



## Влияние ультразвуковой обработки бересты на выход бетулина при экстракции из *Betula*

Х. Сюй, Ю.Г. Базарнова, А.А. Балабаев✉

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Аннотация.** Бетулин представляет собой природное пентациклическое тритерпеноидное соединение, обладающее широким спектром биологической активности. Промышленное использование бетулина в качестве фармацевтической субстанции требует решения нескольких ключевых задач – интенсификации процесса извлечения из растительного сырья и увеличения его биодоступности. Целью данной работы являлось исследование влияния предварительной ультразвуковой обработки измельченной бересты на эффективность последующей экстракции и характеристики целевого продукта. Результаты эксперимента показывают, что оптимизация мощности ультразвукового воздействия в диапазоне 250–300 Вт приводит к повышению выхода экстрактивных вещества до 37,0%, а после проведения этапа очистки от примесей выход кристаллического целевого продукта (бетулина) увеличивается на 14,9% по сравнению с контрольным образцом (без ультразвуковой обработки фитомассы), что в относительных величинах составляет превышение на 43%. Комплексный анализ чистоты полученного соединения (тонкослойная хроматография, инфракрасная спектроскопия, температура плавления 257–259 °С) подтвердил высокую эффективность предложенной методики очистки от сопутствующих примесей и сохранение структурной целостности целевого вещества. Таким образом, применение технологии жидкостной экстракции с ультразвуковой гомогенизацией фитомассы бересты позволяет увеличить выход целевого продукта с высокой степенью чистоты, а также сократить расход сырья и экстрагента. Указанные преимущества вносят существенный вклад в ресурсосбережение и обосновывают высокую технологическую и экономическую целесообразность масштабирования данного процесса.

**Ключевые слова:** бетулин, фитомасса бересты, ультразвуковая гомогенизация, жидкостная экстракция, перекристаллизация

**Для цитирования:** Сюй Х., Базарнова Ю.Г., Балабаев А.А. Влияние ультразвуковой обработки бересты на выход бетулина при экстракции из *Betula* // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2025. Т. 15. N 4. С. 487–494. DOI: 10.21285/achb.1013. EDN: HIAWFL.

### PHYSICOCHEMICAL BIOLOGY

#### Original article

## Effect of ultrasonic treatment of birch bark on betulin yield in extraction from *Betula*

Huawei Xu, Julia G. Bazarnova, Alexey A. Balabaev✉

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Betulin is a natural pentacyclic triterpenoid compound exhibiting a wide range of biological activity. The industrial use of betulin as a pharmaceutical substance requires addressing several key issues, including intensification of extraction from plant raw materials and improvement of its bioavailability. The present study was aimed at examining the effect of preliminary ultrasonic treatment of crushed birch bark on the efficiency of subsequent extraction and the characteristics of the target product. The conducted experiment shows that

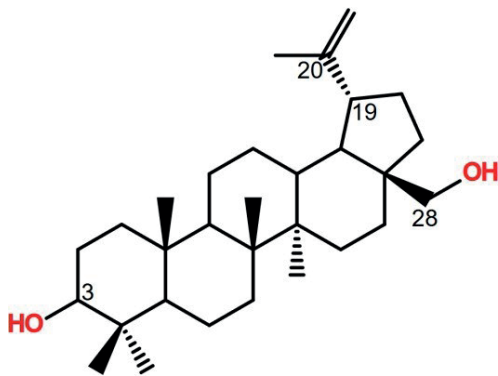
power optimization of ultrasonic treatment within the range of 250–300 W increases the yield of extractive substances to 37.0%; after the purification stage, the yield of the crystalline product (betulin) increases by 14.9% compared to the control sample (without ultrasonic treatment of phytomass), which in relative terms amounts to an excess of 43%. A comprehensive purity analysis of the obtained compound (thin-layer chromatography; infrared spectroscopy; melting temperatures of 257–259 °C) confirmed the high efficiency of the proposed purification method for removing related impurities and preserving the structural integrity of the target substance. Thus, the use of solvent extraction combined with the ultrasonic homogenization of birch bark phytomass increases the yield of the target high-purity product, as well as reducing the consumption of raw materials and extraction solvents. These advantages contribute significantly to efficient use of resources, which suggests that it is technologically and economically feasible to scale up this process.

**Keywords:** betulin, birch bark phytomass, ultrasonic homogenization, solvent extraction, recrystallization

**For citation:** Xu H., Bazarnova Ju.G., Balabaev A.A. Effect of ultrasonic treatment of birch bark on betulin yield in extraction from *Betula*. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2025;15(4):487-494. (In Russian). DOI: 10.21285/achb.1013. EDN: HIAWFL.

## ВВЕДЕНИЕ

Бетулин ( $C_{30}H_{50}O_2$ ) принадлежит к классу пентациклических тритерпеноидных соединений, его получают из наружного слоя коры (бересты) растений вида *Betula*, в которой содержание данного вещества может достигать 20–30% (рис. 1).



**Рис. 1.** Структура бетулина

**Fig. 1.** Structure of betulin

Изопропиловая группа при C-19 углеродном атоме молекулы бетулина является ключевой для проявления молекулой биологической активности, эффективность которой может быть оптимизирована путем химической модификации.

*In silico* прогноз спектра биологической активности бетулина и бетулиновой кислоты подтвердил высокую вероятность противоопухолевой активности ( $P_a > 70\%$ ) [1]. Проявление противоопухолевой активности бетулина определяется заместителями главным образом при C-3 и C-28 углеродных атомах лупанового скелета [2]. Результаты исследований, описанные в работе [3], подтвердили, что бетулин обладает широким спектром биологической активности, в том числе вызывает остановку цикла роста опухолевых клеток (фаза G1/S) и ингибирует пути синтеза белка, воздействуя на циклинзависимые киназы, способствует апоптозу и снижает окислительное повреждение и хроническое воспаление за счет ингибирования свободных радикалов. Производные бетулина, такие как бетулинимид, усиливают антиоксидантную активность молекулы за счет удлинения алкильной цепи, а их ингибирующая селективность по отношению к

клеткам рака молочной железы MCF-7 по сравнению с бетулином увеличивается в два раза [4].

При регуляции метаболических заболеваний бетулин ингибирует путь SREBP (*англ.*: sterol regulatory element-binding protein – фактор транскрипции, регулирующий процессы физиологического и патологического липидного метаболизма), снижает экспрессию генов синтеза холестерина и тем самым уменьшает инсулинорезистентность, индуцированную высокожировой диетой [5]. В модели диабета у крыс, индуцированной стрептозотоцином, бетулин дозозависимым образом (например, 50 мг/кг) способствует регенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и повышает секреторную способность инсулина, усиливая функцию поджелудочной железы, одновременно ингибируя фосфорилирование транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, активируя путь HO-1/Nrf-2 и значительно улучшая клеточный антиоксидантный потенциал [6]. Авторы работы [7] сообщают, что бетулин и бетулиновая кислота могут действовать как агонисты ядерного рецептора PPAR- $\gamma$ , увеличивать стимулированное инсулином поглощение глюкозы и усиливать фосфорилирование 5'АМФ-активируемой протеинкиназы в адипоцитах 3T3-L1.

С точки зрения противовоспалительного и антибактериального действия бетулином можно эффективно лечить артрит, острое повреждение печени и мастит, так как он ингибирует митохондриальную продукцию активных форм кислорода, вызванную липополисахаридом, активацию инфламмосомы NLRP3 и секрецию IL-1 $\beta$ , блокирует ядерную транслокацию NF- $\kappa$ B и облегчает нейровоспаление [8]. Авторы работ [9, 10] сообщают, что бетулиновая кислота ингибирует высвобождение опосредованных NF- $\kappa$ B провоспалительных факторов (TNF- $\alpha$ , IL-6) путем снижения регуляции lncRNA MF12-AS1, облегчая воспалительное повреждение хондроцитов.

Минимальная ингибирующая концентрация бетулина для подавления роста *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* составляет 0,5 мг/мл, а механизм ингибирования включает разрушение целостности клеточных мембран бактерий [11].

Ученые из Китайской академии сельскохозяйственных наук обнаружили, что модуль PdaWRKY4-PdaCYP716A1 *Prunus persica* может специфически индуцировать синтез бетулина, оказывающего летальное действие на персиковую тлю (*Myzus persicae*) с уровнем летальности 92% [12], не причиняя вреда полезным насекомым. Бетулин применяется для модификации целлюлозных

пен с целью придания гидрофобности, огнестойкости и антимикробных свойств [13].

Область применения бетулина не ограничивается фармацевтикой и сельским хозяйством. Авторами исследований [14, 15] описан опыт использования бетулина, выделенного из *Betula pendula* Roth, в качестве многофункционального ингредиента в составе жиросодержащих продуктов. Результаты исследований, выполненные под руководством М.Н. Школьниковой [16], свидетельствуют, что бетулин является эффективным природным консервантом и антиоксидантом, что особенно актуально для стабилизации жиросодержащих продуктов без использования синтетических добавок.

В 2022 году объем рынка фармацевтических препаратов бетулина составил 150 млн долл. США, доля противоопухолевых препаратов в которых равнялась 40%.

Проблемы расширения сферы применения бетулина связаны с его низкой гидрофильностью (растворимость бетулина в воде при 37 °C составляет от 1 до 100 мкг/л) и необходимостью переработки коры и древесины после отделения бересты. Для решения этих проблем необходимо совершенствование технологий экстракции и повышение биодоступности бетулина путем очистки, химической модификации или создания нанолипосом [17]. Химическая модификация бетулина путем введения различных функциональных групп, таких как карбоксильные, гидроксильные, аминогруппы и т.д., способствует увеличению его растворимости [17]. Совместный проект Северо-Восточного лесного университета (г. Харбин, Китай) и Российской академии наук направлен на разработку комплекса циклопентадиенил иридий-бетулина, который позволил увеличить противоопухолевую активность препарата до  $IC_{50} = 1,38$  мкМ [18], а его производные выявили эффективность против вируса ВИЧ-1 [19].

Целью настоящей работы являлось изучение влияния ультразвуковой обработки фитомассы бересты на эффективность извлечения бетулина и его характеристики.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Предварительная обработка сырья включала промывку бересты дистиллированной водой, высушивание

при 105 °C до содержания влаги менее 5%, измельчение с помощью дробилки и просеивание через сита для удаления частиц размером более 1 мм.

Полученную фитомассу подвергали обработке на ультразвуковом гомогенизаторе SCIENTZ-IIID (ООО «Вилитек», Россия) при частоте 40 кГц. Данный метод способствует дезинтеграции клеточной стенки, повышению ее проницаемости и обеспечивает более эффективное высвобождение бетулина из внутриклеточных структур [20]. Для этого фитомассу и растворитель изопропанол (х.ч.) смешивали в соотношении 1:30, полученную суспензию обрабатывали в течение 10 мин, варьируя мощность ультразвука от 100 до 300 Вт.

Полученный гомогенат помещали в экстракционную установку и осуществляли экстракцию при температуре  $80 \pm 2$  °C в течение 1,5 ч. После завершения процесса шрот отделяли от экстракта на воронке Бюхнера и удаляли растворитель с использованием роторного испарителя LabTech EV311VAC (Ningbo Shunli, Ltd., Китай) при температуре  $70 \pm 2$  °C и давлении  $1 \times 10^{-2}$  бар.

Полученный сухой экстракт бетулина перерастворяли в изопропанол в соотношении 1:40, добавляли 0,1 М гидроксид калия до достижения pH раствора 8–9, нагревали до  $80 \pm 2$  °C и выдерживали 30 мин, затем охлаждали до  $4 \pm 2$  °C и снова выдерживали в тех же условиях в течение 24 ч, после чего отделяли выпавшие кристаллы на воронке Бюхнера, высушивали при температуре  $80 \pm 2$  °C и взвешивали.

Схема получения бетулина представлена на рис. 2. Температуру плавления сухого экстракта бетулина и продукта, полученного после его перекристаллизации, определяли на приборе ПТП-М (АО «ВНИИМС», Россия) [21]. Степень чистоты экстракта и кристаллов бетулина анализировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil, используя в качестве подвижной фазы смесь толуола, этилацетата и ледяной уксусной кислоты (в соотношении 8,0:1,5:0,5) [22]. Растворимость сухого экстракта и кристаллов бетулина определяли при комнатной температуре. Спектральные характеристики сухого экстракта и кристаллов бетулина изучали на приборе ФСМ 2201 (ООО «Завод Эталон», Россия) в диапазоне волновых чисел 400–4000  $\text{см}^{-1}$  [23].

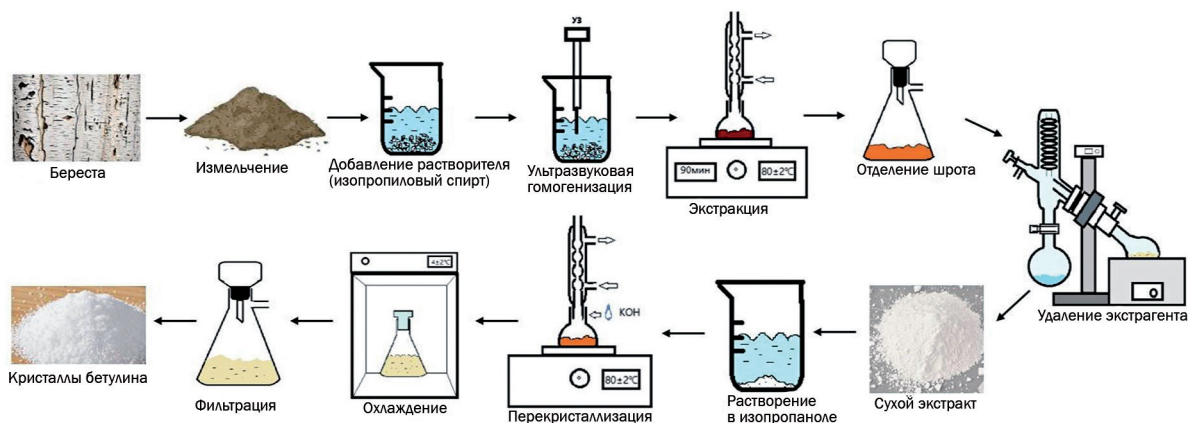


Рис. 2. Схема получения бетулина

Fig. 2. Scheme of obtaining betulin



### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования влияния мощности ультразвуковой обработки на выход полученных продуктов приведены на рис. 3.



**Рис. 3.** Влияние мощности ультразвуковой обработки на выход сухого экстракта и кристаллов бетулина

**Fig. 3.** Effect of ultrasound processing power on the yield of dry extract and betulin crystals

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с увеличением мощности ультразвука выход сухого экстракта и кристаллов бетулина увеличивается. При увеличении мощности ультразвука до 250–300 Вт выход экстракта достигал 37%, а бетулина – 14,9% от массы сырья. Однако увеличение мощности ультразвука до 300 Вт приводит к сильному разогреву смеси, что может вызвать деструктивные изменения экстрагируемых веществ.

Физико-химические характеристики сухого экстракта и кристаллов бетулина приведены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1.** Показатели температуры плавления и коэффициента удерживания сухого экстракта и кристаллов бетулина

**Table 1.** Melting point and retention coefficient of dry extract and betulin crystals

Характеристика	Сухой экстракт	Бетулин
Температура плавления, °C	235–254	257–259
Коэффициент удерживания	0,63*	–
	0,58	0,58

*Примечание.* \* 0,63 – сопутствующие примеси в экстракте (бетулиновая кислота и ее структурные аналоги или продукты деградации).

**Таблица 2.** Растворимость сухого экстракта и кристаллов бетулина, мг/мл (22±1 °C)

**Table 2.** Solubility parameters of dry extract and betulin crystals, mg/ml (22±1 °C)

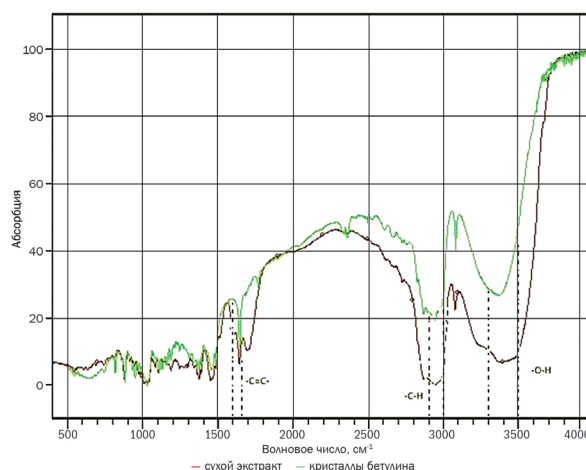
Растворитель	Сухой экстракт	Бетулин
Диметилсульфоксид	5,600	3,650
Ацетон	6,560	3,700
Этилацетат	2,270	0,940
Этанол	2,580	1,370
Вода	0,004	более 0,001

Широкий диапазон температуры плавления полученного экстракта свидетельствует о наличии множества примесей. Температура плавления кристаллов бетулина составила 257–259 °C, что соответствует температуре плавления бетулина [21] и указывает на высокую степень чистоты кристаллов.

Результаты, полученные методом препаративной тонкослойной хроматографии экстракта, выявили две хорошо разделенные зоны, что доказывает наличие по крайней мере двух химических компонентов. Напротив, для кристаллов бетулина выявлена только одна четкая зона, что подтверждает отсутствие примесей.

В результате изучения растворимости полученных продуктов выявлено, что кристаллический бетулин имеет более низкую растворимость в воде и органических растворителях по сравнению с экстрактом. Данный факт соответствует литературным данным [24].

На рис. 4 представлены инфракрасные спектры экстракта бетулина и кристаллов бетулина.



**Рис. 4.** Инфракрасные спектры полученного сухого экстракта и кристаллов бетулина

**Fig. 4.** Infrared spectra of the obtained dry extract and betulin crystals

На спектральных профилях экстракта и кристаллов бетулина в диапазоне 3300–3500 см<sup>-1</sup> наблюдаются выраженные полосы поглощения, относящиеся к валентным колебаниям связи -O-H, что соответствует структуре молекулы бетулина, который представляет собой пентациклический тритерпеновый спирт.

Кроме того, регистрировались интенсивные полосы поглощения при 2900–3000 см<sup>-1</sup>, характеризующие валентные колебания метиленовой (-CH<sub>2</sub>-) и метильной (-CH<sub>3</sub>) групп, которые подтверждают наличие алкильных структур. Дополнительно регистрируется максимум поглощения умеренной интенсивности при 1600–1650 см<sup>-1</sup>, что соответствует валентным колебаниям изолированной двойной связи между атомами углерода изопренильной группы (>C=CH<sub>2</sub>) в молекулярной структуре бетулина.

В спектре экстракта отмечен выраженный максимум интенсивности полос поглощения при 1700–1750 см<sup>-1</sup>, который указывает на присутствие валентных колебаний карбонильной группы (C=O). Это может быть связано с присутствием продуктов окисления, например производных карбоновых кислот (бетулиновая кислота) или остаточных карбонилсодержащих растворителей, что согласуется с характеристиками спектра примесей сухих экстрактов в литературе [20]. При этом в спектре кристаллов бетулина данный максимум интенсивности полос поглощения отсутствует.

Таким образом, полученные характеристики экстракта и кристаллов бетулина свидетельствуют, что процесс

ультразвуковой гомогенизации фитомассы позволяет повысить экстрактивный выход бетулина. Однократная перекристаллизация эффективно удаляет основные примеси, что повышает степень чистоты продукта.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Бетулин – природное пентациклическое тритерпеноидное соединение с широким спектром биологической активности. Его применение для производства фармацевтических субстанций связано с проблемами повышения эффективности извлечения из растительного сырья и увеличения биодоступности.

В этой работе изучено влияние мощности ультразвуковой обработки фитомассы бересты (от 100 до 300 Вт) на эффективность извлечения бетулина методом жидкостной экстракции. Эксперимент показал, что с увеличением мощности ультразвука выход целевого продукта увеличивается – видимо, за счет фрагментации клеточной стенки. В то же время при повышении мощности ультразвука до 250–300 Вт выход экстракта достигает 37,0%, а после удаления примесей выход кристаллов бетулина увеличивается на 14,9%, что на 43% выше, чем в контрольном образце (без ультразвуковой обработки фитомассы). Установлено, что повышение мощности ультразвука до 300 Вт приводит к перегреву смеси, что способствует образованию окрашенных продуктов окисления.

Анализ чистоты экстракта и кристаллов бетулина подтвердил, что температура плавления перекристаллизованного продукта составила 257–259 °С, что соответствует литературным данным. Анализ бетулина методом тонкослойной хроматографии выявил наличие одного компонента, а инфракрасный спектр кристаллов бетулина – все характеристические полосы поглощения: широкую полосу связи O–H ( $3340\text{ см}^{-1}$ ), интенсивные валентные колебания алкильных связей ( $2920\text{ см}^{-1}$  и  $2850\text{ см}^{-1}$ ), а также связи C=C ( $1640\text{ см}^{-1}$ ). При этом отсутствие выраженной интенсивности сигнала колебаний карбонильной группы C=O ( $1700\text{--}1750\text{ см}^{-1}$ ) доказывает эффективное удаление окисленных примесей в процессе перекристаллизации бетулина из экстракта.

Таким образом, применение технологии жидкостной экстракции с ультразвуковой гомогенизацией фитомассы бересты при выбранной мощности ультразвука 250 Вт позволяет увеличить выход бетулина на 43% и упростить процедуру очистки продукта. Данный подход позволяет обеспечить ресурсосбережение при масштабировании процесса.

В перспективе также планируется разработка способов адресной доставки бетулина для улучшения его биодоступности и расширения возможности его применения для получения фармацевтических препаратов.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Falamas A., Pinzaru S.C., Dehelean C., Peev C., Soica C. Betulin and its natural resource as potential anticancer drug candidate seen by FT-Raman and FT-IR spectroscopy // *Journal of Raman Spectroscopy*. 2011. Vol. 42, no. 1. P. 97–107. DOI: 10.1002/jrs.2658.
2. Воробьева О.А., Малыгина Д.С., Грубова Е.В., Мельникова Н.Б. Производные бетулина. Биологическая активность и повышение растворимости // *Химия растительного сырья*. 2019. N 4. С. 407–430. DOI: 10.14258/jcprm.2019045419. EDN: JWQQIC.
3. Ahmadu A.A., Delehouzé C., Haruna A., Mustapha L., Lawal B.A., Udobre A., et al. Betulin, a newly characterized compound in acacia auriculiformis bark, is a multi-target protein kinase inhibitor // *Molecules*. 2021. Vol. 26, no. 15. P. 4599. DOI: 10.3390/molecules26154599.
5. Tang J.-J., Li J.-G., Qi W., Qiu W.-W., Li P.-S., Li B.-L., et al. Inhibition of SREBP by betulin improves hyperlipidemia and insulin resistance // *Cell Metabolism*. 2011. Vol. 13, no. 1. P. 44–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.12.004.
6. Adepoju F.O., Sokolova K.V., Gette I.F., Danilova I.G., Tsurkan M.V., Mondragon A.C., et al. Protective effect of betulin on Streptozotocin–Nicotinamide-Induced diabetes in female rats // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, no. 4. P. 2166. DOI: 10.3390/ijms25042166.
7. Ko B.-S., Kang S., Moon B.R., Ryuk J.A., Park S. A 70% ethanol extract of mistletoe rich in betulin, betulinic acid, and oleanolic acid potentiated  $\beta$ -cell function and mass and enhanced hepatic insulin sensitivity // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016. Vol. 2016. P. 1–13. DOI: 10.1155/2016/7836823.
8. Fu Z.H., Jiang Y., Liu J., Lin Z.H., Jin Y., Du S., et al. Inhibitory effect of betulin on lipopolysaccharide-induced microglial inflammatory response // *Chinese Journal of Immunology*. 2021. Vol. 37, no. 2. P. 128–133. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20210019.
9. Zhang L., Ma Z., Wang R., Zhu M. Synthesis and characterization of methacrylate- functionalized betulin derivatives as antibacterial comonomer for dental restorative resins // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2021. Vol. 7, no. 7. P. 3132–3140. DOI: 10.1021/acsbmaterials.1c00563.
10. Tuli H.S., Sak K., Gupta D.S., Kaur G., Aggarwal D., Parashar N.C., et al. Anti-inflammatory and anticancer properties of birch bark-derived betulin: recent developments // *Plants*. 2021. Vol. 10, no. 12. P. 2663. DOI: 10.3390/plants10122663.
11. Tao Y.W., Zhou H.D., Yu J. Protective effect of betulinic acid on osteoarthritis chondrocyte damage by regulating lncRNA MF12-AS1 // *Chinese Pharmacist*. 2022. Vol. 25, no. 1. P. 49–54. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.01.008.
12. Takibayeva A.T., Zhumabayeva G.K., Bakibaev A.A., Demets O.V., Lyapunova M.V., Mamaeva E.A., et al. Methods of analysis and identification of betulin and its derivatives // *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 16. P. 5946. DOI: 10.3390/molecules28165946.
13. Niu X., Zhu H., Mhatre S., Bi R., Ye Y., Rojas O.J. Betulin enables multifunctional cellulose-based insulative foams with low environmental impacts // *ACS Nano*. 2024. Vol. 18, no. 31. P. 20247–20257. DOI: 10.1021/acsnano.4c04011.
14. Аверьянова Е.В., Школьников М.Н., Чугунова О.В. Исследование антиоксидантных свойств тритерпеноидов в составе жиросодержащих продуктов // *Техника и технология пищевых производств*. 2022. Т. 52. N 2. С. 233–243. EDN: OZYTYK. DOI: 10.21603/2074-9414-2022-2-2358.
15. Аверьянова Е.В., Школьников М.Н. Повышение эффективности бетулинсодержащих пищевых ингредиентов из бересты березы повислой (*Betula Pendula*)

Roth.) в составе пищевых систем // Химия растительного сырья. 2022. N 4. С. 333–341. DOI: 10.14258/jcprm.20220411171. EDN: GGNJYT.

**16.** Школьников М.Н., Павлов И.Н., Аверьянова Е.В., Рожнов Е.Д., Чугунова О.В. Технологические аспекты переработки бересты в компонент пищевых систем для населения Арктики и Крайнего Севера // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2024. Т. 14. N 3. С. 371–382. DOI: 10.21285/achb.929. EDN: OWECVD.

**17.** Wang D.W., Meng T.C., Li X. Study on the screening of betulin nanoemulsion prescriptions and optimization of preparation process // Tianjin Traditional Chinese Medicine. 2025. Vol. 42, no. 4. P. 486–495.

**18.** Lv M., Zheng Y., Wu J., Shen Z., Guo B., Hu G., et al. Evoking ferroptosis by synergistic enhancement of a cyclopentadienyl iridium-betulin immune agonist // Angewandte Chemie International Edition. 2023. Vol. 62, no. 48. P. e202312897. DOI: 10.1002/anie.202312897.

**19.** Adepoju F.O., Duru K.C., Li E., Kovaleva E.G., Tsurkan M.V. Pharmacological potential of betulin as a multitarget compound // Biomolecules. 2023. Vol. 13, no. 7. P. 1105. DOI: 10.3390/biom13071105.

**20.** Patent no. 200580026510.3, People's Republic of China. Method and apparatus for comprehensive utilization of microalgae with ultrasonic cell wall disruption /

X. Wang, L. Huang, Y. Li, G. Li. Publ. 18.06.2008.

**21.** Логинов А.Г., Филиппова К.П., Клинов В.В. Повышение точности проведения эксперимента на приборе ПТП // Дни науки – 2017: тезисы докл. конф. (г. Самара, 3–7 апреля 2017 г.). Самара: Изд-во СамГТУ, 2017. С. 172–173. EDN: ZWVTJX.

**22.** Robert S.M.J., Aeri V. Development and validation of a high-performance thin-layer chromatography method for simultaneous estimation of  $\alpha$ -Amyrin, Betulin and  $\beta$ -Sitosterin in *Leptadenia reticulata* and *Marsdenia tenacissima* // Separation Science Plus. 2024. Vol. 7, no. 2. P. 2300092. DOI: 10.1002/sscp.202300092.

**23.** Сюй Х., Базарнова Ю.Г. PASS Online-прогнозирование фармакологических эффектов производных бетулина // Биотех – 2024: тезисы докл. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (г. Санкт-Петербург, 16–19 апреля 2024 г.). СПб.: Политех-Пресс, 2024. С. 23.

**24.** Кузнецова С.А., Скворцова Г.П., Мальяр Ю.Н., Скурыдина Е.С., Веселова О.Ф. Выделение бетулина из бересты березы и изучение его физико-химических и фармакологических свойств // Химия растительного сырья. 2013. N 2. С. 93–100. EDN: RCYKPV.

## REFERENCES

**1.** Falamas A., Pinzaru S.C., Dehelean C., Peev C., Soica C. Betulin and its natural resource as potential anticancer drug candidate seen by FT-Raman and FT-IR spectroscopy. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2011;42(1):97-107. DOI: 10.1002/jrs.2658.

**2.** Vorobyeva O.A., Malygina D.S., Grubova E.V., Melnikova N.B. Betulin derivatives. biological activity and solubility improvement. *Chemistry of plant raw material*. 2019;4:407-430. (In Russian). DOI: 10.14258/jcprm.2019045419. EDN: JWQQIC.

**3.** Ahmadu A.A., Delehouzé C., Haruna A., Mustapha L., Lawal B.A., Udobre A., et al. Betulin, a newly characterized compound in acacia auriculiformis bark, is a multi-target protein kinase inhibitor. *Molecules*. 2021;26(15):4599. DOI: 10.3390/molecules26154599.

**4.** Iftime M.-M., Ailiesei G.L., Shova S., Miron C., Tanaka H., Hori M., et al. New betulin imine derivatives with antioxidant and selective antitumor activity. *New Journal of Chemistry*. 2023;47(35):16551-16563. DOI: D3NJ02738D.

**5.** Tang J.-J., Li J.-G., Qi W., Qiu W.-W., Li P.-S., Li B.-L., et al. Inhibition of SREBP by betulin improves hyperlipidemia and insulin resistance. *Cell Metabolism*. 2011;13(1):44-56. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.12.004.

**6.** Adepoju F.O., Sokolova K.V., Gette I.F., Danilova I.G., Tsurkan M.V., Mondragon A.C., et al. Protective effect of betulin on Streptozotocin–Nicotinamide-Induced diabetes in female rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4):2166. DOI: 10.3390/ijms25042166.

**7.** Ko B.-S., Kang S., Moon B.R., Ryuk J.A., Park S. A 70% ethanol extract of mistletoe rich in betulin, betulinic acid, and oleanolic acid potentiated  $\beta$ -cell function and mass and enhanced hepatic insulin sensitivity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016:1-13. DOI: 10.1155/2016/7836823.

**8.** Fu Z.H., Jiang Y., Liu J., Lin Z.H., Jin Y., Du S., et al. Inhibitory effect of betulin on lipopolysaccharide-induced microglial inflammatory response. *Chinese Journal of Immunology*. 2021;37(2):128-133. (In Chinese). DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20210019.

**9.** Zhang L., Ma Z., Wang R., Zhu M. Synthesis and characterization of methacrylate- functionalized betulin derivatives as antibacterial comonomer for dental restorative resins. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2021;7(7):3132-3140. DOI: 10.1021/acsbmaterials.1c00563.

**10.** Tuli H.S., Sak K., Gupta D.S., Kaur G., Aggarwal D., Parashar N.C., et al. Anti-inflammatory and anticancer properties of birch bark-derived betulin: recent developments. *Plants*. 2021;10(12):2663. DOI: 10.3390/plants10122663.

**11.** Tao Y.W., Zhou H.D., Yu J. Protective effect of betulinic acid on osteoarthritis chondrocyte damage by regulating lncRNA MF12-AS1. *Chinese Pharmacist*. 2022;25(1):49-54. (In Chinese). DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.01.008.

**12.** Takibayeva A.T., Zhumabayeva G.K., Bakibaev A.A., Demets O.V., Lyapunova M.V., Mamaeva E.A., et al. Methods of analysis and identification of betulin and its derivatives. *Molecules*. 2023;28(16):5946. DOI: 10.3390/molecules28165946.

**13.** Niu X., Zhu H., Mhatre S., Bi R., Ye Y., Rojas O.J. Betulin enables multifunctional cellulose-based insulative foams with low environmental impacts. *ACS Nano*. 2024;18(31):20247-20257. DOI: 10.1021/acsnano.4c04011.

**14.** Averyanova E.V., Shkolnikova M.N., Chugunova O.V. Antioxidant properties of triterpenoids in fat-containing products. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2022;52(2):233-243. (In Russian). EDN: OZYTYK. DOI: 10.21603/2074-9414-2022-2-2358.

**15.** Averyanova E.V., Shkolnikova M.N. Improving the efficiency of betulin-containing food ingredients from silver birch (*Betula pendula* Roth.) in food systems. *Chemistry of plant raw materials*. 2022;4:333-341. (In Russian). DOI: 10.14258/jcprm.20220411171. EDN: GGNJYT.



**16.** Shkolnikova M.N., Pavlov I.N., Averyanova E.V., Rozhnov E.D., Chugunova O.V. Technological aspects of birch bark processing into a component of food systems for the population of the Arctic and the Far North. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2024;14(3):371-382. (In Russian). DOI: 10.21285/achb.929. EDN: OWECVD.

**17.** Wang D.W., Meng T.C., Li X. Study on the screening of betulin nanoemulsion prescriptions and optimization of preparation process. *Tianjin Traditional Chinese Medicine*. 2025;42(4):486-495. (In Chinese).

**18.** Lv M., Zheng Y., Wu J., Shen Z., Guo B., Hu G., et al. Evoking ferroptosis by synergistic enhancement of a cyclopentadienyl iridium-betulin immune agonist. *Angewandte Chemie International Edition*. 2023;62(48):e202312897. DOI: 10.1002/anie.202312897.

**19.** Adepoju F.O., Duru K.C., Li E., Kovaleva E.G., Tsurkan M.V. Pharmacological potential of betulin as a multitarget compound. *Biomolecules*. 2023;13(7):1105. DOI: 10.3390/biom13071105.

**20.** Wang X., Huang L., Li Y., Li G. *Method and apparatus for comprehensive utilization of microalgae with ultrasonic cell wall disruption*. Patent CN, no. 200580026510.3; 2008. (In Chinese).

**21.** Loginov A.G., Filippova K.P., Klintsov V.V. Improving the accuracy of the experiment on the PTP device. *Dni nauki – 2017: tezisy dokl. konf. = Days of Science – 2017: abstracts of the conference reports*. 3–7 April 2017, Samara. Samara: Samara State Technical University; 2017, p. 172-173. (In Russian). EDN: ZWVTJX.

**22.** Robert S.M.J., Aeri V. Development and validation of a high-performance thin-layer chromatography method for simultaneous estimation of  $\alpha$ -Amyrin, Betulin and  $\beta$ -Sitosterin in *Leptadenia reticulata* and *Marsdenia tenacissima*. *Separation Science Plus*. 2024;7(2):2300092. DOI: 10.1002/sscp.202300092.

**23.** Xu H., Bazarnova J.G. PASS Online-prediction of pharmacological effects of betulin derivatives. In: *BiOTekh – 2024: tezisy dokl. Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem = BioTech – 2024: Proc. Int. Sci. Pract. Conf.* 16–19 April 2024, Saint Petersburg. Saint Petersburg: Politekh-Press; 2024, p. 23. (In Russian).

**24.** Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Maliar Iu.N., Skurydina E.S., Veselova O.F. Extraction betulin from birch bark and study of its physicochemical and pharmacological properties. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2013;(2):93-100. (In Russian). EDN: RCYKPV.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

##### Сюй Хуавэй,

аспирант,  
Высшая школа биотехнологий  
и пищевых производств,  
Санкт-Петербургский политехнический  
университет Петра Великого,  
195251, г. Санкт-Петербург, внутригородское  
муниципальное образование муниципальный  
округ Академический, ул. Политехническая, 29б,  
Российская Федерация,  
xuhuawei666@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7732-253X>

##### Базарнова Юлия Генриховна,

д.т.н., профессор, директор Высшей школы  
биотехнологий и пищевых производств,  
Санкт-Петербургский политехнический  
университет Петра Великого,  
195251, г. Санкт-Петербург, внутригородское  
муниципальное образование муниципальный  
округ Академический, ул. Политехническая, 29б,  
Российская Федерация,  
jbazarnova@spbstu.ru  
[https:// orcid.org/0000-0001-9275-7913](https://orcid.org/0000-0001-9275-7913)

##### Балабаев Алексей Александрович,

ассистент,  
Высшая школа биотехнологий  
и пищевых производств,  
Санкт-Петербургский политехнический  
университет Петра Великого,  
195251, г. Санкт-Петербург, внутригородское  
муниципальное образование муниципальный  
округ Академический, ул. Политехническая, 29б,  
Российская Федерация,  
balabaev-alexey97@mail.ru  
<https://orcid.org/0009-0005-0673-8449>

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

##### Huawei Xu,

Postgraduate Student,  
Graduate School of Biotechnology  
and Food Science,  
Peter the Great St. Petersburg  
Polytechnic University,  
12b, Politekhnikeskaya St., Akademicheskii  
municipal district, St. Petersburg, 195251,  
Russian Federation,  
xuhuawei666@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7732-253X>

##### Julia G. Bazarnova,

Dr. Sci. (Engineering), Director of Graduate School of  
Biotechnology and Food Science,  
Peter the Great St. Petersburg  
Polytechnic University,  
12b, Politekhnikeskaya St., Akademicheskii  
municipal district, St. Petersburg, 195251,  
Russian Federation,  
jbazarnova@spbstu.ru  
[https:// orcid.org/0000-0001-9275-7913](https://orcid.org/0000-0001-9275-7913)

##### Alexey A. Balabaev,

Assistant Teacher,  
Graduate School of Biotechnology  
and Food Science,  
Peter the Great St. Petersburg  
Polytechnic University,  
12b, Politekhnikeskaya St., Akademicheskii  
municipal district, St. Petersburg, 195251,  
Russian Federation,  
balabaev-alexey97@mail.ru  
<https://orcid.org/0009-0005-0673-8449>

**Вклад авторов**

Х. Сюй – разработка методологии, проведение исследования, валидация результатов, визуализация, написание черновика рукописи.  
Ю.Г. Базарнова – разработка концепции, предоставление ресурсов, административное руководство исследовательским проектом, научное руководство.  
А.А. Балабаев – проведение исследования, формальный анализ, редактирование рукописи.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

**Информация о статье**

Поступила в редакцию 11.07.2025.  
Одобрена после рецензирования 19.09.2025.  
Принята к публикации 26.11.2025.

**Contribution of the authors**

Huawei Xu – methodology, investigation, validation, visualization, writing – original draft.  
Julia G. Bazarnova – conceptualization, resources, project administration, supervision.  
Alexey A. Balabaev – investigation, formal analysis, editing.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.

**Information about the article**

The article was submitted 11.07.2025.  
Approved after reviewing 19.09.2025.  
Accepted for publication 26.11.2025.