

УДК 615.033.076.9

В. Г. Зіньковський¹, д-р біол. наук, проф.,
С. І. Щукін²

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ КСЕНОБІОТИКІВ МІЖ КРОВ'Ю, ОРГАНАМИ Й ТКАНИНАМИ ПРИ ЇХНЬОМУ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ В ОРГАНІЗМ

¹Опольський університет, кафедра молекулярної та експериментальної біології, Ополь, Польща,

²Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Вступ

Дослідження механізмів і визначення кількісних показників процесів розподілу ксенобіотиків в організмі, зокрема оборотного масо-перенесення речовин між кров'ю й різними тканинами, є одним з основних завдань сучасної експериментальної фармакокінетики [1; 2]. Актуальність досліджень у цьому напрямку визначається таким:

а) «біофази дії ліків» (відсіки кінетичних схем їхнього розподілу, що містять рецепторно-ефекторні супрамолекулярні комплекси), як і осередки патологічних процесів, є тими або іншими тканинами (органами, морфофізіологічними структурами), що обмінюються оборотно із кров'ю (звичайно дифузійно) ксенобіотиками (зокрема, ліками), які надходять у внутрішнє середовище організму ззовні;

б) ті або інші тканини є місцями розвитку патологічних (побічних) ефектів, спричинених впливом ксенобіотиків на організм [3].

У зв'язку із цим, терапевтичні і токсичні (максимально допустимі) концентрації ліків у крові слід визначати з урахуванням «відносної тропності» цих речовин до досліджуваних біосубстратів. Згаданий показник відповідає константі рівноваги (K_p) процесів розподілу речовини між кров'ю й досліджуваною тканиною і є одним з фундаментальних (термодинамічних) характеристик системи «ліки — організм» [4].

Метою даної роботи є розробка методу регресійного аналізу процесів оборотного розподілу ксенобіотиків між кров'ю й тканинами в умовах їхнього одноразового введення по-

рівняно з раніше розробленими й використовуваними у фармакокінетичних дослідженнях методами оцінки величини K_p .

Результати дослідження та їх обговорення

1. Формалізація завдання

Передбачається, що в момент часу (t), після введення ксенобіотика в організм, величина швидкості зміни його кількості в тканині ($\frac{dA_{2,t}}{dt}$) визначається різницею швидкості двох процесів:

а) його надходження із крові (камера (1)) у тканину (камера (2)) ($U_{1,2}$);

б) зворотним процесом — надходження з (2) в (1) ($U_{2,1}$).

Передбачається, що ці процеси — першого порядку, і швидкості в момент часу t ($U_{1,2}$ і $U_{2,1}$) прямо пропорційні вмісту ксенобіотика в крові ($A_{1,t}$) і тканині ($A_{2,t}$) і визначаються константами швидкості (першого порядку) (k_{12} і k_{21}):

$$\begin{cases} U_{1,2} = A_{1,t} \cdot k_{12}, \\ U_{2,1} = A_{2,t} \cdot k_{21}. \end{cases} \quad (1)$$

Тоді рівняння матеріального балансу для процесу масообміну ксенобіотика в системі «кров ↔ тканина» може бути записане як:

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = U_{1,2} - U_{2,1} = k_{12}A_{1,t} - k_{21}A_{2,t}. \quad (2)$$

Рівняння (2) лежить в основі всіх варіантів формальних апаратів аналізу процесів розподілу ксенобіотиків у біологічних системах.

2. Співвідношення між константами швидкості, що використовуються в кінетичних схемах формальної фармакокінетики, і константами дифузії, використовуваними у фазовому аналізі процесів розподілу ксенобіотиків у біосистемах

В основі механізмів розподілу ксенобіотиків між кров'ю й тканинами лежать процеси трансляційної дифузії молекул речовини між двома контактуючими макрооб'єктами.

Формальний апарат фазової фармакокінетики [5] припускає, що дифузія ксенобіотиків між контактуючими макрооб'єктами (фазами) здійснюється в умовах ефективного перемішування їхнього вмісту (у крові (фаза (1)) — внаслідок кровообігу, а в тканині (фаза (2)) — внаслідок внутрішньоклітинної циркуляції речовини), що перешкоджає виникненню градієнтів концентрації усередині фаз кінетичної схеми розподілу досліджуваної сполуки. У зв'язку з цим швидкості процесів дифузії з (1) в (2) (U_{12}) і з (2) в (1) (U_{21}) визначаються величинами площі контакту фаз (1) і (2) (S_{12}), константами швидкості дифузії досліджуваної речовини у фазі (1) (крові) (D_1) і фазі (2) (тканині) (D_2) та його концентраціями у цих фазах (C_1 і C_2):

$$\begin{cases} U_{12} = C_1 S_{12} D_1, \\ U_{21} = C_2 S_{12} D_2. \end{cases} \quad (3)$$

У момент часу t вміст ксенобіотика в (1) і (2) становить:

$$\begin{cases} A_{1,t} = C_{1,t} \cdot V_1, \\ A_{2,t} = C_{2,t} \cdot V_2, \end{cases} \quad (4)$$

де V_1 і V_2 — об'єми розподілу досліджуваної речовини в крові і тканині.

Слід зазначити, що вони, як і величина S_{12} , безпосередньому експериментальному визначенню (в умовах фармакокінетичного дослідження *in vivo*) не підлягають.

З рівнянь (3) і (4) можемо визначити, що швидкість зміни вмісту ксенобіотика в тканині (2) ($\frac{dA_{2,t}}{dt}$) у будь-який момент часу t становить:

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = U_{12,t} - U_{21,t} = C_{1,t} S_{12} D_1 - C_{2,t} S_{12} D_2. \quad (5)$$

Тоді з рівняння (2) виходить, що:

$$\begin{cases} k_{12} = \frac{S_{12} D_1}{V_1}, \\ k_{21} = \frac{S_{12} D_2}{V_2}. \end{cases} \quad (6)$$

Використання формального апарату фазової фармакокінетики (рівняння (3) і (5)) є перспективним для розробки методів оцінки рівноважної константи розподілу (K_p) ксенобіотиків між кров'ю й тканинами в умовах їхнього одноразового введення і тривалої інфузії.

3. Методи визначення констант розподілу ксенобіотика в організмі, що ґрунтуються на аналізі безпосередньо вимірюваних у фармакокінетичному експерименті величин — концентрацій ксенобіотика в крові (C_1) і тканинах (C_2)

При введенні ксенобіотика в організм із постійною швидкістю протягом досить тривалого часу у крові й інших кінетичних відсіках схеми його розподілу встановлюються його стаціонарні концентрації. Відношення стаціонарних концентрацій у тканинах до таких у крові дорівнюють величині відношення коефіцієнтів дифузії речовини у цих фазах:

$$\frac{C_{2,ss}}{C_{1,ss}} = \frac{D_1}{D_2} = K_p, \quad (7)$$

де $C_{2,ss}$ і $C_{1,ss}$ — концентрації ксенобіотика в крові та тканині у стаціонарному стані системи (steady state).

Точне точкове визначення (рис. 1, а) ґрунтується на твердженні про зміну знака (з додатного на від'ємний) значення величини похідної вмісту ксенобіотика в тканині ($\frac{dA_{2,t}}{dt}$) зі збільшенням часу досліду (рис. 1, б) і оберненні її у нуль при досягненні максимальної концентрації речовини в органі ($A_{2,T}$) у момент $t = (T_{\max})$. Тоді рівняння (5) спрощується:

$$\frac{C_{2,T}}{C_{1,T}} = \frac{D_1}{D_2} = K_p. \quad (8)$$

Таким чином, метод зводиться до визначення відношення концентрацій ксенобіотика в тканині (визначеного в момент досягнення максимальної концентрації ($C_{2,T}$)) до його концентрації в крові ($C_{1,T}$), визначеної при $t = T_{\max}$. Недоліком наведеного методу є те, що визначення K_p є точковим (одноразовим).

Наближене, асимптотичне визначення (рис. 1, в і 1, г) ґрунтується на твердженні про зменшення швидкості зміни концентрації ксенобіо-

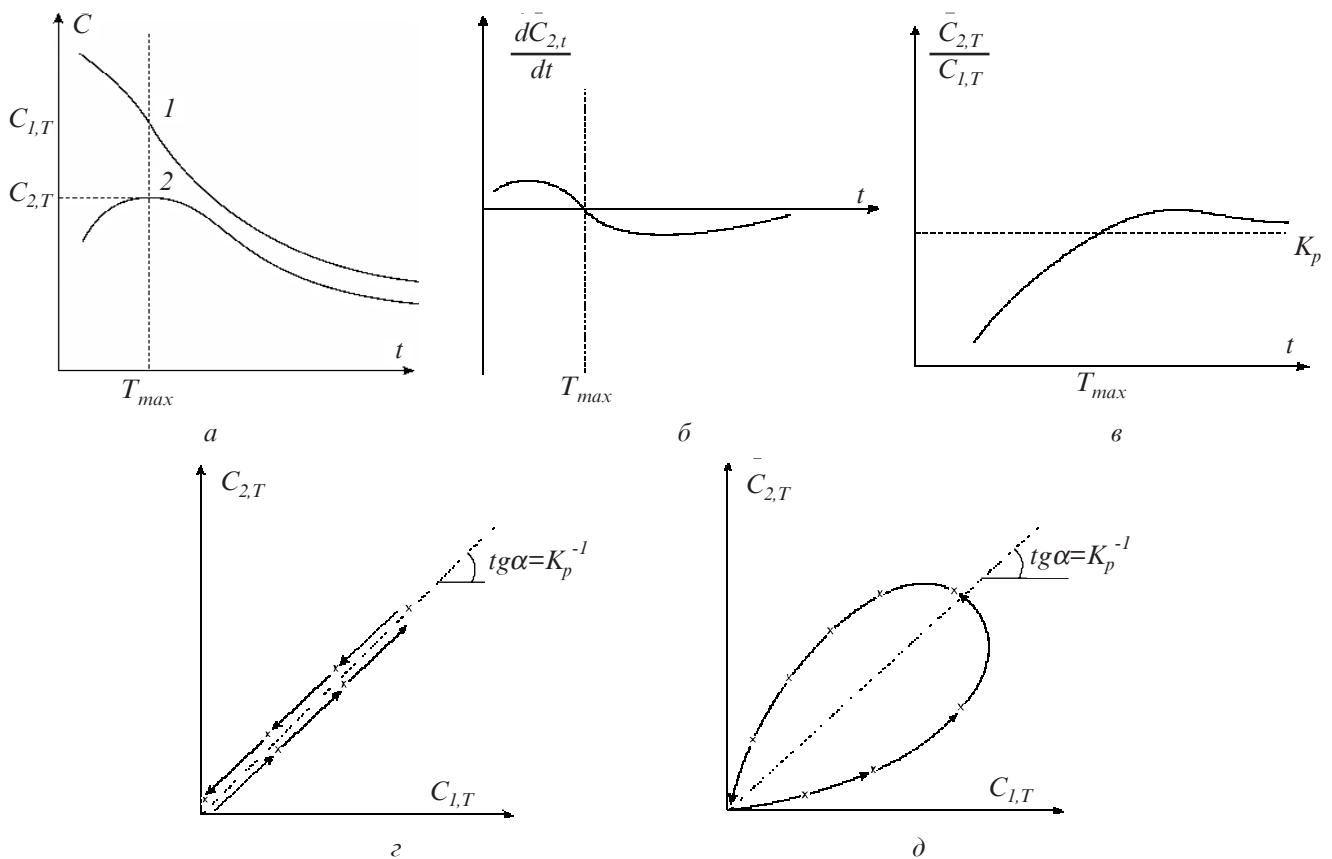


Рис. 1. Ілюстрація методів визначення константи розподілу ксенобіотику між кров'ю й тканиною (K_p) після його одноразового введення в організм:

a — зміна вмісту ксенобіотику (C) у крові (1) і тканині (2) у часі (t);

б — зміна величини похідної за часом вмісту ксенобіотику $\left(\frac{dC_{2,t}}{dt}\right)$ у тканині;

в — зміна відношення концентрації ксенобіотику у тканині до його концентрації в крові ($C_{2,t}/C_{1,t}$) у часі;

г — зміна в часі (показано стрілками) вмісту ксенобіотику в крові ($C_{1,t}$) і тканині ($C_{2,t}$) при $C_{1,t}k_{12} \gg \frac{dC_{2,t}}{dt} \ll C_{2,t}k_{21}$;

д — петлиста («гістерезис») зміна в часі (показано стрілками) вмісту ксенобіотику в крові ($C_{1,t}$) і тканині ($C_{2,t}$) при $C_{1,t}k_{12} \approx \frac{dC_{2,t}}{dt} \approx C_{2,t}k_{21}$.

тика в тканині $\left(\frac{dC_{2,t}}{dt}\right)$ зі збільшенням часу дослідження: при $t \notin T_{\max} \frac{C_{2,t}}{C_{1,t}} \rightarrow K_p$, тому що $\frac{dC_{2,t}}{dt} \rightarrow 0$.

Недоліком викладеного методу є його «асимптотичність» і низька точність визначення величин $\frac{C_{2,t}}{C_{1,t}}$ при великих значеннях t . Визначення, що ґрунтуються на поєднанні «точкового» й «асимптотичного» методів, дозволяють уникнути грубих помилок в оцінці величини K_p , внаслідок властивих їм (зазначених вище) недоліків.

Безпосереднє (регресійне) визначення константи розподілу ксенобіотику між кров'ю й

тканиною не завжди є ефективним (рис. 1, *д*) через можливий гістерезис (петлястість) зміни співвідношення величин $C_{1,t}$ і $C_{2,t}$ у часі. В основі цього феномена лежить зміна величини і знака швидкості зміни вмісту досліджуваної речовини в тканині (рис. 1, *б*). Якщо «гістерезис» дослідних даних є значним — існують вагомні підстави для припущення про існування гіст-гематичного бар'єру в системі масообміну «кров \leftrightarrow тканина». Якщо обмінні процеси істотно більш швидкі, ніж зміна концентрації ксенобіотику в крові й тканинах (що, наприклад, було відзначено при вивченні фармакокінетики феназепаму [6]), відношення $C_{2,t}/C_{1,t}$ практично не змінюється в часі й приблизно відповідає величині K_p .

4. Методи визначення констант розподілу ксенобіотика в організмі, засновані на аналізі величин інтервалів його концентрацій (площі під фармакокінетичними кривими) у крові й органах (тканинах) тварин

Передбачається, що процеси розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканиною дифузійні. Тобто :

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = k_{12}A_{1,t} - k_{21}A_{2,t} = D_1S_{12}C_{1,t} - D_2S_{12}C_{2,t} \quad (9)$$

Інтегруючи рівняння (9) в інтервалі від 0 до t , дістаємо:

$$\begin{aligned} A_{2,t} &= k_{12}V_1 \int_0^t C_1 dt - k_{21}V_2 \int_0^t C_2 dt = \\ &= D_1S_{12} \int_0^t C_1 dt - D_2S_{12} \int_0^t C_2 dt \end{aligned} \quad (10)$$

У позамоделному аналізі сучасної фармакокінетики [7] інтеграли концентрації досліджуваних речовин звичайно подають як «площі під фармакокінетичними (концентраційними) кривими», обчислені «методом трапецій» [8]:

$$\int_0^t C_i dt \approx AUC_i^{(0-t)} \quad (11)$$

Звичайно параметри кінетичної схеми розподілу ксенобіотика в організмі оцінюють, використовуючи величину ($AUC_1^{(0-\infty)}$) площі під фармакокінетичною кривою досліджуваної речовини в крові (1):

$$\int_0^{\infty} C_1 dt \approx AUC_1^{(0-\infty)} \approx \frac{Q}{V_1 k_{el}} \quad (12)$$

де Q — кількість речовини, що надійшла в організм; k_{el} — константа її елімінації з організму.

Метод визначення констант розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканинами, заснований на визначенні інтегральних показників (при $t \rightarrow \infty$)

Підставивши з рівняння (11) в (10) значення $AUC_i^{(0-t)}$ (замість $\int_0^t C_i dt$) для $i=1$ і 2 , за умови $t \rightarrow \infty$, яка припускає, що $A_{2,\infty} \rightarrow 0$, і перегрупувавши члени, маємо:

$$\frac{AUC_2^{(0-\infty)}}{AUC_1^{(0-\infty)}} \approx \frac{k_{12}V_1}{k_{21}V_2} \approx \frac{D_1}{D_2} \approx K_p \quad (13)$$

Недоліком методу є можливість виникнення грубих помилок, пов'язаних з необхідністю екстраполяційної оцінки термінальної частини площі під фармакокінетичною кривою в інтервалі часу досліді ($t_m - \infty$), де t_m — термінальний (найбіль-

ший у виконаній дослідній серії) час визначення ксенобіотика в досліджуваних біосубстратах). У класичних фармакокінетичних дослідженнях, при визначенні термінальної частини площі під фармакокінетичною кривою концентрації ксенобіотика в досліджуваному об'єкті припускають, що:

а) «фармакокінетична крива» є сумою експонент;

б) у термінальній частині вона представлена найповільнішою з них;

в) експонентний множник найповільнішої (термінальної) експоненти (k_m) визначає кінетику процесу елімінації ксенобіотика з біосубстрату в інтервалі часу ($t_m - \infty$):

$$AUC_i^{(t_m-\infty)} = \frac{C_{i,t_m}}{k_m} \quad (14)$$

де C_{i,t_m} — концентрація ксенобіотика при $t = t_m$.

Наведені припущення досить правдоподібні, але в експериментальній практиці не завжди виконуються. Тому, визначаючи величину

$$AUC_i^{(0-\infty)} \approx AUC_i^{(0-t_m)} + AUC_i^{(t_m-\infty)} \quad (15)$$

корисно переконатися, чи дійсно зміна в часі показника $AUC_i^{(0-t)}$ прямує (при $t \rightarrow \infty$) до $AUC_i^{(0-\infty)}$, що лежить в основі подальших методичних підходів.

Асимптотичний метод визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканинами, заснований на дослідженні кінетики зміни величин площі під фармакокінетичними кривими ($AUC_i^{(0-t)}$), спирається на такі міркування.

Рівняння (10) може бути подане у вигляді:

$$\frac{AUC_2^{(0-t)}}{AUC_1^{(0-t)}} \approx \frac{D_1}{D_2} - \frac{C_{2,t}V_2}{D_2S_{12}AUC_1^{(0-t)}} \quad (16)$$

У рівнянні (16) величина $\left(\frac{D_1}{D_2}\right) = K_p$ —

постійна, а в члені рівняння $\left(\frac{C_{2,t}}{D_2S_{12}AUC_1^{(0-t)}}\right)$

знаменник зі збільшенням часу досліді зростає (від нуля до $D_2S_{12}AUC_1^{(0-t)}$), а чисельник ($C_{2,t}$) прямує до нуля (рис. 2, а). У зв'язку з цим у координатах

$\left(\frac{AUC_2^{(0-t)}}{AUC_1^{(0-t)}}, t\right)$ зі збільшенням часу досліді відношення площі під досліджуваними фармакокінетичними кривими зростає від нуля,

прямуючи (асимптотично) до величини $\frac{D_1}{D_2} = K_p$.

Сполучення наведеного методу із поданими вище дозволяє уникнути грубих відхилень в

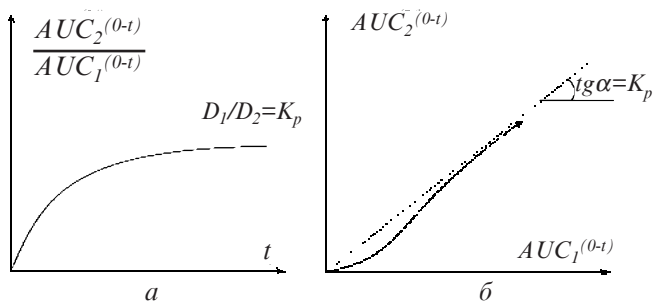


Рис. 2. Ілюстрація методів визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю та тканиною (K_p), що ґрунтується на дослідженні кінетики величин площ під фармакокінетичними (концентраційними) кривими в крові ($AUC_1^{(0-t)}$) і тканині ($AUC_2^{(0-t)}$):

a — асимптотичне наближення розрахункових величин до значення K_p , зі збільшенням часу t досліджу;

б — регресійний аналіз досліджуваних величин (стрілкою показаний напрямок зміни досліджуваних показників зі збільшенням часу досліджу)

оцінці величини [9] і може бути рекомендоване до використання в експериментальній фармакокінетиці ксенобіотиків.

Регресійний метод визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканинами, що ґрунтується на дослідженні кінетики зростання (у часі досліджу) величин площ під фармакокінетичними кривими ($AUC_1^{(0-t)}$ і $AUC_2^{(0-t)}$). Рівняння (10) може бути подано у вигляді:

$$AUC_2^{(0-t)} \approx AUC_1^{(0-t)} \frac{D_1}{D_2} - \frac{C_{2,t} V_2}{D_2 S_{12}}, \quad (17)$$

або

$$AUC_2^{(0-t)} \approx AUC_1^{(0-t)} \cdot K_p - \frac{C_{2,t}}{k_{21}}. \quad (18)$$

Якщо припустити, що величина $\frac{C_{2,t}}{k_{21}} = AUC_1^{(0-t)} K_p$,

що у всякому разі виправдано при більших значеннях часу досліджу, тому що $C_{2,t} \rightarrow 0$, а $AUC_1^{(0-t)} \rightarrow AUC_1^{(0-\infty)}$ (зростає), то (18) можна подати (рис. 2, б), як

$$AUC_2^{(0-t)} \approx AUC_1^{(0-t)} \cdot K_p. \quad (19)$$

Тоді визначення величини зводиться до регресійного аналізу лінійної залежності між величинами площ під фармакокінетичними кривими концентрацій ксенобіотика в крові й тканині (рівняння (19)) методом найменших квадратів. У роботі [10] було показано ефективність використання цього методу.

5. Розробка комбінованого методу визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканиною

Викладені вище дві групи методів ґрунтуються на аналізі зміни в часі:

а) величин концентрацій ксенобіотика в крові ($C_{1,t}$) і тканині ($C_{2,t}$), або їхніх відношень;

б) величин площ під фармакокінетичними кривими (і) або їхніх відношень.

Усім їм властиві ті або інші недоліки, яких позбавлений представлений нижче, розроблений нами комбінований метод регресійного аналізу результатів дослідних даних.

Обґрунтування формального апарату розробленого методу

Фундаментальне рівняння

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = k_{12} A_{1,t} - k_{21} A_{2,t}, \quad (20)$$

інтегруємо за часом:

$$A_{2,t} = k_{12} V_1 \int_0^t C_1 dt - k_{21} V_2 \int_0^t C_2 dt. \quad (21)$$

Оскільки $A_{2,t} = C_{2,t} \cdot V_2$, то підставивши його значення в (21) і перегрупувавши, дістаємо:

$$\frac{\int_0^t C_2 dt}{C_{2,t}} = \frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot \frac{V_1}{V_2} \cdot \frac{\int_0^t C_1 dt}{C_{2,t}} - \frac{1}{k_{21}}. \quad (22)$$

Підставивши в рівняння (22) замість інтегралів концентрацій ($\int_0^t C_i dt$) їх наближені значення — площі під фармакокінетичними кривими ($AUC_i^{(0-t)}$), дістаємо остаточне (аналітичне) рівняння методу:

$$\frac{AUC_2^{(0-t)}}{C_{2,t}} = \frac{D_1}{D_2} \cdot \left(\frac{AUC_1^{(0-t)}}{C_{2,t}} \right) - \frac{1}{k_{21}} \quad (23)$$

$$y = a \cdot (x) + b$$

Рівняння (23), на відміну від виразів, поданих у наведених вище методах, є строго лінійним при будь-яких значеннях часу досліджу (рис. 3).

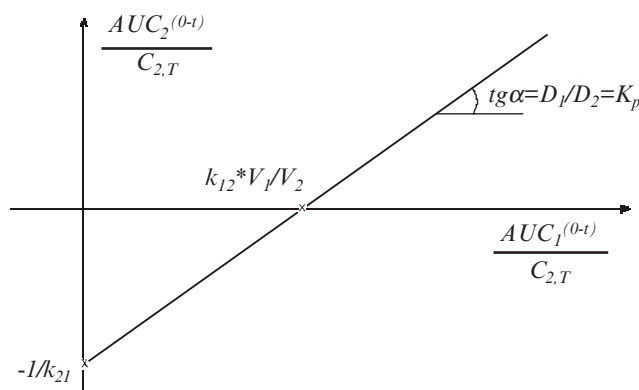


Рис. 3. Ілюстрація розробленого комбінованого методу визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю та тканиною (позначення ті ж, що і на рис. 1 і 2)

Метод дозволяє здійснити регресійний аналіз дослідних даних, на підставі якого можна одержати істотну інформацію про механізми й кількісні характеристики процесів розподілу ксенобіотика між кров'ю й досліджуваною тканиною (див. рис. 3). Дійсно, з регресійного аналізу дослідних даних можна визначити:

$$a = \frac{D_2}{D_1} = K_p, \quad b = -\frac{1}{k_{21}}, \quad -\frac{a}{b} = k_{12} \frac{V_1}{V_2}.$$

Якщо нам відома величина V_2 , то

$$-\frac{V_2}{b} = D_2 S_{12}, \quad -\frac{V_2 a}{b} = D_1 S_{12},$$

що дозволяє визначити параметри рівняння (20):

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = D_1 S_{12} C_{1,t} - D_2 S_{12} C_{2,t} \quad (24)$$

Якщо визначено також величину $AUC_2^{(0-\infty)}$, то можлива оцінка кількості ксенобіотика, що (в інтервалі часу $0-\infty$) надійшов в досліджувану тканину ($q_2^{(0-\infty)}$):

$$q_2^{(0-\infty)} = AUC_2^{(0-\infty)} \cdot V_2 \cdot k_{21} = AUC_2^{(0-\infty)} \cdot D_2 S_{12} = -AUC_2^{(0-\infty)} \cdot \frac{V_2}{b} \quad (25)$$

Висновки

До використання в експериментальній фармакокінетиці ксенобіотиків може бути реко-

мендована комбінована методика визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканиною на підставі регресійного аналізу лінійної залежності між величинами площ під фармакокінетичними кривими концентрацій ксенобіотика в крові й тканині, поділених на його концентрацію в тканині.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Gibaldi M., Perrier D.* Pharmacokinetics / Marcel Dekker, ed. Inc. — N. Y., Basel. 1982. — 432 p.
2. *Ritschel W. A.* Handbook of Basic Pharmacokinetics. — Drug Intelligence Publications, Inc., 1980. — 376 p.
3. *Катцунг Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология. — М.; СПб.: Бином; Нев. Диалект, 1998. — Т. 1. — С. 399-492.
4. *Gabrielsson J., Weiner D.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications. — 2nd ed. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.
5. *Фармакологічний аналіз рецепторно-лігандної взаємодії / Н. Я. Головенко, В. Г. Зіньковський та ін.* — К.: Академперіодика, 2001. — 208 с.
6. *Зіньковський В. Г.* Биокинетика и структура новых психотропных препаратов, их предшественников и метаболитов: Дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1994. — 528 с.
7. *Development of a whole body physiologically based model to characterise the pharmacokinetics of benzodiazepines. 1: estimation of rat tissue-plasma partition ratios / I. Gueorguieva, I. A. Nestorov et al.* // Pharmacokinetic. Pharmacodyn. — 2004. — Vol. 31 (3). — P. 185-213.
8. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А.* Фармакокінетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.
9. *Сумрий С. К., Жук О. В., Карпинчик В. А.* Фармакокінетика тилорона в організмі мишей при його внутривенному і пероральному способі введення // Ліки України. — 2003. — № 6. — С. 27-29.

УДК 615.033.076.9

В. Г. Зіньковський, С. І. Шукін

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ КСЕНОБІОТИКІВ МІЖ КРОВ'Ю, ОРГАНАМИ Й ТКАНИНАМИ ПРИ ЇХНЬОМУ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ В ОРГАНІЗМ

Розглянуто методи позамодельного аналізу процесів розподілу ксенобіотиків між кров'ю, органами й тканинами. Обговорено методи визначення констант швидкості оборотних процесів розподілу ксенобіотиків між кров'ю і тканинами організму, які використовуються в кінетичних схемах формальної фармакокінетики, та констант дифузії при фазовому аналізі фармакокінетики. Показано переваги розробленого комбінованого методу визначення констант розподілу на основі регресійного аналізу інтегральних показників, що дає можливість кількісної оцінки процесу перерозподілу ксенобіотика в системі кров — орган.

Ключові слова: ксенобіотик, константи розподілу, регресійний аналіз, система кров — тканина.

UDC 615.033.076.9

V. G. Zinkovsky, S. I. Schukin

DEVELOPMENT OF METHODS OF MODEL-INDEPENDENT ANALYSIS OF XENOBIOTICS DISTRIBUTION PROCESSES BETWEEN BLOOD, ORGANS AND TISSUES, AT THEIR SINGLE ADMINISTRATION INTO THE ORGANISM

The model-independent methods of analysis of processes of xenobiotics distribution between blood, organs and tissues are considered. Methods of definition of constants of speed inverse processes of distribution xenobiotics between blood and organism tissues which are used in kinetic schemes of formal pharmacokinetics and constants of diffusion at the phase analysis of pharmacokinetics are discussed. Advantages of the developed combined method of definition of constants distribution on the basis of integrated parameters regressive analysis, that causes an opportunity of quantitative estimation of the process of xenobiotics redistribution in the system blood — organ.

Key words: xenobiotics, constants of distribution, regressions the analysis, the system blood — body.