

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк

КОНЦЕПЦІЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТРАНЗИТНО-РЕВЕРСІЙНО-МЕТАБОЛІЧНОЇ МОДЕЛІ ВСМОКТУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
Одеса, Україна

УДК 615.033.57.089

Н. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк

КОНЦЕПЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТРАНЗИТНО-РЕВЕРСИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Модель состоит из трех взаимосвязанных подмоделей для спирта (этанол), альдегида (ацетальдегид) и кислоты (уксусная кислота). Каждая подмодель имеет четыре отсека — для всасывания (ЖКТ), обмена (кровь), распределения (ткани) и метаболизма (печень). Предложенная модель может работать как в закрытых, так и в открытых камерах.

В дальнейшем для цепи метаболических превращений этанол → ацетальдегид мы предложили расширить нашу базовую модель.

При моделировании в такой системе были учтены скорость перфузии через каждый орган (ткань), физическая связь между органами и метаболическая активность этанола и ацетальдегида. Для такой физиологической модели нами приведены основные уравнения баланса масс.

Представленная физиологическая модель в большей степени соответствует процессам метаболизма и распределения этанола и его метаболита.

Ключевые слова: лекарственные средства, всасывание, физиологическая транзитно-реверсивно-метаболическая модель.

UDC 615.033.57.089

M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisyuk

CONCEPT OF PHYSIOLOGICAL TRANSIT-REVERSE-METABOLIC MODEL OF DRUG ABSORPTION

O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine

In this article we have tried to prove experimentally the views on this issue and on the basis of the data obtained to establish an appropriate concept of absorption of drugs, which we called physiological transit-reverse-metabolic model. In related studies we used the following compounds: ethanol, acetaldehyde and acetic acid. Their choice was dictated by the fact that they do not bind to plasma proteins, allowing the compounds involved in the absorption and reabsorption. Furthermore, these substances are interrelated metabolic processes. Ethyl alcohol is a substrate for alcohol dehydrogenase and acetaldehyde — aldehyde dehydrogenase. Finally, ethanol is absorbed in the digestive tract (stomach and intestine) paracellular mechanism by simple diffusion, and acetic acid — transcellular using carrier. It was also shown that ethanol is transit along the gastrointestinal tract, metabolism and reabsorption (reversion) of blood.

This model consists of three interlinked submodels for alcohol (ethanol), aldehydes (acetaldehyde), and acid (acetic acid). Each sub-model has four compartments — suction (GI) tract, metabolism (blood), distribution (tissue) and metabolism (liver). The proposed model can work in private or in open chambers.

In the future, for the chain of metabolic transformations of ethanol → acetaldehyde we proposed to extend our basic model by using some assumptions. For ethanol and acetaldehyde, we propose to use a limited perfusion model as their distribution is dependent on the speed of transport to the tissues and not the speed at which they are absorbed.

In the simulation of such a system was considered the perfusion rate through each organ (tissue), the physical connection between the authorities and the metabolic activity of ethanol and acetaldehyde. For a physiological model, we are the basic mass balance equation.

Presented physiological model to a greater extent corresponds to the process of metabolism and distribution of ethanol and its metabolite. In our opinion, one may adapt this scheme for other compounds as well, but it is necessary to take into account the chain of metabolic transformations and the constants characterizing the metabolism (constant primary metabolism, the affinity constant for the liver and the maximum rate of metabolism in the liver).

Key words: drugs, absorption, physiological transit-reverse-metabolic model.



Значна частина (близько 84 %) лікарських засобів (ЛЗ) фармацевтичного ринку США та Європи представлена твердими оральними формами. Одним з основних показників, що характеризує їх ефективність, є біодоступність, тобто ступінь, з яким вони всмоктуються (абсорбуються) з місця введення (шлунково-кишковий тракт, ШКТ) у системний кровообіг, і швидкість, з якою цей процес відбувається. Загалом всмоктування — це фізіологічний процес перенесення ЛЗ крізь біологічні мембрани чи міжклітинний простір, які є бар'єрами між ШКТ і кров'ю.

При пероральному введенні ЛЗ найбільш придатна ділянка ШКТ для всмоктування — тонка кишка, тому що вона має значну площу поверхні та довжину, що збільшує час транзиту в цій частині.

Для деяких ЛЗ не існує значної різниці у всмоктуванні в окремих ділянках ШКТ і його сегментах. Наприклад, у дослідженнях [1] показано, що всмоктування парацетамолу відбувається однаково у проксимальному і дистальному відділах тонкої кишки. При аналогічному підході J. C. Delchier et al. [2] знайшли подібні ділянки всмоктування нікардипіну в порожній і клубовій кишках. Шляхом місцевої інстиляції було продемонстровано [3] послідовне всмоктування гіперону на протязі усієї тонкої кишки. Однак у деяких дослідженнях наведено приклади відмінності всмоктування ЛЗ залежно від місця у ШКТ. Так, в експериментах на людях знайдено [4], що всмоктування 1-діаміно-8-D-аргінінвазопресину знижується у такому напрямку: шлунок, дванадцятипала кишка і порожня кишка > дистальна частина клубової кишки > проксимальна частина прямої кишки.

W. H. Barr et al. [5] повідомили про зниження всмоктування амоксициліну в клубовій кишці порівняно з порожньою. Водночас метапролол всмоктується однаково у порожній і прямій кишках, а у шлунку цей процес відсутній. Ранітидин однаково всмоктується у шлунку та клубовій кишці, але уповільнюється у сліпій при місцевій інстиляції [6]. Прикладами ЛЗ з різницею у місці всмоктування є також алопуринол, беназеприл, циклоспорин, ципрофлоксацин, глібенкламід, піретанід і суматриптан. У більшості зазначених випадків автори вважають, що наявність подвійних піків концентрації ЛЗ у крові зумовлена так званими вікнами всмоктування [7].

Наші попередні експериментальні дослідження [8; 9] дали підставу вважати, що така закономірність — наслідок ще деяких фізіологічних чинників, таких як кишково-печінкова циркуляція, метаболізм ЛЗ і його реабсорбція. У даній статті ми спробували експериментально довести свої погляди на цю проблему та на базі отриманих даних створити відповідну концепцію всмоктування ЛЗ, яку ми назвали фізіологічною транзитно-реверсійно-метаболічною моделлю (ФТРММ).

Матеріали та методи дослідження

Для відповідних досліджень нами використано етанол. Цей вибір було обгрунтовано тим, що етанол і його метаболіти (ацетальдегід й оцтова кислота) не зв'язуються з білками плазми крові, що дозволяє сполукам брати участь як в абсорбції, так і реабсорбції.

Дизайн експерименту такий. Спочатку ми визначили вміст ^{14}C -етанолу в окремих сегментах ШКТ після його інтрагаст-

рального або внутрішньовенного введення мишам. Теоретично розраховано і практично доведено, що повторне всмоктування (реабсорбція) може відбуватися в тому разі, якщо різниця концентраційного градієнта в плазмі крові значно перевищуватиме аналогічний показник у порожнині ШКТ, що відповідає закону Фіка для дифузійних процесів. Для створення такої штучної моделі на цілісному організмі у першій групі дослідів ми внутрішньовенно вводили ^{14}C -етанол, де було визначено кінетичні характеристики масоперенесення сполуки та її метаболітів у організмі експериментальних тварин. У наступних групах досліджень ми одночасно вводили інтрагастралью тваринам 5, 10, 20 ммоль/кг нерадіоактивного етанолу та 5 ммоль/кг внутрішньовенно ^{14}C -етанолу. Таким чином, ми досягали, принаймні теоретично, перевищення концентрації спирту в ШКТ, що не уможливило його транспорт шляхом крові → ШКТ.

Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) визначали після попереднього розчинення 1 см³ мурашиною кислотою на водяній бані (об'єм аліквоти, що відбирається, становив 0,2 см³). Жовчний міхур відокремлювали від печінки накладенням лігатури, після чого поміщали у флакони і проколювали голкою для вивільнення жовчі.

Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Отримані дані були оброблені за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Використання білих мишей було відповідним до «Правил



проведення робіт з піддослідними тваринами».

Обробку отриманих результатів проводили відповідно до алгоритмів [10–12]. При порівняльному аналізі результатів досліджень використовували параметричний критерій Стьюдента [13]. Довірчий інтервал у всіх дослідах розраховували при рівні значущості $p \leq 0,05$, що гарантує вірогідність результатів з імовірністю 95 %.

Усі математичні розрахунки проводили за допомогою пакета програм Excel XP персональних ЕВМ (IBM Pentium 4).

Результати дослідження та їх обговорення

Надходження ^{14}C -етанолу при його пероральному введенні у відділи ШКТ представлено на рис. 1, а. Високий вміст ^{14}C -етанолу у шлунку відмічено на 5-ту хвилину дослідження, з часом концентрація знижується (швидка фаза протікає із константою швидкості 1,565, а повільна — 0,127). Було показано [14], що кількість етанолу, що всмоктався у шлунку і досяг кровеносного русла, безпосередньо залежить від його концентрації у шлунковій рідині. Крім того, відомо [15], що

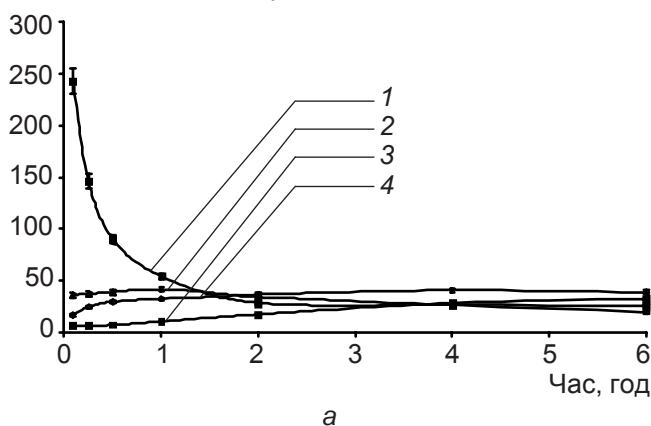
великі концентрації етанолу призводять до функціональних і структурних змін слизової оболонки шлунка та його гладкої мускулатури. Звідси можливість зміни кровопостачання органа, що, насамкінець, і впливає на процес всмоктування речовини у цій частині ШКТ і збільшує швидкість транзиту вздовж нього, і особливо до основного місця всмоктування — проксимальної ділянки тонкого кишечника. Про таку можливість у нашому випадку свідчить розрахована константа швидкості швидкої фази, яка триває 30 хв. У тонкій кишці спостерігається збільшення концентрації з максимумом через 1 год (константа швидкості надходження становить 0,165). Константа швидкості транспорту через цей відділ дорівнює 0,153, що свідчить про швидкий транзит сполуки до відділу товстого кишечника. Достовірне підвищення концентрації радіоактивного матеріалу спостерігається для відділів товстого кишечника і прямої кишки, що дозволяє припустити високу швидкість елімінації сполуки та продуктів метаболізму. Слід відмітити, що збільшення концентрації

етанолу у товстому кишечнику зумовлене не тільки транзитом, але, можливо, і нагромадженням його метаболітів, про що свідчить розрахована константа швидкості (дорівнює 0,308). Елімінація сполуки та її метаболітів з прямої кишки перебігає інтенсивно з константою швидкості 0,172.

У мишей, яким внутрішньовенно було введено 5 ммоль/кг етанолу, спостерігається значна його концентрація в прямій кишці та дещо нижча — відповідно у тонкій, товстій кишках і шлунку (рис. 1, б). Подальший розподіл спирту в окремих відділах ШКТ нагадує аналогічний процес, що відбувається при інтрагастральному введенні тваринам сполуки. У цьому разі основними місцями всмоктування етилового спирту є шлунок і тонка кишка.

Наявність відповідних концентрацій спирту та його метаболітів у окремих ділянках ШКТ в умовах внутрішньовенного введення вихідної сполуки дозволило нам припустити, що таке явище може спостерігатися, коли речовина спроможна до повторного всмоктування (реабсорбції) або для неї характерні пресистемна елімі-

Концентрація етанолу, мкмоль/г



Концентрація етанолу, мкмоль/г

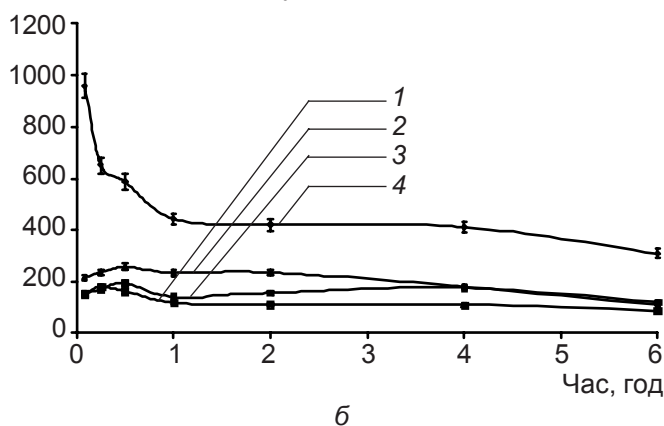


Рис. 1. Концентрація ^{14}C -етанолу у відділах шлунково-кишкового тракту при пероральному (а) та внутрішньовенному (б) введенні експериментальним тваринам дозою 5 ммоль/кг ($p \leq 0,05$): 1 — шлунок; 2 — тонкий кишечник; 3 — товстий кишечник; 4 — пряма кишка



нація та кишково-печінкова циркуляція. З метою експериментального доведення першого припущення нами на основі концепції дифузного проникнення ксенобіотиків у системі ШКТ ↔ кров створені штучні умови, у яких теоретично було досягнуто превалювання концентрації етанолу в ШКТ, що не уможливило його транспорт із крові.

Тільки при інтрагастральному введенні 10 або 20 ммоль/кг спирту на фоні внутрішньовенного введення 5 ммоль/кг етанолу спостерігається, порівняно з контролем, вірогідне зростання концентрації сполуки та її метаболітів у плазмі крові експериментальних тварин на 4-ту годину експозиції. Це дещо незвичне явище можна пояснити перерозподілом етанолу та його метаболітів у організмі.

Визначення деяких основних кінетичних параметрів транспорту етанолу та його метаболітів у контролі (5 ммоль/кг,

внутрішньовенно) і в умовах створення градієнта концентрацій (5, 10, 20 ммоль/кг, інтрагастрально) продемонструвало їхні деякі особливості. Так, зберігається порядок величин константи перенесення сполук із периферичної камери в центральну, тобто процес всмоктування у ШКТ залишається на попередньому рівні. Незмінність констант елімінації спирту в крові тварин підтверджує однотипність дифузійних процесів у різних експериментальних умовах. Навпаки, константи швидкості транспорту сполук із центральної камери в периферичну в інтервалі доз, що вводилися інтрагастрально (5 та 10 ммоль/кг), збільшується удвічі, що, у свою чергу, привело до системного зменшення величини об'єму розподілу, кліренсу, часу напівелімінації, але не MRT і біодоступності (AUC).

Значне збільшення концентрації етанолу в ШКТ (20 ммоль/кг) практично не впливає на від-

повідні показники. Отримані результати свідчать про те, що при низьких концентраціях спирту в порожнині кишечника величини констант перенесення будуть значно більшими, ніж концентрація, у зв'язку з чим швидкість зміни концентрації має перший порядок реакції. При збільшенні концентрації таке співвідношення змінюється, і швидкість транспорту сполук підпорядковується кінетиці нульового порядку.

З другого боку, наявність радіоактивного матеріалу в різних відділах ШКТ при внутрішньовенному введенні ^{14}C -етанолу мишам може бути опосередкована також і кишково-печінковою циркуляцією. Хоча більшість наукових публікацій наголошують на відсутності потрапляння етанолу та його метаболітів у жовч, тому що їх ескреція відбувається ренальним шляхом і з повітрям, що видихається, ми все ж перевірили таку можливість в організмі мишей. Незважаючи на

Таблиця 1

Кінетичні параметри транспорту ^{14}C -етанолу залежно від концентраційного градієнта в системі шлунково-кишковий тракт — кров

Фармакокінетичний параметр	Внутрішньовенно 5 ммоль/кг	Інтрагастрально 5 ммоль/кг і внутрішньовенно 5 ммоль/кг	Інтрагастрально 10 ммоль/кг і внутрішньовенно 5 ммоль/кг	Інтрагастрально 20 ммоль/кг і внутрішньовенно 5 ммоль/кг
Константа швидкості перенесення з периферичної камери в центральну k_{21} , год $^{-1}$	0,428±0,088	0,633±0,101	0,827±0,128	0,352±0,061
Константа швидкості перенесення з центральної камери в периферичну k_{12} , год $^{-1}$	1,880±0,667	2,280±0,629	2,980±0,798	1,360±0,408
Кінетичний об'єм розподілу, V_C , см 3 /кг	697±105	686±83	391±47	648±86
Стаціонарний об'єм розподілу, V_{dss} , см 3 /кг	3758±1728	3160±1132	1799±628	3144±1229
Загальний кліренс, Cl_{3ar} , см 3 /(год·кг)	178±85	151±55	202±71	180±72
Період напіврозподілу, $t_{\alpha 1/2}$, год	0,581±0,050	0,37±0,03	0,178±0,020	0,963±0,090
Період напівелімінації, $t_{\beta 1/2}$, год	7,57±0,91	9,30±0,72	6,32±0,34	5,10±0,41
Площа під кривою, AUC_{3ar} , ммоль/(см 3 ·год)	139 588±±19 193	170 387±±15 216	114 637±±8874	113 137±±15 603
Середній час утримання, MRT, год	10,20±1,97	12,87±1,62	7,56±0,75	5,83±1,16



деякі відмінності кривих, що характеризують кінетику масо-переносу сполук у жовчний міхур тварин, слід відмітити, що їх найбільша концентрація зареєстрована у контрольних тварин (5 ммоль/кг етанолу внутрішньовенно). Створення градієнта концентрації (5, 10 та 20 ммоль/кг етанолу інтрагастрально на фоні 5 ммоль/кг внутрішньовенно) призвело до зменшення проникнення сполук до жовчного міхура. Найбільш цікавим, на нашу думку, є той факт, що у всіх дослідних групах спостерігається падіння концентрацій сполук на 4-ту годину експозиції, що є симбатним для збільшення їх у відповідних сегментах ШКТ. Виходячи з отриманих результатів цієї серії дослідів, можна припустити, що кишково-печінкова циркуляція етанолу та його метаболітів якщо й існує в організмі мишей, проте вона не визначальна в процесі їх транспорту з крові у ШКТ. Більш того, такі концентрації сполук (на порядок, а то і на два) не спроможні забезпечити належну кількість речовин, що реєструються нами в кишечнику [16].

Щодо пресистемної елімінації етилового спирту, яка зумовлена відповідними метаболічними процесами, що каталізуються ферментами, то вона добре вивчена. Установлено, що системне окиснення етанолу відбувається в печінці паралельно трьома метаболічними шляхами: 1) з використанням алкогольдегідрогенази, яка відповідальна за метаболізм основної кількості сполуки (90 %), що надійшла в печінку; 2) мікросомальною етанолоокиснювальною системою (окиснення 8–10 % етанолу); 3) каталазами піроксисом (окиснення 0–2 % етанолу). Такі метаболічні шляхи приводять

до окиснення етанолу до високотоксичного ацетальдегіду.

Підбиваючи підсумок нашого експерименту і використовуючи літературні дані, ми можемо відзначити швидке всмоктування етанолу у шлунку та тонкому кишечнику, його транзит уздовж ШКТ, метаболізм і реабсорбцію (реверсію) з крові.

Враховуючи все вищесказане, нами запропоновано новий підхід, а саме ФТРММ усмоктування (рис. 2). Загальним для моделі є можливість прогнозування, тобто теоретичної оцінки ключових фізіологічних і фізичних процесів й обчислення їх за допомогою взаємопов'язаних рівнянь.

Ця модель складається з трьох взаємозв'язаних підмоделей для спирту (етанол), альдегіду (ацетальдегід) і кислоти (оцтова кислота). Кожна підмодель має чотири відсіки — для всмоктування (ШКТ), обміну (кров), розподілу (тканини) та метаболізму (печінка).

Ми припускаємо, що шлунок не має ніякого об'єму рідини, а містить лише той об'єм спирту, який вводиться в організм пероральним шляхом і в подальшому всмоктується в ШКТ — важливому відсіку моделі, тому що там відбувається всмоктування, насамперед етанолу. Запропонована модель може працювати як у закритих, так і у відкритих камерах. Метаболізм зі спирту до відповідної кислоти через проміжну ланку (альдегід) описується рівняннями Міхаеліса — Ментен першого порядку.

Деякі відомі дані (об'єм тканини, швидкість кровообігу, коефіцієнти розподілу та константи метаболізму) були запозичені нами з літературних джерел [17]. Дослідження при внутрішньовенному введенні були проведені з метою оцінки метаболічних констант (V_{max} та K_m) для алкогольдегідрогенази й альдегіддегідрогенази. Фізіологічні параметри для на-

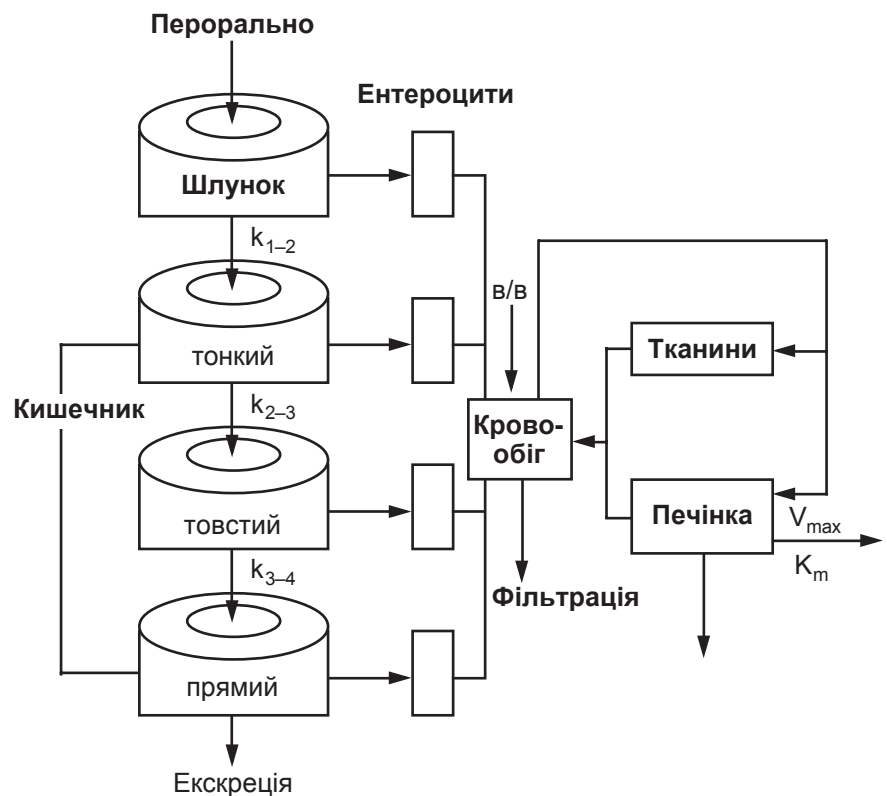


Рис. 2. Схематична ланка фізіологічної транзитно-реверсійно-метаболічної моделі



ших розрахунків були доповнені даними літератури [18].

У подальшому для ланцюга метаболічних перетворень етанол → ацетальдегід ми запропонували розширити нашу базову модель з використанням деяких припущень. Для етанолу й ацетальдегіду ми пропонуємо використовувати перфузійно обмежену модель, тому що їх розподіл залежить від швидкості транспортування до тканин, а не швидкості, з якою вони всмоктуються.

При моделюванні у такій системі було враховано: 1) швидкість перфузії через кожний орган (тканину); 2) фізичний зв'язок між органами; 3) метаболічну активність етанолу й ацетальдегіду. Швидкість перфузії визначається як швидкість потоку з органів на одиницю об'єму тканини, а оборотна швидкість перфузії — часом перебування. Печінка, у якій відбувається метаболізм етанолу й ацетальдегіду, є відкритою камерою.

Для такої фізіологічної моделі нами наведено основні показники, тобто рівняння балансу мас (рис. 3).

Описана фізіологічна модель переважно відповідає процесам метаболізму та розподілу етанолу й його метаболіту. На нашу думку, можна адаптувати цю схему і для інших сполук, але слід враховувати ланцюг метаболічних перетворень і константи, що характеризують метаболізм (константа первинного метаболізму, константа спорідненості в печінці та максимальна швидкість метаболізму в печінці).

ЛІТЕРАТУРА

1. Gramatte T. Paracetamol absorption from different sites in the human small intestine / T. Gramatte, K. Richter // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1994. — Vol. 37 (6). — P. 608–611.

Етанол	Ацетальдегід
Камера шлунка	
$\left(\frac{dV_S}{dt}\right) = -k_S(V_S) \quad \left \begin{array}{l} k_S \text{ — константа швидкості} \\ \text{спорожнення шлунка} \\ V_S \text{ — об'єм рідини у шлунку} \end{array} \right.$	
Камера ШКТ	
$V_G \frac{dC_{GAI}}{dt} = \left(\frac{2}{3}V_L\right)(C_{CAI} - C_{GAI}) + k_S(V_S)(C_{SAI}) \quad \left \quad V_G \frac{dC_{GAC}}{dt} = \left(\frac{2}{3}V_L\right)(C_{CAC} - C_{GAC}) \right.$	
Камера печінки	
$\Delta V_L \frac{dC_{NAI}}{dt} = v_L(C_{(N-1)AI} - C_{NAI}) + r_{AI}(C_{NAI}, C_{NAC})\Delta V_L \quad \left \quad \Delta V_L \frac{dC_{NAC}}{dt} = v_L(C_{(N-1)Ac} - C_{NAC}) - r_{AI}(C_{NAI}, C_{NAC})\Delta V_L + r_{Ac}(C_{NAC})\Delta V_L \right.$	
Центральна камера	
$V_C \frac{dC_{CAI}}{dt} = -v_L(C_{CAI} - C_{LAI}) - v_M(C_{CAI} - C_{MAI}) \quad \left \quad V_C \left(\frac{dC_{CAC}}{dt}\right) = -v_L(C_{CAC} - C_{LAC}) - v_M(C_{CAC} - C_{MAC}) \right.$	
Камера тканин	
$V_M \frac{dC_{MAI}}{dt} = v_M(C_{CAI} - C_{MAI}) \quad \left \quad V_M \frac{dC_{MAC}}{dt} = v_M(C_{CAC} - C_{MAC}) \right.$	

Рис. 3. Рівняння балансу мас для фізіологічної моделі

2. Influence of digestive secretions and food on intestinal absorption of nicardipine / J. C. Delchier, M. Guerret, N. Vidon [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — Vol. 34 (2). — P. 165–171.

3. The site of gastrointestinal absorption of gepirone in humans / L. K. Tay, F. Jr. Dixon, M. B. Sostrin [et al.] // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32 (9). — P. 827–832.

4. Absolute bioavailability of an aqueous solution of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin from different regions of the gastrointestinal tract in man / L. d'Agay-Abensour, A. Fjellestad-Paulsen, P. Hoglund [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1993. — Vol. 44 (5). — P. 473–476.

5. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine / W. H. Barr, E. M. Zola, E. L. Candler [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 56 (3). — P. 279–285.

6. Influence of gastrointestinal site of drug delivery on the absorption characteristics of ranitidine / M. F. Williams, G. E. Dukes, W. Heizer [et al.] // Pharm. Res. — 1992. — Vol. 9 (9). — P. 1190–1194.

7. Головенко М. Я. Концепція «вікно всмоктування» в загальній фармацевтичній стратегії / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк // Вісник фар-

макології та фармації. — 2008. — № 3. — С. 43–49.

8. Особливості фармакокінетики етанолу в організмі білих мишей / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, І. Ю. Борисюк, О. Б. Ліхота // Медична хімія. — 2007. — № 2. — С. 60–63.

9. Багатовекторність механізмів переносу ацетальдегіду в шлунково-кишковому тракті / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. Б. Ліхота, В. Б. Ларіонов // Современные проблемы токсикологии. — 2008. — № 4. — С. 11–15.

10. Плохинский Н. А. Алгоритмы биометрии / Н. А. Плохинский. — М. : Изд-во МГУ, 1980. — 150 с.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М. : Практика, 1998. — 459 с.

12. Соловьев В. Н. Фармакокинетика / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филлов. — М. : Медицина, 1980. — 424 с.

13. Bonate P. Pharmacokinetic — pharmacodynamic modeling and simulation / P. Bonate. — N. Y. : Springer Science-Business Media, Inc., 2006. — 394 p.

14. Davenport H. W. Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa / H. W. Davenport // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1967. — Vol. 126. — P. 657–662.



15. Gillespie R. J. Effect of single intoxicating doses of ethanol on the gastric and intestinal mucosa of rats / R. J. Gillespie, C. C. Lucas // *Can. J. Biochem. Physiol.* – 1961. – Vol. 39. – P. 237–241.

16. Головенко М. Я. Міжклітинна реабсорбція в загальній системі всмоктування етилового спирту в шлунково-кишковому тракті / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, В. Б. Лихота // *Фізіологічний журнал.* – 2009. – № 5 (55). – С. 56–63.

17. Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals / H. A. Barton, P. J. Deisinger, J. C. English [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2000. – Vol. 54 (1). – P. 251–261.

18. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models / R. P. Brown, M. D. Delp, S. L. Lindstedt [et al.] // *Toxicol. Ind. Health.* – 1997. – Vol. 13 (4). – P. 407–484.

REFERENCES

1. Gramatte T., Richter K. Paracetamol absorption from different sites in the human small intestine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37(6): 608-611.

2. Delchier J.C., Guerret M., Vidon N., Dubray C., Lavene D. Influence of digestive secretions and food on intestinal absorption of nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34 (2): 165-171.

3. Tay L.K., Dixon F.Jr., Sostrin M.B., Barr W.H., Farnen R.H., Pittman K.A. The site of gastrointestinal absorp-

tion of gepirone in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 1992; 32 (9): 827-832.

4. L. d'Agay-Abensour, Fjellestad-Paulsen A., Hoglund P., Ngo Y., Paulsen O., Rambaud J.C. Absolute bioavailability of an aqueous solution of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin from different regions of the gastrointestinal tract in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44 (5): 473-476.

5. Barr W.H., Zola E.M., Candler E.L., Hwang S.M., Tendolkar A.V., Shamburek R., Parker B., Hilty M.D. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56 (3): 279-285.

6. Williams M.F., Dukes G.E., Heizer W., Han Y.H., Hermann D.J., Lampkin T., Hak L.J. Influence of gastrointestinal site of drug delivery on the absorption characteristics of ranitidine. *Pharm. Res.* 1992; 9 (9): 1190-1194.

7. Golovenko M.Ya., Borisjuk I.Yu. The concept of "absorption window" in the common pharmaceutical strategy. *Visnik farmakologii ta farmatsii* 2008; 3: 43-49.

8. Golovenko M.Ya., Larionov V.B., Borisjuk I.Yu., Lihota O.B. Features of the pharmacokinetics of ethanol in the body of white mice. *Medichna khimiya* 2007; 2: 60-63.

9. Golovenko M.Ya., Borisjuk I.Yu., Lihota O.B., Larionov V.B. Multi-transfer mechanisms of acetaldehyde in the gastrointestinal tract. *Sovremennyye problemy toxicologii* 2008; 4: 11-15.

10. Plokhinsky N.A. Biometric algorithms. Moscow, Moscow State University Press, 1980, 150 p.

11. Glantz S. Biomedical Statistics. Moscow, Practice, 1998. 459 p.

12. Solovyev V.N., Firsov A.A., Filov V.A. Pharmacokinetics, Moscow, Medicine, 1980. 424 p.

13. Bonate P. Pharmacokinetic — pharmacodynamic modeling and simulation. N.Y., Springer Science-Business Media, Inc., 2006. 394 p.

14. Davenport H.W. Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1967; 126: 657-662.

15. Gillespie R.J., Lucas C.C. Effect of single intoxicating doses of ethanol on the gastric and intestinal mucosa of rats. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1961; 39: 237-241.

16. Golovenko M.Ya., Borisjuk I.Yu., Likhota V.B. Intercellular reabsorption in the overall ethanol absorption in the gastrointestinal tract. *Fiziologichny zhurnal* 2009; 5 (55): 56-63.

17. Barton H.A., Deisinger P.J., English J.C., Gearhart J.N., Faber W.D., Tyler T.R., Banton M.I., Teeguarden J., Andersen M.E. Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals. *Toxicol. Sci* 2000; 54 (1): 251-261.

18. Brown R.P., Delp M.D., Lindstedt S.L., Rhomberg L.R., Beliles R.P. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol. Ind. Health* 1997; 13 (4): 407-484.

Надійшла 21.06.2013

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

