

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ОСОБЕННОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ

О. С. Талалаева<sup>1</sup>, Я. Ф. Зверев<sup>1</sup>, В. М. Брюханов<sup>1</sup>, Н. П. Мищенко<sup>2</sup>

В обзоре суммированы данные о фармакокинетике отечественного препарата “Гистохром”, действующим началом которого является хиноидный пигмент морских беспозвоночных — эхинохром А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон). Авторы обосновывают перспективы фармакокинетических исследований гистохрома. Рассматриваются вопросы метаболизма эхинохрома А и обсуждается вероятность образования биологически активного метаболита. При оценке фармакокинетических аспектов препарата авторы обращают внимание исследователей на углубленном изучении схем и режимов дозирования гистохрома в контексте усовершенствования его клинического применения.

**Ключевые слова:** эхинохром А; гистохром; фармакокинетика.

#### ВВЕДЕНИЕ

Современный отечественный антиоксидант гистохром представляет собой водорастворимую лекарственную форму эхинохрома А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон), хиноидного пигмента морских беспозвоночных [8, 10, 11, 41 – 45]. Являясь одним из наиболее активных современных антиоксидантов, препарат более 10 лет эффективно применяется в кардиологии и офтальмологии [4 – 6, 16, 27, 35, 49]. Параллельно выявлен широкий спектр фармакологической активности эхинохрома А [2, 26, 34, 36, 37, 58]. В то же время фармакокинетика препарата во многом остается неисследованной.

Интерес врачей к клинической фармакологии и ее составной части — фармакокинетике — вызван надеждой на то, что это направление позволит создать глубокие научные, объективные основы эффективного и безопасного применения лекарств [39, 41 – 43, 47, 72]. Описание кинетики лекарственного средства осуществляется совокупным анализом целого ряда параметров, полностью описывающих поведение активного компонента в плазме крови и в тканях после его многократного введения в организм. Количественная оценка изменений концентраций лекарственного препарата в плазме крови дает большой объем информации для дальнейшей детализации особенностей фармакокинетических процессов. Учитывая, что терапевтические и токсические эффекты лекарственных средств в значительной степени определяются концентрацией, создаваемой в месте(ах) их действия, для со-

поставления эффекта от введения препарата с его содержанием в организме наиболее часто производят анализ фармакокинетической фазы действия лекарственного средства, которая представляет собой зависимость концентрации лекарственного вещества в тканях организма от времени контакта с органом-мишенью [7, 9, 23, 55].

#### Фармакокинетика как современный аспект фармакотерапии

К процессам, которые изучает фармакокинетика, относят скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственного препарата, проникновение через биологические мембраны в биологические жидкости, органы и ткани организма, распределение, биотрансформацию, включающую образование метаболитов, и выведение лекарственных веществ из организма. После проникновения в общий кровоток молекулы препарата достигают биофазы — участок непосредственного взаимодействия препарата с рецептором или тканевой структурой, включая внешнюю, митохондриальную, эндоплазматическую и лизосомальную мембраны. Скорость, с которой молекулы лекарственного средства достигают мишеней, зависит от его физико-химических свойств и распределения в органах и тканях. Распределение лекарственного вещества характеризуют площадь под кинетической кривой концентрация — время (*area under curve, AUC*) и кажущийся объем распределения лекарственного средства ( $V_d$ ). *AUC* при линейной кинетической кривой (линейная зависимость) пропорциональна количеству медикамента, находящемуся в системном кровотоке.  $V_d$  представляет собой отношение общего содержания вещества в организме к его концентрации в сыворотке. Концентрацию лекарственного вещества в организме также отражает и период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) — время, в течение которого количество препарата в теоре-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Россия, 656038, Барнаул, Ленина, 40.

<sup>2</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН, Россия, 690022, Владивосток, 100 лет Владивостоку, 15.

тической камере или его концентрация в исследуемой ткани, в частности в крови, уменьшается на 50 %. Принято считать, что за один период полувыведения выводится 50 % введенного вещества, за 2 периода — 75 %, за 3 — 90 %. Кроме периода полувыведения для оценки фармакокинетики лекарственного вещества определяют также константу его элиминации ( $k_{el}$ ) — процент снижения концентрации лекарства в крови в единицу времени. Чем выше  $k_{el}$ , тем быстрее лекарственное средство удаляется из крови. На скорость выведения лекарственного вещества из организма указывает и общий клиренс ( $Cl$ ) — условный объем плазмы крови, освобождающийся от лекарственного средства за единицу времени:

$$Cl = D/AUC, \quad (1.1)$$

где  $D$  — доза введенного вещества,  $AUC$  — площадь под фармакокинетической кривой.

Принято различать почечный клиренс — скорость выведения вещества с мочой, печеночный клиренс — скорость инактивации соединения в печени и желчный клиренс — скорость выведения препарата с желчью [17, 18, 42, 67]. Для определения клиренса применяют неметаболизируемое фармакологическое соединение, которое полностью выводится из организма в неизменном виде. В этом случае величина клиренса характеризует функциональную активность органов выделения. При нормальной функции органов выделения клиренс неизменного лекарственного средства отражает степень его метаболических превращений в организме [33, 42]. Если скорость элиминации лекарственного средства равна скорости его введения, то в плазме крови формируется равновесное состояние ( $C_{pss}$ ) [17, 42]. При постоянном внутривенном введении препарата, чтобы достичь быстрого эффекта, необходимо вводить нагрузочную дозу, определяющим фактором которой является объем распределения:

$$Cl = k_{el} \cdot V_d, \quad (1.2)$$

где  $V_d$  — кажущийся объем распределения лекарственного препарата в организме;  $k_{el}$  — константа скорости элиминации (удаления) препарата из организма.

В то же время  $V_d$  является коэффициентом пропорциональности, связывающим количество препарата с его стационарной концентрацией:

$$D = C_{pss} \cdot V_d. \quad (2.1)$$

В известной степени описанные фармакокинетические параметры влияют на характер взаимодействия лекарственного вещества с органом-мишенью и, соответственно, формируют представления о фармакодинамике препарата в целом.

Фармакокинетические параметры, как и все в природе, меняются непрерывно, тогда как их измерение и выявление структурных элементов осуществляется дискретно. Согласно структурно-дискретной концепции

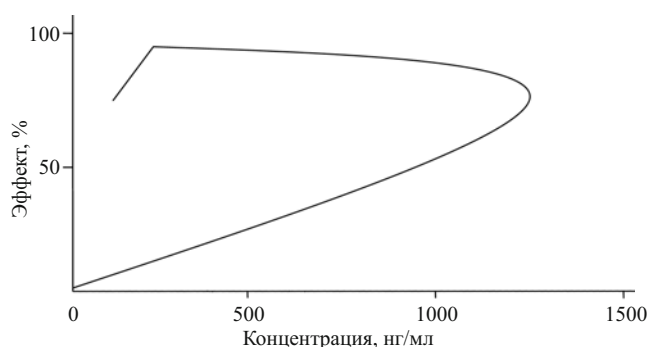
при анализе и моделировании фармакологических показателей человека полезно 2- и 3-мерные точечные значения оценивать в динамике. Детально оценить фармакокинетические параметры лекарственных средств позволяют модели компартментных систем. Чаще фармакокинетика лекарственных средств описывается с помощью двухкамерных фармакокинетических моделей и моделей более высокого порядка, которые по своей сути интегрируют в себе основной постулат современной фармакокинетики — единство структурной дискретности и функциональной непрерывности [41–43]. С кинетической точки зрения эти модельные системы представляют организм в виде совокупности отделов или камер (компаратментов), куда молекулы лекарственных препаратов попадают с различной скоростью [42, 63, 65, 67, 72]. Таким образом, математические модели, описывающие фармакокинетические процессы, представленные в системе компартментов, исходят из ряда аспектов, основным из которых является распределение препаратов в тканях и органах [17, 38, 42, 69]. Современные фармакокинетические модели описывают концентрацию препарата как функцию дозы и времени. В противоположность им фармакодинамические модели, по существу, независимы от времени и описывают связь между концентрацией и эффектом [17, 42, 68]. Тот факт, что в фармакодинамические и фармакокинетические модели входит общий параметр — концентрация, позволяет их комбинировать для описания общей зависимости “доза – эффект”. Существует несколько подходов к анализу связи “доза – эффект” [17, 32, 42] и специальных методов количественного сопоставления концентрации лекарственного средства, находящегося в организме, с величиной фармакодинамического эффекта [23, 24, 46]. В простейшем случае зависимость биологического эффекта ( $E$ ) лекарственного вещества от введенной в организм дозы ( $D$ ) имеет линейную зависимость и может быть записана следующим образом:

$$E = f(D), \quad (2.2)$$

В такой сложной открытой биосистеме как организм концентрация молекул лекарственного препарата в органе-мишени и, соответственно, на рецепторе зависит от множества факторов: биодоступности введенного вещества ( $F$ ), интервала между его введениями или приемами ( $\Delta t$ ), констант скоростей поглощения, распределения, метаболизма и выведения ( $k_i$ ), от объема распределения препарата ( $V_d$ ) [18, 32, 35, 42]. В результате в правую часть уравнения должны входить все переменные:

$$E = f(D, t, F, V_d, k_i). \quad (2.3)$$

Символы в правой части выражения говорят о существовании сложных взаимодействий между фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, что учитывается при создании моделей действия

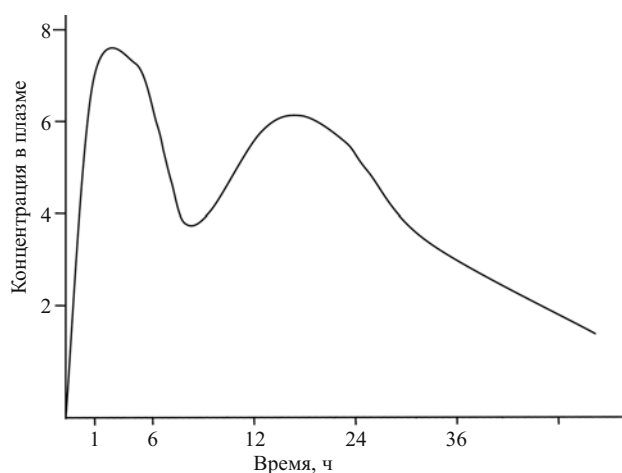


**Рис. 1.** Зависимость эффекта лекарственного вещества от его концентрации в плазме крови в виде петли “гистерезиса” по Н. Н. Каркищенко, 2001 г. [22].

лекарственных веществ. Установить связь между ними — значит получить возможность анализировать или даже регулировать выраженность эффекта, изменяя тот или иной параметр. Фармакокинетический анализ позволил создать специальные методы и приемы количественного сопоставления концентрации лекарственных веществ, находящихся в организме, с величиной фармакодинамического эффекта [17, 35, 39, 42]. Таким образом, для одновременного описания фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного вещества на современном этапе оправдано применение компартментного моделирования.

Количественное сопоставление фармакокинетических и фармакодинамических процессов — сравнительно новый подход в индивидуализации и оптимизации применения лекарственного средства. В современной фармакологии существует специальный раздел исследований, посвященный комплексному изучению этого вопроса. Он носит название терапевтического мониторинга лекарств (Therapeutic drug monitoring) [1, 22, 23, 35, 51, 62, 64]. Одной из его задач является поддержание адекватной концентрации лекарственного средства в месте действия в течение всего периода лечения, что с позиций доказательной медицины должно обеспечивать формирование оптимальных режимов дозирования препарата.

Итогом фармакологического моделирования стала трансформация господствовавшей ранее точки зрения о том, что биологический эффект лекарственного вещества зависит исключительно от силы его воздействия на систему. При изучении эффектов большого числа биологически активных веществ было показано, что зависимость от дозы имеет более сложный характер (рис. 1, 2). Нельзя, например, обойти стороной график зависимости эффекта препарата от его концентрации в плазме крови в виде так называемой “петли гистерезиса” (рис. 1). Явление гистерезиса (от греч. *hysteresis* — отставание, запаздывание) состоит в том, что мгновенный отклик биологических систем на приложенные к ним воздействия зависит не только от их текущего состояния, но и от поведения системы в предшествующем интервале времени. Одной из при-



**Рис. 2.** Бимодальная дозовая зависимость “доза – эффект” (по К.Г. Гуревич, 2004 г.).

чин описанного явления принято считать отсутствие равновесия между содержанием лекарственного средства в плазме крови и органах-мишенях вследствие того, что эффект препаратов измеряется в условиях нестационарного состояния [42]. Согласно этой точки зрения, наблюдается отставание между достижением максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови и моментом наступления его максимального эффекта. По другой версии для гистерезиса характерно явление “насыщения”, а различия в траекториях между крайними состояниями объясняют наличие остроугольной петли на графиках. В фармакокинетических модельных системах гистерезисная зависимость доза — эффект, вероятно, обусловлена тем, что фармакологические мишени, как правило, расположены не в плазме крови, а в тех областях организма, которые называют “целевыми органами” или “целевыми тканями” [42]. Для устранения подобной неоднозначности необходимо сравнивать эффект не с концентрацией препарата в плазме, а с концентрацией веществ в одной из периферических камер модели, которая соответствует тем органам и тканям, где происходит специфическое взаимодействие препарата с рецепторами [23, 42, 55]. Формализация концепции гистерезиса позволила наполнить новым смыслом понятия эффекторной камеры и компартмента и перейти к непараметрическому фармакомоделированию.

Нередко одной и той же концентрации препарата в плазме крови соответствуют несколько различных значений эффекта (рис. 2) [23, 46, 55]. Параметр  $\alpha$  называют константой скорости распределения препарата в организме, а параметр  $\beta$  — константой скорости терминальной элиминации. Последнему соответствует конечный период полувыведения препарата. Графики изменения концентрации препаратов в плазме крови, построенные на основе структурно-дискретных значений и временных параметров забора крови у человека и животных, позволяют оценить изменения концен-

трации лекарственного средства в фазах нарастания и падения концентраций изучаемого препарата [42]. В других исследованиях показано, что однократное введение лекарственного вещества может вызвать 2 и более максимумов биологического эффекта, то есть формирует бимодальные, а в некоторых случаях — полимодальные зависимости “доза — эффект” [9, 13, 66, 71]. Более того, в ходе взаимодействия нередко отмечается трансформация биологического ответа системы [14, 60, 71]. Причины бимодальных дозовых зависимостей многочисленны. Одной из причин описываемого явления может быть насыщение ферментных систем [12, 23, 54]. Часто в основе лежит изменение сигнальных систем вследствие истощения “клеточного резерва” и формирования отрицательной обратной связи [12, 54, 70, 71]. В реальной ситуации эти показатели чрезвычайно динамичны в скоростях взаимодействия лекарств с организмом, со скачкообразным структурно-дискретным лиганд-рецепторным процессом и функционально-непрерывным процессом всасывания, метаболизма и экскреции лекарств. Кажущаяся дискретность и скачкообразность изменения значений отдельных параметров в своей основе является функционально непрерывным процессом, связывающим фармакокинетические структуры и параметры с функционально непрерывными фармакодинамическими эффектами [42].

С особенностями фармакокинетики тесно связана и проблема безопасности применения препарата. Так, если известна величина эффективной терапевтической концентрации лекарственного средства в плазме крови, то возможно установить не только скорость его выведения и широту терапевтического диапазона препарата, но и зависимость между фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами [42].

Таким образом, современные методы математического моделирования не только детально описывают фармакокинетику лекарственного вещества, но и позволяют оценить связь фармакокинетических параметров с фармакодинамикой препарата. С практической точки зрения эти данные являются необходимым элементом при разработке схем и режимов дозирования лекарственных средств, позволяют обосновать пути введения препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента.

### **Фармакокинетика препарата гистохром и перспективы ее изучения**

Одним из ключевых моментов изучения фармакокинетики препарата в средах организма является, как известно, выбор адекватного способа его выделения из биологических жидкостей и последующего метода идентификации. Наиболее широко в литературе представлены методы спектрофотометрического определения эхинохрома А по пику поглощения  $\lambda = 470$  нм и по плечу  $\lambda = 520$  нм после его экстракции из плазмы крови человека органическими растворителями. Ме-

тод Фолча, по мнению авторов, является оптимальным [9, 39]. Спустя 10 лет, М. Р. Гусева и соавт., применив аналогичный способ экстракции эхинохрома А из биологических сред организма, провели изучение некоторых фармакокинетических аспектов гистохрома методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Авторы визуализировали эхинохром А и его продукты с помощью абсорбционной УФ-спектроскопии [40]. На современном этапе получить точные сведения о концентрации эхинохрома А и его производных в средах организма позволило бы применение метода ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрией и УФ-детектированием. Однако в доступной литературе отсутствуют данные изучения фармакокинетики гистохрома этими высокоточными современными методами. На наш взгляд, проведение таких исследований призвано расширить представления о фармакокинетике отечественного препарата гистохром и его метаболитов.

Обзор данных литературы показал, что основной путь введения гистохрома — парентеральный. При этом в кардиологической практике доминирует внутривенное одно- или двукратное введение препарата в дозе 1 мг/кг [19, 20, 29, 57]. Отметим, что в одном из исследований в условиях двукратного введения гистохрома при остром инфаркте миокарда (ОИМ) была зафиксирована лишь тенденция к снижению размеров зоны некроза и увеличению коллатерального кровотока [57]. По мнению авторов, отсутствие существенного влияния препарата на ишемический компонент повреждения миокарда обусловлено недостаточной его концентрацией в зоне риска на фоне низкого коллатерального кровотока. Закономерно возникает вопрос о необходимости скорректировать схему применения гистохрома. На целесообразность увеличения кратности введения гистохрома и/или его разовой дозы при болюсном применении для более полной реализации эффектов препарата указывают и другие исследователи [19, 21, 25, 30, 48]. К этому же склоняются авторы, практикующие длительные курсы введения гистохрома в офтальмологии и отмечающие выраженное терапевтическое действие препарата при отсутствии побочных эффектов [15, 16, 47]. Не выявлено токсического действия гистохрома и при увеличении его дозы на фоне длительного введения экспериментальным животным [50, 59].

С позиции закономерностей общей фармакологии при длительном периодическом введении препаратов наблюдается постепенное установление равновесия между количеством введенного препарата и его количеством, покидающим организм [23, 46, 55]. Для реализации фармакологического эффекта препарата необходимо создать равновесное состояние лекарственного вещества в плазме крови либо вводить нагрузочную дозу (2.1). Стационарного состояния гистохрома в плазме крови можно достичь при его постоянном внутривенном введении. Закономерный вопрос о крат-

ности введения препарата и продолжительности курса терапии может разрешить анализ  $T_{1/2}$  в динамике при повторном внутривенном применении гистохрома.

$$T_{1/2} = 0,693 V_d / c, \quad (3.1)$$

где  $T_{1/2}$  — период полувыведения, 0,693 — коэффициент, представляющий собой натуральный логарифм из 2,  $V_d$  — объем распределения,  $c$  — общий клиренс.

Вместе с тем период полувыведения не может полностью отразить процесс выделения препарата из организма и, следовательно, охарактеризовать стационарное состояние вещества в плазме крови. Определяющими факторами равновесного состояния при внутривенном введении лекарственного средства являются кратность введения ( $\Delta t$ ) и объем распределения ( $V_d$ ) [42]. Эти два параметра в известной степени связаны между собой, а, значит, для унификации схемы применения гистохрома необходимо определить его  $V_d$  в плазме крови и предполагаемых органах-мишенях в различные временные промежутки при повторном внутривенном введении различных терапевтических доз. Изучение таких фармакокинетических показателей, как  $AUC$  и  $Cl$  гистохрома при повторных введениях препарата не менее важно для обоснования кратности и длительности внутривенного введения гистохрома (1.1) [18, 42, 67].

Не исключено, что для достижения быстрого эффекта в ряде клинических ситуаций будет обоснованным применение нагрузочной дозы гистохрома. Вариантов подобной терапии препаратом в доступной литературе мы не встретили. Вместе с тем для выяснения этого вопроса следует знать, как минимум, объем распределения гистохрома ( $V_d$ ) и константу скорости элиминации ( $k_{el}$ ) в динамике. В контексте приведенных рассуждений целесообразно иметь данные об изменениях  $V_d$  и  $k_{el}$  в течение суток, измеренные с часовым интервалом при внутривенном введении препарата более одного раза.

Данные, полученные при сопоставлении динамики усредненных концентраций в плазме крови и органах с динамикой средних эффектов, представляют большой интерес как клинко-фармакологическая характеристика препарата. Так можно получить полезную информацию для разработки схем дозирования, судить о месте приложения эффектов препарата, особенно при высокой индивидуальной вариабельности фармакокинетических процессов. Не исключено, что детальный анализ указанных фармакокинетических параметров позволит установить нагрузочную дозу гистохрома, достаточную для достижения терапевтического эффекта при однократном внутривенном введении препарата. Итогом такого фармакокинетического анализа может стать разработка схем курсового применения гистохрома. Для поддержания терапевтического эффекта препарата может оказаться полезным повторное курсовое применение препарата.

В клинической практике для расчета терапевтической и/или поддерживающей дозы лекарственного вещества и частоты его введения широко используются значения общего клиренса препарата ( $Cl$ ) [9, 23, 28, 55]. От соотношения  $Cl$  и  $V_d$  зависит скорость его выведения и время достижения равновесной терапевтической концентрации (1.2); (2.1). Согласно результатам, полученным группой исследователей во главе с сотрудниками Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России (руководитель — акад. РАН Е. И. Чазов), после однократного введения гистохрома в дозе 100 мг его клиренс у больных ОИМ весьма низок и составляет лишь 0,16 л в час [20]. Очень низкие значения характерны и для константы скорости элиминации ( $k_{el}$ ). Показатель  $k_{el}$ , предложенный В. А. Соловьевым и В. К. Пиотровским (1986), отражает скорость исчезновения лекарственного вещества из организма путем биотрансформации и выведения экскретирующими органами [46, 55]. На медленное выведение эхинохрома А и/или его метаболитов после однократного применения препарата указывают и другие фармакокинетические детерминанты. Так, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) гистохрома составляет 87,3 ч, а среднее время удерживания препарата в организме ( $MRT$  — mean residence time) — 131,4 ч. По “математическому и фармакокинетическому определению  $MRT$  — среднее время прохождения молекулы препарата через организм — складывается из суммы всех кинетических процессов, в которых участвует препарат: всасывания, распределения, метаболизма и выведения” (цит. по В. К. Пиотровскому) [46].

Закономерно, что замедленная элиминация гистохрома сопровождается его накоплением в организме (1.2). Объем распределения гистохрома предполагает, что из крови и хорошо перфузируемых органов препарат быстро элиминируется, задерживаясь при этом в тканях “периферической камеры”. Вместе с тем эхинохром А и его производные все же определяются в плазме крови в течение 24 ч после однократного введения препарата [43]. Поэтому неудивительно, что однократное введение гистохрома больным ОИМ обеспечивает терапевтический эффект на протяжении более 24 ч. Однако, несмотря на установленный кумулятивный эффект препарата, те же авторы настаивают на целесообразности увеличения дозы и кратности введения препарата для более полного ограничения зоны некроза при ОИМ [20]. Возникшее противоречие, на наш взгляд, может разрешить только дальнейшее изучение фармакокинетических характеристик гистохрома. В том числе, применив современные методы математического моделирования, целесообразно оценить динамическую концентрацию лекарственного вещества в эффекторных органах при внутривенном введении терапевтических доз препарата.

Не менее значимым, на наш взгляд, моментом является изучение фармакокинетических параметров гистохрома при его пероральном применении. Несмотря

на то, что в последнее время разрабатываются лекарственные формы гистохрома для перорального приема [4], фармакокинетика препарата при данном пути введения практически не изучена. Среди многочисленных анатомо-физиологических особенностей перорального пути введения лекарственного средства следует выделить тот факт, что при введении внутрь лекарственный препарат проходит через области с сильно различающимися значениями pH [17, 32, 42, 67]. В свою очередь, от pH среды зависит степень ионизации молекул и, соответственно, их транспорт через биологические барьеры. Между pH среды, константой диссоциации и степенью ионизации молекул лекарственного вещества существует взаимосвязь:

$$\text{pH} = \text{pK}_a \pm \lg[a/(1-a)], \quad (4.1)$$

где знак “плюс” отвечает кислоте, а знак “минус” — основанию;  $\text{pK}_a$  — отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации.

В то же время известно, что эхинхром А проявляет свойства слабой кислоты [5]. Следовательно, степень его адсорбции в желудочно-кишечном тракте, а значит, и биодоступность при пероральном пути введения должны зависеть от pH среды. Если эти показатели будут равны ( $\text{pH} = \text{pK}_a$ ), то соотношение между ионизированной и неионизированной частями препарата составит 50 %:50 %. Это означает, что половина препарата находится в растворимой, а половина — в не растворимой в липидах форме. Знание величин  $\text{pK}_a$  препарата и pH среды позволяет определить отношение ионизированной ( $C_i$ ) к неионизированной ( $C_u$ ) концентрации препарата. Для слабых кислот это отношение задается уравнениями Гендерсона-Хассельбаха:

$$\lg(C_i/C_u) = \text{pH} - \text{pK}_a. \quad (4.2)$$

Суммируя вышесказанное, при разработке схем перорального введения гистохрома следует учитывать pH среды и соотношение  $C_i/C_u$ . Наряду с математическими расчетами, фармакокинетическим параметром, способным отобразить указанные характеристики препарата, является его биодоступность при данном пути введения (2.2). На наш взгляд, при изучении фармакокинетики гистохрома при пероральном пути введения важна дополнительная оценка  $T_{1/2}$  и  $k_{el}$ , значения которых при различных путях введения лекарственного средства также могут варьировать.

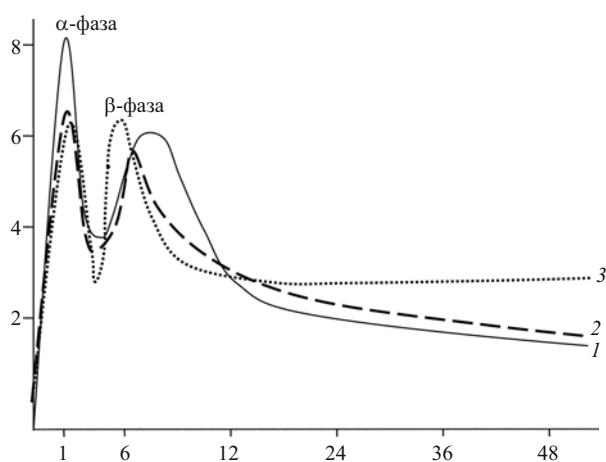
В развитие идеи диффузионных свойств гистохрома представляется актуальной оценка процесса адсорбции гистохрома из желудочно-кишечного тракта. Последнее открывает перспективы для разработки новых пероральных лекарственных форм. Принципиально эффективность энтерального введения гистохрома доказывают современные экспериментальные исследования [59]. Не исключено, что низкие значения pH в

желудке, сохраняя протонированную форму эхинохрома, могут обеспечивать препарату высокую биодоступность при пероральном пути введения [30]. Однако высказанное предположение требует экспериментального подтверждения и последующей оценки скорости поступления препарата из места введения в системный кровоток ( $k_{oi}$ ).

Поэтому разработка новых схем введения препарата при переходе с доклинических фармакокинетических экспериментов в клинику оказалась вполне оправданной [25, 26, 43]. Одновременно возник вопрос о возможностях профилактического эффекта гистохрома [25]. Таким образом, оптимальные схемы применения гистохрома и режим его дозирования в зависимости от конкретной клинической ситуации до настоящего времени окончательно не установлены. Чтобы преодолеть ограничения эмпирического подхода и ответить на возникшие вопросы необходимо детально изучить параметры, характеризующие скорость и степень всасывания гистохрома и его распределение в организме (1.1); (2.1); (2.3).

Приведенные на рис. 3 результаты А. Н. Закировой и соавт. [20] показали, что особенностью кинетики гистохрома является то, что через 12 ч после его однократного внутривенного введения в дозе 100 мг концентрация препарата в плазме снижается почти вдвое, после чего длительно удерживается примерно на одном уровне. Анализ фармакокинетической кривой гистохрома после однократного внутривенного введения зафиксировал нестандартную форму кривой концентрация — время, где вслед за резким снижением концентрации препарата в  $\alpha$ -фазу отмечался дополнительный подъем в интервале 2 – 6 ч ( $\beta$ -фаза) [20]. Наличие  $\alpha$ - и  $\beta$ -фаз характерно для двухкамерных кинетических моделей, в которых наряду с общей константой элиминации ( $k_{el}$ ) выделяют константу элиминации лекарственного вещества из периферической камеры в центральную ( $k_{21}$ ) и  $k_{12}$  — из центральной камеры в периферическую [23]. Следовательно, первая  $\alpha$ -фаза связана, главным образом, с распределением препарата в тканях, и в течение этой фазы наблюдаются более высокие скорости изменения концентрации препарата, а терминальная фаза ( $\beta$ -фаза) связана в большей степени с элиминацией препарата после того, как фаза распределения завершилась и протекает более медленно [23].

В этом контексте следует отметить, что препарат не влияет на клеточные функции непосредственно, а реализует свои биологические эффекты, изменяя антиоксидантный потенциал клетки через воздействие на внутриклеточные сигнальные системы. Следовательно, достаточно высока вероятность того, что эхинохром А формирует бимодальную дозовую зависимость. Приведенные рассуждения указывают на необходимость тщательного изучения широкого диапазона концентраций гистохрома, так как увеличение/умень-



**Рис. 3.** Динамика плазменной концентрации гистохрома у человека (по А. Н. Закировой, 1997 г.).

1, 2, 3 — Больные. По оси абсцисс — время после внутривенного введения гистохрома, ч; по оси ординат — концентрация гистохрома в плазме крови, мкг/мл.

шение его дозировки может привести к изменению биологического эффекта.

Обращаясь к законам математического моделирования фармакокинетических процессов, можно предположить, что резкое снижение концентрации лекарственного вещества в  $\alpha$ -фазе происходит за счет его утилизации органами и тканями (1.1). Последующее медленное снижение концентрации соединения в  $\beta$ -фазе, вероятно, обусловлено его выделением из организма экскретирующими органами (рис. 3). Логично предположить, что рост концентрации исследуемого вещества в интервале 2 – 6 ч связан с его высвобождением из тканевых депо. Не исключено, что причина такой специфичной формы концентрационной кривой кроется в энтерогепатической циркуляции препарата. Последняя, как известно, является одной из причин кумулятивного эффекта лекарственных средств [46, 55]. Экспериментально установлено, что внутривенное введение гистохрома кроликам вызывало у них прокрашивание тканей и подкожного жира по всему телу животного [20]. Поскольку основные процессы фармакокинетики для млекопитающих сходны, результаты доклинических исследований могут быть экстраполированы на человека. Ряд авторов считает, что замедленное выведение гистохрома у людей, его низкий клиренс, объясняются депонированием соединения в жировой ткани [20]. Последнее предположение хорошо согласуется с физико-химическими свойствами 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона. Как представитель ароматических углеводов, эхинохром А является липофильным соединением и, следовательно, беспрепятственно должен проходить через тканевые барьеры со склонностью к накоплению в жировой ткани [23, 31, 55].

Описанный кумулятивный эффект гистохрома согласуется с его способностью проникать через ткане-

вые барьеры. Так, при изучении способности препарата проникать через гематоофтальмический барьер методом ВЭЖХ удалось обнаружить эхинохром и его производные во влаге передней камеры и стекловидном теле глаз экспериментальных животных [15]. Показано также, что гистохром проникает и через гематоэнцефалический барьер в цереброспинальную жидкость. При этом концентрация вещества в цереброспинальной жидкости составила 5,7 – 11,8 % от содержания в крови [43]. В свою очередь, способность препарата проникать через тканевые барьеры порождает ряд принципиальных вопросов. Так, с одной стороны, достижение эхинохромом тканей-мишеней — необходимый аспект в реализации его фармакологического действия. С другой — накопление эхинохрома в индифферентных тканях снижает действующую концентрацию и может привести к нежелательным побочным эффектам [23, 28, 55]. Ранее отмечалось, что свойственные гистохрому фармакокинетические характеристики нередко ассоциируются с бимодальной дозовой зависимостью. Следовательно, нельзя исключать как усиление биологического ответа, так и его трансформацию. Нельзя не отметить и тот факт, что в литературе приведены данные фармакокинетического исследования гистохрома после его однократного введения. Приведенные рассуждения указывают на важность детального изучения фармакокинетических особенностей гистохрома. Согласно упомянутой выше структурно-дискретной теории, целесообразно оценить основные параметры фармакокинетики препарата в динамике, включая его распределение в эффекторных органах. В том числе в доступной литературе отсутствуют данные о концентрации действующего вещества в миокарде.

При изучении фармакокинетики лекарственных средств большое внимание уделяется процессам биотрансформации [7, 18, 39, 40, 53]. Несмотря на то, что до настоящего времени нет окончательных данных о характере метаболизма эхинохрома, установлен факт его преобразования в средах организма [15]. Не исключено, что, являясь липофильным соединением, эхинохром А легко проникает через мембраны эндоплазматического ретикула гепатоцитов (ЭПС) и подвергается микросомальному окислению, так как хорошо известно, что на мембранах ЭПС локализованы многие ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, включая оксидазы смешанных функций (ОСФ) [3, 23, 52, 56, 61]. Тем более, что немикросомальные ферменты участвуют в метаболизме весьма ограниченного числа лекарственных средств. Таким образом, предстоит более основательно изучить вклад гепатоцитов в процесс биотрансформации гистохрома. Следует отметить, что, несмотря на большой опыт применения гистохрома, до настоящего времени его метаболиты не идентифицированы. На начальном этапе такого исследования отправной точкой может стать проведение скрининга с применением современных

методов ВЭЖХ с УФ-детектированием и масс-спектрометрии с использованием стандартов структурных аналогов эхинохрома А, выделенных из живых организмов и полученных химическим синтезом в лаборатории НИИ ТИБОХ РАН [5].

Вместе с тем важная роль процессов биотрансформации в реализации биологических эффектов лекарственных веществ диктует необходимость изучения фармакокинетики не только исходного соединения, но и его метаболитов. Хорошо известно, что по своей активности метаболиты могут превосходить активность исходного препарата, и конечный эффект зависит от их сложного взаимодействия [8, 10, 23, 39]. Это достаточно новый аспект, и часто приходится выяснять, какая именно фармакокинетическая характеристика вещества и/или его метаболитов определяет эффект. В контексте приведенных рассуждений идентификация путей биотрансформации и метаболитов эхинохрома А, изучение их биологических свойств позволит оценить глубинные механизмы развития эффектов гистохрома.

На наш взгляд, сохранение терапевтического эффекта гистохрома в течение суток после его однократного введения при отсутствии в биологических жидкостях нативного соединения наводит на мысль о наличии у гистохрома свойств пролекарства [15, 20]. Методом ВЭЖХ было зафиксировано появление, наряду с нативным эхинохромом, пиков его метаболитов во влаге передней камеры и стекловидном теле глаз кроликов с экспериментальными гифемой и гемофтальмом [15]. Интересно, что в исследуемых биологических жидкостях эхинохром идентифицировался только в первые 15 мин от введения препарата. На протяжении последующих 80 мин наблюдения во влаге передней камеры и стекловидном теле глаза экспериментальных животных визуализировались только пики метаболитов эхинохрома. Через 1 ч после внутривенного введения гистохрома те же метаболиты были обнаружены и в крови кроликов. Вместе с тем, как уже отмечалось, клинические исследования показали, что длительность кардиопротекторного действия гистохрома после однократного введения составляет более 24 ч, а наиболее отчетливые изменения величины массы некроза были зарегистрированы у больных ОИМ в первые 12 ч от применения препарата [20]. Логично предположить, что и кардиотропный эффект гистохрома в значительной степени обеспечивают его производные. В таком случае, очевидна необходимость идентифицировать метаболиты эхинохрома А с последующим изучением их основных фармакологических аспектов.

Концепцией наличия активного метаболита эхинохрома можно объяснить и нестандартный ход приведенной выше кинетической кривой гистохрома [20]. В этом случае быстрый метаболизм эхинохрома А сопровождается накоплением в тканях организма его фармакологически активного метаболита. Если физи-

ко-химические и спектрофотометрические свойства последнего отличаются от таковых нативного эхинохрома незначительно, то вполне вероятно, что выявленный в цитируемых экспериментах [15, 21] второй пик концентрационной кривой обусловлен накоплением метаболитов. Вместе с тем нельзя исключить и предположение, согласно которому нестандартный ход кинетических кривых может быть обусловлен восстановлением основного метаболита до исходного гистохрома такими биологически активными соединениями как глутатион, цистеин, аскорбиновая кислота [20, 32, 38]. Ответить на поставленные вопросы позволит детальное изучение описанных пиков кинетической кривой гистохрома после идентификации его метаболитов. Возможно также и постепенное высвобождение эхинохрома и/или его производных из тканевых депо, например, из связи с альбуминами плазмы крови.

Вопрос о степени связывания эхинохрома с белками плазмы требует отдельного изучения. Активность транспортеров лекарственного средства является важным молекулярным механизмом, определяющим быстроту попадания молекул препарата к мишени и степень поддержания эффективного градиента концентраций между кровью и тканями [23, 46, 55]. Согласно современным представлениям, концентрация лиганда и степень его связывания с транспортными системами определяет не только величину, но и форму биологического ответа [12, 14, 54]. В случае бимодальных зависимостей доза — эффект биологический ответ живых систем будет определяться не только дозой биологически активного вещества, как это часто принято считать в фармакологии, но также связыванием с белками-переносчиками. При этом известно, что большинство лигандов достигает клеточных мишеней в связанном с белками плазмы крови состоянии [23, 46, 56]. К сожалению, сегодня пока нет четких сведений о способности эхинохрома А или его структурных аналогов связываться с альбуминами плазмы крови. Учитывая, что степень связывания лиганда с белками-транспортерами существенно сказывается на фармакокинетических параметрах лекарственного препарата, необходимость изучения обсуждаемого аспекта для препарата гистохром очевидна.

Отсутствие исчерпывающей информации о характере метаболизма 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона порождает множество вопросов относительно путей его выведения. С одной стороны, высокая степень липофильности эхинохрома А наводит на мысль о таких путях выведения как желудочно-кишечный тракт и кожные покровы. С другой стороны, клинические наблюдения показали, что применение препарата гистохром сопровождается окрашиванием мочи в характерный красно-коричневый цвет и указывает на его выведение почками [11]. Последнее говорит в пользу преобразования 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона в организме в гидрофильные метаболиты. Не исключено, что для препара-



та и его метаболитов характерно несколько путей экскреции.

Изучение путей элиминации эхинохрома А из организма могло бы расширить представление о фармакокинетике гистохрома. Этот аспект до настоящего времени в полной мере не изучен. Есть отдельные данные, что препарат и/или его метаболиты выводятся почками. В таком случае следует учитывать, что скорость элиминации эхинохрома А будет зависеть от рН мочи (4.1), (4.2). В моче, как известно, рН изменяется от 4,6 до 8,2, что создает довольно широкий диапазон возможностей для регуляции пассивной диффузии и реабсорбции лекарств в тубулярной системе почек [42]. Учитывая, что эхинохром А обладает кислотными свойствами, доля ионизированных молекул препарата в моче, а следовательно, и скорость его почечной экскреции, будет связана с рН и  $pK_a$  (4.1); (4.2). Не исключено, что выделение почками метаболитов эхинохрома также будет зависимо от рН мочи. Если это так, важно оценить в динамике экскрецию препарата почками после его однократного и повторного применения при пероральном и внутривенном введении в течение суток.

Кроме того, учитывая высокую липофильность соединения, следует думать о возможной экскреции эхинохрома А и/или его метаболитов желудочно-кишечным трактом (ЖКТ). В этом случае высока вероятность энтерогепатической циркуляции. Последняя, как известно, является одной из причин кумуляции лекарственных средств. Следовательно, необходимо оценить степень экскреции эхинохрома А и/или его метаболитов ЖКТ. Охарактеризовать экскрецию исходного вещества и его метаболитов с желчью можно, оценив суточную динамику печеночного клиренса изучаемых соединений. Современные методы оценки эхинохрома А обладают высокой степенью чувствительности и позволяют идентифицировать нативное соединение и продукты его физико-химических превращений [4, 5, 17, 40].

Таким образом, применение фармакокинетических параметров для управления фармакотерапевтическим процессом представляется важным аспектом оптимизации схем применения гистохрома. Проведение исследований по прикладной фармакокинетике призвано содействовать повышению терапевтической эффективности препарата. Качественная оценка фармакокинетических показателей предполагает вычисление оптимальных индивидуальных режимов дозирования с целью получения необходимых терапевтических концентраций, что позволит избежать возможных токсических реакций и повысит терапевтическую эффективность гистохрома. Выбор лекарственной формы, пути и скорости введения лекарственного средства — реальный и доступный путь создания оптимального профиля изменения концентрации активных форм лекарственного средства в крови и месте действия. Немногочисленные фармакокинетические исследова-

ния гистохрома не позволяют пока в полной мере прогнозировать картину его поведения в средах организма. Нет сомнений в том, что для решения прикладных задач клинической фармакологии требуется дальнейшее углубленное изучение фармакокинетики гистохрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует отметить целесообразность дальнейшего изучения фармакокинетики отечественного препарат гистохром. Современные методы математического моделирования позволяют оценить концентрацию эхинохрома А и его активных метаболитов не только в плазме крови, но и в предполагаемых органах-мишенях в динамике при различных схемах применения. На настоящий момент имеются лишь отдельные данные о фармакокинетике препарата после его однократного внутривенного введения в дозе 100 мг. В то же время новые исследования о своеобразии фармакодинамики гистохрома ставят вопрос о том, является ли однократное болюсное применение препарата наиболее эффективным или целесообразно его длительное введение. Если последняя схема наиболее приемлема, то обоснован непрерывный курс терапии или цикличные схемы применения гистохрома? Каковы особенности фармакокинетики препарата при его пероральном пути введения?

Ответить на поставленные вопросы можно, применив современные методы математического фармакокинетического моделирования при пероральном и внутривенном введении различных доз гистохрома в течение суток. Целесообразна оценка фармакокинетических параметров при повторном применении препарата. Так, анализ интервала между введениями препарата ( $\Delta t$ ) и анализ суточной динамики значений  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  и  $V_d$  в плазме крови позволит ответить на вопрос о кумуляции эхинохрома А в тканях организма и обосновать новые подходы к режиму дозирования препарата. Охарактеризовать пути экскреции эхинохрома А и его метаболитов можно, оценив в динамике общий клиренс, почечный и печеночный клиренс соединений и  $k_{el}$ . Имеющиеся предпосылки усовершенствования схем и режимов дозирования гистохрома повышают интерес к его пероральному применению. Разработка и внедрение пероральных лекарственных форм препарата определяют проведение фармакокинетических исследований при данном пути введения с учетом физико-химических особенностей эхинохрома А. Другим важным вопросом фармакокинетического изучения гистохрома является идентификация путей его метаболизма и изучение фармакологических характеристик его возможных метаболитов. И, наконец, не последнее значение имеет изучение фармакокинетических взаимодействий гистохрома с другими лекарственными средствами. Изучение фармакокинетики гистохрома на современном этапе позволит обос-

новать и индивидуализировать применение препарата в кардиологической практике и при заболеваниях глаз.

## ЛИТЕРАТУРА

- А. А. Артюков, Е. В. Купера, Е. А. Кольцова и др., Патент РФ № 2283298 (2006).
- А. А. Артюков, Э. П. Козловская, Е. В. Купера и др., Патент РФ № 2352554 (2009).
- А. А. Филимонова, А. У. Зиганшин, Л. Е. Зиганшин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **70**(3), 69 – 77 (2007).
- А. В. Ануфриева, О. А. Лебедько, Г. П. Березина и др., *Дальневост. мед. ж.*, № 1, 78 – 81 (2012).
- А. В. Лебедев, М. В. Иванова, Н. И. Красновид и др., *Вопросы мед. химии*, **45**(2), 123 – 130 (1999).
- А. В. Швилкин, Л. И. Серебрякова, О. В. Цкитишвили и др., *Кардиология*, **31**(11), 79 – 81 (1991).
- А. И. Арчаков, *Микросомальное окисление*, Наука, Москва (1975).
- А. Н. Закирова, А. В. Лебедев, В. В. Кухарчук и др., *Тер. архив*, **68**(8), 12 – 14 (1996).
- А. Н. Закирова, М. В. Иванова, В. Б. Голубятников и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **60**(4), 21 – 24 (1997).
- А. С. Саратиков, Р. Р. Ахмеджанов, А. А. Бакибаев и др., *Регуляторы ферментативных систем детоксикации среди азотсодержащих соединений*, Сибирский издательский дом, Томск (2002).
- А. С. Саратиков, Т. П. Новожеева, Р. Р. Ахмеджанов, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **134**(9), 308 – 310 (2002).
- Большая Российская энциклопедия лекарственных средств*, “Ремедиум”, том 2, Москва (2001), с. 171.
- В. Кулес, Д. Сычов, Е. Ших, *Врач*, № 6, 6 – 8 (2007).
- В. А. Горьков, Е. И. Карамышева, *Клин. фармакокинет.*, № 1, 2 – 4 (2004).
- В. Г. Белолипецкая, Я. В. Суханов, *Рацион. фармакотер. в кардиол.*, № 2, 43 – 47 (2005).
- В. И. Янькова, В. В. Кнышова, В. З. Ланкин, *Бюл. СО РАМН*, **30**(1), 64 – 69 (2010).
- В. К. Пиотровский, *Хим.-фарм. журн.*, **18**(7), 845 – 849 (1984).
- В. К. Пиотровский, *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 118 – 127 (1986).
- В. К. Козлов, М. В. Козлов, О. А. Лебедько и др., *Дальневост. мед. ж.*, № 2, 61 – 64 (2009).
- В. К. Козлов, М. В. Козлов, О. Е. Гусева и др., *Тихоокеанский мед. ж.*, № 3, 116 – 117 (2009).
- В. Л. Новиков, *Автореф. дис. докт. хим. наук*, Владивосток (2000).
- В. Н. Красногорская, С. Н. Басинский, А. С. Басинский, *Рус. мед. ж.*, **8**(1), 3 – 5 (2007).
- В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филов, *Фармакокинетика*, Наука, Москва (1980).
- Г. Б. Егоров, В. А. Алехина, Т. М. Волобуева и др., *Вестн. офтальмол.*, **115**(2), 34 – 35 (1999).
- Г. Б. Еляков О. Б. Максимов, Н. П. Мищенко и др., Патент РФ № 2134107 (1999).
- Г. Б. Еляков, О. Б. Максимов, Н. П. Мищенко и др., Патент РФ № 2137472 (1999).
- Государственный реестр лекарственных средств*, Том. I, Р. У. Хабриев (ред.), “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава России, Москва (2004).
- Государственный реестр лекарственных средств*, Том. II, Р. У. Хабриев (ред.), “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава России, Москва (2004).
- Г. С. Полуниин, И. А. Макаров, Ю. К. Ширшиков и др., *Вестн. офтальмол.*, № 2, 19 – 20 (2000).
- Г. С. Полуниин, И. А. Макаров, Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, *Рефракц. хирургия и офтальмол.*, № 2, 53 – 56 (2002).
- Г. С. Полуниин, О. К. Воробьева, Н. В. Макашова и др., *Рефракц. хирургия и офтальмол.*, **3**(2), 23 – 28 (2003.)
- Е. Ю. Приезжаева, О. А. Лебедько, Б. Я. Рыжавский и др., *Тихоокеанский мед. ж.*, № 3, 58 – 60 (2009).
- З. З. Хакимов, *Дис. ... докт. мед. наук*, Ташкент (1993).
- И. А. Шукин, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2007).
- И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин, Н. В. Макашова и др., *Вестник офтальмол.*, № 4, 22 – 24 (1999).
- К. Г. Гуревич, С. Д. Варфоломеев, *Биохимия*, **64**(9), 1233 – 1244 (1999).
- К. Г. Гуревич, Н. Л. Шимановский, *Вопросы биол. мед. и фармац. химии*, **33**, 45 – 48 (2000).
- К. Г. Гуревич, *Клин. фармакокинетика*, № 1, 34 – 39 (2004).
- М. В. Иванова, А. В. Лебедев, Н. П. Мищенко и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **12**(12), 662 – 664 (1996).
- М. Р. Гусева, М. Б. Бесланеева, Н. П. Мищенко и др., *Вестник офтальмол.*, № 6, 38 – 40 (2007).
- Н. Н. Каркищенко, *Фармакологические основы терапии*, ИМР-Медицина, Москва (1996).
- Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева и др., *Фармакокинетика*, Феникс, Ростов-на-Дону (2001).
- Н. Н. Каркищенко, *Основы биомоделирования*, Изд-во ВПК, Москва (2004).
- Н. П. Мищенко, *Всес. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений*, Новосибирск (1991), с. 164.
- Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, В. Л. Багирова, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(1), 49 – 53 (2003); *Pharm. Chem. J.*, **37**(1), 48 – 52 (2003).
- Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, Л. П. Догадова, *Вестник ДВО РАН*, № 3, 111 – 119 (2004).
- Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, В. А. Стоник и др., Патент РФ № 2266737 (2004).
- Н. П. Мищенко, Н. Г. Прокофьева, С. А. Федореев, *Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии. Тез. докл. региональной научной конференции 16 – 18 ноября 2004*, Владивосток (2004), с. 14.
- Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, Т. А. Запара и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **147**(2), 155 – 159 (2009).
- О. Б. Максимов, *Химия и жизнь*, № 9 – 10, 22 – 25 (1998).
- О. В. Андреева, *Клин. фармакокин.*, № 2, 29 – 33 (2005).
- П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. Н. Петров, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Семь ветров, Волгоград (1999).
- П. Ф. Забродский, В. Ф. Киричук, В. Г. Лим и др., *Саратовский научно-мед. ж.*, **6**(1), 46 – 48 (2010).
- Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений*, Москва (2009), с. 74.
- С. А. Афанасьев, Т. В. Ласукова, А. М. Чернявский и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **62**(6), 32 – 34 (1999).
- Т. А. Афанасьева, Т. В. Ласукова, А. М. Чернявский, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **124**(12), 669 – 671 (1997).
- Т. В. Ласукова, Е. В. Ускина, С. А. Афанасьева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **60**(5), 51 – 53 (1997).
- Т. П. Новожеева, А. С. Саратиков, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **56**(3), 69 – 71 (1993).
- Т. П. Новожеева, М. И. Смагина, Н. А. Черевко, С. Н. Фатеева, *Бюл. суб. мед.*, № 5, 78 – 81 (2011).
- А. Kuruma, Н. С. Hartzell, *J. Gen. Physiol.*, **115**(1), 59 – 80 (2000).
- С. Е. Berger, Н. К. Datta, *Exp. Physiol.*, **85**(1), 57 – 60 (2000).

62. E. Dunn, *Feature*, **16**(2), 5 – 6 (2009).
63. E. Fuseau, L. B. Sheiner, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**(6), 733 – 741 (1984).
64. J. A. Imlay, S. Linn, *J. Bacteriol.*, **166**(2), 519 – 527 (1986).
65. J. D. Unadkat, F. Bartha, L. B. Sheiner, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**, 86 – 93 (1986).
66. K. K. Jain, *Jain Pharma Biotech*, Switzerland (2014).
67. L. P. Balant, M. Gex-Febry, *Xenobiotica*, **20**(11), 1241 – 1257 (1990).
68. N. H. G. Holford, L. B. Sheiner, *Clin. Pharmacokin.*, **6**, 429 – 453 (1981).
69. R. K. Lain, L. E. Gerlowski, *J. Pharm. Sci.*, **72**(10), 1103 – 1127 (2006).
70. M. Kaneko, M. Kodama, F. Inoue, *Free Radic Res.*, **20**(4), 229 – 239 (1994).
71. P. B. Danielson, *Cur. Drug. Metab.*, **3**(6), 561 – 597 (2002).
72. R. W. Jelliffe, A. Schumitzky, D. Bayard, et al., *Clin. Pharmacokin.*, **34**, 57 – 77 (1998).

Поступила 07.01.16

## SPECIFIC FEATURES AND PROSPECTS OF THE PHARMACOKINETIC STUDY OF HISTOCHROME

O. S. Talalaeva<sup>1</sup>, Ya. F. Zverev<sup>1</sup>, V. M. Bryukhanov<sup>1</sup>, and N. P. Mishchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pharmacology Department, Altai State Medical University, ul. Lenina 40, Barnaul, Altai Krai, 656038 Russia

<sup>2</sup> Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far-East Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. 100 Let Vladivostoka 159, Vladivostok, 690022, Russia

The review summarizes available data on the pharmacokinetics of new Russian drug histochrome, the active substance in which is a quinoid pigment of marine invertebrates, echinochrome A (2,3,5,6,8-pentahydroxy-7-ethyl-1,4-naphthoquinone). Based on the modern notions about close connection of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, the authors consider prospects for studying the histochrome pharmacokinetics, including the issues of echinochrome A metabolism and the probability of formation of a biologically active metabolite. In assessing the pharmacokinetic aspects of the new drug, the authors draw attention of researchers to profound study of histochrome administration schemes and dosing regime in the context of improving its therapeutic applications.

**Keywords:** echinochrome A; histochrome; pharmacokinetics.