

Математическое моделирование кинетики накопления наночастиц серебра в организме млекопитающего

М.А. Логинова^{1,*}, А.А. Анциферова^{2,†}, П.К. Кашкаров^{2,‡}

¹Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, физический факультет, кафедра оптики, спектроскопии и физики наносистем. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

²НИЦ «Курчатовский институт». Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1 (Поступила в редакцию 04.06.2023; подписана в печать 21.10.2023)

В работе предложена математическая модель биокинетики наночастиц серебра в организме лабораторных мышей с применением концепции физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования и ранее полученных с помощью высокопрецизионного метода инструментального нейтронно-активационного анализа экспериментальных данных. Построены аналитическое и численные решения для данной модели. Рассмотрена и обоснована применимость различных допущений. Проведен анализ полученных решений и рассчитаны биокинетические константы скоростей перехода, времена выхода на плато, массовые содержания стабильного равновесия. Численные параметры сравнены с ранее полученными параметрами в другой работе по биокинетике наночастиц серебра такой же торговой марки. Сделан вывод о хорошей применимости предложенного подхода к моделированию биокинетики наночастиц серебра в живом организме.

PACS: 07.05.Tr.

УДК: 004.942.

Ключевые слова: наночастицы серебра, биокинетика, биоэтика, млекопитающее, модель.

ВВЕДЕНИЕ

Математические модели зачастую используют для исследования фармакокинетики препаратов при внутривенном и пероральном введении в живой организм [1]. Это связано с высокой трудо- и финансовой затратностью, а также принципиальной необходимостью обоснования с точки зрения этики исследований *in vivo* на животных. Такие математические модели описывают зависимость концентрации препарата в крови или ткани от времени, и их строят с использованием схематического представления органов в виде компартментов, или камер. Первые многокомпонентные фармакокинетические модели, основанные на анатомических и физиологических представлениях, были использованы Теореллом еще в 1937 г. [2]. Другое раннее применение РВРК-моделирования (Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling — физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования) в части методологии было описано Бишоффом [3]. Однако до недавнего времени применение РВРК-моделей в фармацевтической промышленности было ограничено из-за математической сложности и предполагаемой потребности в большом количестве параметров, необходимых в качестве входных данных для моделей. Однако с развитием вычислительных технологий данные проблемы можно считать преодоленными.

Классическая фармакокинетическая модель обычно имеет центральный отсек, отображающий плазму крови, связанный с одним или двумя периферически-

ми отсеками через константы скорости обмена. Вещество может задерживаться в отсеке, выйти через отсек из организма или вступить в метаболический процесс. Математически РВРК-модели выражают системой дифференциальных уравнений, которые параметризованы известными физиологическими переменными. Эти модели представляют собой количественную механистическую основу, с помощью которой можно описать абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию (ADME) новых препаратов. Использование фармакокинетических моделей позволяет сократить число экспериментальных животных в доклинических испытаниях фармацевтических препаратов.

РВРК-модели состоят из компартментов-камер, соответствующих различным органам, связанных системой циркулирующей крови. Каждый орган характеризуется как индивидуальный компартмент, ограниченный либо скоростью перфузии, либо скоростью проницаемости [4], которые лимитируются кровотоком в данном органе или проницаемостью плазматических мембран для данных соединений, соответствующей определенному типу клеток. Скорость, с которой соединение проходит через определенный орган-компаратмент, может быть выражена при помощи уравнения баланса масс (1):

$$\frac{dA_T}{dt} = Q_T C_A - Q_T C_{VT}, \quad (1)$$

где A_T — масса вещества в компартменте, C_A — концентрация вещества в артериальной крови, входящей в компартмент, C_{VT} — концентрация вещества в венозной крови, покидающей компартмент, Q_T — ток крови через орган.

Таким образом, скорость изменения количества соединения в ткани равна разнице между скоростью,

* loginova.ma19@physics.msu.ru

† antsiferova_aa@nrcki.ru

‡ kashkarov_pk@nrcki.ru

с которой соединение поступает в ткань, и скоростью, с которой соединение покидает ее. В простейшем случае кровь может рассматриваться как отдельный компартмент.

Физиологически обоснованные фармакокинетические модели позволяют исследовать фармакокинетику препаратов. В сочетании с фармакодинамическими моделями можно прогнозировать профиль эффекта и дозу препарата, которая необходима для достижения желаемого эффекта *in vivo*. Прогнозируемые концентрации в области действия препарата могут использоваться в качестве входных данных для расчета зависимости «доза–эффект».

Понимание основных механизмов ADME-процессов для конкретного соединения вместе с четко определенными и измеренными параметрами, специфичными для лекарственного средства, является ключом к успеху прогнозирования. Применение РВРК-моделирования в сочетании с экспериментами *in vitro–in vivo* может стать полезной отправной точкой для экстраполяции фармакокинетики на разные виды и популяции [5].

Одним из приоритетных типов фармацевтических препаратов являются наночастицы серебра. В настоящее время, благодаря своим антисептическим свойствам, наночастицы серебра широко применяются в медицине, пищевой, фармацевтической, косметической и легкой промышленности [6, 7]. Активно обсуждаются перспективы их использования для адресной доставки лекарственных средств, а также, благодаря выраженному плазмонному резонансу, в гипертермии для терапии опухолей [8]. При этом в многочисленных исследованиях показано, что они способны оказывать токсическое действие и на здоровые клетки организма [9, 10]. Наночастицы серебра способны накапливаться в различных органах живого организма, причем демонстрируя тропизм к определенным тканям [11, 12].

Важными задачами являются определение токсической нагрузки на ткани, способности к накоплению в целевых органах и описание биокинетики наночастиц серебра в живом организме. Такие данные могут быть оценены и получены методом РВРК-моделирования с использованием ранее полученных экспериментальных результатов. Так, в предыдущей работе было выполнено моделирование биокинетики наночастиц серебра при однократном внутрибрюшном введении в организм лабораторных крыс линии Wistar [13] с использованием экспериментальных данных из [14]. Позднее было проведено исследование кинетики накопления серебра в органах лабораторных мышей линии C57Bl/6 при длительном пероральном введении наночастиц серебра аналогичной торговой марки [11]. В обеих работах [11, 14] для определения массового содержания серебра были использованы высокоточные ядерно-физические методы.

Целями настоящего исследования были разработка математической прогностической моде-

ли транспорта наночастиц серебра в организме модельных млекопитающих с использованием результатов работы [11], решение и анализ полученного решения, а также сопоставление результатов с [13].

1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ НАКОПЛЕНИЯ СЕРЕБРА В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНОГО МЛЕКОПИТАЮЩЕГО ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Далее кратко приведем схему и описание использованных в настоящей работе результатов [11]. Изучали кинетику накопления наночастиц серебра Арговит-С (ООО НПЦ «Вектор-Вита», Новосибирск, Россия) размером 34 ± 5 нм, стабилизированных гидрофильным поливинилпирролидоном, в организме лабораторных мышей-самцов линии C57Bl/6 с исходной массой тела 20–22 г, начиная с возраста 2 месяца. В течение всего исследования мышей содержали в индивидуальных клетках в помещении с автоматически поддерживаемыми 12/12 ч циклом день/ночь и температурой $23 \pm 2^\circ\text{C}$. Введение наночастиц осуществляли ежедневно перорально в количестве 50 мкг/сутки/животное в составе питьевой воды, к которой был реализован неограниченный доступ. Для определения уровня потребляемой жидкости поилки еженедельно взвешивали. Мыши были разделены на четыре группы по срокам введения наночастиц: 30, 60, 120, 180 суток. Каждая из этих групп также была разделена на две подгруппы: экспериментальную ($n = 10, 12$) и контрольную ($n = 10, 12$). По истечении указанных сроков введения наночастиц животных подвергали декапитации после наркотизации изофлураном. У мышей отбирали головной мозг, легкие, тестикулы, печень, почки, кровь, сердце и селезенку. Определение содержания серебра в биологических тканях млекопитающих проводили высокочувствительным методом инструментального нейтронно-активационного анализа по активностям радиоактивного изотопа ^{110m}Ag .

Массы серебра в почках, сердце и селезенке были ниже предела распознавания гамма-спектрометра. Зависимости концентраций серебра в остальных рассмотренных внутренних органах и крови от времени введения наночастиц серебра приведены на рис. 1. Следует отметить превалирующее накопление серебра в легких и головном мозге на рассмотренных промежутках времени, а также выведение серебра из печени через 120 сут при продолжающемся его введении в форме наночастиц [11]. Данный эффект может быть объяснен физиологическими, анатомическими и гистологическими особенностями печени, обуславливающими ее естественное самоочищение [15].

Соответствующие абсолютные значения массы се-

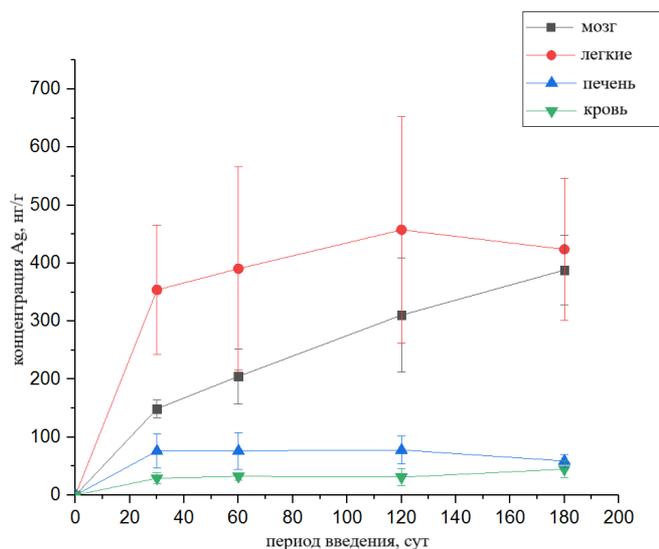


Рис. 1. Кинетики накопления серебра во внутренних органах при длительном пероральном введении его наночастиц [11]

ребра в этих органах приведены в табл. 1. Эти значения были использованы для численного решения описанной далее математической модели биокинетики наночастиц серебра. Масса серебра во всех органах в начальный момент времени была принята за 0, что подтверждалось измерениями содержания серебра в органах контрольных мышей и объяснено тем фактом, что серебро не является эссенциальным элементом для организма млекопитающих.

Таблица 1. Масса серебра в органах лабораторных мышей в зависимости от периода введения наночастиц серебра

Время, сут.	Масса серебра, нг			
	Головной мозг	Легкие	Печень	Кровь
30	63±5	64±20	110±40	19±6
60	85±19	80±30	100±40	20±4
120	140±40	100±40	110±30	19±9
180	166±24	89±19	91±15	32±9

Следует отметить, что инструментальный нейтронно-активационный анализ не позволяет определить форму серебра в составе тканей. Для определения формы необходимо проведение дополнительных исследований с использованием электронной микроскопии.

2. КАМЕРНАЯ МОДЕЛЬ

Математическую модель строили на основе камерной модели [13] и выше рассмотренных экспериментальных данных. Выбранная модель состоит из шести компарментов (рис. 2). Камера № 1а — окружающая

среда, из которой препарат поступает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Камера № 1б — окружающая среда, в которую препарат выводится с фекалиями и мочой. Камера № 2 — ЖКТ, обменивается веществом как с окружающей средой, так и с кровью. Камера № 3 (кровь) обменивается веществом с камерой № 4 (головной мозг), камерой № 5 (легкие) и камерой № 6 (печень).

Такой выбор набора органов обусловлен имеющимися экспериментальными данными, которые доказывают значительное накопление наночастиц серебра именно в головном мозге и легких, а камеры № 2 (ЖКТ), № 3 (кровь) и № 6 (печень) в силу анатомических особенностей организма млекопитающего неразрывно связаны с транспортом любого экзогенного вещества, которое поступает в организм перорально.

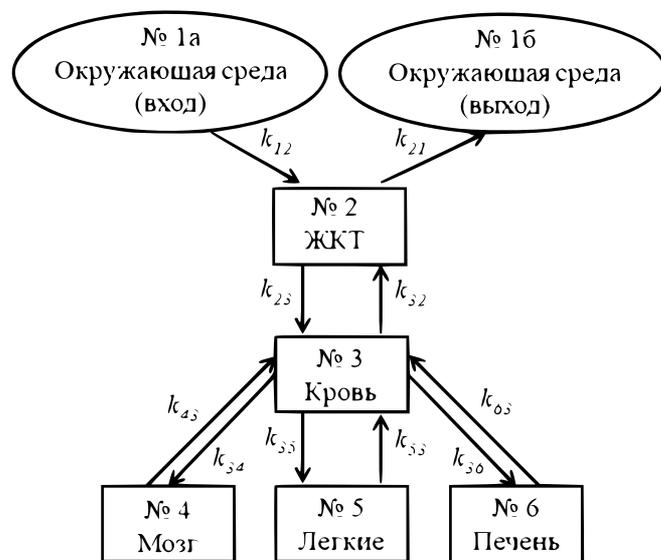


Рис. 2. Блок-схема камерной модели для моделирования транспорта наночастиц серебра в живом организме в условиях хронического введения

Переход из одной камеры в другую происходит в соответствии с законом действующих масс, то есть пропорционально количеству вещества внутри камеры. Общий вид кинетического уравнения 1-го порядка, характеризующего обмен наночастицами между i -й и j -й камерой, описывается выражением (2).

$$\frac{dM_i}{dt} = \sum_j (-k_{ij}M_i + k_{ji}M_j), \quad (2)$$

где M_i — масса наноматериала в i -й камере, M_j — масса наноматериала в j -й камере, k_{ij} — биокинетическая константа скорости выхода наноматериала из i -й камеры в j -ю камеру.

Используя это выражение, запишем систему независимых линейных дифференциальных уравнений для данной модели (3):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM_1(t)}{dt} = k_{21}M_2(t) , \\ \frac{dM_2(t)}{dt} = -k_{23}M_2(t) - k_{21}M_2(t) + k_{32}M_3(t) + k_{12}mt , \\ \frac{dM_3(t)}{dt} = -k_{32}M_3(t) - k_{34}M_3(t) - k_{35}M_3(t) - k_{36}M_3(t) + \\ + k_{23}M_2(t) + k_{43}M_4(t) + k_{53}M_5(t) + k_{63}M_6(t) , \\ \frac{dM_4(t)}{dt} = -k_{43}M_4(t) + k_{34}M_3(t) , \\ \frac{dM_5(t)}{dt} = -k_{53}M_5(t) + k_{35}M_3(t) , \\ \frac{dM_6(t)}{dt} = -k_{63}M_6(t) + k_{36}M_3(t) , \end{array} \right. \quad (3)$$

где $m = 50\,000$, что соответствует ежедневно вводимой дозе $50\,000$ нг (50 мкг) растворенных в воде наночастиц серебра, k_{21} — биокинетическая константа скорости перехода из ЖКТ в окружающую среду, k_{23} — из ЖКТ в кровь, k_{32} — из крови в ЖКТ, k_{12} — из окружающей среды в ЖКТ, k_{34} — из крови в мозг, k_{35} — из крови в легкие, k_{36} — из крови в печень, k_{43} — из мозга в кровь, k_{53} — из легких в кровь, k_{63} — из печени в кровь. При этом во втором уравнении системы (3) слагаемое $k_{12}mt$ соответствует общей введенной дозе препарата в ЖКТ за период времени t при условии ежедневного введения дозы m . Коэффициент перехода между камерами № 1а и № 2 вводится, скорее, формально.

Для упрощения системы уравнений будем использовать закономерные допущения, а именно:

1. Заменяем переход «окружающая среда — ЖКТ — кровь» переходом «окружающая среда — кровь», заменяя соответствующие коэффициенты. Обозначим k_{32}^* — коэффициент, определяющий долю препарата, поступившую из крови в окружающую среду, k_{23}^* — коэффициент, определяющий

долю препарата, поступившую из окружающей среды в кровь. Таким образом, компартмент, отражающий ЖКТ, может быть исключен из рассмотрения, но физиологические процессы, влияющие на биораспределение наночастиц, остаются и могут быть выражены с помощью новых коэффициентов k_{32}^* и k_{23}^* . Справедливость данного допущения обосновывается, в первую очередь, отсутствием экспериментальных данных по содержанию серебра в ЖКТ, моче и фекалиях. Блок-схема, соответствующая рассматриваемой системе компартментов, приведена на рис. 3.

2. Используем уравнение баланса масс: общая масса серебра, распределенного по всем камерам, равна массе серебра, введенного в систему. На коэффициенты, определяющие долю вещества, поступившего из одной камеры в другую, не налагаются никакие условия. Уравнение баланса масс останется в том же виде, если коэффициенты будут функциями от времени. Из этого условия выводится явный вид коэффициента k_{23}^* как функции от времени:

$$\begin{aligned} \sum_i M_i &= mt , \\ M_1 + M_3 + M_4 + M_5 + M_6 &= mt , \\ \frac{dM_1(t)}{dt} + \frac{dM_3(t)}{dt} + \frac{dM_4(t)}{dt} + \frac{dM_5(t)}{dt} + \frac{dM_6(t)}{dt} &= m , \\ \frac{dM_1(t)}{dt} &= k_{32}^*M_3(t) , \\ \frac{dM_3(t)}{dt} &= -k_{32}^*M_3(t) - k_{34}M_3(t) - k_{35}M_3(t) - k_{36}M_3(t) + \\ &+ k_{23}^*mt + k_{43}M_4(t) + k_{53}M_5(t) + k_{63}M_6(t) , \\ k_{23}^*mt &= m , \quad k_{23}^* = \frac{1}{t} . \end{aligned} \quad (4)$$

Подставляем (4) в (3), получим окончательный вид системы:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM_1(t)}{dt} = k_{32}^*M_3(t) , \\ \frac{dM_3(t)}{dt} = -(k_{32}^* + k_{34} + k_{35} + k_{36})M_3(t) + \\ + k_{43}M_4(t) + k_{53}M_5(t) + k_{63}M_6(t) + m , \\ \frac{dM_4(t)}{dt} = -k_{43}M_4(t) + k_{34}M_3(t) , \\ \frac{dM_5(t)}{dt} = -k_{53}M_5(t) + k_{35}M_3(t) , \\ \frac{dM_6(t)}{dt} = -k_{63}M_6(t) + k_{36}M_3(t) . \end{array} \right. \quad (5)$$

Дальнейшие манипуляции связаны с решением системы (5) с использованием экспериментальных данных, приведенных в табл. 1.

3. МЕТОД АНАЛИТИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ (5) В ОТСУТСТВИИ «СТОКОВ»

Для того чтобы получить аналитическое решение системы, введем нулевое приближение: положим коэффициенты k_{43} , k_{53} , k_{63} равными нулю. Это соответствует отсутствию «стоков», то есть, в данном случае пренебрегаем массовой долей препарата, поступающей из внутренних органов в кровь, по сравнению с таковой, поступающей из крови в органы. Получим систему (6):

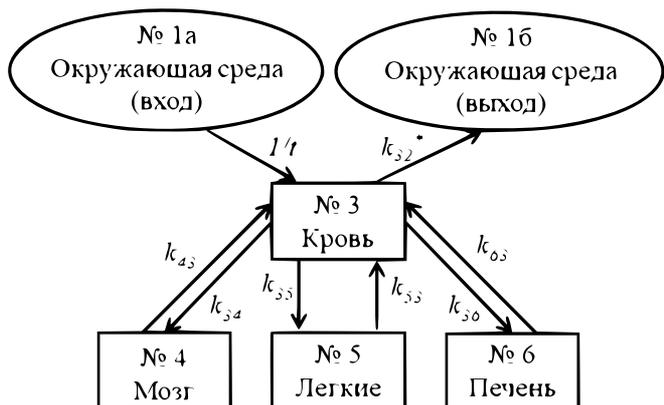


Рис. 3. Блок-схема камерной модели для моделирования транспорта наночастиц серебра в живом организме в условиях хронического введения при вводимых допущениях

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dM_1(t)}{dt} &= k_{32}^* M_3(t), \\ \frac{dM_3(t)}{dt} &= -(k_{32}^* + k_{34} + k_{35} + k_{36}) M_3(t) + m, \\ \frac{dM_4(t)}{dt} &= k_{34} M_3(t), \\ \frac{dM_5(t)}{dt} &= k_{35} M_3(t), \\ \frac{dM_6(t)}{dt} &= k_{36} M_3(t). \end{aligned} \right. \quad (6)$$

Систему линейных неоднородных дифференциальных уравнений первого порядка (6) можно решить аналитически при помощи метода характеристического уравнения.

4. МЕТОД ЧИСЛЕННОГО РЕШЕНИЯ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ

В силу инертности и предполагаемой неметаболизированности наночастиц серебра [13], положим коэффициенты в системах (5) и (6) постоянными.

Для численного решения системы дифференциальных уравнений и визуализации численного и аналитического решений была написана программа на языке Python.

Использовалась функция `integrate.odeint` из библиотеки SciPy. Эта функция решает задачу нахождения решения системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка [16]:

$$dy/dt = func(t, y, \dots), \quad (7)$$

где y может быть вектором. В качестве параметров эта функция принимает систему, записанную в виде вектора производных M_i по времени, вектора начальных условий для M_i , времени в виде монотонно возрастающего одномерного массива точек и других аргументов, в данном случае — векторов коэффициентов k_{ij} . Возвращается массив, содержащий значения M_i для каждого заданного момента времени t с начальными

значениями в первой строке. В своей основе функция `integrate.odeint` использует метод Рунге–Кутты четвертого порядка [17].

5. МЕТОДИКА ПРИБЛИЖЕНИЯ РЕШЕНИЯ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТОЧКАМ. ПРОГРАММНЫЙ АЛГОРИТМ ПОДБОРА КОЭФФИЦИЕНТОВ

Решение систем (5) и (6) может быть получено с любым набором коэффициентов скорости обмена, но для решения задачи подходит только тот набор коэффициентов, который обеспечивает физический смысл решения и наилучшее приближение к экспериментальным точкам. В качестве критерия было выбрано среднеквадратичное отклонение от экспериментальных точек.

Для минимизации среднеквадратичного отклонения использовалась функция `optimize.minimize` из библиотеки SciPy. Эта функция минимизирует скалярную функцию одной или нескольких переменных [18]. В качестве параметров она принимает функцию, которую требуется минимизировать, в данном случае — суммарное среднеквадратичное отклонение численного решения от экспериментальных точек, и начальное приближение. Возвращается точка, в которой было достигнуто минимальное значение, в данном случае — искомый вектор коэффициентов и само значение минимизируемой функции. Функция использует алгоритм Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно.

Полученные с помощью функции `optimize.minimize` коэффициенты использовали для построения численного решения и для определения стационарной концентрации.

6. МЕТОД НАХОЖДЕНИЯ ТОЧКИ ВЫХОДА КИНЕТИКИ НА ПЛАТО

Для того чтобы определить, когда функция накопления в органе достигает плато, или стационарного решения, необходимо поступить как в [13] и приравнять к нулю скорости изменения концентрации препарата во внутренних органах:

$$\frac{dM_i}{dt} = 0, \quad t \rightarrow \infty. \quad (8)$$

Получим аналитическое выражение для стационарных масс препарата, накапливающихся в органах, через отношение биокинетических констант:

$$\begin{aligned} M_3^{stat} &= \frac{m}{k_{32}^*}, & M_4^{stat} &= \frac{m}{k_{32}^*} \frac{k_{34}}{k_{43}}, \\ M_5^{stat} &= \frac{m}{k_{32}^*} \frac{k_{35}}{k_{53}}, & M_6^{stat} &= \frac{m}{k_{32}^*} \frac{k_{36}}{k_{63}}. \end{aligned} \quad (9)$$

Кроме того, выполняли программную проверку: если значение функции, вычисленное в следующей времен-

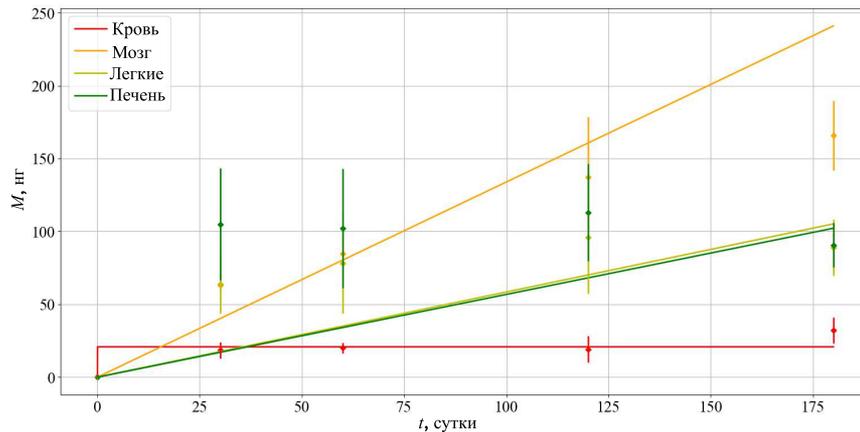


Рис. 4. Кривые накопления наночастиц серебра в органах мышей, рассчитанные аналитически в модели без «стоков»

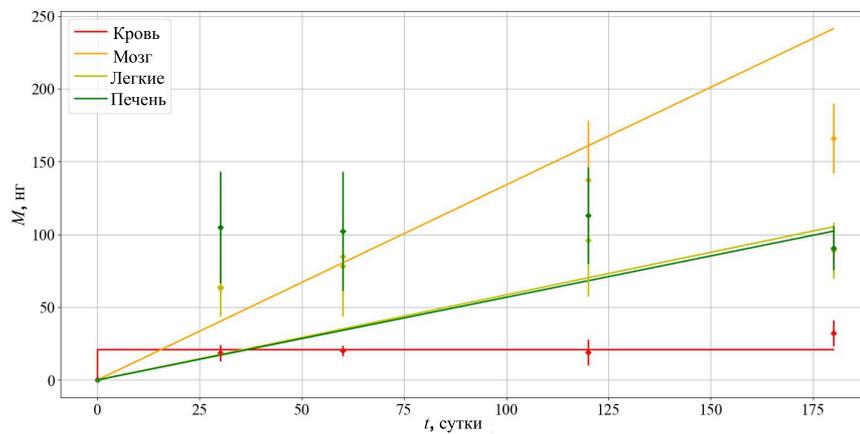


Рис. 5. Кривые накопления наночастиц серебра в органах мышей, рассчитанные численно в модели без «стоков»

ной точке, отличается от значения функции, вычисленного в текущей временной точке, меньше, чем на 10^{-4} нг, можно считать, что функция вышла на плато. Эта точка фиксируется как время выхода на плато и концентрация (масса) стабильного равновесия при хроническом введении препарата. Данный способ можно применять, потому что функции ведут себя предсказуемо и всегда замедляют свой рост. Полученный результат сравнивали со значениями, которые дают аналитические формулы (9).

7. РЕЗУЛЬТАТЫ

7.1 Решение системы уравнений в отсутствии «стоков»

В результате аналитического решения системы (6) получим временную зависимость концентрации препарата во внутренних органах:

$$\begin{cases} M_3(t) = \frac{m}{s} - \frac{m}{s} e^{-st}, \\ M_4(t) = \frac{k_{34}m}{s} t - \frac{k_{34}m}{s^2} e^{-st} - \frac{k_{34}m}{s^2}, \\ M_5(t) = \frac{k_{35}m}{s} t - \frac{k_{35}m}{s^2} e^{-st} - \frac{k_{35}m}{s^2}, \\ M_6(t) = \frac{k_{36}m}{s} t - \frac{k_{36}m}{s^2} e^{-st} - \frac{k_{36}m}{s^2}, \end{cases} \quad (10)$$

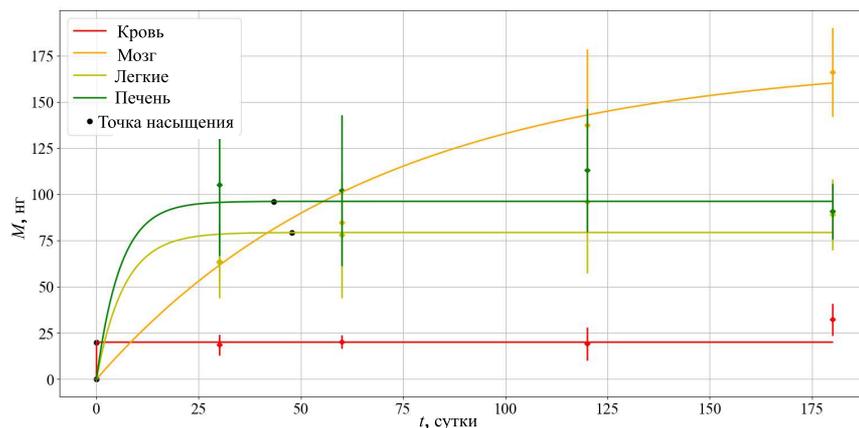
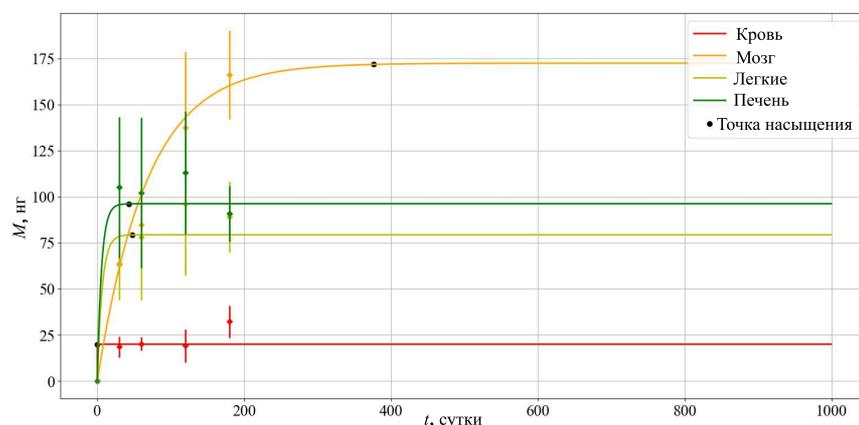
где $s = k_{32}^* + k_{34} + k_{35} + k_{36}$.

С применением рассмотренных выше подходов получены аналитическое и численное решения системы (6) в отсутствии «стоков», которые графически представлены на рис. 4, 5. Графики были построены с использованием библиотеки Matplotlib для языка программирования Python.

Построенные решения в нулевом приближении демонстрируют недостатки камерной модели без «стоков»: согласно фармакокинетическим представлениям, функции накопления в органах не возрастают бесконечно, а выходят на плато. Но согласно модели без «стоков» в органах будет реализовано бесконечное накопление вводимых наночастиц в связи с видом уравнения:

$$\frac{dM_i(t)}{dt} = k_{3i}M_3(t) > 0, i = 4, 5, 6. \quad (11)$$

То есть при всех t производная будет положительной, а функция $M_i(t)$ будет возрастать, не выходя на насыщение. Поэтому в первом приближении необходимо ввести «стоки» — коэффициенты перехода k_{i3} , $i = 4, 5, 6$.

Рис. 6. Кривые накопления наночастиц серебра в органах крыс, численно в модели со «стоками» на $t_{max} = 180$ сутокРис. 7. Кривые накопления наночастиц серебра в органах крыс, рассчитанные численно в модели со «стоками» на $t_{max} = 1000$ суток

Другим возможным подходом является использование зависящих от времени коэффициентов в системе (6) в модели «без стоков». Однако это вносит большую степень неопределенности по сравнению с использованием модели «со стоками», так как в общем случае вид функций биокинетических коэффициентов не известен.

7.2 Численное решение системы уравнений со «стоками» при условии постоянства всех коэффициентов

Введем первое приближение: положим коэффициенты k_{43} , k_{53} , k_{63} и соответствующие слагаемые в кинетических уравнениях не равными нулю.

В результате численного решения с использованием описанных выше подходов получим зависимость концентрации препарата в органах лабораторных мышей от времени в первом приближении (рис. 6). Достигается типичный вид фармакокинетической кривой, при котором функции накопления в органах выходят на на-

сыщение. На графике выведены искомые коэффициенты перехода и среднеквадратичное отклонение от экспериментальных точек. По сравнению с нулевым приближением оно уменьшилось. Среднеквадратичное отклонение по абсолютному значению небольшое (единицы нанограммов по сравнению с содержанием в органах в десятки и сотни нанограммов), поэтому можно сделать вывод, что первое приближение уже достаточно хорошо описывает эксперимент. На временах, соизмеримых с продолжительностью эксперимента, можно заметить точку насыщения для крови, легких и печени.

Далее проанализируем поведение полученных численных решений (кинетики накопления) на временах, превышающих 180 суток. На таких временах реализуется выход на плато для головного мозга (рис. 7).

Были определены времена выхода кинетик на плато и массовое содержание стабильного равновесия для каждого органа, сравнивались два метода их получения: аналитический, с использованием выражения (9), и описанный выше программный (табл. 2).

В крови постоянная концентрация устанавливается за первые сутки и остается относительно неболь-

Таблица 2. Значения массового содержания стабильного равновесия, рассчитанных численно и аналитически, и времена их достижения

Орган	Время выхода на плато, сутки	Массовое содержание стабильного равновесия, рассчитанное численно, нг	Массовое содержание равновесия, рассчитанное аналитически, нг
Кровь	1	20	20
Мозг	376	172	173
Легкие	48	79	79
Печень	43	96	96

Таблица 3. Биокинетические константы скорости перехода

Коэффициент	Направление	Значение, сутки ⁻¹
k_{32}^*	Кровь–окружающая среда	2500
k_{34}	Кровь–мозг	0.13
k_{43}	Мозг–кровь	0.015
k_{35}	Кровь–легкие	0.59
k_{53}	Легкие–кровь	0.15
k_{36}	Кровь–печень	0.82
k_{63}	Печень–кровь	0.17

Таблица 4. Сравнение биокинетических констант скоростей перехода

Коэффициент	Направление	Значение, найденное численно, сутки ⁻¹	Значение из [13], сутки ⁻¹
k_{36}	Кровь–печень	0.82	0.48
k_{63}	Печень–кровь	0.17	0.8

Таблица 5. Значения стабильной концентрации, рассчитанные численно и аналитически, и времена их достижения

Орган	Время выхода на плато, рассчитанное численно, сутки	Время выхода на плато из [13], сутки	Массовое содержание стабильного равновесия, рассчитанное численно, мкг	Массовое содержание стабильного равновесия из [13] с $m = 50$, мкг
Кровь	1	0.2	0.020	0.27
Печень	43	2	0.096	0.46

шой, в то время как процесс накопления наночастиц серебра в мозге длительный и приводит к большому их содержанию по сравнению с другими рассматриваемыми органами. Рассчитанные численно и аналитически значения стабильной концентрации совпадают, следовательно, предложенный аналитический метод получения стационарных масс корректен для подобных моделей.

Были определены коэффициенты обмена между камерами. Они приведены в табл. 3.

Коэффициенты введения из крови в печень и из крови в легкие примерно в четыре раза больше коэффициентов обратного процесса — выведения из лег-

ких в кровь и из печени в кровь. При этом коэффициент введения из крови в головной мозг примерно в десять раз больше коэффициента обратного процесса — выведения из головного мозга в кровь. Это свидетельствует о большей тенденции к накоплению наносеребра в мозге по сравнению с другими органами с учетом допущения равномерного снабжения их кровью.

7.3. Сравнение расчетных параметров биокинетики с результатами работы [13]

Представляло определенный интерес сравнить расчетные параметры, такие как биокинетические кон-

станты, времена выхода на плато и массовые содержания стабильного равновесия, полученные в настоящей работе, с результатами работы [13]. В этой работе был рассмотрен несколько иной набор органов и поэтому указанные параметры сравнивались только для крови и печени. Их числовые выражения приведены в табл. 4 и 5.

Существенные отличия по рассматриваемым параметрам могут быть обусловлены различной дозировкой наночастиц серебра, а также различиями в видовых особенностях модельных млекопитающих. Однако заметим, что эти параметры для крови по порядку величины совпадают.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе предложена математическая камерная модель биокинетики наночастиц серебра в организме модельных млекопитающих с использованием ранее полученных экспериментальных данных. Получены аналитическое и численные решения для математического выражения данной модели. Показана релевантность модификации данной модели с учетом «стоков» из органов. Другой возможный подход получения удовлетворительного решения — использование модели без «стоков» с переменными коэффициентами перехода.

Однако такой подход менее предпочтителен по сравнению с моделью со «стоками» в связи с его большей степенью неопределенности, если вид функций коэффициентов не известен или сложен.

В модели со «стоками» получены численные решения системы уравнений (5), вид которых соответствует типичному виду фармакокинетических кривых и хорошо описывает экспериментальные точки. Проведен анализ полученных решений. Получены времена выхода кривых на плато, массовые значения стабильного равновесия для рассмотренных органов и биокинетические константы перехода. При сравнении коэффициентов перехода продемонстрирована потенциальная способность к накоплению наночастиц серебра в головном мозге. Анализ времен выхода кинетики накопления серебра в крови на плато соответствует общепринятым фармакокинетическим представлениям: он реализуется в течение первых суток введения препарата. Это свидетельствует об удовлетворительной применимости камерной модели для описания биокинетики наночастиц серебра в живом организме. Численные различия в остальных рассматриваемых параметрах, кроме крови, по сравнению с результатами работы [13], по всей видимости, обусловлены различной дозировкой наночастиц серебра и видовыми отличиями модельных млекопитающих.

-
- [1] Jones H.M., Rowland-Yeo K. // *Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. e63. (2013).
- [2] Teorell T. // *J. Gen. Physiol.* **21**, 107. (1937).
- [3] Bischoff K.B., Dedrick R.L., Zaharko D.S., Longstreth J.A. // *J. Pharm. Sci.* **60**, 1128. (1971).
- [4] Nestorov I. // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **3**, 235. (2007).
- [5] Rostami-Hodjegan A. // *Clin. Pharmacol. Ther.* **92**, 50. (2012).
- [6] Antsiferova A.A., Kashkarov P.K., Kovalchuk M.V. // *Nanobiotechnology Reports*. **17**, N 2, 155. (2022).
- [7] Desai A.S., Singh A., Edis Z. et al. // *J. Funct. Biomater.* **13**, 54. (2022).
- [8] Shipunova V.O., Belova M.M., Kotelnikova P.A. et al. // *Pharmaceutics*. **14**, 1013. (2022).
- [9] Smith J.N., Thomas D.G., Jolley H. et al. // *Particle and Fibre Toxicology*. **15**, 47. (2018).
- [10] Vazquez-Mucoz R., Borrego B., Jubrez-Moreno K. et al. // *Toxicol. Lett.* **276**, 11. (2017).
- [11] Antsiferova A.A., Kopaeva M.Y., Kochkin V.N., Kashkarov P.K. // *K Nanomaterials*. **11**, 3204. (2021).
- [12] Lee J.H., Kim Y.S., Song K.S. et al. // *Part Fibre Toxicol.* **10**, 36. (2013).
- [13] Демин В.А., Гмошинский И.В., Демин В.Ф. и др. // *Российские нанотехнологии*. **10**, № 3-4, 103. (2015).
- [14] Бузулуков Ю.П., Гмошинский И.В., Распопов Р.В. и др. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. **57**, № 3, 5. (2012).
- [15] Antsiferova A., Buzulukov Yu., Demin V. et al. // *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. **98**. (2015).
- [16] <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.integrate.odeint.html>
- [17] Пименов В.Г., Ложников А.Б. Численные методы: в двух частях. Часть 2. Урал. Екатеринбург, 2014.
- [18] <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.optimize.minimize.html>
- [19] Приклонский В.И. // *Лекции по численным методам в физике*. 2022.

Mathematical Modelling of the Accumulation Kinetics of Silver Nanoparticles in a Mammalian Organism

M.A. Loginova^{1,a}, A.A. Antsiferova^{2,b}, P.K. Kashkarov^{2,c}

¹Department of Optics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russia

²National Research Center «Kurchatov Institute». Moscow, 123182, Russia

E-mail: ^aloginova.ma19@physics.msu.ru, ^bantsiferova_aa@nrcki.ru, ^ckashkarov_pk@nrcki.ru

The paper proposes a mathematical model of silver nanoparticles biokinetics in an organism of laboratory mice using the concept of physiologically based pharmacokinetic modeling and previously obtained by high-precision method of instrumental neutron activation analysis of the experimental data. Analytical and numerical solutions for this model were calculated. The applicability of different assumptions is considered and justified. The obtained solutions were analyzed and the biokinetic constants of transition rates, plateau times, mass contents of stable equilibrium were calculated. Numerical parameters have been compared with previously obtained parameters in another paper on the biokinetics of silver nanoparticles of the same brand. It is concluded that the proposed approach is well applicable to the modeling of silver nanoparticles biokinetics in a living organism.

PACS: 07.05.Tr.

Keywords: silver nanoparticles, biokinetics, bioethics, mammal, model.

Received 04 June 2023.

Сведения об авторах

1. Логинова Мария Александровна — выпускник бакалавриата — e-mail: loginova.ma19@physics.msu.ru.
2. Анциферова Анна Александровна — канд. физ.-мат. наук, доцент, науч. сотрудник; e-mail: antsiferova_aa@nrcki.ru.
3. Кашкаров Павел Константинович — доктор физ.-мат. наук, профессор, пом. президента НИЦ «Курчатовский институт», тел.: (499) 196-97-69, e-mail: kashkarov_pk@nrcki.ru.