

Автономная некоммерческая
образовательная организация высшего образования
«НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «СИРИУС»

Научный центр информационных технологий и искусственного интеллекта
направление «Математическое моделирование в биомедицине и геофизике»

К ЗАЩИТЕ ДОПУСТИТЬ
Руководитель направления
«Математическое моделирование в
биомедицине и геофизике»
к.т.н., д.э.н.
_____ М.В. Ширяев
« ____ » _____ 2025 г.

**«РАЗРАБОТКА СИСТЕМНО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ
ДЕРМАТОМИОЗИТОМ»**

Магистерская диссертация
по направлению подготовки 01.04.02 «Прикладная математика и
информатика»
направленность (профиль) «Математическое моделирование процессов и
материалов»

Студент гр. М01ММ-23
_____ Б.В. Киреев
« ____ » _____ 2025 г.

Согласовано
Консультант
м.н.с. центра математического
моделирования в разработке лекарств
ПМГМУ им. И.М. Сеченова
_____ А.А. Никитич
« ____ » _____ 2025 г.

Руководитель
Доцент направления
«Математическое моделирование в
биомедицине и геофизике», к.б.н.
_____ К.В. Песков
« ____ » _____ 2025 г.

Автономная некоммерческая
образовательная организация высшего образования
«НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «СИРИУС»

Научный центр информационных технологий и искусственного интеллекта
направление «Математическое моделирование в биомедицине и геофизике»

УТВЕРДИТЬ

Руководитель направления
«Математическое моделирование в
биомедицине и геофизике»

К.Т.Н., Д.Э.Н.

_____ М.В. Ширяев
« ____ » _____ 2025 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

на выполнение магистерской диссертации
по направлению подготовки 01.04.02 «Прикладная математика и
информатика»
направленность (профиль) «Математическое моделирование процессов и
материалов»

Киреев Борис Владимирович

1. Тема: «Разработка системно-фармакологической модели иммунных процессов при заболевании дерматомиозитом».
2. Цель: разработать системную фармакологическую модель аутоиммунного заболевания дерматомиозит, для поиска биологических мишеней заболевания и тестирования потенциальных терапевтических подходов.
3. Задачи:
 - систематический литературный обзор для определения путей патогенеза и сбора количественных данных уровней иммунных клеток и цитокинов;

- мета-анализ агрегированных данных для выявления основных количественных закономерностей при построении модели и оценки взвешенных средних;

- разработка системно-фармакологической модели и верификация параметров на основе экспериментальных данных *in vitro* и *in vivo*;

- анализ системно-фармакологической модели для исследования ключевых патомеханизмов и выявления потенциальных биологических мишеней.

4. Рабочий график (план) выполнения магистерской диссертации:

№	Перечень заданий	Сроки выполнения
1.	Сбор количественных данных для выполнения НИР по теме: «Разработка системно-фармакологической модели иммунных процессов при заболевании дерматомиозитом»	10.10.2023 – 25.05.2024
2.	Анализ собранных данных и разработка схемы патологических процессов заболевания дерматомиозит в рамках НИР по теме: «Разработка системно-фармакологической модели иммунных процессов при заболевании дерматомиозитом»	01.09.2024 – 30.11.2024
3.	Разработка математической модели и проведение численных экспериментов в рамках НИР по теме: «Разработка системно-фармакологической модели иммунных процессов при заболевании дерматомиозитом»	02.12.2024 – 17.02.2025

4.	Написание литературного обзора	18.02.2025 – 29.04.2025
5.	Изложение материалов и методов	30.04.2025 – 15.05.2025
6.	Представление полученных результатов	16.05.2025 – 03.06.2025

Дата выдачи: «18» февраля 2025 г.

Руководитель:

_____ К.В. Песков

Задание принял к исполнению:

Студент группы М01ММ-23

_____ Б.В. Киреев

«__» _____ 2025 г.

Реферат

Выпускная квалификационная работа, 68 страниц, 18 иллюстраций, 3 таблицы, 61 источник.

АУТОИММУННЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ,
ДЕРМАТОМИОЗИТ, ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ
МИШЕНЬ, СИСТЕМНО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ,
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Объектом исследования является подход математического моделирования для разработки лекарственных препаратов при заболевании дерматомиозитом.

Цель работы: построить системную фармакологическую модель иммунных процессов дерматомиозита, которая позволит определить ключевые биологические мишени заболевания и протестировать потенциальные терапевтические подходы.

В процессе работы были выполнены: систематический литературный обзор, мета-анализ данных и построение системы обыкновенных дифференциальных уравнений на экспериментальной и литературной основе.

В результате исследования были определены потенциальные биологические мишени: ИЛ-21, CD40L, В-клетки и аутоантитела.

Результаты моделирования могут быть использованы фармакологическими компаниями для разработки ранее не исследованных лекарственных препаратов.

The Abstract

The paper is presented in 68 pages and includes 18 illustrations, 3 tables and 61 sources.

AUTOIMMUNE INFLAMMATORY MYOPATHIES,
DERMATOMYOSITIS, TARGET THERAPY, BIOLOGICAL TARGET,
SYSTEM-PHARMACOLOGICAL MODEL, MATHEMATICAL MODELING.

The object of the study is mathematical modeling approach for drug development in dermatomyositis disease.

Purpose of the work: to build a systemic pharmacological model of immune processes of dermatomyositis, which will allow to identify key biological targets of the disease and test potential therapeutic approaches.

In the process, we performed: a systematic literature review, meta-analysis of data, and construction of a system of ordinary differential equations on an experimental and literature basis.

The study identified potential biological targets: IL-21, CD40L, B-cells and autoantibodies.

The modeling results can be used by pharmacological companies for the development of previously unexplored drugs.

Сокращения, обозначения, термины и определения

В настоящей работе применяют следующие сокращения и обозначения:

АВМ – аутоиммунные воспалительные миопатии

BAFF – B-cell activating factor

СК – Creatine kinase

ДМ – дерматомиозит

IFN – Interferon

IgG – Immunoglobulin G

ИБЛ – интерстициальная болезнь легких

IL – Interleukin

NCT – National Clinical Trial

ПМ – полимиозит

Tconv – conventional T-cells

TGF – transcription growth factor

Th – T-helper cell

TNF – Tumor necrosis factor

Treg – T-regulatory cell

Оглавление

Введение.....	9
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Аутоиммунные воспалительные заболевания.....	12
1.2 Аутоиммунные воспалительные миопатии.....	13
1.3 Дерматомиозит.....	15
1.3.1 Спектр аутоантител при дерматомиозите.....	16
1.3.2 Патогенез дерматомиозита	17
1.3.3 Лечение дерматомиозита	20
1.4 Математические модели дерматомиозита	22
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	25
2.1 Экспериментальные данные	25
2.2 Методология мета-анализа	26
2.3 Методология мета-регрессии	27
2.4 Допущения математической модели	28
2.5 Параметризация модели	30
2.6 Программный пакет Monolix	31
2.7 Анализ чувствительности модели	35
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	37

3.1 Разведочный анализ данных	37
3.2 Мета-анализ	40
3.3 Поиск и анализ биомаркеров	45
3.4 Математическая модель дерматомиозита	46
3.5 Верификация модели.....	52
3.6 Результаты моделирования	54
Заключение.....	59
Список использованных источников.....	61

Введение

Дерматомиозит – хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание группы воспалительных миопатий с характерными кожными проявлениями и поражениями мышечной ткани [1]. Согласно современным данным, распространенность дерматомиозита в общей популяции составляет до 9.63 случаев на миллион [2, 3]. Заболевание чаще развивается в возрасте от 5 до 15 лет и от 45 до 65 лет, поэтому выделяют ювенильную форму и дерматомиозит взрослых. Среди больных 65% - представители женского пола [4].

Дерматомиозит относится к системным заболеваниям аутоиммунного генеза, которое характеризуется поражением скелетной и гладкой мускулатуры, кожи и слизистых оболочек. Полиорганный характер патологического процесса определяет полиморфизм клинических проявлений заболевания. Кроме характерных для дерматомиозита симптомов поражения кожи и поперечнополосатой мускулатуры, заболевание также характеризуется большим количеством малоспецифичных изменений. В процессе прогрессирования болезни могут развиваться гиперкератоз, язвенные поражения кожи, артриты и артралгии, рефлюкс-эзофагит, колиты и энтериты, пневмонии, фиброзирующий альвеолит с развитием интерстициальной болезни легких, приводящей к гибели пациентов [5]. Обращает на себя внимание связь дерматомиозита со злокачественными опухолями. По данным современных исследований, у каждого третьего больного дерматомиозит ассоциируется со злокачественными опухолями [6, 7].

Этиология дерматомиозита остается неизвестной. В настоящее время заболевание характеризуют как идиопатический иммуноопосредованный патологический процесс, который реализуется в ответ на действие

провоцирующих факторов окружающей среды при наличии генетической предрасположенности [8]. Предполагается, что в основе заболевания лежит патологическая активация системы комплемента под действием аутоантигенов и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов, повышающих экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия и индуцирующих миграцию активированных лимфоцитов (В-клеток, CD4+ лимфоцитов, плазмоцитов) в перимизий и эндомизий [9].

Высокая актуальность исследования механизмов развития данной патологии сопряжена с наличием дерматомиозита у детей. Понимание аутоиммунных процессов, лежащих в основе патогенеза, позволит решить важную задачу лечения детей и подростков с ювенильным (детским) дерматомиозитом.

На сегодняшний день стандартной терапией для пациентов с диагнозом дерматомиозит являются системные глюкокортикостероиды в высокой дозе, которые применяют как в виде монотерапии, так и в сочетании с иммуносупрессивными препаратами [10]. Кроме того, очищенные иммуноглобулины и ритуксимаб начинают применяться в клинической практике, хотя эффективность и схемы применения этих препаратов нуждаются в дополнительном изучении. Некоторые моноклональные антитела и ингибиторы Janus-киназы в настоящее время исследуются [6]. Тем не менее существует очевидная потребность в более эффективных, персонализированных методах лечения дерматомиозита. В этой связи актуальна разработка таргетной терапии, селективно направленной на определенную мишень патогенеза.

Цель работы: построить системную фармакологическую модель иммунных процессов дерматомиозита, которая позволит определить ключевые биологические мишени заболевания и протестировать потенциальные терапевтические подходы.

Для достижения поставленной цели в рамках данной работы решались следующие задачи:

1. Систематический литературный обзор для определения путей патогенеза и сбора количественных данных уровней иммунных клеток и цитокинов.
2. Мета-анализ агрегированных данных для выявления основных количественных закономерностей при построении модели и оценки взвешенных средних.
3. Разработка системно-фармакологической модели и верификация параметров на основе экспериментальных данных *in vitro* и *in vivo*.
4. Анализ системно-фармакологической модели для исследования ключевых патомеханизмов и выявления потенциальных биологических мишеней.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Аутоиммунные воспалительные заболевания

Аутоиммунными заболеваниями (АЗ) называют патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены. Иными словами, при АЗ нарушается функционирование иммунной системы и иммунные клетки организма, перейдя в аутореактивное состояние, способны активировать ответ на собственные молекулы [11]. Этот класс патологий представляет собой серьезную клиническую проблему из-за их широкой распространенности, хронического течения, высокой частоты инвалидизации больных и связанных с этими факторами высоких затрат здравоохранения на лечение этой когорты пациентов [12].

На сегодняшний день в документах реестра аутоиммунных заболеваний (Autoimmune Registry Inc., 2020) и ассоциации аутоиммунных заболеваний (Autoimmune Association, 2021) перечислено около 150 нозологий. К наиболее распространенным и широко известным относятся следующие: системная красная волчанка, очаговая склеродермия, псориаз, ревматоидный артрит, системная склеродермия, сахарный диабет первого типа, миозиты.

В этиологии АЗ остается множество пробелов, и на сегодняшний день причины возникновения той или иной патологии не всегда могут быть названы. К развитию аутоиммунной патологии может привести нарушение любого из процессов, обеспечивающих неотвечаемость на собственные антигены: нарушение процессов отрицательной селекции, повышающее выживаемость аутоспецифических клонов, нарушение периферической

аутоотолерантности, недостаточность регуляторных Т-клеток, процессы, обусловленные перекрестными реакциями, сопровождаемое затрудненным выводом антигена из организма и наличием провоцирующих факторов. К провоцирующим факторам возникновения патологии относят инфекционные заболевания, ответ на различные токсины, а также генетические аспекты [13].

Возрастной диапазон постановки диагноза достаточно широк и включает в том числе детскую популяцию. В большей степени подвержены аутоиммунной патологии представители женского пола [14].

Выделяют два основных вида аутоиммунных заболеваний, основываясь на их локализации. Заболевания, в которых очаг воспаления расположен в определенном органе относят к органоспецифичным, в случае широкой распространенности аутоантигенов в организме развивается системный процесс.

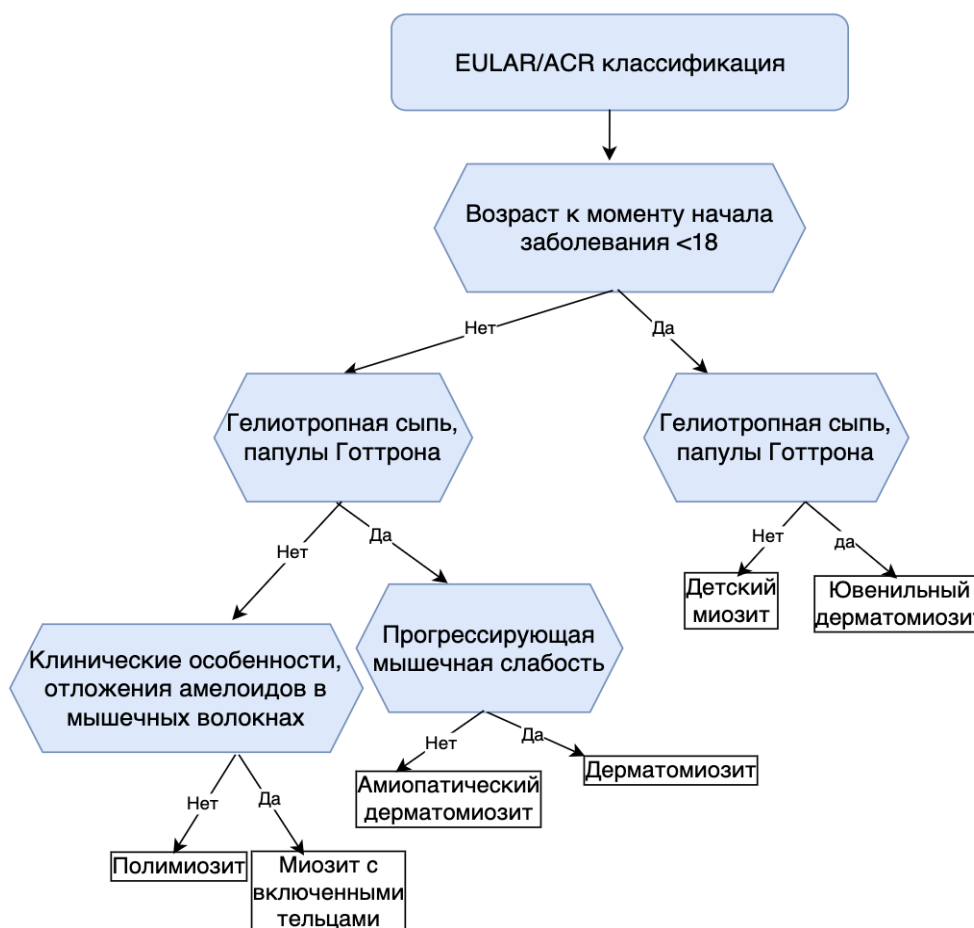
В предыдущих исследованиях было показано, что аутоиммунные процессы могут пересекаться между различными заболеваниями. Так, например, регистрируют случаи постановки диагноза дерматомиозит, когда пациент уже имеет в анамнезе системную красную волчанку (СКВ), при этом процент распространенности миозита у пациентов с волчанкой составляет от 2.6% до 11% [15, 16, 17].

1.2 Аутоиммунные воспалительные миопатии

Аутоиммунные воспалительные миопатии (АВМ) – гетерогенная группа приобретенных миопатий, которые объединяет наличие эндомиоциального воспаления и умеренная или тяжелая мышечная слабость [18]. К группе заболеваний относятся такие патологии как: дерматомиозит, ювенильный дерматомиозит, полимиозит, миозит с включенными тельцами, некротизирующая миопатия, антисинтетазный синдром. В связи с большим

количеством подтипов постановка диагноза представляет собой трудную междисциплинарную задачу и требует вовлеченности врачей разных специальностей.

В ходе изучения данного заболевания исследовательскими группами было предложено несколько классификационных критериев для постановки диагноза (классификации Бохана и Питера, EULAR/ACR). Новые классификационные критерии дерматомиозита и других воспалительных миопатий для определения подтипа разработаны рабочей группой International Myositis Classification Criteria Project под эгидой Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и



Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism - EULAR) [19]. Ниже приведена схема EULAR/ACR 2017 (рисунок 1.1):

Рисунок 1.1 – Схема EULAR/ACR классификации подтипов аутоиммунных воспалительных миопатий

Как видно из схемы, основными критериями являются специфические кожные проявления, возраст и мышечная слабость.

Однако более распространенной классификацией для постановки диагноза полимиозита или дерматомиозита являются критерии Питера и Бохана [20], предложенные еще в 1975 году, и основывающиеся на следующих показателях:

1. Симметричная слабость проксимальных мышц.
2. Повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке крови.
3. Миопатические изменения при электромиографии (ЭМГ).
4. Характерные аномалии при биопсии мышц.
5. Типичная сыпь при дерматомиозите.

Среди причин развития аутоиммунных воспалительных миопатий могут выступать факторы окружающей среды и генетические факторы:

- факторы окружающей среды: прием препаратов, инфекции, воздействие ультрафиолета, курение;
- генетические факторы: мутации в генах, кодирующих главный комплекс гистосовместимости (ГКГ).

1.3 Дерматомиозит

Дерматомиозит (ДМ) – системное аутоиммунное заболевание, которое относится к группе воспалительных миопатий и характеризуется комплексным поражением мышечных структур и кожи [21, 22]. Среди подтипов дерматомиозита выделяют ювенильный дерматомиозит, амиопатический дерматомиозит (АДМ) и классический дерматомиозит.

Среди всех случаев заболевания АДМ встречается до 20% случаев [23]. Пациенты не проявляют симптоматику мышечной слабости и боли в мышцах, но среди данных пациентов распространены кожные проявления, такие как: гелиотропная сыпь, папулы Готтрона, сыпь на теле или лице и «руки механика». Однако более серьезным осложнением для больных амиопатическим дерматомиозитом является нередко сопутствующая интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).

Ювенильный дерматомиозит характеризуется поражением сосудов и частыми случаями кальциноза, а также характерными для классического дерматомиозита симптомами (папулы Готтрона, симметричная слабость проксимальных мышц) [24].

Однако наиболее распространенным диагнозом является классический дерматомиозит. Его распространенность составляет от 1.4 до 9.63 случаев на миллион [2,3]. Заболеванию подвержены в основном представители женского пола, а средний возраст пациентов варьируется в диапазоне 40-50 лет [4]. В последние годы выделяют четвертый вариант ДМ, а именно

паранеопластический ДМ, поскольку широкий диапазон солидных и гематологических опухолей выявляется у пациентов с ДМ [6].

1.3.1 Спектр аутоантител при дерматомиозите

Аутоантитела – это антитела, способные связываться с собственными молекулами организма. Аутоантитела при дерматомиозите представлены двумя классами:

1. Миозит-специфические аутоантитела (МСА) – антитела, детектируемые только у пациентов с дерматомиозитом.

2. Миозит-ассоциированные аутоантитела (МАА) – антитела, которые могут также быть обнаружены при других аутоиммунных заболеваниях.

Таким образом, МСА используются как диагностический биомаркер при дерматомиозите.

В зависимости от наличия у пациента определенных антител представляется возможность получить прогноз на течение заболевания, то есть использовать эту информацию в качестве прогностического биомаркера. Так, среди наиболее распространенных аутоантител при дерматомиозите можно выделить следующие:

- anti-Mi-2 антитела к антигену, входящему в состав нуклеосомно-ремоделирующего деацетилазного комплекса. Пациенты, положительные по данному показателю, хорошо отвечают на терапию системными глюкокортикостероидами [25];

- anti-MDA-5 антитела к внутриклеточному белку, принадлежащему к группе ретиноевых кислот, индуцируемых геном-I (RIG-I) подобных рецепторов. Наличие данных антител сопровождается частыми случаями

интерстициальной болезни легких, высокой смертностью, нарушением функции миокарда, а также различными кожными проявлениями [25];

- anti-NXP-2 и anti-TIF1- γ – антитела к белку ядерного матрикса и промежуточному фактору транскрипции 1 соответственно могут повышать риск развития злокачественных новообразований у пациентов [25];

- anti-ARS антитела - таргетируют различные тРНК-синтетазы. У антиars-позитивных пациентов прогноз благоприятнее по сравнению с антиars-негативными пациентами: 10-летняя выживаемость составляет 92 против 59% ($p = 0,02$) [25, 26].

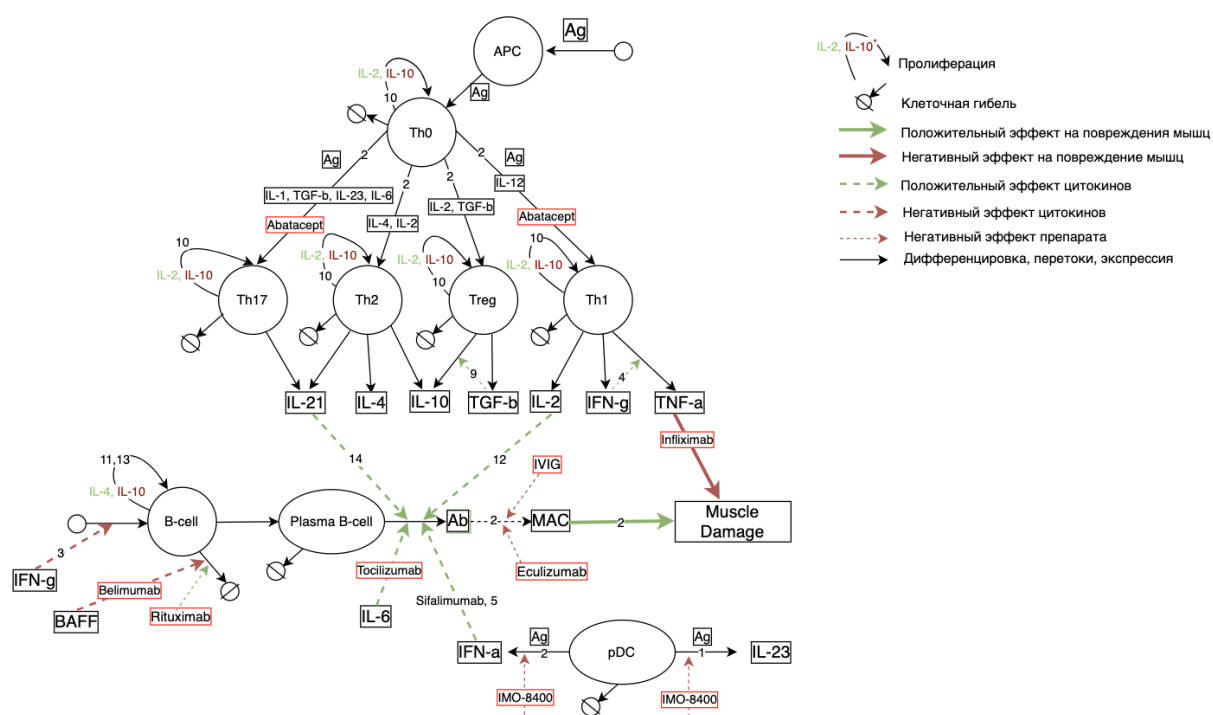
1.3.2 Патогенез дерматомиозита

Патогенез дерматомиозита до конца не изучен, поэтому возможно лишь проанализировать наиболее часто встречающиеся в литературе патогенетические пути, которые подтверждаются повышенными или пониженными лабораторными показателями.

Предположительно процесс начинается с триггера в виде инфекционного заболевания или каких-либо иных факторов окружающей среды в совокупности с генетической предрасположенностью [27]. В дальнейшем происходит распознавание иммунными клетками определенных молекулярных паттернов. В ответ на это начинается усиленная продукция провоспалительных цитокинов, таких как IFN- α [28]. Эта реакция приводит к увеличению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, что способствует Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности. Несмотря на низкий уровень CD3+CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с CD3+CD4+ Т-клетками [29, 30, 31], выделяют наличие у пациентов с дерматомиозитом в биоптатах мышц и плазме крови CD3+CD4+CD28^{null}

клеток, способных продуцировать цитотоксические молекулы [32] (рисунок 1. 2).

Нарастающий общий воспалительный фон приводит в действие и В-клеточное звено. В-лимфоциты начинают активно пролиферировать и дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела [33, 34]. Последующее связывание аутоантител с эндотелиальными клетками приводит к активации системы комплемента с образованием фрагментов C3b, C3bNEO и образованию мембран-атакующего комплекса (MAC) [29]. MAC откладываются в стенках эндомизиальных капилляров, что приводит к их деструкции. Повреждение капилляров на периферии мышечных волокон



IL – интерлейкин, MAC – мембран-атакующий комплекс, Ag – аутоантитела, IFN – интерферон, TNF – фактор некроза опухоли, TGF – трансформирующий фактор роста, Th – Т-хелперы, APC – антиген-презентирующие клетки, Treg – Т-регуляторные клетки.

Рисунок 1.2 – Патогенез дерматомиозита

вызывает гибель клеток миоцитов в связи с ишемией и перифасцикулярной атрофией. Также высвобождаются различные провоспалительные молекулы, поддерживающие общий фон заболевания.

Однако помимо описанного выше механизма, некоторые исследователи также выделяют высокий уровень NLRP3 инфламмосомы. Этот белок способен приводить к клеточной гибели путем пироптоза через каспазу 1. При этом происходит высвобождение IL18 и IL-1b [35].

1.3.3 Лечение дерматомиозита

Стандартные терапевтические подходы при лечении дерматомиозита включают применение высоких доз кортикостероидов. Эти препараты обладают выраженным противовоспалительным эффектом и направлены на подавление активного воспалительного процесса в мышцах и коже [36, 37]. Подобного рода терапия не лишена ряда существенных недостатков. Так, например, у пациентов, принимающих ГКС в высоких дозах могут возникать серьезные нежелательные явления [38]:

1. Риск развития сахарного диабета.
2. Язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.
3. Повышенный риск заражения вирусными инфекциями.
4. Длительный курс глюкокортикостероидов может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Еще одной важной проблемой терапии ГКС является приобретение резистентности к данной группе препаратов. В этих случаях проводится дополнительная терапия иммуносупрессивными препаратами, такими как метотрексат, азатиоприн или циклофосфамид, которые способствуют снижению активности иммунной системы и предотвращению дальнейшего повреждения тканей. В некоторых случаях наиболее эффективным оказывается комбинированное использование кортикостероидов и иммуносупрессоров, что позволяет достичь более стабильного и длительного клинического улучшения [39, 40]. Однако данная комбинация не всегда демонстрирует достаточную эффективность [41].

Ранее было упомянуто, что патогенетические механизмы данной группы болезней в определенной степени перекрываются. Таргетная терапия, разработанная для других нозологий (например, системной красной волчанки или ревматоидного артрита), постепенно внедряется в клиническую практику

при лечении дерматомиозита. При этом такой подход не учитывает особенности иммунного ответа дерматомиозита. Данный аспект в совокупности с небольшим количеством пациентов в исследовании привели к отсутствию на сегодняшний день зарегистрированных таргетных препаратов (ниже приведена таблица тестируемых препаратов при ДМ (таблица 1.1)). Лишь внутривенные иммуноглобулины (IVIg) были зарегистрированы в США и некоторых странах Европы по результатам клинического исследования NCT02728752 пациентов с аутоиммунными воспалительными миопатиями.

Таблица 1.1 – клинические исследования таргетных препаратов при ДМ

Препарат	Мишень	Заболевание	NCT	Фаза
ИМО-8400	TLR 7/8/9 ингибитор	ДМ	NCT02612857	2
Равулизумаб	Анти-C5	ДМ	NCT04999020	3
Этанерцепт	TNF-α ингибитор	ДМ	NCT00112385	1
BAF312	Сфингозин-1-фосфатазный рецептор агонист	ДМ	NCT02029274	2
Тоцилизумаб	Анти-IL6R	ДМ/ПМ	NCT02043548	2
Зетомипзомиб	LMP2/7 ингибитор	ДМ/ПМ	NCT04033926	2
Абатацепт	CD28 антагонист	ДМ/ПМ	NCT01315938	2
Ритуксимаб	Анти-CD20	ДМ/ПМ	NCT00106184	2
Устекинумаб	Анти-IL12/23	ДМ/ПМ	NCT03981744	3
Инфликсимаб	Анти-TNF-α	ДМ/ПМ	NCT00033891	2
Сифалимумаб	Анти-IFN-α1	ДМ/ПМ	NCT00533091	1
Даксдилимаб	Анти-ILT7	АВМ и другие аутоиммунные заболевания	NCT05669014	2
Белимумаб	Анти-BAFF	АВМ	NCT02347891	3
Дазукибарт	Анти-IFN-β	ДМ/ПМ	NCT06698796	3
Анакинра	IL-1r антагонист	ДМ/ПМ	NCT01165008	3

Окончание таблицы 1.1

Препарат	Мишень	Заболевание	NCT	Фаза
Анифролумаб	Анти-IFN1r	ДМ/ПМ	NCT06455449	3
Нипокалимаб	Anti-FcRn	АВМ	NCT05379634	2
Энпаторан	TLR7/8 inhibitor	ДМ/ПМ	NCT05650567	2
Эфгартигимод	Anti-FcRn	АВМ	NCT05523167	3

Существенным достижением последних десятилетий является образование нового класса молекулярно-ориентированных (таргетных) препаратов, создаваемых для воздействия на определенные вне- и внутриклеточные молекулярные мишени, которые играют ключевую роль в патогенезе заболевания.

Дальнейшее направление научных исследований в области разработки эффективных средств таргетной терапии дерматомиозита заключается в изучении иммунологического профиля и тестировании специфических мишеней среди известных маркеров заболевания и поиске новых биомаркеров.

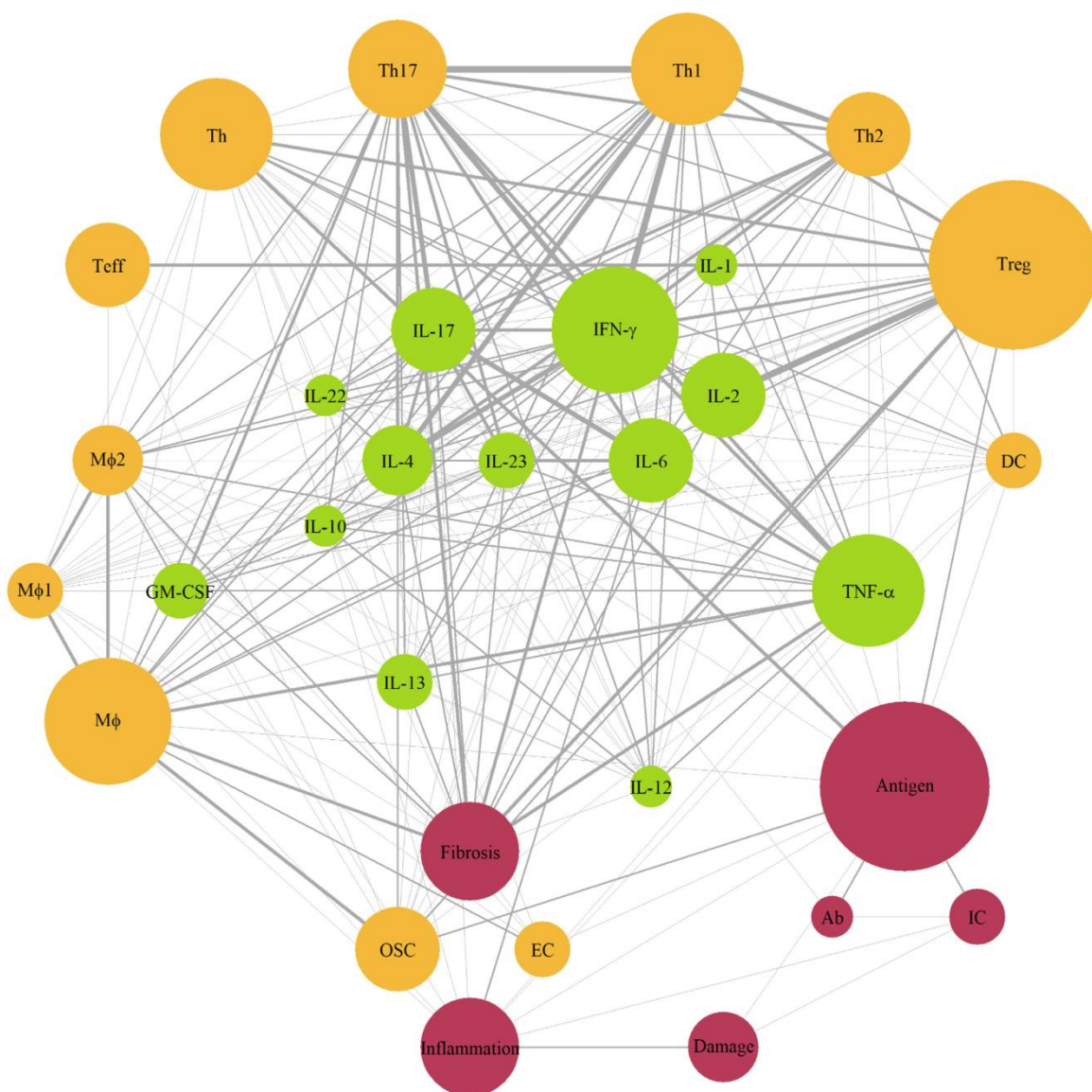
1.4 Математические модели дерматомиозита

В результате систематического литературного поиска было установлено, что на настоящий момент не разработано ни одной математической модели воспалительных аутоиммунных миопатий. При этом, интерес представляют также отдельные части патогенеза дерматомиозита, математически описанные для других аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка или воспалительное заболевание кишечника. Так, например, модель K Rogers [42] описывает эффект Т-хелперов 17 (Th17) типа через экспрессию цитокина интерлейкин-17. Этот цитокин

положительно влияет на продукцию интерлейкина-6, который поддерживает системное воспаление. В работе С. Кузнецова по построению математической модели иммунного ответа аналогично статье Rogers важную роль играют Th17, однако они нацелены на другие мишени. Автор описывает отрицательный эффект Т-хелперов 17 на апоптоз В-клеток, что приводит к усилению иммунного ответа и прогрессии воспаления [43].

Были также разработаны математические модели для изучения прогрессии заболевания во время приема терапии. Исследователи ставят перед собой задачу ответа на вопрос определения терапевтического окна низких доз экзогенного IL-2 [44]. Математическая модель успешно была проверена данных клинических испытаний, а результатом численных экспериментов стало определение диапазона дозировок IL-2 для достижения нужного отношения Т-конвенциональных клеток к Т-регуляторным. Принимая во внимание тот факт, что IL-2 задействован в большом количестве иммунных процессов, такие работы представляют большую ценность для дальнейших клинических испытаний.

Существует еще несколько моделей аутоиммунных заболеваний, подробно представленных в работе Y Ugolkova [45]. Все эти модели имеют общие пересечения, такие как Т-хелперы определенных подтипов, а также набор провоспалительных цитокинов. Однако, лишь небольшое количество авторов рассматривает В-клеточный иммунный ответ в различных аутоиммунных патологиях (рисунок 1.3).



Зеленый цвет - цитокины; желтый цвет - клетки; красный цвет - другие компоненты; размер узла - количество моделей с данным компонентом (от 3 до 11); ширина ребра - количество взаимодействий (от 3 до 6). Ab - антитело; APC - антигенпрезентирующие клетки; DC - дендритные клетки; EC - эпителиальные клетки; GM-CSF - гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IC - иммунный комплекс; IFN - интерферон; IL - интерлейкин; Мφ - макрофаги; OSC - органоспецифические клетки; Teff - эффекторные Т-клетки; Th - Т-хелперные клетки; TNF-α - фактор некроза опухоли-α; Treg - регуляторные Т-клетки.

Рисунок 1.3 – сетевая диаграмма иммунных компонентов, представленных в механистических моделях аутоиммунных заболеваний

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При разработке модели использовались данные исследований *in vitro* и *in vivo* экспериментов для определения ключевых процессов и взаимодействий. Взвешенные средние значения, полученные в результате мета-анализа, были использованы в качестве стационарных значений переменных модели.

2.1 Экспериментальные данные

Количественные данные уровней клеток и цитокинов для проведения мета-анализа были собраны на основе методологии систематического литературного поиска в базах данных PubMed и GoogleScholar. В качестве терминов, входящих в запрос, были использованы наименования группы заболеваний, интересующий объект исследования (цитокины/клетки) и количественные характеристики объектов (уровни/концентрации/изменения). Ниже приведен пример поискового запроса для поиска данных по концентрации цитокинов в плазме крови у пациентов:

((dermatomyositis[Title/Abstract] OR Myositis[Title/Abstract] OR «idiopathic inflammatory myopath*»[Title/Abstract]) AND («cytokine*»[Title/Abstract] OR «Cytokines»[Mesh] OR "Interleukins"[Mesh] OR «Interleukin*»[Title/Abstract] OR «ifn-*»[Title/Abstract] OR «tgf-*»[Title/Abstract] OR «tnf-*»[Title/Abstract] OR «IL»[Title/Abstract] OR «BAFF»[Title/Abstract]) AND («level*»[Title/Abstract] OR «concentration*»[Title/Abstract] OR «alteration*»[Title/Abstract] OR «production*»[Title/Abstract] OR «inhibit*»[Title/Abstract] OR «elevat*»[Title/Abstract])).

В результате было найдено 927 статей в PubMed и 6 статей в поисковой системе Google Scholar. Однако на основе критериев включения/исключения (рисунок 2.1) в анализ было отобрано 63 исследования.

Интересующая информация включала не только количественные данные концентраций, но и характеристики пациентов в исследованиях: средний возраст, процент пациентов с наличием интерстициальной болезни легких, средняя продолжительность болезни, доля пациентов с определенным подтипом аутоантител, индикатор гетерогенности заболеваний в исследовании (Дерматомиозит или пациенты с дерматомиозитом и полимиозитом).

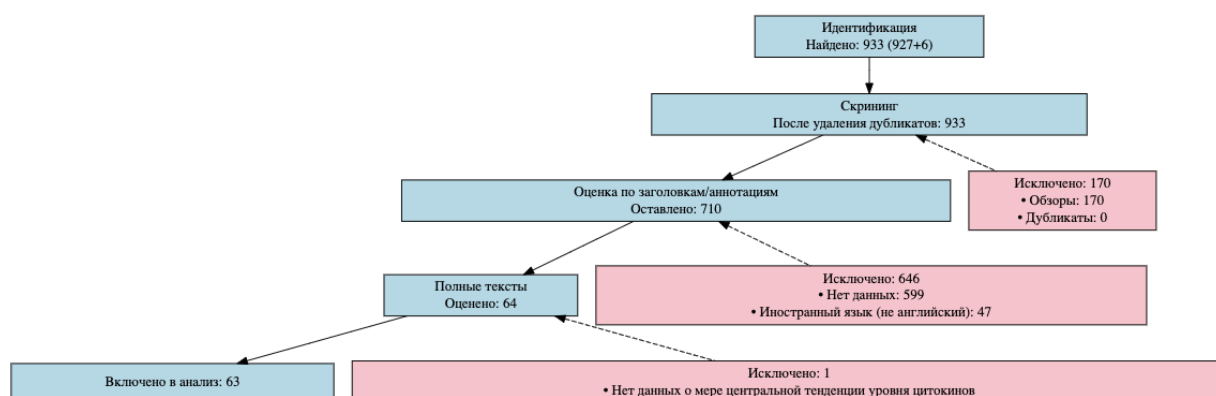


Рисунок 2.1 – Диаграмма поиска публикаций с количественными данными уровней цитокинов в плазме крови у пациентов с дерматомиозитом

2.2 Методология мета-анализа

Для определения взвешенного среднего и 95 % доверительного интервала для каждой популяции иммунных клеток и цитокинов была использована мета-аналитическая модель с фиксированными эффектами [46]:

$$Y_i = \mu + \varepsilon_i, \#(2.1)$$

где $i = 1, \dots$, обозначает независимые исследования базы данных, для которых были доступны усредненные данные определённой популяции клеток/цитокинов; Y_i – наблюдаемое измерение определённой популяции клеток/цитокинов в исследовании i ; μ – взвешенное среднее концентрации клеток/цитокинов выбранной популяции с учётом k исследований; $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ представляет собой случайную величину ошибки выборки.

За параметр весов принималось количество субъектов в исследовании.

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_{i=1}^k \omega_i Y_i}{\sum_{i=1}^k \omega_i}, \#(2.2)$$

$$CI = \mu \pm 1.96 * SE, \#(2.3)$$

$$SE = \sqrt{\frac{n_i}{\sum_{i=1}^k n_i}}, \#(2.4)$$

где $\hat{\mu}$ – взвешенное среднее количества клеток/концентрации цитокинов выбранной популяции с учётом k исследований; ω_i – вес наблюдения, рассчитанный по формуле:

$$\omega_i = \frac{n_i}{\sum_{i=1}^k n_i} \#(2.5)$$

где n_i – количество субъектов в исследовании i .

2.3 Методология мета-регрессии

Мета-регрессия представляет собой расширение стандартного мета-анализа, позволяющее исследовать источники гетерогенности между исследованиями через количественную оценку взаимосвязей между эффектами и ковариатами. Методика основана на принципах регрессионного моделирования, адаптированных для работы с агрегированными данными.

Базовое уравнение мета-регрессии выражается как [47]:

$$\theta_i = \theta_0 + \beta_i x_i + \varepsilon_i, \#(2.6)$$

где θ_i - оценка эффекта из i -го исследования, θ_0 - интерсепт, x_i - регрессор, β_i - соответствующий коэффициент, ε_i - случайная ошибка

При построении модели применяются три основных подхода:

- фиксированные эффекты;
- случайные эффекты (учитывают вариабельность между исследованиями);
- смешанные эффекты (комбинация фиксированных и случайных компонентов).

В данной работе применялся подход с фиксированными эффектами, так как при использовании моделей, учитывающих вариабельность между исследованиями, были получены отрицательные доверительные интервалы для определенных цитокинов.

Для определения коэффициентов регрессии применяются следующие подходы:

- взвешенный метод наименьших квадратов;
- ограниченное максимальное правдоподобие;
- байесовские подходы (при малом количестве исследований).

Критерий гетерогенности (I^2 , Q-статистика) и информационный критерий Акаике применялись в качестве инструментов анализа моделей, построенных для всех цитокинов с учетом разных комбинаций трех регрессоров: процент пациентов в исследовании с наличием интерстициальной болезни легких, продолжительность заболевания и возраст.

2.4 Допущения математической модели

1. Модель описывает уровень клеток и концентрацию цитокинов только в плазме крови у пациентов, не рассматривает перетоки в мышечную ткань и кожные покровы, основываясь на предположении, что иммунологический профиль в крови отражает воспалительный фон.

2. В связи с отсутствием *in vitro* экспериментов, с помощью которых можно корректно оценить константы скорости дифференцировки из наивных Т-клеток в подтипы Т-хелперов (Th), было принято решение не рассматривать Th1, Th2 и Th17 как отдельно взятые популяции клеток, а объединить в одну переменную.

3. Аналогичным образом, в связи с недостатком экспериментальных данных, на которых можно было бы определить скорость дифференцировки В-клеток в плазматические В-клетки, продуцирующие антитела, было принято использовать В-клетки без деления на фенотипы.

4. Значение константы скорости апоптоза было зафиксировано для т-регуляторных и совокупности Т-хелперных клеток на основе экспериментальных данных по времени полужизни т клеток.

5. Концентрация аутоантител у пациентов с дерматомиозитом была оценена из исследований. При этом не учитывались различные их подтипы и в мета-анализе были использованы аутоантитела к различным мишеням.

6. В исследованиях чаще присутствуют смешанные группы пациентов с ибл и без. Поэтому при разделении популяций на две группы использовалось пороговое значение для определения популяции ИБЛ равное 30% и больше пациентов с наличием интерстициальной болезни легких.

7. Аналогично пункту 6 множество публикаций с данными включает смешанную группу пациентов и с дерматомиозитом, и с полимиозитом. Это может приводить к смещенной оценке взвешенного среднего при проведении мета-анализа.

8. Было сделано предположение о пропорциональных временах полужизни для цитокинов TGF β и BAFF у мышей и людей. Для оценки параметров использовались экспериментальные данные на мышах.

9. В случае, когда собранные данные представляли собой медиану и интерквартильный размах, применялась методология, предложенная x wan [48] в своей работе для перевода в среднее и стандартное отклонение.

2.5 Параметризация системы обыкновенных дифференциальных уравнений

Математическая модель состоит из 10 обыкновенных дифференциальных уравнений и включает 30 параметров. Часть параметров была зафиксирована из литературных источников. Оставшиеся параметры оценивались на основе *in vitro* и *in vivo* экспериментов. Для каждого такого эксперимента была составлена своя математическая модель, отражающая определенный иммунологический эффект.

Для параметризации на основе данных *in vitro* экспериментов применялся последовательный подход, состоящий из следующих этапов:

1. Оценка параметров т-клеточного иммунного ответа среди которых параметры нелинейного эффекта воздействия IL-2 на выживаемость т-регуляторных клеток (Km_{IL2}^{Treg} , $Vmax_{IL2}^{Treg}$) и параметры нелинейного эффекта супрессии Т-хелперных клеток т-регуляторными ($Vmax_{Treg}^{Tconv}$, Km_{Treg}^{Tconv}) [49, 50].

2. Параметризация в-клеточного иммунного ответа со следующими параметрами: эффект CD40L на пролиферацию В-клеток (Km_{B-cell}^{CD40L} , $Vmax_{B-cell}^{CD40L}$), эффект BAFF на выживаемость В-клеток

$(Km_{B-cell}^{BAFF}, Vmax_{B-cell}^{BAFF})$ на in vitro данных, воздействие IL-21 на продукцию антител ($Vmax_{IgG}^{IL21}, Km_{IgG}^{IL21}$) [51-54].

3. На экспериментальных данных in vivo определялась константа деградации BAFF цитокина через механизмы, опосредованные В-клетками ($kdeg_{BAFF}^B$) [55].

2.6 Программный пакет Monolix

Monolix является платформой для построения математических моделей в разработке лекарств. Он сочетает в себе самые передовые алгоритмы с уникальной простотой использования. Фармакометрики доклинических и клинических групп могут использовать Monolix для анализа популяции и моделирования ФК/ФД и других сложных биохимических и физиологических процессов. Monolix - простой, быстрый и мощный инструмент для оценки параметров в нелинейных моделях смешанных эффектов, диагностики и оценки модели, а также расширенного графического представления. Модели рассматриваются как системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка с любыми правыми частями в уравнениях. Monolix включает в себя следующие численные возможности:

1. Оценка максимального правдоподобия модели.
2. Вычисление условных мод, выборка из условного распределения для вычисления условных средних значений и условных стандартных отклонений отдельных параметров с использованием алгоритма гастингс-метрополиса.
3. Определение стандартных ошибок для оценки максимального правдоподобия.

4. Сравнение нескольких моделей по информационным критериям (AIC, BIC).

5. Проверка корреляции с помощью корреляционного критерия Пирсона.

6. Проверка нормальности распределения с помощью критерия Шапиро.

7. Простое описание фармакометрических моделей (ФК, ФК-ФД, дискретные данные) с помощью языка mlxtran.

Для нахождения параметров при отсутствии межиндивидуальной вариабельности используется алгоритм Нелдера-Мида [56]: Параметрами метода являются:

1. Коэффициент отражения $\alpha > 0$, обычно выбирается равным 1.
2. Коэффициент сжатия $\beta > 0$, обычно выбирается равным 0.5.
3. Коэффициент растяжения $\gamma > 0$, обычно выбирается равным.

Инициализация. Произвольным образом выбирается $n+1$ точка

$$x_i = (x_i^{(1)}, x_i^{(2)}, \dots, x_i^{(n)}), \#(2.7)$$

образующая симплекс n -мерного пространства. В этих точках вычисляются значения функции:

$$f_1 = f(x_1^{(1)}), f_2 = f(x_2^{(2)}), \dots, f_{n+1} = f(x_{n+1}^{(n)}), \#(2.8)$$

Шаги алгоритма:

1. Сортировка.

Из вершин симплекса выбираем три точки: x_h с наибольшим значением функции f_h , x_g со следующим по величине значением f_g и x_l с наименьшим значением функции f_l . Цель - уменьшение f_h .

2. Находим центр тяжести всех точек, кроме x_h :

$$x_c = \frac{1}{n} \sum_{i \neq h} x_i, \#(2.9)$$

Вычислять $f_c = f(x_c)$ не обязательно.

3. **Отражение.** Отразим точку x_h относительно x_c :

$$x_r = (1 + \alpha)x_c - \alpha x_h, \#(2.10)$$

Вычисляем $f_r = f(x_r)$.

4. Сравниваем f_r со значениями:

- если $f_r < f_l$, производим растяжение:

$$x_e = (1 - \gamma)x_c + \gamma x_r, \#(2.11)$$

$$f_e = f(x_e), \#(2.12)$$

- если $f_e < f_l$, заменяем x_h на x_e ;
- иначе заменяем x_h на x_r ;
- если $f_l < f_r < f_g$, заменяем x_h на x_r ;
- если $f_h > f_r > f_g$, меняем обозначения x_r и x_h ;
- если $f_r > f_h$, переходим к шагу 5.

5. **Сжатие:**

$$x_s = \beta x_h + (1 - \beta)x_c, \#(2.13)$$

$$f_s = f(x_s), \#(2.14)$$

6. Если $f_s < f_h$, заменяем x_h на x_s .

7. Иначе производим сжатие симплекса:

$$x_i \rightarrow x_0 + \frac{x_i - x_0}{2}, \#(2.15)$$

для всех точек x_i .

8. Последний шаг - проверка сходимости. Может выполняться по-разному, например, оценкой дисперсии набора точек. Суть проверки заключается в том, чтобы проверить взаимную близость полученных вершин симплекса, что предполагает и близость их к искомому минимуму. Если требуемая точность ещё не достигнута, можно продолжить итерации с шага 1.

Валидация модели и проведение симуляций осуществлялись с помощью пакета RxODE. RxODE - пакет R, который упрощает моделирование с помощью моделей ОДУ в R. Он разработан с учетом фармакометрических моделей, но может применяться в более широком смысле к любой модели ОДУ.

Оба программных пакета используют в качестве алгоритма численного решения ОДУ методы: разностные формулы дифференцирования назад (backward differentiation formulae – BDF), метод Адамса [57]. Метод BDF:

$$\sum_{j=0}^k \alpha_j y_{n-j} = h \beta_0 f(t_n, y_n), \#(2.16)$$

$$\alpha_j = \phi_j^{(0)} / \beta_0, \#(2.17)$$

$$\beta_0 = \phi_0^{(1)}, \#(2.18)$$

Метод Адамса:

В случае $\beta_0 = 0$:

$$y_{n+1} = y_n + h \sum_{j=1}^k \beta_j f_{n+1-j}, \#(2.19)$$

В случае $\beta_0 \neq 0$:

$$y_{n+1} = h \beta_0 f(t_{n+1}, y_{n+1}) + g_n, \#(2.20)$$

где:

$$g_n = y_n + h \sum_{j=1}^k \beta_j f_{n+1-j}, \#(2.21)$$

- известное значение.

2.7 Анализ чувствительности модели

Для оценки воздействия определенных патологических путей на степень поражения мышечной ткани был выполнен локальный и глобальный анализ чувствительности.

При проведении локального анализа чувствительности параметры последовательно варьировались на 25% от исходных значений. В качестве показателя отклика на изменение параметров использовалось изменение концентрации креатинкиназы (СК) в плазме крови после выхода на стационарное значение относительно исходных значений СК.

Глобальный анализ чувствительности проводился с помощью метода PRCC (Partial Rank Correlation Coefficient). Коэффициент корреляции между x_j и y вычисляется следующим образом [58]:

$$r_{x,y} = \frac{\text{Cov}(x_j, y)}{\sqrt{\text{Var}(x_j)\text{Var}(y)}} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_{ij} - \bar{x}_j)(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}}, j = 1, 2, \dots, k \quad (2.22)$$

и принимает значения в диапазоне от -1 до $+1$. x_j - параметры, полученные методом сэмпирования из Латинского гиперкуба, y - численное решение с заданным набором параметров. $\text{Cov}(x_j, y)$ обозначает ковариацию между x_j и y , а $\text{Var}(x_j)$ и $\text{Var}(y)$ – дисперсии x_j и y соответственно ($\bar{x}_j$ и $\bar{y}$ – выборочные средние).

Если x_j и y представляют собой исходные (необработанные) данные, коэффициент $r_{x,y}$ называется выборочным коэффициентом корреляции Пирсона. Если данные преобразованы в ранги, результат называется коэффициентом корреляции Спирмена.

В качестве распределения для сэмпирования параметров было выбрано равномерное распределение с изменением параметров от базового значения параметров на 25%. Было получено 500 наборов параметров для

решения системы обыкновенных уравнений и вычисления коэффициента корреляции.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Разведочный анализ данных

В результате проведенного систематического литературного поиска количественных данных показателей воспаления были сформированы две базы данных иммунных клеток и концентрации цитокинов в плазме у пациентов.

В таблицах отражено множество значимых факторов, таких как наличие интерстициальной болезни легких, средний возраст в популяции, уровень креатинфосфокиназы и т.д.

Ниже приведено распределение концентраций цитокинов в плазме у пациентов (рисунок 3.1):

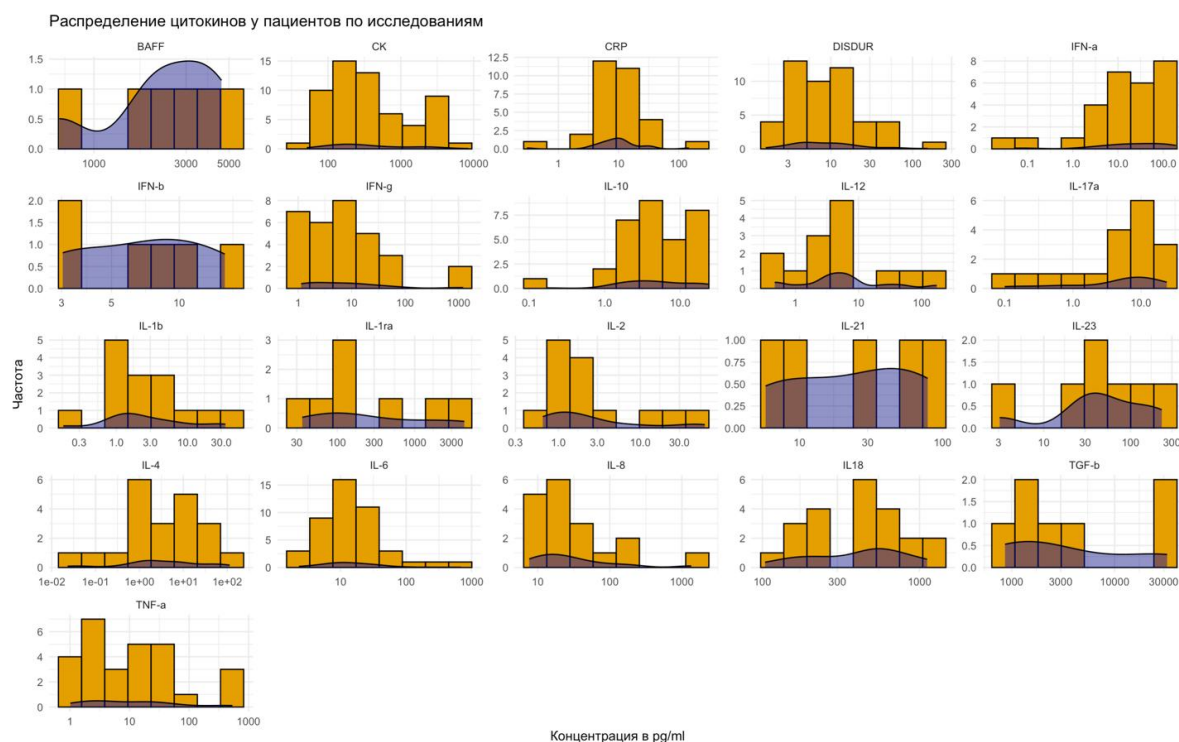
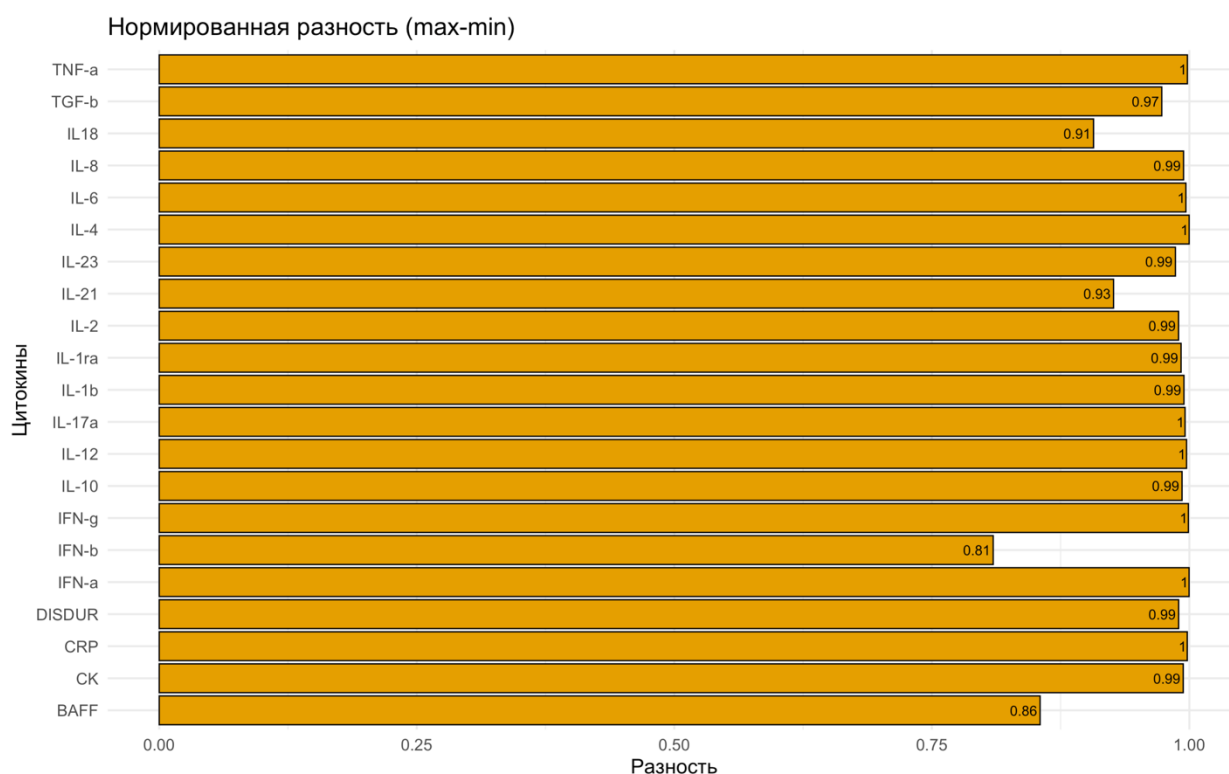


Рисунок 3.1 – Распределения концентраций цитокинов в плазме у пациентов с дерматомиозитом. На графике представлены данные, соответствующие частоте наблюдаемой концентрации в различных исследованиях

На гистограммах видно, что данные достаточно гетерогенны и для большинства цитокинов невозможно сделать какие-либо предположения о распределении выборки. Одна из причин такой гетерогенности – различные методы измерения концентрации, вариабельность выборки пациентов (в том числе исследования без разделения пациентов с аутоиммунными воспалительными миопатиями на подгруппы), а также некорректное определение среднего и стандартного отклонения самими исследователями.

Для количественной оценки различий внутри различных групп цитокинов была построена гистограмма нормированной разности (рисунок. 3.2) по формуле:

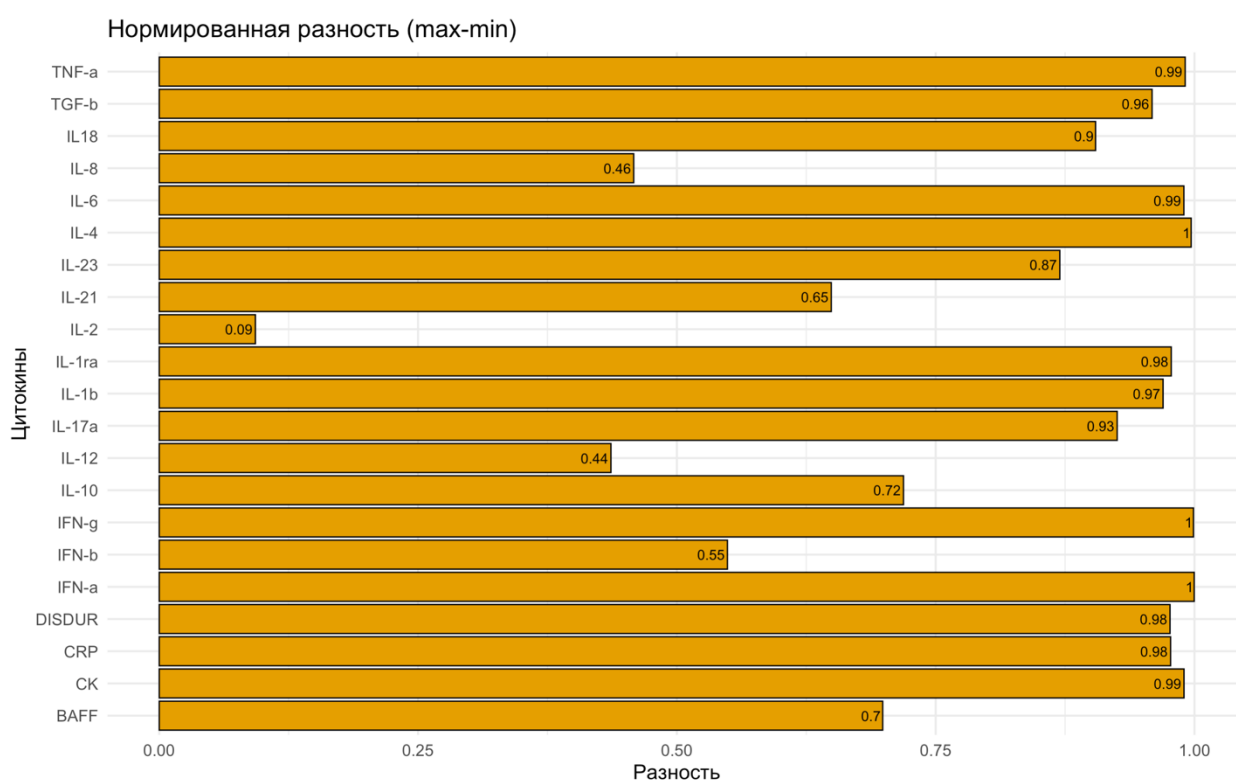
$$res = \frac{max - min}{max}, \#(3.1)$$



Близким к единице значениям соответствует высокая гетерогенность между исследованиями.

Рисунок 3.2 – Диаграмма нормированной разности

Высокая гетерогенность данных наблюдается для большинства цитокинов. Чтобы снизить величину разброса и сделать выборку более сбалансированной, была построена гистограмма разности с учетом фильтра на наличие ИБЛ (рисунок 3.3). Это позволило добиться незначительного снижения разброса. Однако для сужения популяции, и, соответственно уменьшения гетерогенности необходимо большее количество данных, чем опубликовано на данный момент.

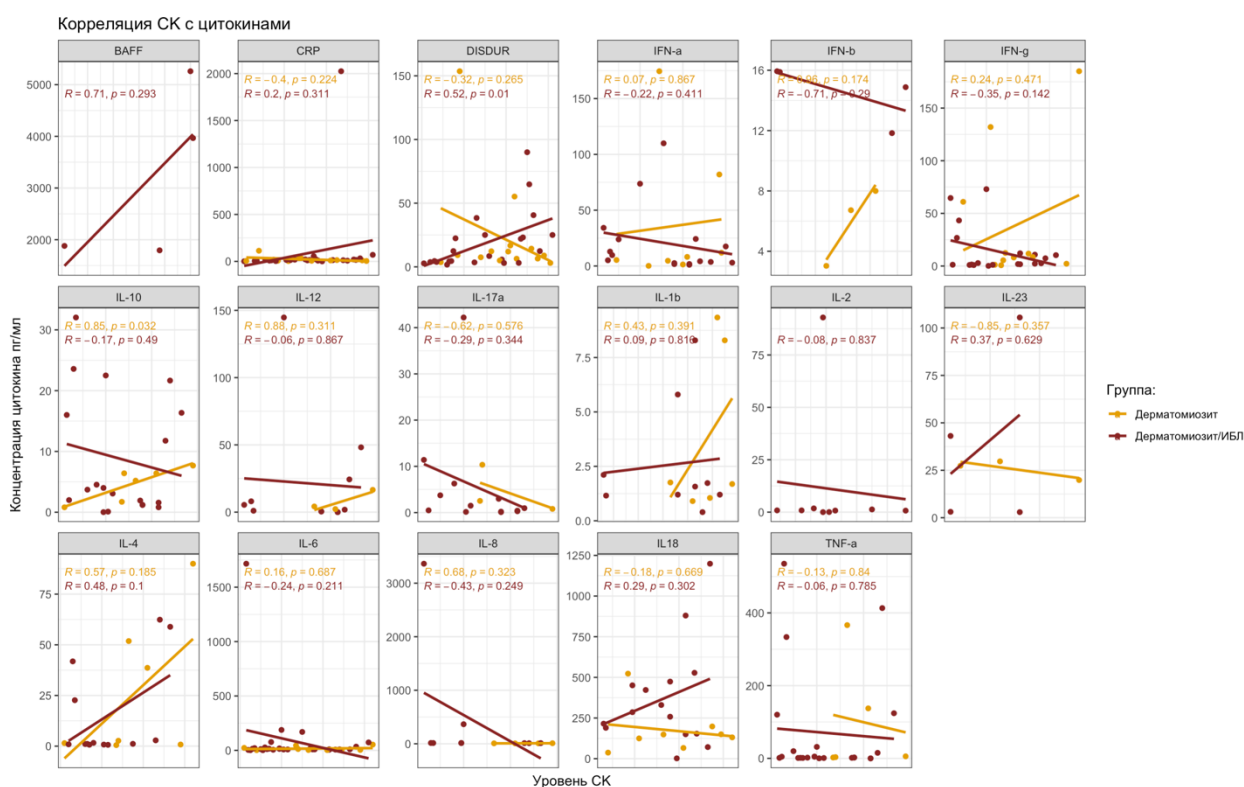


Близким к единице значениям соответствует высокая гетерогенность между исследованиями. DISDUR – продолжительность заболевания, CK – креатинкиназа.

Рисунок 3.3 – Диаграмма нормированной разности для популяции пациентов без ИБЛ

После визуализации собранных данных, был проведен корреляционный анализ цитокинов и факторов популяции с уровнем креатинкиназы (рисунок 3.4).

По результатам данного анализа не было выявлено значимых корреляций, однако как было изложено выше, собранные исследования представляют собой гетерогенную выборку с различным соотношением заболеваний в группах, а также иммунологическим статусом.



DISDUR – продолжительность заболевания, CRP – С-реактивный белок.
 Рисунок 3.4 – Корреляции цитокинов и иных факторов популяции с уровнем креатинкиназы в плазме крови у пациентов

3.2 Мета-анализ

При построении системной фармакологической модели важным является выход системы на стационарные значения, соответствующие концентрациям в организме у пациентов с дерматомиозитом. Для оценки необходимых значений проводился мета-анализ данных концентраций цитокинов и уровня клеток в плазме у пациентов. Также, исходя из предыдущего подпункта, набор данных по цитокинам имеет достаточно высокую гетерогенность. В качестве инструмента, позволяющего определить факторы, приводящие к несбалансированности данных, был выбран и применен мета-анализ с модификаторами (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Мета-регрессионные модели цитокинов. AIC – критерий Акаике, I^2 – величина гетерогенности

Цитокин	Модератор	AIC	I^2
IFN-a	ИБЛ + продолжительность болезни	207.942858103673	77.854
IFN-g	Возраст * продолжительность болезни	9865.97639766226	97.895
IFN-b	Без модераторов	86.9588557506466	79.368
BAFF	Возраст	126.073161154765	85.159
BAFF	Возраст + продолжительность болезни	114.889589457787	85.423
IL-2	Без модераторов	1.22499784916106e+20	99.993
IL-4	ИБЛ + продолжительность болезни	283773.059506017	97.623
IL-4	Возраст + продолжительность болезни	180095.065214639	96.735
IL-6	Без модераторов	10067.1293798677	96.486
IL-8	Без модераторов	16339.412146449	91.605
IL-10	Возраст	1003701.22345105	96.469
IL-17a	ИБЛ * продолжительность болезни	2157.85669036491	98.833
TNF-a	продолжительность болезни	443352.663085539	96.5
TGF-b	продолжительность болезни	2515709.56707448	99.385

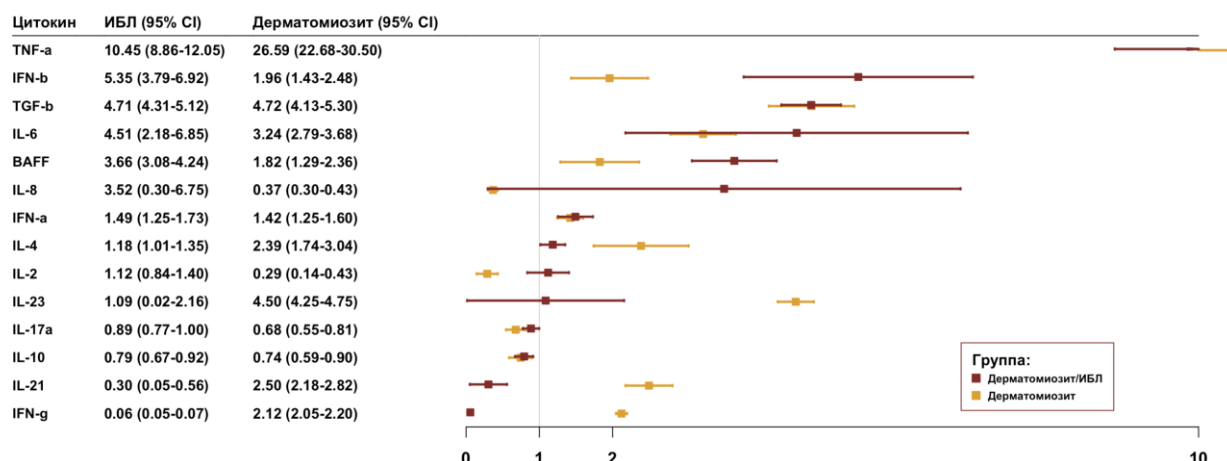
IL-23	ИБЛ * Возраст	226.413831108619	96.277
IL-1b	ИБЛ * продолжительность болезни	1065.18846392885	96.995
IL-21	ИБЛ	603.437557733569	98.237

С помощью мета-регрессионного подхода удалось выявить несколько статистически значимых модификаторов: продолжительность болезни, наличие у пациентов интерстициальной болезни легких, а также возраст. При этом, для всех цитокинов получились различные комбинации этих факторов.

Для определения наиболее значимых участников патогенеза заболевания данные пациентов сравнивались со здоровым контролем.

Стоит отметить, что уровень гетерогенности I^2 удавалось успешно снизить применением мета-регрессионного подхода, однако он остался на достаточно высоком уровне $>75\%$. Далее был проведен классический мета-анализ для сравнения двух подгрупп пациентов с ИБЛ и без относительно здорового контроля. При сравнении концентраций цитокинов (рисунок 3.5) было показано, что уровень этих молекул увеличен в плазме крови у пациентов. При детальном рассмотрении можно заметить значимые различия между двумя группами в уровнях TNF-а 10.45 (8.86-12.05) ИБЛ; 26.59 (22.68 – 30.50) Дерматомиозит, IFN-b 5.35 (3.79-6.92) ИБЛ; 1.96 (1.43-2.48) Дерматомиозит, BAFF 3.66 (3.08-4.24) ИБЛ; 1.82 (1.29-2.36) Дерматомиозит, IL-2 1.12 (0.84 – 1.40) ИБЛ; 0.29 (0.14-0.43) Дерматомиозит, IL-21 0.30 (0.05-0.56) ИБЛ; 2.50 (2.18-2.82) Дерматомиозит и IFN-g 0.06 (0.05-0.07) ИБЛ; 2.12 (2.05-2.20) соответственно.

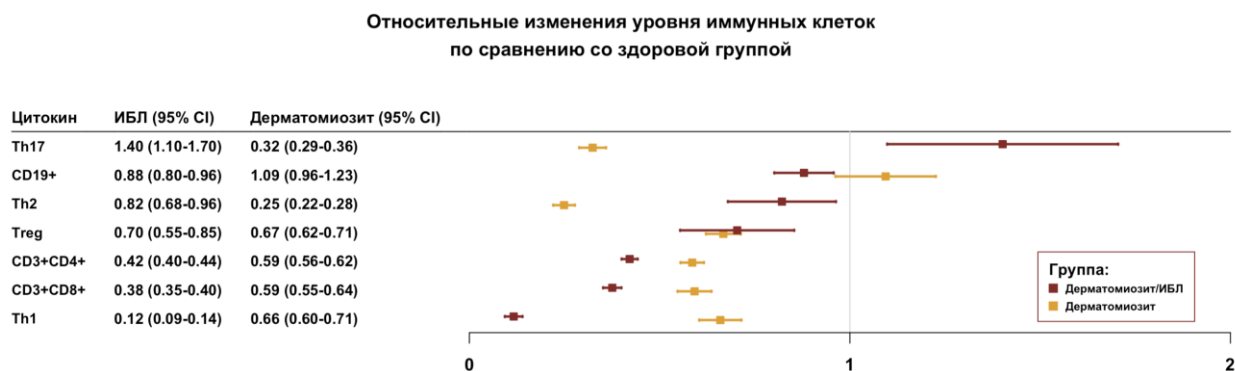
Относительные изменения концентраций цитокинов
по сравнению со здоровой группой



Данные нормированы на концентрации соответствующих цитокинов здоровой популяции. ИБЛ – интерстициальная болезнь легких, CI – доверительный интервал.

Рисунок 3.5 – Результаты мета-анализа цитокинов.

Напротив, результаты мета-анализа иммунных клеток в плазме указывают на сниженный уровень клеток у пациентов (рисунок 3.6). Предполагаемая причина такого явления – терапия глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами пациентов с дерматомиозитом. Эти препараты системно воздействуют на иммунную систему и способны снижать уровень лимфоцитов в крови. Среди важных различий можно отметить повышенный уровень Т-хелперов 17 и 2 типов в группе пациентов с ИБЛ относительно пациентов с классическим дерматомиозитом: 1.40 (1.10-1.70) ИБЛ; 0.32 (0.29-0.36) дерматомиозит – Th17, 0.82 (0.68-0.96) ИБЛ; 0.25 (0.22-0.28) дерматомиозит. Еще одной особенностью является повышенный уровень В-лимфоцитов в крови 0.88 (0.8-0.96) ИБЛ; 1.09 (0.96 – 1.23) дерматомиозит соответственно.

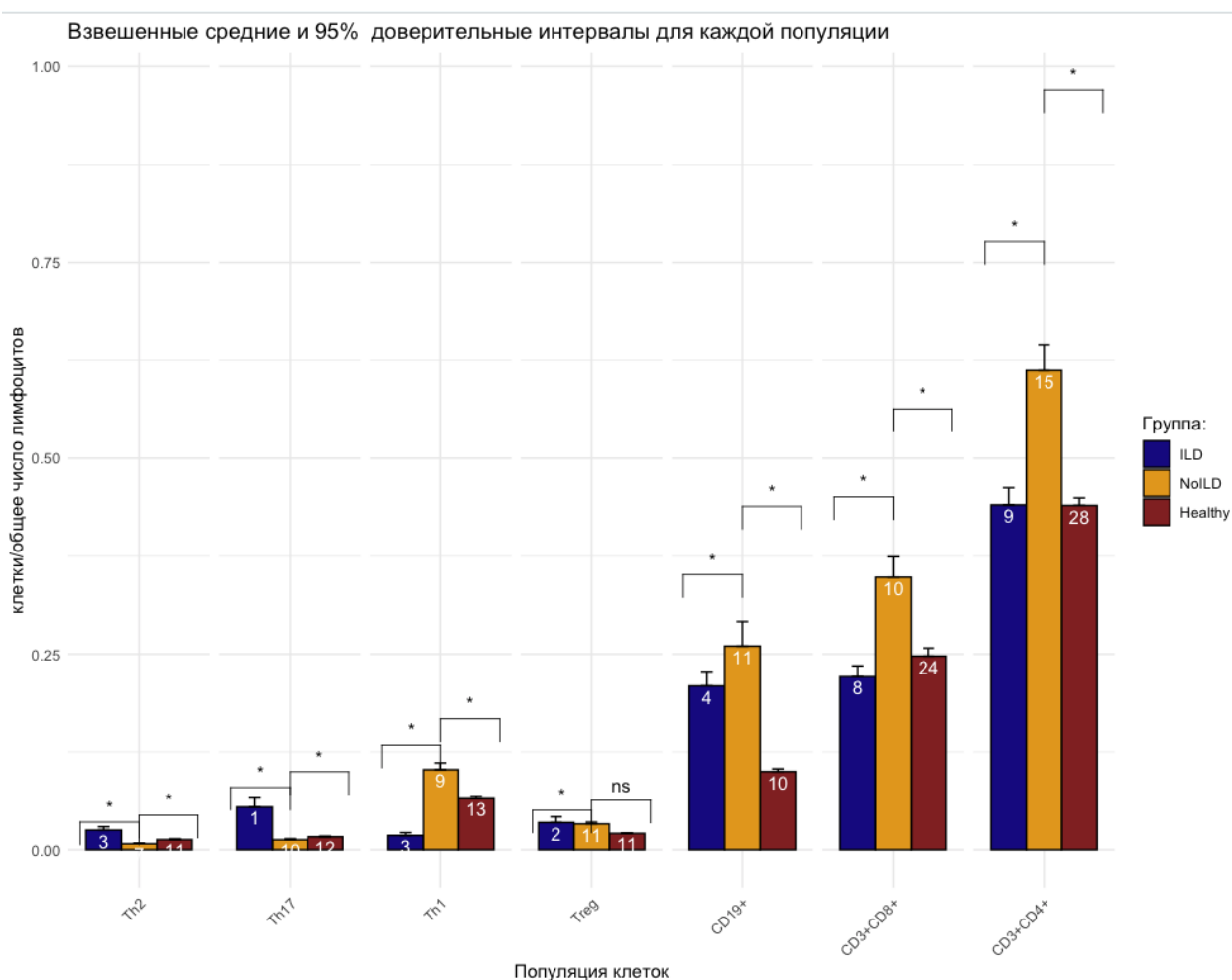


Данные нормированы на уровни клеток здоровой популяции. ИБЛ – интерстициальная болезнь легких, CI – доверительный интервал.

Рисунок 3.6 – Результаты мета-анализа цитокинов

Вышеупомянутые особенности со сниженным уровнем иммунных клеток у пациентов привели к исследованию нормированных значений. Нормированные на уровень CD3+ лимфоцитов сравнивались Т- и В-клетки здоровой популяции и пациентов с дерматомиозитом (рисунок 3.7). Полученные результаты позволяют определить повышенный уровень клеток у пациентов. В группе дерматомиозита увеличены: Т-хелперы 1 типа, Т-регуляторные клетки и CD19+ В-клетки.

Синие столбцы – здоровая популяция, желтые столбцы – пациенты без ИБЛ, коричневые столбцы – пациенты с ИБЛ. Звездочкой над столбцами



обозначены значимые различия $P_{val} < 0.05$, ns – незначимые различия.

Рисунок. 3.7 – Результаты мета-анализа отнормированных иммунных клеток

Значения, полученные по результатам мета-анализа, согласуются с литературными данными и свидетельствуют о преобладании В-клеточного иммунного процесса у пациентов с дерматомиозитом без ИБЛ.

Данными из литературных источников подтверждаются различные патомеханизмы между пациентами с ИБЛ и без. В этой связи, было принято решение, что для этих подтипов заболевания необходимы разные математические модели, сконцентрированные на специфических

иммунологических путях. Далее разработка математической модели будет выполняться для патологии без интерстициальной болезни легких.

3.3 Поиск и анализ биомаркеров, отражающих степень повреждения мышечной ткани

Необходимо было также изучить вопрос измеряемых биомаркеров в исследованиях дерматомиозита. Для выполнения этой задачи был проведен поиск в базе данных PubMed. Был составлен запрос, по которому было найдено 266 статей, 35 из которых содержали информацию о биомаркерах при дерматомиозите. Среди них можно выделить:

1. Уровень экспрессии/концентрация цитокинов.
2. Количество Т-клеток у пациентов.
3. Количество В-клеток у пациентов.
4. Концентрация аутоантител.
5. Уровень МНС (Major histocompatibility complex).
6. Креатинкиназа.
7. Уровень экспрессии генов.

Среди перечисленных измерений, наиболее распространенным является мышечный фермент – креатинкиназа (рисунок 3.8). Он высвобождается из поврежденных мышечных волокон и измеряем в плазме крови пациентов. Поэтому было принято решение использовать этот биомаркер в качестве показателя, отражающего степень повреждения мышц.

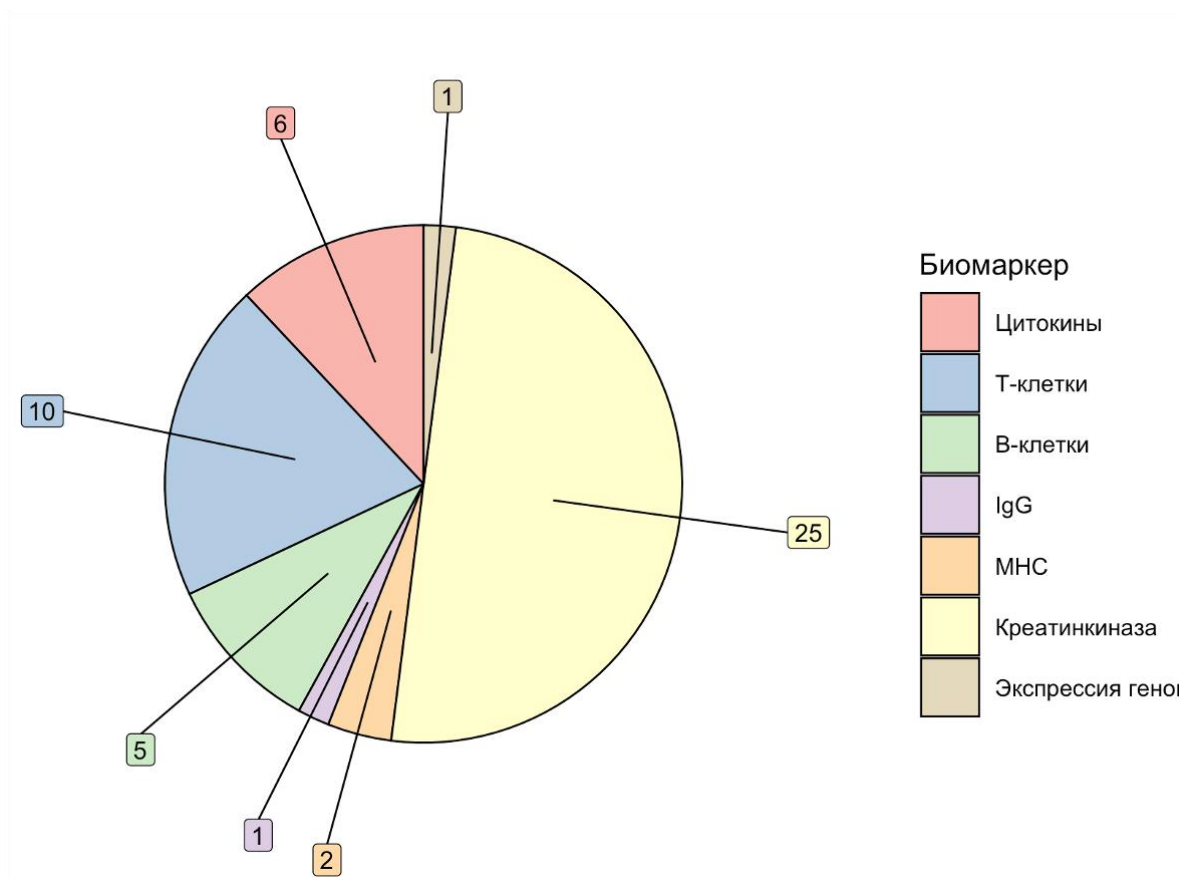


Рисунок 3.8 – Диаграмма распределения измеряемых биомаркеров по исследованиям заболевания дерматомиозит

3.4 Математическая модель дерматомиозита

При калибровке модели затруднительно определить физиологические значения параметров соответствующих общей модели иммунных процессов заболевания (Рис. 2). Чтобы избежать этой проблемы, необходимо редуцировать первичную схему, сохранив при этом важные составляющие патогенеза. В качестве инструментов, позволяющих это сделать, выступает методология мета-анализа (исключение из схемы цитокинов, сниженных в группе пациентов, объединение субпопуляций Т-хелперов в одну) и наличие в открытом доступе экспериментальных данных по взаимодействию отдельно взятых иммунологических агентов. Таким образом, была

разработана схема математической модели заболевания дерматомиозит, учитывающая ключевые взаимодействия при иммунном ответе у пациентов.

Основные биологические процессы, которые будут описаны с помощью математической модели (рисунок 3.9):

1. Дифференцировка активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов в Т-хелперы, а также Т-регуляторные клетки.

2. Экспрессия провоспалительных цитокинов этими клетками.

3. В-клеточный механизм повреждения мышечной ткани через продукцию аутоантител.

4. Воздействие провоспалительных цитокинов на выживаемость В-клеток и на производство аутоантител.

5. В качестве фактора, отражающего поражение мышечной ткани, был выбран мышечный фермент креатинкиназа.

На основе этой схемы была разработана математическая модель, которая включает в себя 10 обыкновенных дифференциальных уравнений и 30 параметров (таблица 3.2):

$$\begin{aligned}
 1. \quad \frac{dTh_0}{dt} &= k_{Th_0}^{inflow} - k_{diff}^{Tconv} * Th_0 - k_{diff}^{Treg} * Th_0 * (1 + TGFB) - k_{apoptosis} * \\
 &\quad * Th_0 \\
 2. \quad \frac{dT_{conv}}{dt} &= k_{diff}^{Tconv} * Th_0 + k_{prolif} * T_{conv} - \frac{Vmax_{Treg}^{Tconv} * T_{reg}}{Km_{Treg}^{Tconv} + T_{reg}} * T_{conv} - \\
 &\quad k_{apoptosis} * T_{conv} \\
 3. \quad \frac{dT_{reg}}{dt} &= k_{diff}^{Treg} * Th_0 * (1 + TGFB) + k_{prolif} * T_{reg} - k_{apoptosis} * T_{reg} * \\
 &\quad (1 - \frac{Vmax_{IL2}^{Treg} * T_{reg}}{Km_{IL2}^{Treg} + T_{reg}} * IL2)
 \end{aligned}$$

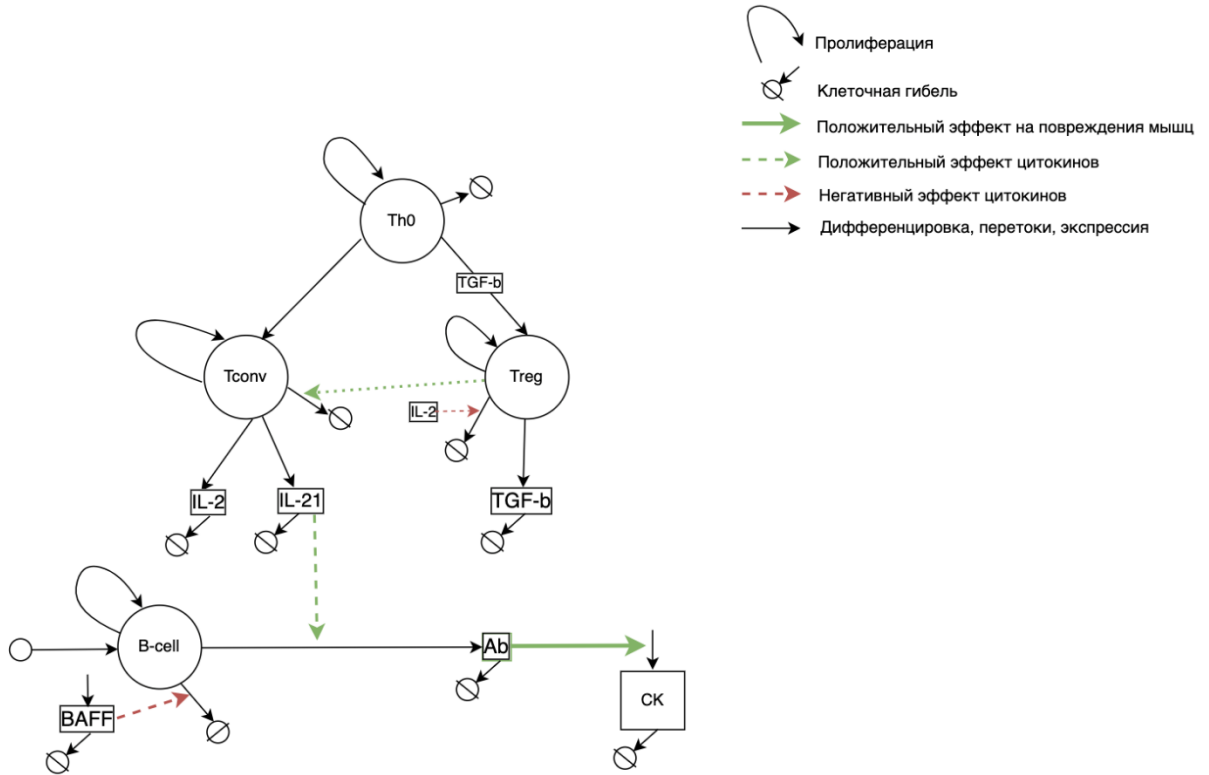


Рисунок 3.9 – Схема математической модели заболевания дерматомиозит

4.
$$\frac{dB}{dt} = k_{inflow}^B + k_{prolif}^B * B * \left(1 + \frac{Vmax_{CD40L}^B * CD40L}{Km_{CD40L}^B + CD40L}\right) - k_{apoptosis}^B * B * \left(1 - \frac{Vmax_{BAFF}^B * BAFF^2}{Km_{BAFF}^B + BAFF^2}\right)$$
5.
$$\frac{dIgG}{dt} = k_{syn}^{IgG} * B * \left(1 + \frac{Vmax_{IL21}^{IgG} * IL21}{Km_{IL21}^{IgG} + IL21}\right) - k_{deg}^{IgG} * IgG$$
6.
$$\frac{dCK}{dt} = k_{syn}^{CK} * (1 + k_{inflow}^{CKIgG} * IgG) - k_{deg}^{CK} * CK$$
7.
$$\frac{dTGFb}{dt} = k_{syn}^{TGFb} * TGFb * \left(1 - \frac{TGFb}{K}\right) - k_{deg}^{TGFb} * TGFb$$
8.
$$\frac{dIL2}{dt} = k_{syn}^{IL2} * T_{conv} - k_{deg}^{IL2} * IL2$$
9.
$$\frac{dIL21}{dt} = k_{syn}^{IL21} * T_{conv} - k_{deg}^{IL21} * IL21$$
10.
$$\frac{dBAFF}{dt} = k_{basal}^{BAFF} - k_{deg}^{BAFF} * BAFF * (1 + k_{deg}^{BAFFB} * B)$$

Таблица 3.2 – Параметры математической модели. RSE – стандартная ошибка среднего, СС– стационарное состояние

Параметр	RSE<50	Значения	Способ определения	Единицы измерения
k_{deg}^{IL21}		0.012	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день
k_{deg}^{IL2}		138.629	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день
k_{deg}^{TGFB}		346.57	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день
k_{deg}^{BAFF}		0.049	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день
k_{syn}^{IL21}		2.022073e-05	Вычислено на основе СС	мл/день/клетки
k_{syn}^{IL2}		0.0071115	Вычислено на основе СС	мл/день/клетки
k_{syn}^{TGFB}		581.3564	Вычислено на основе СС	мл/день/клетки
k_{basal}^{BAFF}		6758302	Вычислено на основе СС	Пг/мл/день
K		9036	Значение взято из мета-анализа	Пг/мл
k_{deg}^{IgG}		0.033	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день
k_{deg}^{CK}		1.386	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день

Продолжение таблицы 3.2

Параметр	RSE<50	Значения	Способ определения	Единицы измерения
$k_{apoptosis}^{Tcells}$		0.086	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день
k_{inflow}^{Th0}		30883.6	Вычислено на основе СС	Клетки/день/мл
k_{diff}^{Tconv}		0.0366033	Вычислено на основе СС	1/день
k_{diff}^{Treg}		1.499249e-06	Вычислено на основе СС	1/день
Km_{IL2}^{Treg}	Да	114741.76	Подгонка на основе экспериментальных данных	пг/мл
$Vmax_{IL2}^{Treg}$		3.31	Зафиксированы на основе литературных источников	-
$Vmax_{Treg}^{Tconv}$	Да	0.23	Подгонка на основе экспериментальных данных	-
Km_{Treg}^{Tconv}	Да	846.29	Подгонка на основе экспериментальных данных	Клетки/мл
$V_{maxB-cell}^{BAFF}$	Да	0.49	Подгонка на основе экспериментальных данных	-
$K_{mB-cell}^{BAFF}$	Да	32155	Подгонка на основе экспериментальных данных	Пг/мл

Окончание таблицы 3.2

Параметр	RSE<50	Значения	Способ определения	Единицы измерения
$V_{max_{B-cell}}^{CD40L}$	Да	1.15	Подгонка на основе экспериментальных данных	-
$K_{m_{B-cell}}^{CD40L}$	Да	57.94	Подгонка на основе экспериментальных данных	Пг/мл
$V_{max_{IgG}}^{IL21}$	Да	28.57	Подгонка на основе экспериментальных данных	
$K_{m_{IgG}}^{IL21}$	Да	3905.79	Подгонка на основе экспериментальных данных	Пг/мл
$k_{deg_{BAFF}}^B$	Да	0.42	Подгонка на основе экспериментальных данных	Мл/клетки
$k_{apoptosis}^{Bcells}$		0.045	Зафиксированы на основе литературных источников	1/день
k_{inflow}^{Bcells}		5048.372	Вычислено на основе СС	Клетки/день/мл
$k_{syn_{IgG}}^{CK}$	Да	1.157212e-07	Подгонка на основе данных СС	Мл/пг

Уравнения 1-3 описывают поведение Т-клеток в патогенезе заболевания. С постоянной скоростью k_{Th0}^{inflow} активированные не дифференцированные Т-лимфоциты поступают в плазму крови. Эти клетки способны дифференцироваться в Т-регуляторные и Т-хелперные клетки со

скоростями k_{diff}^{Tconv} и k_{diff}^{Treg} . Для Т-регуляторных клеток на дифференцировку будет оказывать влияние концентрация цитокина TGFb. При этом пролифирируют со скоростью k_{prolif} только регуляторные и хелперные клетки. Все Т-лимфоциты элиминируются с одинаковой скоростью апоптоза $k_{apoptosis}$.

Уравнения 4-6 представляют собой В-клеточный иммунный ответ с производством аутоантител к эндотелию сосудов и динамикой креатинкиназы. Аналогичным образом В-клетки пролиферируют и элиминируют с определенными скоростями k_{prolif}^B , $k_{apoptosis}^B$. На выживаемость В-клеток положительным образом влияет BAFF, эффект которого представлен в виде уравнения Хилла. В-лимфоциты, в свою очередь, продуцируют IgG, а IL-21 выступает в роль усилителя синтеза антител нелинейным образом. Этот патогенетический путь завершается уравнением, описывающим поведение креатинкиназы. Секретируемые аутоантитела увеличивают скорость притока креатинкиназы в кровь с константой k_{inflow}^{CKIgG} .

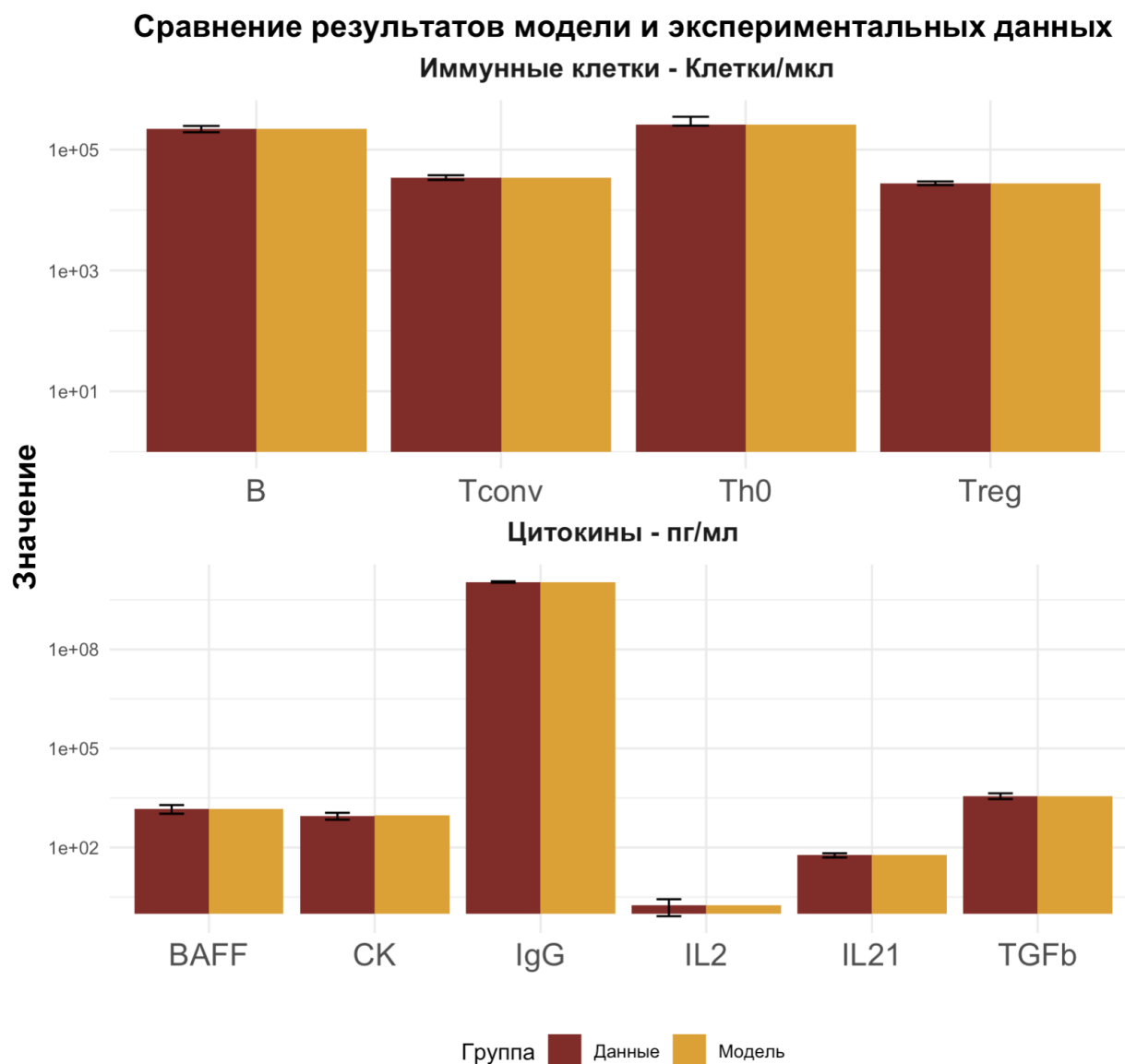
В уравнениях 7-10 описывается продукция провоспалительных цитокинов: IL-21, IL-2, BAFF, TGFb. Приток цитокинов может быть описан первым порядком, как: $k_{syn} * IL - i$, так и нулевым порядком: k_{basal} . Заключительное дифференциальное уравнение описывает динамику креатинкиназы и отражает уровень поражения мышечной ткани.

3.5 Верификация модели

Для проверки модели на адекватность описания стационарных значений иммунных клеток и цитокинов, оцененных в результате мета-

анализа, были выполнены симуляции с полученными ранее параметрами (рисунок 3.10).

Из данных можем отметить, что все переменные модели соответствуют экспериментальным данным. В том числе переменная креатинкиназы, для которой скорость синтеза была оценена численно попадает в 95% доверительный интервал данных.



Желтые столбцы – результат вычислений модели, коричневые столбцы – взвешенные средние, вычисленные с помощью мета-анализа на агрегированных экспериментальных данных.

Рисунок 3.10 – Результаты верификации модели

3.6 Результаты моделирования

В качестве инструмента оценки параметров, наибольшим образом воздействующих на поведение системы, был выбран анализ чувствительности (рис. 3.11, 3.12). Все тридцать параметров изменяли на 25% в большую и меньшую стороны. В качестве коэффициента чувствительности в случае локального анализа использовался показатель отклонения нового стационарного значения креатинкиназы от первичного в % и рассчитывался по формуле:

индекс чувствительности = $\frac{\text{Креатинкиназа}_{\text{сс}} - \text{Креатинкиназа}_{\text{базальный}}}{\text{Креатинкиназа}_{\text{базальный}}}$, где:

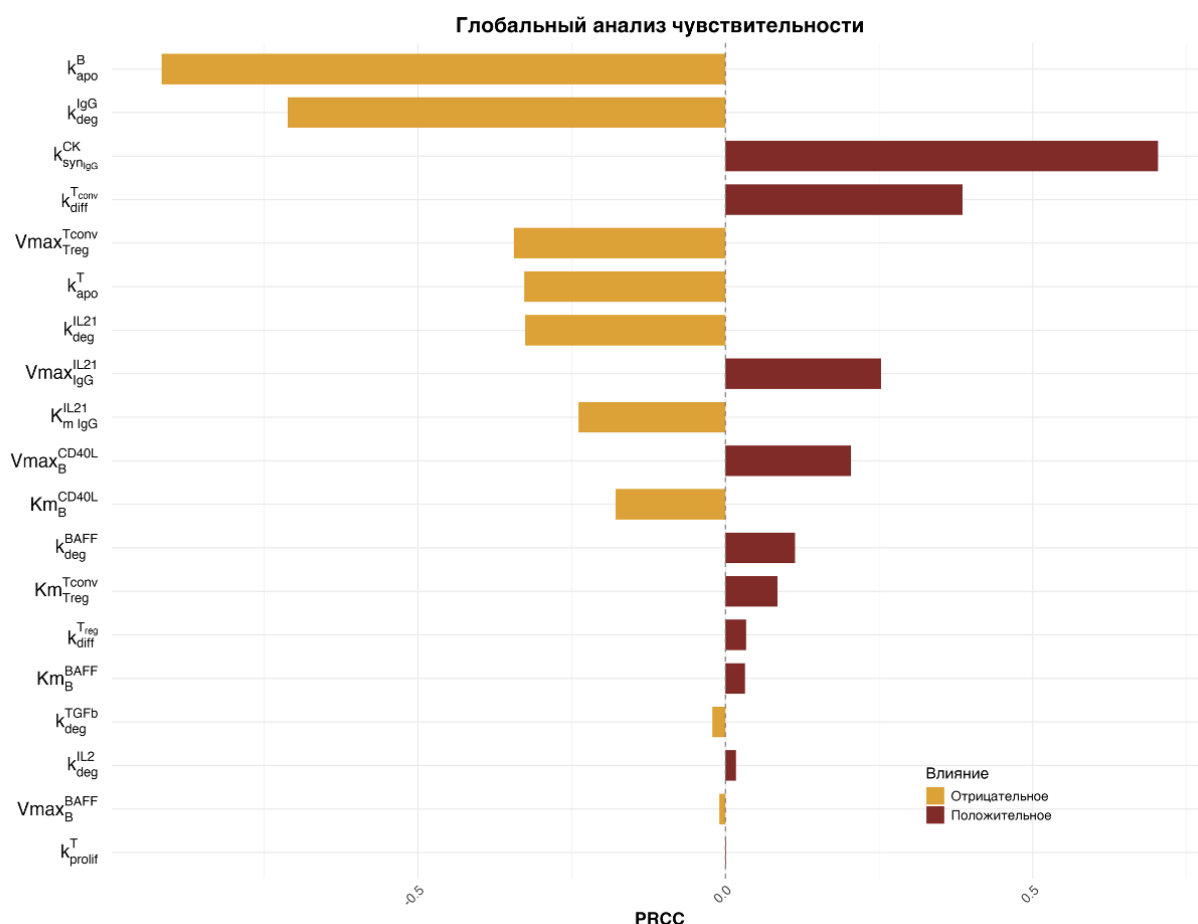
$\text{Креатинкиназа}_{\text{сс}}$ – новая установившаяся концентрация креатинкиназы,

$\text{Креатинкиназа}_{\text{базальный}}$ – первоначальная установившаяся концентрация креатинкиназы.

Для глобального анализа чувствительности были рассчитаны коэффициенты корреляции. В результате были получены оценки, позволяющие сделать несколько выводов:

1. Скорости притока и апоптоз В-лимфоцитов наибольшим образом влияют на переменную креатинкиназу. Такие выводы подтверждаются сравнительно высокой, относительно других таргетных препаратов эффективностью различных вариантов В-клеточной терапии, таких как Ритуксимаб или CAR-T.

2. Еще одним набором параметров, сильно воздействующим на креатинкиназу являются скорости синтеза и деградации иммуноглобулинов G. Это также согласуется с клиническими исследованиями по эффективности IVIG в данной нозологии. IVIG способны связываться с эндогенными аутоантителами и препятствовать образованию мембран-атакующего комплекса, а также увеличивать скорость элиминации этих аутоантител.



PRCC – коэффициент корреляции. Желтый цвет – параметр отрицательно влияет на стационарный уровень СК, коричневый цвет – положительное влияние параметра на СК.

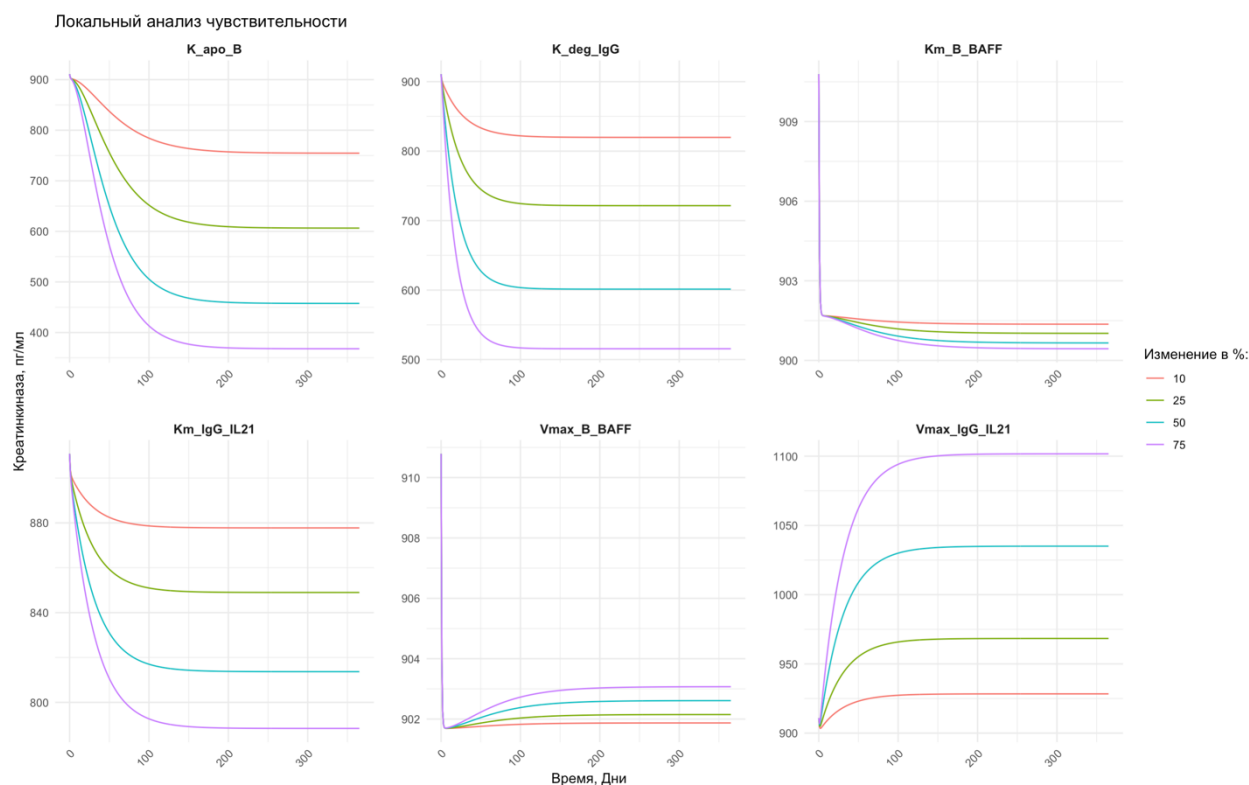
Рисунок 3.12 – Глобальный анализ чувствительности

Для визуализации процесса перехода в новое стационарное состояние системы были построены отдельные графики семейства кривых при варьировании параметра в диапазоне от 10 до 75% (рисунок 3.13, 3.14).

В случае с варьированием параметров в большую сторону стационары достигаются достаточно быстро (50-150 дней).

Быстрее всего и с наибольшим эффектом уровень креатинкиназы изменяется в случае увеличения скорости деградации иммуноглобулинов G (k_{deg}^{IgG}). По наибольшей величине воздействия на снижение уровня

креатинкиназы, однако является увеличение скорости апоптоза В-клеток (снижение более чем в два раза может достигаться при варьировании k_{apo}^B).

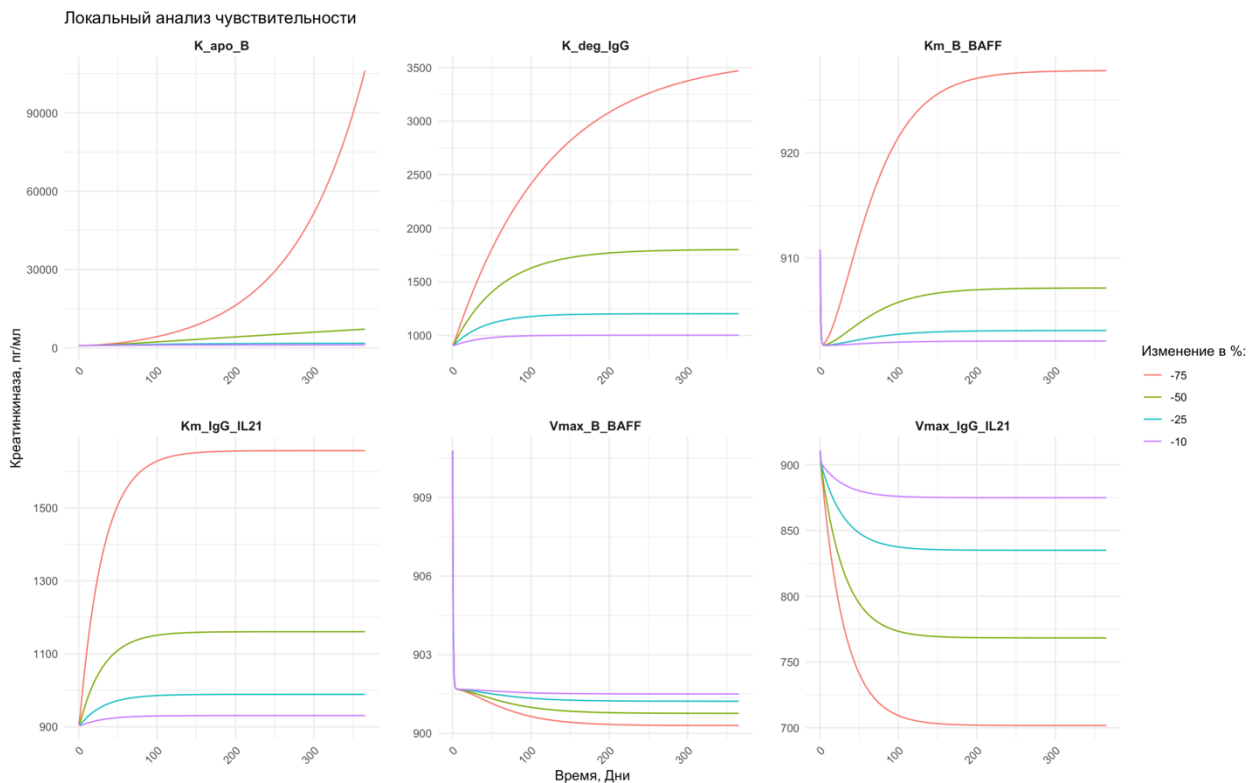


Параметры увеличивались на 10, 25, 50 и 75 %, чему соответствует цветовая шкала. k_{apo}^B – скорость апоптоза В-клеток, k_{deg}^{IgG} – скорость деградации иммуноглобулина G, Km_{BAFF}^B – концентрация BAFF, необходимая для достижения половины максимального эффекта BAFF на выживаемость В-клеток, Km_{IL21}^{IgG} – концентрация IL21, необходимая для достижения половины максимального эффекта IL21 на синтез антител, $Vmax_{BAFF}^B$ – максимальный эффект BAFF на выживаемость В-лимфоцитов, $Vmax_{IL21}^{IgG}$ – максимальный эффект IL21 на продукцию антител.

Рисунок. 3.13 – Результаты динамического поведения креатинкиназы при проведении локального анализа чувствительности

Не очевидным оказалось незначительное влияние эффекта BAFF ($Vmax_{BAFF}^B$ и Km_{BAFF}^B) на выживаемость В-клеток в случае увеличения параметров (рисунок 3.13), однако при значительном уменьшении Km_{BAFF}^B (рисунок 3.14) уровень креатинкиназы начинает возрастать.

Стоит также отметить, что выход на стационар для численного эксперимента с уменьшением величины параметров занимает больше времени, чем в первом случае и может достигаться лишь за время <300 дней.



Параметры уменьшались на 10, 25, 50 и 75 %, чему соответствует цветовая шкала. k_{apo}^B – скорость апоптоза В-клеток, k_{deg}^{IgG} – скорость деградации иммуноглобулина G, Km_{BAFF}^B – концентрация BAFF, необходимая для достижения половины максимального эффекта BAFF на выживаемость В-клеток, Km_{IL21}^{IgG} – концентрация IL21, необходимая для достижения половины максимального эффекта IL21 на синтез антител, $Vmax_{BAFF}^B$ – максимальный эффект BAFF на выживаемость В-лимфоцитов, $Vmax_{IL21}^{IgG}$ – максимальный эффект IL21 на продукцию антител.

Рисунок 3.14 – Результаты динамического поведения креатинкиназы при проведении локального анализа чувствительности

Так, в случае с уменьшением константы скорости деградации IgG (k_{deg}^{IgG}) на 75% креатинкиназа продолжает увеличиваться вплоть до 350 дней. Такое поведение соответствует длительной прогрессии заболевания и медленной перестройки патогенетических путей.

Заключение

Дерматомиозит – аутоиммунное воспалительное заболевание, относящееся к классу миопатий. Пациенты с данным диагнозом сталкиваются с выраженными нарушениями двигательных функций, стойким болевым синдромом в мышцах и характерными поражениями кожных покровов. Течение дерматомиозита может осложняться переходом активного воспалительного фона в стадию фиброза, что сопровождается интерстициальной болезнью легких, и, в зависимости от степени фиброза, летальным исходом.

К стандартным зарегистрированным препаратам относятся глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры, обладающие неспецифичным воздействием на иммунную систему и приводящую к серьезным нежелательным явлениям. Не менее важной проблемой являются группы пациентов, рефрактерных к данному типу лечения.

В последние годы изучались таргетные препараты, заимствованные из схем лечения других аутоиммунных патологий. Однако клинические испытания не подтвердили их достаточной эффективности в отношении дерматомиозита: большинство исследований не достигли первичных конечных точек. Это указывает на потребность в принципиально новых решениях, направленных на специфические механизмы заболевания.

Перечисленные выше проблемы приводят к актуальной задаче разработки таргетных препаратов, направленных на определенную биологическую мишень в патогенезе дерматомиозита. В данной работе была разработана системная-фармакологическая модель иммунных процессов дерматомиозита для определения биологических мишеней.

Для реконструкции иммунных процессов заболевания был проведен литературный обзор. В результате анализа большого количества данных

была составлена схема патогенеза дерматомиозита, которая учитывает основные этапы развития иммунного ответа: активация и дифференцировка Т-лимфоцитов, продукция цитокинов, развитие В-клеток и продукция аутоантител, образование мембран-атакующего комплекса и в результате повреждение мышц.

Для построения модели необходимо учесть ключевые процессы и получить параметры, соответствующие физиологическим значениям. При этом, параметризация полной схемы патомеханизмов представляется затруднительной. В качестве инструмента, позволяющего редуцировать схему, был применен мета-аналитический подход, с помощью которого удалось разделить пациентов на две популяции: пациенты с интерстициальной болезнью легких и без ИБЛ. Далее в качестве основы для моделирования была выбрана группа пациентов без ИБЛ. В ходе последующего анализа пациентов были установлены ключевые факторы иммунного ответа и оценены взвешенные средние.

Математическая модель была параметризована на собранных экспериментальных (*in vitro/in vivo*) данных. Часть параметров была зафиксирована на данных литературных источников. Анализ модели позволил определить основные факторы, влияющие на изменение уровня креатинкиназы. Значительный вклад в отклик креатинкиназы вносят параметры В-клеточного иммунного ответа, что согласуется с данными исследований препаратов, нацеленных на эти мишени [59, 60, 61]. Важным сигналом является влияние IL-21 и CD40L на изменение СК. Препараты антагонисты IL-21 и CD40L, направленные на подавление эффекта продукции аутоантител и активации В-клеток, еще не были протестированы при дерматомиозите. В заключении, цитокин BAFF, участвующий в процессе жизненного цикла В-лимфоцитов, практически не оказывает воздействия на СК, что подтверждается результатами клинических исследований препарата анти-BAFF (Белимумаб).

Список использованных источников

1. Krathen M. S., Fiorentino D., Werth V. P. Dermatomyositis //Current directions in autoimmunity. – 2008. – Т. 10. – С. 313.
2. Cho S. K. et al. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Korea: a nationwide population-based study //Journal of Korean medical science. – 2019. – Т. 34. – №. 8.
3. Bendewald M. J. et al. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota //Archives of dermatology. – 2010. – Т. 146. – №. 1. – С. 26-30.
4. Kuo C. F. et al. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study //British Journal of Dermatology. – 2011. – Т. 165. – №. 6. – С. 1273-1279.
5. Тлиш М.М., Наатыж Ж.Ю., Кузнецова Т.Г. Дерматомиозит: трудности диагностического поиска // Лечащий врач. 2023; 5(26): 17-21.
6. Didona D, Solimani F, Caposiena Caro RD, Sequeira Santos AM, Hinterseher J, Kussini J, Cunha T, Hertl M, Didona B. Dermatomyositis: a comprehensive review of clinical manifestations, serological features, and therapeutic approaches. Ital J Dermatol Venerol. 2023. 158(2):84-98. doi: 10.23736/S2784-8671.23.07458-3.
7. Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии. Клиническая фармакология и терапия, 2017, 26(2), 83-92.
8. Ceribelli A. et al. The immune response and the pathogenesis of idiopathic inflammatory myositis: a critical review //Clinical reviews in allergy & immunology. – 2017. – Т. 52. – С. 58-70.
9. Qudsiya Z., Waseem M. Dermatomyositis. – 2020.

10. Miller F, Cooper R., Vencovsky J et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis Rheum* 2013; 65(12): 3239-47.
11. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine et al. Background on Autoimmune Diseases //Enhancing NIH Research on Autoimmune Disease. – National Academies Press (US), 2022.
12. Rosenblum M. D. et al. Mechanisms of human autoimmunity //The Journal of clinical investigation. – 2015. – T. 125. – №. 6. – C. 2228-2233.
13. Yasmeen F. et al. Understanding autoimmunity: mechanisms, predisposing factors, and cytokine therapies //International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – T. 25. – №. 14. – C. 7666.
14. Desai M. K., Brinton R. D. Autoimmune disease in women: endocrine transition and risk across the lifespan //Frontiers in endocrinology. – 2019. – T. 10. – C. 265.
15. Bitencourt N. et al. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus //Lupus. – 2020. – T. 29. – №. 7. – C. 776-781.
16. Liang Y. et al. Associated variables of myositis in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study //Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2017. – T. 23. – C. 2543.
17. Feinglass E. J. et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease //Medicine. – 1976. – T. 55. – №. 4. – C. 323-339.
18. Dalakas M. C. Autoimmune inflammatory myopathies //Handbook of Clinical Neurology. – 2007. – T. 86. – C. 273-301
19. Lundberg I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups //Annals of the rheumatic diseases. – 2017. – T. 76. – №. 12. – C. 1955-1964.

20. Bohan A., Peter J. B. Polymyositis and Dermatomyositis: (First of Two Parts) //New England Journal of Medicine. – 1975. – T. 292. – №. 7. – C. 344-347.
21. Kao L., Chung L., Fiorentino D. F. Pathogenesis of dermatomyositis: role of cytokines and interferon //Current rheumatology reports. – 2011. – T. 13. – C. 225-232.
22. Ernste F. C., Reed A. M. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2013. – T. 88. – №. 1. – C. 83-105.
23. Stevens A. et al. Amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease //Chest. – 2020. – T. 158. – №. 4. – C. A2015.
24. Batthish M., Feldman B. M. Juvenile dermatomyositis //Current rheumatology reports. – 2011. – T. 13. – C. 216-224.
25. Wolstencroft P. W., Fiorentino D. F. Dermatomyositis clinical and pathological phenotypes associated with myositis-specific autoantibodies //Current rheumatology reports. – 2018. – T. 20. – C. 1-11.
26. Hozumi H. et al. Prognostic significance of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study //PLoS One. – 2015. – T. 10. – №. 3. – C. e0120313.
27. Kamperman R. G. et al. Pathophysiological mechanisms and treatment of dermatomyositis and immune mediated necrotizing myopathies: a focused review //International journal of molecular sciences. – 2022. – T. 23. – №. 8. – C. 4301.
28. Eloranta M. L. et al. A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies //Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. – 2007. – T. 56. – №. 9. – C. 3112-3124.

29. Kurdi M. et al. Differential Expression of Immune T-Cell Subpopulations and Pathologic Features in Dermatomyositis, Inclusion Body Myositis and Nonspecific Inflammatory Myopathies //Archives of Neuroscience. – 2025. – T. 12. – №. 1.
30. Malik A. et al. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management //Frontiers in neurology. – 2016. – T. 7. – C. 64.
31. Brunn A. et al. Inflammatory myopathy with abundant macrophages and dermatomyositis: two stages of one disorder or two distinct entities? //Acta neuropathologica. – 2009. – T. 118. – C. 793-801.
32. Fasth A. E. R. et al. T cell infiltrates in the muscles of patients with dermatomyositis and polymyositis are dominated by CD28null T cells //The Journal of Immunology. – 2009. – T. 183. – №. 7. – C. 4792-4799.
33. Kikuchi Y. et al. Difference in B cell activation between dermatomyositis and polymyositis: analysis of the expression of RP105 on peripheral blood B cells //Annals of the rheumatic diseases. – 2001. – T. 60. – №. 12. – C. 1137-1140.
34. Zhang X. et al. AB0819 Tfh cells contribute to abnormal b cell profiles in dermatomyositis //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – T. 77. – C. 1539-1540.
35. Yin X. et al. Increased expression of the NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome in dermatomyositis and polymyositis is a potential contributor to their pathogenesis //Chinese Medical Journal. – 2016. – T. 129. – №. 09. – C. 1047-1052.
36. Robinson A. B., Reed A. M. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis //Nature Reviews Rheumatology. – 2011. – T. 7. – №. 11. – C. 664-675.
37. Zeng R., Glaubitz S., Schmidt J. Antibody therapies in autoimmune inflammatory myopathies: promising treatment options //Neurotherapeutics. – 2022. – T. 19. – №. 3. – C. 911-921.

38. Gensler L. S. Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent //The Neurohospitalist. – 2013. – Т. 3. – №. 2. – С. 92-97.
39. Sasaki H., Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis //Modern rheumatology. – 2018. – Т. 28. – №. 6. – С. 913-921.
40. Strowd L. C., Jorizzo J. L. Review of dermatomyositis: establishing the diagnosis and treatment algorithm //Journal of dermatological treatment. – 2013. – Т. 24. – №. 6. – С. 418-421.
41. Choy E. H. S., Isenberg D. A. Treatment of dermatomyositis and polymyositis //Rheumatology. – 2002. – Т. 41. – №. 1. – С. 7-13.
42. Rogers K. V. et al. A dynamic quantitative systems pharmacology model of inflammatory bowel disease: Part 1–model framework //Clinical and Translational Science. – 2021. – Т. 14. – №. 1. – С. 239-248.
43. Кузнецов С. Р. Математическая модель иммунного ответа //Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. – 2015. – №. 4. – С. 72-87.
44. Gao X. et al. Dynamically modeling the effective range of IL-2 dosage in the treatment of systemic lupus erythematosus //Iscience. – 2022. – Т. 25. – №. 9.
45. Ugolkov Y. et al. Mathematical modeling in autoimmune diseases: from theory to clinical application //Frontiers in Immunology. – 2024. – Т. 15. – С. 1371620.
46. Fixed-Effect Model. In: *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. страницы. 63–67. doi:10.1002/9780470743386.ch11
47. Harrer M. et al. Doing meta-analysis with R: A hands-on guide. – Chapman and Hall/CRC, 2021.
48. Wan X. et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range //BMC medical research methodology. – 2014. – Т. 14. – С. 1-13.

49. Guo H. et al. Stability and inhibitory function of Treg cells under inflammatory conditions in vitro //Experimental and therapeutic medicine. – 2019. – T. 18. – №. 4. – C. 2443-2450.
50. Schneider A., Buckner J. H. Assessment of suppressive capacity by human regulatory T cells using a reproducible, bi-directional CFSE-based in vitro assay //Regulatory T Cells: Methods and Protocols. – 2011. – C. 233-241.
51. Néron S. et al. Differential responses of human B-lymphocyte subpopulations to graded levels of CD40–CD154 interaction //Immunology. – 2005. – T. 116. – №. 4. – C. 454-463.
52. Yoon S. H., Cho H. I., Kim T. G. Activation of B cells using Schneider 2 cells expressing CD40 ligand for the enhancement of antigen presentation in vitro //Experimental & molecular medicine. – 2005. – T. 37. – №. 6. – C. 567-574.
53. Benito-Miguel M. et al. IL-15 expression on RA synovial fibroblasts promotes B cell survival //PloS one. – 2012. – T. 7. – №. 7. – C. e40620.
54. Pène J. et al. Cutting edge: IL-21 is a switch factor for the production of IgG1 and IgG3 by human B cells //The Journal of Immunology. – 2004. – T. 172. – №. 9. – C. 5154-5157.
55. Volkov J. et al. Case study of CD19 CAR T therapy in a subject with immune-mediate necrotizing myopathy treated in the RESET-Myositis phase I/II trial //Molecular Therapy. – 2024. – T. 32. – №. 11. – C. 3821-3828.
56. John H Mathews, Kurtis D Fink, et al. Numerical methods using MATLAB, volume 4. Pearson prentice hall Upper Saddle River, NJ, 2004
57. Андрей Авенирович Амосов, Юлий Андреевич Дубинский, and Наталья Васильевна Копченкова. Вычислительные методы. 2014.
58. Marino S. et al. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology //Journal of theoretical biology. – 2008. – T. 254. – №. 1. – C. 178-196.
59. Yen T. H. et al. Combination therapy with rituximab, tofacitinib and pirfenidone in a patient with rapid progressive interstitial lung disease (RP-ILD)

due to MDA5 antibody-associated dermatomyositis: a case report //Medicina. – 2021. – T. 57. – №. 12. – C. 1358.

60. Simon Sanchez-Fernandez A., Carrasco Fernandez J. A., Rojas Marena L. V. Efficacy of rituximab in dermatomyositis and polymyositis refractory to conventional therapy //REUMATOLOGIA CLINICA. – 2013. – T. 9. – №. 2. – C. 117-119.

61. Wiala A. et al. Dermatomyositis requires long-term treatment with combined immunosuppressive and immunoglobulin therapy //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2021. – T. 19. – №. 3. – C. 456-458.