

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА**

МГУ.012.1 по диссертации на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Решение диссертационного совета от 12 декабря 2024 г. №26

О присуждении Соколову Виктору Владимировичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Разработка методов моделирования системно-фармакологических процессов и их применение для оценки эффективности лечения сахарного диабета» по специальности 1.2.2 Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ принята к защите диссертационным советом 29 октября 2024 г., протокол №23.

Соискатель Соколов Виктор Владимирович, 1989 года рождения, в 2010 году окончил факультет биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по специальности «биоинженерия и биоинформатика».

С августа 2023 г. по настоящее время соискатель работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительной математики им. Г. И. Марчука Российской академии наук в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительной математики им. Г. И. Марчука Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник (уч.зв.), Бочаров Геннадий Алексеевич, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительной математики им. Г. И. Марчука Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Пантелеев Михаил Александрович – доктор физико-математических наук, профессор (уч.зв.), член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук,

Братусь Александр Сергеевич – доктор физико-математических наук, профессор (уч.зв.), профессор кафедры «Цифровые технологии управления транспортными процессами» в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет транспорта»,

Вольперт Виталий Айзикович – кандидат физико-математических наук, заведующий научного центра «Математическое моделирование в биомедицине» Математического института им. С.М. Никольского, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются ведущими специалистами по теме диссертации, компетентны в области математического моделирования, численных методов и разработки комплексов программ, результаты их исследований, полученные за последние годы, опубликованы в ведущих зарубежных и отечественных журналах и близки по теме исследованиям соискателя, что позволяет оппонентам дать всестороннюю глубокую оценку результатам, представленным в диссертационной работе. Один оппонент имеет учёную степень кандидата физико-математических наук, два оппонента имеют учёную степень доктора физико-математических наук.

Соискатель имеет более 20 опубликованных работ, в том числе 5 работ по теме диссертации, из них 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.2.2 «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»:

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. Vol. 37, No. 5, Pp. 293-309. JIF: 0.5. doi: 10.1515/rnam-2022-0025 [1.0/1.0].
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. Vol. 8, No. 6, Pp. 380-395. JIF:3.1. doi: 10.1002/psp4.12426 [1.0/0.8].
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. Vol. 21, No. 12, Pp. 2684-2693. JIF:5.4. doi: 10.1111/dom.13858 [0.63/0.61].  
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. Vol. 9, No. 4, Pp. 222-229. JIF:3.1. doi: 10.1002/psp4.12498 [0.5/0.45].
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. Vol. 23, No. 4, Pp. 991-1000. JIF:5.4. doi: 10.1111/dom.14305 [0.63/0.58].

Реестровая запись Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации №22787 от 06.06.2024, Вычислительная платформа "Симург", ООО «СимургФарм» (RU).

Все основные результаты, приведенные в вышеуказанных статьях и использованные в диссертации, получены автором лично под научным руководством д.ф.-м.н., профессора Г.А. Бочарова. В работе [1] автором был разработан метод математического моделирования системно-фармакологических процессов, включая проблемно-ориентированный подход к поиску и анализу данных для построения моделей, принципы выбора правых частей обыкновенных дифференциальных уравнений для решения задач количественной фармакологии, способы уменьшения размерности системы при решении обратной задачи, алгоритм оценки качества модели, классификацию прогнозов на основе моделей для оценки эффективности и безопасности лекарственных средств. В работе [2] автор описал процесс создания и применения механизменных моделей в разработке лекарств, произвел 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 её применения для объяснения разницы в терапевтическом эффекте между различными препаратами с единым механизмом действия. В работе [5] автор разработал и применил модель сахарного диабета 2-го типа для выявления индивидуальных факторов, влияющих на эффективность лечения блокаторами обратного всасывания глюкозы в почках, в рамках парадигмы применения математического моделирования для развития персонализированной медицины.

На диссертацию и автореферат дополнительных отзывов не поступало.

Диссертационный совет отмечает, что представленная на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны математические модели и реализованы методы для решения задач количественной фармакологии. Разработанный автором программный комплекс может быть использован для решения широкого спектра задач по созданию и применению механизменных моделей в разработке лекарственных средств, способствует воспроизводимости и повышению уровня качества разрабатываемых моделей, что является необходимым требованием для использования данных моделей на уровне принятия решений в органах контроля и регулирования лекарственных средств.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Метод формирования КСФ-моделей, калибровки, и их валидации для прогнозирования клинической эффективности и безопасности лекарственных средств.
2. Гомеостатическая математическая модель СД со смешанными эффектами, описывающая индивидуальную изменчивость в популяции СД2Т, на основе которой произведена оценка эффективности противодиабетической терапии.
3. Результат анализа разработанной математической модели и проведение численного эксперимента: объяснение ограниченной эффективности блокаторов почечной реабсорбции глюкозы и сравнение эффективности трёх различных терапий данного класса.
4. Программная реализация разработанного метода и математической модели в виде проблемно-ориентированного программного комплекса в среде R/Monolix и внедрение в ПО «Симург».

На заседании 12 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Соколову В.В. учёную степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 13 докторов наук по специальности 1.2.2, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за - 17, против - 1, недействительных голосов - 1.

Председатель диссертационного совета,  
академик РАН

**Тыргышников Е.Е.**

Учёный секретарь диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН

**Ильин А.В.**

Декан факультета ВМК

**Соколов И.А.**

«12» декабря 2024 г.