

## Математическая модель биокинетики металлических наночастиц в организме лабораторных животных и человека в рамках РВРК-концепции

Е.С. Кормазева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (государственный университет)

<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Цель настоящего исследования – разработка рабочей модели биокинетики наночастиц (НЧ) в организме животных и человека, позволяющей учитывать различные пути поступления (внутривенный, внутрижелудочный, интратрахеальный) и экстраполировать результаты экспериментов с лабораторных животных на человека.

Одним из наиболее перспективных способов анализа биораспределения НЧ считается РВРК-модель. При использовании РВРК-концепции моделирования для металлических НЧ в публикациях можно найти общую идею: пренебрегается метаболизм, что в значительной мере упрощает задачу по построению модели [1].

Основная идея, фигурирующая в РВРК-концепции, заключается в представлении группы органов, органа или его части в виде некоторого отсека (компартамента), через который протекает кровь, рассматриваемая как основной носитель вещества [2].

На основе баланса масс можно записать уравнение:

$$\frac{dA_t}{dt} = Q_t (C_a - C_{vt}) \quad (1)$$

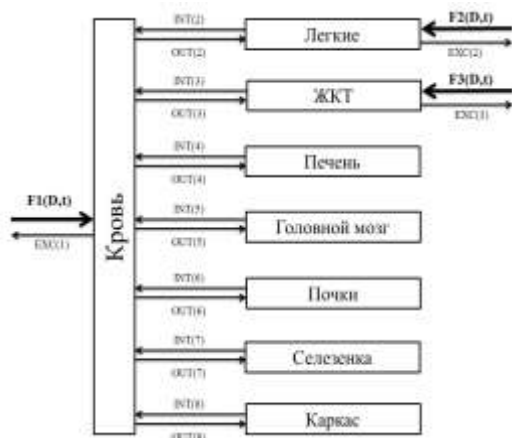
где  $A_t$  – масса вещества в ткани;  $Q_t$  – ток крови через орган;  $C_a$  – концентрация вещества в артериальной крови;  $C_{vt}$  – концентрация вещества в венозной крови.

В простейшем случае, кровь рассматривается как отдельный компармент, в котором не происходит накопление. Уравнение баланса масс в таком случае может быть записано из условия, что в компармент втекает венозная кровь, а вытекает артериальная. Дополнительное вычитаемое может моделировать вывод вещества из организма за счет деятельности почек.

$$\frac{dA_t}{dt} = \sum Q_i C_i - LC_b - K_u C_b \quad (2)$$

где  $L$  – полный сердечный выброс;  $C_t$  – концентрация вещества в ткани;  $C_b$  – концентрация вещества в крови;  $K_u$  – коэффициент, характеризующий выведение вещества через урину и пр.

На основе такого представления была составлена схема биораспределения металлических НЧ (см. рис.1), и система дифференциальных уравнений, записанная на основании (1)-(2), описывающая ее.



$$\frac{dM(1)}{dt} = \sum_i OUT(i) \times M(i) - M(1) \times \sum_i INT(i) - EXC(1) \times M(1) + F1(D, t)$$

$$\frac{dM(2)}{dt} = -OUT(2) \times M(2) + INT(2) \times M(1) - EXC(2) \times M(2) + F2(D, t)$$

$$\frac{dM(3)}{dt} = -OUT(3) \times M(3) + INT(3) \times M(1) - \frac{EXC(3)}{1 + e^{\frac{t - T_{exc}}{T_{раз}}}} M(2) + F3(D, t)$$

$$\frac{dM(i)}{dt} = -OUT(i) \times M(i) + INT(i) \times M(1)$$

Рис.1. Схема биокинетики металлических наночастиц и система дифференциальных уравнений, описывающая ее.

где  $M(i)$  – содержание НЧ в  $i$ -ом органе;  $INT(i)$ ,  $OUT(i)$  – биокинетические константы;  $EXC(1)$ ,  $EXC(2)$ ,  $EXC(3)$  – константы, моделирующие вывод НЧ из организма;  $F1(D, t)$ ,  $F2(D, t)$ ,  $F3(D, t)$  –

функции, моделирующие режим поступления НЧ при внутривенном, внутритрахеальном и внутрижелудочном поступлении соответственно;  $T_{ср}$  и  $T_{раз}$  – среднее время пищеварения и его отклонение.

Для нахождения биокинетических констант был создан алгоритм обработки экспериментальных данных и компьютерная программа «НаноБиокинетика-16» в среде MATLAB (свидетельство о государственной регистрации №2016619378 от 18.08.2016 г.). С ее помощью были оценены биокинетические параметры НЧ золота на крысах-самцах линии Вистар для экспериментальных данных из работы [3] (см. рис.2а).

Программа «НаноБиокинетика-16» позволяет производить расчет для различных темпов поступления НЧ в организм, для другого вида лабораторных животных (мышей) и прогнозировать динамику распределения НЧ в организме человека (см. рис.2б). Прогноз для человека осуществляется путем пересчета биокинетических констант методом биологического подобия по формулам (4)-(6):

$$INT(i)_{человек} = \frac{(Qt(i)L/V_{blood})_{человек}}{(Qt(i)L/V_{blood})_{крыса}} \times INT(i)_{крыса} \quad (3)$$

$$OUT(i)_{человек} = \frac{(Qt(i)L/Mm(i))_{человек}}{(Qt(i)L/Mm(i))_{крыса}} \times OUT(i)_{крыса} \quad (4)$$

$$EXC(2)_{человек} = \frac{\left(\frac{Qt(git) \times L}{V_{blood}}\right)_{человек}}{\left(\frac{Qt(git) \times L}{V_{blood}}\right)_{крыса}} \times EXC(2)_{крыса} \quad (5)$$

где  $M$ - масса тела;  $V_{blood}$ -объем крови;  $Q_t(i)$  и  $m(i)$  – ток крови и масса  $i$ -того органа.

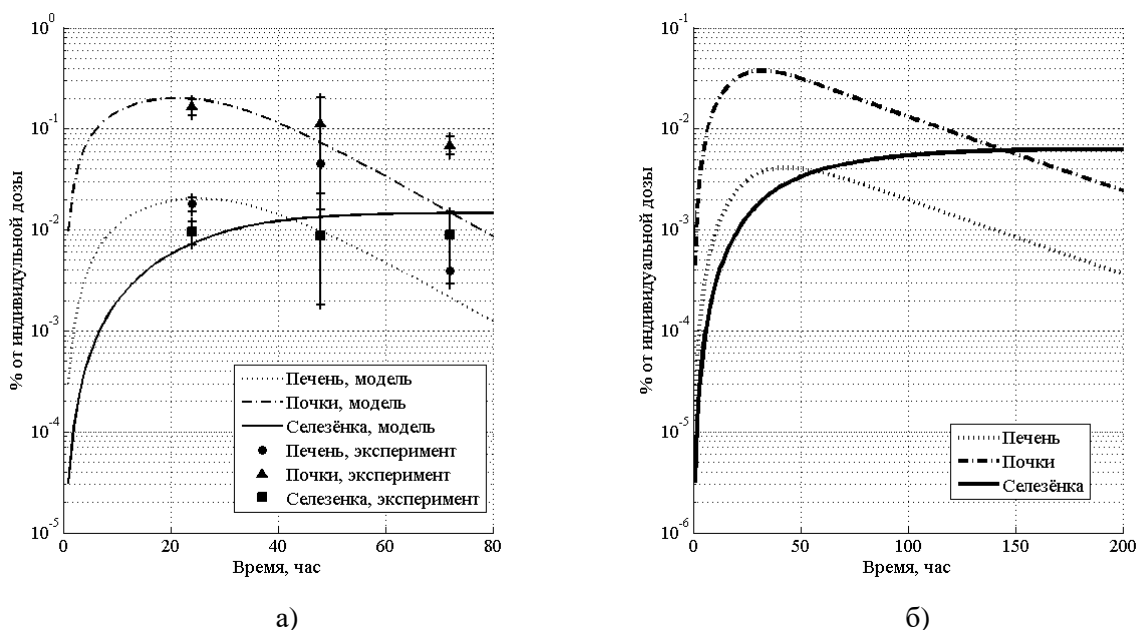


Рис.2 Численное решение биокинетической модели НЧ Au после разового внутрижелудочного поступления в организм а) крысы-самца линии Вистар в сравнении с экспериментом; б) человека

Работа выполнена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (RFMEFI60414X0114).

### Литература

1. Mingguang Li., Khuloud T. Al-Jamal, Kostarelos K., et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoparticles//American Chemical Society. 2010. Vol.4. №11. P. 6303-6317.
2. Nestorov I. Whole body pharmacokinetic models// Clin Pharmacokinet. 2003, 42(10), с.883-908
3. Гмошинский И.В., Хотимченко С.А., Попов В.О. и др. Наноматериалы и нанотехнологии: методы анализа и контроля//Упехи химии. 2013. №82(1). с. 46-78