

MEDICAL SCIENCES

УДК 616.832-004.2+616-08+615.322

Богату С.І.

кандидат медичних наук, Одеський національний медичний університет МОЗ України

Ковтун Ю.Є.

Одеський національний медичний університет МОЗ України

DOI: 10.24412/2520-2480-2020-3587-30-33

МОЖЛИВОСТІ УРСОЛОВОЇ КИСЛОТИ В ТЕРАПІЇ РОЗСІЯННОГО СКЛЕРОЗУ

Bohatu S.I.

candidate of medical Sciences, Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Kovtun Yu. E.

Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

POSSIBILITIES OF URSOLIC ACID IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Анотація.

В статті висвітлено дані щодо поширеності розсіяного склерозу, його можливих причин і патогенезу. На моделях розсіяного склерозу на мишах доведена ефективність застосування урсолової кислоти – біологічно активної речовини, що міститься у багатьох лікарських рослинах, а саме в шкірці яблука, чорносливі, листях і плодах брусниці, чорниці, журавлини, обліпихи, толокнянки, глоду тощо. Урсолова кислота дійсно є безпечною і простою у застосуванні речовиною, недорогою при отриманні, і тому препарати на її основі потенційно можуть використовуватися в терапії розсіяного склерозу на людях, що потребує додаткових лабораторних і клінічних досліджень.

Abstract.

The article highlights the prevalence of multiple sclerosis, its possible etiology and pathogenesis. Models of multiple sclerosis in mice have proven the effectiveness of ursolic acid - a biologically active substance found in many medicinal plants, for example, in the peel of apples, prunes, leaves and fruits of cranberries, blueberries, cranberries, sea buckthorn, okra, hawthorn and more. Ursolic acid is indeed a safe and easy-to-use substance, inexpensive to obtain, and therefore drugs based on it can potentially be used in the treatment of multiple sclerosis in humans, which requires additional laboratory and clinical studies.

Ключові слова: розсіяний склероз, урсолова кислота, фітотерапія, лікарські рослини, лікарська сировина

Keywords: multiple sclerosis, ursolic acid, phytotherapy, medicinal plants, medicinal plant raw materials

Актуальність. Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС) з переважно хвилеподібним перебігом [1], на яке страждають близько 2,5 млн людей у всьому світі, причому в останні десятиліття спостерігається стабільна тенденція до зростання розповсюдженості даної патології в світі, яка демонструє, що й досі багато аспектів цього захворювання залишаються недостатньо зрозумілими [2]. Встановлено взаємозв'язок поширеності захворюваності на РС із географічним розташуванням. Так, найбільше цю патологію виявляють у країнах із помірним кліматом, до яких належать і Україна, а також більшість європейських держав. Але значно нижчі ризики захворюваності на РС у країнах із тропічним та екваторіальним кліматом. Так, за даними звіту MS Barometer у 2015, на 100 тис. осіб в Угорщині нараховувалося 176 випадків захворювання на РС, у Чехії — 160, у Польщі — 120. Станом на 2013 рік за даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) в Україні налічувалося 20674 пацієнта, хворих на РС, у 2016 році цей показник значно збільшився. Відповідно до статистичних даних, наданих МОЗ за 2017 р., в Україні зафіксовано лише 57 випадків, що свідчить про

недодіагностованість даного захворювання в Україні [3].

За даними Reinhardt K. 2014 РС переважно вражає осіб активного працездатного (20–40 років) віку. Дебют РС виявляють у <1% хворих віком молодше 10 років, у 10–15% молодше 20 років, у 20% хворих віком 40–50 років. Дебютування захворювання після 50 років зустрічається вкрай рідко. Жінки хворіють у 2–4 рази частіше. За наявності РС у одного з батьків ризик розвитку хвороби підвищується до 1–3% [1].

Згідно із даними ВООЗ, через 10 років від початку захворювання, 30–37% хворих здатні пересуватися лише з допомогою близьких. 50% мають труднощі під час виконання професійних обов'язків. Понад 80% змушені змінити роботу. Через 15 років лише 50% хворих зберігають здатність працювати, дбати про себе і вільно пересуватися без сторонньої допомоги [4].

Інвалідизація осіб молодого працездатного віку, нанесення значних соціальних та економічних збитків державі, переводить проблему захворюваності на РС із медичної площини у медико-соці-

льну, чим значно підвищує економічне навантаження на пацієнтів, членів їхніх родин і систему охорони здоров'я загалом [5].

Така невтішна тенденція щодо РС зумовлює необхідність пошуку нових препаратів для його лікування, особливо актуальним та перспективним є створення нових фітопрепаратів на основі біологічно активних речовин (БАР) природного походження, які чинили б позитивний лікувальний ефект на хворих із РС. Крім того, фітопрепарати мають багато переваг перед синтетичними лікарськими засобами: більш природна дія, менша кількість побічних реакцій, і, що досить важливо - менша вартість сировини (у всякому разі, до моменту зняття патенту і дозволу виробництва дженериків).

Мета дослідження: вивчити можливості застосування БАР лікарських рослин – урсолової кислоти – у комплексному лікуванні РС.

Матеріали і методи. РС – хронічне аутоімунне захворювання ЦНС, патогенез якого базується на реакції, опосередкованій аутореактивними Т- та В-лімфоцитами і макрофагами, що призводить до демієлінізації та раннього ураження аксонів, що проявляється відповідною неврологічною симптоматикою [5]. Проте не всі науковці розділяють думку щодо аутоімунного генезу РС, оскільки конкретні мішені імунної атаки досі не ідентифіковані. Тому РС розглядається як імунно-опосередкована хвороба ЦНС та належить до групи демієлінізуючих захворювань, основним патологічним проявом яких є руйнування мієліну. Однак на сьогодні з'явилася безліч фактів, які свідчать про те, що РС не є виключно демієлінізуючим захворюванням. Ураження мієлінових оболонок навіть на ранніх етапах хвороби супроводжується і пошкодженням аксонів, хоча особливо велика їх втрата відбувається у фазі загострення та прогресування захворювання [1].

Отже, перспективним є пошук БАР та створення на їх основі лікарських препаратів, які б безпосередньо сприяли відновленню мієлінової оболонки. Аналіз наукових публікацій, баз даних PubMed та Web of Science показав, що серед таких БАР дієвих щодо РС є урсолова кислота (УК).

Результати дослідження. Проведений аналіз наукових публікацій за темою показав, що повністювилікуватися від РС не можна, проте можна вести пацієнта у стан ремісії.

Сучасний підхід до терапії РС включає симптоматичне лікування, лікування гострих рецидивів та прийом лікарських засобів, які змінюють перебіг захворювання. Оскільки до кінця причини РС неві-

домі, можна лише діяти на симптоми захворювання, такі як підвищена втомлюваність, спастичність, атаксія, порушення ходи, слабкість, зменшуючи їх прояви. Проте симптоматична терапія не впливає на патогенез захворювання, що є основним фактором в терапії даного захворювання і покращенні його прогнозу. Тому іншим підходом у лікуванні РС є патогенетична терапія [6], внаслідок чого блокується каскад запальних реакцій та відбувається відновлення мієлінової оболонки нервових волокон та пошкоджених аксонів, що за прогнозами може призвести до покращення клінічного перебігу захворювання.

Патогенетичне лікування РС спрямоване на усунення аутоімунного компонента, включає застосування кортикостероїдних препаратів, імуномодуляторів (бета-інтерферони, глатирамеру ацетат), моноклональних антитіл (окрелізумаб, алемтузумаб, наталізумаб), аналогів сфінгозину (фінголімод), цитостатичних препаратів [7], проте імуноопосередковане пошкодження мієлінової оболонки, що оточує аксони, поступово триває і призводить до пошкодження аксонів.

Більш перспективним вважається розробка таких препаратів, які покращують метаболізм нервової тканини, сприяють відновленню мієлінових оболонок аксонів та нервових волокон, пошкоджених внаслідок аутоімунного процесу. Захист мієліну, від якого залежить виживання аксонів, і ремієлінізації аксонів сприяє виживанню аксонів і запобігає перехід в прогресуючу фазу РС.

Вченими з Китаю та США в якості такого активного інгредієнту було запропоновано використання природної сполуки – урсолової кислоти.

Урсолова кислота (УК) (3 β-гідрокси-урс-12-ен-28-ова кислота) – це пентациклічна тритерпенова сполука, що складається з хімічної структури С-30, що складається з ізопреноїдних одиниць з кільцями А, В, С, D і Е (рис.1). УК може існувати у вигляді аглікона або вільної кислоти сапонінів. УК має низьку розчинність у воді, але високу розчинність в спиртовому розчині гідроксиду натрію та крижаної оцтової кислоти. Низька розчинність у воді УК знижує її біодоступність в організмі людини, тому на сьогоднішній день значна кількість досліджень присвячена синтезу різних модифікацій УК з метою підвищення розчинності, активності та біодоступності тритерпеноїдів УК, основні зусилля зосереджені на модифікації гідроксильної групи в положенні С-3, ненасиченого подвійного зв'язку в положенні С12-С13 і карбонової кислоти в положенні С-28 в кільцях А, С і Е [8].

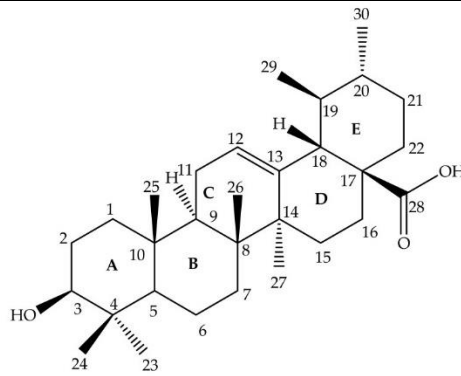


Рис. 1. Хімічна структура урсолової кислоти [8]

УК знайдена в багаточисленних рослинах, що є космополітами: в шкірці яблук, чорносливі, листях і плодах брусниці, чорниці, журавлини, обліпихи, толокнянки, глоду, рододендронів і багатьох інших рослин, що використовуються народною медициною ще з давніх часів [9].

Незважаючи на те, що на початку винайдення УК використовували лише в якості фармакологічно неактивного емульгатора у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості, вона має досить широкий спектр біологічної дії, включаючи антиоксидантні, протизапальні, антибактеріальні, протипухлинні, антидіабетичні, кардіопротекторні і гепатопротекторні властивості. Більшість захисних ефектів УК пов'язана з її здатністю запобігати перекисному окисненню і надмірному запаленню – загальні механізми, пов'язані з множинними захворюваннями мозку. Крім того, УК може модулювати моноергічні системи мозку, що може бути пов'язано з її здатністю запобігати розлади настрою і когнітивні функції, пов'язані з нейродегенеративними і психіатричними станами. [8,10,11].

Вперше нейропротективні властивості УК були продемонстровані *Shih YH et al., 2004*, які показали, що попередня обробка культури нейрональних клітин УК значно зменшила пошкодження та пригнічила генерацію вільних радикалів при нейродегенерації d usgrfvgs vbitq, викликаних кінатами [12]. *Sahu et al., 2018* отримали цікаві уявлення про нейрорегенерацію та потенціал відростання під дією УК із використанням мишачої моделі пошкодження спинного мозку, імітуючи глікан *HNK-1* людини. Вони продемонстрували, що УК зменшує астрогліоз та сприяє відновленню рухових функцій та відростанню аксонів. Крім того, УК пригнічувала прозапальні цитокіни, такі як *IL-6* та *TNF-α*, через шляхи передачі сигналу, включаючи мітоген-активовану протеїнкіназу та фосфоїнозитид 3-кіназу. Було продемонстровано, що УК значно підтримує мієлін у ділянці мозолистого тіла у мишей, що знаходяться на купризонавій дієті [13].

Першими, хто припустив можливість використовувати УК для лікування РС та провели досліді на мишах, була група вчених із Китаю та США на чолі із Юань Чжаном, які попередньо вивчали досвід застосування УК в експерименті на тваринах із нейродегенерацією. За словами авторів, настільки потужного ефекту на пізній стадії хвороби не давав жоден експериментальний препарат від РС. Якщо

результати вдасться повторити на людях, це дозволить значно підвищити якість життя багатьох пацієнтів.

В роботі *Zhang Yu. et al., 2020* було показано, що УК, крім протизапальної дії, безпосередньо стимулює дозрівання олігодендроцитів і відновлення мієліну в ЦНС. УК вводили перорально, терапію починали на початку розвитку захворювання (через 11 днів після запуску розвитку аутоімунного енцефаліту – модель РС на мишах), на його піку (18 днів) або в хронічній фазі (60 днів). На 30 або 120 день отримували зрізи спинного мозку мишей і імуногістохімічно фарбували їх на наявність різних маркерів (наприклад, мієліну, аксонів, олігодендроцитів). Щоб розділити протизапальний і мієлінізуючий ефекти УК, її дію досліджували на мишах, руйнування мієліну в мозку яких було запущено купризонам – в такому випадку запальні процеси і присутність Т-клітин імунітету в осередку ураження мінімальні. Крім того, дію УК перевірили на культурі астроцитів – ці клітини виділяють фактори розвитку олігодендроцитів.

Найбільш ефективною дозою УК виявилася доза в 25 мг/кг маси тіла на добу. Препарат значно знизив запалення ($p < 0,01$) і демієлінізацію ($p < 0,001$) в мозку, а також інфільтрацію лейкоцитів (клітин Th1 і Th17) в зоні ураження.

Механізми дії включають індукцію промієлінізуючого нейротрофічного фактора в астроцити за допомогою передачі сигналів *PPARγ / CREB* і регуляцію експресії пов'язаних з мієліном генів під час дозрівання олігодендроцитів за допомогою активації *PPARγ*.

За даними авторів, застосування УК було дієвим, навіть якщо лікування починали на піку розвитку хвороби або в її хронічній фазі

Автори роботи наголошують, що УК – потенційна субстанція для створення на її основі лікарського засобу для терапії РС, особливо для лікування хронічно-прогресуючої стадії [14].

Honarvar F. et al., 2019 [15] у своєму дослідженні вивчення ефективності застосування УК при РС, що проводили на купризонавій моделі РС, показали, що застосування водного розчину УК у концентрації 1мг/мл попереджає пошкодження мієліну викликане прийомом купризону впродовж 6-ти тижнів.

Вплив УК на процеси демієлінізації, викликані купризонам, вивчали також *Yamamoto S. et al., 2020*

[16]. Проведене дослідження показало, що пероральне введення УК ефективно пригнічувало викидану купризоном демієлінізацію і моторну дисфункцію за рахунок підвищення рівня *IGF-1* в демієлінованих ураженнях.

Висновки. Отже, висока ефективність застосування урсолової кислоти на двох найпоширеніших моделях РС на тваринах, вказує на можливість її застосування для створення лікарського засобу для лікування РС у людей.

Оскільки урсолова кислота – це біологічно активна речовина багатьох лікарських рослин, це робить її отримання і синтез лікарського засобу на її основі нескладним і недорогим на відміну від синтезу і собівартості лікарських засобів, що наразі використовуються в терапії розсіяного склерозу. Але це потребує додаткових лабораторних і клінічних досліджень на людях, чому і будуть присвячені наші наступні дослідження.

Список використаних джерел

1. Школьник В.М. Сучасні підходи до лікування при загостренні розсіяного склерозу з позицій доказової медицини / В.М.Школьник, О.М.Бараненко, О.В.Погорелов, О.І.Кальбус // Український медичний часопис. – 2014. – №4 (102). – VII/VIII. – С.108-111.
2. Prevalence and incidence of multiple sclerosis [Electronic resource]. – Available from: <https://mstrust.org.uk/a-z/prevalence-and-incidence-multiple-sclerosis#:~:text=An%20estimated%20%2C500%2C000%20people%20in,around%20the%20world%20is%20uneven>
3. Розсіяний склероз: ситуаційний аналіз проблеми в Україні [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2018/3%2896%29/pages-6-9/rozsiyaniy-skleroz-situacijniy-analiz-problemi-v-ukrayini#gsc.tab=0>
4. Симптоми розсіяного склерозу часто залишаються непоміченими на перших стадіях [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bit.ly/2KLzSue>
5. Бойко А.І. Сучасні інфузійні препарати для лікування розсіяного склерозу в Україні: клінічна ефективність, безпека та економічні аспекти застосування [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health-ua.com/article/61747-suchasn-nfuzjn-preparati-dlya-lkuvannya--rozsyanoogo-sklerozu-vukran-klchna>
6. Сич Н.С. Патогенетичні аспекти розсіяного склерозу //Український медичний часопис. – 2012. – №2 (88). – С.130-131.
7. Що треба знати про розсіяний склероз: пояснює експерт [Електронний ресурс]. –Режим доступу. – <https://moz.gov.ua/article/health/scho-treba-znati-pro-rozsijaniy-skleroz-pojasnjue-ekspert>
8. Mlala S. Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents / S.Mlala, A.O.Oyededeji, M.Gondwe, O.O.Oyededeji // *Molecules*. – 2019. – Vol.24(15):2751. – doi: 10.3390/molecules24152751. PMID: 31362424; PMCID: PMC6695944.
9. Урсоловая кислота [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/prikladnye-razrabotki-instituta-2/bav-dlya-meditsiny/235-ursolovaya-kislota>
10. Hussain H. Ursolic acid derivatives for pharmaceutical use: a patent review (2012-2016) / H.Hussain, I.R.Green, I.Ali [et al.] // *Expert Opin Ther Pat*. – 2017. – Vol.27(9):1061-1072. – doi: 10.1080/13543776.2017.1344219.
11. Ramos-Hryb A.B. Therapeutic Potential of Ursolic Acid to Manage Neurodegenerative and Psychiatric Diseases / A.B.Ramos-Hryb, F.L.Pazini, M.P.Kaster, A.L.S. Rodrigues // *CNS Drugs*. – 2017. – Vol.31(12):1029-1041. – doi: 10.1007/s40263-017-0474-4. PMID: 29098660.
12. Shih Y.H. Ursolic acid protects hippocampal neurons against kainate-induced excitotoxicity in rats / Y.H.Shih, Y.C.Chein, J.Y.Wang, Y.S.Fu // *Neurosci. Lett*. – 2004. – Vol.362. – P.136–40.
13. Sahu S. The human natural killer-1 (HNK-1) glycan mimetic ursolic acid promotes functional recovery after spinal cord injury in mouse / S.Sahu, R.Li, P.K.Kadeyala, S.Liu, M.Schachner // *J. Nutr. Biochem*. – 2018. – Vol. 55:219–28.
14. Zhang Yu. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination / Yu. Zhang, Li Xing, C.Bogoljub, T.C.Mark, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol.117 (16). –P. 9082-9093. – DOI: 10.1073/pnas.2000208117
15. Honarvar F. Myelin Protection by Ursolic Acid in Cuprizone-Induced Demyelination in Mice / F. Honarvar, V.Hojati, N.Bakhtiari, G.Vaezi, M.Javan // *Iran J Pharm Res*. – 2019. – Vol.18(4). – P.1978-1988. – doi: 10.22037/ijpr.2019.112181.13582.
16. Yamamoto S., Sakemoto C., Iwasa K. Ursolic acid treatment suppresses cuprizone-induced demyelination and motor dysfunction via upregulation of IGF-1 / S.Yamamoto, C.Sakemoto, K.Iwasa, [et al.] // *J Pharmacol Sci*. – 2020. – Vol.144(3). – P.119-122. – doi: 10.1016/j.jphs.2020.08.002.