

Куркумин в качестве добавочной терапии рассеянного склероза у пациентов, получающих терапию интерферонами бета



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

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ³отдел нейроиммунологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

В настоящее время актуальным является поиск средств для добавочной терапии рассеянного склероза (РС), способных усилить эффект препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), первой линии. Такое усиление требуется для снижения необходимости перевода на ПИТРС второй линии, патогенетическая терапия которыми во многих случаях приводит к серьезным побочным эффектам. Куркумин, являясь природным полифенолом, обладает иммунорегуляторными свойствами и благоприятным профилем безопасности. При этом мицеллярные формы куркумина способны повысить его биодоступность.

Цель исследования — изучение влияния мицеллярной формы куркумина на клинические показатели у пациентов с РС, получающих ПИТРС первой линии.

Материал и методы. Пациенты с РС (n=40), получающие терапию интерферонами бета (ИФНβ), у которых был выявлен субоптимальный ответ, рандомизированы в две группы, одна из которых получала добавочную терапию (обогащение диеты в течение 6 мес) куркумином в мицеллярной форме, вторая группа не получала обогащения диеты куркумином. В начале и в конце исследования оценивались наличие активности заболевания (клинической и рентгенологической), уровень инвалидизации по шкале EDSS, выраженность хронической утомляемости по шкале MFIS, качество жизни по шкале SF-36 и уровни цитокинов (интерлейкина 6 и ИФНγ) в плазме крови. За время наблюдения также фиксировались нежелательные явления, проводилась оценка безопасности терапии по результатам общего и биохимического анализа крови.

Результаты. В группе пациентов, диета которых обогащалась куркумином, улучшились показатели качества жизни как по физическому (с $50,2 \pm 6,4$ до $52,5 \pm 6,8$; $p=0,03$), так и по психологическому компоненту (с $42,9 \pm 15,9$ до $45,6 \pm 15,5$; $p=0,02$). Также в группе, получавшей куркумин, снизилась доля пациентов с обострениями за 6 мес — с 45 до 9% ($p=0,01$). После 6-месячного курса обогащения диеты был выявлен более низкий уровень ИФНγ в плазме крови пациентов, получавших куркумин, по сравнению с группой без обогащения диеты. За время наблюдения нежелательных явлений выявлено не было.

Заключение. Полученные предварительные результаты позволяют рассматривать мицеллярные формы куркумина, обладающие приемлемым профилем переносимости и безопасности, как потенциальный дополнительный метод повышения эффективности ПИТРС первой линии у пациентов с РС с субоптимальным ответом на ИФНβ.

Ключевые слова: куркумин; полифенолы; рассеянный склероз; добавочная терапия.

Контакты: Анна Дмитриевна Кукушкина; dr_kukushanna@mail.ru

Для ссылки: Кукушкина АД, Роговский ВС, Поневежская ЕВ, Лысогорская ЕВ, Бойко АН. Куркумин в качестве добавочной терапии рассеянного склероза у пациентов, получающих терапию интерферонами бета. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-4-10

Curcumin as an add-on therapy for multiple sclerosis in patients receiving interferon-beta therapy

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

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Zhadkevich Moscow City Clinical Hospital, Moscow; ³Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²14, Mozhaiskoe Shosse, Moscow 121374, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Search for agents for the add-on therapy of multiple sclerosis (MS) that can enhance the effect of first-line MS disease-modifying therapy (DMTs) is a very current issue. Such a boost is needed to reduce the need to switch to second-line DMTs, whose pathogenetic therapy leads to severe side effects in many cases. Curcumin, a natural polyphenol, has immunoregulatory properties and a favorable safety profile. At the same time, micellar forms of curcumin can increase its bioavailability.

Objective: to investigate the effect of the micellar form of curcumin on clinical parameters in MS patients receiving first-line DMTs.

Material and methods. MS patients ($n=40$) receiving interferon- β (IFN β) therapy who showed a suboptimal response were randomly divided into two groups, one group received additional therapy (dietary enrichment for 6 months) with curcumin in micellar form, the second group did not receive dietary curcumin. At the beginning and end of the study, the disease activity (clinical and radiological), the degree of disability on the EDSS scale, the severity of chronic fatigue on the MFIS scale, the quality of life on the SF-36 scale and the level of cytokines (interleukin 6 and IFN γ) in the blood plasma were determined. Adverse events were also recorded during the observation period and the safety of the therapy was assessed based on the results of general and biochemical blood tests.

Results. In the group of patients whose diet was enriched with curcumin, quality of life indicators improved both in the physical component (from 50.2 ± 6.4 to 52.5 ± 6.8 ; $p=0.03$) and in the psychological component (from 42.9 ± 15.9 to 45.6 ± 15.5 ; $p=0.02$). In the group receiving curcumin, the proportion of patients with exacerbations over 6 months also decreased — from 45 to 9 % ($p=0.01$). After 6 months of dietary enrichment, lower plasma levels of IFN γ were observed in patients receiving curcumin than in the group without dietary enrichment. No adverse events were noted during the observation period.

Conclusion. The preliminary results allow us to consider micellar forms of curcumin, which have an acceptable tolerability and safety profile, as a potential additional method to increase the efficacy of first-line DMTs in MS patients with suboptimal response to IFN β .

Keywords: curcumin; polyphenols; multiple sclerosis; add-on therapy.

Contact: Anna Dmitrievna Kukushkina; dr_kukushanna@mail.ru

For reference: Kukushkina AD, Rogovskii VS, Ponevezhskaya EV, Lysogorskaia EV, Boyko AN. Curcumin as an add-on therapy for multiple sclerosis in patients receiving interferon-beta therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-4-10

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное нейродегенеративное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. РС обладает высокой социальной значимостью, являясь одной из основных неврологических причин инвалидизации молодого населения [1]. В последние десятилетия благодаря появлению препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), достигнут существенный прогресс в лечении РС. Во многих случаях прием ПИТРС позволяет взять под контроль активность заболевания и предотвратить нарастание инвалидизации. Существует несколько линий ПИТРС с возрастающей активностью. При неэффективности ПИТРС первой линии пациентов переводят на препараты второй линии, которые, помимо сравнительно высокой иммуносупрессорной активности, обладают существенно более высокой стоимостью.

Во многих случаях патогенетическая терапия ПИТРС второй линии приводит к серьезным побочным эффектам, в первую очередь, связанным с различными аспектами иммуносупрессии, которые не позволяют реализовать весь терапевтический потенциал данной группы препаратов [2]. Таким образом, важной задачей является максимально длительная стабилизация течения РС на ПИТРС первой линии, что позволит снизить долю пациентов, которым требуется переход на вторую линию ПИТРС. Это особенно актуально для пациентов с субоптимальным ответом, когда вероятность необходимости перевода на вторую линию терапии наиболее высока. С этой целью исследуются различные вещества-кандидаты, которые можно было бы применять в качестве добавочной терапии РС — в дополнение к ПИТРС, усиливая их влияние. Одним из важнейших требований к этой группе веществ является благоприятный профиль безопасности, который позволит использовать их для долговременной терапии. В связи с этим перспективной группой для применения в качестве дополнительной терапии РС являются полифенолы, в частности куркумин.

Куркумин (диферулоилметан) — полифенол натурального происхождения, содержащийся в корне растения *Curcuma longa* и обладающий различными видами фарма-

кологической активности, в том числе противовоспалительной и нейропротекторной. В ряде исследований описан благоприятный профиль безопасности куркумина. Однако, подобно многим другим полифенолам, куркумин обладает сравнительно низкой биодоступностью; это приводит к тому, что его концентрации в организме оказываются существенно ниже уровня, необходимого для реализации его фармакологических эффектов [3–5]. В последние годы были разработаны различные способы повышения биодоступности куркумина. Одним из самых эффективных из них является использование мицеллярных (на-ноэмульсионных) форм куркумина. В частности, мицеллярные формы, полученные с использованием полисорбата-80, позволяют увеличить концентрацию куркумина в плазме крови здоровых доноров до 0,4–3 мкМ, что сопоставимо с концентрациями, в которых куркумин оказывает противовоспалительные эффекты на моделях *in vitro* [5, 6]. При этом стоит отметить сохранение благоприятного профиля безопасности [5].

Ввиду появления подобных форм куркумина актуальными стали исследования их влияния на течение различных хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в частности РС. К настоящему моменту опубликованы первые предварительные позитивные результаты ряда небольших клинических исследований применения различных форм куркумина в качестве добавочной терапии РС [7–9].

Цель исследования — изучение влияния обогащения диеты куркумином в мицеллярной форме у пациентов с РС с субоптимальным ответом, принимающих терапию ПИТРС первой линии — интерферонами β (ИФН β).

Материал и методы. В исследование было включено 40 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с установленным в соответствии с критериями McDonald 2017 г. диагнозом ремиттирующего РС (РРС). У каждого из пациентов выявлен субоптимальный ответ (одно легкое клиническое обострение либо наличие на МРТ Gd+ очага в T1-режиме и/или нового/увеличивающегося очага в T2-режиме) на терапию препаратами ИФН β за прошедшие 6 мес терапии [10]. С це-

лю повышения приверженности добавочной терапии из исследования исключались пациенты с когнитивными нарушениями или со среднетяжелыми формами депрессии (>19 баллов по шкале Бека).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В результате рандомизации при помощи криптографических алгоритмов генерации псевдослучайных чисел пациенты (n=40) были разделены на две группы: получающих и не получающих (группа сравнения) куркумин в добавление к продолжающейся терапии ИФНβ.

Первая группа (ИФН-КУР; n=22), помимо ИФНβ, получала диету, обогащенную куркумином в мицеллярной форме по 1 капсуле 2 раза в день в течение 6 мес. Содержание куркумина в одной капсуле — 40 мг. Пациенты из группы сравнения (ИФН; n=18) продолжали получать терапию ПИТРС первой линии (ИФНβ) без обогащения диеты куркумином.

Оценивали наличие признаков активного течения РС: наличие клинического обострения и время до его возникновения, или появление нового либо увеличивающегося в объеме гиперинтенсивного очага на T2-взвешенных изображениях (ВИ) МРТ, или наличие активного очага, накапливающего контраст, на T1-ВИ МРТ. В качестве вторичных конечных точек рассматривали уровень прогрессирования по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), данные по шкалам качества жизни (SF-36) и хронической усталости (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS).

Также у пациентов с РС, получавших обогащение диеты куркумином, и у пациентов с РС без изменения диеты проводился забор венозной крови до и после 6-месячного периода с последующим выделением плазмы. Образцы плазмы замораживались при -80 °C до проведения анализа. Уровни ИФНγ и интерлейкина 6 (ИЛ6) в плазме крови определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА проводился с помощью наборов Invitrogen (88-7316-86, ИФНγ) и Elabscience (E-HSEL-H0003, ИЛ6), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8. Для анализа соответствия исследуемых выборок нормальному закону распределения использовался критерий Шапиро–Уилка, а также графический метод. Для анализа статистической значимости различий между количественными показателями применялся двусторонний Т-критерий Стьюдента для связанных (до и после обогащения диеты куркумином) и несвязанных (между опытной группой и группой сравнения) выборок. Для анализа статистической значимости различий качественных показателей использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

При анализе уровня цитокинов для определения статистически значимых различий в парных группах (до и после наблюдения) использовался критерий Вилкоксона. Для определения статистически значимых различий в непарных группах использовался критерий Манна–Уитни. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. На сегодняшний день 6-месячный период наблюдения закончили 40 пациентов: в группе пациентов, получавших добавочную терапию куркумином (ИФН-КУР) и завершивших период наблюдения, — 22 человека, среди которых преобладают женщины, возраст пациентов находится в интервале от 18 до 46 лет; в группе сравнения — 18 человек, возрастной диапазон от 19 до 50 лет, мужчин несколько больше, чем женщин. Большинство пациентов в качестве ПИТРС первой линии получали терапию ИФНβ-1b 250 мкг, меньшее количество пациентов получали терапию Пэг-ИФНβ-1a 125 мкг. По возрасту, длительности заболевания, а также по изучаемым параметрам группы были сопоставимы. Более подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Влияние куркумина на клинко-МРТ-активность. На фоне терапии через 6 мес доля пациентов с обострениями в группе ИФН-КУР статистически значимо ($p=0,01$) уменьшилась до 9%, в группе сравнения — незначимо ($p=0,7$) до 22% (табл. 2). При оценке отношения рисков (вероятности) обострения наблюдается тенденция снижения риска в группе ИФН-КУР ($p=0,2$; см. рисунок).

Таблица 1. *Исходные характеристики групп пациентов с РС, $M \pm \sigma$*

Table 1. *Initial characteristics of groups of patients with MS, $M \pm \sigma$*

Показатель	Группа	
	ИФН-КУР (n=22)	ИФН (n=18)*
Пол, n (%):		
мужчины	8 (36)	10 (56)
женщины	14 (64)	8 (44)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	32,9±6,9	37,4±9,7
Длительность РС, годы, $M \pm \sigma$	6,8±4,7	9,5±5,0
ПИТРС, n (%):		
Пэг-ИФНβ-1a 125 мкг	7 (32)	7 (39)
ИФНβ-1b 250 мкг	8 (36)	8 (44)
ИФНβ-1a 44 мкг	5 (23)	0
ИФНβ-1a 30 мкг	2 (9)	3 (17)
EDSS, баллы, $M \pm \sigma$	1,9±0,8	2,0±0,8
Доля пациентов с обострениями за последние 6 мес до момента включения в исследование, n (%)	10 (45)	6 (33)
Доля пациентов с Gd+ очагами, n (%)	4 (18)	5 (28)
Доля пациентов с активными очагами (новыми и/или увеличивающимися в режиме T2), n (%)	13 (59)	12 (67)
Оценка по шкале Бека, баллы, $M \pm \sigma$	8,1±4,4	7,5±5,4
Оценка по MFIS, баллы, $M \pm \sigma$	18,5±9,9	16,6±11,7
Оценка по шкале SF-36, баллы, $M \pm \sigma$:		
ФК	50,2±6,4	50,28±8,5
ПК	42,9±15,9	46,53±8,9

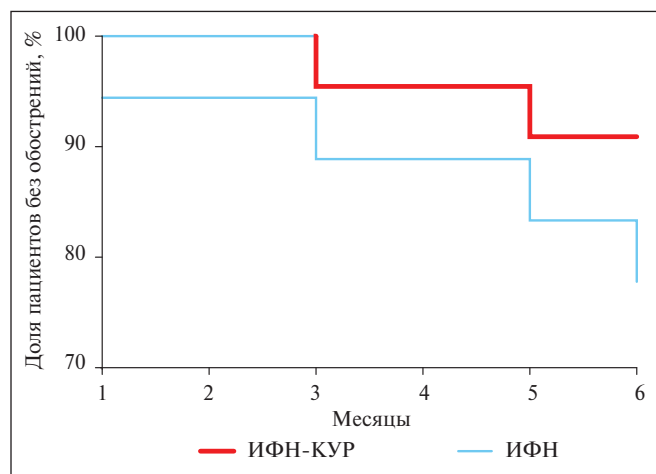
Примечание. ФК — физический компонент; ПК — психологический компонент. * — ни по одному из показателей различия между основной группой и группой сравнения не достигали статистически значимых уровней.

Доля пациентов с Gd+ очагами в режиме T1-BI в группе ИФН-КУР до и после периода наблюдения существенно не изменилась (18% против 14%; $p=0,9$), так же как и в группе сравнения (28% против 28%; $p=0,7$). При оценке среднего количества Gd+ очагов в режиме T1-BI выявлена отчетливая тенденция к снижению в группе ИФН-КУР (с $0,4 \pm 0,9$ до $0,1 \pm 0,3$; $p=0,3$; см. табл. 2).

За активность по данным МРТ мы также принимали наличие у пациента нового и/или увеличивающегося очага в режиме T2-BI. Данный показатель через 6 мес имел тенденцию к снижению как в группе ИФН-КУР (59% против 36%; $p=0,2$), так и в группе сравнения (67% против 44%; $p=0,3$).

В ходе исследования у пациентов оценивалось подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 мес (ППИ-6). Фактом наступления ППИ считалось стойкое нарастание неврологических нарушений по шкале EDSS (не связанное с перенесенным ранее обострением) по сравнению с исходным уровнем как минимум на 1 балл. По истечении периода наблюдения в группе ИФН-КУР выявлена тенденция к уменьшению частоты выявления ППИ-6 (5%) по сравнению с группой, не получающей куркумина (17%), но эта тенденция не достигла статистически значимого уровня.

Влияние куркумина на хроническую утомляемость, качество жизни. Для оценки уровня хронической утомляемости использовалась шкала MFIS. Доля пациентов с индексом >16 баллов до начала терапии в группе ИФН-КУР со-



Изменение доли пациентов без обострений за 6 мес наблюдения.

ИФН-КУР — группа пациентов, принимающих ИФН β , с добавочной терапией куркумином; **ИФН** — группа пациентов, принимающих ИФН β , без добавочной терапии куркумином.

Отношение рисков (95% ДИ) наступления обострения у группы ИФН-КУР по сравнению с группой ИФН в 6-месячный период наблюдения — 0,4 (0,07–1,9); $p=0,2$
Change in proportion of patients without exacerbations over 6 months of follow-up.

ИФН-КУР — group of patients taking INF β with add-on curcumin therapy; **ИФН** — group of patients taking INF β without add-on curcumin therapy. The hazard ratio (95% CI) of exacerbation in the ИФН-КУР group compared to the ИФН group during the 6-month follow-up period was 0,4 (0.07–1.9); $p=0,2$

ставила 59%. После 6 мес терапии отмечается тенденция к снижению данного показателя до 41% ($p=0,2$). В группе сравнения показатель хронической утомляемости не изменился.

Выявлено позитивное влияние обогащения диеты куркумином на показатели качества жизни у пациентов с РС: в группе ИФН-КУР через 6 мес наблюдения отмечается увеличение показателей по физическому и психологическому компонентам качества жизни (с $50,2 \pm 6,4$ до $52,5 \pm 6,8$; $p=0,03$ и с $42,9 \pm 15,9$ до $45,6 \pm 15,4$; $p=0,02$ соответственно). У пациентов, не принимающих добавочную терапию куркумином, данные показатели значимо не изменились.

Влияние куркумина на лабораторные показатели. Нами обнаружена тенденция к уменьшению уровня ИФН γ у пациентов с РС после 6-месячного обогащения диеты куркумином ($p=0,3$). Также после 6-месячного курса был выявлен

Таблица 2. Влияние куркумина на клинические показатели у пациентов с РС через 6 мес добавочной терапии

Table 2. Influence of curcumin on clinical parameters in patients with MS after 6 months of add-on therapy

Показатель	Группа	
	ИФН-КУР (n=22)	ИФН (n=18)
Доля пациентов с ППИ-6, n (%)		
исходно	0	0
через 6 мес	1 (5)	3 (17)
Доля пациентов с обострениями, n (%):		
за 6 мес до включения в исследование	10 (45)	6 (33)
за 6 мес наблюдения	2 (9)*	4 (22)
Отношение рисков наступления обострения за 6-месячный период наблюдения (95% ДИ)	0,4 (0,07–1,9)	
Доля пациентов с Gd+ очагами, n (%):		
исходно	4 (18)	5 (28)
через 6 мес	3 (14)	5 (28)
Среднее количество Gd+ очагов, M \pm σ :		
исходно	0,4 \pm 0,9	0,3 \pm 0,5
через 6 мес	0,1 \pm 0,3	0,5 \pm 1,0
Доля пациентов с активными очагами (новыми и/или увеличивающимися в режиме T2), n (%):		
исходно	13 (59)	12 (67)
через 6 мес	8 (36)	8 (44)
Доля пациентов с индексом хронической утомляемости ≥ 16 , n (%):		
исходно	13 (59)	9 (50)
через 6 мес	9 (41)	9 (50)
Оценка по шкале SF-36, M \pm σ :		
ФК исходно	50,2 (6,4)	50,3 (8,5)
ФК через 6 мес	52,5 (6,8)*	49,3 (8,5)
ПК исходно	42,9 (15,9)	46,5 (8,9)
ПК через 6 мес	45,6 (15,4)*	47,2 (9,7)

Примечание. * — отличия от показателя до начала добавочной терапии статистически значимы ($p<0,05$, критерий χ^2 с поправкой Йейтса); * — отличия от показателя до начала добавочной терапии статистически значимы ($p<0,05$, критерий Стьюдента).

более низкий уровень ИФН γ у группы, получавшей куркумин, по сравнению с группой без обогащения диеты ($p=0,01$; табл. 3).

Безопасность принимаемой добавочной терапии. За время всего периода наблюдения у пациентов не было выявлено каких-либо нежелательных явлений, которые могли бы способствовать отмене куркумина. Показатели общего анализа крови находились в пределах референсных значений. Со стороны печеночных ферментов также не было зафиксировано гиперферментемии.

Обсуждение. В настоящей работе нами оценивалось влияние обогащения диеты куркумином в мицеллярной форме на клинические показатели у пациентов с РС, принимающих ИФН β . Продолжительность обогащения диеты составила 6 мес. На фоне хорошей переносимости куркумина в мицеллярной форме можно отметить улучшение ряда показателей у пациентов, получающих куркумин, по сравнению с контрольной группой, в которой пациенты продолжали лечение только ИФН β .

Нами выявлена статистически значимая разница в отношении снижения доли пациентов с обострениями в группе куркумина через 6 мес обогащения диеты, однако в контрольной группе также имеется тенденция к снижению данного показателя. Также при анализе отношения рисков наступления обострения в 6-месячный период наблюдения в группе ИФН-КУР наблюдалась тенденция к лучшему результату по сравнению с группой, получавшей только ИФН β (см. табл. 2), однако значимой разницы не было выявлено, что, по всей видимости, может быть связано с недостаточным числом наблюдений и недостаточной длительностью исследования. Данные показатели согласуются с результатами недавнего клинического исследования, проведенного М. Petracca и соавт. [9] у пациентов с РС, принимающих ИФН β , где добавочная терапия куркумином не привела к значимому улучшению клинической эффективности, однако была отмечена тенден-

ция к несколько лучшему результату по сравнению с группой плацебо.

В группе ИФН-КУР, в отличие от группы сравнения, меньшее число пациентов имели подтвержденное прогрессирование инвалидности по шкале EDSS через 6 мес (ППИ-6 – 5 и 17% соответственно), что позволяет предположить потенциал куркумина в качестве средства, способного влиять на прогрессирование, не зависящее от новых обострений (progression independent of relapse activity, PIRA). Суть концепции PIRA заключается в том, что признаки прогрессирования инвалидизации могут проявляться при РРС вне зависимости от обострений [11, 12].

Помимо клинической активности, у пациентов оценивалась радиологическая активность. Отмечено, что на фоне приема куркумина через 6 мес отмечается тенденция к уменьшению числа как Gd $^{+}$ очагов в режиме T1, так и новых/увеличивающихся очагов в режиме T2. Уменьшение выраженности на МРТ признаков воспаления при такой добавочной терапии также отмечается в литературе [9].

Нами получены данные об улучшении показателей индекса хронической утомляемости по шкале MFIS и качества жизни по шкале SF-36. Эти наблюдения также согласуются с данными литературы. Например, было показано, что куркумин улучшает качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с циррозом печени [13].

В ряде исследований также отмечено положительное влияние куркумина на утомляемость. Наноэмульсионные формы куркумина способствуют ферментации молочной кислоты, что, в свою очередь, может способствовать улучшению моторных функций и тем самым привести к снижению физической усталости [14].

Обнаруженная нами тенденция к уменьшению уровня ИФН γ у пациентов с РС после обогащения диеты куркумином ранее уже была отмечена [7]. Концентрация ИФН γ в плазме является возможным биомаркером активности системной хронической вирусной инфекции Эпштейна–Барр, имеющей важное значение в патогенезе РС [15].

В отношении механизмов вышеописанных эффектов куркумина стоит отметить, что в силу особенностей молекулярной структуры куркумин способен взаимодействовать с различными мишенями. К их числу относится наличие в молекулярной структуре куркумина областей с повышенной электронной плотностью, связанных с фенольными гидроксильными группами двойными связями, что облегчает формирование различных химических связей с широким спектром мишеней [16]. Куркумин способен подавлять различные сигнальные пути, гиперактивированные при хроническом воспалении, такие как транскрипционный ядерный фактор κB (nuclear factor- κB , NF- κB), сигнальный путь янус-киназы и сигнального белка и активатора транскрипции 3 (Janus kinase and signal transducer and transcription activator 3, JAK/STAT3), фосфоинозитол-3-киназы и мишени рапамицина млекопитающих (phosphoinositide-3 kinase and mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR). Эти сигнальные пути также имеют важное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний [5, 17, 18].

Показано, что куркумин облегчает симптомы экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (животная модель РС), ослабляя воспалительную реакцию путем

Таблица 3. Влияние куркумина на уровень ИЛ6 и ИФН γ в плазме крови у пациентов с РС через 6 мес добавочной терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. The effect of curcumin on the level of IL-6 and IFN γ in blood plasma in patients with MS after 6 months of add-on therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Группа	
	ИФН-КУР (n=12)	ИФН (n=8)
ИЛ6, пг/мл:		
до	1,7 [1,4; 3,8]	1,4 [0,9; 2,8]
после	1,7 [1,3; 3,4]	1,1 [0,8; 2,6]
	(n=14)	(n=13)
ИФН γ , пг/мл:		
до	2 [2; 4,0]	2 [2; 6,4]
после	2 [2; 2]*	2 [2; 14,0]

Примечание. * – отличия от показателя в группе сравнения статистически значимы ($p<0,05$, критерий Манна–Уитни).

инактивации сигнального пути AXL/JAK2/STAT3 [19]. Также куркумин ингибирует дифференцировку клеток Th17 (возможно, посредством регуляции глутаматного рецептора на дендритных клетках) [20]. Клетки Th17 играют одну из важнейших ролей в нарушении проницаемости гемато-энцефалического барьера при РС [21]. В ранее опубликованном клиническом исследовании показано, что нано-куркумин способен снижать частоту клеток Th17 и уровень продукции ИЛ17 у пациентов с РС [8]. Более подробно аспекты применения куркумина в качестве добавочной терапии при РС, а также механизмы его фармакологических эффектов были описаны нами в недавней работе «Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза» [3].

Ограничения исследования. В настоящем исследовании проводилось обогащение диеты куркумином у пациентов с РС в течение 6 мес, что, возможно, является недостаточным для полноценной оценки таких параметров, как время до первого обострения и влияние на динамику балла EDSS. Однако полученные данные о тенденции благоприятного влияния на клиническую симптоматику у пациентов с неоптимальным или субоптимальным ответом на ПИТРС первой линии дают основания предполагать, что у определенной части пациентов куркумин может отсрочить необходимость перевода на вторую линию терапии ПИТРС,

имеющую более широкий спектр потенциальных нежелательных явлений и существенно более высокую стоимость. Для более углубленной проверки данной гипотезы требуются дальнейшие исследования более длительного применения куркумина в качестве дополнительной терапии РС, с участием большего числа пациентов. Также стоит отметить, что настоящее исследование не является плацебо-контролируемым, что также относится к ограничениям нашей работы. Однако на практике получить вариант плацебо, полностью совпадающий по вкусовым качествам с мицеллярной формой куркумина (имеющейся в свободной продаже), может быть труднодостижимой достижимой задачей, вследствие чего имеется существенная вероятность расслепления исследования.

Заключение. Полученные предварительные результаты позволяют рассматривать мицеллярные формы куркумина, обладающие приемлемым профилем переносимости и безопасности, как потенциальный дополнительный метод повышения эффективности ПИТРС первой линии (точнее, препаратов ИФНβ) у пациентов с РС и субоптимальным ответом на терапию. Представляется перспективным проведение дальнейших полномасштабных рандомизированных контролируемых исследований применения куркумина в форме с повышенной биодоступностью в качестве добавочной терапии РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Здоровье человека; 2020. Т. 1. 600 с.
[Gusev EI, Boiko AN. Multiple Sclerosis. Moscow: Zdorovie cheloveka; 2020. Vol. 1. 600 p. (In Russ.)].
- Lee CY, Chan KH. Personalized Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Pharmaceutics*. 2024 Jan 17;16(1):120. doi: 10.3390/pharmaceutics16010120
- Роговский ВС, Кукушкина АД, Бойко АН. Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):65–70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70
[Rogovskii VS, Kukushkina AD, Boyko AN. Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):65–70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70 (In Russ.)].
- Kocher A, Bohnert L, Schiborr C, Frank J. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jul;60(7):1555–63. doi: 10.1002/mnfr.201501034. Epub 2016 May 23.
- Grafeneder J, Derhaschnig U, Eskandary F, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2022 Nov;66(22):e2200139. doi: 10.1002/mnfr.202200139. Epub 2022 Sep 13.
- Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):516–27. doi: 10.1002/mnfr.201300724. Epub 2014 Jan 9. Erratum in: *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):647.
- Dolati S, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M, et al. Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cell Physiol*. 2018 Jul;233(7):5222–30. doi: 10.1002/jcp.26301. Epub 2018 Jan 19.
- Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Aug;61:74–81. doi: 10.1016/j.intimp.2018.05.018. Epub 2018 May 28.
- Petracca M, Quarantelli M, Moccia M, et al. Prospective study to evaluate efficacy, safety and tolerability of dietary supplement of Curcumin (BCM95) in subjects with Active relapsing Multiple Sclerosis treated with subcutaneous Interferon beta 1a 44 mcg TIW (CONTAIN): A randomized, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103274. doi: 10.1016/j.msard.2021.103274. Epub 2021 Sep 21.
- Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the rio score and modified rio score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0129243. doi: 10.1371/journal.pone.0129243
- Sharrad D, Chugh P, Slee M, Bacchi S. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Oct;78:104899. doi: 10.1016/j.msard.2023.104899. Epub 2023 Jul 20.
- Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1132–40. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568
- Nouri-Vaskeh M, Afshan H, Malek Mahdavi A, et al. Curcumin ameliorates health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020 Mar;49:102351. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102351. Epub 2020 Feb 19.
- Chen YM, Chiu WC, Chiu YS, et al. Supplementation of nano-bubble curcumin extract improves gut microbiota composition and exercise performance in mice. *Food Funct*. 2020 Apr 1;11(4):3574–84. doi: 10.1039/c9fo02487e. Epub 2020 Apr 9.

15. Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, et al. Plasma interferon- γ concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection. *Front Virol.* 2022 (2):1-9. doi: 10.3389/fviro.2022.999929
16. Banerjee S, Ji C, Mayfield JE, et al. Ancient drug curcumin impedes 26S proteasome activity by direct inhibition of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Aug 7;115(32):8155-60. doi: 10.1073/pnas.1806797115. Epub 2018 Jul 9.
17. Lu HC, Kim S, Steelman AJ, et al. STAT3 signaling in myeloid cells promotes pathogenic myelin-specific T cell differentiation and autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Mar 10;117(10):5430-41. doi: 10.1073/pnas.1913997117. Epub 2020 Feb 24.
18. Mohamadian M, Bahrami A, Moradi Binabaj M, et al. Molecular Targets of Curcumin and Its Therapeutic Potential for Ovarian Cancer. *Nutr Cancer.* 2022;74(8):2713-30. doi: 10.1080/01635581.2022.2049321. Epub 2022 Mar 10.
19. Sun M, Liu N, Sun J, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by AXL/JAK2/STAT3 signaling pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett.* 2022 Sep 14;787:136821. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136821. Epub 2022 Jul 28.
20. Zhao G, Liu Y, Yi X, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells. *Int Immunopharmacol.* 2017 May;46:80-6. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.017
21. Balasa R, Barcutan L, Balasa A, et al. The action of TH17 cells on blood brain barrier in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Hum Immunol.* 2020 May;81(5):237-43. doi: 10.1016/j.humimm.2020.02.009. Epub 2020 Feb 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.04.2024/14.06.2024/16.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы (научной темы) № 122022100106-9 (ФМБА). Иные конфликты интересов отсутствуют. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out within the framework of scientific research work (scientific topic) No. 122022100106-9 (FMBA). There are no other conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>
Роговский В.С. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>
Поневежская Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3718-2608>
Лысогорская Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>