

ЗАДАЧА ОБОБЩЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ-ФАРМАКОДИНАМИКИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИ-PD-1.

Киреев Б.В., Никитич А.Н.¹

Сеченовский Университет, ф-т Передовая инженерная школа «Интеллектуальные системы тераностики», каф. Механики и математического моделирования Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д.8,
Email: matmod@staff.sechenov.ru

¹ Сеченовский Университет, Научно-образовательный центр математического моделирования лекарственных средств, Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д.8.

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек aPD-1/a-PD-L1 эффективно применяется для опухолей, резистентных к другим видам лечения. Блокирование взаимодействия PD-1 с PD-L1 позволяет избежать иммуносупрессорных реакций в Т-клетках. Применение обобщенных математических моделей - хороший инструмент выбора минимальной эффективной дозы на ранних стадиях клинических испытаний.

Математическая модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений. Модель включает в себя 5 компартментов: периферический, центральный, сосуды, эндосомальное пространство, интерстициальное пространство. Антитело aPD-1 связывается со своим лигандом PD-L1 в центральном компартменте и в интерстициальном пространстве опухоли. Для обобщаемого препарата (Nivolumab) параметры связывания были взяты из литературных источников [1]. Остальные параметры определялись с помощью концентрационного профиля Nivolumab.

В качестве обобщающей модели была выбрана математическая модель Lindauer et al [2] для антитела aPD-1 (Pembrolizumab). Модель описывает экспериментальные данные aPD-1 (Nivolumab) занятых рецепторов в плазме. С помощью модели проведен анализ зависимости K_d от RO . Даже на небольшом количестве данных кривую можно охарактеризовать, как линейную зависимость.

Обобщена математическая модель Lindauer et al [2] aPD-1 антитела. Данная модель описывает RO в плазме препарата Nivolumab и может быть применена для других aPD-1 антител.

Литература

1. Brown M. E. et al. Assessing the binding properties of the anti-PD-1 antibody landscape using label-free biosensors // *PLoS One*. Т. 15. №. 3. 2020. Стр. e0229206.
2. Lindauer A. et al. Translational pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of tumor growth inhibition supports dose-range selection of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab // *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. Т. 6. №. 1. 2017. Стр. 11-20.