

# ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛИГНАНОВ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО

УДК 615.322+615.072

© **В. М. Косман<sup>1</sup>, М. В. Карлина<sup>1</sup>, О. Н. Пожарицкая<sup>1</sup>, А. Н. Шиков<sup>1,2</sup>,  
В. Г. Макаров<sup>1</sup>, В. В. Воробьева<sup>2</sup>, Г. Я. Лапкина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Всеволожский район, Ленинградская область;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

## Ключевые слова:

фармакокинетика; лимонник китайский; лигнаны.

## Резюме

Изучение фармакокинетики лекарственных средств природного происхождения имеет ряд особенностей, связанных со сложным многокомпонентным составом таких препаратов. Сопоставление фармакокинетических данных, полученных в ходе различных исследований препаратов из одного растительного источника, осложнено вариабельностью объектов (экстракты, лекарственные формы), условий проведения фармакокинетического эксперимента и др. Обобщение данных необходимо для получения максимально полной информации о свойствах биологически активных компонентов данного растения и оптимизации его дальнейшего медицинского применения. В работе представлены результаты сопоставления разнородных фармакокинетических данных на примере лигнанов лимонника китайского (*Schisandra chinensis*). Показано, что фармакокинетические данные необходимы для понимания механизма действия препаратов лимонника китайского, важны для оценки всасывания, распределения, элиминации, выведения и дальнейшего практического применения лекарственных средств.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение фармакокинетики лекарственных средств на животных является неотъемлемой частью комплекса доклинических исследований, который проводят с целью получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства. Изучение фармакокинетики позволяет рассматривать взаимодействие между лекарственным средством и организмом на уровне концентрации лекарства во внутренней среде. Знание фармакокинетических свойств позволяет обосновать пути и методы введения препаратов, выбрать ориентировочную схему дозирования, которая затем должна быть уточнена в ходе клинических испытаний.

Расширение современного рынка лекарственных средств происходит в том числе за счет использования опыта традиционной и народной медицины, детального изучения и внедрения препаратов природного происхождения. Различные лекарственные формы из растительного сырья являются официальными лекарствами и должны соответствовать

всем требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам. Это предполагает детальное изучение их токсичности, безопасности, фармакологической активности, а также фармакокинетических свойств.

Препараты из лекарственных растений представляют собой комплексные системы, содержащие многокомпонентные группы биологически активных веществ. Определение фармакокинетических параметров для всех действующих веществ, как правило, затруднено или невозможно [7, 28]. Это связано с тем, что, с одной стороны, активный компонент, отвечающий за фармакологическое действие не всегда известен, а с другой стороны, имеются трудности измерения низких концентраций аналитов в биопробах, обусловленные их низким содержанием в конечном продукте и, соответственно, низкими дозами [53]. Поэтому обычно изучают фармакокинетику фитопрепарата по одному или нескольким основным действующим компонентам.

Сопоставление фармакокинетических данных, полученных в ходе различных исследований препаратов из одного растительного источника, осложнено в связи с вариабельностью объектов исследования (экстракты, лекарственные формы), биологических моделей, методов анализа, условий проведения эксперимента. Однако только обзор и анализ данных позволяет получить максимум информации о свойствах биологически активных компонентов данного растения и выбрать оптимальный подход к планированию и методологии проведения подобных исследований [4].

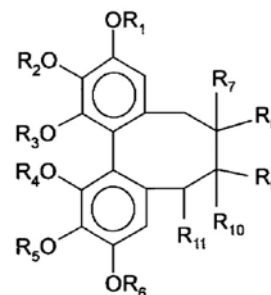
**Целью обзора** было сопоставление различных фармакокинетических данных на примере лигнанов лимонника китайского (*Schisandra chinensis*).

## ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ И ФИТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Лимонник китайский (*Schisandra chinensis*), семейство лимонниковые (*Schisandraceae*), — лекарственное растение, широко известное в традиционной и народной медицине. Растение является эндемиком Дальневосточных регионов России, Китая и Кореи. Это листопадная лиана, поднимающаяся по соседним деревьям, длиной до 10–15 м. Стебель покрыт морщинистой, шелушащейся,

темно-коричневой корой. Листья эллиптические или обратнояйцевидные длиной 5–10 см, шириной 3–5 см; цветки раздельнополые, диаметром до 1,5 см, с отчетливым ароматом; плоды многоягоды (или сочные многолистовки) длиной до 10 см, сочные красные; семена округлопочковидные, с гладкой, блестящей поверхностью, желтовато-бурого цвета. Запах при растирании — сильный, специфический; вкус — пряный, горьковато-жгучий. Все растение имеет специфический лимонный запах [5].

Исследование химического состава показало, что для лимонника китайского характерно высокое содержание дибензоциклооктановых лигнанов. Лигнаны — это димеры фенилпропана, состоящие из двух пропановых остатков C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>. Лигнаны обнаружены в различных органах растений, особенно в семенах, подземных органах, древесине и деревь-



■ Рисунок 1. Общая структура лигнанов лимонника

нистых стеблях. Могут присутствовать в растениях в свободном виде и в виде гликозидов. Лигнаны лимонника получили название схизандрин, идентифицировано более 45 соединений этой группы [12, 21, 24, 29, 42, 60] (рис. 1).

■ Таблица 1. Химические структуры лигнанов лимонника китайского по данным [12, 21, 24, 29, 42, 60]

№	Соединение (синонимы)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>
1	Схизандрин А (деоксисхизандрин, диметилгомизин J)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
2	Схизандрол А (схизандрин)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	H
3	Схизандрин В (γ-схизандрин)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
4	Схизандрол В (гомизин А)	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	H
5	Схизандрин С	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
6	Изосхизандрин	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H	H
7	Гомизин К1	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
8	Гомизин К2	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
9	Схизанхенол (Гомизин К3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
10	Гомизин Н (норсхизандрин)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	H
11	Тиглоилгомизин Н	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Тиглоил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	H
12	Ангелоилгомизин Н	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ангелоил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	H
13	Бензоилгомизин Н	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Бензоил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	H
14	Гомизин Т	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	H
15	Гомизин J	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
16	Схизанхенол В	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
17	Деоксигомизин А	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
18	Гомизин L <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
19	Гомизин L <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
20	Гомизин L <sub>2</sub> метиловый эфир	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
21	Гомизин M <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
22	Гомизин M <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
23	Диметилгомизин J	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
24	Гомизин N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
25	Гомизин O	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OH
26	Изогомизин O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH
27	Ангелоилгомизин O	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	O-ангелоил
28	Гомизин P	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	OH
29	Тиглоилгомизин P	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	O-тиглоил
30	Ангелоилгомизин P	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	O-ангелоил
31	Схизантерин А (Гомизин С)	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	O-бензоил

■ Таблица 1. (Окончание)

№	Соединение (синонимы)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>
32	Схизантерин В	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	О-ангелоил
33	Схизантерин С	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	О-тиглоил
34	Гомизин S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH
35	Гомизин R	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
36	Гомизин В	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	О-ангелоил
37	Деангелоилгомизин В	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	OH
38	Гомизин F (ангелоилгомизин F)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	О-ангелоил
39	Деангелоилгомизин F	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	OH
40	Тиглоилгомизин F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	О-тиглоил
41	Гомизин G	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	О-бензоил
42	Схизантерин D	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	О-бензоил
43	Эпигомизин O	CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
44	Гомизин Q	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	OH
45	Бензоилгомизин Q	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	О-бензоил
46	Ангелоилгомизин Q	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	О-ангелоил
47	Тиглоилгомизин Q	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	О-тиглоил

Также плоды содержат много органических кислот, таких как лимонная, яблочная, винная и др., содержание органических кислот может составлять более 10%. Во всех органах растения содержится эфирное масло, семена содержат до 34% жирного масла.

## ПРЕПАРАТЫ И ПРИМЕНЕНИЕ

В официальной медицине используют семена и цельные сушеные плоды, так как они обладают наибольшей эффективностью. В народной медицине применяют все части растения, включая кору корней и стебли. В настоящее время в медицинской практике в Российской Федерации применяют изготавливаемую промышленным способом настойку семян, настойку плодов лимонника китайского (на 95% этиловом спирте) и мягкие желатиновые капсулы, содержащие фреоновый экстракт лимонника [3]. В народной медицине применяют все части растения, включая кору корней и стебли. На основе лимонника получают такие виды продукции, как сухие экстракты из плодов лимонника китайского, масло семян лимонника китайского, жидкий экстракт из семян лимонника китайского, которые используют при изготовлении различных биологически активных добавок (БАД) к пище. Исследования по расширению ассортимента фитопрепаратов на основе лимонника китайского продолжаются, в частности показана перспективность медицинского применения масляного экстракта семян лимонника [2].

Препараты лимонника обладают адаптогенными свойствами, повышают физическую активность, выносливость и работоспособность. Их применение, как и других классических адаптогенов, обоснова-

но для расширения пределов адаптации организма к стрессам и физическим нагрузкам. Не являясь допингом и не нанося ущерба здоровью, они повышают работоспособность и расширяют функциональные возможности организма здорового человека. Весьма существенным свойством адаптогенов является ускорение восстановления функций организма, нарушенных в результате утомления, воздействия стрессорных факторов. Эффективность адаптогенов в медицине обусловлена их комплексным воздействием на организм. Они улучшают процессы обучения, памяти, условно-рефлекторную деятельность, оптимизируют функции эндокринной системы, экономизируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных органах, восстанавливают иммунологическую реактивность при переутомлении и перенапряжении, обладают антиоксидантным и анаболизующим действием, препятствуют развитию гипоксии.

Концепция адаптогенных препаратов растительного происхождения разработана в результате многолетних исследований, проведенных преимущественно отечественными учеными: Н. В. Лазаревым, И. И. Брехманом, И. В. Грушвицким и др. С точки зрения химической классификации действующих веществ растительные адаптогены принято разделять на три группы: адаптогены, содержащие полифенольные соединения; адаптогены, содержащие тетрациклические тритерпеновые соединения, и адаптогены, содержащие оксипилены [30, 31]. Лигнаны, как соединения полифенольной природы, относят к первой группе или к так называемым классическим адаптогенам. К этой группе относят также фенилпропаноиды и производные фенилэтана. Эти соединения структурно сходны с катехоламинами, предположительно влияют на симпатото-

адреналовую систему и действуют на ранней стадии стресса. Лимонник китайский и такие растения, как элеутерококк колючий, родиола розовая, относятся к классическим адаптогенам [31, 39]. Основную биологическую активность лимонника китайского связывают с содержанием в нем лигнанов. Итоги изучения фармакологических свойств схизандринов освещены в работе [29], охватывающей преимущественно отечественные работы в этом направлении.

Значительное количество публикаций последних лет связано с изучением лимонника как одного из объектов китайской народной медицины. В официальной и традиционной медицине Китая плоды лимонника известны под тривиальным названием Wuweizi. В настоящее время в Китайскую фармакопею включены два самостоятельных вида сырья: Bei-Wuweizi («южные магнолиеподобные плоды») и Nan-Wuweizi («северные магнолиеподобные плоды»), получаемые из растений двух родственных видов: *S. chinensis* и *S. sphenantherae* (лимонника конусотычинкового) [47]. Исследованиями последних лет установлены их ботанические, фитохимические и другие различия [47], однако в более ранних литературных источниках они чаще всего упомянуты под одним тривиальным названием — Wuweizu.

Из плодов лимонника китайского получают коммерчески доступный в Китае сухой этанольный экстракт, явившийся объектом большинства экспериментальных (фармакологических, фармакокинетических и др.) исследований препаратов лимонника, опубликованных китайскими авторами в англоязычной литературе (например, [37, 41] и др.). Один из вариантов сухого этанольного экстракта лимонника известен под тривиальным названием Wurenchun. По данным T. Zhao [66], Wurenchun представляет собой сухой экстракт плодов лимонника китайского, полученный мацерацией 75% этанолом (трижды по 24 часа при комнатной температуре), с содержанием схизандрина В 6,7%. Получение Wurenchun регламентировано китайским медицинским стандартом Chinese Patent Medicine Standards (WS3-B-2380-97, WS3-B-3553-98) Министерства здравоохранения КНР.

На основе сухого экстракта плодов *S. sphenantherae*, полученного с использованием 70% этанола, получают таблетки и капсулы Wuzhi, являющиеся официальными лекарственными препаратами в Китае [33, 47]. Таблетки Wuzhi содержат в качестве основного компонента схизантерин А в количестве 7,5 мг/табл. [16, 33]; капсулы Wuzhi включают экстракт с содержанием схизандрола А 0,14 мг/г, схизандрола В 0,09 мг/г, схизантерина А 5,79 мг/г, схизанхенола 0,63 мг/г и схизандрина А 5,79 мг/г [47, 48].

Плоды и препараты *S. chinensis* и *S. sphenantherae* в китайской медицине используют преимущественно для лечения гепатитов, печеночной недо-

статочности, они обладают гепатопротективным, антиоксидантным, детоксицирующим и другими действиями [34, 47, 66].

В Китайскую фармакопею включены также препараты лимонника китайского с тривиальными названиями Shengmai-injection, Shenqi Wuweizi-Pan и Shengmai-Yin [22, 23]. В состав продукта Shengmai (Sheng-Mai-San) входят три растительных компонента, в том числе лимонник китайский. Продукт используют в традиционной восточной медицине при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, однако его действующие компоненты изучены недостаточно [11]. В литературе имеются упоминания о пероральных и инъекционных формах этого препарата [11, 22, 23, 59, 62]. Методом ВЭЖХ с диодно-матричным и МС/МС-детектированием в составе продукта Sheng-Mai San идентифицированы 53 соединения, в том числе 14 гинзенозидов, 6 стероидных сапонинов, 12 гомоизофлавоноидов и 21 лигнановое соединение [42].

В Японскую фармакопею включен препарат с традиционным названием Shoseiryuto, в состав которого входят плоды лимонника [26].

Таким образом, препараты на основе лимонника разнообразны, основные направления их биологического действия — адаптогенное и гепатопротекторное. Фармакологическое действие лимонника связывают с лигнанами (схизандринами), соответственно, эта группа соединений наиболее значима с точки зрения анализа в биологических пробах.

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Важнейшее значение для получения достоверных фармакокинетических данных имеет аналитическая методика, используемая для количественной оценки целевых соединений. Поэтому важно оценить выбор аналитического метода для решения задачи определения концентрации лигнанов лимонника китайского в биоматериале. Обзор сведений представлен в таблицах 2–3.

Анализ представленной информации (табл. 2) показывает, что основным аналитическим методом, выбираемым для анализа схизандринов, является обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ ВЭЖХ) с применением ультрафиолетового (УФ) или масс-спектрометрического (МС) детектирования. В качестве элюента в большинстве случаев используют ацетонитрил или метанол и водные растворы с кислотными значениями pH. При детектировании одного-двух соединений авторы отдают предпочтение более простым изократическим режимам элюирования, при анализе большего числа аналитов — градиентным режимам.

■ Таблица 2. Условия хроматографического анализа лигнанов лимонника китайского в биоматериале

Аналит*	Хроматографическая колонка	Элюент, аналитический режим	Детектирование	Лит. источник
Схизандрол А	Shimadzu C18	Ацетонитрил: 10 ммоль/л раствор ацетата натрия, градиентный	МС	56
Схизандрин А	Intersil C18 4,6 × 150 мм, 5 μм	Метанол: ацетонитрил: вода, изократический	УФ, 254 нм	51
Схизандрин А	Elite Hypersil C18 4,6 × 250 мм, 5 μм	Метанол: вода, изократический	МС	9
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В	Zorbax SB-C18 2,1 × 100 мм, 3,5 μм	Метанол: 0,1 % раствор муравьиной кислоты, изократический	МС	41
Схизандрол А	Shimadzu 3,5 μм C18 2,0 × 250 мм, 3,5 μм	Ацетонитрил: 10 ммоль/л раствор ацетата натрия, градиентный	УФ, МС	57, 58
6 лигнановых соединений (+15 лигнановых соединений)	C18	Нет данных	УФ, МС	24
Схизанхенол	Eclipse XDB-C18 Agilent 4,6 × 250 мм, 5 μм	Ацетонитрил: вода, изократический	УФ, 254 нм	25
Схизандрол А, схизандрин В	XTerra MS C18 2,0 × 150 мм, 3,5 μм	Ацетонитрил: 0,2% раствор муравьиной кислоты, изократический	МС	34, 38
Схизандрин А, схизандрин В	Kromasil C18 4,6 × 250 мм, 5 μм	Ацетонитрил: вода, изократический	УФ, 254 нм	43
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрол В	Zorbax SB C18 2,1 × 100 мм, 3,5 μм	Ацетонитрил: метанол: 0,1 % раствор муравьиной кислоты, изократический	МС	47, 48
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В	Shimadzu 3,5 μм C18 2,0 × 250 мм, 3,5 μм	Ацетонитрил: метанол: 10 ммоль/л раствор ацетата натрия, градиентный	МС	52
6 лигнановых соединений	SB-C18 3,0 × 100 мм, 3,5 μм	Ацетонитрил: вода	МС	27
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрин С, схизандрол В (+15 лигнановых соединений и 32 соединения иной природы)	Altima C18 4,6 × 250 мм, 5 μм	Ацетонитрил: метанол: 0,02 % раствор муравьиной кислоты, градиентный	УФ, МС	42
Схизандрин В	C18 4,6 × 150 мм, 5 μм	Ацетонитрил: вода	УФ, 224 нм	49
Схизандрол А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрол В (+7 лигнановых соединений)	Prevail C18 4,6 × 250 мм, 5 μм	Ацетонитрил: 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты, градиентный	УФ, МС	60
Схизандрол А, схизандрол В	Hypersil C18 4,6 × 150 мм, 5 μм	Метанол: вода, изократический	МС	64
Схизандрол А	C18	Метанол: вода, изократический	УФ, 250 нм	63
Схизандрин В	Synergi 4 μм -RP80 4,6 × 250 мм, 4 μм	Метанол: вода, изократический	УФ, 254 нм	66
Схизандрол А	Luna C 18 (2) 4,6 × 150 мм, 5 μм	Метанол: 0,03 % раствор трифторуксусной кислоты, градиентный	УФ, 250 нм	1
Схизандрол В	Hypersil C18 4,6 × 150 мм, 5 μм	Метанол: вода, изократический	МС	65
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрол В	Waters Acquity HSS T3 2,1 × 100 мм, 1,8 μм	Ацетонитрил: 0,01 % раствор муравьиной кислоты, градиентный	МС	36
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрол В	Acquity UPLC BEH C18 2,1 × 50 мм, 1,7 μм	Ацетонитрил: 0,1 % раствор муравьиной кислоты, градиентный	МС	55
Схизандрол В	Shim-pack XR-ODS C18 3,0 × 75 мм, 2,2 μм	Метанол: 0,1 % раствор муравьиной кислоты, изократический	МС	67
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В (+13 лигнановых соединений)	Aichrom AQ C18 4,6 × 250 мм, 5 μм	Ацетонитрил: 0,1 % раствор муравьиной кислоты, градиентный	УФ, 230 нм, МС	40

■ Таблица 2. (Окончание)

Аналит*	Хроматографическая колонка	Элюент, аналитический режим	Детектирование	Лит. источник
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрол В, гомизин N	Shim-pack XR-OSD C18 3,0×75 мм, 2,2 μм	Ацетонитрил: 0,1 % раствор муравьиной кислоты, градиентный	МС	44, 45
Схизандрол А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрол В, гомизин N, гомизин J, схизандрин С, тиглоилгомизин Н, англоилгомизин Н	Нет данных	Нет данных	МС	17
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрин В, схизандрол В	Нет данных	Нет данных	МС	19
Схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А, схизандрол В	Hypersil BDS C18 2,1×50 мм, 3 μм	Ацетонитрил: 2 ммоль/л раствор ацетата натрия, градиентный	МС	33
5 лигнановых соединений	Нет данных	Ацетонитрил: 0,1 % раствор муравьиной кислоты, изократический	МС	46
Схизандрол А, схизандрин В, схизандрол В (+7 гинзенозидов)	C18	Ацетонитрил: 0,02 % раствор уксусной кислоты, градиентный	МС	62

\* — приведены основные аналиты, относящиеся к лигнановым соединениям лимонника, для анализа которых использованы аутентичные (стандартные) образцы определяемых соединений; в скобках приведено число дополнительных аналитов, анализ которых выполнен без применения стандартных образцов, и/или относящихся к другим группам биологически активных веществ

■ Таблица 3. Параметры аналитических методик анализа лигнанов лимонника китайского в биоматериале

Биоматериал (число аналитов)	Пробоподготовка	Степень экстракции (Recovery), %	Линейность (Linearity), мкг/мл/НПКО (LOQ), мкг/мл	Лит. источник
Плазма крови крыс (1)	Твердофазная экстракция (ТФЭ)	76–89	0,005–2/0,005	56
Плазма крови крыс (1)	Нет данных	95,4	0,1–5	51
Плазма крови крыс (1)	Экстракция диэтиловым эфиром	76–78	0,001–0,05/0,001	9
Плазма крови крыс (4)	Осаждение белков метанолом	>80	0,01–2/0,01	41
Плазма крови крыс (1)	Осаждение белков метанолом, экстракция диэтиловым эфиром или ацетоацетатом (ацетоуксусной кислотой)	Нет данных	Нет данных	57, 58
Плазма крови крыс (1)	Осаждение белков метанолом, экстракция диэтиловым эфиром	Нет данных	0,1–2,5/0,01	25
Плазма крови крыс (2)	Экстракция третбутиловым эфиром	Около 63	Нет данных/0,02–0,04	34, 38
Плазма крови крыс (2)	Нет данных	Нет данных	0,0305–0,9605 и 0,0426–0,330	43
Плазма крови крыс (5)	Осаждение белков ацетонитрилом, экстракция третбутиловым эфиром	85–93	0,0005–0,2/0,0005	47, 48
Плазма крови крыс (4)	Экстракция этилацетатом	Нет данных	Нет данных /0,0001–0,0003	52
Плазма крови крыс (6)	Осаждение белков ацетонитрилом	Нет данных	Нет данных	27
Плазма крови крыс (1)	Осаждение белков ацетонитрилом	93–104	0,5–50/0,5	49
Плазма крови крыс (6)	Осаждение белков ацетонитрилом	Нет данных	Нет данных	60
Плазма крови крыс (2)	Экстракция диэтиловым эфиром	77–92 79–88	0,005–2/0,005	64
Плазма крови и органы мышей (1)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	63
Плазма крови крыс (1)	Осаждение белков ацетонитрилом	86–96	0,094–1,87/0,07	66
Плазма крови крыс (1)	Осаждение белков ацетонитрилом	84–98	0,10–10/0,10	1
Плазма крови крыс (1)	Экстракция диэтиловым эфиром	79	0,005–0,25/0,005	65
Плазма крови крыс (5)	Осаждение белков ацетонитрилом	63,7–90,9	0,005–0,5/0,005	55

■ Таблица 3. (Окончание)

Биоматериал (число анализов)	Пробоподготовка	Степень экстракции (Recovery), %	Линейность (Linearity), мкг/мл/НПКО (LOQ), мкг/мл	Лит. источник
Плазма крови крыс, органы: сердце, печень, почки, селезенка, легкое (1)	Осаждение белков	Нет данных	0,001–0,5/0,001	67
Плазма крови крыс (5+12)	Осаждение белков метанолом	Нет данных	Нет данных	40
Плазма крови крыс (6), микродиализат и гомогенат мозга (6)	Экстракция третбутиловым эфиром	>85	0,001–0,01/0,001	44, 45
Плазма крови крыс, моча и желудочно-кишечный тракт (9)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	17
Плазма крови крыс (5)	Осаждение белков метанолом	>78,6	0,010–2,62 0,002–0,55 0,002–5,52 0,011–2,71 0,011–2,85	19
Плазма крови крыс (4)	Нет данных	37–60	0,0005–0,2/0,01–1,0	33
Плазма крови человека (5)	Жидкость-жидкостная экстракция	Нет данных	Нет данных/0,0005	46
Плазма крови крыс (4+7)	Жидкость-жидкостная экстракция	>75,8	0,00004–0,0019	62

Число основных анализов варьирует от одного-двух до нескольких десятков. Следует отметить, что в большинстве работ использованы аутентичные образцы анализируемых соединений как для идентификации (по совпадению параметров удерживания, УФ-, масс-спектров), так и для количественного анализа определяемых компонентов. Наибольшее число таких соединений (девять) использовано и проанализировано в работе Y.-J. Kim [17]. В нескольких исследованиях дополнительно было идентифицировано значительное количество компонентов как в исходном объекте исследования (экстракте и т. п.), так и в биоматериале, полученном после применения данного объекта [21, 24, 40, 60, 62]. Общее число лигнанов лимонника варьировало от 17 (4 стандарта и 13 дополнительных соединений) [40, 60] до 21 соединения (6 стандартов и 15 дополнительных соединений) [21, 24, 42]. Кроме лигнанов одновременно с ними анализировали соединения другой природы и растительных источников (прежде всего гинзенозиды) [42, 62]; общее число анализов достигало 53 [42].

Характеризуя хроматографические колонки, выбираемые для анализа лигнанов, можно отметить, что все они относятся к аналитическим колонкам для обычной ВЭЖХ (HPLC) или ультрабыстрой ВЭЖХ (UPLC) [6]. В первом случае колонки имеют внутренний диаметр 4,6 мм, длину от 50 до 250 мм и заполнены сорбентом с размером частиц 3,5 или 5 мкм. Колонки для UPLC (полумикроколонки) миниатюрнее: они имеют меньший внутренний диаметр — 2,0–2,1 мм, длину 50–75 мм и меньший размер частиц сорбента — около 2 мкм, что позволяет снизить расход элюента и сократить время анализа, сохранив или увеличив эффективность разделения (по сравнению с применением обычных колонок). Как и для

многих других групп соединений, выбор конкретного производителя ОФ колонки не имеет принципиального значения для анализа лигнанов лимонника. Считается, что применение ультрабыстрой ВЭЖХ предпочтительнее в анализе многокомпонентных смесей в сочетании с МС-детектированием, однако разделение наибольшего числа анализов достигнуто на колонках с размером 4,6×250 мм, 5 мкм, т. е. для обычной ВЭЖХ [40, 42].

Биологическим объектом при исследовании фармакокинетики лигнанов лимонника китайского, как и в других фармакокинетических исследованиях, чаще всего является плазма крови, реже органы и ткани (печень, почки и др.). Подготовка проб к ВЭЖХ-анализу может быть основана на осаждении белков подходящим растворителем (ацетонитрилом или метанолом с последующей заменой растворителя) или на экстракции аналита из гидрофильной пробы несмешивающимся с водой экстрагентом (для лигнанов используют различные эфиры). Для извлечения лигнанов лимонника китайского из биообъектов метод твердофазной экстракции используют сравнительно редко. Возможно также применение метода пористоволоконной жидкофазной микроэкстракции (hollow fiber liquid phase microextraction, HFLPME) [8]. Однако в этом случае необходима предварительная экспериментальная оптимизация условий: подбор типа пористоволоконного фильтра, экстрагирующего раствора, значений pH и ионной силы, скорости центрифугирования, времени экстракции и объема пробы. По всей видимости, необходимость такой сравнительно длительной подготовительной работы сдерживает применение данного подхода, так же как и ТФЭ. Традиционные, более простые способы обработки проб (осаждение белков,

жидкость-жидкостная экстракция) оказываются достаточными для уверенного детектирования лигнанов лимонника в биопробах.

В большинстве вариантов обработки проб степень экстракции аналитов из биообъектов составила около 80–90 %, что свидетельствует о достаточно полном извлечении анализируемых соединений из биологической матрицы. Линейность методик варьировала в диапазоне от 0,0005–0,1 до 2–10 мкг/мл. Для методик, предусматривающих МС-детектирование, характерна более высокая чувствительность — до 0,0005–0,005 мкг/мл, что предпочтительнее для анализа минорных компонентов, содержание которых в дозируемом животным препарате мало. Вместе с тем при изучении фармакокинетики доминирующих лигнанов лимонника, например схизандрин А, схизанхенола, схизандрин В, схизандрола А, методики с УФ-детектированием обеспечивают достаточную чувствительность [1, 25, 49, 51, 66].

Отдельное исследование посвящено вопросам связывания лигнанов лимонника с белками плазмы крови [21]. С применением метода LC-IT-TOF/МС оценена степень связывания с белками пяти лигнанов лимонника (схизандрола А, схизандрола В, схизантерин А, схизандрин А и схизандрин В) в плазме крови крыс, собак и человека, варьировавшая в диапазоне 41–98 %.

## ОБЪЕКТЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛИМОННИКА

Данные таблицы 4 иллюстрируют вариативность объектов фармакокинетических исследований лигнанов лимонника китайского — от индивидуальных соединений (схизандрол А, схизандрин В и др.) до многокомпонентных композиций сложного состава, относящихся к средствам традиционной китайской медицины. При от-

■ Таблица 4. Сведения об объектах фармакокинетических исследований лигнанов лимонника и их дозировании

Исследуемый объект	Доза	Тип введения	Лит. источник
Схизандрол А	1 мг/кг 10 мг/кг	Внутривенно, перорально	56
Shengmaisai (продукт традиционной китайской медицины)	4,7 г/кг (мыши) 3,6 г/чел	Перорально	59
Схизандрин А сухой экстракт	4 мг/кг	Перорально	9
Сухой экстракт (этанольный)	Доза экстракта 1,5 г/кг, схизандрола А 27,6 мг/кг, схизантерин А 23,1 мг/кг, схизандрин А 36,5 мг/кг, схизандрин В 18,5 мг/кг	Перорально	41
Схизандрол А водный экстракт плодов настоек из продукта традиционной китайской медицины Sheng-Mai-Sai	5 мг/кг	Перорально	57
Схизандрол А	10 мг/кг 5 мг/кг	Внутрижелудочно, внутривенно	58
Схизанхенол	18 мг/кг	Внутривенно	25
Продукт традиционной китайской медицины экстракт Wurenchun самоэмульгирующаяся система доставки (SEDDS) с экстрактом Wurenchun	Нет данных	Внутрижелудочно	34
Продукт традиционной китайской медицины экстракт Wurenchun	Нет данных	Перорально	38
Масло	Нет данных	Перорально	43
Продукт традиционной китайской медицины Wuzhi (в капсулах)	Доза экстракта 0,15 г/кг, схизандрола А 21,5 мг/кг, схизандрола В 14,6 мг/кг, схизантерин А 868,2 мг/кг, схизандрин А 895,5 мг/кг, схизандрин В 94,6 мг/кг	Внутрижелудочно	47, 48
Сухой экстракт (этанольный)	Доза экстракта 0,5 г/кг, схизандрола А 18 мг/кг, схизантерин А 1 мг/кг, схизандрин А 1,6 мг/кг, схизандрин В 3,6 мг/кг	Внутрижелудочно	52
Водный экстракт экстракт 70 % этанола	Доза экстракта 2 г/кг, схизандрола А 6 мг/кг, схизандрола В 1,7 мг/кг, схизандрин А 0,1 мг/кг, схизандрин В 0,12 мг/кг Доза экстракта 4 г/кг, схизандрола А 61 мг/кг, схизандрола В 28,8 мг/кг, схизандрин А 9,2 мг/кг, схизандрин В 34 мг/кг	Перорально	60

■ Таблица 4. (Окончание)

Исследуемый объект	Доза	Тип введения	Лит. источник
Продукт традиционной китайской медицины Zaogen-an-shen (в гранулах)	Доза схизандрола А 40,0 мг/кг, схизандрола В 7,6 мкг/кг	Перорально	64
Схизандрол А	15 мг/кг	Внутрижелудочно	63
Продукт традиционной китайской медицины экстракт Wurenchun капсулы с экстрактом Wurenchun	Доза схизандрин В 5 мг/кг Доза схизандрин В 5 мг/кг	Внутрижелудочно	66
Масляный экстракт семян	Доза схизандрола А 5 мг/кг	Перорально	1
Продукт традиционной китайской медицины Shengmaisan	Нет данных	Перорально	36
Этанольный экстракт	Доза экстракта 20 мг/кг, схизандрола А 40,6 мг/кг, схизандрола В 1,23 мг/кг, схизандрин А 1,03 мг/кг, схизандрин В 2,2 мг/кг, схизантерин А 1,2 мг/кг	Перорально	55
Схизандрин В	Нет данных	Перорально	67
Сухой экстракт (этанольный)	Доза экстракта 1,5 г/кг	Перорально	40
Сухой экстракт	Доза экстракта 7,5 г/кг	Перорально	44
Сухой экстракт, растворимый в гексане	Нет данных	Перорально, внутривенно	17
Продукт традиционной китайской медицины Wuzhi (в таблетках)	Доза экстракта 0,25 г/кг	Перорально	33
Продукт традиционной китайской медицины Wuzhi (в капсулах)	Нет данных	Перорально	46
Продукт традиционной китайской медицины Shengmaisan (в инъекционной форме)	Нет данных	Внутривенно	62

сутствии сведений о содержании действующих компонентов в подобных объектах и, соответственно, информации о применяемых дозах полученные фармакокинетические данные сложно сопоставить с результатами других исследований. В ряде работ последних лет [1, 41, 48, 55, 60] авторы достаточно подробно характеризуют исследуемый экстракт лимонника, что облегчает дальнейшее сопоставление результатов.

Объекты фармакокинетических исследований лигнанов лимонника можно разделить на несколько основных групп:

- индивидуальные соединения: схизандрол А, схизандрин А, схизанхенол, схизандрин В [9, 25, 56, 57, 58, 63, 67];
- сухие экстракты, преимущественно этанольные, и продукт традиционной китайской медицины с тривиальным названием Wurenchun, также являющийся сухим этанольным экстрактом [9, 17, 25, 38, 40, 41, 44, 52, 55, 60, 66];
- продукт традиционной китайской медицины с тривиальным названием Wuzhi в таблетках и капсулах, получаемый из плодов *S. sphenantherae* [33, 46, 47, 48];
- продукт традиционной китайской медицины Shengmaisan, являющийся смесью трех видов растительного сырья [36, 57, 59, 62];
- масло или масляный экстракт лимонника [1, 43].

В большинстве работ применен пероральный или внутрижелудочный путь введения и однократное дозирование. Суммируя сведения таблиц 2–4, можно заключить, что наиболее частым объектом аналитического мониторинга при изучении фармакокинетики лигнанов лимонника оказывается схизандрол А; его доза при пероральном введении варьирует в диапазоне от 1 до 61 мг/кг. В качестве целевых аналитов в биопробах часто выбирают также схизандрол В, схизандрин А, схизандрин В и схизантерин А. Большинство экспериментальных работ выполнено с применением лабораторных животных, преимущественно крыс, только в единичных исследованиях использованы мыши [59, 63] или участвовали добровольцы [46, 59].

#### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИГНАНОВ ЛИМОННИКА

В таблице 5 суммированы данные по фармакокинетическим параметрам лигнанов лимонника, полученным различными авторами. Для сопоставления выбраны результаты, полученные при пероральном применении различных препаратов лимонника у крыс.

Можно отметить, что абсолютные значения фармакокинетических параметров варьируют в связи с различными дозами и путями введения, но во всех

■ Таблица 5. Фармакокинетические параметры лигнанов лимонника при пероральном применении у крыс (приведены средние значения)

Аналит	$T_{max}$ , ч	$T_{1/2}$ , ч	$C_{max}$ , мкг/мл	$AUC_{0-t}$ , ч·мкг/мл	MRT, ч	Лит. источник
Схизандрол А	6	4,5	1,9	23,8	8,7	41
Схизантерин А	6	6,4	0,66	12,3	12,3	
Схизандрин А	6	13,2	0,65	9,8	9,4	
Схизандрин В	8	4,7	0,28	4,9	12,8	
Схизандрин А	0,50	5,3	0,02	0,04	Нет данных	9
Схизандрин А в сухом экстракте	3,8	6,5	0,03	0,21		
Схизандрол А	0,25	1,6	0,51	31,8	Нет данных	57
Схизандрол А в водном экстракте	0,33	2,6	0,44	70,2		
Схизандрол А в настое Sheng-Mai-San	0,30	2,5	0,49	116,7		
Схизандрол А	5,8	3,2	1,5	14,6	Нет данных	34
Схизандрол А из SEDDS	3,7	6,2	2,7	28,0		
Схизандрин В	8,56	18,7	0,27	3,1		
Схизандрин В из SEDDS	5,0	11,5	0,51	5,6		
Схизандрин А	5,3	4,4	0,57	Нет данных	Нет данных	43
Схизандрин В	5,5	5,3	0,71			
Схизандрол А	0,50	0,66	0,08	0,10	1,3	47, 48
Схизантерин А	0,71	1,2	0,13	0,45	2,6	
Схизандрин А	0,50	3,7	0,03	0,04	3,9	
Схизандрин В	0,46	1,6	0,01	0,02	2,2	
Схизандрол В	0,25	0,79	0,02	0,02	1,7	
Схизандрол А	0,54/1,7	2,3/2,7	0,21/0,57	0,52/4,0	Нет данных	52*
Схизантерин А	0,58/0,83	4,0/4,1	0,03/0,02	0,15/0,21		
Схизандрин А	0,42/0,94	4,6/7,4	0,01/0,01	0,03/0,08		
Схизандрин В	0,33/1,7	4,7/8,4	0,02/0,01	0,06/0,07		
Схизандрол А	7,2	3,1	0,78	5,7	Нет данных	64
Схизандрол В	7,6	3,0	0,08	0,34		
Схизандрин В	2,0/1,0	0,9/7,1	0,68/1,7	1,5/6,5	2,4/4,2	66*
Схизандрин В из капсул	2,0/2,0	0,7/3,2	0,45/0,65	0,35/3,3	2,3/5,6	
Схизандрол А	1,0	3,1	0,56	3,3	4,4	1
Схизандрол А	0,3–0,6	0,3–3,1	0,06/0,67	0,04/1,2	Нет данных	55**
Схизантерин А			0,03/0,04	0,07/0,16		
Схизандрин А			0,01/0,03	0,01/0,08		
Схизандрин В			0,01/0,06	0,01/0,08		
Схизандрол В			0,01/0,05	0,002/0,07		
Схизандрол В	Двойной максимум на фармакокинетической кривой					67
Схизандрол А	3,6	3,5	0,04	0,30	6,0	33
Схизантерин А	5,4	2,8	0,84	10,8	8,0	
Схизандрин А	1,1	3,7	0,02	0,19	4,3	
Схизандрол В	4,7	4,5	0,01	0,21	8,6	

\* — в работе приведены значения фармакокинетических параметров отдельно для самцов и самок; для упрощения восприятия данный материал приведен в сокращении: данные приведены в формате самцы/самки. Влияние полового фактора обсуждено в отдельном разделе; \*\* — в работе приведены значения фармакокинетических параметров отдельно для каждого соединения для самцов и самок после одно- и многократного применения; для упрощения восприятия данный материал приведен в сокращении: представлены данные для однократного применения, для ряда параметров дан интервал минимальное–максимальное значение, для  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  данные приведены в формате самцы/самки. Влияние полового фактора обсуждено в отдельном разделе

случаях аналиты были обнаружены в плазме крови. Сопоставляя данные таблицы 5, на примере схизандрола А можно выявить две группы результатов. Сравнительно быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови крыс отмечено при пероральном введении схизандрола А, водного экстракта [57], масляного экстракта [1] и этанольного экстракта [55], а также при внутрижелудочном введении препарата Wuzhi (в капсулах) [47, 48] и сухого экстракта [52]. Значительно более медленное всасывание и поступление схизандрола А в кровь отмечено

после перорального введения сухого экстракта [41], масла [43], препарата Zaoren-an-shen (в гранулах) [64], препарата Wuzhi (в таблетках [33]) и внутрижелудочного введения экстракта Wurenchun [34]. Можно заключить, что при пероральном введении масляного экстракта лимонника китайского крысам [1] наблюдается гораздо более быстрое достижение максимальной концентрации схизандрола А в плазме крови крыс, чем при пероральном введении сухого экстракта и гранул лимонника китайского [41, 64]. Максимальная концентрация схизандрола А с уче-

том вводимых доз достигнута после введения схизандрола А, водного экстракта [57], этанольного экстракта [41] и масляного экстракта [1]. Схизандрол А достаточно быстро выводится из организма, о чем свидетельствует короткий период полувыведения, и невысокое значение показателя среднего времени удержания в большинстве исследований. Интересно отметить, что при введении схизандрола А в одинаковой дозе (5 мг/кг) в виде индивидуального соединения [57] и в виде масляного экстракта [1] в двух различных исследованиях получены близкие значения его максимальной концентрации в плазме крови (около 0,5 мкг/мл). Подобные результаты подтверждают друг друга, а также корректность сопоставления разнородных фармакокинетических данных, полученных в различных экспериментах, лабораториях (при условии подробного представления сведений).

Повышение биодоступности лигнанов лимонника китайского отмечено при применении самоэмульгирующихся систем доставки (SEDDS) [34], наноэмульсии [13] и наночастиц [32]. Применение самоэмульгирующихся систем доставки (SEDDS) с экстрактом Wurenchun приводило к повышению значений  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  схизандрола А и схизандрина В примерно в 2 раза, снижению времени достижения максимальной концентрации примерно в 1,5 раза [34] по сравнению с применением нативного экстракта Wurenchun.

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ

По данным Y. Zhang [64], схизандрол А у мышей преимущественно поступает в печень, что может являться предпосылкой для использования препаратов лимонника в терапии заболеваний печени.

В исследовании H. Zhu [67] максимальные уровни схизандрина В после перорального введения крысам обнаружены в печени и почках.

По данным B. Wei [45], схизандрин В проникает через гематоэнцефалический барьер, поступает в мозг, причем в большей степени у экспериментальных животных, лишенных сна. Поступлением лигнанов лимонника в мозг авторы связывают седативноснотворный эффект этого растения.

## ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Вопросы влияния пола на фармакокинетические параметры лигнанов лимонника затронуты в ряде работ [19, 52, 55, 58, 66].

В работе M.-J. Xu [58] отмечено, что плазменные концентрации схизандрола А после внутривенного и внутривидеального введения у крыс-самок значительно выше, чем у крыс-самцов; абсолютная биодоступность у самок примерно в 20 раз выше, чем у самцов; период полувыведения у крыс-самцов короче.

Позднее этой же группой исследователей получены данные по фармакокинетике четырех лигнанов лимонника (схизандрола А, схизантерина А, схизандрина А и схизандрина В) после перорального введения крысам этанольного экстракта плодов лимонника, свидетельствующие о значимых гендерных различиях, особенно для схизандрола А [52]. Элиминация лигнанов лимонника у крыс-самцов происходит значительно быстрее, чем у самок.

По данным T. Zhao [66], значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  для схизандрина В после внутривидеального введения препаратов лимонника китайского у крыс-самок в 4 и в 7 раз соответственно выше, чем у крыс-самцов.

В работе H. Xu [55] сопоставлены фармакокинетические параметры пяти лигнанов лимонника китайского после однократного и многократного введения этанольного экстракта крысам. Отмечено, что фармакокинетические параметры схизандрола А, схизандрола В, схизантерина А, схизандрина А и схизандрина В имеют значимые гендерные различия. У самок период полувыведения в 2–9 раз длиннее, чем у самцов; значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  для изученных лигнанов (за исключением схизантерина А) в 5–50 раз выше. Фармакокинетические профили схизандрола А, схизандрола В, схизантерина А и схизандрина А имеют схожие различия как при однократном, так и при многократном приеме экстракта лимонника. Полученные данные свидетельствуют о более медленной элиминации и более высокой биодоступности лигнанов лимонника китайского у крыс-самок, чем у самцов.

В работе H. Li [19] отмечена более быстрая всасывание лигнанов лимонника китайского у крыс-самцов; у самок наблюдали более высокие значения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) аналитов в плазме крови (в 2–4 раза). Полученные результаты, по мнению авторов, свидетельствуют о возможных гендерных различиях при клиническом применении препаратов лимонника.

## МЕТАБОЛИЗМ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

В работе J. Yang [60] оценены профили абсорбции лигнанов лимонника китайского с использованием моделей *in vitro* — монослыа человеческих Caco-2 клеток и пищеварительного мешочка крыс, а также *in vivo* — в плазме крови крыс. В моделях *in vitro* было идентифицировано 13 лигнановых соединений (в том числе четыре стандарта). Большинство этих компонентов было идентифицировано и в плазме крови крыс после перорального введения водного и спиртового плодов экстрактов лимонника, за исключением ангелоил (тиглоил) гомизина Н и ангелоил (тиглоил) гомизина Q. Эти соединения имеют сложнэфирные группы в составе циклооктанового кольца. Дополнительно были идентифицированы еще четыре метаболита, соответствующие продук-

там гидроксирования и деметилирования схизандрола А и продуктам гидролиза ангелоил (тиглоил) гомизина Q. Подтверждено, что лигнаны лимонника китайского являются основными абсорбируемыми компонентами этого лекарственного средства, а гидроксирование, деметилирование и гидролиз являются основными путями их биотрансформации.

Авторы [37] с помощью метода HPLC-Q-TOF-HDMS обнаружили и идентифицировали 30 метаболитов лигнанов лимонника китайского в плазме крови крыс. Деметилирование и гидроксирование являются основными путями метаболизма этих соединений.

В работе В. Wang [40] рассмотрен подход химическо-фармакокинетически-фармакодинамических «отпечатков пальцев» экстракта лимонника китайского для характеристики экстракта и его компонентов в опытах *in vitro* и *in vivo*. Учитывая многокомпонентный химический состав объектов традиционной китайской медицины, метод «отпечатков пальцев» оказывается удобным и информативным как для стандартизации таких препаратов, так и при исследовании их фармакокинетики и биотрансформации. Авторы выявили «фармакокинетические» маркеры — схизандрол А, схизантерин А, схизандрин А и схизандрин В, присутствующие как в исходном экстракте, так и во всех полученных профилях, а также метаболические маркеры, появляющиеся в биопробах в результате метаболизма и биотрансформации лигнанов лимонника.

## ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ И ПРОЦЕДУР

Известны данные о сравнительной фармакокинетике и тканевой доступности трех лигнанов лимонника китайского (схизандрола А, схизандрина А и схизандрина В) в экспериментах на крысах при совместном применении акупунктуры и фитотерапии [50]. Выявлен синергетический эффект, увеличение концентрации и времени циркуляции лигнанов в крови и увеличение их накопления в печени, что позволяет рекомендовать акупунктуру в сочетании с фитотерапией в качестве адъювантного метода лечения заболеваний печени. В работе D. Ji [14] оценено влияние акупунктуры на фармакокинетику схизандрола А, схизантринов А и В при внутрижелудочном введении крысам экстракта лимонника китайского (в дозе 5 г/кг). Показано, что акупунктура стимулирует фармакокинетику лигнанов лимонника китайского у крыс и может стимулировать всасывание этих соединений.

Ряд работ, опубликованных в последние годы, посвящен вопросам лекарственного взаимодействия известных синтетических препаратов и фитопрепаратов, в частности лигнанов лимонника. Выбор объектов исследований из числа синтетических препаратов обусловлен их биотрансформацией в печени,

возможными побочными и токсичными эффектами в случае увеличения плазменных концентраций или, наоборот, снижением терапевтического эффекта под влиянием совместно принимаемых препаратов. Особый интерес к лигнанам лимонника обусловлен сведениями о гепатопротекторных свойствах препаратов этого растения.

По данным J. Jin [16] совместное применение препарата Wuzhi значительно также влияет на фармакокинетические параметры паклитаксела после перорального введения: значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  увеличиваются примерно в 2 раза при совместном применении по сравнению с пероральным приемом паклитаксела. Авторы связывают данный эффект с возможным ингибирующим влиянием лигнанов лимонника китайского на транспортную функцию Р-гликопротеина и/или активность цитохрома Р-450, являющегося наиболее значимым метаболизирующим ферментом печени. Ранее эти же авторы [15] сообщали, что пероральное введение схизандрола В (в дозах 10 и 25 мг/кг) значительно влияло на фармакокинетику паклитаксела при пероральном введении (в дозе 30 мг/кг) и практически не оказывало влияние при внутривенном введении (в дозе 0,5 мг/кг).

Лекарственные взаимодействия лигнанов лимонника и такролимуса более подробно рассмотрены в работах X. Qin и H. Wei [33, 47]. Однократный пероральный прием капсул Wuzhi (в дозе 150 мг/кг) перед пероральным введением такролимуса (в дозе 1,2 мг/кг) крысам приводил к существенному увеличению фармакокинетических параметров этого препарата: значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  такролимуса увеличились примерно в 3 и 5 раз соответственно [47]. Авторами установлено, что эффект сохранялся и через 12 дней после приема лигнанов лимонника, а также установлена дозозависимость влияния капсул Wuzhi в интервале доз 25 мг/кг — 1250 мг/кг на фармакокинетику такролимуса. Максимальный эффект наблюдали в дозе 450 мг/кг, дальнейшего увеличения значений  $AUC_{0-t}$  такролимуса не выявлено. В данной работе представлены также фармакокинетические параметры основных лигнанов лимонника: схизантерина А, схизандрина А, схизандрола А и схизандрола В после внутрижелудочного введения капсул Wuzhi (в дозе 150 мг/кг) с и без предварительного перорального введения такролимуса (в дозе 1,2 мг/кг) и установлены их существенные различия. Исследования X. Qin [33] посвящены влиянию такролимуса на фармакокинетику основных лигнанов лимонника: схизантерина А, схизандрина А, схизандрола А и схизандрола В после перорального приема таблеток Wuzhi (в дозе 0,25 мг/кг) с и без предварительного введения такролимуса (в дозе 1,89 мг/кг). Концентрация изученных лигнанов в крови крыс снижалась при совместном применении с такролимусом примерно в 2 раза. Исследования транспорта на модели клеток Caco-2 показали, что лигнаны не являются субстратами Р-гликопротеина. Авторы установили, что лигнаны лимонника имеют большее сродство

к ферменту цитохром P-450, чем такролимус, и, соответственно, их метаболизм в большей степени зависит от этого фермента. Снижение активности цитохрома P-450 такролимусом приводит к снижению концентрации лигнанов лимонника в крови.

Исследованию возможных лекарственных взаимодействий и способности схизандрина В влиять на активность цитохрома P-450 в экспериментах *in vivo* (на крысах) и фармакокинетические параметры специфического субстрата этого фермента (мидазолама) посвящена работа W.-L. Li [20]. Установлено, что пероральное применение схизандрина В (в дозах 2, 8 и 16 мг/кг в течение 3 дней) значимо и дозозависимо влияет на фармакокинетические параметры мидазолама (в дозе 20 мг/кг) при его пероральном применении: значения  $AUC_{0-t}$  для мидазолама увеличились на 26,1–60,6%, 1-гидроксимидазолама (основного метаболита мидазолама) — снизились на 44,5–49,2%. Ранее L. Lai [18] опубликовали результаты изучения влияния экстракта лимонника, содержащего 10,9% схизандрола А, 2,4% гомизина С, 1,9% (внутрижелудочно, в дозах 50 и 150 мг/кг) при однократном и курсовом (14 дней в дозе 150 мг/кг) приеме на фармакокинетику мидазолама (внутривенно в дозе 4 мг/кг или внутрижелудочно в дозе 20 мг/кг) у крыс. Более значимое влияние экстракта лимонника выявлено на фармакокинетику мидазолама при пероральном применении, чем при внутривенном. По данным авторов, экстракт лимонника оказывает ингибирующее и регулирующее действие на цитохром P-450, причем в большей степени в кишечнике, чем в печени.

Сопоставлено влияние коммерческой формулы Shoseiryuto (продукта традиционной японской медицины, в состав которого входят плоды лимонника) и сока грейпфрута на фармакокинетику нифедипина у крыс [26]. Применение коммерческой формулы Shoseiryuto, как и сока грейпфрута, ведет к увеличению значений  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  для нифедипина и снижению периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Влияние сока грейпфрута на фармакокинетику нифедипина в экспериментах *in vivo* более выражено, чем влияние коммерческой формулы Shoseiryuto, содержащей плоды лимонника. Авторы также связывают наблюдаемый эффект с влиянием фитопрепаратов на активность цитохрома P-450, которая выявлена, и подтверждена ими в экспериментах *in vitro*. Отмечено, что в экспериментах *in vitro* активность в отношении фермента цитохрома P-450 для сока грейпфрута и коммерческой формулы Shoseiryuto была сопоставима, в то время как *in vivo* влияние коммерческой формулы Shoseiryuto менее значимо.

В работе Y. Xie [52] сопоставлены фармакокинетические параметры пяти лигнанов лимонника (схизандрола А, схизандрола В, схизантерина А, схизандрина А и схизандрина В) на четырех группах животных (крыс) — без дополнительных манипуляций, с гепатоинтоксикацией, индуцированной четыреххлористым углеродом без и с предвари-

тельным введением гепатопротекторных препаратов — этанольного экстракта лимонника китайского и диметил-дифенил-бикарбогидрата (по отдельности). Показано, что лигнаны лимонника китайского оказывают гепатопротекторное действие, снижают интоксикацию печени четыреххлористым углеродом, индуцируя активность цитохрома P-450. С активностью этого фермента авторы связывают и гендерные различия в фармакокинетических параметрах как у здоровых животных, так и на фоне интоксикации — элиминация лигнанов лимонника китайского у крыс-самцов происходит быстрее, чем у самок.

В работе L. Fan [10] представлены результаты оценки фармакокинетических параметров талинолола у здоровых добровольцев после однократного перорального приема этого препарата (в дозе 100 мг) на фоне предварительного двухнедельного курса экстрактов лимонника китайского (в дозе 300 мг дважды в день) или гинкго билоба (в дозе 120 мг трижды в день). Предварительное применение экстракта лимонника китайского приводило к увеличению значения  $AUC_{0-t}$  для талинолола на 47%, снижению  $C_{max}$  на 51% и увеличению периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) на 7%. Авторы предполагают, что изученные экстракты существенно снижают функцию Р-гликопротеина у человека, что следует учитывать при совместном применении препаратов лимонника и лекарственных веществ, транспортируемых данным ферментом.

По данным H.-W. Xin [54], экстракт лимонника (в виде препарата традиционной китайской медицины Wu-Zhi в капсулах, содержащих 11,25 мг схизандрина А) оказывает значимое влияние на фармакокинетику мидазолама (в дозе 15 мг/кг перорально) у здоровых добровольцев мужского пола. Значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  мидазолама увеличились на 85,6 и 119,4%, значение  $T_{max}$  снизилось на 133% при совместном применении мидазолама и экстракта лимонника по сравнению с моноприемом мидазолама.

Мидазолам, как и такролимус, являются субстратами — мишенями цитохрома P-450, удобными для оценки активности данного фермента как *in vitro*, так и *in vivo*. Изменение фармакокинетических параметров таких аналитов при совместном применении с другими препаратами, в частности лигнанами лимонника, позволяет предполагать, что механизм их действия связан с влиянием на ферментную систему цитохрома P-450. Вместе с тем активация цитохрома P-450 лигнанами лимонника приводит к увеличению биодоступности ряда лекарственных препаратов, что следует принимать во внимание при их совместном клиническом применении.

Более детально некоторые аспекты влияния на цитохром P-450 рассмотрены в работе T. Su [35]. Установлено, что экстракт лимонника при однократном (в дозе 3,5 г/кг) и многократном (7 дней) пероральном применении у крыс ингибирует цитохром P-1 A2, индуцирует активность цитохро-

ма Р-3 А44, активность цитохрома Р-2 Е1 повышается после однократного применения, но снижается после курсового введения экстракта лимонника.

В работе Y. Liang [23] акцент сделан на изучении влияния лигнанов лимонника на Р-гликопротеин в моделях *in vitro* и *in vivo*. В экспериментах *in vivo* оценено влияние перорального применения экстракта лимонника (однократно в дозе 0,5 г/кг и многократно, 10 дней) на фармакокинетические параметры дигоксина и винкристина. Эти соединения являются специфическими субстратами Р-гликопротеина, были введены внутривенно (дигоксин) и внутривенно (винкрестин). Значения AUC<sub>0-t</sub> дигоксина и винкрестина при однократном совместном приеме экстракта лимонника выросли в 1,2–1,3 раза; при многократном применении экстракта лимонника — в 1,6–2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лигнаны лимонника являются достаточно сильными ингибиторами Р-гликопротеина и увеличивают всасывание/биодоступность лекарств, являющихся субстратами этого фермента.

Несколько работ посвящено лекарственным взаимодействиям фитопрепаратов друг с другом, в частности гинзенозидов женьшеня и лигнанов лимонника китайского [22, 61]. Совместное применение гинзенозидов Rb 1, Rg1 и схизандрола А при их внутривенном введении (в дозе 10 мг/кг каждого компонента) значительно увеличивает уровень каждого соединения в живом организме [61]. Информация о взаимном влиянии синтетических и фитопрепаратов является важной для их совместного клинического применения. При изучении влияния перорального применения экстракта лимонника (однократно в дозе 0,5 г/кг и многократно, 10 дней) на фармакокинетические параметры гинзенозидов (Rb2, Rc, Rg2, Rg3, Rd, Rb1) установлено увеличение значений AUC<sub>0-t</sub> для Rb2, Rc и Rd (Liang et al., 2015). Показано, что экстракт лимонника может существенно усиливать воздействие Rb2, Rc, Rg2, Rg3, Rd, Rb1 [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты фармакокинетических исследований важны для понимания механизма адаптогенного и гепатопротекторного действия препаратов лимонника китайского. В целом, несмотря на сложности обобщения и сопоставления разнородных фармакокинетических данных для препаратов природного происхождения, такая информация необходима для оценки всасывания, распределения, элиминации, выведения и дальнейшего практического применения лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карлина М.В. Фармакокинетика схизандрола А на крысах при введении масляного экстракта лимон-

ника / М.В. Карлина, В.М. Косман, О.Н. Пожарицкая, А.Н. Шиков, В.Г. Макаров. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 1: 34–9.

2. Косман В.М. Лигнаны масляного экстракта семян лимонника китайского (*Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.)) / В.М. Косман, О.Н. Пожарицкая, А.Н. Шиков, В.Г. Макаров. Химия растит. сырья. 2014; 4: 131–8.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 16-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2012: 1216.
4. Оганесян А.С. Фармакокинетика фитопрепаратов / А.С. Оганесян. Медицинская наука Армении. 2006; 46(3): 13–22.
5. Сергиевская Е.В. Систематика высших растений: Практический курс / Е.В. Сергиевская. СПб.: Лань; 2002; 448.
6. Спутник хроматографа. Методы жидкостной хроматографии / О.Б. Рудаков, И.А. Востров, И.Б. Федоров, А.А. Филиппов, В.Ф. Селеменев, А.А. Приданцев. Воронеж: Водолей; 2004; 528.
7. Bone K. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine / K. Bone, S. Mills. New York: Elsevier; 2013; 1051.
8. Bu W. Study on active ingredients of lignans from *Schisandra chinensis* based on hollow fiber liquid phase microextraction / W. Bu et al. J. Liquid Chromatogr. and Related Technologies. 2014; 37 (18): 2610–23.
9. Deng X. Determination of deoxyschizandrin in rat plasma by LC–MS/X. Deng et al. J. of Pharm. and Biomed. Analysis. 2008; 46: 121–6.
10. Fan L. Effect of *Schisandra chinensis* extract and *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers / L. Fan et al. Xenobiotica. 2009; 39(3): 249–54.
11. Han Y. Characterization of multiple constituents in rat plasma after oral administration of Shengmai San using ultra-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight high-definition mass spectrometry / Y. Han et al. Analytical Methods. 2015; 7(3): 830–7.
12. Hancke J. L. *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. J. L. Hancke, L. A. Burgos, F. Ahumada. Fitoterapia; 1999; 70: 451–71.
13. Huang Y.J. Preparation of enteric nanoparticles of *Schisandra* total lignanoids and preliminary study on its pharmacokinetics / Y. J. Huang et al. Acta Pharmaceutica Sinica. 2009; 44 (9): 1046–50.
14. Ji D. Effects of acupuncture at ST36 on pharmacokinetics of *Schisandra* lignans in rats / D. Ji et al. *Acupunct. Med.* 2015; doi:10.1136/acupmed-2014-010622 (in press).
15. Jin J. Enhancement of oral bioavailability of paclitaxel after oral administration of *Schisandrol B* in rats / J. Jin et al. Biopharmaceutics and Drug Disposition. 2010; 31 (4): 264–8.
16. Jin J. Effect of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the Pharmacokinetics of Paclitaxel in Rats / J. Jin et al. Phytotherapy Res. 2011; 25 (8): 1250–3.
17. Kim Y.-J. Simultaneous determination of nine lignans from *Schisandra chinensis* extract using ultra-performance liq-

- uid chromatography with tandem mass spectrometry in rat plasma, urine, and gastrointestinal tract samples: Application to the pharmacokinetic study of *Schisandra chinensis* / Y.-J. Kim et al. J. Sep. Sci. 2014; 37 (10): 2851–63.
18. Lai L. Effects of Short-Term and Long-Term Pretreatment of *Schisandra* Lignans on Regulating Hepatic and Intestinal CYP3A in Rats / L. Lai et al. Drug Metab. and Disposition. 2009; 37 (12): 2399–2407.
  19. Li H. Gender-Dependent Pharmacokinetics Study of the Total Lignans of *Schisandra chinensis* in Rats by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry / H. Li et al. Lat. Am. J. Pharm. 2014; 33 (2): 315–25.
  20. Li W.-L. *In vivo* effect of Schisandrin B on cytochrome P450 enzyme activity / W.-L. Li, H.-W. Xin, A.-R. Yu, X.-C. Wu. Phytomedicine. 2013; 20: 760–5.
  21. Liang Y. Study on the plasma protein binding rate of *Schisandra* lignans based on the LC-IT-TOF / MS technique with relative quantitative analysis / Y. Liang et al. Chinese J. Nat. Medicines. 2013; 11 (4): 0442–8.
  22. Liang Y. Pharmacokinetic Compatibility of Ginsenosides and *Schisandra* Lignans in Shengmai-san: From the Perspective of P-Glycoprotein / Y. Liang et al. PLoS ONE. 2014; 9(6): e98717.
  23. Liang Y. *In vitro* to *in vivo* evidence of the inhibitor characteristics of *Schisandra* lignans toward P-glycoprotein / Y. Liang et al. Phytomedicine. 2015; 20 (11): 1030–8.
  24. Lou Z. Analysis of lignans in *Schisandra chinensis* and rat plasma by high-performance liquid chromatography diode-array detection, time-of-flight mass spectrometry and quadrupole ion trap mass spectrometry / Z. Lou et al. Rapid Commun. In Mass Spectrometry. 2009; 23 (6): 831–42.
  25. Ma X. Pharmacokinetic study of schisanhenol via femoral intravenous administration in rats / X. Ma, D. Chen. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 2010; 2: 216–9.
  26. Makino T. Does a Kampo Medicine Containing *Schisandra* Fruit Affect Pharmacokinetics of Nifedipine Like Grapefruit Juice? / T. Makino, F. Mizuno, H. Mizukami. Biol. Pharm. Bull. 2006; 29 (10): 2065–9.
  27. Mao S. Rapid determination and pharmacokinetics study of lignans in rat plasma after oral administration of *Schisandra chinensis* extract and pure deoxyschisandrin / S. Mao et al. Biomed. Chromatogr. 2011; 25 (7): 808–815.
  28. Obodozie O.O. Pharmacokinetics and Drug Interactions of Herbal Medicines: A Missing Critical Step in the Phytomedicine / O.O. Obodozie. Drug Development Process, Readings in Advanced Pharmacokinetics — Theory, Methods and Applications / Ed. by Dr. Ayman Noreddin. Rijeka: InTech; 2012; 388.
  29. Panossian A. Pharmacology of *Schisandra chinensis* Bail.: An overview of Russian research and uses in medicine / A. Panossian, G. Wikman. J. Ethnopharmacol. 2008; 118; 183–212.
  30. Panossian A. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity / A. Panossian, G. Wikman. Pharmaceuticals. 2010; 3 (1): 188–224.
  31. Panossian A. Adaptogenes. A review of their history, biological activity, and clinical benefits / A. Panossian, G. Wikman. Herbal Gram. 2011; 90; 52–63.
  32. Pei J. *Schisandra* lignans-loaded enteric nanoparticles: preparation, characterization, and *in vitro*–*in vivo* evaluation / J. Pei et al. J. Drug Targeting. 2013; 21 (2): 180–7.
  33. Qin X. Effect of Tacrolimus on the pharmacokinetics of bioactive lignans of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) and the potential roles of CYP3A and P-gp / X. Qin et al. Phytomedicine. 2014; 21: 766–72.
  34. Shao B. Enhanced oral bioavailability of Wurenchun (*Fructus Schisandrae Chinensis* Extracts) by self-emulsifying drug delivery systems / B. Shao et al. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2010; 36 (11): 1356–63.
  35. Su T. Effects of unprocessed versus vinegar-processed *Schisandra chinensis* on the activity and mRNA expression of CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A4 enzymes in rats / T. Su et al. J. of Ethnopharmacology. 2014; 146: 734–43.
  36. Sun H. Pharmacokinetic study of schisandrin, schisandrol B, schisantherin A., deoxyschisandrin, and schisandrin B in rat plasma after oral administration of Shengmai-san formula by UPLC-MS / H. Sun et al. J. Sep. Sci. 2013; 36 (3): 485–91.
  37. Sun H. Profiling and identification of the absorbed constituents and metabolites of *Schisandra* lignans by ultra-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry / H. Sun et al. Biomed. Chromatogr. 2013; 27 (11): 1511–9.
  38. Tang J. Highly sensitive determination of schisandrin and schisandrin B in plasma of rats after administration of Wurenchun (*Fructus Schisandrae Chinensis* Extracts) preparations by LC-ESI-MS / MS / J. Tang et al. Biomed. chromatogr. 2010; 24 (6): 675–681.
  39. Wagner H. Plant adaptogens / H. Wagner, H. Norr, H. Winterhoff. Phytomedicine. 1994; 1: 63–76.
  40. Wang B. Chemical-pharmacokinetic-pharmacodynamic fingerprints of *Schisandra chinensis* alcoholic extract / B. Wang, J. Hu, L. Sheng, H. Chen, Y. Li. Acta Pharmaceutica Sinica. 2013; 48 (5): 734–40.
  41. Wang B.L. Simultaneous quantification of four active *Schisandra chinensis* (Wuweizi) in rat plasma using liquid chromatography / mass spectrometry / B.L. Wang, J.P. Hu, W. Tan, H. Sheng, Y. Li. J. Chromatogr. B. 2008; 865. P.114–20.
  42. Wang Y.-H. Identification of multiple constituents in the traditional Chinese medicine formula Sheng-Mai San and rat plasma after oral administration by HPLC-DAD-MS / MS / Y.-H. Wang et al. J. Pharm. and Biomed. Analysis. 2011; 54: 1110–27.
  43. Wei B. Pharmacokinetics of deoxyschisandrin and  $\gamma$ -Schisandrin in *Schisandra chinensis* oil in rat plasma / B. Wei et al. Chinese J. Hospital Pharmacy. 2010; 9: 755–8.
  44. Wei B. Development of a UPLC-MS / MS method for simultaneous determination of six lignans of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in rat plasma and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and insomnic rats / B. Wei et al. J. Pharm. and Biomed. Analysis. 2013; 77: 120–7.
  45. Wei B. UFLC-MS / MS method for simultaneous determination of six lignans of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.

- in normal and insomniac rats brain microdialysates and homogenate samples: towards an in-depth study for its sedative-hypnotic activity / B. Wei et al. *J. of Mass Spectrometry*. 2013; 48 (4): 448–58.
46. Wei H. Validation of an LC–MS / MS Method for Quantitative Analysis of the 5 Bioactive Components of Wuzhi Capsule in Human Plasma Samples / H. Wei et al. *Ther. Drug Monitoring*. 2014; 36 (6): 781–8.
  47. Wei H. Effects of Traditional Chinese Medicine Wuzhi Capsule on Pharmacokinetics of Tacrolimus in Rats / H. Wei et al. *Drug Metab. Dispos.* 2013; 41: 1398–1403.
  48. Wei H. Simultaneous determination of five lignan constituents of *Wuzhi* capsule in rat plasma by LC–MS / MS: Application to pharmacokinetic study / H. Wei et al. *J. Pharm. and Biomed. Analysis*. 2010; 52 (5): 741–6.
  49. Wu Ch. Study on a HPLC method for determination of  $\gamma$ -Schisandrin in rats plasma / Ch.Wu, T. Liu, Z. Zhang. *J. North China Coal Med. Univ.* 2011; 3: 310–1.
  50. Wu X. Comparative pharmacokinetics and tissue distribution of schisandrin, deoxyschisandrin and schisandrin B in rats after combining acupuncture and herb medicine (*schisandra chinensis*) / X. Wu et al. *Biomed. Chromatogr.* 2014; 28 (8): 1075–83.
  51. Wu Z. Determination of deoxychizandrin in rat's plasma by HPLC / Z. Wu et al. *Acta Academiae Medicinae CPAPF*. 2007; 4: 354–6.
  52. Xie Y. Integral pharmacokinetics of multiple lignan components in normal, CCl<sub>4</sub>-induced hepatic injury and hepatoprotective agents pretreated rats and correlations with hepatic injury biomarkers / Y. Xie et al. *J. Ethnopharmacology*. 2010; 131: 290–9.
  53. Xin G.Z. Strategies for integral metabolism profile of multiple compounds in herbal medicines: pharmacokinetics, metabolites characterization and metabolic interactions / G.Z. Xin et al. *Curr. Drug Metab.* 2011; 12 (9): 809–17.
  54. Xin H.-W. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers / H.-W. Xin et al. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 67 (5): 541–6.
  55. Xu H. Gender-dependent pharmacokinetics of lignans in rats after single and multiple oral administration of *Schisandra chinensis* extract / H. Xu et al. *J. Ethnopharmacol.* 2013; 147 (1): 224–31.
  56. Xu M. Determination of schizandrin in rat plasma by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry and its application in rat pharmacokinetic studies / M. Xu et al. *J. Chromatogr. B*. 2005; 828 (1–2): 55–61.
  57. Xu M. Pharmacokinetic comparisons of schizandrin after oral administration of schizandrin monomer, Fructus *Schisandrae* aqueous extract and Sheng-Mai-San to rats / M. Xu et al. *J. Ethnopharmacology*. 2008; 115: 483–8.
  58. Xu M.-J. Gender difference regarding schizandrin pharmacokinetics in rats / M.-J. Xu et al. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2008; 33 (2): 65–8.
  59. Yan J. Pharmacokinetics Study of Schisandrin in Sheng-mai Granule / J. Yan, Y. Ma, T. Wang, L. Ji. *Tradit. Chinese Drug Res. and Clin. Pharmacology*. 2006. 1: 6–39.
  60. Yang J. HPLC–MS analysis of Schisandra lignans and their metabolites in Caco-2 cell monolayer and rat everted gut sac models and in rat plasma / J. Yang, S. P. Ip, H. J. Yeung, C. Che. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*. 2011; 1 (1): 46–55.
  61. Zhan S. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of drug-drug interaction between ginsenoside Rg1, ginsenoside Rb1 and schizandrin after intravenous administration to rats / S. Zhan et al. *J. Ethnopharmacol* 2014; 152 (2): 333–9.
  62. Zhan S. Development of a sensitive LC–MS / MS method for simultaneous quantification of eleven constituents in rat serum and its application to a pharmacokinetic study of a Chinese medicine Shengmai injection / S. Zhan, Q. Shao, X. Fan, Z. Li. *Biomed. Chromatogr.* 2014; 29 (2): 275–84.
  63. Zhang X. Pharmacokinetics and tissue distribution study of schisandrin in mice by liquid chromatography / X. Zhang, J. Guan, H. Zhu, Y. Zhao. *Int. Conf. on Human Health and Biomed. Engineering (HHBE): proc. int. conf Jilin*. 2011; 272–5.
  64. Zhang Y. Simultaneous quantification of schisandrin and gomisin A in rat plasma by liquid chromatography–mass spectrometry (LC–MS): Application to a pharmacokinetic study / Y. Zhang et al. *J. Medicinal Plants Res.* 2011; 5 (16): 3968–74.
  65. Zhang Y. Determination of Gomisin A in Rat Plasma by HPLC–MS and Its Application / Y. Zhang et al. *China Pharmaceuticals*. 2012; 1: 8–9.
  66. Zhao T. Gender differences in the bioavailability and pharmacokinetics of  $\gamma$ -schisandrin from a Wurenchun-PVP k30 solid dispersion in rats / T. Zhao et al. / *Asian J. Tradit. Medicines*. 2011; 5 (6): 203–11.
  67. Zhu H. Pharmacokinetics and tissue distribution study of schisandrin B in rats by ultra-fast liquid chromatography with tandem spectrometry / H. Zhu et al. *J. Pharm. and Biomed. Analysis*. 2013; 78–9: 136–40.

## PHARMACOKINETICS OF LIGNANS FROM SCHISANDRA CHINENSIS

V. M. Kosman, M. V. Karlina, O. N. Pozharitskaya, A. N. Shikov, V. G. Makarov, V. V. Vorobieva, G. Ya. Lapkina

◆ **Abstract:** Because of complicated composition, pharmacokinetics studies of herbal medicinal preparations have number of features. Comparison of various pharmacokinetic data obtained in different studies for extracts from the same plant is difficult because of variability of the objects (extract type, formulation, etc.), study design and other. It is necessary to summaries such data to evaluate information about properties of biologically active compound from plants for optimization of their further medical application. In this review we summarize and critically evaluate a data about pharmacokinetic of lignans from *Schisandra chinensis*. These data are necessary for understanding of mechanisms of action of *Schisandra chinensis*, and absorption, distribution, metabolism, excretion of its active compounds.

◆ **Keywords:** pharmacokinetics; *Schisandra chinensis*; lignans.

REFERENCES

1. Karlina M. V. Farmakokinetika skhizandrola A na kryсах pri vvedenii maslyanogo ekstrakta limonnika [Pharmacokinetics of schizandrol And in rats with the introduction of an oil extract of lemongrass] / M. V. Karlina, V. M. Kosman, O. N. Pozharitskaya, A. N. Shikov, V. G. Makarov. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2014; 1: 34–9 (in Russian).
2. Kosman V.M. Lignany maslyanogo ekstrakta semyan limonnika kitayskogo (*Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.)) [Lignans oil extract of seeds of schisandra chinensis] (*Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.)) / V.M. Kosman, O. N. Pozharitskaya, A. N. Shikov, V. G. Makarov. *Khimiya rastit. syr'ya*. 2014; 4: 131–8 (in Russian).
3. Mashkovskiy M. D. Lekarstvennye sredstva [Medicines] / M. D. Mashkovskiy. 16-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina. 2012: 1216 (in Russian).
4. Oganessian A. S. Farmakokinetika fitopreparatov [Pharmacokinetics of herbal remedies] / A. S. Oganessian. *Meditsinskaya nauka Armenii*. 2006; 46(3): 13–22 (in Russian).
5. Sergievskaya E. V. Sistematika vysshikh rasteniy: Prakticheskiy kurs [Systematics of higher plants: a Practical course] / E. V. Sergievskaya. SPb.: Lan'; 2002; 448 (in Russian).
6. Sputnik khromatografista. Metody zhidkostnoy khromatografii [Sputnik of chromatographer. Methods liquid chromatography] / O. B. Rudakov, I. A. Vostrov, I. B. Fedorov, A. A. Filippov, V. F. Selemenev, A. A. Pridantsev. *Voronezh: Vodoley*; 2004; 528 (in Russian).
7. Bone K. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine / K. Bone, S. Mills. New York: Elsevier; 2013; 1051.
8. Bu W. Study on active ingredients of lignans from *Schisandra chinensis* based on hollow fiber liquid phase microextraction / W. Bu et al. *J. Liquid Chromatogr. and Related Technologies*. 2014; 37 (18): 2610–23.
9. Deng X. Determination of deoxyschizandrin in rat plasma by LC–MS/X. Deng et al. *J. of Pharm. and Biomed. Analysis*. 2008; 46: 121–6.
10. Fan L. Effect of *Schisandra chinensis* extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers / L. Fan et al. *Xenobiotica*. 2009; 39(3): 249–54.
11. Han Y. Characterization of multiple constituents in rat plasma after oral administration of Shengmai San using ultra-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight high-definition mass spectrometry / Y. Han et al. *Analytical Methods*. 2015; 7(3): 830–7.
12. Hancke J. L. *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. / J. L. Hancke, L. A. Burgos, F. Ahumada. *Fitoterapia*; 1999; 70: 451–71.
13. Huang Y. J. Preparation of enteric nanoparticles of *Schisandra* total lignanoids and preliminary study on its pharmacokinetics / Y. J. Huang et al. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2009; 44 (9): 1046–50.
14. Ji D. Effects of acupuncture at ST36 on pharmacokinetics of *Schisandra* lignans in rats / D. Ji et al. *Acupunct. Med.* 2015; doi:10.1136 / acupmed-2014–010622 (in press).
15. Jin J. Enhancement of oral bioavailability of paclitaxel after oral administration of *Schisandrol B* in rats / J. Jin et al. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2010; 31 (4): 264–8.
16. Jin J. Effect of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the Pharmacokinetics of Paclitaxel in Rats / J. Jin et al. *Phytotherapy Res.* 2011; 25 (8): 1250–3.
17. Kim Y.-J. Simultaneous determination of nine lignans from *Schisandra chinensis* extract using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry in rat plasma, urine, and gastrointestinal tract samples: Application to the pharmacokinetic study of *Schisandra chinensis* / Y.-J. Kim et al. *J. Sep. Sci.* 2014; 37 (10): 2851–63.
18. Lai L. Effects of Short-Term and Long-Term Pretreatment of *Schisandra* Lignans on Regulating Hepatic and Intestinal CYP3A in Rats / L. Lai et al. *Drug Metab. and Disposition*. 2009; 37 (12): 2399–2407.
19. Li H. Gender-Dependent Pharmacokinetics Study of the Total Lignans of *Schisandra chinensis* in Rats by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry / H. Li et al. *Lat. Am. J. Pharm.* 2014; 33 (2): 315–25.
20. Li W.-L. *In vivo* effect of *Schisandrin B* on cytochrome P450 enzyme activity / W.-L. Li, H.-W. Xin, A.-R. Yu, X.-C. Wu. *Phytomedicine*. 2013; 20: 760–5.
21. Liang Y. Study on the plasma protein binding rate of *Schisandra* lignans based on the LC–IT–TOF / MS technique with relative quantitative analysis / Y. Liang et al. *Chinese J. Nat. Medicines*. 2013; 11 (4): 0442–8.
22. Liang Y. Pharmacokinetic Compatibility of Ginsenosides and *Schisandra* Lignans in Shengmai-san: From the Perspective of P-Glycoprotein / Y. Liang et al. *PLoS ONE*. 2014; 9(6): e98717.
23. Liang Y. *In vitro* to *in vivo* evidence of the inhibitor characteristics of *Schisandra* lignans toward P-glycoprotein / Y. Liang et al. *Phytomedicine*. 2015; 20 (11): 1030–8.
24. Lou Z. Analysis of lignans in *Schisandra chinensis* and rat plasma by high-performance liquid chromatography diode-array detection, time-of-flight mass spectrometry and quadrupole ion trap mass spectrometry / Z. Lou et al. *Rapid Commun. In Mass Spectrometry*. 2009; 23 (6): 831–42.
25. Ma X. Pharmacokinetic study of schisanhenol via femoral intravenous administration in rats / X. Ma, D. Chen. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2010; 2: 216–9.
26. Makino T. Does a Kampo Medicine Containing *Schisandra* Fruit Affect Pharmacokinetics of Nifedipine Like Grapefruit Juice? / T. Makino, F. Mizuno, H. Mizukami. *Biol. Pharm. Bull.* 2006; 29 (10): 2065–9.
27. Mao S. Rapid determination and pharmacokinetics study of lignans in rat plasma after oral administration of *Schisandra chinensis* extract and pure deoxyschizandrin / S. Mao et al. *Biomed. Chromatogr.* 2011; 25 (7): 808–15.
28. Obodozie O. O. Pharmacokinetics and Drug Interactions of Herbal Medicines: A Missing Critical Step in the Phytomedicine / O. O. Obodozie. *Drug Development Process, Readings in Advanced Pharmacokinetics — Theory, Methods and Applications* / Ed. by Dr. Ayman Noreddin. Rijeka: InTech; 2012; 388.
29. Panossian A. Pharmacology of *Schisandra chinensis* Baill.: An overview of Russian research and uses in medicine /

- A. Panossian, G. Wikman. *J. Ethnopharmacol.* 2008; 118; 183–212.
30. Panossian A. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity / A. Panossian, G. Wikman. *Pharmaceuticals.* 2010; 3 (1): 188–224.
  31. Panossian A. Adaptogenes. A review of their history, biological activity, and clinical benefits / A. Panossian, G. Wikman. *Herbal Gram.* 2011; 90; 52–63.
  32. Pei J. Schisandra lignans-loaded enteric nanoparticles: preparation, characterization, and *in vitro-in vivo* evaluation / J. Pei et al. *J. Drug Targeting.* 2013; 21 (2): 180–7.
  33. Qin X. Effect of Tacrolimus on the pharmacokinetics of bioactive lignans of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) and the potential roles of CYP3A and P-gp / X. Qin et al. *Phytomedicine.* 2014; 21: 766–72.
  34. Shao B. Enhanced oral bioavailability of Wurenchun (*Fructus Schisandrae Chinensis* Extracts) by self-emulsifying drug delivery systems / B. Shao et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 2010; 36 (11): 1356–63.
  35. Su T. Effects of unprocessed versus vinegar-processed *Schisandra chinensis* on the activity and mRNA expression of CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A4 enzymes in rats / T. Su et al. *J. of Ethnopharmacology.* 2014; 146: 734–43.
  36. Sun H. Pharmacokinetic study of schisandrin, schisandrol B, schisantherin A., deoxyschisandrin, and schisandrin B in rat plasma after oral administration of Shengmai-san formula by UPLC–MS / H. Sun et al. *J. Sep. Sci.* 2013; 36 (3): 485–91.
  37. Sun H. Profiling and identification of the absorbed constituents and metabolites of schisandra lignans by ultra-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry / H. Sun et al. *Biomed. Chromatogr.* 2013; 27 (11): 1511–9.
  38. Tang J. Highly sensitive determination of schisandrin and schisandrin B in plasma of rats after administration of Wurenchun (*Fructus Schisandrae Chinensis* Extracts) preparations by LC–ESI–MS / MS / J. Tang et al. *Biomed. chromatogr.* 2010; 24 (6): 675–681.
  39. Wagner H. Plant adaptogens / H. Wagner, H. Norr, H. Winterhoff. *Phytomedicine.* 1994; 1: 63–76.
  40. Wang B. Chemical-pharmacokinetic-pharmacodynamic fingerprints of *Schisandra chinensis* alcoholic extract / B. Wang, J. Hu, L. Sheng, H. Chen, Y. Li. *Acta Pharmaceutica Sinica.* 2013; 48 (5): 734–40.
  41. Wang B. L. Simultaneous quantification of four active schisandra lignans from a traditional Chinese medicine *Schisandra chinensis* (Wuweizi) in rat plasma using liquid chromatography / mass spectrometry / B. L. Wang, J. P. Hu, W. Tan, H. Sheng, Y. Li. *J. Chromatogr. B.* 2008; 865. P.114–20.
  42. Wang Y.-H. Identification of multiple constituents in the traditional Chinese medicine formula Sheng-Mai San and rat plasma after oral administration by HPLC–DAD–MS / MS / Y.-H. Wang et al. *J. Pharm. and Biomed. Analysis.* 2011; 54: 1110–27.
  43. Wei B. Pharmacokinetics of deoxyschizandrin and  $\gamma$ -Schizandrin in *Schisandra chinensis* oil in rat plasma / B. Wei et al. *Chinese J. Hospital Pharmacy.* 2010; 9: 755–8.
  44. Wei B. Development of a UPLC–MS / MS method for simultaneous determination of six lignans of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in rat plasma and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and insomnic rats / B. Wei et al. *J. Pharm. and Biomed. Analysis.* 2013; 77: 120–7.
  45. Wei B. UFLC–MS / MS method for simultaneous determination of six lignans of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in normal and insomniac rats brain microdialysates and homogenate samples: towards an in-depth study for its sedative-hypnotic activity / B. Wei et al. *J. of Mass Spectrometry.* 2013; 48 (4): 448–58.
  46. Wei H. Validation of an LC–MS / MS Method for Quantitative Analysis of the 5 Bioactive Components of Wuzhi Capsule in Human Plasma Samples / H. Wei et al. *Ther. Drug Monitoring.* 2014; 36 (6): 781–8.
  47. Wei H. Effects of Traditional Chinese Medicine Wuzhi Capsule on Pharmacokinetics of Tacrolimus in Rats / H. Wei et al. *Drug Metab. Dispos.* 2013; 41: 1398–1403.
  48. Wei H. Simultaneous determination of five lignan constituents of *Wuzhi* capsule in rat plasma by LC–MS / MS: Application to pharmacokinetic study / H. Wei et al. *J. Pharm. and Biomed. Analysis.* 2010; 52 (5): 741–6.
  49. Wu Ch. Study on a HPLC method for determination of  $\gamma$ -Schisandrin in rats plasma / Ch. Wu, T. Liu, Z. Zhang. *J. North China Coal Med. Univ.* 2011; 3: 310–1.
  50. Wu X. Comparative pharmacokinetics and tissue distribution of schisandrin, deoxyschisandrin and schisandrin B in rats after combining acupuncture and herb medicine (*schisandra chinensis*) / X. Wu et al. *Biomed. Chromatogr.* 2014; 28 (8): 1075–83.
  51. Wu Z. Determination of deoxychizandrin in rat's plasma by HPLC / Z. Wu et al. *Acta Academiae Medicinae CPAPF.* 2007; 4: 354–6.
  52. Xie Y. Integral pharmacokinetics of multiple lignan components in normal, CCl<sub>4</sub>-induced hepatic injury and hepatoprotective agents pretreated rats and correlations with hepatic injury biomarkers / Y. Xie et al. *J. Ethnopharmacology.* 2010; 131: 290–9.
  53. Xin G. Z. Strategies for integral metabolism profile of multiple compounds in herbal medicines: pharmacokinetics, metabolites characterization and metabolic interactions / G. Z. Xin et al. *Curr. Drug Metab.* 2011; 12 (9): 809–17.
  54. Xin H.-W. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers / H.-W. Xin et al. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 67(5): 541–6.
  55. Xu H. Gender-dependent pharmacokinetics of lignans in rats after single and multiple oral administration of *Schisandra chinensis* extract / H. Xu et al. *J. Ethnopharmacol.* 2013; 147 (1): 224–31.
  56. Xu M. Determination of schizandrin in rat plasma by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry and its application in rat pharmacokinetic studies / M. Xu et al. *J. Chromatogr. B.* 2005; 828 (1–2): 55–61.
  57. Xu M. Pharmacokinetic comparisons of schizandrin after oral administration of schizandrin monomer, *Fructus Schisandrae* aqueous extract and Sheng-Mai-San to rats / M. Xu et al. *J. Ethnopharmacology.* 2008; 115: 483–8.

58. Xu M.-J. Gender difference regarding schisandrin pharmacokinetics in rats / M.-J. Xu et al. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2008; 33 (2): 65–8.
59. Yan J. Pharmacokinetics Study of Schisandrin in Shengmai Granule / J. Yan, Y. Ma, T. Wang, L. Ji. *Tradit. Chinese Drug Res. and Clin. Pharmacology*. 2006. 1: 6–39.
60. Yang J. HPLC–MS analysis of Schisandra lignans and their metabolites in Caco-2 cell monolayer and rat everted gut sac models and in rat plasma / J. Yang, S. P. Ip, H. J. Yeung, C. Che. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*. 2011; 1 (1): 46–55.
61. Zhan S. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of drug-drug interaction between ginsenoside Rg1, ginsenoside Rb1 and schisandrin after intravenous administration to rats / S. Zhan et al. *J. Ethnopharmacol*. 2014; 152(2): 333–9.
62. Zhan S. Development of a sensitive LC–MS / MS method for simultaneous quantification of eleven constituents in rat serum and its application to a pharmacokinetic study of a Chinese medicine Shengmai injection / S. Zhan, Q. Shao, X. Fan, Z. Li. *Biomed. Chromatogr*. 2014; 29 (2): 275–84.
63. Zhang X. Pharmacokinetics and tissue distribution study of schisandrin in mice by liquid chromatography / X. Zhang, J. Guan, H. Zhu, Y. Zhao. *Int. Conf. on Human Health and Biomed. Engineering (HHBE): proc. int. conf Jilin*. 2011; 272–5.
64. Zhang Y. Simultaneous quantification of schisandrin and gomisin A in rat plasma by liquid chromatography–mass spectrometry (LC–MS): Application to a pharmacokinetic study / Y. Zhang et al. *J. Medicinal Plants Res*. 2011; 5(16): 3968–74.
65. Zhang Y. Determination of Gomisin A in Rat Plasma by HPLC–MS and Its Application / Y. Zhang et al. *China Pharmaceuticals*. 2012; 1: 8–9.
66. Zhao T. Gender differences in the bioavailability and pharmacokinetics of  $\gamma$ -schisandrin from a Wurenchun-PVP k30 solid dispersion in rats / T. Zhao et al. / *Asian J. Tradit. Medicines*. 2011; 5 (6): 203–11.
67. Zhu H. Pharmacokinetics and tissue distribution study of schisandrin B in rats by ultra-fast liquid chromatography with tandem spectrometry / H. Zhu et al. *J. Pharm. and Biomed. Analysis*. 2013; 78–9: 136–40.

◆ Информация об авторах

*Косман Вера Михайловна* — к. фарм. н., старший научный сотрудник, руководитель группы химико-аналитических исследований. ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245. E-mail: kosmanvm@mail.ru.

*Карлина Марина Валерьевна* — к. б. н., старший научный сотрудник, руководитель группы готовых лекарственных форм и фармакокинетики. ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245. E-mail: marisha79@mail.ru.

*Пожарицкая Ольга Николаевна* — к. фарм. н., старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела новых технологий и стандартизации, заместитель генерального директора. ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245. E-mail: olgapozhar@mail.ru.

*Шиков Александр Николаевич* — д. фарм. н., ведущий научный сотрудник, заместитель генерального директора. ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245. E-mail: alexs79@mail.ru.

*Макаров Валерий Геннадиевич* — д. м. н., профессор, генеральный директор. ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245. E-mail: spbpharm@mail.ru.

*Воробьева Виктория Владимировна* — д. м. н., зав. кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский ун-т им. И. И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47/33. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru.

*Лапкина Галина Яковлевна* — к. м. н., доцент кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский ун-т им. И. И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47/33. E-mail: Galina.Lapkina@szgmu.ru.

*Kosman Vera Mihailovna* — PhD (Pharmacy), senior researcher, head of group of chemical-analytical investigations. Saint Petersburg Institute of Pharmacy. 188663, Leningrad region, Vsevolozsky district, Kuz'molovo, build. 245, Russia. E-mail: kosmanvm@mail.ru.

*Karlina Marina Valer'evna* — PhD (Biology), senior researcher, head of group of GLS and pharmacokinetic. Saint Petersburg Institute of Pharmacy. 188663, Leningrad region, Vsevolozsky district, Kuz'molovo, build. 245, Russia. E-mail: marisha79@mail.ru.

*Pozharitskaya Olga Nikolaevna* — PhD (Pharmacy), senior researcher, head of department of new technologies and standardization, depute of general director. Saint Petersburg Institute of Pharmacy. 188663, Leningrad region, Vsevolozsky district, Kuz'molovo, build. 245, Russia. E-mail: olgapozhar@mail.ru.

*Shikov Alexander Nikolaevich* — DrSci (Pharmacy), senior researcher, depute of general director. Saint Petersburg Institute of Pharmacy. 188663, Leningrad region, Vsevolozsky district, Kuz'molovo, build. 245, Russia. E-mail: alexs79@mail.ru.

*Makarov Valeriy Gennadiyevich* — DrSci (Medicine), professor, general director. Saint Petersburg Institute of Pharmacy. 188663, Leningrad region, vsevolozsky district, Kuz'molovo, build. 245, Russia. E-mail: spbpharm@mail.ru.

*Vorobieva Victoria Vladimirovna* — DrSci (Medicine), head of department of pharmacology. North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 195067, St Petersburg, 47/33, Russia. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru.

*Lapkina Galina Yakovlevna* — PhD (Medicine), Docent, department of pharmacology. North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 195067, St Petersburg, 47/33, Russia. E-mail: Galina.Lapkina@szgmu.ru.