

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**«БАРБУС» – НОВАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ АППРОКСИМАЦИИ
КИНЕТИЧЕСКИХ КРИВЫХ**

**«BARBUS»: NEW SOFTWARE FOR APPROXIMATION
OF CONCENTRATION-TIME DATA**

Т.О. Баринская¹, О.А. Беседин², Е.А. Симонов¹
Т.О. Barinskaya¹, O.A. Besedin², E.A. Simonov¹

¹ Наркологическая клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения г. Москвы

² 150-й Центральный военный госпиталь космических войск, Краснознаменск

¹ Narcological Clinical Hospital №17 of Moscow Health Department, Moscow, Russia

² 150 Central Military Hospital of Space Forces, Krasnoznamensk, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: этанол, фармакокинетические характеристики, модели, фаза абсорбции, фаза распределения, фаза элиминации, общее количество воды

KEY WORDS: ethanol, pharmacokinetics, models, absorption phase, distribution phase, elimination phase, total body water

РЕЗЮМЕ: Создана оригинальная компьютерная программа «Барбус» для аппроксимации экспериментальных данных по методу наименьших квадратов согласно 6 математическим моделям. Программа рассчитывает t_{max} , t_0 , t_{cp} , C_{max} , C_0 , K_a , v_0 , β_{60} , V_{max} , V_p/V_c , V_d , AUC_{0-10} , а также ряд параметров, введенных авторами для решения практических задач при медицинском освидетельствовании. Программа позволяет определять концентрацию этанола в заданное время или, наоборот, определять время, в которое достигается заданная концентрация этанола. В эксперименте по изучению кинетики этанола в 4 биосредах с помощью программы «Барбус» было доказано: (1) фаза абсорбции этанола, по крайней мере в условиях проведенного эксперимента, описывается уравнением Михаэлиса—Ментен; (2) распределение этанола соответствует двухкамерной модели (при сравнении с однокамерной); (3) средняя погрешность аппроксимации кинетических кривых этанола находится в диапазоне 0,007–0,019 г/л (SD). Результаты программного расчета TBW по кинетическим кривым этанола в биосредах составляют: $0,58 \pm 0,08$ для ВВАС, $0,57 \pm 0,08$ для РВАС, $0,60 \pm 0,09$ для ВгАС (1:2100), $0,58 \pm 0,08$ для слюны (среднее \pm SD, л/кг). Сравнение фармакокинетических параметров, рассчитанных для примера кинетической кривой из описания к программному пакету «PHARM/PCS» с помощью программы «Барбус», «PHARM/PCS» и аттестованной программы «Vorgia» обнаружи-

ло тесное сходство результатов. Программа рекомендуется для научной и практической работы, связанной с определением токсико-кинетических параметров, и может быть использована при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения.

ABSTRACT: An original computer software application «Barbus» was elaborated for the approximation of experimental concentration-time data using least-square method according to 6 mathematical models: (1) one-compartment linear, (2) one-compartment with linear absorption and elimination of Zero-Order-Kinetics (after Widmark), (3) one-compartment with Michaelis-Menten absorption and Widmark elimination, (4) two-compartment linear, (5) two-compartment with linear absorption and Widmark elimination from central compartment, (6) two-compartment with Michaelis-Menten absorption and Widmark elimination from central compartment. The software automatically generates corresponding system of differential equations, selected by user, and estimates pharmacokinetics: t_{max} , t_0 , t_{cp} , C_{max} , C_0 , K_a , v_0 , β_{60} , V_{max} , V_p/V_c , V_d , AUC_{0-10} , also as ones introduced by authors to solve the practical problems in medical certification (DUI). The software allows the determination of ethanol concentration at present time-point or, vice versa, the time-point when

predetermined ethanol concentration would be acquired. Experimental research in the kinetics of ethanol in venous and capillary blood, saliva and expired air using the software have shown that: (1) the absorption phase, at least in present experimental conditions, obeys the Michaelis-Menten equation; (2) the distribution of ethanol responses to two-compartment model (in comparison with one-compartment one); (3) mean precision of ethanol kinetic curve approximation is in range between 0.007 to 0.019 g/l (SD). Values obtained for blood and saliva are comparable to the precision of measurement method for ethanol concentration (alkylnitrite gas chromatography) used in present experiments in repeatability conditions and are by one order lower than allowed precision of measurement devices for breath alcohol concentration (ALCO-SENSOR IV, USA, and Lion Alcolmeter SD-400, UK). Computer TBW estimation by ethanol kinetic curves in biological fluids using «Barbus» software brought the values that are close to already known ones: 0.58 ± 0.08 for VBAC, 0.57 ± 0.08 for PBAC, 0.60 ± 0.09 for BrAC (1:2100), 0.58 ± 0.08 for saliva (mean \pm SD, l/kg). Comparison of pharmacokinetics, estimated for the sample kinetic curve from «PHARM/PCS» software, obtained by «PHARM/PCS», certified software «Borgia», and «Barbus» have shown close similarity of the results: t_{\max} — 6.44; 7.00 and 6.70; K_a — 0.40; 0.35 and 0.35; K_c — 0.04; 0.45 and 0.45; AUC — 7.06; 7.01 and 7.01 for «PHARM/PCS», «Borgia» and «Barbus», respectively; C_{\max} — 0.234 and 0.234 — for «Borgia» and «Barbus», respectively. The «Barbus» software application is recommended for determination of pharmacokinetics in scientific and practical fields. The software can be easily modified for kinetic curve tracing on the base of known pharmacokinetics and single measurement of ethanol that is of extreme importance in DUI determination in court (in the controversy concerning medical certification of alcohol intoxication in court).

ВВЕДЕНИЕ

Изучая токсико-кинетические характеристики этанола в венозной крови (ВК), капиллярной крови (КК), слюне и выдыхаемом воздухе (ВВ), мы столкнулись с необходимостью аппроксимации экспериментальных кинетических кривых для определения токсико-кинетических параметров. Большинство доступных программ («Borgia» и т. п.) создано для фармакокинетических задач; в них используется система уравнений, описывающая кинетику 1-го порядка (Tallarida, Murray, 1986; Токсикологическая химия, 2005; Sipes, Hodgson, 2005). В то же время хорошо известно, что элиминация экзогенного этанола протекает в условиях насыщения ферментных систем, т.е. подчиняется законам кинетики 0-го порядка (Sipes, Widmark, 1932; Hodgson, 2005; Jones,

Pounder, 2008). Согласно классическим представлениям, распределение этанола носит однокамерный характер (Widmark, 1932), однако в последние десятилетия появилось множество работ, доказывающих, что с наименьшей погрешностью кинетика этанола описывается двухкамерной (Pieters et al., 1990; Levitt, Levitt, 1998; Norberg et al., 2001, 2003) или трехкамерной моделью (Wedel et al., 1991; Ramchandani et al., 1999; Heck, 2007).

ОПИСАНИЕ ПРОГРАММНОГО ПРОДУКТА

Поэтому была создана универсальная программа, аппроксимирующая экспериментальные кинетические кривые по методу наименьших квадратов согласно 6 токсико-(фармако)-кинетическим моделям, позволяющая сравнить адекватность каждой из них в описании изучаемого кинетического процесса, а именно: однокамерной линейной (1), однокамерной с линейной абсорбцией и элиминацией согласно кинетике 0-го порядка (по Видмарку) (2), однокамерной с абсорбцией по Михаэлису—Ментен и элиминацией по Видмарку (3), двухкамерной линейной (4), двухкамерной с линейной абсорбцией и элиминацией из центральной камеры по Видмарку (5), двухкамерной с абсорбцией по Михаэлису—Ментен и элиминацией из центральной камеры по Видмарку (6) (Tallarida, Murray, 1986; Сергиенко и др., 2003; Токсикологическая химия, 2005; Sipes, Hodgson, 2005; Jones, Pounder 2008).

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = -k_a \times X_1 \\ \frac{dC}{dt} \times V_c = k_a \times X_1 - k_{el} \times C \times V_c \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = -k_a \times X_1 \\ \frac{dC}{dt} \times V_c = k_a \times X_1 - V_{\max} \end{cases} \quad (2)$$

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = -\frac{V_{A\max} \times X_1}{D \times K_{AMD} + X_1} \\ \frac{dC}{dt} \times V_c = \frac{V_{A\max} \times X_1}{D \times K_{AMD} + X_1} - V_{\max} \end{cases} \quad (3)$$

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = -k_a \times X_1 \\ \frac{dC}{dt} \times V_c = k_a \times X_1 - k_{el} \times C \times V_c - k_{cp} \times C \times V_c + k_{pc} \times X_3 \\ \frac{dX_3}{dt} = k_{cp} \times C \times V_c - k_{pc} \times X_3 \end{cases} \quad (4)$$

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = -k_a \times X_1 \\ \frac{dC}{dt} \times V_d = k_a \times X_1 - V_{\max} - k_{cp} \times C \times V_c + k_{pc} \times X_3 \\ \frac{dX_3}{dt} = k_{cp} \times C \times V_c - k_{pc} \times X_3 \end{cases} \quad (5)$$

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = -\frac{V_{A\max} \times X_1}{D \times K_{AMD} + X_1} \\ \frac{dC}{dt} \times V_c = \frac{V_{A\max} \times X_1}{D \times K_{AMD} + X_1} - V_{\max} - k_{cp} \times C \times V_c + k_{pc} \times X_3 \\ \frac{dX_3}{dt} = k_{cp} \times C \times V_c - k_{pc} \times X_3 \end{cases} \quad (6)$$

Для всех моделей:

$$C(t) = \frac{X_2(t)}{V_c} .$$

Здесь: t — время, прошедшее с момента окончания приема алкогольного напитка, ч; X_1 — количество вещества в желудочно-кишечном тракте в момент времени t , г; X_2 — количество вещества в центральной камере в момент времени t , г; X_3 — количество вещества в периферической камере в момент времени t , г; k_a — константа скорости абсорбции, ч⁻¹; k_{el} — константа скорости элиминации, ч⁻¹; k_{pc} , k_{cp} — константы скорости обмена между камерами, ч⁻¹; V_{\max} — максимальная скорость метаболизма, г/ч; $V_{A\max}$ — максимальная скорость абсорбции, г/ч; V_c — кажущийся объем распределения (для двухкамерных моделей — объем центральной камеры), л; C — концентрация вещества в центральной камере в момент времени t , г/л; K_{AMD} — доля принятой дозы вещества, необходимая для достижения половины максимальной скорости абсорбции, безразмерный; D — принятая доза (количество) вещества, г. Предусмотрен также режим автоматического расчета всех моделей.

Данная программа является развитием предыдущего эмпирического варианта (Баринская и др., 2008), в отличие от которого использует известные математические модели.

Программа автоматически генерирует соответствующую систему дифференциальных уравнений для модели, заданной пользователем, и рассчитывает общеизвестные токсико-кинетические параметры: t_{\max} , t_0 , t_{cp} , C_{\max} , C_0 , K_a , V_0 , β_{60} , V_{\max} (нормированная на 1 кг массы тела), V_p/V_c , V_d (определяется как сумма объемов центральной и периферической камер):

$$V_d = \frac{X_2 + X_3}{C} = \frac{k_{cp} + k_{pc}}{k_{pc}}$$

AUC_{0-10} , а также ряд параметров, введенных авторами для решения практических задач при медицинском освидетельствовании, в частности, t_p — момент времени, в который кривая элиминации отклоняется от прямой на 10% (отклонение оценивается в единицах концентрации при экстраполяции на ось «у» при использовании для экстраполяции той величины угла наклона кривой, который она имеет в точке t_p), эмпирический показатель начала фазы элиминации; β_{60} — скорость изменения концентрации этанола в фазе распределения, определяется как средняя скорость снижения концентрации этанола в период от t_{\max} до t_p ; $t_{\text{лин}}$ — время, в течение которого отклонение кинетической кривой в фазе абсорбции от прямой линии достигает 0,1 г/л; $C_{\text{лин}}$, г/л — концентрация этанола в момент $t_{\text{лин}}$ и др.

Программа позволяет определять концентрацию этанола в заданное время или, наоборот, определять время, в которое достигается заданная концентрация этанола, а также она автоматически рассчитывает и представляет в виде таблицы концентрации, достигнутые в заранее указанные исследователем моменты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мерой адекватности модели служит погрешность аппроксимации (табл. 1). Для расчетов токсико-кинетических параметров выбиралась модель с наименьшим среднеквадратичным отклонением, а именно модель 6. Таким образом было доказано: (1) фаза абсорбции этанола, по крайней мере в условиях проведенного нами эксперимента, описанных ранее (Баринская и др., 2008, Баринская и др., 2009), описывается уравнением Михаэлиса—Ментен; (2) распределение этанола соответствует двухкамерной модели (при сравнении с однокамерной); (3) погрешность аппроксимации ки-

нетических кривых этанола в крови и слюне сопоставима с погрешностью использованного в эксперименте метода определения концентрации этанола в этих средах (алкилнитритного метода газовой хроматографии) в условиях повторяемости и на порядок ниже допускаемой погрешности использованных средств измерения концентраций этанола в выдыхаемом воздухе (ALCO-SENSOR IV, США, и Lion Alcolmeter SD-400, Великобритания).

Индикатором достоверности аппроксимации кинетических кривых служит общее количество воды (TBW), определенное токсико-кинетическим методом, или методом разведения индикаторов (Физиология человека, 1996), поскольку этот параметр может колебаться лишь в известных пределах: от 75% у новорожденных до 55% у стариков, составляя в среднем 60% (там же) и не должен зависеть от характера анализируемой биосреды. Рассчитанные программой «Барбус» результаты анализа всех исследованных биосред практически совпадают и находятся внутри этих границ, что подтверждает достоверность расчетов (табл. 2).

Таблица 1. Погрешность программной аппроксимации кинетических кривых (SD) при применении различных токсико-кинетических моделей, г/л

Модель	Объект	ВВ	КК	ВК	Слюна
	n	49	28	35	42
1	Ср. ± ДИ	0,038 ± 0,005	0,028 ± 0,008	0,039 ± 0,009	0,040 ± 0,005
2	Ср. ± ДИ	0,036 ± 0,005	0,033 ± 0,007	0,036 ± 0,009	0,038 ± 0,005
3	Ср. ± ДИ	0,033 ± 0,005	0,027 ± 0,006	0,028 ± 0,007	0,034 ± 0,005
4	Ср. ± ДИ	0,031 ± 0,004	0,024 ± 0,008	0,032 ± 0,008	0,035 ± 0,005
5	Ср. ± ДИ	0,024 ± 0,005	0,014 ± 0,006	0,028 ± 0,008	0,026 ± 0,005
6	Ср. ± ДИ	0,019 ± 0,003	0,007 ± 0,003	0,016 ± 0,003	0,017 ± 0,003
Сравнение моделей 5 и 6*	p <	0,05	0,01	0,01	0,01

*Для сравнения применялся метод Стьюдента для сопряженных пар (Лакин, 1990).

ВВ — выдыхаемый воздух, КК — капиллярная кровь, ВК — венозная кровь, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2. Значения TBW (л/кг), полученные токсико-кинетическим методом при анализе разных биосред путем программной аппроксимации экспериментальных кинетических кривых

Статистические параметры	К/В2100	Слюна	КК	ВК
Количество измерений	49	42	28	35
Среднее значение	0,60	0,58	0,57	0,58
Стандартное отклонение	0,09	0,08	0,08	0,08
Доверительный интервал	0,02	0,03	0,03	0,03

К/В2100 — (кровь по воздуху) — кровь, концентрация этанола в которой определена путем перерасчета результатов анализа выдыхаемого воздуха с использованием соотношения 1:2100; КК — капиллярная кровь, ВК — венозная кровь.

Для оценки достоверности программных расчетов мы определили с помощью программы «Барбус» (модели 1) ряд фармакокинетических параметров для примера кинетической кривой карбоната лития в плазме крови (при дозе 16,2 ммоль), приведенного в описании к пакету фармакокинетических программ «PHARM/PCS» (Tallarida et al., 1986), сравнив результаты также с результатами расчета с помощью аттестованной программы «Borgia» v 1.03 (НПП «Наука Плюс», Украина). Данные таблицы 3 демонстрируют чрезвычайную близость результатов всех трех программ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа «Барбус» рекомендуется для научной и практической работы, связанной с определением токсико-кинетических параметров. Программа может быть легко модифицирована для обратной операции: построения кинетической кривой и определения концентраций в заданные моменты на основе введенных известных токсико-кинетических параметров и единичной определенной концентрации этанола, что чрезвычайно важно для решения спорных вопросов медицинского освидетельствования на состояние опьянения.

Таблица 3. Сравнение фармакокинетических параметров карбоната лития в плазме крови (доза 16,2 ммоль), рассчитанных программой из пакета «PHARM/PCS» и программами «Borgia» и «Барбус»

Параметры	PCS	Borgia	Барбус
t_{\max}	6,44	7,0	6,7
C_{\max}	Не указано	0,234	0,234
K_a	0,40	0,35	0,35
K_e	0,04	0,045	0,045
AUC	7,06	7,01	7,01

ЛИТЕРАТУРА

Баринская Т.О., Плетенева Т.В., Беседин О.А., Сиринов Е.А. Программа для аппроксимации токсикокинетических кривых в соответствии с кинетикой 0-го порядка // Материалы Всероссийского совещания судебно-медицинских экспертов по применению правил и медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека и итоговой научно-практической конференции Российского Центра судебно-медицинской экспертизы. М., 2008. С. 221–223.

Баринская Т.О., Смирнов А.В., Саломатин Е.М., Шаев А.И. Соотношения концентрации этанола в выдыхаемом воздухе и крови после однократного приема алкоголя // Наркология. 2008. № 1. С.33–40.

Баринская Т.О., Смирнов А.В., Саломатин Е.М., Шаев А.И. Скорость элиминации этанола (β_{60} , β -slope) у разных возрастных групп после приема умеренной и большой доз алкоголя // Судебно-медицинская экспертиза. 2009. № 5. С. 23–27.

Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.

Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН, 2003. 208 с.

Токсикологическая химия / Под ред. проф. Т.В. Плетеневой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 509 с.

Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М.: Мир, 1996. 198 с.

Heck A. Modelling intake and clearance of alcohol in humans // Electronic Journal of Mathematics and Technology. 2007, 1(3):232–244.

Jones A.W., Pounder D.J. Update on clinical and forensic analysis of alcohol // Forensic issues in alcohol testing / Ed. by S.B.Karch. London — New York — Washington: CRC Press, 2008. P. 21–64.

Levitt M.D., Levitt D.G. Use of a two-compartment model to assess the pharmacokinetics of human ethanol metabolism // Alcohol Clin Exp Res. 1998, 22(8):1680–1688.

Norberg A., Jones A.W., Hahn R.G., Gabrielsson J. Role of variability in explanation ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications // Clin Pharmacokinet. 2003, 42(1):1–31.

Norberg A., Sandhagen B., Bratteby L.-E., Gabrielsson J., Jones A.W., Fan H., Hahn R.G. Do ethanol and deuterium oxide distribute into the same water space in healthy volunteers? // Alcohol Clin Exp Res. 2001, 25(10):1423–1430.

Pieters J.E., Wedel M., Schaafsma G. Parameter estimation in a three-compartment model for blood alcohol curves // *Alcohol Alcohol.* 1990, 25(1):17–24.

Ramchandani V.A., Bolan J., Li T.-K., O'Connor S.A. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) MODEL FOR ALCOHOL // *Alcohol Clin Exp Res.* 1999. 23(4):617–623.

Sipes I.G., Hodgson E. Toxicokinetics // *Current Protocols in Toxicology* / Ed. by L.G.Costa et al. New York: John Wiley & Sons Inc., 2005. P. 5.0.1–5.0.2.

Tallarida R.J., Murray R.B. Manual of pharmacologic calculations with computer programs. New York: Springer-Verlag, 1986. P. 93–98.

Wedel M., Pieters J.E., Pikaar N.A., Ockhuizen T. Application of a three-compartment model to a study of the effects of sex, alcohol dose and concentration, exercise and food consumption on the pharmacokinetics of ethanol in healthy volunteers // *Alcohol Alcohol.* 1991, 26(3):329–336.

Widmark E.M.P. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1932. P. 1–140.