

УДК: 616.36-07:619

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.3.177

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КОФЕИНА У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В КОНТЕКСТЕ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ

Попова О.С. * – канд. ветеринар. наук, доц. каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-0650-0837); **Понамарев В.С.** – канд. ветеринар. наук, ст. преп. каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-6852-3110); **Кострова А.В.** – асп. каф. фармакологии и токсикологии; **Агафонова Л.А.** – соиск. каф. фармакологии и токсикологии.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

*alef_z@mail.ru

Ключевые слова: гепатобилиарная система, клиренс-тест, кофеин, крупный рогатый скот, диагностика, фармакокинетика.

Keywords: hepatobiliary system, clearance test, caffeine, cattle, diagnostics, pharmacokinetics.

Благодарности: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-26-00011, <https://rscf.ru/project/23-26-00011>

Поступила: 06.09.2024

Принята к публикации: 20.09.2024

Опубликована онлайн: 01.10.2024



РЕФЕРАТ

Ретроспективный анализ научной литературы свидетельствует о том, что предикторный потенциал кофеина в отношении оценки сохранности метаболической функции гепатобилиарной системы активно изучался на некоторых видах животных (лабораторные животные, лошади и пр.), однако подобные исследования являлись малочисленными и неоднозначными с точки зрения получения стабильного диагностического результата, что позволяет считать дальнейшее проведение подобного рода экспериментов перспективным. Основная цель данного исследования – выявить стандартные фармакокинетические параметры кофеина у клинически здоровых животных (крупный рогатый скот) с целью их дальнейшего использования в качестве отправной точки для дальнейшего изучения изменения этих параметров при различных патологиях гепатобилиарной системы. Исследования проводились в 2024 году в одном из животноводческих хозяйств Псковской области молочного направления, в экспериментах использовался голштинизированный крупный рогатый скот. У подопытных животных, предварительно получавших экзогенный кофеин, спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 и 24 часа у подопытных животных отбирали кровь путём венепункции яремной вены, после чего уровни кофеина определяли методом иммуноферментного анализа. Полученные данные подвергались статистической обработке посредством использования открытого ПО для расчёта фармакокинетических параметров («объём распределения», «общий плазменный клиренс» и «среднее время пребывания»). Получен-

ные фармакокинетические параметры, как и сами уровни кофеина, будут являться отправной точкой для дальнейших исследований, так как для выявления закономерностей изменения поведения динамического клиренс-теста с кофеином необходимо учитывать изменение данных показателей в сравнительном аспекте с животными с подтверждёнными гепатопатиями.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Большинство литературных источников [1-4] указывают на то, что метилксантины, и, в частности, кофеин (1,3,7-триметил-ксантин), являются наиболее релевантными химическими субстанциями для оценки функционального состояния печени *in vivo* посредством изучения их клиренса, что связано как с их минимальной способностью конъюгироваться с белками, так и способностью метаболизироваться, минуя механизмы энтерогепатической циркуляции. Несмотря на значительные возможности использования показателей клиренса кофеина как одного из базовых диагностических параметров, одной из главных трудностей в применении данного метода является широкое разнообразие фармакокинетических характеристик как между видами [5].

Ретроспективный анализ научной литературы свидетельствует о том, что предикторный потенциал кофеина в отношении оценки сохранности метаболической функции гепатобилиарной системы активно изучался на некоторых видах животных (лабораторные животные, лошади и пр.), однако подобные исследования являлись малочисленными и неоднозначными с точки зрения получения стабильного диагностического результата, что позволяет считать дальнейшее проведение подобного рода экспериментов перспективным [1,6].

Основная цель данного исследования – выявить стандартные фармакокинетические параметры кофеина у клинически здоровых животных (крупный рогатый скот) с целью их использования в качестве отправной точки для дальнейшего изучения изменения этих параметров при различных патологиях гепатобилиарной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проводились в 2024

году в одном из животноводческих хозяйств Псковской области молочного направления, в экспериментах использовался голштинизированный крупный рогатый скот, средняя продуктивность – до 5,5 тыс. молока в год, возраст – $1 \pm 0,2$ года.

Из животных, по принципу пар аналогов, была опытная ($n=20$) и интактная ($n=20$) группы, состоящие из разнополых животных. Интактная группа была введена в эксперимент с целью исключения ложноположительных результатов и перекрёстной чувствительности с другими метилксантинами. Все животные были стратифицированы по живой массе, условиям кормления и содержания. Основным критерием отбора также являлось отсутствие различных патологий путём физического осмотра и клинико-биохимических параметров [7].

Опытным животным однократно вводился изотонический раствор кофеин-натрия бензоата (ООО «Мосагроген», Россия) в дозировке 5 мг/кг, так как данная дозировка является наиболее безопасной в токсикологическом отношении и наиболее репрезентативной в клиническом [8].

Спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 и 24 часа у подопытных животных отбирали кровь путём венепункции ярёмной вены, после чего уровни кофеина определяли методом иммуноферментного анализа по методике и с использованием тест-системы ИФА-Кофеин (производитель- Gold Standard Diagnostics, США) на стриповом ИФА-анализаторе Stat Fax 4700 (США).

Полученные данные подвергались статистической обработке посредством использования открытого ПО для расчёта фармакокинетических параметров («объём распределения», «общий плазменный клиренс» и «среднее время пребывания») Lixoft Monolix (Lixoft, Фран-

ция) с использованием правила линейных трапеций, стремящихся к бесконечности.

Статистический анализ выполнялся с помощью дисперсионного анализа в сочетании с t-критерием Стьюдента посредством вышеуказанного ПО [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Результаты концентраций кофеина в плазме крови и основных фармакокинетических параметров представлены в таблице 1. Интактная группа не представлена в таблице, так как наличие метилксантинов по итогам эксперимента не было детектировано.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что элиминация кофеина у крупного рогатого скота происходит последовательно и линейно.

Общий плазменный клиренс является одним из ключевых показателей, который определяет эффективность детоксикационной функции гепатобилиарной системы и сохранность происходящих в организме метаболических процессов. Он представляет собой скорость, с которой ксенобиотики удаляются из плазмы.

Среднее время пребывания вещества в организме динамику процессов и позволяет оценить, насколько эффективно экзогенное вещество взаимодействует с компонентами системы (в данном случае, детоксицирующей), а также его стабильность и устойчивость к изменениям внешних условий.

Объем распределения вещества – это ключевой параметр, играющий важную роль в понимании фармакокинетики, так как этот показатель обуславливает, как вещество распространяется в организме, включая его распределение в различных тканях и органах. Высокий объем распределения может указывать на значительное накопление вещества в тканях, что может приводить как к терапевтическому эффекту, так и к потенциальной токсичности. Напротив, низкий объем распределения часто свидетельствует о том, что вещество в основном остается в кровотоке, что может ограничить его клиническое применение.

Таблица 1 – Концентрация кофеина у подопытных животных и основные фармакокинетические параметры (дозировка – 5 мг/кг)

	Концентрация кофеина (в мкг/мл ⁻¹)		Общий плазменный клиренс (мл/мин ⁻¹ /кг ⁻¹)		Среднее время пребывания (ч)		Объем распределения (л/кг ⁻¹)	
	♂(n=10)	♀(n=10)	♂(n=10)	♀(n=10)	♂(n=10)	♀(n=10)	♂(n=10)	♀(n=10)
Т после введения / пол животных								
1 час	7,14±0,42	7,23±0,55						
2 часа	6,18±0,26	6,26±0,38						
3 часа	5,58±0,31	5,43±0,41						
4 часа	4,71±0,37	4,59±0,39						
5 часов	3,92±0,47	3,82±0,38						
6 часов	3,16±0,54	3,29±0,42						
8 часов	2,84±0,28	2,91±0,57						
10 часов	2,53±0,39	2,46±0,24	1,52 ±0,09	1,44 ±0,14	5,03 ±0,22	4,88 ±0,11	0,352 ±0,029	0,341 ±0,034
12 часов	1,67±0,23	1,73±0,31						
18 часов	0,72±0,16	0,81±0,17						
24 часа	0,31±0,11	0,37±0,19						

* достоверное отличие между ♂ и ♀ (p < 0.05)

Данные фармакокинетические параметры, как и сами уровни кофеина, будут являться отправной точкой для дальнейших исследований, так как для выявления закономерностей изменения поведения динамического клиренс-теста с кофеином необходимо учитывать изменение данных показателей в сравнительном аспекте с животными с подтверждёнными гепатопатиями.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Актуальность изучения предикторного потенциала клиренс-тестов экзогенных субстанций в ветеринарной медицине особенно возросла в последние годы в связи с увеличением заболеваемости животных и необходимостью мониторинга безопасности лекарственных препаратов. Клиренс-тесты позволяют оценить скорость, с которой организм животного выводит экзогенные вещества, в частности, ксенобиотики, что позволяет диагностировать гепатопатии различного генеза на латентных стадиях.

В рамках дальнейших исследований планируется разработка так называемых «кофеиновых» кривых (графиков, показывающих динамику выведения экзогенного кофеина в зависимости от времени и дозы) для крупного рогатого скота, которые позволят анализировать вектор элиминации, делать выводы о функциональном состоянии печени. Это, в свою очередь, позволит получить статистически достоверную информацию для углубленного понимания прогностических возможностей, связанных с изменениями клиренса различных фармацевтических веществ.

PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF CAFFEINE IN CATTLE IN THE CONTEXT OF LIVER FUNCTIONAL ASSESSMENT

Popova O. S. * – cand. Veterinary Sciences, Associate Professor of Pharmacology and Toxicology (ORCID 0000-0002-0650-0837); **Ponamarev V.S.** – PhD. Veterinary Sciences, Senior Professor of the Department of Pharmacology and Toxicology (ORCID 0000-0002-6852-3110); **Kostrova A.V.** – Assistant Professor of Pharmacology and Toxicology; **Agafonova L.A.** – Candi-

date of the Department of Pharmacology and Toxicology.

*alef_z@mail.ru

***Acknowledgments:** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-26-00011, <https://rscf.ru/project/23-26-00011>.*

ABSTRACT

A retrospective analysis of the scientific literature indicates that the predictive potential of caffeine in assessing the safety of the metabolic function of the hepatobiliary system has been actively studied in some animal species (laboratory animals, horses, etc.), but such studies were few in number and ambiguous in terms of obtaining a stable diagnostic result, which allows us to consider further experiments of this kind promising. The main objective of this study is to identify standard pharmacokinetic parameters of caffeine in clinically healthy animals (cattle) for their further use as a starting point for further study of changes in these parameters in various pathologies of the hepatobiliary system. The studies were conducted in 2024 in one of the livestock farms of the Pskov region of the dairy industry; Holsteinized cattle were used in the experiments. In experimental animals pre-treated with exogenous caffeine, after 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 and 24 hours, blood was collected from the experimental animals by venipuncture of the jugular vein, after which caffeine levels were determined by enzyme immunoassay. The obtained data were statistically processed using open software for calculating pharmacokinetic parameters ("distribution volume", "total plasma clearance" and "mean residence time"). The obtained pharmacokinetic parameters, as well as the caffeine levels themselves, will be the starting point for further studies, since in order to identify patterns of change in the behavior of the dynamic clearance test with caffeine, it is necessary to take into account the change in these indicators in a comparative aspect with animals with susceptible hepatopathies.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клиренс-тесты как метод диагностики патологий гепатобилиарной системы у животных / В. С. Понамарев, О. С. Попова, А. В. Кострова, Л. А. Агафонова // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. – 2023. – Т. 24, № 6. – С. 924-938.
2. Количественная оценка функции печени методом клиренс-теста с индоцианином зеленым / И. И. Дзидзава, Б. Н. Котив, Д. П. Кашкин [и др.] // *Трансплантология*. – 2010. – № 1. – С. 30-37.
3. Оценка функций печени при ее обширных резекциях / Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава, А. В. Слободяник [и др.] // *Клиническая патофизиология*. – 2013. – № 1-3. – С. 49-65.
4. Modern Methods for Assessing the Regenerative Potential of the Liver after Partial Hepatectomy (Review) / S. A. Rodimova, D. S. Kuznetsova, N. V. Bobrov [et al.] // *Modern Technologies in Medicine*. – 2019. – Vol. 11, No. 4. – P. 175-190.
5. Sodhi, Ja. K. Volume of Distribution is Unaffected by Metabolic Drug-Drug Interactions / Ja. K. Sodhi, C. H. Huang, L. Z. Benet // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2021. – Vol. 60, No. 2. – P. 205-222.
6. Da Silva, L. A. Mechanisms and biological effects of Caffeine on substrate metabolism homeostasis: A systematic review / L. A. Da Silva, R. Osiecki, J. Wouk [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2017. – Vol. 7, No. 6. – P. 215-221.
7. Биохимия печени и лабораторная оценка ее физиолого-биохимического состояния: учебно-методическое пособие / О. С. Белоновская, А. А. Лисицына, Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2014. – 116 с.
8. JANUS, K., & ANTOSZEK, J. (2000). The effect of sex and age on caffeine pharmacokinetics in cattle. *Research in Veterinary Science*, 69(1), 33–37.
9. Лукьянова, Е. А. Биостатистика. Планирование исследований. Описание данных / Е. А. Лукьянова, Т. В. Ляпунова, Е. М. Шимкевич. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2020. – 32 с. – ISBN 978-

5-209-10559-6.

REFERENCES

1. Clearance tests as a method for diagnosing hepatobiliary system pathologies in animals / V. S. Ponomarev, O. S. Popova, A. V. Kostrova, L. A. Agafonova // *Agrarian science of the Euro-North-East*. – 2023. – Vol. 24, No. 6. – P. 924-938.
2. Quantitative assessment of liver function by the indocyanine green clearance test / I. I. Dzidzava, B. N. Kotiv, D. P. Kashkin [et al.] // *Transplantology*. – 2010. – No. 1. – P. 30-37.
3. Evaluation of liver functions after extensive resections / B. N. Kotiv, I. I. Dzidzava, A. V. Slobodjanik [et al.] // *Clinical pathophysiology*. – 2013. – No. 1-3. – P. 49-65.
4. Modern Methods for Assessing the Regenerative Potential of the Liver after Partial Hepatectomy (Review) / S. A. Rodimova, D. S. Kuznetsova, N. V. Bobrov [et al.] // *Modern Technologies in Medicine*. – 2019. – Vol. 11, No. 4. – P. 175-190.
5. Sodhi, Ja. K. Volume of Distribution is Unaffected by Metabolic Drug-Drug Interactions / Ja. K. Sodhi, C. H. Huang, L. Z. Benet // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2021. – Vol. 60, No. 2. – P. 205-222.
6. Da Silva, L. A. Mechanisms and biological effects of Caffeine on substrate metabolism homeostasis: A systematic review / L. A. Da Silva, R. Osiecki, J. Wouk [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2017. – Vol. 7, No. 6. – P. 215-221.
7. Biochemistry of the liver and laboratory assessment of its physiological and biochemical state: a teaching aid / O. S. Belonovskaya, A. A. Lisitsyna, L. Yu. Karpenko, A. A. Bakhta. – St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2014. – 116 p.
8. JANUS, K., & ANTOSZEK, J. (2000). The effect of sex and age on caffeine pharmacokinetics in cattle. *Research in Veterinary Science*, 69(1), 33–37.
9. Lukyanova, E. A. Biostatistics. Research planning. Data description / E. A. Lukyanova, T. V. Lyapunova, E. M. Shimkevich. – Moscow: Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), 2020. – 32 p.