

МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛЮВАННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

Шейкіна Н.В., Багуля В.О., Калашніков В.О.

Кафедра біофізики та інформаційних технологій

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

kalash2326vadim@gmail.com

Вступ. Сучасний стан охорони здоров'я невід'ємно пов'язаний з орієнтацією на доказову медицину, головними напрямками якої є: стандартизація охорони здоров'я та медичних досліджень, активне використання систем підтримки рішень в медичних наукових дослідженнях, розробка клінічних довідкових систем.

Систематичне застосування моделювання як підходу до розробки ліків визнане в якості важливого дослідження для покращення знань про лікарські препарати і ефективність їх розробки. Моделювання використовується як підхід до розробки ліків, що дозволяє об'єднати неоднорідні клінічні і біомедичні дані, створити програми клінічних випробувань, які дозволяють досягнути максимальної ефективності. Використання підходу моделювання для розробки ліків дозволяє: полегшити і автоматизувати процес управління та інтерпретації даних клінічних випробувань; вдосконалити і формалізувати процес прийняття рішень в процесі розробки ліків; узгодити дані клінічних випробувань з даними із загальнодоступних літературних джерел на базі математичної моделі.

Об'єкт дослідження – процеси переміщення лікарського препарату в організмі людини.

Мета. Побудувати моделі на основі диференціальних рівнянь, що послідовно застосовуватимуться до моделювання та аналізу фармакокінетичних процесів.

Матеріали і методи. Для опису фармакокінетичних процесів використано детерміновані математичні моделі. При цьому фазові координати, які є кількістю лікарського препарату в певних компартментах людського організму, описують

відповідні усереднені значення. Стійкість компартментів фармакокінетичної моделі вивчали методом вироджених функціоналів Ляпунова.

Результати та обговорення. Для математичного опису кінетики всмоктування і виведення можна використовувати модель відкритої системи з підсистемою, яка передбачає експоненціальне надходження речовини з підсистеми в систему, де системою є кров і тканини, в які проникає речовина, за винятком місця його введення. Система диференціальних рівнянь моделі виглядає наступним чином:

$$\begin{cases} \frac{dM_0}{dt} = -k_{in}M_0, \\ \frac{dM_1}{dt} = k_{in}M_0 - k_{el}M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} = k_{el}M_1, \end{cases} \quad (1)$$

де $M_0(t)$ – кількість речовини в підсистемі,

$M_1(t)$ – кількість речовини в системі,

$M_2(t)$ – кількість речовини у зовнішньому середовищі.

Інтегровані системи цих рівнянь:

$$M_0(t=0) = M_0^0, \quad M_0(t \rightarrow \infty) = 0;$$

$$M_1(t=0) = 0, \quad M_1(t \rightarrow \infty) = 0;$$

$$M_2(t=0) = 0, \quad M_2(t \rightarrow \infty) = M_0^0.$$

Призводить до наступного кінетичного рівняння:

$$M_1(t) = \frac{M_0^0 k_{in}}{k_{in} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{in}t}), \quad (2)$$

яке визначає кількість речовини в камері або організмі улюбий момент часу. А рівняння:

$$M_2(t) = M_0^0 \left[1 - \frac{1}{k_{in} - k_{el}} (k_{in} \cdot e^{-k_{el}t} - k_{el} \cdot e^{-k_{in}t}) \right] \quad (3)$$

Показує кількість речовини, виведеного з організму.

При цьому виконується закон збереження мас:

$$M_0(t) + M_1(t) + M_2(t) = M_0^0. \quad (4)$$

Перейдемо до розгляду кінетики розподілу токсичної речовини між кров'ю і тканинами, яку визначає третя незалежна константа розподілу. Поширення токсичної речовини з крові в тканини починається з моменту потрапляння його в кров, тобто всі три процеси – введення, виведення і розподіл – відбуваються одночасно, а ефект дії токсичної речовини на рецептори визначається його змістом в тканинах.

Введемо наступні позначення:

$m_{\text{эф}}$ – ефективна маса тіла, тобто та частина загальної маси тіла людини, яка піддається дії токсичної речовини;

$m_{\text{к}}$ – маса крові;

$m_{\text{тк}}$ – маса тканин, в котрі розподіляється токсична речовина з крові.

$$m_{\text{эф}} = m_{\text{к}} + m_{\text{тк}}$$

З огляду на особливості будови організму: розгалужену капілярну мережу; інтенсивний кровообіг, що забезпечує швидке встановлення рівномірного розподілу токсичної речовини в крові, ми отримали наступні формули, що описують токсикокінетичний процес, тобто зміст токсичної речовини в крові і тканинах в кожен момент часу.

Так кількість токсичної речовини в крові:

$$M_{\text{к}}(t) = \frac{M_1(t) \cdot m_{\text{к}}}{m_{\text{эф}} - m_{\text{тк}} \cdot e^{-k_d t}} = \frac{M_0^0 k_{\text{in}} (e^{-k_{\text{el}} t} - e^{-k_{\text{in}} t}) \cdot m_{\text{к}} (1 - e^{-k_{\text{к}} t})}{(k_{\text{in}} - k_{\text{el}}) (m_{\text{к}} (1 - e^{-k_{\text{к}} t}) + m_{\text{тк}} (1 - e^{-k_d t}))}, \quad (6)$$

а у тканинах:

$$M_{\text{тк}}(t) = \frac{M_1(t) \cdot m_{\text{тк}} (1 - e^{-k_d t})}{m_{\text{эф}} - m_{\text{тк}} \cdot e^{-k_d t}} = \frac{M_0^0 k_{\text{in}} (e^{-k_{\text{el}} t} - e^{-k_{\text{in}} t}) \cdot m_{\text{тк}} (1 - e^{-k_d t})}{(k_{\text{in}} - k_{\text{el}}) (m_{\text{к}} (1 - e^{-k_{\text{к}} t}) + m_{\text{тк}} (1 - e^{-k_d t}))}. \quad (7)$$

При цьому виконується закон збереження мас:

$$M_1(t) = M_{\text{к}}(t) + M_{\text{тк}}(t). \quad (8)$$

Отримані нами формули дозволяють розрахувати кількість токсичних речовин в крові та тканинах при будь-яких співвідношення між константами k_{in} , k_{el} и k_d . При цьому рівноважна концентрація між тканиною та кров'ю

досягається при $kt > 6$, тобто чим більше k_d , тим скоріше досягається рівновага значення концентрації.

При повторних введеннях препарату через рівні проміжки часу, менші, ніж період виведення препарату, спостерігається накопичення токсичного сполуки в організмі. У таких випадках кількість речовини в крові змінюється періодично, причому ці коливання не повинні виходити за межі діапазону терапевтичних концентрацій. Тому після введення навантажувальної дози, яка забезпечує швидке досягнення терапевтичної концентрації, через певні періоди часу вводять менші за величиною підтримуючі дози, які повинні забезпечити лише невеликі зміни кількості речовини, що підтримують необхідну терапевтичну дозу.

Висновки. 1. Для фармакокінетичного моделювання пропонується використовувати двокомпаратментну модель, в якості компартментів якої розглядаються шлунково-кишковий тракт і все тіло (включаючи печінку). На відміну від відомих раніше моделей в такій системі розглянуто ефект затримки разом з врахуванням нелінійної динаміки Міхаеліса-Ментен для обміну лікарським препаратом між компартментами. Введення затримки, спричиненої затримками біоперетворення, в таку модель дозволить описати виникнення подальших піків кількості препарату, що узгоджується з експериментальними даними. 2. Запропоновано наближений розв'язок двокомпаратментної фармакокінетичної моделі із запізненням. При цьому розширено метод декомпозиції на основі поліномів Адоміана на клас компартментних моделей із запізненням. Отримані результати дають можливість досліднику використовувати аналітичні математичні розрахунки для фармакокінетичного аналізу при різних способах введення лікарського препарату. 3. Величина і тривалість фармакологічного ефекту багато в чому визначається концентрацією ЛЗ в органах або тканинах, де він робить свій вплив. Тому дуже важливо підтримувати певну (терапевтичну) кількість препарату.

Література:

1. Wagner J.G. Pharmacokinetics of drug disposition: Hemodynamic considerations. *Annu Rev Pharmacol* 1975; 15: 11-27.

2. Соловйов В.М., Фірсова А.А., Філатов В.А. Фармакокінетика. – М. Медицина. 1980. – 423 с.

3. Шейкіна Н. В., Багуля В. А., Дягілева Ф. Г. Математична чотирьохфакторна модель розподілу одноразової дози токсичної речовини в організмі людини // тези II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасний рух науки». – Дніпро, 28-29 червня 2018. – С. 523-537.

**КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ ТЕРМОДИНАМІЧНИХ
ПАРАМЕТРІВ ПЕРЕХІДНИХ СТАНІВ ТАУТОМЕРІВ
N,N'-ДИЗАМІЩЕНОЇ ТІОСЕЧОВИНИ У РЕАКЦІЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ
ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ РОЗЧИННИКІВ**

**Н.В. Шейкіна, І.В. Красовський, Г.О. Єр'оміна,
Л.О. Перехода, М.А. Лаврент'єв**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

vbas321@gmail.com

Вступ. Сучасні квантово-хімічні методи широко використовуються для вивчення будови і реакційної здатності органічних сполук.

Проведене раніше дослідження щодо доведення регіоселективності перебігу циклізації 1-етил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини з 2-бromo-1-фенілетаноном у середовищі води та без розчинника показало перспективність застосування квантово-хімічних розрахунків електронної структури, геометрії і термодинамічних параметрів перехідних станів таутомерів вихідної N,N'-дизаміщеної тіосечовини, що було підтверджено результатами фізико-хімічних досліджень одержаного продукту циклізації.

Наступним етапом дослідження стало теоретичне обґрунтування напрямку перебігу даної реакції при проведенні синтезу в різних розчинниках. Підбір