Соколов Виктор Владимирович, ООО «Эм Энд Эс Десижанс»

**Разработка методов моделирования системно-фармакологических процессов и их применение для оценки эффективности лечения сахарного диабета с помощью ингибиторов реабсорбции глюкозы**

Кандидатская диссертация по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Доклад 27 июня, 13:00, каб. 727

**Аннотация**

Математическое моделирование является неотъемлемой частью процесса разработки лекарственных средств уже несколько десятилетий. Непрерывно растущая сложность задач, стоящих перед современной медициной, совместно со стремительным развитием технологий приводит к появлению новых методологий, одной из которых стало количественное системно-фармакологическое (КСФ) моделирование. КСФ-моделирование отличается от других методов количественной фармакологии фокусом на физиологически-обоснованном описании биологических процессов. Как следствие, КСФ-модели представляют из себя полноценный срез знаний в выбранной области, характеризуются относительной сложностью лежащей в их основе системы дифференциальных уравнений и наличием большого количества обратных связей. Несмотря на то, что область применения КСФ активно расширяется, на сегодняшний день единого устоявшегося определения КСФ не существует. Более того, количество подходов и инструментов для разработки КСФ-моделей, методы оценки их качества и, как результат, воспроизводимость и степень влияния на разработку лекарств в равной мере вариативны. Таким образом, целью данной работы является формирование единых принципов и алгоритма создания КСФ-моделей, с целью повышения их воспроизводимости, качества и применимости, на основе моделирования эффективности глифлозинов (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, НГЛТ2), в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2Т).

В рамках данного исследования на основе систематического обзора литературы и последующего формирования базы данных была разработана механистическая модель почечной реабсорбции глюкозы, имитирующая физиологическое устройство мочевыделительной системы и описывающая фармакологическое действие трёх НГЛТ2 ингибиторов: дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина. При помощи индивидуальных данных клинического исследования дапаглифлозина 2-й фазы, модель была расширена до интегративной платформы, включающей блок гомеостаза глюкозы в плазме и блок гликирования гемоглобина. В ходе работы был сформирован стандартизированный алгоритм разработки КСФ-моделей, включающий 4 ключевых этапа, на базе которого был создан образцовый проект, содержащий 4 программных скрипта и 8 функций, позволяющих реализовать алгоритм в среде R/Monolix. При помощи модели почечной реабсорбции глюкозы было предложено объяснение проблемы разницы в эффекте на глюкозурию дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина в пациентах с СД2Т. Интегративная модель была использована для поиска факторов, существенно влияющих на ответ краткосрочных и долгосрочных маркеров гликемического контроля под действием дапаглифлозина. В совокупности данная математическая платформа не имеет на сегодняшний день аналогов по количеству различных методик, используемых одновременно для предсказания и объяснения фармакодинамических свойств различных НГЛТ2 ингибиторов в различных популяциях, и может быть использована как количественная база для разработки новых средств борьбы с сахарным диабетом в целом.