

Терапевтический потенциал куркумина для лечения мультиформной глиобластомы

Т.И. Кушнир^{1,2}, Н.Е. Арноцкая¹, И.А. Кудрявцев¹, В.Е. Шевченко¹

¹НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15;

²Институт биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2

Контакты: Татьяна Ивановна Кушнир winard2@mail.ru

Мультиформная глиобластома (МГБ), астроцитомы IV степени, является наиболее распространенным и смертельно опасным типом первичной злокачественной опухоли головного мозга с медианой выживаемости 12–15 мес. Последние 15 лет терапия МГБ включает максимально безопасную хирургическую резекцию в комбинации с лучевой терапией и адъювантной химиотерапией темозоломидом. Низкая эффективность упомянутых методов лечения вынуждает исследователей искать подходящее альтернативное или дополнительное лечение МГБ. Было показано, что куркумин имеет терапевтический потенциал для борьбы с МГБ, воздействуя на пролиферацию клеток, апоптоз, клеточный цикл, инвазию и ангиогенные сигнальные пути. Кроме этого, куркумин обладает синергическим эффектом с химиотерапевтическими препаратами. Здесь мы суммировали текущие данные о куркумине как потенциальном терапевтическом агенте для лечения МГБ.

Ключевые слова: куркумин, мультиформная глиобластома, ангиогенез, апоптоз, инвазия

Для цитирования: Кушнир Т.И., Арноцкая Н.Е., Кудрявцев И.А., Шевченко В.Е. Терапевтический потенциал куркумина для лечения мультиформной глиобластомы. *Успехи молекулярной онкологии* 2020;7(1):8–16.

DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-8-16



The therapeutic potential of curcumin for the treatment of glioblastoma multiforme

T.I. Kushnir^{1,2}, N.E. Arnotskaya¹, I.A. Kudryavtsev¹, V.E. Shevchenko¹

¹Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology, Peoples' Friendship University of Russia; Build. 2, 10 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Glioblastoma multiforme (GBM), a grade IV astrocytoma, is the most common and deadly type of primary malignant brain tumor, with a patient's median survival rate ranging from 12 to 15 months. Over the last fifteen years, the treatment for GBM has included maximal safe surgical resection with combination radiotherapy and adjuvant temozolomide chemotherapy. The low efficacy of mentioned therapies has forced researchers to explore an appropriate alternative or complementary treatment for GBM. It has been shown that curcumin has therapeutic potentials to fight against GBM via affecting on cell proliferation, apoptosis, cell cycle, invasion and angiogenesis pathways. In addition, curcumin possess a synergistic impact with chemotherapeutic agents. Herein, we summarized the current findings on curcumin as potential therapeutic agent in the treatment of GBM.

Key words: curcumin, glioblastoma multiforme, angiogenesis, apoptosis, invasion

For citation: Kushnir T.I., Arnotskaya N.E., Kudryavtsev I.A., Shevchenko V.E. The therapeutic potential of curcumin for the treatment of glioblastoma multiforme. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(1):8–16. (In Russ.).

Введение

Мультиформная глиобластома (МГБ), или астроцитомы IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения, является наиболее распространенной первичной высокоинвазивной глиальной опухолью головного мозга человека.

Она характеризуется выраженным некрозом, пролиферацией микрососудов и устойчивостью к современным методам лечения [1–3]. Мультиформальная

терапия МГБ включает радикальное удаление опухоли мозга, лучевую терапию и химиотерапию [4]. Наиболее востребованные препараты для химиотерапии глиальных опухолей – темозоломид (ТЗМ), прокарбазин, ломустин, кармустин, нимустин, фотемустин, дакарбазин, иринотекан, эпопозид, винкристин, цисплатин, карбоплатин, паклитаксел [5–7]. Недостатком всех этих препаратов является ограниченная способность подавлять интерфазные опухолевые клетки. Данный стандарт лечения используется на практике уже более

15 лет, однако не приводит к существенному улучшению состояния больных, а только увеличивает длительность безрецидивного периода [8]. Такое лечение паллиативное, нерадикальное, так как при этом не лечится начальная причина заболевания.

Определенные надежды возлагаются на таргетные химиопрепараты, новые фармакогеномные технологии [9], а также на противоопухолевую иммунотерапию [10]. При выполнении стандартного протокола комплексного лечения медиана выживаемости больных составляет 12–15 мес, без лечения – 3 мес. Несмотря на все усилия врачей, только 25 % больных могут прожить 2 года с момента постановки диагноза, что парадоксально на фоне значительных успехов в лечении других видов рака и их локализаций [3, 11].

Отчасти это объясняется тем, что глиальные опухоли – высокогетерогенная группа новообразований как на клеточном, так и на генетическом уровне. Патогенез МГБ недостаточно изучен, однако показано, что нарушения в регуляции клеточных сигнальных путей и генетические мутации играют решающую роль в возникновении, инвазии и прогрессировании этого заболевания [12]. Кроме того, для МГБ характерно отсутствие резких границ между опухолью и здоровой тканью мозга, что затрудняет удаление всех опухолевых клеток и служит причиной развития рецидива и роста опухоли [13]. Следует также отметить ограниченную эффективность современных технологий против опухолевых стволовых клеток – главной причины резистентности злокачественных глиальных опухолей.

Таким образом, МГБ представляет собой одну из самых сложных проблем современной медицины и тре-

бует разработки новых методов лечения. В последние десятилетия активно изучают химиотерапевтическую эффективность природных соединений и их производных для лечения злокачественных опухолей человека [12].

Куркумин представляет собой природное полифенольное соединение (рис. 1, 2), выделенное из куркумы (*Curcuma longa*) и обладающее широкими терапевтическими возможностями благодаря своим антиоксидантным, нейропротекторным, противовоспалительным и антипролиферативным свойствам [14]. Противоопухолевый потенциал куркумина вызвал большой интерес из-за возможности его длительного приема человеком и доказанной безопасности. Противоопухолевая активность куркумина обусловлена множеством биохимических механизмов, включая воздействие на мутагенез, онкогенез, метастазирование, регуляцию клеточного цикла, апоптоз и аутофагию [15]. Необходимо отметить, что липофильные свойства куркумина и способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) делают его потенциальным терапевтическим и протекторным средством при ряде неврологических заболеваний [16] и злокачественных новообразований, связанных с центральной нервной системой [12].

Общие сведения о куркумине

За последние несколько десятилетий использование диетических добавок приобрело значительную популярность благодаря возросшему интересу к натуральным продуктам и их потенциальной пользе для здоровья, так как они обладают лечебными возможностями для профилактики и предупреждения болезней [17]. Кроме этого, многие воспринимают их как



Рис. 1. Куркума (*Curcuma longa*) (адаптировано из [8])
Fig. 1. *Curcuma longa* (adapted from [8])

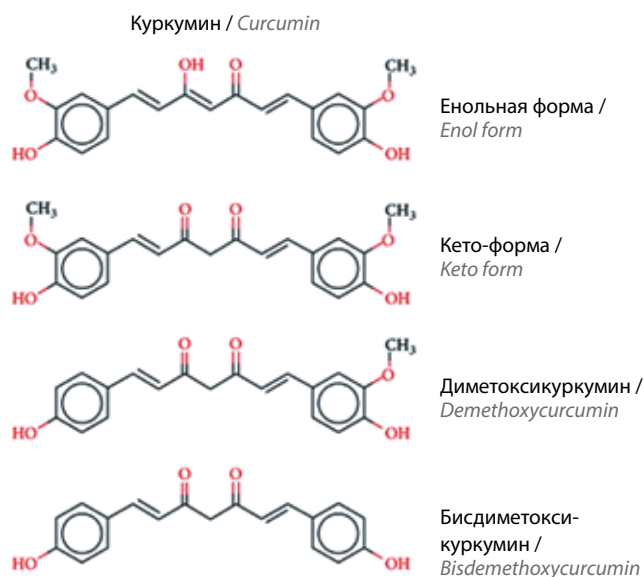


Рис. 2. Куркумин в его енольной и кето-форме, диметоксикуркумин и бисдиметоксикуркумин (адаптировано из [8])
Fig. 2. Curcumin is presented in its enol form and keto form; demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin (adapted from [8])

менее токсичные по сравнению с синтетическими продуктами [18].

Куркума (*Curcuma longa*) – растение, относящееся к семейству имбиря (*Zingiberaceae*), давно признана за ее лечебные свойства, а куркумин был обнаружен в ее корневище [18–20]. Утверждается, что куркума широко использовалась при лечении различных заболеваний более 2500 лет, в основном в азиатских странах [21, 22]. Современные данные свидетельствуют о том, что куркумин может быть полезен при лечении широкого спектра заболеваний человека, включая болезнь Альцгеймера [23], болезнь Паркинсона [20], диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артрит и различные новообразования, включая опухоли головного мозга [8, 12].

Куркума содержит примерно 70 % углеводов, 13 % влаги, 6 % белка, 6 % эфирных масел, 5 % жира, 3 % минералов, 3–5 % куркуминоидов и следовых количеств витаминов [24, 25]. Куркуминоиды (см. рис. 2), в свою очередь, состоят из куркумина (77 %), диметоксикуркумина (17 %) и бисдиметоксикуркумина (3 %) [26]. Стоит отметить, что другие куркуминоиды и их синтетические производные также обладают биологической активностью [22, 27].

Куркумин является полифенольным соединением, которое составляет 2–5 % порошка куркумы [15, 16]. Куркумин способен проникать через ГЭБ и накапливаться в гиппокампе. Присутствие большого количества липидов в головном мозге, липофильные свойства куркумина способствуют его доступности и усвоению клетками центральной нервной системы [12].

Результаты доклинических и клинических исследований продемонстрировали химиотерапевтический потенциал куркумина при различных типах опухолевых заболеваний, таких как лимфомы, множественная миелома, меланома, рак кожи, легкого, предстательной железы, молочной железы, яичников, мочевого пузыря, печени, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы [27, 28].

Терапевтические эффекты куркумина изучались в многочисленных исследованиях, и на сегодняшний день представлен широкий спектр его фармакологической активности. Куркумин обладает противомикробной, противовоспалительной, антиатеросклеротической [29], антиоксидантной, антиангиогенной и противоопухолевой активностью [12, 20, 22, 27].

Куркумин воздействует на канцерогенные сигнальные пути, связанные с клеточной пролиферацией, апоптозом [30], аутофагией [31], ангиогенезом, иммунным ответом, инвазией и метастазированием [8, 15, 32] через факторы транскрипции, рецепторы, киназы, цитокины, ферменты и факторы роста [27].

Следует отметить, что куркумин снижает пролиферацию клеток МГБ и их радио- и химиорезистентность. Молекулярные механизмы этого действия связаны с транскрипционными факторами AP-1 и NF-κB и обусловлены ингибированием экспрессии JNK

и АКТ [15, 33]. Пониженная экспрессия Bcl-2 и ферментов репарации ДНК, таких как MGMT, ERCC-1, DNA-ПК, Ku70 и Ku80, приводит к устойчивости клеток глиомы к химио- и радиотерапии, но эти клетки остаются чувствительными к действию куркумина. Эта особенность предполагает, что комбинация куркумина с химиотерапевтическими препаратами или лучевой терапией может повысить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии или лучевой терапии [30, 34].

Влияние куркумина на инвазию, метастазирование и ангиогенез

Клетки злокачественной глиомы чрезвычайно инвазивны. Они легко мигрируют и проникают в окружающую паренхиму головного мозга, приводя к прогрессированию заболевания [35]. Одним из методов, с помощью которого опухолевые клетки МГБ способны проникать в нормальную ткань мозга, является аномальная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП), мембраноассоциированных или секретиремых ферментов, участвующих в деградации внеклеточного матрикса [8, 27]. ММП-1 и ММП-3 связаны с инвазивностью глиомы, ММП-2 и ММП-9 играют главную роль в инвазии и миграции, а ММП-9 участвует в ангиогенезе [27, 36].

Ранее было показано, что куркумин подавляет экспрессию ММП-1, -3, -9 и -14 в клеточных линиях МГБ U87MG и U373MG, ингибируя AP-1 и MAP [8, 27]. Ингибирование уровня ММП-9 в клетках U87MG осуществлялось за счет подавления экспрессии MAPK (p38, JNK, ERK) [27].

Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) представляет собой сериновую протеазу, которая запускает деградационный каскад, преобразуя внеклеточный плазминоген в плазмин, затем разлагая коллаген внеклеточного матрикса и активируя другие ММП. Куркумин способен снижать активность uPA, предотвращая транслокацию RelA/NF-κB в ядро клетки [8].

X. Meng и соавт. показали, что куркумин подавляет активность сигнального каскада Hedgehog, влияя на экспрессию белков Gli1, SMO и Sufu, а также ингибируя эпителиально-мезенхимальный переход в различных опухолевых клетках [37].

Предполагают, что фасцин сверхэкспрессирован в клетках МГБ и может быть связан с миграцией и инвазией клеток глиомы. Результаты недавних исследований показали, что куркумин негативно регулирует экспрессию фасцина в клетках МГБ, влияя на сигнальный каскад STAT3 [35].

Важным фактором, участвующим в инвазии и метастазировании опухолей, является ангиогенез [8]. Взаимодействие между фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактором роста тромбоцитов (PDGF) с рапамицином (mTOR) у млекопитающих активирует ангиогенез [38]. Куркумин воздействует на весь процесс ангиогенеза, супрессируя экспрессию транскрипционных факторов, таких как NF-κB и факторов

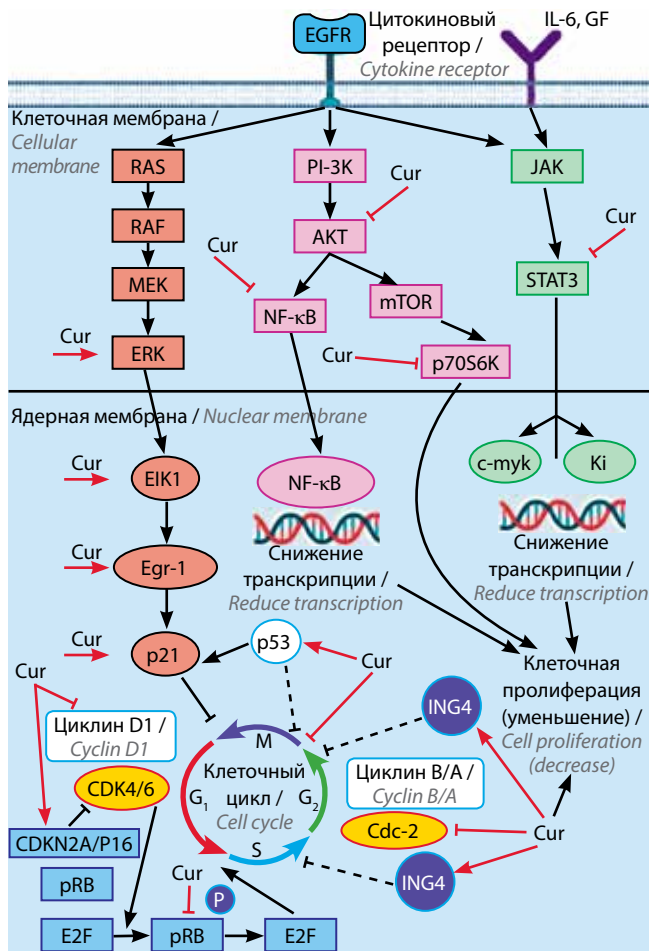


Рис. 3. Куркумин (Cur) ингибирует пролиферацию клеток через различные сигнальные пути (PI3K/AKT, RAS, JAK/STAT), включающие, например, изменения PI3K/PTEN/AKT/STAT3 в цитоплазме и модуляцию клеточного цикла с помощью опухолевого супрессора TP53 и изменения RB1/CDK4/p16INK4A в ядре. Линия стрелки представляет индукцию, линия с тупым концом – репрессию, пунктирная стрелка – гипотетическую маркировку (адаптировано из [27])

Fig. 3. Curcumin (Cur) inhibits cell proliferation via various signaling pathways (PI3K/AKT, RAS, JAK/STAT), including, for example, changes in PI3K/PTEN/AKT/STAT3 in cytoplasm and modulation of the cell cycle via tumor suppressor TP53 and RB1/CDK4/p16INK4A alterations in nucleus. The arrow line represents induction, and the blunt-ended line represents repression. The dashed arrow represents hypothetical marking (adapted from [27])

проангиогенеза VEGF, bFGF и MMPs [39]. bFGF индуцирует ангиогенез, воздействуя на клетки гладких мышц и эндотелиальные клетки, а также выступая в роли хемоаттрактанта, и способствует пролиферации фибробластов и эпителиальных клеток [39]. MMP-9, в свою очередь, повышает эффективность VEGF, отвечающего за пролиферацию, проницаемость ГЭБ и ангиогенез [40]. Большая часть биологических свойств VEGF обусловлена его высоким сродством к рецепторам VEGFR-1 и VEGFR-2 на эндотелиальных клетках сосудов [38], а также к рецептору VEGFR-3 [8, 39]. Результаты, полученные на мышинной модели, позволяют предположить, что куркумин может ингибировать VEGF/Ang-2/TSP-1-опосредованный ангиогенез и рост опухоли [29].

Антипролиферативное и противовоспалительное действие куркумина

Арест клеточного цикла в любой из 4 фаз приводит к ингибированию пролиферации и выживаемости клеток [34]. Существует множество данных, позволяющих предположить, что куркумин участвует в модуляции большинства сигнальных путей МГБ как в цитозоле, так и в ядре [8]. Молекулярные взаимодействия куркумина включают ингибирование пролиферации и снижение выживаемости клеток глиомы через воздействия на ключевые сигнальные каскады: PI3K/AKT, RAS и JAK/STAT, включая EGFR/PI3K/PTEN/RAS/STAT3; путь модуляции клеточного цикла, включающий изменения TP53/MDM2/MDM4/p14ARF и RB1/CDK4/p16INK4A/CDKN2B (рис. 3) [27, 36].

Сверхэкспрессия EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) индуцирует нисходящие сигнальные пути, такие как PI3K/AKT, RAF/MEK/ERK и JAK/STAT [34], однако механизм ослабленной передачи сигналов ERK показал, что он необязательно может привести к усилению нисходящих сигналов. Клетки глиомы DBRTG, обработанные куркумином, не изменяли уровень EGFR и активность связанных с ним нижестоящих путей (RTK/RAS/PI3K) в цитозоле. В клетках U87MG и U138MG пролиферация ингибировалась посредством воздействия EGFR на ERK и нижестоящий сигнальный каскад PI3K соответственно [27].

Куркумин ингибировал фосфорилирование AKT/PKB и его нижестоящего субстрата p70S6K, NF-κB наряду с его регулируемым генами цитопroteкции (IAPs и членами семейства bcl) и ферментами репарации ДНК (MGMT, Ku70, Ku80 и DNA-PKcs) в клетках U87MG, что приводило к ингибированию пролиферации и выживаемости клеток [34].

Результаты ряда исследований показали, что DAPK1 играет важную роль в клеточной смерти, вызванной действием куркумина [8]. DAPK1 опосредовал антипролиферативные и проапоптотические эффекты куркумина через регуляцию сигнальных путей STAT3, NF-κB и ингибирование каспазы 3 [34].

Результаты других исследований на клетках МГБ U251MG продемонстрировали, что куркумин повышал экспрессию p53, вызывая остановку клеточного цикла в фазе G₂/M и увеличивая экспрессию супрессора опухоли ING4 [34]. Наряду с запуском апоптоза, p53 также ингибирует клеточный цикл и старение клеток в злокачественных опухолях [30]. В клетках глиомы DBRTG куркумин повышал уровень белка p53, а также ингибировал сигнальный путь RB, RB1/CDK4/p16INK4, участвующий в активации клеточного цикла в фазе G₁/S через повышение/регуляцию CDKN2A/p16 и подавление фосфорилированного RB, арестовывая клетки в фазе G₁/S [34].

При действии куркумина на клетки U87MG обнаружено, что транскрипционный фактор Egr-1 активировал транскрипцию p21 независимо от активации p53. Экспрессия Egr-1 индуцировалась куркумином

через ERK и JNK. Показано, что 5–10 мкМ куркумина может ингибировать пролиферацию за счет повышенной экспрессии DUSP-2 и ингибирования фосфорилирования ERK и JNK [8].

Сообщалось, что куркумин вызывает остановку клеточного цикла в фазе G₂/M посредством подавления экспрессии циклина B1 и CDK1, регулируемой геном CDC2 [34]. X. Wang и соавт. обнаружили, что куркумин супрессирует экспрессию NEDD4, который способствует убиквитинопосредованной деградации PTEN (гомолога фосфатазы и тензина), что приводит к активации сигнального пути PI3K/АКТ и клеточной пролиферации [40].

Считается, что противовоспалительным действием куркумин обладает благодаря гидроксильной и метоксигруппе [21]. Куркумин обеспечивает негативную регуляцию провоспалительных интерлейкинов (IL-1, -2, -6, -8 и -12), цитокинов (TNF α , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1), тем самым подавляя JAK/STAT-сигнальный путь. Также утверждается, что куркумин регулирует воспалительный ответ путем подавления активности ферментов индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы 2, липоксигеназы и ксантиноксидазы, что может приводить к подавлению активации NF- κ B [22].

Отмечается, что биологические эффекты куркумина, по-видимому, в значительной степени зависят от введенной дозы. Так, низкие дозы, в диапазоне от 25 до 50 мг/кг, вызывали значительные иммуностимулирующие эффекты *in vivo*, тогда как более высокие концентрации приводили к иммуносупрессивным действиям за счет уменьшения пролиферации различных иммунных клеток [41].

Куркумин активирует апоптотические пути

Апоптоз — процесс клеточного самоубийства, включающий внешний путь, связанный с рецептором смерти, и митохондриально-зависимый внутренний путь, участвующий в развитии и гомеостазе тканей многоклеточных организмов. Опосредованная куркумином индукция внешнего пути зависит от сигналинга Fas/CD95/TRAIL, активирующего каспазы 8 и 10. Эффекты этих каспаз сходятся во внутреннем пути, генерируя митохондриальный потенциал, вызывая расщепление Bid и высвобождение цитохрома С. Цитохром С, в свою очередь, активирует белки семейства Bcl-2, запускающие каскад каспаз, приводящих к гибели клеток в ответ на клеточные сигналы, включая стресс или повреждение ДНК. Также вместе с цитохромом С из митохондрий высвобождается проапоптотическая молекула Smac/Diablo в индуцированных куркумином клетках T98G и U87MG, подавляющая IAPs в цитозоле, что облегчает процесс апоптоза (рис. 4) [27].

В клетках глиомы DBTRG действие куркумина увеличивает экспрессию Вах и каспазы 3 и снижает уровень экспрессии Bcl-2, вызывая апоптоз посредством внутреннего пути. Также куркумин активно влия-

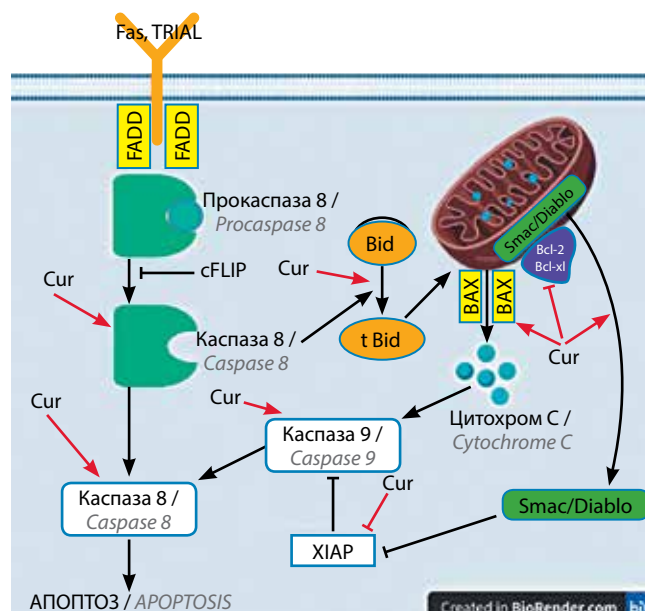


Рис. 4. Куркумин (Cur) индуцирует сигнальные пути, запускающие апоптоз посредством ингибирования антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-xL, XIAP) и активации проапоптотических белков (BAX) для высвобождения цитохрома С и каскада каспаз. Линия стрелки представляет индукцию, линия с тупым концом — репрессию (адаптировано из [27])
Fig. 4. Curcumin (Cur) induces signalling pathways triggering apoptosis via inhibition of antiapoptotic proteins (Bcl-2, Bcl-xL, XIAP) and activation of pro-apoptotic proteins (BAX) to release cytochrome c and cascade of caspases. The arrow line represents induction, and the blunt-ended line represents repression (adapted from [27])

ет на CDKN2A/p16, подавляя фосфорилированный RB [42].

Результаты исследования с использованием клеточной линии 8401 МГБ показали, что куркумин уменьшает пролиферацию клеток, снижает потенциал митохондриальной мембраны, индуцирует фрагментацию ДНК, индуцирует апоптоз через каспазозависимый путь (каспаза 3, 8 и 9) и ингибирует активность транскрипционного фактора NF- κ B [33]. В клеточной линии U87MG куркумин может вызывать апоптоз, подавляя антиапоптотические сигналы, стимулируя активацию каспазы 8 и повышая соотношение BAX/Bcl-2. Авторы этого исследования также сообщили, что экспрессия циклина D1, NF- κ B, АКТ, ERK и Bcl-xL подавляется при обработке клеток B16F10 куркумином [8].

Куркумин вызывает аутофагию в клетках глиомы

Аутофагия и сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR играют существенную роль в гибели и выживании клеток МГБ [43]. Аутофагия предотвращает накопление полиубиквитинированных и агрегированных белков во время развития или во время стресса, используя собственную лизосомальную систему клетки параллельно с убиквитин-протеасомной деградацией. Сообщалось, что куркумин подавляет рост клеток U87MG и U373MG путем индукции аутофагии через негативную регуляцию АКТ/mTOR киназы, активацию ERK1/2 и повышение экспрессии LC-3 II [27]. Показано, что

куркумин индуцирует аутофагию путем подавления экспрессии протеинкиназы В (АКТ)/mTOR/p70S6K и активации ERK1/2 в клетках U87MG и U373MG, несущих мутацию фосфатазы и PTEN [44].

Также известно, что куркумин активирует p21 посредством передачи сигналов NK-терминальной протеинкиназы ERK и c-JUN. Показано, что куркумин уменьшает рост клеток, ингибирует миграцию и снижает инвазивность благодаря ингибированию пути JAK/STAT3 [44]. A. Zanotto-Filho и соавт. продемонстрировали, что при использовании модели крысиной глиомы C6 куркумин вызывал уменьшение объема опухоли головного мозга [31].

Влияние куркумина на эффективность терапии мультиформной глиобластомы

Использование ТЗМ в адьювантной химиотерапии МГБ приводит лишь к небольшому увеличению медианы выживаемости больных (до 14,6 мес) главным образом из-за формирования множественной лекарственной устойчивости, влияющей на активность O-(6)-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы [2].

Куркумин в сочетании с ТЗМ, по-видимому, обладает аддитивным цитотоксическим действием на клетки МГБ [1, 31]. Кроме этого, оба препарата вызывают остановку клеточного цикла в фазе G₂/M через активацию белков, таких как Wee, Cdc2, CHK1 и Cdc25c [31]. Показано, что лечение ТЗМ с куркумином вызывает аутофагию, которая зависит от ERK1/2 и связана с ингибированием STAT3, NF-κB и PI3K/АКТ [8]. Н. Yin и соавт. обнаружили синергический эффект комбинации куркумина и ТЗМ в генерировании активных форм кислорода (АФК) [45]. Z.C. Gersey и соавт. предположили, что куркумин нацелен на стволовые клетки МГБ через индукцию АФК, возможно, путем снижения активности STAT3 [46]. Кроме этого, куркумин усиливает действие паклитаксела, цисплатина, этопозида, камптотецина и доксорубина в клетках T98G, U87MG и U138MG [27].

Обнаружено, что клеточные линии LN18 и U138MG, обработанные 20 мкМ куркумина и 10 нМ паклитаксела, имеют индекс комбинации 0,1 и 0,09 соответственно, что указывает на синергический эффект. Эта комбинация активировала каспазу 3, каспазу 8 и кальпаин [47, 48], увеличивала отношение BAX/Bcl-2. В дополнение к синергическому действию куркумин может предотвращать химиорезистентность. Результаты исследования, проведенного в 2008 г. на крысах Sprague-Dawley, показали, что куркумин подавлял экспрессию белка, связанного с множественной лекарственной устойчивостью, — ABCG2 [8, 26]. Три мономера куркуминоидов снижали экспрессию ABC-транспортеров, включая ABCB1, ABCG2 и ABCC1, в опухолевых клетках, при этом не вызывая системную токсичность [26].

Куркумин по-разному сенситивизировал апоптоз в клетках U251MG и U87MG, которые были устойчивы к TRAIL-терапии. Изучение механизма комбини-

рованного эффекта куркумина и TRAIL-терапии на клетки U87MG показало, что расщепление прокаспаз 8, 9, 3 и цитохрома С, высвобождаемых из митохондрий, приводит к апоптозу. Также было обнаружено, что биологическая активность куркумина связана с присутствием гидроксильной и метоксигрупп, что способствовало началу разработки и синтезу новых аналогов куркумина [27].

Безопасность куркумина и его биодоступность

Куркумин признан Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как безопасное и нетоксичное соединение. Согласно отчетам Объединенного комитета экспертов Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (FAO)/Всемирной организации здравоохранения по пищевым добавкам (JECFA) и Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA) адекватное суточное потребление куркумина составляет не более 3 мг/кг [22].

Для определения максимально переносимой дозы и ее безопасности здоровым добровольцам давали 500–12000 мг куркумина. В результате было установлено, что потребление куркумина до 12 г в день не оказывает токсического воздействия на человека [27]. Согласно результатам других исследований куркумин безопасен в дозе 6 г/сут перорально в течение 4–7 нед [48].

Основным ограничением при изучении биодоступности куркумина на человеке является небольшое число здоровых добровольцев, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований с участием более многочисленной популяции людей [48]. Тем не менее полученные данные показывают, что при приеме куркумина могут возникнуть некоторые побочные эффекты, такие как желудочно-кишечные расстройства. Существуют некоторые опасения относительно взаимосвязи потребления куркумина и ингибирования некоторых ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, потенциальным повреждением ДНК и хелатированием железа [22]. Куркумин может вызывать повреждение и фрагментацию ДНК и приводить к апоптотической гибели клеток в здоровых и опухолевых тканях. Несмотря на то что куркумин является антиоксидантом, он может привести к временному увеличению АФК и снижению жизнеспособности клеток из-за истощения глутатиона [8]. Таким образом, требуется более тщательное изучение куркумина перед его добавлением к существующим химиотерапевтическим схемам [8, 22].

Необходимо отметить, что терапевтический потенциал куркумина ограничен его низкой растворимостью в водных средах, плохой биодоступностью и фармакокинетическими параметрами [49, 50]. Куркумин чувствителен к свету как в твердой форме, так и в виде раствора, поэтому образцы фармацевтического препарата на основе куркумина должны быть защищены от воздействия света [51].

Для того чтобы решить эти проблемы, разрабатываются различные материалы и смеси, которые можно комбинировать с куркумином для его направленной доставки к опухоли, например полимеры, липиды и наночастицы [19, 20, 52]. Активно используют липосомальный куркумин, наночастицы куркумина и фосфолипидные комплексы. Кроме этого, применение структурных аналогов куркумина может увеличивать биодоступность [49].

Заключение

Противоопухолевые свойства природных соединений, содержащихся в специях и травах, давно привлекают внимание онкологов. При лечении МГБ используются различные клинические методы, включая хирургию, лучевую терапию и химиотерапию, однако до сих пор стандартная терапия МГБ не приводит к удовлетворительным результатам. В связи с этим необходимы новые более эффективные терапевтические подходы и препараты, учитывающие агрессивный, диффузный характер и химио- и радиорезистентность опухоли. Многоцелевое химиотерапевтическое лечение на основе куркумина может стать наиболее акту-

альным для МГБ. Данное полифенольное соединение имеет низкую токсичность и обладает рядом плейотропных свойств, включая противовоспалительное, антиоксидантное и противоопухолевое действие. Синергические эффекты куркумина с лучевой терапией и химиотерапией показали его потенциал для лечения МГБ. Более того, индуцированное куркумином многомолекулярное нацеливание на различные сигнальные пути, вовлеченные в развитие злокачественной опухоли, может сделать куркумин одним из потенциальных лидеров в современной противоопухолевой химиотерапии. Однако, несмотря на противоопухолевую активность куркумина в доклинических моделях и хорошую переносимость высоких доз препарата, его низкая биодоступность пока является проблемой, требующей своего решения. Другие структурные аналоги куркумина могут быть более биодоступными и эффективными и проектироваться так, чтобы лучше сочетаться с большими и хорошо контролируемыми клиническими испытаниями. Необходимо провести многоцелевые исследования по определению фармакологической эффективности куркумина, его аналогов и метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shahcheraghi S.H., Zangui M., Lotfi M. et al. Therapeutic potential of curcumin in the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Pharm Des* 2019;25(3):333–42. DOI: 10.2174/1381612825666190313123704.
- Erices J.I., Torres A., Niechi I. et al. Current natural therapies in the treatment against glioblastoma. *Phytother Res* 2018;32(11):2191–201. DOI: 10.1002/ptr.6170.
- Huang B.R., Tsai C.H., Chen C.C. et al. Curcumin promotes connexin 43 degradation and temozolomide-induced apoptosis in glioblastoma cells. *Am J Chin Med* 2019;47(3):657–74. DOI: 10.1142/S0192415X19500344.
- Arevalo A.T., Erices J.I., Uribe D.A. et al. Current therapeutic alternatives and new perspectives in glioblastoma multiforme. *Curr Med Chem* 2017;24(25):2781–95. DOI: 10.2174/0929867324666170303122241.
- Schor N.F. New approaches to pharmacotherapy of tumors of the nervous system during childhood and adolescence. *Pharmacol Ther* 2009;122(1):44–55. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.001.
- Mierzwa M.L., Nyati M.K., Morgan M.A. et al. Recent advances in combined modality therapy. *Oncologist* 2010;15(4):372–81. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-S105.
- Philip-Ephraim E.E., Eyoung K.I., Williams U.E. et al. The role of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of primary adult high grade gliomas: assessment of patients for these treatment approaches and the common immediate side effects. *ISRN Oncol* 2012;902178. DOI: 10.5402/2012/902178.
- Klinger N.V., Mittal S. Therapeutic Potential of Curcumin for the Treatment of Brain Tumors. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016:1–14. DOI: 10.1155/2016/9324085.
- Misso G., Di Martino M.T., De R.G. et al. Mir-34: a new weapon against cancer? *Mol Ther Nucl Acid* 2014;3(9):e195. DOI: 10.1038/mtna.2014.47.
- Shah A.H., Bregy A., Heros D.O. et al. Dendritic cell vaccine for recurrent high-grade gliomas in pediatric and adult subjects: clinical trial protocol. *Neurosurgery* 2013;73(5):863–7. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000107.
- Gulati S., Jakola A.S., Johannesen T.B., Solheim O. Survival and treatment patterns of glioblastoma in the elderly: a population-based study. *World Neurosurg* 2012;78(5):518–26. DOI: 10.1016/j.wneu.2011.12.008.
- Shabaninejad Z., Pourhanifeh M.H., Movahedpour A. et al. Therapeutic potentials of curcumin in the treatment of glioblastoma. *Eur J Med Chem* 2020;188:112040. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112040.
- Sherriff J., Tamangani J., Senthil L. et al. Patterns of relapse in glioblastoma multiforme following concomitant chemoradiotherapy with temozolomide. *Br J Radiol* 2013;86(1022):20120414. DOI: 10.1259/bjr.20120414.
- Hesari A., Rezaei M., Rezaei M. et al. Effect of curcumin on glioblastoma cells. *J Cell Physiol* 2019;234(7):10281–8. DOI: 10.1002/jcp.27933.
- Kunati S.R., Yang S., William B.M., Xu Y. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of curcumin, curcumin glucuronide and curcumin sulfate in a phase II clinical trial. *J Pharm Biomed Anal* 2018;156:189–98. DOI: 10.1016/j.jpba.2018.04.034.
- Ahmed T., Gilani A.H. Therapeutic potential of turmeric in Alzheimer's disease: curcumin or curcuminoids? *Phytother Res* 2014;28(4):517–25. DOI: 10.1002/ptr.5030.
- Hewlings S., Kalman D. Curcumin: a review of its' effects on human health. *Foods* 2017;6(10):pii:E92. DOI: 10.3390/foods6100092.
- Kotha R.R., Luthria D.L. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules* 2019; 24(16). DOI: 10.3390/molecules24162930.
- Tsuda T. Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. *Food Funct* 2018;9(2):705–14. DOI: 10.1039/c7fo01242j.
- Amalraj A., Pius A., Gopi S. et al. Biological activities of curcuminoids, other

- biomolecules from turmeric and their derivatives – a review. *J Tradit Complement Med* 2016;7(2):205–33. DOI: 10.1016/j.jtme.2016.05.005.
21. Deogade S., Ghate S. Curcumin: therapeutic applications in systemic and oral health. *Int J Biol Pharm Res* 2015;6(4):281–90. DOI: 10.21276/ijbpr.
 22. Kocaadam B., Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;57(13):2889–95. DOI: 10.1080/10408398.2015.1077195.
 23. Lopresti A.L. Curcumin for neuro-psychiatric disorders: a review of *in vitro*, animal and human studies. *J Psychopharmacol* 2017;31(3):287–302. DOI: 10.1177/0269881116686883.
 24. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. et al. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv* 2014;32(6):1053–64. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.04.004.
 25. Nelson K.M., Dahlin J.L., Bisson J. et al. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J Med Chem* 2017;60(5):1620–37. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975.
 26. Chen L., Shi L., Wang W., Zhou Y. ABCG2 downregulation in glioma stem cells enhances the therapeutic efficacy of demethoxycurcumin. *Oncotarget* 2017;8(26):43237–47. DOI: 10.18632/oncotarget.18018.
 27. Luthra P.M., Lal N. Prospective of curcumin, a pleiotropic signalling molecule from *Curcuma longa* in the treatment of glioblastoma. *Eur J Med Chem* 2016;109:23–35. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.11.049.
 28. Hosseini A., Hosseinzadeh H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. *Biomed Pharmacother* 2018;99:411–21. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.072.
 29. Luo Q., Luo H., Fu H. et al. Curcumin suppresses invasiveness and migration of human glioma cells *in vitro* by inhibiting HDGF/ β -catenin complex. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2019;39(8):911–6. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.08.06.
 30. Mortezaee K., Salehi E., Mirtavoos-Mahyari H. et al. Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: implications for cancer therapy. *J Cell Physiol* 2019;234(8):12537–50. DOI: 10.1002/jcp.28122.
 31. Zanotto-Filho A., Braganhol E., Klafke K. et al. Autophagy inhibition improves the efficacy of curcumin/temozolomide combination therapy in glioblastomas. *Cancer Lett* 2015;358(2):220–31. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.044.
 32. Carolina Alves R., Perosa Fernandes R., Fonseca-Santos B. et al. A critical review of the properties and analytical methods for the determination of curcumin in biological and pharmaceutical matrices. *Crit Rev Anal Chem* 2019;49(2):138–49. DOI: 10.1080/10408347.2018.1489216.
 33. Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NF κ B transcription factors. *J Neurochem* 2007;102(2):522–38. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04633.x.
 34. Trotta T., Panaro M.A., Prifti E. et al. Modulation of biological activities in glioblastoma mediated by curcumin. *Nutr Cancer* 2019;71(8):1241–53. DOI: 10.1080/01635581.2019.1604978.
 35. Park K.S., Yoon S.Y., Park S.H. et al. Anti-migration and anti-invasion effects of curcumin via suppression of fascin expression in glioblastoma cells. *Brain Tumor Res Treat* 2019;7(1):16–24. DOI: 10.14791/btrt.2019.7.e28.
 36. Ghosh S., Banerjee S., Sil P.C. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: a recent update. *Food Chem Toxicol* 2015;83:111–24. DOI: 10.1016/j.fct.2015.05.022.
 37. Meng X., Cai J., Liu J. et al. Curcumin increases efficiency of γ -irradiation in gliomas by inhibiting Hedgehog signaling pathway. *Cell Cycle* 2017;16(12):1181–92. DOI: 10.1080/15384101.2017.1320000.
 38. Saberi-Karimian M., Katsiki N., Caraglia M. et al. Vascular endothelial growth factor: an important molecular target of curcumin. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59(2):299–312. DOI: 10.1080/10408398.2017.1366892.
 39. Wang T.Y., Chen J.X. Effects of curcumin on vessel formation insight into the pro- and antiangiogenesis of curcumin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019. DOI:10.1155/2019/1390795.
 40. Wang X., Deng J., Yuan J. et al. Curcumin exerts its tumor suppressive function via inhibition of NEDD4 oncoprotein in glioma cancer cells. *Int J Oncol* 2017;51(2):467–77. DOI: 10.3892/ijo.2017.4037.
 41. Schneckeburger M., Dicato M., Diederich M.F. Anticancer potential of naturally occurring immunoeigenetic modulators: a promising avenue? *Cancer* 2019;125(10):1612–28. DOI: 10.1002/cncr.32041.
 42. Su C.C., Wang M.J., Chiu T.L. The anti-cancer efficacy of curcumin scrutinized through core signaling pathways in glioblastoma. *Int J Mol Med* 2010;26(2):217–24. DOI: 10.3892/ijmm_00000455.
 43. Maiti P., Scott J., Sengupta D. et al. Curcumin and solid lipid curcumin particles induce autophagy, but inhibit mitophagy and the PI3K-Akt/mTOR pathway in cultured glioblastoma cells. *Int J Mol Sci* 2019;20(2). DOI: 10.3390/ijms20020399.
 44. Sordillo L.A., Sordillo P.P., Helson L. Curcumin for the treatment of glioblastoma. *Anticancer Res* 2015;35(12):6373–8.
 45. Yin H., Zhou Y., Wen C. et al. Curcumin sensitizes glioblastoma to temozolomide by simultaneously generating ROS and disrupting AKT/mTOR signaling. *Oncol Rep* 2014;32(4):1610–6. DOI: 10.3892/or.2014.3342.
 46. Gersey Z.C., Rodriguez G.A., Barbarite E. et al. Curcumin decreases malignant characteristics of glioblastoma stem cells via induction of reactive oxygen species. *BMC Cancer* 2017;17(1):99. DOI: 10.1186/s12885-017-3058-2.
 47. Hossain M., Banik N.L., Ray S.K., Synergistic anti-cancer mechanisms of curcumin and paclitaxel for growth inhibition of human brain tumor stem cells and LN18 and U138MG cells. *Neurochem Int* 2012;61(7):1102–13. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.08.002.
 48. Soleimani V., Sahebkar A., Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: review. *Phytother Res* 2018;32(6):985–95. DOI: 10.1002/ptr.6054.
 49. Devassy J.G., Nwachukwu I.D., Jones P.J. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr Rev* 2015;73(3):155–65. DOI: 10.1093/nutrit/nuu064.
 50. Schneider C., Gordon O.N., Edwards R.L. et al. Degradation of curcumin: from mechanism to biological implications. *J Agric Food Chem* 2015;63(35):7606–14. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b00244.
 51. Priyadarsini K.I. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules* 2014;19(12):20091–112. DOI: 10.3390/molecules191220091.
 52. Hussain Z., Thu H.E., Ng S.F. et al. Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: a review of new trends and state-of-the-art. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017;150:223–41. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.11.036.

Вклад авторов

Т.И. Кушнир: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных глав рукописи, формирование общего списка литературы;

Н.Е. Арноцкая: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна обзора;

И.А. Кудрявцев: написание отдельных глав рукописи;

В.Е. Шевченко: научное редактирование текста, подготовка рукописи к публикации.

Authors' contributions

T.I. Kushnir: reviewing of publications of the article's theme, writing individual chapters of the manuscript, formation of a general list of references;

N.E. Arnotskaya: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design;

I.A. Kudryavtsev: writing individual chapters of the manuscript;

V.E. Shevchenko: scientific editing, manuscript preparation for publication.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.И. Кушнир/T.I. Kushnir: <https://orcid.org/0000-0001-9626-6847>

Н.Е. Арноцкая/N.E. Arnotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0154-8604>

И.А. Кудрявцев/I.A. Kudryavtsev: <https://orcid.org/0000-0001-7588-1066>

В.Е. Шевченко/V.E. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-0401-9900>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.