

МРТ-исследование миелинпротекторного эффекта амида бетулоновой кислоты у мышей в модели рассеянного склероза

А.А. Ходаков¹, К.Н. Сорокина², С.В. Айдагулова^{1,3}, И.В. Сорокина¹, Т.Г. Толстикова^{1,2}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

С появлением неинвазивных визуализационных методов (МРТ и оптической когерентной томографии) появилась возможность выявлять у больных рассеянным склерозом (РС) ранние дегенеративные изменения в ЦНС, вызванные демиелинизацией, воспалением, аксональными потерями, которые обычно скрыты симптомами острого воспаления. Возможность ранней диагностики смещает фокус в поиске эффективных средств лечения РС к агентам, повышающим ремиелинизацию. Большой интерес в связи с этим вызывают индукторы сигнального пути транскрипционного фактора Nrf2, к которым относятся пентациклические тритерпеноиды, проявляющие нейропротекторные свойства в моделях РС. В Новосибирском институте органической химии СО РАН синтезирован амид бетулоновой кислоты (АБК) – лупановый тритерпеноид с выраженной цитопротекторной активностью, выявленной *in vivo* в моделях токсического и воспалительного генеза. Целью работы являлась оценка миелинпротекторных свойств АБК в модели токсической демиелинизации, вызванной купризоном. **Материал и методы.** Эксперимент проводили на 50 самцах мышей линии C57Bl/6 возрастом 8 недель. Всем животным, кроме интактных, вместо воды для питья давали 0,3%-й водный раствор купризона. АБК вводили опытным группам внутривенно в дозах 50 и 100 мг/кг пять раз в неделю в течение 8 недель на фоне купризоновой интоксикации. Контрольные животные получали водно-твиновую смесь. Референтной группе вводили подкожно дважды в неделю 17 β -эстрадиол (Sigma-Aldrich, США) в дозе 0,2 мкг на мышь в вазелиновом масле (0,1 мл). Интактная группа манипуляциям не подвергалась. Миелинпротекторный эффект оценивали относительно контроля по изменению площади мозолистого тела головного мозга, которую определяли на T2-взвешенных изображениях методом МРТ на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (11,7 Тл, Bruker BioSpin, ФРГ). Перед МРТ животных наркотизировали смесью кислорода и изофлурана (200 мл мин, 1,5 % изофлурана). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что 8-недельное воздействие купризона вызывает снижение площади мозолистого тела в контрольной группе на 60 % относительно интактных мышей. Введение АБК в дозе 50 мг/кг уменьшает потери миелина на 33 % ($p < 0,001$), а в дозе 100 мг/кг – на 20 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. 17 β -эстрадиол уменьшает демиелинизирующее действие купризона на 17 % ($p < 0,05$). При этом достоверные различия с интактными животными в показателях площади мозолистого тела сохраняются во всех экспериментальных группах. Таким образом, АБК и 17 β -эстрадиол оказывают схожие по характеру миелинпротекторные эффекты, хотя механизмы ремиелинизации у этих агентов, очевидно, разные. Потенциальная значимость АБК как миелинпротекторного агента обусловлена его способностью активировать внутриклеточные сигнальные каскады, связанные с антиоксидантным и противовоспалительным действием. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о способности АБК стимулировать процессы ремиелинизации, пролонгируя ее в условиях хронической демиелинизации, вызванной длительным воздействием купризона. Миелинпротекторный эффект АБК носит дозозависимый характер, что подтверждается литературными данными о концентрационной зависимости свойств лупановых тритерпеноидов как регуляторов различных внутриклеточных сигнальных сетей.

Ключевые слова: рассеянный склероз, купризоновая демиелинизация, амид бетулоновой кислоты, МРТ, ремиелинизация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ № 075-00365-25-00. МРТ выполнена в Центре коллективного пользования «SPF-виварий» ФИЦ ИЦиГ СО РАН.

Автор для переписки. Сорокина И.В., e-mail: sorokina.irina55@gmail.com

Для цитирования. Ходаков А.А., Сорокина К.Н., Айдагулова С.В., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г. МРТ-исследование миелинпротекторного эффекта амида бетулоновой кислоты у мышей в модели рассеянного склероза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):176–182. doi: 10.18699/SSMJ20260116

MRI study of myelin-protective effect of betulonic acid amide in a mouse model of multiple sclerosis

A.A. Khodakov¹, K.N. Sorokina², S.V. Aydagulova^{1,3}, I.V. Sorokina¹, T.G. Tolstikova^{1,2}

¹N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 9

²Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

³Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

With appearance of non-invasive imaging techniques (MRI and optical coherence tomography), it has become possible to detect early degenerative changes in the central nervous system in patients with multiple sclerosis (MS) caused by demyelination, inflammation, axonal loss, usually hidden by symptoms of acute inflammation. The possibility of early diagnosis shifts the focus in the search for effective MS treatments to the agents that enhance remyelination. The inducers of the Nrf2 transcription factor signaling pathway, such as pentacyclic triterpenoids which exhibit neuroprotective properties in MS models, are of great interest in this regard. Amide of betulonic acid (ABA), a lupane triterpenoid with pronounced cytoprotective activity, was synthesized in Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the SB RAS, and was studied in vivo models of toxic and inflammatory genesis. The aim of the work was to evaluate the myelin-protective properties of ABA in a model of toxic demyelination caused by cuprizone. **Material and methods.** The experiment was carried out on fifty C57Bl/6 male mice 8 weeks aged. All animals, except intact group, received 0.3 % aqueous solution of cuprizone instead of drinking water. ABA was administered orally at the doses of 50 and 100 mg/kg five times a week for 8 weeks at the same time of the cuprizone drinking. Control animals received a water-tween mixture. The reference group was subcutaneously injected twice a week with 17 β -estradiol (Sigma-Aldrich, USA) at a dose of 0.2 μ g per mouse in mineral oil (0.1 ml). The intact group was not manipulated. The myelin-protective effect was evaluated versus control as the changes in the area of the corpus callosum of the brain, which was determined on T2-weighted images using MRI on an ultra-high-field 11.7 T BioSpec 117/16 USR tomograph (Bruker BioSpin, FRG). Before MRI, the animals were anesthetized with a mixture of oxygen and isoflurane (200 ml/min, 1.5 % isoflurane). **Results and their discussion.** It is found that 8-week exposure to cuprizone causes a 60 % decrease in the area of the corpus callosum in the control group relative to intact mice. Administration of ABA at a dose of 50 mg / kg reduces myelin loss by 33 % ($p < 0.001$), and at a dose of 100 mg / kg – by 20 % ($p < 0.01$) compared with the control. 17 β -estradiol reduces the demyelinating effect of cuprizone by 17 % ($p < 0.05$). At the same time, significant differences in the area of the corpus callosum with intact animals persist in all experimental groups. Thus, ABA and 17 β -estradiol have similar myelin-protective effects, although the remyelination mechanisms of these agents are obviously different. The potential significance of ABA as a myelin-protective agent is due to its ability to activate intracellular signaling cascades associated with antioxidant and anti-inflammatory effects. **Conclusions.** The data obtained indicate the ability of ABA to stimulate remyelination processes, prolonging it in conditions of chronic demyelination caused by long cuprizone exposition. The myelin-protective effect of ABA is dose-dependent, which is confirmed by literature data concerning the dose dependence of the properties of lupane triterpenoids as regulators of various intracellular signaling pathways.

Key words: multiple sclerosis, cuprizone-induced demyelination, betulonic acid amide, MRI, remyelination.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work was supported by State Assignment No. 075-00365-25-00. MRI was made on the equipment of Center of collective use “SPF-Vivarium” Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Correspondence author. Sorokina I.V., e-mail: sorokina.irina55@gmail.com

Citation. Khodakov A.A., Sorokina K.N., Aydagulova S.V., Sorokina I.V., Tolstikova T.G. MRI study of myelin-protective effect of betulonic acid amide in a mouse model of multiple sclerosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):176–182. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260116

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим воспалительным дегенеративным заболеванием ЦНС с наиболее высокой инвалидизацией в молодом возрасте среди нетравматических неврологических патологий [1]. Несмотря на то что первичным процессом РС является иммунное воспаление, наиболее фатальные последствия имеет демиелинизация аксонов, которая со временем приводит к атрофии белого и серого вещества ЦНС, уменьшению объема мозговой паренхимы, нарастанию симптомов неврологического дефицита [2]. До недавнего времени основное внимание в лечении РС уделялось противовоспалительной и иммунодепрессивной терапии, однако с появлением неинвазивных визуализационных методов (МРТ и оптической когерентной томографии) появилась возможность выявлять ранние дегенеративные изменения в тканях ЦНС, вызванные демиелинизацией, воспалением, аксональными потерями, глиозом и отеком, которые обычно скрыты симптомами острого воспаления [3]. Возможность ранней диагностики смещает фокус в поиске эффективных средств лечения РС к агентам, стимулирующим ремиелинизацию. Решение этой проблемы осложняется недостаточным пониманием патогенетических механизмов нейродегенерации и отсутствием четких критериев нейропротекции, что раздвигает рамки поиска таких агентов среди соединений различных структурных типов. В последнее время в группе препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), появился диметилфумарат (текфидера), действие которого основано на индукции транскрипционного фактора Nrf2, повышающего экспрессию антиоксидантных и противовоспалительных ферментов, что ведет к снижению демиелинизации и стимулирует ремиелинизацию [4]. Также в фокусе внимания клиницистов остаются стероидные гормоны – 17 β -эстрадиол и прогестерон, предотвращающие прогрессию РС у беременных пациенток. Эффективность гормонов подтверждена в экспериментальных моделях РС и в проспективном клиническом исследовании на 400 больных РС [5].

Успешный опыт клинического применения диметилфумарата в лечении РС показывает высокую перспективность индукторов Nrf2 как средств, стимулирующих ремиелинизацию проводников в ЦНС, а также повышает интерес к поиску подобных агентов среди соединений различных классов. В последнее время появился ряд публикаций, посвященных исследованию нейропротекторных свойств пентациклических

тритерпеноидов лупанового [6], урсанового [7] и олеанолового [8] ряда на моделях РС. Показано, что нейропротекторный эффект тритерпеноидов основан на противовоспалительном и иммуномодулирующем действии, а также активации сигнального пути редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2. В Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН синтезирован амид бетулоновой кислоты (АБК) – лупановый тритерпеноид, проявляющий выраженную цитопротекторную активность *in vivo* в моделях токсического и воспалительного генеза (модель токсического гепатита с фиброзом печени [9], модель полиорганных повреждений, вызванных комбинацией цитостатических препаратов [10], модель остеомиелита, вызванного инокуляцией золотистого стафилококка [11], модель хронического атрофического гастрита [12]). Целью работы являлась оценка миелинпротекторных свойств АБК при демиелинизации аксонов, индуцированной купризоном в ЦНС мышей. Данная модель РС широко используется для изучения как дегенеративных, так и регенеративных процессов в ЦНС в отсутствие первичного аутоиммунного воспаления [13].

Материал и методы

Изучаемым веществом являлся β -аланинамид бетулоновой кислоты (N-[3-оксо-20(29)лупен-28-оил]-3-аминопропионовая кислота), чистотой 99,9 %, синтезированный в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. В качестве референсного вещества взят коммерчески доступный 17 β -эстрадиол (Sigma-Aldrich, США).

Эксперимент проводили на самцах мышей линии C57Bl/6 возрастом 8 недель, полученных из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали в стандартных условиях с контролируемой температурой и влажностью, 12-часовым циклом света и темноты, со свободным доступом к питью и стандартному гранулированному корму. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных, используемых в научных целях. Дизайн экспериментов и методы, использованные в работе, одобрены биоэтической комиссией Новосибирского института органической химии, протокол № P-14-2023-03-05 от 21.03.2025.

В работе использовали модель токсической купризоновой демиелинизации [14]. Мышей де-

лили на пять групп по 10 особей в каждой: две опытных, референсную, контрольную и интактную. Всем животным, кроме интактных, вместо воды для питья давали водный раствор купризона (ОАО «Реактив», Россия) в концентрации 0,3 %, интактным мышам – чистую воду. АБК вводили опытным группам в виде взвеси в воде с Твином-80 (1 %) внутрижелудочно в дозах 50 и 100 мг/кг пять раз в неделю в течение 8 недель на фоне купризоновой интоксикации. Контрольные животные получали тем же способом эквивалентное количество воднотвиновой смеси. Референсной группе вводили подкожно дважды в неделю 17β -эстрадиол в дозе 0,2 мкг на мышь в фармакопейном вазелиновом масле (в объеме 0,1 мл). Дозировка и способ введения гормона выбраны из литературных источников, посвященных исследованию его свойств в моделях РС [5]. Интактные животные манипуляциям не подвергались.

Миелинпротекторный эффект оценивали относительно контроля по изменению площади мозолистого тела головного мозга, которую определяли на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), полученных с помощью МРТ с использованием трекинг-методики оценки площади гипоинтенсивного МР-сигнала. МРТ-исследование проводили на базе Центра коллективного пользования «SPF-виварий» ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (11,7 Тл, Bruker BioSpin, ФРГ) (оператор – к.б.н, с.н.с. Ромашенко А.В.). T2-ВИ получали методом RARE (Rapid Acquisition with Refocused Echoes) (TE = 3,7 мс, TR = 800 мс) со следующими параметрами изображения: размер $2,0 \times 2,0$ см, матрица 512×512 точек, толщина среза 0,5 мм, расстояние между срезами 0,5 мм, количество срезов 15, ориентация срезов – аксиальная). Анатомическую область измерений – мозолистое тело – оценивали на уровне 8–11 срезов, при условии выставления первого среза по дорзальным отделам обонятельной луковицы, согласно данным стереотаксического атласа мозга мыши [14]. Перед МРТ животных наркотизировали смесью кислорода и изофлурана (200 мл/мин, 1,5 % изофлурана). Для предварительной анестезии использовали 4%-ю газовую смесь изофлурана с кислородом.

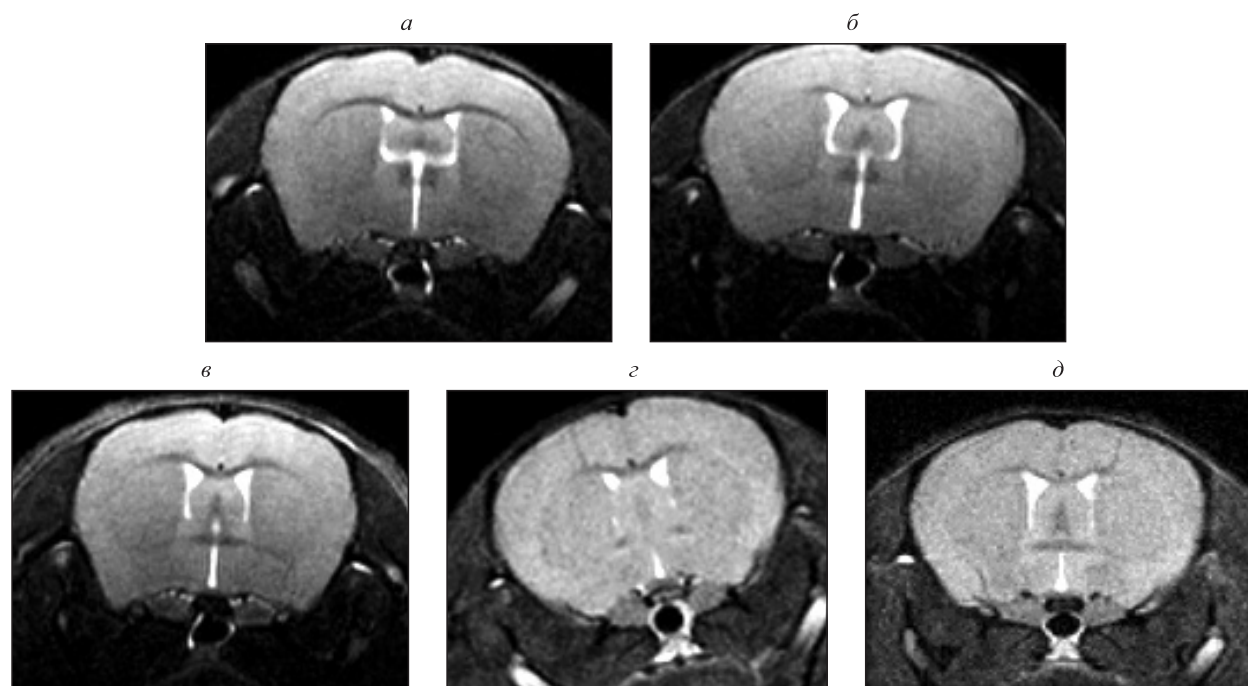
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). При определении нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Парное сравнение групп выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее по группе, m – стандартная ошибка.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Особенностью купризоновой модели является образование мелких очагов деструкции миелина в белом и сером веществе головного мозга мышей в период с 3-й по 5-ю неделю введения токсина [15]. Параллельно с этим в ЦНС активируется спонтанная ремиелинизация, которая достигает пика на 6-й неделе интоксикации. Дальнейшее введение купризона вызывает у мышей хроническую демиелинизацию, которая носит необратимый характер, клинически соответствующий прогрессивной форме РС. В нашем эксперименте 8-недельное субхроническое введение с питьем купризона сопровождалось появлением у мышей контрольной группы признаков деструктивного поражения белого вещества головного мозга, которые хорошо визуализируются в толстых пучках комиссуральных проводников мозолистого тела. В отличие от интактных животных, мозолистое тело которых на T2-ВИ имело четко очерченные границы и большую протяженность в медиально-латеральном направлении (рисунок а), у мышей контрольной группы наблюдалось снижение контраста изображений, размытость контуров комиссуры, заметное уменьшение продольных размеров и признаки отека (рисунок б).

Под действием АБК, вводимого в дозе 50 мг/кг (рисунок в) состояние мозолистого тела заметно улучшилось, возросла контрастность изображения, увеличилась площадь миелина в средней части мозолистого тела, однако его горизонтальные размеры не достигли нормы. В группах мышей с введением тритерпеноида в дозе 100 мг/кг (рисунок г) и 17β -эстрадиола (рисунок д) отмечено лишь небольшое улучшение в состоянии миелина по сравнению с контролем, выраженность поражения мозолистого тела у животных этих групп носила промежуточный характер между интактной и контрольной группами. Описанные изменения подтверждаются величиной площади мозолистого тела, подсчитанной на томограммах. Показано, что 8-недельное воздействие купризона вызывает ее снижение в контроле на 60 % относительно интактных мышей (таблица), введение АБК в дозе 50 и 100 мг/кг, 17β -эстрадиола уменьшает потери миелина соответственно на 33 % ($p < 0,001$), 20 % ($p < 0,01$) и 17 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, при этом статистически значимые различия с интактными животными по площади мозолистого тела сохраняются во всех экспериментальных группах (см. таблицу).



Визуализация мозолистого тела на аксиальных срезах головного мозга мышей экспериментальных групп (T2-ВИ) в модели купризоновой демиелинизации: интактная группа (а), купризон (б), купризон + АБК (50 мг/кг) (в), купризон + АБК (100 мг/кг) (г), купризон + 17β-эстрадиол (д)

Visualization of the corpus callosum of experimental mice on the coronal plane sections (T2-weighted images) in the model of cuprizone demyelination: intact group (a), cuprizone (b), cuprizone + ABA (50 mg/kg) (в), cuprizone + ABA (100 mg/kg) (г), cuprizone + 17β-estradiol (d)

Влияние АБК и 17β-эстрадиол на площадь мозолистого тела головного мозга мышей в модели купризоновой демиелинизации

Effect of ABA and 17β-estradiol on the area of the brain corpus callosum in mice in the cuprizone demyelination model

Группа	Площадь мозолистого тела	
	В пикселях	В % к норме
Интактная	215±14	100
Купризон	89±11###	41
Купризон + АБК (50 мг/кг)	160±6***,###	74
Купризон + АБК (100 мг/кг)	133±10**,###	62
Купризон + 17β-эстрадиол	124±14*,###	58

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и интактной группы (### – при $p < 0,001$).

Представленные результаты показывают, что в условиях субхронического воздействия купризона АБК стимулирует ремиелинизацию аксонов, снижая потери миелина в мозолистом теле мышей, миелинпротекторное действие тритерпеноида подобно таковому 17β-эстрадиола. Таким образом, можно заключить, что АБК и 17β-эстрадиол оказывают схожие по характеру миелинпро-

текторные эффекты, хотя механизмы, участвующие в ремиелинизации, у этих агентов, очевидно, разные. Потенциальная значимость АБК как миелинпротекторного агента вытекает из его способности активировать внутриклеточные сигнальные каскады, связанные с антиоксидантным и противовоспалительным действием. Подобными свойствами обладают многие растительные три-

терпеноиды, а также их производные. Один из них – бетулоновая кислота – является основной структурой в молекуле АБК, во многом определяющей его свойства. Недавно опубликованный обзор [16], обобщающий известные на сегодняшний день данные о молекулярных механизмах действия бетулоновой кислоты и ее производных, подтверждает высокий потенциал этих соединений как нейропротекторных агентов.

Заключение

Результаты МРТ-исследования мозолистого тела головного мозга показывают, что 8-недельное введение купризона с питьем вызывает в аксонах мышей значимые потери миелина, что свидетельствует о развитии в ЦНС хронической демиелинизации. Согласно литературным данным [13], она начинается на 7-й неделе интоксикации по завершении предшествующей недели спонтанной ремиелинизации. Введение АБК на фоне купризона существенно сокращает степень демиелинизации, что подтверждается визуальной оценкой состояния мозолистого тела и его площадью на T2-ВИ. Полученные данные свидетельствуют о способности тритерпеноида стимулировать процессы ремиелинизации, пролонгируя ее в условиях хронической демиелинизации, вызванной длительным воздействием купризона. Миелинпротекторный эффект АБК носит дозозависимый характер, что подтверждается литературными данными о концентрационной зависимости свойств тритерпеноидов как регуляторов различных внутриклеточных сигнальных сетей [16].

Список литературы / References

1. Stadelmann C., Wegner C., Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration – recent insights from MS pathology. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1812(2):275–282. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.07.007
2. Прахова Л.Н., Магонов Е.П., Ильвес А.Г., Богдан А.А., Катаева Г.В., Малахова Е.С., Савинцева Ж.И., Столяров И.Д., Трофимова Т.Н. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом. *Бюл. сиб. мед.* 2013;12(3):52–60. doi: 10.20538/1682-0363-2013-3-52-60
- Prakhova L.N., Magonov Ye.P., Il'ves A.G., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Malakhova Ye.S., Savintseva Zh.I., Stolyarov I.D., Trofimova T.N. Effect of neurodegenerative changes in the brain on the formation of the disease clinical picture in patients with multiple sclerosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of*

Siberian Medicine. 2013;12(3):52–60. [In Russian] doi: 10.20538/1682-0363-2013-3-52-60

3. Filippi M., Rocca M.A. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology*. 2011;259(3):659–681. doi: 10.1148/radiol.11101362

4. Шмидт Т.Е. Диметилфумарат (текфидера) – препарат первого ряда выбора для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2017;117(11):140–145. doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145

Shmidt T.E. Dimethyl fumarate (tecfidera) is the first line treatment choice in patients with remitting multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psykhiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):140–145. [In Russian] doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145

5. Acs P., Kipp M., Norkute A., Johann S., Clarner T., Braun A., Berente Z., Komoly S., Beyer C. 17 β -estradiol and progesterone prevent cuprizone provoked demyelination of corpus callosum in male mice. *Glia*. 2009;57(8):807–814. doi: 10.1002/glia.20806

6. Blaževski J., Petković F., Momčilović M., Paschke R., Kaluderović G.N., Mostarica Stojković M., Miljković D. Betulinic acid regulates generation of neuroinflammatory mediators responsible for tissue destruction in multiple sclerosis in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.* 2013;34(3):424–431. doi: 10.1038/aps.2012.181

7. Zhang Y., Li X., Ciric B., Curtis M.T., Chen W.J., Rostami A., Zhang G.X. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(16):9082–9093. doi: 10.1073/pnas.2000208117

8. Yang L., Calingasan N.Y., Thomas B., Chaturvedi R.K., Kiaei M., Wille E.J., Liby K.T., Williams C., Royce D., Risingsong R. Neuroprotective effects of the triterpenoid, CDDO methyl amide, a potent inducer of Nrf2-mediated transcription. *PLoS ONE*. 2009;4(6):e5757. doi: 10.1371/journal.pone.0005757

9. Семенов Д.Е., Жукова Н.А., Иванова Е.П., Сорокина И.В., Баев Д.С., Непомнящих Г.И., Толстикова Т.Г., Бирюкова М. Гепатопротекторные свойства амида бетулоновой кислоты и гептрала при токсическом поражении печени тетрахлорметаном в сочетании с этанолом. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014;158(9):320–326.

Semenov D.E., Zhukova N.A., Ivanova E.P., Sorokina I.V., Baev D.S., Nepomnyashchikh G.I., Tolstikova T.G., Biryukova M.S. Hepatoprotective properties of betulonic acid amide and heptral in toxic liver injury induced by carbon tetrachloride in combination with ethanol. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;158(3):336–341. doi: 10.1007/s10517-015-2756-5

10. Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Сорокина И.В., Шульц Э.Э., Петренко Н.И., Салахутдинов Н.Ф. Корректор цитостатической полихимиотерапии. Пат. РФ 2353623, опубли. 24.07.2009.

Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Sorokina I.V., Shul'ts E.E., Petrenko N.I., Salakhutdinov N.F. Cyto-

static polychemotherapy corrector. Patent RF 2353623, published 24.07.2009. [In Russian].

11. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Жукова Н.А., Попов С.А., Козлова Л.П., Шульц Э.Э., Жураковский И.П., Аутеншлюс А.И., Маринкин И.О. Средство для лечения остеомиелита. Пат. РФ 2604124, опубл. 10.12.2016.

Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Zhukova N.A., Popov S.A., Kozlova L.P., Shul'ts E.E., Zhurakovskiy I.P., Autenshlyus A.I., Marinkin I.O. A remedy for the treatment of osteomyelitis. Patent RF 2604124, published 10.12.2016. [In Russian].

12. Аутеншлюс А.И., Жураковский И.П., Маринкин И.О., Толстикова Т.Г., Жукова Н.А., Сорокина И.В., Борисова М.С., Попов С.А. Средство для лечения хронического атрофического гастрита. Пат. РФ 2623866, опубл. 29.06.2017.

Autenshlyus A.I., Zhurakovskiy I.P., Marinkin I.O., Tolstikova T.G., Zhukova N.A., Sorokina I.V., Borisova M.S., Popov S.A. Treatment for chronic atrophic

gastritis. Patent RF 2623866, published 29.06.2017. [In Russian].

13. Kipp M., Clarner T., Dang J., Copray S., Beyer C. The cuprizone animal model: new insights into an old story. *Acta Neuropathol.* 2009;118(6):723–736. doi: 10.1007/s00401-009-0591-3

14. Khodanovich M.Y., Sorokina I.V., Glazacheva V.Y., Akulov A.E., Nemirovich-Danchenko N.M., Romashchenko A.V., Tolstikova T.G., Mustafina L.R., Yarnykh V.L. Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. *Sci. Rep.* 2017;7(1):46686. doi: 10.1038/46686

15. Kipp M. How to use the cuprizone model to study de- and remyelination. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(3):1445. doi: 10.3390/ijms25031445

16. Lou S., Dai C., Wu Y., Wang L., Jin Y., Shen N., Lv W., Wu M., Xu X., Han J. Betulonic acid: A review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 2025:177518. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177560

Сведения об авторах:

Ходаков Антон Анатольевич, e-mail: khodakov_cns@mail.ru

Сорокина Ксения Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina.irina55@gmail.com

Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru

Information about the authors:

Anton A. Khodakov, e-mail: khodakov_cns@mail.ru

Kseniya N. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Svetlana V. Aydagulova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Irina V. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina.irina55@gmail.com

Tatyana G. Tolstikova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025

После доработки 14.10.2025

Принята к публикации 03.01.2026

Received 01.09.2025

Revision received 14.10.2025

Accepted 03.01.2026