

ИНФОРМАЦИОННО-ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

INFORMATION TECHNOLOGY IN MEDICINE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.ICTM.1>

УДК 340.628:615.711.12

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА ЭТАНОЛА

Г.В. Недугов

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. *Цель исследования:* построение кинетического уравнения элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией первого порядка, учитывающего безвозвратный дефицит абсорбции этанола, с возможностью определения погрешностей оценки параметров модели, а также реализация модели в формате компьютерной программы. Выполнено аналитическое математическое моделирование кинетики однократного перорального приёма этанола. Разработана математическая модель кинетики однократного приема этанола с его элиминацией нулевого порядка, абсорбцией и пресистемным метаболизмом первого порядка. Предложен метод оценки предельных абсолютных погрешностей кинетических параметров построенной модели на основе суммирования парциальных вкладов исходных физических величин. Комплекс разработанных вычислительных процедур реализован в формате компьютерной программы «Alcohol Calculator V 1.0». Сделан вывод о целесообразности использования разработанной информационно-вычислительной технологии при судебно-медицинской экспертной оценке острой алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: фармакокинетика этанола, математическое моделирование, кинетическое уравнение, пресистемный метаболизм.

Для цитирования: Недугов Г.В. Математическое моделирование кинетики однократного приема этанола. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(6):148–156. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.ICTM.1>

MATHEMATICAL MODELING OF THE KINETICS OF A SINGLE INTAKE OF ETHANOL

G.V. Nedugov

Samara State Medical University, Samara

Abstract. The aim of the study is to construct a kinetic equation of zero-order ethanol elimination with first-order absorption, taking into account the presystemic metabolism of ethanol, with the possibility of determining the errors in estimating the parameters of the model, as well as the implementation of the model in the format of a computer program. Analytical mathematical modeling of the kinetics of a single oral intake of ethanol has been performed. A mathematical model of the kinetics of a single intake of ethanol with its zero-order elimination, absorption and first-order presystemic metabolism has been developed. A method is proposed for estimating the limiting absolute errors of the kinetic parameters of the constructed model based on the summation of the partial contributions of the initial physical quantities. The complex of the developed computational procedures is implemented in the format of the «Alcohol Calculator V 1.0» computer program. The conclusion is made about the expediency of using the developed information and computing technology in the forensic medical expert assessment of acute alcohol intoxication.

Key words: pharmacokinetics of ethanol, mathematical modeling, kinetic equation, presystemic metabolism.

Cite as: Nedugov G.V. Mathematical modeling of the kinetics of a single intake of ethanol. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(6):148–156. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.ICTM.1>



Введение

Актуальность проблемы экспертной оценки кинетики этанола определяется наличием установленных законодательством многих стран допустимых пределов концентрации этанола в организме при вождении автомобиля [1]. Это позволяет водителям избегать наказания, уклоняясь от забора образцов крови или иных биосред в течение нескольких часов после дорожно-транспортного происшествия. Полученная задержка в силу естественных процессов элиминации приводит к снижению концентрации этанола в организме водителя ниже допустимого законом уровня. Также водитель, в организме которого был обнаружен алкоголь, может утверждать, что в момент нахождения за рулем он был трезв, а принял алкоголь уже после дорожно-транспортного происшествия, например, для уменьшения стресса, вызванного полученными травмами [2, 3]. Подобное поведение получило название «hip-flask argument» (аргумент с фляжкой) или «cognac alibi» (коньячное алиби) [3–5].

Изложенное вызывает необходимость экспертной проверки каждой возможной версии приема алкоголя. Несмотря на то, что распределение и метаболизм этанола в организме являются сложными процессами, которые лучше всего описываются многокомпонентными кинетическими моделями, экспертные расчёты в подобных случаях по-прежнему основываются на однокамерной модели элиминации нулевого порядка, предложенной E.M.P. Widmark:

$$C_t = C_0(1 - d) - \beta t, \quad (1)$$

где C_t – концентрация этанола в крови в момент времени t , г/кг; d – относительный безвозвратный дефицит абсорбции, равный сумме удельных потерь этанола, обусловленных его метаболизмом желудочной алкогольдегидрогеназой и метаболизмом первого прохождения; β – почасовая скорость элиминации этанола, г/(кг·ч); t – время после приема алкоголя, ч; C_0 представляет собой условную величину, равную

$$C_0 = \frac{m}{rM},$$

где m – масса принятого этанола, г; M – масса тела, кг; r – фактор редукции [6, 7].

Модель E.M.P. Widmark базируется на допущениях о мгновенной абсорбции этанола из гастроин-

тестинального тракта и мгновенном его распределении в организме. Вследствие отсутствия учёта временного дефицита абсорбции параметр C_0 в модели E.M.P. Widmark всегда больше, чем реальная пиковая концентрация этанола в крови. В этой связи законодательство Германии, например, предписывает исключение первых двух часов после окончания приема алкоголя из расчетов концентрации этанола [3]. Для устранения данного недостатка было предложено модифицировать модель (1) путем введения множителя, моделирующего кинетику абсорбции этанола первого порядка:

$$C_t = C_0(1 - e^{-k_a t}) - \beta t. \quad (2)$$

где k_a – константа абсорбции, ч⁻¹ [8].

Константа абсорбции является весьма переменным параметром, в первую очередь, зависящим от дозы принятого этанола и степени наполнения желудка [8]. В зависимости от комбинации указанных и иных случайных факторов константа абсорбции может принимать значения от 1 до 8 ч⁻¹ [8–10].

Основной недостаток модели (2) заключается в отсутствии учёта безвозвратного дефицита абсорбции этанола, обусловленного его пресистемным метаболизмом в желудке и печени. Устранить этот недостаток путем простого введения в уравнение (2) множителя $(1 - d)$, как это было сделано в модели (1), нельзя, поскольку последняя предполагает мгновенное всасывание алкоголя, а в модели абсорбции первого порядка процесс всасывания этанола таковым не является. По этой причине такая модификация уравнения (2) сохранит своё соответствие реальной кинетике этанола только в фазу его элиминации, когда процесс абсорбции практически закончен. Немаловажными недостатками модели (2) также являются отсутствие учета возможных погрешностей и автоматизации вычислительных процедур.

Изложенное определило цель исследования – построение кинетического уравнения элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией первого порядка, учитывающего безвозвратный дефицит абсорбции этанола, с возможностью определения погрешностей оценки параметров модели, а также реализация модели в формате компьютерной программы.

Материал и методы исследования

Методологический дизайн исследования представляет собой аналитическое математическое моделирование кинетики однократного перорального приема этанола на основе модели элиминации нулевого порядка с абсорбцией первого порядка.

Операции математического анализа производили вручную, а также с использованием онлайн-приложения Wolfram|Alpha (<https://www.wolframalpha.com>). Код программы для электронно-вычислительной машины составляли на языке программирования C# с использованием бесплатно распространяемой версии приложения Microsoft Visual Studio (<https://visualstudio.microsoft.com/ru/downloads>).

Результаты исследования

Пресистемный метаболизм этанола и соответственно безвозвратный дефицит его абсорбции в рамках модели элиминации (2) может быть описан дополнительным кинетическим уравнением реакции первого порядка, в соответствии с которым скорость пресистемного метаболизма этанола пропорциональна его концентрации в содержимом гастроинтестинального тракта:

$$\frac{dE}{dt} = k_d P(t), \quad (3)$$

где E – фракция этанола, удаляемая в результате его пресистемного метаболизма, г; k_d – константа извлечения, ч⁻¹; P – суммарное количество этанола в содержимом гастроинтестинального тракта и системе воротной вены, равное

$$P = m - A,$$

где A – количество абсорбированного этанола, г.

Поскольку в соответствии с моделью абсорбции первого порядка

$$A = m(1 - e^{-k_a t}),$$

то количество этанола в гастроинтестинальном тракте в момент времени t после приема алкоголя определяется выражением

$$P(t) = m - m(1 - e^{-k_a t}).$$

Отсюда, в соответствии с (3), получаем уравнение

$$\frac{dE}{dt} = k_d m - k_d m(1 - e^{-k_a t}),$$

проинтегрировав которое, для однократного приема этанола ($E_0 = 0$) находим

$$E(t) = \frac{mk_d}{k_a} (1 - e^{-k_a t}). \quad (4)$$

С учетом безвозвратного дефицита количество этанола в организме определяется уравнением абсорбции и пресистемного метаболизма этанола первого порядка

$$A = m(1 - e^{-k_a t}) - E(t),$$

которое, принимая во внимание (4), следует записать как

$$A = m(1 - e^{-k_a t}) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right). \quad (5)$$

Константа извлечения в зависимости от степени наполнения желудка может принимать значения от 0,2 до 0,4 ч⁻¹, в некоторых случаях до 0,6 ч⁻¹. Величина относительного безвозвратного дефицита этанола к концу его выведения из организма прямо пропорциональна константе извлечения и равна половине ее значения:

$$\frac{E}{m} = \frac{1}{2} k_d.$$

Поэтому в случае приема алкоголя на пустой желудок целесообразно задавать $k_d = 0,2$ ч⁻¹, на полный – $k_d = 0,4$ ч⁻¹, а при умеренном наполнении желудка – $k_d = 0,3$ ч⁻¹.

Из выражения (5) следует уравнение периода времени, за который происходит всасывание половины количества принятого внутрь этанола:

$$t_{1/2} = \frac{1}{k_a} \ln \frac{k_a - k_d}{0,5k_a - k_d}, \quad (6)$$

где $t_{1/2}$ – период полуабсорбции, ч.

С учетом (5) модель элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией первого порядка принимает вид:

$$C_t = C_0(1 - e^{-k_a t}) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \beta t. \quad (7)$$

Приравняв первую производную функции (7) к нулю, можно найти время достижения пиковой концентрации этанола в крови:

$$t_{\max} = \frac{1}{k_a} \ln \frac{C_0(k_a - k_d)}{\beta}, \quad (8)$$

где $t_{\max}$ – время достижения пиковой концентрации этанола в крови, ч.

Подставив полученное из (8) значение $t_{\max}$ в выражение (7), находим уравнение пиковой концентрации этанола в крови:

$$C_{\max} = C_0 \left(1 - \frac{\beta}{C_0(k_a - k_d)} \right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \frac{\beta}{k_a} \ln \frac{C_0(k_a - k_d)}{\beta}, \quad (9)$$

где $C_{\max}$ – максимальная концентрация этанола в крови, г/кг.

Время полного выведения этанола из крови можно определить найдя корень неявной функции

$$0 = \frac{m}{rM} \left(1 - e^{-k_a t} \right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \beta t. \quad (10)$$

Для этого можно воспользоваться итерационным алгоритмом Ньютона, в соответствии с которым

$$t_{n+1} = t_n - \frac{f(t_n)}{f'(t_n)},$$

где
$$f(t_n) = C_0 \left(1 - e^{-k_a t_n} \right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \beta t_n,$$

$$f'(t_n) = C_0(k_a - k_d)e^{-k_a t} - \beta,$$

n – порядковый номер итерации. В зависимости от принятой дозы алкоголя метод Ньютона может не сойтись при небольших начальных значениях t . Поэтому в расчётах целесообразно принять $t_0 = 5$ ч. Использование данного численного алгоритма помогает найти время полного выведения этанола из крови с точностью до 8 знаков в дробной части результата всего за три итерации.

Обратной задачей, подлежащей разрешению экспертным путем, является определение количества принятого алкоголя по его концентрации в крови и времени, прошедшему после его приёма. Уравнение количества принятого этанола с учётом безвозвратного дефицита его абсорбции следует из выражения (7):

$$m = \frac{rM(C_t + \beta t)}{\left(1 - e^{-k_a t} \right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right)}. \quad (11)$$

Пример 1

Субъект мужского пола весом 100 кг принял внутрь натошак 500 мл водки крепостью 40°. Необходимо определить концентрацию этанола в цельной крови через 2 ч после приема алкоголя, период полуабсорбции, максимальное содержание эта-

нола в крови и время его достижения, а также период полного выведения этанола из организма, приняв усреднённые значения фактора редукции для мужчин и почасовой скорости элиминации этанола, соответственно равные 0,7 и 0,15 г/(кг·ч).

С учётом приёма алкоголя на пустой желудок целесообразно задать значения констант абсорбции и извлечения равными 2 ч⁻¹ и 0,2 ч⁻¹ соответственно. Количество принятого этанола определяется объемом и крепостью алкогольного напитка:

$$m = Vz\rho,$$

где V – объем принятого алкогольного напитка, мл; z – удельный объем спирта в напитке; ρ – плотность спирта, равная 0,789 г/мл [7]. Учитывая, что в данном примере количество принятого этанола составляет 157,8 г, в соответствии с формулами (6)–(9) находим необходимые кинетические параметры: $C_2 = 1,69$ г/кг; $t_{\max} = 1,65$ ч; $C_{\max} = 1,71$ г/кг; период полуабсорбции $t_{1/2} = 0,41$ ч (рис. 1). Время полного выведения этанола из крови в соответствии с численным методом Ньютона составляет 13,53 ч (табл. 1).

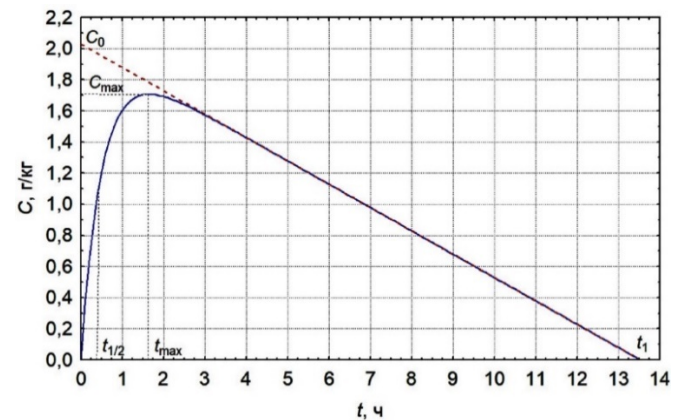


Рисунок 1. Динамика концентрации этанола в цельной крови субъекта массой 100 кг после однократного приема 157,8 г этанола. Сплошной линией показана кривая концентрации в соответствии с моделью (7) элиминации нулевого порядка с абсорбцией первого порядка, штриховой – в соответствии с моделью (1) Е.М.Р. Widmark. В обеих моделях относительный безвозвратный дефицит абсорбции этанола принят равным 10 %, фактор редукции – 0,7, скорость элиминации – 0,15 г/(кг·ч)

Figure 2. Dynamics of ethanol concentration in the whole blood of a subject weighing 100 kg after a single intake of 157.8 g of ethanol. A solid line shows the concentration curve in accordance with the zero-order elimination model (7) with first-order absorption, a dashed one – in accordance with the E.M.P. Widmark model (1). In both models, the relative irrevocable deficiency of ethanol absorption was assumed to be 10%, the reduction factor was 0.7, and the elimination rate was 0.15 g/(kg·h)

Таблица 1. Нахождение методом Ньютона корня неявной функции (10) для данных из примера
Table 1. Finding the root of the implicit function (10) by Newton's method for the data from the example

№	t_0	$f(n)$	$f'(n)$	$f(n)/f'(n)$	t_1
1	5	1,278765	-0,14981578	-8,53558305	13,53558305
2	13,53558305	-0,00148	-0,15	0,009868764	13,52571429
3	13,52571429	0	-0,15	0	13,52571429

В построенной кинетической модели погрешности измерения каждого из входных показателей приведут к погрешностям вычисляемого параметра. Эти ошибки могут быть оценены по вкладу каждого входного показателя. Условно любое из построенных кинетических уравнений можно представить в виде дифференцируемой функциональной зависимости вида

$$p = f(x_1, \dots, x_n),$$

где p – оцениваемый по $x_1, \dots, x_n$ входным показателям кинетический параметр. Тогда

$$\Delta_p \leq \sum_{i=1}^n \left| \frac{\partial f(x_1, \dots, x_n)}{\partial x_i} \right| \Delta_{x_i}, \quad (12)$$

где Δ_p – абсолютная предельная погрешность кинетического параметра; Δ_{x_i} – абсолютная предельная погрешность i -го показателя, выраженная в соответствующих единицах измерения.

Пример 2

Необходимо оценить погрешность определения концентрации этанола в цельной крови через 2 часа после приема алкогольного напитка для данных из примера 1 при следующих предельных абсолютных ошибках измерения входных показателей: объём напитка – 20 мл, крепость напитка – 1°, вес тела – 1 кг, константа абсорбции – 1 ч⁻¹, константа извлечения – 0,05 ч⁻¹, фактор редукции – 0,1, скорость элиминации – 0,025 %·ч⁻¹, время после приема алкогольного напитка – 15 минут.

Символически функциональную зависимость (7) можно записать как

$$C = f(x_1, \dots, x_8),$$

где $x_1, \dots, x_8$ – условное обозначение восьми физических величин: объема V и крепости z принятого алкогольного напитка, веса M субъекта, фактора редукции r , констант абсорбции k_a и извлечения k_d , времени t после приема напитка и почасовой ско-

рости элиминации этанола β . Частные производные функции (7) по каждой из перечисленных переменных равны:

$$\frac{\partial C}{\partial V} = \frac{z\rho}{rM} \cdot (1 - e^{-k_a t}) \cdot \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right),$$

$$\frac{\partial C}{\partial z} = \frac{V\rho}{rM} \cdot (1 - e^{-k_a t}) \cdot \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right),$$

$$\frac{\partial C}{\partial M} = -\frac{Vz\rho}{rM^2} \cdot (1 - e^{-k_a t}) \cdot \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right),$$

$$\frac{\partial C}{\partial r} = -\frac{Vz\rho}{r^2 M} \cdot (1 - e^{-k_a t}) \cdot \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right),$$

$$\frac{\partial C}{\partial k_a} = \frac{e^{-k_a t} Vz\rho}{rMk_a^2} \cdot (k_a^2 t + k_d(e^{k_a t} - k_a t - 1)),$$

$$\frac{\partial C}{\partial k_d} = -\frac{Vz\rho}{k_a rM} \cdot (1 - e^{-k_a t}),$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{Vz\rho(k_a - k_d)e^{-k_a t}}{rM} - \beta,$$

$$\frac{\partial C}{\partial \beta} = -t.$$

Результаты промежуточных вычислений приведены в таблице 2. Тогда предельная абсолютная ошибка определения концентрации этанола через 2 ч после его приема равна

$$\Delta_p = \sum_{i=1}^8 \left| \frac{\partial f(x_1, \dots, x_8)}{\partial x_i} \right| \Delta_{x_i} = 0,743 \text{ г/кг.}$$

Анализ таблицы 2 показывает, что наибольший вклад в формирование абсолютной ошибки определения параметра C_t внесли погрешности измерения фактора редукции (38,3 %) и константы абсорбции (24,9 %). Поэтому именно эти показатели должны быть определены максимально точно при оценке кинетики этанола. Суммарный удельный вклад погрешностей измерения остальных актуальных физических величин в итоговую ошибку в рассматриваемом случае составил всего 36,8 %.

Аналогичным образом формула (12) может быть обобщена на любой иной оцениваемый кинетический параметр: период полуабсорбции,

пиковую этанолемию и время её достижения, период полного выведения этанола, количество принятого этанола.

Таблица 2. Результаты вычисления погрешностей параметра C_t из примеров 1 и 2

Table 2. The results of calculating the errors of the C_t parameter from examples 1 and 2

Параметр x_i	Значение	$\frac{\partial C}{\partial x_i}$	Δx_i	$\left \frac{\partial C}{\partial x_i} \right \Delta x_i$
V , мл	500	0,003983	20	0,079668
z	0,4	4,979243	0,01	0,049792
M , кг	100	-0,01992	1	0,019917
k_a , ч ⁻¹	2	0,184969	1	0,184969
k_d , ч ⁻¹	0,2	-1,1065	0,05	0,055325
r	0,7	-2,84528	0,1	0,284528
β , г(кг·ч) ⁻¹	0,15	-2	0,025	0,05
t , ч	2	-0,07568	0,25	0,01892

Пример 3

Необходимо определить количество принятого этанола, которое будет полностью выведено из крови через 7 ч после его приёма натошак субъектом мужского пола с массой тела 100 кг при тех же заданных кинетических параметрах, их предельных абсолютных погрешностях и предельной погрешности измерения этанолемии 0,01 г/кг.

Согласно формуле (11) масса принятого этанола в рассматриваемом примере составляет 81,7 г. Частные производные функции (11) по каждой из семи переменных равны:

$$\frac{\partial m}{\partial C} = \frac{k_a r M e^{k_a t}}{(k_a - k_d) \cdot (e^{k_a t} - 1)},$$

$$\frac{\partial m}{\partial M} = \frac{r(\beta t + C_t)}{(1 - e^{-k_d t}) \cdot \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right)},$$

$$\frac{\partial m}{\partial k_a} = \frac{r M e^{k_a t} (k_a^2 t + k_d (-k_a t + e^{k_a t} - 1)(\beta t + C_t))}{(k_a - k_d)^2 \cdot (e^{k_a t} - 1)^2},$$

$$\frac{\partial m}{\partial k_d} = \frac{k_a r M e^{k_a t} (\beta t + C_t)}{(k_a - k_d)^2 \cdot (e^{k_a t} - 1)^2},$$

$$\frac{\partial m}{\partial r} = \frac{M(\beta t + C_t)}{(1 - e^{-k_d t}) \cdot \left(1 - \frac{k_d}{k_a}\right)},$$

$$\frac{\partial m}{\partial \beta} = \frac{k_a r t M e^{k_a t}}{(k_a - k_d) \cdot (e^{k_a t} - 1)},$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{k_a r M e^{k_a t} (\beta (-k_a t + e^{k_a t} - 1) - k_a C)}{(k_a - k_d) \cdot (e^{k_a t} - 1)^2}.$$

Результаты промежуточных вычислений приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты вычисления погрешностей параметра m из примера 3

Table 3. The results of calculating the errors of the m parameter from example 3

Параметр x_i	Значение	$\frac{\partial C}{\partial x_i}$	Δx_i	$\left \frac{\partial C}{\partial x_i} \right \Delta x_i$
C_t , ‰	0	77,77784	0,1	7,777784
M , кг	100	0,816667	1	0,816667
k_a , ч ⁻¹	2	4,537516	1	4,537516
k_d , ч ⁻¹	0,2	45,37041	0,05	2,26852
r	0,7	116,6668	0,1	11,66668
β , г(кг·ч) ⁻¹	0,15	544,4449	0,025	13,61112
t , ч	7	11,66654	0,25	2,916635

Тогда предельная абсолютная ошибка определения количества принятого этанола равна

$$\Delta_m = \sum_{i=1}^7 \left| \frac{\partial f(x_1, \dots, x_7)}{\partial x_i} \right| \Delta_{x_i} = 43,6 \text{ г.}$$

При обратных расчетах наибольший вклад в формирование итоговой ошибки вычислений вносят погрешности измерения скорости элиминации, фактора редукции и уровня этанолемии (соответственно 31,2, 26,8 и 17,8 % в рассматриваемом случае).

Для автоматизации расчётов комплекс изложенных вычислительных процедур был реализован на языке C# в виде приложения «Alcohol Calculator V 1.0» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022669828). В зависимости от типа задачи приложение оценивает параметры кривой концентрации этанола в организме либо количество принятого этанола, а также их абсолютные предельные ошибки (рис. 2, 3).

Estimated parameter	Measured value	Maximum absolute error
Volume of the drink	500 ml	20
Strength of the drink	0.4 d.u.	0.01
Mass of the subject	100 kg	1
Time after alcohol intake (t)	2 hours	0.25
BAC at time t (C)		
Reduction factor (r)	0.7 d.u. or L/kg	0.1
Elimination rate (β)	0.15 g/kg/h or g/L/h	0.025
Absorption constant	2 1/h	1
Extraction constant	0.2 1/h	0.05

Рисунок 2. Окно приложения «Alcohol Calculator V 1.0» с введенными в текстовые поля данными из примеров 1 и 2

Figure 2. The window of the application "Alcohol calculator V 1.0" with the data entered in the text fields from examples 1 and 2

Kinetic parameters	Limit absolute error	Lower limit	Upper limit
C(t) = 1,692	± 0,743 g/kg or g/L	0,949	2,435
C max = 1,707	± 0,753 g/kg or g/L	0,953	2,460
tmax = 1,649	± 0,753 h	0,896	2,402
t1/2 = 0,405	± 0,255 h	0,151	0,660
t1 = 13,526	± 9,569 h	3,957	23,095

Рисунок 3. Окно приложения «Alcohol Calculator V 1.0» с итогами вычислений кинетических параметров из примеров 1 и 2 и их предельных абсолютных погрешностей

Figure 3. The application window "Alcohol calculator V 1.0" with the results of calculations of kinetic parameters from examples 1 and 2 and their maximum absolute errors

Обсуждение результатов исследования

Наиболее адекватной из применяемых в экспертной практике математических моделей кинетики этанола является уравнение (2) элиминации нулевого порядка с абсорбцией первого порядка. Модель (2) описывает временный дефицит абсорбции этанола, однако не учитывает его безвозвратный дефицит за счёт пресистемного метаболизма. Последний включает в себя окисление этанола через алкогольдегидрогеназу и микросомальную систему в эпителии желудочно-кишечного тракта, а также в печени при её первом прохождении [1, 7, 11]. В зависимости от степени наполнения желудка безвозвратный дефицит абсорбции составляет 10–30 % от принятой дозы этанола [12]. В рамках предложенной модели разработаны также алгоритмы вычисления предельных абсолютных погрешностей кинетических параметров путем суммирования произведений соответствующих ошибок исходных физических величин на модули их частных производных. Подобные процедуры были известны ранее и уже используются применительно к относительно несложной модели элиминации E.M.P. Widmark [7]. Однако они основываются на методе квадратичного суммирования погрешностей исходных величин. Теоретически этот подход позволяет получать более узкие толерантные интервалы итоговых погрешностей и представляется предпочтительным. Но для его применения необходимо располагать точными сведениями о дисперсиях и взаимной коррелированности исходных физических величин. Ввиду отсутствия указанных данных использованный в настоящем исследовании метод вычисления предельных абсолютных ошибок является единственно возможным. В будущем, при накоплении достаточных объёмов эмпирических данных (прежде всего относительно взаимной коррелированности фактора редукции и констант абсорбции и извлечения, а также их дисперсий) при расчётах погрешностей кинетических

параметров, станет возможным использование метода квадратичного суммирования.

Немаловажным результатом проведённого моделирования является реализация комплекса разработанных относительно трудоёмких вычислительных процедур в формате компьютерной программы «Alcohol Calculator V 1.0». Данное приложение не требует установки на системный диск и может запускаться со съёмных носителей даже при отсутствии у пользователя прав администратора. Для исключения проблем сходимости итерационных алгоритмов приложение содержит запрет на расчёты при приеме менее 16 г этанола. Дополнительно с помощью табличного процессора Excel построен ряд рабочих областей с введёнными в ячейки электронных матриц формулами, выполняющими автоматическое вычисление кинетических параметров и их погрешностей. Данное обстоятельство избавляет пользователей от необходимости самостоятельного выполнения трудоёмких математических операций и связанных с этим вычислительных ошибок.

Заключение

1. Разработана математическая модель кинетики однократного приема этанола с его элиминацией нулевого порядка, абсорбцией и пресистемным метаболизмом первого порядка.

2. Предельные абсолютные погрешности кинетических параметров построенной модели могут быть оценены путем суммирования парциальных вкладов исходных физических величин.

3. Комплекс разработанных вычислительных процедур реализован в формате компьютерной программы «Alcohol Calculator V 1.0», которую рекомендуется использовать при судебно-медицинской экспертной оценке острой алкогольной интоксикации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The author declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Литература/References

- 1 Reiter GS, Boeckle M, Reiter C, Seltenhammer MH. The impact of total body water on breath alcohol calculations. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):535-541. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01663-4>
- 2 Himemiya-Hakucho A, Fujimiyu T. Pharmacokinetic analyses using absorption kinetics in low-alcohol dose cases of drunken driving. *Leg Med (Tokyo).* 2017;26:98-101. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2017.05.002>

- 3 Iffland R, Jones AW. Evaluating alleged drinking after driving--the hip-flask defence. Part 1. Double blood samples and urine-to-blood alcohol relationship. *Med Sci Law*. 2002;42(3):207-24. <https://doi.org/10.1177/002580240204200305>
- 4 Simic M, Tasic M. The relationship between alcohol elimination rate and increasing blood alcohol concentration--calculated from two consecutive blood specimens. *Forensic Sci Int*. 2007;172(1):28-32. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.11.008>
- 5 Simic M, Tasic M, Stojiljkovic G, Budakov B, Vukovic R. "Cognac alibi" as a drunk-driving defense and medico-legal challenge. *Med Law*. 2004;23(2):367-78
- 6 Brouwer IG. The Widmark formula for alcohol quantification. *SADJ*. 2004;59(10):427-8.
- 7 Searle J. Alcohol calculations and their uncertainty. *Med Sci Law*. 2015;55(1):58-64. <https://doi.org/10.1177/0025802414524385>
- 8 Posey D, Mozayani A. The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited. *Forensic Sci Med Pathol*. 2007;3(1):33-9. <https://doi.org/10.1385/FSMP:3:1:33>
- 9 Martin E, Moll W, Schmid P, Dettli L. The pharmacokinetics of alcohol in human breath, venous and arterial blood after oral ingestion. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26(5):619-26. <https://doi.org/10.1007/BF00543496>
- 10 Wedel M, Pieters JE, Pikaar NA, Ockhuizen T. Application of a three-compartment model to a study of the effects of sex, alcohol dose and concentration, exercise and food consumption on the pharmacokinetics of ethanol in healthy volunteers. *Alcohol Alcohol*. 1991;26(3):329-36. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a045119>
- 11 Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, Han S, Yang Z, Liangpunsakul S. Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease. *Biomedicines*. 2020;8(3):50. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030050>
- 12 Seidl S, Jensen U, Alt A. The calculation of blood ethanol concentrations in males and females. *Int J Legal Med*. 2000;114(1-2):71-7. <https://doi.org/10.1007/s004140000154>

Авторская справка

**Недугов Герман
Владимирович**

доктор медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: nedugovh@mail.ru

ORCID 0000-0002-7380-3766; eLibrary SPIN: 3828-8091

Вклад в статью 100 % – разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией

Статья поступила 26.10.2022

Одобрена после рецензирования 07.12.2022

Принята в печать 14.12.2022

Received October, 26th 2022

Approved after reviewing December, 7th 2022

Accepted for publication December, 14th 2022