



В.В. Величко¹
Д.Н. Оленников²
Е.Д. Олешко¹
К.И. Ершов^{1,3}
Д.С. Круглов¹
К.А. Кошлич¹

Пирролизидиновые алкалоиды растений семейства *Boraginaceae* и оценка безопасности их применения по критерию острой токсичности

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр-т, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Сахьяновой, д. 6, г. Улан-Удэ, 670047, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Арбузова, д. 6, г. Новосибирск, 630117, Российская Федерация

✉ Величко Виктория Владимировна; velichkvik@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Растения семейства бурачниковые (*Boraginaceae*) *Pulmonaria mollis*, *Nonea rossica*, *Onosma simplicissima* и *Cynoglossum officinale* широко распространены на территории Российской Федерации и могут являться источниками лекарственных средств, обладающих противомикробными, противоанемическими, антикоагулянтными свойствами. В настоящее время данные растения не являются официальными, что может быть связано с содержанием в них пирролизидиновых алкалоидов, способных вызывать гепатотоксические эффекты.

ЦЕЛЬ. Оценка безопасности применения растений семейства *Boraginaceae* по критерию острой токсичности и содержанию пирролизидиновых алкалоидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве объектов исследования использовали высушенные надземные части растений *Pulmonaria mollis*, *Nonea rossica*, *Onosma simplicissima* и *Cynoglossum officinale*, заготовленные в период цветения. Состав и содержание алкалоидов в спиртовых извлечениях определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детектированием с ионизацией электрораспылением. Определение острой токсичности проводили на 102 половозрелых мышах обоего пола стока CD-1 весом 24,0±2,0 г в возрасте 12 нед., полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Животным однократно внутривенно вводили сухие экстракты изучаемых видов сырья, растворенные в дистиллированной воде, в дозе 5 г/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено отсутствие пирролизидиновых алкалоидов в траве *P. mollis*, наличие их следовых количеств (0,01 мкг/г) в листьях *P. mollis*. В других изученных видах растений обнаружены пирролизидиновые алкалоиды — энантиомеры интермедина и ликопсамина и их производные: в траве *O. simplicissima* — 1,07±0,03 мкг/г, в траве *N. rossica* — 8,25±0,08 мкг/г, в траве *C. officinale* — 676,3±7,4 мкг/г. По результатам оценки острой токсичности сухие экстракты из травы и листьев *P. mollis*, травы *N. rossica* и травы *O. simplicissima* отнесены к 5 классу токсичности, экстракт из травы *C. officinale* — к 4 классу токсичности.

ВЫВОДЫ. Извлечения из травы и листьев *P. mollis* в исследуемых дозах являются нетоксичными, для извлечений из травы *O. simplicissima* и *N. rossica* необходимо проведение дальнейших исследований для определения токсичности при длительном применении. Извлечения из травы *C. officinale* токсичны и не могут использоваться для внутреннего применения.

Ключевые слова: медуница мягкая; noneя русская; onosma простейшая; чернокорень лекарственный; *Pulmonaria mollis*; *Nonea rossica*; *Onosma simplicissima*; *Cynoglossum officinale*; ВЭЖХ; алкалоиды; острая токсичность; безопасность; пирролизидины

Для цитирования: Величко В.В., Оленников Д.Н., Олешко Е.Д., Ершов К.И., Круглов Д.С., Кошлич К.А. Пирролизидиновые алкалоиды растений семейства *Boraginaceae* и оценка безопасности их применения по критерию острой токсичности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(6):701–711. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Viktoriya V. Velichko¹ 
Daniil N. Olennikov² 
Egor D. Oleshko¹ 
Konstantin I. Yershov^{1,3} 
Dmitriy S. Kruglov¹ 
Ksenia A. Koshlich¹ 

Pyrrolizidine Alkaloids of *Boraginaceae* Family and Safety Assessment of Acute Toxicity

¹ Novosibirsk State Medical University,
52 Krasny Ave., Novosibirsk 630091, Russian Federation

² Institute of General and Experimental Biology,
6 Sakhyanova St., Ulan-Ude 670047, Russian Federation

³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology —
Branch of Institute of Cytology and Genetics,
6 Arbuzov St., Novosibirsk 630117, Russian Federation

✉ Viktoriya V. Velichko; velichkvik@rambler.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Plants of *Boraginaceae* family (*Pulmonaria mollis*, *Nonea rossica*, *Onosma simplicissima*, and *Cynoglossum officinale*) are widespread over the Russian Federation and are promising sources of phytomedicines with important pharmacological properties, such as antimicrobial, antianaemic, anticoagulant etc. Currently, *Boraginaceae* are not classified as officinal plants, presumably due to pyrrolizidine alkaloids (PA) that can cause hepatotoxic effect.

AIM. This study aimed to assess safety using *Boraginaceae* plants based on acute toxicity and content of pyrrolizidine alkaloids.

MATERIALS AND METHODS. The research objects were dried herbs of *Pulmonaria mollis*, *Nonea rossica*, *Onosma simplicissima*, and *Cynoglossum officinale*, collected from flowering plants in Novosibirsk region over 2023–2024. The composition and amount of alkaloids in alcohol extracts were determined by high-performance liquid chromatography with diode array and mass-spectrometry detection with electrospray ionisation. Acute toxicity was tested *in vivo* in 102 mature male and female CD-1 mice weighing 24.0±2.0 g, aged 12 weeks, taken from Conventional Animal Vivarium of Scientific Center of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. The animals received a single dose of dried study extracts diluted in distilled water at 5 g/kg.

RESULTS. The absence of PA in *P. mollis* herb was established, alongside with its trace amounts (0.01 µg/g) in *P. mollis* leaves. In other studied plant species, PA, such as enantiomers of intermedine, lycopsamine and their derivatives were found: *O. simplicissima* herb — 1.07±0.03 µg/g, *N. rossica* herb — 8.25±0.08 µg/g; in *C. officinale* herb — 676.3±7.4 µg/g. Assessed acute toxicity made it possible to classify dry extracts from *P. mollis* herbs and leaves, *N. rossica* herb and *O. simplicissima* herb as toxicity class 5, and *C. officinale* herb as toxicity class 4.

CONCLUSIONS. Study doses of extracts taken from herbs and leaves of *P. mollis* are non-toxic. For extracts from *O. simplicissima* and *N. rossica* herb, further research is relevant to determine toxicity in prolonged use. Extracts from *C. officinale* herb are toxic and cannot be used *per os*.

Keywords: *Pulmonaria mollis*; *Nonea rossica*; *Onosma simplicissima*; *Cynoglossum officinale*; HPLC; alkaloids; acute toxicity; safety; pyrrolizidines

For citation: Velichko V.V., Olennikov D.N., Oleshko E.D., Yershov K.I., Kruglov D.S., Koshlich K.A. Pyrrolizidine alkaloids of *Boraginaceae* family and safety assessment of acute toxicity. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(6):701–711. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

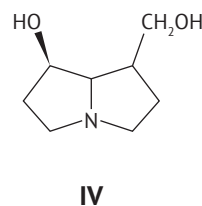
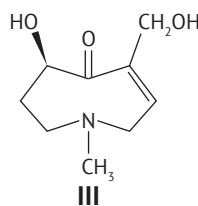
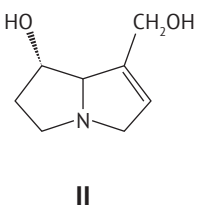
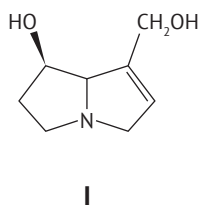
Семейство бурачниковые (*Boraginaceae*), по данным Angiosperm Phylogeny Group IV (APG IV) (цит. по [1]), объединяет 90 родов и насчитывает около 1700 видов растений, произрастающих по всему миру, в основном в Европе и Азии. Растения данного семейства содержат нафтохиноны, флавоноиды, терпеноиды, фенилпропаноиды и другие биологически активные соединения [1–3], обладающие различными видами фармакологической активности, в том числе противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, антиагрегантной [4, 5]. Изучение растений семейства *Boraginaceae* является актуальным с точки зрения возможности их применения в фармакологии и косметологии.

На территории Западной Сибири встречаются представители нескольких триб семейства *Boraginaceae*, которые имеют обеспеченную сырьевую базу [6]. Из представителей трибы *Boragineae* широкое распространение имеют медуница мягкая (*Pulmonaria mollis* Wulf. ex Hornem.) и noneя русская (*Nonea rossica* Steven), из трибы *Lithospermeae* — оносма простейшая (*Onosma simplicissima* L.), из трибы *Cynoglossinae* — чернокорень лекарственный (*Cynoglossum officinale* L.) [7, 8]. Растения рода *Pulmonaria* используют в народной и доказательной медицине ряда стран в качестве противовоспалительных и отхаркивающих средств [9]. Представители рода *Nonea* оказывают антикоагулянтное [10], противовоспалительное, противомикробное, противогрибковое действие, ингибируют ацетилхолинэстеразу [11]. Растения рода *Onosma* применяют в качестве противовоспалительных,

противомикробных и антиоксидантных средств [12]. *C. officinale* также используют в народной медицине: извлечения из корней — чаще наружно в качестве кровоостанавливающего, антибактериального, обезболивающего и противовоспалительного средства, настой травы или спиртовую настойку принимают внутрь при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, кашле, кровохаркании, гнойных инфекциях и мышечных судорогах. В гомеопатии используется извлечение из свежего цветущего растения при диарее, судорогах и суставных болях [10, 13].

Для растений семейства бурачниковые характерно накопление пирролизидиновых алкалоидов (ПА), потенциально оказывающих токсическое действие на организм [10]. По химической природе ПА делят на 4 группы: ретронецин (I), гелиотридин (II), отонецин (III) и платинецин (IV). Структура и количественное содержание алкалоидов у разных представителей семейства *Boraginaceae* варьирует в широком диапазоне [14], что, в свою очередь, определяет степень выраженности токсических проявлений или их отсутствие.

Наличие алкалоидов в *C. officinale* является основанием запрета использовать все части растения в составе биологически активных добавок к пище¹. Известны случаи гибели сельскохозяйственных животных при поедании *C. officinale* [15], что связано с высоким содержанием в различных частях растения ПА подгруппы гелиотридина [10, 16–18]. В то же время траву бурачника лекарственного (*Borago officinalis* L.) в некоторых странах выращивают как овощную культуру и широко используют в пищу [19].



¹ Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», Приложение № 7 «Перечень растений и продуктов их переработки, объектов животного происхождения, микроорганизмов, грибов и биологически активных веществ, запрещенных для использования в составе биологически активных добавок к пище в связи с содержанием психотропных, наркотических, сильнодействующих или ядовитых веществ».

В настоящее время *P. mollis*, *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale* в Российской Федерации не являются официальными видами. Тем не менее для этих и некоторых других представителей семейства бурачниковые проведены фитохимические исследования, определены различные метаболиты [4, 20], представляющие интерес как биологически активные соединения, установлены их фармакологические свойства [5]. Выбранные для изучения растения по данным скрининговых исследований [21] представляют интерес для разработки новых фитопрепаратов. Вместе с тем наличие характерных для этого семейства ПА, которые могут оказывать гепатотоксическое действие [22], свидетельствует о необходимости предварительной оценки токсикологических исследований.

Цель работы – оценка безопасности применения растений семейства *Boraginaceae* по критерию острой токсичности и содержанию пирролизидиновых алкалоидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Лекарственное растительное сырье. В качестве объектов исследования (табл. 1) были выбраны

высушенные надземные части *P. mollis*, *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale*, заготовленные в период цветения и вегетации производящих растений на территории Новосибирской области в 2023–2024 гг.

Приготовление экстракта. Сухие экстракты получали в соответствии с подобранными ранее технологическими параметрами [23, 24]: сырье измельчали до частиц размера 3 мм, помещали в колбу и заливали 70% спиртом этиловым в соотношении 1:20 (г:мл). Колбу с присоединенным обратным холодильником выдерживали на водяной бане при температуре 55 °С 60 мин, охлаждали при непрерывном перемешивании в течение 60 мин. После охлаждения экстракт фильтровали, удаляли экстрагент конвективной сушкой при температуре 30–40 °С.

Стандартные образцы. Реактивы производства BioCrick Co., Ltd. (Китай): 7-ацетил-ликопсамин (кат. № BCN2000, ≥98%), *N*-оксид 7-О-ацетилликопсамина (кат. № BCN8935, ≥98%); реактивы по каталогу Sigma-Aldrich: ликопсамин (кат. № PHL89726, ≥95%), *N*-оксид ликопсамина (кат. № PHL83447, ≥90%); реактивы производства MedChemExpress (США): интермедин (кат. № HY-113845, ≥99,0%), интермедин

Таблица 1. Характеристика источников лекарственного растительного сырья

Table 1. Herbal raw material sources

Наименование сырья <i>Herb raw material</i>	Дата сбора, фенофаза <i>Date of collection, phenophase</i>	Место произрастания <i>Place of growth</i>		
		Описание <i>Description</i>	Координаты <i>Coordinates</i>	
			Широта <i>Latitude</i>	Долгота <i>Longitude</i>
Медуницы мягкой трава <i>Pulmonarie mollis herba</i>	15.05.2024 цветение <i>flowering</i>	Под пологом березового колка в окрестностях д. Козловка Венгеровского р-на Новосибирской обл. <i>Novosibirsk region, Vengerovo district, surroundings of Kozlovka village, birch grove</i>	55°60'	76°94'
Медуницы мягкой листья <i>Pulmonarie mollis folia</i>	20.07.2024 вегетация <i>vegetation</i>	Под пологом березового колка в окрестностях д. Козловка Венгеровского р-на Новосибирской обл. <i>Novosibirsk region, Vengerovo district, surroundings of Kozlovka village, birch grove</i>	55°60'	76°94'
Нонеи русской трава <i>Noneae rossicae herba</i>	18.07.2023 цветение <i>flowering</i>	Остепненный луг в окрестностях с. Воробьево Колыванского р-на Новосибирской обл. <i>Novosibirsk region, Kolyvan district, surroundings of Vorobyeyo village, steppe meadow</i>	55°31'	82°57'
Оносмы простейшей трава <i>Onosmae simplicissimae herba</i>	28.06.2023 цветение <i>flowering</i>	Каменистый склон реки Шипуниха в 1,5 км на восток от ж/д станции Ложок Искитимского р-на Новосибирской обл. <i>Novosibirsk region, Iskitim district, 1.5 km to the east of Lozhok railway station, rocky slope of the Shipunikh river</i>	54°34'	83°21'
Чернокорня трава <i>Cynoglossi officinali herba</i>	28.06.2023 цветение <i>flowering</i>	Обочина проселочной дороги в 1,5 км на восток от ж/д станции Ложок Искитимского р-на Новосибирской обл. <i>Novosibirsk region, Iskitim district, 1.5 km to the east of Lozhok railway station, country roadside</i>	54°34'	83°21'

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

N-оксид (кат. № HY-W707957, ≥99,0%); реактивы производства ChemFaces (Китай): *N*-оксид вири-
дифлорина (кат. № CFN00337, ≥98,0%), 7'-аце-
тил-интермедин (кат. № CFN00286, ≥98,0%),
7'-ацетил-интермедин *N*-оксид (кат. № CFN00518,
≥98,0%).

Лабораторные животные. Определение острой токсичности проводили на 102 половозрелых мышах стока CD-1: самцах весом 25±2 г и самках весом 23±2 г в возрасте 12 нед., полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики (ИЦиГ) СО РАН (г. Новосибирск).

Животные находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде и корму. Условия содержания и манипуляции с животными соответствовали стандартам, установленным в нормативных документах, регламентирующих работу с лабораторными животными². Протокол исследования (№ 162 от 28.11.2024) согласован комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (НГМУ) Минздрава России.

Методы

Хроматографическое исследование. Состав и количественное содержание алкалоидов в экстрактах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией-ионизацией электрораспылением (ВЭЖХ-ИЭР-МС). Анализ осуществляли на хроматомасс-спектрометре, оснащенный ВЭЖХ системой LC-20 Prominence (Shimadzu, США), масс-спектрометрическим детектором с тройным квадрупольным масс-анализатором LCMS-8050 (Shimadzu, США; ИЭР-МС) и колонкой ReproSil-Pur 120 C18-AQ (250×4,6×5 мм; Dr. Maisch GmbH, Германия).

Условия ВЭЖХ: подвижная фаза, элюент А — вода, элюент В — ацетонитрил; программа градиента — 0–20 мин 2–80% В, 20–30 мин 80–100% В, 30–35 мин 100% В, 35–40 мин 100–2% В; инжектируемый объем — 1 мкл; скорость потока — 1 мл/мин, температура колонки — 30°C. Условия ИЭР-МС: режим ионизации — электрораспыление, положительная ионизация; температура интерфейса — 300°C; температура линии десольватации — 250°C; температура нагревательного блока — 400°C; скорость

газа-распылителя (азот) — 3 л/мин; скорость газа-нагревателя (воздух) — 10 л/мин; давление газа (Ar), используемого для диссоциации, индуцируемой соударением — 270 кПа; скорость Ar — 0,3 мл/мин; напряжение на капилляре — 3 кВ; диапазон сканирования масс (*m/z*) 100–1900.

Количественный анализ индивидуальных соединений проводили, как описано ранее [25], для этого серию растворов (1–100 мкг/мл) веществ сравнения (ликопсамин, ликопсамин *N*-оксид, 7'-ацетил-ликопсамин, 7'-ацетил-ликопсамин *N*-оксид, интермедин, интермедин *N*-оксид, 7'-ацетил-интермедин, 7'-ацетил-интермедин *N*-оксид, виридифлорин *N*-оксид) хроматографировали в описанных выше условиях трижды для каждой концентрации вещества.

Градуировочные графики строили в координатах «концентрация соединения, мкг/мл — площадь масс-спектрометрического пика соединения в режиме регистрации выделенного иона (соответствует величине *m/z* протонированного иона [M+H]⁺, см. табл. 2), усл. ед.», с применением пакета программ Advanced Grapher v.2.2 (Alentum Software, Inc., США). Данные были представлены в виде среднего значения в серии из пяти определений.

Количественный анализ 3,7'-диацетил-интермедин *N*-оксида и 3,7'-диацетил-ликопсамин *N*-оксида проводили с использованием внешних веществ сравнения — 7'-ацетил-интермедин *N*-оксида и 7'-ацетил-ликопсамин *N*-оксида соответственно. Расчет содержания 3,7'-диацетил-интермедин *N*-оксида и 3,7'-диацетил-ликопсамин *N*-оксида осуществляли с использованием поправочного коэффициента (*k* = 1,117), учитывающего разницу в молекулярных массах ди- и моноацетатов ПА.

Изучение острой токсичности. Объектами исследования при определении острой токсичности служили сухие экстракты из травы и листьев *P. mollis*, травы *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale*.

Лабораторных животных разделяли на 10 групп по 6 животных с учетом пола, возраста, массы тела и принципа рандомизации; для проведения пробит-анализа формировали 7 групп по 6 животных в каждой. Дозирование экстрактов проводили в мг/кг массы тела экспериментальных животных. Введение сухого экстракта

² Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»; Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными, 1996.

осуществляли однократно внутрижелудочно в максимально возможной общей дозе 5 г на 1 кг массы тела животных. Сухой экстракт растворяли в дистиллированной воде для получения раствора с концентрацией 0,6 г/мл, объем введения составил 0,17 мл на 20 г массы животного.

При оценке острой токсичности сухих экстрактов из травы и листьев *P. mollis*, травы *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale* учитывали общее состояние мышей (поведение, внешний вид, двигательная активность, потребление пищи и воды, реакция на внешние раздражители, масса тела), характер клинических проявлений интоксикации, возможный летальный исход³. Время непрерывного наблюдения для выявления первых признаков острой токсичности составляло 8 ч сразу после введения экстрактов. Затем наблюдение продолжалось в течение 14 сут регулярно в дневное время, принимая во внимание нормальный циркадный ритм животного. В качестве параметров острой токсичности рассматривали изменение общего состояния и внешнего вида животных, массы тела на 14 сут после введения препарата, число павших и выживших животных, продолжительность жизни.

В случае гибели животных проводили дополнительные исследования с помощью пробит-анализа по методу В.Б. Прозоровского в компьютерной программе StatPlus с определением основных летальных доз (ЛД): ЛД₁₀, ЛД₅₀, ЛД₉₀ [26] и морфологическое исследование внутренних органов.

Гистологическое исследование препаратов печени павших животных проводили с использованием микроскопа Nikon Eclipse 200 (Япония), камеры Levenhuk 1400M (США) при увеличении в 10–40 раз. Окраску препаратов проводили стандартным методом окраски гематоксилином и эозином.

Статистические методы. Описательная статистика (среднее арифметическое, стандартное отклонение ($M \pm SD$)) выполнена с помощью программного обеспечения «Statsoft Statistica 10.0.1011». Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате хроматографического разделения этанольных экстрактов из травы *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale* были обнаружены и идентифицированы ПА (табл. 2). Их качественный

состав и количественное содержание сильно варьировали в зависимости от объекта исследования. В генеративных побегах *P. mollis* алкалоиды не обнаружены, а из листьев они извлекались в следовых количествах.

Наибольшим разнообразием по качественному составу алкалоидов отличалась *N. rossica*, трава которой накапливает их в количестве до $8,25 \pm 0,8$ мкг/г воздушно-сухого сырья. В целом в составе надземной части *N. rossica* преобладали алкалоиды-энантиомеры интермедина и ликопсамина, а также их дериваты. В составе надземной части *O. simplicissima*, помимо производных ликопсамина, обнаружен вирицифлорин *N*-оксид, суммарное содержание ПА в сырье составило $1,07 \pm 0,03$ мкг/г. Наибольшее количественное содержание ПА выявлено в траве *C. officinale*: $676,3 \pm 7,4$ мкг/г. Результаты хроматографического исследования соединений приведены в таблице 2.

Ликопсамин проявляет противоопухолевую активность в отношении рака легких, его антипролиферативные эффекты связаны со способностями к аутофагии, апоптозу и ингибированию экспрессии интерлейкина-2 [27]. Учитывая значительное содержание производных ликопсамина в траве *C. officinale*, перспективно выделение данного соединения и проведение скрининга в отношении антипролиферативных свойств.

Генеративные побеги *P. mollis* не накапливают ПА, а ее листья содержат минимальное количество — менее 0,01 мкг на 1 г воздушно-сухого сырья, что косвенно свидетельствует о безопасности этих видов сырья. Для подтверждения этого предположения на следующем этапе проводили определение острой токсичности всех исследуемых видов сырья в эксперименте *in vivo*.

Гепатотоксическое действие большинства ПА развивается при хроническом применении, а при введении высоких доз — при остром отравлении [28, 29]. В эксперименте животным вводили внутрижелудочно извлечения в высоких дозах — 5000 мг/кг. При этом отсутствовала летальность у животных, получавших сухие экстракты из травы и листьев *P. mollis*, травы *O. simplicissima* и *N. rossica* (табл. 3. Масса тела мышей после однократного внутрижелудочного введения экстрактов из надземной части некоторых растений в дозе 5000 мг/кг. Опубликовано на сайте журнала⁴), что не позволило установить параметры острой токсичности методом пробит-анализа (ЛД₁₀, ЛД₅₀, ЛД₉₀). Полученные данные свидетельствуют о безопасности

³ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.

⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table>

Таблица 2. Количественный состав пирролизидиновых алкалоидов в надземных частях некоторых растений
Table 2. Quantitative composition of pyrrolizidine alkaloids in herbs of certain plants

Соединения <i>Compounds</i>	[M+H] ⁺	Уровень идентификации* <i>Identification level</i>	Содержание пирролизидиновых алкалоидов, мкг/г воздушно-сухого сырья (M±SD) <i>Content of pyrrolizidine alkaloids, mg/g of air-dried raw material (M±SD)</i>				
			<i>Pulmonaria mollis</i>		<i>Onosma simplicissima</i> трава <i>herb</i>	<i>Nonea rossica</i> трава <i>herb</i>	<i>Cynoglossum officinale</i> трава <i>herb</i>
			трава <i>herb</i>	листья <i>leaves</i>			
Интермедин <i>Intermedine</i>	300	1	–	–	–	0,34±0,01	35,64±0,70
Ликопсамин <i>Lycopsamine</i>	300	1	–	–	0,25±0,01	0,19±0,01	22,83±0,44
Виридифлорин N-оксид <i>Viridiflorine N-oxide</i>	302	1	–	–	0,07±0,01	–	3,29±0,07
Интермедин N-оксид <i>Intermedine N-oxide</i>	316	1	–	–	–	2,52±0,05	206,04±4,33
Ликопсамин N-оксид <i>Lycopsamine N-oxide</i>	316	1	–	0,01±0,01	0,74±0,02	2,20±0,04	285,39±5,73
7'-Ацетил-интермедин <i>7'-Acetyl-intermedine</i>	342	1	–	–	–	0,04±0,01	1,67±0,03
7'-Ацетил-ликопсамин <i>7'-Acetyl-lycopsamine</i>	342	1	–	–	0,01±0,01	0,03±0,01	8,22±0,17
7'-Ацетил-интермедин N-оксид <i>7'-Acetyl-intermedine N-oxide</i>	358	1	–	–	–	1,48±0,03	54,67±1,08
7'-Ацетил-ликопсамин N-оксид <i>7'-Acetyl-lycopsamine N-oxide</i>	358	1	–	–	–	1,45±0,03	55,28±1,14
3,7'-Диацетил-интермедин N-оксид <i>3,7'-Diacetyl-intermedine N-oxide</i>	400	2	–	–	–	<0,01	2,32±0,04
3,7'-Диацетил-ликопсамин N-оксид <i>3,7'-Diacetyl-lycopsamine N-oxide</i>	400	2	–	–	–	<0,01	0,93±0,02
Суммарное содержание <i>Total content</i>			–	0,01±0,01	1,07±0,03	8,25±0,08	676,3±7,4

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» — не обнаружено.
* 1 — идентифицированное соединение после анализа данных УФ-, масс-спектрометрии в сравнении со спектрами стандартного образца полученного в тех же условиях соединения; 2 — соединения, идентифицированные путем сравнения данных УФ- и масс-спектров с данными справочной литературы.
Notes. –, not found.
* level of identification: (1) compound identified after UV analysis and mass spectrometry in comparison with the reference compound spectra registered in the same conditions; (2) compound identified by comparison of UV and mass spectra with the reference database.

извлечений из данных видов сырья в указанных дозах.

Из-за отсутствия летальных случаев при максимально возможной дозировке ЛД₅₀ для сухих экстрактов из травы и листьев *P. mollis*, травы *O. simplicissima* и *N. rossica* при внутрижелудочном введении мышам ЛД₅₀ должна составлять 5 г/кг, что позволяет отнести изучаемые объекты к 5 классу токсичности (малотоксичные вещества) согласно действующей нормативной документации⁵. Необходимы дальнейшие исследования субхронической токсичности, что позволит выявить возможные функциональные нарушения при введении экстракта.

При внутрижелудочном введении экстракта из травы *C. officinale* все животные из группы погибли в течение первых трех суток наблюдения, после чего были произведены вскрытия

⁵ ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности.

животных и забор материала для гистологического исследования.

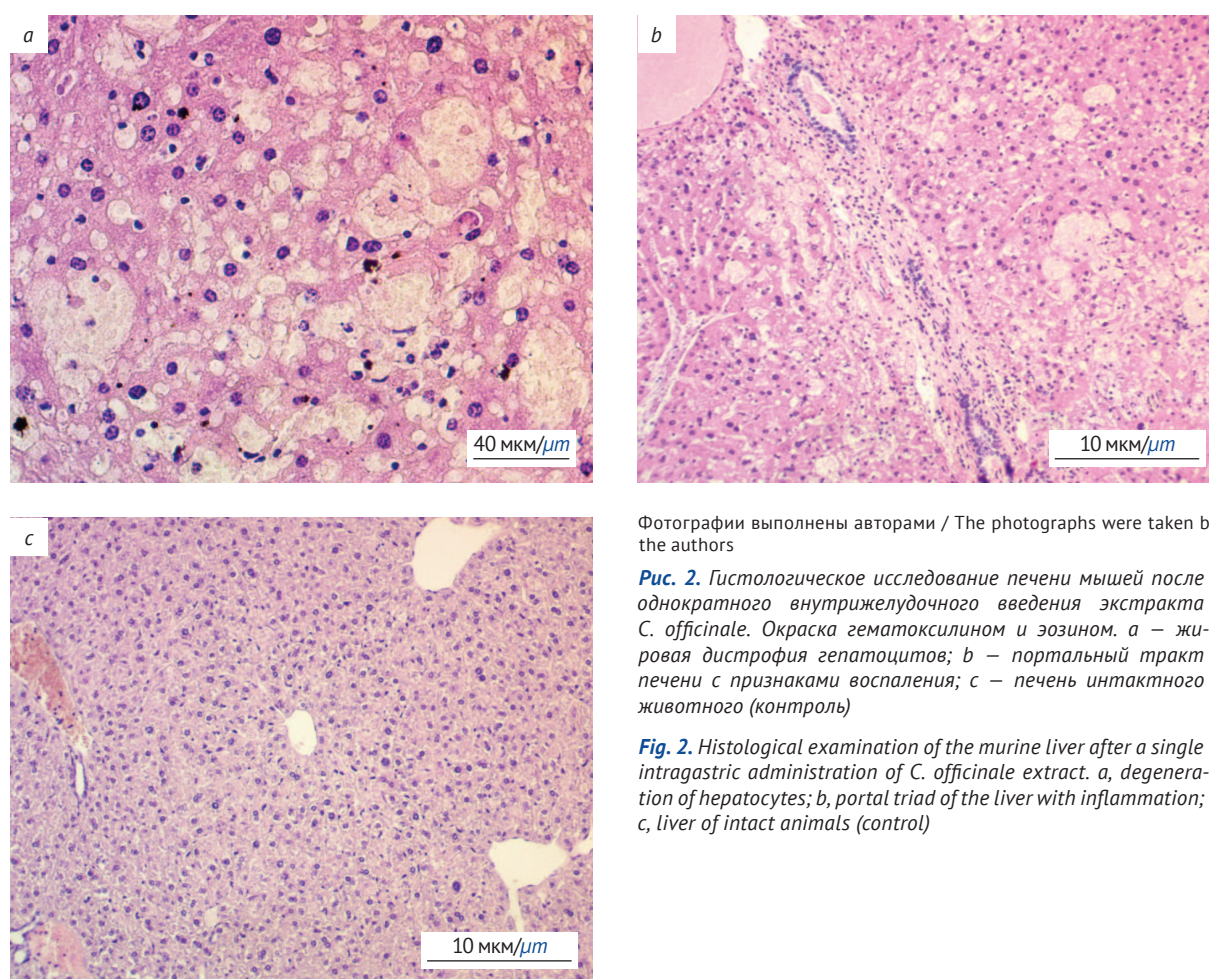
При исследовании морфологии внутренних органов наблюдали изменения в желудочно-кишечном тракте: желудок растянут (вздут); поджелудочная железа имела признаки острой воспалительной реакции, цвет темно-коричневый с редкими мелкими фокусами стеатоза, некроза; печень увеличена незначительно, цвет неравномерный – крупные фокусы светло-коричневого и темно-коричневого цвета, границы между ними нечеткие; остальные органы выраженных изменений не имели.

При гистологическом исследовании печени (рис. 2) выявлены признаки повреждения: центролобулярное полнокровие и обширные кровоизлияния; синусоиды расширены, полнокровны. Морфологические изменения в печени представлены жировой дистрофией гепатоцитов (рис. 2a) и мононуклеарной (воспалительной) инфильтрацией в портальных трактах (рис. 2b). Строение печени в норме представлено на рисунке 2c.

Определен диапазон доз экстракта *C. officinale*, при введении которых наблюдали переход от отсутствия гибели животных до 100% летальности: от 2,75 до 4,25 г/кг. В данном диапазоне с шагом 0,25 мг/г животным вводили исследуемые экстракты для установления количества смертей при каждой дозе (табл. 4. *Летальность животных после внутрижелудочного введения экстракта травы C. officinale*. Опубликовано на сайте журнала⁶).

С применением пробит-анализа по методу В.Б. Прозоровского для спиртового извлечения (70%) из травы *C. officinale* были рассчитаны ЛД различных уровней и определено, что ЛД₅₀ составила 3,51±0,13 г/кг. Выявленные значения позволяют отнести экстракт из травы *C. officinale* к 4 классу токсичности согласно действующей нормативной документации.

Токсичность экстракта из травы *C. officinale*, вероятно, обусловлена метаболизмом ПА и их производных в соответствующие пирролы [30], обладающие высокой реакционной способностью



Фотографии выполнены авторами / The photographs were taken by the authors

Рис. 2. Гистологическое исследование печени мышей после однократного внутрижелудочного введения экстракта *C. officinale*. Окраска гематоксилином и эозином. а – жировая дистрофия гепатоцитов; б – портальный тракт печени с признаками воспаления; с – печень интактного животного (контроль)

Fig. 2. Histological examination of the murine liver after a single intragastric administration of *C. officinale* extract. a, degeneration of hepatocytes; b, portal triad of the liver with inflammation; c, liver of intact animals (control)

⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table>

и прерывающие репликацию ДНК, в результате которой возникают мутации, приводящие к раку печени [31, 32].

В некоторых странах ведется мониторинг и нормирование содержания ПА в пищевых продуктах и фитопрепаратах в связи с риском возрастания уровня хронических заболеваний печени [33]. При норме допустимого потребления алкалоидов 1 мкг/кг [34] максимально допустимая доза ПА составит 70 мкг/сут.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что извлечения из травы и листьев *P. mollis* в исследуемых дозах при пероральном применении являются нетоксичными, для извлечений из травы *O. simplicissima* и *N. rossica* необходимо проведение дальнейших исследований для определения токсичности при длительном применении, а извлечения из травы *C. officinale* – токсичны и не могут использоваться для внутреннего применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом ВЭЖХ установлено отсутствие ПА в траве *P. mollis*, наличие их следовых количеств (0,01 мкг/г) в листьях *P. mollis*. Трава и листья *P. mollis* не обладают гепатотоксическим действием при внутрижелудочном введении мышам в дозе 5 г/кг.

В траве *O. simplicissima* содержание ПА составило $1,07 \pm 0,03$ мкг/г, в траве *N. rossica* – $8,25 \pm 0,08$ мкг/г, в траве *C. officinale* выявлено высокое содержание ПА – $676,3 \pm 7,4$ мкг/г.

Различия в компонентном составе и количественном содержании ПА явились причиной развития токсического эффекта при однократном внутрижелудочном введении исследуемых экстрактов мышам. Экстракты из травы и листьев *P. mollis*, травы *N. rossica* и травы *O. simplicissima* относятся к 5 классу токсичности (малотоксичные вещества), экстракт из травы *C. officinale* – к 4 классу токсичности⁷.

Таким образом, исследуемые растения семейства *Boraginaceae* содержат разное количество ПА и в связи с этим имеют различные перспективы медицинского применения. Так, трава и листья *P. mollis* не вызывают признаков проявления острой токсичности при однократном внутрижелудочном введении лабораторным животным; применение препаратов на основе травы *N. rossica* и *O. simplicissima* требует проведения дальнейших исследований для определения токсичности при длительном пероральном применении, а лекарственные формы на основе травы *C. officinale* токсичны, и их использование для внутреннего применения исключено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тамахина А.Я. Микроморфологические особенности эпидермы листьев и вторичные метаболиты перспективного лекарственного растения чернокопня лекарственного (*Cynoglossum officinale* L.) флоры Кабардино-Балкарии. *Известия Горского государственного аграрного университета*. 2023;60(2):118–28. Tamakhina AY. Micromorphological features of the leaf epidermis and secondary metabolites of a promising medicinal plant hound's-tongue (*Cynoglossum officinale* L.) flora of Kabardino-Balkarian. *Proceedings of Gorsky State Agrarian University*. 2023;60(2):118–28 (In Russ.). EDN: [NLKUMW](#)
2. Dresler S, Szymczak G, Wójcik M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the *Boraginaceae* family. *Pharm Biol*. 2017;55(1):691–5. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1265986>
3. Chrzanowska E, Denisow B, Ekiert H, Pietrzyk Ł. Metabolites obtained from *Boraginaceae* plants as potential cosmetic ingredients – A review. *Molecules*. 2024;29(21):5088. <https://doi.org/10.3390/molecules29215088>
4. Yan Y, Wei X, Qiu B, et al. Exploring pharmaphylogeny from multiple perspectives: A case study on *Lithospermeae*. *Sci Rep*. 2023;13(1):7636. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34830-4>
5. Kararenk AC, Sönmez HR, Asgarli T, et al. Comprehensive analysis of elemental and metabolite composition in *Boraginaceae* species from Türkiye. *Chem Biodivers*. 2025;22(5):e202402331. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202402331>
6. Величко ВВ, Круглов ДС, Турышев АЮ, Белоногова ВД. Определение запасов сырья *Pulmonaria mollis* и *P. obscura* (*Boraginaceae*). *Растительные ресурсы*. 2025;61(3):52–9. Velichko VV, Kruglov DS, Turyshev AY, Belonogova VD. Estimation of *Pulmonaria mollis* and *P. obscura* (*Boraginaceae*) raw material stocks. *Rastitelnye Resursy*. 2025;61(3):52–9 (In Russ.).
7. Chacón J, Luebert F, Hilger HH, et al. The borage family (*Boraginaceae* s.str.): a revised infrafamilial classification based on new phylogenetic evidence, with emphasis on the placement of some enigmatic genera. *Taxon*. 2016;65(3):523–46. <https://doi.org/10.12705/653.6>
8. Vasile M-A, Böhnert T, Jeiter J, et al. An updated phylogeny of Boraginales based on the Angiosperms353 probe set: a roadmap for understanding morphological evolution. *Ann Bot*. 2025;136(1):77–97. <https://doi.org/10.1093/aob/mcaf061>
9. Grünwald J, Jänicke Ch. *Grüne Apotheke: Das moderne Standardwerk zur Pflanzenheilkunde*. Berlin: Gräfe und unzer Verlag GmbH; 2015.
10. Николаев НА, Ливазан МА, Скирденко ЮП, Мартынов АИ. Биологически активные растения и грибы Сибири в клинической медицине. М.: Академия Естествознания; 2019. Nikolaev NA, Livazan MA, Skirdenko YuP, Martynov AI. *Biologically active plants and fungi of Siberia in clinical medicine*. M.: Academy of Natural Sciences; 2019 (In Russ.). EDN: [PCKISI](#)

⁷ ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности.

11. Mohammed HH, Abdullah FO. Microwave-assisted extraction and phytochemical profile of *Nonea pul-monarioides* and its antifungal, antibacterial, and antioxidant activities. *J Food Qual.* 2022;2022(1):1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/5135880>
12. Jabbar AA, Abdullah FO, Hassan AO, et al. Ethnobotanical, phytochemistry, and pharmacological activity of *Onosma* (*Boraginaceae*) an updated review. *Molecules.* 2022;27(24):8687. <https://doi.org/10.3390/molecules27248687>
13. Барагунова МА. Разработка и обоснование экстракта жидкого чернокорня лекарственного, применяемого при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Научный лидер.* 2022;(7):85–91. Baragunova MA. Development and justification of liquid extract of medicinal comfrey for using gastric ulcer and duodenal ulcer. *Scientific Leader.* 2022;(7):85–91 (In Russ.). EDN: [UGTPCT](https://doi.org/10.3390/molecules27248687)
14. These A, Bodi D, Ronczka S, et al. Structural screening by multiple reaction monitoring as a new approach for tandem mass spectrometry: presented for the determination of pyrrolizidine alkaloids in plants. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(29):9375–83. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7365-4>
15. Яковлева ЕГ. Диагностика, лечение и профилактика отравлений животных растениями, содержащими пирролизидиновые алкалоиды. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии.* 2008;(4):30–3. Yakovleva EG. Diagnostics, treatment and prevention of animal poisoning by plants containing pyrrolizidine alkaloids. *Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy.* 2008;(4):30–3 (In Russ.). EDN: [KZVGFR](https://doi.org/10.3390/molecules27248687)
16. Van Dam Nicole M, Witte L, Theuring C, et al. Distribution, biosynthesis and turnover of pyrrolizidine alkaloids in *Cynoglossum officinale*. *Phytochemistry.* 1995;39(2):287–92. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(94\)00944-0](https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)00944-0)
17. Pfister JA, Molyneux RJ, Baker DC. Pyrrolizidine alkaloid content of houndstongue (*Cynoglossum officinale* L.). *J Range Manag.* 1992;45(3):254–6. <https://doi.org/10.2307/4002973>
18. El-Shazly A, Sarg T, Ateya A, et al. Pyrrolizidine alkaloids of *Cynoglossum officinale* and *Cynoglossum amabile* (family *Boraginaceae*). *Biochem Syst Ecol.* 1996;24(5):415–21. [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(96\)00035-X](https://doi.org/10.1016/0305-1978(96)00035-X)
19. Montaner C, Zufiaurre R, Movila M, Mallor C. Evaluation of borage (*Borago officinalis* L.) genotypes for nutraceutical value based on leaves fatty acids composition. *Foods.* 2021;11(1):16. <https://doi.org/10.3390/foods11010016>
20. Величко ВВ, Ластовка АВ, Карташова МЕ и др. Разработка и валидация ВЭЖХ-методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(2):222–8. Velichko VV, Lastovka AV, Kartashova ME, et al. Development and validation of an analytical procedure for the determination of caffeic acid in *Nonea rossica* herb by HPLC. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(2):222–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680>
21. Величко ВВ. Фармакогностическое исследование наиболее распространенных представителей трибы *Boraginaceae*. В кн.: *Сборник материалов Международной конференции «Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов».* М.; 2024. С. 106–10. Velichko VV. Pharmacognostic study of widespread *Boraginaceae* tribe plants. In: *Collection of materials of the International Conference «Achievements and prospects of creating new herbal medicines».* Moscow; 2024. P. 106–10 (In Russ.). EDN: [OLWRSN](https://doi.org/10.3390/foods11010016)
22. Jayawickreme K, Świstak D, Ozimek E, et al. Pyrrolizidine alkaloids-pros and cons for pharmaceutical and medical applications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16972. <https://doi.org/10.3390/ijms242316972>
23. Карташова МЕ, Величко ВВ, Круглов ДС. Товароведческие показатели лекарственного растительного сырья «Нонеи русской травы». В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Кромеровские чтения 2024».* Пермь; 2024. Kartashova ME, Velichko VV, Kruglov DS. Commodity science indicators of medicinal plant raw materials *Nonea* herb. In: *All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Kromer Readings 2024».* Perm; 2024 (In Russ.). EDN: [NILHDN](https://doi.org/10.3390/ijms242316972)
24. Олешко ЕД, Круглов ДС. Оптимальные условия извлечения фенольных соединений из травы ономы простейшей. В кн.: *Сборник материалов международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов».* М.; 2025. С. 444–7. Oleshko ED, Kruglov DS. Optimal conditions for phenolic compounds extraction from *Onosma simplicissima* herb. In: *Collection of materials of the International Scientific and Practical Conference «Achievements and prospects of creating new herbal medicines».* Moscow; 2025. P. 444–7 (In Russ.). EDN: [MRKHMR](https://doi.org/10.3390/app13053266)
25. Kashchenko NI, Olennikov DN, Chirikova NK. Phenolic compounds and pyrrolizidine alkaloids of two north bluebells: *Mertensia stylosa* and *Mertensia serrulate*. *Appl Sci.* 2023;13(5):3266. <https://doi.org/10.3390/app13053266>
26. Прохоровский ВБ. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты. *Токсикологический вестник.* 1998;(1):28–32. Prozorovsky VB. Determining average effective measures of impact on biological objects by tabular express method. *Toxicological Review.* 1998;(1):28–32 (In Russ.).
27. Wei X, Ruan W, Vrieling K. Current knowledge and perspectives of pyrrolizidine alkaloids in pharmacological applications: A mini-review. *Molecules.* 2021;26(7):1970. <https://doi.org/10.3390/molecules26071970>
28. Lu Y-S, Qiu J, Mu X-Y, Qian Y-Z, Chen L. Levels, toxic effects, and risk assessment of pyrrolizidine alkaloids in foods: a review. *Foods.* 2024;13(4):536. <https://doi.org/10.3390/foods13040536>
29. Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW. Pyrrolizidine alkaloids – genotoxicity, metabolism, enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metab Rev.* 2004;36(1):1–55. <https://doi.org/10.1081/dmr-120028426>
30. El-Shazly A, Wink M. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the *Boraginaceae* structures, distribution, and biological properties. *Diversity.* 2014;6(2):188–282. <https://doi.org/10.3390/d6020188>
31. Cooper RA, Huxtable RJ. The relationship between reactivity of metabolites of pyrrolizidine alkaloids and extrahepatic toxicity. *Proc West Pharmacol Soc.* 1999; 42:13–6.
32. Wang Z, Han H, Wang C, et al. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloid compound intermedine: comparison with other pyrrolizidine alkaloids and its toxicological mechanism. *Toxins.* 2021;13(12):849. <https://doi.org/10.3390/toxins13120849>
33. Wang Z, Qiao L, Zheng Q, et al. Combined hepatotoxicity and toxicity mechanism of intermedine and lycopsamine. *Toxins.* 2022;14(9):633. <https://doi.org/10.3390/toxins14090633>
34. Casado N, Morante-Zarcero S, Sierra I. The concerning food safety issue of pyrrolizidine alkaloids. An overview. *Trends Food Sci Technol.* 2022;120:123–39. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.01.007>

Дополнительная информация. Таблицы 3, 4 размещены на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад авторов распределен следующим образом: В.В. Величко — концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Д.Н. Оленников — получение, анализ данных химического состава, их интерпретация, редактирование текста рукописи; Е.Д. Олешко — пробоподготовка, получение экспериментальных данных; К.И. Ершов — проведение экспериментов с животными, статистическая обработка и интерпретация экспериментальных данных; Д.С. Круглов — статистическая обработка экспериментальных данных, работа с источниками литературы, критический пересмотр и доработка текста рукописи; К.А. Кошлич — морфологическое и гистохимическое исследование, интерпретация данных.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании Комитета по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 162 от 28.11.2024).

Additional information. Tables 3, 4 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Viktoriya V. Velichko* developed research concept and design, wrote the manuscript, formulated conclusions, and finally approved the manuscript for publication. *Daniil N. Olennikov* obtained and analysed chemical composition, interpreted them and corrected the manuscript. *Egor D. Oleshko* prepared the samples and obtained experimental data. *Konstantin I. Ershov* conducted animal experiments, processed and interpreted statistical data. *Dmitriy S. Kruglov* statistically processed experimental data, worked with literature sources, and critically revised the manuscript. *Ksenia A. Koshlich* performed morphological and histochemical study and interpreted the data.

Ethics approval. The research was approved at a meeting of Ethics Committee, Novosibirsk State Medical University (Meeting Minutes No. 162 of 11 November 2024).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Величко Виктория Владимировна, канд. фарм. наук, доцент / **Viktoriya V. Velichko**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-9350>

Оленников Даниил Николаевич, д-р. фарм. наук, профессор / **Daniil N. Olennikov**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8194-1061>

Олешко Егор Данилович / **Egor D. Oleshko**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7127-310X>

Ершов Константин Игоревич, канд. биол. наук, доцент / **Konstantin I. Ershov**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4139-036X>

Круглов Дмитрий Семенович, канд. техн. наук, доцент / **Dmitriy S. Kruglov**, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-7901>

Кошлич Ксения Александровна, канд. мед. наук / **Ksenia A. Koshlich**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8571-7375>

Поступила 23.06.2025

После доработки 20.08.2025

Принята к публикации 15.10.2025

Received 23 June 2025

Revised 20 August 2025

Accepted 15 October 2025