

БЕТУЛИНЫ БИОЛОГИЙН ИДЭВХ БА ЭМ ЗҮЙН ХЭРЭГЛЭЭНИЙ ОРЧИН ҮЕИЙН ЧИГ ХАНДЛАГА: НАНОТЕХНОЛОГИД СУУРИЛСАН ТОСОН ТҮРХЭЦИЙН СУДАЛГААНЫ ТОЙМ

Пунцагноров Буянхишиг^{1*}, Наранхүү Мөнхбаяр¹, Зундуй Ариунаа²

¹Эмийн Хими, Эмийн Ургамал Судлалын Тэнхим, Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль, Улаанбаатар хот, Монгол Улс

²Эрдэм Шинжилгээ, Гадаад Харилцааны Алба, Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль, Улаанбаатар хот, Монгол улс

*цахим хаяг: bunaa1101@gmail.com

BIOLOGICAL ACTIVITY AND MODERN TRENDS IN PHARMACEUTICAL APPLICATION OF BETULIN: A REVIEW OF NANOTECHNOLOGY-BASED TOPICAL FORMULATIONS

Buyankhishig Puntsagnorov^{1*}, Munkhbayer Narankhuu¹, Ariunaa Zundui²

¹Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, University of Pharmaceutical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

²Department of Research and International Relations Mongolian University of Pharmaceutical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

*e-mail: bunaa1101@gmail.com

Abstract:

Introduction: Betulin, a pentacyclic triterpenoid abundant in the outer bark of birch trees (*Betula pendula* Roth.), has gained significant attention in pharmaceutical research due to its potent anti-inflammatory, antioxidant, and skin-regenerative properties. However, its therapeutic application is severely hindered by its extreme lipophilicity and poor aqueous solubility, leading to low bioavailability. Conventional topical formulations often fail to deliver betulin across the skin's lipid barrier, retaining it primarily in the stratum corneum. Furthermore, while betulin exhibits efficacy against Gram-positive bacteria (*S. aureus*, *B. subtilis*), recent studies indicate a lack of inhibitory effect on Gram-negative strains (*E. coli*), presenting a challenge in the comprehensive management of infected burn wounds.

To address these limitations, this study proposes a "dual-action" hybrid delivery system by integrating betulin with metallic nanoparticles (AgNPs and ZnO NPs) using nanotechnology-based platforms. These nano-structured systems—such as liposomes and nano-emulsions—are designed to enhance the solubility of betulin, facilitate deep dermal penetration, and reduce systemic side effects. Simultaneously, the inclusion of silver and zinc oxide nanoparticles expands the antimicrobial spectrum to include Gram-negative pathogens and provides antiseptic synergy. This innovative approach provides a robust scientific and technological framework for developing next-generation dermatological products. By utilizing Mongolia's extensive birch forest resources, this research contributes to the production of high-value, export-oriented pharmaceutical innovations that serve as advanced alternatives to imported wound-care treatments.

Үндэслэл:

Хус (ялангуяа *Betula pendula* Roth.) модны холтос, навч, цэцэг, нахиа нь бактери, үрэвсэл, хавдар болон HIV-ийн эсрэг, антиоксидант үйлчилгээтэй тритерпенойд нэгдлүүдээр баялаг бөгөөд ялангуяа түүнээс гарган авдаг бетулин нь арьс нөхөн төлжүүлэх фармакологийн өндөр идэвхээрээ эмийн

судалгааны салбарт ихээхэн анхаарал татаж байна.¹⁻⁵ Сүүлийн үеийн судалгаагаар *Betula pendula* ийн метанолын ханд, декокц болон ялган авсан тритерпенойд нэгдлүүд нь грам-ээрэг бактериуд (*S. aureus*, *B. subtilis*)-ын эсрэг өндөр идэвхтэй болох нь тогтоогдсон боловч грам-сөрөг бактери (*E. coli*)-д тэсвэртэй

байгаа нь ажиглагджээ.²⁻⁶ Хэдийгээр эдгээр бодисууд эмчилгээний өндөр ач холбогдолтой боловч липофиль шинж чанартай, усанд муу уусдаг тул биохүртээмж багатай байдаг нь эм зүйн практикт тулгарч буй гол бэрхшээл юм.^{3,4} Иймээс орчин үеийн эм зүйн судалгаанууд нанотехнологид суурилсан хүргэлтийн системээр дамжуулан идэвхт бодисыг хамгаалах, арьсны эсэд гүн нэвтрүүлэх, гаж нөлөөг бууруулах замаар энэхүү асуудлыг шийдвэрлэхэд чиглэгдэж байна.^{5,6} Монгол орны ойн нөөцийн 20 орчим хувийг эзэлдэг хус модны үйсийг эдийн засгийн эргэлтэд оруулах, түүнд агуулагдах бетулиныг ялган авах нь импортыг орлох дэвшилтэт бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх суурь болно. Бетулин нь үрэвслийн эсрэг, нян эсэргүүцэх, антиоксидант, хавдрын эсрэг, арьс нөхөн төлжүүлэх гайхалтай шинж чанартай боловч түүний молекулын бүтэц нь усанд бараг уусдаггүй, хэт липофиль (тосонд уусдаг) шинжтэй байдаг. Уламжалт тосон түрхэц нь бетулиныг арьсны зөвхөн өнгөн хэсэгт (stratum corneum) барьж, жинхэнэ арьсны гүн рүү нэвчүүлж чаддаггүй. Түлэгдэлтийн үед үүсдэг шарх нь үрэвсэл, халдвар, эдийн үхжил гэсэн гурван үндсэн хүндрэлийг дагуулдаг.

Эм зүйн эдгээр асуудлыг цогцоор нь шийдэх чадвартай орчин үед хусны холтосноос “цайрын исэл тритерпеноидын нано бөөмт нано нунтагийн шинэ найрлага»-тай цайрын ислийн нано бөөм (ZnO NPs) нь шархны шүүсийг багасгаж, аргаах болон нянгийн эсрэг үйлчилгээ үзүүлнэ. Хусны холтосны бетулин, лупеол нь эсийн хуваагдлыг эрчимжүүлж, үрэвслийн цитокинуудыг дарангуйлан шарх аниулах процессыг молекулын түвшинд хурдасгана. Иймд бетулины нөхөн төлжүүлэх шинж чанарыг металл нано бөөмсийн антисептик идэвхтэй хослуулан «давхар үйлчлэлт» нано-тосон түрхэц гарган авах нь

түлэгдэлт, хүнд хэлбэрийн шархны эмчилгээнд шинжлэх ухааны цоо шинэ шийдэл болох юм. Хусны холтосны бетулины биологийн өндөр идэвхийг цайрын исэл (ZnO) болон мөнгөний (Ag) нано технологитой хослуулах нь орчин үеийн эм зүйн салбарын инновацилаг чиг хандлага юм. Энэхүү тойм судалгаа нь бетулин-нанопартикл бүхий нийлмэл найрлагат шинэ төрлийн тосон түрхэц гарган авах диссертацийн ажлын онол, практик болон технологийн үндэслэл болж байна.

Судлагдсан байдал:

Бетулины химийн бүтэц, биологийн идэвх:

Betula төрлийн ургамлын гол биологийн идэвхт нэгдлүүд нь тритерпеноид, тэр дундаа бетулин (betulin), бетулины хүчил (betulinic acid), олеаны хүчил (oleanolic acid), лупеол (lupeol) зэрэг байгалийн тритерпеноидууд юм.^{1,2} Эдгээр нэгдлүүд нь липофиль шинж чанартай бөгөөд урьдчилан боловсруулсан холтос, навч, цэцэг, нахиа зэрэг ургамлын хэсгүүдээс гаргаж авдаг.^{3,4} Хусны судалгааг Монгол улсад анх Ч. Отгонбаяр (2017) нарын судлаачид хавтаг навчит хус (*Betula platyphylla*)-ны үйсийг шүлтлэгжүүлсэн этаноолоор хандлан, бетулин 25%, лупеол 5% агуулагдаж байгааг тодорхойлсон байдаг. Энэхүү аргыг ашиглан Л. Энх-Амгалан (2020) нарын судлаачид хусны үйснээс бетулиныг цэврээр гурван хувилбараар ялган тодорхойлсноор түүхий эдийг шүлтийн гидролизэд оруулан 96%-ийн этаноолоор хандлах хувилбар хамгийн тохиромжтой, цаг хугацаа хэмнэсэн, өртөг багатай, 27% хүртэл гарцтай, цэвэршил сайтай бетулиныг ялган авах боломжтойг тогтоожээ.^{7,8} Хусны үйсийг хлороформ (CHCl_3) болон этанолын ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) тусламжтайгаар хандлах явцад хуурай жингийн 25–35% хүртэлх өндөр гарцтай бетулиныг ялган авсан нэгдэл нь 98%-иас дээш цэвэршилттэй бөгөөд FT-IR, $^1\text{H-NMR}$

болон C-NMR спектроскопийн шинжилгээгээр бетулины молекул бүтэц ($C_{30}H_{50}O_2$) мөн болох нь нотлогдсон. Түүнчлэн, бетулины хайлах температур (256-258) болон уусах чанар зэрэг физик-химийн үзүүлэлтүүдийг тодорхойлсон нь түүнийг дараагийн шатны нано-найрлагад ашиглах технологийн суурь нөхцөлийг бүрдүүлж байна.⁹ Хусны холтос (*Betulae cortex*), ялангуяа (*Betula pendula* Roth.) нь тритерпений төрлийн нэгдлээр нэн баялагт тооцогддог. Бетулин болон түүний цэвэршүүлсэн хэлбэр бетулины хүчил нь эсийн апоптозыг идэвхжүүлж, хавдрын эсүүдийг устгах, арьсны нөхөн төлжилтийг дэмжих зэрэг олон төрлийн биологийн идэвхтэй. Үүнд:

Бактерийн эсрэг идэвх: Бетулин, бетулины хүчил, лулеол, олеаны хүчил зэрэг

тритерпенойд нэгдлүүд нь бактерийн эсрэг идэвхтэй бөгөөд ялангуяа *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* зэрэг грам эерэг бактерт 0.625–250 $\mu\text{g/mL}$ хүрээний MIC утгаар үйлчилдэг. Эдгээрээс бетулин болон түүний уламжлалуудын бактерийн эсрэг нөлөөг олон судалгаагаар нотолсон байдаг. Мөн хусны зүйлийн ургамлын метанолын ханд, буцалгаж бэлтгэсэн ханд болон ялгаж авсан тритерпенойд нэгдлүүд нь грам эерэг бактерийн өсөлтийг саармагжуулах чадвартай боловч *Escherichia coli* зэрэг грам сөрөг бактерт харьцангуй сул нөлөө үзүүлдэг.^{2,4,6} Сүүлийн үеийн судалгаагаар MRSA-д чиглэсэн деривативуудын бактерийн эсрэг үйлдэл улам сайжирсан нь батлагдсан.⁵

Table 1. Examples of MIC ($\mu\text{g/mL}$) of *Betula* species fractions

Parts of a Plant	Separation	S. aureus	B. subtilis	E. coli	P. aeruginosa
Bark	Betulin	125	250	>500	250
Leaf	Decoction	250	500	>500	–
Flower	Methanolic extract	125	250	>500	250
Bud	Decoction	250	500	>500	–

Антиоксидант үйлдэл: Бетулины уламжлалууд нь чөлөөт радикалуудыг саармагжуулж, арьсны эсийн гэмтэл болон эсийн биохимийн тэнцвэрт байдал алдагдахаас үүдэлтэй үрэвслийг бууруулахад нөлөө үзүүлдэг.^{10,11}

Үрэвслийн эсрэг үйлдэл: Бетулины уламжлалууд нь үрэвслийн гол медиаторууд болох COX-2 болон NF- κ B-ы замыг дарангуйлснаар үрэвслийн процессыг идэвхтэй саармагжуулдаг.¹²

Вирус, хавдрын эсрэг болон шээс хөөх үйлдэл: Бетулины молекулууд нь хавдрын эсийн өсөлт болон вирусийн үржлийг саатуулахаас гадна бөөрний үйл ажиллагааг дэмжих эерэг нөлөөтэй болох нь судалгаагаар тогтоогдсон.^{13,14} Бетулинаар баяжуулсан

хусны ханд нь хүний арьсны хавдрын эсүүдэд хордуулах нөлөө үзүүлэхийн зэрэгцээ чихний үрэвслийг намдаах өндөр идэвхтэй байгааг туршилтаар баталсан.¹⁵

Эдгээр үр дүнгээс харахад бетулин нь биологийн олон талт идэвхтэй нэгдэл бөгөөд нанотехнологид суурилсан эмийн хэлбэрүүд, ялангуяа липосомын систем болон тосон түрхэц бэлдмэлүүдийг хөгжүүлэхэд ирээдүйтэй түүхий эд болох нь нотлогдож байна.¹⁻¹⁵

Цайрын исэл ба Мөнгөний нано бөөм нанотехнологийн шинэ хандлага:

Бетулиныг цайрын ислийн нано бөөмстэй (ZnO NPs) хослуулан олеогель болон эмульсийн хэлбэрт оруулснаар идэвхт бодисын тунадасжилтыг саатуулж, бэлдмэлийн

тогтвортой байдлыг мэдэгдэхүйц нэмэгдүүлэв. Нано технологид суурилсан энэхүү хүргэлтийн систем нь бетулиныг арьсны эпидермисийн хоригийг нэвтрүүлж, дерма буюу жинхэнэ арьсны гүнд хүргэж байгаа нь гистологийн шинжилгээгээр батлагдсан юм. Биологийн идэвхийн хувьд, бетулин дангаараа Грам (-) бактерийн эсрэг сул идэвх үзүүлж байсан бол ZnO NPs-ийг нэмснээр *E. coli* болон *P.*

aeruginosa нянгуудыг 99.9% устгах нянгийн эсрэг өргөн хүрээний синергетик үйлчлэлтэй болсон байна. *In vivo* туршилтын үр дүнгээс үзэхэд, уг нано-найрлага нь молекул түвшинд үрэвслийн цитокинуудыг (TNF- IL-6) дарангуйлж, коллагены нийлэгжилтийг идэвхжүүлснээр түлэгдэлтийн шархны аниулах хугацааг уламжлалт тосон түрхэцтэй харьцуулахад 20–30%-иар түргэсгэж байна.¹⁶

Table 2. Results of the comparative study of pharmaceutical formulations

Indicators	Traditional Betulin Oil	Betulin + Zinc Oxide/Silver Nanocomposite	Scientific significance
Bioavailability	Loose (insoluble in water)	Very high (nano form)	Increases absorption 3.5-fold
Penetration depth	Surface layer	Real skin (dermis)	Acts as a nano-carrier
Antibacterial activity	low	Very strong	Synergistic effect (Dual mechanism)
Burn healing	long	Fast (7-10 days)	Accelerates cell migration by 40%

Бетулинд суурилсан олеогелийг хэрэглэхэд стандарт эмчилгээтэй харьцуулахад шархны хучуур эд нөхөн төлжих үйл явц мэдэгдэхүйц хурдасч, эдгэрэлтийн үзүүлэлт дунджаар өндөр гарсан нь бетулин нь кератиноцит эсийн шилжилт болон ялгаран хөгжлийг дэмждэгтэй холбоотой юм. Энэхүү бэлдмэл нь хэрэглэхэд хялбар, боолт солих үеийн өвдөлтийг намдааж, өвчтөнүүдийн амьдралын чанарт эерэгээр нөлөөлсөн бөгөөд туршилтын явцад ямар нэгэн гаж нөлөө, харшлын урвал илрээгүй нь арьсанд зохицох аюулгүй байдлыг баталж байна.¹⁷

Сүүлийн үеийн эм зүйн шинжлэх ухаанд хусны ханднаас гарган авсан бетулиныг цайрын исэл (ZnO NPs) болон мөнгөний нано бөөмтэй (AgNPs) нэгтгэсэн шинэлэг найрлагыг түлэгдэлтийн эмчилгээнд ашиглах асуудал эрчимтэй судлагдаж байна. Энэхүү цогц хослолд цайрын исэл эдийн нөхөн төлжилтийг дэмжиж, бетулин үрэвслийн цитокиныг дарангуйлдаг бол «ногоон синтез»-ээр гаргаж

авсан мөнгөний нано бөөм нь бактерийн эсийн бүрхэвчийг задалж, идэвхт бодисыг эсийн гүнд нэвтрүүлэх нөхцөлийг бүрдүүлдэг. Нано хэмжээний (25–400 нм) бөөмс агуулсан липосом, нано-эмульс, олеогель зэрэг системүүд нь бетулины биохүрэхүй болон тогтвортой байдлыг сайжруулаад зогсохгүй, бэлдмэлийн хорт чанарыг бууруулж, эдийн үхжилтийг багасган, сорвижилтыг хамгийн бага түвшинд барих өндөр биологийн идэвхт эмчилгээний шийдэл болж байна.^{3,4}

Дүн шинжилгээ: Судалгааны дүнгээс үзэхэд бетулин болон түүний уламжлалууд нь биологийн олон талт идэвхтэй, тэр дундаа Грам эерэг бактерийн эсрэг мэдэгдэхүйц нөлөө үзүүлдэг. Гэвч Грам сөрөг бактерийн эсрэг идэвх харьцангуй сул байгаа нь тухайн бактерийн эсийн ханын өвөрмөц бүтэц, гаднах мембраны липополисахаридын давхаргаар тайлбарлагдаж байна. Иймээс бетулиныг хүчтэй антисептик шинж чанартай мөнгөний

нано бөөмстэй хослуулах нь бактерийн эсрэг спектрийг өргөжүүлэх стратегийн ач холбогдолтой юм.

Уламжлалт тосон түрхэц нь бетулиныг арьсны эпидермисийн гадна давхаргад барих хандлагатай байдаг нь түүний биохүртэмжийг хязгаарлах гол хүчин зүйл болдог. Харин нанотехнологид суурилсан системүүд (липосом, нано-эмульс, олеогель) идэвхт бодисын уусалтыг сайжруулж, тогтвортой байдлыг нэмэгдүүлэн арьсны липидийн хоригийг нэвтрэх чадварыг мэдэгдэхүйц дээшлүүлж байгааг *in vivo* болон туршилтын судалгаанууд баталж байна.

Сүүлийн үеийн судалгаанд бетулиныг химийн аргаар өөрчилсөн нэгдлүүд болон металл нано бөөмстэй хослуулсан найрлагууд нь бактерийн эсрэг болон шархны эдгэрэлтийг түргэсгэж буйг харуулж байна. Энэ нь синергетик үйлдэлтэй холбоотой бөгөөд эмийн шинэ бүтээгдэхүүн хөгжүүлэхэд чухал ач холбогдолтой гэж үзэж байна. Иймээс бетулины биологийн идэвхийг бүрэн ашиглахын тулд нанозөөвөрлөгч системд суурилсан нийлмэл найрлагыг хөгжүүлэх нь илүү үр дүнтэй стратеги болох нь харагдаж байна.

Таамаглал: Бетулин болон мөнгөний нано бөөмсийг (AgNPs) нэгтгэсэн нийлмэл нанотосон түрхэц нь түлэгдэлтийн шархны халдваргүйжүүлэлт болон эдийн нөхөн төлжилтийг молекул түвшинд идэвхжүүлэх боломжтой юм. Бетулиныг нанотехнологийн аргаар липосомын болон нано-эмүүльсийн хэлбэрт оруулснаар түүний биохүртэмж сайжирч, арьсны липидийн хоригийг нэвтрэх чадвар нэмэгдэн, үрэвслийн эсрэг болон нөхөн төлжүүлэх үйлдлийг эрчимжүүлнэ.

Ном зүй:

1. Adepoju FO, Duru KC, Li E, Kovaleva EG, Tsurkan MV. Pharmacological potential of betulin as a multitarget compound.

Biomolecules. 2023;13(7):1105. doi:10.3390/biom13071105.

2. Serrafi A, Wasilewski A. Synthesis and antimicrobial activity of new betulin derivatives. *Sci Rep*. 2025;15(1):17719. doi:10.1038/s41598-025-02769-3.
3. Jaroszewski B. Drug delivery systems of betulin and its derivatives: overcoming biological barriers. *Biomedicines*. 2024;12(6):1168. doi:10.3390/biomedicines12061168.
4. Parvânescu RD, Watz CG, Moacă EA, Vlaia L, Marcovici I, Macaşoi IG, et al. Oleogel formulations for the topical delivery of betulin and lupeol in skin injuries—preparation, physicochemical characterization, and pharmacotoxicological evaluation. *Molecules*. 2021;26(4174):4174. doi:10.3390/molecules26144174.
5. Deng Y, Wang R, Ma Z, Zuo W, Zhu M. SAlkylated sulfonium betulin derivatives: synthesis, antibacterial activities, and wound healing applications. *Bioorg Chem*. 2025;154:108056. doi:10.1016/j.bioorg.2024.108056.
6. Ishfaq B, Khan IU, Khalid SH, Asghar S. Design and evaluation of sodium alginatebased hydrogel dressings containing *Betula utilis* extract for cutaneous wound healing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1042077. doi:10.3389/fbioe.2023.1042077.
7. Отгонбаяр Ч, Чимэдцогзол А, Чук Р. Монгол орны хусны үйснээс бетулин, лупеол, ялгасан судалгааны дүн *Proc Mong Acad Sci*. 2017; 57(03):67-74.
8. Энх-Амгалан Л, Мөнхгэрэл Л, Баярмаа Б. Хусны үйснээс бетулин гарган авах технологийн судалгаа. *Эрдэм шинжилгээний бүтээл*. 2020;(8):38-41.
9. Krasutsky PA. Triterpenoids from the

- bark of Betula. Natural Product Reports. 2006;23(6):919-942.
10. Demets OV, Takibayeva AT, Kassenov RZ, Aliyeva MR. Methods of analysis and identification of betulin and its derivatives. *Molecules*. 2023;28(16):5946. doi:10.3390/molecules28165946.
 11. Silva H, Soares B, Oliveira D. Antimicrobial activity of betulinic acid and derivatives: a review (2022–2024). *Phytochem Rev*. 2024;23:11031121. doi:10.1007/s11101-024-09856-3.
 12. Gholami M, Shariati M, Tavakoli Z, et al. Antioxidant activity of betulin and its derivatives: a systematic review (2022–2024). *Antioxidants*. 2024;13(5):955. doi:10.3390/antiox13050955.
 13. Singh P, Kumar D, Rana S. Betulinic acid and derivatives as natural antioxidants: mechanisms and applications. *Free Radic Biol Med*. 2023;190:91105. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.012.
 14. Wang Y, Li Y, Zhao Y, et al. Diuretic and renal protective effects of betulinic acid: mechanistic insights. *J Ethnopharmacol*. 2022;283:114726. doi:10.1016/j.jep.2021.114726.
 15. Dehelean CA, Soica C, Ledeti I, et al. Study of the betulin enriched birch bark extracts effects on human carcinoma cells and ear inflammation. *Chem Cent J*. 2012;6:137.
 16. Melnikova N, Vorobyova O, Balakireva A, Malygina D, Solovyeva A, Belyaeva K, et al. The new pharmaceutical compositions of zinc oxide nanoparticles and triterpenoids for the burn treatment. *Pharmaceuticals*. 2020;13(9):225. doi:10.3390/ph13090225.
 17. Schwieger-Briel A, Kiritsi D, et al. Betulin-Based Oleogel to Improve Wound Healing in Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Prospective Controlled Proof-of-Concept Study. *Dermatol Res Pract*. 2017:5068969.