

УДК 615.32:616.8-091.934

К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТЕРАПИИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Савченко Е.В., Лукша Е.А., Корнеева И.Н., Савченко И.А., Иванова Е.В.,
Подгурская В.В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ», Омск, e-mail: irina0458@yandex.ru

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) являются самой распространенной причиной серьезных физических ограничений среди взрослых пациентов трудоспособного возраста. Тяжесть клинической картины и невозможность полного излечения заставляют врачей прибегать к альтернативной медицине для облегчения симптомов заболевания. На сегодняшний день наиболее доступной и известной альтернативой в лечении ДЗ является фитотерапия. Популярность препаратов на основе природного биологически активного сырья среди пациентов обуславливает необходимость поиска достоверно безопасных и эффективных препаратов, которые могут быть рекомендованы лечащим врачом и научным сообществом. Распространение знаний о фитопрепаратах среди практикующих врачей не менее важно, так как это позволит неврологам и терапевтам давать пациентам рекомендации с большей долей достоверности. Обзор позволил определить ряд природных биологически активных веществ, которые доказали свою эффективность в отношении снижения воспаления и иммунной аутоагрессии, выступая в качестве дополнения к патогенетической терапии. Определена антиоксидантная активность гуминовых веществ сапропелей Омского Прииртышья, даны рекомендации по возможному использованию этих природных соединений в комплексной терапии рассеянного склероза. Растущая доказательная база, проведение новых клинических испытаний и результаты практикующих врачей дают надежды на дальнейшее активное развитие этого направления фарминдустрии.

Ключевые слова: растительное сырье, демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, фитотерапия, комбинированное лечение, гуминовые вещества.

THE USE OF NATURAL BIOACTIVE COMPOUNDS IN TREATMENT OF DEMYELINATING DISEASES WITH A FOCUS ON MULTIPLE SCLEROSIS

Savchenko E.V., Luksha E.A., Korneeva I.N., Savchenko I.A., Ivanova E.V.,
Podgurskaya V.V.

Omsk State Medical University of Ministry of Public Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: irina0458@yandex.ru

Demyelinating diseases (DD) are the most common cause of physical health limitations among working-age adults. Doctors tend to search for alternative medication because of the severity of the symptoms and the inability to get rid of the disease completely using traditional medicaments only. At present, the most available and well-known option of alternative treatment for DD is phytotherapy. The widespread use of herbal remedies among patients necessitates the search for reliably safe and effective drugs that can be recommended by doctors and proofed by the scientific community. Spreading the knowledge about phytotherapy among practicing doctors is no less important, as it will allow neurologists and general practitioners to give evidence-based recommendations for their patients. The review identified a number of herbal remedies effective in reducing inflammation and immune autoaggression, which can be used as an adjunct to pathogenetic therapy. The antioxidant activity of humic substances of sapropels of the Omsk Irtysk region was determined, and recommendations on the possible use of these natural compounds in the complex therapy of multiple sclerosis were given. The growing evidence base, new clinical trials, and the results of the daily practice of doctors give hope for further active development of this area of the pharmaceutical industry.

Keywords: herbal raw materials, demyelinating diseases, multiple sclerosis, phytotherapy, combined therapy, humic substances.

Предметом интереса в настоящей статье выступают заболевания нервной системы, основным морфологическим проявлением которых являются очаги демиелинизации, которые у лиц молодого и среднего возраста чаще всего свидетельствуют о наличии рассеянного

склероза (РС) [1]. Несмотря на то что РС страдают всего примерно 2,5 млн человек на Земле, он является самой распространенной причиной серьезных физических ограничений среди взрослых пациентов трудоспособного возраста [2]. РС отличается широкий спектр клинических проявлений, в том числе нарушение чувствительности, мышечная слабость, спастичность, атаксия. Топографическая неоднородность патологических очагов объясняет широту симптомов и, как следствие, схем лечения вышеуказанных заболеваний. Однако основой лечения неизменно являются сильные иммуносупрессоры и противовоспалительные препараты, действие которых направлено на главное звено патогенеза – аутоиммунное воспаление. По данным множества исследований, интерферон-[beta] – наиболее часто назначаемый препарат для длительной иммуномодулирующей терапии РС, и с его применением связывают большое количество побочных эффектов, которые заставляют пациентов задуматься о смене препарата и модуляции терапии [3, 4, 5]. Неврологи не рекомендуют считать ни один из побочных эффектов лекарственной терапии причиной для отказа от нее [6]. Исследование, опубликованное в 2017 г., доказывает, что приверженность традиционному лечению ассоциируется с уменьшением случаев госпитализации по поводу обострений на 50%, а потому одной из основных задач лечащего врача является убедить пациента с РС в необходимости продолжения терапии и замене препарата в случае появления серьезных побочных эффектов [7].

Однако на сегодняшний день появляется все больше доказательств эффективности препаратов на основе природного сырья, которые представляют большой интерес в связи с их малой токсичностью. По данным американских ученых, от 33% до 80% пациентов в развитых странах используют фитопрепараты в качестве дополнения к лечению или альтернативной терапии [8]. Согласно проведенному в 2016 г. исследованию, 18% пациентов получили данные рекомендации от своего лечащего врача, а основной мотивацией являлась малая токсичность препаратов природного происхождения [9]. Коррекция симптомов РС средствами, которые будут не только безопасны, но и эффективны в качестве дополнения к основной терапии, – ключевая задача исследователей, разрабатывающих препараты на основе природных соединений.

Цели исследования: изучение современного состояния вопроса применения природных биологически активных соединений в области неврологии, исследование эффективности препаратов на основе природного сырья с точки зрения доказательной медицины.

Материалы и методы исследования. Авторами статьи был проведен анализ 5 баз данных, в том числе eLibrary, Scopus, Pubmed, поисковых систем Web of science и Google Scholar. Суммарно с 1981 по 2020 гг. теме использования объектов природного происхождения в терапии рассеянного склероза было посвящено 630 статей. Лидерство по

количеству исследований принадлежит Китаю. С 2014 г. вопросом альтернативной и комплементарной терапии РС активно занялись иранские ученые – в сотрудничестве с университетами Италии, Израиля, Канады и США и самостоятельно ими было опубликовано 18 статей.

Коллектив исследователей Омского государственного медицинского университета (Е.А. Лукша, И.Н. Корнеева, И.А. Савченко и др.) на протяжении ряда лет изучает гуминовые вещества (ГВ), выделенные из сапропеля Омского Прииртышья. В настоящее время определена противовоспалительная, антигрибковая, ранозаживляющая активность этих природных соединений. Опыты *in vivo* и *in vitro* показали, что гуматы проявляют также антиоксидантную активность (АОА). Это объясняется структурными особенностями ГВ и, прежде всего, наличием большого количества хиноидных групп, являющихся катализаторами окислительно-восстановительных реакций [10].

Нами была изучена антиоксидантная активность (АОА) гуминовых веществ, выделенных из сапропеля Омского Прииртышья. В качестве объектов исследования использовали гуминовые вещества, выделенные из сапропеля озера Горькое и озера Жилое Тюкалинского района Омской области.

Исследование проводили *in vitro* на модели ингибирования аутоокисления эпинефрина гидрохлорида. Скорость протекания реакции оценивали методом спектрофотометрии по величине оптической плотности образующегося продукта реакции, поглощающего электромагнитное излучение при длине волны 347 нм. Реакцию аутоокисления проводили в присутствии бикарбонатного буфера – 2 мл (рН=10,65) и 0,1 мл 0,1%-ного раствора эпинефрина гидрохлорида.

Для проведения реакции аутоокисления к 2 мл бикарбонатного буфера добавляли 0,1 мл 0,1%-ного раствора эпинефрина гидрохлорида. Через 10 мин определяли оптическую плотность продукта реакции на спектрофотометре UNICO-2802S (США) при длине волны 347 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм (А₁). Для оценки АОА исследуемых соединений к растворам эпинефрина гидрохлорида, приготовленным в аналогичных условиях, прибавляли в первом случае 0,03 мл 1%-ного щелочного раствора исследуемых гуминовых веществ, а во втором случае – 0,03 мл 1%-ного водного раствора стандартного образца. В качестве стандартного образца использовали известный антиоксидант – кислоту аскорбиновую. АОА исследуемых веществ выражали в процентах ингибирования аутоокисления эпинефрина. Величина АОА более 10% свидетельствует о наличии АОА [11].

Эксперименты проводили в трехкратной повторности, статистическую обработку полученных экспериментальных данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel. Значимость различий считали достоверной при $p < 0,05$.

Антиоксидантную активность (АОА) исследуемых веществ рассчитывали по формуле:

$$АОА = \frac{A_1 - A_2}{A_1} \times 100\% , \text{ где}$$

A_1 – оптическая плотность раствора эpineфрина гидрохлорида без добавления исследуемых ГВ;

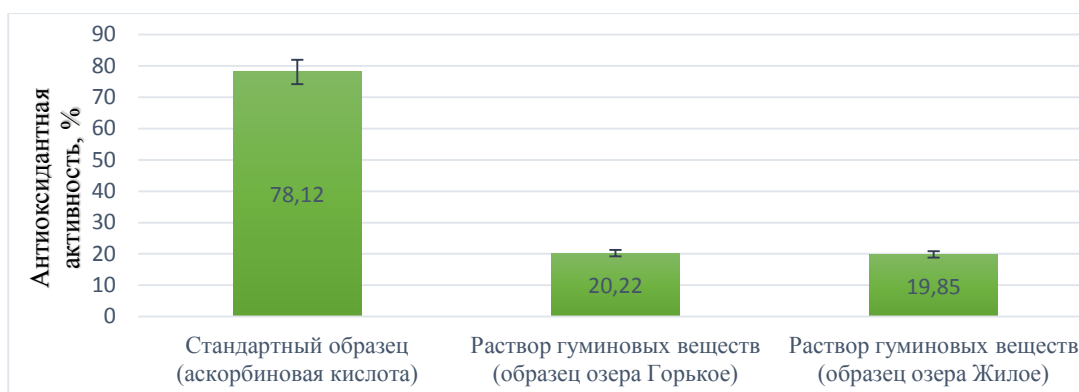
A_2 – оптическая плотность раствора эpineфрина гидрохлорида с добавлением исследуемых ГВ.

Результаты исследования и их обсуждение. РС – воспалительное заболевание центральной нервной системы, имеющее аутоиммунную природу, при котором происходит поражение сначала миелиновой оболочки, а со временем и самих клеток нервной ткани [12].

Существует множество гипотез развития данного заболевания. Ряд ученых отводит центральное место угнетению антиоксидантных систем и активации перекисного окисления липидов в патохимическом комплексе, формирующемся при РС. Гиперпродукция свободных радикалов при РС приводит к разрушению не только клеточных мембран, но и ДНК олигодендроцитов и нейронов с развитием демиелинизации и уменьшением числа аксонов [13].

Последние 20 лет учеными уделяется огромное внимание продуктам переработки природного биологически активного сырья, которое содержит богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ), многие из которых проявляют антиоксидантную активность. Природные антиоксиданты приобретают все большее значение в профилактике и лечении РС, так как окислительный стресс следует рассматривать как одно из звеньев сложнейшего механизма патогенеза этого заболевания. Поиск, методы выделения и исследование природных сырьевых источников, содержащих в своем составе вещества с антиоксидантной активностью, являются актуальными задачами современной медицины. Одной из перспективных групп веществ, обладающих АОА, служат гуминовые соединения, представляющие собой сложные высокомолекулярные полидисперсные вещества, образующиеся в процессе разложения и биотрансформации растительных и животных остатков [14].

Данные литературы и результаты собственных исследований фармакологической активности гуминовых веществ сапропеля Омского Прииртышья подтвердили, что эти природные вещества обладают антиоксидантной активностью. Результаты исследования гуминовых веществ сапропеля Омского Прииртышья представлены на рисунке.



Показатели антиоксидантной активности исследуемых веществ

Полученные данные могут свидетельствовать о целесообразности применения гуминовых веществ сапропелей в качестве вспомогательного средства в терапии демиелинизирующих заболеваний. Перспективным является использование гуминовых соединений для санаторно-курортного лечения, так как они наряду с АОА обладают и противовоспалительными свойствами и способны оказывать комплексное воздействие на всех стадиях патологического процесса.

Так как воспаление является одним из ключевых звеньев патогенеза РС, целесообразно дополнять терапию препаратами, содержащими активные вещества растительного сырья, обладающие противовоспалительными свойствами. В исследовании, проведенном в 2015 г. E. Mauriz, D. Vallejo et al., была доказана эффективность экстракта *Lippia citriodora* (вербены лимонной) в отношении снижения воспаления. 30 пациентов с РС на протяжении 28 дней принимали капсулы с экстрактом *L. citriodora* в дозировке 600 мг в день перед завтраком, в то время как группе плацебо была предложена кристаллическая микроцеллюлоза. В группе, принимавшей капсулы с экстрактом вербены лимонной, было отмечено значительное снижение показателя С-реактивного белка (СРБ), ИФ-[gamma], ИЛ-12 в сравнении с контрольной группой ($p < 0,005$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) и с показателями, зарегистрированными в начале исследования [15]. Все пациенты получали необходимое лечение, и прием препарата на основе экстракта вербены лимонной был только дополнением к основной линии терапии. Однако проведенные исследования позволяют рекомендовать фитопрепараты с экстрактом *L. citriodora* в качестве безопасного и эффективного средства, направленного на снижение воспаления.

В 2015 г. M. Mohajeri в качестве противовоспалительного средства впервые был предложен препарат на основе экстракта *Curcuma longa* (куркумы длинной). В эксперименте была доказана эффективность экстракта куркумы длинной в отношении снижения лабораторных показателей провоспалительных агентов ИЛ-1 и ИЛ-17 [16]. В 2018 г. иранскими учеными S. Dolati et al. было проведено крупное шестимесячное испытание

препарата нанокуркумина в форме капсул среди пациентов с ремиттирующей-рецидивирующей формой РС. Ежедневный прием 80 мг препарата позволил значительно снизить экспрессию генов – маркеров воспаления: микро-РНК 45 ($p < 0,001$), микро-РНК 32 ($p < 0,0039$), интерферона- $[\gamma]$ ($p < 0,0025$), транскрипционного фактора NF- κ B ($p < 0,0001$) [17]. Полученные результаты фактически означают эффективность экстракта куркумы длинной в форме наночастиц в качестве противовоспалительного средства. Тенденция изучения наноформ растительного сырья в составе лекарственных средств сохранялась и в 2020 г. Исследование S.Z. Moradi, S. Momtaz, Z. Bayrami et al. доказывает, что наноформы растительного сырья могут использоваться в лечении многих нейродегенеративных заболеваний, а потому создание препарата на их основе имеет все шансы стать основным вектором в вопросе фитотерапии неврологических заболеваний, в том числе РС [18].

По данным российских и швейцарских ученых, распространенность когнитивных нарушений у больных РС составляет от 20% до 95% [19, 20, 21]. Часто из-за переключения внимания врача на другие проявления РС данный симптом остается вне его ведения, а потому пациент не получает должных рекомендаций для коррекции этого состояния [22, 23, 24]. Самым изученным растением, используемым для этого, является *Ginkgo biloba* (гинкго двулопастное). Наиболее ясное представление об эффективности препаратов на основе экстракта *G. biloba* дает серия из трех двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в течение 1 недели, 4 недель и 12 недель независимыми группами ученых в дозировке 240 мг/день. Использование препарата на основе экстракта *G. biloba* курсом 12 недель ($n=43$) показало улучшение некоторых когнитивных функций, в том числе внимания, ретроспективной памяти и субъективной оценки качества жизни [25]. Женьшень настоящего корня входит в действующую фармакопею, а потому уже сейчас могут широко использоваться в клинической медицине в качестве симптоматического средства терапии РС.

Еще одним официальным растением, используемым в симптоматическом лечении РС, является *Hypericum perforatum* (зверобой продырявленный). Гиперицин, содержащийся в нем, действует как антидепрессант, ингибируя ферменты МАО и проявляя аффинность к сигма-рецепторам дофамина. Помимо этого, исследование *in vitro* на нейтрофилах пациентов с РС показало, что *H. perforatum* обладает протективным свойством в отношении оксидативного стресса, регулируя активность кальциевых каналов в клетках [26]. На сегодняшний день не проведено клинических исследований, подтверждающих эффективность травы зверобоя в отношении пациентов с РС, однако реальная клиническая практика показывает, что больные активно используют траву зверобоя в качестве дополнения к лечению, что отражено в исследовании A. Loraschi: более 21% из них самостоятельно или по рекомендации своего

лечащего врача принимают *H. perforatum* для купирования астенического синдрома и нормализации эмоционального фона.

Заключение. Таким образом, обзор выявил недостаточность проведенных клинических исследований, позволяющих заявить о терапии с использованием биологически активных соединений, выделенных из природного сырья, как о полноценном звене в лечении РС. Однако он позволил определить ряд лекарственных средств и биологически активных веществ, которые доказали свою антиоксидантную активность, а также эффективность в отношении снижения воспаления и иммунной аутоагрессии, выступая в качестве дополнения к патогенетической терапии. Так, экстракты вербены лимонной и куркумы могут быть использованы одновременно с основной линией терапии, регулируя частоту и выраженность приступов. Экстракты гинкго билоба и корней женьшеня настоящего зарекомендовали себя как доступное и безопасное средство в рамках симптоматической терапии РС, уменьшая выраженность астенического синдрома и когнитивной недостаточности. Результаты самостоятельно проведенных испытаний, а также многочисленные публикации подтверждают, что одним из перспективных источников биологически активных веществ, обладающих фармакологической активностью, являются гуминовые вещества. Полученные результаты позволяют рассматривать гуминовые соединения сапропелей как перспективные источники для получения эффективных отечественных лекарственных препаратов с доступной сырьевой базой. Кроме того, ГВ могут использоваться для фармакологической коррекции РС в составе многокомпонентных средств природного происхождения, отличающихся широтой терапевтического действия и малой токсичностью.

Все большее внимание уделяется наноформам экстрактов растений, о чем свидетельствует рост числа публикаций, посвященных лечению нейродегенеративных заболеваний препаратами на основе наночастиц растительного сырья. Однако ни один препарат не закреплен в действующих клинических рекомендациях, а значит, может быть лишь рекомендован врачом для облегчения и регулирования основных проявлений демиелинизирующих заболеваний. Проблему представляет также то, что большая часть представленных в обзоре растений и биологически активных веществ не относится к списку официальных, а значит, на сегодняшний день не может отпускаться в аптеках и активно использоваться клиницистами. Природное происхождение не является гарантом безопасности растительных препаратов, а потому проблема появления побочных эффектов должна быть исследована подробнее. Недостатком представленных исследований считается и то, что в выборку попадали пациенты только в период обострения болезни, тогда как пациенты в ремиссии остались вне ведения исследователей, а значит, ни одно из средств не может использоваться для предупреждения обострения. Однако препараты на основе растительного

сырья имеют очевидное преимущество перед иммуносупрессорами в плане сравнительно низкой токсичности. Внедрение фитотерапии в лечение демиелинизирующих заболеваний также может дать пациенту ощущение контроля над течением своего заболевания ввиду возможности самостоятельного приема. Снижение тревожности в отношении тяжести болезни способно повлиять как на общий эмоциональный фон пациента, так и на комплаенс, так как пациенту будет проще принять лечение как часть его новой реальности. Растущая доказательная база, проведение новых клинических испытаний и результаты практикующих врачей дают надежды на дальнейшее активное изучение этого направления фарминдустрии.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Ходова М.А., Смирнова Н.Ф., Сиверцева С.А., Смирнов А.В. Роль инфекционных заболеваний в развитии рассеянного склероза // Детские инфекции. 2014. № 13. С. 19-25.
2. Kesselring J. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. J. Neurol. 2001. Vol. 248. P. 180-183.
3. Albertsdottir A., Sigurdardottir A., Thorleifsdottir B. Prevalence of poor sleep quality and sleep disturbance in Icelanders with Multiple Sclerosis. Laeknadbladid The Icelandic Medical Journal. 2019. Vol. 9. P. 379-384.
4. Erbay Ö., Yeçilbalkan Ö., Yüceyar N. Factors Affecting the adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. American association of neuroscience nurses. 2018. Vol. 50. No. 5. P. 291-297.
5. Guedes R., Peixoto de Sousa C., Curreal R. Depression in interferon-beta treated Multiple Sclerosis patients. 31st ECNP Congress. 2018. P. 638.
6. Pozzilli C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: experiences from recent studies and everyday clinical practice. Expert Reviews. 2015. Vol. 13. No. 12. P. 49-54.
7. Gerber B., Cowling T., Yeung M. The impact of treatment adherence on clinical outcomes in multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders. 2017. Vol. 18. P. 218-224.
8. Yadav V. Complementary medicine in multiple sclerosis. Neurology. 2015. Vol. 82. P. 1083-1092.
9. Loraschi A. Use of herbal remedies by multiple sclerosis patients: a nation-wide survey in Italy. Neurol Sci. 2016. Vol. 37. No. 4. P. 613-622.
10. Савченко И.А., Корнеева И.Н., Лукша Е.А., Пасечник К.К. Биологическая активность гуминовых веществ: перспективы и проблемы их применения в медицине (обзор) // Журнал МедиАль. 2019. № 1. С. 54-60.

11. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Ветрова Е.Н., Пономарева Н.И., Илюшина Т.Н. Новый подход в оценке антиоксидантной активности растительного сырья при исследовании процесса аутоокисления адреналина // Химия растительного сырья. 2011. № 3. С. 117-121.
12. Гусев Е.И., Гехт Ф.Б. Рассеянный склероз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 116 с.
13. Стрельникова М.В., Синеглазова А.В. Взаимосвязь воспаления и окислительного стресса с тяжестью острого коронарного синдрома у мужчин // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29803> (дата обращения: 07.02.2021).
14. Савченко И.А., Корнеева И.Н., Погодин И.С., Гончаров Д.С., Лукша Е.А., Величко Г.Н. Оценка специфической фармакологической активности гуминовых веществ сапропеля Омской области // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 48-51.
15. Mauriz E. Effects of supplementation with verbena extracts on inflammatory markers of multiple sclerosis. *Nutrición Hospitalaria*. 2015. Vol. 31. No. 2. P. 764-771.
16. Mohajeri M. Polimerizes Nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of MS. *Neuropharmacology*. 2015. Vol. 99. P. 156-167.
17. Dolati S. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacological reports*. 2018. Vol. 6. P. 1158-1167.
18. Moradi S.Z. Nanoformulations of herbal extracts in treatment of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. Vol. 8. P. 1-20.
19. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. Комплексный подход к оценке когнитивной сферы у больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 102. С. 20-25.
20. Rao S.M. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns and prediction. *Neurology*. 1991. Vol. 41. P. 685-691.
21. Vannotti S. Cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a multicentre in Argentina. *Multiple Sclerosis*. 2006. Vol. 12. P. 141.
22. Алифирова В.М., Орлова Ю.Ю., Мусина Н.Ф. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом // Бюллетень сибирской медицины. 2008. № 3. С. 62-67.
23. Ульянова О.В. Психологические расстройства у пациентов с рассеянным склерозом // Научно-практический журнал. 2018. № 21 (2). С. 146-151.
24. Petro D.J. Treatment of human spasticity with Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J. Clin Pharmacol*. 1981. Vol. 21. No. 1. P. 413-416.
25. He D. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 12. P. 876.
26. Mojaverrostami S. A review of herbal therapy in multiple sclerosis. *Advanced Pharmaceutical*

