

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Соколов Виктор Владимирович

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ МОДЕЛИРОВАНИЯ СИСТЕМНО-
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Специальность: 1.2.2

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2024

Общая характеристика работы

Настоящая работа посвящена формированию метода построения, верификации и анализа количественных системно-фармакологических (КСФ) моделей на основе обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) с последующей реализацией в виде проблемно-ориентированного программного комплекса и его применением для решения практической задачи оценки эффективности действия противодиабетических препаратов. В работе излагаются базовые принципы и ограничения существующих методов моделирования физиологических систем в контексте принятия решений на уровне органов контроля и регулирования лекарственных средств, а также предлагается метод, разрешающий эти ограничения, и его реализация в виде программного кода в программном обеспечении (ПО) R statistics и Monolix. Далее в работе представлены две математические модели, интерпретирующие данные клинических экспериментов по влиянию противодиабетических препаратов на гомеостаз глюкозы: механизменная модель обратного всасывания глюкозы в почках и объединённая модель сахарного диабета (СД). Наконец, вышеупомянутые модели были использованы для ответа на ряд ключевых вопросов об эффективности противодиабетических препаратов, подавляющих обратное всасывание глюкозы в почках.

Актуальность работы. Математическое моделирование является неотъемлемой частью процесса разработки лекарственных средств уже несколько десятилетий и осуществляется строго в соответствии с надлежащими руководствами и требованиями органов контроля и регулирования лекарственных средств (1, 2). КСФ-моделирование характеризуется физиологически-обоснованным описанием биологических процессов и является сравнительно молодой активно развивающейся дисциплиной с широким спектром применения, однако её активное использование существенно осложнено отсутствием стандартов разработки подобных моделей, а именно: отсутствием систематического подхода и воспроизводимости в сборе и анализе данных для построения механизменных моделей, отсутствием единых критериев оценки качества моделей, ограниченной возможностью учёта реальной изменчивости ответа организма на лечение при решении прямой задачи (3, 4). Кроме того, принятие решений в разработке лекарственных средств должно укладываться в жёсткие временные рамки, зачастую недостаточные для построения сложных механизменных моделей ввиду отсутствия подходящего инструмента,

воплощающего все ключевые шаги их разработки и применения (5). Как следствие, ускорение разработки КСФ-моделей путём создания надлежащего программного обеспечения является не менее важной задачей, чем формирование стандартов разработки.

СД является одной из наиболее часто возникающих патологий, существенно сокращающих качество и продолжительность жизни пациентов. Одновременный рост объёма клинических данных и существующих разработок в области лечения заболевания требуют количественного анализа с использованием сложных механизменных математических моделей.

Таким образом, создание метода моделирования системно-фармакологических процессов, его программная реализация, а также его применение для ответа на практические вопросы в лечении СД, является актуальной задачей.

Цель данной работы состояла в создании метода построения и применения физиологически-обоснованных математических моделей для принятия решений в разработке лекарственных средств, его реализации в программной среде R statistics и Monolix, и последующем применении для оценки эффективности противодиабетической терапии.

Для достижения поставленной цели в ходе работы решались следующие **задачи**:

1. Создание метода построения КСФ-моделей, включающего все элементы рабочего процесса от систематического поиска количественных и качественных данных до реализации различных сценариев прямых задач количественной фармакологии, с последующей реализацией в виде проблемно-ориентированного программного комплекса в среде R/Monolix.
2. Разработка на основе предложенного метода модели обратного всасывания глюкозы в почках и объединённой модели СД.
3. Применение созданных моделей для ответа на ряд ключевых вопросов о действии противодиабетических препаратов, количественный ответ на которые методами экспериментальной медицины и биологии невозможен, либо затруднителен.

Научная новизна. Разработан метод создания КСФ-моделей, включающий подходы к формированию набора данных достаточных для решения обратной задачи и выбора оптимальной структуры модели, а также новый метод прогнозирования

клинической эффективности и безопасности лекарственных средств. Помимо этого, были созданы две новые модели СД. Первая модель создана с использованием агрегированных данных и объясняет ограниченную эффективность блокаторов обратного всасывания глюкозы в почках. Вторая модель разработана на основе индивидуальных данных пациентов с применением метода моделирования нелинейных систем со смешанными эффектами для описания и объяснения изменчивости в клиническом эффекте этих лекарств.

Теоретическая значимость работы заключается в систематизации массива эвристических и количественных правил и критериев, а также численных и статистических методов анализа данных, для выработки единого метода по созданию КСФ-моделей с целью повышения качества, воспроизводимости и скорости в их построении, что является краеугольным камнем в применении данного типа моделей в разработке лекарственных средств (4). Данный метод в первую очередь создан для разработки моделей в ОДУ, однако предлагаемый рабочий процесс потенциально применим и к альтернативным методам моделирования. Кроме того, метод отличается широкой областью применения в фармацевтической индустрии. Наконец, в процессе разработки математических моделей СД проведена систематизация данных и собрана уникальная по своей полноте база данных в этой терапевтической области.

Практическая значимость.

В данной работе представлен метод построения, анализа и использования системно-фармакологических моделей, устраняющий ключевые ограничения в применении КСФ-моделей в разработке лекарственных средств. На основе метода разработано отечественное программное обеспечение «Симург» (Реестровая запись Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации №22787) для решения задач количественной фармакологии и построения новых математических моделей.

При помощи первой из двух разработанных моделей обратного всасывания глюкозы в почках было предложено объяснение экспериментально наблюдаемых противоречий в количестве выводимой с мочой глюкозой под действием препаратов-глифлозинов (дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина) в пациентах с СД 2-го типа (СД2Т). При помощи второй объединённой модели глюкозного гомеостаза были выявлены индивидуальные показатели пациентов, влияющие на эффективность глифлозинов.

Основные положения, выносимые на защиту. Основной результат работы – создан математический метод построения КСФ-моделей и на его основе разработаны две математические модели для оценки эффективности противодиабетических препаратов, учитывающие популяционные и индивидуальные показатели изменчивости.

В частности:

1. Разработан метод формирования моделей, калибровки, и их валидации для прогнозирования клинической эффективности и безопасности лекарственных средств.
2. Разработана гомеостатическая модель СД со смешанными эффектами, описывающая индивидуальную изменчивость в популяции СД2Т, на основе которой произведена оценка эффективности противодиабетической терапии.
3. При помощи разработанной модели обратного всасывания глюкозы в почках объяснена ограниченная эффективность блокаторов почечной реабсорбции глюкозы и осуществлено сравнение эффективности трёх различных терапий данного класса.
4. Осуществлена программная реализация КСФ-моделей в виде проблемно-ориентированного программного комплекса в среде R/Monolix и внедрена в ПО «Симург».

Апробация работы. Результаты работы докладывались на 17-ой и 18-ой международной конференции «Математическая и компьютерная биология» (Москва, 2017 год; Москва, 2018 год); на 8-ой и 9-ой американских конференциях по фармакометрии (Форт Лодердейл, 2017 год; Сан Диего, 2018 год); на 119-ой международной конференции Американского общества клинических фармакологов (Орlando, 2018 год); на 25-ой, 27-ой и 29-й европейской конференции по математическому моделированию (Лиссабон, 2016 год; Монтрё, 2018 год; онлайн, 2021 год); на XII международной конференции «Математическое моделирование и численные методы в биологии и медицине» (Москва, 2020 год); на международном научном семинаре «Математическое моделирование в биомедицине» (Москва, 2024 год).

Публикации. По материалам данной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, проиндексированных в системах цитирования Web of Science, Scopus и RSCI, и 7 публикаций в сборниках тезисов и трудов конференций.

Личный вклад.

Автором была проанализирована и систематизирована информация о современных математических методах и программном обеспечении для количественной фармакологии, создан метод разработки КСФ-моделей, а также разработаны модели обратного всасывания глюкозы в почках и объединённая модель СД2Т.

В работе [1] автором описан метод разработки КСФ-моделей и его применение для оценки эффективности лечения в СД2Т, включающий проблемно-ориентированную методику поиска и анализа данных для построения моделей, принципы выбора компонент правых частей обыкновенных дифференциальных уравнений, способы уменьшения размерности системы при решении обратной задачи, алгоритм оценки качества модели, а также предложены 18 сценариев оценки эффективности и безопасности лекарств при решении прямой задачи.

В работе [2] автором описан процесс создания и применения механизменных моделей в разработке лекарств, произведён анализ существующих программных пакетов для решения прямых и обратных задач количественной фармакологии.

В работах [3-4] представлен результат разработки автором механизменной модели обратного всасывания глюкозы в почках и применения одной для объяснения разницы в эффективности между препаратами дапаглифлозином, эмпаглифлозином и канаглифлозином.

В работе [5] автором разработана объединённая модель СД2Т, которая затем использовалась для определения ключевых факторов, влияющих на изменение краткосрочных и долгосрочных показателей гликемического контроля под лечением глифлозинами.

Объём и структура диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения и приложения. Полный объём диссертации составляет 176 страниц, включая 41 рисунок и 14 таблиц. Список литературы содержит 237 наименований.

Содержание работы

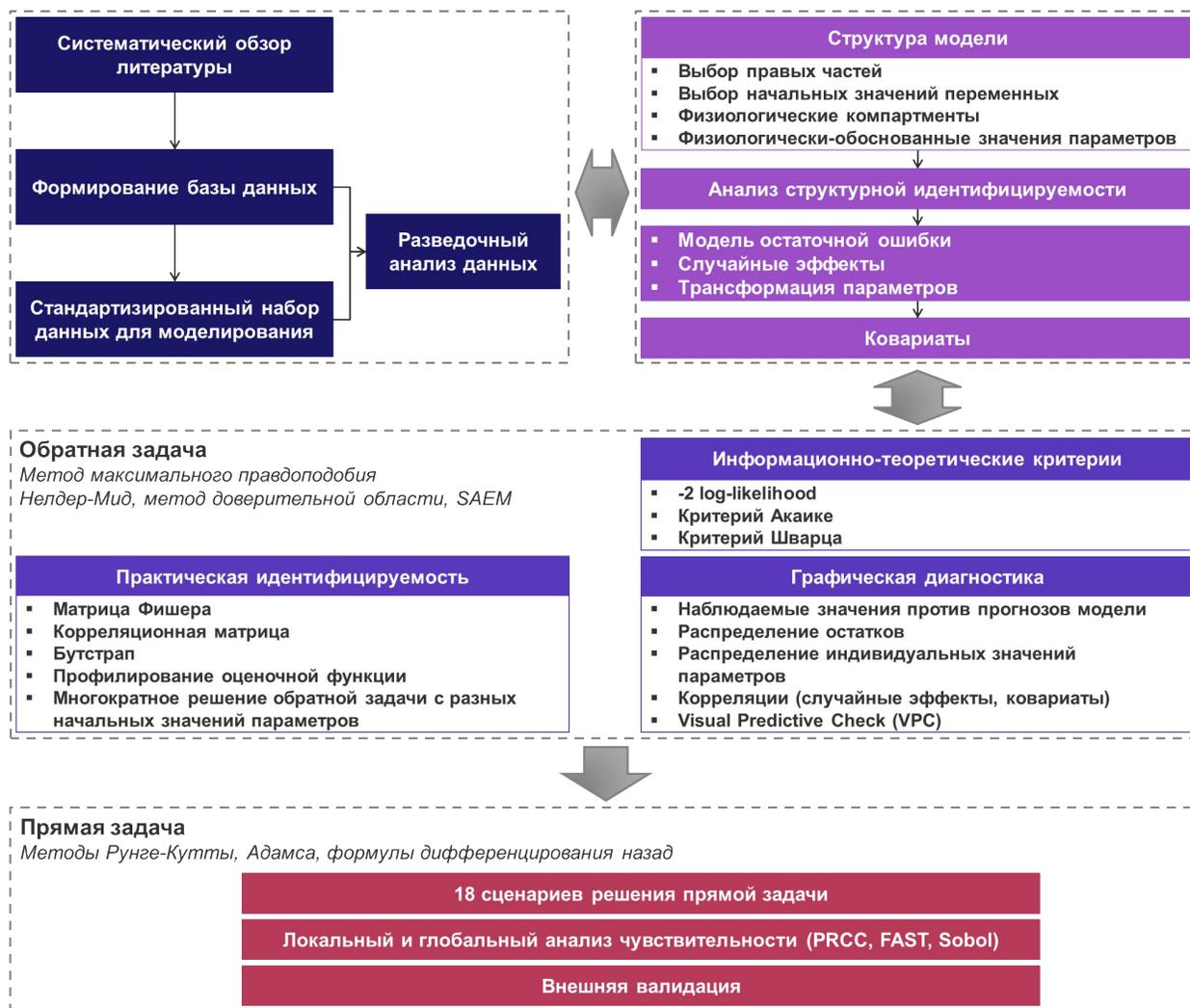
Во **введении** обосновывается актуальность работы, формулируются цели и задачи работы, описывается научная новизна и практическая значимость данного исследования.

Первая глава диссертации является обзором литературы, который формирует необходимую базу для понимания научно-исторического контекста, обуславливающего актуальность и место этой работы в области математического моделирования в разработке лекарств.

В *разделе 1.1* перечисляются основные исторические этапы развития фармакологии, а также роста и модернизации методов математического моделирования в разработке лекарств. *Раздел 1.2* посвящён более подробному разбору КСФ как нового метода моделирования системного анализа данных фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД); разбираются задачи, для которых КСФ-метод имеет особую ценность. *Раздел 1.3* является кратким обзором патофизиологии заболеваний, объединённых общим названием «сахарный диабет», и содержит список всех основных терапий, используемых для борьбы с СД2Т. Наконец, в *разделе 1.4* рассматривается спектр существующих математических моделей, описывающих актуальные способы лечения и различные аспекты патофизиологии СД2Т с разным уровнем детализации, включающий минимальную модель Бергмана, модели ФК глифлозинов, модель гликирования гемоглобина, и др.

Во **второй главе** описывается метод построения КСФ-моделей, устраняющий ключевые ограничения в применении данных моделей в разработке лекарственных средств, сформулированные органами контроля и регулирования лекарственных средств, с его последующей реализацией в виде проблемно-ориентированного программного комплекса (**Рисунок 1**).

Рисунок 1. Схема стандартизированного алгоритма разработки КСФ-моделей.



Раздел 2.1 посвящен методике систематического обзора литературы, сбора баз данных, разведочного анализа данных, составления правых частей системы дифференциальных уравнений для механизменных моделей и проверке структурной (априорной) идентифицируемости.

Практика использования математических моделей в фармацевтической индустрии требует возможности тщательного анализа моделей, включая анализ качества исходных данных, их интерпретации, и связанных с этим допущений (4). Таким образом, раздел начинается с описания методики, обеспечивающей полноту и воспроизводимость поиска информации, разделённой по 3-м направлениям (изучение наиболее актуальной информации о биологических процессах для составления схемы взаимодействий, поиск и

анализ существующих моделей, сбор и систематизация количественной информации для параметризации разрабатываемой модели) с составлением сопутствующей документации, ключевые элементы которой также представлены в работе (**Рисунок 2**). Помимо этого, в разделе представлены рекомендации по составлению файлов с количественной информацией и преобразованию их в стандартизированные наборы данных для возможности эффективного отображения наблюдаемых измерений на переменные модели в рамках решения обратной или прямой задачи.

Рисунок 2. Ключевые элементы методологии поиска и систематизации данных, связанные с реализацией принципа полноты и воспроизводимости.



Далее в работе представлена методика проведения разведочного анализа данных, включающая основные типы графиков, такие как временные ряды наблюдений или распределения измеряемых величин, их назначение, и набор статистических тестов (критерии нормальности Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова; коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена, Кендала; t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни,

критерия Уилкоксона, и так далее), использующихся в дополнение к визуальному анализу данных.

Заключительная часть раздела посвящена выбору правых частей дифференциальных уравнений и начальных условий. В материале представлены несколько уравнений, выведенных на основе механизмов ферментативной кинетики и теории рецептор-лигандного взаимодействия, а также упоминается компартментализация процессов, отражающая их локализацию в конкретном органе или ткани, физиологические объёмы и перегородки. Использование этих подходов позволяет осуществить переход от макропараметров, по умолчанию не имеющих физиологически-обоснованных границ, к микропараметрам, значения которых могут быть измерены в эксперименте напрямую. Кроме того, как правило, начальные значения переменных тоже известны из данных и соответствуют стационарному состоянию системы. Таким образом, часть параметров модели может быть зафиксирована на известных значениях, а часть – выразаться из начальных условий на основе квазистационарного допущения. Отдельной особенностью предложенного метода является модульность: те или иные функциональные зависимости могут быть заимствованы из уже существующих моделей, а моделируемые системы могут быть представлены как совокупность подсистем. Наконец, в случае необходимости (например, для систем с большим количеством уравнений (>100)) могут быть применены алгоритмы анализа структурной идентифицируемости, кратко перечисленные в разделе.

Вышеупомянутые подходы позволяют существенно сократить размерность системы при решении обратной задачи, а также использовать одновременно индивидуальные и агрегированные данные для оценки неизвестных значений параметров.

В *разделе 2.2* освещаются численные методы, используемые в разработке и применении механизменных математических моделей в количественной фармакологии. Численные методы решения жёстких и нежёстких систем ОДУ упоминаются кратко, так как имеют многочисленные реализации в различных программных решениях. Основное же содержание раздела посвящено методам оценки неизвестных значений параметров и сопутствующей оценке качества математической модели. В рамках метода для решения обратной задачи предлагается использовать метод максимального правдоподобия с целевой функцией (ЦФ) вида:

$$-2 \log(L) = n * \log(2\pi) + \sum_{j=1}^n \left(\log(\sigma_j^2) + \frac{(Y_j - \hat{Y}_j(t, \Theta))^2}{\sigma_j^2} \right),$$

где j – j -е измерение, n – общее количество измерений, σ_j^2 – дисперсия остаточной ошибки, Y_j – наблюдаемое значение переменной, $\hat{Y}_j(t, \Theta)$ – предсказанное значение переменной, Θ – вектор значений параметров модели, t – время.

В отсутствии индивидуальных данных решение экстремальной задачи для значений ЦФ достигается при помощи различных алгоритмов, таких как симплекс-метод Нелдера-Мида или Ньютоновский метод доверительной области (trust region). В случае наличия данных временных рядов для отдельных индивидов предполагается использование случайных эффектов η_i , таких, что

$$Y_{ij} = f(X_{ij}, \Theta_i) + g(X_{ij}, \Theta_i) * \varepsilon_{ij}; \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_{ij}^2),$$

где f – параметрическая функция структурной модели, g – параметрическая функция остаточной ошибки, Y_{ij} – наблюдаемое значение переменной в момент времени j в субъекте i , X_{ij} – значения ковариат (индивидуальных показателей, таких как пол, вес, и пр., значения которых известны из данных) в момент времени t_j в субъекте i , ε_{ij} – остаточная ошибка наблюдения j в субъекте i с дисперсией σ_{ij}^2 , Θ_i – вектор параметров размерности p в субъекте i , индивидуальное значение параметра θ_i определяется следующим уравнением:

$$\theta_i = A_i * \theta_{TV} + \eta_i; \eta_i \sim N(0, \Omega),$$

где A_i – матрица ковариат для i -го субъекта, θ_{TV} – типичное (популяционное) значение параметра θ , η_i – значение случайного эффекта при параметре θ в i -м субъекте, Ω – $p \times p$ матрица дисперсии-ковариации случайных эффектов.

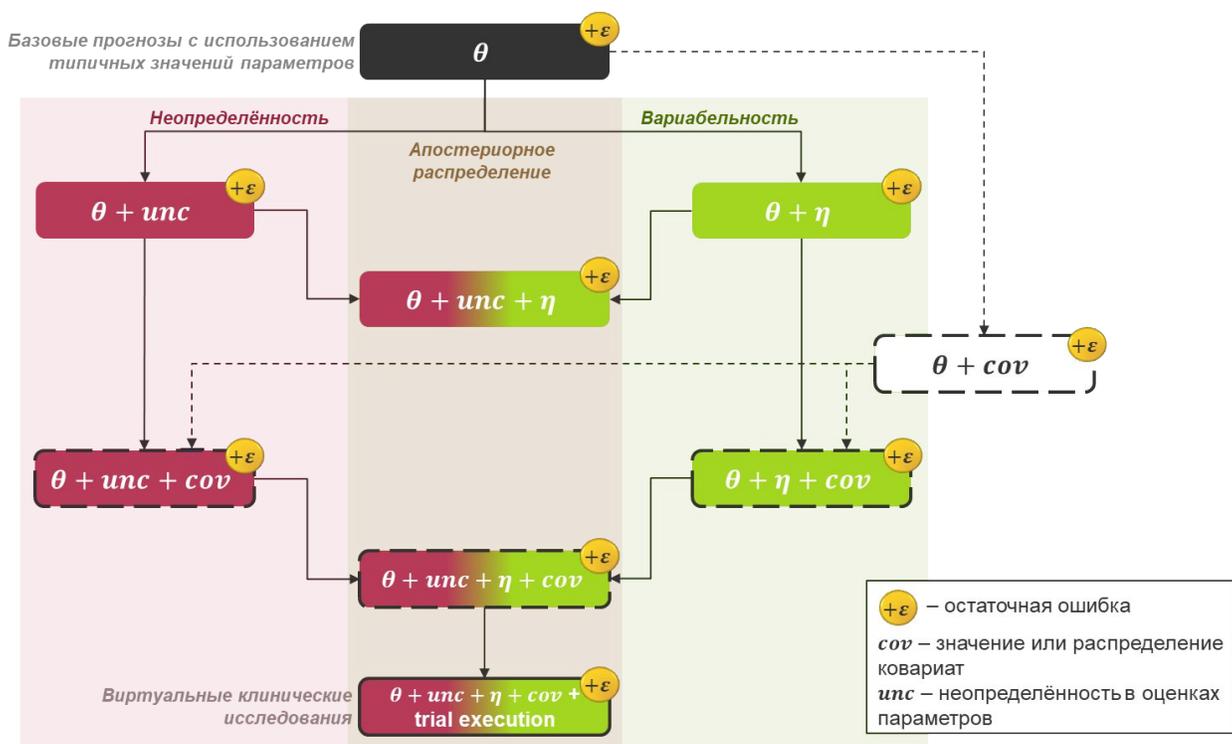
Для решения обратной задачи моделей такого вида предлагается использовать алгоритм SAEM (stochastic approximation expectation maximization). Далее в разделе приведены типовые формы моделей остаточной ошибки и трансформации параметров, а также критерии оценки качества модели. Последние распределены по трём категориям: (1) информационно-теоретические критерии, включающие значение ЦФ, критерии Акаике и Шварца; (2) практическая идентифицируемость параметров на основе матрица Фишера, профилирования функции правдоподобия, бутстрапа (параметрического и

непараметрического), анализа матрицы корреляций, и многократной оценки неизвестных параметров с разных стартовых значений; (3) графическая диагностика, включающая широкий набор инструментов, от базовой визуализации наблюдаемых против предсказанных значений до графиков VPC (visual predictive check), позволяющих оценить соответствие теоретического и наблюдаемого распределения индивидуальных данных. В рамках диссертационной работы приведённые выше критерии оценки качества модели были проанализированы на предмет практической применимости при разработке моделей количественной фармакологии.

Завершает раздел внешняя валидация (сравнение предсказаний модели с набором данных, не использовавшихся для оценки неизвестных параметров модели) как необходимая часть квалификации системно-фармакологических моделей, так как одной из ключевых задач подобных моделей является экстраполяция на новые, ранее не исследованные сценарии.

Раздел 2.3 целиком посвящён решению прямой задачи, классифицированной в 18 сценариев на основе наличия или отсутствия таких компонент, как межиндивидуальная вариабельность, неопределённость в значениях параметров, остаточная ошибка, ковариаты, и элементы нарушения протокола исследования (**Рисунок 3**). Метод охватывает все виды прогнозов, от базового решения с фиксированным набором параметров, до предсказания исходов виртуальных клинических исследований. Каждый сценарий имеет собственное описание и контекст применения, в том числе для локального и глобального анализа чувствительности (метод частичной ранговой корреляции, Соболя, eFAST), построения доверительных интервалов, предсказательных интервалов, их интерпретации в рамках принятия решений в разработке лекарств.

Рисунок 3. Классификация сценариев прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных средств.



Наконец, *раздел 2.4* содержит информацию об сравнении существующих программных решений, наиболее подходящих для задач количественной фармакологии, по таким критериям, как возможность использования стандартизированного набора данных, функционал для разведочного анализа данных, возможность моделирования случайных эффектов, доступная диагностика модели, анализ идентифицируемости, наличие интерфейса, использование скриптов, доступ к лицензиям, и наличие других полезных свойств. В список анализируемого ПО вошли такие программы, как NONMEM, Monolix, NLMIXR, IQR Tools, MATLAB Simbiology, и др. По итогам сравнения ПО, метод разработки КСФ-моделей, описанный в предыдущих разделах работы, был реализован в среде R Statistics с использованием программы Monolix, в 4-х программных скриптах, соответствующих ключевым этапам алгоритма построения моделей. Первый скрипт содержит основные команды для чтения и разведочного анализа наблюдаемых данных. Второй скрипт осуществляет процедуру поиска оптимальных значений параметров, фактически являясь программным интерфейсом приложения для Monolix. Следующий скрипт содержит набор отдельных функций для анализа полученных моделей. Наконец,

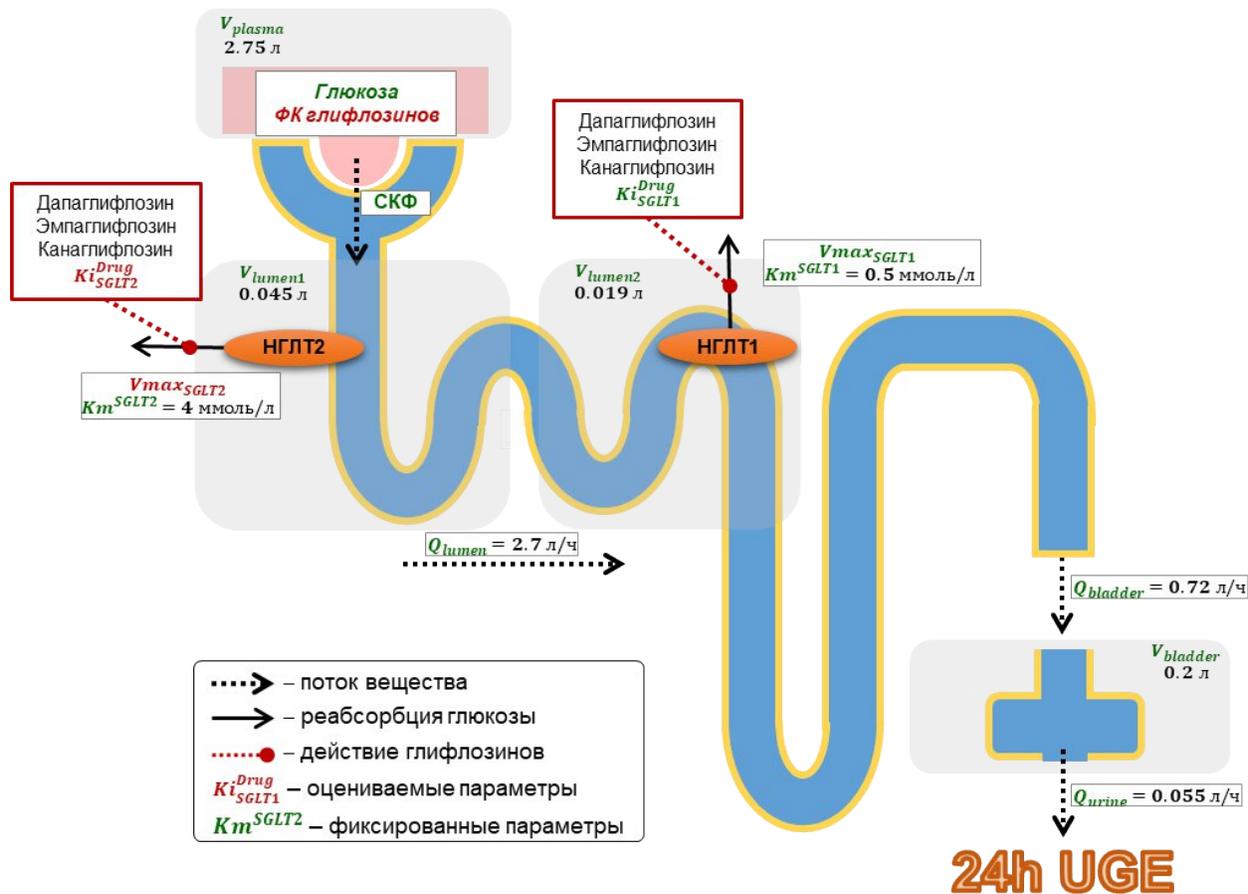
четвёртый скрипт является заключительным шагом алгоритма и содержит код для решения прямой задачи по всем 18 вышеописанным сценариям с примерами.

Третья глава данной работы посвящена разработке алгоритма усвоения и интерпретации данных клинических исследований по влиянию противодиабетических препаратов на гомеостаз глюкозы, что в свою очередь подразумевает создание механизменной модели почечной реабсорбции глюкозы и её последующее обобщение до интегративной платформы СД2Т с использованием алгоритма и методики, предложенных ранее.

Раздел 3.1 содержит подробную информацию о полном наборе данных, используемых в разработке моделей. Так как модель почечной реабсорбции глюкозы была создана с использованием преимущественно агрегированных (усреднённых) данных из опубликованных источников, раздел содержит краткую информацию о процессе систематического обзора литературы, в результате которого было найдено 24 исследования дапаглифлозина (5 исследований), канаглифлозина (7 исследований) и эмпаглифлозина (12 исследований) для оценки параметров модели, и 4 исследования на основе процедуры ступенчатого повышения уровня глюкозы в крови (stepwise hyperglycemic clamp, SHC) – для валидации модели. Также в разделе содержится информация об *in vitro* эксперименте, в результате которого были получены значения констант ингибирования глифлозинами соответствующих мишеней: натрий-глюкозных котранспортеров-2 и 1 (НГЛТ2 и НГЛТ1). В контексте разработки интегративной модели СД2Т, в разделе приводится основная информация об исследовании дапаглифлозина 2-й фазы, индивидуальные данные (данные по каждому субъекту) которого используются в процессе калибровки модели, и о 3-х исследованиях 3-й фазы того же препарата, используемых для валидации модели. Наконец, раздел содержит визуализацию всех вышеперечисленных данных.

Следующий раздел, *раздел 3.2*, посвящён разработке механизменной модели обратного всасывания глюкозы, схема которой представлена на **Рисунке 4**.

Рисунок 4. Схема механизменной модели обратного всасывания глюкозы в почках.



В разделе подробно описывается процесс создания физиологически-обоснованной системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), ядром которой является уравнения ферментативной кинетики, впервые предложенные автором для механизменного описания фильтрации глюкозы из крови в S1/S2 сегмент проксимальных почечных канальцев и её дальнейшее распределение в сегмент S3, мочевой пузырь, и мочу (уравнения (1)-(6)):

$$\frac{dGlu_{lum1}}{dt} = GFR * MPG - Q_{lumen} * \frac{Glu_{lum1}(t)}{V_{lumen1}} - V_{RGR1}(t), \quad (1)$$

$$V_{RGR1} = \frac{V_{max_{SGLT2}} * Glu_{lum1}(t) / V_{lumen1}}{K_{m_{SGLT2}} * \left(1 + \frac{Drug_{lum1}(t) / V_{lumen1}}{coef_{i2d} * K_{i_{SGLT2}}} \right) + Glu_{lum1}(t) / V_{lumen1}}, \quad (2)$$

$$\frac{dGlu_{lum2}}{dt} = Q_{lumen} * \frac{Glu_{lum1}(t)}{V_{lumen1}} - Q_{bladder} * \frac{Glu_{lum2}(t)}{V_{lumen2}} - V_{RGR2}(t). \quad (3)$$

$$V_{RGR2} = \frac{V_{max_{SGLT1}} * Glu_{lum2}(t) / V_{lumen2}}{Km_{SGLT1} * \left(1 + \frac{Drug_{lum2}(t) / V_{lumen2}}{coef_{t2d} * Ki_{SGLT1}^{Drug}} \right) + Glu_{lum2}(t) / V_{lumen2}}, \quad (4)$$

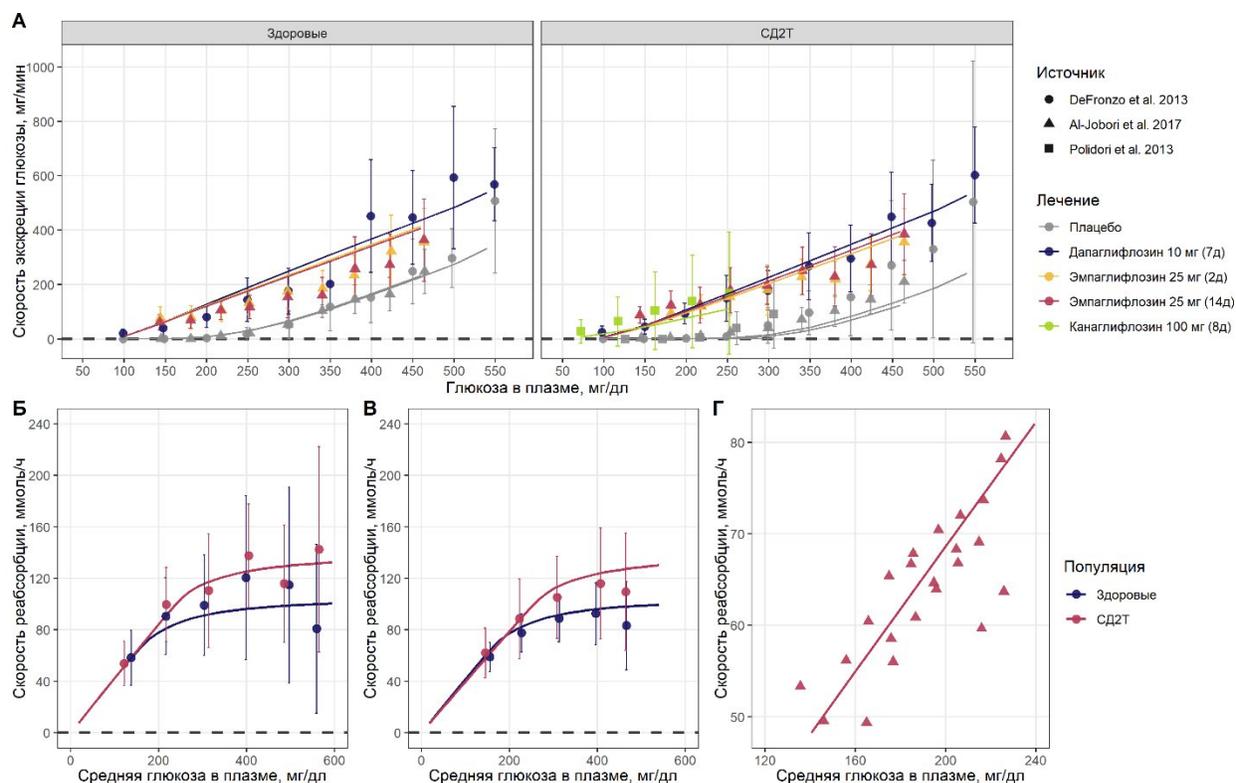
$$\frac{dGlu_{bl}}{dt} = Q_{bladder} * \frac{Glu_{lum2}(t)}{V_{lumen2}} - Q_{urine} * \frac{Glu_{bl}(t)}{V_{bladder}}, \quad (5)$$

$$\frac{dGlu_{urine}}{dt} = Q_{urine} * \frac{Glu_{bl}(t)}{V_{bladder}}, \quad (6)$$

где V_{lumen1} , V_{lumen2} , $V_{bladder}$ [л] – объёмы S1/2 сегмента, S3 сегмента почечных канальцев и мочевого пузыря; GFR , Q_{lumen} , $Q_{bladder}$ и Q_{urine} [л/ч] – перетоки между компартментами; MPG [ммоль/л] – средняя концентрация глюкозы в плазме за день, $V_{max_{SGLT2}}$, $V_{max_{SGLT1}}$ [ммоль/ч], Km_{SGLT2} , Km_{SGLT1} [ммоль/л] – ёмкость и аффинность НГЛТ2 и НГЛТ1; $Drug_{lum1}(t)$, $Drug_{lum2}(t)$ [ммоль] – количество одного из трёх НГЛТ2 ингибиторов в S1/2 и S3 сегментах, Ki_{SGLT2}^{Drug} и Ki_{SGLT1}^{Drug} [ммоль/л] – соответствующие константы ингибирования; $coef_{t2d}$ учитывает разницу в эффекте ингибирования между здоровыми людьми и пациентами с СД2Т. Здесь и далее – единицы измерения выбраны как типовые для задач количественной фармакологии.

Помимо этого, в разделе приводятся уравнения ФК моделей дапаглифлозина, эмпаглифлозина и канаглифлозина в плазме, из которых первая – двухкомпарментная, а последние две – однокомпарментные. Перемещение лекарственных средств по мочевыделительной системе следует тем же законам, что и распределение глюкозы, с аналогичными по структуре уравнениями. Итоговая система включает 37 ОДУ. В разделе приводится список всех параметров модели, с разделением на зафиксированные (25) на ранее определённых значениях и оцениваемые параметры (17), первые с указанием соответствующих ссылок на источники. После этого в разделе приводятся диагностические графики, отражающие качество описания данных моделью в результате решения обратной задачи. Заканчивается раздел демонстрацией качества валидации модели на ранее не используемом в процессе разработки одной наборе данных по SHC при помощи решения прямой задачи (**Рисунок 5**).

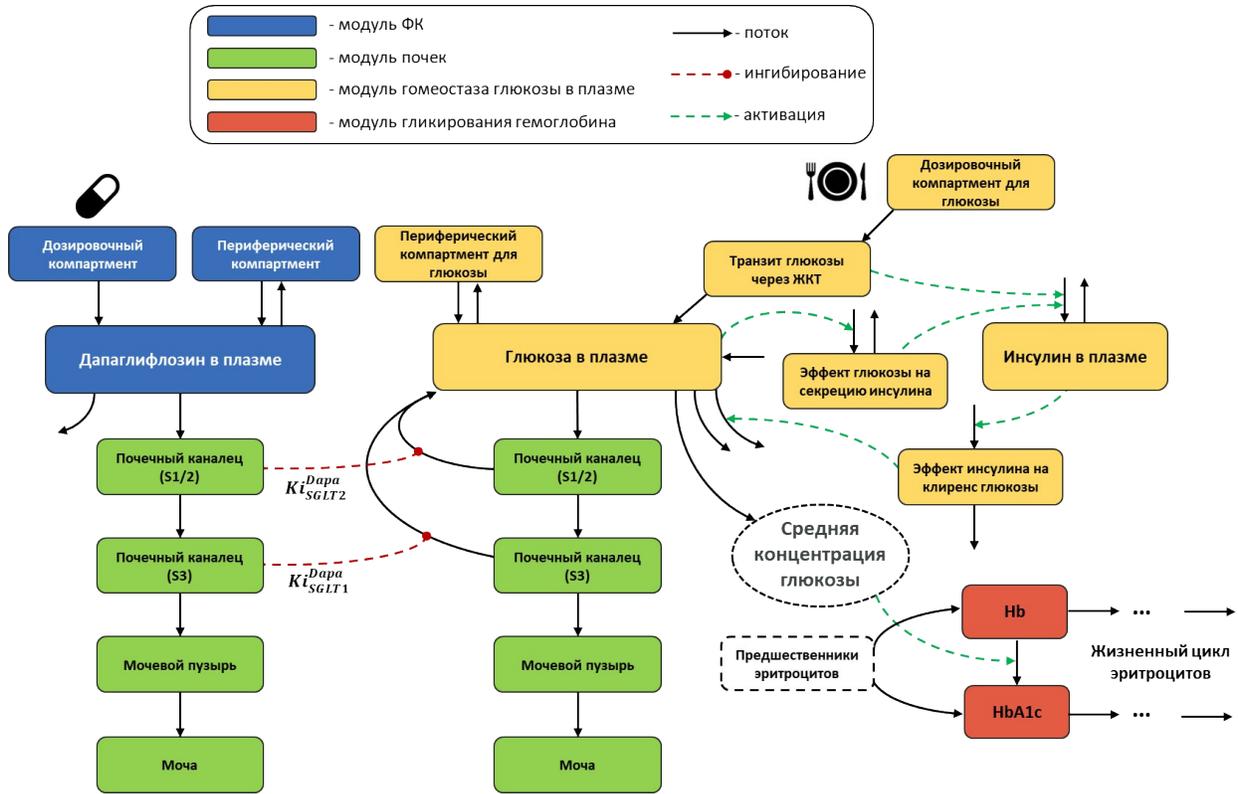
Рисунок 5. Валидация механизменной модели обратного всасывания глюкозы с использованием результатов процедуры ступенчатого повышения уровня глюкозы в крови.



Точки и погрешности – наблюдаемое среднее и стандартное отклонение, кроме Г – индивидуальные данные; линии – предсказанные моделью значения; данные для Б – DeFronzo et al. 2013; данные для В – Al-Jobori et al. 2013; данные для Г – Wolf et al. 2009.

Раздел 3.3 структурно повторяет раздел 3.2 и содержит детальную информацию о конструировании объединённой модели СД2Т на базе модели почечной реабсорбции глюкозы (Рисунок 6), что завершает процесс создания алгоритма интерпретации данных эффективности противодиабетических препаратов.

Рисунок 6. Схема объединённой модели глюкозного гомеостаза, обратного всасывания глюкозы в почках и образования гликированного гемоглобина.



В рамках построения объединённой модели описывается добавление к блокам ФК дапаглифлозина и реабсорбции глюкозы в почках блок инсулин-глюкозного гомеостаза в плазме (уравнения (7)-(13)) и блок гликирования гемоглобина (уравнения (14-18)).

$$\frac{dGlucose_{pl}}{dt} \left[\frac{\text{ммоль}}{\text{ч}} \right] = k_a^{Glu} * Glucose_{tr}(t) + GPRO * (1 + M) - CL_{Glu} * \frac{Glucose_{pl}(t)}{Vd_{Glu}} - CL_{Glu}^{Ins} * Ins_e(t) * \frac{Glucose_{pl}(t)}{Vd_{Glu}} - GFR * \frac{Glucose_{pl}(t)}{Vd_{Glu}} + V_{RGR1} + V_{RGR2} - Q_{Glu} * \left(\frac{Glucose_{pl}(t)}{Vd_{Glu}} - \frac{Glucose_p(t)}{Vp_{Glu}} \right), \quad (7)$$

$$\frac{dGlucose_d}{dt} \left[\frac{\text{ммоль}}{\text{ч}} \right] = -k_a^{Glu} * Glucose_d(t), \quad (8)$$

$$\frac{dGlucose_{tr}}{dt} \left[\frac{\text{ммоль}}{\text{ч}} \right] = k_a^{Glu} * Glucose_d(t) - k_a^{Glu} * Glucose_{tr}(t), \quad (9)$$

$$\frac{dIns_e}{dt} \left[\frac{\text{МЕД/л}}{\text{ч}} \right] = ke_{Ins} * \left(\frac{Ins_{pl}(t)}{Vd_{Ins}} - Ins_e(t) \right), \quad (10)$$

$$\frac{dIns_{pl}}{dt} \left[\frac{\text{МЕД}}{\text{ч}} \right] = IPRO * \left(\frac{Glucose_e(t)}{GSS} \right)^{IPRG} * (1 + S_{incr} * Glucose_{tr}(t)) - CL_{Ins} * \frac{Ins_{pl}(t)}{Vd_{Ins}}, \quad (11)$$

$$\frac{dGlucose_e}{dt} \left[\frac{\text{ммоль/л}}{\text{ч}} \right] = ke_{Glu} * \left(\frac{Glucose_{pl}(t)}{Vd_{Glu}} - Glucose_e(t) \right), \quad (12)$$

$$\frac{dGlucose_p}{dt} \left[\frac{\text{ммоль}}{\text{ч}} \right] = Q_{Glu} * \left(\frac{Glucose_{pl}(t)}{\widehat{Vd}_{Glu}} - \frac{Glucose_p(t)}{Vp_{Glu}} \right). \quad (13)$$

$$\frac{dHb_1}{dt} [-] = Kin * exp(-KG * AG * LSP) - \left(\frac{NC}{LS * AGLS} + KG * AG \right) * Hb_1(t), \quad (14)$$

$$\frac{dHb_i}{dt} [-] = \frac{NC}{LS * AGLS} * Hb_{i-1}(t) - \left(\frac{NC}{LS * AGLS} + KG * AG \right) * Hb_i(t), \quad (15)$$

$$\frac{dHbA1c_1}{dt} [-] = Kin * (1 - exp(-KG * AG * LSP)) + KG * AG * Hb_1(t) - \frac{NC}{LS * AGLS} * HbA1c_1(t), \quad (16)$$

$$\frac{dHbA1c_i}{dt} [-] = KG * AG * Hb_i(t) - \frac{NC}{LS * AGLS} * (HbA1c_{i-1}(t) - HbA1c_i(t)), \quad (17)$$

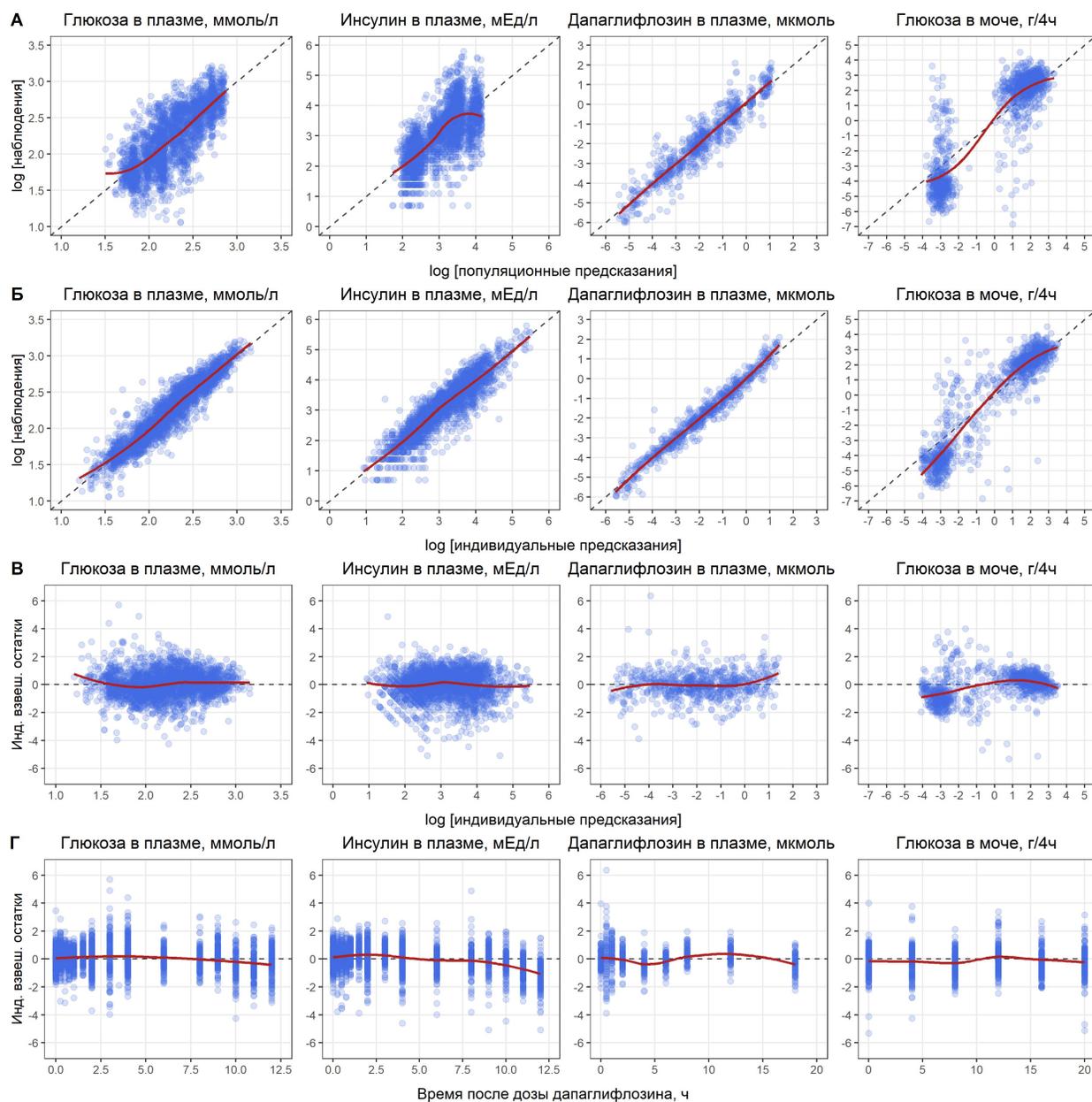
$$HbA1c_{\%}(t) = 100 * \frac{HbA1c_1(t) + \sum_{i=2}^{NC} HbA1c_i(t)}{(Hb_1(t) + \sum_{i=2}^{NC} Hb_i(t) + HbA1c_1(t) + \sum_{i=2}^{NC} HbA1c_i(t))}, \quad (18)$$

где $Glucose_d(t)$, $Glucose_{tr}(t)$, $Glucose_p(t)$ [ммоль], $Glucose_e(t)$ [ммоль/л] – глюкоза в компартментах дозировки, транзита, периферическом и эффекта; $Ins_e(t)$ [мЕД/л] – концентрация инсулина в компартменте эффекта; $Ins_{pl}(t)$ [мЕД] – количество инсулина в крови; k_a^{Glu} [1/ч] – константа абсорбции глюкозы из ЖКТ; $GPRO$ [ммоль/ч] – константа скорости продукции глюкозы *de novo*; $M(t)$ [-] – зависящая от времени функция модуляции глюконеогенеза; CL_{Glu} [л/ч] – инсулин-независимый клиренс глюкозы; CL_{Glu}^{Ins} [л/(ч*мЕД/л)] – инсулин-зависимый клиренс глюкозы; Q_{Glu} [л/ч] – межкомпаратментный клиренс глюкозы; ke_{Ins} [1/ч] – константа скорости изменения $Ins_e(t)$ относительно $Ins_{pl}(t)$, \widehat{Vd}_{Glu} [л] = $Vd_{Glu} * \frac{BW}{70}$ и \widehat{Vd}_{Ins} [л] = $Vd_{Ins} * \frac{BW}{70}$ – объемы распределения глюкозы и инсулина; Vp_{Glu} [л] – объем периферического компартмента глюкозы; $IPRO$ [мЕД/ч] – константа синтеза инсулина; GSS [ммоль/л] – стационарная концентрация глюкозы в плазме; $IPRG$ [-] – параметр влияния глюкозы на синтез инсулина; S_{incr} [1/ммоль] – линейный коэффициент характеризующий потенцирование синтеза инсулина инкретинами; CL_{Ins} [л/ч] – скорость клиренса инсулина из кровотока; ke_{Glu} [1/ч] – константа скорости изменения $Glucose_e$ относительно $Glucose_{pi}$; AG [мг/дл] – средняя концентрация глюкозы в плазме за день, $AGLS[-] = \left(\frac{AG}{149} \right)^\gamma$ – степенная функция влияния нормированного

на 149 мг/дл значения глюкозы в плазме на время жизни эритроцитов с параметром γ [-]; Hb_i [-] – содержание не гликированного гемоглобина в компартменте i ; $HbA1c_i$ [-] – содержание гликогемоглобина в компартменте i ; K_{in} [-] – относительная скорость формирования эритроцитов; KG [1/(д*мг/дл)] – константа скорости гликозилирования; LS [д] – время жизни эритроцитов; LSP [д] – время жизни предшественников эритроцитов; $NC = 12$ [-] – количество транзитных компартментов; $2 \leq i \leq NC$.

Итоговая система включает в себя 44 ОДУ и 49 параметров, подробная информация о которых собрана в соответствующей таблице раздела. 33 параметра были зафиксированы на основе априорной информации. Значения оставшихся 16 параметров были оценены путём решения обратной задачи с использованием алгоритма SAEM на основе имеющихся индивидуальных клинических данных по изменению концентрации глюкозы и инсулина в крови в течение дня, суточной экскреции глюкозы в крови, и ФК дапаглифлозина. Стандартные ошибки всех оцениваемых параметров, рассчитанные при помощи матрицы Фишера, не превышали 50%. Далее приводятся диагностические и валидационные графики модели, отражающие приемлемое описание наблюдаемых данных разработанной системой (Рисунок 7).

Рисунок 7. Диагностические графики, отражающие качество описания калибровочного набора индивидуальных клинических данных объединённой моделью СД2Т: популяционные наблюдаемые против предсказанных значений (А), индивидуальные наблюдаемые против предсказанных значений (Б), индивидуальные взвешенные остатки против предсказанных значений (В), индивидуальные взвешенные остатки против времени (Г). По колонкам слева направо: ФК дапаглифлозина, глюкозы в плазме, инсулина в плазме и глюкозы в моче.

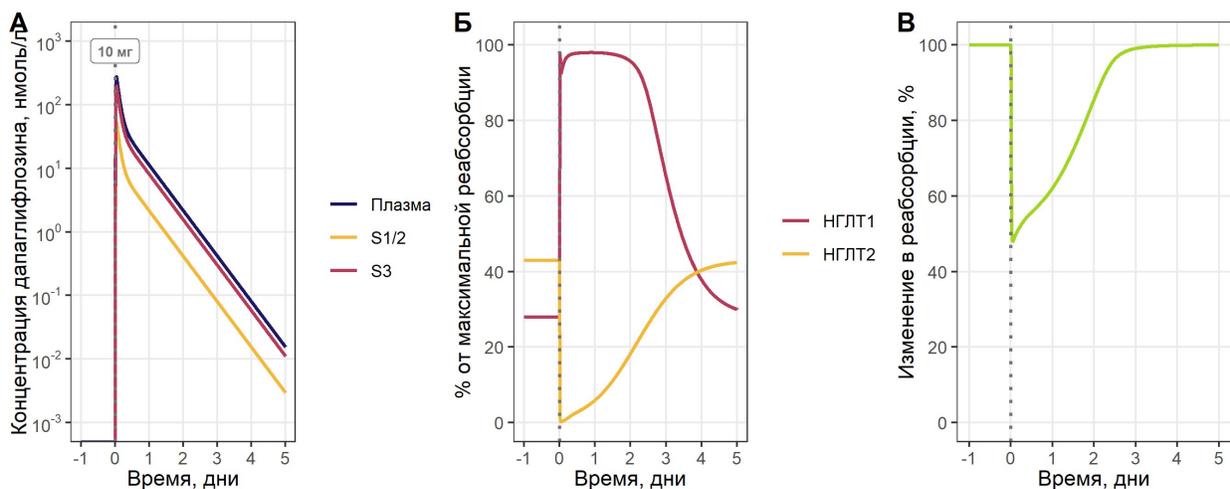


Красная кривая – сплайн на основе полинома типа LOESS; взвешенные остатки рассчитаны по формуле $\frac{Y_{obs_{kj}} - Y_{pred_{kj}}}{g_{kj}}$, где g_{kj} – значение остаточной ошибки в субъекте k в момент времени j , $Y_{pred_{kj}}$ и $Y_{obs_{kj}}$ – предсказанные и наблюдаемые значения зависимой переменной соответственно.

Заключительная часть работы, результаты которой отражены в **четвёртой главе**, касается применения алгоритма для ответа на актуальные вопросы в лечении СД2Т, в частности, непрямого сравнения эффективности различных глифлозинов, а также выявления подгрупп пациентов, характеризующихся максимальным эффектом действия глифлозинов.

В разделе 4.1 по итогам калибровки механизменной модели почечной реабсорбции глюкозы показано увеличение экспрессии обоих транспортёров (НГЛТ2 и НГЛТ1) в популяции пациентов с СД2Т относительно здоровых людей, а также существенное влияние средней концентрации глюкозы в плазме и скорости клубочковой фильтрации на глюкозурию. Помимо этого, вычислительные эксперименты раздела иллюстрируют рост вклада НГЛТ1 в реабсорбцию глюкозы в плазму при ингибировании НГЛТ2 из-за увеличения доступа субстрата в S3 сегменте почечных канальцев, что объясняет ограниченную эффективность НГЛТ2-ингибиторов в уменьшении скорости обратного всасывания глюкозы (Рисунок 8).

Рисунок 8. Прогноз действия препарата дапаглифлозина после однократной дозировки 10 мг в различных сегментах почечных канальцев: изменение концентрации препарата от времени в разных физиологических компартментах (А), скорость обратного всасывания глюкозы через НГЛТ2 и НГЛТ1 (Б), общая скорость обратного всасывания глюкозы (В).

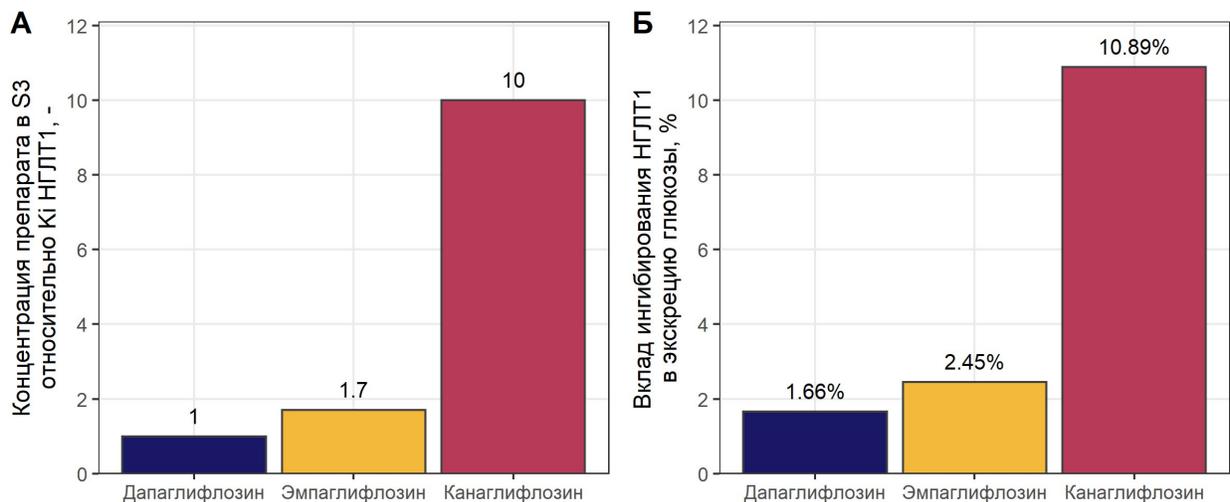


Кривые – результат численного эксперимента для пациентов с СД2Т; средняя концентрация глюкозы в плазме = 9.3 ммоль/л, СКФ = 100 мл/мин*1.73м²; серая пунктирная линия – время однократной дозировки 10 мг дапаглифлозина.

Заканчивается раздел сравнением эффекта на глюкозурию трёх НГЛТ2-ингибиторов, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, и канаглифлозина: кажущиеся различия в зависимости между дозой препарата и фармакодинамическим ответом для разных ингибиторов объясняются различиями в исследуемых популяциях. Однако при этом только для терапевтической дозы канаглифлозина вклад НГЛТ1 ингибирования в суточную экскрецию

глюкозы превышает 10%, что делает его наименее специфичным из трёх глифлозинов (Рисунок 9).

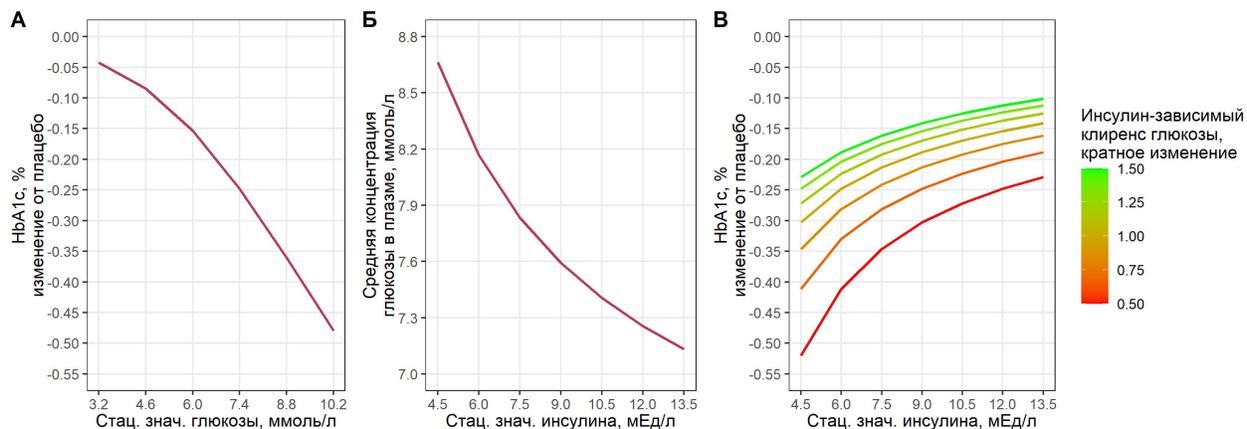
Рисунок 9. Прогноз чувствительности НГЛТ1 к различным глифлозинам (А) и относительный вклад блокады НГЛТ1 в общее количество выводимой глюкозы за одни сутки (Б).



Числа – модельные предсказания; цвет соответствует препарату; дозировки – 10 мг для дапаглифлозина, 25 мг для эмпаглифлозина, 300 мг для канаглифлозина.

Раздел 4.2 посвящён оценке чувствительности изменений краткосрочных и долгосрочных показателей гликемического контроля под действием дапаглифлозина к параметрам интегративной платформы СД2Т. В разделе представлен результат расчёта коэффициента частичной ранговой корреляции для 4-х переменных против 10 параметров модели, из которых наиболее чувствительными оказались параметры, отвечающие за статус СД2Т (стационарные значения глюкозы, инсулина, инсулин-зависимый клиренс глюкозы), а также максимальная ёмкость НГЛТ2. Таким образом, во второй части раздела проводится более детальный анализ чувствительности системы к начальным значениям глюкозы и инсулина в крови, а так же скорости инсулин-зависимого транспорта глюкозы в ткани. По результатам вычислительных экспериментов, лечение дапаглифлозином нормализует гликемические показатели, причём величина терапевтического эффекта явно зависима от степени клинической прогрессией СД2Т и выше в пациентах с более тяжелой формой заболевания (Рисунок 10).

Рисунок 10. Влияние стационарных значений глюкозы и инсулина на показатели гликемического контроля.



Значения переменных модели на 30-ю неделю наблюдений, для Б – без лечения, для А и В – 10 мг дапаглифлозина раз в день.

В **заклучении** перечисляются основные результаты работы. Дополнительные иллюстрации и таблицы к основному тексту диссертации приведены в **Приложении 1** и **Приложении 2**. **Приложение 3** и **Приложение 7** содержат код ФК/ФД модели непрямого ответа, используемого в разделе 2.4 в формате MLXTRAN. **Приложения 4–6** содержат программные скрипты и функции, реализующие метод разработки моделей в среде R/Monolix. **Приложение 8** содержит рекомендуемую структуру отчёта по созданию КСФ-модели.

Список работ по теме диссертации

Список публикаций:

1. *Sokolov V.* Algorithms and methodological challenges in the development and application of quantitative systems pharmacology models: a case study in type 2 diabetes // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2022 Nov 8. WoS JIF = 0.5. doi: 10.1515/rnam-2022-0025 [1.0/1.0].

Работа опубликована в открытой печати.

2. *Helmlinger G., Sokolov V., Peskov K., Hallow K.M., Kosinsky Y., Voronova V., Chu L., Yakovleva T., Azarov I., Kaschek D., Dolgun A., Schmidt H., Boulton D.W., Penland R.C.*

Quantitative systems pharmacology: an exemplar model-building workflow with applications in cardiovascular, metabolic, and oncology drug development // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019 Jun;8(6):380-395. WoS JIF = 3.1. doi: 10.1002/psp4.12426 [1.0/0.8].

Работа опубликована в открытой печати. Автором разработаны методы решения задач и получены все основные результаты, относящиеся к созданию методов моделирования и построения моделей сахарного диабета. Helmlinger G. поставил задачи и наметил направления их решения.

3. *Yakovleva T., Sokolov V., Chu L., Tang W., Greasley P.J., Sjögren H.P., Johansson S., Peskov K., Helmlinger G., Boulton D.W., Penland R.C.* Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: A quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors // *Diabetes Obes Metab*. 2019 Aug 18. WoS JIF = 5.4. doi: 10.1111/dom.13858 [0.63/0.61].

Работа опубликована в открытой печати. Автором разработаны методы решения задач и получены все основные результаты. Boulton D.W. и Penland R.C. поставили задачи и наметили направления их решения.

4. *Sokolov V., Yakovleva T., Chu L., Tang W., Greasley P.J., Johansson S., Peskov K., Helmlinger G., Boulton D.W., Penland R.C.* Differentiating the sodium-glucose cotransporter 1 inhibition capacity of canagliflozin vs. dapagliflozin and empagliflozin using quantitative systems pharmacology modeling // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020 Feb 16. WoS JIF = 3.1. doi: 10.1002/psp4.12498 [0.5/0.45].

Работа опубликована в открытой печати. Автором разработаны методы решения задач и получены все основные результаты. Boulton D.W. и Penland R.C. поставили задачи и наметили направления их решения.

5. *Shah M., Stolbov L., Yakovleva T., Tang W., Sokolov V., Penland R.C., Boulton D.W., Parkinson J.* A model-based approach to investigating the relationship between glucose-insulin dynamics and dapagliflozin treatment effect in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* 2021 Apr 23; 23(4):991-1000. WoS JIF = 5.4. doi: 10.1111/dom.14305 [0.63/0.58].

Работа опубликована в открытой печати. Автором разработаны методы решения задач и получены все основные результаты. Parkinson J. поставила задачи и наметили направления их решения.

Список литературы

1. Population Pharmacokinetics: Guidance for Industry (2022).
2. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. *European Medicines Agency* (218AD).
3. E. L. Bradshaw, M. E. Spilker, R. Zang, L. Bansal, H. He, R. D. O. Jones, K. Le, M. Penney, E. Schuck, B. Topp, A. Tsai, C. Xu, M. J. M. A. Nijsen, J. R. Chan, Applications of Quantitative Systems Pharmacology in Model-Informed Drug Discovery: Perspective on Impact and Opportunities. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **8**, 777–791 (2019).
4. J. P. F. Bai, B. J. Schmidt, K. G. Gadkar, V. Damian, J. C. Earp, C. Friedrich, P. H. van der Graaf, R. Madabushi, C. J. Musante, K. Naik, M. Rogge, H. Zhu, FDA-Industry Scientific Exchange on assessing quantitative systems pharmacology models in clinical drug development: a meeting report, summary of challenges/gaps, and future perspective. *AAPS J* **23**, 60 (2021).
5. V. Lemaire, D. Bassen, M. Reed, R. Song, S. Khalili, Y. T. K. Lien, L. Huang, A. P. Singh, S. Stamatelos, D. Bottino, F. Hua, From Cold to Hot: Changing Perceptions and Future Opportunities for Quantitative Systems Pharmacology Modeling in Cancer Immunotherapy. *Clin Pharmacol Ther* **113**, 963–972 (2023).

Соколов Виктор Владимирович

Разработка методов моделирования системно-фармакологических процессов и их
применение для оценки эффективности лечения сахарного диабета

Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. физ.мат. наук

Подписано в печать _____ Заказ № Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.