



УДК 547.9

УРСОЛОВАЯ КИСЛОТА: ИСТОЧНИКИ, СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, МОДИФИКАЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ

© 2025 г. Д. А. Киселёва^{*, #}, С. В. Аньков^{*}, Т. Г. Толстикова^{*}

^{*} Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

Поступила в редакцию 04.10.2024 г.

После доработки 25.10.2024 г.

Принята к публикации 27.10.2024 г.

Урсоловая кислота (УК) – повсеместно распространенное природное соединение класса пентациклических тритерпеноидов, обладающее многогранной фармакологической активностью. Разнообразие источников подчеркивает потенциал использования УК из натуральных растительных компонентов для различных терапевтических и профилактических целей. В обзоре представлено современное состояние знаний о свойствах этого широко распространенного биологически активного соединения, а также информация о его источниках, биосинтезе и применении в фармацевтике, косметологии и сельском хозяйстве. Несмотря на многообещающие фармакологические эффекты, в этом обзоре признаются существующие препятствия в клиническом применении УК, связанные с низкой биодоступностью данного тритерпеноида, что подчеркивает необходимость изменения форм доставки и/или усовершенствования исходного каркаса УК путем химических модификаций.

Ключевые слова: урсоловая кислота, тритерпеноиды, источники, биологическая активность, биосинтез, модификация, фармакокинетика

DOI: 10.31857/S0132342325020037, **EDN:** LCZXFU

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	208
2. ИСТОЧНИКИ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ	208
3. ИЗВЛЕЧЕНИЕ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ	210
4. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ	213
5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ	215
5.1. Противовоспалительная активность	215
5.2. Антиоксидантные свойства	215
5.3. Противодиабетические свойства	215
5.4. Противоопухолевая активность	216
5.5. Нейропротекторное действие	216
5.6. Гепатопротекторная активность	217
5.7. Влияние на скелетные мышцы	217
5.8. Антибактериальная и противовирусная активность	218
5.9. Другие эффекты	219

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; АФК – активные формы кислорода; МИК – минимальная ингибирующая концентрация; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; УК – урсоловая кислота; Akt – протеинкиназа В; АМРК – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; IL – интерлейкин; IGF-I – инсулиноподобный фактор роста; JNK – c-Jun-N-концевая киназа; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; mTOR – серин-треониновая протеинкиназа; NF-κB – ядерный фактор каппа В; Nrf2 – фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором; PPAR – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа.

[#] Автор для связи: (тел.: +7 (383) 330-36-63; эл. почта: dasha.halikova@mail.ru).

6. ПРИМЕНЕНИЕ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ	219
6.1. Сельское хозяйство	219
6.2. Фармацевтика	219
6.3. Косметология	220
6.4. Клинические исследования	220
7. МОДИФИКАЦИИ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ	220
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	223
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	224

1. ВВЕДЕНИЕ

Пентациклические тритерпеноиды представляют собой класс широко распространенных природных соединений, среди которых урсоловая кислота (УК) – преобладающий вторичный метаболит урсанового ряда благодаря своей безопасности и разнообразной биологической активности [1, 2]. УК встречается в виде агликона тритерпеноидных сапонинов или в форме свободной кислоты [3]. Она в изобилии содержится в различных видах растений, включая многие виды пищевых, лекарственных и ароматических растений, особенно из семейств Ericaceae, Lamiaceae, Rosaceae, Verbenaceae, Oleaceae, Asteraceae и Myrtaceae [4]. Повсеместное распространение УК в природной среде привело к проведению различных исследований с целью изучения и использования ее терапевтического потенциала. Многочисленные работы последних лет выявили способность УК воздействовать на различные внеклеточные и внутриклеточные механизмы, связанные с воспалением, ангиогенезом, метастазированием и апоптозом.

В данном обзоре описаны молекулярные мишени и сигнальные пути, участвующие в противоопухолевом, противовоспалительном, антиоксидантном, противодиабетическом, противомикробном, нейропротекторном и гепатопротекторном действии УК. Кроме того, описаны ее положительные эффекты со стороны ЦНС, а также в профилактике мышечной атрофии и повышении физической работоспособности. Отдельное внимание уделяется физико-химическим свойствам УК, а также рассмотрению ключевых положений модификации структуры УК с целью улучшения ее свойств.

2. ИСТОЧНИКИ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Надземные поверхности всех растений покрыты гидрофобным слоем, называемым кутикулой [5]. Кутикула выделяется клетками эпидермы и состоит из воска и сетчатого матрикса, ячейки которого образованы кутином. Основные составляющие кутикулярного воска – жирные кислоты с очень длинной цепью (обычно C20–C40) и их производные, которые включают алканы, альдегиды, первичные и вторичные метаболиты, спирты, кетоны и сложные эфиры [6]. Тритерпеноиды в их свободной и этерифицированной формах представляют собой соединения с низкой полярностью и поэтому в изобилии содержатся в кутикулярном воске практически всех растений [7]. По результатам исследования кутикулярного воскового слоя яблок в 1920 г. была впервые идентифицирована урсоловая кислота [8]. Большинство из имеющихся на сегодняшний день публикаций доказали, что УК присутствует в коже яблок в качестве доминирующего соединения [5, 9–11]. Однако количественное содержание УК варьируется в зависимости от сорта яблок. Так, в плодах *Malus domestica* Borkh. на долю УК приходится 53 и 60% общего количества кутикулярного воска в сортах Florina и Prima соответственно [12]. В яблоке вида *Malus pumila* Mill. количественное содержание УК варьировалось в пределах 32–70% кутикулярного воскового слоя в зависимости от сорта [13]. Содержание УК в восковом экстракте *Malus domestica* Borkh. сорта Антоновка составляло 62.3 и 66% от тритерпеновой фракции и тритерпеновых кислот соответственно [14]. Присутствие УК было продемонстрировано в кутикулярной восковой оболочке и других растительных источниках (табл. 1).

Таблица 1. Содержание урсоловой кислоты в кутикулярном воске различных растительных источников

Название растения	Семейство	Часть растения	УК, %		УК, % от общего состава	Доминирование УК в ТФ/ТК	Ссылка
			ТФ	ТК			
Арония черноплодная (<i>Aronia melanocarpa</i> L.)	Rosaceae	Плоды	47	51.3	Н/у	+	[14]
Боярышник (<i>Crataegus monogyna</i> Jacq.)	Rosaceae	Цветки	76.8	Н/у	Н/у	+	[173]
(<i>Crataegus alemanniensis</i> Cin.)		Плоды	72.4	Н/у	22.8	+	[174]
Брусника (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	Ericaceae	Плоды	71	81.6	Н/у	+	[7]
		Листья	39.1	84.1			
		Плоды	55	Н/у	Н/у		[15]
		Плоды	37.7	Н/у	17.8		[174]
Вереск обыкновенный (<i>Calluna vulgaris</i> L.)	Ericaceae	Цветки	37.5	67.4	Н/у	+	[175]
		Листья	61.4	73.6			
Водяника черная (<i>Empetrum nigrum</i> L.)	Ericaceae	Плоды	54.9	Н/у	19.9	+	[174]
Голубика (<i>Vaccinium virgatum</i> Ait.)	Ericaceae	Плоды	~59	Н/у	~43	+	[176]
(<i>Vaccinium corymbosum</i> L.)		Плоды	~29	Н/у	~15	–	
(<i>Vaccinium uliginosum</i> L.)		Плоды	~21	Н/у	~8	–	[174]
		Плоды	41.8	Н/у	9.4		
Гуава (<i>Psidium guajava</i> L.)	Myrtaceae	Плоды	25.2	41.5	8.7	–	[177]
Дуб пробковый (<i>Quercus suber</i> L.)	Fagaceae	Листья	1.14	23.1	0.7	–	[178]
Жимолость голубая (<i>Lonicera caerulea</i> L.)	Caprifoliaceae	Плоды	2.7	81.9	Н/у	–	[15]
		Плоды	12	80.2	2.3		[179]
		Листья	2.8	51.4	0.34		
Земляничное дерево (<i>Arbutus unedo</i> L.)	Ericaceae	Плоды	15.7	87.0	Н/у	+	[15]
Клюква крупноплодная (<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait.)	Ericaceae	Плоды	81	Н/у	39.7	+	[174]
Малина обыкновенная (<i>Rubus idaeus</i> L.)	Rosaceae	Цветки	76	Н/у	Н/у	+	[173]
Олива европейская (<i>Olea europaea</i> L.)	Oleaceae	Листья	10.7	Н/у	8.9	–	[180]
Персик (<i>Prunus persica</i> L.)	Rosaceae	Плоды	Н/у	58.6	28	+	[181]
		Плоды	67.7	Н/у	65.5		[182]
Питайя (<i>Hylocereus polyrhizus</i> Webb.)	Cactaceae	Плоды	3.2	Н/у	1.4	–	[183]
Рябина обыкновенная (<i>Sorbus aucuparia</i> L.)	Rosaceae	Плоды	51.9	Н/у	15.9	+	[174]
Слива китайская (<i>Prunus salicina</i> Lindl.)	Rosaceae	Плоды	~12	Н/у	~1.3	–	[184]

Таблица 1. (Продолжение)

Название растения	Семейство	Часть растения	УК, %		УК, % от общего состава	Доминирование УК в ТФ/ТК	Ссылка
			ТФ	ТК			
Хурма (<i>Diospyros kaki</i> L.)	Ebenaceae	Плоды	74.8	Н/у	57.5	+	[185]
Черешня (<i>Prunus avium</i> L.)	Rosaceae	Плоды	79.4	Н/у	60	+	[186]
		Плоды	Н/у	Н/у	48.4		[187]
Черника (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	Ericaceae	Плоды	~21	~30	~12.4	–	[188]
		Плоды	23.2	33.1	Н/у		[15]
		Плоды	33.1	Н/у	9		[174]
		Плоды	25.4	43	Н/у		[189]
		Листья	15.5	40.7	Н/у		
Шиповник (<i>Rosa canina</i> L.)	Rosaceae	Листья	1.43	Н/у	0.1	–	[190]
(<i>Rosa rugosa</i> Thunb.)		Плоды	50.3	68.8	Н/у	+	[14]
Эвкалипт шаровидный (<i>Eucalyptus globulus</i> L.)	Myrtaceae	Плоды	Н/у	50	30.7	+	[191]

Примечание: Н/у – не установлено, ТК – тритерпеновые кислоты, ТФ – тритерпеновая фракция.

Результаты количественного анализа тритерпеноидов, содержащихся в кутикулярном воске плодов и листьев высших растений, указывают на существование характерных закономерностей распределения этих соединений, например, накопление больших количеств тритерпеноидов в плодном воске, обычно сопровождающимся их более низким содержанием в листьях. Данная закономерность может быть объяснена способностью тритерпеноидов влиять на механическую прочность поверхности плодов и обеспечивать их защиту от биотических стрессов, включая патогенные инфекции [15]. Так, было доказано, что тритерпеноиды в качестве защиты растений подавляют прорастание грибка *Alternaria alternata* на плодах азиатской груши (*Pyrus pyrifolia* Burm.) [16]. УК обеспечивала фотозащиту плодов *Corema album* L. как от видимого, так и от УФ-излучения [17]. В других работах сообщалось, что пентациклические тритерпеноиды способствуют выработке тритерпеновых фитоалексинов, синтезируемых растениями в ответ на биотический и абиотический стресс [18].

Распространение УК не ограничивается восковой оболочкой. В табл. 2 приведены источники, процентное содержание и выход УК из различных надземных частей растений. Таким образом, по результатам исследований табл. 2,

процентный выход УК может варьироваться даже в одном и том же органе растения из года в год, в зависимости от сорта, периода онтогенеза, географического положения, условий окружающей среды, а также способа экстракции и составляет от 0.004% в экстракте мякоти груши обыкновенной, достигая наибольшего количества (2.95%) в экстрактах листьев розмарина.

3. ИЗВЛЕЧЕНИЕ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Традиционные методы извлечения тритерпеноидов включают перколяцию, мацерацию, экстракцию по Сокслету и термоэкстрагирование с обратным холодильником [19]. Современные методы, включающие ультразвуковую/микроволновую экстракцию и сверхкритическую жидкостную экстракцию, продемонстрировали более высокий процент выхода, уменьшение расхода растворителя и минимизацию времени экстракции [20].

Поскольку эффективность экстракции зависит не только от метода экстракции, но и от растворимости анализируемых веществ в растворителе, были проведены исследования по подбору оптимального растворителя, обеспечивающего наибольший процент выхода УК, одновременно с наиболее “чистым” (отсутствуют примеси) составом готового экстракта. Так, например,

Таблица 2. Содержание урсоловой кислоты в надземных частях растительных источников

Название растения	Семейство	Часть растения	УК, % от ТФ	Выход УК, %	Доминирование УК в ТФ	Ссылка
Айва обыкновенная (<i>Cydonia oblonga</i> Mill.)	Rosaceae	Плоды	~19.2	Н/у	–	[192]
		Листья	~15.6			
Бasilik (<i>Ocimum basilicum</i> L.)	Lamiaceae	Листья	Н/у	0.29	–	[193]
(<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.)				2.02	–	
Боярышник однопестичный (<i>Crataegus monogyna</i> L.)	Rosaceae	Цветки	51.7	Н/у	+	[194]
Брусника (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	Ericaceae	Плоды	Н/у	0.71	+	[22]
			53.5	Н/у		[22]
		Листья	~23	0.45	–	[22]
			Н/у	0.41		[22]
Гранат обыкновенный (<i>Punica granatum</i> L.)	Lythraceae	Цветки	Н/у	1.92	–	[195]
Груша обыкновенная (<i>Pyrus communis</i> L.)	Rosaceae	Плоды	43.3	Н/у	+	[196]
		Плоды	31.5	Н/у		[192]
		Листья	26	Н/у		
		Кожура	Н/у	~0.04	–	[197]
		Мякоть	Н/у	~0.004		
Душица обыкновенная (<i>Origanum vulgare</i> L.)	Lamiaceae	Листья	Н/у	0.41	–	[198]
Клюква (<i>Oxycoccus macrocarpus</i> Ait.)	Ericaceae	Плоды	75.6	Н/у	+	[199]
			Н/у	2.4		[200]
			73.7	Н/у		[201]
Кожура		66.9	Н/у			
(Oxycoccus palustris L.)		Плоды	75.2	Н/у	+	
		Кожура	69.6	Н/у		
		Шрот плодов	40	1.6		[24]
Лаванда стэхадская (<i>Lavandula stoechas</i> L.)	Lamiaceae	Надземные части	Н/у	~1.6	+	[27]
Миндаль обыкновенный (<i>Prunus dulcis</i> Mill.)	Rosaceae	Шелуха	55	0.26	+	[202]
Олива европейская (<i>Olea europaea</i> L.)	Oleaceae	Листья	Н/у	0.18	–	[203]

Таблица 2. (Продолжение)

Название растения	Семейство	Часть растения	УК, % от ТФ	Выход УК, %	Доминирование УК в ТФ	Ссылка
Розмарин обыкновенный (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	Lamiaceae	Листья	17.7	2.1	–	[204]
			Н/у	~2.04		[205]
			22.7	2.95		[203]
			Н/у	1.9	+	[206]
Слива колючая (<i>Prunus spinosa</i> L.)	Rosaceae	Листья	Н/у	0.8	+	[207]
		Цветки	Н/у	0.5		
Толокнянка обыкновенная (<i>Arctostaphylos uva ursi</i> L.)	Ericaceae	Листья	Н/у	~2	–	[194]
				1.24		[203]
Черёмуха поздняя (<i>Prunus serotina</i> Ehrh.)	Rosaceae	Листья	Н/у	0.04	–	[208]
Черника (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	Ericaceae	Плоды	37.5	0.14	–	[189]
		Листья	20.2	0.08		
Шалфей лекарственный (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Lamiaceae	Листья	Н/у	1.52	Н/у	[209]
				1.8		[203]
Эвкалипт шаровидный (<i>Eucalyptus globulus</i> L.)	Myrtaceae	Листья	Н/у	0.9	–	[23]
				1.95		[210]
		Кора		1.9		[29]
Яблоня домашняя (<i>Malus domestica</i> Borkh.)	Rosaceae	Кожура плодов	49.7	1.43	+	[203]

Примечание: Н/у – не установлено, ТФ – тритерпеновая фракция.

ацетон рекомендован в качестве растворителя для цветков яснотки белой (*Lamium album* L.) [21], метанол – для плодов и листьев брусники (*Vaccinium vitis-idaea* L.) [22], дихлорметан – для листьев эвкалипта (*Eucalyptus globulus* Labill.) [23], метилтретбутиловый эфир – для шрота клюквы (*Oxycoccus palustris* L.) [24], этанол – для листьев и плодов бирючины (*Ligustrum lucidum* Ait.) [25], этанол/неводный растворитель – для

травы душицы (*Origanum onites* L., *Origanum vulgare* L.) [26], метанол/дихлорметан – для надземных частей лаванды (*Lavandula stoechas* L.) [27].

Перспективная и экологически безопасная альтернатива органическим растворителям – глубокие эвтектические растворители, представляющие собой смесь двух или более компонентов (донора водорода и акцептора водорода в опре-

деленном молярном соотношении), температура плавления которой существенно ниже температур плавления исходных веществ [28]. Результаты исследований демонстрируют более высокий процент выхода тритерпеновых кислот (в том числе УК) при использовании органических растворителей. Так, УК (0.82%) была получена экстракцией по Сокслету коры *Eucalyptus globulus* Labill. с использованием дихлорметана, тогда как использование эвтектической смеси ментол : тимол в молярном соотношении 1 : 2 увеличило выход УК в 2.4 раза (выход 2.0%) [29]. Кроме того, применение эвтектического растворителя на основе ментола увеличило растворимость УК в 9 раз в сравнении с ранее применяемым органическим растворителем этанолом [19].

4. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Урсоловая кислота (3 β -гидроксиурс-12-ен-28-оловая кислота, химическая формула $C_{30}H_{48}O_3$) представляет собой кристаллическое соединение без запаха и вкуса, имеет вид мелкого порошка от бледно-желтого до светло-коричневого цвета. Состоит из изопреноидных звеньев с кольцами А, В, С, D и E, содержит С3-гидроксильную группу и С28-группу карбоновой кислоты (рис. 1) [30]. Молекулярная масса составляет 456.70032 г/моль, т. пл. 283–285°C, максимальная длина волны поглощения УФ ~ 450 нм, плотность 1.09–1.13 г/см³ [20, 31, 32].

Биосинтез УК в цитозоле растений происходит по мевалонатному пути в три этапа: 1) образование из двух молекул ацетил-КоА изопентилпирофосфата (строительный блок, используемый для создания всех терпеновых соединений) и его изомера диметилаллилпирофосфата с последующим получением сквалена; 2) окисление сквалена до 2,3-оксидосквалена и его циклизация с образованием α -амирина; 3) оксигенация метильной группы α -амирина ферментами цитохрома P450 до карбоксильной с образованием УК (рис. 2) [33, 34].

С точки зрения Биофармацевтической классификации, УК относится к соединениям IV класса (“низкая” растворимость и “низкая” проницаемость) [35]. Обладает высокой липофильностью (logPow 6.43) [36] и плохой смачиваемостью [37].

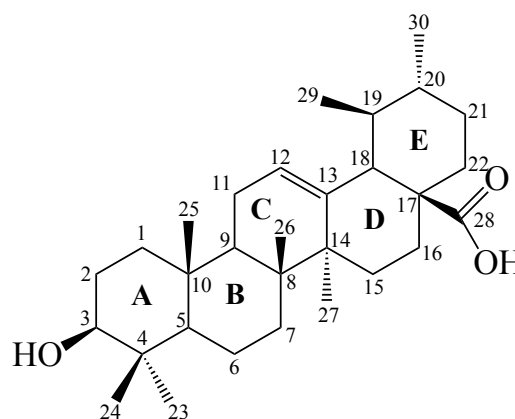


Рис. 1. Структурная формула урсоловой кислоты.

мостью [37]. УК легко растворима в 2%-ном спиртовом гидроксиде натрия и горячей ледяной уксусной кислоте, растворима в метаноле, этилацетате, хлороформе и сероуглероде, умеренно растворима в ацетоне, практически нерастворима в воде, петролейном эфире [3]. Метаболизируется в основном в печени, способна преодолевать гематоэнцефалический барьер, всасывается в желудочно-кишечном тракте [38, 39]. Пассивная диффузия – основной механизм всасывания УК [40]. Коэффициенты кажущейся кишечной проницаемости (Papp) в монослоях клеток кишечного эпителия Сасо-2 человека составляли 2.8×10^{-6} см/с для УК и 2.5×10^{-6} см/с для УК в растительном экстракте [36]. Следовательно, всасывание УК затруднено из-за медленного распределения между внеклеточной жидкостью и клеточной мембраной и плохого растворения тритерпеноида.

Фармакокинетические параметры: T_{\max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) 0.42 ± 0.11 ч, C_{\max} (максимальная концентрация в плазме) 1.10 ± 0.31 мкг/мл, $t_{1/2}$ (период полувыведения) 4.3 ч, AUC (площадь под кривой) 1.45 ± 0.21 мкг ч/мл и K_a (константа скорости абсорбции) 5.64 ± 1.89 ч⁻¹ [39, 41].

УК обладает низкой токсичностью для млекопитающих: при пероральном введении у мышей LD₅₀ (средняя доза вещества, вызывающая гибель половины особей испытываемой группы) составляет 9.26 г/кг, у крыс >2 г/кг [39, 42].

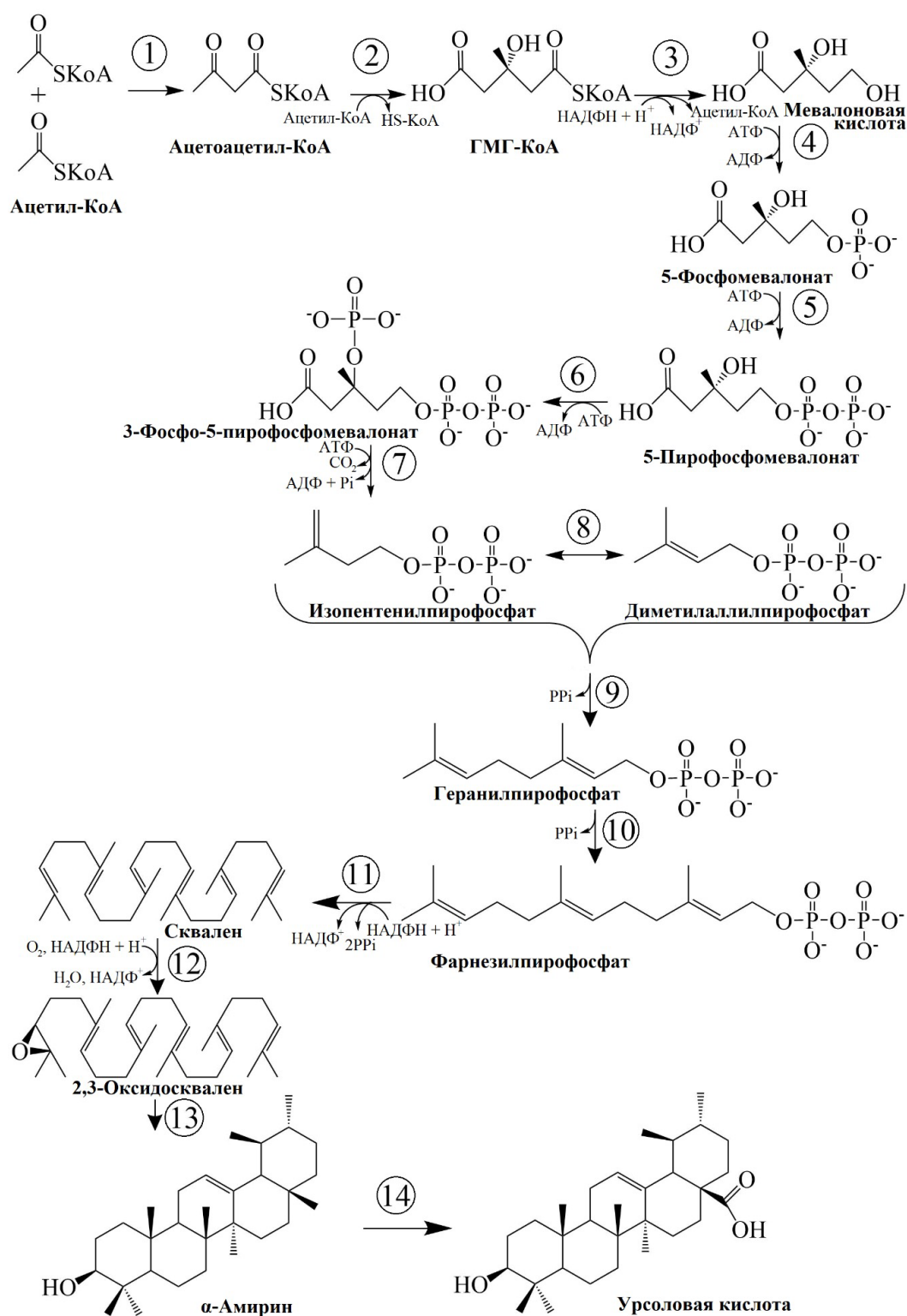


Рис. 2. Биосинтез урсоловой кислоты: 1 – ацетоацетил-КоА-трансфераза (тиолаза), 2 – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтаза, 3 – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза, 4 – мевалонаткиназа, 5 – 5-фосфомевалонаткиназа, 6 – 5-пирофосфомевалонаткиназа, 7 – 5-пирофосфомевалонатдекарбоксилаза, 8 – изопентенилдифосфатдиметилаллилдифосфатизомераза, 9 и 10 – диметилаллилтрансфераза, 11 – скваленсинтаза, 12 – скваленмонооксигеназа, 13 – оксидоскваленциклаза, 14 – α -амирин-28-монооксигеназа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

5.1. Противовоспалительная активность

Во время воспалительной реакции наблюдается заметное увеличение экспрессии и высвобождения провоспалительных цитокинов (интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и их рецепторы), ядерного фактора каппа В (NF- κ B), c-Jun-N-концевой киназы (JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [43]. Избыточная выработка этих факторов воспаления – основная причина повреждения тканей.

Исследования *in vivo* показали, что на различных моделях воспаления (церулеин-индуцированного острого панкреатита, λ -каррагинан-индуцированного и с применением физической нагрузки) наблюдалось достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IL-6) на фоне введения УК [44, 45]. В другом исследовании было доказано, что в основе противовоспалительного эффекта УК лежат ингибирование пути MAPK и активация NF- κ B, поскольку у мышей линии C57BLKS/J-db/db на фоне введения УК наблюдалось снижение уровней фосфорилирования белка p65, экспрессии циклооксигеназы-2 и синтазы оксида азота (iNOS) [46].

Исследования *in vitro* аналогичным образом доказали, что УК снижала уровни маркеров воспаления IL-1 β , IL-6 и TNF- α [47, 48]. Также сообщалось о значимом ингибирующем действии УК на уровни экспрессии цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6, медиаторов иммуномодуляции (циклооксигеназы-2, iNOS) и высвобождение оксида азота в клеточных линиях A549 и RAW 267.4, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, а также в конканавалин А-стимулированных спленоцитах мыши [49]. Исследования *in silico*, *in vitro* и *in vivo* штамма *M. tuberculosis* показали, что УК ингибировала расщепление каспазы-1, высвобождение IL-1 β , способствовала аутофагии за счет сигнальных путей протеинкиназы В (Akt)/серин-треониновой протеинкиназы (mTOR) и TNF- α /TNFR1, ингибируя тем самым пироптоз и некроптоз [50, 51].

5.2. Антиоксидантные свойства

Несколько исследователей показали, что УК повышала активность основных ферментов анти-

оксидантной системы: каталазы [52, 53], супероксиддисмутазы [54, 55], глутатиона [53, 54], глутатионпероксидазы [56] и активировала Nrf2-путь [57]. УК способствовала снижению уровня малонового диальдегида, выступающего продуктом перекисного окисления липидов и биомаркером окислительного стресса [53, 55]. УК снижала *ex vivo* активность α -химотрипсина, который известен как маркер окислительного повреждения [55].

Также сообщалось, что УК улучшала антиоксидантный статус крыс с этанол-индуцированным окислительным стрессом за счет снижения уровней маркеров перекисного окисления липидов в плазме и повышения уровня циркулирующих неферментативных антиоксидантов, таких как восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота и α -токоферол [58]. Аналогичным образом, введение УК значимо снижало уровень перекисей липидов за счет удаления свободных радикалов на фоне ишемического повреждения миокарда крыс, индуцированного изопrenalином, тем самым поддерживая активность ферментных и неферментных антиоксидантов [59].

В исследовании развития эмбриональных стволовых клеток мыши в условиях гипоксии УК значимо подавляла окислительный стресс, увеличивала выживаемость клеток и уровень включения тимидина [60]. Кроме того, УК снижала частоту повреждений ДНК в лимфоцитах человека и клеточных линиях V79, предотвращая H₂O₂-индуцированное окислительное повреждение ДНК и потерю хромосом [61].

5.3. Противодиабетические свойства

Ключевые регуляторы резистентности к инсулину и липидного гомеостаза – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR) [62]. Ранние исследования продемонстрировали, что PPAR- α (изоформа PPAR) контролирует транскрипцию UCP-1 (от англ. uncoupling protein, разобщающий белок-1), приводя тем самым к уменьшению массы жировой ткани *in vivo* [63]. Позднее было установлено, что УК – агонист PPAR- α [64]. Кроме того, введение УК приводило к снижению печеночной инсулинорезистентности у мышей линии KK^{Ay} со спонтанным сахарным диабетом II типа, что сопровождалось

увеличением уровня экспрессии PPAR- α в печени [65]. Также сообщалось, что УК снижала уровни триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) за счет увеличения окисления свободных жирных кислот и снижения их синтеза в гепатоцитах [66].

Применение УК приводило к уменьшению бурой жировой ткани, уровня ТГ, концентрации лептина в плазме и накоплению липидов, а также к увеличению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, чувствительности к инсулину, что сопровождалось повышением расхода энергии за счет β -окисления свободных жирных кислот [3, 32]. Комбинированная терапия крыс с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом I типа инсулином в сочетании с УК приводила к более выраженному гипогликемическому эффекту, положительно влияла на морфологические и биохимические показатели функции почек, тем самым снижая патологические изменения в почечной ткани [67]. По результатам исследований *in vitro*, УК потенцировала передачу сигналов, опосредованных инсулином, а также усиливала действие инсулина на транслокацию транспортера глюкозы 4 в адипоцитах [68].

5.4. Противоопухолевая активность

Установлены механизмы, лежащие в основе противоопухолевого действия УК, – это ингибирование клеточной пролиферации [69, 70], индукция апоптоза [71, 72], предотвращение остановки клеточного цикла [73], подавление ангиогенеза [74], ингибирование метастазирования [75] и стимулирование аутофагии [76, 77].

В нормальных условиях апоптоз играет ключевую роль в устранении клеток, подвергшихся чрезмерной пролиферации, поддерживая сбалансированную клеточную популяцию и удаляя aberrантные клетки [78]. Раковые клетки вырабатывают устойчивость к сигналам апоптоза, предотвращая запрограммированную гибель клеток и повышая их выживаемость. Это аномальное клеточное поведение обусловлено белками Rb (ретинобластома) и p53 (антионкоген) – двумя прототипами опухолевых супрессоров [79]. УК снижала уровень эффекторов апоптоза мРНК, таких как каспаза 3 [80], каспаза 8 [81] и каспаза 9 [82]. Исследования с использованием клеточной линии рака легкого человека A549 пока-

зали способность УК индуцировать остановку G1-фазы клеточного цикла, действуя в качестве ингибитора циклин-зависимой киназы и стимулируя путь p53/p21 [83]. В присутствии УК происходила активация гена p53, что приводило к апоптотической гибели клеток меланомы B16F-10 [84]. УК увеличивала фрагментацию ДНК в клетках рака легкого A549, H3255 и Calu-6, повышая жизнеспособность нормальных клеток легких человека HNBE в диапазоне 98–105% [85, 86].

Помимо этого, раковые клетки имеют способность к высвобождению факторов роста (в частности, эпидермального фактора роста), за счет активации которых они приобретают способность стимулировать собственный рост и деление независимо от внешних сигналов. Это явление в первую очередь обусловлено тремя основными сигнальными путями: Akt, MAPK/ERK и mTOR [87]. УК продемонстрировала способность ингибировать фосфорилирование сигнальных путей, участвующих в прогрессировании клеточного цикла: PI3K/Akt/mTOR [79], MAPK [88], JAK/STAT [89, 90] и NF- κ B [91, 92]. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* подтвердили, что УК индуцирует апоптоз клеток доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ингибирует клеточную пролиферацию, способствуя остановке S-фазы клеточного цикла [93].

5.5. Нейропротекторное действие

Нейропротекторные эффекты УК были исследованы на модели болезни Паркинсона у экспериментальных животных, индуцированных нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП). Это органическое соединение вызывает двигательный дефицит, дегенерацию дофаминергических нейронов и, как следствие, потерю дофамина. УК ослабляла развитие когнитивных нарушений, восстанавливала измененные уровни дофамина и защищала дофаминергические нейроны мышей, подвергшихся МФТП-интоксикации [94]. УК продемонстрировала ряд нейропротекторных свойств у животных, получавших инсектицид ротенон, в том числе уменьшение накопления агрегированных белков в нейрональных клетках за счет JNK-зависимой индукции аутофагии [95].

Исследования *in vitro* подтвердили, что УК снижает экспрессию каспаз 3, 8 и MAPK3, по-

давляет экспрессию генов, кодирующих TNF- α , IL-6 и IL-1 β , на клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y [96]. В двух исследованиях на модели повреждения мозга мышей линии C57Bl/6 липополисахаридами после церебральной ишемии было установлено, что УК ослабляла развитие когнитивных нарушений и предотвращала повреждение головного мозга путем ингибирования продукции провоспалительных факторов (за счет блокирования сигнальных путей p38/NF- κ B) [97, 98].

Сообщалось, что УК действовала как агонист PPAR- γ и увеличивала площадь миелинизации, количество олигодендроцитов и содержание основного белка миелина у мышей линии C57Bl/6 с рассеянным склерозом [99, 100]. Показано, что длительное введение УК приводило к снижению активности iNOS, высокие и устойчивые уровни которого экспрессируются микроглией и астроцитами только во время воспаления [55, 101]. Противосудорожные и нейропротекторные свойства УК были доказаны на модели пилоткарпин-индуцированной эпилепсии *in vivo*, в которой УК подавляла активацию микроглии, ослабляла развитие когнитивных нарушений, способствовала нейрогенезу и уменьшала эктопическую миграцию нейронов [102].

5.6. Гепатопротекторная активность

Многие исследования продемонстрировали, что УК проявляет протекторные свойства на экспериментальных моделях жировой дистрофии печени [103], фиброза печени [104], карциномы [105] и рака печени [32].

На модели ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, УК у мышей линии C57Bl/6 снижала массу печени, гепатоцеллюлярный стеатоз, содержание ТГ в печени, аспартатаминотрансминазы (АСТ) и аланинаминотрансминазы (АЛТ) плазмы крови, служащими биомаркерами заболеваний печени [103]. В аналогичном исследовании было продемонстрировано, что на фоне перорального введения УК достоверно снижались уровни ОХ и ТГ в печени и плазме экспериментальных животных, а также количество жировых клеток придатка яичка [106].

Эксперименты *in vitro* подтвердили, что УК значительно снижала содержание ОХ и ТГ в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы

человека HepG2 и повышала экспрессию белка аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) [106]. Таким образом, было доказано, что УК уменьшала содержание липидов в клетках и ингибировала их синтез, препятствуя тем самым развитию жировой дистрофии печени путем активации сигнального пути АМРК. Кроме того, УК эффективно уменьшала стеатоз печени на крысиной модели неалкогольной жировой болезни печени за счет активации сигнального пути, регулируемого PPAR- α , как на уровне белка, так и на уровне мРНК [32]. УК уменьшала индуцированное высококалорийной диетой повреждение печени, о чем свидетельствовало значительное снижение уровня циркулирующих печеночных ферментов, включая АЛТ, АСТ и ТГ. Аналогичные результаты были получены в исследованиях на клеточных линиях печени человека HL-7702, в которых УК увеличивала экспрессию мРНК PPAR- α дозозависимым образом [107, 108].

УК ингибировала индуцированный четыреххлористым углеродом фиброз печени, воспаление и апоптоз за счет снижения активации митоген-активируемых протеинкиназ (JNK, p38-МАРК, ERK) и инактивации иммунорегуляторного фактора транскрипции NF- κ B [104, 109]. Эксперименты *in vitro* показали, что УК способна тормозить развитие фиброза печени путем ингибирования активации сигнального пути NADPH-оксидазы (NOX)/АФК в звездчатых клетках печени [110].

В исследовании *in vitro* было показано, что УК подавляла пролиферацию клеток гепатоцеллюлярной карциномы посредством p38-МАРК-опосредованной индукции активации белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) [105].

5.7. Влияние на скелетные мышцы

Основные механизмы действия УК в отношении скелетных мышц включают активацию разобщающего белка UCP-1 и АМРК в жировой ткани, снижение уровня атрогина и мышечного белка MuRF-1 (от англ. muscle RING-finger protein-1) в скелетных мышцах, увеличение выброса IGF-I в кровотока, а также увеличение уровня мышечной Akt и mTOR [107]. Так, УК способствовала уменьшению мышечной атрофии за счет ингибиро-

вания экспрессии генов скелетных мышц атрогина-1, MuRF-1, а также индуцировала гипертрофию мышц. Увеличение диаметра мышечных волокон было связано с индукцией или подавлением более 60 других мРНК скелетных мышц, включая увеличение секреции IGF-I. В то же время было обнаружено снижение массы тела, уровня глюкозы крови натошак, концентрации ОХ и ТГ [111].

В другом исследовании было доказано, что УК уменьшала повреждение скелетных мышц и потерю белка за счет активности Akt-пути и снижения уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IFN- γ) у крыс линии Sprague Dawley, подвергшихся воздействию гипобарического (в условиях разреженной атмосферы) гипоксического стресса [112].

Введение УК возрастным мышам (10 месяцев) линии C57Bl/6 усиливало пролиферацию клеток-сателлитов (обеспечивают рост мышечных волокон в длину в постнатальном периоде) за счет увеличения экспрессии белков сиртуина-1 и активируемого пролифератором пероксисом рецептора- γ -коактиватора-1 α , ответственных за митохондриальный биогенез в прямой мышце бедра, большеберцовой кости, икроножной и ягодичной мышцах. Кроме того, УК стимулировала экспрессию миоглобина и увеличивала количество волокон типа ПА (промежуточных волокон). Эти данные свидетельствуют о том, что УК может увеличивать физическую работоспособность, поскольку миоглобин – классический белок, ответственный за транспорт кислорода, а волокна типа ПА более устойчивы к переутомлению [113]. Аналогичным образом было доказано, что применение УК в течение 12 недель повышает физическую работоспособность экспериментальных животных, о чем свидетельствует увеличение времени тренировки и преодолеваемой дистанции (тест “бег на тредмиле”), увеличение массы скелетных мышц и уменьшение концентрации биохимических маркеров утомления и стресса (лактатдегидрогеназы, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и креатинина) [114].

5.8. Антибактериальная и противовирусная активность

В одном из исследований антибактериальной активности методом микроразбавления опреде-

лили минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) УК в отношении 12 штаммов бактерий (три штамма *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Shigella flexneri*, два штамма *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aeromonas caviae*, *Vibrio cholerae* и *Listeria monocytogenes*). УК проявляла активность в отношении шести штаммов бактерий и была наиболее эффективна против *S. aureus* со значением МИК 32 мкг/мл, а также *E. coli*, *K. pneumoniae* и *S. flexneri* со значением МИК 64 мкг/мл в трех случаях [115]. Обработка УК клеток *S. aureus* в дозе, превышающей МИК, приводила к повреждению клеточной стенки и мембраны бактерий с нарушениями цитоплазмы, при этом клетки приобретали неправильную форму и демонстрировали заметное нарушение синтеза внутриклеточного белка [116]. С использованием двумерного протеомного анализа было продемонстрировано, что УК повреждает целостность мембраны *S. aureus* и увеличивает экспрессию субъединицы С алкилгидропероксидредуктазы, выступающей важным компонентом системы защиты бактерий от токсичных пероксидов [117]. В исследовании противомикробной активности в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжей УК была более активна в отношении грамположительных бактерий и продемонстрировала ингибирующую активность 88.7% в отношении *B. cereus* [118, 119]. Такая “селективность”, вероятно, связана с тем фактом, что грамотрицательные бактерии экспрессируют эффлюкс-системы – мембранные белковые комплексы, функционирующие как молекулярные насосы, которые способны выводить токсичные для бактерий соединения из их клетки [120]. УК индуцировала активацию цепи переноса электронов в *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*, что приводило к увеличению образования АФК, реакции Фентона, перекисному окислению липидов, фрагментации ДНК и, как следствие, к гибели бактерий [121]. Кроме того, была продемонстрирована способность УК снижать устойчивость четырех штаммов бактерий (*P. aeruginosa*, *L. monocytogenes*, *S. aureus* и *S. epidermidis*) к β -лактамам антибиотикам (ампициллину и оксациллину) [122].

Помимо этого, в некоторых исследованиях была доказана способность УК проявлять противовирусную активность ($ED_{50} = 6.8$ мкг/мл) путем ингибирования синтеза цитомегаловируса

in vivo в сравнении с положительным контролем ганцикловиром ($ED_{50} = 48.1$ мкг/мл) [123]. Стоит также отметить, что УК, наряду с олеаноловой кислотой, подавляла РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса гепатита С (NS5B) [124]. Кроме того, УК оказывала ингибирующее действие на активность протеазы вируса иммунодефицита человека-1 с концентрацией полумаксимального ингибирования $IC_{50} \sim 1$ мкм [125].

5.9. Другие эффекты

Исследования свойств УК на различных экспериментальных моделях продемонстрировали способность УК влиять на многочисленные процессы в центральной нервной системе.

Антиноцицептивный эффект УК *in vivo* был отмечен на хемогенной модели острой воспалительной реакции (“формалиновый тест”), чувствительности ноцицептивных рецепторов (“капсаициновый тест”), специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины (тест “уксусные корчи”) [126]. Антидепрессивное действие УК было продемонстрировано в тестах “подвешивания за хвост” и “принудительное плавание” *in vivo*, причем эффект был опосредован дофаминергической, серотонинергической и норадренергической системами [127–129]. УК также продемонстрировала анксиолитический (противотревожный) эффект в тестах “открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт” и “темно-светлая камера” *in vivo* [130–132].

В экспериментальном исследовании УК оказывала защитный эффект против липополисахарид-индуцированной астенозооспермии у крыс линии Sprague Dawley, повышая плотность и подвижность сперматозоидов за счет регуляции пути апоптоза Bcl-2/Bax и уменьшения воспалительного ответа [133]. Защитное действие было основано на наличии антиоксидантной активности УК, благодаря которой она снижала биосинтез АФК в митохондриях и уровень малонового диальдегида в сперматозоидах.

6. ПРИМЕНЕНИЕ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

6.1. Сельское хозяйство

В настоящее время применение УК в животноводстве ограничено. Однако было доказано, что УК может выступать в качестве биомаркера для

оценки качества сперматозоидов баранов после криоконсервирования [134]. У телят, получавших УК, наблюдалась благоприятная тенденция к снижению бактериальной нагрузки в легких после гемолитической инфекции *Mannheimia haemolytica*. Кроме того, УК снижала экспрессию IL-17A *in vivo* в легких с пневмонией, а также значимо снижала экспрессию воспалительного IL-6 и сигнального белка-активатора транскрипции 3 [135]. Также УК способствовала умеренной стимуляции адаптационной способности организма, нормализации обмена веществ и повышала прирост живой массы телят [136].

Предварительная обработка УК достоверно ослабляла нефротоксичность, индуцированную аристолохиевой кислотой, у эмбрионов рыбок *Danio rerio* за счет подавления экспрессии генов провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α [137]. УК увеличивала количество бокаловидных клеток кишечника, повышая целостность кишечного эпителия у молоди золотистого спара (*Sparus aurata*) [138]. Кроме того, несколько генов, связанных с путем NF- κ B (*cyld*, *clec4e*, *nlrc3*, *chi3l1*, *bcl2*), дифференцированно регулировались УК, таким образом, она действовала как ингибитор сигнального пути NF- κ B. По результатам другого исследования УК ингибировала репликацию рабдовируса большеротого окуня (*Micropterus salmoides*) и увеличивала его выживаемость на 12.5%. При этом УК не повреждала вирион, но влияла на адсорбцию, воздействуя на мембранные рецепторы и высвобождение вирусных частиц [139].

6.2. Фармацевтика

УК используется в рецептурах гериатрических лекарственных средств стоматологического назначения [140], фитотерапевтических композиций с седативным, миорелаксантным, спазмолитическим действием [141], а также противокашлевого средства [142]. Ряд композиций на основе УК и ее производных был разработан для профилактики диабета [143], снижения резистентности к инсулину [144], снижения уровня сахара в крови [145].

В нескольких патентах утверждается, что рецептурные продукты на основе УК обладают рядом полезных эффектов, таких как гепатопротекторная [146], противовоспалительная и антиоксидантная активность [146, 147], устойчивость к опухолям, снижение уровня липидов в крови и регуляция иммунитета [148]. Была предложена

фармацевтическая композиция, содержащая УК или 2- α -гидроксиурсоловую кислоту в качестве активного ингредиента, для профилактики и лечения остеопороза, переломов, заболеваний пародонта и нарушения роста костей [149]. Также УК использовалась в качестве иммуномодулятора [150], поскольку она безопасна и нетоксична для приготовления иммунологической адъювантной вакцины, ингибирующей рост опухоли [151].

6.3. Косметология

Учитывая, что окислительный стресс играет решающую роль в появлении клинических признаков старения кожи, антиоксидантная активность УК может оказывать положительное влияние на состояние кожи [152]. Так, УК привлекла особое внимание в области косметологии благодаря способности модулировать активность фермента эластазы [153]. По результатам исследования 4-недельного местного применения эмульсии на основе экстракта плодов яблок (*Malus pumila* L. сорт Annurca) *in vivo* с концентрацией УК 750 мкг/мл наблюдалось значимое увеличение гидратации кожи с точки зрения проводимости в сочетании со значительным снижением кожного жира (-23% , $p < 0.001$) [154]. В различных патентах заявлено использование УК для предотвращения пигментации, вызванной УФ-облучением [155], в эмульсиях [156] и гидрогелях [157] по уходу за кожей для удаления морщин. УК также включали в состав препаратов для предотвращения шероховатости кожи [158] и зубных паст [159].

6.4. Клинические исследования

Исследования токсичности, безопасности и побочных эффектов перорального применения УК у людей в настоящее время не проводятся. Однако опубликованы результаты клинических исследований, в которых из-за низкой биодоступности и плохой растворимости в воде УК применяли внутривенно в виде липосом [160, 161]. Была определена максимально переносимая доза после однократного внутривенного введения липосом УК, которая составила 98 мг/м². Токсичность, ограничивающая дозу, наблюдалась при 74, 98 и 130 мг/м² и включала гепатотоксичность и диарею. Период полувыведения УК составлял 4–4.58 ч [162].

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клини-

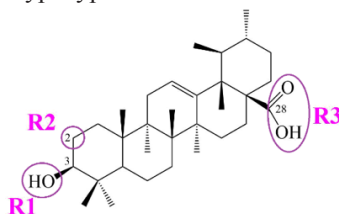
ческого исследования пациентов с диагнозом метаболический синдром, пероральный прием УК (150 мг/сутки) в течение 12 недель приводил к снижению массы тела, индекса массы тела, окружности талии и уровня глюкозы натощак, а также повышению чувствительности к инсулину [163]. В другом клиническом исследовании пероральное применение УК (450 мг/сутки) в течение 8 недель во время силовых тренировок способствовало увеличению силы скелетных мышц, что подтверждается повышением уровня IGF-I и иризина в сыворотке крови здоровых мужчин.

Процентное содержание жира в организме было значительно снижено ($p < 0.001$), несмотря на то что масса тела, индекс массы тела, уровни глюкозы и инсулина оставались неизменными [164]. Кроме того, УК (450 мг/сутки) значимо снижала уровни маркеров повреждения скелетных мышц (кортизола, натрийуретического пептида В-типа, миоглобина, креатинкиназы, и лактатдегидрогеназы) у здоровых мужчин, тренирующихся с отягощениями [165].

7. МОДИФИКАЦИИ УРСОВОЙ КИСЛОТЫ

Как и многие другие природные соединения, УК обладает одним серьезным недостатком, заключающимся в низкой биодоступности, которая, предположительно, связана с высокой липофильностью тритерпеноида. Таким образом, фармакокинетический профиль УК препятствует проявлению фармакологических эффектов *in vivo* [166]. Для устранения этого серьезного недостатка были исследованы различные стратегии, в том числе с применением нанотехнологий (наноразмерные резервуары: липосомы [167], сверхразветвленные полимеры [168], дендримеры [169]), твердое диспергирование и комплексообразование [170]. Помимо этого, также применяется синтез производных УК с улучшенными фармакокинетическими параметрами исходного каркаса. Химические модификации на сегодняшний день сосредоточены в основном на гидроксильной группе в положении С3, водороде в положении С2, карбоксильной группе в положении С28 (табл. 3) [171, 172]. Из литературных данных следует, что модификации кольца А позволяют значительно повысить эффективность УК, причем конфигурации С3 и С28 – это критический фактор антипролиферативной активности тритерпеноида.

Таблица 3. Примеры модификаций структуры урсоловой кислоты

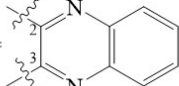
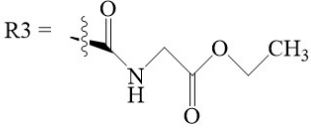
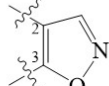
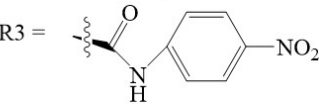
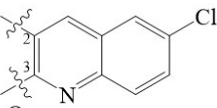
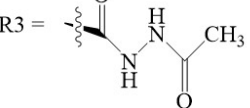


Радикал	Эффект	Ссылка
1: R1 =	Производное продемонстрировало существенно более низкую цитотоксичность и высокий индекс селективности <i>in vitro</i>	[211]
2: R1 =	Противогрибковая активность производного <i>in vitro</i> превышала эффект положительного контроля (флуконазол)	[212]
3: R1 =	Гипогликемическая активность двух производных <i>in vitro</i> превосходила УК и положительный контроль (акарбоза)	[213]
4: R1 =		
5: R1 =	Гипогликемическая активность двух производных <i>in vivo</i> превосходила УК и положительный контроль (акарбоза)	[214]
6: R1 =		
7: R1 =	Производное ингибировало активность белка-переносчика эфира холестерина <i>in vitro</i>	[215]
8: R1 =	Антиоксидантный эффект производных <i>in vivo</i> превосходил УК и положительный контроль (дигидрокверцитин)	[146]
9: R3 =		
10: R3 =		
11: R3 =	Гепатопротекторный эффект производного превосходил УК и положительный контроль (дигидрокверцитин) <i>in vivo</i> ; увеличена растворимость в воде в сравнении с УК	[216]

Таблица 3. (Продолжение)

Радикал	Эффект	Ссылка
<p>12: R3 = </p>	Противовоспалительная активность производного превосходила положительный контроль (целекоксиб) и УК <i>in vivo</i>	[217]
<p>13: R3 = </p>	Производное превосходило УК по антипролиферативному эффекту <i>in vitro</i>	[218]
<p>14: R3 = </p> <p>15: R3 = </p>	Противодиабетическая активность производных <i>in vitro</i> превосходила положительный контроль (акарбоза) и УК	[219]
<p>16: R1 = </p> <p>R3 = </p> <p>17: R1 = </p> <p>R3 = </p> <p>18: R1 = </p> <p>R3 = </p> <p>19: R1 = </p> <p>R3 = </p>	Производные были более мощными ингибиторами α -глюкозидазы (гипогликемический эффект), чем УК и положительный контроль (акарбоза) <i>in vitro</i>	[220]
<p>20: R1 = </p> <p>R3 = </p>	Противовоспалительная активность производного <i>in vivo</i> превосходила УК и положительный контроль (индометацин)	[221]
<p>21: R1 = </p> <p>R2 = </p>	Увеличение биоактивности производного в отношении ингибирования α -глюкозидазы (гипогликемический эффект) <i>in vitro</i>	[213]

Таблица 3. (Окончание)

Радикал	Эффект	Ссылка
<p>22: R1, R2 = </p> <p>R3 = </p> <p>23: R1, R2 = </p> <p>R3 = </p>	Наличие антиостеопорозной активности у производных, которые специфически ингибировали активность триптофангидроксилазы-1 <i>in vitro</i>	[222]
<p>24: R1, R2 = </p> <p>R3 = </p>	Производное продемонстрировало существенно более низкую цитотоксичность <i>in vitro</i>	[223]

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УК представляет собой молекулу, которая нацелена на множество различных путей внутри клеток, регулируя факторы транскрипции, протеинкиназы, метаболиты и т.д. По результатам множества исследований как на клеточных моделях, так и на моделях с экспериментальными животными были обнаружены противоопухолевые, противодиабетические, гепатопротекторные, противовоспалительные, антиоксидантные, антибактериальные, противовирусные и нейропротекторные свойства УК, что демонстрирует потенциал эффективности УК при лечении и профилактике ряда заболеваний. УК может проявлять плеiotропные эффекты, воздействуя на несколько мишеней одновременно, что особенно важно в контексте поиска соединений с антипролиферативной активностью. Важно отметить, что антиоксидантные и противовоспалительные механизмы играют ключевую роль в эффектах, проявляемых УК. Таким образом, УК – перспективный источник для разработки фитофармацевтических препаратов.

Несмотря на большие успехи, достигнутые в выяснении роли и многогранных аспектов фармакологической активности УК при различных патологиях, все еще остается проблема, связанная с низкими биодоступностью, растворимостью и проницаемостью УК. Поэтому становится очевидным, что стратегии повышения биодоступности должны быть в центре будущих исследований. Преодоление этих препятствий может раскрыть истинный терапевтический потенциал УК и проложить путь для ее успешного внедрения в клиническую практику.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Государственный источник финансирования плановой темы НИР “Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов медицины” № 122040400038-4.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной работы, с участием людей и использованием животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Киселёва – поиск литературы, подготовка предварительного варианта рукописи; С.В. Аньков – обсуждение и редактирование текста рукописи; Т.Г. Толстикова – обсуждение и утверждение окончательного варианта рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Similie D., Minda D., Bora L., Kroškins V., Lugiņina J., Turks M., Dehelean C.A., Danciu C. // *Antioxidants*. 2024. V. 13. P. 952.
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX13080952>
2. Oboh M., Govender L., Siwela M., Mkhwanazi B.N. // *Molecules*. 2021. V. 26. P. 7243.
<https://doi.org/10.3390/molecules26237243>
3. Namdeo P., Gidwani B., Tiwari S., Jain V., Joshi V., Shukla S.S., Pandey R.K., Vyas A. // *J. Sci. Food Agric.* 2023. V. 103. P. 4275–4292.
<https://doi.org/10.1002/JSFA.12423>
4. Liu G., Qin P., Cheng X., Wu L., Wang R., Gao W. // *Front. Vet. Sci.* 2023. V. 10. P. 251248.
<https://doi.org/10.3389/FVETS.2023.1251248>
5. Woźniak Ł., Szakiel A., Głowacka A., Rozpara E., Marszałek K., Skąpska S. // *Molecules*. 2023. V. 28. P. 2584.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES28062584/S1>
6. Wu X., Yin H., Shi Z., Chen Y., Qi K., Qiao X., Wang G., Cao P., Zhang S. // *Front. Plant. Sci.* 2018. V. 9. P. 347625.
<https://doi.org/10.3389/FPLS.2018.00679>
7. Vilkickyte G., Petrikaite V., Marksa M., Ivanauskas L., Jakstas V., Raudone L. // *Antioxidants*. 2023. V. 12. P. 465.
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX12020465>
8. Lee S.Y., Kim Y.J., Chung S.O., Park S.U. // *EXCLI J.* 2016. V. 15. P. 221–228.
<https://doi.org/10.17179/EXCLI2016-159>
9. Bars-Cortina D., Macià A., Iglesias I., Romero M.P., Motilva M.J. // *J. Agric. Food Chem.* 2017. V. 65. P. 1684–1696.
<https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.6B02931>
10. Grigoras C.G., Destandau E., Fougère L., Elfakir C. // *Ind. Crops Prod.* 2013. V. 49. P. 794–804.
<https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2013.06.026>
11. Wildner A.C., Ferreira P.L., Oliveira S.S., Gnoatto S.B., Bergold A.M. // *J. Appl. Pharm. Sci.* 2018. V. 8. P. 158–165.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8922>
12. Leide J., Xavier de Souza A., Papp I., Riederer M. // *Sci. Hortic.* 2018. V. 229. P. 137–147.
<https://doi.org/10.1016/J.SCIENTA.2017.10.042>
13. Belding R.D., Blankenship S.M., Young E., Leidy R.B. // *J. Am. Soc. Hortic. Sci.* 1998. V. 123. P. 348–356.
14. Dashbaldan S., Pączkowski C., Szakiel A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 9762.
<https://doi.org/10.3390/IJMS21249762>
15. Dashbaldan S., Becker R., Pączkowski C., Szakiel A. // *Molecules*. 2019. V. 24. P. 3826.
<https://doi.org/10.3390/molecules24213826>
16. Yin Y., Bi Y., Chen S., Li Y., Wang Y., Ge Y., Ding B., Li Y., Zhang Z. // *Sci. Hortic.* 2011. V. 129. P. 577–582.
<https://doi.org/10.1016/j.scienta.2011.04.028>
17. Diaz-Barradas M.C., Costa C., Correia O., León-González A.J., Navarro-Zafra I., Zunzunegui M., Alvarez-Cansino L., Martín-Cordero C. // *Biochem. Syst. Ecol.* 2016. V. 67. P. 103–109.
<https://doi.org/10.1016/j.bse.2016.05.009>
18. van der Heijden R., Threlfall D.R., Verpoorte R., Whitehead I.M. // *Phytochemistry*. 1989. V. 28. P. 2981–2988.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(89\)80264-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)80264-X)
19. Li H., Liu Y., Guo S., Shi M., Qin S., Zeng C. // *Foods*. 2023. V. 12. P. 310.
<https://doi.org/10.3390/FOODS12020310>
20. López-Hortas L., Pérez-Larrán P., González-Muñoz M.J., Falqué E., Domínguez H. // *Food Res. Int.* 2018. V. 103. P. 130–149.
<https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2017.10.028>
21. Wójciak-Kosior M., Sowa I., Kocjan R., Nowak R. // *Ind. Crops Prod.* 2013. V. 44. P. 373–377.
<https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2012.11.018>
22. Szakiel A., Mroczek A. // *Acta Biochim. Pol.* 2007. V. 54. P. 733–740.
https://doi.org/10.18388/abp.2007_3145
23. Gupta A., Maheta P., Chauhan R., Pandey S., Yadav J.S., Shah S. // *Pharmacogn. J.* 2018. V. 10. P. 179–185.
<https://doi.org/10.5530/pj.2018.1.30>
24. Попов С.А., Оганесян Э.Т., Терехов А.Ю., Колесникова И.В., Шукин Г.И., Шевцов С.А., Мутасов М.М. // Патент RU2414234C1, 2011.

25. Xia E.Q., Yu Y.Y., Xu X.R., Deng G.F., Guo Y.J., Li H. // *Ultrason Sonochem.* 2012. V. 19. P. 772–776.
<https://doi.org/10.1016/J.ULTSONCH.2011.11.014>
26. Baranauskaitė J., Jakštas V., Ivanauskas L., Kopusinskiene D.M., Drakšienė G., Masteikova R., Bernatoniene J. // *Nat. Prod. Res.* 2016. V. 30. P. 672–674.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1038998>
27. Aydin T., Saglamtas R., Gumustas M., Genisel M., Kazaz C., Cakir A. // *Chem. Biodivers.* 2023. V. 20. P. e202300414.
<https://doi.org/10.1002/CBDV.202300414>
28. Шумов А.Ю. // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Технические науки. 2022. Т. 13. С. 278–282.
<https://doi.org/10.37614/2949-1215.2022.13.1.048>
29. Silva N.H.C.S., Morais E.S., Freire C.S.R., Freire M.G., Silvestre A.J.D. // *Molecules.* 2020. V. 25. P. 210.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES25010210>
30. Pironi A.M., de Araújo P.R., Fernandes M.A., Salgado H.R.N., Chorilli M. // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2018. V. 48. P. 86–93.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1390425>
31. Kashyap D., Tuli H.S., Sharma A.K. // *Life Sci.* 2016. V. 146. P. 201–213.
<https://doi.org/10.1016/J.LFS.2016.01.017>
32. Seo D.Y., Lee S.R., Heo J.W., No M.H., Rhee B.D., Ko K.S., Kwak H.B., Han J. // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2018. V. 22. P. 235–248.
<https://doi.org/10.4196/KJPP.2018.22.3.235>
33. Thimmappa R., Geisler K., Louveau T., O'Maille P., Osbourn A. // *Annu. Rev. Plant Biol.* 2014. V. 65. P. 225–257.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-ARPLANT-050-312-120229/CITE/REFWORKS>
34. Ladhari A., Chappell J. // *Plant Physiol. Biochem.* 2019. V. 144. P. 73–84.
<https://doi.org/10.1016/J.PLAPHY.2019.09.035>
35. Amidon G.L., Lennernäs H., Shah V.P., Crison J.R. // *Pharm. Res.* 1995. V. 12. P. 413–420.
<https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
36. Furtado N.A.J.C., Pirson L., Edelberg H., Miranda L.M., Loira-Pastoriza C., Preat V., Larondelle Y., André C.M. // *Molecules.* 2017. V. 22. P. 400.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES22030400>
37. Song J., Wang Y., Song Y., Chan H., Bi C., Yang X., Yan R., Wang Y., Zheng Y. // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2014. V. 15. P. 11–19.
<https://doi.org/10.1208/S12249-013-0028-0>
38. Dar B.A., Lone A.M., Shah W.A., Qurishi M.A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. V. 111. P. 26–32.
<https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2016.01.026>
39. Sun Q., He M., Zhang M., Zeng S., Chen L., Zhou L., Xu H. // *Fitoterapia.* 2020. V. 147. P. 104735.
<https://doi.org/10.1016/J.FITOTE.2020.104735>
40. Gao S., Basu S., Yang Z., Deb A., Hu M. // *Curr. Drug Targets.* 2012. V. 13. P. 1885–1899.
<https://doi.org/10.2174/138945012804545498>
41. Liao Q., Yang W., Jia Y., Chen X., Gao Q., Bi K. // *Yakugaku Zasshi.* 2005. V. 125. P. 509–515.
<https://doi.org/10.1248/YAKUSHI.125.509>
42. Mishra V., Soren A.D., Yadav A.K. // *Futur. J. Pharm. Sci.* 2021. V. 7. P. 39.
<https://doi.org/10.1186/S43094-020-00173-4>
43. Borges R.S., Ortiz B.L.S., Pereira A.C.M., Keita H., Carvalho J.C.T. // *J. Ethnopharmacol.* 2019. V. 229. P. 29–45.
<https://doi.org/10.1016/J.JEP.2018.09.038>
44. Hsieh T.J., Chen P.Y., Wang H.Y., Wu C.S., Liu L.F., Wu K.L., Kuo S.M. // *Antioxidants.* 2024. V. 13. P. 702.
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX13060702>
45. Türkoğlu A., İbiloğlu İ., Kaplan İ., Arslan S., Halil-Öcal İ., Gümüş M. // *Gac. Med. Mex.* 2023. V. 159. P. 337–343.
<https://doi.org/10.24875/GMM.23000194>
46. Hyun M.K., Kim D.H., Park C.H., Noh S.G., Choi S., Lee J.Y., Choi J.H., Park D., Choi Y.J., Chung H.Y. // *J. Mol. Med.* 2022. V. 100. P. 1455–1464.
<https://doi.org/10.1007/S00109-022-02243-X>
47. Zhao J., Zheng H., Sui Z., Jing F., Quan X., Zhao W., Liu G. // *Cytokine.* 2019. V. 123. P. 154726.
<https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2019.05.013>
48. Zhao M., Wu F., Tang Z., Yang X., Liu Y., Wang F., Chen B. // *Front. Pharmacol.* 2023. V. 14. P. 1256946.
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1256946>
49. Zerín T., Lee M., Jang W.S., Nam K.W., Song H.Y. // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 13. P. 2736–2744.
<https://doi.org/10.3892/MMR.2016.4840>
50. Pitaloka D.A.E., Syaputri Y., Nurlilasari P., Khairunisa S.F., Saallah S. // *Drug Des. Devel Ther.* 2024. V. 18. P. 1969.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S454399>
51. Shen J., Fu Y., Liu F., Ning B., Jiang X. // *Inflammation.* 2023. V. 46. P. 1749–1763.
<https://doi.org/10.1007/S10753-023-01839-W>
52. Rai S.N., Zahra W., Singh S.S., Birla H., Keswani C., Dilnashin H., Rathore A.S., Singh R., Singh R.K., Singh S.P. // *Neurotox Res.* 2019. V. 36. P. 452–462.
<https://doi.org/10.1007/S12640-019-00038-6>

53. Peshattiwar V., Muke S., Kaikini A., Bagle S., Dighe V., Sathaye S. // *Brain Res. Bull.* 2020. V. 160. P. 150–161. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2020.03.003>
54. Salau V.F., Erukainure O.L., Ayeni G., Ibeji C.U., Islam M.S. // *J. Food Biochem.* 2021. V. 45. P. e13597. <https://doi.org/10.1111/JFBC.13597>
55. Chen Y., Qin C., Huang J., Tang X., Liu C., Huang K., Xu J., Guo G., Tong A., Zhou L. // *Cell Prolif.* 2020. V. 53. P. e12781. <https://doi.org/10.1111/CPR.12781>
56. Srinivasan R., Aruna A., Lee J.S., Kim M., Shivakumar M.S., Natarajan D. // *Biomed. Res. Int.* 2020. V. 2020. P. 8716927. <https://doi.org/10.1155/2020/8716927>
57. Ding H., Wang H., Zhu L., Wei W. // *Neurochem. Res.* 2017. V. 42. P. 337–346. <https://doi.org/10.1007/S11064-016-2077-8>
58. Saravanan R., Viswanathan P., Pugalendi K.V. // *Life Sci.* 2006. V. 78. P. 713–718. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2005.05.060>
59. Senthil S., Chandramohan G., Pugalendi K.V. // *Int. J. Cardiol.* 2007. V. 119. P. 131–133. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2006.07.108>
60. Han G.Y., Park J.H., Oh K.B., Lee S.J. // *J. Life Sci.* 2013. V. 23. P. 1223–1229. <https://doi.org/10.5352/JLS.2013.23.10.1223>
61. Bacanlı M., Başaran A.A., Başaran N. // *Drug Chem. Toxicol.* 2017. V. 40. P. 256–262. <https://doi.org/10.1080/01480545.2016.1209680>
62. Kadasah S.F., Radwan M.O. // *Biomedicines.* 2023. V. 11. P. 2845. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11102845>
63. Villarroya F., Iglesias R., Giralto M. // *PPAR Res.* 2007. V. 2007. P. 74364. <https://doi.org/10.1155/2007/74364>
64. Jia Y., Bhuiyan M.J.H., Jun H.J., Lee J.H., Hoang M.H., Lee H.J., Kim N., Lee D., Hwang K.Y., Hwang B.Y., Choi D.W., Lee S.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 5876–5880. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.095>
65. Wang L., Wang G.L., Liu J.H., Li D., Zhu D.Z., Wu L.N. // *Chin. J. Integr. Med.* 2012. V. 10. P. 793–799. <https://doi.org/10.3736/JCIM20120710>
66. Chu X., He X., Shi Z., Li C., Guo F., Li S., Li Y., Na L., Sun C. // *Mol. Nutr. Food Res.* 2015. V. 59. P. 1491–1503. <https://doi.org/10.1002/MNFR.201400670>
67. Liu Y., Zheng J.Y., Wei Z.T., Liu S.K., Sun J.L., Mao Y.H., Xu Y.D., Yang Y. // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 969207. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.969207>
68. Jung S.H., Ha Y.J., Shim E.K., Choi S.Y., Jin J.L., Yun-Choi H.S., Lee J.R. // *Biochem. J.* 2007. V. 403. P. 243–250. <https://doi.org/10.1042/BJ20061123>
69. Yang K., Chen Y., Zhou J., Ma L., Shan Y., Cheng X., Wang Y., Zhang Z., Ji X., Chen L., Dai H., Zhu B., Li C., Tao Z., Hu X., Yin W. // *Br. J. Pharmacol.* 2019. V. 176. P. 4609–4624. <https://doi.org/10.1111/BPH.14793>
70. Zafar S., Khan K., Hafeez A., Irfan M., Armaghan M., Rahman A., Güreş E.S., Sharifi-Rad J., Butnariu M., Bagiu I.C., Bagiu R.V. // *Cancer Cell Int.* 2022. V. 22. P. 399. <https://doi.org/10.1186/S12935-022-02804-7>
71. Lewinska A., Adamczyk-Grochala J., Kwasniewicz E., Deregoska A., Wnuk M. // *Apoptosis.* 2017. V. 22. P. 800–815. <https://doi.org/10.1007/S10495-017-1353-7>
72. Zhao H., Tang S., Tao Q., Ming T., Lei J., Liang Y., Peng Y., Wang M., Liu M., Yang H., Ren S., Xu H. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. V. 71. P. 3981–3993. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.2C06775>
73. Li W., Zhang H., Nie M., Tian Y., Chen X., Chen C., Chen H., Liu R. // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2017. V. 49. P. 367–373. <https://doi.org/10.1093/ABBS/GMX012>
74. Lin J., Chen Y., Wei L., Hong Z., Sferra T.J., Peng J. // *Int. J. Oncol.* 2013. V. 43. P. 1666–1674. <https://doi.org/10.3892/IJO.2013.2101>
75. Limami Y., Pinon A., Wahnou H., Oudghiri M., Liagre B., Simon A., Duval R.E. // *Molecules.* 2023. V. 28. P. 7897. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28237897>
76. Lee N.R., Meng R.Y., Rah S.Y., Jin H., Ray N., Kim S.H., Park B.H., Kim S.M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 9409. <https://doi.org/10.3390/IJMS21249409>
77. Wang M., Yu H., Wu R., Chen Z.Y., Hu Q., Zhang Y.F., Gao S.H., Zhou G.B. // *Int. J. Mol. Med.* 2020. V. 46. P. 1816–1826. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2020.4714>
78. Gudoityte E., Arandarcikaite O., Mazeikiene I., Bendokas V., Liobikas J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 4599. <https://doi.org/10.3390/IJMS22094599/S1>
79. Castrejón-Jiménez N.S., Leyva-Paredes K., Baltierra-Urbe S.L., Castillo-Cruz J., Campillo-Navarro M., Hernández-Pérez A.D., Luna-Angulo A.B., Chacón-Salinas R., Coral-Vázquez R.M., Estrada-García I., Sánchez-Torres L.E., Torres-Torres C., García-Pérez B.E. // *Molecules.* 2019. V. 24. P. 3444. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24193444>

80. Li J., Wang R., Zhang Y., Jia R., Zhao K., Zhang S., Liang H. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2019. V. 12. P. 3612–3621.
81. Kornel A., Nadile M., Retsidou M.I., Sakellakis M., Gioti K., Beloukas A., Sze N.S.K., Klentrou P., Tsiani E. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 7414. <https://doi.org/10.3390/IJMS24087414>
82. Zhang T., Su J., Wang K., Zhu T., Li X. // *Neurosci. Lett.* 2014. V. 579. P. 12–17. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2014.07.005>
83. Hsu Y.L., Kuo P.L., Lin C.C. // *Life Sci.* 2004. V. 75. P. 2303–2316. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2004.04.027>
84. Manu K.A., Kuttan G. // *Int. Immunopharmacol.* 2008. V. 8. P. 974–981. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2008.02.013>
85. Farhadi F., Baradaran Rahimi V., Mohamadi N., Askari V.R. // *BioFactors.* 2023. V. 49. P. 478–501. <https://doi.org/10.1002/BIOF.1929>
86. Huang C.Y., Lin C.Y., Tsai C.W., Yin M.C. // *Toxicol. In Vitro.* 2011. V. 25. P. 1274–1280. <https://doi.org/10.1016/J.TIV.2011.04.014>
87. Hanahan D., Weinberg R.A. // *Cell.* 2011. V. 144. P. 646–674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
88. Guo W., Xu B., Wang X., Zheng B., Du J., Liu S. // *Cancer Manag. Res.* 2020. V. 12. P. 3469. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S241957>
89. Bose S., Banerjee S., Mondal A., Chakraborty U., Pumarol J., Croley C.R., Bishayee A. // *Cells.* 2020. V. 9. P. 1451. <https://doi.org/10.3390/CELLS9061451>
90. Yang M., Hu C., Cao Y., Liang W., Yang X., Xiao T. // *Front. Pharmacol.* 2021. V. 11. P. 622212. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.622212>
91. Besasie B.D., Saha A., DiGiovanni J., Liss M.A. // *Urologia.* 2024. V. 91. P. 90. <https://doi.org/10.1177/03915603231202304>
92. Mioc M., Milan A., Malița D., Mioc A., Prodea A., Racoviceanu R., Ghiulai R., Cristea A., Căruntu F., Șoica C. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 7740. <https://doi.org/10.3390/IJMS23147740>
93. Chen Y., Xu H., Xu H., Liu C., Zhan M., Wang Z., Gu M., Chen Q., Xu B. // *Int. J. Biol. Sci.* 2023. V. 19. P. 4242. <https://doi.org/10.7150/IJBS.85739>
94. Rai S.N., Yadav S.K., Singh D., Singh S.P. // *J. Chem. Neuroanat.* 2016. V. 71. P. 41–49. <https://doi.org/10.1016/J.JCHEMNEU.2015.12.002>
95. Bang Y., Kwon Y., Kim M., Moon S.H., Jung K., Choi H.J. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2023. V. 44. P. 752. <https://doi.org/10.1038/S41401-022-00988-2>
96. Sun A., Li Y.F., Miao Y., Wang H.X., Zhang L.L. // *Heliyon.* 2024. V. 10. P. e34113. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E34113>
97. Wang Y.J., Lu J., Wu D.M., Zheng Z.H., Zheng Y.L., Wang X.X., Ruan J., Sun X., Shan Q., Zhang Z.F. // *Neurobiol. Learn Mem.* 2011. V. 96. P. 156–165. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2011.03.010>
98. Li L., Zhang X., Cui L., Wang L., Liu H., Ji H., Du Y. // *Brain Res.* 2013. V. 1497. P. 32–39. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2012.12.032>
99. Honarvar F., Hojati V., Bakhtiari N., Vaezi G., Javan M. // *Iran J. Pharm. Res.* 2019. V. 18. P. 1978–1988. <https://doi.org/10.22037/IJPR.2019.112181.13582>
100. Zhang Y., Li X., Ciric B., Curtis M.T., Chen W.J., Rostami A., Zhang G.X. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. P. 9082–9093. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2000208117>
101. Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., Coleman M., Brown G.C. // *Physiol. Rev.* 2018. V. 98. P. 813. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00011.2017>
102. Liu K.M., Huang Y., Wan P.P., Lu Y.H., Zhou N., Li J.J., Yu C.Y., Chou J.J., Zhang L., Zhang C., Qiang Y.Y., Zhang R., Guo L. // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 877898. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.877898>
103. Kunkel S.D., Elmore C.J., Bongers K.S., Ebert S.M., Fox D.K., Dyle M.C., Bullard S.A., Adams C.M. // *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e39332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039332>
104. Ma J.Q., Ding J., Zhang L., Liu C.M. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015. V. 39. P. 188–197. <https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2014.09.007>
105. Yang L., Tang Q., Wu J., Chen Y., Zheng F., Dai Z., Hann S.S. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2016. V. 35. P. 59. <https://doi.org/10.1186/S13046-016-0330-2>
106. Cheng J., Liu Y., Liu Y., Liu D., Liu Y., Guo Y., Wu Z., Li H., Wang H. // *J. Food Sci.* 2020. V. 85. P. 3998–4008. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15475>
107. Katashima C.K., Silva V.R., Gomes T.L., Pichard C., Pimentel G.D. // *Obesity Rev.* 2017. V. 18. P. 700–711. <https://doi.org/10.1111/OBR.12523>

108. Li S., Meng F., Liao X., Wang Y., Sun Z., Guo F., Li X., Meng M., Li Y., Sun C. // PLoS One. 2014. V. 9. P. e86724.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0086724>
109. Ma J.Q., Ding J., Zhang L., Liu C.M. // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2014. V. 37. P. 975–983.
<https://doi.org/10.1016/J.ETAP.2014.03.011>
110. Gan D., Zhang W., Huang C., Chen J., He W., Wang A., Li B., Zhu X. // J. Cell Physiol. 2018. V. 233. P. 6799–6813.
<https://doi.org/10.1002/JCP.26541>
111. Kunkel S.D., Suneja M., Ebert S.M., Bongers K.S., Fox D.K., Malmberg S.E., Alipour F., Shields R.K., Adams C.M. // Cell Metab. 2011. V. 13. P. 627–638.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2011.03.020>
112. Rathor R., Agrawal A., Kumar R., Suryakumar G., Singh S.N. // IUBMB Life. 2021. V. 73. P. 375–389.
<https://doi.org/10.1002/IUB.2435>
113. Bakhtiari N., Hosseinkhani S., Tashakor A., Hemmati R. // Med. Hypotheses. 2015. V. 85. P. 1–6.
<https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2015.02.014>
114. Jeong J.W., Shim J.J., Choi I.D., Kim S.H., Ra J., Ku H.K., Lee D.E., Kim T.Y., Jeung W., Lee J.H., Lee K.W., Huh C.S., Sim J.H., Ahn Y.T. // J. Med. Food. 2015. V. 18. P. 1380–1386.
<https://doi.org/10.1089/JMF.2014.3401>
115. Do Nascimento P.G.G., Lemos T.L.G., Bizerra A.M.C., Arriaga A.M.C., Ferreira D.A., Santiago G.M.P., Braz-Filho R., Costa J.G.M. // Molecules. 2014. V. 19. P. 1317–1327.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES19011317>
116. Liu G., Qin P., Cheng X., Wu L., Zhao W., Gao W. // Front. Microbiol. 2024. V. 15. P. 1389242.
<https://doi.org/10.3389/FMICB.2024.1389242>
117. Wang C.M., Chen H.T., Wu Z.Y., Jhan Y.L., Shyu C.L., Chou C.H. // Molecules. 2016. V. 21. P. 139.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES21020139>
118. Pereira V.V., Pereira N.R., Pereira R.C.G., Duarte L.P., Takahashi J.A., Silva R.R. // Chem. Biodivers. 2022. V. 19. P. e202100566.
<https://doi.org/10.1002/CBDV.202100566>
119. Wrońska N., Szlaur M., Zawadzka K., Lisowska K. // Molecules. 2022. V. 27. P. 847.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES27030847>
120. Opperman T.J., Nguyen S.T. // Front. Microbiol. 2015. V. 6. P. 421.
<https://doi.org/10.3389/FMICB.2015.00421>
121. Oloyede H.O.B., Ajiboye H.O., Salawu M.O., Ajiboye T.O. // Microb. Pathog. 2017. V. 111. P. 338–344.
<https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2017.08.012>
122. Kurek A., Nadkowska P., Pliszka S., Wolska K.I. // Phytomedicine. 2012. V. 19. P. 515–519.
<https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2011.12.009>
123. Zhao J., Chen J., Liu T., Fang J., Wan J., Zhao J., Li W., Liu J., Zhao X., Chen S. // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. 2012. V. 32. P. 883–887.
<https://doi.org/10.1007/S11596-012-1052-0>
124. Kong L., Li S., Liao Q., Zhang Y., Sun R., Zhu X., Zhang Q., Wang J., Wu X., Fang X., Zhu Y. // Antiviral Res. 2013. V. 98. P. 44–53.
<https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.02.003>
125. Liu Y., Yang L., Wang H., Xiong Y. // Pharmaceuticals. 2022. V. 15. P. 1169.
<https://doi.org/10.3390/PH15101169>
126. Verano J., González-Trujano M.E., Déciga-Campos M., Ventura-Martínez R., Pellicer F. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2013. V. 110. P. 255–264.
<https://doi.org/10.1016/J.PBB.2013.07.020>
127. Colla A.R.S., Oliveira Á., Pazini F.L., Rosa J.M., Manosso L.M., Cunha M.P., Rodrigues A.L.S. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2014. V. 124. P. 108–116.
<https://doi.org/10.1016/J.PBB.2014.05.015>
128. Colla A.R.S., Pazini F.L., Lieberknecht V., Camargo A., Rodrigues A.L.S. // Metab. Brain Dis. 2021. V. 36. P. 437–446.
<https://doi.org/10.1007/S11011-020-00658-4>
129. Ramos-Hryb A.B., Platt N., Freitas A.E., Heinrich I.A., López M.G., Leal R.B., Kaster M.P., Rodrigues A.L.S. // Neurochem. Res. 2019. V. 44. P. 2843–2855.
<https://doi.org/10.1007/S11064-019-02906-1>
130. Nieoczym D., Socała K., Wlaź P. // Neurochem. Res. 2018. V. 43. P. 995–1002.
<https://doi.org/10.1007/S11064-018-2505-Z>
131. Colla A.R.S., Rosa J.M., Cunha M.P., Rodrigues A.L.S. // Eur. J. Pharmacol. 2015. V. 758. P. 171–176.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2015.03.077>
132. Kong C.H., Park K., Kim D.Y., Kim J.Y., Kang W.C., Jeon M., Min J.W., Lee W.H., Jung S.Y., Ryu J.H. // Eur. J. Pharmacol. 2023. V. 956. P. 175954.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2023.175954>
133. Sun X., Chen X., Wang S., Zhang J., Wu B., Qin G. // Curr. Pharm. Biotechnol. 2020. V. 22. P. 1953–1959.
<https://doi.org/10.2174/1389201021666201027155413>

134. Li C., Ren C., Chen Y., Wang M., Tang J., Zhang Y., Wang Q., Zhang Z. // *J. Proteomics*. 2023. V. 273. P. 104791.
<https://doi.org/10.1016/J.JPROT.2022.104791>
135. Slate J.R., Chriswell B.O., Briggs R.E., McGill J.L. // *Front. Vet. Sci.* 2021. V. 8. P. 782872.
<https://doi.org/10.3389/FVETS.2021.782872>
136. Афанасьева А.И., Сарычев В.А., Смеян Д.А., Толстикова Т.Г., Халикова Д.А., Бразжников А.И., Бандеев И.В. // Патент RU2793234C1, 2023.
137. Ding Y.J., Sun C.Y., Wen C.C., Chen Y.H. // *Toxins*. 2015. V. 7. P. 97.
<https://doi.org/10.3390/TOXINS7010097>
138. Salomón R., Reyes-López F.E., Tort L., Firmino J.P., Sarasquete C., Ortiz-Delgado J.B., Quintela J.C., Pinilla-Rosas J.M., Vallejos-Vidal E., Gisbert E. // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 670279.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.670279>
139. Li B.Y., Qin J.C., Shen Y.F., Yang F., Wang T., Ling F., Wang G.X. // *Virus Res.* 2023. V. 323. P. 198965.
<https://doi.org/10.1016/J.VIRUSRES.2022.198965>
140. Tamas V., Manzatu I., Dobos R.E. // Patent RO118629B1, 2003.
141. Colceru-Mihul S.G., Ichim M., Manea T., Armatu A., Ocnaru D., Nite S., Panteli M., Ionescu D., Ichim L.I. // Patent RO122436B1, 2009.
142. Huang, D., Liang, K., Wei, P. // Patent CN102973861A, 2012.
143. Kun H., Ling Z., Yi Z. // Patent CN101732323B, 2010.
144. Zhu L., Wang B., Guo T., Zhou X., Tan J., Liu X. // Patent CN103202897A, 2014.
145. Jia H., Liu J., Hongbin S., Luyong Z., Pu Z. // Patent CN101817862A, 2010.
146. Сорокина И.В., Попов С.А., Толстикова Т.Г., Баев Д.С., Сазонова Л.В., Шпатов А.В., Толстиков Г.А. // Патент RU2436793C1, 2010.
147. Caihu L., Congling Y., Kuan Z., Wanqi S., Ping Z., Ying L.I., Shufan Y. // Patent CN102250188A, 2013.
148. Li X., Liu H. // Patent CN102920786A, 2013.
149. Min Y.K., Ryu S.Y., Kim S.H., Lee S. U. // Worldwide Application KR20090022706A, 2009.
150. Ping Z., Yong L., Chengbiao X. // Patent CN102206243A, 2011.
151. Li X., Li Y., Lu X., Xiao X. // Patent CN103251944A, 2013.
152. Papaccio F., D'arino A., Caputo S., Bellei B. // *Antioxidants*. 2022. V. 11. P. 1121.
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX11061121>
153. Neimkhun W., Anuchapreeda S., Lin W.C., Lue S.C., Lee K.H., Chaaryana W. // *Antioxidants*. 2021. V. 10. P. 1345.
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX10091345>
154. Di Lorenzo R., Maisto M., Ricci L., Piccolo V., Marzocchi A., Greco G., Tenore G.C., Laneri S. // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. P. 1677.
<https://doi.org/10.3390/IJMS25031677/S1>
155. Oikawa T. // Patent JP6086707B2, 2017.
156. Sugiyama H., Imamura H., Tada A. // Worldwide Application JP2006036715A, 2006.
157. Lee G.W., Seo B.G., Lee J.Y., Kim D.K. // Worldwide Application KR20090126048A, 2009.
158. Suenobe N., Hitani S. // Worldwide Application JP2007246459A, 2007.
159. Trivedi H., Xu T., Worrell C., Panaligan K. // Patent MY148458A, 2013.
160. Wang X.H., Zhou S.Y., Qian Z.Z., Zhang H.L., Qiu L.H., Song Z., Zhao J., Wang P., Hao X.S., Wang H.Q. // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013. V. 9. P. 117–125.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2013.738667>
161. Zhu Z., Qian Z., Yan Z., Zhao C., Wang H., Ying G. // *Int. J. Nanomed.* 2013. V. 8. P. 129.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S38271>
162. Qian Z., Wang X., Song Z., Zhang H., Zhou S., Zhao J., Wang H. // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 809714.
<https://doi.org/10.1155/2015/809714>
163. Ramírez-Rodríguez A.M., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Acuña Ortega N. // *J. Med. Food*. 2017. V. 20. P. 882–886.
<https://doi.org/10.1089/JMF.2017.0003>
164. Bang H.S., Seo D.Y., Chung Y.M., Oh K.M., Park J.J., Arturo F., Jeong S.H., Kim N., Han J. // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2014. V. 18. P. 441–446.
<https://doi.org/10.4196/KJPP.2014.18.5.441>
165. Bang H.S., Seo D.Y., Chung Y.M., Kim D.H., Lee S.J., Ryul S., Kwak H.B., Kim T.N., Kim M., Oh K.M., Son Y.J., Kim S., Han J. // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2017. V. 21. P. 651–656.
<https://doi.org/10.4196/KJPP.2017.21.6.651>
166. Liu J., Yin X., Kou C., Thimmappa R., Hua X., Xue Z. // *Plant Commun.* 2024. V. 5. P. 100845.
<https://doi.org/10.1016/J.XPLC.2024.100845>
167. Alam M., Ali S., Ahmed S., Elsbali A.M., Adnan M., Islam A., Hassan M.I., Yadav D.K. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 12162.
<https://doi.org/10.3390/IJMS222212162>

168. Hu X., Liu G., Li Y., Wang X., Liu S. // J. Am. Chem. Soc. 2015. V. 137. P. 362–368.
<https://doi.org/10.1021/ja5105848>
169. Alfei S., Schito A.M., Zuccari G. // Nanomaterials. 2021. V. 11. P. 2196.
<https://doi.org/10.3390/nano11092196>
170. Zhang N., Liu S., Shi S., Chen Y., Xu F., Wei X., Xu Y. // J. Control Release. 2020. V. 320. P. 168–178.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.015>
171. Khwaza V., Oyedeki O.O., Aderibigbe B.A. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 5920.
<https://doi.org/10.3390/IJMS21165920>
172. Dai Y., Sun L., Tan Y., Xu W., Liu S., Zhou J., Hu Y., Lin J., Yao X., Mi P., Zheng X. // Chem. Biol. Drug Des. 2023. V. 102. P. 1643–1657.
<https://doi.org/10.1111/CBDD.14347>
173. Griffiths D.W., Robertson G.W., Shepherd T., Birch A.N.E., Gordon S.C., Woodford J.A.T. // Phytochemistry. 2000. V. 55. P. 111–116.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00250-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00250-8)
174. Klavins L., Klavins M. // Foods. 2020. V. 9. P. 587.
<https://doi.org/10.3390/FOODS9050587>
175. Szakiel A., Nizyński B., Pa czkowski C. // Nat. Prod. Res. 2013. V. 27. P. 1404–1407.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2012.742083>
176. Chu W., Gao H., Cao S., Fang X., Chen H., Xiao S. // Food Chem. 2017. V. 219. P. 436–442.
<https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.09.186>
177. Huang H., Lian Q., Wang L., Shan Y., Li F., Chang S.K., Jiang Y. // Plant Physiol. Biochem. 2020. V. 155. P. 589–595.
<https://doi.org/10.1016/J.PLAPHY.2020.08.023>
178. Simões R., Rodrigues A., Ferreira-Dias S., Miranda I., Pereira H. // Plants. 2020. V. 9. P. 1165.
<https://doi.org/10.3390/PLANTS9091165>
179. Becker R., Pączkowski C., Szakiel A. // Acta Societatis Botanicorum Poloniae. 2017. V. 86. P. 3539.
<https://doi.org/10.5586/asbp.3539>
180. Huang H., Burghardt M., Schuster A.C., Leide J., Lara I., Riederer M. // J. Agric. Food Chem. 2017. V. 65. P. 8790–8797.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03049>
181. Belge B., Llovera M., Comabella E., Graell J., Lara I. // J. Agric. Food Chem. 2014. V. 62. P. 3488–3495.
<https://doi.org/10.1021/jf5003528>
182. Lino L.O., Quilot-Turion B., Dufour C., Corre M.N., Lessire R., Génard M., Poëssel J.L. // J. Exp. Bot. 2020. V. 71. P. 5521.
<https://doi.org/10.1093/jxb/eraa284>
183. Huang H., Jiang Y. // Agriculture. 2019. V. 9. P. 250.
<https://doi.org/10.3390/agriculture9120250>
184. Zhu S., Huang S., Lin X., Wan X., Zhang Q., Peng J., Luo D., Zhang Y., Dong X. // Foods. 2023. V. 12. P. 1717.
<https://doi.org/10.3390/FOODS12081717>
185. Tsubaki S., Sugimura K., Teramoto Y., Yonemori K., Azuma J. // PLoS One. 2013. V. 8. P. e75275.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075275>
186. Peschel S., Franke R., Schreiber L., Knoche M. // Phytochemistry. 2007. V. 68. P. 1017–1025.
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.01.008>
187. Belge B., Llovera M., Comabella E., Gatiús F., Guillén P., Graell J., Lara I. // J. Agric. Food Chem. 2014. V. 62. P. 8722–8729.
<https://doi.org/10.1021/JF502650T>
188. Trivedi P., Nguyen N., Klavins L., Kviesis J., Heinonen E., Remes J., Jokipii-Lukkari S., Klavins M., Karppinen K., Jaakola L., Häggman H. // Food Chem. 2021. V. 354. P. 129517.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129517>
189. Szakiel A., Pa czkowski C., Huttunen S. // J. Agric. Food Chem. 2012. V. 60. P. 11839–11849.
<https://doi.org/10.1021/JF3046895>
190. Buschhaus C., Herz H., Jetter R. // Ann. Bot. 2007. V. 100. P. 1557–1564.
<https://doi.org/10.1093/aob/mcm255>
191. Pereira S.I., Freire C.S.R., Neto C.P., Silvestre A.J.D., Silva A.M.S. // Phytochem. Anal. 2005. V. 16. P. 364–369.
<https://doi.org/10.1002/pca.859>
192. Wojdyło A., Nowicka P., Turkiewicz I.P., Tkacz K., Hernandez F. // Sci. Rep. 2021. V. 11. P. 20253.
<https://doi.org/10.1038/S41598-021-99293-X>
193. Silva M.G., Vieira Í.G., Mendes F.N., Albuquerque I.L., Dos Santos R.N., Silva F.O., Morais S.M. // Molecules. 2008. V. 13. P. 2482–2487.
<https://doi.org/10.3390/molecules13102482>
194. Caligiani A., Malavasi G., Palla G., Marseglia A., Tognolini M., Bruni R. // Food Chem. 2013. V. 136. P. 735–741.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.011>
195. Sharifiyan F., Mirjalili S.A., Fazilati M., Poorazizi E., Habibollahi S. // BMC Chem. 2019. V. 13. P. 80.
<https://doi.org/10.1186/S13065-019-0598-3>
196. Sun L., Tao S., Zhang S. // Molecules. 2019. V. 24. P. 159.
<https://doi.org/10.3390/molecules24010159>

197. Li X., Wang T., Zhou B., Gao W., Cao J., Huang L. // Food Chem. 2014. V. 152. P. 531–538.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.010>
198. Rao G.V., Mukhopadhyay T., Annamalai T., Radhakrishnan N., Sahoo M.R. // Pharmacogn. Res. 2011. V. 3. P. 143–145.
<https://doi.org/10.4103/0974-8490.81964>
199. Šedbarè R., Pašakinskienė I., Janulis V. // Plants. 2023. V. 12. P. 202.
<https://doi.org/10.3390/PLANTS12010202>
200. Oszmianański J., Lachowicz S., Gorzelany J., Matlok N. // Eur. Food Res. Technol. 2018. V. 244. P. 705–719.
<https://doi.org/10.1007/S00217-017-2994-Z>
201. Sedbare R., Raudone L., Zvikas V., Viskelis J., Liaudanskas M., Janulis V. // Molecules. 2022. V. 27. P. 4403.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES27144403>
202. Amico V., Barresi V., Condorelli D., Spatafora C., Tringali C. // J. Agric. Food Chem. 2006. V. 54. P. 810–814.
<https://doi.org/10.1021/JF052812Q>
203. Jäger S., Trojan H., Kopp T., Laszczyk M.N., Schef-fler A. // Molecules. 2009. V. 14. P. 2016–2031.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES14062016>
204. Borrás-Linares I., Pérez-Sánchez A., Lozano-Sánchez J., Barra-jón-Catalán E., Arráez-Román D., Cifuentes A., Micol V., Carretero A.S. // Food Chem. Toxicol. 2015. V. 80. P. 215–222.
<https://doi.org/10.1016/J.FCT.2015.03.013>
205. Li P., Liu A., Li Y., Yuan B., Xiao W., Liu Z., Zhang S., Lin H. // Molecules. 2019. V. 24. P. 323.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES24020323>
206. Kontogianni V.G., Tomic G., Nikolic I., Nerantzaki A.A., Sayyad N., Stosic-Grujicic S., Stojanovic I., Gerot-hanassis I.P., Tzakos A.G. // Food Chem. 2013. V. 136. P. 120–129.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.091>
207. Wolbiś M., Olszewska M., Wesolowski W.J. // Acta Pol. Pharm. 2001. V. 58. P. 459–462.
208. Ibarra-Alvarado C., Rojas A., Luna F., Rojas J.I., Rivero-Cruz B., Rivero-Cruz J.F. // Rev. Latinoam. Quím. 2009. V. 37. P. 164–173.
209. Razboršek M.I., Vončina D.B., Doleček V., Vončina E. // Chromatographia. 2008. V. 67. P. 433–440.
<https://doi.org/10.1365/S10337-008-0533-6>
210. Verma S.C., Jain C.L., Kumari A., Padhi M.M., De-valla R.B. // J. Sep. Sci. 2013. V. 36. P. 1255–1262.
<https://doi.org/10.1002/JSSC.201200950>
211. da Silva E.F., de Vargas A.S., Willig J.B., de Oli-veira C.B., Zimmer A.R., Pilger D.A., Buffon A., Gnoatto S.C.B. // Chem. Biol. Interact. 2021. V. 344. P. 109535.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109535>
212. Spivak A.Y., Khalitova R.R., Nedopekina D.A., Gubaidullin R.R. // Steroids. 2020. V. 154. P. 108530.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108530>
213. Wu P.P., Zhang B.J., Cui X.P., Yang Y., Jiang Z.Y., Zhou Z.H., Zhong Y.Y., Mai Y.Y., Ouyang Z., Chen H.S., Zheng J., Zhao S.Q., Zhang K. // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 45578.
<https://doi.org/10.1038/srep45578>
214. Wu P., He P., Zhao S., Huang T., Lu Y., Zhang K. // Molecules. 2014. V. 19. P. 12559.
<https://doi.org/10.3390/molecules190812559>
215. Chen C., Sun R., Sun Y., Chen X., Li F., Wen X., Yuan H., Chen D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2020. V. 30. P. 126824.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126824>
216. Попов С.А., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Баев Д.С., Созонова Л.В., Шеремет О.П., Толстиков Г.А. // Патент RU2430105C1, 2010.
217. Zhang T.Y., Li C.S., Cao L.T., Bai X.Q., Zhao D.H., Sun S.M. // Mol. Divers. 2022. V. 26. P. 1129–1139.
<https://doi.org/10.1007/S11030-021-10236-0>
218. Gou W., Luo N., Wei H., Wu H., Yu X., Duan Y., Bi C., Ning H., Hou W., Li Y. // Pharm. Biol. 2020. V. 58. P. 707–715.
<https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1794013>
219. Wu P., Zheng J., Huang T., Li D., Hu Q., Cheng A., Jiang Z., Jiao L., Zhao S., Zhang K. // PLoS One. 2015. V. 10. P. e0138767.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138767>
220. Huang T., Wu P., Cheng A., Qin J., Zhang K., Zhao S. // RSC Adv. 2015. V. 5. P. 44234–44246.
<https://doi.org/10.1039/c5ra05450h>
221. Сорокина И.В., Попов С.А., Толстикова Т.Г., Баев Д.С., Созонова Л.В., Козлова Л.П., Толстиков Г.А. // Патент RU2430106C1, 2010.
222. Li J. // Patent CN103936814A, 2014.
223. Jin X.Y., Chen H., Li D.D., Li A.L., Wang W.Y., Gu W. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2019. V. 34. P. 955–972.
<https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1605364>

Ursolic Acid: Sources, Synthesis, Properties, Modifications, Application

D. A. Kiseleva^{*,#}, S. V. An'kov^{*}, and T. G. Tolstikova^{*}

[#] Phone: +7 (383) 330-36-63; e-mail: dasha.halikova@mail.ru

^{*} Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS,
prosp. Lavrentieva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

Ursolic acid (UA) is a common natural compound of the pentacyclic triterpenoid class with multifaceted pharmacological activity. The diversity of sources emphasizes the potential application of UA from natural plant components for various therapeutic and preventive purposes. This review presents the current state of knowledge on the properties of this widespread bioactive compound, as well as information on its sources, biosynthesis and applications in pharmaceutical, cosmetic and agricultural fields. Despite promising pharmacological effects, this review recognizes the existing obstacles in the clinical application of UA due to the low bioavailability of the triterpenoid, highlighting the need to modify delivery forms and/or improve the original UA framework through chemical modifications.

Keywords: *ursolic acid, triterpenoids, sources, biological activity, biosynthesis, modification, pharmacokinetics*