



Экспериментальное исследование дитерпенового алкалоида зонгорина в отношении его антиноцицептивной активности и возможных нежелательных эффектов

Нестерова Ю.В.¹, Мухомедзянов А.В.², Поветьева Т.Н.¹, Суслов Н.И.¹,
Кульпин П.В.¹, Всяких О.В.¹, Зюзьков Г.Н.¹, Жданов В.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. На различных моделях химического и термического болевого раздражения выявлено участие опиоидных и каннабиноидных рецепторов в реализации антиноцицептивного действия дитерпенового алкалоида зонгорина, выделенного из надземной части аконита бородатого (*Aconitum barbatum*). Вовлеченность опиоидных рецепторов в механизм антиноцицептивной активности зонгорина предусматривает необходимость изучения его потенциальных побочных эффектов, характерных для наркотических анальгетиков. Возможно участие TRPA1-рецепторов в механизме анальгетического действия зонгорина, что требует дальнейшего исследования на моделях механического болевого повреждения с формалиновой гиперальгезией.

Цель исследования: изучение антиноцицептивной активности дитерпенового алкалоида зонгорина в дозе 25 мкг/кг в Рэндалл-Селитто тесте на фоне формалиновой гиперальгезии и его возможных нежелательных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков.

Материал и методы. Исследование выполнено на аутбредных мышах-самцах CDI и мышах линии СВА, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Дитерпеновый алкалоид атизинового ряда зонгорин вводили животным *per os* в установленной ранее наиболее эффективной дозе 25 мкг/кг. В качестве референс-препараторов применяли трамадол (KRKA) в дозе 20 мг/кг и кеторол (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) в дозе 6 мг/кг. Изучение антиноцицептивной активности проводили на модели механического болевого воздействия в Рэндалл-Селитто тесте с помощью анальгезиметра компании Ugo Basile (Италия) на фоне формалиновой гиперальгезии и без нее. Для изучения влияния зонгорина на частоту дыхания у ненаркотизированных мышей регистрировали число дыхательных движений за минуту после 5-кратного введения алкалоида и препарата сравнения трамадола. Синдром отмены оценивали с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона (Sigma). Влияние алкалоида на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изучали в teste «угольная метка».

Результаты. Антиноцицептивный эффект зонгорина в Рэндалл-Селитто teste при его однократном введении сопоставим с активностью кеторола и трамадола, но менее продолжительный, чем у последнего. Выраженная обезболивающая активность зонгорина в условиях формалиновой гиперальгезии свидетельствует о возможном вовлечении TRPA1-рецепторов в механизм ее реализации. Исследование потенциальных нежелательных эффектов при курсовом *per os* введении дитерпенового алкалоида зонгорина в дозе 25 мкг/кг показало, что он не вызывает развития респираторной депрессии, синдрома отмены и обстipationи.

Заключение. В Рэндалл-Селитто teste на фоне формалиновой гиперальгезии установлено участие TRPA1-рецепторов в механизме антиноцицептивной активности зонгорина. Дитерпеновый алкалоид зонгорин при субхроническом введении в дозе 25 мкг/кг не проявляет побочных эффектов, характерных для морфиноподобных препаратов.

Ключевые слова:	дитерпеновые алкалоиды; зонгорин; антиноцицептивная активность; Рэндалл-Селитто тест; формалиновая гиперальгезия; TRPA1-рецепторы; нежелательные эффекты; синдром отмены; респираторная депрессия; обстipationя.
Финансирование:	работа выполнена при поддержке гранта Томского НИМЦ «Рецепторный и сигнальный механизм кардиопротекторного, антиульцерогенного и антиноцицептивного эффектов алкалоида зонгорина».

Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2013) и одобрено этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 191112021 от 21.12.2021 г.).
Для цитирования:	Нестерова Ю.В., Мухомедзянов А.В., Поветьева Т.Н. Суслов Н.И., Кульпин П.В., Всяких О.В., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В. Экспериментальное исследование дитерпенового алкалоида зонгорина в отношении его антиноцицептивной активности и возможных нежелательных эффектов. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):158–168. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-158-168

Experimental investigation of the diterpenoid alkaloid songorine regarding its antinociceptive activity and potential adverse effects

Nesterova Yu.V.¹, Mukhomedzyanov A.V.², Povetyeva T.N.¹, Suslov N.I.¹,
Kul'pin P.V.¹, Vsyakikh O.V.¹, Zyuz'kov G.N.¹, Zhdanov V.V.¹

¹ E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC), 3, Lenin Avenue, Tomsk, 634028, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Opioid and cannabinoid receptors are involved in the antinociceptive effects of songorine, a diterpene alkaloid isolated from the above-ground parts of *Aconitum barbatum*, as demonstrated in various models of chemical and thermal pain. The involvement of opioid receptors in songorine is antinociceptive mechanism necessitates studying its potential side effects, characteristic of narcotic analgesics. TRPA1 receptor involvement in songorine is analgesic mechanism is possible, requiring further investigation in models of mechanical hyperalgesia with formalin.

Aim: To study the antinociceptive activity of the diterpenoid alkaloid songorine at a dose of 25 µg/kg in the Randall-Selitto test against formalin-induced hyperalgesia and its potential opioid-like side effects.

Material and Methods. The study was performed on outbred male CDI and mice male CBA mice obtained from the Department of Experimental Biological Models at the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine Tomsk NRMC. Songorine, a diterpene alkaloid of the atizine series, was administered orally to the animals at a previously established effective dose of 25 µg/kg. Tramadol (KRKA) at a dose of 20 mg/kg and ketorolac (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) at a dose of 6 mg/kg were used as reference drugs. Antinociceptive activity was studied using the Randall-Selitto test with a Ugo Basile (Italy) analgesy-meter on a mechanical pain model, with and without formalin-induced hyperalgesia. To study the effect of songorine on the frequency of breathing in non-narcotized mice, the number of respiratory movements per minute was recorded after 5-fold administration of the alkaloid and the reference drug tramadol. The withdrawal syndrome was assessed using the non-selective opioid receptor antagonist naloxone (Sigma). The effect of the alkaloid on gastrointestinal smooth muscle was studied in the “charcoal meal” test.

Results. Songorine is antinociceptive effect in the Randall-Selitto test upon single administration is comparable to ketorolac and tramadol, but less prolonged than the latter. Songorine is pronounced analgesic activity in formalin-induced hyperalgesia suggests the possible involvement of TRPA1 receptors in its mechanism of action. The study of possible undesirable effects of the course *per os* administration of the diterpene alkaloid songorine at a dose of 25 µg/kg showed that it does not cause the development of respiratory depression, withdrawal syndrome and drug-induced obstipation.

Conclusion. In the Randall-Selitto test, TRPA1 receptor involvement in the antinociceptive activity of songorine was established against a background of formalin hyperalgesia. The diterpene alkaloid songorine at subchronic administration at a dose of 25 µg/kg does not show the side effects characteristic of morphine-like drugs.

Keywords:

diterpene alkaloids; songorine; antinociceptive activity; Randall-Selitto test; formalin hyperalgesia; TRPA1 receptors; undesirable effects; withdrawal syndrome; respiratory depression; obstipation.

Funding:	The work was supported by a grant from the Tomsk Research and Innovation Center for the Receptor and Signaling Mechanisms of the Cardioprotective, Antiulcerogenic, and Antinociceptive Effects of the Songorine Alkaloid.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in accordance with the principles of Good Laboratory Practice (GLP), Manual for Preclinical Studies of Pharmacological Substances (Moscow, 2013), and was approved by the Ethics Committee of the E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Protocol No. 191112021, dated 21 December 2021).
For citation:	Nesterova Yu.V., Mukhomedzyanov A.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I., Kul'pin P.V., Vsyakikh O.V., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V. Experimental investigation of the diterpenoid alkaloid songorine regarding its antinociceptive activity and potential adverse effects. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):158–168. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-158-168

Введение

Как известно, применение опиоидных анальгетиков ассоциировано с высоким риском развития целого ряда нежелательных проявлений. На фоне систематического приема опиоидов существует вероятность возникновения выраженных нарушений работы органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], снижения когнитивных функций [2], угнетения дыхательной системы, вплоть до полной остановки дыхания [3], формирования привыкания и наркотической зависимости [4]. Кроме того, опиоиды являются мощными иммуносупрессорами, оказываяющими негативное влияние на активность натуральных клеток-киллеров, продукцию иммуностимулирующих цитокинов, активность фагоцитов и продукцию антител [5]. Отдельные наркотические анальгетики обладают провоспалительной активностью и могут вызывать прямые нейровоспалительные реакции в головном и спинном мозге, сопровождающиеся высвобождением целого ряда эндогенных медиаторов воспалительного процесса [6].

Некоторые опиоидные анальгетики, такие как морфин и кодеин, относятся к алкалоидам, уникальным веществам растительного происхождения, на основе которых были получены первые лекарственные препараты. Алкалоиды являются вторичными метаболитами растений и содержат по меньшей мере одну молекулу азота в своей химической структуре, обычно образующую гетероциклическое кольцо. Эта группа соединений обладает чрезвычайно разнообразной химической структурой, а благодаря взаимодействию с рецепторами различных медиаторных систем оказывает мощный фармакологический эффект. На сегодняшний день группа алкалоидов насчитывает более 27 000 всевозможных молекул [7]. Медицинское применение алкалоидов имеет давнюю историю, начиная с XIX века, когда были впервые выделены эти соединения, они сразу же стали использоваться в клинической практике. Первым представителем алкалоидов, выделенным в 1806 г. из мака снотворного (*Papaver somniferum*) в чистом виде, был используемый в современной медицинской практике опиоидный анальгетик морфин. В настоящее время в арсенале лекарственных средств алкалоид-содержащие соединения или их производные занимают доминирующее положение и составляют около 30% среди всех индивидуальных фитохимических препаратов.

Мы исследовали дiterпеновый алкалоид атизинового ряда – зонгорин, выделенный из аконита бородатого (*Aconitum barbatum*) – представителя флоры Сибири, имеющего большую биомассу и обширный ареал произ-

растания. Несмотря на то, что многие алкалоиды – это высокотоксичные вещества, напеплиноподобные или атизиновые алкалоиды, к которым относится зонгорин, являются умеренно и даже низкотоксичными соединениями [8]. В их структурной формуле отсутствует реакционная бензолэфирная группировка, определяющая высокую токсичность дiterпеновых алкалоидов аконитинового ряда, таких как аконитин, мезаконитин и гипаконитин. Это связано с тем, что бензолэфирная группировка в положении C₁₄ обладает высоким сродством к α-субъединице натриевого канала, взаимодействуя с которым понижает его потенциал, изменяет селективность в сторону более крупных молекул (NH₃⁺, K⁺, Ca²⁺), что приводит к гиперактивации с последующим необратимым параличом этого канала и является причиной высокой кардио- и нейротоксичности аконитиновых алкалоидов.

Дiterпеновый алкалоид зонгорин в наших экспериментах продемонстрировал выраженные флогогенные свойства на различных моделях острого и хронического воспаления [9]. Установлено, что его противоревматические свойства опосредованы иммуномодулирующей активностью, связанной с ингибиением продукции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1β и TNF-α [10]. Выявлено выраженное церебропротекторное действие зонгорина, заключающееся в нормализации ориентировочно-исследовательского поведения и условно-рефлекторной деятельности на фоне значительной коррекции изменений морфологической картины головного мозга крыс. *In vitro* показано прямое стимулирующее влияние алкалоида на нейральные стволовые клетки. Кроме того, курсовое применение зонгорина обеспечивало восстановление мнестических процессов на фоне введения холиноблокатора скополамина, что проявлялось в улучшении когнитивных способностей и нормализации поведенческой активности экспериментальных животных [11].

На моделях химического и термического болевого раздражения установлен механизм антиноцицептивной активности дiterпенового алкалоида зонгорина, который имеет полимодальный характер и затрагивает вовлечение опиоидной и каннабиноидной систем. В экспериментах *in vivo* выявлено участие периферических и κ-опиоидных рецепторов, а также каннабиноидных CB1-рецепторов в реализации антиноцицептивного действия зонгорина [12], что предусматривает необходимость изучения возможных побочных эффектов, характерных для наркотических анальгетиков.

Еще одной мишенью для реализации обезболивающего действия зонгорина могут служить TRPA1-рецепто-

ры. Как антагонисты, так и агонисты TRPA1-рецепторов весьма перспективны для устранения болевых ощущений при различных воспалительных и нейропатических состояниях [13]. Обнаружено, что анальгетический эффект, опосредованный активацией TRP-каналов, лежит в основе фармакологического действия некоторых нестериоидных противовоспалительных препаратов (НПВП): ацетаминофена, декскетопрофена, нимесулида, а также анальгетика парацетамола. Наиболее распространенными моделями боли, отражающими влияние исследуемых веществ на TRPA1-рецепторы, являются модель механического болевого воздействия (Рэндалл-Селитто тест), поскольку TRPA1-рецепторы отвечают на внешнее механическое повреждение, и формалиновый тест [14].

Цель исследования: изучение антиноцицептивной активности дитерпенового алкалоида зонгорина в дозе 25 мкг/кг в Рэндалл-Селитто teste как на фоне формалиновой гиперальгезии, так и без нее, а также его возможных нежелательных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на аутбредных мышах-самцах CDI ($n = 90$) и мышах-самцах линии СВА ($n = 116$) массой 25–28 г. Животные получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ и содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей (Страсбург, 1986). Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2013) и одобрено этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 191112021 от 21.12.2021 г.).

Дитерпеновый алкалоид атизинового ряда зонгорин (рис. 1) выделяли из надземной части аконита бородатого (*Aconitum barbatum*) по стандартной методике [15].

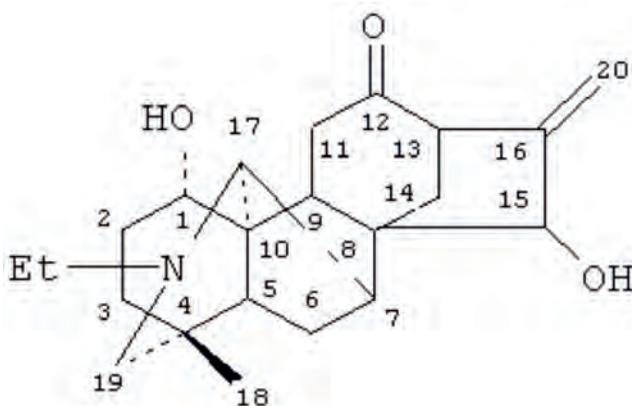


Рис. 1. Структурная формула дитерпенового алкалоида атизинового ряда зонгорина

Fig. 1. Structural formula of the diterpene alkaloid songorine, an atisine derivative

Надземные части растений, собранные в период цветения, измельчались до размера частиц менее 5 мм, обрабатывались раствором карбоната натрия и подвергались непрерывной экстракции хлороформом в течение 5 сут. Хлороформный экстракт упаривали до небольшого

объема и экстрагировали 5% серной кислотой. Кислотную вытяжку подщелачивали карбонатом натрия до pH 9–10 и последовательно экстрагировали сначала эфиром, затем хлороформом. Эфирный экстракт упаривали досуха, растворяли в небольшом количестве эфира и хроматографировали на дезактивированной окиси алюминия в системе гексан-ацетон (90–50%). Эфирорастворимую фракцию подвергли дробной экстракции буферными растворами с увеличивающимися значениями pH. Эфирный раствор, оставшийся после экстракции наиболее щелочным буфером, упаривали досуха и хроматографировали на окиси алюминия в системе гексан-метанол до элюции зонгорина [15]. Зонгорин вводили животным per os в установленной ранее наиболее эффективной дозе 25 мкг/кг однократно или курсом в течение 5 дней и последний раз – за 1 ч до тестирования.

В качестве референс-препаратов применяли анальгетик центрального действия трамадол (KRKA) в дозе 20 мг/кг, а также ненаркотическое обезболивающее средство из группы НПВП – кеторол (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) в дозе 6 мг/кг. Трамадол – синтетический опиоидный анальгетик, широко используемый в терапии умеренного и сильного болевого синдрома различного генеза. Механизм действия трамадола опосредован связыванием с опиоидными μ -рецепторами и ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина. Считается, что синергизм этих механизмов обуславливает высокую эффективность и малый наркогенный потенциал трамадола [16].

Кеторол обладает мощным анальгезирующим действием, по степени которого превосходит большинство НПВП, и сопоставим с активностью морфина [17]. В отличие от наркотических анальгетиков кеторол не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости и не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает спазм гладкой мускулатуры внутренних органов. Кеторол широко используется в эксперименте в качестве референс-препарата при проведении доклинических исследований новых анальгетиков [18]. Препараты сравнения (трамадол и кеторол) вводили животным в том же режиме, что и дитерпеновый алкалоид зонгорин в дозах, эквивалентных суточной дозе для взрослого человека.

Влияние алкалоидов на механическое болевое раздражение оценивали в Рэндалл-Селитто teste (Randall-Selitto test) с помощью анальгезиметра компании Ugo Basile (Италия), который разработан для выполнения точного тестирования анальгетиков на нормальной и воспаленной лапе крыс или мышей. Эта модель широко используется для определения порога болевой реакции. Принцип метода основан на линейно возрастающей механической силе, оказывающей давление на тыльную поверхность задней лапы экспериментальных животных. Ноцицептивный порог определяли как силу в граммах, при которой животное пыталось освободить лапу, зажатую между подставкой и коническим толкателем. Тестирование проводили в динамике, через 1 и 4 ч после введения исследуемых препаратов.

Гиперальгезию вызывали субплантарным введением в правую заднюю лапу мышей 0,05 мл 2% раствора формалина. Интенсивность болевого ответа оценивали в первую (первые 2 мин) и во вторую (через 40 мин после введения формалина) фазы теста. Через 1 ч после введения флогогена животных умерщвляли, отделяли обе

задние лапки и определяли их массу. Об интенсивности воспалительной реакции судили по разности масс здоровой и больной лапки.

Для изучения влияния зонгорина на частоту дыхания у ненаркотизированных мышей регистрировали число дыхательных движений за минуту после 5-кратного введения дитерпенового алкалоида и препарата сравнения трамадола. Критерием подавления дыхания считали достоверное снижение частоты дыхательных движений по сравнению с контролем [18].

Синдром отмены оценивали с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов наркозона (*Sigma*). В этом тесте зонгорин вводили мышам 2 раза в день (утром и вечером) в течение 5 дней в возрастающей концентрации по схеме: 3 раза по 25 мкг/кг; 3 раза по 37,5 мкг/кг и 3 раза по 50 мкг/кг. Через 5 ч после последнего введения алкалоида подкожной инъекцией наркозона (10 мг/кг) провоцировали развитие абстинентного синдрома у животных. Регистрировали число прыжков, корчей, встряхиваний, тремора в виде барабанного боя и птоза на протяжении одного часа после введения антагониста. Критерием выраженности синдрома отмены считали уменьшение числа прыжковых реакций относительно контроля [18].

Влияние алкалоида на гладкую мускулатуру ЖКТ изучали в тесте «угольная метка» [18]. Зонгорин вводили ежедневно, однократно в течение 5 сут и последний раз за час до введения контраста. В течение 24 ч перед экспериментом мыши были лишены доступа к пище без ограничения питьевой воды. В качестве «метки» в желудок вводили 10% взвесь активированного угля (ОАО «Уралбиофарм»), приготовленную на 2% крахмальной слизи в количестве 0,5 мл/мышь. Спустя 1 ч после введения «метки» мышей выводили из опыта, при аутопсии измеряли длину всего кишечника и дистанцию «пробега» угольной метки. Индекс пропульсивной активности (ИПА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИПА} = \frac{\text{A1}}{\text{A2}} \times 100\%,$$

где A1 – длина тонкой кишки, окрашенной супензией активированного угля; A2 – общая длина тонкой кишки. Значимое снижение ИПА относительно контрольных показателей свидетельствовало о замедлении двигательной активности ЖКТ и развитии синдрома обстипации.

Таким образом, дизайн нашего исследования включает изучение дополнительных механизмов антиноцептивной активности зонгорина в Рэндалл-Селитто тесте при его однократном и курсовом применении и на фоне гиперальгезии, вызванной формалином, а также изучение возможных нежелательных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков (рис. 2).

Данные, полученные в экспериментах, анализировали в пакете программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc.) Количественные данные представлены средним значением (M) и его стандартной ошибкой (m), $M \pm m$. Для сравнения количественных показателей в двух группах мышей использовали критерий Стьюдента для независимых групп, для сравнения количественных показателей на двух этапах наблюдения – парный критерий Стьюдента. Для оценки статистической значимости различий качественных показателей в двух независимых группах применяли точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости составлял $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование антиноцептивной активности в Рэндалл-Селитто teste при однократном введении исследуемых веществ выявило, что в группах животных, получавших кеторол и зонгорин, анальгетический эффект проявился на начальной точке тестирования (рис. 3А).

Так, масса воздействия на лапку была больше, чем в контроле в 1,8 раза для кеторола и в 2,1 раза – для зонгорина. Обезболивающий эффект трамадола оказался более продолжительным. В обоих точках тестирования антиноцептивное действие референс-препарата превосходило контрольные значения: масса давления на заднюю лапу мышей через 1 ч после введения была в 2,2 раза больше, чем в контроле (рис. 3А), а через 4 ч – в 1,6 раза (рис. 3Б).

Таким образом, на модели механического болевого раздражения в Рэндалл-Селитто teste при однократном введении дитерпеновый алкалоид зонгорин обеспечивал выраженный антиноцептивный эффект, сопоставимый с активностью препаратов сравнения кеторола и трамадола, но уступающий по длительности действия последнему.

«Формалиновый тест» предполагает регистрацию ноцицептивной реакции грызунов на умеренную, непрерывную боль, вызванную повреждением тканей формалином. Считается, что тест обеспечивает более эффективную модель клинической боли, чем тесты с фазными механическими или температурными раздражителями. В ответ на введение формалина развиваются две болевые фазы. Первая фаза длится в течение 3–5 мин с начала инъекции, что связано с химическим воздействием на ноцицепторы и активацией С-волокон. Затем на протяжении 10–15 мин болевой ответ практически отсутствует. Вторая фаза начинается спустя 15–20 мин после инъекции и длится 20–40 мин, что связано с воспалительной реакцией и активацией нейронов в дорсальных рогах спинного мозга. Субстанция Р и брадикинин участвуют в первой фазе, в то время как гистамин, серотонин, простагландины и брадикинин – во второй [14]. Поэтому тестирование проводилось в динамике через 2 и 40 мин после введения формалина. Также одним из механизмов ноцигенного действия формалина является активация TRPA1 каналов, реагирующих в норме на холод и стимулирующих развитие воспаления [14]. Известно, что опиоидные анальгетики блокируют обе фазы болевого ответа, НПВП в основном подавляют вторую фазу, а местные анестетики – только первую.

После однократного применения исследуемых веществ в условиях гиперальгезии, вызванной субплантарным введением формалина, начальное тестирование в анальгезиметре (через 2 мин после введения флогогена) выявило антиноцептивную активность у всех препаратов (табл. 1). Показано, что введение трамадола увеличивало массу давящей на поврежденную лапу поверхности в 2,3 раза; кеторола – в 3,5 раза; зонгорина аконита бородатого – в 2,6 раза по сравнению с контролем. Исследование через 40 мин после инъекции формалина показало, что статистически значимый эффект наблюдается только у трамадола. Статистически значимое флогогическое действие при однократном введении тестируемых соединений не обнаружено, но под действием зонгорина наблюдалась устойчивая тенденция к снижению отека (см. табл. 1).

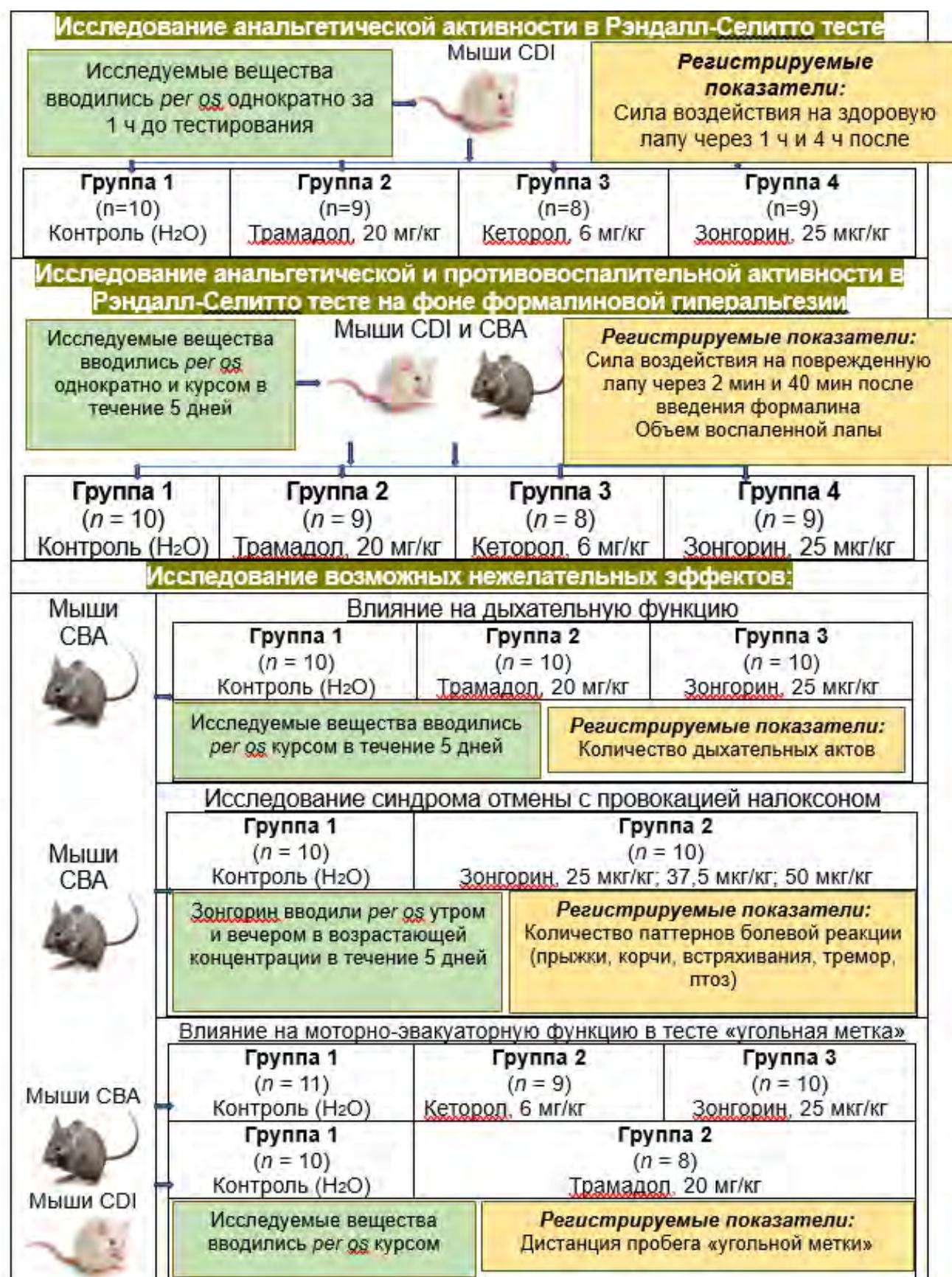


Рис. 2. Дизайн исследования антиноцицептивной активности зонгорина и его возможных побочных эффектов
Fig. 2. Study design for evaluating the antinociceptive activity of songorine and its possible side effects

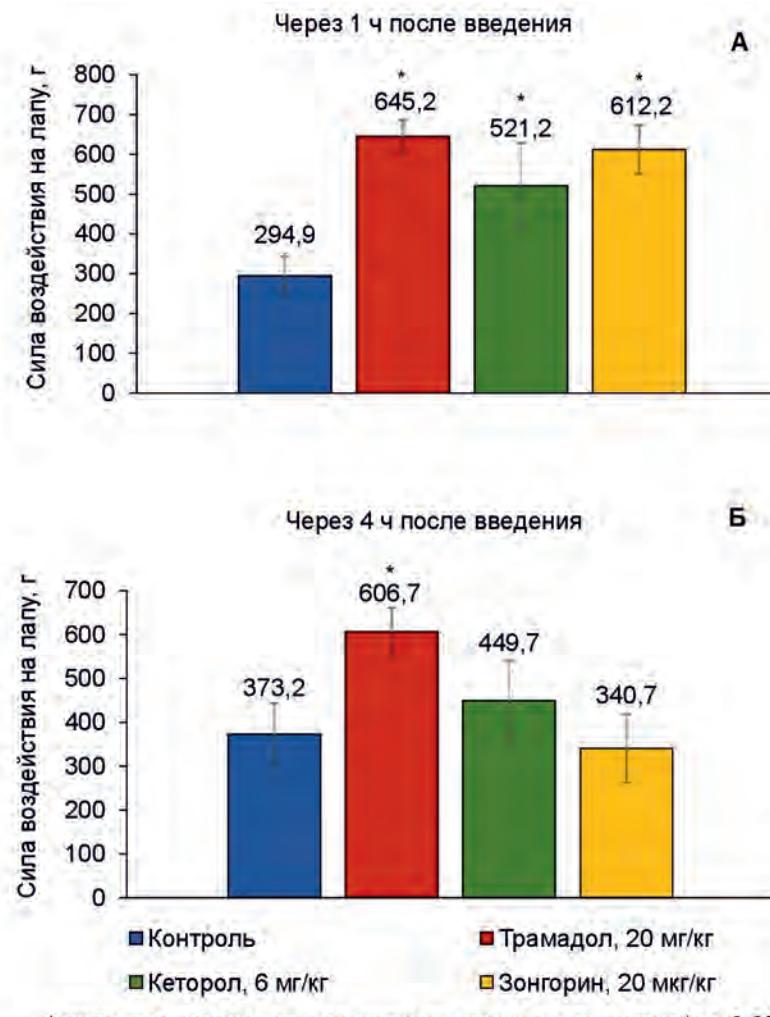


Рис. 3. Аналгетическая активность зонгорина и референс-препарата в Рэндалл-Селитто тесте при однократном введении мышам-самцам CDI
Fig. 3. Analgesic activity of songorine and reference drugs in the Randall-Selitto test following single administration to male CDI mice

Таблица 1. Аналгетическая и противовоспалительная активность при однократном введении зонгорина и референс-препарата в условиях гиперальгезии, вызванной субплантарным введением формалина (2%), в Рэндалл-Селитто тесте у мышей-самцов CDI

Table 1. Analgesic and anti-inflammatory activities of a single songorine and reference drugs administration in formalin-induced hyperalgesia (2%) in the Randall-Selitto test in male CDI mice

Группа	Сила воздействия на поврежденную лапу, г		% прироста отека	% угнетения отека
	2 минуты	40 минут		
Контроль ($n = 10$)	141,1 ± 23,7	305,2 ± 72,6	32,5 ± 4,9	–
Трамадол, 20 мг/кг ($n = 9$)	318,9 ± 84,1*	518,0 ± 85,0*	37,4 ± 5,1	-15,3
Кеторол, 6 мг/кг ($n = 8$)	491,4 ± 88,2*	396,6 ± 94,1	33,5 ± 3,6	-3,0
Зонгорин, 25 мкг/кг ($n = 9$)	365,6 ± 89,4*	317,3 ± 77,3	24,6 ± 3,3	24,2

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контроля ($p < 0,05$).

При курсовом назначении трамадола, кеторола и зонгорина аконита бородатого анальгетическая активность в Рэндалл-Селитто тесте на фоне формалиновой гиперальгезии была выявлена у всех исследуемых веществ в обе фазы антиноцицептивного ответа (табл. 2).

Так, сила воздействия на поврежденную лапу статистически значимо увеличивалась как в 1-ю, так и во 2-ю фазу исследования под действием трамадола – в 6,9 и 2,2 раза; кеторола – в 5,0 и 1,7 раза; зонгорина – в 6,8 и 2,3 раза соответственно. В отличие от референс-препарата применение дiterпенового алкалоида также обеспечивало статистически значимое флоголитическое действие. Установлено, что под действием зонгорина

отек инъецированной лапы уменьшался в 1,3 раза относительно контрольных значений (см. табл. 2).

Таким образом, в условиях гиперальгезии зонгорин обеспечивал выраженный антиноцицептивный эффект, сопоставимый с действием трамадола и кеторола. При курсовом введении зонгорин проявлял более сильное и продолжительное анальгетическое действие, что говорит о кумуляции эффекта. Кроме того, выявленная способность зонгорина подавлять болевую реакцию, вызванную формалином, может свидетельствовать о возможном вовлечении в механизмы развития фармакологических эффектов данного алкалоида TRPA1-каналов.

Изучение дыхательной функции ненаркотизирован-

Таблица 2. Аналгетическая и противовоспалительная активность при курсовом введении зонгорина и референс-препарата в условиях гиперальгезии, вызванной субплантарным введением формалина (2%), в Рэндалл-Селитто тесте у мышей-самцов линии СВА

Table 2. Analgesic and anti-inflammatory activity of songorine and reference drugs upon repeated administration in formalin-induced hyperalgesia (2%) in the Randall-Selitto test in male CBA mice

Группа	Сила воздействия на поврежденную лапу, г		% прироста отека	% угнетения отека
	2 минуты	40 минут		
Контроль (<i>n</i> = 10)	68,6 ± 12,9	198,8 ± 65,9	28,2 ± 1,8	–
Трамадол, 20 мг/кг (<i>n</i> = 9)	469,8 ± 92,5*	437,1 ± 85,1*	33,4 ± 2,5	-18,5
Кеторол, 6 мг/кг (<i>n</i> = 8)	345,3 ± 92,9*	345,3 ± 91,3*	27,1 ± 3,3	3,8
Зонгорин, 25 мкг/кг (<i>n</i> = 9)	464,0 ± 112,8*	460,0 ± 114,6*	22,6 ± 1,3*	19,8

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контроля (*p* < 0,05).

ных мышей показало, что курсовое назначение препарата сравнения вызывает респираторную депрессию у экспериментальных животных (табл. 3).

Таблица 3. Влияние курсового введения зонгорина и трамадола на дыхательную функцию у ненаркотизированных мышей-самцов линии СВА

Table 3. Effects of chronic songorine and tramadol administration on respiratory function in non-anesthetized male CBA mice

Группа	Количество дыхательных движений за 1 минуту, шт.
Контроль (<i>n</i> = 10)	145,8 ± 3,7
Трамадол, 20 мг/кг (<i>n</i> = 10)	125,1 ± 2,3*
Зонгорин, 25 мкг/кг (<i>n</i> = 10)	150,1 ± 4,6+

Примечание. * – различия статистически значимы относительно группы контроля (*p* < 0,05). + – различия статистически значимы по сравнению с трамадолом (*p* < 0,05).

Под действием трамадола у мышей статистически значимо уменьшалось количество дыхательных движений в минуту по сравнению с группой контроля. У животных, получавших курсом зонгорин, количество дыхательных актов сохранялось на уровне контрольных значений (см. табл. 3). Следовательно, в отличие от опиоидного анальгетика трамадола, зонгорин в исследуемой дозе не оказывает угнетающего влияния на дыхание.

При изучении синдрома отмены было обнаружено, что провокация наркозоном вызывает появление у экспериментальных животных некоторых паттернов болевой реакции. Так, в группе контроля у мышей регистрировались корчи и встрихивания, а у одного животного наблюдался трепор по типу барабанного боя и птоз (табл. 4).

Таблица 4. Влияние курсового введения зонгорина на синдром отмены, вызванный провокацией наркозоном (10 мг/кг), у мышей-самцов линии СВА

Группа	Паттерны болевой реакции, шт.					
	Прыжки	Корчи	Встрихивания	Тремор	Птоз	–
Контроль (<i>n</i> = 10)	0,0 ± 0,0	0,6 ± 0,3	2,1 ± 0,4	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	–
Зонгорин, 25 мкг/кг (<i>n</i> = 10)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0*	0,4 ± 0,2*	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	–

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контроля (*p* < 0,05).

Реакции в виде прыжков, характерной для опиоидных анальгетиков, у контрольных мышей не наблюдалось. Введение животным зонгорина в возрастающей концентрации также не приводило к появлению прыжковой активности на фоне подкожной инъекции антагониста опиоидных рецепторов, тогда как курсовое введение мышам опиоидного анальгетика трамадола в условиях этого теста способствовало появлению у грызунов прыжковой активности, синдрома Штраубе и судорог, являющихся домinantными признаками абстинентного синдрома [19]. Таким образом, экспериментально установлено, что дитерпеновый алкалоид зонгорин в дозе 25 мкг/кг не вызывает формирования синдрома отмены после субхронического введения.

Исследование моторно-эвакуаторной функции ЖКТ в тесте «угольная метка» показало, что в группе животных, получавших кеторол, проявилась тенденция к замедлению кишечной перистальтики (табл. 5).

Введение зонгорина аконита бородатого сопровождалось незначительным усилением моторно-эвакуаторной функции, но в целом заполнение кишечника углем оставалось на уровне контрольных значений (см. табл. 5). Применение трамадола на этой модели в параллельном эксперименте статистически значимо, на 27% относительно контроля, замедляло моторику ЖКТ (рис. 4), что согласуется с литературными данными [2]. Следовательно, курсовое введение дитерпенового алкалоида зонгорина, в отличие от опиоидного анальгетика, не вызывает эффекта обстипации.

Как известно, большинство наиболее опасных побочных эффектов опиоидных анальгетиков связано с активацией μ -рецепторов, которые в высокой концентрации находятся как в высших структурах мозга (кора, ядра таламуса, стриатум), контролирующих дыхательную функцию и отвечающих за формирование зависимости [3], так и на периферии, а именно в ЖКТ [1]. Стимуляция периферических μ -рецепторов повышает тонус гладких мышц кишечника и в конечном итоге приводит к развитию лекарственно индуцированной обстипации [1]. Следовательно, отсутствие у зонгорина морфиноподобного действия может служить косвенным доказательством преимущественного взаимодействия алкалоида с κ -опиоидными рецепторами, агонисты которых являются наиболее безвредными препаратами среди опиоидных аналь-

Таблица 5. Влияние курсового введения зонгорина и кеторола на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта в тесте «угольная метка» у мышей-самцов линии СВА

Table 5. Effect of intragastric administration of songorine and ketorolac on the motor-evacuatory function of the gastrointestinal tract in the “charcoal meal” test in male CBA mice

Группа	ИПА, %	Ускорение или замедление моторики, %
Контроль (<i>n</i> = 11)	57,4 ± 3,4	–
Кеторол, 6 мг/кг (<i>n</i> = 9)	52,1 ± 2,7	-9,3
Зонгорин, 25 мкг/кг (<i>n</i> = 10)	59,6 ± 3,0	3,7

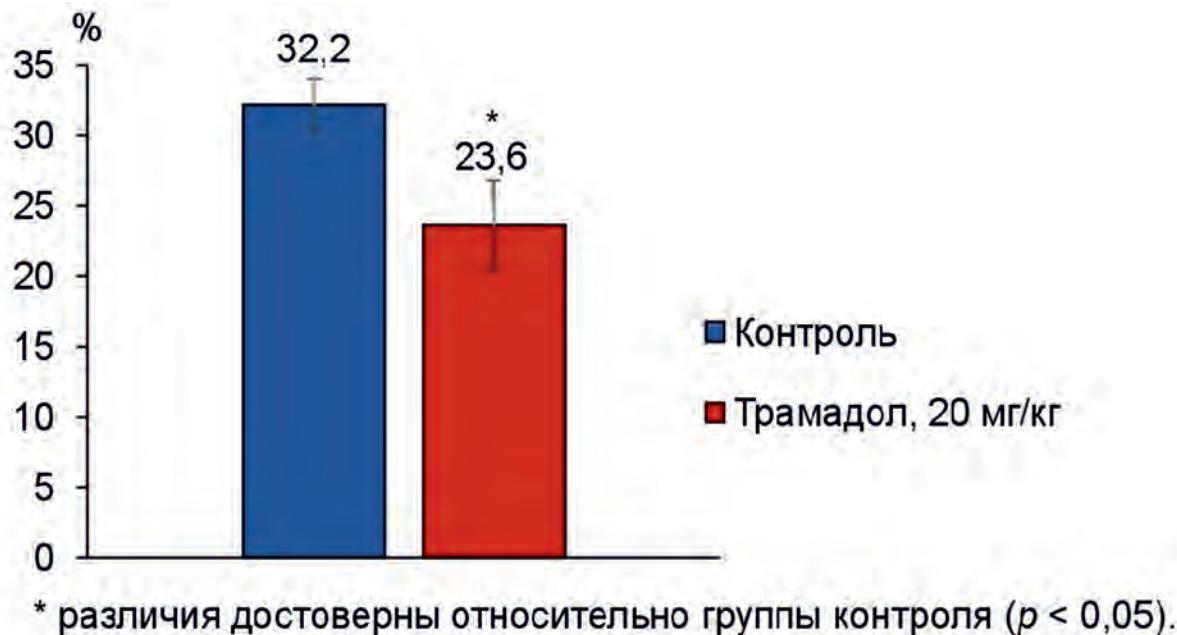


Рис. 4. Влияние курсового введения трамадола на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта в teste «угольная метка» у мышей-самцов CDI

Fig. 4. Effect of intragastric administration of tramadol on the motor-evacuatory function of the gastrointestinal tract in the «charcoal meal» test in male CDI mice

гетиков. Кроме того, поскольку зонгорин влияет не только на опиоидные рецепторы, а также на каннабиноидные CB1-рецепторы [12] и, возможно, TRP-каналы, безопасность его курсового применения может быть связана с полимодальным механизмом действия. Как было сказано выше, относительно низкий наркогенный потенциал трамадола обусловлен его смешанным механизмом действия, включающим комбинацию связывания с опиоидными μ -рецепторами и ингибирование обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина [16].

Следует также отметить, что выраженность побочных эффектов опиоидов во многом определяется силой связывания с опиоидными рецепторами. Так, по силе связывания с опиоидными μ -рецепторами трамадол в 6000 раз уступает морфину и в 10 раз – кодеину, тем не менее, его обезболивающая активность вдвое выше, чем у кодеина, и всего в 5 раз ниже, чем у морфина, но при этом у него самый низкий наркогенный эффект. Вовлечение центральных опиоидных рецепторов в механизм действия обнаружено и для некоторых препаратов из группы НПВП, таких как декскетопрофен и диклофенак натрия, но они не проявляют побочного действия опиоидов из-за низкого аффинитета к этим рецепторам [20]. Вероятно, сродство с опиоидными рецепторами у зонгорина в исследуемой дозе также недостаточно сильное, что препятствует развитию побочного действия, характерного для морфиноподобных препаратов.

Заключение

Проведенное исследование показало, что антиноцицептивный эффект зонгорина в Рэндалл-Селитто teste при его однократном введении в дозе 25 мкг/кг сопоставим с действием кеторола и трамадола, но менее продолжителен, чем у последнего. Высокая обезболивающая активность дiterпенового алкалоида зонгорина при курсовом применении на модели механического болевого воздействия в условиях гиперальгезии, вызванной

формалином, свидетельствует о вовлечении TRPA1-рецепторов в механизм ее реализации. Установлено, что курсовое введение зонгорина в дозе 25 мкг/кг не вызывает развития респираторной депрессии, синдрома отмены и лекарственно индуцированной обструкции у экспериментальных животных. Учитывая выраженную антиноцицептивную активность зонгорина, сопоставимую с действием трамадола и кеторола, а также отсутствие побочных эффектов, характерных для морфиноподобных препаратов, представляется перспективным создание на его основе нового эффективного и малотоксичного анальгетика.

Литература / References

- Горбунов А.А., Алямкина К.И., Миронов С.Е., Лемина Е.Ю., Кудряшов Н.В., Тихонов Д.А. Обструкция как побочный эффект применения лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024;87(5):37–44. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-5-37-44>
 Gorbunov A.A., Alyamkina K.I., Mironov S.E., Lemina E.Yu., Kudryashov N.V., Tikhonov D.A. Constipation as an adverse effect of drug therapy. *Experimental and clinical pharmacology*. 2024;87(5):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-5-37-44>
- Mahoney J.J., Winstanley E.L., Castillo F., Luba R., Marton J., Alschsuler D.M. et al. A pilot study investigating cognitive impairment associated with opioid overdose. *Drug Alcohol Dependence*. 2023;247:109865. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109865>
- Bateman J.T., Saunders S.E., Levitt E.S. Understanding and countering opioid-induced respiratory depression. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;180(7):813–828. <https://doi.org/10.1111/bjph.15580>
- Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р., Гамзелева О.Ю., Яценко К.А. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(2):89–107. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107>
 Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharchkina E.R., Gamzeleva O.Yu., Yatsenko K.A. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Head and neck tumors*. 2(2):89–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107>
- Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system – friend or foe.

- British Journal of Clinical Pharmacology.* 2018;175(14):2717–2725. <https://doi.org/10.1111/bph.13750>
6. Диордьев А.В., Яковлева Е.С., Адкина Е.А., Батышева Т.Т., Климов Ю.А., Лазарев В.Б. Опиоиды – лучшие анальгетики! ... Или нет? Перспективы безопиоидной анестезии у детей. *Анестезиология и реаниматология.* 2021;3:60–68. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103160>
 7. Diordiev A.V., Yakovleva E.S., Adkina E.A., Batysheva T.T., Klimov Yu.A., Lazarev V.V. Opioids are the best analgesics! ... Or not? Prospects for opioid-free analgesia in children. *Russian Journal of Anesthesiology and Rheumatology.* 2021;(3):60–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103160>
 8. Pereira A.G., Cassani L., Garcia-Oliveira P., Otero P., Mansoor S., Echave J. et al. Plant alkaloids: production, extraction, and potential therapeutic properties. In: *Natural Secondary Metabolites.* Publisher: Springer Cham; 2023:965. https://doi.org/10.1007/978-3-031-18587-8_6
 9. Dzhakhangirov F.N. Sultankhodzhaev M.N., Tashkhodzhaev B., Salimov B.T. Diterpenoid alkaloids as a new class of antiarrhythmic agents. Structure-activity relationship. *Chemistry of Natural Compounds.* 1997;33(2):190–202. <https://doi.org/10.1007/BF02291540>
 10. Nesterova Yu.V., Povet'eva T.N., Suslov N.I., Zyuz'kov G.N., Aksinenko S.G., Pushkarskii S.V. et al. Antiinflammatory activity of diterpene alkaloids from Aconitum baicalense. *Bulletin of Experimental biology and medicine.* 2014;156(5):665–668. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2421-4>
 11. Zhang L., Siyiti M., Zhang J., Yao M., Zhao F. Anti-inflammatory and anti-rheumatic activities in vitro of alkaloids separated from Aconitum soongoricum Stapf. *Experimental and therapeutic medicine.* 2021;21(5):1–11. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9924>
 12. Nesterova Yu.V., Povet'eva T.N., Suslov N.I., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Fedorova Yu.S. et al. Correction of cholinergic abnormalities in mnemonic processes with diterpene alkaloid songorine. *Bulletin of Experimental biology and medicine.* 2018;165(1):10–13. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4087-9>
 13. Nesterova Y.V., Mukhomedzyanov A.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I., Kul'pin P.V., Afanas'eva O.G. et al. Involvement of receptor apparatus in the realization of antinociceptive activity of songorine. *Bulletin of Experimental biology and medicine.* 2025; 178(4):423–426. <https://doi.org/10.1007/s10517-025-06349-3>
 14. Salat K., Filipek B. Antinociceptive activity of transient receptor potential channel TRPV1, TRPA1, and TRPM8 antagonists in neurogenic and neuropathic pain models in mice. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology).* 2015;16(3):167–178. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400189>
 15. Препартивная хроматография / под ред. Х. Шмидта-Трауба, М. Шульте, А. Зайделя-Моргенштерна. Москва: Техносфера; 2022:664. Preparative Chromatography / edited by H. Schmidt-Traub, M. Schulte, and A. Seidel-Morgenstern. Moscow: Technosphere; 2022:664. (In Russ.).
 16. Subedi M., Bajaj Sh., Kumar M.S., Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:443–451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>
 17. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Современный взгляд на эффективность и безопасность кеторолака. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2018;2 (4):34–39. URL: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Sovremenny_vzglyad_na_effektivnost_i_bezopasnost_ketorolaka/ (23.07.2025). Matveev A.V., Krasheninnikov A.E., Egorova E.A. Modern view on the efficacy and safety of ketorolac. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2018;2 (4):34–39. (In Russ.). URL: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Sovremenny_vzglyad_na_effektivnost_i_bezopasnost_ketorolaka/ (23.07.2025).
 18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. Отв. ред. А.Н. Миронов. Москва: Гриф и К; 2013:944. Manual for Preclinical Studies of Pharmacological Substances. Part I, ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif and K; 2013:944. (In Russ.).
 19. Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Лопатина К.А., Нестерова Ю.В., Зуева Е.П., Афанасьева О.Г. и др. Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексазаизовурцитана (экспериментальное исследование). *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):54–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-54-62>
 20. Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Лопатина К.А., Нестерова Ю.В., Зуева Е.П., Афанасьева О.Г. и др. Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексазаизовурцитана (экспериментальное исследование). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(1):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-54-62>
 21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Стаковская Л.В., Рудаков К.В. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2020;120(1):70–77. <https://doi.org/10.17116/jneuro202012001170>
 22. Gromova O.A., Torshin I.Y., Putilina M.V., Stakhovskaya L.V., Rudakov K.V. The chemoreactive analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(1):70–77. <https://doi.org/10.17116/jneuro202012001170>

Информация о вкладе авторов

Нестерова Ю.В. – формирование концепции и дизайна публикации, сбор, анализ и структурирование данных, планирование и проведение экспериментов, подготовка рукописи; Мухомедзянов А.В. – планирование и проведение экспериментов, подготовка рукописи; Поветьева Т.Н. – формирование концепции и дизайна публикации, проведение экспериментов, редактирование рукописи; Суслов Н.И. – формирование концепции и дизайна публикации, редактирование рукописи; Кульпин П.В. – планирование и проведение экспериментов; Всяких О.В. – планирование и проведение экспериментов; Зюзков Г.Н. – обоснование рукописи и проверка ключевых интеллектуальных аспектов и редактированием окончательного варианта рукописи; Жданов В.В. – обоснование рукописи и проверка ключевых интеллектуальных аспектов и редактированием окончательного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Nesterova Yu.V. – concept and design development, data collection, analysis, and structuring, experiment planning and execution, manuscript preparation; Mukhomedzyanov A.V. – experiment planning and execution, manuscript preparation; Povetyeva T.N. – concept and design formation, experimentation, manuscript editing; Suslov N.I. – concept and design formation, manuscript editing; Kul'pin P.V. – experiment planning and execution; Vsyakikh O.V. – experiment planning and execution; Zyuz'kov G.N. – manuscript justification, key intellectual aspects verification, and final draft editing; Zhdanov V.V. – manuscript justification, key intellectual aspects verification, and final draft editing.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.



Сведения об авторах

Нестерова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, научный сотрудник, лаборатория фитофармакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nes-yuliya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1382-926X>.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sasha_m91@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Поветьева Татьяна Николаевна, д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория фитофармакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ptn@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>.

Суслов Николай Иннокентьевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории фитофармакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nis-51@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7993-5639>.

Кульпин Павел Валерьевич, младший научный сотрудник, лаборатория фитофармакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: pavellevap@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0261-5645>.

Всяких Олеся Владимировна, аспирант, лаборатория фитофармакологии и специального питания, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: bykovalesyavl@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2084-4082>.

Зюзков Глеб Николаевич, д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: zgn@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0384-333X>.

Жданов Вадим Вадимович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИФ и РМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>.

Поступила 22.07.2025;
рецензия получена 29.09.2025;
принята к публикации 01.10.2025.

Information about the authors

Yulia V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nes-yuliya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1382-926X>.

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sasha_m91@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Tatiana N. Povetyeva, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ptn@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>.

Nikolay I. Suslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nis-51@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7993-5639>.

Pavel V. Kulpin, Junior Research Scientist, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: pavellevap@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0261-5645>.

Olesya V. Vsyakikh, Graduate Student, Laboratory of Phytopharmacology and Special Nutrition, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine Experimental Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: bykovalesyavl@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2084-4082>.

Gleb N. Zyuz'kov, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: zgn@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0384-333X>.

Vadim V. Zhdanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>.

Received 22.07.2025;
review received 29.09.2025;
accepted for publication 01.10.2025.