

Острая токсичность индольного алкалоида коринана и нового синтезированного соединения куркумоберберина, проявляющих противоопухолевую активность, в сравнении с изохинолиновым алкалоидом берберинем

Е. Ю. Златник¹, Я. С. Енин^{1✉}, Е. М. Непомнящая¹, Н. С. Бендерский¹, О. Н. Буров²,
Ю. В. Дзигунова², А. Н. Дряпак², В. И. Руму¹, И. Б. Лысенко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ Dendro51@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Определение острой токсичности индольного алкалоида коринана, выделенного из *P. hybridus* (L.), и вновь синтезированного соединения куркумоберберина по сравнению с вторичным метаболитом растений (ВМР), берберинем.

Материалы и методы. Использовано 85 беспородных мышей массой 25–30 г, разделенных на группы по 5 животных в 17 группах, которым однократно внутрибрюшинно в возрастающих дозах вводили водные растворы берберина, куркумоберберина, а также коринана, растворенного в диметилсульфоксиде (ДМСО). Животные из контрольной группы получали физиологический раствор и ДМСО. Мышей наблюдали в течение 14 дней, отмечали признаки интоксикации и гибель животных. Погибших мышей вскрывали, проводили макроскопическое и гистологическое исследование их органов. Токсикометрические показатели LD50, LD16, LD84 рассчитывали по Литчфилду – Уилкоксона.

Результаты. Гибель мышей, получавших берберин в дозах 35–100 мг/кг, наступала в течение 1–2 сут. после введения при явлениях гиподинамии, одышки, в ряде случаев судорог. У погибших мышей отмечено полнокровие внутренних органов, очаговые кровоизлияния в эпикарде, дистрофические изменения кардиомиоцитов, очаговая дистрофия нефротических канальцев в почках, жировая дистрофия гепатоцитов, очаговые мелкие участки ателектазов в легких. Доза берберина 20 мг/кг не отражалась на состоянии мышей; все они были живы в течение 2 нед. Введение куркумоберберина в дозах 150–200 мг/кг приводило к гибели животных в течение 1–2 сут., мыши, получавшие меньшие дозы, были живы без признаков интоксикации в течение 14 дней. Введение коринана в максимальной из использованных доз (200 мг/кг) не вызывало гибели ни одной мыши. LD50 для берберина составила 27,5 мг/кг, для куркумоберберина – 173,2 мг/кг, для коринана ее рассчитать не удалось, т.к. все мыши остались живы.

Заключение. Из исследованных ВМР индольный алкалоид коринан обладает низкой острой токсичностью при однократном внутрибрюшинном введении, максимальную острую токсичность проявляет берберин, тогда как показатели куркумоберберина находятся в промежуточном диапазоне значений.

Ключевые слова: вторичные метаболиты растений, берберин, коринан, куркумоберберин, острая токсичность, внутрибрюшинное введение

Для цитирования: Златник Е. Ю., Енин Я. С., Непомнящая Е. М., Бендерский Н. С., Буров О. Н., Дзигунова Ю. В., Дряпак А. Н., Руму В. И., Лысенко И. Б. Острая токсичность индольного алкалоида коринана и нового синтезированного соединения куркумоберберина, проявляющих противоопухолевую активность, в сравнении с изохинолиновым алкалоидом берберинем. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(3): 60-74. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-3-5> EDN: QKLHXZ

Для корреспонденции: Енин Ярослав Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: Dendro51@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, eLibrary SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

© Златник Е. Ю., Енин Я. С., Непомнящая Е. М., Бендерский Н. С., Буров О. Н., Дзигунова Ю. В., Дряпак А. Н., Руму В. И., Лысенко И. Б., 2026

Acute toxicity of the indole alkaloid corinan and the novel synthetic compound curcumberberine with antitumor activity compared with the isoquinoline alkaloid berberine

E. Yu. Zlatnik¹, Ya. S. Enin^{1✉}, E. M. Nepomnyashchaya¹, N. S. Bendersky¹, O. N. Burov², Yu. V. Dzigunova², A. N. Dryapak², V. I. Rumu¹, I. B. Lysenko¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ Dendro51@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Determination of the acute toxicity of the corynane indole alkaloid isolated from *P. hybridus* (L.) and the newly synthesized compound curcumberberine compared with the plant secondary metabolite (PSM) berberine.

Materials and methods. A total of 85 outbred mice weighing 25–30 g were divided into 17 groups of 5 animals each and administered a single intraperitoneal injection of aqueous solutions of berberine and curcumberberine or corinan dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) at increasing doses. Control groups received physiological saline and DMSO. The mice were observed for 14 days, with signs of intoxication and mortality recorded. Deceased mice were necropsied, and macroscopic and histological examinations of their organs were performed. Toxicometric parameters (LD₅₀, LD₁₆, LD₈₄) were calculated using the Litchfield-Wilcoxon method.

Results. Mice treated with berberine at doses of 35–100 mg/kg died within 1–2 days after administration, showing signs of hypodynamia, dyspnea, and in some cases, convulsions. Necropsy of these animals revealed hyperemia of internal organs, focal hemorrhages in the epicardium, dystrophic changes in cardiomyocytes, focal dystrophy of nephrotic tubules in the kidneys, fatty degeneration of hepatocytes, and focal small areas of atelectasis in the lungs. A berberine dose of 20 mg/kg had no adverse effects on the mice; all survived the 2-week observation period. Administration of curcumberberine at doses of 150–200 mg/kg led to animal death within 1–2 days. Mice receiving lower doses survived for 14 days without signs of intoxication. Administration of corinan at the maximum dose used (200 mg/kg) did not cause mortality in any mice. The LD₅₀ was 27.5 mg/kg for berberine and 173.2 mg/kg for curcumberberine. The LD₅₀ for corinan could not be calculated as all animals survived.

Conclusion. Among the studied PSMs, the indole alkaloid corinan exhibits low acute toxicity following a single intraperitoneal administration. Berberine demonstrates the highest acute toxicity, while curcumberberine occupies an intermediate position.

Keywords: plant secondary metabolites, berberine, corinan, curcumberberine, acute toxicity, intraperitoneal administration

For citation: Zlatnik E. Yu., Enin Ya. S., Nepomnyashchaya E. M., Bendersky N. S., Burov O. N., Dzigunova Yu. V., Dryapak A. N., Rumu V. I., Lysenko I. B. Acute toxicity of the indole alkaloid corinan and the novel synthetic compound curcumberberine with antitumor activity compared with the isoquinoline alkaloid berberine. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(3): 60-74. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-3-5> EDN: QKLHXZ

For correspondence: Yaroslav S. Enin – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: Dendro51@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, eLibrary SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

АКТУАЛЬНОСТЬ

Разработка и исследование свойств новых противоопухолевых соединений является актуальным направлением современной онкологии. Выраженные побочные эффекты многих цитостатиков побуждают исследователей к поиску новых соединений, обладающих противоопухолевой активностью, которые в перспективе могут быть основой для лекарственных препаратов. Среди них важное место занимают вторичные метаболиты растений (ВМР), активность которых в отношении опухолевых клеток описана в литературе. Противоопухолевое действие, показанное на моделях *in vitro* и *in vivo*, а в ряде работ и в клинике; описано у берберина [1], куркумина [2], ресвератрола [3], кверцетина [4] и других ВМР [5]. Их действие на рецепторы и сигнальные пути, участвующие в пролиферации, апоптозе, аутофагии, а также угнетающее действие на рост различных опухолевых линий обобщены в обзорах [6–8].

Нами ранее показано повреждающее действие на клетки аденокарциномы легкого (H1299), поджелудочной железы (AsPC-1), молочной железы (BT20), колоректального рака (HT29, HCT116, Caco-2) как известного алкалоида берберина, так и новых – выделенного из *Petasites hybridus* (L.) Gaertn., B. Mey. & Scherb индольного алкалоида коринана и синтетического соединения куркумoberберина [9, 10]. При синтезе последнего ориентировались на известную из литературы биологическую и противоопухолевую активность берберина и куркумoberберина [11, 12].

По современным требованиям к разработке новых лекарственных препаратов после этапа изучения активности *in vitro* необходимо проведение доклинических исследований *in vivo* на валидированных моделях опухолевого роста с предварительной оценкой острой токсичности тестируемых веществ [13]. В большинстве работ при исследовании действия ВМР *in vivo* используется

пероральный путь введения [14], несмотря на то, что в литературе неоднократно указывается, что многие из них обладают низкой биодоступностью, в частности, в кишечнике всасывается менее 1 % берберина [15, 16]. В обзоре, суммирующем около 100 публикаций, отмечается низкая токсичность берберина при пероральном введении. Данные о парентеральном введении, которые описаны в литературе значительно реже, свидетельствуют о более высоком уровне токсичности [17]. Парентеральный способ введения рассматривается как наиболее перспективный для дальнейших исследований противоопухолевых свойств ВМР.

Цель исследования: определение острой токсичности индольного алкалоида коринана, выделенного из *P. hybridus* (L.), и вновь синтезированного соединения куркумoberберина по сравнению с вторичным метаболитом растений (ВМР), берберином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали следующие соединения:

– Берберина гидрохлорид (9,10-dimethoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium) (Paradise herbs, USA) – представляет собой мелкодисперсный гранулированный порошок характерного интенсивно-желтого цвета с легким специфическим растительным запахом (рис. 1). Согласно сертификату анализа производителя, содержит экстракт стандартизированного до 98 % берберина в форме берберина гидрохлорида. В твердом состоянии стабилен, однако требует защиты от света из-за потенциальной фотосенсибилизации. При растворении в физиологическом растворе образует прозрачный желто-оранжевый раствор. В водных растворах проявляет наибольшую устойчивость в нейтральной и слабощелочной среде (pH 7,0–9,0). Для экспериментальных целей свежий рабочий раствор готовили *ex tempore* на стерильном физиологическом растворе. Условия

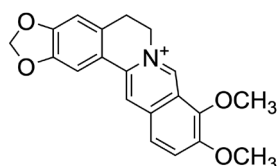


Рис. 1. Структурная формула берберина гидрохлорида

Fig. 1. Structural formula of berberine hydrochloride

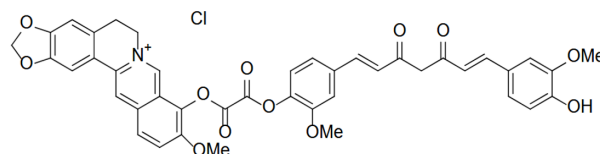


Рис. 2. Структурная формула куркумoberберина

Fig. 2. Structural formula of curcumberberine

хранения: в стеклянных или полиэтиленовых емкостях при комнатной температуре.

– Куркумоберберин (9-(2-(4-((1E6E)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenoxy)-2-oxoacetoxy)-10-methoxy-5,6-dihydro-[4,5-g]isoquinolino [3,2-a] isoquinolin- 7-ium chloride), синтезированный путем соединения молекул берберина и куркумина мостиком из оксалилхлорида [18], – представляет собой игольчатые кристаллы характерного оранжево-бурового цвета без запаха (рис. 2). Температура пл. 124–126 °С. Полученное соединение в отличие от стокового куркумина полностью растворимо в воде. Полностью фотостабильное в световом потоке 20000 Лк в течение 72 ч при температуре 22 °С. Для экспериментальных целей свежий рабочий раствор готовили *ex tempore* на стерильном физиологическом растворе. Условия хранения: в стеклянных или полиэтиленовых емкостях при комнатной температуре.

– Коринан, индольный изохинолиновый алкалоид ((2S,3R,12bS)-2,3-diethyl-12b-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-decahydroindolo[2,3-a]quinolizine) – представляет собой гранулированный порошок темно-желтого цвета без запаха (рис. 3). При растворении в 100 % диметилсульфоксиде (ДМСО) образует прозрачный темно-желтый раствор, в воде нерастворим. В твердом состоянии стабилен. Условия хранения: в стеклянных или полиэтиленовых емкостях при комнатной температуре. Получен методом препаративной хроматографии экстракции из корневищ белокопытника гибридного (*P. hybridus* (L.)) на кафедре природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). Структурные формулы соединений были установлены методом ядерного магнитного резонанса.

Контрольные соединения представляли собой изотонический (0,9 %) раствор NaCl (ОАО «Дальхимфарм», Россия) и диметилсульфоксид (ДМСО, 10 % раствор (фирма «Биолот», Россия).

При выборе доз тестируемых соединений ориентировались на опубликованные данные по острой токсичности берберина при внутрибрюшинном введении мышам [19]. Поскольку куркумоберберин и коринан являются новыми соединениями, сведения об их острой токсичности в литературе отсутствуют. В ранее проведенном исследовании *in vitro* было установлено, что куркумоберберин и коринан проявляют меньшую цитотоксичность в отношении нормальных клеток (МНК крови) по сравнению с берберин [9]. На основании этих данных мы предположили сниженную токсичность куркумоберберина и коринана относительно берберина и в данном эксперименте использовали для них повышенные дозы, частично совпадающие с дозами берберина (табл. 1).

Исследование выполнено на 85 беспородных мышках-самках массой 25–30 г, находящихся в конвенциональных условиях вивария. На момент начала исследования животные имели нормальный физиологический статус, признаки заболеваний отсутствовали. Предварительный скрининг биохимических показателей крови не проводился, поскольку

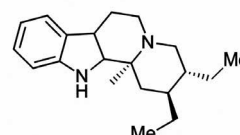


Рис. 3. Структурная формула коринана, индольного изохинолинового алкалоида из *Petasites hybridus* (L.)

Fig. 3. Structural formula of corynanthe, an indole isoquinoline alkaloid from *Petasites hybridus* (L.)

Таблица 1. Дозы соединений, исследованных в тесте острой токсичности
Table 1. Doses of the compounds studied in the acute toxicity test

Тестируемые соединения / Test compounds	Дозы соединений (мг/кг массы мышей) / Doses of the compounds (mg/kg mouse body weight)						
	20	35	50	75	100	150	200
Берберин / Berberine	+	+	+	+	+	–	–
Куркумоберберин / Curcumberberine	–	–	+	+	+	+	+
Коринан / Corinan	–	–	+	+	+	+	+
Контроль / Control	–	–	–	–	–	–	–

дизайн эксперимента был направлен исключительно на первичную оценку летальных эффектов и макро-/микроскопических изменений органов при острой интоксикации. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Животные были разделены на 17 групп по 5 особей. Мышам каждой группы внутрибрюшинно однократно вводили по 0,5 мл свежеприготовленного раствора берберина, куркумoberберина и коринана, соответствующие дозам, представленным в табл. 1. Рабочие растворы использованных соединений готовили из маточных – берберин и куркумoberберин растворяли в физиологическом растворе, а коринан – маточный в ДМСО, рабочие – в физиологическом растворе. Две контрольные группы (в каждой по 5 мышей) получали такой же объем физиологического раствора и ДМСО соответственно.

После однократного внутрибрюшинного введения берберина, куркумoberберина и коринана животных наблюдали в течение 14 дней, в 1-е сутки – 1 раз в 30 мин. в течение первых 24 ч, причем особое внимание уделяли первым 4-м часам, в последующие дни – ежедневно. До начала эксперимента и после его окончания животных взвешивали. Отмечали состояние и время гибели животных. Погибших мышей вскрывали, изучали макроскопические изменения в их органах, а также проводили гистологическое исследование печени, почек, легких, сердца. Для гистологического исследования фрагменты тканей фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, подвергали дегидратации в серии спиртов восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм изготавливали на санном микротоме. Препараты окрашивали стандартными гистокрасителями – гематоксилином и эозином (г/э). Для выявления участков ишемии в миокарде применяли окраску гематоксилин-основной фуксин-пикриновой кислоты (ГОФП). Анализ и микрофотографирование гистологических препаратов проводили с использованием светового микроскопа.

Статистический анализ

Для определения токсикометрических показателей LD50, LD16, LD84 использовали метод

пробит-анализа по Литчфилду – Уилкоксону [20]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft, США). Динамика массы тела животных оценивалась с помощью методов описательной статистики: рассчитывали медиану (Me) и межквартильный размах (LQ; UQ). В соответствии с целями эксперимента по оценке острой токсичности, расчет уровня статистической значимости (*p*) для изменения массы тела животных не производился.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сразу после введения берберина у мышей наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности. В течение 30 мин. после введения берберина в концентрациях 35 мг/кг массы и выше у мышей отмечены признаки интоксикации в виде гиподинамии, одышки, у некоторых животных, получавших высокие концентрации (75 и 100 мг/кг) наблюдались судороги нижних конечностей. Гибель мышей в группах, получавших 75 и 100 мг/кг, началась через 3–4 ч после введения берберина, а на 2-е сутки все мыши из этих групп погибли; кроме того, погибли 4 из 5 мышей, получавших берберин в дозе 35 мг/кг, еще одна мышь из этой группы пала на 3-и сутки (табл. 2). Реабилитация не наступила ни у одной мыши данных групп. Мыши, получавшие 20 мг/кг берберина, в течение 14 дней наблюдения были живы, сохраняли двигательную и исследовательскую активность, аппетит, визуально не отличались от интактных животных. Прирост массы тела этих мышей за 14 дней составил 1,5–3 %.

Макроскопическое исследование погибших животных, которое проводили сразу после их гибели, выявило следующее: внутренние органы полнокровны, печень увеличена, отмечены признаки дистрофических изменений в ней; легкие уменьшены, спавшиеся, жидкости в плевральной полости нет. Результаты гистологического исследования представлены на рис. 4–7. В печени выявлено полнокровие, очаговая и мелкоочаговая жировая дистрофия (рис. 4). В почках отмечено полнокровие, очаговая дистрофия нефротических канальцев, исчезновение щеточной каемки (рис. 5 А, Б). В миокарде наблюдались дистрофические изменения кардиомиоцитов, исчезновение поперечной исчерченности с очагами некроза, что

говорит о деструкции и деградации миофибрилл и является признаком дисфункции сердечной мышцы, возможной при токсических поражениях [21]. Окраска ГОФП, при которой поврежденные (ишемизированные) участки приобретают ярко-красный фуксинофильный цвет, подтверждает морфологическую картину повреждения миокарда, наступающую в ранние сроки после введения берберина (рис. 6 А–Г). В эпикарде – очаговые кровоизлияния (рис. 6 А–В). В легких определялось полнокровие, очаговые мелкие участки ателектазов, очаговые лимфоцитарные инфильтраты в межальвеолярных перегородках (рис. 7 А, Б).

Таким образом, гибель мышей после введения берберина сопровождалась изменениями в различных органах. С учетом ее быстрого наступления, по-видимому, ведущей причиной являются изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах мышей.

Токсичность куркумоберберина, судя по динамике гибели мышей после его однократного внутрибрюшинного введения, была ниже, чем у берберина (табл. 3).

В 1-й день после введения куркумоберберина наступила гибель четырех мышей, получавших его в максимальной концентрации (200 мг/кг), при явлениях вялости и снижения двигательной и исследовательской активности. В 1-й день признаки интоксикации в виде вялости и гиподинамии отмечены у двух мышей, получавших 150 мг/кг куркумоберберина. Гибель одной мыши из этой группы произошла на 2-е сутки после введения соединения; нормализация состояния второго жи-

вотного, как и единственной выжившей особи из группы 200 мг/кг, была зафиксирована на 2-й день. Одышки и судорог, наблюдавшихся после введения берберина, не выявлено ни в одной группе мышей. Вскрытие погибших мышей показало наличие сходных изменений исследованных органов с описанными выше при введении берберина, однако менее выраженных. В течение 14 дней наблюдения визуально определяемое поведение и состояние выживших мышей не отличалось от мышей контрольной группы. У мышей, получавших куркумоберберин, не установлена потеря массы за 14 дней наблюдения; напротив, они немного наби-

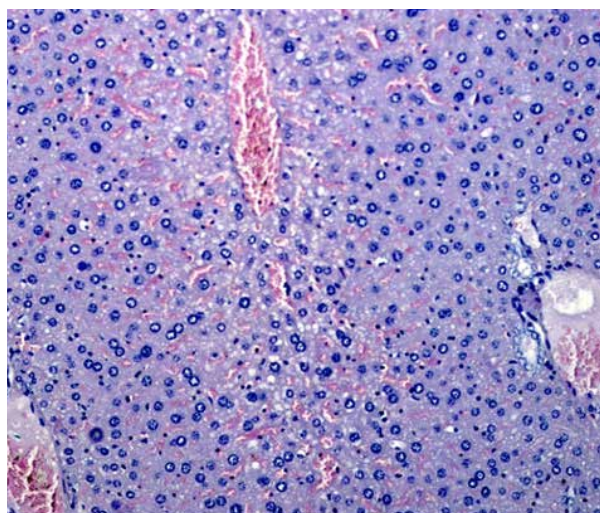


Рис. 4. Печень. Дистрофические изменения, вызванные воздействием берберина в дозе 50 мг/кг (ув. $\times 20$, г/э)

Fig. 4. Liver. Dystrophic changes induced by berberine at a dose of 50 mg/kg (magnification $\times 20$, H&E)

Таблица 2. Временная характеристика проявления летальных эффектов у животных, получавших берберин
Table 2. Time course of lethal effects in animals treated with berberine

Группы мышей / Groups of mice	Доза мг/кг / Dose mg/kg	Количество погибших/общее число мышей / Number of dead/ total mice	Наблюдаемый эффект (гибель) в динамике (сутки) / Observed effect (mortality) over time (days)														% эфф / % eff
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	20	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	35	5/5	0	4	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100
3	50	5/5	0	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100
4	75	5/5	4	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100
5	100	5/5	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100

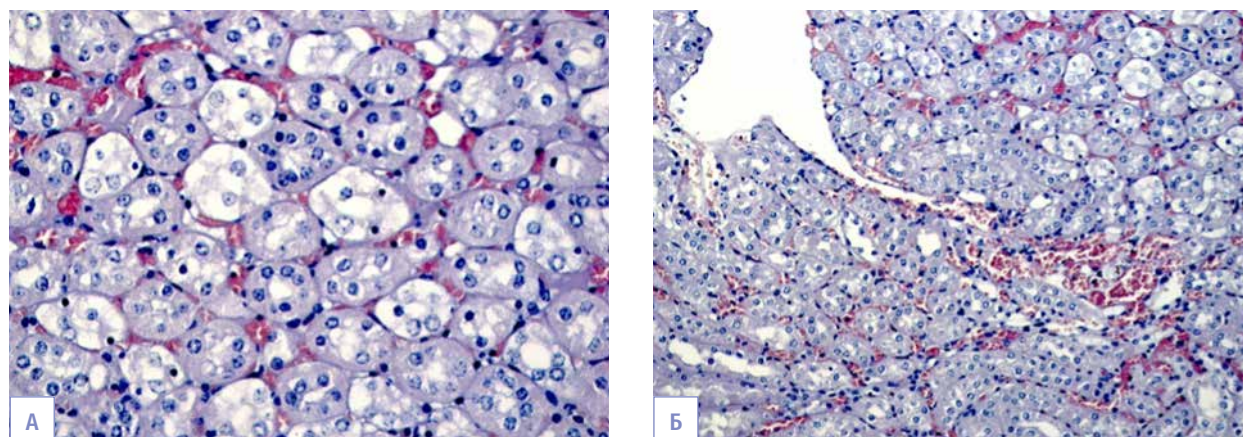


Рис. 5. Почка. Дистрофические изменения, вызванные воздействием берберина в дозе 50 мг/кг. А – дистрофические изменения нефротелия канальца, исчезновение щеточной каемки (ув. $\times 400$, окраска г/э); Б – дистрофические изменения, полнокровие (ув. $\times 200$, г/э).

Fig. 5. Kidney. Dystrophic changes induced by berberine at a dose of 50 mg/kg. А – dystrophic changes in tubular nephrothelium, loss of the brush border ($\times 400$, H&E); Б – dystrophic changes, hyperemia ($\times 200$, H&E).

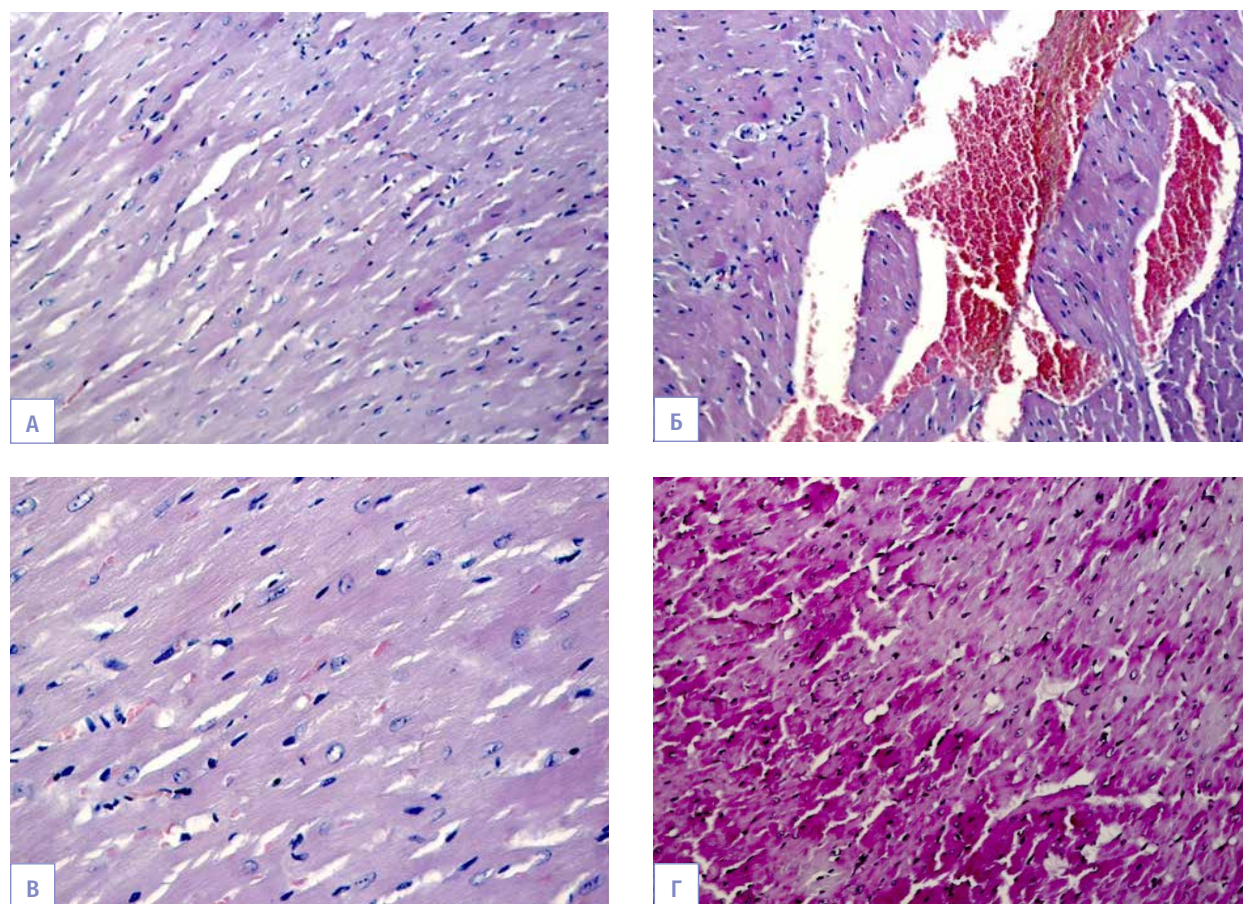


Рис. 6. Миокард. Дистрофические изменения, вызванные воздействием берберина в дозе 50 мг/кг. А – дистрофические изменения кардиомиоцитов, исчезновение поперечной исчерченности с очагами некроза; Б – очаговое кровоизлияние (ув. $\times 20$, г/э); В – участки ишемии в миокарде; (ув. $\times 200$, ГОФП); Г – дистрофические очаги кардионекроза (ув. $\times 400$, г/э).

Fig. 6. Myocardium. Dystrophic changes induced by berberine at a dose of 50 mg/kg. А – dystrophic changes of cardiomyocytes, loss of transverse striation with foci of necrosis; Б – focal hemorrhage ($\times 20$, H&E); В – areas of ischemia in the myocardium ($\times 200$, H&E); Г – dystrophic foci of cardioneurosis ($\times 400$, H&E).

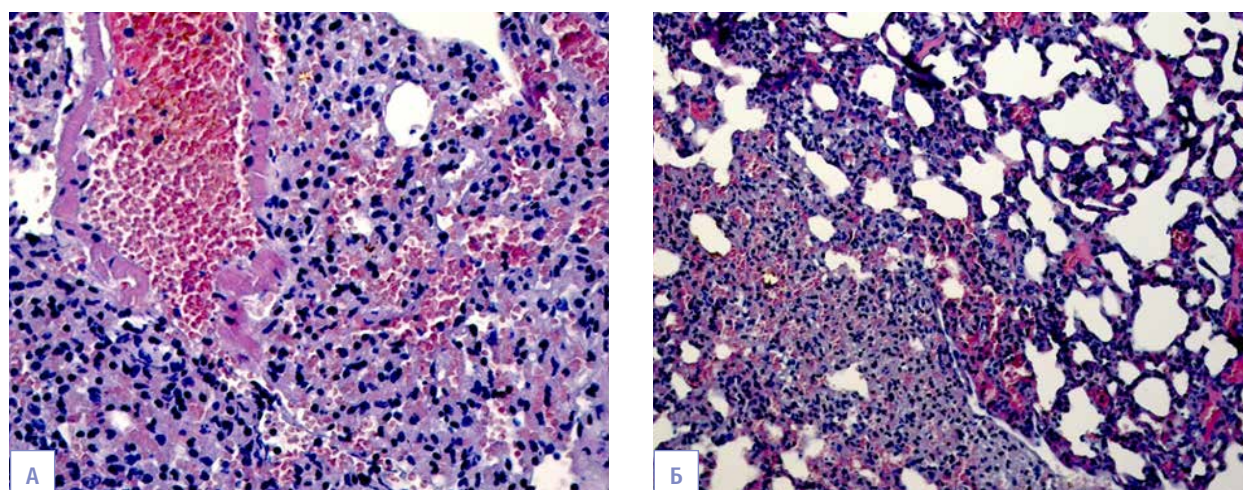


Рис. 7. Легкое. Дистрофические изменения, вызванные воздействием берберина в дозе 50 мг/кг. А – полнокровие; Б – очаговые лимфоцитарные инфильтраты в межальвеолярных перегородках (ув. $\times 20$, г/э).

Fig. 7. Lung. Dystrophic changes induced by berberine at a dose of 50 mg/kg. А – hyperemia; Б – focal lymphocytic infiltrates in the interalveolar septa ($\times 20$, H&E).

Таблица 3. Временная характеристика проявления летальных эффектов у животных, получавших куркумоберберин
Table 3. Time course of lethal effects in animals treated with curcumberberine

Группы мышей / Groups of mice	Доза мг/кг / Dose mg/kg	Количество погибших/общее число мышей / Number of dead/ total mice	Наблюдаемый эффект (гибель) в динамике (сутки) / Observed effect (mortality) over time (days)														% эфф / % eff
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	50	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	75	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	100	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	150	1/5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
5	200	4/5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	80

Таблица 4. Динамика массы тела мышей после внутрибрюшинного введения куркумоберберина
Table 4. Body weight dynamics of mice after intraperitoneal administration of curcumberberine

Масса тела, г / Body weight, g	Доза куркумоберберина, мг/кг массы / Curcumberberine dose, mg/kg body weight									
	50		75		100		150		200	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Me	27,5	29,5	29	29,5	28,75	30	31,5	33	27,5	27,5
LQ	26	28	27,75	27,5	27	28,75	28	29,25		
UQ	29,5	30,25	30	30,5	30,25	31,5	34	36,25		

Примечание: Me – медиана; LQ – нижний квартиль (25-й процентиль); UQ – верхний квартиль (75-й процентиль).
Note: Me – median; LQ – lower quartile (25th percentile); UQ – upper quartile (75th percentile).

рали вес, хотя и статистически незначимо (табл. 4). Прирост массы отсутствовал при использовании дозы 200 мг/кг, составлял 4 % при использовании доз 75, 100 и 150 мг/кг и 7 % – при использовании дозы 50 мг/кг.

Таким образом, у выживших мышей после введения куркумберберина признаки интоксикации отсутствуют, гибель наблюдалась при более высоких дозах, чем после введения берберина, у части мышей отмечена возможность восстановления.

Результат определения острой токсичности коринана не позволил выявить дозу, приводящую к гибели хотя бы одной мыши (табл. 5).

В течение 2–3 ч после введения коринана у мышей наблюдалась повышенная двигательная активность, затем их состояние возвращалось к исходному и продолжало оставаться таким на протяжении всего срока наблюдения. Состояние шерсти и ап-

петит также не менялись, признаков интоксикации не отмечено, хотя прирост массы тела не превышал 1,5 % (табл. 6).

Поскольку дальнейшее повышение дозы коринана было связано с повышением дозы растворителя (ДМСО), обладающего определенной токсичностью, в исследовании не использовали его более высокие дозы. Внутривентриально введенный контрольным мышам 10 % ДМСО по 0,5 мл не оказывал токсического воздействия: все они были живы, сохраняли активность, состояние шерсти и аппетит, свойственные здоровым животным.

Расчет по Литчфилду – Уилкоксона для берберина показал, что LD50 составляет 27,5 мг/кг, LD16 – 20,4 мг/кг, LD84 – 36,3 мг/кг; для куркумберберина: LD50 – 173,2 мг/кг, LD16 – 146,2 мг/кг, LD84 – 205,5 мг/кг. Оба соединения вызывают гибель мышей в течение 1–2 сут после однократного вну-

Таблица 5. Временная характеристика проявления летальных эффектов у животных, получавших коринан
Table 5. Time course of lethal effects in animals treated with corinan

Группы мышей / Groups of mice	Доза мг/кг / Dose mg/kg	Количество погибших/общее число мышей / Number of dead/ total mice	Наблюдаемый эффект (гибель) в динамике (сутки) / Observed effect (mortality) over time (days)														% эфф / % eff
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	50	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	75	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	100	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	150	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	200	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 6. Динамика массы тела мышей после внутривентриального введения коринана
Table 6. Body weight dynamics of mice after intraperitoneal administration of corinan

Масса тела, г / Body weight, g	Доза коринана, мг/кг массы / Corinan dose, mg/kg body weight									
	50		75		100		150		200	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Me	29,5	30,0	29,5	30,0	30,0	30,0	31,0	31,0	28,5	29,5
LQ	28	28,5	28,0	29,0	28,8	29,1	28,3	29,0	27,4	28,2
UQ	30,25	30,5	30,5	30,5	31,5	31,0	36,3	36,75	29,7	30,3

Примечание: Me – медиана; LQ – нижний квартиль (25-й процентиль); UQ – верхний квартиль (75-й процентиль).
Note: Me – median; LQ – lower quartile (25th percentile); UQ – upper quartile (75th percentile).

трибрюшинного введения, однако куркумоберберин в 6 раз менее токсичен, чем берберин. LD50 для коринана в диапазоне исследованных доз рассчитать не удалось, так как однократное введение данного алкалоида в дозе 200 мг/кг не вызвало гибели ни одной мыши, следовательно, она превышает 200 мг/кг.

Таким образом, коринан обладает наименее выраженной острой токсичностью при однократном внутрибрюшинном введении, максимальную острую токсичность проявляет берберин, показатели куркумоберберина находятся в промежуточном диапазоне значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнение острой токсичности трех соединений при внутрибрюшинном введении мышам. Полученные данные по оценке острой токсичности берберина при внутрибрюшинном введении соответствуют данным литературы. Так, в исследовании Singh N. и соавт. приводится показатель LD50 для внутрибрюшинного введения берберина мышам 23 мг/кг массы; в нашем случае данный показатель составил 27,5 мг/кг [22]. Среди исследованных соединений алкалоид коринана продемонстрировал наилучшую переносимость у мышей: доза 200 мг/кг не вызывает гибели животных, внешних признаков интоксикации, потери массы тела. Сравнение с берберин и куркумоберберин показало, что коринан обладает наименьшей острой токсичностью, которая близка к малотоксичным дозам (4-й класс токсичности). В исследовании Мирошкиной И.А. и соавт. значение LD50 для самок мышей при внутрибрюшинном введении составило 299,6 мг/кг (279,7–320,8 мг/кг), что соответствует к 4-му классу токсичности. Гибель мышей после внутрибрюшинного введения соединения с противосудорожной активностью в дозе 200 мг/кг также не отмечена [23]. Установленный уровень острой токсичности коринана в сочетании с выраженным угнетающим действием на пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* – наиболее значительным среди исследованных нами соединений синтетического и растительного происхождения – обосновывает перспективность его дальнейшего изучения в исследованиях противоопухолевой активности на животных моделях. Важно отметить, что в экспериментальных исследованиях на клеточных линиях коринан проявляет избирательное дей-

ствие – его активность против опухолевых клеток существенно превышает действие на неопухолевые клетки [9]. Это отличает его от берберина, при исследовании которого выявлена выраженная токсичность как на неопухолевых клетках, так и при введении мышам. Более низкая токсичность коринана при внутрибрюшинном введении дает возможность применения более высоких доз этого алкалоида, а также использования других вариантов его парентерального введения, например, в область подкожно перевитой опухоли.

Ограничением данного исследования является то, что оно выполнено на животных одного пола (самках). Хотя в литературе не найдено сведений о различной чувствительности животных разного пола к ВМР; более того, есть данные о том, что при исследовании острой токсичности композиции, содержащей берберин, статистически значимых различий по токсикологическим параметрам между самцами и самками не отмечено [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило впервые установить параметры острой токсичности при парентеральном введении для оригинального индольного алкалоида коринана и нового синтетического соединения куркумоберберина, сопоставив их профиль безопасности с известным вторичным метаболитом берберин. Результаты *in vivo* продемонстрировали, что структурные особенности соединений критически определяют степень их токсического воздействия на организм. Наивысшую токсичность проявил изохинолиновый алкалоид берберин, вызывающий быстро прогрессирующую системную интоксикацию с поражением миокарда и легких даже при низких дозах. Создание гибридной молекулы куркумоберберина позволило существенно снизить токсическую нагрузку на организм, однако наиболее благоприятный профиль безопасности продемонстрировал выделенный из *Petasites hybridus* коринан. Отсутствие летальных эффектов и признаков тяжелой интоксикации при введении максимальных доз позволяет классифицировать данный индольный алкалоид как малотоксичное соединение. Учитывая ранее доказанную высокую и селективную цитостатическую активность коринана в отношении опухолевых клеток *in vitro*, его крайне низкая системная токсичность *in vivo* имеет важнейшее практическое значение. Полученные

данные формируют экспериментальное токсикологическое обоснование для перехода к следующему этапу доклинических испытаний на моделях с переносимыми опухолями. Широкое терапевтическое окно коринана предоставляет возможность для эскалации доз с целью достижения максимального

противоопухолевого эффекта, а также делает перспективным тестирование альтернативных путей введения, включая таргетные перитуморальные инъекции, что в будущем может стать основой для разработки новых высокоэффективных и безопасных отечественных противоопухолевых препаратов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zhu Y, Xie N, Chai Y, Nie Y, Liu K, Liu Y, et al. Apoptosis Induction, a Sharp Edge of Berberine to Exert Anti-Cancer Effects, Focus on Breast, Lung, and Liver Cancer. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 27;13:803717. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.803717>
2. Ming T, Tao Q, Tang S, Zhao H, Yang H, Liu M, et al. Curcumin: An epigenetic regulator and its application in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2022 Dec;156:113956. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113956>
3. Ribeiro, E.; Vale, N. The Role of Resveratrol in Cancer Management: From Monotherapy to Combination Regimens. *Targets* 2024, 2, 307–326. <https://doi.org/10.3390/targets2040018> Academic Editor: Huangxian Ju Received: 30 August 2024 Revised: 9 October 2024 Accepted: 15 October 2024 Published: 16 October 2024
4. Чиряпкин А. С., Золотых Д. С., Поздняков Д. И. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола. *Juvenis scientia*. 2023;9(2):5–20. https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_2_5-20
5. Кит О. И., Жукова Г. В., Толкачев О. Н., Сидельников Н. И., Фадеев Н. Б., Лукбанова Е. А., Шихлярова А. И. Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии. *Вопросы онкологии*. 2022;68(5):527–538. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538>
6. Kangra K, Kakkar S, Mittal V, Kumar V, Aggarwal N, Chopra H, Malik T, Garg V. Incredible use of plant-derived bioactives as anticancer agents. *RSC Adv*. 2025 Jan 20;15(3):1721–1746. <https://doi.org/10.1039/d4ra05089d>
7. Hashem S, Ali TA, Akhtar S, Nisar S, Sageena G, Ali S, et al. Targeting cancer signaling pathways by natural products: Exploring promising anti-cancer agents. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:113054. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113054>
8. Moon DO. Curcumin in Cancer and Inflammation: An In-Depth Exploration of Molecular Interactions, Therapeutic Potentials, and the Role in Disease Management. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 2;25(5):2911. <https://doi.org/10.3390/ijms25052911>
9. Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Чембарова Т. В., Гненная Н. В., Межевова И. В., Златник Е. Ю., и др. Антипролиферативные свойства нового растительного алкалоида в отношении клеточных культур колоректального рака. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2025;6(4):16–25. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-2>
10. Златник Е. Ю., Филиппова С. Ю., Енин Я. С. и др. Потенциальная противоопухолевая активность нового алкалоида растительного происхождения, выделенного из *Petasites hybridus* (L.), *in silico* и *in vitro*. *Успехи молекулярной онкологии*. 2025;12(2):112–121. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2025-12-2-112-121>
11. Chen G, Zhang C, Zou J, Zhou Z, Zhang J, Yan Y, et al. Coptidis rhizoma and berberine as anti-cancer drugs: A 10-year updates and future perspectives. *Pharmacol Res*. 2025 Jun;216:107742. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107742>
12. Ma K, Shen Y, Hu J, Li J, Zhang X. Curcumin as a therapeutic agent in liver cancer: a systematic review of preclinical models and mechanisms. *Eur J Med Res*. 2025 Jul 21;30(1):640. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02922-8>
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во Медицина, Изд-во Шико; 2005, 826 с. ISBN 5-225-04219-8
14. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, Vishwa R, Kunnumakkara AB. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega*. 2023 Mar 13;8(12):10713–10746. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07326>
15. Ai X, Yu P, Peng L, Luo L, Liu J, Li S, et al. Berberine: A Review of its Pharmacokinetics Properties and Therapeutic Potentials in Diverse Vascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 3;12:762654. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.762654>
16. Sai Durga Surampudi AV, Prasad SR, Ramanujam P, Swain D, Wadje BN, Bharate SB, et al. Improving the oral bioavailability of berberine: A crystal engineering approach. *Int J Pharm*. 2025 Nov 30;685:126177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126177>

17. Singh S, Pathak N, Fatima E, Negi AS. Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. *Eur J Med Chem*. 2021 Dec 15;226:113839. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113839>
18. Патент РФ № 2853910 С1. Применение соединения, содержащего молекулы куркумина и берберина, в качестве средства, обладающего цитотоксической активностью против опухолевых клеток. Златник Е.Ю., Филиппова С.Ю., Сагакянц А.Б., Новикова И.А., Дженкова Е.А., Межевова И.В., Гненная Н.В., Енин Я.С., Мироненко И.Н., Буров О.Н., Дряпак А.Н. Заявл. 04.03.2025. Оpubл. 26.12.2025.
19. Rad SZK, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review. *Iran J Basic Med Sci*. 2017 May;20(5):516–529.
20. Litchfield J.T. Jr., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1949;96(2):99–113.
21. Бабкина А. В., Долгатов А. Ю., Лепилов А. В., Бобров И. П., Корсиков Н. А., Казарцев А. В., и др. Особенности морфофункциональных изменений миокарда в условиях гипотермического повреждения. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;2:139. <https://doi.org/10.17513/spno.31504>
22. Singh N, Sharma B. Toxicological Effects of Berberine and Sanguinarine. *Front Mol Biosci*. 2018 Mar 19;5:21. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00021>
23. Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Волкова А. В., Забродина В. В., Алексеев И. В., Качалов К. С., и др. Исследование острой токсичности ГИЖ-298. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020;4:47–53. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2020-4-47-53>
24. Патент РФ № 2814497 С1. Способ приготовления растворимой в воде фармацевтической композиции на основе берберина. Козлов С. В., Староверов С. А., Скворцова Н. И., Солдатов Д. А., Чекунов М. А., Козлов Е. С., Артемьев Д. А., Чекунова Е. Д., Клюкина А. Д., Раххо Ваэль., Лощинин С. О. Заявл. 19.06.2023. Оpubл. 29.02.2024.

References

1. Zhu Y, Xie N, Chai Y, Nie Y, Liu K, Liu Y, et al. Apoptosis Induction, a Sharp Edge of Berberine to Exert Anti-Cancer Effects, Focus on Breast, Lung, and Liver Cancer. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 27;13:803717. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.803717>
2. Ming T, Tao Q, Tang S, Zhao H, Yang H, Liu M, et al. Curcumin: An epigenetic regulator and its application in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2022 Dec;156:113956. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113956>
3. Ribeiro, E.; Vale, N. The Role of Resveratrol in Cancer Management: From Monotherapy to Combination Regimens. *Targets* 2024, 2, 307–326. <https://doi.org/10.3390/targets2040018> Academic Editor: Huangxian Ju Received: 30 August 2024 Revised: 9 October 2024 Accepted: 15 October 2024 Published: 16 October 2024
4. Chiriapkin AS, Zolotykh DS, Pozdnyakov DI. Review of Biological Activity of Flavonoids: Quercetin and Kaempferol. *Juvenis scientia*. 2023;9(2):5–20. (In Russ.). https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_2_5-20
5. Kit OI, Zhukova GV, Tolkachev ON, Sidelnikov NI, Fadeev NB, Lukbanova EA, Shikhlyarova AI. Antitumor factors of natural origin and some approaches to the development of effective regimens of phytotherapy in oncology. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(5):527–538. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538>
6. Kangra K, Kakkar S, Mittal V, Kumar V, Aggarwal N, Chopra H, Malik T, Garg V. Incredible use of plant-derived bioactives as anticancer agents. *RSC Adv*. 2025 Jan 20;15(3):1721–1746. <https://doi.org/10.1039/d4ra05089d>
7. Hashem S, Ali TA, Akhtar S, Nisar S, Sageena G, Ali S, et al. Targeting cancer signaling pathways by natural products: Exploring promising anti-cancer agents. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:113054. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113054>
8. Moon DO. Curcumin in Cancer and Inflammation: An In-Depth Exploration of Molecular Interactions, Therapeutic Potentials, and the Role in Disease Management. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 2;25(5):2911. <https://doi.org/10.3390/ijms25052911>
9. Timofeeva SV, Filippova SYu, Chembarova TV, Gnennaya NV, Mezhevova IV, Zlatnik EYu, et al. Antiproliferative properties of a new plant alkaloid against cellular colorectal cancer cultures. *South Russian Journal of Cancer*. 2025;6(4):16–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-2>
10. Zlatnik EYu, Filippova SYu, Enin YaS, Chembarova TV, Amirdzhanov FF, Burov ON, et al. Potential antitumor activity of a new plant-derived alkaloid isolated from *Petasites hybridus* (L.), *in silico* and *in vitro*. *Advances in Molecular Oncology*. 2025;12(2):112–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2025-12-2-112-121>
11. Chen G, Zhang C, Zou J, Zhou Z, Zhang J, Yan Y, et al. Coptidis rhizoma and berberine as anti-cancer drugs: A 10-year updates and future perspectives. *Pharmacol Res*. 2025 Jun;216:107742. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107742>

12. Ma K, Shen Y, Hu J, Li J, Zhang X. Curcumin as a therapeutic agent in liver cancer: a systematic review of preclinical models and mechanisms. *Eur J Med Res.* 2025 Jul 21;30(1):640. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02922-8>
13. Guidelines for Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances. Edited by R.U. Khabriev. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: "Meditsina" Publishing House; Shiko Publishing House, 2005, 826 p. (In Russ.). ISBN 5-225-04219-8
14. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, Vishwa R, Kunnumakkara AB. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega.* 2023 Mar 13;8(12):10713–10746. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07326>
15. Ai X, Yu P, Peng L, Luo L, Liu J, Li S, et al. Berberine: A Review of its Pharmacokinetics Properties and Therapeutic Potentials in Diverse Vascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 3;12:762654. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.762654>
16. Sai Durga Surampudi AV, Prasad SR, Ramanujam P, Swain D, Wadje BN, Bharate SB, et al. Improving the oral bioavailability of berberine: A crystal engineering approach. *Int J Pharm.* 2025 Nov 30;685:126177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126177>
17. Singh S, Pathak N, Fatima E, Negi AS. Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. *Eur J Med Chem.* 2021 Dec 15;226:113839. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113839>
18. Patent RU No. 2853910 C1. Application of a compound containing curcumin and berberine molecules as an agent with cytotoxic activity against tumor cells. Zlatnik EYu, Filippova SYu, Sagakyants AB, Novikova IA, Dzhenskova EA, Mezheva IV, Gnennaya NV, Enin YaS, Mironenko IN, Burov ON, Dryapak AN. *Appl.* 04.03.2025. Publ. 26.12.2025. (In Russ.).
19. Rad SZK, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 May;20(5):516–529.
20. Litchfield J.T. Jr., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1949;96(2):99–113.
21. Babkina AV, Dolgatov AY, Lepilov AV, Bobrov IP, Korsikov NA, Kazartsev AV, et al. Features of morpho-functional changes of the myocardium in conditions of hypothermic injury. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;2:139. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31504>
22. Singh N, Sharma B. Toxicological Effects of Berberine and Sanguinarine. *Front Mol Biosci.* 2018 Mar 19;5:21. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00021>
23. Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Alekseev IV, Kachalov KS, et al. Study of acute toxicity of GlZh-298. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2020;4:47–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2020-4-47-53>
24. Patent RU No. 2814497 C1. Method for preparing a water-soluble pharmaceutical composition based on berberine. Kozlov SV, Staroverov SA, Skvortsova NI, Soldatov DA, Chekunov MA, Kozlov ES, Artemyev DA, Chekunova ED, Klyukina AD, Rakhho Wael, Loshchinin SO. *Appl.* 19.06.2023. Publ. 29.02.2024. (In Russ.).

Информация об авторах:

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, eLibrary SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432, WoS ResearcherID: AAI-1311-2020

Енин Ярослав Сергеевич ✉ – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, eLibrary SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, eLibrary SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969, Scopus Author ID: 6603292428

Бендерский Никита Сергеевич – аспирант отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7636-1684>, eLibrary SPIN: 5966-0480, AuthorID: 998169, Scopus AuthorID: 57874496000

Буров Олег Николаевич – к.х.н., доцент кафедры природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-033X>, eLibrary SPIN: 5269-7656, AuthorID: 642948, Scopus Author ID: 23033004000, WoS ResearcherID: A-8428-2014

Дзигунова Юлия Викторовна – старший преподаватель кафедры ботаники академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Иванковского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 2204-2967, AuthorID: 1062681

Дряпак Ангелина Николаевна – лаборант кафедры природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 7048-6938, AuthorID: 1236282

Руму Владислав Игоревич – аспирант отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5506-8187>, eLibrary SPIN: 8529-6504, AuthorID: 1309083

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, eLibrary SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669, Scopus Author ID: 57190217834

Information about authors:

Elena Yu. Zlatnik – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, eLibrary SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432, WoS ResearcherID: AAI-1311-2020

Yaroslav S. Enin ✉ – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4572-1579>, eLibrary SPIN: 7683-2286, AuthorID: 840050, Scopus Author ID: 57196464479

Evgeniya M. Nepomnyashchaya – Dr. Sci. (Medicine), Professor, pathologist of the pathology department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, eLibrary SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969, Scopus Author ID: 6603292428

Nikita S. Bendersky – PhD Student, Department of Bone, Skin, Soft Tissue, and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7636-1684>, eLibrary SPIN: 5966-0480, AuthorID: 998169, Scopus AuthorID: 57874496000

Oleg N. Burov – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor, Department of Natural and High Molecular Compounds, Faculty of Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-033X>, eLibrary SPIN: 5269-7656, AuthorID: 642948, Scopus Author ID: 23033004000, WoS ResearcherID: A-8428-2014

Yuliya V. Dzigunova – Senior Lecturer, Department of Botany, D.I. Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnology, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation
eLibrary SPIN: 2204-2967, AuthorID: 1062681

Angelina N. Dryapak – Laboratory Assistant, Department of Natural and High-Molecular-Weight Compounds, Faculty of Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation
eLibrary SPIN: 7048-6938, AuthorID: 1236282

Vladislav I. Rumu – PhD Student, Department of Urology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5506-8187>, eLibrary SPIN: 8529-6504, AuthorID: 1309083

Irina B. Lysenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, eLibrary SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669, Scopus Author ID: 57190217834

Вклад авторов:

Златник Е. Ю. – концепция и дизайн исследования, проведение эксперимента, написание рукописи;
Енин Я. С. – оформление библиографии, редактирование рукописи, статистическая обработка данных;
Непомнящая Е. М. – гистологический анализ и патоморфологическое описание материала;
Бендерский Н. С. – редактирование рукописи;
Буров О. Н. – выделение и верификация соединений из растительного материала;
Дзигунова Ю. В. – сбор и определение растительного материала;
Дряпак А. Н. – синтез куркумоберберина, редактирование рукописи;
Руму В. И. – редактирование рукописи;
Лысенко И. Б. – редактирование рукописи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zlatnik E. Yu. – study concept and design, experiment execution, manuscript writing;
Enin Ya. S. – bibliography preparation, manuscript editing, statistical data processing;
Nepomnyashchaya E. M. – histological analysis and pathomorphological description of the material;
Bendersky N. S. – manuscript editing;
Burov O. N. – isolation and verification of compounds from plant material;
Dzigunova Yu. V. – collection and identification of plant material;
Dryapak A. N. – synthesis of curcumberberine, manuscript editing;
Rumu V. I. – manuscript editing;
Lysenko I. B. – manuscript editing;
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Конфликт интересов: автор статьи Е. Ю. Златник входит в состав редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 5/223 от 10 сентября 2024).

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорригирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г. Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «НМИЦ онкологии» Минздрава России (рег. № 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

Conflict of interest: Elena Yu. Zlatnik, one of the authors of the article, is a member of the Editorial Board of the South Russian Journal of Cancer. The article underwent the Journal's standard peer-review procedure by independent experts. The authors declared no other conflicts of interest.

Compliance with ethical standards: all manipulations involving laboratory animals in this study were performed in accordance with the Rules for Conducting Research Using Experimental Animals. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 5/223 dated September 10, 2024).

Funding: the study was supported by the state-funded research project "Search for natural and synthetic plant secondary metabolites with antitumor and immunomodulatory properties in *in vitro* and *in vivo* models," registration No. 124022100044-2, 2024. The study was performed using the equipment of the Core Facility Center of the National Medical Research Centre for Oncology (registration No. 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).