

# Дополнительная терапия куркумином у пациентов с рассеянным склерозом при выявлении субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии: клинические результаты и данные исследования *in vitro*



Кукушкина А.Д.<sup>1,2,3</sup>, Роговский В.С.<sup>2,4</sup>, Поневежская Е.В.<sup>3</sup>, Лысогорская Е.В.<sup>3</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и <sup>4</sup>кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>отдел нейрои иммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва  
<sup>1,4</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; <sup>3</sup>Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14

В последние десятилетия патогенетическая терапия рассеянного склероза (РС) достигла прогресса благодаря препаратам, изменяющим течение РС (ПИТРС), которые делятся в зависимости от эффективности на препараты первой и второй линии и имеют разный профиль безопасности. В качестве добавочной (add-on) терапии рассматривается куркумин в связи с его потенциальной эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

**Цель** исследования — оценить влияние куркумина в мицеллярной форме на клинические и иммунологические показатели у пациентов с РС, принимающих терапию интерферонами (ИФН), а также оценить влияние данного полифенола *in vitro* на цитокиновую продукцию макрофагами (МФ) и мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК).

**Материал и методы.** В результате рандомизации пациенты с РС ( $n=60$ ) с субоптимальным ответом на терапию ИФН $\beta$  были разделены на две группы, одна из которых получала добавочную терапию мицеллярным куркумином на протяжении 6 мес (группа ИФН-К). До и после исследования оценивались клинические (обострения, рентгенологическая активность по данным МРТ, балл по шкале EDSS, хроническая утомляемость по шкале MFIS, качество жизни по шкале SF-36) и иммунологические (уровень интерлейкина 6 — ИЛ6 — и ИФН $\gamma$ ) показатели. Также оценивалось влияние куркумина на цитокиновую продукцию МНПК и МФ у пациентов с РС и здоровых доноров.

**Результаты.** В группе ИФН-К через 6 мес отмечено снижение доли пациентов с обострениями ( $p=0,007$ ), снижение доли пациентов с новыми/увеличивающимися очагами на МРТ в T2-режиме ( $p=0,003$ ), а также стабилизация балла EDSS ( $p=0,2$ ), в отличие от контрольной группы, где отмечено повышение уровня инвалидизации ( $p=0,03$ ). Кроме того, отношение рисков наступления обострения в группе пациентов, получавших добавочную терапию куркумином, по сравнению с контрольной группой составило 0,2 (95% ДИ 0,09–0,89;  $p=0,03$ ). Также в данной группе отмечено положительное влияние на хроническую утомляемость ( $p=0,002$ ) и качество жизни пациентов с РС ( $p=0,008$  для физического и  $p=0,03$  для психологического компонента). За время наблюдения нежелательных явлений выявлено не было. После обогащения диеты был выявлен более низкий уровень ИФН $\gamma$  в плазме крови пациентов, получавших куркумин ( $p=0,02$ ). По результатам исследований *in vitro* обнаружена некоторая стимулирующая способность куркумина в отношении ИЛ10 и ингибирующая способность в отношении ИЛ6 и ИФН $\gamma$ .

**Заключение.** На основании полученных результатов пилотного исследования представляется возможным рассматривать мицеллярные формы куркумина, обладающие приемлемым профилем безопасности, как потенциальный дополнительный метод усиления противовоспалительного эффекта ИФН $\beta$  у пациентов с РС при выявлении субоптимального ответа.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; интерфероны  $\beta$ ; добавочная терапия; полифенолы; куркумин.

**Контакты:** Анна Дмитриевна Кукушкина; [dr\\_kukushanna@mail.ru](mailto:dr_kukushanna@mail.ru)

**Для ссылки:** Кукушкина АД, Роговский ВС, Поневежская ЕВ, Лысогорская ЕВ, Бойко АН. Дополнительная терапия куркумином у пациентов с рассеянным склерозом при выявлении субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии: клинические результаты и данные исследования *in vitro*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-11-18

**Curcumin as add-on therapy in patients with multiple sclerosis showing a suboptimal response to first-line disease-modifying therapies: clinical outcomes and *in vitro* data**

Kukushkina A.D.<sup>1,2,3</sup>, Rogovskii V.S.<sup>2,4</sup>, Ponevezhskaia E.V.<sup>3</sup>, Lysogorskaia E.V.<sup>3</sup>, Boyko A.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics and <sup>4</sup>Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Department of Neuroimmunology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Zhadkevich Moscow City Clinical Hospital, Moscow  
<sup>1,4</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; <sup>3</sup>14, Mozhaiskoe Sh., Moscow 121374, Russia

In recent decades, pathogenetic therapy of multiple sclerosis (MS) has advanced significantly due to the development of disease-modifying therapies (DMTs), which are classified into first- and second-line drugs based on their efficacy and safety profiles. Curcumin is being considered as an add-on therapy due to its potential efficacy and favorable safety profile.

**Objective:** to evaluate the effect of micellar curcumin on clinical and immunological parameters in MS patients receiving interferon (IFN) therapy, as well as to assess the *in vitro* effects of this polyphenol on cytokine production by macrophages (MFs) and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

**Material and methods.** As a result of randomization, MS patients ( $n=60$ ) with a suboptimal response to IFN $\beta$  therapy were divided into two groups, one of which received additional therapy with micellar curcumin for 6 months (IFN-C group). Clinical (relapses, MRI activity, EDSS score, chronic fatigue according MFIS scale, quality of life according SF-36) and immunological (IL-6 and IFN $\gamma$  levels) parameters were assessed before and after the study. The effect of curcumin on cytokine production by PBMCs and MFs in MS patients and healthy donors was also evaluated.

**Results.** After 6 months, the IFN-C group showed a decrease in the proportion of patients with relapses ( $p=0.007$ ), a reduction in the proportion of patients with new/enlarging lesions on T2 MRI ( $p=0.003$ ), and stabilization of EDSS score ( $p=0.2$ ), in contrast to the comparison group, which showed increased disability ( $p=0.03$ ). Hazard ratio for exacerbation in the curcumin group compared to the control group was 0.2 (95% CI 0.09–0.89;  $p=0.03$ ). This group also showed improvement in chronic fatigue ( $p=0.002$ ) and quality of life ( $p=0.008$  for physical and  $p=0.03$  for mental components). No adverse events were reported during the observation period. After dietary enrichment, a lower level of IFN $\gamma$  was detected in the plasma of patients receiving curcumin ( $p=0.02$ ). *In vitro* results demonstrated a slight stimulatory effect of curcumin on IL-10 and an inhibitory effect on IL-6 and IFN $\gamma$ .

**Conclusion.** Based on the results of this pilot study, micellar forms of curcumin, that have an acceptable safety profile, may be considered as a potential adjunctive method to enhance the anti-inflammatory effect of IFN $\beta$  in MS patients with suboptimal therapeutic response.

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

**Contact:** Anna Dmitrievna Kukushkina; [dr\\_kukushanna@mail.ru](mailto:dr_kukushanna@mail.ru)

**For reference:** Kukushkina AD, Rogovskii VS, Ponevezhskaia EV, Lysogorskaia EV, Boyko AN. Curcumin as add-on therapy in patients with multiple sclerosis showing a suboptimal response to first-line disease-modifying therapies: clinical outcomes and *in vitro* data. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-11-18

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное, нейродегенеративное и демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, остающееся одной из ведущих причин неврологической инвалидизации среди молодого населения [1]. Несмотря на значительный прогресс в терапии РС, достигнутый благодаря препаратам, изменяющим течение заболевания (ПИТРС), ключевые вызовы сохраняются. Современные ПИТРС, особенно препараты второй линии с выраженной иммуносупрессивной активностью, нередко ассоциированы с серьезными побочными эффектами и высокой стоимостью, что ограничивает их широкое применение [2]. В связи с этим критически важной является задача усиления эффективности терапии первой линии, что позволит минимизировать переход пациентов на более агрессивные схемы лечения, особенно у групп с субоптимальным (недостаточным) ответом на стандартную терапию первой линии.

Перспективным направлением в решении этой проблемы является разработка дополнительных терапевтических стратегий, способных усилить эффект ПИТРС без значимых рисков для пациентов. В фокусе внимания находятся природные соединения с противовоспалительным и нейропротекторным потенциалом, среди которых выделяется куркумин — полифенол, содержащийся в корне *Curcuma longa*. Его способность модулировать

уровень ключевых провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ10 и интерферон-гамма (ИФН $\gamma$ ), играющих важную роль в патогенезе РС, делает его перспективным кандидатом для дополнительной терапии [3, 4]. Однако низкая биодоступность куркумина долгое время ограничивала его клиническое применение [5–7].

Значительным прогрессом в области увеличения биодоступности куркумина стало использование его мицеллярных форм, таких как наноэмульсионные системы на основе полисорбата-80, которые способны повышать его концентрации в плазме крови более чем до 1 мкМ — уровня, достаточного для реализации его противовоспалительных эффектов *in vitro* [7–9]. Благодаря сохранению благоприятного профиля безопасности эти формы открыли новые возможности для исследований при хронических аутоиммунных патологиях, включая РС [7]. Предварительные данные клинических исследований демонстрируют потенциал куркумина в снижении активности заболевания и улучшении нейропротекции у пациентов с РС [10–14]. Однако его влияние на иммунные клетки пациентов с РС, в частности на продукцию ИЛ6, ИЛ10 и ИФН $\gamma$ , остается недостаточно изученным.

**Цель исследования** — обобщить обновленные данные нашего исследования применения мицеллярного куркумина в качестве дополнительной терапии у пациентов с РС,

получающих интерферон-бета (ИФН $\beta$ ) и имеющих субоптимальный ответ на используемую терапию. Также нами оценена способность куркумина модулировать стимулированную липополисахаридом (ЛПС) секрецию ИЛ6, ИЛ10 и ИФН $\gamma$  мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) пациентов с РС и здоровых доноров. Полученные результаты расширяют доказательную базу для исследования стратегий дополнительной терапии РС, направленных на повышение эффективности ПИТРС первой линии.

**Материал и методы. Дизайн клинического исследования.** В соответствии с критериями включения и невключения (табл. 1) было набрано 60 пациентов с РС, у которых на фоне терапии ИФН $\beta$  был выявлен субоптимальный ответ (наличие клинического обострения или выявление контраст-позитивного очага в T1-режиме либо нового и/или увеличивающегося очага в T2-режиме по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ). В последующем участники были рандомизированы на две группы. Первая группа (ИФН-К) получала в течение 6 мес добавочную терапию куркумином в мицеллярной форме (куркумин в комбинации с полисорбатом-80<sup>1</sup>) по 1 капсуле 2 раза в день (80 мг). Пациенты контрольной группы (ИФН) не получали дополнительной терапии куркумином. Первичной конечной точкой являлось время до наступления обострения, вторичными — доля пациентов с обострениями за предыдущие 6 мес, среднее количество Gd+ очагов по данным МРТ в режиме T1-взвешенного изображения (T1-ВИ), а также доля пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами на T2-ВИ.

Во время 1-го визита (0-й месяц), после подписания информированного добровольного согласия, у участников был собран анамнез, определялся балл по EDSS, проводилась оценка радиологической активности по данным МРТ (МРТ проводилась пациентами рутинно на аппарате мощностью не менее 1,5 Тл), заполнялись опросники SF-36 (Short Form Health Survey) и MFIS (Modified Fatigue Impact Scale), также проводился забор крови (для анализа продукции цитокинов — ИЛ6, ИФН $\gamma$ ). Спустя 6 мес, во время 2-го визита, повторно были оценены вышеуказанные клинические показатели, оценивались показатели клинического и биохимического анализов крови (выполнялось пациентами рутинно в рамках плана управления рисками). Также у пациентов повторно проводился забор крови. Далее до 12-го месяца продолжалось наблюдение участников с последующей оценкой некоторых клинических данных. За все время наблюдения врачом-неврологом у участников фиксировались обострения, при необходимости проводилась глюкокортикоидная терапия. Таким образом, к 6-му месяцу в группе ИФН-К число участников составило 29 человек, в группе ИФН — 30, а к 12-му месяцу — 29 и 24 соответственно. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

**Методика оценки уровней ИЛ6 и ИФН $\gamma$  у пациентов с РС.** После забора у пациентов с РС цельной крови проводилось выделение плазмы крови с последующим ее замораживанием при -80 °С до проведения иммуноферментного анализа (ИФА), выполняемого с помощью наборов Thermo Fisher Scientific и Elabscience согласно инструкции производителя.

Методика оценки влияния куркумина на индуцированную цитокиновую продукцию МНПК и МФ (ИЛ6, ИФН $\gamma$  и ИЛ10) *in vitro*. Отдельной частью исследования была оценка влияния куркумина *in vitro* на показатели цитокиновой продукции МНПК и МФ. После забора венозной крови у здоровых доноров и пациентов с РС проводилось выделение и культивирование МНПК (при этом из МНПК выделялись МФ с использованием среды для заливания). В дальнейшем добавлялся 1 мкМ куркумина. После проведения инкубации с целью индуцирования цитокиновой продукции добавляли ЛПС. После 24-часового культивирования отбирали супернатанты и выполняли ИФА с использованием наборов «ИФА-Бест» (Россия) согласно инструкции производителя.

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the study

| Критерии включения                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Критерии невключения/исключения                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наличие подписанной формы информированного добровольного согласия                                                                                                                                                                                                                                                 | Наличие ППРС и ВПРС<br>Прием ПИТРС второй линии                                                                                              |
| Возраст 18 до 50 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Беременность, кормление грудью, намерение забеременеть во время исследования                                                                 |
| Готовность пациента к сотрудничеству и способность выполнять требования, предъявляемые к участникам данного исследования                                                                                                                                                                                          | Тяжелые соматические или психические заболевания<br>Злоупотребление алкоголем или иными психоактивными веществами                            |
| Подтвержденный диагноз РС                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Глюкокортикоидная терапия в последние 3 мес до момента включения в исследование                                                              |
| Оценка по EDSS от 1 до 5 баллов включительно                                                                                                                                                                                                                                                                      | Наличие каких-либо острых воспалительных или инфекционно-воспалительных заболеваний в течение 1 мес до момента включения в исследование      |
| Терапия препаратами ИФН $\beta$ не менее 12 мес                                                                                                                                                                                                                                                                   | Наличие когнитивных нарушений по данным МоСА-теста (<26 баллов).                                                                             |
| Наличие неоптимального ответа на предшествующий годичный курс ИФН $\beta$ (наличие клинического обострения) или наличие субоптимального ответа (появление нового / увеличивающегося в объеме гиперинтенсивного очага на T2-ВИ МРТ или наличие активного очага, накапливающего контрастное вещество, на T1-ВИ МРТ) | Наличие депрессии умеренной и тяжелой степени тяжести по шкале Бека (>19 баллов)<br>Регулярные занятия интенсивными физическими упражнениями |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Отказ пациента от продолжения участия в исследовании                                                                                         |

**Примечание.** EDSS (Expanded Disability Status Scale) — Расширенная шкала статуса инвалидизации пациента; ППРС — первично-прогрессирующий РС; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС; МоСА-тест (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

<sup>1</sup>Биологически активная добавка к пище (БАД) «Куркумин», капсулы, с массой содержимого 0,75 г, изготовитель (производитель) — ЗАО «Эвалар», свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000908.09.16 от 15.09.2016.

Статистический анализ суммированных электронных данных проводился с помощью программного обеспечения GraphPrism версия 8.0 и Jamovi версия 2.0.1. Для оценки нормальности распределения признака применялся критерий Шапиро–Уилка. Количественные данные при нормальном распределении оценивались с использованием Т-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, использовался тест Вилкоксона (для связанных групп) или критерий Манна–Уитни (для несвязанных групп). Также проводилось вычисление критерия  $\chi^2$  для сравнения качественных показателей. Построение кривой выживаемости Каплана–Майера выполнялось с целью оценки отношения шансов наступления клинического обострения. Также анализировался коэффициент Спирмена с целью поиска корреляционных связей. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты. Влияние куркумина на клинические показатели.** Результаты влияния куркумина на клинические и иммунологические показатели суммированы в табл. 2. По изучаемым клинко-демографическим параметрам пациенты были сопоставимы. Среди препаратов ИФН $\beta$  пациенты получали: ИФН $\beta$ -1b 250 мкг (40%), Пэг-ИФН $\beta$ -1a 125 мкг (37%), ИФН $\beta$ -1a 30 мкг (15%), а также ИФН $\beta$ -1a 44 мкг (8%).

При оценке вероятности наступления клинического обострения нами выявлен значимо более низкий риск через 6 мес наблюдения в группе ИФН-К — 0,2 (95% ДИ 0,09–0,89;  $p=0,03$ ), а на 12-м месяце отношение рисков в группе ИФН-К составило 0,4 (95% ДИ 0,2–1,3;  $p=0,1$ ; рис. 2).

Через 6 мес в группе принимавших дополнительную терапию куркумином в форме с повышенной биодоступностью отмечено значимое уменьшение доли пациентов с обострениями — с 43 до 10% ( $p=0,007$ ), в том числе по сравнению с группой, не получавшей дополнительную терапию ( $p=0,02$ ). Показатель СЧО в группе ИФН-К также снизился с  $0,41 \pm 0,5$  до  $0,17 \pm 0,4$  ( $p=0,05$ ), при этом в контрольной группе он несколько увеличился — с  $0,43 \pm 0,5$  до  $0,46 \pm 0,7$ . Кроме того, балл по шкале EDSS в группе ИФН-К за время исследования существенно не изменился (исходно —  $2,0 \pm 0,8$ , к 6-му месяцу —  $1,9 \pm 0,8$ , к 12-му месяцу —  $1,9 \pm 1,0$ ), в то время как в контрольной группе на 6-на месяце он статистически значимо увеличился (с  $1,8 \pm 0,7$  до  $2,0 \pm 0,9$ ;  $p=0,03$ ), а к 12-му месяцу имел дальнейшую тенденцию к увеличению (с  $2,0 \pm 0,9$  до  $2,1 \pm 0,9$ ;  $p=0,3$ ).

В отношении активности по данным МРТ также отмечено, что терапия куркумином способствовала снижению радиологических признаков воспаления. Так, значимо уменьшилась доля пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами в T2-режиме по данным МРТ (с 67 до 24%;  $p=0,003$ ). В отношении среднего количества Gd+ очагов в T1-режиме была отмечена тенденция к уменьшению данного показателя, но без достижения статистически значимых различий ( $0,4 \pm 0,9$  против  $0,2 \pm 0,7$ ;  $p=0,7$ ). При этом в контрольной группе данные показатели существенно не изменились ( $0,2 \pm 0,4$  против  $0,2 \pm 0,5$ ).

Отмечено также позитивное влияние дополнительной терапии куркумином на некоторые другие клинические показатели у пациентов с РС. Так в группе ИФН-К

значимо уменьшился показатель хронической утомляемости (с  $17,7 \pm 10,1$  до  $13,1 \pm 10,1$ ;  $p=0,002$ ). В отношении влияния на качество жизни выявлено улучшение показателей качества жизни у пациентов с РС в группе ИФН-К как по физическому, так и по психологическому компонентам благополучия с достижением достоверных уровней значимости ( $p=0,008$  и  $p=0,03$  соответственно).

**Влияние куркумина на продукцию цитокинов *in vivo*.** Особый интерес представляет влияние обогащения диеты куркумином в форме с повышенной биодоступностью на показатели цитокиновой продукции (рис. 3). Через 6 мес в группе пациентов, получавших дополнительную терапию куркумином, выявлено значимое снижение медианных значений ИФН $\gamma$  (с 2,8 [2,3; 4,4] до 2,4 [2,0; 3,2];  $p=0,02$ ), в то время как в контрольной группе данный показатель значимо не изменился (3,6 [2,4; 8,7] против 2,9 [2,1; 10,7];  $p=0,1$ ). В группе ИФН-К спустя 6 мес уровень ИЛ6 существенно не изменился (3,3 [1,4; 5,9] против 3,2 [1,5; 5,4];  $p=0,7$ ); примечательно, что в контрольной группе уровень

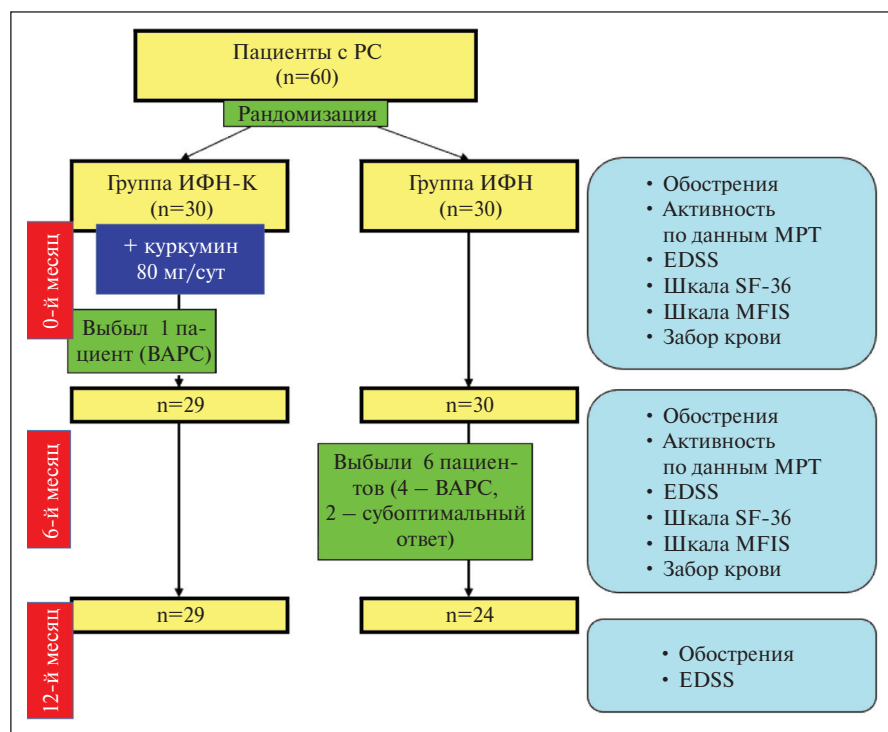


Рис. 1. Дизайн исследования.

ВАРС — высокоактивный РС

Fig. 1. Study design

данного цитокина имел некоторую тенденцию к увеличению (с 3,0 [2,1; 6,3] до 3,3 [2,3; 5,6];  $p=0,5$ ).

При оценке корреляционной связи выявлена значимая прямая корреляция между изначальным уровнем ИЛ6 и длительностью заболевания ( $r=0,23$ ;  $p=0,07$ ), а также между активностью по данным МРТ через 6 мес ( $r=0,25$ ;  $p=0,06$ ). Также обнаружена прямая корреляционная связь

между уровнем ИФН $\gamma$  и обострениями ( $r=0,26$ ;  $p=0,05$ ) и активностью по данным МРТ ( $r=0,3$ ;  $p=0,05$ ).

За время приема дополнительной терапии у пациентов в 6% случаев в первые дни приема куркумина наблюдались легкие гастроинтестинальные явления, показатели клинического и биохимического анализа крови также находились в пределах нормативных значений.

#### Влияние куркумина *in vitro* на продукцию цитокина.

Отдельно проводилась оценка влияния куркумина на ЛПС-индуцированную продукцию цитокина МНПК и МФ у пациентов с РС и здоровых доноров (рис. 4). Нами обнаружено увеличение уровня стимулированной продукции ИЛ10 при добавлении в культуральную среду куркумина как у пациентов с РС ( $n=16$ ) – на 6% ( $p=0,4$ ), так и у здоровых доноров ( $n=9$ ) – на 36% ( $p=0,4$ ). Продукция цитокина ИЛ6 МНПК у пациентов с РС ( $n=12$ ) под влиянием куркумина существенно не изменилась, в то время как у здоровых доноров ( $n=15$ ), наоборот, отмечалась тенденция к ее увеличению – на 4% ( $p=0,5$ ). При этом при анализе функциональной активности МФ обнаружено, что у пациентов с РС и здоровых доноров куркумин вызвал значимое уменьшение стимулированной продукции ИЛ6 – на 18% ( $p=0,01$ ) и на 13% ( $p=0,006$ ) соответственно. Также отмечена тенденция к снижению под влиянием куркумина продукции ИФН $\gamma$  МНПК здоровых доноров ( $n=9$ ;  $443,6 \pm 214,5$  против  $335 \pm 76,6$ ;  $p=0,3$ ).

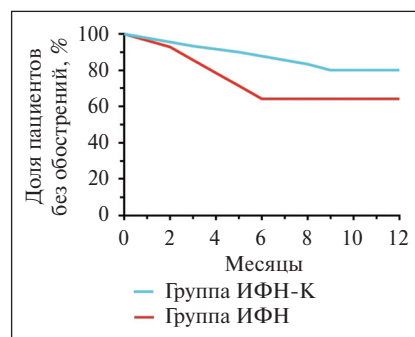
**Обсуждение.** В ходе исследования мы обнаружили, что мицеллярная форма куркумина хорошо переносится пациентами: за время приема дополнительной терапии не было зафи-

Таблица 2. Клинико-демографические и иммунологические показатели у пациентов с РС

Table 2. Clinical, demographic and immunological parameters in MS patients

| Показатель                                                              | Группа ИФН-К    | Значение $p$ внутри группы ИФН-К | Группа ИФН      | Значение $p$ внутри группы ИФН | Значение $p$ между группами |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Пол, %:                                                                 |                 |                                  |                 |                                |                             |
| мужчины                                                                 | 27              |                                  | 53              |                                |                             |
| женщины                                                                 | 73              |                                  | 47              |                                |                             |
| Возраст, годы, $M \pm \sigma$                                           | 33,1 $\pm$ 7,2  |                                  | 36,0 $\pm$ 9,5  |                                | 0,2                         |
| Длительность РС, годы, $M \pm \sigma$                                   | 6,8 $\pm$ 4,9   |                                  | 7,9 $\pm$ 4,7   |                                | 0,3                         |
| Доля пациентов с обострениями за предыдущие 6 мес, %:                   |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 43              |                                  | 43              |                                | >0,99                       |
| 6-й месяц                                                               | 10              | <b>0,007*</b>                    | 33              | 0,6                            | <b>0,02*</b>                |
| 12-й месяц                                                              | 10              | >0,99                            | 13              | 0,1                            | >0,99                       |
| СЧО, $M \pm \sigma$ :                                                   |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 0,41 $\pm$ 0,5  |                                  | 0,43 $\pm$ 0,5  |                                | >0,99                       |
| 12-й месяц                                                              | 0,17 $\pm$ 0,4  | 0,05                             | 0,46 $\pm$ 0,7  | 0,8                            | 0,06                        |
| EDSS, $M \pm \sigma$ :                                                  |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 2,0 $\pm$ 0,8   |                                  | 1,8 $\pm$ 0,7   |                                | 0,5                         |
| 6-й месяц                                                               | 1,9 $\pm$ 0,8   | 0,2                              | 2,0 $\pm$ 0,9   | <b>0,03*</b>                   | 0,6                         |
| 12-й месяц                                                              | 1,9 $\pm$ 1,0   | 0,2                              | 2,1 $\pm$ 0,9   | 0,3                            | 0,4                         |
| Количество Gd+ очагов в T1-режиме, $M \pm \sigma$ :                     |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 0,4 $\pm$ 0,9   |                                  | 0,2 $\pm$ 0,4   |                                | >0,99                       |
| 6-й месяц                                                               | 0,2 $\pm$ 0,7   | 0,7                              | 0,2 $\pm$ 0,5   | >0,99                          | 0,7                         |
| Доля пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами в T2-режиме, %:  |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 67              |                                  | 63              |                                | >0,99                       |
| 6-й месяц                                                               | 24              | <b>0,003*</b>                    | 40              | 0,1                            | 0,05                        |
| Уровень хронической утомляемости по данным шкалы MFIS, $M \pm \sigma$ : |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 17,7 $\pm$ 10,1 |                                  | 16,0 $\pm$ 11,6 |                                | 0,35                        |
| 6-й месяц                                                               | 13,1 $\pm$ 10,1 | <b>0,002*</b>                    | 16,3 $\pm$ 10,8 | 0,7                            | 0,2                         |
| Качество жизни по шкале SF-36, $M \pm \sigma$ :                         |                 |                                  |                 |                                |                             |
| физический компонент:                                                   |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 49,1 $\pm$ 7,6  |                                  | 49,2 $\pm$ 7,6  |                                | 0,9                         |
| 6-й месяц                                                               | 51,7 $\pm$ 7,7  | <b>0,008*</b>                    | 48,0 $\pm$ 8,9  | 0,2                            | 0,1                         |
| психологический компонент:                                              |                 |                                  |                 |                                |                             |
| 0-й месяц                                                               | 44,9 $\pm$ 14,7 |                                  | 45,4 $\pm$ 10,2 |                                | 0,8                         |
| 6-й месяц                                                               | 47,5 $\pm$ 14,4 | <b>0,03*</b>                     | 45,3 $\pm$ 11,6 | 0,8                            | 0,6                         |

**Примечание.** СЧО – среднегодовая частота обострений;  $M \pm \sigma$  – среднее значение и среднее квадратичное отклонение; \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Изменение доли пациентов без обострений за 12 мес наблюдения  
**Fig. 2.** Change in the proportion of relapse-free patients over 12 months of follow-up

ксировано серьезных побочных явлений, которые могли бы привести к досрочному прекращению лечения. Кроме того, безопасность этого полифенольного соединения была также подтверждена в других клинических исследованиях [7, 10–13].

В проведенном ранее исследовании [10], несмотря на то что у пациентов с РС, получавших добавочную терапию куркумином, была отмечена тенденция к лучшему результату по сравнению с группой плацебо, значимых улучшений показателей клинической эффективности не было выявлено. Результаты нашего исследования демонстрируют, что куркумин способен снижать риск развития клинического ухудшения у пациентов с РС, что также подтвердилось снижением показателя СЧО. В контрольной группе также имела тенденция к снижению доли пациентов с обострениями, однако статистической раз-

ницы при этом достигнуто не было. К 12-му месяцу наблюдения данный показатель имел тенденцию к уменьшению в обеих группах без достижения статистической значимости.

Стоит отметить, что в вышеупомянутом исследовании была выявлена противовоспалительная активность куркумина в отношении радиологической картины у пациентов с РС, что согласуется с полученными нами данными: отмечена меньшая доля пациентов с выявлением новых и/или увеличивающихся очагов по данным МРТ в режиме T2-ВИ.

В работах S. Dolati и соавт. [11, 12] было продемонстрировано значимое улучшение показателя EDSS в группе получавших куркумин, что согласуется с публикуемыми нами результатами: в группе пациентов с РС, получавших мицеллярный куркумин, наблюдается стабилизация балла EDSS, чего нельзя сказать про пациентов из контрольной группы, где было выявлено значимое увеличение балла инвалидизации.

Впервые оценивалось влияние куркумина на выраженность хронической утомляемости и качество жизни у пациентов с РС. Так, обнаружено снижение показателя хронической утомляемости по шкале MFIS и улучшение показателей качества жизни по шкале SF-36 через 6 мес терапии куркумином.

Помимо клинических данных, важно было оценить влияние куркумина *in vivo*. Согласно ранее проведенным исследованиям [11–13], данное полифенольное соединение способст-

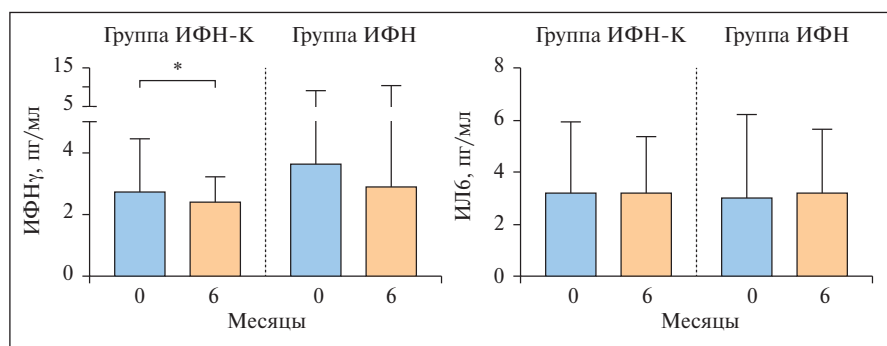


Рис. 3. Медианный уровень цитокиновой продукции у пациентов с РС до и после дополнительной терапии куркумином

Fig. 3. Median cytokine production levels before and after curcumin add-on therapy in MS patients

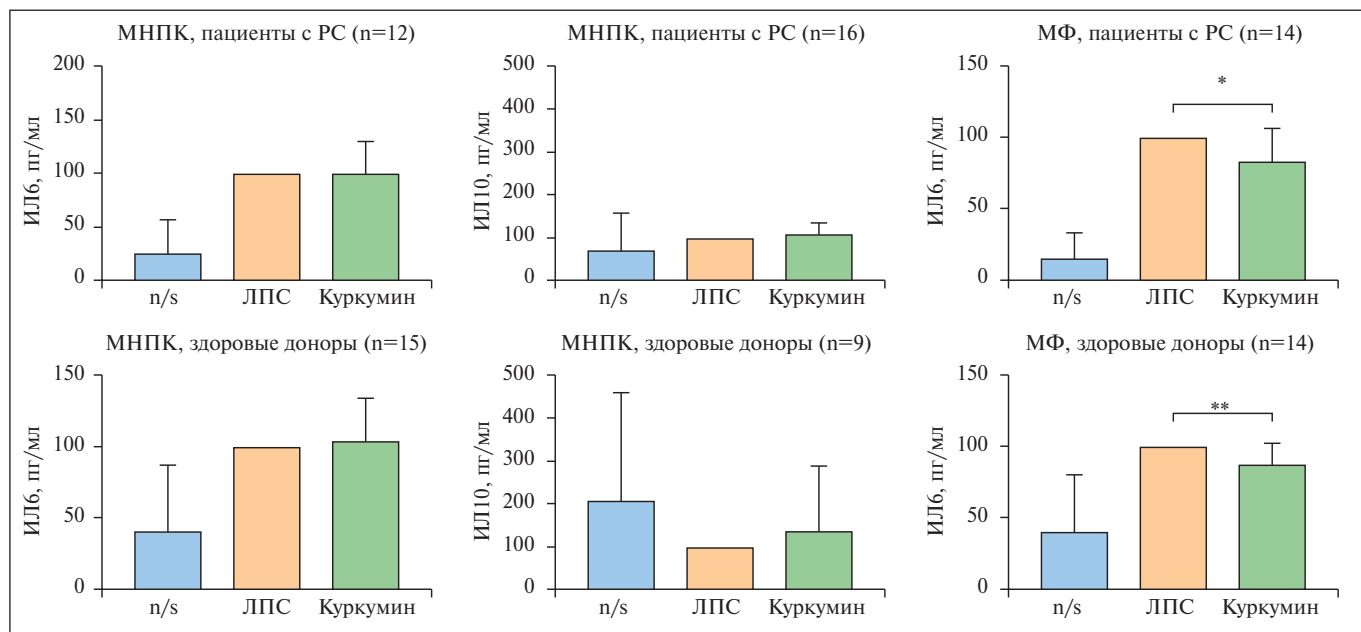


Рис. 4. Влияние куркумина на цитокиновую продукцию МНПК и МФ у пациентов с РС и здоровых доноров. n/s — нестимулированная цитокиновая продукция; \* —  $p < 0,05$

Fig. 4. Effect of curcumin on cytokine production by PBMCs and MFs in MS patients and healthy donors. \* —  $p < 0.05$

вует уменьшению цитокиновой продукции. Нами также отмечена ингибирующая активность в отношении продукции ИФН $\gamma$  у пациентов с РС. Уровень ИЛ6 на фоне приема куркумина существенно не изменился, однако в группе, не получавшей добавочную терапию, имелась тенденция к увеличению данного показателя.

В ходе настоящего исследования *in vitro* мы оценили воздействие куркумина на индуцированную продукцию цитокинов МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров. Анализ показал, что куркумин способен подавлять продукцию ИЛ6 МНПК у пациентов с РС, но значимых различий при этом не было выявлено. В то же время у здоровых доноров наблюдалось повышение уровня этого цитокина. Тем не менее существуют работы, где авторы отмечали снижение продукции цитокинов под влиянием полифенольных соединений [15–17].

Также нами обнаружено значимое снижение макрофагальной активности под влиянием куркумина. Так, в ходе эксперимента в качестве индуцируемого вещества использовался ЛПС, который, согласно данным литературы [18], обладает способностью к индукции МФ провоспалительного типа (М1-МФ). Таким образом, вероятно, куркумин, снижая стимулированную продукцию ИЛ6, способен подавлять функцию М1-МФ.

Помимо этого, при анализе образцов МНПК пациентов с РС и здоровых доноров отмечено, что куркумин про-

являл стимулирующую способность в отношении продукции ИЛ10 и ингибирующую активность в отношении ИФН $\gamma$ , что также согласуется с данными предыдущих исследований [15]. Однако стоит принимать во внимание, что малая выборка может несколько затруднять интерпретацию полученных результатов.

**Заключение.** Нами показано, что прием куркумина в мицелярной форме дополнительно к терапии ИФН $\beta$  улучшает клинические показатели у пациентов с РС. Стоит принимать во внимание, что отсутствие плацебо-контроля, прием куркумина на протяжении всего лишь 6 мес, а также отсутствие данных об уровне нейтрализующих антител к терапии интерферонами несколько ограничивают полученные результаты. Так или иначе, данные, полученные в ходе настоящего пилотного исследования эффективности куркумина у пациентов с неудовлетворительным ответом на ПИТРС первой линии, позволяют рассматривать данное соединение как потенциальный метод усиления противовоспалительного эффекта терапии ПИТРС первой линии, что в свою очередь позволит снизить вероятность перехода на ПИТРС второй линии. С целью подтверждения клинической эффективности куркумина в качестве add-on-терапии необходимы дополнительные клинические плацебоконтролируемые исследования с большей выборкой пациентов и с более длительным периодом наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clinical management of multiple sclerosis around the world. Key findings about the diagnosis and clinical management of MS Atlas of MS. 3<sup>rd</sup> ed. 2021.
2. Raffee Zadeh A, Ghadimi K, Ataei A, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019 Aug 15;11(4):105-14.
3. Ghoushi E, Poudineh M, Parsamanesh N, et al. Curcumin as a regulator of Th17 cells: Unveiling the mechanisms. *Food Chem (Oxf)*. 2024 Mar 12;8:100198. doi: 10.1016/j.fochms.2024.100198
4. Amiri Z, Jalili S, Tarahomi M, et al. Curcumin's spice-infused therapeutic promise: disease severity alleviation in a mouse model of multiple sclerosis via modulation of immune responses. *Mol Biol Rep*. 2023 Nov;50(11):8843-53. doi: 10.1007/s11033-023-08781-y. Epub 2023 Sep 3.
5. 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):65-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70 (In Russ.)].
6. 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.
7. 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.
8. 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. Dosage error in article text.
9. Lazzarotto Braga T, Dias Pereira CI, Ricken Y, et al. Behavior of Curcumin in micellar biomimetic systems and its protolytic and tautomeric equilibria elucidated by multivariate analysis. *J Mol Liq Elsevier*. 2024;394:123729.
10. 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
11. Dolati S, Ahmadi M, Aghebti-Maleki L, et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacol Rep*. 2018 Dec;70(6):1158-67. doi: 10.1016/j.pharep.2018.05.008
12. 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
13. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019 Feb 15;327:15-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.007
14. Кукушкина АД, Роговский ВС, Поневежская ЕВ и др. 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

[Kukushkina AD, Rogovskii VS, Ponevezhskaya EV, et al. 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 (In Russ.)].

15. Peng Y, Ao M, Dong B, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des*

*Devel Ther*. 2021 Nov 2;15:4503-25. doi: 10.2147/DDDT.S327378

16. 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

17. Xu J, Yuan C, Wang G, et al. Urolithins Attenuate LPS-Induced Neuroinflammation in BV2 Microglia via MAPK, Akt, and NF-κB

Signaling Pathways. *J Agric Food Chem*. 2018 Jan 24;66(3):571-80.

doi: 10.1021/acs.jafc.7b03285. Epub 2018 Jan 16.

18. Zheng XF, Hong YX, Feng GJ, et al. Lipopolysaccharide-induced M2 to M1 macrophage transformation for IL-12p70 production is blocked by *Candida albicans* mediated up-regulation of EB13 expression. *PLoS One*. 2013 May 27;8(5):e63967.

doi: 10.1371/journal.pone.0063967

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.04.2025 / 25.07.2025 / 26.07.2025

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

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>

Лысогогорская Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>

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