

Фармакокинетика фитопрепаратов

Сообщение 1. Стандартизированные экстракты препаратов лекарственных растений

А.С. Оганесян

Экспертно-аналитическая лаборатория Центра экспертизы лекарств и медицинских технологий МЗ РА

375051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: фармакокинетика, биодоступность, фитопрепараты, взаимодействие лекарств

Согласно последним данным, в настоящее время около 80% населения Земли используют для профилактики и лечения различных заболеваний препараты, прямо или косвенно связанные с лекарственными растениями [9]. Во многих странах доля таких медикаментов составляет более 25% общего фармацевтического арсенала, а продажа препаратов, изготовленных из экстрактов лекарственных растений за последние 5 лет, увеличилась от 1,5 до 4 миллионов долларов США [22,23,39,80]. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появилось огромное количество различных лекарственных форм фитопрепаратов, которые являются официальными лекарствами и, в отличие от биологических или пищевых добавок, должны соответствовать всем требованиям, предъявляемым к лекарствам. Это предполагает детальное изучение их токсичности, фармакологической активности, фармакодинамики, фармакокинетики и биотрансформации, а также взаимодействия с другими лекарствами. За последние 10 лет число работ по фармакокинетике и биотрансформации фитопрепаратов, стандартизированных по одному или нескольким активным компонентам, значительно увеличилось. Отдельные исследования фармакокинетики были проведены согласно современным требованиям доказательной медицины. Это позволило, в частности, определить биодоступность таких широко распространенных активных ингредиентов лекарственных растений, как кверцетин, гиперин, эсцин, салирозид, рутин и др., а также оценить вклад отдельных компонентов в суммарный эффект известных многокомпонентных лекарственных растений: *Ginkgo biloba* L., *Hypericum perforatum* L., *Rhodiola rosea* L. и др.

В обзоре проанализированы данные о фармакокинетике и основные закономерности в планировании и проведении фармакокинетических исследований наиболее популярных препаратов лекарственных растений: *Ginkgo biloba* L., *Hypericum perforatum* L., *Andrographis paniculata* R., *Aeculus hippocastanum* L. и *Rhodiola rosea* L.

Ginkgo biloba L.

Препараты *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae) уже мно-

го веков используются для лечения церебрально-васкулярных болезней и сравнительно недавно для лечения болезни Альцгеймера [7, 26,50,109,113]. Экстракты *Ginkgo biloba* выпускаются большим числом фармацевтических фирм в виде таблеток и капсул, tinktur, жидких экстрактов и чая. Однако большая часть клинических исследований проведена со стандартизированным водно-ацетоновым экстрактом (EGb761) в твердых лекарственных формах. Большинство коммерческих препаратов *Ginkgo biloba* содержат 40 мг экстракта EGb761, стандартизованного по содержанию флавоноидов (24%) и терпенов (6%). Флавоноиды представляют собой смесь кверцетина, кемпферола и гликозидов, а терпены – гинкголиды и билобалиды [45, 51]. Имеющиеся исследования по фармакокинетике экстракта *Ginkgo biloba* проведены на людях и крысах на основе регистрации концентрации в крови гинкголидов А и В и билобалида.

Экспериментальная фармакокинетика. Kleijnen and Knipschild установили, что у крыс после введения меченого по ^{14}C (по кольцу гинкголида А) экстракта *Ginkgo biloba* EGb761 фармакокинетика гинкголида характеризуется двухфазовой моделью с периодом полувыведения 4,5ч [51]. Было установлено, что более 60% радиоактивной метки всасывается в кровь, а ее наибольшие количества обнаруживаются в нервной ткани, а также в глазах животных [51]. Другими исследователями было подтверждено, что биодоступность гинкголида А, В и билобалида после однократного перорального введения EGb761 в дозах 30, 55, 100 мг/кг крысам составляла более 60%, а периоды полувыведения 1,7; 2,0 и 2,2ч соответственно [11]. Интересные результаты были получены на кроликах при сравнительном исследовании биодоступности экстрактов, стандартизированных как «Экстракт 24/6» (коммерческий вариант, стандартизированный по флавоноидам и терпенам 24 и 6% соответственно) и «Экстракт 27/7», содержащий 27% флавоноидов и 7% терпенов [57,61]. Авторами было установлено, что увеличение количества гинкголида В в вводимом экстракте приводит к повышению концентрации в крови гинкголида А и В и увеличению их периода полувыве-

дения. Фактически было доказано, что даже незначительное увеличение содержания гинкголида В, имеющего больший период полувыведения, чем гинкголид А, является очень важным, так как в конечном итоге приводит к увеличению биодоступности всего экстракта [57].

Клиническая фармакокинетика. Mauri et al., используя метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ/МС) исследовали фармакокинетику гинкголидов А, В и билобалида после перорального введения 160 мг чистого экстракта «Ginkgoesol® 24/6» и его фосфолипидного комплекса «Phytosome®» [69]. Авторами доказано, что максимальная концентрация в крови (C_{max}) как гинкголидов А и В, так и билобалида в 2 раза выше, когда применяется фосфолипидный комплекс. Биодоступность активных компонентов *Ginkgo biloba* была исследована рядом авторов после внутривенного и перорального введения экстракта EGb761. Было установлено, что оба активных вещества практически полностью всасываются в кровь и имеют биодоступность более 80% [32,51,69,61]. Согласно другим данным, биодоступность гинкголидов и билобалида после введения 120 мг экстракта EGb761 составляет 70 и 79% [32,50]. Данные, свидетельствующие о хорошей всасываемости гинкголидов А и В, получены и в других исследованиях. В среднем величина их биодоступности составляет примерно 85% [32]. Средняя величина периода полувыведения ($t_{1/2}$) активных компонентов *Ginkgo biloba* составляет для гинкголидов А и В 4,5 и 10,6 ч соответственно, а для билобалида 3,2 ч [32,76,77].

Недавно в США были проведены также и исследования по сравнительной биодоступности двух новых лекарственных форм «Ginkgold® таблетки» и «Ginkgo biloba капсулы» с экстрактом EGb761, использованным как референтный препарат. После введения добровольцам эквивалентных доз испытуемых и референтного препаратов было показано, что площадь под фармакокинетической кривой от момента введения соединения до последней экспериментальной точки на кривой ($AUC_{0-\infty}$) у референтного препарата была в 1,5 раза выше для гинкголида А и в 3 раза выше для гинкголида В. Для билобалида $AUC_{0-\infty}$ была в 1,2 раза выше. C_{max} всех соединений также была выше, несмотря на то, что содержание активных компонентов в экстракте было несколько ниже, чем в испытуемых таблетках и капсулах [9].

Фармакокинетика покрытых оболочкой таблеток, содержащих более высокие дозы специального экстракта *Ginkgo biloba* LI1370 (50, 100 и 300 мг), была изучена у двух добровольцев с использованием метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС). Было установлено, что флавоноиды присутствуют в крови и выводятся с мочой в основном в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой [113]. В кро-

ви после кислотного гидролиза были обнаружены также аглюконы флавоноидов квертицина, кемфолла и изорамнетина [112]. C_{max} этих веществ в плазме крови достигалась через 2–3 часа и увеличивалась пропорционально вводимой дозе, а их период полувыведения составлял 2–4 ч [112].

Одновременно с фармакокинетическими исследованиями проводилось и изучение биотрансформации экстракта EGb761 у крыс и людей. Pietta et al. было обнаружено 7 метаболитов, которые в сумме составляли примерно 30% введенных флавоноидов [90,91]. Было установлено, что идентифицированные в моче крыс метаболиты представляют собой различные производные бензойной кислоты в свободной и конъюгированной форме, в то время как фенилалкильные кислоты, в большом количестве образующиеся у людей, в моче крыс практически отсутствуют [90, 91].

Фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарствами. Данные о фармакокинетическом взаимодействии препаратов, содержащих экстракт *Ginkgo biloba*, с другими лекарствами отсутствуют, однако имеются предположения о его влиянии на фармакокинетику и метаболизм других лекарств, основанные на наблюдаемых клинических эффектах [29].

Hypericum perforatum L.

Hypericum perforatum L. (зверобой), использующийся в народной медицине уже много веков, стал особенно популярным в последние годы после его включения в список ОТС лекарств [25, 47,96,101,102]. В частности, в течение 1995–1998гг. продажа в США и Германии различных лекарственных форм зверобоя как антидепрессанта возросли почти в 20 раз [38,74,75,78,80].

Экстракты *Hypericum perforatum* содержат несколько групп веществ, которые, согласно современным представлениям, могут быть ответственными за суммарный фармакологический эффект растения. Это группы нафтодиантронов (гиперицин и псевдогиперицин), флавоноидов (рутин, гиперозид, кверцетин, изокверцитрин), флороглицинолов (гиперфорин и адгиперфорин) и бифлавоноидов (бапигенин и аментофлавон) [12,13,41,74,75, 92]. В настоящее время препараты *Hypericum perforatum* стандартизируются по содержанию гиперипина, которое должно находиться в диапазоне 0,1–0,3% [28].

Экспериментальная фармакокинетика. Фармакокинетика гиперипина после его внутривенного (в/в) введения в дозе 2 мг/кг обезьянам была исследована Fox et al. с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Элиминация гиперипина носила биэкспоненциальный характер со средним значением $t_{1/2}$ равным 26 ± 14 ч и общего клиренса 6 ± 2 мл/мин/кг [33]. В течение 12ч после введения концентрация гиперипина в плазме крови оставалась выше 10 мкмоль, которая, обеспечивает *in vi-*

тро ингибирование колонии клеток глиомы [38].

Исследование фармакокинетики с использованием метода ГХ/МС было проведено у крыс после перорального введения 300 мг/кг экстракта зверобоя *Hypericum* WS5572, содержащего 5% гиперфорина. Biber et al. установили, что среднее значение C_{max} гиперфорина достигалось через 3 ч и составляло 370 нг/мл. Величины $t_{1/2}$ и общего клиренса составляли 6 ч и 70 мл/мин/кг соответственно [10].

Клиническая фармакокинетика. Имеются данные об исследовании фармакокинетики гипериперина и псевдогипериперина у добровольцев после в/в введения экстракта *Hypericum* LI160, предварительно растворенного в 5% глюкозе. Раствор, содержащий 115 мкг гипериперина и 38 мкг псевдогипериперина вводился с постоянной скоростью 1 мл/мин в течение 12 мин двум добровольцам. Регистрация уровня гипериперина и псевдогипериперина проводилась методом ЖХ/МС. Авторами было установлено, что фармакокинетика гипериперина и псевдогипериперина характеризуется относительно медленной элиминацией из организма. Так, значение $t_{1/2}$ для гипериперина составляло 40 ч, а для псевдогипериперина 25 ч. Кажущийся объем распределения составлял 4–5 л, что соответствовало объему крови добровольцев [49]. В другой части этого исследования были проведены эксперименты с применением покрытых оболочкой таблеток, содержащих 300 мг экстракта *Hypericum* LI160250. После однократного перорального введения таблеток в дозах 300, 900 и 1800 мг было показано, что гипериперин и псевдогипериперин относительно медленно всасываются в кровь. Время достижения C_{max} в крови находилось в диапазоне 2–5 ч. Для гипериперина была установлена нелинейная зависимость между C_{max} , AUC_{tot} и применяемой дозой. В среднем при трехкратном увеличении дозы от 300 до 900 мг указанные параметры возрастали почти в 6 раз. Вместе с тем при дальнейшем повышении дозы такого увеличения не наблюдалось. В отличие от гипериперина C_{max} псевдогипериперина повышалась почти прямо пропорционально возрастанию дозы. Такая же картина была отмечена и для величины $t_{1/2}$. Увеличение дозы не вызывало статистически достоверных изменений $t_{1/2}$ псевдогипериперина, но приводило к повышению величины $t_{1/2}$ гипериперина от 25 до 48 ч. Оба соединения, независимо от принимаемой дозы, характеризуются очень низкой биодоступностью, которая составляет 14 и 21% для гипериперина и псевдогипериперина. Авторами было также установлено, что при многократном введении 300 мг экстракта один раз в день в течение 14 дней равновесная концентрация в крови устанавливалась для гипериперина на 7-й день, для псевдогипериперина – на 4-й день. Величина C_{max} в плазме для обоих препаратов находилась в диапазоне 7–10 нг/мл, а величина $t_{1/2}$ практически не отличалась при однократном и многократном введении. Введение чистого

гипериперина добровольцам в дозе 750 мкг позволило установить, что в организме не происходит превращения гипериперина в псевдогипериперин [49].

Сходная закономерность была отмечена и в другом исследовании [106]. Было установлено нелинейное повышение AUC_{tot} гипериперина от увеличения дозы после однократного перорального приема экстракта *Hypericum* LI160 в дозах 300, 900 и 1800 мг. После многократного введения (3х300 мг в день в течение 7 дней) равновесная концентрация гипериперина и псевдогипериперина устанавливалась в крови через 4 дня, а $t_{1/2}$ этих соединений составлял 25,5 и 21 ч соответственно [106]. Согласно данным Jacobson et al., при курсовом применении очищенного гипериперина в течение 8 недель в дозе 0,05 мг/кг и 0,10 мг/кг в день у больных гепатитом С величина $t_{1/2}$ увеличивалась в 1,5 раза [44].

Schempp et al. определяли уровень общего гипериперина в сыворотке крови и интерстициальной жидкости после однократного (1800 мг) и многократного (900 мг/день в течение 7 дней) применения внутрь экстракта *Hypericum* LI160. Было установлено, что как после однократного, так и многократного применения концентрация гипериперина в сыворотке была почти в 8 раз больше, чем в интерстициальной жидкости [101].

Весьма интересные данные были получены при изучении двух различных экстрактов зверобоя, отличающихся по содержанию гиперфорина в 10 раз. В исследованиях были использованы экстракты *Hypericum* WS5573 (содержащий 0,5% гиперфорина) и *Hypericum* WS5572 (содержащий 5% гиперфорина), спрессованные в покрытые оболочкой таблетки, содержащие 300 мг экстракта [10]. Таблетки принимались добровольцами однократно в дозах 300, 600 и 1200 мг и многократно по три таблетки в день (900 мг) в течение 8 дней. Величины C_{max} и AUC_{tot} гиперфорина при повышении дозы от 300 до 600 мг возрастали пропорционально, однако увеличение дозы до 1200 мг приводило к резкому повышению этих показателей. Среднее время удерживания в организме и $t_{1/2}$ гиперфорина практически не изменялись с повышением дозы и составляли в среднем 12 ч и 9 ч соответственно. При многократном применении экстрактов *Hypericum* WS5573 (0,5% гиперфорина) и *Hypericum* WS5572 (5% гиперфорина) не было отмечено статистически достоверных различий в фармакокинетических параметрах гиперфорина. Равновесная концентрация гиперфорина в обоих случаях достигалась после 3-го введения, составляя около 100 нг/мл и поддерживалась при 3-кратном применении по одной таблетке в день [10].

Сравнительное исследование мягких и твердых желатиновых капсул, содержащих 300 мг высушенного спиртового экстракта зверобоя (5% гиперфорина

на и 0,3% гиперперицина) и идентичные вспомогательные вещества, показало, что AUC_{tot} и C_{max} гиперперицина для мягких капсул было в 2–3 раза выше, чем после применения твердых капсул. Аналогичные данные были получены и для гиперперицина [5]. Исследование биотрансформации показало, что в моче людей свободные или конъюгированные формы гиперперицина и псевдогиперперицина обнаружены не были, однако их конъюгаты были идентифицированы в желчи [5].

Фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарствами. Durg et al. и Obach почти одновременно было установлено, что экстракт зверобоя активирует ферменты, ответственные за метаболизм лекарств: в желудочно-кишечном тракте это гликопротеин MDR1, а также ферменты печени CYP3A2 (у крыс) и CYP3A4 (у человека) [30,79]. Durg et al. было также установлено, что применение добровольцами дигоксина, на фоне двухнедельного использования экстракта зверобоя, приводило к уменьшению уровня дигоксина в крови на 18% [30]. В другом исследовании, после установления равновесной и стабильной концентрации дигоксина, часть добровольцев продолжала принимать дигоксин с плацебо, а опытная группа начала принимать дигоксин с экстрактом зверобоя. Такой режим приема продолжался 10 дней. По сравнению с плацебо AUC_{tot} дигоксина уменьшалась на 25% [46]. Более детальные исследования показали, что именно гиперфорин вызывает активацию монооксигеназы CYP3A4 цитохрома P450 [73]. Было также установлено, что экстракт зверобоя является селективным активатором монооксигеназы CYP3A в стенке кишечника и не активирует ферменты CYP2C9, CYP1A2 или CYP2D6 [111]. В ряде других исследований было показано, что применение экстракта зверобоя может привести к уменьшению уровня циклоспорина в крови [6,8,100]. Согласно Pelloff et al., вследствие активации CYP3A4 и угнетения транспортной функции гликопротеинов препараты экстракта зверобоя в первую очередь могут влиять на всасывание и выведение тех препаратов, для которых характерен эффект первого прохождения через печень [89]. Ряд исследований подтверждает данное предположение. Например, было доказано, что применение индиварина на фоне приема экстракта зверобоя приводит к снижению величины AUC_{tot} индиварина на 60–80% [93,94]. По данным de Maat et al., совместное использование зверобоя и неврапина приводит к резкому повышению скорости выведения неврапина, приводящему к клинически значимому уменьшению его эффекта [21]. Было также показано, что на фоне 11-дневного приема экстракта зверобоя (900 мг/день) AUC_{tot} неизменного фенпрокуна существенно ниже, чем у группы, принимавшей плацебо [68]. Рядом исследователей было отмечено также снижение антикоагулянтного эффекта варфарина и уменьшение фармакологического действия оральных контрацептивов при их совместном применении с экстрактом зверобоя [97, 116].

Более детальные исследования позволили установить, что резкое уменьшение уровня теофиллина в крови после приема экстракта зверобоя, отмеченное рядом исследователей, происходит в основном из-за активации гиперфоринем монооксигеназы CYP3A4 в стенке кишечника и монооксигеназы CYP1A2 в печени [53]. Последние работы также убедительно доказали, что 3-дневное применение экстракта зверобоя (1% гиперперицина, 1% гиперфорина) в сравнении с плацебо приводит к уменьшению в 4–5 раз величины AUC_{0-t} и AUC_{tot} теофиллина у крыс. Величина C_{max} также уменьшается в 4 раза, а $t_{1/2}$ в 3 раза [43]. Вместе с этим было показано отсутствие какого-либо эффекта после 4-дневного приема экстракта зверобоя (900 мг/день) на равновесную концентрацию в крови карбамазепина, алпрозолама и дексметорфана [16, 65].

Aeculus hippocastanum L.

В настоящее время установлено, что терапевтическая активность *Aeculus hippocastanum* (каштан конский) обусловлена наличием в его семенах тритерпеновых сапонинов, названных эсцинами [27,95]. В настоящее время доказано, что экстракт каштана конского обладает рядом фармакологических эффектов, что позволяет успешно использовать его при лечении варикозного расширения вен [40, 66, 67, 98].

В 1998г. Yoshikawa удалось выделить и идентифицировать 8 сапонинов, которые были обозначены как Ia, Ib, Iib, IIa, IIb, IV, V и VI эсцины и Ia, Ib и V изоэсцины [113]. В настоящее время стандартизированные экстракты каштана конского содержат от 16 до 20% эсцина и обычно прессуются в таблетки или помещаются в капсулы. Более часто используются пролонгированные лекарственные формы, содержащие 50 мг экстракта *Aeculus hippocastanum* [66, 67].

Экспериментальная фармакокинетика. Фармакокинетика эсцина была исследована у мышей и крыс после в/в и орального введения меченного тритием б-эсцина [55,56, 70]. Авторами было показано, что 66 и 33% введенной радиоактивности выводится с желчью и мочой соответственно. Согласно авторам, биодоступность эсцина после перорального введения была чрезвычайно низкой (12,5%). В отличие от перорального введения всасывание эсцина через кожу как крыс, так и мышей было значительно выше (60%) [56].

Клиническая фармакокинетика. Имеется несколько исследований, посвященных изучению сравнительной биодоступности различных лекарственных форм, содержащих экстракт каштана конского. В частности, в ряде исследований сравнивались твердые желатиновые капсулы, покрытые сахаром таблетки, таблетки с постепенным высвобождением и как референтная форма – раствор сухого экстракта *Aeculus hippocastanum* [54,59,60,81,91,104]. Исследования проводились

на добровольцах как после однократного, так и многократного применения препаратов в дозе 50 мг. В последнем случае добровольцы принимали разные лекарственные формы экстракта *Aeculus hippocastanum* каждые 12 ч в течение 4 дней – времени, необходимого для достижения равновесной концентрации эсцина в крови [59]. Было установлено, что после многократного введения биодоступность эсцина, принятого в виде капсул и таблеток, была примерно одинакова (менее 20%). Значение $t_{1/2}$, независимо от использованной лекарственной формы, составляло 10–19 ч. Однако полученные данные скорее всего не полностью информативны, так как авторы, использовавшие метод радиоиммунного анализа, определяли исключительно b-эсцин, не учитывая возможности взаимного превращения в крови в b-эсцин других типов эсцина, содержащихся в экстракте *Aeculus hippocastanum*. Это, вероятнее всего, и явилось причиной того, что данные, полученные после однократного введения, иногда время для взаимопревращения эсцина реально меньше, чем при многократном применении, абсолютно не совпадали и даже не могли быть сравнимы для изучаемых лекарственных форм [59,60].

Фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарствами. Данные о фармакокинетическом взаимодействии препаратов, содержащих экстракт *Aeculus hippocastanum* с другими лекарствами, отсутствуют, однако установлен риск их применения с антикоагулянтами (гепарин, варфарин) и ингибиторами тромбоцитов (например аспирин и др.) из-за содержания в растении кумаринов [42].

Andrographis paniculata R.

Растение издавна применяется в традиционной медицине Индии и Китая для лечения гриппа, герпеса, кишечных инфекций, дизентерии, диспепсии, болезней горла и печени, а также при общем истощении организма [84]. В настоящее время экстракты *Andrographis paniculata* выпускаются в виде капсул, таблеток, настоек и входят в состав многих биологически активных добавок, в том числе и зарегистрированных в РА. Основными биологически активными компонентами андрографис метельчатого являются дитерпеновые лактоны, главным представителем которых является андрографолид [84].

Экспериментальная фармакокинетика. Первые исследования фармакокинетики андрографолида с использованием радиоактивной метки проведены на крысах Zheng et al. после введения меченного тритием ^3H -андрографолида внутрижелудочным путем. Было показано, что C_{max} ^3H -андрографолида в желудке и тонкой кишке достигается через 30 мин, а в остальных органах через 60 мин после введения [116]. Авторы установили, что примерно 90% общей радиоактивности выводится с мочой и фекалиями через 24 ч и около 94% через 48 ч после внутрижелудочного введения. Детальное изучение мочи и экстрактов

печени мышей, отобранных через 48 ч после введения, показало, что только 11% радиоактивности соответствовало неизмененному ^3H -андрографолиду. Исходя из полученных результатов, авторы пришли к выводу, что ^3H -андрографолид интенсивно метаболизирует в организме мышей [116].

Фармакокинетику андрографолида изучали также методом хемилюминесценции после внутрижелудочного введения кроликам водного отвара андрографис метельчатого (4 г растения/30 мл отвара) [110]. C_{max} андрографолида в плазме крови достигалась через 1 ч после введения и составляла 24 мкг/мл, а $t_{1/2}$ – 12 ч.

В другой работе [15] фармакокинетика андрографолида изучалась у крыс после внутривенного введения суспензии сухого этанольного экстракта *Andrographis paniculata* в дозах 40 и 240 мг/кг. Для регистрации концентрации андрографолида использовали метод ВЭЖХ. Величина $t_{1/2}$ андрографолида составляла 2,12 и 3,54 ч, величина общего клиренса – 2,05 и 2,32 мл/мин для доз 40 и 240 мг/кг соответственно. Приведенные в работе величины площадей под фармакокинетическими кривыми позволяют заключить, что AUC_{0-∞} андрографолида в крови при повышении дозы в 6 раз также пропорционально увеличивается (в 5,3 раза).

Более детальное исследование фармакокинетики андрографолида с применением метода ВЭЖХ было проведено на крысах после введения водной суспензии высушенного этанольного экстракта *Andrographis paniculata* в/в в дозе 20 мг/кг и перорально в дозах 20 и 200 мг/кг [84–88]. Было показано, что андрографолид достаточно быстро всасывался в кровь. После перорального введения экстракта *Andrographis paniculata* в дозах 20 и 200 мг/кг C_{max} андрографолида в плазме крови достигалась через 2 ч и составляла 1,3 и 3,1 мкг/кг соответственно. Величина $t_{1/2}$ при повышении дозы снижалась от 3,1 до 2,54 ч. Биодоступность андрографолида после перорального введения экстракта *Andrographis paniculata* в дозе 20 мг/кг составляла 91%, тогда как в дозе 200 мг/кг она была значительно меньше – всего 21% [87]. Авторами было также показано, что через 72 ч после перорального введения экстракта *Andrographis paniculata* в дозе 20 мг/кг с мочой выдилось 8,19 % неизмененного андрографолида, а в дозе 200 мг/кг – всего 0,53%. Полученные данные подтверждают ранние результаты Zheng et al. о возможном интенсивном метаболизме андрографолида в организме животных [116].

Клиническая фармакокинетика. Фармакокинетика андрографолида у добровольцев была исследована с использованием таблеток «Kan Jang» с содержанием 85 мг экстрактов *Andrographis paniculata* и 11,6 мг *Acanthopanax senticosus*. Содержание андрографолида в одной таблетке составляло 4,25 мг. Для регистрации уровня андрографолида использовали метод ГХ/МС и высокоэффективного капиллярного электрофореза

(ВЭКЭ) [36,86,87]. Авторами было показано, что после перорального введения 4 таблеток «Kap Jang» среднее время достижения C_{max} андрографолида в крови составляло примерно 1,6 ч. Было показано, что андрографолид связывается белками плазмы крови на 65% [4]. В результате проведенных экспериментов было установлено, что фармакокинетика андрографолида характеризуется высокой индивидуальной вариабельностью. В частности, величина $t_{1/2}$ колебалась от 2 до 11 ч (среднее значение 3,9ч). При этом в большинстве случаев через 8 ч после введения неизмененный андрографолид в крови практически не обнаруживался [62–64, 87–88].

Фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарствами. Влияние андрографолида на фармакокинетику варфарина у крыс было исследовано Novhannisyap et al. после введения варфарина на фоне приема водного раствора экстракта *Andrographis paniculata* (SHA-10) с содержанием 85 мг андрографолида один раз в день в течение 5 дней. Дневная доза вводимого андрографолида составляла 17 мг/кг [43]. Авторами было установлено, что основные фармакокинетические параметры андрографолида в контрольной группе, получавшей плацебо, и экспериментальной группе практически не отличались. Не было отмечено также и статистически достоверных различий в выраженности и продолжительности протромбиновой активности варфарина [35,43]. Полученные данные позволили авторам прийти к заключению, что *Andrographis paniculata* не обладает способностью ингибировать или активировать цитохром P450 и, в частности, монооксигеназы CYP2C9 и CYP2D6, ответственные за биотрансформацию варфарина и многих других лекарств [17].

Rhodiola rosea L.

Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.), или золотой корень, одно из широко используемых лекарственных растений, экстракты корней которого обладают антистрессорным, тонизирующим, стимулирующим, кардиопротектирующим и антиаритмическим действием [20,34,48,52,105]. Известно, что препараты, изготовленные из экстракта корней *Rhodiola rosea* увеличивают работоспособность при статистической и динамической нагрузке и стимулируют умственную деятельность [14,24,31,52,103]. В настоящее время химический состав и фармакологическая активность основных компонентов *Rhodiola rosea* достаточно хорошо изучены и установлено, что активными компонентами *Rhodiola rosea* являются, в частности, фенольные гликозиды – салидрозид и розавин [19,37,58,83,115].

Фармакокинетика активных ингредиентов *Rhodiola rosea* была впервые изучена Абрамян А. et al. после внутривенного и перорального введения экстракта *Rhodiola rosea* SHR-5, стандартизованного по розавину (20мг/г), салидрозиду (10мг/г) и тирозолу (1,3мг/г) [1,2].

Определение уровня салидрозида, тирозола и розавина в плазме крови было проведено методом ВЭКЭ. В результате исследований было установлено, что после перорального введения экстракта *Rhodiola rosea* SHR-5 концентрация салидрозида в плазме крови крыс достигает максимума через 1 ч как после введения дозы 20, так и 50 мг/кг и составляет 400 и 700 нг/мл соответственно [2,4]. Было показано, что салидрозид быстро и практически полностью всасывается в системный кровоток, имея биодоступность 78–93%. Фармакокинетика салидрозида после однократного и многократного введения имела сходный характер, а в величинах фармакокинетических параметров салидрозида после однократного и многократного введения не было отмечено статистически достоверных различий. Среднее значение $t_{1/2}$ салидрозида составляло 4,5ч (3,5–5,4ч) [4].

В отличие от салидрозида, концентрация розавина в течение первых 0,5 ч после внутривенного введения *Rhodiola rosea* SHR-5 резко снижалась от 775 до 274 нг/мл и уже через 1 ч в крови неизмененный розавин практически обнаруживался. После введения внутрь максимальная концентрация розавина в плазме достигалась через 1 ч после введения экстракта, затем розавин очень быстро элиминировался из крови ($t_{1/2}$ менее 0,5ч). Этот факт авторы объясняли очень низкой биодоступностью розавина (26%). Аналогичная картина наблюдалась и после многократного введения экстракта. Так, после 5-го перорального введения экстракта определить неизмененный розавин удалось только в интервале 1–1,5 ч после введения *Rhodiola rosea* SHR-5 в дозе 50 мг/кг/сутки. Низкая биодоступность розавина, высокая скорость его элиминации из крови, резкое повышение константы скорости всасывания при увеличении дозы – все это позволило авторам сделать предположение о возможном пресистемном метаболизме розавина, вероятнее всего в печени крыс.

Сравнивая данные по фармакокинетике и фармакодинамике *Rhodiola rosea*, авторы пришли к заключению, что многие фармакологические эффекты экстракта обусловлены, по-видимому, действием салидрозида, что подтверждается и тем, что салидрозид, введенный индивидуально, обеспечивает идентичные с экстрактом фармакологические эффекты, хотя и менее продолжительные [1,2,4]. Наряду с этим после введения чистого салидрозида было установлено, что 68% введенной дозы салидрозида метаболизирует с образованием тирозола. Было также установлено, что интенсивность метаболизма салидрозида при введении экстракта *Rhodiola rosea* значительно ниже, чем при введении чистого салидрозида. Авторами делается заключение о том, что наличие в экстракте *Rhodiola rosea* розавина и сходных с ним соединений (розаридин и розин) может способствовать снижению интенсивности метаболизма салидрозида за счет конкурент-

ного взаимодействия с ферментами печени и тем самым увеличить продолжительность терапевтического эффекта экстракта *Rhodiola rosea* [2,4].

Исследования фармакокинетики тирозола после перорального введения экстракта *Rhodiola rosea* SHR-5 в дозе 50 мг/кг показали, что максимальная концентрация тирозола в плазме крови достигается через 2 ч. Период полувыведения тирозола у крыс составляет 2,7ч [4]. Как и в данной работе, в других исследованиях было показано, что тирозол выводится с мочой преимущественно в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой [71,72]. Установлено, что только незначительное количество (5%) тирозола выводится с мочой в неизменном виде [72].

Фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарствами. Совместное введение экстракта *Rhodiola rosea* (SHR-5) с теофиллином не вывело существенных изменений в фармакокинетике теофиллина [107,108]. Аналогичные результаты были получены Паносяном А. и Оганесяном А. (2006) с соавт. при исследовании взаимодействия экстракта *Rhodiola rosea* (SHR-5) и варфарина у крыс. Авторами не были отмечены какие-либо достоверные изменения в фармакодинамике или фармакокинетике варфарина [88].

Таким образом, препараты лекарственных растений чаще всего применяются в виде экстрактов, обычно содержащих большее количество веществ (иногда даже более 100). Вследствие этого концентрация отдельных компонентов в конечном продукте, предназначенном для приема, бывает обычно менее 1 мг, из-за чего концентрация активных компонентов в крови в большинстве случаев составляет около 50–100 нг/мл [9]. Поэтому основным требованием к методам, используемым при изучении фармакокинетики фитопрепаратов, является их высокая чувствительность. Низкий удельный вес исследований фармакокинетики фитопрепаратов до 1995г. можно объяснить ограниченными техническими возможностями решения методологически сложной проблемы, связанной со спецификой фитопрепаратов и, в первую очередь, с отсутствием аналитических методов, позволяющих одновременно определять в биожидкостях несколько активных ингредиентов, обычно присутствующих в фитопрепаратах.

Анализ литературы убедительно показывает, что такими методами являются ЖХ/МС и ВЭКЭ [9,109]. Эти аналитические методы должны иметь в первую очередь высокую селективность, что позволяет разделять и проводить количественное определение активных ингредиентов фитопрепаратов, очень близких по полярности. В связи с этим в фармакокинетических исследованиях, в том числе фитопрепаратов, все большее применение находят методы ЖХ/МС/МС (с дополнительной камерой химической ионизации для более четкого разделения веществ) и капиллярного электрофореза, позволяющего разделять вещества по

их электрическому заряду, который в настоящее время считается самым перспективным для фармакокинетических исследований [117].

Одновременно с использованием более совершенных аналитических методов наблюдается и внедрение принципов доказательной медицины в планирование и проведение фармакокинетических исследований фитопрепаратов. За последние 3–4 года появилось много исследований, где изучена взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой активных компонентов фитопрепаратов. Удалось выяснить также механизмы метаболизма многих флавоноидов.

Исследования биодоступности, проведенные согласно современным требованиям, помогли не только выбрать оптимальные лекарственные формы, но и дали весьма ценную информацию для проведения стандартизации препаратов, содержащих экстракты лекарственных растений. Например, исключительно благодаря фармакокинетическим исследованиям удалось установить важность сохранения соотношения гинкголидов и билаболида в препаратах *Ginkgo biloba* или необходимость учитывать содержание тирозола при стандартизации экстрактов *Rhodiola rosea*.

Большую практическую ценность имеют исследования последних 3 лет, посвященные взаимодействию лекарств и фитопрепаратов, выполненные с учетом требований современной фармакокинетики. Интересно отметить, что основными лекарствами, с которыми исследовалось возможное взаимодействие фитопрепаратов, в анализируемых работах являются теофиллин и варфарин. Можно заключить, что варфарин является идеальным объектом для исследования возможности экстрактов лекарственных растений ингибировать или активировать ферменты эндоплазматического ретикула печени и, в частности, цитохрома P450. Во-первых, варфарин относительно медленно всасывается в кровь и достаточно долго остается в организме ($t_{1/2}$ – 35–45ч), во-вторых, измерение противотромботического действия варфарина достаточно просто, что позволяет одновременно оценить как фармакокинетическое, так и фармакодинамическое взаимодействие исследуемых препаратов.

Важным является и тот факт, что во всех работах, выполненных на современном уровне, проводилось исследование фармакокинетики активных компонентов не только после введения экстрактов растений, но и после использования индивидуальных ингредиентов, извлеченных и очищенных из растений. Именно такие исследования позволяют получить сведения об истинном вкладе разных активных ингредиентов в суммарный фармакологический эффект препаратов лекарственных растений.

В заключение хочется вернуться к методологической части работы и отметить, что анализ всей литературы по фармации, фармакологии и фармакокинетике фитопрепаратов показывает, что аналитические мето-

ды, которые разрабатываются и валидируются для фармакокинетических исследований в дальнейшем,

как правило, становятся основными методами стандартизации препаратов лекарственных растений.

Поступила 25.06.06

Ֆիտոպրեպարատների դեղակինետիկան Հաղորդում 1. Դեղարույների պարասպուրների ստանդարտիզացված հանուկներ

Ա.Ս. Հովհաննիսյան

Վերջին տարիներին գիտական գրականությունում երևան են եկել դեղաբուսական խումբի պատրաստուկների նոր դեղակինետիկական և դեղադինամիկական հետազոտությունների արդյունքներ, որոնք իրականացվել են համաձայն ապացուցողական բժշկության պահանջների: Մասնավորապես՝ բազմաթիվ հետազոտություններ նվիրված են ֆիտոպրեպարատների ակտիվ բաղադրիչների կենսամետաբոլիզմին, մետաբոլիզմին, դուրս մղման մեխանիզմներին և կինետիկային:

Ներկայացված ակնարկում վերլուծվում են ամենակարևոր և լայնորեն կիրառվող ֆիտոպրեպարատների հանուկները (*Ginkgo biloba* L., *Hypericum perforatum* L., *Andrographis paniculata* R., *Aecysul hippocastanum* L. և *Rhodiola rosea* L.) դեղակինետիկական փոխազդեցությունը, ինչպես նաև դիտարկվում են դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների պլանավորման և իրականացման հիմնական օրինաչափությունները:

Pharmacokinetics of phytopharmaceuticals: Report I. The standardized extracts of herbal medicinal products

A.S. Hovhannisyan

In the recent years, data on evaluation of the therapeutic and toxic activity according to the requirements of evidence-based medicine of herbal medicinal products (phytopharmaceuticals) have become available. In particular, many articles are devoted to study of bioavailability of phytopharmaceuticals and elucidation of their metabolic pathways and the assessment of elimination routes and kinetics.

In the review the data on pharmacokinetics and bioavailability and drug interactions, as well as the basic pattern of planning and realization of pharmacokinetic investigations, concerning some of the most important and widely used phytopharmaceuticals, such as extracts of *Ginkgo biloba* L., *Hypericum perforatum* L., *Andrographis paniculata* R., *Aecysul hippocastanum* L. and *Rhodiola rosea* L., are critically evaluated.

Литература

1. Абрамян А.Г., Оганесян А.С., Габриэлян Э.С., Паносян А.Г. Лекарства и медицина, 2004, 3, с.33–36.
2. Абрамян А.Г., Оганесян А.С., Габриэлян Э.С., Паносян А.Г. Мед. наука Армении НАН РА, 2004, XLIV, 4, с. 56–60.
3. Мамиконян Г.В., Кочикян А.В., Оганесян А.С., Паносян А.Г., Габриэлян Э.С., Викман Г. Мед. наука Армении НАН РА, 2001, XLI, 1, с. 30–34.
4. Abrahamyan H., Hovhannisyan A.S., Panossian A., Gabrielian E., Wikman G. Materials of the 2-nd Symposium of using plant in medicine and agriculture, Chishineu, March 22-24, 2005, p. 59-67.
5. Agrosi M., Mischiatti S., Harrasser P.C., Savio D. Phytomedicine, 2000, 7, p.1–8.
6. Ahmed S.M., Banner N.R., Dubrey S.W. J. Heart Lung Transplant., 2001, 20, p. 795.
7. Baron-Ruppert G., Luepke N.P. Phytomedicine, 2001, 8, p.133–138.
8. Beer A.M., Ostermann T. Med Klin., 2001, 96, p.480–483.
9. Bhattarman V.A., Graefe U., Kohlert C., Veit M., Derendorf H. Phytomedicine, 9, 2002, Suppl. III, p.1–33.
10. Biber A., Fischer H., Romer A., Chatterjee S.S. Pharmacopsychiatry, 1998, 31 Suppl. 1, p.36–43.
11. Biber A., Koch E. Planta Med., 1999, 65, p. 192–193.
12. Bilia A.R., Bergonzi M.C., Mazzi G., Vincieri F.F. Agric. Food Chem., 2001, 49, p. 2115–2124.

13. *Bilia A.R., Bergonzi M.C., Morgenni F., Mazzi G., Vincieri F.F.* Int. J. Pharm., 2001, 213, p.199–208.
14. *Bucci L.R.* Am. J. Clin. Nutr., 2000, 72 (2 Suppl), 624S–636S.
15. *Burgos R., Venegas M., Hancke J.* Pontificia Univ. Catolica De Chile, Valdivia, Chile, 1996, p.1–7.
16. *Burstein A.H., Horton L.R., Dunn T., Alfaro R.M., Piscitelli S.C., Theodore W.* Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, 68, p. 605–612.
17. *Canivenc-Lavie M.C., Verneval M.F., Totis M., Siess M.H., Magdalou J., Suschetet M.* Toxicology, 1996, 114, p. 19–27.
18. *Chavez M. L., Jordan M.A., Chavez P. I.* Life Sciences, 2006, 78, p. 2146–2157.
19. *Ciocarlan A., Samoil V., Abramov V., Costan O., Deleanu C.* Materials of the II-nd Symposium of using plant in medicine and agriculture, Chishineu, March 22–24, 2005, p. 87–94.
20. *Darbinyan V., Kteyan A., Panossian A., Gabrielian E., Wikman G., Wagner H.* Phytomedicine, 2000, 7, 5, p. 365–371.
21. *de Maat M.M., Hoetelmans R.M., Matht R.A. van Gorp E.C., Meelhorst P.L., Mulder J.W., Beijl J.H.* AIDS, 2001, 15, p. 420–421.
22. *De Smet P.A., Bonsel G., van der Kuy A., Hekster Y.A., Prolk M.H., Lockfeer J.H., Nuijtell M.* Pharmacoeconomics, 2000, 18, p. 1–7.
23. *De Smet P.A., Brouwers J.R.* Clin. Pharmacokinet., 1997, 32, p. 427–436.
24. *De Bock K., Eijnde B.O., Ramaekers M., Hespel P.* Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab., 2004, 14, 3, p. 298–307.
25. *Di Carlo G., Bonelli F., Izzo A.A., Ernst E.* Trends Pharmacol. Sci., 2001, 22, p. 292–297.
26. *Di Renzo G.* Fitoterapia, 2000, Suppl. S43–S47.
27. *Diehm C., Trampisch H.J., Lange S., Schmidt C.* Lancet, 1996, 347, p. 292–294.
28. *Draves A.H., Walker S.E.* J. Chromatogr. B. Biomed. Sci., 2000, Appl. 749, p. 57–66.
29. *Duche J.C., Bane J., Guinot P., Ouchier J., Cournot A., Tillemel J.P.* J. Clin. Pharmacol. Res., 1989, 9, p. 165–168.
30. *Durr O., Steiger B., KuHack-Ublick G., Rentsch K.M., Steinert H., Meier P.J., Fattinger K.* Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2000, 38, p. 598–604.
31. *Earnest C.P., Morss G.M., Wyatt F., Jordan A.N., Colson S., Church T.S., Fitzgerald Y., Autrey L., Jurca R., Lucia A.* Med. Sci. Sports Exerc., 2004, 36, 3, p. 504–509.
32. *Fourtillan B., Brisson A.M., Girault J., Ingrand L., Oecourt J.P., Orieu K., Jouenne P., Biber A.* Therapie, 1995, 50, p. 137–144.
33. *Fox E., Murphy R.F., McCelly C.L., Adamson P.C.* Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2001, 47, p. 41–44.
34. *Furmanova M., Kedzia B., Hartwich M., Kozlowski J.* Herba Polonica, 1999, XLV, 2, p. 23–25.
35. *Gabrielian E., Hovhannisyann A., Abrahamyan H., Panossian A., Wikman G.* World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Singapore 1–6 September, 2001, p.1152.
36. *Gabrielian E., Mamikonyan G., Panossian A., Hovhannisyann A., Abrahamyan H., Wikman G.* Medical Science of Armenia, 2001, XLI, 2, p. 9–16.
37. *Ganzer M., Yayla Y., Khan I.A.* Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 2001; 49, 4, p. 465–467.
38. *Greeson J.M., Sanford B., Monti D.A.* Psychopharmacology (Berl), 2001, 153, p. 402–414.
39. *Greger J.L.* J. Nutr., 2001, 131: 1339S–1343S.
40. *Guillaume M.* Padiou F. Arzneimittelforschung, 1994, 44, p. 25–35.
41. *Hansen S.H., Jensen A.G., Cornett C., Bjornsdottir I., Taylor S., Wright B., Wilson I.D.* High- Analytical Chemistry, 1999, 71, p. 5235–5241.
42. *Heck A.M., DeWitt B.A., Lukes A.L.* Am. J. Health. Syst. Pharm., 2000, 57, p. 1221–1227.
43. *Hovhannisyann A.S., Gabrielian E.S., Panossian A.G.* Phytomedicine, 2006, 13, 7, p. 598–605.
44. *Jacobson J.M., Feinman L., Liebes L., Ostrow N., Koslowski V., Tobia A., Cabana B.E., Lee D., Spritzler J., Prince A.M.* Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45, p. 517–524.
45. *Jaggy H., Koch E.* Pharmazie, 1997, 52, p. 735–738.
46. *Johne A., Brockmoller J., Bauer S., Maurer A., Langheinrich M., Roots I.* Clin. Pharmacol. Ther., 1999, 66, p. 338–345.
47. *Kasper S.* Pharmacopsychiatry, 2001, 34, Suppl. 1: S51–55.
48. *Kelly G.S.* Altern. Med. Rev., 2001, Jun, 6(3): p. 293–302.
49. *Kerb R., Brockmoller J., Staffeldt B., Ploch M., Roots I.* Antimicrob Agents Chemother., 1996, 40, p. 2087–2093.
50. *Kimbel K.H.* Lancet, 1992, 340, p. 1474.
51. *Kleijnen J., Knipschild P.* Lancet, 1992, 340, p. 1136–1139.
52. *Kurkin V.A., Zapesochaya G.G., Kiryanov A.A., Bondarenko L.T., Vandyshv V.V.* Khim. farm. Zh., 1989, p.1364–1367.
53. *Kroll D.J., Nebel A., Schneider B.J.* Annals of Pharmacotherapy, 1999, 33, p. 502.
54. *Kunz K., Lorkowski G., Petersen G., Samcova E., Schaffler K., Wauschkuhn C.H.* Arzneimittelforschung, 1998, 48, p. 822–825.
55. *Lang W.* Arzneimittelforschung 1974, 24, p. 71–76.
56. *Lang W., Mennicke W.H.* Arzneimittelforschung, 1972, 22, p. 1928–1932.
57. *Li C.L., Wong Y.Y.* Planta Med., 1997, 63, p. 563–565.
58. *Linh P.T., Kim Y.H., Hong S.P., Jian J.J., Kang J.S.* Arch. Pharm. Res., 2000, 23, 4, p. 349–352.
59. *Loew D., Schroedter A., Schwankl W., Marz R.W.* Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2000, 22, p. 537–542.
60. *Loew D., Schroedter A.* In: Phytopharmaka IV, eds. Loew D., Blume H., Dingermann T. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1999, p. 135–143.
61. *Hua L., Wang G., Haol., Minwen H., Xie Haitang X., Huang C., Sun J., Tian L.* J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, 40, p. 88–94.
62. *Mamikonyan G., Panossian A., Gabrielian E., Wikman G.* Medical Science of Armenia, 2002, 42, 2, p.11–19.
63. *Mamikonyan G.* Drugs and Medicine, 2001, 2, p. 49–56.
64. *Mamikonyan G., Panossian A., Gabrielian E., Wikman G.* Medical Science of Armenia, 2002, XLII, 2, p. 11–19.
65. *Markowitz J.S., DeVane C.L., Boulton D.W., Carson S.W., Nahas Z., Risch S.C.* Life Sci., 2000, 66: L133–139.
66. *Matsuda H., Li., Murakami T., Ninomiya K., Yamahara J., Yoshikawa M.* Biol.Pharm.Bull., 1997, 20, p.1092–1095.

67. Matsuda H., Li Y., Yoshikawa M. Eur. J. Pharmacol., 1999, 373, p. 63-70.
68. Maurer A., John A., Bauer S. Europ. J. of Clinical Pharmacology. 1999, 88, p. 1999.
69. Mauri P., Simonetti P., Gardana C., Minoggio M., Morazzoni P., Bombardelli E., Pietta P. Rapid. Commun. Mass. Spectrum, 2001, 15, p. 929-934.
70. Meyer-Bertenrath J., Kaffarnik H. Arzneimittelforschung, 1970, 20, p. 147-148.
71. Miro-Casas E., Albadalejo M.F. Clinical Chemistry, 47:2001, p. 341-343.
72. Miro-Casas E., Albadalejo M.F., Covas M.I., Rodriguez J. O., Colomer E. M., Lamuela Raventys R. M., de la Torre R. Anal. Biochem., 2001, 1, 294, p. 63-72.
73. Moore L.B., Goodwin B., Jones S.A., Wisely G.B., Serabjit-Singh C.J., Willson T.M., Collins J.L., Kliever S.A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97, p. 7500-7502.
74. Nahrstedt A., Butterweck V. Pharmacopsychiatry, 1997, 30 Suppl. 2, p. 129-134.
75. Nathan P.J. J Psychopharmacol 2001, 15, p. 47-54.
76. Ndjoko K., Wolfender J.L., Hostettmann K. J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl., 2000, 744, p. 249-255.
77. Nieder M. Munch med Wschr, 1991, 133: S61-S62.
78. NIH. NIH to explore St. Johns Wort. Science, 1997, 278, p. 391.
79. Obach R.S. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 294, p. 88-95.
80. O'Hara M.A., Kiefer D., Farrell K., Kemper K. Archives of Family Medicine. 1998, 7, p. 523-536.
81. Oschmann R., Biber A., Lang F., Stumpf H., Kunz K. Pharmazie, 1996, 51, p. 577-581.
82. Ostergaard J., Heegaard N. Electrophoresis, 2003, 24, p. 2903-2913.
83. Pakonen M., Hohtola A., Jalonen J. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2003, 51, 4, p. 467-470.
84. Panossian A., Davtyan T., Gukassyan N., Goukasova G., Mamikonyan G., Gabrielian E. and Wikman G. Phytomedicine, 2002 9:7, p 598-605.
85. Panossian A., Hovhannisyanyan A., Mamikonyan G., Abrahamyan H., Hambardzumyan E., Gabrielian E. Phytomedicine, 2000, Suppl. II, pp.118 3rd International congress on Phytomedicine, Munich, 11-13 Oct. 2000, p. 432.
86. Panossian A., Hovhannisyanyan A., Mamikonyan G., Abrahamyan H., Hambardzumyan E., Gabrielian E. Nice. France, Diuginformation Association, 12th annual, 2000, p.30.
87. Panossian A., Hovhannisyanyan A., Mamikonyan G., Abrahamyan H., Hambardzumyan E., Gabrielian E., Goukasova G. Wikman G. Phytomedicine, 2000. v. 7,(5), p.351-364.
88. Panossian A., Nikoyan N., Ohanyan N., Hovhannisyanyan A., Abrahamyan H., Gabrielian E. Phytomedicine, 2006, 13, 7, p. 598-605.
89. Perloff M.D., von Moltke L.L., Stormer E., Shader R.I., Greenblatt D.J. Br. J. Pharmacol., 2001, 134, p. 1601-1608.
90. Pietta P.G., Gardana C., Mauri P.L. J. Chromatogr. B., 1997, 693, p. 249-255.
91. Pietta P.G., Gardana C., Mauri P.L., Maffei-Facino R., Carini M. J. Chromatogr. B. Biomed. Appl., 1995, 673, p. 75-80.
92. Piperopoulos G., Lotz R., Wixforth A., Schmierer T., Zeller K.P. J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl., 1997, 695, p. 309-316.
93. Piscitelli S.C., Burstein A.H., Chait D., Alfaro R.M., Falloon J. Lancet, 2000, 355, p. 547-548.
94. Piskula M.K. Biofactors, 2000, 12, p. 175-80.
95. Pittler M.H., Ernst E. Arch. Dermatol., 1998, 134, p. 1356-1360.
96. Poldinger W. Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 2000, 89, p. 2102-2109.
97. Ratz A.E., von Moos M., Drewe J. Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 2001, 90, p. 843-849.
98. Rehn D., Unkauf M., Klein P., Jost V., Luckner P.W. Arzneimittelforschung, 1996, 46: 483-487.
99. Rohloff J. Phytochemistry, 2002, 59, 6, p. 34-37.
100. Ruschitzka F., Meier P.J., Turina M., Luscher T.F., Noll G. Lancet, 2000, 355, p. 548-549.
101. Schempp C.M., Winghofer B., Langheinrich M., Schopf E., Simon J.C. Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol., 1999, 12, p. 299-304.
102. Shevtsov V.A., Zholus B.I., Shervarly V.I., Volskij V.B., Korovin Y.P., Khristich M.P., Roslyakova N.A., Wikman G. A. Phytomedicine. 2003; 10, 2-3, p. 95-105.
103. Schroder A., Loew D., Schwankl W., Rietbrock N. Arzneimittelforschung, Drug Research, 1998, 48, p. 905-910.
104. Spasov A.A., Wikman G.K., Mandrikov V.B., Mironova I.A., Neumoin V.V. Phytomedicine. 2000; 7, 2, p. 85-89.
105. Staffeldt B., Kerb R., Brockmoller J., Ploch M., Roots I. J. Geriatr. Psychiatry Neurol., 1994, 7 Suppl.1: S47-S53.
106. Torre F. Clin. Chem., 2001, 47, p. 341-343.
107. Tuck K.L., Freeman M.P., Hayball P.J., Stretch G.L., Stupans I. American Society for Nutritional Sciences, 2001, p.1993-1996.
108. van Dongen M.C., van Rossum E., Kessels A.G., Sielhorst H.J., Knipschild P.G. J. Am. Geriatr. Soc., 2000, 48, p. 1183-1194.
109. Wang B., Pang Z., Wang C. A. Shenyang Yaoke Daxue Xuebao., 1995, 12, 1, p. 5-9.
110. Wang Z., Gorski J.C., Hamman M.A., Huang S.M., Lesko L.J., Hall S.D. Clin. Pharmacol. Ther., 2001, 70, p. 317-326.
111. Watson D.G., Oliveira E.J. J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl., 1999, 723, p. 203-210.
112. Wesnes K.A., Ward T., McGinty A., Petrini O. Psychopharmacology (Berl), 2000, 152, p. 353-361.
113. Yoshikawa M., Murakami T., Yamahara J., Matsuda H. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1998, 46, p. 1764-1769.
114. Yan X., Wang Y., Guo S., Shang X. Ying Yong Sheng Tai Xue Bao, 2004, 15, 3, p. 382-386.
115. Yue Q.Y., Bergquist C., Gerden B. Lancet, 2000, 355, p. 576-577.
116. Zheng Z.Y., Wang Y., Guo S., Shang X. Pharmacology and Application of Chinese Materia Medica, 1981., Ed. Chang and But. World Scientific Co. 1987.
117. Zung W.C., Shu-Hui Electrophoresis, 2006, 27, p. 257-265.