

поведение, питание и метаболизм. *Океанология*, 2001, т. 41, № 1, с. 109-115. [Vostokov S.V., Yaroshevich E.G., Drits A.V. [et al.] Ecological and physiological characteristics of the ctenophore *Beroe ovata* in the coastal zone of the Black Sea: abundance, biomass, the dimensional characteristics of the population, behavior, nutrition and metabolism. *Okeanologiya*, 2001, vol. 41, no. 1, pp. 109-115. (In Russ.)]

5. Tokarev Yu.N., Serikova I.M., Narusevich T.F., Evstigneev P.V. Fine structure of the bioluminescence field as an index of the dinophyta algae layer structure in the Aegean Sea. *A gateway to sustainable development: Proc. of the 30-th Intern. Conf. Pacem in Maribus. A Year after Johannesburg. Ocean Governance and Sustainable Development: Ocean and Coasts – a Glimpse in the Future (Kiev, Ukraine, Oct. 27-30, 2003)*, Sevastopol, 2004, pp. 742-747.

6. Серикова И.М., Брянцева Ю.В., Токарев Ю.Н., Станичный С.А., Суслин В.В., Василенко В.И. Отклик фитопланктона в прибрежье Севастополя на климатические особенности 2009-2012 гг. *Гидробиологический журнал*, 2014, т. 51, № 5, с. 40-51. [Serikova I.M., Bryantseva Yu.V., Tokarev Yu.N., Stanichny S.A., Suslin V.V., Vasilenko V.I. The response of the phytoplankton in the coastal zone of Sevastopol on climate anomalies 2009-2012. *Gidrobiologicheskii Zhurnal*, 2015, vol. 51, no. 5, pp. 40-51. (In Russ.)]

7. Артамонов Ю.В., Бабий М.В., Скрипалева Е.А. Региональные особенности межгодовой изменчивости поля температуры на поверхности моря. *Системы контроля окружающей среды*, 2005, с. 240-242. [Artamonov Yu.V., Babiy M.V., Skripaleva E.A. The Regional features of the interannual variability of the temperature field on the ocean surface. *Sistema kontrolya okruzhayushchey sredy*, 2005, pp. 240-242. (In Russ.)]

### ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТОВ САМОАССОЦИИ НА КИНЕТИКУ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА В БИОСИСТЕМЕ

Филиппова Т.А.<sup>1</sup>, Евстигнеев М.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»

ул. Университетская, 33, г. Севастополь, 299053, РФ

e-mail: deryabina1993@yandex.ru

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, РФ

**Аннотация.** В данной работе была проанализирована классическая фармакокинетическая однокамерная модель со всасыванием. Определено, каким образом влияют на динамику распределения и выведения лекарственного препарата из организма процессы самоассоциации действующего вещества. Результатом работы является однокамерная модель со всасыванием, учитывающая самоассоциацию лекарственного препарата. Данная модель применена для описания кинетики распределения доxorубина в организме. Было установлено, что при учете самоассоциации наблюдается уменьшение концентрации препарата в организме. Данный факт обусловлен низкой способностью комплексов всасываться в организм в виду их значительных размеров и устойчивости.

**Ключевые слова:** однокамерная модель со всасыванием; самоассоциация; доxorубин.

### EFFECT OF SELF-ASSOCIATION ON THE KINETICS OF THE DRUG DISTRIBUTION IN BIOLOGICAL SYSTEMS

Filippova T.A.<sup>1</sup>, Evstigneev M.P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sevastopol State University

Universitetskaya Str., 33, Sevastopol, 299053, Russia

e-mail: deryabina1993@yandex.ru

<sup>2</sup> Belgorod State University,

Pobedy Str., 85, Belgorod, 308015, Russia

**Abstract.** Simple pharmacokinetic compartment model with absorption was analyzed in this paper. Impact of the processes of self-association of the active ingredient on the dynamics of the distribution and elimination of the drug was determined. The result of this research is one-compartment model with suction, which takes into account the process of self-association of the drug. This model is applied to describe the kinetics of doxorubicin distribution in the body. Decrease in concentration of the drug in the body considering self-association was found. This fact was caused by the low ability of the complexes to be absorbed in the body due to their significant size and stability.

**Key words:** one-compartment model; self-association; Doxorubicin.

#### Введение.

Ввиду стремительного развития фармакологии, одним из актуальных вопросов медицины является правильный расчет дозы лекарственного препарата. Большое разнообразие лекарственных препаратов (ЛП) и средств привело к развитию множества фармакокинетических моделей, учитывающих кинетику распределения ЛП в организме и выведения его из организма [1-3]. Несмотря на свое большое распространение, данные модели обладают рядом недостатков. Одним из них является то, что данные модели не учитывают природу лекарственного препарата [1], а значит, не учитывают возможные процессы самоассоциации. Так как фармакокинетические модели и модели комплексообразования оперируют параметрами одной природы:

концентрацией ЛП, скоростью химических реакций, объемом и массой ЛП, очевидно, что результаты, полученные при изучении процессов самоассоциации ЛП, можно использовать так же для усовершенствования фармакокинетических моделей.

Одной из самых простых, но в то же время точных фармакокинетических моделей является однокамерная модель со всасыванием [1]. Данная модель представляет весь организм как единый однородный объем — камеру, исследуется кинетика изменения концентрации ЛП. Процессы комплексообразования ЛП можно описать при помощи модели самоассоциации, так же оперирующей концентрацией ЛП [4].

Таким образом, целью данной работы является исследование влияния эффектов самоассоциации на кинетику распределения препарата в биосистеме при помощи построения единой однокамерной модели со всасыванием, учитывающей самоассоциацию ЛП.

### Результаты и обсуждение.

*Общие положения однокамерной модели со всасыванием.*

В основе однокамерной модели, описывающей кинетику процесса распределения лекарственного вещества в организме (in vivo) лежат следующие предположения:

1. Внутренний объем организма, в котором происходит распределение ЛП, называют главной камерой, считая ее однородной и неделимой.
2. Процесс попадания ЛП считают практически мгновенным, поэтому устанавливается быстрое динамическое развитие между содержанием препарата в кровяном русле и его концентрацией в экстравакуляриальных тканях.
3. Распределение ЛП происходит быстро и равномерно по всему объему крови.
4. Процесс выведения ЛП из организма — элиминация подчиняется кинетике первого порядка: скорость уменьшения содержания препарата в крови пропорциональна его концентрации.

Согласно однокамерной модели описать распределение вещества по организму можно при помощи следующих дифференциальных уравнений [5]:

$$\frac{dm_1}{dt} = -k_1 m_1, \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = k_1 m_1 - k_{el} m, \quad (2)$$

где  $m_1$  — масса вводимой пациенту дозы;  $k_1$  — константа скорости введения ЛП в организм, которая характеризует быстроту всасывания ЛП в организм,  $m$  — масса ЛП в камере,  $k_{el}$  — скорость элиминации вещества из организма. Уравнение (1) характеризует динамику перехода вещества из внекамерного пространства во внутрикамерное. Динамику процесса распределения ЛП по организму можно описать уравнением 2.

Рассмотрим биологическую систему в момент времени  $t=0$ . Масса вещества внутри организма будет равна нулю, а масса ЛП вне камеры будет равна массе дозы ЛП —  $M$ . С учетом такого предположения решение системы дифференциальных уравнений относительно  $m$  приобретает вид:

$$m = \frac{Mk_1}{k_1 - k_{el}} (e^{-tk_{el}} - e^{-tk_1}). \quad (3)$$

Учитывая, что  $m=cv$  ( $c$  — концентрация ЛП,  $v$  — объем камеры), перейдем от массы ЛП —  $m$  к концентрации  $c$ :

$$C = \frac{Mk_1}{v(k_1 - k_{el})} (e^{-tk_{el}} - e^{-tk_1}), \quad (4)$$

В (4) заменим выражение  $\frac{Mk_1}{v(k_1 - k_{el})}$  на  $C_0$  — начальную концентрацию ЛП. Конечное выражение для определения концентрации ЛП в камере примет вид:

$$C = C_0 (e^{-tk_{el}} - e^{-tk_1}). \quad (5)$$

### *Модель самоассоциации ЛП.*

Предположим, что в растворе молекулы лекарственного вещества содержатся только в двух состояниях: в форме мономера и в форме комплекса. Тогда согласно закону действующих масс получим выражение для распределения лекарственного препарата:

$$C_1 + 2k_d C_1^2 = C_0, \quad (6)$$

где  $C_1$  — концентрация лекарства в мономерной форме;  $k_d$  — равновесная константа ассоциации (димеризации);  $C_0$  — общая концентрация лекарственного препарата в организме человека.

*Единая фармакокинетическая однокамерная модель, учитывающая процессы самоассоциации.*

Так как процесс самоассоциации лекарственных средств — это динамический процесс, протекающий с большой скоростью, то можно предположить, что все молекулы, которые участвуют в самоассоциации, участвуют также в кинетических процессах. О справедливости такого предположения свидетельствует тот факт, что величина константы самоассоциации лекарственных средств на несколько порядков превышает скорости распределения лекарственных средств по организму.

Математически такой вывод можно выразить с помощью уравнения:

$$C_0 (e^{-k_{el}t} - e^{-k_1t}) = C_1 + 2k_d C_1^2 \quad (7)$$

Решим (7) относительно мономерной концентрации  $C_1$ :

$$C_1 = \frac{\sqrt{1 + 8k_d C_0 (e^{-k_{el}t} - e^{-k_1t})} - 1}{4k_d} \quad (8)$$

Физический смысл  $C_1$  — это концентрация дозы ЛП в организме пациента. Таким образом, (8) описывает кинетику распределения ЛП в камере в зависимости от времени.

Применение единой однокамерной модели, учитывающей процессы самоассоциации для описания кинетики распределения доксорубина (DOX).

В таблице 1 представлены параметры самоассоциации противоопухолевого антибиотика DOX [6], применяющегося для лечения раковых заболеваний, а также параметры, описывающие кинетику распределения DOX в организме пациента [7], которые взяты для случая монотерапии, при клинических испытаниях.

Таблица 1 – Параметры DOX

| $C_0$ , моль/л      | $k_I$ , $c^{-1}$     | $k_{el}$ , $c^{-1}$  | $k_d$ , л/моль |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| $2,8 \cdot 10^{-3}$ | $4,62 \cdot 10^{-3}$ | $3,85 \cdot 10^{-2}$ | 1800           |

Используя модель (5) и (8) можно построить кинетические зависимости концентрации ЛП в камере от времени для однокамерной модели со всасыванием (см. рис. 1).

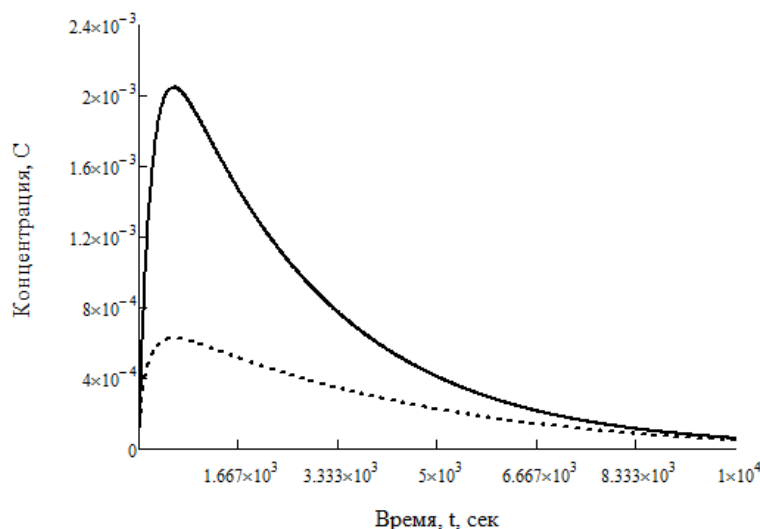


Рисунок 1 – Зависимость концентрации ЛП в организме с учетом самоассоциации и без него. Сплошная линия – без учета самоассоциации, пунктирная – с учетом

Из рисунка 1 видно, что при учете самоассоциации, концентрация ЛП в организме меньше, чем если ее определять из классической однокамерной модели. Такой эффект можно объяснить тем, что в процессе самоассоциации значительная часть молекулы DOX находится в связанном состоянии – в комплексе, а значит, эти молекулы хуже всасываются в экстраваскулярные ткани: в виду больших размеров [8, 9] и значительной устойчивости комплексов.

Таким образом, процесс самоассоциации ЛП приводит к снижению его максимальной концентрации в организме. Уменьшение концентрации ЛП зависит от его способности формировать комплексы, а так же от устойчивости и размеров этих комплексов.

#### Список литературы / References:

1. Marting B.K. Kinetics of elimination of drugs possessing high affinity for the plasma proteins. *Nature*, 1965, vol. 207, pp. 959-960.
2. Siedel I., Zimmermann H.M. Relaxation technique for kinetic measurements of dye accumulation at the mitochondria of HeLa cells in situ. *J. Photochem. Photobiol. B*, 1995, pp. 233-242.
3. Воробьев Д.Б. Математическое моделирование фармакокинетических процессов применения микроэлементных препаратов при гипозементозах. *Фундаментальные исследования*, 2011, vol. 11, pp. 402-406. [Vorobyev D.B. Mathematical modeling of pharmacokinetic processes with the use of micronutrients gipoelementozah. *Fundamental research*, 2011, vol. 11, pp. 402-406. (In Russ.)]
4. Beshnova D.A., Lantushenko A.O., Davies D.B., Evstigneev M.P. Profiles of equilibrium constants for self-association of aromatic molecules. *J. Chem. Phys.*, 2009, vol. 130, pp. 165105-7.
5. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. *Биокинетика: практический курс*. М: ФАИР-ПРЕСС, 1999, 720 с. [Varfolomeev S.D., Gurevich K.G. *Biokinetics: a practical course*. Moscow: FAIR-PRESS, 1999, 720 p. (In Russ.)]
6. Evstigneev M.P., Lantushenko A.O., Evstigneev V.P., Mykhina Yu.V., Davies D.B. Quantitation of the molecular mechanisms of biological synergism in a mixture of DNA-acting aromatic drugs. *Biophys. Chem.*, 2008, vol. 132, pp. 148-158.
7. Dicheva B.M., Seynhaeve A.L., Soulie T., Eggermont A.M., Ten Hagen T.L., Koning G.A. Pharmacokinetics, tissue distribution and therapeutic effect of cationic thermosensitive liposomal Doxorubicin upon mild hyperthermia. *Pharm Res.*, 2016, vol. 33 (3), pp. 627-638.

8. Mosunov A.A., Rybakova K.A., Rogova O.V., Evstigneev M.P. Binding polynomial in molecular self-assembly. *Phys. Rev. E*, 2014, vol. 89, pp. 062138-4.

9. Evstigneev M.P. Hetero-association of aromatic molecules in aqueous solution. *Int. Rev. Phys. Chem.*, 2014, vol. 33, pp. 229-273.

### СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ НЕОДНОРОДНОСТИ МАГНИТНОГО ПОЛЯ ГЕОЛОГИЧЕСКИХ РАЗЛОМОВ

Побаченко С.В.<sup>1</sup>, Григорьев П.Е.<sup>2</sup>, Соколов М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет  
*пр. Ленина, 36, г. Томск, 634050, РФ.*

*e-mail: svpo@mail.ru, maxs0707074@mail.ru*

<sup>2</sup>Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского,  
*Бульв. Ленина, 5/7, г. Симферополь, 295006, РФ*

*e-mail: grigorievpe@cfuv.ru*

**Аннотация.** Представлены результаты экспериментальных исследований динамики показателей функционального состояния человека, находящегося в пределах зоны активного геологического разлома, характеризующейся аномальными параметрами пространственного распределения значений вектора магнитного поля. Показано, что данные геофизические модификации оказывают выраженное влияние на флуктуацию показателей электрической активности мозга человека. При попадании человека в зону с аномальным градиентом уровней магнитного поля, при полном отсутствии каких-либо субъективных ощущений, наблюдается неспецифическая ориентационная реакция активации, характеризующаяся значимым повышением уровней амплитудных показателей в основных функциональных частотных диапазонах электроэнцефалограммы (ЭЭГ) мозга.

**Ключевые слова:** пространственные неоднородности магнитного поля геологических разломов, ЭЭГ мозга человека, реакции активации.

### SYSTEM REACTIONS OF HUMAN ORGANISM ON SPATIAL IRREGULARITIES OF MAGNETIC FIELD IN GEOLOGICAL FAULTS

Pobachenko S.V.<sup>1</sup>, Grigorev P.E.<sup>2</sup>, Sokolov M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk State University

*Lenin Avenue 36, Tomsk, 634050, Russia*

*e-mail: svpo@mail.ru, maxs0707074@mail.ru*

<sup>2</sup> Vernadsky Crimean Federal University

*Lenin Boulev., 5/7, Simferopol, 295006, Russia*

*e-mail: grigorievpe@cfuv.ru*

**Abstract.** The results of experimental studies of the dynamics of the functional state of the person who is within the zone of active geological fault, which is characterized by abnormal indices of spatial distribution of the values of the magnetic field vector. It is shown that these geophysical faults have a pronounced effect on the fluctuations of the electrical activity of the human brain. Found that when a person gets into a zone with abnormal levels of gradient magnetic field in the absence of any subjective sensations, there is a non-specific activation of the orientation reaction, characterized by a significant increase in the levels of peak performance in key functional EEG frequency bands.

**Keywords:** spatial inhomogeneity of the magnetic field of geological faults, the EEG of the human brain, the activation reaction.

#### Введение.

Общепризнано, что магнитные поля окружающей среды являются экологическим фактором, в значительной степени определяющим оптимальное функционирование живых систем, в том числе, организма человека [1-3]. Ориентация животных, насекомых и птиц, включая хоминг, осуществляется во многом благодаря чувствительности к слабым пространственным и временным изменениям геомагнитного поля, в том числе к магнитным аномалиям [4-6]. Геомагнитные аномалии природного характера, расположенные в различных регионах мира, существенно влияют также на здоровье и эмоционально-психологическое состояние человека. На большом статистическом материале показано, что именно в зонах с повышенной интенсивностью геомагнитного поля является одним из ведущих экологических факторов риска для здоровья человека [7, 8]. Так, в зонах масштабных геомагнитных аномалий, например в пределах Курской магнитной аномалии в России, где напряженность геомагнитного поля по вертикали превышает среднемировые значения в 3-4 раза, наблюдаются более высокие уровни заболеваемости населения гипертонической болезнью, ревматизмом, нервно-психическими расстройствами по сравнению с близлежащими районами; существенно выше (в 1,5-9 раз) заболеваемость детей по различным нозологиям. Флуктуации фоновых магнитных полей, возникающие в периоды магнитных бурь, либо вызванные тем или иным техногенным или естественным агентом, также могут являться причиной выраженных нарушений функционирования основных регуляторных систем организма