

# ИНФОРМАЦИОННО-ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

---

## INFORMATION TECHNOLOGY IN MEDICINE

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.ICTM.1>

ORIGINAL ARTICLE  
УДК 340.628:615.711.12

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТАНОЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА

Г.В. Недугов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

**Резюме.** Цель исследования: построение кинетической модели распределения этанола в биологических жидкостях организма, а также её реализация в формате компьютерных программ. Выполнено аналитическое математическое моделирование кинетики этанола в жидких средах организма после однократного и многократного перорального приема алкоголя. Разработано уравнение распределения этанола во внутренних средах и иных жидкостях организма, основанное на кинетической модели элиминации нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции, а также достижением равновесного состояния с плазмой крови первого порядка. На базе указанной кинетической модели построены вычислительные алгоритмы оценки в жидкостях организма концентрации этанола в заданный момент времени, пиковой концентрации этанола и времени её достижения, времени полного выведения этанола, начала и окончания периода ложной элиминации. Получены решения задачи определения количества принятого этанола по его концентрации в биологической жидкости и уровня этанолемии в этот момент времени с возможностью расчёта их предельных абсолютных погрешностей. Построенная кинетическая модель обобщена на любое количество приемов этанола, разделенных временными промежутками любой продолжительности. Разработанные вычислительные алгоритмы реализованы в формате компьютерных программ «Alcohol Calculator V 7.0» и «Alcohol Calculator V 6.0», которые рекомендуется использовать при судебно-медицинской экспертной оценке острой алкогольной интоксикации.

**Ключевые слова:** фармакокинетика этанола, биологическая жидкость, математическое моделирование, кинетическое уравнение, компьютерная программа.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Недугов Г.В. Математическое моделирование распределения этанола в биологических жидкостях организма. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(4):169–174. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.ICTM.1>

### MATHEMATICAL MODELING OF ETHANOL DISTRIBUTION IN BODY FLUIDS

G.V. Nedugov

Samara State Medical University, Samara, Russia

**Abstract.** The aim of the study is to build a kinetic model of ethanol distribution in biological body fluids, as well as its implementation in the format of computer programs. Analytical mathematical modeling of ethanol kinetics in body fluids after single and multiple oral alcohol intake was performed. An equation for the distribution of ethanol in internal media and other body fluids has been developed based on a kinetic model of zero-order elimination with absorption and irrevocable absorption deficiency, as well as achieving an equilibrium state with first-order blood plasma. On the basis of this kinetic model, computational algorithms are constructed for estimating the concentration of ethanol in body fluids at a given time, the peak concentration of ethanol and the time of its achievement, the time of complete removal of ethanol, the beginning and end of the false elimination period. Solutions to the problem of determining the amount of ethanol taken by its concentration in the biological fluid and the level of etholemia at this point in time with the possibility of calculating their maximum absolute errors are obtained. The constructed kinetic model is generalized to any number of ethanol receptions separated by time intervals of any duration. The developed computational algorithms are implemented in the format of the computer programs "Alcohol Calculator V 7.0" and "Alcohol Calculator V 6.0", which are recommended for use in the forensic medical expert assessment of acute alcohol intoxication.

**Key words:** pharmacokinetics of ethanol, biological fluid, mathematical modeling, kinetic equation, computer program.

**Competing interests.** The author declare no competing interests.

**Funding.** This research received no external funding.

**Cite as:** Nedugov G.V. Mathematical modeling of ethanol distribution in body fluids. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(4):169–174. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.ICTM.1>

## Введение

Рекомендуемыми жидкостями организма для анализа на алкоголь у трупов являются бедренная кровь или кровь из синусов твердой мозговой оболочки, суммарная моча [1, 2]. В случаях, когда традиционные объекты недоступны для химико-токсикологического анализа (ХТА), взятию подлежат другие биологические образцы, например, стекловидное тело, головной мозг, скелетные мышцы, синовиальная жидкость, желчь и плевральный выпот, ликвор и жидкость внутреннего уха [3–12]. Основной проблемой ХТА отличных от крови объектов является интерпретация его результатов, поскольку альтернативные биологические жидкости организма (БЖО) имеют собственные закономерности количественного распределения этанола.

В настоящее время судебно-медицинская оценка кинетики этанола в БЖО производится на основании очень простых формул, в соответствии с которыми уровень этанола в БЖО может быть приближенно найден путем умножения концентрации этанола в цельной венозной крови на отношение массовых или объемных долей воды в указанных биосредах:

$$C = RC_-, \quad (1)$$

где  $C$  и  $C_-$  – концентрации этанола в БЖО и цельной крови соответственно, выраженные в одинаковых единицах измерения,

$$R = \frac{P}{P_-} = \frac{C}{C_-}, \quad (2)$$

где  $P$  и  $P_-$  – массовые или объемные (в зависимости от выбранных единиц измерения концентраций) доли воды в БЖО и цельной крови соответственно. В этом смысле отношение  $R$  по сути представляет собой фактор редукции  $r$ , рассчитанный не для всего организма, а для конкретной БЖО.

К сожалению, отношение  $R$  не является константой, и из-за отставания концентрации этанола в БЖО от своих равновесных значений принимает различные значения в разные фазы кинетики этанола. В частности, в период абсорбции коэффициент  $R$  всегда меньше, чем в период элиминации, обычно принимая значения менее 1 даже при большем удельном содержании воды в БЖО, чем в крови [13]. По этой причине формулы (1) и (2) выполняются только приближенно, лишь для БЖО с быстрым обновлением своего состава и только в фазу элиминации, преимущественно во вторую её половину. Из-за указанных сложностей судебно-медицинская оценка кинетики этанола по данным исследования БЖО становится затруднительной или даже невозможной. В этой связи актуальной остается необходимость более адекватного математического описания кинетики этанола в БЖО, позволившего бы полноценно интерпретировать результаты его количественного содержания.

Изложенное определило **цель исследования** – построение кинетической модели распределения этанола в биологических жидкостях организма, а также её реализация в формате компьютерных программ.

## Материал и методы исследования

Методологический дизайн исследования представляет собой аналитическое математическое моделирование кинетики этанола в БЖО после его однократного и многократ-

ного перорального приема. В качестве базовой была принята наиболее физиологичная из доступных в судебно-медицинской практике модель элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией и её дефицитом первого порядка:

$$C_B = \frac{m}{rM} \cdot 1 - e^{-k_a t} \left( 1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \beta t, \quad (3)$$

где  $C_B$  – концентрация этанола в крови, г/кг;  $m$  – масса принятого этанола, г;  $r$  – фактор редукции;  $M$  – масса тела, кг;  $k_a$  – константа абсорбции, ч<sup>-1</sup>;  $t$  – время после приёма этанола, ч;  $k_d$  – константа извлечения, ч<sup>-1</sup>;  $\beta$  – скорость элиминации этанола, г/(кг·ч) [15].

Аналитические и вычислительные операции выполняли с использованием онлайн-приложения Wolfram|Alpha (<https://www.wolframalpha.com>). Код программы для ЭВМ составляли на языке программирования C# с использованием бесплатно распространяемой версии приложения Microsoft Visual Studio (<https://visualstudio.microsoft.com/ru/downloads>).

## Результаты исследования

Для описания количественного распределения этанола в БЖО на базе уравнения (3) необходимо ввести в него два множителя, позволяющих учесть влияние на кинетику этанола иного значения массовой доли воды в БЖО и скорость достижения равновесного состояния с плазмой крови первого порядка:

$$C = R \left( \frac{m}{rM} \cdot 1 - e^{-k_a t} \right) \left( 1 - \frac{k_-}{k_+} \right) - \beta t \left( 1 - e^{-k_r t} \right), \quad (4)$$

где  $C$  – концентрация этанола в БЖО, г/кг;  $k_r$  – константа скорости достижения равновесия, ч<sup>-1</sup>, принимающая только положительные значения.

Полученное уравнение (4) представляет собой обобщение уравнения (3) на динамику содержания этанола в любой БЖО. Для этого только нужно знать индивидуальные значения констант  $R$  и  $k_r$ . Максимально позднее наступление динамического равновесия с плазмой крови наблюдается при значениях  $k_r$  близких к нулю. По мере увеличения константы  $k_r$  время достижения равновесия укорачивается. При  $k_r \geq 100$  уравнение (4) описывает динамическое равновесное состояние с кровью, когда с самого начала приёма этанола выполняется условие (1).

Время полного выведения этанола из БЖО приближенно равно, но не идентично времени его полного выведения из крови. Различия между этими двумя концентрациями будут выражены заметнее при уменьшении дозы принятого алкоголя и укорочении времени его полного выведения. Для вычисления времени полного выведения этанола из БЖО следует приравнять уравнение (4) к нулю и найти корень полученной неявной функции каким-либо итерационным методом.

Время достижения пиковой концентрации этанола в БЖО можно вычислить, приравняв первую производную функции (4) по переменной  $t$  к нулю и найдя корень полученной неявной функции

$$-\frac{m}{rM} \cdot \left( 1 - \frac{k_-}{k_+} \right) e^{-k_a t} \left( 1 - e^{-k_r t} \right) - k \left( 1 - e^{-k_r t} \right) - k k t e^{-k_r t} - \beta \left( 1 - e^{-k_r t} \right) - \beta k t e^{-k_r t} = 0 \quad (5)$$

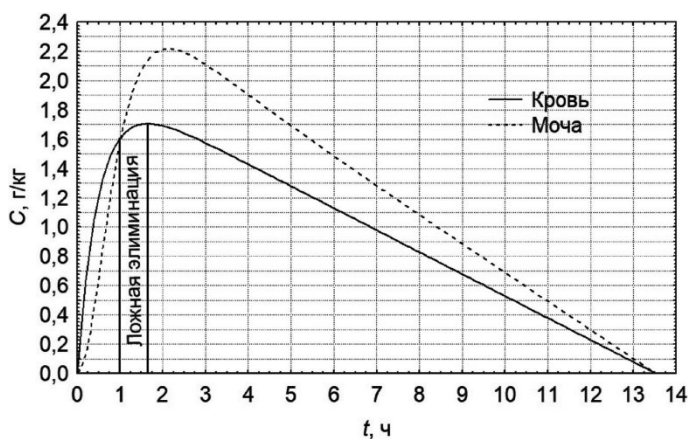
Подставив полученное из (5) значение  $t_{\max}$  в уравнение (4), далее можно вычислить пиковую концентрацию этанола в БЖО.

Рассмотрим кинетику этанола в БЖО на примере мочеоточниковой мочи, приняв отношение  $R$  и константу  $k_r$  равными 1,3 и 0,7 ч<sup>-1</sup>. Геометрическая интерпретация функции (4) демонстрирует, что в моче концентрация этанола достигает своего пикового значения позже, чем в крови (рис. 1). Тем не менее в конце фазы абсорбции концентрация этанола в моче начинает превышать таковую в крови. С этой временной точки до момента достижения пиковой концентрации этанола в крови имеет место короткий промежуток ложной элиминации, в течение которого содержание этанола в моче превышает его концентрацию в крови, несмотря на продолжающуюся фазу абсорбции.

Установить начало периода ложной элиминации можно с помощью методов вычислительной математики. Для этого нужно приравнять функции (3) и (4) и найти значение  $t$ , обращающее в тождество полученное выражение

$$\frac{m}{rM} \left( 1 - \frac{k_r}{k_a} \right) \left( R \left( 1 - e^{-k_a t} \right) - \left( 1 - e^{-k_r t} \right) \right) + \beta t \left( 1 - R - R e^{-k_r t} \right) = 0 \quad (6)$$

При этом следует иметь в виду, что кроме точки начала координат имеются ещё две точки выравнивания концентраций этанола в крови и моче: в период абсорбции и в конце элиминации в месте пересечения концентрационных кривых под осью абсцисс (см. рис. 1). Первая из этих двух точек является искомой точкой начала периода ложной элиминации, а вторая не имеет физического смысла и носит сугубо абстрактный характер.



**Рисунок 1.** Динамика концентраций этанола в крови и мочеоточниковой моче при  $R = 1,3$  и  $k_r = 0,7$  ч<sup>-1</sup> для субъекта весом 100 кг после приёма 500 мл водки крепостью 40°. Константы абсорбции и извлечения равны 2 и 0,2 ч<sup>-1</sup> соответственно, фактор редукции – 0,7, скорость элиминации этанола – 0,15 г/(кг·ч)

**Figure 1.** Dynamics of blood and ureteral urine ethanol concentrations at  $R = 1.3$  and  $k_r = 0.7$  h<sup>-1</sup> for a subject weighing 100 kg after taking 500 ml of vodka with a strength of 40°. The absorption and extraction constants are 2 and 0.2 h<sup>-1</sup>, respectively, the reduction factor is 0.7, the ethanol elimination rate is 0.15 g/(kg·h)

В рассматриваемом примере абсцисса точки начала периода ложной элиминации равна 1,03 ч. Окончанием данного периода является время достижения максимума концентрации этанола в крови, равное 1,65 ч.

Следует отметить, что концентрация этанола в суммарной моче, забираемой на ХТА, не соответствует таковой в мочеоточниковой, поскольку является результатом смешивания вторичной мочи с безалкогольной мочой, находившейся в мочевом пузыре до начала приема алкоголя, или остаточной мочой другой фазы его кинетики, а также неравномерности диуреза и количества мочеиспусканий. В самом деле, скорость поступления этанола в мочевой пузырь определяется уравнением

$$\frac{dm}{dt} = vC,$$

где  $m$  – масса поступившего в мочевой пузырь этанола, г;  $C$  – функция (4) концентрации этанола в мочеоточниковой моче во времени, г/кг;  $v$  – функция скорости поступления мочеоточниковой мочи в мочевой пузырь, кг/ч.

Тогда масса этанола, поступившего в мочевой пузырь за промежуток времени  $t$  после приема алкоголя, равна

$$m = \int_0^t vC dt,$$

а масса содержащейся в мочевом пузыре к моменту времени  $t$  суммарной мочи составляет

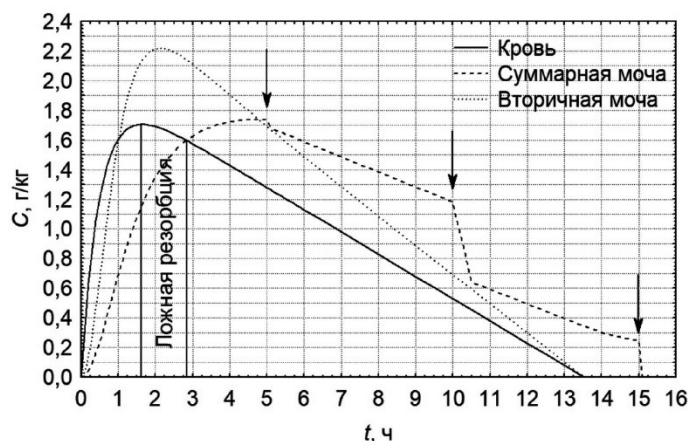
$$M = M_0 + \int_0^t v dt,$$

где  $M$  – масса суммарной мочи, кг;  $M_0$  – масса безалкогольной мочи, имевшейся в мочевом пузыре до начала приема этанола, кг. Отсюда концентрация этанола в суммарной моче будет равна отношению масс  $m$  и  $M$ .

Изменяя пределы интегрирования можно вычислить концентрацию этанола в суммарной моче за любой требуемый промежуток времени (рис. 2). Эффект смешивания в мочевом пузыре новых порций мочи с более ранними приводит к тому, что в суммарной моче концентрация этанола достигает своего пикового значения позже, чем в мочеоточниковой, а само пиковое значение заметно снижается. При этом в фазе распределения и в начале элиминации имеет место небольшой промежуток ложной резорбции, в течение которого содержание этанола в крови превышает его концентрацию в суммарной моче, но меньше его уровня в мочеоточниковой моче.

Установленные закономерности распределения этанола в БЖО могут быть использованы для экспертного определения количества принятого этанола и уровня этанолемии в заданный момент времени. Уравнение количества принятого этанола следует из кинетической модели (4):

$$m = \frac{rM \left( \frac{C}{R} + \beta t \left( 1 - e^{-k_r t} \right) \right)}{\left( 1 - \frac{k_r}{k_a} \right) \left( 1 - e^{-k_a t} \right)}. \quad (7)$$



**Рисунок 2.** Динамика концентраций этанола в крови, в суммарной и мочеточниковой (вторичной) моче для данных из примера, показанного на рисунке 1, при условии трёх мочеиспусканий после приема алкоголя (показаны стрелками). Минутный диурез задан постоянным в объеме 1,5 мл, а плотность мочи равной 1010 г/л,  $M_0 = 0$  кг

**Figure 2.** Dynamics of ethanol concentrations in the blood, in total and ureteral (secondary) urine for data from the example shown in figure 1, provided three urinations after alcohol intake (shown by arrows). The minute diuresis is set constant in the volume of 1.5 ml, and the urine density is equal to 1010 g/l,  $M_0 = 0$  kg

Приравняв уравнения количества принятого этанола для БЖО и крови, получаем формулу определения уровня этанолемии по содержанию алкоголя в БЖО:

$$C_B = \frac{\left(\frac{C}{R} + \beta t \left(1 - e^{-k t}\right)\right) \left(1 - e^{-k t}\right)}{1 - e^{-k t} \left(1 - e^{-k t}\right)} - \beta t. \quad (8)$$

В целях уменьшения трудоёмкости при практическом использовании уравнений (4)–(8) комплекс указанных вычислительных операций был реализован на языке программирования C# в формате приложения «Alcohol Calculator V 7.0» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023617697). Данная программа предназначена для оценки комплекса параметров фармакокинетики однократного приёма этанола в тканях, внутренних средах и иных БЖО. В зависимости от исходных данных приложение оценивает по формулам (4)–(6) параметры кривой концентрации этанола в БЖО либо по величине последней и уравнениям (7) и (8) количество принятого этанола и уровень этанолемии. Итерационный поиск корней неявных функций времени достижения пиковой концентрации этанола, его полного выведения и начала ложной элиминации программа выполняет методом касательных Ньютона. Для обеспечения сходимости алгоритма Ньютона масса принятого этанола должна быть не менее 8,0 г. Кроме того, приложение определяет предельные абсолютные погрешности оценок концентраций этанола в БЖО и крови, а также массы принятого этанола, которое производится на основе полных дифференциалов соответствующих функциональных зависимостей методом суммирования парциальных вкладов предельных абсолютных ошибок входящих в них независимых переменных [14].

Уравнение (4) можно обобщить на любое число приёмов алкоголя, разделённых временными промежутками  $t, t_1, \dots, t_{n-1}$ , где  $t_n$  – промежуток времени после последнего приёма алкоголя до момента забора БЖО на исследование. Математическая модель многократного приёма алкоголя для БЖО аналогична таковой для крови и также имеет итерационный характер [15]. На каждой итерации для соответствующего хронологического промежутка, но с учётом присущего для данной БЖО временного отставания от своих равновесных значений, вычисляются количества абсорбированного этанола, а также удаляемого путем пресистемного метаболизма:

$$E_k = \left( \sum_{i=1}^k m_i - \sum_{i=1}^{k-1} E_i - \sum_{i=1}^{k-1} A_i \right) \frac{k}{k-1} \left( 1 - e^{-k t_k} \left( 1 - e^{-k t_{i-1}} \right) \right), \quad (9)$$

$$A_k = \left( \sum_{i=1}^k m_i - \sum_{i=1}^{k-1} E_i - \sum_{i=1}^{k-1} A_i \right) \left( 1 - e^{-k t_k} \left( 1 - e^{-k t_{i-1}} \right) \right) - E_k, \quad (10)$$

где  $k = 2, \dots, n$  – номер итерации, соответствующий порядковому номеру приёма алкоголя, начиная со второго;  $t_k$  – промежуток времени между приёмами алкоголя с порядковыми номерами  $k$  и  $k+1$ , ч;  $E_k$  – количество этанола, удалённого путём его пресистемного метаболизма в промежуток времени  $t_k$  с учётом временного отставания, г;  $A_k$  – количество этанола, попавшего в системный кровоток в промежуток времени  $t_k$  с учётом временного отставания, г.

Для первого приёма этанола уравнения (9) и (10) принимают вид:

$$E_1 = m_1 \frac{k_1}{k_1} \left( 1 - e^{-k_1 t_1} \left( 1 - e^{-k_1 t_0} \right) \right), \quad (11)$$

$$A_1 = m_1 \left( 1 - e^{-k_1 t_1} \left( 1 - e^{-k_1 t_0} \right) \right) - E_1, \quad (12)$$

где  $t_1$  – промежуток времени между первыми двумя эпизодами приёма алкоголя, ч.

Количество этанола, которое может быть выведено из крови на данном промежутке времени с учётом характерного для данной БЖО отставания от своих равновесных значений, определяется согласно уравнению

$$b_i = \beta \cdot r \cdot M \cdot \left( 1 - e^{-k_i t_i} \right), \quad (13)$$

где  $i = 1, 2, \dots, n$  – порядковый номер приёма алкоголя;  $t_i$  – промежуток времени между приёмами алкоголя с порядковыми номерами  $i$  и  $i+1$ , ч;  $b_i$  – количество этанола, которое может быть выведено из крови в промежуток времени  $t_i$  с учётом отставания, г.

Полученное значение  $b_i$  затем используется для оценки реального количества этанола, подвергшегося элиминации из крови с учётом временного отставания. Для первого приёма алкоголя указанный кинетический параметр вычисляется по формуле

$$\begin{cases} B = b & \text{если } A \geq b \\ B = A & \text{если } A < b \end{cases}$$

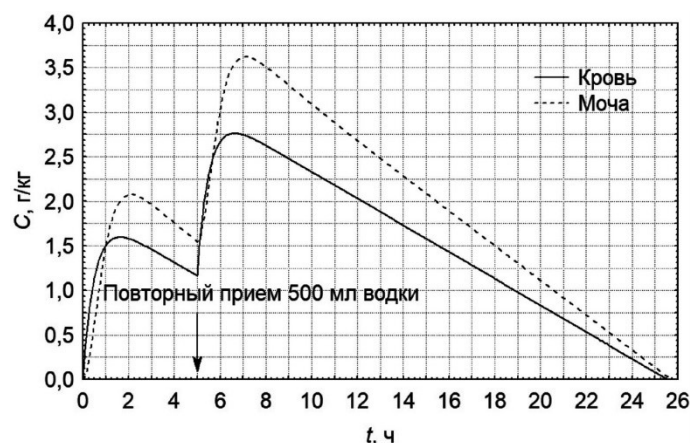
где  $B_1$  – количество этанола, подвергшегося элиминации в промежуток времени  $t_1$  с учётом характерного для данной БЖО отставания от своих равновесных значений, г. Для каждого последующего – согласно правилу:

$$\begin{cases} B = b, \text{ если } \sum_{i=1}^k A \geq \sum_{i=1}^k B \\ B = \sum_{i=1}^k A - \sum_{i=1}^{k-1} B, \text{ если } \sum_{i=1}^k A < \sum_{i=1}^k B \end{cases}$$

Тогда содержание этанола в БЖО в актуальный момент времени будет равно

$$C = \frac{R}{rM} \left( \sum_{i=1}^n A - \sum_{i=1}^n B \right). \quad (14)$$

Изложенный метод эффективен при оценке кинетики любого количества эпизодов приёма алкоголя, разделённых временными промежутками любой продолжительности (рис. 3). Вычислительный алгоритм метода, основанный на уравнениях (9)–(14), был также реализован на языке программирования C# в формате приложения «Alcohol Calculator V 6.0» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023619332). Приложение актуально для серии от 1 до 10 эпизодов приёма различных алкогольных напитков, разделённых любыми промежутками времени. Результатом работы программы является оценка концентрации этанола в крови и любой ткани или БЖО в конкретный момент времени после окончания приёма последнего алкогольного напитка и их отношение в этот момент времени. Приложение учитывает возможность изменения значений констант абсорбции и извлечения после каждого приема алкоголя.



**Рисунок 3.** Динамика концентраций этанола в крови и мочеточниковой моче после повторного приёма субъектом массой 100 кг 500 мл водки крепостью 40° с промежутком 5 ч между приемами при следующих значениях кинетических параметров:  $k_a = 2 \text{ ч}^{-1}$ ,  $k_d = 0,3 \text{ ч}^{-1}$ ,  $k_r = 0,7 \text{ ч}^{-1}$ ,  $\beta = 0,15 \text{ г/(кг·ч)}$ ,  $r = 0,7$ ,  $R = 1,30$

**Figure 3.** Dynamics of blood and ureteral urine ethanol concentrations after repeated intake by a subject weighing 100 kg of 500 ml of vodka with a strength of 40° with an interval of 5 hours between doses at the following kinetic parameters:  $k_a = 2 \text{ ч}^{-1}$ ,  $k_d = 0,3 \text{ ч}^{-1}$ ,  $k_r = 0,7 \text{ ч}^{-1}$ ,  $\beta = 0,15 \text{ г/(кг·ч)}$ ,  $r = 0,7$ ,  $R = 1,30$

### Обсуждение результатов исследования

Разнообразные БЖО всё чаще становятся объектом определения количественного содержания этанола в судебно-медицинской практике. К настоящему времени раз-

работано значительное количество кинетических моделей, включающих в себя большое количество компарментов и путей метаболизма и элиминации этанола и его метаболитов, а также учитывающие различные пути поступления алкоголя в организм и его метаболизма [16]. Однако из-за своей сложности и необходимости учёта большого количества кинетических параметров, значения которых в условиях неочевидности всегда неизвестны, судебно-медицинская оценка кинетики этанола в БЖО до сих пор производится на основе концентрационного отношения (1) и (2).

В настоящем исследовании на основе наиболее физиологичной из доступной в судебно-медицинской практике кинетической модели (3) построено уравнение (4) количественного распределения этанола в БЖО, предполагающее соответствие процесса достижения равновесного состояния с плазмой крови кинетике первого порядка.

Для применения кинетической модели (4) помимо параметров, учитываемых в исходном в уравнении (3), необходимо располагать информацией о значениях отношения массовых долей воды в БЖО и крови, а также константе равновесия. На базе кинетической модели (4) решена задача определения количества принятого этанола по его концентрации в БЖО и уровня этанолемии в этот момент времени с возможностью расчёта их предельных абсолютных погрешностей. Дополнительно модель (4) обобщена на случай многократного приёма алкоголя.

Использование кинетической модели (4) ограничивает неучитываемое в ней возможное наличие посмертной метаболической активности в отношении этанола в некоторых органах. Например, печень и почки сохраняют некоторую ферментативную активность и после смерти, вследствие чего при недостаточной степени охлаждения тела способны в некоторой степени метаболизировать этанол [1]. По этой причине, вероятно, отношение уровней этанола в печени и крови сердца значительно ниже ожидаемого значения, основанного на отношении содержания в них воды [17].

Вторым фактором, ограничивающим применение модели (4), является периодическое дискретное обновление состава некоторых БЖО, например, суммарной мочи при мочеиспусканиях. Также следует учитывать различную скорость обновления некоторых БЖО в разных анатомических регионах тела. Так, церебральный и спинальный ликвор отличаются не только своим биохимическим составом, но и разной скоростью достижения динамического равновесия с кровью [12]. Объясняется это тем, что мозг является метаболически активным органом, а церебральный ликвор – быстро обновляемым и недостаточно изолированным по сравнению со спинальным ликвором, кинетическая инерционность которого вызвана гравитационными эффектами [12].

### Закключение

1. Разработано уравнение распределения этанола в биологических жидкостях организма, основанное на кинетической модели элиминации нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции, а также до-

стижением равновесного состояния с плазмой крови первого порядка. На базе указанной кинетической модели построены вычислительные алгоритмы оценки концентрации этанола в биологических жидкостях организма в заданный момент времени, пиковой концентрации этанола и времени её достижения, времени полного выведения этанола из биологических жидкостей организма, начала и окончания периода ложной элиминации.

2. На основе построенной кинетической модели получены решения задачи определения количества принятого этанола по его концентрации в биологических жидкостях организма и уровня этанолемии в этот момент времени с возможностью расчёта их предельных абсолютных погрешностей.

3. Построенная кинетическая модель обобщена на любое количество приёмов этанола, разделённых временными промежутками любой продолжительности.

4. Разработанные вычислительные алгоритмы для случаев однократного и многократного приёмов алкоголя реализованы в формате компьютерных программ «Alcohol Calculator V 7.0» и «Alcohol Calculator V 6.0», которые рекомендуется использовать при судебно-медицинской экспертной оценке острой алкогольной интоксикации.

### Литература [References]

- 1 Kugelberg FC, Jones AW. Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens: a review of the literature. *Forensic Sci Int.* 2007;165(1):10-29. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.05.004>
- 2 de Campos EG, da Costa BRB, Dos Santos FS, Monedeiro F, Alves MNR, Santos Junior WJR et al. Alternative matrices in forensic toxicology: a critical review. *Forensic Toxicol.* 2022;40(1):1-18. <https://doi.org/10.1007/s11419-021-00596-5>
- 3 Savini F, Tartaglia A, Coccia L, Palestini D, D'Ovidio C, de Grazia U et al. Ethanol Determination in Post-Mortem Samples: Correlation between Blood and Vitreous Humor Concentration. *Molecules.* 2020;25(11):2724. <https://doi.org/10.3390/molecules25122724>
- 4 Hardin GG. Postmortem blood and vitreous humor ethanol concentrations in a victim of a fatal motor vehicle crash. *J Forensic Sci.* 2002;47(2):402-403.
- 5 Chun HJ, Poklis JL, Poklis A, Wolf CE. Development and Validation of a Method for Alcohol Analysis in Brain Tissue by Headspace Gas Chromatography with Flame Ionization Detector. *J Anal Toxicol.* 2016;40(7):653-658. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw075>
- 6 Moore KA, Kunsman GW, Levine BS, Herman MM, Cervenak J, Hyde TM. A comparison of ethanol concentrations in the occipital lobe and cerebellum. *Forensic Sci Int.* 1997;86(1-2):127-134. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(97\)02129-4](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(97)02129-4)
- 7 Garriott JC. Skeletal muscle as an alternative specimen for alcohol and drug analysis. *J Forensic Sci.* 1991;36(1):60-69.
- 8 Ohshima T, Kondo T, Sato Y, Takayasu T. Postmortem alcohol analysis of the synovial fluid and its availability in medico-legal practices. *Forensic Sci Int.* 1997;90(1-2):131-138. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(97\)00161-8](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(97)00161-8)
- 9 Büyük Y, Eke M, Cagdir AS, Karaaslan HK. Post-mortem alcohol analysis in synovial fluid: an alternative method for estimation of blood alcohol level in medico-legal autopsies? *Toxicol Mech Methods.* 2009;19(5):375-378. <https://doi.org/10.1080/15376510902971292>
- 10 Thelander G, Kugelberg FC, Jones AW. High Correlation between Ethanol Concentrations in Postmortem Femoral Blood and in Alternative Biological Specimens, but Large Uncertainty When the Linear Regression Model Was Used for Prediction in Individual Cases. *J Anal Toxicol.* 2020;44(5):415-421. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa018>
- 11 Lin Z, Wang H, Jones AW, Wang F, Zhang Y, Rao Y. Evaluation and review of ways to differentiate sources of ethanol in postmortem blood. *Int J Legal Med.* 2020;134(5):2081-2093. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02415-9>
- 12 Wachholz P, Skowronek R, Pawlas N. Assessing the applicability of cerebrospinal fluid collected from the spinal cord for the determination of ethyl alcohol in post-mortem toxicology. *Forensic Sci Med Pathol.* 2023;19(1):44-49. <https://doi.org/10.1007/s12024-022-00560-8>
- 13 Jones AW. Ethanol distribution ratios between urine and capillary blood in controlled experiments and in apprehended drinking drivers. *J Forensic Sci.* 1992;37(1):21-34.
- 14 Недугов ГВ. Математическое моделирование кинетики однократного приема этанола. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):148-156. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.ICTM.1> [Nedugov GV. Mathematical modeling of the kinetics of a single intake of ethanol. *Bulletin of the Medical Institute "Reaviz" (Rehabilitation, Doctor and Health).* 2022;12(5):148-156. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.ICTM.1>]
- 15 Недугов Г.В. Математическое моделирование кинетики многократного приёма этанола. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):153-160. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.2> [Nedugov GV. Mathematical modeling of the kinetics of multiple ethanol intake. *Bulletin of the Medical Institute "Reaviz" (Rehabilitation, Doctor and Health).* 2023;13(1):153-160. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.2>]
- 16 Zhu L, Pei W, Thiele I, Mahadevan R. Integration of a physiologically-based pharmacokinetic model with a whole-body, organ-resolved genome-scale model for characterization of ethanol and acetaldehyde metabolism. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(7):e1009110. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009110>
- 17 Jenkins AJ, Levine BS, Smialek JE. Distribution of ethanol in postmortem liver. *J Forensic Sci.* 1995;40(4):611-613.

### Авторская справка

#### Недугов Герман Владимирович

Д-р мед. наук, заведующий кафедрой судебной медицины, Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099.

ORCID 0000-0002-7380-3766; nedugovh@mail.ru

eLibrary SPIN 3828-8091

Вклад автора: разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией.

### Author's reference

#### German V. Nedugov

Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Forensic Medicine Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia.

ORCID 0000-0002-7380-3766; nedugovh@mail.ru

eLibrary SPIN 3828-8091

Author's contribution: concept development, research and preparation of the article, approval of the final version before publication.

Статья поступила 02.06.2023

Одобрена после рецензирования 22.07.2023

Принята в печать 30.07.2023

Received June, 2<sup>nd</sup> 2023

Approved after reviewing July, 22<sup>nd</sup> 2023

Accepted for publication July, 30<sup>th</sup> 2023