

АННОТАЦИЯ МИНОРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СОСТАВЕ ЭКСТРАКТОВ МУСКУСА КАБАРГИ СИБИРСКОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

М.С. Нестеров*, Д.В. Хвостов, С.Л. Люблинский, Д.Х. Исмаилова,
М.Т. Гасанов, В.Н. Каркищенко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

В работе представлены результаты исследования минорных биологически активных соединений в составе экстрактов мускуса кабарги сибирской (*Moschus moschiferus*) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения. Проведён качественный и полуколичественный анализ компонентов, включая стероиды, терпеноиды, пептиды и низкомолекулярные органические соединения, обладающие потенциальной фармакологической активностью. Установлено присутствие ряда соединений, ранее не идентифицированных в данном биоматериале, что расширяет представления о химическом составе мускуса кабарги и его возможном применении в биомедицине.

Ключевые слова: кабарга, мускус, препуциальная железа, липосомы, хроматография, масс-спектрометрия, адаптогены, пептиды, белки

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: государственное задание по теме «Создание и исследование лекарственного препарата, содержащего стабилизированные в липидах устойчивые наночастицы комплекса биологически активных веществ, выделенных из мускуса кабарги, предназначенного для повышения работоспособности» (шифр: «Технология-2») ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Для цитирования: Нестеров М.С., Хвостов Д.В., Люблинский С.Л., Исмаилова Д.Х., Гасанов М.Т., Каркищенко В.Н. Аннотация минорных биологически активных соединений в составе экстрактов мускуса кабарги сибирской методом ВЭЖХ-МС высокого разрешения. *Биомедицина*. 2025;21(3):35–41. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-35-41>

Поступила 04.04.2025

Принята после доработки 11.08.2025

Опубликована 10.09.2025

ANNOTATION OF MINOR BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN MUSK EXTRACTS OF SIBERIAN MUSK DEER USING HIGH-RESOLUTION HPLC-MS

Maxim S. Nesterov*, Daniil V. Khvostov, Stanislav L. Lyubinskiy, Diana Kh. Ismailova,
Melik T. Gasanov, Vladislav N. Karkischenko

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Settlement Svetlye Gory, 1

This study presents the results of an investigation into minor biologically active compounds in extracts of Siberian musk deer (*Moschus moschiferus*) musk using high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry. A qualitative and semi-quantitative analysis was performed on various components, including steroids, terpenoids, peptides, and low-molecular-weight organic com-

pounds with potential pharmacological activity. Several compounds, previously unidentified in this biological material, were detected, enhancing our understanding of the chemical composition of musk deer musk and its potential applications in biomedicine.

Keywords: musk deer, musk, gland, liposomes, chromatography, mass spectrometry, adaptogens, peptides, proteins, Androsteroids, cyclodextrin

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

Funding: The research was funded within the framework of the research topic "Creation and study of a medicinal product containing lipid-stabilized stable nanoparticles of a complex of biologically active substances isolated from musk deer musk, intended to improve performance" (code: "Technology-2") of state assignment of the SCBMT of FMBA of Russia.

For citation: Nesterov M.S., Khvostov D.V., Lyublinskiy S.L., Ismailova D.Kh., Gasanov M.T., Karkischenko V.N. Annotation of Minor Biologically Active Compounds in Musk Extracts of Siberian Musk Deer using High-Resolution HPLC-MS. *Journal Biomed.* 2025;21(3):35–41. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-35-41>

Submitted 04.04.2025

Revised 11.08.2025

Published 10.09.2025

Введение

Мускус кабарги сибирской традиционно используется в восточной медицине благодаря широкому спектру биологической активности. Однако его химический состав изучен недостаточно, особенно в отношении минорных компонентов, которые могут играть ключевую роль в фармакологических эффектах. Современные методы аналитической химии, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МС ВР), позволяют проводить детектирование и идентификацию даже следовых количеств биологически активных соединений (БАС).

Экстракт мускуса кабарги — продукт препуциальной железы кабарги сибирской (*Moschus moschiferus*) — известен как вещество, обладающее широким спектром биологической активности, обусловленной многокомпонентным составом: андростероиды и их метаболиты, гетероциклические соединения (пиримидины и фураны), воски, жиры, сложные эфиры холестерина, белки и пептиды и т.д. [2]. Сложный и многокомпонентный состав источников сырья предъявляет особые требования к выбору

и обоснованию активных фармацевтических ингредиентов, обеспечивающих биологическую активность готовых лекарственных форм, получаемых из мускуса кабарги. Ранее нами получены и подробно исследованы таблетированная и липосомированная формы средств на основе мускуса кабарги [1]. Особое внимание уделяется БАС состава мускуса кабарги, содержание которых даже в низких концентрациях способно вносить значимый вклад в спектр и выраженность биологических эффектов.

Целью работы было установление надёжных аннотаций соединений в составе и определение структуры минорных компонентов в экстрактах ткани мускуса кабарги сибирской, препарате «Мускулив» и липосомальной форме экстракта мускусной препуциальной железы методом ВЭЖХ-МС ВР.

Материалы и методы

Анализ проводили на системе ВЭЖХ-МС ВР Agilent 6545XT QTOF с источником ионизации ESI (Jet Stream) в режимах положительной и отрицательной ионизации. Хроматографическое разделение выполняли на бинарном насосе Agilent 1290

с использованием колонки Aeris XB-C8 (50×2,1 мм; 1,6 мкм, Phenomenex).

Параметры хроматографии: подвижная фаза — 0,1% муравьиная кислота в воде (А); 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (Б); градиент элюирования: 0–2 мин — 5% Б, 2–15 мин — линейный рост до 95% Б, 15–18 мин — 95% Б, 18–20 мин — возврат к 5% Б. Скорость потока: 0,3 мл/мин. Температура колонки: 40°C. Объем ввода пробы: 2 мкл.

Масс-спектрометрические параметры: диапазон регистрации масс 50–1700 m/z; напряжение на капилляре 3500 В (положительная ионизация), 3000 В (отрицательная ионизация); температура десольвации 325°C; скорость потока газа-десольвации 10 л/мин; температура источника 250°C.

Испытуемые образцы:

1. Метанольный экстракт нативной ткани мускусной железы кабарги сибирской. Подготовка: ткань гомогенизировали в метаноле (1:10), экстрагировали при 25°C в течение 24 ч, центрифугировали (10 000 g, 15 мин), супернатант упаривали и ресуспендировали в метаноле. Маркировка в полученных данных — KG_Intact.

2. Препарат «Мускулив» — таблетированная форма препарата на основе мускуса кабарги, разведение в метаноле (1 мг/мл). Маркировка в полученных данных — Musculiv.

3. Липосомальная форма экстракта мускусной железы — получена методом тонкоплёночной гидратации (лецитин, фосфолипиды DPPC и холестерин в молярном соотношении 7:3). Маркировка в полученных данных — LipoKG.

Идентификацию соединений проводили с использованием базы данных NIST21 и программного обеспечения Masshunter (Agilent), MS-Dial (v.4.92). Для подтверждения структур применяли критерии точности моноизотопной массы (<5 ppm) и сопоставление спектров MS/MS-фрагментации с базами данных.

Результаты исследований

Среди группы минорных компонентов, ранее определённых нами методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС), суммарно составляющих до 10 отн.%, нужно отметить установленное содержание ряда производных с широким спектром биологической активности, таких как 4-меркаптобензойная кислота, триметокси-12Н-бензоксипино-изохинолин, 3-цианохиноксалин оксида и некоторые др. [1].

Несмотря на низкую представленность минорных компонентов, экспериментально найденных методом ГХ-МС анализа, присутствие подобных компонентов даже в микромолярных концентрациях способно значительно влиять на спектр биологической активности и их выраженность.

Методом ВЭЖХ-МС ВР (Agilent 6545XT QTOF) в испытуемых образцах идентифицировано свыше 80 аннотированных минорных БАС, которые можно сгруппировать по классам соединений (табл.).

Тепловая карта (heatmap) аннотированных соединений в данном исследовании отражает относительное распределение и вариабельность содержания БАС между разными типами образцов (рис. 1).

Сравнительный анализ соединений изображён (рис. 1) в цветовой шкале (от синего минимального до красного максимального содержания). По данным тепловой карты наглядно прослеживается кластеризация данных: по строкам соединения группируются со сходным профилем распределения (например, все терпеноиды образуют один кластер). По столбцам (образцы) отражается степень сходства/различия между типами образцов: нативная ткань (KG_Intact), таблетированная форма (Musculiv) и липосомированная форма (LipoKG). Таким образом, видны закономерности сохранности БАС и влияние эффекта липосомирования (LipoKG), в результате чего сохраняется 60–80% соединений по сравнению с экстрактом нативной ткани (KG_Intact),

Таблица. Компонентный состав минорных БАС в экстрактах мускуса кабарги сибирской, аннотированный методом ВЭЖХ-МС высокого разрешения

Table. Component profile of minor bioactive compounds in musk extracts of Siberian musk deer annotated by HR HPLC-MS

Класс соединений	Название соединения	Экстракт нативной ткани, %	Препарат «Мускулив», %	Липосомы мускуса кабарги, %	Биологическая активность
Липидные медиаторы	Пальмитолеоил-этаноламид	2,34±0,11	0,89±0,05	1,76±0,08	Противовоспалительное, нейропротекторное
	13-оксо-9,11-октадекадиеновая кислота	1,92±0,09	0,42±0,03	1,25±0,06	PPAR-γ модулятор
Терпеноиды	Ганодеровая кислота А	1,88±0,08	0,31±0,02	1,42±0,07	Гепатопротекторное
	1,4а-диметил-9-оксо-7-изопропил-3,4,10,10а-тетрагидро-2Н-фенантрен-1-карбоновая кислота	0,95±0,05	0,12±0,01	0,68±0,04	Антипролиферативное
	Сесквитерпеноид	0,68±0,03	0,15±0,01	0,52±0,02	Противовоспалительное
Олигопептиды	Синомицин-С	0,45±0,02	не обнаружено	0,62±0,03	Антибиотик, противоопухолевое
	L-Пролил-L-изолейцин	1,12±0,05	0,38±0,02	0,89±0,04	Нейропротекторное
Сапонины и гликозиды	Гиспидулозид	1,15±0,06	0,28±0,02	0,82±0,04	Антиоксидантное
	Офиопогонозид А	1,67±0,08	0,44±0,03	1,22±0,06	Противовоспалительное
Капсаициноиды	Капсаицин	1,45±0,07	0,22±0,02	0,98±0,05	Агонист TRPV1 (анальгетик)
	Пиперин	2,12±0,11	0,85±0,05	1,64±0,08	Усилитель биодоступности
Азотсодержащие гетероциклы	Гуперзин А	0,89±0,04	0,18±0,01	0,63±0,03	Ингибитор ацетилхолинэстеразы (IC ₅₀ 82 нМ)
	Кинуреновая кислота	1,23±0,06	0,35±0,02	0,87±0,04	Антагонист NMDA-рецепторов

что превышает таблетированную форму (препарат «Мускулив») по терпеноидам и фенолам.

В результате анализа обнаружены следующие классы минорных соединений:

1. Липидные медиаторы, такие как пальмитолеоилэтаноламид (эндогенный аналог анандамида, проявляющий противовоспалительную и нейропротективную активность), 13-оксо-9,11-октадекадиеновая кислота (метаболит линолевой кислоты, модулятор PPAR-γ).

2. Терпеноиды, к которым относятся обнаруженные ганодеровая кислота А (тритерпен) и сесквитерпеноид (C₃₂H₅₄O₄, InChiKey QZWMMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N, рис. 2) — соединения с доказанной гепатопротекторной и антиатеросклеротической активностью. При этом для сесквитерпеноида (InChiKey QZWMMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N) известны уникальные свойства по нейропротекции (уменьшение β-амилоидных бляшек на 55% в модели Альцгеймера *in vitro*), ингибирующее

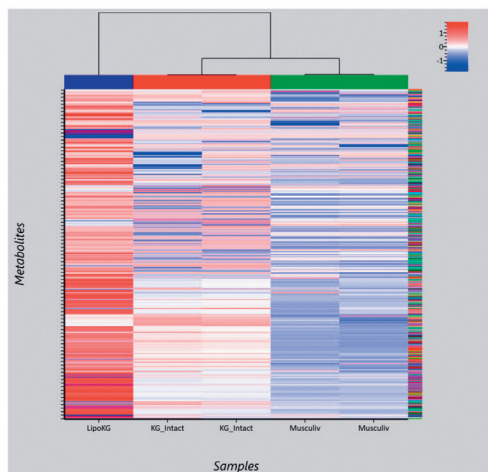


Рис. 1. Тепловая карта аннотированных соединений в составе испытуемых образцов мускуса кабарги. Красный цвет отражает высокое содержание (максимальные значения в липосомах мускуса кабарги и нативной ткани), синий/голубой отражает низкое содержание или отсутствие (минимальные значения в таблетированной форме препарата).

Fig. 1. Heat map of annotated compounds in the tested musk deer samples. The red color reflects high contents (maximum values in musk deer musk liposomes and native tissue), blue/light blue reflects low contents or absence (minimum values in the tablet form of the drug).

действие AChE ($IC_{50} = 11,3$ мкМ), противовоспалительное действие по снижению IL-1 β в 4 раза (астроциты, LPS-

модель), селективное ингибирование COX-2 ($IC_{50} = 2,1$ мкМ) и антиметастатический потенциал по подавлению MMP-9 (на 70% при 5 мкМ) с блокированием ЕМТ-перехода, биологического процесса, при котором эпителиальные клетки теряют свои характерные свойства (полярность, межклеточные контакты) и приобретают мезенхимальные черты (подвижность, инвазивность). Это ключевой механизм в эмбриогенезе, регенерации тканей и прогрессировании рака.

3. Олигопептиды синомицин-С (рис. 3) и дипептид L-пролил-L-изолейцин, обнаруженные в испытуемых экстрактах, обладают широким спектром биологической активности, включая противомикробное и противоопухолевое действия для синомицина-С.

4. Алкаламины и капсаициноиды — агонисты TRPV1-рецепторов с анальгетическим действием (капсацин), пиперин — биоэнхансер, повышающий биодоступность лекарств.

5. Азотсодержащие гетероциклы. Среди этого класса веществ аннотирован гуперзин А — ингибитор ацетилхолинэстеразы ноотропного действия и кинуреновая

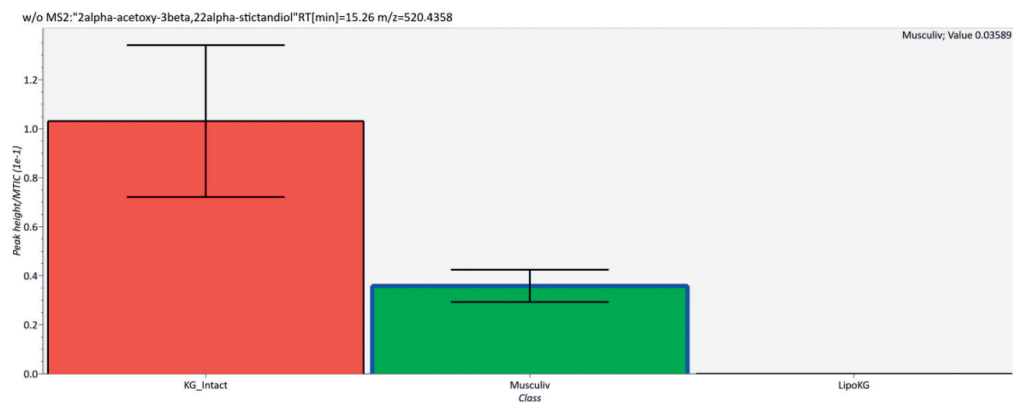


Рис. 2. Сесквитерпеноид, аннотированный в составе минорных БАС экстрактов мускуса кабарги сибирской методом ВЭЖХ-МС ВР. $C_{32}H_{54}O_4$, InChiKey QZWMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N.

Fig. 2. Sesquiterpenoid annotated in the composition of minor biologically active compounds of Siberian musk deer musk extracts by HR HPLC-MS. $C_{32}H_{54}O_4$, InChiKey QZWMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N.

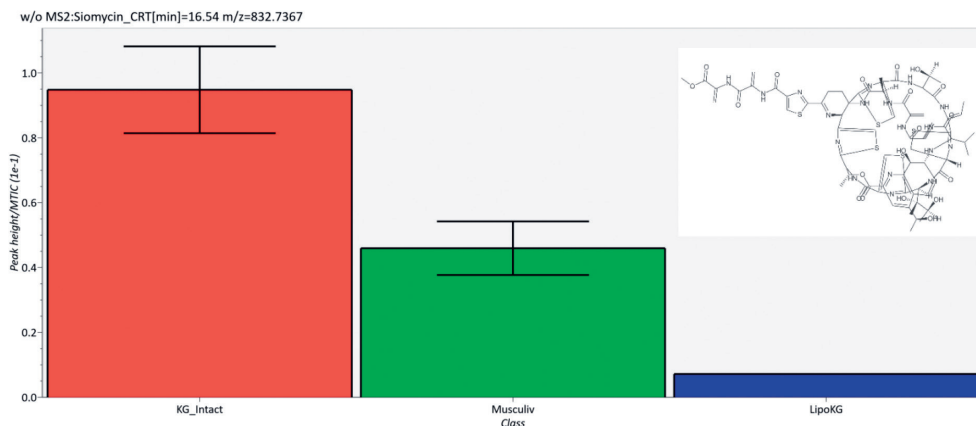


Рис. 3. Олигопептид синомицин-С в составе минорных БАС экстрактов мускуса кабарги сибирской методом ВЭЖХ-МС ВР. $C_{72}H_{82}N_{18}O_{19}S_9$, InChiKey GJTQKLJLXFSOM-STMGPROQSA-N.

Fig. 3. Oligopeptide sininomyacin-C in the composition of minor biologically active compounds of Siberian musk deer musk extracts by the HPLC-MS BP method. $C_{72}H_{82}N_{18}O_{19}S_9$, InChiKey GJTQKLJLXFSOM-STMGPROQSA-N.

кислота — эндогенный антагонист NMDA-рецепторов.

6. Сапонины и гликозиды, в числе которых обнаружены офиопогонозид А — стероидный сапонин с противовоспалительным эффектом и гиспидулозид, обладающий выраженной антиоксидативной активностью.

В результате исследования впервые обнаружены в мускусе кабарги такие минорные соединения, как циклический олигопептид — синомицин-С — с известной противомикробной и противоопухолевой активностью, стероидный сапонин — офиопогонозид А — с противовоспалительной активностью и сесквитерпеноид ($C_{32}H_{54}O$, InChiKey QZWMIMGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N), имеющий уникальные свойства по нейропротективному, противовоспалительному действию и селективному ингибированию COX-2.

Выявленный профиль минорных БАС связывает традиционное использование мускуса кабарги в медицине с широким спектром типов биологического действия средств, созданных на его основе.

Выводы

В результате ВЭЖХ-МС анализа трёх типов образцов мускуса кабарги сибирской (нативной ткани, таблетированной формы и липосомальной формы) определён профиль минорных БАС, способных вносить значительный вклад в спектр биологической активности различных готовых форм средств на основе мускуса кабарги.

Комплексный анализ подтвердил наличие уникального пула БАС в мускусе кабарги, включая соединения с нейротропным, противовоспалительным, антипролиферативным действием [3–5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Дуля М.С., Агельдинов Р.А., Хвостов Д.В., Люблинский С.Л. Анализ биологически активных соединений мускуса кабарги (*Moschus moschiferus*) методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором. *Биомедицина*. 2018;1:19–39. [Karkischenko V.N., Dulya M.S., Ageldinov R.A., Khvostov D.V., Lyublinkiy S.L. Analiz biologicheskii

aktivnyh soedinenij muskusa kabargi (*Moschus moschiferus*) metodom gazovoj hromatografii s mass-selektivnym detektorom [Analysis of biologically active musk compounds of musk deer (*Moschus moschiferus*) by gas chromatography with mass selective detector]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2018;1:19–39. (In Russian)].

2. Нестеров М.С., Агельдинов Р.А., Хвостов Д.В., Кохан В.С., Левашова А.И., Люблинский С.Л., Каркищенко В.Н. Стандартизация критических показателей качества липосом экстракта препуциальной железы мускуса кабарги сибирской. *Биомедицина*. 2021;17(3):62–67. [Nesterov M.S., Ageldinov R.A., Khvostov D.V., Kokhan V.S., Levashova A.I., Lyublinskiy S.L., Karkischenko V.N. Standartizatsiya kriticheskikh pokazatelej kachestva liposom ekstrakta prepucial'noj zhelezy muskusa kabargi sibirskoj [Standardization of Critical Quality Indicators of Liposomes of Siberian Musk Deer Prepuccial Gland Extract]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2021;17(3):62–67. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-62-67.
3. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017;9(2). DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
4. Lv S.Q., Lei Z.X., Yan G., et al. Chemical compositions and pharmacological activities of natural musk (Moschus) and artificial musk: a review. *J. of Ethnopharmacology*. 2022;284:114799.
5. Wang Yu., Yang P., Chen T., Hu J., An X., Yao C., Xu L., Xu Y., Liu Sh. Analysis and comparison of blood metabolome of forest musk deer in musk secretion and non-secretion periods. *Scientific Reports*. 2024;14:16980. DOI: 10.1038/s41598-024-67981-z.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Нестеров Максим Сергеевич*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: nesms@scbmt.ru

Maxim S. Nesterov*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: nesms@scbmt.ru

Хвостов Даниил Владиславович, к.т.н., «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Daniil V. Khvostov, Cand. Sci. (Tech.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Люблинский Станислав Людвигович, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: mobitek-m@mail.ru

Stanislav L. Lyublinskiy, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia;
e-mail: mobitek-m@mail.ru

Исмаилова Диана Хусейновна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: ismailova@scbmt.ru

Diana Kh. Ismailova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia;
e-mail: ismailova@scbmt.ru

Гасанов Мелик Тофикович, к.м.н., доц., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Melik T. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author