

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ БАЙКАЛИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО (SCUTELLARIAE BAICALENSIS GEORGI)

Потапова А.А.<sup>1</sup>, Доркина Е.Г.<sup>1</sup>, Ремезова И.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения России, Пятигорск, e-mail: a4328822@yandex.ru

В статье описаны результаты изучения фармакокинетики и распределения в печени и почках байкалина – основного действующего вещества сухого экстракта шлемника байкальского, который может быть использован в качестве гепато- и нефрозащитного средства. Методика основана на одиночной жидкостной экстракции вещества из сыворотки крови экспериментальных животных. В результате исследования было выявлено первичное прохождение байкалина через печень, как при пероральном, так и при внутрибрюшинном введениях, а также о присутствии байкалина в почках, причем в равных концентрациях, несмотря на существенные различия в использованных дозах сухого экстракта шлемника байкальского при различных способах введения. Проведенные фармакокинетические исследования показали, что при внутрибрюшинном введении сухого экстракта шлемника байкальского происходит снижение оптимальной терапевтической дозы в 20 раз, не уменьшая концентрации действующего начала в органах-мишенях.

Ключевые слова: сухой экстракт, шлемник байкальский, байкалин, печень, почки, фармакокинетика.

## STUDY OF PHARMACOKINETICS OF BAIKALIN AT VARIOUS METHODS OF ADMINISTRATION OF THE DRY EXTRACT SCUTELLARIAE BAICALENSIS GEORGI

Potapova A.A.<sup>1</sup>, Dorkina E.G.<sup>1</sup>, Remezova I.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Public Health Services of the Russian Federation, Pyatigorsk, e-mail: a4328822@yandex.ru

The article describes the results of a study of pharmacokinetics and distribution in the liver and kidneys of baicalin, the main active ingredient dry extract of *Scutellaria baicalensis*, which can be used as a hepato – and nephroprotective medicine. The technique is based on single solvent extraction of substances from the blood serum of experimental animals. The study revealed an initial passage of baicalin through the liver, as oral, and intraperitoneal injections, as well as the presence of baicalin in the kidneys, and in equal concentrations, despite significant differences in the used doses of dry extract of *Scutellaria baicalensis* with various routes of administration. Conducted pharmacokinetic studies showed that intraperitoneal injection of a dry extract of *Scutellaria baicalensis* decreases the optimal therapeutic dose in 20 times, without reducing the concentration of active start to target organs

Keywords: dry extract, *Scutellaria baicalensis* Georgi, baicalin, liver, kidney, pharmacokinetics.

В последнее время исследователи стали чаще интересоваться флавоноидами. Главной причиной этого интереса являются их антиоксидантные свойства в лечении заболеваний, обусловленных окислительным стрессом [4,7]. На основе флавоноидов возможно создание новых высокоактивных лекарственных средств, обладающих противовоспалительной, антиканцерогенной, противовирусной, гепатопротекторной активностью. Исследования последних лет показали, что производные флавоноидов могут успешно использоваться для лечения различных заболеваний, эти вещества зачастую оказываются более эффективными, чем известные лекарственные препараты [3,5].

Байкалин – биологически активный флавоноид, выделенный из корней шлемника байкальского, лекарственного растения, которое используется с древних времен для лечения воспаления, лихорадки и аллергических заболеваний [6]. Ранее нами была продемонстрирована высокая эффективность экстракта из корней шлемника байкальского в качестве гепато- и нефропротектора [1,2]. Поэтому изучение фармакокинетики байкалина необходимо для оценки его биологической активности в органах-мишенях, что может способствовать более детальному изучению механизмов действия байкалина.

Целью настоящего исследования является изучение фармакокинетики и распределения байкалина в печени и почках.

### **Материалы и методы**

В работе использовали сухой экстракт корней шлемника байкальского (СЭ ШБ) производства ShenzhenNaturactive (КНР) с содержанием байкалина 95% и водорастворимую форму сухого экстракта (СЭ-2-ГП-β-ЦД), которую получали с использованием 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина.

Эксперименты проведены на 108 крысах-самцах линии Wistar с массой 220–240 г. СЭ-2-ГП-β-ЦД вводили внутривенно в дозе 15 мг/кг. СЭ ШБ вводили перорально в дозе 300 мг/кг. Контрольной группе животных вводили воду очищенную в таком же объеме. Распределение байкалина у крыс изучали в печени и почках.

Забор проб крови и органов при внутривенном введении проводился через 10, 20, 30 минут и через 1, 2, 4, 6, 8 и 10 часов после введения СЭ-2-ГП-β-ЦД, а при пероральном введении – через 15, 30 минут и через 1, 2, 4, 6, 8 и 10 часов после введения СЭ ШБ.

Образцы крови центрифугировали, сыворотку крови замораживали и хранили при -18°C до проведения количественного анализа. Для изолирования байкалина из сыворотки крови использовали следующую методику: к 100 мкл сыворотки крови добавляли 1 мл раствора аммония сульфата насыщенного и 3 мл ацетонитрила. Содержимое центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 5 минут. Надосадочную жидкость помещали в выпарительную чашку и удаляли растворитель при комнатной температуре. Сухой остаток, полученный после испарения экстрагента, растворяли в 5 мл 96% этанола.

Внутренние органы замораживали и хранили при -18°C до проведения количественного анализа. Для изолирования байкалина из внутренних органов использовали следующую методику: навеску объекта измельчали до размера кусочков 0,5x0,5x0,5 см и заливали водой, подкисленной щавелевой кислотой до pH 2-2,5, в соотношении 1:2. Настаивали 2 раза: 2 ч и 1 ч при периодическом перемешивании. Водную вытяжку процеживали через двойной слой марли, подщелачивали до pH 7-8 25%

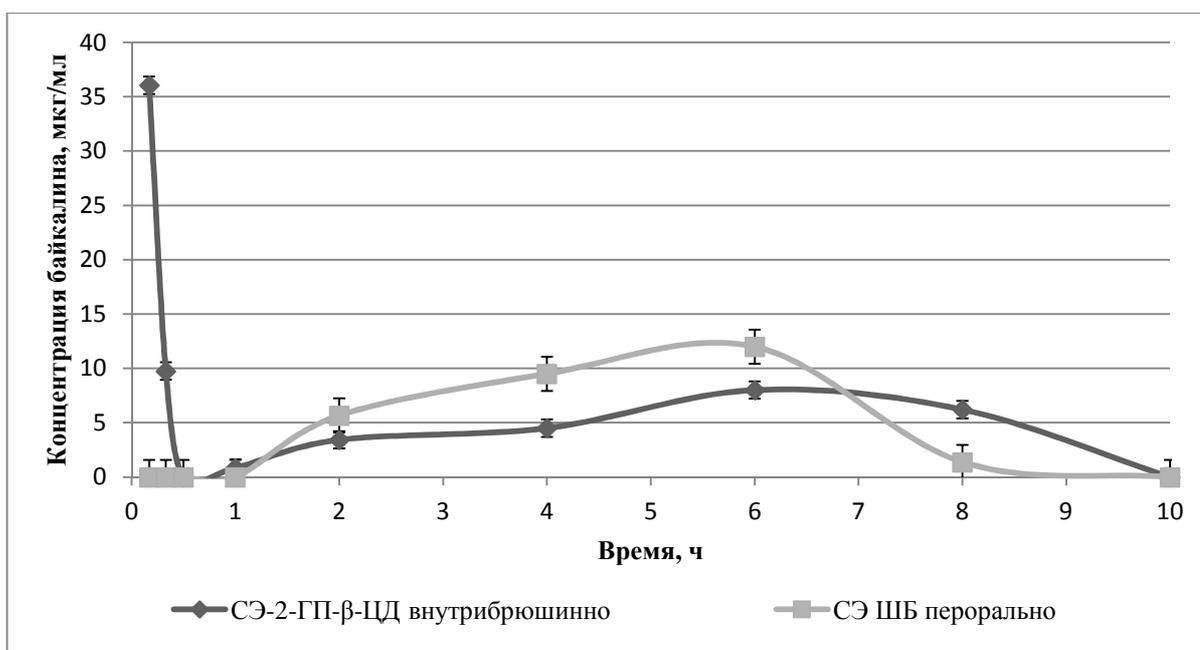
раствором аммиака, добавляли 1 мл раствора аммония сульфата насыщенного и экстрагировали 3 мл хлороформа. Содержимое взбалтывали в течение 5 минут и помещали в делительную воронку. После разделения фаз отделяли слой органического растворителя. Растворитель удаляли при комнатной температуре. Сухой остаток, полученный после испарения экстрагента, растворяли в 5 мл 96% этанола.

Обнаружение и количественное определение байкалина в извлечениях проводили методом ВЭЖХ на приборе «Миллихром А-02». Нами были использованы следующие условия хроматографирования: хроматографическая колонка размером 2x75 мм, заполненная обращено-фазовым сорбентом «ProntoSil120-5-C18 AQ»; подвижная фаза: элюент А – 0,1% раствор кислоты трифторуксусной, элюент Б – ацетонитрил (от 5% до 95% за 25 мин); скорость потока – 100 мкл/мин; время измерения 0,18 с; температура термостата колонки – 35°C, объем пробы 2 мкл, длина волны – 254 нм. Расчет количественного содержания байкалина в извлечениях проводили по стандартному образцу байкалина.

### **Результаты и их обсуждение**

Полученный в результате исследования усредненный фармакокинетический профиль зависимости концентрации байкалина в сыворотке крови от времени при разных способах введения приведен на рисунке 1. Выявлено, что после перорального введения СЭ ШБ в оптимальной терапевтической дозе 300 мг/кг, концентрация байкалина в сыворотке крови через 2 часа составила  $5,67 \pm 0,155$  мкг/мл, через 4 часа она увеличилась до  $10,8 \pm 0,36$ , достигла максимума через 6 часов –  $11,7 \pm 0,45$ , затем через 8 часов концентрация байкалина начала снижаться, а через 10 часов он в крови уже не обнаруживался.

Сходный фармакокинетический профиль байкалина наблюдался и после внутрибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД в оптимальной терапевтической дозе 15 мг/кг, за исключением дополнительного максимума, который наблюдался через 10 мин и составил  $36,05 \pm 2,997$  мкг/мл, затем концентрация быстро снизилась, и через 30 минут содержание байкалина в сыворотке крови было ниже порога определения. Через 1 час концентрация байкалина в крови вновь начала повышаться и достигла второго максимума ( $7,29 \pm 0,177$  мкг/мл) через 6 часов после введения. В это же время наблюдалось достижение максимума и при пероральном введении СЭ ШБ, но при этом концентрация байкалина была достоверно выше на 60%. Через 8 часов концентрация байкалина снизилась до  $6,20 \pm 0,159$  мкг/мл, но была достоверно выше, чем после перорального введения СЭ ШБ в 4,4 раза. Через 10 часов, как и при пероральном введении, байкалин в сыворотке крови не определялся.



*Рис.1. Концентрация байкалина в сыворотке крови крыс при пероральном введении СЭ ШБ и при внутривбрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД*

Таким образом, изменение концентрации байкалина в сыворотке крови в зависимости от времени при внутривбрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД имело двухфазный характер в отличие от перорального введения СЭ ШБ, причем второй пик повышения концентрации после внутривбрюшинного введения совпадал с максимумом, который достигался через 6 часов после перорального введения. При этом максимальная концентрация байкалина при пероральном введении СЭ ШБ была достоверно выше на 60%, чем при внутривбрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД, но затем после достижения пика наблюдалось ее более быстрое снижение по сравнению с внутривбрюшинным введением, когда более высокие концентрации поддерживались более длительный период времени (с 7 до 10 часов).

Изучение распределения байкалина выявило его присутствие в органах-мишенях – печени и почках (рисунок 2). При этом максимальная концентрация байкалина при обоих способах введения была зафиксирована в печени раньше, чем в почках. После перорального введения СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг максимальная концентрация в печени достигалась через 6 часов и составила  $4,5 \pm 0,52$  мкг/г, а после внутривбрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг она наблюдалась раньше – через 4 часа и была достоверно выше на 80% (составила  $8,1 \pm 0,75$  мкг/г).

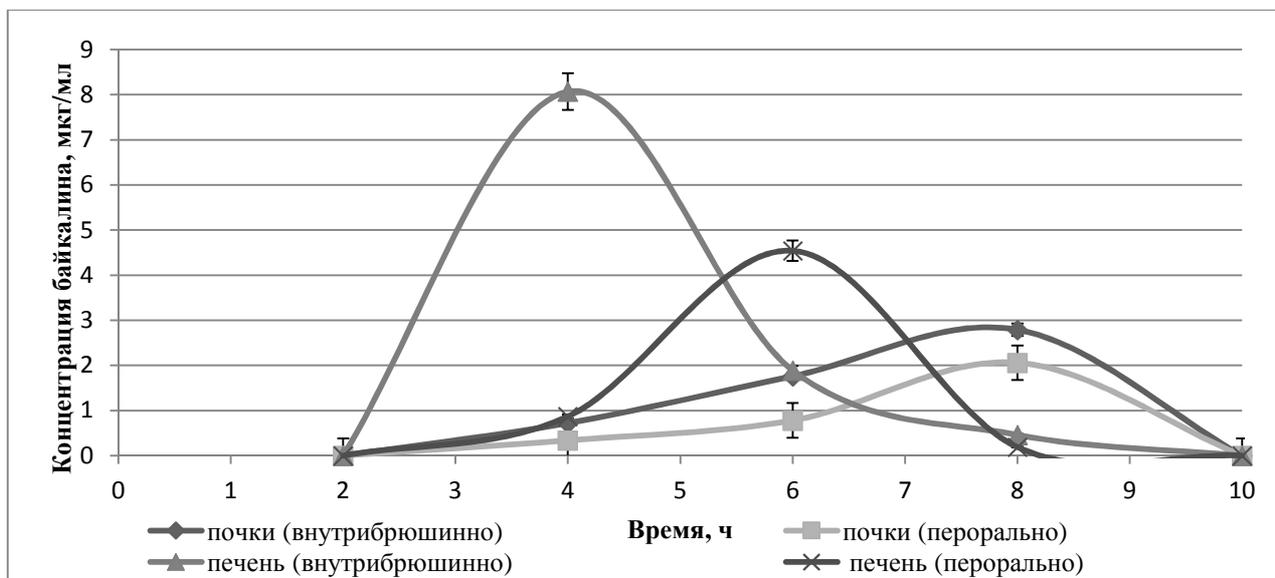


Рис.2. Концентрация байкалина в печени и почках крыс при пероральном введении СЭ ШБ и при внутрибрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД

Полная элиминация байкалина из печени после перорального введения произошла через 8 часов, а после внутрибрюшинного введения – на 2 часа позже – через 10 часов. Максимальная концентрация байкалина в почках при обоих способах введения достигалась через 8 часов и ее значения достоверно не отличались при внутрибрюшинном введении ( $2,8 \pm 0,25$  мкг/г) и при пероральном введении ( $2,1 \pm 0,22$  мкг/г). Полная элиминация из почек наблюдалась через 10 часов в обоих случаях.

Полученные нами данные свидетельствуют о присутствии байкалина в органах-мишенях – печени и почках, как при пероральном, так и при внутрибрюшинном введениях. При этом максимальная концентрация байкалина, которая достигается в печени после внутрибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг, почти в 2 раза выше максимальной концентрации в этом органе после перорального введения СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг. В почках создаются практически равные концентрации байкалина после внутрибрюшинного и перорального введения исследуемых субстанций, несмотря на существенные различия в оптимальных терапевтических дозах СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД.

### Заключение

Таким образом, внутрибрюшинное введение СЭ-2-ГП-β-ЦД позволяет уменьшить оптимальную терапевтическую дозу в 20 раз, не уменьшая концентрации действующего начала в органах-мишенях. Кроме того, некоторые регистрируемые эффекты, позволяют заключить о пролонгированности действия СЭ-2-ГП-β-ЦД (более медленная элиминация байкалина из крови и печени). Тот факт, что для достижения терапевтических концентраций байкалина в организме требуется введение *per os* значительно более высокой дозы СЭ ШБ,

чем при внутрибрюшинном введении СЭ-2-ГП-β-ЦД, говорит о наличии достаточно существенного метаболизма байкалина в кишечнике при пероральном способе введения.

### Список литературы

1. Влияние сухого экстракта из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) на развитие окислительного стресса, вызванного циклофосфаном / А.А. Потапова, Е.Г. Доркина, Е.О. Сергеева, Л.А. Саджая // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 6; URL: [www.science-education.ru/113-11672](http://www.science-education.ru/113-11672).
2. Влияние сухого экстракта из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) на функциональное состояние печени и почек при их повреждении циклофосфаном в эксперименте / А.А. Потапова, Е.Г. Доркина, Е.О. Сергеева и др. // *Известия Самарского научного центра РАН*. – 2015.- Т.17, №5. - С. 179-18.
3. Воронков, А.В. Изучение влияния пиностробина на поведенческую активность и эмоциональный статус животных на фоне интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок / А.В. Воронков, Н.А. Муравьева, И.Н. Дьякова // *Фармация и фармакология*. - 2014.- № 1. - С. 42-46.
4. Сравнительная оценка гепатозащитной активности флавоноидов при курсовой алкоголизации у крыс / Е.О. Сергеева, Е.Г. Доркина, Л.А. Саджая и др. // *Фармация и фармакология*. - № 5 (6). – 2014. – С. 29-33.
5. Hemaiswarya, S. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases / S. Hemaiswarya, A. K Kruthiventi, M. Doble // *Phytomedicine*. – 2008. - №15.- P. 639–652.
6. Mechanisms in mediating the anti-inflammatory effects of baicalin and baicalein in human leukocytes / Y.C. Shen, W.F. Chiou, Y.C. Chou et al. // *European Journal of Pharmacology*. - 2003. - № 465 (1-2). - P. 171– 181.
7. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review / G. F. Ferrazzano, I. Amato, A. Ingenito et al. // *Molecules*. – 2011. - №16. - P. 1486–1507.

### Рецензенты:

Черников М.В., д.м.н., заведующий кафедрой биологии и физиологии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Погорелый В.Е., д.б.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.