

УДК 577.17.849

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ГИПОЭЛЕМЕНТОЗАХ

Воробьев Д.В.

ГОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Астрахань,
e-mail: veterinaria-2011@mail.ru.

Автором сделана оригинальная попытка с помощью математического моделирования фармакокинетических процессов применения определенных доз органического препарата селена (ДАФС-25) для коррекции обменных процессов у растущих свиней при комбинированных гипозлементозах (Se, J, Co). Это было необходимо для теоретического обоснования применяемых дозировок селена с целью устранения синдрома дефицита микроэлементов (Se, J, Co) у поросят в онтогенезе. Выявлены основные параметры фармакокинетики ДАФС-25: среднее время удержания (MRT), среднее время распределения (МДТ) и среднее время элиминации (MET) в организме свиней, что необходимо знать при коррекции гипозлементозов у животных. Определены дозы применения ДАФС-25 для поросят, имеющих в обменных опытах отрицательные балансы селена, с целью коррекции обменных процессов и получения дополнительной продукции. Выявлено, что увеличение селена в сыворотке крови растущих свиней прямо зависит от количества введенного препарата органического селена. Вычисленные фармакокинетические параметры селеноорганического препарата ДАФС-25 необходимо учитывать при применении его для коррекции и профилактики эндемических заболеваний, связанных с низким уровнем селена, и для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова: селен, всасывание, выведение, гипозлементозы

THE MATHEMATICAL MODELLING OF FARMACOKINETICHESKY PROCESSES OF APPLICATION OF MICROELEMENT PREPARATIONS AT A LACK OF MICROELEMENTS

Vorobev D.V.

Astrakhan state university, Astrakhan, e-mail: veterinaria-2011@mail.ru.

The author makes original attempt by means of mathematical modeling pharmacokinetics processes of application of certain doses of an organic preparation of selenium (DAFS-25) for correction of exchange processes at growing swine at combined shortage of microelements (Se, J, Co). It was necessary for a theoretical substantiation of applied dosages of selenium for the purpose of elimination of a syndrome of deficiency of microelements (Se, J, Co) at swine in ontogenesis. Key parameters of pharmacokinetics DAFS-25 are revealed: average time of deduction (MRT), average time of distribution (MDT) and average time elimination (MET) in an organism of swine that it is necessary to know at correction shortage of microelements at animals. The pharmacokinetics of preparation DAFS-25 containing selenium is considered. Doses of application DAFS-25 for the swine having in exchange experiences negative balances of selenium, for the purpose of correction of exchange processes and reception of additional production are defined. It is revealed that the selenium increase in whey of blood of swine directly depends on quantity of the entered preparation of organic selenium. The calculated pharmacological kinetic parameters of the organic preparation DAFS-25 containing selenium, it is necessary to consider at its application for correction and preventive maintenance the diseases connected with low level of selenium and for increase of efficiency of agricultural animals.

Keywords: selenium, an absorption, deducing, a lack of microelements

Фармакокинетика определяет эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов в ветеринарии и животноводстве, изучая кинетические процессы всасывания, динамики в организме, метаболизма и выделения лекарственных веществ. Мы, работая с разновозрастными свиньями, попытались дать фармакокинетическое обоснование применяемого нами селеноорганического препарата ДАФС-25, т.к. ранее выяснили, что выращиваемые поросята имели в балансовых опытах отрицательный баланс селена, т.е. страдали синдромом селенового гипозлементоза [1, 2, 3, 4]. Литературные данные по этому вопросу не многочисленны и приводятся только по экспериментам на овцах, повторяя друг друга почти дословно [5, 7].

Материалы и методы исследований

В.А. Соловьев [8] и В.К. Пиотровский [6] предложили константу скорости элиминации – обозначать как $k_{эл}$ или $k_{д}$, размерность – г-1, мин-1 – показатель, обозначающий скорость исчезновения (элиминации) лекарства из организма путем биотрансформации выделений с калом и мочой, слюной и молоком. Показатель скорости всасывания (абсорбции) обозначается как k_{oi} , размерность – ч-1, мин-1 – параметр, обозначающий скорость поступления препарата из места введения в системный кровоток, если его вводить, например, подкожно или внутримышечно [5, 6, 8].

Показатель скорости перехода препарата между частями (камерами) в многокамерных моделях обозначается как k_{ij} , размерность – ч-1, мин-1 – показатели, описывающие скорости выхода препарата из i -й камеры в j -ю. В двухчастевой модели имеются два показателя скорости перехода – один характеризует скорость перехода из центральной (первой) камеры

в периферическую (вторую) и обозначается как k_{12} , а другой – определяет обратный процесс и обозначается, как k_{21} . Отношение этих двух констант характеризует равновесную динамику препарата. Суммарно кинетика процесса распределения между двумя камерами описывается комплексным показателем, который зависит от параметров скоростей всех процессов, учитываемых моделью. В рамках двухчастевой модели этот параметр обозначают α , его размерность – ч-1, мин-1.

Скорости выведения препарата обозначается как k_l или k_{lx} , размерность – ч-1, мин-1 – характеризует скорость выведения препарата с каким-либо экскретом: с мочой, калом, желчью, слюной и молоком. В рамках линейной модели эта величина должна совпадать по уровню с константой скорости выведения из организма в том случае, когда препарат выводится только в неизменном виде одним путем, например, с калом. В других случаях величина k_{lx} равна доле от $k_{эл}$, конкретно: $k_{lx} = (d_{lx}/D) k_{эл}$, где d_{lx} – общее количество препарата, выделившегося данным путем, D – введенная в организм однократная доза, например, селена.

Время выведения селена обозначается как $t_{1/2}$, размерность – ч, мин – время элиминации из организма 50% введенной и утилизирующейся дозы изучаемого вещества, соответствует времени уменьшения в 2 раза количества препарата в плазме или сыворотке крови на участке моноэкспоненциального снижения плазменного или сывороточного уровня препарата, то есть в β -фазе.

Время полувсасывания, т.е. полувсасывания селеноорганического препарата (ДАФС-25) используется для описания кинетики препарата, в случае его внесосудистого введения и полностью зависит от константы скорости всасывания препарата: $t_{1/2\alpha} = 0,693/k_{oi}$ [6, 9].

Время полураспределения препарата обозначается, как $t_{1/2\alpha}$, размерность – ч, мин – условный показатель, обозначающий в рамках двухчастевой модели распределение между центральной камерой, включающей плазму крови, и периферической камерой (органы, ткани). Величина $t_{1/2\alpha} = 0,693/\alpha$ аналогична времени достижения количества препарата, равная 50% от аналогичных количеств, которые получились бы при достижении тождества между кровью и другими тканями (органами). При этом взятая (начальная) концентрация препарата обозначается как C_0 или C^0 , размерность ммоль/л, мкг/мл, нг/мл, – условный показатель, равный тому количеству, получившемуся бы в плазме крови, если препарат условно вводится в кровь и мгновенно распределяется по органам и тканям (одночастевая модель.). При линейной кинетике препарата величина C_0 в организме будет, видимо, пропорциональна количеству вводимого вещества. Постоянное содержание препарата в плазме крови (обозначение CSS, размерность ммоль/л, мкг/мл, нг/мл) – это количество, которое установится в плазме или сыворотке крови при введении препарата в организм растущих свиней с постоянной скоростью. В случае приема исследуемого вещества через равные отрезки времени в равных дозах используют понятия «максимальная стационарная концентрация (CSSmax)» и «минимальная стационарная концентрация (CSSmin)».

Объем динамики ДАФС-25, который обозначается как V_d или V , размерность – л, мл – условный показатель, характеризующий степень захвата препарата тканями из плазмы (сыворотки) крови. Вели-

чина V_d в рамках одночастевой модели аналогична таковому условному объему жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу вещества, чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации (C_0). Иногда объем распределения соотносят с единицей массы тела животного (G , кг) и получают удельный объем распределения, который обозначают, как Δd , размерность – л/кг, мл/г): $\Delta d = V_d/G$. Следует сказать, что объем распределения можно определить и с помощью оценки площади под фармакокинетической кривой (AUC): $V_{area} = D/(k_{эл} \cdot AUC)$. В работе с одночастевой моделью, если $k_{эл} = \beta$ и $k_{12} = 0$, имеем $V_{ss} = V_{\beta} = V_1 = V_{area} = V_d$. Клиренс тела, клиренс плазмы или сыворотки, плазменный или сывороточный клиренс обозначаются как Cl_t или Cl_p , размерность – л/г, мл/мин является параметром, характеризующим скорость «очищения» организма от лекарственного препарата, и соответствует (условно) той части объема распределения, которая освобождается от препарата в единицу времени: $Cl_t = V_d \cdot k_{эл} = V_{\beta} \cdot \beta$ [7].

Почечный клиренс препарата (Cl_p , $Cl_{ног}$ или $Cl_{ар}$, размерность – л/ч, мл/мин) является скоростью очищения организма от лекарственного препарата путем его экскреции почками и выведения его с мочой: $Cl_t = V_d \cdot k_{lx}$, где k_{lx} – константа скорости экскреции препарата с мочой. Существует и другой путь, например, за счет биотрансформации, т.е. обменных процессов, в которых участвует препарат и его экскреции с желчью в кишечное содержимое. Следовательно, выражения: $Cl_{er} = Cl_t - Cl_p$ и $Cl_t = Cl_{er} + Cl_p$ вполне справедливы для нашего случая.

Результаты исследований и их обсуждение

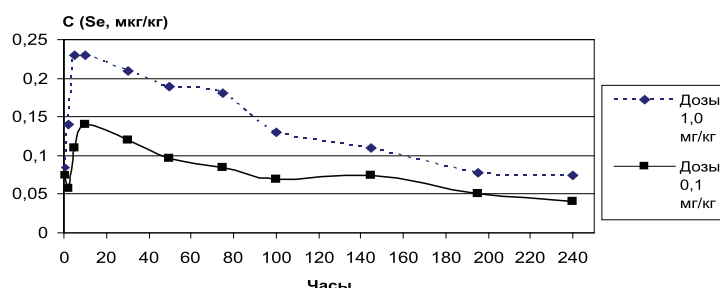
Площадь под кривой «концентрация-время» обозначается как AUC или \bar{S} , размерность – ммоль·ч·л-1, ммоль·мин·л-1, мкг·ч·мл-1, мкг·мин·мл-1, нг·ч·мл-1, нг·мин·мл-1. На рисунке показана концентрация препарата в плазме крови, C_p – время после введения препарата, а t_k – площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат. Математически же величина AUC равна интегралу функции $C_p = f(t)$ от нуля до бесконечности (по времени).

Проводя фармакокинетическое исследование селеноорганического препарата, мы получаем данные о содержании его в организме в определенные периоды времени после введения однократной или многократной дозы. Следовательно, мы располагаем лишь отдельными точками на кривой «концентрация-время» (рисунок, кривая 1). В то же время эта кривая может описывать весь фармакокинетический процесс и является непрерывной (рисунок, кривая 2). Поэтому для исследования фармакокинетических процессов необходимо по отдельным точкам восстановить ход всей кривой или интересующего нас участка. Эта реконструкция кривой и является одной из основных задач математического моделирования

фармакокинетических процессов, которые подробно описаны в работе [4].

Полученные изменения концентрации селена в крови растущих поросят позволяют утверждать, что на кинетических кривых хорошо видны периоды всасывания,

максимальной концентрации и выведения из организма (см. рисунок). При этом мы выявили двухфазное падение концентрации селена в сыворотке крови растущих поросят: сначала быстрое снижение (α -фаза), а затем – медленное (β -фаза).



Изменение содержания селена в сыворотке крови поросят под влиянием ДАФС-25

В α -фазе селен исчезает из крови в основном за счет утилизации его органами и тканями, а после того как установится некоторое равновесие, снижение его количества происходит за счет выделения ДАФС-25 из организма (β -фаза). Максимальная концентрация селена в крови и время ее достижения зависят от количества вводимого препарата селена (табл. 1). Увеличение содержания в сыворотке крови происходит в течение первых 3-х часов при

введении дозы 1,0 мг/кг, а при дозе 0,1 мг/кг – в несколько более поздние сроки. К концу первых суток содержание селена в крови начинает понижаться, что говорит об усилении процессов элиминации. Мы полагаем, что снижение концентрации селена в сыворотке крови растущих свиней после инъекции ДАФС-25 до исходного уровня происходит относительно медленно и плавно, что подтверждают данные, полученные на овцах [2, 5, 7].

Таблица 1

Динамика селена в сыворотке крови поросят при парентеральном введении ДАФС-25, мкг/мл

Дозы ДАФС-25, мг/кг	Контроль	Время опыта, ч								
		0,5	1	3	6	24	48	72	140	240
0,1	0,048 ± 0,02	0,078 ± 0,03	0,081 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,102 ± 0,04	0,111 ± 0,06	0,081 ± 0,02	0,062 ± 0,02
1,0	0,048 ± 0,04	0,071 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,24 ± 0,03	0,21 ± 0,05	0,20 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,091 ± 0,04	0,073 ± 0,02

Количественная и качественная характеристика элиминации зависит от исходной, введенной в организм, дозы препарата. При дозе, равной 0,1 мг/кг, содержание селена в крови приближается к исходному уровню к 6-10 суткам после начала опыта, а при дозе 1,0 мг/кг – в более отдаленные сроки. Фармакокинетические показатели рассчитывались при однократном подкожном введении ДАФС-25 в дозе 1,0 и 0,1 мг/кг массы тела свиней применительно к однокамерной модели. При этом был использован математический аппарат расчета кинетических параметров, основанный на вычислении статистических моментов кинетических кривых. Главным при выборе метода статистических моментов является то, что система должна быть линейной [2, 7, 9].

В наших экспериментах на растущих поросятах данное положение соблюдается

в β -фазе процесса элиминации. Важно помнить, что одна из основных фармакокинетических характеристик в рамках этого метода – среднее время удержания препарата в организме (mean residence time – MRT). При этом кривая зависимости концентрации препарата в крови от времени $C(t)$ должна рассматриваться, как кривая статистического распределения [7, 5], для которой могут быть рассчитаны определенные моменты. Нулевым статистическим моментом является полная площадь под кривой концентрация-время (в интервале от 0 до бесконечности) AUC. Среднее время удержания математически представляет собой первый (нормированный) момент, то есть отношение полной площади под кривой произведения времени на концентрацию препарата в крови – (AUMC) к AUC [4].

По «математическому и фармакокинетическому определению MRT среднее время прохождения молекулы препарата через организм и складывается из суммы всех кинетических процессов, в которых участвует препарат: всасывания, распределения, метаболизма и выделеня» (цит. по В.К. Пиотровскому [4]).

Кроме того, внемоделной характеристикой является среднее время всасывания MAT (mean absorption time). Вероятно, «физически процесс всасывания нельзя отделить от процессов распределения и элиминации и именно поэтому выделение некоторой части из MRT и отнесение ее к процессу всасывания возможно только в статистическом смысле» (цит. по К. Yamaoka [5]).

Если представить, что некое фармакологическое средство распределяется только в объеме крови, не попадая в органы и ткани, тогда среднее время присутствия его в организме будет определяться только временем, необходимым для освобождения крови от изучаемого препарата, которое представляется как мера скорости элими-

нации. В кинетической методике статистических моментов [2] это названо средним временем элиминации (mean distribution time – MDT), что описывается так:

$$MDT = MRT - MET,$$

$$MRT = MDT + MET.$$

Учитывая, что MET прямо связано с общим клиренсом препарата, т.е., что чем больше клиренс, тем меньше необходимо времени для выведения препарата из организма. Поэтому среднее время элиминации в связи с этим может быть выражено так:

$$MET = \frac{V_0}{CL}.$$

Следовательно, для расчетов MET и MDT, кроме клиренса, вычисляемого отношением внутривенной или подкожной к AUC, и MRT, для определения чего нужно знать еще AUMC и иметь оценку V_0 . Фармакокинетическая характеристика изучаемого селенорганического препарата рассчитана на компьютере по специальной программе (табл. 2).

Таблица 2

Фармакокинетическая характеристика селенорганического препарата ДАФС-25 при его парентеральном введении растущим свиньям (1,0 мг/кг)

№ п/п	Наименование	Символы	Размерность	Величина фармакокинетических показателей
1.	Стартовый (начальный) объем распределения	V_0	л	51,01 ± 2,21
2.	Полная площадь под кривой концентрация-время (C(t))	AUC	(мкг·ч)/мл	41,12 ± 2,44
3.	Отношение площади под кривой «произведение квадрата времени на концентрацию ЛВ в крови – время» к AUC (0-10 ч)	AUMC	(мкг·ч ²)/мл	6182,51 ± 41,25
4.	Общий клиренс селенорганического препарата	CL	л/ч	0,4681 ± 0,0129
5.	Среднее время удержания препарата	MRT	ч	161,2 ± 10,5
6.	Среднее время распределения ДАФС-25	MDT	ч	49,1 ± 2,61
7.	Среднее время выведения препарата	MET	ч	101,8 ± 4,72

Нередко объем распределения сопоставляют с единицей массы тела животного (G , кг) и получают удельный объем распределения (Δ_d , л/кг); $\Delta_d = V_0/G$. Поэтому, если средняя масса опытных поросят равнялась в среднем 38 кг, то величина Δ_d составляла 1,52 л/кг.

Было выяснено, что начальный объем распределения составляет 51,01 ± 2,21 л. Первый объем динамики V_0 отражает выраженность проникновения ДАФС-25 в органы и ткани, происходящего очень быстро после проникновения препарата в кровь. В нашем случае начальный объем распределения (V_0) соотносится с первым анализом крови (10 мин) после парентерального

введения селенорганического препарата растущим пороссятам. Однако все это носит условный параметр. В случае однокастевой модели величина V_0 , равна такому условному объему жидкости, где нужно растереть всю попавшую в организм дозу препарата, чтобы получилось количество, равное кажущейся начальной концентрации (C_0). Вся площадь под графиком зависимости концентрация-время (C(t)) составляет 41,12 ± 2,44 мкг·ч/мл. Вполне понятно, что это связано с другими фармакокинетическими показателями – объемом распределения, общим клиренсом и дозировкой диацетофенонилселенида (ДАФС-25), поступающей в организм. При этом ве-

личина AUC обратно пропорциональна общему клиренсу и пропорциональна дозе препарата. В данном случае величина AUC отнесена по времени не до бесконечности, а от нуля до 10 часов (AUC₁₀). Величина AUMC в нашем случае равнялась $6182,51 \pm 41,25$ мкг·ч²·мл⁻¹. Следует помнить, что данный показатель связан с первым нормированным моментом (MRT) и площадью под кривой, иными словами величиной AUC (табл. 2). Если общий клиренс (CL), характеризующий скорость выведения лекарственного препарата из организма, составил $0,4681 \pm 0,0129$ л·ч⁻¹, это означает, что очищение сыворотки крови от селенорганического препарата происходит с аналогичной скоростью, т.е. эта величина соответствует той части объема распределения, которая «очищается» от селена за единицу времени.

Основные параметры фармакокинетики ДАФС-25: среднее время удержания (MRT), среднее время распределения (MDT) и среднее время элиминации (MET) равны $161,2 \pm 10,5$ ч; $49,1 \pm 2,6$ ч и $101,8 \pm 4,7$ ч – соответственно. Фармакокинетическая оценка этих параметров приведена ранее.

Выводы

1. Увеличение селена в сыворотке крови растущих свиней прямо зависит от количества введенного препарата органического селена.

2. Выявлено три периода утилизации изучаемого элемента в сыворотке крови свиней: всасывание, максимальная концентрация и выведение селена, что хорошо согласуется с общей теорией классической фармакокинетики.

3. Вычисленные фармакокинетические параметры селенорганического препарата

ДАФС-25 необходимо учитывать при применении его для коррекции и профилактики эндемических заболеваний (гипоэлементозов), связанных с низким уровнем селена, и для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных.

Список литературы

1. Воробьев Д.В. Физиологическая характеристика метаболизма Fe, Cu, Mn, Zn, Co и Se и его коррекция у свиней в онтогенезе в биогеохимических условиях Нижней Волги. – СПб.: ЛАНЬ, 2010. – 141 с.
2. Воробьев Д.В. Физиологический статус и его коррекция у жвачных, всеядных животных и птиц в биогеохимических условиях региона Нижней Волги / В.И. Воробьев, Д.В. Воробьев, А.Ю. Кутепов, А.П. Полковниченко. – СПб.: ЛАНЬ, 2011. – 180 с.
3. Кутепов А.Ю. Аккумуляция ДАФС-25 и его лечебное действие при гипоселеновых элементозах животных: автореф. дис. ... канд. – Саратов, 2003. – 24 с.
4. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно независимые параметры фармакокинетики // Фармакология и токсикология. – М.: Наука, 1986. – № 5. – С. 118–127.
5. Родионова Т.Н. Фармакология селенорганического препарата ДАФС-25 и его использование в животноводстве и ветеринарии / Т.Н. Родионова, В.А. Антипов, В.Г. Лазарев. – Саратов: ИЦ Наука, 2010. – 241 с.
6. Соловьев В.Н. Фармакокинетика / В.Н. Соловьев, А.А. Фирсов, В.А. Филлов. – М.: Наука, 1980. – С. 24–29.
7. Yamaoha, Nackaowa T., U not. // J. Pharmacokinet. Biofarm. – 1978. – Vol. 6. – P. 547–558.

Рецензенты:

Федорова Н.Н., д.м.н., профессор кафедры «Гидробиология и общая экология» ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», г. Астрахань;
Зайцев В.Ф., д.с.-х.н., зав. кафедрой «Гидробиология и общая экология» ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», г. Астрахань.
Работа поступила в редакцию 19.10.2011.