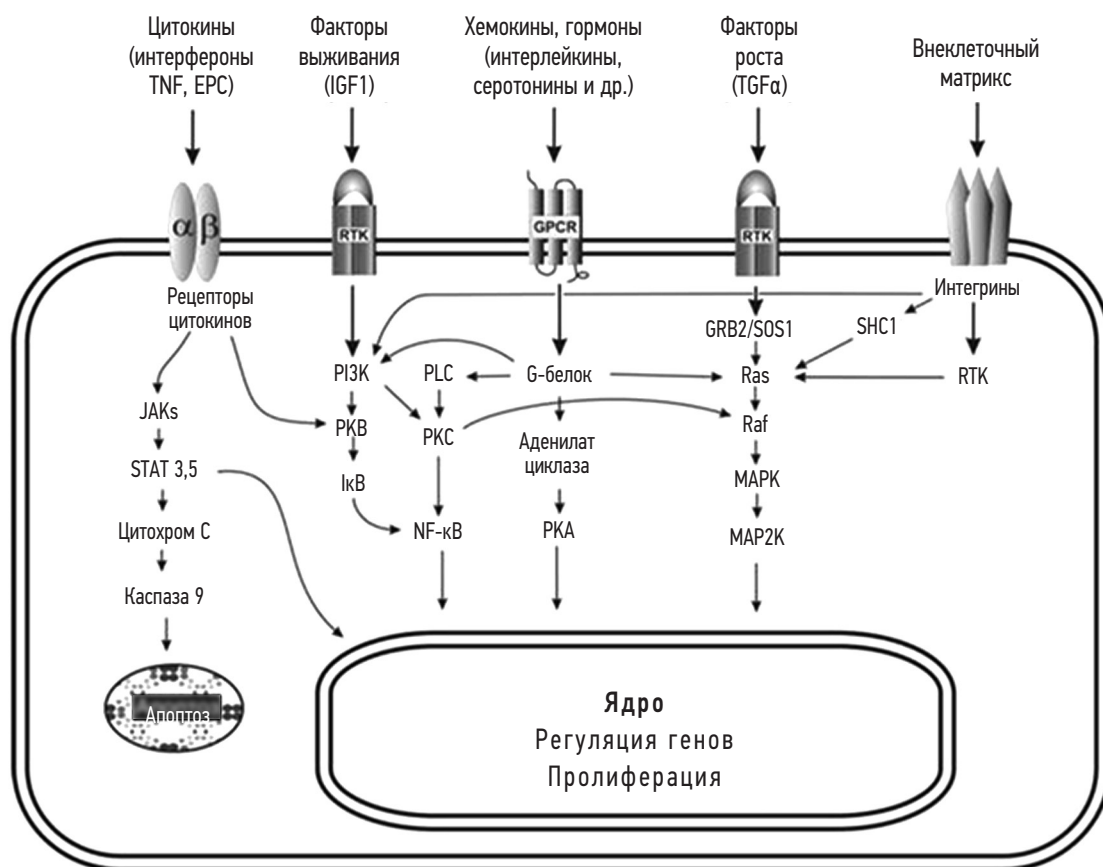


Рис. 1. Пути рецептор-опосредованного влияния биофлавоноидов на функции клеток (по: Nelson J. Structure and function in cell signalling. John Wiley and Sons, Ltd., 2008). RTK (Receptor tyrosine kinase) — рецептор тирозинкиназы; GPCR (G-protein-coupled receptors) — рецептор, связывающий G-белки, выполняет функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала; JAK (Janus kinase) — Janus-киназа; STAT — член семейства транскрипционных факторов / переносчик сигналов и активатор транскрипции; PKB (Protein kinase B) — протеинкиназа B; IκB — ингибитор ядерного фактора транскрипции NF-κB; PLC — протеинлипаза C (protein lipase C); PKC — протеинкиназа C (protein kinase C); PKA (Protein kinase A) — протеинкиназа A; GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2) — фактор роста; SOS1 — мембранный белок, участвующий в передаче сигналов клеточного роста и дифференцировки; Ras — мембраносвязанные белки семейства малых ГТФаз, участвующие в передаче сигнала; Raf — протоонкоген; MAPK и MAP2K (Mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемые протеинкиназы; SHC1 (SHC-transforming protein 1) — SHC-трансформирующий белок 1, играет важную роль в регуляции апоптоза и лекарственной устойчивости в клетках

Fig. 1. Pathways of receptor-mediated effects of bioflavonoids on cell functions (according to Nelson J. Structure and function in cell signalling. John Wiley and Sons, Ltd., 2008). RTK — Receptor tyrosine kinase; GPCR — G-protein-coupled receptors; JAK — Janus kinase; STAT — is a member of the transcription factor/signal transducer and activator of transcription family; PKB — Protein kinase B; IκB — nuclear transcription NF-κB factor inhibitor; PLC — protein lipase C; PKC — protein kinase C; PKA — Protein kinase A; GRB2 — Growth factor receptor-bound protein 2; SOS1 — membrane protein involved in signaling cell growth and differentiation; Ras — a membrane-bound protein of the small GTPases family involved in signal transduction; Raf — proto-oncogene; MAPK и MAP2K — Mitogen-activated protein kinase; SHC1 — SHC-transforming protein 1

Противовоспалительные, антиоксидантные, нейрогенеративные, иммуномодулирующие свойства биофлавоноидов, а также их способность влиять на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов и проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая прямое модулирующее влияние на клетки головного мозга, которые были подробно описаны ранее [24], позволяют рассматривать данные вещества в качестве адъювантов в терапии алкоголизма. Нами также были показаны позитивные эффекты куркумина при экспериментальном алкоголизме, выражающиеся в стимуляции ориентировочно-исследовательского поведения, пролиферативной активности лимфоцитов и клеточного иммунного ответа [25–27].

В рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (Новосибирск, Россия) и ООО «Доктор Корнилов» (Барнаул, Россия) на основе куркумина была разработана инновационная композиция биофлавоноидов (ИКБ), обладающая лечебно-профилактическими свойствами в отношении возраст-ассоциированных заболеваний (Патент на изобретение RU 2654868C1) [28].

Цель настоящего исследования — учитывая мультимодальные эффекты биофлавоноидов, оценить нейротропное и иммуномодулирующее действие ИКБ на основе куркумина при длительном употреблении этанола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследованиях использовали ИКБ, включающую в качестве составляющих: экстракт корня куркумы — 37,2 % (содержание куркумина не менее 95 %), экстракт черного перца — 0,2 % (содержание пиперина не менее 95 %), экстракт бобов сои — 20 % (содержание изофлавонов не менее 40 %), экстракт листьев зеленого чая — 20 % (содержание катехинов не менее 40 %), экстракт красного корня — 5 % (содержание катехинов и сапонинов не менее 25 %), экстракт корня солодки — 2 % (содержание глицирризиновой кислоты не менее 40 %), экстракт листьев облепихи — 15,6 % [28].

Определение содержания биофлавоноидов в композиции

Содержание биоактивных веществ в ИКБ измеряли в водно-органических экстрактах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе «Миллихром Ф-02» с колонкой ProntoSil-120–5–C18 AQ и с использованием соответствующих элюентов, в качестве стандартов использовали растворы соответствующих веществ аналитической чистоты.

Определение содержания куркумина: дистиллированную воду доводили фосфорной кислотой до pH 3,5, добавляли сухую субстанцию, метанол до концентрации 50 % и проводили экстракцию при температуре 25 °C при перемешивании в течение 2 ч. Затем пробы фильтровали

через стеклянный фильтр и разводили водной фосфорной кислотой в соотношении 1 : 4, анализировали в градиенте ацетонитрил – водная фосфорная кислота при pH 3,5 с градиентом метанола от 10 до 90 %, скоростью потока 100 мкл/мин, максимальным давлением 1,8 МПа, температурой в колонке 30 °C. Детекцию проводили при длине волны 425 нм [29]. Экстракция пиперина: метанолом при температуре 25 °C при перемешивании в течение 4 ч, пробы фильтровали через стеклянный фильтр, разводили дистиллированной водой в соотношении 1 : 9 и анализировали в градиенте метанол – вода с градиентом метанола от 10 до 90 %, скоростью потока 100 мкл/мин, максимальным давлением 1,8 МПа, температурой в колонке 25 °C; детекцию проводили при длине волны 343 нм [29]. Экстракция изофлавоноидов сои: использовали водно-метанольную смесь при температуре 25 °C и перемешивании в течение 24 ч, пробы фильтровали через стеклянный фильтр и анализировали в градиенте метанол – вода с градиентом метанола от 10 до 90 %, скоростью потока 100 мкл/мин, максимальным давлением 1,8 МПа, температурой в колонке 25 °C; детекцию проводили при длине волны 256 нм [30]. Экстракция эпигаллокатехина зеленого чая: дистиллированной водой при температуре 80 °C с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч, пробы фильтровали через стеклянный фильтр и анализировали в градиенте ацетонитрил – вода с градиентом ацетонитрила от 10 до 90 %, скоростью потока 100 мкл/мин, максимальным давлением 1,8 МПа, температурой в колонке 40 °C; детекцию проводили при длине волны 235 нм [31]. Экстракция тритерпеновых сапонинов красного корня: дистиллированную воду доводили фосфорной кислотой до pH 3,5, прибавляли сухую субстанцию, хлороформ и выдерживали на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждали полученный раствор до 25 °C, фильтровали через стеклянный фильтр, осадок переносили в колбу со шлифом, измеряя его количество, добавляли метанол и проводили экстракцию при температуре 80 °C с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч, пробы фильтровали через стеклянный фильтр и разводили дистиллированной водой в соотношении 1 : 9, анализировали в градиенте метанол – водная фосфорная кислота pH 3,5 с градиентом метанола от 10 до 90 %, со скоростью потока 100 мкл/мин, максимальным давлением 1,8 МПа, температурой в колонке 30 °C; детекцию проводили при длине волны 210 нм [32]. Содержание каротинов листьев облепихи определяли по методу И.К. Мурри с экстракцией ацетоном и последующей хроматографией на колонке с окисью алюминия [31].

Экспериментальные животные

Исследования проводили на мышах-самцах (CBA×C57BL/6)F1 10-месячного возраста, полученных в возрасте 3 мес. из питомника научно-исследовательской лаборатории экспериментальной медицины (Томск). Животные содержались в условиях лабораторного вивария,

в клетках по 10 особей, на стандартном рационе питания, при естественном световом режиме. Все манипуляции выполнялись в первой половине суток.

Учитывая наличие в популяции мышей (CBA×C57BL/6)F1 особей с активным и пассивным типами поведения, различающимися по уровню потребления этанола [33, 34], с целью формирования однородных экспериментальных групп животных мыши были предварительно протестированы в тесте «открытое поле», и в исследование были включены только особи со средним уровнем ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП). Параметры ОИП определяли в тесте «открытое поле», как было описано нами ранее [25, 33].

Моделирование хронической алкогольной интоксикации

Для создания модели хронической алкогольной интоксикации использовали метод принудительного спаивания, при котором мыши были вынуждены употреблять 10 % раствор этанола (ОАО «Кемеровская фармацевтическая фабрика», Россия) в качестве единственного источника жидкости на протяжении 6 мес. Формирование зависимости от этанола оценивалось путем однократной инъекции налоксона (3 мг/кг, подкожно) с последующей визуальной регистрацией признаков «синдрома отмены» (судороги, скрежет зубами, отряхивания «мокрой собаки», птоз, диарея). На следующем этапе длительно алкоголизированные мыши были разделены на 3 группы — контрольную 1 ($n = 30$), представители которой продолжали принимать в течение 30 дней 10 % раствор этанола, контрольную 2 ($n = 30$), мышам которой через зонд вводили куркумин (Sigma-Aldrich, США) из расчета 2 мг/мышь в 0,5 мл раствора 10 % этанола на фоне продолжающегося свободного доступа к 10 % раствору этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 30 дней, и экспериментальную ($n = 30$), мышам которой через зонд вводили ИКБ из расчета 2 мг/мышь в 0,5 мл раствора 10 % этанола на фоне продолжающегося свободного доступа к 10 % раствору этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 30 дней. Четвертую группу сравнения составляли интактные мыши соответствующего возраста, которые в течение всего экспериментального периода, включающего формирование алкогольной зависимости и введение ИКБ, находились в аналогичных условиях вивария. По окончании этого периода оценивали выраженность алкогольной мотивации, параметры ОИП, содержание цитокинов в структурах головного мозга, интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа. По окончании экспериментов животных декапитировали под эфирным наркозом.

Исследование алкогольной мотивации

Алкогольную мотивацию животных контрольной и экспериментальной групп оценивали по потреблению 10 % раствора этанола в условиях свободного выбора

с водой. Для этого в каждой клетке находились две поилки (с водой и 10 % раствором этанола), чтобы мыши могли потреблять жидкости в зависимости от индивидуальной потребности (двухбутылочный оральный тест). Количественное потребление 10 % раствора этанола и воды мышами контрольных и экспериментальной групп (мл/день×мышь) регистрировалось ежедневно в 10 ч утра в течение 10 дней, начиная с первого дня после окончания введения ИКБ.

Исследование содержания цитокинов

Количественное содержание цитокинов в структурах головного мозга определяли в лизатах образцов отдельных структур (гиппокамп, гипоталамус, стриатум, фронтальная кора) методом иммуноферментного анализа (англ. ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay). Лизаты структур мозга получали путем гомогенизирования тканей в среде RPMI-1640 с добавлением 0,1 % Triton X-100 (GERBU Biotechnik GmbH, Германия), с последующим центрифугированием в течение 3 мин при 10 000 об/мин. Надосадочную жидкость использовали для исследования. Содержание цитокинов в образцах оценивали с использованием тест-систем eBioscience (BenderMed Systems, Австрия) для определения IFN- γ , IL-6 и R&D Systems Inc. (США) для определения IL-1 β , IL-10, TNF- α в соответствии с инструкцией производителей. Оптическую плотность образцов измеряли при помощи спектрофотометра с вертикальным прохождением света Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия) при длине волны 450 нм. Результаты представляли в виде массовой концентрации (пг) на мг ткани.

Исследование иммунного ответа

Выраженность гуморального иммунного ответа определяли на основании подсчета количества антителообразующих клеток (АОК) селезенки, модифицированным методом A.J. Cunningham на 5-е сутки после внутрибрюшинной иммунизации Т-зависимым антигеном (эритроцитами барана, ЭБ) по количеству локальных зон гемолиза в полужидкой среде. Для этого селезенку измельчали, суспензию клеток фильтровали и доводили конечный объем до 5 мл. Равные объемы клеточной суспензии, 10 % суспензии ЭБ и раствора комплемента смешивали и заливали в стеклянные камеры, которые инкубировали в течение 45 мин при 37 °С. Затем подсчитывали количество локальных зон гемолиза под бинокулярной лупой. Учитывали число зон гемолиза в камере, количество ядросодержащих клеток в 1 мл клеточной суспензии, объем заполненной камеры и клеточность селезенки. Оценивали относительное (на 10^6 ядросодержащих клеток селезенки) количество АОК. Интенсивность клеточного иммунного ответа оценивали по уровню формируемой реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в ответ на введение Т-зависимого антигена — ЭБ. Для этого мышей иммунизировали внутрибрюшинным введением

ЗБ (0,5 % ЗБ 0,5 мл). Разрешающую дозу антигена (50 % ЗБ 0,05 мл) вводили под апоневроз стопы задней конечности через 96 ч после иммунизации. Формирование реакции ГЗТ оценивали через 24 ч после разрешающей инъекции антигена, по степени изменения толщины задней лапы по сравнению с позитивно-контрольной задней лапой того же животного, в которую была введена среда RPMI-1640. Индекс реакции (ИР) определяли для каждой мыши по формуле $ИР = (P_o - P_k) / P_k$ и выражали в процентах [35].

Для статистической обработки результатов использовали коммерческий пакет программ Statistica 10.0 (SatSoft, США). Результаты представляли в виде медианы и интервала между 1-м и 3-м квартилем — $Me [Q_1; Q_3]$. При проведении сравнений независимых выборок, при числе групп равной 2, применяли критерий Манна–Уитни. Для сравнения показателей при числе групп >2 использовали критерий Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования ИКБ было определено содержание биофлавоноидов, которое составило: куркумин — $13,6 \pm 0,3$ мг/г, пиперин — $7,2 \pm 0,1$ мг/г, изофлавоноиды сои — $15,5 \pm 0,4$ мг/г, эпигаллокатехин-3-галлат — $72,7 \pm 0,8$ мг/г, тритерпеновые сапонины — $8,8 \pm 0,1$ мг/г, β -каротин — $0,4 \pm 0,02$ мг/г.

При оценке алкогольной мотивации длительно алкоголизованных животных после курсового введения ИКБ было выявлено более низкое среднесуточное потребление 10 % этанола животными экспериментальной группы, по сравнению с контрольной группой длительно алкоголизованных мышей: 4,9 [4,5; 5,1] мл/(день×мышь) в контрольной группе и 1,9 [1,7; 2,2] мл/(день×мышь) в экспериментальной, $p = 0,038$, U -критерий Манна–Уитни. При этом потребление мышами воды в условиях свободного выбора после приема ИКБ было значительно выше и составило 3,2 [2,9; 3,5] мл/(день×мышь) по сравнению с таковым в указанной контрольной группе — 0,4 [0,0; 0,4], $p = 0,028$, U -критерий Манна–Уитни.

При исследовании ОИП в тесте «открытое поле» была обнаружена стимуляция поведенческой активности у животных, которым вводили ИКБ, выражающаяся в повышении показателей моторного компонента поведения (горизонтальная двигательная активность: экспериментальная группа — 75,2 [73,1; 77,8] периферическая, 2,4 [2,1; 2,7] центральная, 77,8 [75,0; 79,4] суммарная; контрольная группа длительно алкоголизованных мышей — 46,8 [45,1; 47,9] периферическая, $p = 0,017$, U -критерий Манна–Уитни, 1,3 [1,2; 1,5] центральная, $p = 0,024$, U -критерий Манна–Уитни, 48,9 [46,5; 49,7] суммарная, $p = 0,014$, U -критерий Манна–Уитни) и исследовательского компонента поведения (вертикальная двигательная активность:

экспериментальная группа — 0,0 [0,0; 0,1] свободная, 4,5 [4,3; 4,7] с опорой на стенку, 4,4 [4,3; 4,7] суммарная; контрольная группа длительно алкоголизованных мышей — 0,0 [0,0; 0,1] свободная, $p = 0,012$, U -критерий Манна–Уитни, 2,3 [2,1; 2,4] с опорой на стенку, $p = 0,026$, U -критерий Манна–Уитни, 2,3 [2,1; 2,4] суммарная, $p = 0,024$, U -критерий Манна–Уитни). Под действием куркумина менялись показатели двигательной активности (горизонтальная: экспериментальная группа — 64,3 [47,2; 67,8] периферическая, $p = 0,051$, U -критерий Манна–Уитни, 2,1 [1,8; 2,3] центральная, $p = 0,062$, U -критерий Манна–Уитни, 67,3 [45,9; 69,1] суммарная, $p = 0,059$, U -критерий Манна–Уитни, по сравнению с показателями животных, которым вводили ИКБ); и исследовательского компонента поведения (вертикальная двигательная активность: экспериментальная группа — 0,0 [0,0; 0,2] свободная, $p = 1,0$, U -критерий Манна–Уитни, 4,0 [3,3; 4,5] с опорой на стенку, $p = 0,069$, U -критерий Манна–Уитни, 4,4 [4,3; 4,7] суммарная, $p = 0,084$, U -критерий Манна–Уитни).

Нейровоспаление, характерное для хронического алкоголизма, обусловлено как прямым взаимодействием этанола с нейрональными и иммунными клетками мозга, так и с индукцией воспаления на периферии. Известно, что хроническое воздействие этанола приводит к усиленной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ и обусловленному нейровоспалением повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера [36].

При исследовании влияния ИКБ на количественное содержание ряда патогенетически значимых для хронического алкоголизма цитокинов в структурах головного мозга у длительно алкоголизованных мышей было зарегистрировано снижение уровней IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α в префронтальной коре, гипоталамусе, гиппокампе и стриатуме, наряду с повышением содержания IL-10 в гипоталамусе и гиппокампе (см. таблицу).

Как видно из данных таблицы, наиболее выраженные изменения содержания провоспалительных цитокинов выявлены в гиппокампе. Учитывая, что потребление этанола вызывает продолжительную активацию микроглии преимущественно в гиппокампе, опосредованную TLR [37], можно предположить влияние ИКБ на активность микроглии, которой отводится роль источника нейровоспалительных сигналов, что и выражается в снижении нейровоспаления. Исследования с использованием животных моделей показали, что нейровоспаление способствует поддержанию алкогольной зависимости [36, 38]. Провоспалительные цитокины являются также триггерами депрессивно-подобного поведения при алкоголизме. Выявленное в настоящем исследовании снижение провоспалительных цитокинов в патогенетически значимых для алкоголизма структурах головного мозга, указывающее на снижение нейровоспаления, может быть также одним из механизмов продемонстрированных выше позитивных эффектов ИКБ на алкогольную мотивацию

Таблица. Содержание цитокинов в структурах головного мозга длительно алкоголизованных мышей-самцов (CBA×C57Bl/6)F1 после курсового внутрижелудочного введения инновационной композиции биофлавоноидов, *Me* [Q_1 ; Q_3]

Table. Cytokine content in the brain structures of chronically alcoholized male mice (CBA×C57Bl/6)F1 after a course of intragastric administration of the novel bioflavonoid composition, *Me* [Q_1 ; Q_3]

Группа животных	Содержание цитокинов, пг/мл ткани			
	префронтальная кора	гипоталамус	гиппокамп	стриатум
IL-1 β				
Контрольная	165,2 [151,8; 179,3]	180,2 [172,1; 192,5]	206,1 [196,0; 224,3]	124,9 [114,7; 135,0]
Экспериментальная	82,3 [77,1; 89,2]*, $p = 0,001$	183,0 [172,7; 193,1], $p = 0,074$	205,5 [195,3; 215,6], $p = 0,082$	83,6 [73,4; 93,7]*, $p = 0,001$
IL-6				
Контрольная ($n = 30$)	230,9 [215,8; 266,1]	172,0 [157,2; 179,1]	308,2 [298,0; 319,4]	325,9 [315,7; 346,0]
Экспериментальная ($n = 30$)	235,4 [215,3; 255,7], $p = 0,057$	153,3 [144,0; 163,4], $p = 0,055$	214,0 [193,8; 227,2]*, $p = 0,001$	326,0 [315,9; 346,1], $p = 0,234$
IL-10				
Контрольная ($n = 30$)	176,1 [132,9; 193,3]	128,7 [101,4; 152,5]	352,6 [324,5; 373,4]	249,5 [229,2; 259,8]
Экспериментальная ($n = 30$)	173,6 [131,3; 181,9], $p = 0,095$	236,4 [226,2; 248,7]*, $p = 0,001$	413,9 [404,5; 428,1]*, $p = 0,002$	230,8 [223,3; 250,9], $p = 0,120$
IFN- γ				
Контрольная ($n = 30$)	49,3 [44,0; 54,9]	93,9 [81,2; 99,3]	105,1 [94,7; 124,2]	47,5 [34,9; 55,4]
Экспериментальная ($n = 30$)	28,0 [27,7; 34,1]*, $p = 0,030$	97,8 [83,4; 97,9], $p = 1,000$	64,5 [53,3; 72,8]*, $p = 0,030$	54,9 [44,6; 63,3], $p = 0,098$
TNF- α				
Контрольная ($n = 30$)	241,5 [231,2; 252,8]	238,8 [218,5; 249,0]	247,1 [236,8; 257,4]	150,9 [142,4; 163,1]
Экспериментальная ($n = 30$)	184,8 [171,6; 195,0]*, $p = 0,040$	230,1 [219,8; 240,3], $p = 0,20$	248,5 [228,2; 258,8], $p = 0,450$	153,0 [132,7; 165,1], $p = 0,150$

*Достоверные различия ($p < 0,05$) между соответствующими показателями в образцах контрольной группы (длительно алкоголизованные мыши) и экспериментальной группы (длительно алкоголизованные мыши, получавшие инновационную композицию биофлавоноидов).

*Significant difference ($p < 0.05$) between the corresponding parameters in the samples from the control group (chronically alcoholized mice) and the experimental group (chronically alcoholized mice that received the novel bioflavonoid composition).

и двигательную активность длительно алкоголизованных мышей.

Результаты недавних исследований показывают, что потребление флавоноидов с пищей оказывает нейро-регуляторное действие посредством множества прямых (локальных) и непрямых (системных) механизмов, схематично представленных на рис. 2. Флавоноиды способны проникать через гематоэнцефалический барьер и кумулироваться в центральной нервной системе, противодействуя накоплению активных форм кислорода, способствуя выживанию и пролиферации нейронов путем ингибирования нейровоспалительных и окислительных стрессовых реакций. Более того, микробиота кишечника также участвует в регуляции функции мозга и поведения посредством выработки биоактивных метаболитов. Флавоноиды могут формировать состав микробиоты кишечника, действуя в качестве углеродных субстратов, способствуя росту пробиотической флоры, которую вырабатывают нейропротекторные метаболиты. Влияя на ось

микробиота–кишечник–мозг, флавоноиды опосредованно воздействуют на функционирование мозга.

Как указывалось выше, иммунная система играет существенную роль в развитии и поддержании алкогольной зависимости. Поэтому в мире растет интерес к разработке методов иммунотерапии алкоголизма. Мы исследовали эффекты курсового введения ИКБ на основные звенья иммунного ответа у длительно алкоголизованных мышей. Было установлено, что уровень развития реакции ГЗТ был значительно снижен в группе длительно алкоголизованных мышей (контрольная группа 1), что соответствует литературным данным об иммуносупрессии, индуцируемой хроническим воздействием этанола [40]. После введения ИКБ уровень ГЗТ у длительно алкоголизованных мышей был близок к таковому в группе интактных и превышал данный показатель в группе длительно алкоголизованных животных, которым вводили только куркумин (контрольная группа 2; рис. 3), что свидетельствует о стимуляции ИКБ клеточного иммунного ответа.

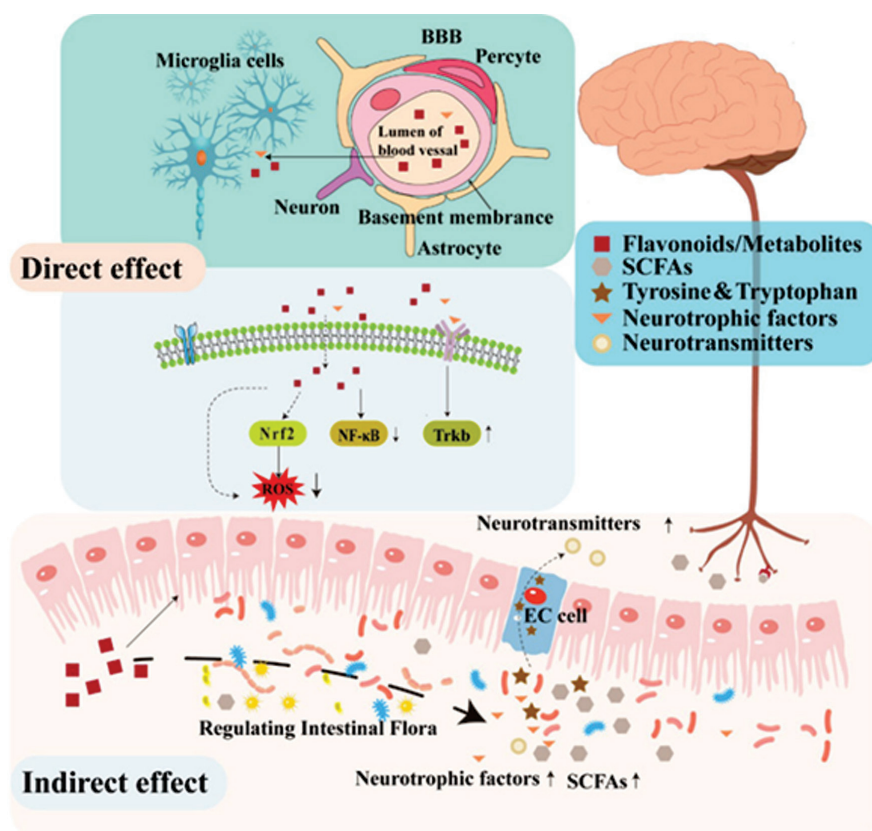


Рис. 2. Нейрорегуляторное действие флавоноидов (по: Wang H. и соавт., 2023 [39]). Direct effect — прямое действие; Indirect effect — не прямое действие; BBB (Blood-brain barrier) — гематоэнцефалический барьер; Nrf2 (Nuclear erythroid 2-related factor 2) — ядерный эритроидный фактор 2; NF-κB (nuclear transcription factor κB) — ядерный фактор транскрипции κB; Trkb (Tropomyosin receptor kinase B) — тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор; ROS (Reactive oxygen species) — активные формы кислорода; ES cell (human embryonic stem cells) — эмбриональные (стволовые) клетки человека; SCFAs (Short-chain fatty acids) — короткоцепочечные жирные кислоты; Microglia cells — клетки микроглии; Neuron — нейрон; Pericyte — пери-эндотелиальные клетки; Lumen of blood vessel — просвет кровеносного сосуда; Basement membrane — базальная мембрана; Astrocyte — астроцит; Regulating intestinal Flora — регулирующая флора кишечника; Neurotrophic factors — нейротрофные факторы; Neurotransmitters — нейротрансмиттеры

Fig. 2. The neuroregulatory effects of flavonoids (according to Wang H. et al. [39]). BBB — Blood-brain barrier; Nrf2 — Nuclear erythroid 2-related factor 2; NF-κB — nuclear transcription factor κB; Trkb — Tropomyosin receptor kinase B; ROS — Reactive oxygen species; ES cell — human embryonic stem cells; SCFAs — Short-chain fatty acids

После приема ИКБ наблюдалась также существенная стимуляция гуморального иммунного ответа, оцененная по относительному числу АОК селезенки, которое, как и ожидалось, было значительно сниженным в контрольной группе 1 (длительно алкоголизованные животные). Причем интенсивность гуморального иммунного ответа под влиянием ИКБ также превышала таковую при введении куркумина (контрольная группа 2), что свидетельствует о синергизме действия биофлавоноидов в ИКБ (рис. 4).

Полученные результаты позволяют обоснованно заявлять о наличии у ИКБ иммуностимулирующих свойств.

В состав ИКБ, использованной в экспериментах, были включены биофлавоноиды, обладающие широким спектром биологической активности. Так, куркума, получаемая из корневищ растения порядка имбирных *Curcuma longa* L., рассматривается как одна из наиболее активных специй благодаря высокому содержанию гидрофобных полифенолов семейства куркуминоидов [41]. Куркумин — 1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-

гепта-1,6-диен-3,5-дион — считается одним из наиболее активных компонентов этой группы соединений [42, 43]. Способность куркумина взаимодействовать с различными белками и модулировать функции сигнальной трансдукции связана с влиянием на многие острые и хронические патологические процессы. Исследования показали, что куркумин модулирует целый ряд молекул в пути передачи клеточного сигнала, включая PI3K, Akt, mTOR, ERK5, AP-1, TGF-β, Wnt, β-катенин, Shh, PAK1, Rac1, STAT3, PPARγ, EBPα, инфламасома NLRP3, p38MAPK, Nrf2, Notch-1, AMPK, TLR-4 и MyD-88. Было показано, что куркумин также ингибирует пролиферацию клеток Th17 и снижает выработку воспалительных цитокинов, включая IL-1β, TNF-α, IL-22 и IL-17, что в свою очередь снижает выраженность системного воспаления [43, 44]. Нейропротекторные свойства куркумина реализуются посредством нескольких механизмов. Куркумин способен нейтрализовать свободные радикалы и усиливать активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза — SOD,

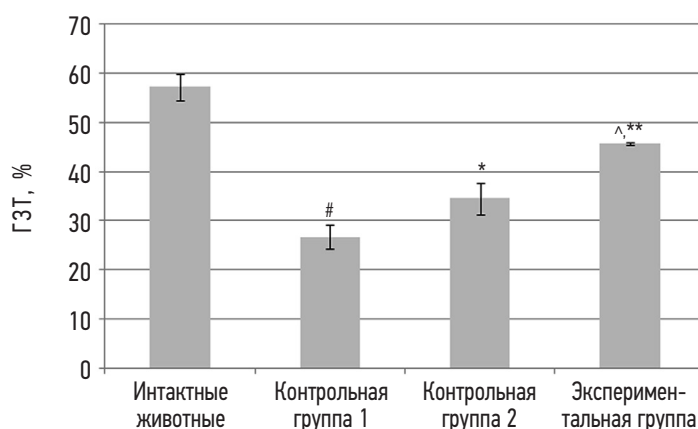


Рис. 3. Выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у длительно алкоголизованных мышей (CBA×C57Bl/6)F1 после курсового внутрижелудочного введения инновационной композиции биофлавоноидов. $n = 30$ — в каждой группе; $^{\#}p = 0,002$ между показателями у интактных животных и в контрольной группе 1 (алкоголизованные животные); $^*p = 0,061$ между показателями в контрольной группе 1 (алкоголизованные животные) и контрольной группе 2 (алкоголизованные животные, получавшие куркумин); $^{\wedge}p = 0,011$ между показателями в контрольной группе 2 (алкоголизованные животные, получавшие куркумин) и экспериментальной группе (алкоголизованные животные, получавшие инновационную композицию биофлавоноидов); $^{**}p = 0,054$ между показателями в контрольной группе 2 (алкоголизованные животные) и экспериментальной группе (алкоголизованные животные, получавшие инновационную композицию биофлавоноидов)

Fig. 3. The severity of a delayed-type hypersensitivity (DTH) response in chronically alcoholized mice (CBA×C57Bl/6)F1 after a course of intragastric administration of the novel bioflavonoid composition. $n = 30$ in each group; $^{\#}p = 0.002$ between the values in intact animals and in the control group 1 (alcoholized animals); $^*p = 0.061$ between the values in the control group 1 (alcoholized animals) and the control group 2 (alcoholized animals receiving curcumin); $^{\wedge}p = 0.011$ between the values in the control group 2 (alcoholized animals receiving curcumin) and the experimental group (alcoholized animals receiving the novel bioflavonoid composition); $^{**}p = 0.054$ between the parameters in the control group 2 (alcoholized animals) and the experimental group (alcoholized animals receiving the novel bioflavonoid composition)

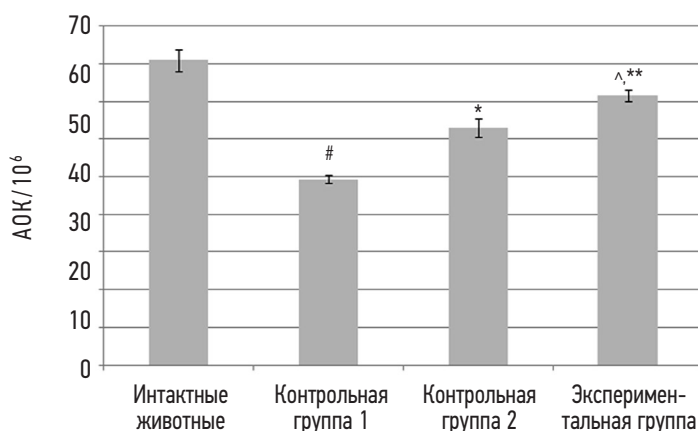


Рис. 4. Количество антителообразующих клеток селезенки (АОК) алкоголизованных мышей (CBA×C57Bl/6)F1 после курсового внутрижелудочного введения инновационной композиции биофлавоноидов. $n = 30$ — в каждой группе; $^{\#}p = 0,003$ между показателями у интактных животных и в контрольной группе 1 (алкоголизованные животные); $^*p = 0,041$ между показателями в контрольной группе 1 (алкоголизованные животные) и контрольной группе 2 (алкоголизованные животные, получавшие куркумин); $^{\wedge}p = 0,047$ между показателями в контрольной группе 2 (алкоголизованные животные, получавшие куркумин) и экспериментальной группе (алкоголизованные животные, получавшие инновационную композицию биофлавоноидов); $^{**}p = 0,0006$ между показателями в контрольной группе 1 (алкоголизованные животные) и экспериментальной группе (алкоголизованные животные, получавшие инновационную композицию биофлавоноидов)

Fig. 4. Splenic antibody-forming cells (SAFC) count in alcoholized mice (CBA×C57Bl/6)F1 after a course of intragastric administration of the novel bioflavonoid composition. $n = 30$ in each group; $^{\#}p = 0.003$ between the values in intact animals and in the control group 1 (alcoholized animals); $^*p = 0.041$ between the values in the control group 1 (alcoholized animals) and the control group 2 (alcoholized animals receiving curcumin); $^{\wedge}p = 0.047$ between the values in the control group 2 (alcoholized animals receiving curcumin) and the experimental group (alcoholized animals receiving the novel bioflavonoid composition); $^{**}p = 0.0006$ between the parameters in the control group 1 (alcoholized animals) and the experimental group (alcoholized animals receiving the novel bioflavonoid composition)

каталаза — CAT, глутатионпероксидаза — GPx), защищая нейроны от окислительного стресса. Куркумин оказывает противовоспалительное действие, ингибируя маркеры воспаления — TNF- α , IL-1 β и IL-6, тем самым снижая выраженность воспалительной реакции в ткани мозга [45]. Кроме того, данный биофлавоноид подавляет активность провоспалительных ферментов (ЦОГ-2 и iNOS), что приводит к снижению уровня простагландинов и оксида азота, модулирует сигнальные пути NF- κ B, ключевого фактора транскрипции, участвующего в регуляции воспалительных реакций, наряду с Wnt5 (член семейства Wnt5A) и JNK1 (N-концевые киназы c-Jun), которые имеют решающее значение для нейрональной активности, выживания клеток, воспаления и апоптоза [46].

Эффективность куркумина была продемонстрирована при нейродегенеративных заболеваниях нервной системы [47–49], депрессии. Согласно многочисленным доклиническим исследованиям, куркумин оказывает антидепрессивное действие в моделях на животных, причем эффекты напоминают эффекты антидепрессантов, таких как флуоксетин и имипрамин [50, 51]. Другой антидепрессантный механизм действия куркумина связан с ингибированием транскрипционных сигнальных путей ядерных факторов, снижая нейровоспаление [52]. Кроме того, куркумин повышает уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), сниженный при депрессии [53]. Результаты метаанализа на людях, страдающих депрессией, также показали, что куркумин снижает выраженность симптомов депрессии и тревоги [54], что открывает возможность его использования при лечении депрессивных расстройств.

Эффективность куркумина была выявлена и при алкоголизме. Предполагается, что куркумин действует как нейропротектор при злоупотреблении алкоголем за счет активации сигнального пути CREB–BDNF [6]. Кроме того, у мышей с этанол-индуцированным повреждением тканей пероральное введение куркумина снижало выраженность окислительного стресса и защищало слизистую оболочку желудка [55]. Как указывалось выше, ранее нами также были показаны эффекты куркумина на поведенческие и иммунологические показатели при экспериментальном алкоголизме.

Среди методов повышения биодоступности куркумина свою эффективность продемонстрировало сочетание его с пиперином [43]. Как показано в настоящем исследовании, в составе ИКБ кроме куркумина также присутствует пиперин, который повышает биодоступность куркумина, ингибируя его глюкуронирование и увеличивая транспорт в плазму; пиперин обладает также антиоксидантными, антитоксическими и антиканцерогенными свойствами [24, 43]. Изофлавоноидам сои, присутствующим в ИКБ, присущи высокая антиоксидантная активность и противовоспалительные свойства (снижение уровня IL-18) [24, 56]. Эпигаллокатехин-3-галлат, флавоноид зеленого чая, обладает способностью нейтрализации

повреждающего действия высоких концентраций цитокинов, возникающих в процессе воспаления, а в присутствии IL-1 β он ингибирует MAPKs, деградацию IRAK-1 и снижает активность эффекторов NF- κ B, p38 и JNK, которые играют ключевую роль в транскрипции генов воспалительного ответа в клетках [57]. Сапонины, сложные органические соединения гликозидов растительного происхождения с поверхностно-активными свойствами, присутствуют в корневищах красного корня. Химические свойства сапонинов обусловлены структурой агликона, наличием отдельных функциональных групп, а также присутствием гликозидной связи. Сапонины различных растений также повышают биодоступность куркумина, обладая при этом нейротрофным, гипотензивным, гипоchoлестеринемическим, диуретическим, адаптогенным и седативным свойствами [58]. β -Каротин — наиболее распространенный каротиноид группы терпеноидов, мощный антиоксидант, обладает также иммуностимулирующими и адаптогенными свойствами [59].

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что в ИКБ сочетанием куркумина с указанными биофлавоноидами в фармакологически значимых концентрациях достигается синергизм их эффектов, приводящий к значительному снижению выраженности нейро- и иммунотоксических последствий длительного употребления этанола, что позволяет рассматривать перспективность применения данной композиции в качестве иммуномодулирующего и нейротропного средства в комплексной терапии хронического алкоголизма.

ВЫВОДЫ

1. Изученная в настоящем исследовании инновационная композиция биофлавоноидов содержит комплекс биологически активных компонентов — куркумин, пиперин, изофлавоноиды сои, эпигаллокатехин-3-галлат, тритерпеновые сапонины и β -каротин — в фармакологически значимых количествах.

2. Прием данной композиции на фоне длительного употребления этанола оказывает позитивный эффект, направленный на снижение выраженности вызванных его хроническим токсическим влиянием изменений функциональной активности как нервной системы (снижение алкогольной мотивации, стимуляция ориентировочно-исследовательского поведения, модуляция уровня провоспалительных цитокинов в центральной нервной системе, свидетельствующая о снижении нейровоспаления), так и иммунной системы (стимуляция гуморального и клеточного иммунного ответа).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед

публикацией. Личный вклад каждого автора: И.А. Гольдина — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, обработка данных, написание текста, внесение окончательной правки; Е.В. Маркова — руководитель темы НИР «Экспериментальное обоснование разработки новых технологий иммунотерапии поведенческих и аддитивных расстройств в моделях стресс-индуцированной депрессии/агрессии и алкоголизма», концепция и дизайн исследования, обзор литературы, обработка данных, написание текста, внесение окончательной правки; И.В. Савкин — моделирование хронического алкоголизма, обработка данных, хроматографическое исследование; О.С. Аникеева, А.В. Смык — проведение экспериментов по влиянию ИНС на алкогольную мотивацию и поведение длительно алкоголизированных животных в тесте «открытое поле»; Е.В. Серенко — проведение экспериментов по влиянию биофлавоноидов на содержание цитокинов в структурах мозга и интенсивность иммунного ответа; Т.В. Шушпанова — консультант по проведению химической части исследования; М.А. Княжева — проведение экспериментов по влиянию биофлавоноидов на содержание цитокинов в структурах мозга и интенсивность иммунного ответа.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета Российской Федерации, выделенных на выполнение фундаментальных научных исследований в ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», тема № FGMN-2024-0011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (протокол заседания № 139 от 30.05.2022).

ADDITIONAL INFO

Author's contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of the authors: I.A. Goldina — concept and design of the study, literature review, data analysis, writing the text, making final edits; E.V. Markova — head of the research topic «Experimental substantiation of the development of new technologies for immunotherapy of behavioral and addictive disorders in models of stress-induced depression/aggression and alcoholism», study concept and design, literature review, data analysis, text writing, making final editing; I.V. Savkin — modeling of chronic alcoholism, data analysis, chromatographic research; O.S. Anikeeva, A.V. Smyk — conducting experiments on the bioflavonoids influence on long-term alcoholized animal's alcohol motivation and behavior in the "Open Field" test; E.V. Serenko — conducting experiments on the bioflavonoids effect on the cytokines content in brain structures and the immune response intensity; T.V. Shushpanova — consultant for the chemical part of the study; M.A. Knyazheva — conducting experiments on the bioflavonoids effect on the cytokines content in brain structures and the immune response intensity.

Funding source. The study was carried out using funds from the federal budget of the Russian Federation allocated for fundamental scientific research in the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology", theme No. FGMN-2024-001.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (No. 139 of 2022 May 30).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jett J.D., Kordas G., Parent S., et al. Assessing clinically significant cognitive impairment using the nih toolbox in individuals with co-occurring serious mental illness and alcohol use disorder // *J Addict Med.* 2023. Vol. 17, N 3. P. 305–311. doi: 10.1097/ADM.0000000000001105
2. Grant B.F., Chou S.P., Saha T.D., et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001–2002 to 2012–2013: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions // *JAMA Psychiatry.* 2017. Vol. 74, N 9. P. 911–923. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2161
3. Bell R.L., Hauser S.R., McClintick J., et al. Ethanol-associated changes in glutamate reward neurocircuitry: a minireview of clinical and preclinical genetic findings // *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016. Vol. 137. P. 41–85. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.018
4. Abrahao K.P., Salinas A.G., Lovinger D.M. Alcohol and the brain: neuronal molecular targets, synapses, and circuits // *Neuron.* 2017. Vol. 96, N 6. P. 1223–1238. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
5. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Шамаева С.А., и др. Хроническая алкоголизация изменяет содержание микро-РНК в прилежащем ядре головного мозга у крыс // *Биомедицинская химия.* 2023. Т. 69, № 4. С. 235–239. EDN: YSAZTO doi: 10.18097/PBMC20236904235
6. Motaghinejad M., Motevalian M., Fatima S., et al. Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats // *Biomed Pharmacother.* 2017. Vol. 87. P. 721–740. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.020
7. Crews F.T., Vetreno R.P. Mechanisms of neuroimmune gene induction in alcoholism // *Psychopharmacology (Berl).* 2016. Vol. 233, N 9. P. 1543–1557. doi: 10.1007/s00213-015-3906-1
8. Blednov Y.A., Benavidez J.M., Black M., et al. Role of interleukin-1 receptor signaling in the behavioral effects of ethanol and benzodiazepines // *Neuropharmacology.* 2015. Vol. 95. P. 309–320. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.015
9. Pascual M., Baliño P., Alfonso-Loeches S., et al. Impact of TLR4 on behavioral and cognitive dysfunctions associated with alcohol-

- induced neuroinflammatory damage // *Brain Behav Immun*. 2011. Vol. 25 N S1. P. S80–S91. doi: 10.1016/j.bbi.2011.02.012
10. Nunes P.T., Kipp B.T., Reitz N.L., Savage L.M. Aging with alcohol-related brain damage: Critical brain circuits associated with cognitive dysfunction // *Int Rev Neurobiol*. 2019. Vol. 148. P. 101–168. doi: 10.1016/bs.irm.2019.09.002
11. Zahr N.M., Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models // *Alcohol Res*. 2017. Vol. 38, N 2. P. 183–206.
12. Zhang J., He Sh., Zhou W., Yuan B. Ethanol induces oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells // *Int J Clin Exp Med*. 2016. Vol. 9, N 2. P. 4125–4130.
13. Erickson E.K., Grantham E.K., Warden A.S., Harris R.A. Neuro-immune signaling in alcohol use disorder // *Pharmacol Biochem Behav*. 2019. Vol. 177. P. 34–60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007
14. Sureshchandra S., Raus A., Jankeel A., et al. Dose-dependent effects of chronic alcohol drinking on peripheral immune responses // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 7847. doi: 10.1038/s41598-019-44302-3
15. Appay V., Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences // *J Pathol*. 2008. Vol. 214, N 2. P. 231–241. doi: 10.1002/path.2276
16. Ciabattini A., Pettini E., Andersen P., et al. Primary activation of antigen-specific naive CD4⁺ and CD8⁺ T cells following intranasal vaccination with recombinant bacteria // *Infect Immun*. 2008. Vol. 76, N 12. P. 5817–5825. doi: 10.1128/IAI.00793-08
17. Shi X., DeLucia A.L., Bao J., Zhang P. Alcohol abuse and disorder of granulopoiesis // *Pharmacol Ther*. 2019. Vol. 198. P. 206–219. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.03.001
18. Romeo H.E., Tio D.L., Taylor A.N. Effects of glossopharyngeal nerve transection on central and peripheral cytokines and serum corticosterone induced by localized inflammation // *J Neuroimmunol*. 2003. Vol. 136, N 1–2. P. 104–111. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00033-x
19. Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Батухтина Е.И., и др. Особенности продукции цитокинов при болезнях зависимости // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 1. С. 49–51. EDN: TDWOUL
20. Carlson E.R., Guerin S.P., Nixon K., Fonken L.K. The neuroimmune system — Where aging and excess alcohol intersect // *Alcohol*. 2023. Vol. 107. P. 153–167. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.08.009
21. Doremus-Fitzwater T.L., Deak T. Adolescent neuroimmune function and its interaction with alcohol // *Int Rev Neurobiol*. 2022. Vol. 161. P. 167–208. doi: 10.1016/bs.irm.2021.08.006
22. Davinelli S., Medoro A., Ali S., et al. Dietary flavonoids and adult neurogenesis: potential implications for brain aging // *Curr Neuropharmacol*. 2023. Vol. 21, N 3. P. 651–668. doi: 10.2174/1570159X21666221031103909
23. Yi Y.S. Regulatory roles of flavonoids in caspase-11 non-canonical inflammasome-mediated inflammatory responses and diseases // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 12. P. 10402. doi: 10.3390/ijms241210402
24. Маркова Е.В., Гольдина И.А., Савкин И.В. Биофлавоноиды при нейроиммунной патологии: механизмы действия и терапевтические эффекты. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2019. 158 с. EDN: YBNNZM doi: 10.12731/978-5-907208-15-5
25. Гольдина И.А., Маркова Е.В., Гольдин Б.Г., и др. Протекторные свойства экстракта куркумы при этанолиндукцированных нарушениях поведения // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. Т. 13, № 1. С. 131–135. EDN: YPYFXX
26. Маркова Е.В., Гольдина И.А., Гольдин В.Г., и др. Экстракт куркумы в коррекции показателей функциональной активности нервной и иммунной систем при экспериментальном алкоголизме // *Медицинский академический журнал*. 2019. Т. 19, № S. С. 215–217. EDN: GCRYLB doi: 10.17816/MAJ191S1215-217
27. Гольдина И.А., Маркова Е.В., Савкин И.В. Эффективность биофлавоноидов при экспериментальном алкоголизме // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 13, № 2–1. С. 212–214. EDN: ETMXJC doi: 10.31857/S102872210006461-2
28. Патент РФ на изобретение № 2654868/ 23.05.24. Гайдуль К.В., Корнилов С.И. Нутрицевтическая композиция. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2654868C1/ru> Дата обращения: 29.10.2024.
29. Cheong W.J., Park M.H., Kang G.W. Determination of catechin compounds in Korean green tea infusions under various extraction conditions by high performance liquid chromatography // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2005. Vol. 26, N 5. P. 747–754. doi: 10.5012/bkcs.2005.26.5.747
30. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И. Изучение кардиопротекторных свойств биологически активных веществ *Hedysarum alpinum* L. // *Вестник науки и образования*. 2018. № 16–1. С. 85–91. EDN: PJISBX
31. Ермаков А.И., Арасимович В.В., Ярош Н.П., и др. Методы биохимического исследования растений. Ленинград: Агропромиздат, 1987. 430 с.
32. Павлова А.Б., Чиркина Т.Ф., Золотарева А.М. Биологически активная пищевая добавка на основе древесной зелени облепихи // *Химия растительного сырья*. 2001. № 4. С. 73–76. EDN: HWIMCD
33. Маркова Е.В. Имунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии. Красноярск: Научно-инновационный центр. 2021. 184 с. EDN: QMDWXP doi: 10.12731/978-5-907208-67-4
34. Маркова Е.В., Савкин И.В., Княжева М.А., Шушпанова Т.В. Антikonвульсант с иммуномодулирующими свойствами в терапии алкоголизма: экспериментальное исследование // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020. № 1. С. 14–22. EDN: IGJPCT doi: 10.26617/1810-3111-2020-1(106)-14-22
35. Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice // *Immunology*. 1979. Vol. 38, N 3. P. 577–583.
36. Kelley K.W., Dantzer R. Alcoholism and inflammation: neuroimmunology of behavioral and mood disorders // *Brain Behav Immun*. 2011. Vol. 25, N S1. P. S13–S20. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.013
37. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., и др. Уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциогенных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола // *Медицинская иммунология*. 2020. Т. 22, № 1. С. 77–86. EDN: XDISIK doi: 10.15789/1563-0625-EOT-1836
38. Pérez-Reytor D., Karahanian E. Alcohol use disorder, neuroinflammation, and intake of dietary fibers: a new approach for treatment // *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2023. Vol. 49, N 3. P. 283–289. doi: 10.1080/00952990.2022.2114005
39. Wang H., Zhao T., Liu Z., et al. The neuromodulatory effects of flavonoids and gut Microbiota through the gut-brain axis // *Front Cell Infect Microbiol*. 2023. Vol. 13. P. 1197646. doi: 10.3389/fcimb.2023.1197646

40. Газатова Н.Д., Юрова К.А., Гаврилов Д.В., и др. Особенности клеточного иммунитета и регенерации при алкогольном фиброзе печени // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 1. С. 175–189. EDN: ZHBGKD doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-175-189
41. Moukham H., Lambiasi A., Barone G.D., et al. Exploiting natural niches with neuroprotective properties: a comprehensive review // *Nutrients*. 2024. Vol. 16, N 9. P. 1298. doi: 10.3390/nu16091298
42. Lamanna-Rama N., Romero-Miguel D., Desco M., Soto-Montenegro M.L. An update on the exploratory use of curcumin in neuropsychiatric disorders // *Antioxidants* (Basel). 2022. Vol. 11, N 2. P. 353. doi: 10.3390/antiox11020353
43. Sohn S.I., Priya A., Balasubramaniam B., et al. Biomedical applications and bioavailability of curcumin-an updated overview // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, N 12. P. 2102. doi: 10.3390/pharmaceutics13122102
44. Esmaealzadeh N., Miri M.S., Mavaddat H., et al. The regulating effect of curcumin on NF- κ B pathway in neurodegenerative diseases: a review of the underlying mechanisms // *Inflammopharmacology*. 2024. Vol. 32, N 4. P. 2125–2151. doi: 10.1007/s10787-024-01492-1
45. Zhou H., Beevers C.S., Huang S. The targets of curcumin // *Curr Drug Targets*. 2011. Vol. 12, N 3. P. 332–347. doi: 10.2174/138945011794815356
46. Zhou J., Wu N., Lin L. Curcumin suppresses apoptosis and inflammation in hypoxia/reperfusion-exposed neurons via wnt signaling pathway // *Med Sci Monit*. 2020. Vol. 26. P. e920445. doi: 10.12659/MSM.920445
47. Reddy P.H., Manczak M., Yin X., et al. Protective effects of Indian Spice curcumin against amyloid- β in Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2018. Vol. 61, N 3. P. 843–866. doi: 10.3233/JAD-170512
48. Hu S., Maiti P., Ma Q., et al. Clinical development of curcumin in neurodegenerative disease // *Expert Rev Neurother*. 2015. Vol. 15, N 6. P. 629–637. doi: 10.1586/14737175.2015.1044981
49. He H.J., Xiong X., Zhou S., et al. Neuroprotective effects of curcumin via autophagy induction in 6-hydroxydopamine Parkinson's models // *Neurochem Int*. 2022. Vol. 155. P. 105297. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105297
50. Sanmukhani J., Anovadiya A., Tripathi C.B. Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: an acute and chronic study // *Acta Pol Pharm*. 2011. Vol. 68, N 5. P. 769–775.
51. Kaufmann F.N., Gazal M., Bastos C.R., et al. Curcumin in depressive disorders: An overview of potential mechanisms, preclinical and clinical findings // *Eur J Pharmacol*. 2016. Vol. 784. P. 192–198. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.05.026
52. Bava S.V., Puliappadamba V.T., Deepti A., et al. Sensitization of taxol-induced apoptosis by curcumin involves down-regulation of nuclear factor- κ B and the serine/threonine kinase Akt and is independent of tubulin polymerization // *J Biol Chem*. 2005. Vol. 280, N 8. P. 6301–6308. doi: 10.1074/jbc.M410647200
53. Franco-Robles E., Campos-Cervantes A., Murillo-Ortiz B.O., et al. Effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor levels and oxidative damage in obesity and diabetes // *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014. Vol. 39, N 2. P. 211–218. doi: 10.1139/apnm-2013-0133
54. Fusar-Poli L., Vozza L., Gabbiadini A., et al. Curcumin for depression: a meta-analysis // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020. Vol. 60, N 15. P. 2643–2653. doi: 10.1080/10408398.2019.1653260
55. Bao S., Zhang Y., Ye J., et al. Self-assembled micelles enhance the oral delivery of curcumin for the management of alcohol-induced tissue injury // *Pharm Dev Technol*. 2021. Vol. 26, N 8. P. 880–889. doi: 10.1080/10837450.2021.1950185
56. Kim M.A., Kim M.J. Isoflavone profiles and antioxidant properties in different parts of soybean sprout // *J Food Sci*. 2020. Vol. 85, N 3. P. 689–695. doi: 10.1111/1750-3841.15058
57. Danesi F., Philpott M., Huebner C., et al. Food-derived bioactives as potential regulators of the IL-12/IL-23 pathway implicated in inflammatory bowel diseases // *Mutat Res*. 2010. Vol. 690, N 1–2. P. 139–144. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.001
58. Juang Y.P., Liang P.H. Biological and pharmacological effects of synthetic saponins // *Molecules*. 2020. Vol. 25, N 21. P. 4974. doi: 10.3390/molecules25214974
59. Milani A., Basirnejad M., Shahbazi S., Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment // *Br J Pharmacol*. 2017. Vol. 174, N 11. P. 1290–1324. doi: 10.1111/bph.13625

REFERENCES

1. Jett JD, Kordas G, Parent S, et al. Assessing clinically significant cognitive impairment using the nih toolbox in individuals with co-occurring serious mental illness and alcohol use disorder. *J Addict Med*. 2023;17(3):305–311. doi: 10.1097/ADM.0000000000001105
2. Grant BF, Chou SP, Saha TD, et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001–2002 to 2012–2013: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(9):911–923. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2161
3. Bell RL, Hauser SR, McClintick J, et al. Ethanol-associated changes in glutamate reward neurocircuitry: a minireview of clinical and preclinical genetic findings. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;137:41–85. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.018
4. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the brain: neuronal molecular targets, synapses, and circuits. *Neuron*. 2017;96(6):1223–1238. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
5. Ayrapetov MI, Eresko SO, Shamaeva SA, et al. Prolonged alcohol consumption influences microRNA expression in the nucleus accumbens of the rat brain. *Biomedical Chemistry*. 2023;69(4):235–239. EDN: YSAZTO doi: 10.18097/PBMC20236904235
6. Motaghinejad M, Motevalian M, Fatima S, et al. Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:721–740. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.020
7. Crews FT, Vetreno RP. Mechanisms of neuroimmune gene induction in alcoholism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1543–1557. doi: 10.1007/s00213-015-3906-1
8. Blednov YA, Benavidez JM, Black M, et al. Role of interleukin-1 receptor signaling in the behavioral effects of ethanol and benzodiazepines. *Neuropharmacology*. 2015;95:309–320. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.015
9. Pascual M, Baliño P, Alfonso-Loeches S, et al. Impact of TLR4 on behavioral and cognitive dysfunctions associated with alcohol-induced neuroinflammatory damage. *Brain Behav Immun*. 2011;25(S1):S80–S91. doi: 10.1016/j.bbi.2011.02.012
10. Nunes PT, Kipp BT, Reitz NL, Savage LM. Aging with alcohol-related brain damage: Critical brain circuits associated with cognitive dysfunction. *Int Rev Neurobiol*. 2019;148:101–168. doi: 10.1016/bs.im.2019.09.002
11. Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol Res*. 2017;38(2):183–206.

12. Zhang J., He Sh., Zhou W., Yuan B. Ethanol induces oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(2):4125–4130.
13. Erickson EK, Grantham EK, Warden AS, Harris RA. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;177:34–60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007
14. Sureshchandra S, Raus A, Jankeel A, et al. Dose-dependent effects of chronic alcohol drinking on peripheral immune responses. *Sci Rep*. 2019;9(1):7847. doi: 10.1038/s41598-019-44302-3
15. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol*. 2008;214(2):231–241. doi: 10.1002/path.2276
16. Ciabattini A, Pettini E, Andersen P, et al. Primary activation of antigen-specific naive CD4⁺ and CD8⁺ T cells following intranasal vaccination with recombinant bacteria. *Infect Immun*. 2008;76(12):5817–5825. doi: 10.1128/IAI.00793-08
17. Shi X, DeLucia AL, Bao J, Zhang P. Alcohol abuse and disorder of granulopoiesis. *Pharmacol Ther*. 2019;198:206–219. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.03.001
18. Romeo HE, Tio DL, Taylor AN. Effects of glossopharyngeal nerve transection on central and peripheral cytokines and serum corticosterone induced by localized inflammation. *J Neuroimmunol*. 2003;136(1–2):104–111. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00033-x
19. Nevidimova TI, Veltugina TP, Batukhtina EI, et al. Features of cytokine production in addiction. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2015;1(1):49–51. (In Russ.) EDN: TDWOUL
20. Carlson ER, Guerin SP, Nixon K, Fonken LK. The neuroimmune system — Where aging and excess alcohol intersect. *Alcohol*. 2023;107:153–167. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.08.009
21. Doremus-Fitzwater TL, Deak T. Adolescent neuroimmune function and its interaction with alcohol. *Int Rev Neurobiol*. 2022;161:167–208. doi: 10.1016/bs.irn.2021.08.006
22. Davinelli S, Medoro A, Ali S, et al. Dietary flavonoids and adult neurogenesis: potential implications for brain aging. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(3):651–668. doi: 10.2174/1570159X21666221031103909
23. Yi YS. Regulatory roles of flavonoids in caspase-11 non-canonical inflammasome-mediated inflammatory responses and diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10402. doi: 10.3390/ijms241210402
24. Markova EV, Goldina IA, Savkin IV. *Bioflavonoids in neuroimmune pathology: mechanisms of action and therapeutic effects*. Krasnoyarsk: Research and Innovation Center; 2019. 158 p. (In Russ.) EDN: YBNNZM doi: 10.12731/978-5-907208-15-5
25. Goldina IA, Markova EV, Goldin BG, et al. Protective properties of turmeric extract in ethanol-induced behavioral disorders. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(1):131–135. EDN: YPYFXX
26. Markova EV, Goldina IA, Goldin BG, et al. Turmeric extract in correction of nervous and immune systems functional activity parameters in experimental alcoholism. *Medical Academic Journal*. 2019;19(S):215–217. EDN: GCRYLB doi: 10.17816/MAJ191S1215–217
27. Goldina IA, Markova EV, Savkin IV. Bioflavonoids efficiency in experimental alcoholism. *Russian Immunological Journal*. 2019;13(2):212–214. EDN: ETMXJC doi: 10.31857/S102872210006461-2
28. Patent RU No. 2654868/23.05.2024. Gaidul KV, Kornilov SI. Nutraceutical composition [cited: 2024 Oct 29] Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2654868C1/ru> (In Russ.)
29. Cheong WJ, Park MH, Kang GW. Determination of catechin compounds in Korean green tea infusions under various extraction conditions by high performance liquid chromatography. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2005;26(5):747–754. doi: 10.5012/bkcs.2005.26.5.747
30. Fedorova YS, Kulpin PV, Suslov NI. Study of the cardioprotective properties of biologically active substances *Hedysarum alpinum* L. *Bulletin of science and education*. 2018;(16–1):85–91. (In Russ.) EDN: PJSBX
31. Ermakov AI, Arasimovich VV, Yarosh NP, et al. *Methods of biochemical study of plants*. Leningrad: Agropromizdat; 1987. 430 p. (In Russ.)
32. Pavlova AB, Chirkina TF, Zolotareva AM. Biologically active food additive based on the woody greens of sea buckthorn. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2001;(4):73–76. (In Russ.) EDN: HWIMCD
33. Markova EV. *Immunocompetent cells and regulation of behavioral reactions in norm and pathology*. Krasnoyarsk: Research and Innovation Center. 2021. 184 p. (In Russ.) EDN: QMDWXP doi: 10.12731/978-5-907208-67-4
34. Markova EV, Savkin IV, Kniazheva MA, Shushpanova TV. Anticonvulsant with immunomodulating properties in alcoholism therapy: experimental study. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;(1):14–22. EDN: IGJPC doi: 10.26617/1810-3111-2020-1(106)-14-22
35. Yoshikai Y, Miake S, Matsumoto T. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice. *Immunology*. 1979;38(3):577–583.
36. Kelley KW, Dantzer R. Alcoholism and inflammation: neuroimmunology of behavioral and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2011;25(Suppl 1):S13–S20. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.013
37. Airapetov MI, Eresko SO, Bychkov ER, et al. Expression of Toll-like receptors in emotogenic structures of rat brain is changed under longterm alcohol consumption and ethanol withdrawal. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(1):77–86. EDN: XDISIK doi: 10.15789/1563-0625-EOT-1836
38. Pérez-Reytor D, Karahanian E. Alcohol use disorder, neuroinflammation, and intake of dietary fibers: a new approach for treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2023;49(3):283–289. doi: 10.1080/00952990.2022.2114005
39. Wang H, Zhao T, Liu Z, et al. The neuromodulatory effects of flavonoids and gut Microbiota through the gut-brain axis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1197646. doi: 10.3389/fcimb.2023.1197646
40. Gazatova ND, Yurova KA, Gavrilov DV, et al. Features of cellular immunity and regeneration in alcoholic hepatic fibrosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):175–189. EDN: ZHBGKD doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-175-189
41. Moukham H, Lambiase A, Barone GD, et al. Exploiting natural niches with neuroprotective properties: a comprehensive review. *Nutrients*. 2024;16(9):1298. doi: 10.3390/nu16091298
42. Lamanna-Rama N, Romero-Miguel D, Desco M, Soto-Montenegro ML. An update on the exploratory use of curcumin in neuropsychiatric disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):353. doi: 10.3390/antiox11020353
43. Sohn SI, Priya A, Balasubramaniam B, et al. Biomedical applications and bioavailability of curcumin—an updated overview. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2102. doi: 10.3390/pharmaceutics13122102
44. Esmaealzadeh N, Miri MS, Mavaddat H, et al. The regulating effect of curcumin on NF- κ B pathway in neurodegenerative diseases: a review of the underlying mechanisms. *Inflammopharmacology*. 2024;32(4):2125–2151. doi: 10.1007/s10787-024-01492-1
45. Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. *Curr Drug Targets*. 2011;12(3):332–347. doi: 10.2174/138945011794815356

46. Zhou J, Wu N, Lin L. Curcumin suppresses apoptosis and inflammation in hypoxia/reperfusion-exposed neurons via wnt signaling pathway. *Med Sci Monit.* 2020;26:e920445. doi: 10.12659/MSM.920445
47. Reddy PH, Manczak M, Yin X, et al. Protective effects of Indian Spice curcumin against amyloid- β in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):843–866. doi: 10.3233/JAD-170512
48. Hu S, Maiti P, Ma Q, et al. Clinical development of curcumin in neurodegenerative disease. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(6):629–637. doi: 10.1586/14737175.2015.1044981
49. He HJ, Xiong X, Zhou S, et al. Neuroprotective effects of curcumin via autophagy induction in 6-hydroxydopamine Parkinson's models. *Neurochem Int.* 2022;155:105297. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105297
50. Sanmukhani J, Anovadiya A, Tripathi CB. Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: an acute and chronic study. *Acta Pol Pharm.* 2011;68(5):769–775.
51. Kaufmann FN, Gazal M, Bastos CR, et al. Curcumin in depressive disorders: An overview of potential mechanisms, pre-clinical and clinical findings. *Eur J Pharmacol.* 2016;784:192–198. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.05.026
52. Bava SV, Puliappadamba VT, Deepti A, et al. Sensitization of taxol-induced apoptosis by curcumin involves down-regulation of nuclear factor-kappaB and the serine/threonine kinase Akt and is independent of tubulin polymerization *J Biol Chem.* 2005;280(8):6301–6308. doi: 10.1074/jbc.M410647200
53. Franco-Robles E, Campos-Cervantes A, Murillo-Ortiz BO, et al. Effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor levels and oxidative damage in obesity and diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39(2):211–218. doi: 10.1139/apnm-2013-0133
54. Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, et al. Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(15):2643–2653. doi: 10.1080/10408398.2019.1653260
55. Bao S, Zhang Y, Ye J, et al. Self-assembled micelles enhance the oral delivery of curcumin for the management of alcohol-induced tissue injury. *Pharm Dev Technol.* 2021;26(8):880–889. doi: 10.1080/10837450.2021.1950185
56. Kim MA, Kim MJ. Isoflavone profiles and antioxidant properties in different parts of soybean sprout. *J Food Sci.* 2020;85(3):689–695. doi: 10.1111/1750-3841.15058
57. Danesi F, Philpott M, Huebner C, et al. Food-derived bioactives as potential regulators of the IL-12/IL-23 pathway implicated in inflammatory bowel diseases. *Mutat Res.* 2010;690(1–2):139–144. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.001
58. Juang YP, Liang PH. Biological and pharmacological effects of synthetic saponins. *Molecules.* 2020;25(21):4974. doi: 10.3390/molecules25214974
59. Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1290–1324. doi: 10.1111/bph.13625

ОБ АВТОРАХ

***Ирина Александровна Гольдина;** адрес: Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14; ORCID: 0000-0002-8246-9552; eLibrary SPIN: 7537-8927; e-mail: igoldina@mail.ru

Евгения Валерьевна Маркова, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-9746-3751; eLibrary SPIN: 8439-7310; e-mail: evgeniya_markova@mail.ru

Иван Владимирович Савкин; ORCID: 0000-0002-1065-9234; eLibrary SPIN: 8344-4247; e-mail: i.v.savkin2020@yandex.ru

Ольга Сергеевна Аникеева, канд. мед. наук; ORCID: 0009-0007-0421-7150; eLibrary SPIN: 3490-2527; e-mail: osa7.7@mail.ru

Евгений Владимирович Серенко; ORCID: 0000-0001-7807-3603; eLibrary SPIN: 3197-7109; e-mail: serenko.evgeniy@mail.ru

Анна Владимировна Смык; ORCID: 0009-0009-5582-6305; eLibrary SPIN: 8582-0040; e-mail: anna-v-smyk@mail.ru

Тамара Владимировна Шушпанова, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-9455-0358; eLibrary SPIN: 9158-9235; e-mail: shush59@mail.ru

Мария Александровна Князева, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0002-2537-8232; eLibrary SPIN: 8913-3798; e-mail: lira357knyazheva@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Irina A. Goldina;** address: 14 Yadrintsevskaya st., Novosibirsk, 630099, Russia; ORCID: 0000-0002-8246-9552; eLibrary SPIN: 7537-8927; e-mail: igoldina@mail.ru

Evgeniya V. Markova, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-9746-3751; eLibrary SPIN: 8439-7310; e-mail: evgeniya_markova@mail.ru

Ivan V. Savkin; ORCID: 0000-0002-1065-9234; eLibrary SPIN: 8344-4247; e-mail: i.v.savkin2020@yandex.ru

Olga S. Anikeeva, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0009-0007-0421-7150; eLibrary SPIN: 3490-2527; e-mail: osa7.7@mail.ru

Evgeniy V. Serenko; ORCID: 0000-0001-7807-3603; eLibrary SPIN: 3197-7109; e-mail: serenko.evgeniy@mail.ru

Anna V. Smyk; ORCID: 0009-0009-5582-6305; eLibrary SPIN: 8582-0040; e-mail: anna-v-smyk@mail.ru

Tamara V. Shushpanova, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-9455-0358; eLibrary SPIN: 9158-9235; e-mail: shush59@mail.ru

Mariya A. Knyazheva, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-2537-8232; eLibrary SPIN: 8913-3798; e-mail: lira357knyazheva@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author