



Влияние параметров диффузии на формирование в ткани области пороговых значений лекарственного препарата

Я. Р. Нарциссов, Е. В. Машковцева, С. Е. Бороновский

Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии, г. Москва

Цель исследования: выявить общие закономерности формирования в ткани области, содержащей лекарственный препарат в концентрации, превышающей пороговую.

Дизайн: открытое аналитическое сравнительное исследование.

Материалы и методы. Выполнено моделирование пространственно-временных градиентов концентрации лекарственных препаратов вблизи их источника (кровеносный сосуд или область инъекции). Для моделирования использован универсальный виртуальный фантом локальной области ткани. Результаты представлены в виде зависимостей размеров области диффузии с концентрацией, превышающей пороговое значение, от сочетания физико-химических параметров среды и плотности источников.

Результаты. Установлено, что вне зависимости от класса лекарственного препарата градиент диффундирующего вещества существенно снижается вблизи поверхности источника при условии, если отношение коэффициента диффузии к константе поглощения препарата тканью меньше квадрата среднего радиуса элементарного источника. Повышение плотности источников в фантоме будет приводить к увеличению области с повышенной концентрацией лекарственного средства. При этом превышение порогового уровня рассматриваемого вещества в упомянутой области в значительной степени зависит от фиксированного содержания лекарственного средства на поверхности источника.

Заключение. Для получения терапевтического эффекта от лекарственного средства в локальной области необходимо не только увеличивать дозу введения, но и применять химические соединения с оптимальным сочетанием диффузионных свойств.

Ключевые слова: диффузия метаболитов, лекарственные средства, пороговая доза.



Impact of Diffusion Parameters on Drug Thresholds in Tissues

Ya. R. Nartsissov, E. V. Mashkovtseva, S. E. Boronovskiy

Scientific and Research Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Moscow

Study Objective: To determine the common rules of formation of an area in tissues where the drug concentration exceeds the threshold value.

Study Design: Open analytical comparative study.

Materials and Methods: Spatiotemporal gradients were modelled for drug concentration near its source (a blood vessel or an injection site). A universal virtual phantom of a local tissue area was used for modelling. The results are presented as the dependence of the diffusion area size with the concentration exceeding the threshold value, on the combination of physical and chemical parameters of the environment and source density.

Study Results: It has been found out that irrespective of the drug class, the diffusing material gradient significantly drops in the vicinity of the source surface provided that the ratio of the diffusion coefficient to the constant of drug absorption by tissue is less than the square of the mean radius of an elementary source. Growth in phantom source density will cause increase in the area with higher drug concentration. At the same time, increase in the threshold value of the drug in the test area is greatly dependant on the constant drug concentration on the source surface.

Conclusion: In order to reach the therapeutic effect of a drug in a local area it is required not only to raise the dose, but also to use chemical compounds with the optimal combination of diffusive properties.

Keywords: metabolite diffusion, drugs, threshold dose.

При применении лекарственных препаратов особое внимание необходимо уделять эффективности и безопасности используемого средства. Баланс этих двух параметров формирует в фармакологии представление о пороговой дозе (или эффективном диапазоне). Минимальная пороговая величина характеризует содержание рассматриваемого химического соединения, при котором уже наблюдается терапевтический эффект, а при превышении максимальной дозы у пациента наблюдаются токсические явления. Чтобы обеспечить достижение в тканях эффективной дозы и ее поддержание в течение определенного временного периода, требуется подобрать наилучшие условия. Это особенно актуально в отношении психотропных лекарствен-

ных средств, для которых минимальное значение эффективной дозы не определено в достаточной степени [1, 2].

Для описания динамики изменения концентрации лекарственного средства в ткани необходимо использовать диффузионный подход. В качестве источников, как правило, выступают малые сосуды и средние капилляры. Ранее было показано, что симметричность геометрии элементарной бифуркации в значительной степени влияет на падение содержания метаболитов в прилегающих тканях [3]. Данное обстоятельство может являться существенным фактором при формировании локального ишемического очага [4]. В то же время возникает вопрос: возможно ли сформулировать общие закономерности для градиента медиатора,

Бороновский Станислав Евгеньевич — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов НУ НИИЦиМФ. 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24/14. E-mail: ictrph@yandex.ru

Машковцева Елена Валерьевна — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов НУ НИИЦиМФ. 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24/14. E-mail: elenatash@gmail.com

Нарциссов Ярослав Рюрикович — к. ф.-м. н., доцент, заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов НУ НИИЦиМФ. 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24/14. E-mail: yarosl@biotic.dol.ru

метаболита или ксенобиотика, возникающего вблизи сосуда, которые позволили бы предсказать превышение некоторого порогового значения концентрации в ткани. В данной работе предложен наглядный и простой способ оценки подобной ситуации на основании сопоставления физико-химических параметров.

Цель исследования: выявить общие закономерности формирования в ткани области, содержащей лекарственный препарат в концентрации, превышающей пороговую.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения общих зависимостей было использовано моделирование пространственно-временного распределения концентрации химического соединения в локальной области на примере универсального трехмерного фантома (рис. 1). В качестве математической постановки задачи применялась первая краевая задача для однородного уравнения диффузии с линейным стоком, решение которой для фантома биологического объекта было подробно описано ранее [5].

Предполагалось, что на поверхности источника (источников) наблюдается однородное распределение лекарственного средства, приводящее к некоторому постоянному значению — X_0 . Пороговое значение концентрации в области ткани обозначали как X_{th} . Область рассматриваемого биологического объекта (ρ_{th}), в которой концентрация лекарственного средства превышала пороговое значение, оценивали как отношение количества узлов трехмерной сетки (N_{th}) к общему числу узлов пространства диффузии (N_{λ}). Долю источников (ρ_{ω}) определяли как отношение узлов сетки, попадающих в область источников (N_{ω}), к общему числу узлов ($N_{total} = N_{\lambda} + N_{\omega}$). В качестве простейших параметров среды использовали коэффициент диффузии — D , коэффициент поглощения лекарственного средства тканью — k , а также радиус элементарного сферического источника — r_0 . Для наглядности выявления зако-

номерности применяли безразмерный параметр, предложенный ранее [5]:

$$\alpha = \sqrt{\frac{k}{D}} \times r_0.$$

На основе полученных объемных пространственно-временных градиентов концентрации лекарственного средства проводили расчет доли узлов сетки с превышением значения X_{th} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость доли узлов сетки пространства диффузии фантома, в которых концентрация лекарственного средства превышает некоторое пороговое значение, как функция от α , X_{th} и ρ_{ω} представлена на рисунке 2.

В выбранной постановке задачи в любой точке фантома концентрация лекарственного средства не может превысить значение X_0 . Данное обстоятельство не ограничивает общности рассуждений, но позволяет наглядно продемонстрировать, что при высокой способности вещества диффундировать и при низком его поглощении тканью (высокое значение D , низкое значение k — низкое

Рис. 1. Схематическое изображение универсального трехмерного виртуального фантома локальной области ткани. В качестве элементарного источника диффузии рассматривается сфера заданного радиуса — r_0 . Значения концентрации лекарственного средства оцениваются в узлах сетки из пространства диффузии. Сетка однородна и пересекает как пространство диффузии, так и область источника

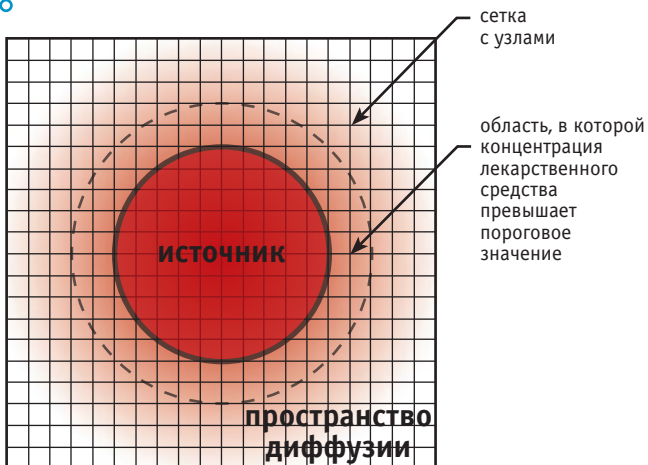
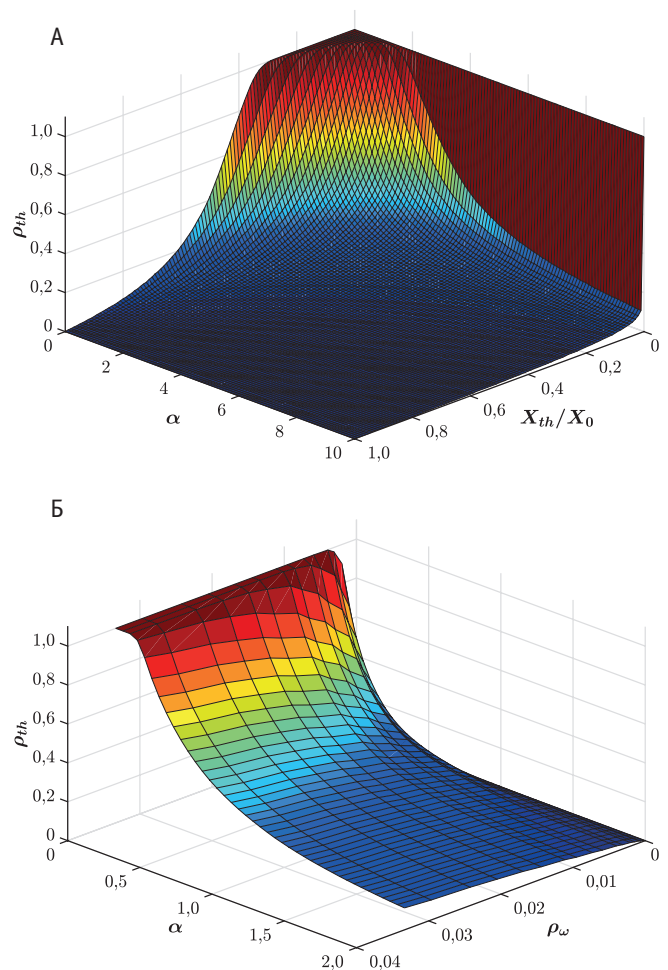


Рис. 2. Зависимость доли узлов сетки пространства диффузии (ρ_{th}), в которых концентрация лекарственного средства превышает пороговое значение, от α и относительной пороговой концентрации (X_{th}/X_0) (А) и от α и доли пространства фантома, занимаемого источником (ρ_{ω}) (Б)



**Экспериментальные значения коэффициентов диффузии
и константы поглощения лекарственных средств в различных тканях**

Название вещества	Тип среды	Коэффициент диффузии, $\times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$	Коэффициент поглощения, $\times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$	$\sqrt{\frac{k}{D}}$, см^{-1}	Источники
Ганцикловир	стекловидное тело	9,890	2,740	5,26	[6, 7]
Дексаметазона метасульфобензоат натрия	стекловидное тело	5,100	0,120	1,53	[6]
Доксорубин	печень	0,670	9,600	37,85	[8]
Доксорубин	опухоль печени	0,501	0,580	10,80	[8]
Хлорамфеникол	кора головного мозга	0,039	0,944	49,20	[9, 10]
Метронидазол	кора головного мозга	0,114	0,208	13,51	[9, 11]
Пиперациллин	кора головного мозга	0,121	0,250	14,37	[9]
Тирапазамин	слой опухолевых клеток	0,400	–	–	[12]
Аналог тирапазамина 1	слой опухолевых клеток	0,350	0,194	7,44	[12]
Аналог тирапазамина 2	слой опухолевых клеток	0,670	9,470	37,59	[12]
Вертепорфин	клетки опухоли	0,0088	0,361	64,05	[13, 14]

Примечание. D — коэффициент диффузии; k — коэффициент поглощения лекарственного средства тканью.

значение α) даже относительно высокая пороговая концентрация будет достигаться в большей части фантома. Если же среда существенным образом «противится» формированию градиента ($\alpha > 1$), то в большом количестве узлов будут достигаться только относительно невысокие концентрации. Чтобы добиться такого же эффекта, как и для легко диффундирующего соединения, необходимо существенно увеличить значение X_c .

Еще одним способом добиться расширения области с концентрацией выше пороговой является увеличение доли источника в фантоме, однако влияние данного параметра на представленность лекарственного средства в рассматриваемом образце в значительной степени уменьшается при возрастании α .

Полученные результаты указывают на существенное влияние масштаба диффузионного процесса на достижение более высокой концентрации. В частности, для препаратов с высоким $\sqrt{k/D}$ можно получить $\alpha < 1$ за счет выбора области биологической системы и соответствующего фантома с низкой долей источника ($\rho_{\text{в}}$). Примеры некоторых лекарственных средств и соответствующих физико-химических параметров для различных тканей приведены в таблице. Из нее видно, что вне зависимости от типа соединения достаточно высокие относительные значения пороговых концентраций достигаются для систем вблизи артериол и венул (10–50 мкм).

Вопросы моделирования диффузии лекарственных препаратов в организме человека и животного являются важнейшим аспектом разработки лекарственных средств, и сегодня существует целый комплекс подходов к оценке выбора моделей в зависимости от вида лекарственной формы [15]. Представленный в работе подход позволяет дать

простую рекомендацию практикующим врачам: если лекарственные средства принадлежат к одному классу химических соединений (являются производными какого-то одного соединения), наилучшим выбором для поддержания порогового содержания в ткани пациента будет препарат с наименьшим поглощением. Данное утверждение в первую очередь относится к препаратам с длительным курсом приема.

На основании полученных в работе результатов можно наглядно объяснить особенности применения психотропных препаратов. По мере проведения курса лечения подобными лекарственными средствами в ткани мозга происходит активация различных (в том числе неспецифических) систем, окисляющих ксенобиотики [16]. При неизменных остальных физико-химических параметрах это приводит к росту поглощения и, как следствие, к увеличению α , что, в свою очередь, обуславливает уменьшение области ткани, содержащей лекарственное средство в концентрации выше порогового значения. Для компенсации подобного эффекта, как упоминалось выше, необходимо увеличивать X_c , а это означает повышение дозы лекарства, принимаемого пациентом. Данное заключение полностью подтверждается результатами клинических наблюдений, в частности у больных, получавших терапию трициклическими антидепрессантами [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в работе теоретический анализ показал, что для получения терапевтического эффекта от лекарственного средства в определенной локальной области необходимо не только увеличивать дозу введения, но и применять химические соединения с оптимальным сочетанием диффузионных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Remington G., Agid O., Foussias G., Ferguson L., McDonald K., Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013; 225(3): 505–18. DOI: 10.1007/s00213-012-2922-7.

2. Kuroki T., Tanaka T. Threshold of application of antidepressant drugs for treatment of depressive disorder. *Seishin Shinkeigaku*

- Zasshi = *Psychiatria et neurologia Japonica*. 2015; 117(4): 269–76.
3. Нарциссов Я. Р., Бороновский С. Е., Машковцева Е. В. Влияние геометрии ветвления сосудов на уровень трофических нарушений при формировании очага ишемии. *Доктор.Ру. Неврология и Психиатрия*. 2015; 5 (106): 18–20. [Nartsissov Ya.R., Boronovskii S.E., Mashkovtseva E.V. Vliyaniye geometrii vetvleniya sosudov na uroven' troficheskikh narushenii pri formirovaniy ochaga ishemi. *Doctor.Ru. Nevrologiya i Psikiatriya*. 2015; 5(106): 18–20. (in Russian)]
 4. Nartsissov Y.R. Geometries of vasculature bifurcation can affect the level of trophic damage during formation of a brain ischemic lesion. *Biochem. Soc. Trans.* 2017; 45(5): 1097–103. DOI: 10.1042/BST20160418.
 5. Нарциссов Я. Р., Тюкина Е. С., Бороновский С. Е., Шешегова Е. В. Моделирование пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов на примере пилльных оболочек головного мозга крыс. *Биофизика*. 2013; 58 (5): 887–96. [Nartsissov Ya.R., Tyukina E.S., Boronovskii S.E., Sheshhegova E.V. Modelirovaniye prostranstvenno-vremennykh raspredelenii kontsentratsii metabolitov v fantomakh biologicheskikh ob"ektov na primere pial'nykh obolochek golovnoy mozga krysa. *Biofizika*. 2013; 58(5): 887–96. (in Russian)]
 6. Kakuji Tojo, Akiharu Isowaki. Pharmacokinetic model for in vivo/in vitro correlation of intravitreal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 52(1): 17–24.
 7. Caldés A., Colom H., Armendariz Y., Garrido M.J., Troconiz I.F., Gil-Vernet S. et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir after intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration in solid organ transplant patients infected with cytomegalovirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(11): 4816–24. DOI: 10.1128/AAC.00085-09.
 8. Weinberg B.D., Patel R.B., Exner A.A., Sidel G.M., Gao J. Modeling doxorubicin transport to improve intratumoral drug delivery to RF ablated tumors. *J. Control. Release*. 2007; 124(1–2): 11–9. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.08.023.
 9. Meulemans A., Paycha F., Hannoun P., Vulpillat M. Measurement and clinical and pharmacokinetic implications of diffusion coefficients of antibiotics in tissues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33(8): 1286–90.
 10. Spika J.S., Davis D.J., Martin S.R., Beharry K., Rex J., Aranda J.V. Interaction between chloramphenicol and acetaminophen. *Arch. Dis. Child.* 1986; 61(11): 1121–4.
 11. Lau A. Pharmacokinetics of metronidazole in hospitalized patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986; 24(12): 643–5.
 12. Pruijn F.B., Sturman J.R., Sarath Liyanage H.D., Hicks K.O., Hay M.P., Wilson W.R. Extravascular transport of drugs in tumor tissue: effect of lipophilicity on diffusion of tirapazamine analogues in multicellular layer cultures. *J. Med. Chem.* 2005; 48(4): 1079–87.
 13. Xiaodong Zhou, Brian W. Pogue, Bin Chen, Tayyaba Hasanb. Analysis of effective molecular diffusion rates for verteporfin in subcutaneous versus orthotopic prostate tumors. *Photochem. Photobiol.* 2004; 79(4): 323–31.
 14. Houle J.M., Andrew Strong A. Clinical pharmacokinetics of verteporfin. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42(5): 547–57.
 15. Siepmann J., Siepmann F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J. Control. Release*. 2012; 161(2): 351–62. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.006.
 16. Garcíá-Suástegui W.A., Ramos-Chávez L.A., Rubio-Osornio M., Calvillo-Velasco M., Atzin-Méndez J.A., Guevara J. et al. The role of CYP2E1 in the drug metabolism or bioactivation in the brain. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: article ID 4680732, 14 pages. DOI: 10.1155/2017/4680732.
 17. Brown W.A., Rosdolsky M. The clinical discovery of imipramine. *Am. J. Psychiatry.* 2015; 172(5): 426–9. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101336. ■

Библиографическая ссылка:

Нарциссов Я. Р., Машковцева Е. В., Бороновский С. Е. Влияние параметров диффузии на формирование в ткани области пороговых значений лекарственного препарата // *Доктор.Ру*. 2017. № 8 (137). С. 28–31.

Citation format for this article:

Nartsissov Ya. R., Mashkovtseva E. V., Boronovskiy S. E. Impact of Diffusion Parameters on Drug Thresholds in Tissues. *Doctor.Ru*. 2017; 8(137): 28–31.