

7. Мюллер Э., Леффлер В. Микология. — М., 1995.

8. Онихомикозы у жителей Украины / А. В. Руденко, Э. З. Коваль, П. П. Рыжко, Е. А. Заплавская. — К., 2001.

9. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. — М., 2000.

10. Заболотный Д. И., Зарицкая И. С., Вольская О. Г. Диагностика и лечение грибковых синуситов // Ринология. — 2002. — № 4. — С. 3-10.

11. Красножен В. Н., Хайритоннова З. Х., Глушко Н. И. Роль плесневых и дрожжевых грибов в формировании хронических риносинуситов // Успехи мед. микологии. — 2003. — Т. II. — С. 245-246.

12. Бурова С. А., Макова Г. Н., Клешинин Д. А. Отомикозы // Там же. — С. 218.

13. Пальчен В. Т., Кунельская Н. Л., Артемьев М. Е. Микробный пейзаж острого гнойного синусита // Там же. — С. 252.

14. Кунельская В. Я., Шадрин Г. Б. Микоз среднего уха // Там же. — С. 254.

15. Заболотный Д. И., Зарицкая И. С., Вольская О. Г. Диагностика и лечение грибковых синуситов // Там же. — С. 286-288.

16. Чеснокова М. Г., Соловьева Т. Д., Карпова О. И. Анализ высеваемости грибов рода *Candida* из различ-

ного клинического материала // Современная микология в России: Материалы I Съезда микологов России.

17. Заболотный Д. И., Зарицкая И. С., Вольская О. Г. Особенности состава микобиоты при заболеваниях верхних дыхательных путей и уха // Там же.

18. Амбарумян А. Д., Тер-Степанян М. М. Профилактика носительства грибов рода *Candida* и стафилококков на коже рук медицинского персонала // Материалы 1-го съезда микологов России. — С. 235.

19. Ермоленко Е. И., Ждан-Пушкина С. Х., Гефен Г. Е. Чувствительность грибов рода *Candida* к действию лактобацилл // Успехи мед. микологии. — 2003. — Т. 1. — С. 13-14.

УДК 615:547.419.5:612-092.9

В. В. Годован, О. В. Жук, В. Г. Зіньковський, С. І. Щукін

АНАЛІЗ ФАРМАКОКІНЕТИКИ НОВИХ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ, ЗАСНОВАНИЙ НА ОЦІНЦІ СТАТИСТИЧНИХ МОМЕНТІВ ЇХ РОЗПОДІЛУ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет, Україна,
Опольський університет, Польща

Структура математичної моделі будь-якого процесу масопереносу ліків через мультикомпаратментальну макросистему визначається, перш за все, параметрами її одиничних макропроцесів (трансляції маси ліків між її підсистемами (компаратментами), системою і навколишнім середовищем) і мікропроцесів (хімічної трансформації, адсорбції та інших реакцій, що відбуваються всередині компартментів). У зв'язку з цим вона однозначно виявляється в характері розподілу часу перебування молекул лікарського засобу (ЛЗ) у даній системі та її компартментах [1–3]. Тому визначення параметрів розподілу часу перебування ЛЗ у досліджуваних компартментах біосистеми є істотним джерелом інформації про структуру та властивості досліджуваних і модельованих об'єктів і явищ (масопереносу ЛЗ через ці об'єкти).

Метою даної роботи є розробка нового фармакокінетичного методу, який дозволить виявити вплив усіх компартментів біосистеми на загальну кінетичну схему розподілу ЛЗ, та вивчення за його допомогою особливостей фармакокінетики нових біологічно активних речовин (БАР).

Розподіл часу перебування молекул ЛЗ у системі підпорядкований статистичним законам і визначається за виглядом «відгуку» — його концентраційної кривої в часі, «фармакокінетичної кривої» [2].

У зв'язку з цим, основними моментами у запропонованому методі фармакокінетичних досліджень були такі:

1. Визначення моментів розподілу за експериментальними даними

Для оцінки характеру розподілу часу перебування ЛЗ в досліджуваному компартменті складної системи достатнім є визначення величин:

$$\int_0^{\infty} C_{i,t} dt = AUC_{i,\infty}, \quad (1)$$

$$\int_0^{\infty} t \cdot C_{i,t} dt = \alpha_1 \cdot AUC_{i,\infty} = AUMC_{i,\infty}, \quad (2)$$

$$\int_0^{\infty} t^2 C_{i,t} dt = \alpha_2 \cdot AUC_{i,\infty} = AUM_2 C_{i,\infty}, \quad (3)$$

де $C_{i,t}$ — концентрація ЛЗ в «*i*-тому» компартменті;



α_1 — початковий момент першого порядку, що характеризує значення випадкової величини, навколо якої групуються всі можливості її значення (середнє значення математичного очікування випадкової величини — MRT);

α_2 — початковий момент другого порядку;

$AUC_{i,\infty}$ — площа під концентраційною кривою ЛЗ в « i -тому» компартменті, яка визначена в інтервалі часу (від 0 до $+\infty$).

Величини, які подаються в рівняннях (1)–(3), можна визначити на підставі аналізу експериментальних даних концентрації ($C_{i,t}$) ЛЗ в « i -тому» компартменті, виконаних при різних значеннях часу дослідження. Якщо в моменти часу після введення речовини в організм, визначені її концентрації в компартменті ($C_{i,0}, C_{i,1}, C_{i,2}, \dots, C_{i,n}$), то в інтервалі часу дослідження ($t_0 - t_n$) вказані величини можна розрахувати на підставі методу «трапецій» [4]:

$$\int_0^{t_n} C_{i,t} dt \approx AUC_{i,0-t_n} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{i=n} (C_i + C_{i+1})(t_{i+1} + t_i), \quad (4)$$

$$\int_0^{t_n} t \cdot C_{i,t} dt \approx AUMC_{i,0-t_n} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{i=n} (t_i \cdot C_i + t_{i+1} \cdot C_{i+1})(t_{i+1} + t_i), \quad (5)$$

$$\int_0^{t_n} t^2 \cdot C_{i,t} dt \approx AUM_2C_{i,0-t_n} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{i=n} (t_i^2 \cdot C_i + t_{i+1}^2 \cdot C_{i+1})(t_{i+1} + t_i). \quad (6)$$

Зміна концентрації ЛЗ у досліджуваному компартменті в часі передбачається поліекспоненціальною. У зв'язку з цим, зміна концентрації ЛЗ у часі ($t_n - t_\infty$) в даному компартменті визначається найповільнішою експонентою, що характеризується експоненціальним множником — константою швидкості найповільнішого процесу (k_e). Заздалегідь визначають k_e регресійним аналізом термінальної частини кривої методом найменших квадратів. Потім, виходячи із значень термінального часу (t_{mep}) і концентрації ($C_{i,n}$) визначають:

$$\int_{t_n}^{\infty} C_{i,t} dt \approx AUC_{i,t_n-\infty} \approx \frac{C_{i,n}}{k_e}, \quad (7)$$

$$\int_{t_n}^{\infty} t \cdot C_{i,t} dt \approx AUMC_{i,t_n-\infty} \approx C_{i,n} \left(\frac{1}{k_e^2} + \frac{t_{mep}}{k_e} \right), \quad (8)$$

$$\int_{t_n}^{\infty} t^2 \cdot C_{i,t} dt \approx AUM_2C_{i,t_n-\infty} \approx C_{i,n} \left(\frac{2}{k_e^3} + \frac{2t_{mep}}{k_e^2} + \frac{t_{mep}^2}{k_e} \right). \quad (9)$$

Виходячи з загального для даного виду інтегральних функцій виразу [2]

$$\int x^n e^{ax} dx = e^{ax} \left[\frac{x^n}{a} - \frac{nx^{(n-1)}}{a^2} + \frac{n(n-1)x^{(n-2)}}{a^3} + \dots + (-1)^{(n-1)} \cdot \frac{xn!}{a^n} + (-1)^n \cdot \frac{n!}{a^{n+1}} \right] + C_{int}, \quad (10)$$

у подальшому визначаємо шукані величини:

$$AUC_{i,\infty} = AUC_{i,0-t_n} + AUC_{i,t_n-\infty}, \quad (11)$$

$$\alpha_1 \cdot AUC_{i,\infty} = AUMC_{i,0-t_n} + AUMC_{i,t_n-\infty}, \quad (12)$$

$$\alpha_2 \cdot AUC_{i,\infty} = AUM_2C_{i,0-t_n} + AUM_2C_{i,t_n-\infty}, \quad (13)$$

підсумовуючи результати обчислень, які виконані відповідно до рівнянь (4) і (7); (5) і (8); (6) і (9).

2. Обґрунтування закономірностей зміни моментів розподілу ЛЗ у кінетичних моделях різних типів

В експериментальній фармакокінетиці завдання полягає в тому, щоб на підставі знайденої в досліджуваному компартменті форми концентраційної кривої ліків, визначеної величини моментів його розподілу одержати інформацію про закономірності впливу на «долю» ЛЗ властивостей досліджуваного кінетичного відсіку і всієї біосистеми.

Із другого принципу термодинаміки [5] випливає, що в будь-якому середовищі спостерігається дисипація концентраційного сигналу в часі. Внаслідок цього ми маємо право очікувати, що знайдемо в усіх компартментах біосистеми концентраційні криві ЛЗ з α_1 і α_2 більшими від нуля. В зв'язку з цим, розглянемо, які закономірності зростання α_1 (MRT) і дисперсії концентрації ЛЗ у часі (VAR) залежно від місця досліджуваного компартмента в біосистемі та його кінетичних властивостей.

Одночастинна модель. Передбачається, що доза Q миттєво надходить і розподіляється в єдиному кінетичному відсіку (об'ємом V_d) й елімінує з нього внаслідок одного або декількох паралельних процесів першого порядку, що характеризуються сумарною константою швидкості ($\sum k_e$). Тоді вміст ЛЗ у момент часу t у компартменті (A_t) становить:

$$A_t = Qe^{-\sum k_e t}, \quad (14)$$

$$\frac{dA_t}{dt} = -A_t \sum k_e, \quad (15)$$

$$AUC_{0-t} = \frac{Q}{V_d} \frac{1}{\sum k_e} (1 - e^{-\sum k_e t}), \quad (16)$$

$$\alpha_1 = MRT = \frac{AUMC_{\infty}}{AUC_{\infty}} = \frac{1}{\sum k_e}, \quad (17)$$

$$\alpha_2 = \frac{AUM_2C_{\infty}}{AUC_{\infty}} = \frac{2}{(\sum k_e)^2}, \quad (18)$$

$$\mu_2 = VAR = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \frac{1}{(\sum k_e)^2}. \quad (19)$$



Коміркова модель. Передбачається, що доза Q миттєво надходить і розподіляється в першому з ланцюга, що складається з N компартментів (об'ємами V_d), послідовно сполучених необоротними процесами масопереносу, які перебігають з рівними константами швидкостей ($k_1 = k_2 = \dots = k_i = \dots = k_N = k$). Тоді в « i -тому» компартменті:

$$A_{i,t} = \frac{Q(kt)^{(i-1)}}{(i-1)!} e^{-kt}, \quad (20)$$

$$\begin{aligned} \frac{dA_{i,t}}{dt} &= kA_{(i-1),t} - kA_{i,t} = Qk \left(1 - \frac{kt}{i-1}\right) \frac{(kt)^{(i-2)}}{(i-2)!} e^{-kt} = \\ &= k \left(1 - \frac{kt}{i-1}\right) A_{(i-1),t}, \end{aligned} \quad (21)$$

$$AUC_{1,\infty} = AUC_{i,\infty} = AUC_{N,\infty} = \frac{Q}{V_d} \frac{1}{k}, \quad (22)$$

$$\begin{aligned} AUMC_{i,\infty} &= \int_0^{\infty} t \frac{A_{i,t}}{V_d} dt = \frac{Q}{V_d} \frac{k^{(i-1)}}{(i-1)!} \int_0^{\infty} t^i e^{-kt} dt = \\ &= \frac{Q}{V_d} \frac{k^{(i-1)}}{(i-1)!} \frac{i!}{k^{i+1}} = \frac{Q}{V_d} \frac{i}{k^2}, \end{aligned} \quad (23)$$

$$\alpha_{1,i} = MRT_i = \frac{AUMC_{i,\infty}}{AUC_{i,\infty}} = \frac{i}{k}. \quad (24)$$

Виходячи з рівняння (24) видно, що MRT_i є не середнім часом перебування речовини в i -тому відсіку, а середнім сумарним часом його перебування в усіх i -тих відсіках, тобто середнім часом надходження ЛЗ з i -того відсіку в $(i+1)$ -й або в навколишнє середовище, якщо $i=N$.

$$AUM_2C_{i,\infty} = \int_0^{\infty} t^2 \frac{A_{i,t}}{V_d} dt = \frac{Q}{V_d} \frac{i(i+1)}{k^3} = \alpha_{2,i} AUC_{i,\infty}, \quad (25)$$

$$VAR_i = \mu_{2,i} = \alpha_{2,i} - \alpha_{1,i}^2 = \frac{i}{k^2}. \quad (26)$$

При $i=1$ система є одночастинною, і рівняння (20)–(24) збігаються з (14)–(17), а (26) з (19), зважаючи, що тоді $k = \sum k_e$.

Як видно з рівнянь (24) і (26), обидва моменти розподілу ЛЗ у комірковій моделі ($\alpha_{1,i} (MRT_{i,\infty})$ і $\mu_{2,i} (VAR)_i$) лінійно зростають зі збільшенням кількості послідовно сполучених процесом масопереміщення речовини комірок у системі. Внаслідок цього коефіцієнт варіації (KV_i) розподілу досліджуваної речовини в часі в i -тому відсіку знижується зі збільшенням його порядкового номера:

$$KV_i = \frac{\sqrt{\mu_{2,i}}}{\alpha_{1,i}} = \frac{1}{\sqrt{i}}. \quad (27)$$

Одночастинна модель зі всмоктуванням відповідає комірковій моделі за умов: $N=2$; $k_1 \neq k_2$; $V_{d1} \neq V_{d2}$; визначення вмісту ЛЗ здійснюється в 2-й камері. Тоді в ній:

$$A_{2,t} = \frac{Qk_1}{k_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}), \quad (28)$$

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = Qk_1 e^{-k_1 t} - k_2 A_{2,t}, \quad (29)$$

$$\begin{aligned} AUC_{2,0-t} &= \int_0^t \frac{A_{2,t}}{V_{d,2}} dt = \frac{Q}{V_{d,2}} \frac{k_1}{k_1 - k_2} \left(\frac{1 - e^{-k_2 t}}{k_2} - \frac{1 - e^{-k_1 t}}{k_1} \right) = \\ &= \frac{Q}{V_{d,2}} \frac{1}{k_2} \left(1 + \frac{k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}}{k_1 - k_2} \right); \end{aligned} \quad (30)$$

при $t \rightarrow \infty$:

$$AUC_{2,\infty} = \frac{Q}{V_{d,2}} \frac{1}{k_2}, \quad (31)$$

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= \frac{AUMC_{2,\infty}}{AUC_{2,\infty}} = \frac{1}{AUC_{2,\infty}} \int_0^{\infty} t A_{2,t} dt = \frac{k_1 k_2}{k_1 - k_2} \left(\frac{1}{k_2^2} - \frac{1}{k_1^2} \right) = \\ &= \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} = MRT, \end{aligned} \quad (32)$$

$$\begin{aligned} \alpha_2 &= \frac{AUM_2C_{2,\infty}}{AUC_{2,\infty}} = \frac{1}{AUC_{2,\infty}} \int_0^{\infty} t^2 \frac{A_{2,t}}{V_{d,2}} dt = \\ &= 2 \left[\left(\frac{1}{k_1^2} - \frac{1}{k_2^2} \right) + \frac{1}{k_1 k_2} \right], \end{aligned} \quad (33)$$

$$\mu_2 = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \frac{1}{k_1^2} + \frac{1}{k_2^2}. \quad (34)$$

Коефіцієнт варіації (KV) розподілу речовини в другому відсіку аналізованої моделі

$$KV = \frac{\sqrt{\mu_2}}{MRT} = \frac{\sqrt{k_1^2 + k_2^2}}{k_1 + k_2} \text{ дорівнює } \frac{1}{\sqrt{2}} \text{ при } k_1 = k_2.$$

Тоді одночастинна модель зі всмоктуванням стає аналогічною комірковій (при $N=2$). При

$$k_1 \neq k_2 \quad KV > \frac{1}{\sqrt{2}}, \text{ а при } k_1 \gg k_2 \text{ (або: } k_1 \ll k_2),$$

$KV \rightarrow 1$, що відповідає KV одночастинної моделі. Отже, чим більше розрізняються між собою величини констант швидкості процесів масопереміщення речовини в системі, тим більше процес розподілу в досліджуваному компартменті стає подібним до моноекспоненціального, характерного для одночастинних систем.



Це є проявом «принципу виродження кінетичних кривих» [6].

Ланцюгова модель аналогічна комірковій за умови: $k_1 \neq k_2 \neq \dots \neq k_i \neq \dots \neq k_N$. Об'єми розподілу в камерах моделі також можуть бути різними. Моменти розподілу речовини в i -тому відсіку однакові:

$$\alpha_{1,i} = MRT_i = \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-1}, \quad (35)$$

$$\alpha_{2,i} = \left(\sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-1} \right)^2 - \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-2}, \quad (36)$$

$$\mu_{2,i} = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-2}, \quad (37)$$

$$KV_i = \frac{\sqrt{\mu_{2,i}}}{MRT_i} = \sqrt{\sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-2}} / \sum_{i=1}^{i=N} k_i^{-1}. \quad (38)$$

$$KV_i = \frac{1}{\sqrt{j}} \text{ при } k_1 = k_2 = \dots = k_i = \dots = k_N, \text{ що від-}$$

повідає комірковій моделі, яка складається з i послідовно сполучених відсіків, і більше цього значення при будь-яких відмінностях між величинами констант швидкості масопереносу ЛЗ у системі. Якщо одна з констант суттєво менша за інші, то в i -тому компартменті спостерігається практично моноекспоненціальний розподіл вмісту ЛЗ ($KV_i \approx 1$). У цих випадках низхідна гілка концентраційної кривої в досліджуваному тест-об'єкті описується рівнянням з експоненціальним множником, що дорівнює $(-k_e t)$, де k_e — константа швидкості найповільнішого процесу масопереміщення ЛЗ в ланцюговій моделі.

3. Обґрунтування критерію складності концентраційних кривих ЛЗ у досліджуваних компартментах кінетичної схеми їх розподілу в організмі

Для того щоб на підставі аналізу даних визначення моментів розподілу часу перебування досліджуваного ЛЗ у тестованому компартменті (крові, тканині, органі) організму можна було здійснити однозначну оцінку його «долі», тобто визначити співвідношення між середнім часом утримання ЛЗ у тест-об'єкті та дисперсією цього показника, нами запропоновано використовувати «кінетичний критерій складності розподілу речовини»

$$N_i = \left(\frac{1}{KV_i} \right)^2 = \frac{\alpha_{1,i}^2}{\alpha_{2,i} - \alpha_{1,i}^2} = \frac{(MRT_i)^2}{VAR_i}. \quad (39)$$

Для одночастинної кінетичної схеми N_i завжди дорівнює 1. Для коміркової моделі (при визначенні концентраційної кривої в її i -тому компартменті) $N_i = i$ і може бути використаний для оцінки складності досліджуваного об'єкта,

якщо йому приписується вказана структура.

Для одночастинної моделі зі всмоктуванням критерій складності

$$N_i = 1 + \frac{2k_1 k_2}{k_1^2 + k_2^2}, \quad (40)$$

тобто прямує до двох при $k_1 \approx k_2$ (тоді кінетична схема відповідає комірковій моделі з $N=2$) і до одиниці, якщо k_1 і k_2 суттєво розрізняються за величиною. В останньому випадку розподіл речовини у відсіку є практично моноекспоненціальним з експоненціальним множником, що дорівнює константі швидкості повільнішого процесу.

Для ланцюгової моделі (i -того компартмента) при $k_1 \approx k_2 \approx \dots \approx k_i$ N_i знаходиться в межах від i до 1, якщо кінетична крива «вироджена» внаслідок присутності в схемі повільного процесу, що лімітує швидкість масопереміщення ЛЗ.

Для опису розподілу ЛЗ в організмі використовують ще один тип моделей — «зірчасті» (у простому випадку двохчастинні) [4; 7]. Розглянемо, яким чином залежать від параметрів процесів масопереміщення ЛЗ у двохчастинній кінетичній схемі його моменти розподілу в центральному компартменті і похідні від них величини (KV_i і N_i).

Двохчастинна модель. Передбачається, що доза Q миттєво надходить і розподіляється в центральному (1) кінетичному відсіку об'ємом $V_{\alpha,1}$, елімінує з нього внаслідок процесу першого порядку, що характеризується константою швидкості (k_{10}); паралельно надходить у периферичний відсік (2) кінетичної схеми (об'ємом $V_{\alpha,2}$) внаслідок процесу першого порядку, який характеризується константою швидкості (k_{12}). З периферичного відсіку (2) речовина надходить у відсік (1) внаслідок процесу першого порядку, який характеризується константою швидкості (k_{21}). Тобто відсіки (1) і (2) взаємозв'язані оборотним процесом масопереміщення. Тоді вміст ЛЗ у момент часу (t) в центральному компартменті (A_i) становить:

$$A_{i,t} = V_{d,1} (C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}), \quad (41)$$

де

$$\begin{cases} C_1 = \frac{\alpha - k_{2,1}}{\alpha - \beta} \frac{Q}{V_{d,1}}, \\ C_2 = \frac{k_{2,1} - \beta}{\alpha - \beta} \frac{Q}{V_{d,1}}, \\ C_2 + C_1 = \frac{Q}{V_{d,1}}, \end{cases} \quad (42)$$



$$\begin{cases} \alpha = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} + \sqrt{\Delta}}{2}, \\ \beta = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{\Delta}}{2}, \\ \Delta = (k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21}k_{10}, \\ \alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}, \\ \alpha - \beta = \sqrt{\Delta}, \\ \alpha\beta = k_{21}k_{10}. \end{cases} \quad (43)$$

Тоді

$$AUC_{1,0-t} = \frac{Q}{V_{d,1}} = \left[\frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta} \left(\frac{1 - e^{-\alpha t}}{\alpha} \right) + \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} \left(\frac{1 - e^{-\beta t}}{\beta} \right) \right], \quad (44)$$

$$AUC_{1,\infty} = \frac{Q}{V_{d,1}} \frac{C_1}{\alpha} = \frac{1}{k_{10}} + \frac{C_2}{\beta} \quad (45)$$

$$AUMC_{1,0-t} = C_1 \left[\frac{1}{\alpha^2} - \left(\frac{1}{\alpha^2} + \frac{t}{\alpha} \right) e^{-\alpha t} \right] + C_2 \left[\frac{1}{\beta^2} - \left(\frac{1}{\beta^2} + \frac{t}{\beta} \right) e^{-\beta t} \right], \quad (46)$$

$$AUMC_{1,\infty} = \frac{C_1}{\alpha^2} + \frac{C_2}{\beta^2} = \frac{Q}{V_{d,1}} \frac{1}{k_{10}} \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21} \cdot k_{10}} \right), \quad (47)$$

$$\alpha_1 = \frac{AUMC_{1,\infty}}{AUC_{1,\infty}} = \frac{1}{k_{10}} \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21}} \right), \quad (48)$$

$$AUM_2 C_{1,\infty} = \int_0^{\infty} t^2 \frac{A_{1,t}}{V_{d,1}} dt = \frac{2C_1}{\alpha^3} + \frac{2C_2}{\beta^3} = \frac{Q}{V_{d,1}} \left[\frac{(k_{21} + k_{12})^2 + k_{10}k_{12}}{k_{21}^3 \cdot k_{10}^2} \right], \quad (49)$$

$$\alpha_2 = \frac{AUM_2 C_{1,\infty}}{AUC_{1,\infty}} = 2 \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{10} \cdot k_{21}} \right)^2 + \frac{2k_{12}}{k_{10}k_{21}^2}, \quad (50)$$

$$\mu_2 = \alpha_2 - \alpha_1^2 = \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{10}k_{21}} \right)^2 + \frac{2k_{12}}{k_{10}k_{21}^2} > \alpha_1^2, \quad (51)$$

$$KV = \frac{\sqrt{\mu_2}}{\alpha_1} = \frac{\sqrt{(k_{12} + k_{21})^2 + 2k_{12}k_{10}}}{k_{12} + k_{21}} > 1, \quad (52)$$

$$N_i = \frac{\alpha_1^2}{\mu_2} = \frac{(k_{21} + k_{12})^2}{(k_{21} + k_{12})^2 + 2k_{12}k_{10}} < 1. \quad (53)$$

Як видно з рівнянь (51)–(53), зірчасті кінетичні схеми розподілу ліків принципово відрізняються від вищерозглянутих лінійних співвідношень між параметрами часу утримання речовини (α_1) і дисперсією цього показника (μ_1). Для центральної камери характерні високі коефіцієнти варіації розподілу ($KV > 1$) і низькі ($N_i < 1$) значення величини критерію складності системи, тобто характерний високий ступінь її виродження. Таким чином, даний критерій можна використовувати незалежно від структури кінетичної схеми розподілу ЛЗ.

У зв'язку з цим запропонований нами універсальний критерій складності для оцінки впливу швидкості процесів, які протікають у попередніх камерах і усій кінетичній схемі, на закономірності розподілу речовини дає можливість проаналізувати особливості фармакокінетики трьох нових БАР — похідних дифосфонатогерманатів — на підставі інтегрального опису їх часових концентраційних кривих у крові та в різних органах і тканинах.

4. Оцінка кінетики розподілу в організмі експериментальних тварин нових дифосфонатогерманатів на підставі статистичних моментів їх розподілу

Результати дослідження процесів розподілу оксиетилідендифосфонатогерманатів з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм відповідно під назвами: нікогерм (МІГУ-4), гермамід (МІГУ-5) і гермакорд (МІГУ-6) — в організмі щурів описані в наших попередніх статтях [8–9]. Це дає можливість провести порівняльний аналіз моментів розподілу вмісту даних сполук у часі в органах і тканинах тварин (MRT , VAR і похідні параметри — KV і N_i). Моменти розподілу є величинами, незалежними від доз речовин, які вводяться, і відбивають найзагальніші характеристики процесів, що відбуваються в кінетичній системі «організм — ліки».

Доцільним уявляється не тільки визначення величин MRT і VAR і, виходячи з цього, критерію складності (N_i) кінетичної схеми, але і зіставлення MRT ($\alpha_{1,i}$) з розрахованими методом регресійного аналізу значеннями величин термінальних експоненціальних множників (k_e), які визначають низхідну гілку концентраційної кривої ЛЗ в i -тому компартменті.

На підставі математичного аналізу експериментальних даних розподілу досліджуваних сполук в організмі експериментальних тварин було виявлено (табл. 1–3), що в більшості органів і тканин, незалежно від структури даних БАР, величини обернені константи швидкості елімінації термінальної ділянки кінетичної концентраційної кривої (k_e) і приблизно дорів-



Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри процесів розподілу МІГУ-4 між органами і тканинами щурів

Параметри	Серцева тканина	Селезінка	Легені	Головний мозок	М'язова тканина	Жирова тканина	Нирки	Печінка	Плазма крові
k_e , год ⁻¹	0,043	0,061	0,074	0,037	0,045	0,173	0,137	0,125	0,047
$\ln C_0$	1,76	2,66	3,13	1,84	1,94	2,99	4,97	4,02	1,77
$1/k_e$, год	23,37	16,37	13,59	26,81	22,27	5,77	7,30	8,0	21,28
$AUC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год	164,04	287,42	318,50	175,75	172,97	135,03	1086,34	491,23	153,81
$AUMC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ²	3139	3789	4015	4474	3427	649	7664	3451	2657
$AUM_2C_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ³	148678	123860	113857	244233	157031	6522	101729	52297	113489
α_1 , (MRT), год	19,14	13,18	12,61	25,46	19,81	4,81	7,05	7,03	17,28
α_2	906,34	430,94	357,48	1389,67	907,82	48,30	93,64	106,46	737,86
VAR	540,12	257,09	198,54	741,46	515,16	25,181	43,87	57,09	439,28
N_i	0,7	0,7	0,8	0,9	0,8	0,9	1,1	0,9	0,7

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри процесів розподілу МІГУ-5 між органами і тканинами щурів

Параметри	Серцева тканина	Селезінка	Легені	Головний мозок	М'язова тканина	Жирова тканина	Нирки	Печінка	Плазма крові
k_e , год ⁻¹	0,071	0,086	0,0116	0,175	0,035	0,053	0,143	0,101	0,373
$\ln C_0$	2,14	2,5	1,49	0,62	3,18	3,14	4,99	3,54	2,78
$1/k_e$, год	14,10	11,61	86,21	5,71	28,57	18,90	6,99	9,87	2,68
$AUC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год	148,71	188,80	399,04	8,74	764,15	448,97	1025,99	368,40	35,78
$AUMC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ²	1676,06	1629,46	33088,57	103,47	19543,4	8112,55	6754,30	3176,54	146,55
$AUM_2C_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ³	46213,83	37392,72	5705963	2618	1126831	315683	87912	62682	1916
α_1 , (MRT), год	11,27	8,63	82,92	11,84	25,57	18,07	6,58	8,62	4,10
α_2	310,76	198,05	14299,19	299,63	1474,62	703,12	85,69	170,15	53,55
VAR	183,74	123,56	7423,43	159,46	820,52	376,63	42,35	95,80	36,78
N_i	0,7	0,6	0,9	0,9	0,8	0,9	1,0	0,8	0,5

Таблиця 3

Фармакокінетичні параметри процесів розподілу МІГУ- 6 між органами і тканинами щурів

Параметри	Серцева тканина	Селезінка	Легені	Головний мозок	М'язова тканина	Жирова тканина	Нирки	Печінка	Плазма крові
k_e , год ⁻¹	0,0236	0,034	0,082	0,141	0,061	0,049	0,140	0,018	0,0929
$\ln C_0$	1,71	0,82	2,67	2,43	2,57	2,16	4,02	2,15	0,88
$1/k_e$, год	42,37	28,98	12,25	7,08	16,42	20,42	7,12	55,25	10,76
$AUC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год	249,14	77,14	212,41	78,53	306,79	198,20	527,65	529,78	45,44
$AUMC_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ²	9908,83	1922,42	2144,46	535,61	3601,09	3497,40	2867,38	26647,05	291,53
$AUM_2C_{0-\infty}$, мкг·мл ⁻¹ ·год ³	842783	113621	44560	7086,82	115614	143732	36045,03	2954660	5789
α_1 , (MRT), год	39,77	24,92	10,09	6,82	11,74	17,64	5,43	50,30	6,41
α_2	3382,69	1472,97	209,78	90,25	376,86	725,18	68,31	5577	127,34
VAR	1800,94	851,86	107,86	43,73	239,07	413,81	38,78	3047,22	86,24
N_i	0,9	0,7	0,9	1,1	0,6	0,8	0,8	0,83	0,5



нюють середньому часу утримання (*MRT*) сполук в даному органі, а отже, визначають цю величину. Це підтверджує, що процес, який характеризується нею, є лімітуючим — найповільнішим у кінетичній схемі, що включає досліджуваний тест-об'єкт, тобто розподіл речовини у відсіку практично моноекспоненціальний з експоненціальним множником, що дорівнює константі швидкості повільнішого процесу. Тоді слід очікувати, виходячи з теоретичних розробок, викладених вище, що концентраційна крива речовин у досліджуваному компартменті буде виродженою, внаслідок чого її критерій складності N_i прямує до 1. Дійсно, як видно з табл. 1–3, практично для всіх досліджуваних органів і тканин даний показник знаходиться в межах 0,6–1,1. Це підтверджує припущення про виродження кінетичних кривих розподілу досліджуваних сполук в органах і тканинах.

Вияток з цієї схеми становлять величини критерію складності для плазми крові при введенні МІГУ-5 і 6, який істотно нижче одиниці (0,5). Значення даної величини характерне для зірчастих кінетичних схем розподілу БАР з високим коефіцієнтом варіації розподілу в центральній камері ($KV > 1$) і низькими ($N_i < 1$) значеннями величин критерію складності системи, тобто спостерігається високий ступінь впливу розподілу БАР у тканинах на кінетику її вмісту в крові.

Висновки

1. Розроблено новий фармакокінетичний метод, заснований на оцінці статистичних моментів, який дозволяє точно описувати вплив усіх кінетичних відсіків на загальну кінетичну схему розподілу БАР в організмі тварин.

2. За допомогою даного методу встановлено, що, незважаючи на різну хімічну структуру дифосфонатогерманатів, складність їх кінетичної схеми розподілу в організмі щурів практично ідентична, що свідчить про загальні закономірності масопереносу в біосистемі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Gabrielsson J., Weiner D.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications. — 2nd ed. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.
2. *Boroujerdi M.* Pharmacokinetics: Principles and Applications. — McGraw-Hill Professional Publishing, 2002. — 234 p.
3. *Ritschel W. A.* Handbook of Basic Pharmacokinetics. — Drug Intelligence Publications, Inc., 1980. — 376 p.
4. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филлов В. А.* Фармакокінетика. — М.: Медицина, 1980. — 421 с.
5. *Рубин А. Б.* Биофизика. — Кн. 1. Теоретическая биофизика. — М.: Высш. шк., 1987. — 319 с.
6. *Кафаров В. В., Винаров А. Ю., Гордеев Л. С.* Моделирование и системный анализ биохимических производств. — М., 1985. — 280 с.
7. *Пиотровски Е.* Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии. — М.: Медицина, 1976. — 195 с.
8. *Годован В. В.* Позамодельний аналіз процесів розподілу нової біологічно активної речовини — дифосфонату германію з ніотиновою кислотою в організмі тварин // Клін. фармація. — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 36-42.
9. *Годован В. В.* Порівняльний позамодельний аналіз тропності нових похідних у ряді дифосфонатів германію до органів і тканин експериментальних тварин // Ліки. — 2006. — № 1. — С. 22-27.

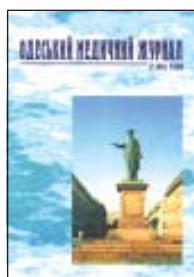
*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

