

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-3-51-63>

Схизандрин и схизантерин А в составе мультифитоадаптогена для профилактической онкологии

О.А. Бочарова¹, И.В. Казеев¹, В.Е. Шевченко¹, Н.С. Ионов², О.П. Шейченко³, Е.В. Бочаров¹,
Р.В. Карпова¹, В.Г. Кучеряну⁴, А.А. Лагунин², Д.А. Филимонов², В.С. Косоруков¹, В.В. Поройков²,
В.А. Тутельян⁵, Н.В. Пятигорская⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»; Россия, 119121 Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8;

³ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»; Россия, 117216 Москва, ул. Грина, 7, стр. 1;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

⁵ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, 109240 Москва, Устьинский проезд, 2/14;

⁶ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Илья Владимирович Казеев ilya_delta@mail.ru

Введение. Оригинальный мультифитоадаптоген (МФА) для профилактической онкологии, разработанный НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и содержащий фитокомпоненты из *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill (Schisandraceae), был изучен *in vitro*, *in vivo*. Также получено предварительное подтверждение эффективности в рамках клинических испытаний. Последнее было возможно, потому что МФА в России зарегистрирован как парафармацевтик и стандартизован в соответствии с установленными требованиями. Тем не менее высокая эффективность МФА продиктовала необходимость более подробного изучения его химического состава и оценки контроля качества, включая состав активных компонентов из *Schisandra chinensis*, транслоцированных в МФА в результате авторской технологии экстракции.

Цель исследования – выявление биологически активных веществ *Schisandra chinensis* в МФА и оценка профилей их биологической активности с помощью *in silico* анализа.

Материалы и методы. В работе применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Хроматографию проводили на колонке ACQUITY UPLC BEH C18 в градиентном режиме. Работу выполняли с помощью трехквadrupольного масс-спектрометра TSQ Vantage с электро-распылением. Анализ *in silico* биологических активностей выявленных соединений проводили с помощью компьютерных программ PASS и PharmaExpert.

Результаты. В составе МФА были обнаружены вторичные метаболиты *Schisandra chinensis* – лигнаны схизандрин и схизантерин А. Активности схизандрина и схизантерина А, согласно научной литературе и анализу *in silico*, соответствуют свойствам, показанным ранее для МФА, предназначенного для профилактической онкологии.

Заключение. Схизандрин и схизантерин А могут быть использованы для стандартизации и контроля качества МФА.

Ключевые слова: мультифитоадаптоген, *Schisandra chinensis*, схизандрин, схизантерин А, профилактическая онкология, стандартизация, ВЭЖХ-МС/МС, *in silico*

Для цитирования: Бочарова О.А., Казеев И.В., Шевченко В.Е. и др. Схизандрин и схизантерин А в составе мультифитоадаптогена для профилактической онкологии. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(3): 51–63. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-51-63

Schisandrin and Schisantherin A in Multiphytoadaptogen for Preventive Oncology

Olga A. Bocharova¹, Ilya V. Kazeev¹, Valery E. Shevchenko¹, Nikita S. Ionov², Olga P. Sheichenko³, Eugeny V. Bocharov¹,
Regina V. Karpova¹, Valerian G. Kucheryanu⁴, Alexey A. Lagunin², Dmitry A. Filimonov², Vyacheslav S. Kosorukov¹,
Vladimir V. Poroikov², Viktor A. Tutelyan⁵, Natalya V. Pyatigorskaya⁶

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Institute of Biomedical Chemistry, 10/8 Pogodinskaya St., Moscow 19121, Russia

³All-Russian Scientific Research Institute of Medical and Aromatic Plants, 7/1 Greena St., Moscow 117216, Russia;

⁴Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

⁵Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustyinsky proezd, Moscow 109240, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Ilya Vladimirovich Kazeev ilya_delta@mail.ru

Background. The original herbal formula of Multiphytoadaptogen (MPHA) for preventive oncology developed by the N.N. Blokhin Center of Oncology containing phytocomponents from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill (Schisandraceae), has been investigated *in vitro*, *in vivo*. Preliminary efficiency in clinical trials has also been obtained. This was allowed because MPHA in Russia is registered as a parapharmaceutical agent and therefore standardized according to established requirements. However, due to the high efficiency of MPHA, a detailed study of the chemical composition and standardization of it is required, including the *Schisandra chinensis* active components, which turned out to be translocated into MPHA as a result of the extraction technology developed.

The aim of the study was to identify the *Schisandra chinensis* biologically active substances in MPHA and to evaluate the biological activity profiles of the identified phytocomponents using *in silico* analysis.

Materials and methods. We used high performance liquid chromatography in combination with mass spectrometry (HPLC–MS/MS). Chromatography was performed on an ACQUITY UPLC BEH C18 column in a gradient mode. A TSQ Vantage triple quadrupole mass spectrometer with electrospray ionization was used. We performed *in silico* analyzes of Schisandrin and Schisantherin A biological activity spectra using computer programs PASS and PharmaExpert.

Result. The secondary metabolites lignans Schisandrin and Schisantherin A were identified in the herbal formula MPHA. Schisandrin and Schisantherin A activities, according the scientific literature and *in silico* analysis, correspond to the properties studied for MPHA which therefore fits into the concept of medication for preventive oncology.

Conclusion. The determined secondary metabolites can be used for identification, standardization and quality testing of the herbal formula MPHA.

Keywords: multiphytoadaptogen, *Schisandra chinensis*, Schisandrin and Schisantherin A, preventive oncology, standardization, HPLC–MS/MS, *in silico*

For citation: Bocharova O.A., Kazeev I.V., Shevchenko V.E. et al. Schisandrin and Schisantherin A in Multiphytoadaptogen for Preventive Oncology. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023; 22(3):51–63. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-51-63

Введение

Адаптогены — это категория растительных лекарственных и пищевых продуктов, способствующих адаптации, устойчивости и выживанию живых организмов в условиях стресса. Комплексные эффекты адаптогенов достигаются оптимизацией функционирования нервной, иммунной и эндокринной систем защиты — регуляторных осей гомеостаза при стрессе. Адаптогены включают внутриклеточные и внеклеточные адаптивные сигнальные пути, которые способствуют выживанию клеток и сопротивляемости организма стрессу; регулированию метаболизма и гомеостаза путем воздействия на экспрессию стрессовых гормонов (кортизол, катехоламины, урокортин, мелатонин, белки теплового шока *Hsp70*, нейропептид *Y* и т.д.) и их рецепторов [1–3]. Адаптогены используются как официальные лекарства в СССР/России, а также в традиционной китайской и корейской медицине, аюрведе, кампо и других традицион-

ных медицинских системах [4–6]. Адаптогены безвредны и обладают неспецифическим действием, повышая сопротивляемость организма к широкому спектру повреждающих факторов — физических, химических и биологических [7–10]. Нормализующее действие адаптогенов проявляется независимо от направления патологических изменений [11–13].

Классическими фитоадаптогенами являются *Panax ginseng*, *Rhodiola rosea*, *Aralia mandshurica*, *Eleutherococcus senticosus*, *Oplopanax elatus*, *Schisandra chinensis* и др.

Термин «адаптоген» был введен в 1958 г. советским токсикологом Н.В. Лазаревым, который полагал, что адаптогены повышают неспецифическую устойчивость организмов в условиях стресса. Это положение было основано на результатах исследований лимонника (*Schisandra chinensis*) в СССР во время Второй мировой войны для поиска альтернативы стимуляторам в немецкой и британской армиях для

повышения внимания и выносливости пилотов. Целью было также обеспечить Вооруженные силы Советского Союза и военную промышленность (солдат, летчиков, моряков и гражданских лиц, занятых в производстве оружия и военных материалов) доступными природными стимуляторами, в частности экстрактами ягод или семян *Schisandra chinensis*. В свою очередь, интерес к *Schisandra chinensis* возник в результате этнофармакологических исследований В.Л. Комарова (1895) и В.К. Арсеньева (1903–1907). Они обратили внимание, что ягоды и семена лимонника (также известные как голдис или самагир) использовали нанайские охотники (жители Дальнего Востока, Сибири и китайской Маньчжурии) как укрепляющие средства для подавления жажды, голода, усталости и улучшения ночного зрения [1].

Schisandra chinensis (Turcz.) Baill (*Schisandraceae*) — это многолетняя вьющаяся лоза. У растения много народных названий, таких как «китайская или маньчжурская шизандра» и «цзвэй-цзы», что означает «ягода пяти вкусов» на китайском языке. В основном растет в Китае, Японии и Корее. В природе на территории России распространена на Дальнем Востоке, в Приморском и Хабаровском краях, в Амурской области и на Сахалине. Растет на дренированных, богатых гумусом почвах, светолюбива [14]. Сок плодов *Schisandra chinensis* содержит много сахаров и органических кислот (в основном лимонную, яблочную, винную кислоты). Высоко содержание витаминов — аскорбиновой кислоты, тиамина и рибофлавина. В семенах выявлены такие вещества, как токоферол, схизандрин, схизандрол и т.д. Кора и другие части растения содержат эфирное масло, оно высоко ценится в парфюмерии за свой нежный пряно-лимонный аромат. Состав эфирного масла включает сесквитерпеновые углеводороды, альдегиды и кетоны. Жирное масло содержит α -линоленовую, β -линоленовую, олеиновую и близкую к маргинальной кислоты [15]. Настой семян *Schisandra chinensis* обладает гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами. Его используют при астении, усталости, ослаблении половой функции, реабилитации после заболеваний, для улучшения физической и умственной работоспособности [16]. В дерматологии отвары и настои плодов применяют при инфекционных, аллергических и вирусных заболеваниях [17, 18].

Практическое использования адаптогенов имело социально-экономическое значение в СССР — сверхдержаве, где великие достижения в космосе, военной мощи и спорте были предметом гордости и особого внимания. Их применяли в космической медицине: космонавты — во время длительных полетов на станции МИР [19, 20], матросы — на борту судов; на подводных лодках во время длительных арктических, антарктических или тропических экспедиций; а так-

же летчики и спортсмены — в различных стрессовых условиях. Препараты адаптогенов были популярны среди элиты пожилых лидеров Коммунистической партии СССР, которая управляла страной долгие годы [1].

Биологически активные вещества (БАВ) многих фитоадаптогенов проявляют выраженную токсичность в моделях *in vivo* [1, 21]. Кроме того, использование экстракта отдельного фитоадаптогена часто ограничено развивающейся лекарственной устойчивостью. Несколько адаптогенов в фитоформуле позволяют воздействовать на организм без привыкания. В то же время актуальны проблемы стандартизации и обоснования фармакологической активности многокомпонентных фитоадаптогенов с учетом их химического состава [9, 10, 22, 23].

Оригинальная растительная формула мультифитоадаптоген (МФА) для профилактической онкологии была разработана в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина [21, 24]. МФА содержит компоненты 40 экстрактов официальных растений, включая адаптогены *Panax ginseng*, *Aralia mandshurica*, *Eleutherococcus senticosus*, *Rhodiola rosea*, *Oplopanax elatus*, *Schisandra chinensis*. Несомненно, противоопухолевые и протекторные эффекты — основные свойства, которыми должны обладать препараты для профилактической онкологии. Экспериментальные и клинические исследования выявили для МФА антимутагенное (что важно для первичной профилактики рака), противоопухолевое и антиметастатическое (необходимое для вторичной профилактики), радиопротекторное, гормономодулирующее, антиоксидантное, нейропротекторное, иммуномодулирующее действия (важно для третичной профилактики) [21, 25–28]. МФА был изучен *in vitro*, *in vivo*. Также получено предварительное подтверждение эффективности в рамках клинических испытаний. Последнее было возможно, потому что МФА в России зарегистрирован как парафармацевтик и стандартизован в соответствии с установленными требованиями. Тем не менее в связи с высокой эффективностью МФА необходимы детальное изучение его химического состава и стандартизация.

Для оценки контроля качества и стандартизации МФА ведутся исследования его химического состава. С помощью обратнофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором и газовой хроматографии-масс-спектрометрии в МФА были обнаружены полифенольные соединения, эфирные масла, аминокислоты [29–31]. Высокоэффективной жидкостной хроматографией в сочетании с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) в МФА были идентифицированы основные БАВ женьшеня и аралии — тритерпеновые сапонины (гинзенозиды

Rb1, *Rb2*, *Rc*, *Rd*, *Rg1*, *Rg2*, *Re*, *Rf*, *Ro* и аралозиды А, В, С) [32, 33]. С помощью этой же методологии фенолэтанолгликозид (салидрозид), фенилпропаноидные гликозиды (розавин и розарин), монотерпеновый гликозид (розиридин) и флавоноид (родионин) выявлены как БАВ *Rhodiola rosea*, а также фенол (элеутерозид В) и лигнан (элеутерозид Е) — как БАВ *Eleutherococcus senticosus* [34, 35]. Тритерпеновые гликозиды, идентичные гинзенозидам *Re* и *Rd*, а также аралозиду С, были выявлены в МФА как БАВ *Oplonanax elatus* [36].

Следующим этапом анализа компонентов МФА с использованием ВЭЖХ-МС/МС является определение БАВ экстракта плодов *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill (*Schisandraceae*), которые транслоцированы в МФА в результате проведения авторской технологии извлечения. Метод ВЭЖХ-МС/МС характеризуется специфичностью и высокой точностью, что позволяет определять вещества в минимальных количествах [32–36].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении БАВ *Schisandra chinensis* в МФА методом ВЭЖХ-МС/МС и оценке их профилей биологической активности с помощью *in silico* анализа.

Материалы и методы

Растворы

В работе исследовали два образца — МФА, а также экстракт плодов *Schisandra chinensis*, входящий в состав МФА. Для получения образцов экстрактов использовали сертифицированное сырье, а также одинаковую технологию (удельный вес сырья, температурный и временной режим экстрагирования, состав экстрагента, соотношение сырье—экстрагент и т. д.).

МФА и экстракт *Schisandra chinensis* были проанализированы с помощью тройного квадрупольного масс-спектрометра TSQ Vantage (серия Thermo Scientific TSQ), подключенного к хроматографу Accela HPLC, оснащенного колонкой ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм, Waters).

Образец МФА смешивали с метанолом в соотношении 1:2 и центрифугировали в течение 5 мин при 13000 об/мин. Надосадочную жидкость пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 1 мин.

Аликвоту (1 мл) экстракта *Schisandra chinensis* упаривали на ротаторном испарителе Concentrator 5301 (Eppendorf, Германия) при 30 °С досуха. Остаток растворяли в 100 мкл метанола и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 1 мин.

Анализ образцов проводили с использованием тройного квадрупольного масс-спектрометра TSQ Vantage (серии Thermo Scientific TSQ), соединенного с ВЭЖХ-хроматографом Accela.

Хроматографический анализ

Условия хроматографического анализа: колонка ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм, Waters); состав подвижной фазы: фаза А — 100 % вода и 0,1 % муравьиная кислота (FA); фаза Б — 95 % ацетонитрил, 5 % вода и 0,1 % FA.

Для анализа экстрактов применяли градиент подачи подвижной фазы (в % фазы Б): 0–68 мин (0–60 %), 68–70 мин (60–100 %), 70–75 мин (100 %), 75–80 мин (0 %). Образцы в объеме 5 мкл вводили в петлю инжектора объемом 25 мкл (мобильная фаза — 20 мкл), скорость потока 450 мкл/мин.

Ионизацию осуществляли с помощью электроспрея. Условия ионизации: отрицательная полярность, напряжение капилляра спрея 4 кВ, газ (создающий спрей) — 60 psi, обтекающий газ — 15 отн. ед., температура капилляра — 270 °С. Спектры в режиме полного сканирования ионов и в выбранном режиме ионного мониторинга (SIM) были сняты в диапазоне 150–1500 Да, время сканирования — 0,1 с.

Масс-спектры получали прямым вводом пробы через шприц со скоростью 5 мкл/мин; давление газа в камере соударений составило 0,9 торр. Напряжение в камере соударений было подобрано для каждого соединения отдельно.

Расчет вероятных спектров биологической активности

Биологические активности вторичных метаболитов *Schisandra chinensis* были рассчитаны с помощью программы PASS (2022), которая позволяет предсказывать 1957 биологических активностей со средней точностью 97 %. Алгоритм PASS основан на наивном байесовском классификаторе и представлении структуры химических соединений в виде дескрипторов MNA. Результатом предсказания является список вероятных активностей для каждого соединения с соответствующими оценками вероятности P_a и P_i — вероятностями принадлежности к классам «активных» и «неактивных» соответственно. Все активности, для которых расчетные значения P_a превышают P_i , считаются вероятными. Анализ интегрального действия и возможных взаимодействий между лекарствами химических соединений, обнаруженных в *Schisandra chinensis*, был выполнен с помощью компьютерной программы PharmaExpert [24, 37]. Эффективность подхода, использующего компьютерные программы PASS и PharmaExpert для анализа возможных биологических активностей отдельных фитокомпонентов и их комплексов, была показана во многих исследованиях [37].

Результаты и обсуждение

Для изучения основных БАВ экстракта плодов *Schisandra chinensis*, входящего в состав МФА, была

получена хроматограмма экстракта в режиме детектирования отдельных ионов. Хроматограмма представлена на рис. 1.

Анализ литературных данных о химическом составе плодов *Schisandra chinensis* позволил выявить наиболее важные биологически активные соединения этого растения – схизандрин А, В, С, схизандролы А и В и т.д. В табл. 1 приведены молекулярные массы (ММ) и структурные формулы этих веществ.

В табл. 2 представлены результаты тандемного масс-спектрометрического анализа экстракта *Schisandra chinensis* (время удерживания R_t , m/z псевдомолекулярного иона и его фрагментов), а также молекулярная масса соединения. Как следует из табл. 2, схизандрин соответствует один из пиков с m/z 430,82 при $R_t = 10,5–11,0$ мин, а схизантерин А соответствует один из пиков с m/z 535,0 при $R_t = 23,0–23,2$ мин.

Таким образом, в анализируемом экстракте были идентифицированы основные БАВ *Schisandra chinensis*, к которым в первую очередь относятся схизандрин и схизантерин А.

Используя соответствующие схизандрин и схизантерин А времена удерживания R_t и значения m/z

основного молекулярного иона, анализировали хроматограмму МФА на содержание БАВ в *Schisandra chinensis*. На рис. 2 представлена хроматограмма МФА в режиме детектирования отдельных ионов.

Анализ хроматограммы МФА, полученной в тех же условиях, что и хроматограммы экстракта плодов *Schisandra chinensis*, проводили в выбранном режиме ионного мониторинга (SIM), соответствующем основным молекулярным ионам *Schisandra chinensis* (на основании данных, приведенных в табл. 2).

В результате анализа были обнаружены соответствующие пики на хроматограмме МФА и тем самым подтверждено наличие схизандрина и схизантерина А в фармкомпозиции.

Следует отметить, что идентификация отдельных веществ весьма важна для обоснования биологической активности комплексного препарата. Применение методов *in silico* позволяет получить дополнительное обоснование биологической активности БАВ экстракта плодов *Schisandra chinensis*. Поскольку экстракт плодов *Schisandra chinensis* входит в состав фитоформулы МФА, была проведена оценка противоопухолевых спектров схизандрина и схизантерина

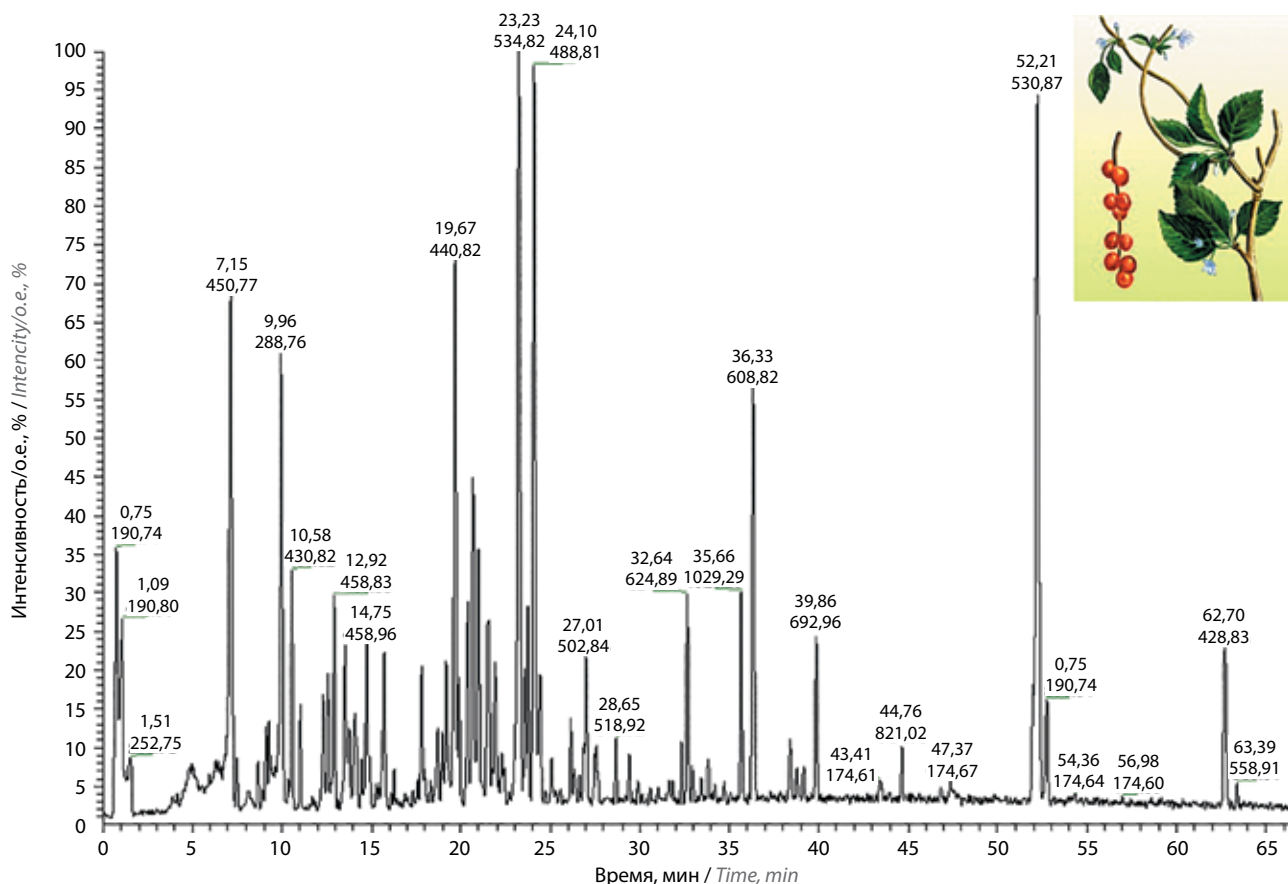


Рис. 1. Хроматограмма полного ионного тока экстракта *Schisandra chinensis*

Fig. 1. Chromatogram of *Schisandra chinensis* extract in the full ion scanning mode

Таблица 1. Основные БАВ в *Schisandra chinensis* согласно данным литературыTable 1. The main BAS of *Schisandra chinensis* according to the literature

Основные соединения Major compound	ММ, г/моль MW, g/mol	Структурная формула Structural formula
Схизандрин (схизандрол А) Schisandrin (Schisandrol A) $C_{24}H_{32}O_7$	432,5	
Схизандрин В (Schisandrin B) $C_{23}H_{28}O_6$	400,5	
Схизандрин С (Schisandrin C) $C_{22}H_{24}O_6$	384,4	
Схизантерин В (Schisantherin B) $C_{28}H_{34}O_9$	514,6	
Схизандрин А (дезоксисхизан- дрин) Schisandrin A (Deoxyschi- sandrins) $C_{24}H_{32}O_6$	416,5	

А. Диаграмма Ра-Рi значений прогнозируемых противоопухолевых эффектов для схизандрина и схизантерина А представлена на рис. 3.

Наиболее вероятный противоопухолевый эффект при пороге Ра-Рi >0,7 для схизандрина

и схизантерина А показан в отношении рака легких, рака молочной железы (Ра-Рi = 0,81 и 0,89 соответственно), колоректального рака (Ра-Рi = 0,77).

С помощью PharmaExpert были выявлены наиболее вероятные синергетические/аддитивные механизмы противоопухолевого действия. Тридцать механизмов действия, связанных с противоопухолевыми эффектами, прогнозируются при пороге Ра >Рi для схизантерина А и схизандрина. Данные о вероятных механизмах противоопухолевого действия для исследуемых соединений при пороге Ра-Рi >0,5 представлены в табл. 3.

Как видно из данных в табл. 3, три механизма действия прогнозируются с наибольшей вероятностью: антагонист тубулина (схизантерин А, Ра-Рi = 0,82); антимитотический эффект (схизантерин А, Ра-Рi = 0,78); агонист апоптоза (схизандрин, Ра-Рi = 0,72).

Анализ литературы по изучению биологической активности выделенных соединений из плодов *Schisandra chinensis* дал следующие результаты. Схизандрин (схизандрол А) и схизантерин А (гомизин С) обладают противоопухолевым, нейропротекторным, иммуномодулирующим, антиоксидантным действиями, а также имеют потенциал для преодоления множественной лекарственной устойчивости при раке [38–47].

Одновременно следует отметить, что МФА проявляет антипролиферативную активность в отношении аденокарциномы яичников (SK-OV-3) и шейки матки (Hela), а также гипернефром человека (HN) в наших *in vitro* исследованиях. Эксперименты *in vivo* на высококоравых мышах СВА продемонстрировали высокий эффект МФА против гепатокарциномы. *In vivo* был также обнаружен 100 % антималярийский эффект на аденокарциноме легких Льюиса. В онкоклинике была показана противоопухолевая активность при распространенном раке желудка IV стадии. Превентивный эффект был продемонстрирован на мышах СВА, а также в клинике при лечении предракового заболевания – лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. В клинических исследованиях также был получен высокий терапевтический эффект МФА в отношении возрастных патологий – доброкачественной гиперплазии предстательной железы и болезни Паркинсона. При этом показаны нейропротекторное, антиоксидантное, антимутагенное, радиопротективное, иммуномодулирующее действия МФА [21, 24–28].

Другими словами, биологическая активность схизандрина и схизантерина А, согласно научной литературе и *in silico* анализу, включает свойства, которые были показаны для МФА, что полностью соответствует концепции препарата для профилактической онкологии. Действительно, противоопухолевые и протекторные эффекты – это основные свойства,

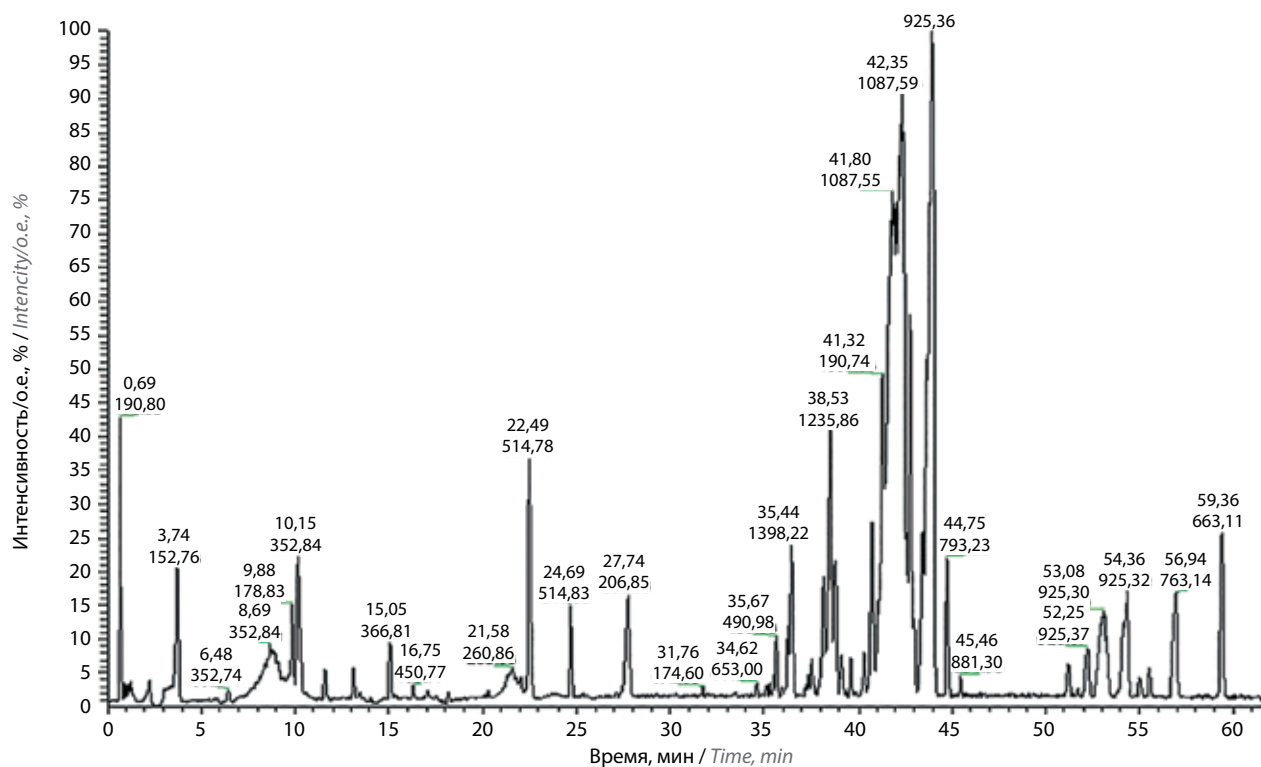
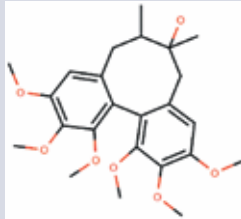
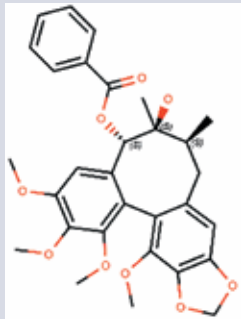


Рис. 2. Хроматограмма полного ионного тока МФА

Fig. 2. Chromatogram of MPhA in the full ion scanning mode

Таблица 2. Результаты тандемной масс-спектрометрии экстракта *Schisandra chinensis* (время удерживания R_t , m/z для основного молекулярного иона и фрагментов молекулярного иона), а также молекулярная масса по данным литературыTable 2. The tandem mass spectrometry of *Schisandra chinensis* extract (retention time R_t , m/z for the main molecular ion, as well as for fragments of the molecular ion) results, as well as the molecular weight according to the literature

Соединение Substance	ММ, г/моль MW, g/mol	R_t , мин R_t , min	m/z
Схизандрин (схизандрол А) Schisandrin (Schisandrol A) $C_{24}H_{32}O_7$ 	432,5	10,5–11,0	430,82 [M-H] – 394,3 384,8 368,5 354,4 340,6 325,5 310,5 296,5 288,69 178,5 151
Схизантерин А (Schisantherin A) $C_{30}H_{32}O_9$ 	536,6	23,0–23,2	535,0 [M-H] – 516,7 470,9 436,6 418,2 403,8 373,1 354,8 194,5 178,4 142,5 119,1 96,8

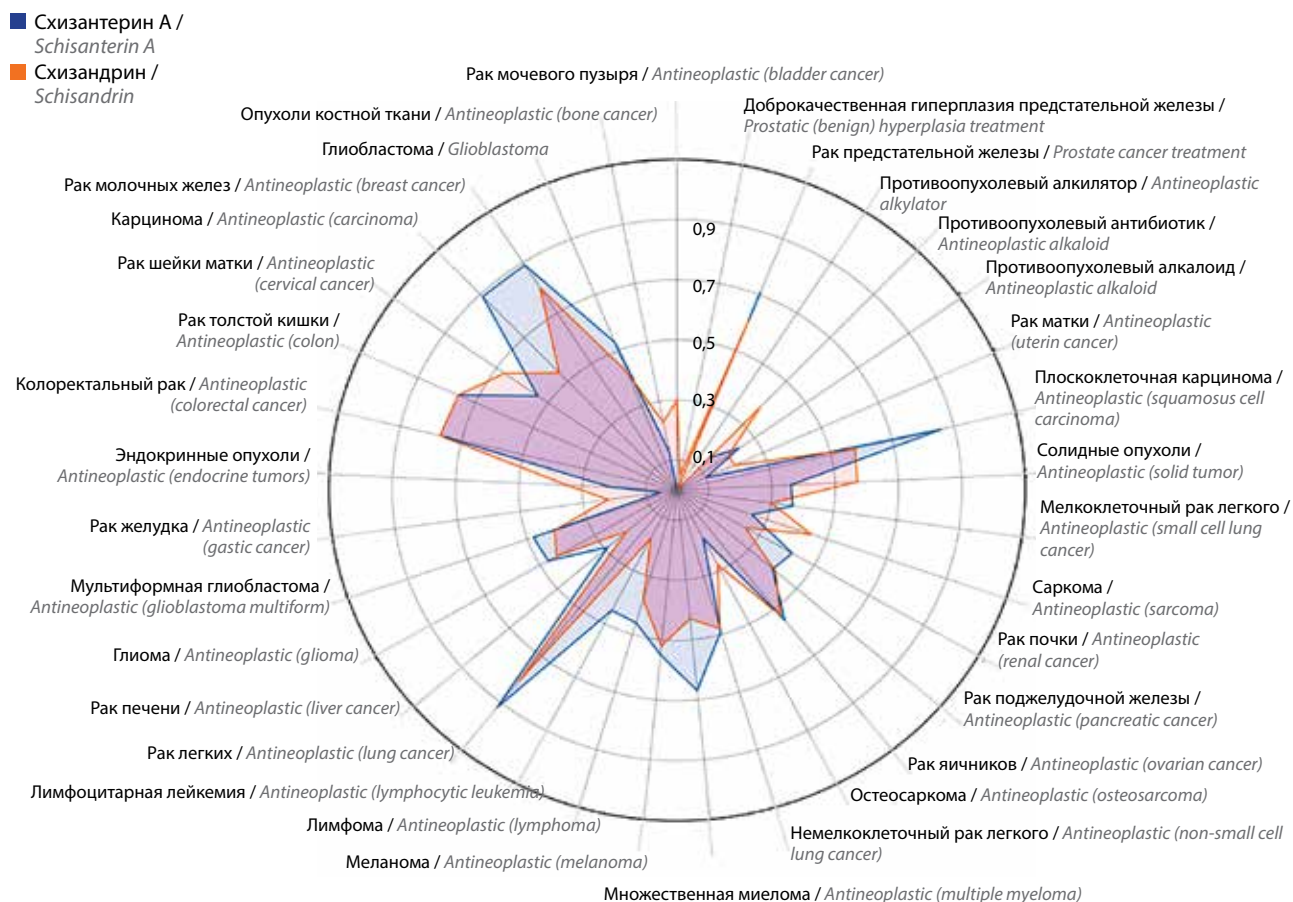


Рис. 3. Диаграмма положительных значений $Pa-Pi$ для противоопухолевых эффектов схизандрина и схизантерина А. Отрицательные значения $Pa-Pi$ на этом рисунке не учитываются и сводятся к нулю

Fig. 3. Diagram of positive $Pa-Pi$ values for schisandrin and schisanterin A antitumor effects. Negative $Pa-Pi$ values in this figure are not considered and are reduced to zero

которыми должны обладать препараты для профилактической онкологии.

Заключение

Для стандартизации и идентификации МФА для профилактической онкологии успешно применена высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией для определения вторичных метаболитов из *Schisandra chinensis* — лигнанов схизандрина и схизантерина А в качестве компонентов оригинальной фитоформулы. Лигнаны схизандрин и схизантерин А были идентифицированы также и в экстракте плодов *Schisandra chinensis*. Хроматограммы и спектры, полученные в ходе исследования, могут быть использованы для стандартизации и идентификации МФА.

Работа важна для обоснования биологической активности фармкомпозиции МФА, учитывая компоненты группы лигнанов.

Результаты анализа *in silico* соответствуют в том числе данным, полученным для МФА *in vitro*, *in vivo*

и в клинике. Вместе с тем анализ *in silico* позволил выявить дополнительные вероятные противоопухолевые эффекты фитокомпонентов *Schisandra chinensis*. Разнообразие потенциальных механизмов фармакологического эффекта положительно характеризует политаргетность отдельных вторичных метаболитов и их комплексов. Информация о вероятных аддитивных/синергетических механизмах действия обосновывает использование экстрактов в одной смеси и также раскрывает дальнейшие перспективы исследований.

Продемонстрирована возможность стандартизации и идентификации комплексных фитопрепаратов, включающих лигнаны. Полученные данные могут служить основой для нормативной документации при регистрации лекарства на основе МФА.

Результаты исследования указывают на то, что активности схизандрина и схизантерина А аналогичны свойствам, ранее полученным для МФА, что полностью соответствует препарату для профилактической онкологии.

Таблица 3. Наиболее вероятные механизмы противоопухолевого действия схизандрина и схизантерина А

Table 3. The most likely mechanisms of schisandrin and schisanterin A antitumor action

Механизм действия Mechanism of action	Заболевание, на которое направлен фармакологический эффект The disease to which the pharmacological effect is directed	Соединение Compound	Pa-Pi
Антагонист тубулина Tubulin antagonist	Меланома Melanoma Рак простаты Prostate cancer Рак яичников Ovarian cancer Рак желудка Stomach cancer Рак молочной железы Mammary cancer Рак легких Lung cancer Рак мочевого пузыря Bladder cancer Рак шейки матки Cervical cancer Колоректальный рак Colon cancer Множественная миелома Multiple myeloma Рак поджелудочной железы Pancreas cancer Рак почки Kidney cancer Противоопухолевый антибиотик Antitumor antibiotic Лимфома Lymphoma	Схизантерин А Schisanterin A	0,82
		Схизандрин Schisandrin	0,65
Антимитотический эффект Antimitotic effect	Рак простаты Prostate cancer Рак яичников Ovarian cancer Рак молочной железы Mammary cancer Рак легких Lung cancer Рак шейки матки Cervical cancer Рак толстой кишки Colon cancer Множественная миелома Multiple myeloma Рак поджелудочной железы Pancreas cancer Рак почки Kidney cancer Лимфома Lymphoma	Схизантерин А Schisanterin A	0,78
		Схизандрин Schisandrin	0,55

Продолжение табл. 3

Continuation of table 3

Механизм действия Mechanism of action	Заболевание, на которое направлен фармакологический эффект The disease to which the pharmacological effect is directed	Соединение Compound	Pa-Pi
Агонист апоптоза Apoptosis agonist	Меланома Melanoma Рак простаты Prostate cancer Рак желудка Stomach cancer Рак молочной железы Mammary cancer Рак легких Lung cancer Рак мочевого пузыря Bladder cancer Рак шейки матки Cervical cancer Колоректальный рак Colon cancer Множественная миелома Multiple myeloma Рак поджелудочной железы Pancreas cancer Рак почки Kidney cancer Рак печени Liver cancer Остеосаркома Osteosarcoma Лимфома Lymphoma Доброкачественная гиперплазия предстательной железы Benign prostatic hyperplasia	Схизандрин Schisandrin	0,72
		Схизантерин А Schisanterin A	0,65
Стимулятор каспазы-3 Caspase-3 stimulator	Рак простаты Prostate cancer Рак молочной железы Mammary cancer Рак легких Lung cancer Рак мочевого пузыря Bladder cancer Рак почки Kidney cancer	Схизантерин А Schisanterin A	0,64
		Схизандрин Schisandrin	0,50
Ингибитор транскрип- ционного фактора NF-κB NF-κB transcription factor inhibitor	Рак простаты Prostate cancer Рак желудка Stomach cancer Рак молочной железы Mammary cancer Рак легких Lung cancer Рак мочевого пузыря Bladder cancer Колоректальный рак Colon cancer Множественная миелома Multiple myeloma Рак почки Kidney cancer Лимфома Lymphoma Солидные опухоли Solid tumors	Схизантерин А Schisanterin A	0,68
		Схизандрин Schisandrin	0,68

Окончание табл. 3

The end of table 3

Механизм действия Mechanism of action	Заболевание, на которое направлен фармакологический эффект The disease to which the pharmacological effect is directed	Соединение Compound	Pa-Pi
Ингибитор Р-гликопротеина P-glycoprotein inhibitor	Меланома Melanoma Рак яичников Ovarian cancer Рак легких Lung cancer Множественная миелома Multiple myeloma Рак поджелудочной железы Pancreas cancer Рак печени Liver cancer	Схизантерин А Schisanterin A	0,62
		Схизандрин Schisandrin	0,60

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Panossian A., Efferth T., Shikov A. et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress and aging-related diseases. *Med Res Rev* 2021;41(1):630–703. DOI: 10.1002/med
- Panossian A., Efferth T. Network pharmacology of adaptogens in the assessment of their pleiotropic therapeutic activity. *Pharmaceuticals* 2022;15(9):1051. DOI: 10.3390/ph15091051
- Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann NY Acad Sci* 2017;1401(1):49–64. DOI: 10.1111/nyas.13399
- Shikov A., Pozharitskaya O., Makarov V.G. *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen: An overview of pharmacological studies. *Phytomedicine* 2016;23(12):1409–21. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.07.011
- Shikov A., Pozharitskaya O., Makarova M. et al. *Oplopanax elatus* (Nakai) Nakai: chemistry, traditional use and pharmacology. *Chin J Nat Med (Amsterdam, Neth)* 2014;12(10):721–29. DOI: 10.1016/S1875-5364(14)60111-4
- Gerontakos S., Taylor A., Aydeeva A. et al. Findings of Russian literature on the clinical application of *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.): A narrative review. *J Ethnopharmacol* 2021;278:114274. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114274
- Kaur P., Mekanjuola V., Arora R. et al. Immunopotentiating significance of conventionally used plant adaptogens as modulators in biochemical and molecular signalling pathways in cell mediated processes. *Biomed Pharmacother* 2017;95:1815–29. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.081
- Dhabhar F.S. The short-term stress response – mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol* 2018;49:175–92. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.03.004
- Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фито-адаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (часть 1). *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(2):13–21. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21
Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Phytoadaptogens in biotherapy of tumors and geriatrics (Part 1). *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(2):13–21. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21
- Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фито-адаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (часть 2). *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(3):12–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-12-20
Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Phytoadaptogens in biotherapy of tumors and geriatrics (Part 2). *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(3):12–20. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-12-20
- Todorova V., Ivanov K., Delattre C. et al. Plant adaptogens – history and future perspectives. *Nutrients* 2021;13(8):2861. DOI: 10.3390/nu13082861
- Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine* 2018;50:257–84. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.204
- Shin D., Hong S.B., Geum J.H. et al. Effects of *Schisandrae Fructus* on menopause symptoms in ovariectomized mice. *Journal of Korean Medicine* 2016;37:39–46. DOI: 10.13048/jkm.16033
- Новиков В.С., Губанов И.А. Популярный атлас-определитель. Дикорастущие растения. 5-е изд. М.: Просвещение/Дрофа. 2008. С. 65–66.
Novikov V.S., Gubanov I.A. Popular atlas-determinant. Wild plants. 5th ed. Moscow: Enlightenment / Bustard. 2008. P. 65–66 (In Russ.).
- Shikov A.N., Tsitsilin A.N., Pozharitskaya O.N. et al. Traditional and current food use of wild plants listed in the Russian Pharmacopoeia. *Front Pharmacol* 2017;8:841. DOI: 10.3389/fphar.2017.00841
- Макаров В.Г., Рыженков В.Е., Федотова Ю.О., Шиков А.Н. Действие полифенольного препарата ликол на центральную нервную систему. *Психофармакология и биологическая наркология* 2004;4(1):601–7.
Makarov V.G., Ryzhenkov V.E., Fedotova Yu.O., Shikov A.N. The action of polyphenolic drug Licol on the central nervous system. *Psychopharmacol Biol Narcol* 2004;4(1):601–7. (In Russ.)

17. Shikov A.N., Narkevich I.A., Flisyuk E.V. et al. Medicinal Plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates. *J Ethnopharmacol* 2021;268:113685. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113685
18. Kosman V.M., Karlina M.V., Pozharitskaya O.N. et al. Pharmacokinetics of lignans from *Schisandra chinensis*. *Rev Clin Pharm Med Ther* 2015;13:3–21.
19. Panossian A., Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. *Phytother Res* 2005;19(10):819–38. DOI: 10.1002/ptr.1751
20. Богатова Р.И., Шлыкова Л.В., Сальникий В.П., Викман Г. Оценка влияния разового приема фитоадаптогена на работоспособность обследуемых при длительной изоляции. *Авиакосмическая и экологическая медицина* 1997;31(4):51–4. Bogatova R.I., Shlykova L.V., Salnitsky V.P., Wikman G. Evaluation of the effect of a single dose of a phytoadaptogen on the working capacity of human subjects during prolonged isolation. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina = Aerosp Environ Med* 1997;31(4):51–4. (In Russ.)
21. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Изыскание фитоадаптогенов и возможности использования фитокомпозиций. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(4):35–44. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-35-44 Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V. et al. Research of new phytoadaptogens and possibilities of herbal formulas application. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(4):35–44. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-35-44
22. Panossian A., Wikman G., Sarris J. *Rosen root (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy*. *Phytomedicine* 2010;17(7):481–93. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.02.002
23. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G. et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia: their history and applications. *J Ethnopharmacol* 2014;154(3):481–536. DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.007
24. Bocharova O.A., Ionov N.S., Kazeev I.V. et al. Computer-Aided Evaluation of Polyvalent Medications' Pharmacological Potential. Multiphytoadaptogen as a Case Study. *Mol Inf* 2023;42(1):e2200176. DOI: 10.1002/minf.202200176
25. Bocharova O., Serebriakova R., Philippova T. et al. The first in vitro and in vivo trials of the phytomixture for anticancer treatment. *Farmaceutski Vestnik* 1997;48:414–15.
26. Пожарицкая М.М., Бочарова О.А., Чекалина Т.Л., Воронин В.Ф. *Современные аспекты патогенеза и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта (Методическое пособие для врачей)*. М.: ГОУ ВУНМЦ 2004. 47 с. Pozharitskaya M.M., Bocharova O.A., Chekalina T.L. et al. *Modern aspects of the pathogenesis and treatment of oral mucosa leukoplakia (Methodological guide for doctors)*. М.: SEI HESMC, 2004. 47 p. (In Russ.)
27. Бочарова О.А., Барышников А.Ю. *Фитоадаптогены в онкологии*. М.: ЗооМедВет, 2004. 138 с. Bocharova O.A., Baryshnikov A.Yu. *Phytoadaptogens in oncology*. Moscow: ZooMedVet, 2004. 138 p. (In Russ.)
28. Альперина Е.Л., Бочаров Е.В., Бочарова О.А. и др. *Актуальные проблемы нейроиммунопатологии*. М.: Гениус-Медиа, 2012. 423 с. Alperina E.L., Bocharov E.V., Bocharova O.A. et al. *Actual problems of neuroimmunopathology*. Moscow: Genius-Media, 2012. 423p. (In Russ.)
29. Шейченко В.И., Бочарова О.А., Шейченко О.П. и др. Аналитические возможности метода ЯМР для определения компонентов препарата Фитомикс-40. *Заводская лаборатория. Диагностика материалов* 2006;72(8):15–23. Sheychenko V.I., Bocharova O.A., Sheychenko O.P. et al. Analytical capabilities of the NMR method for determining the components of Phitomix-40. *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov = Factory laboratory. Diagnostics of materials* 2006;72(8):15–23. (In Russ.)
30. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Шейченко В.И. и др. *Возможность использования электронных спектров поглощения для стандартизации многокомпонентного препарата «Фитомикс-40»*. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2007;5(2):20–5. Sheychenko O.P., Bocharova O.A., Sheychenko V.I. et al. Possibility of using electronic absorption spectra for standardization of the multicomponent preparation "Phitomix-40". *Voprosi biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy himii = Probl Biol Med Pharm Chem* 2007;5(2):20–5. (In Russ.)
31. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А. и др. *Исследование комплексного фитоадаптогена методом ВЭЖХ*. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2012;10:52–9. Sheychenko O.P., Bocharova O.A., Krapivkin B.A. et al. Investigation of a complex phytoadaptogen by HPLC. *Voprosi biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy himii = Probl Biol Med Pharm Chem* 2012;10:52–9. (In Russ.)
32. Kazeev I.V., Bocharova O.A., Shevchenko V.E. et al. Tandem mass spectrometry for the analysis of ginsenosides in a phytoadaptogenic composition with antitumor properties. *Theor Found Chem Eng* 2021;55(6):780–92. DOI: 10.1134/S0040579521050225
33. Kazeev I.V., Bocharova O.A., Shevchenko V.E. et al. Tandem mass spectrometry in the technology of determining aralosides of phytoadaptogene compositions. *Theor Found Chem Eng* 2020;54(6):1242–6. DOI: 10.1134/S0040579520050334
34. Bocharova O.A., Kazeev I.V., Shevchenko V.E. et al. A Potential Method for Standardization of Multiphytoadaptogen: Tandem Mass Spectrometry for Analysis of Biologically Active Substances from *Rhodiola rosea*. *Pharm Chem J Eng* 2022;56(1):78–84. DOI: 10.1007/s11094-022-02607-0
35. Bocharova O.A., Shevchenko V.E., Kazeev I.V. et al. Eleutherosides Definition by Tandem Mass Spectrometry Technology in Assay of Multiphytoadaptogen for Preventive Oncology. *Pharm Chem J Eng* 2022;56(6):806–14. DOI: 10.1007/s11094-022-02712-0
36. Kazeev I.V., Bocharova O.A., Shevchenko V.E. et al. Secondary metabolites of *Oplopanax elatus*: possibilities of standardization of a multifitoadaptogen for preventive oncology. *Pharm Chem J* 2023;57(1):29–36. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-1-29-36
37. Poroikov V.V. Computer-aided drug design: From discovery of novel pharmaceutical agents to systems pharmacology. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry* 2020;14:216–27. DOI: 10.1134/S1990750820030117
38. Amujuri D., Siva B., Poornima B. et al. Synthesis and biological evaluation of Schizandrin derivatives as potential anti-cancer agents. *Eur J Med Chem* 2018;149:182–92. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.02.066
39. Yoganathan S., Alagaratnam A., Acharekar N., Kong J. Ellagic Acid and Schisandrins: Natural Biaryl Polyphenols with Therapeutic Potential to Overcome Multidrug Resistance in Cancer. *Cells* 2021;10(2):458. DOI: 10.3390/cells10020458
40. Dileep Kumar G., Siva B., Bharathi K. et al. Synthesis and biological evaluation of Schizandrin derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2020;30:127354. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127354
41. Xu G., Feng Y., Li H. et al. Molecular Mechanism of the Regulatory Effect of Schisandrol A on the Immune Function of Mice Based on a Transcription Factor Regulatory Network. *Front Pharmacol* 2021;12:785353. DOI: 10.3389/fphar.2021.785353
42. Lin X., Attar R., Mobeen I. et al. Regulation of cell signaling pathways by Schisandrin in different cancers: Opting for "Swiss Army Knife" instead of "Blunderbuss". *Cell Mol Biol* 2021;67(2):25–32. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.2.5

43. Zhu P., Li J., Fu X., Yu Z. Schisandra fruits for the management of drug-induced liver injury in China: A review. *Phytomedicine* 2019;59:152760. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.11.020
44. Wang Z., Yu K., Hu Y. et al. Schisantherin A induces cell apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in human gastric cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2020;173:113673. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113673
45. Zhang L., Sa F., Chong C. et al. Schisantherin A protects against 6-OHDA-induced dopaminergic neuron damage in zebrafish and cytotoxicity in SH-SY5Y cells through the ROS/NO and AKT/GSK3 β pathways. *J Ethnopharmacol* 2015;170:8–15. DOI: 10.1016/j.jep.2015.04.040
46. Panossian A., Hambartsumyan M., Hovanissian A. et al. The adaptogens Rhodiola and Schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug Targets Insights* 2007;2:39–54.
47. Inglis J.E., Lin P.J., Kerns S.L. et al. Nutritional interventions for treating cancer-related fatigue: a qualitative review. *Nutr Cancer* 2019;71(1):21–40. DOI: 10.1080/01635581.2018.1513046

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна исследования, планирование работы, анализ данных, анализ рукописи;
И.В. Казеев, О.П. Шейченко, Е.В. Бочаров, Р.В. Карпова: получение и анализ данных, написание текста рукописи, оформление рукописи;
Н.С. Ионов, В.Г. Кучеряну, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов: получение и анализ данных;
В.Е. Шевченко, В.С. Косоруков, В.В. Пороиков, В.А. Тутельян, Н.В. Пятигорская: анализ и редактирование рукописи.

Author's contributions

O.A. Bocharova: research design, work planning, data analysis, manuscript analysis;
I.V. Kazeev, O.P. Sheichenko, E.V. Bocharov, R.V. Karpova: data acquisition and analysis, manuscript writing, manuscript design;
N.S. Ionov, V.G. Kucheryanu, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov: data acquisition and analysis;
V.E. Shevchenko, V.S. Kosorukov, V.V. Poroikov, V.A. Tutelyan, N.V. Pyatigorskaya: manuscript analysis and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Бочарова / O.A. Bocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>
И.В. Казеев / I.V. Kazeev: <https://orcid.org/0000-0002-6100-3470>
В.Е. Шевченко / V.E. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-0401-9900>
Н.С. Ионов / N.S. Ionov: <https://orcid.org/0000-0001-5396-2789>
О.П. Шейченко / O.P. Sheichenko: <https://orcid.org/0000-0001-7099-4192>
Е.В. Бочаров / E.V. Bocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>
Р.В. Карпова / R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>
В.Г. Кучеряну / V.G. Kucheryanu: <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>
А.А. Лагунин / A.A. Lagunin: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8004>
Д.А. Филимонова / D.A. Filimonova: <https://orcid.org/0000-0002-0339-8478>
В.С. Косоруков / V.S. Kosorukov: <https://orcid.org/0000-0002-8462-2178>
В.В. Пороиков / V.V. Poroikov: <https://orcid.org/0000-0001-7937-2621>
В.А. Тутельян / V.A. Tutelyan: <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>
Н.В. Пятигорская / N.V. Pyatigorskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.04.2023. Принята к публикации: 12.07.2023.

Article received: 05.04.2023. Accepted for publication: 12.07.2023.