Математическая биология и биоинформатика
2019. Т. 14. № 1. С. 233–256. doi: 10.17537/2019.14.233

==========ИНФОРМАЦИОННЫЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ==========
==========ТЕХНОЛОГИИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ==========

УДК: 51-76

Математическое моделирование действия антигипертензивных препаратов

Киселев И.Н.[*1,2], Кутумова Е.О.[1,2], Колпакова А.Ф.[1,2], Лифшиц Г.И[3], Колпаков Ф.А.[1,2]

[1]*Институт вычислительных технологий СО РАН, Новосибирск, Россия*
[2]*ООО "BIOSOFT.RU", Новосибирск, Россия*
[3]*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

Аннотация. Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных патологических синдромов и характеризуется стойким повышением артериального давления. Для нормализации давления могут быть использованы антигипертензивные препараты с различным механизмом действия. Взяв за основу модульную математическую модель сердечно-сосудистой системы, созданную ранее, мы интегрировали в нее фармакодинамические модели пяти различных классов антигипертензивных препаратов с такими представителями, как алискирен, лозартан, бисопролол, эналаприл и амлодипин. Для валидации полученной модели использовались опубликованные данные клинических исследований. С этой целью была сгенерирована популяция виртуальных пациентов с повышенным артериальным давлением. На ней моделировалось лечение перечисленными антигипертензивными препаратами. Снижение давления, которое прогнозировала модель, показало хорошее согласие с клиническими данными. В дальнейшем разработанная модель может быть использована для оптимизации выбора лекарственных препаратов для конкретного пациента.

Ключевые слова: *популяционное моделирование, виртуальный пациент, сердечно-сосудистая система человека, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, компьютерное моделирование, BioUML.*

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – патологический синдром, который характеризуется стойким повышением систолического давления от 140 мм рт. ст. и/или диастолического давления от 90 мм рт. ст. [1, 2]. АГ широко распространена в мире [3, 4], а в целом по России ее частота составляет 44 %, что является высоким показателем [5]. Наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни в первую очередь за счет поражения органов-мишеней и, следовательно, увеличения риска развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения [6]. По данным исследований, вклад наследственности в развитие АГ составляет от 30 до 60 % [7, 8]. Известно, что отягощенная наследственность увеличивает риск развития осложнений АГ примерно в 4 раза [9]. Поэтому важность генетической детерминации при АГ не вызывает сомнений.

[*]axec@systemsbiology.ru

Сложность выявления причин и механизмов АГ связана с тем, что этот патологический синдром обусловлен не только наследственными факторами, но и факторами внешней среды: от особенностей диеты до психоэмоциональных и социальных условий жизни. Система регуляции уровня артериального давления (АД) зависит от многих меж- и внутрисистемных прямых и обратных связей, которые имеют разные степени лабильности и способности «подстраиваться» к изменяющимся условиям. В поддержании АД участвуют различные регуляторы, к которым, в частности, относятся нервная и эндокринная системы, система почечной регуляции баланса жидкости и электролитов, а также ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [10–12] (рис. 1).

Изучение механизмов АГ предполагает не только проведение генетико-физиологических исследований, но и создание математических моделей, которые позволяют систематизировать знания и спрогнозировать возможный ход патологического процесса, что в данное время является востребованным для практической медицины.

Всем пациентам с АГ или высоким нормальным АД рекомендуются изменения образа жизни (отказ от курения, повышение физической активности, нормализация массы тела, ограничение соли в рационе и т.д.). Время начала лекарственной терапии (одномоментно с немедикаментозными вмешательствами или после них) определяется уровнем клинического АД, уровнем сердечно-сосудистого риска, наличием поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) [1, 11]:

1. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – снижение АД через воздействие на РААС (рис. 1);
2. блокаторы AT_1-рецепторов ангиотензина II – снижение АД через воздействие на РААС (рис. 1);
3. антагонисты кальция – выраженное сосудорасширяющее действие;
4. β-адреноблокаторы – снижение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), угнетение активности симпатической нервной системы;
5. диуретики – уменьшение объема жидкости, циркулирующей в крови, ускорение выведения натрия.

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [1]. Последние совместно с ингибиторами АПФ и блокаторами AT_1-рецепторов способствуют понижению АД посредством воздействия на компоненты РААС (рис. 1). РААС и ее гиперактивация является одним из ключевых факторов в патогенезе АГ. Основным звеном патогенеза является ангиотензин II, который реализует свое действие через рецепторы ангиотензина I типа и обладает выраженным сосудосуживающим действием на гладкомышечную мускулатуру, а также усиливает сократимость миокарда, стимулирует продукцию альдостерона, выброс катехоламинов, оказывает профибротические и провоспалительные эффекты, тем самым способствуя ремоделированию миокарда, прогрессированию эндотелиальной дисфункции и повреждению почек.

Тактика лечения (моно- или комбинированная терапия, препараты быстрого всасывания или с пролонгированным действием) подбирается индивидуально для каждого пациента. В силу разнообразия патогенетических механизмов выбор лекарственной терапии остается сложной задачей [14].

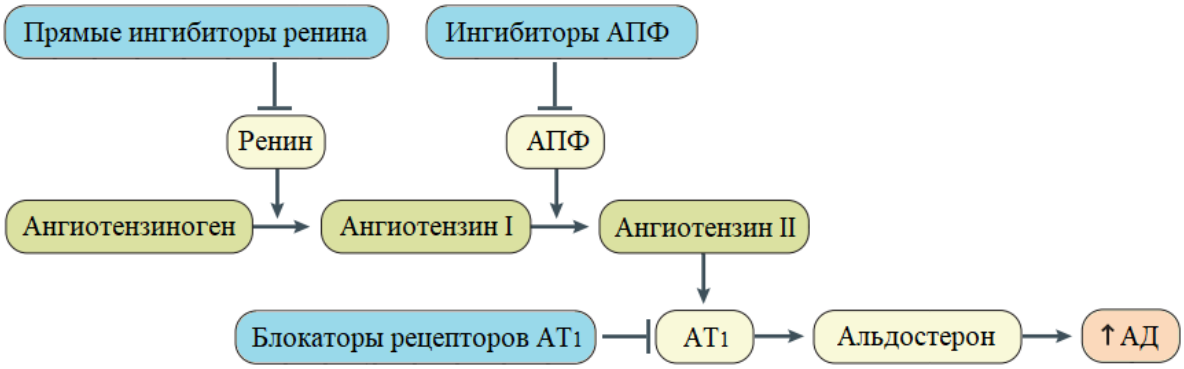

Рис. 1. Роль РААС в регуляции АД, а также влияние антигипертензивных препаратов на эту систему. Выброс ренина происходит в ответ на различные сигналы, например, стимуляцию адреналином, уменьшение абсорбации хлорида натрия, а также уменьшение кровяного давления в клубочке почки [14]. AT_1-рецепторы ангиотензина II способствуют секреции альдостерона, усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах, сужению просвета кровеносных сосудов, повышению их общего периферического сопротивления и, как следствие, повышению АД [11]. Ингибиторы ренина, АПФ и блокаторы рецепторов AT_1 снижают активность РААС, стимулируя понижение АД.

В данной работе мы продолжаем компьютерное моделирование и анализ модели сердечно-сосудистой системы человека, построенной ранее при использовании платформы BioUML (www.biouml.org) [15, 16]. Целью нашего исследования стало изучение существующих и создание недостающих математических моделей фармакодинамики и фармакокинетики различных классов АГП, интеграция этих моделей в нашу модель сердечно-сосудистой системы, а также валидация обобщенной модели по данным клинических испытаний. Для достижения этих целей была сформирована популяция виртуальных пациентов, каждый из которых характеризовался индивидуальным набором значений переменных и параметров модели. В качестве среднего значения АД при формировании популяции мы использовали уровень 160/100 мм рт. ст., который является пороговым при разделении АГ первой и второй степени [1]. Для остальных параметров, значения которых можно измерить клиническим путем, мы проверили соответствие сгенерированных значений референсным интервалам.

В качестве представителей различных классов АГП в данной работе мы рассмотрели алискирен – селективный ингибитор ренина [17, 18], лозартан – блокатор AT_1-рецепторов ангиотензина II [19], бисопролол – селективный β_1-адреноблокатор [20], эналаприл – ингибитор АПФ [21], амлодипин – блокатор кальциевых каналов [22].

МОДЕЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА С УЧЕТОМ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комплексная модель сердечно-сосудистой системы человека была построена на основе принципов модульного моделирования сложных биологических систем в платформе BioUML [15]. В ее основу легли модели сердца [23] и почки [24]. В данной работе, используя усовершенствованную модель Гайтона – Карааслана [25], мы детализировали модули модели, соответствующие компонентам РААС, а также добавили модули, характеризующие фармакокинетику и фармакодинамику АГП. В настоящее время модель состоит из 22 основных модулей (рис. 2):

1. Левый желудочек – описывает сокращения левого желудочка сердца с учетом скачкообразного переключения между состояниями «систола» и «диастола», рассчитывает поток крови из желудочка в артерии большого круга;
2. Системные артерии – представляет давление, объем и ток крови в артериях большого круга в виде единого упругого резервуара, рассчитывает их значения;

Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. № 1. doi: 10.17537/2019.14.233

3. Системные капилляры – рассчитывает сопротивление току крови из артерий большого круга в вены;

4. Системные вены – представляет давление, объем и ток крови в венах большого круга в виде единого упругого резервуара, рассчитывает их значения;

5. Правый желудочек – описывает сокращения правого желудочка сердца с учетом скачкообразного переключения между состояниями «систола» и «диастола», рассчитывает поток крови из желудочка в артерии большого круга;

6. Легочные артерии – представляет давление, объем и ток крови в артериях малого круга в виде единого упругого резервуара, рассчитывает их значения;

7. Легочные капилляры – рассчитывает сопротивление току крови из артерий большого круга в вены;

8. Легочные вены – представляет давление, объем и ток крови в венах малого круга в виде единого упругого резервуара, рассчитывает их значения;

9. Тканевый метаболизм – описывает доставку кислорода тканям исходя из величины кровотока, и рассчитывает величину кислородного долга, влияющего на сопротивление кровотоку;

10. Нервногуморальный контроль – описывает действие нервных и гормональных факторов [23], включает в себя отклик барорецепторов, адренорецепторов, рецепторов дыхательного центра и усталости, влияет на большинство других модулей, характеризующих работу сердца и ток крови по сосудам;

11. Правое предсердие – рассчитывает давление в правом предсердии исходя из величины сердечного выброса;

12. Нервная система – описывает почечную симпатическую нервную активность и эффект автономной нервной системы почки;

13. Натрий – характеризует регуляцию баланса натрия в организме;

14. Ренин – описывает секрецию ренина, принимает на вход (по типу обратной связи) концентрацию ангиотензина II, связанного с рецепторами AT_1;

15. Ангиотензин – описывает секрецию ангиотензиногена, его последовательное преобразование в ангиотензин I и ангиотензин II, а также связывание последнего с рецепторами AT_1 и AT_2;

16. Альдостерон – характеризует секрецию альдостерона;

17. Гормональная система – описывает синтез предсердного натрийуретического пептида и антидиуретического гормона (вазопрессина);

18. Диурез – описывает реабсорбцию воды в почках под влиянием альдостерона и антидиуретического гормона, а также процесс диуреза;

19. Объем крови – рассчитывает общий объем межклеточной жидкости и крови в организме;

20. Клубочковая фильтрация – рассчитывает скорость почечного кровотока и клубочковой фильтрации;

21. Фармакокинетика – описывает фармакокинетическую (*PK*) модель вещества, а именно то, как оно всасывается, выводится и метаболизируется в организме (обобщенный модуль, который может быть специфицирован под конкретный препарат настройкой параметров);

22. Фармакодинамика – описывает фармакодинамическую (*PD*) модель вещества, а именно силу его действия на некоторую подсистему организма (обобщенный модуль, как и в случае фармакокинетики).

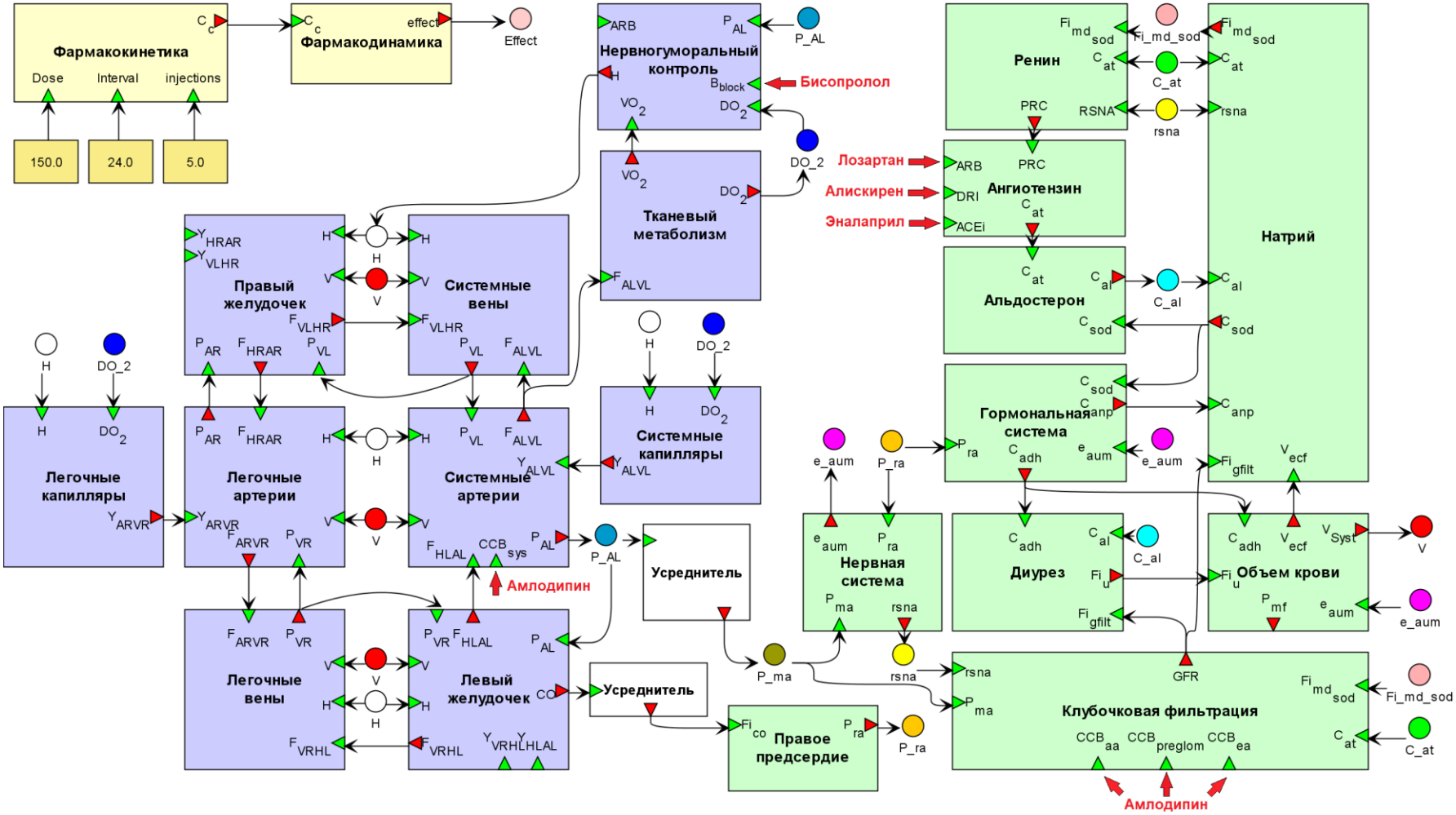

Рис. 2. Комплексная модель сердечно-сосудистой системы человека, реализованная в платформе BioUML. Зеленым отмечены модули, взятые из расширенной модели Гайтона – Карааслана [25], синим – из модели Солодянникова [23]. Функции, отвечающие за терапевтический эффект АГП, а также их метаболизм и выведение из организма, моделируются в модулях «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика» желтого цвета. Точки воздействия различных АГП указаны красными стрелками (детали даны в таблице 1).

Каждый модуль характеризуется определенным временем протекания биологических процессов (доли секунды для сокращений сердца, минуты для регуляции водно-солевого баланса и т.д.). Для формального описания этих процессов применяются системы алгебро-дифференциальных уравнений с учетом дискретных событий, задающих мгновенное переключение процесса из одного состояния в другое (например, переход от систолы к диастоле). Для нахождения решения указанных систем в рамках отдельного модуля используется пакет численного решения JVODE, доступный в BioUML и являющийся портированной на язык Java версией пакета CVODE [26]. Пакет использует многошаговые методы Адамса и обратной производной. В рамках целой модели расчеты проводятся по принципу агентного моделирования, при котором взаимодействие модулей осуществляется специальной подпрограммой-планировщиком на основе установленных между ними связей, определяющих динамическую передачу сигналов (значений переменных) [15].

Для каждого АГП были определены его точки воздействия на модель сердечно-сосудистой системы человека (таблица 1). Степень детализации *PD*-моделей для всех препаратов зависела от объема экспериментальных данных, которые были доступны в литературе. Исходя из этих данных, детальная *PK*-модель была построена только для алискирена. Перейдем к подробному описанию этих моделей.

Алискирен

Алискирен – низкомолекулярный ингибитор ренина непептидной структуры [17, 18]. В качестве основы для моделирования его действия на сердечно-сосудистую систему человека мы взяли *PK*-модель, описанную в работе [27], и *PD*-модель из работы [20], после чего дополнили эти модели дискретным событием, имитирующим прием препарата. Данное событие (рис. 3,А) характеризует мгновенное увеличение суммарной дозы алискирена A_p на дозу однократного приема *Dose* и происходит в том случае, когда время *t*, прошедшее с момента предыдущего приема, достигает определенного значения *Interval* при условии, что количество приемов не превысило заданного порога *Injections*.

PK-модель алискирена [27] – классическая двухкомпартментная модель, которая делит организм в зависимости от скорости распределения вещества на центральный и периферический компартменты [28]. К центральному компартменту относят плазму крови и хорошо перфузируемые органы – сердце, легкие, печень и почки; к периферическому – кожу, жир и мышцы [29].

Алискирен абсорбируется с линейной скоростью $k_a A_p$ в центральный компартмент, где одна его часть элиминируется, а другая часть транспортируется в периферический компартмент со скоростями, определяемыми по закону Михаэлиса – Ментен (рис. 3,Б). Концентрация алискирена C_c, оказывающая терапевтический эффект, определяется как количество лекарства в центральном компартменте A_c, отнесенное к его объему V_c:

$$C_c = \frac{A_c}{V_c}. \qquad (1)$$

В работе [25] данный эффект (обозначим его *DRI*) выражается как функция от дозы препарата:

$$DRI\left(dose\right) = \frac{E_{\max} \cdot dose}{dose + ED_{50}}, \qquad (2)$$

где $E_{\max} = 0.99$ – максимальный эффект, который он может дать (т.е. активность ренина снизится на 99 %), а $ED_{50} = 20$ мг – доза, эффект от которой составляет половину $E_{\max}$.

Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. № 1. doi: 10.17537/2019.14.233

Таблица 1. Точки воздействия АГП на модель сердечно-сосудистой системы человека

АГП (Класс АГП)	Модуль	Точки воздействия	Коэффициент воздействия	Доза (мг/д)
Алискирен (Ингибиторы ренина)	Ангиотензин	*PRA* – активность ренина	$\frac{C_c}{IC_{50}+C_c}$	150
				300
Лозартан (Блокаторы AT_1-рецепторов ангиотензина II)	Ангиотензин	c_{AT_1} – скорость связывания AT_1-рецепторов с ангиотензином II	0.85	50
			0.94	100
Бисопролол (β-адреноблокаторы)	Нервногуморальный контроль	*rS* – рецептор стресса	0.98	10
Эналаприл (Ингибиторы АПФ)	Ангиотензин	c_{ACE} – скорость расщепления ангиотензина I до ангиотензина II	0.97	20
Амлодипин (Блокаторы кальциевых каналов)	Клубочковая фильтрация	R_{aa} – сопротивление афферентных артериол	0.56	5
		R_{ea} – сопротивление эфферентных артериол	0.26	
		$R_{preglom}$ – сопротивление предклубочковых артерий	0.56	
	Системные артерии	F_{ALVL} – поток крови из артерий в вены большого круга	0.26	

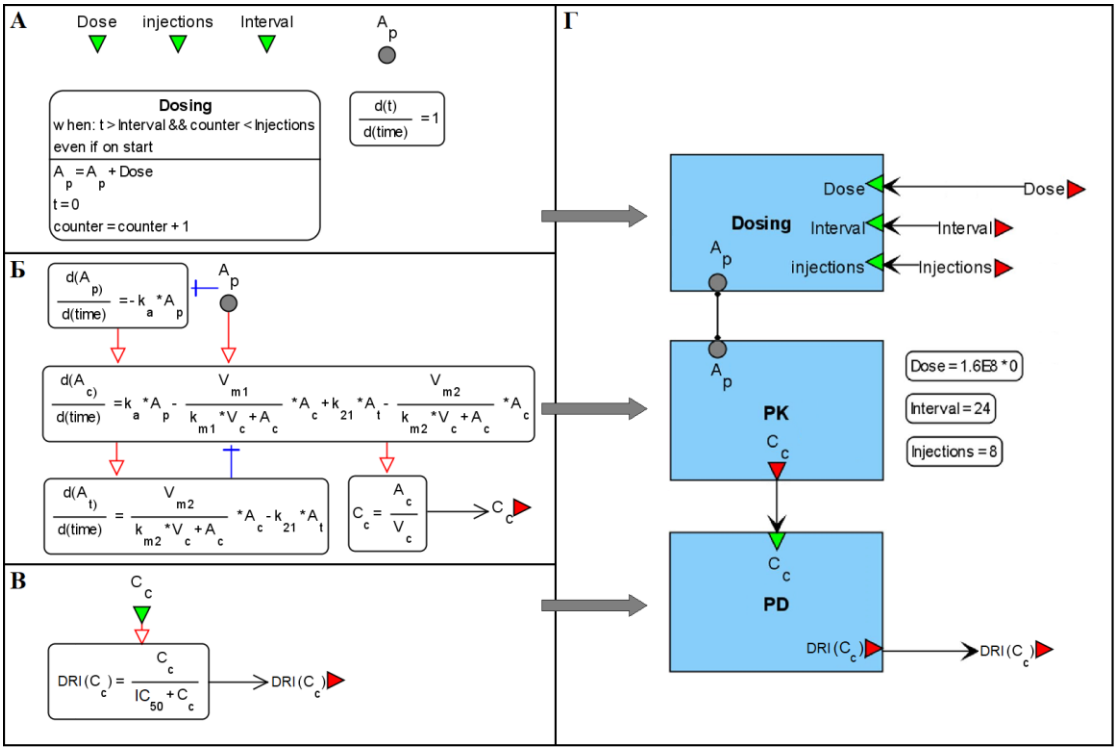

Рис. 3. Реализация математической модели алискирена в платформе BioUML. **А.** Прием препарата задается при помощи дискретного события и зависит от трех параметров: лекарственной дозы (*Dose*), числа приемов (*Injections*) и интервала между ними (*Interval*). **Б.** *PK*-модель алискирена. A_p – суммарная доза принятого препарата; A_c и A_t – количество алискирена в центральном и периферическом компартментах соответственно; C_c – концентрация лекарства, оказывающая терапевтический эффект. Детальное описание модели и численные значения параметров взяты из работы [27]. **В.** *PD*-модель алискирена – терапевтический эффект, оказываемый препаратом. IC_{50} – концентрация алискирена в центральном компартменте, которая обеспечивает эффект препарата, равный половине от максимально возможного. **Г.** Модульное представление модели алискирена.

Имея в наличии *PK*-модель алискирена [27], мы модифицировали формулу (2) с учетом функции изменения его концентрации в плазме крови (1):

$$DRI\left(C_c\right)=\frac{C_c}{IC_{50}+C_c}\,. \tag{3}$$

Здесь IC_{50} обозначает концентрацию лекарства в центральном компартменте, которая обеспечит эффект $E_{\max}/2$. Численные расчеты, которые мы произвели для данной модели при входном значении $A_p=20$ мг, дали на выходе среднее значение $C_c^{cp}=0.58$ нг/мл. Его мы и взяли в качестве значения для параметра IC_{50}.

Приняв формулу (3) в качестве *PD*-модели алискирена (рис. 3,В), мы построили для него модульную модель (рис. 3Г), входными параметрами которой являются доза алискирена для однократного приема, число приемов и интервал времени между ними. Выходной параметр – функция, определяющая антигипертензивный эффект препарата, на основе которого происходит снижение активности ренина в модуле «Ангиотензин».

Лозартан

Лозартан – специфический блокатор рецепторов ангиотензина II (ANG II) типа AT_1 [19]. Активация этих рецепторов происходит в модуле «Ангиотензин» посредством их связывания с ANG II и формирования комплекса $AT_1:\text{ANG II}$ со скоростью, вычисляемой по формуле [25]:

$$\upsilon_{AT_1:\text{ANG II}}\left(t\right)=c_{AT_1}\cdot\left[\text{ANG II}\right].$$

Здесь квадратные скобки обозначают концентрацию соответствующего вещества, а c_{AT_1} – константа. Фармакодинамический эффект лозартана *ARB* в работе [25] моделируется путем замены этой константы на функцию от дозы препарата:

$$c_{AT_1}\left(dose\right)=c'_{AT_1}\cdot\left(1-ARB\left(dose\right)\right),$$

где c'_{AT_1} – константа скорости связывания AT_1 и ANG II при отсутствии терапии, а значение *ARB*(*dose*) за неимением достаточного количества экспериментальных данных для идентификации параметров $E_{\max}$ и ED_{50} в формуле (2) полагается равным 0.94 и характеризует терапевтический эффект для дозы лозартана, равной 100 мг. Численные значения параметров даны и обоснованы в работе [25]. Значение $ARB=0.85$ для дозировки 50 мг было рассчитано нами на основе данных клинических испытаний, приведенных в [30].

Бисопролол

Бисопролол – ингибитор β_1-адренорецепторов [20], фармакодинамический эффект оказывает в модуле «Нервногуморальный контроль». В этом модуле сердечный центр представлен как система управления, которая задает выходную величину нервно-гуморального фактора *H* на основе суммарного сигнала рецепторов r_{sum} [23]:

$$\frac{dH}{dt}=a\cdot\left(H_{\max}\cdot\frac{1-e^{-2r_{\text{sum}}}}{1+18e^{-2r_{\text{sum}}}}-H\right),$$

где a и $H_{\max}$ – константы. Величину r_{sum} формируют значения барорецептора *rB*, а также рецепторов дыхательного центра *rV*, фактора усталости *rD* и стресса *rS* с учетом соответствующих констант h_{baro}, h_{VO_2}, h_{oxygen} и h_{stress}, а также константы h_{base}:

Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. № 1. doi: 10.17537/2019.14.233

$$r_{\text{sum}} = h_{\text{baro}} \cdot rB + h_{VO_2} \cdot rV + h_{\text{oxygen}} \cdot rD + h_{\text{stress}} \cdot rS + h_{\text{base}}.$$

Значения рецепторов вычисляются по формулам:

$$rB = r^{-}\left(P_{AL}\right),\ rV = r^{-}\left(VO_2\right),\ rD = r^{+}\left(DO_2\right),\ rS = r^{+}\left(S\right),$$

где P_{AL} – давление в артериях большого круга (определяемое в модуле «Артериальное дерево»), VO_2 и DO_2 – венозная концентрация кислорода и кислородный долг (модуль «Тканевый метоболизм»), $S \in [0,1]$ – фактор стресса, отражающий уровень адреналина в крови, а $r^{+}(\varphi)$ и $r^{-}(\varphi)$ – сигмоидные функции активности:

$$r^{+}(\varphi) = \frac{1 - e^{-\alpha(\varphi-\varphi_0)}}{1 + \beta e^{-\alpha(\varphi-\varphi_0)}}, \qquad r^{-}(\varphi) = 1 - \frac{1 - e^{-\alpha(\varphi-\varphi_0)}}{1 + \beta e^{-\alpha(\varphi-\varphi_0)}}.$$

Значения констант α, β и φ_0 для всех рецепторов взяты из работы [23].

Действие бисопролола мы моделируем путем уменьшения рецептора стресса:

$$rS = r^{+}\left(S\right) \cdot \left(1 - B_{\text{block}}\right).$$

Для идентификации значения параметра $B_{\text{block}} = 0.98$, характеризующего прием 10 мг препарата, мы использовали клинические данные [31].

Эналаприл

Эналаприл – ингибитор АПФ [21], катализирующий расщепление ангиотензина I (ANG I) до ангиотензина II (ANG II) [11] в модуле «Ангиотензин» со скоростью [25]:

$$\upsilon_{\text{ANG II}}(t) = c_{\text{ACE}} \cdot [\text{ANG I}].$$

Как и в случае с лазортаном, фармакодинамический эффект *ACEi* данного препарата можно задать через уменьшение константы c_{ACE}:

$$c_{\text{ACE}} = c'_{\text{ACE}} \cdot \left(1 - ACEi\right),$$

где c'_{ACE} – константа скорости преобразования ANG I в ANG II при отсутствии лекарственной дозы, а $ACEi = 0.97$ для дозы в 20 мг.

Амлодипин

Амлодипин блокирует кальциевые каналы L- и N-типа, вызывает расширение (и, как следствие, снижение сопротивления) афферентных (приносящих) и эфферентных (выносящих) артериол [32], а также предклубочковых артерий почки (таких как междолевые и дугообразные артерии, корковые лучевые артерии и т.д.) [25].

Функционирование почки задано в модуле «Клубочковая фильтрация». Согласно [20], почка определена как сеть параллельных нефронов. Полагая, что сопротивление артериол нефункционирующих нефронов равно бесконечности, получаем, что общее сосудистое сопротивление почек вычисляется по формуле:

$$R = \frac{R_{aa} + R_{ea}}{n} + R_{\text{preglom}}, \tag{4}$$

где n – число функционирующих нефронов, R_{aa} и R_{ea} – сопротивления афферентных и эфферентных артериол соответственно, а R_{preglom} – общее предклубочковое сопротивление. Значения R_{aa}, R_{ea} и R_{preglom} зависят от многих параметров модели. На

них, в частности, влияет концентрация комплекса $AT_1 : ANG\ II$ (вычисляемая в модуле «Ангиотензин»), почечная симпатическая нервная активность (модуль «Нервная система») и скорость тока натрия через Macula densa (модуль «Натрий»). Опустив детали, которые подробно описаны в работе [25], обозначим через R'_{aa}, R'_{ea} и R'_{preglom} значения параметров R_{aa}, R_{ea} и R_{preglom} при отсутствии антигипертензивной терапии. Тогда фармакодинамический эффект амлодипина можно смоделировать по формулам:

$$R_{aa} = R'_{aa} \cdot \left(1 - CCB_{aa}\right), \qquad R_{ea} = R'_{ea} \cdot \left(1 - CCB_{ea}\right),$$
$$R_{\text{preglom}} = R'_{\text{preglom}} \cdot \left(1 - CCB_{\text{preglom}}\right), \tag{5}$$

где значения $CCB_{aa} = CCB_{\text{preglom}} = 0.56$ и $CCB_{ea} = 0.26$ для дозы 5 мг препарата характеризуют более сильное влияние амлодипина на афферентные артериолы и предклубочковые артерии и более слабое влияние на эфферентные артериолы.

Отметим, что амлодипин действует не только на параметры общего сосудистого сопротивления почек (4), но и на общее сопротивление артериальной системы R_a [25]. В нашей модели данное сопротивление участвует опосредованно через параметр проводимости капилляров большого круга кровообращения Y_{ALVL}, обратной величиной которого он является. Значение Y_{ALVL} используется в модуле «Системные артерии» для расчета потока крови из артерий большого круга (с давлением P_{AL}) в вены большого круга (с давлением P_{VL}) по формуле [24]:

$$F_{ALVL} = Y_{ALVL} \cdot \left(P_{AL} - P_{VL}\right). \tag{6}$$

Чтобы учесть влияние амлодипина CCB_{sys}, мы изменили формулу (6) по аналогии с формулой (5):

$$F_{ALVL} = \frac{Y_{ALVL}}{1 - CCB_{\text{sys}}} \cdot \left(P_{AL} - P_{VL}\right),$$

положив при этом, как и в модели [25], $CCB_{\text{sys}} = CCB_{ea}$.

ВИРТУАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ

Под виртуальным пациентом в текущей работе мы понимаем математическую модель сердечно-сосудистой системы человека, определяемую системой алгебро-дифференциальных уравнений, в совокупности с множеством значений X_0 всех ее параметров и начальных значений переменных. Выбор значений X_0 производится таким образом, чтобы они обеспечивали стационарное состояние модели, которое соответствует некоторому состоянию пациента, например, «болен» или «здоров». Жизнедеятельность пациента, а также его реакция на внешние стимулы (прием АГП) осуществляется путем численного решения указанной системы.

Для создания отдельного виртуального пациента достаточно задать значения параметров модели и провести численные расчеты до тех пор, пока она не войдет в стационарное состояние.

Описанная выше модель сердечно-сосудистой системы человека содержит 170 параметров. Для целей данной работы мы разделили их на 2 группы.

1. Персональные параметры: колебание значений этих параметров приводит к существенному изменению моделируемых значений систолического (P_S) и диастолического (P_D) давления. Для их определения мы взяли одного виртуального

пациента со значениями $P_S = 160$, $P_D = 100$ и провели анализ модели на чувствительность к изменению значений X_0 (таблица А1 приложения А). Значения данных параметров являются индивидуальными для каждого виртуального пациента.

2. Остальные параметры: значения считаются общими для всех виртуальных пациентов.

Особый интерес представляют переменные модели, которые соответствуют клинически измеряемым характеристикам реальных людей. Такие переменные мы называем наблюдаемыми, они могут использоваться для проверки соответствия виртуального пациента некоторому реальному человеку.

ВИРТУАЛЬНАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Несколько виртуальных пациентов представляют собой популяцию виртуальных пациентов (или виртуальную популяцию). Основным требованием к такой популяции является соответствие распределений наблюдаемых переменных некоторым распределениям в популяции реальных людей.

В рамках данной работы в качестве наблюдаемых переменных мы использовали систолическое и диастолическое давления в артериях большого круга. Для этих величин мы взяли распределение (среднее значение ± стандартное отклонение), которое в достаточной мере покрывает распределения, полученные при клинических исследованиях для пациентов с АГ до начала приема АГП (таблица Б1 приложения Б), а корреляцию из экспериментальных данных Института физиологии и фундаментальной медицины СО РАН [28]:

$$P_S = 160 \pm 17,\ P_D = 100 \pm 11,\quad cor\left(P_S, P_D\right) = 0.64. \tag{7}$$

Для генерации виртуальной популяции мы использовали модифицированный алгоритм Метрополиса [34], который получил на вход распределение (7), а на выходе выдал множество наборов значений для персонализированных параметров. Этот алгоритм был ранее реализован нами на базе платформы BioUML [35] и протестирован при использовании экспериментальных данных [33].

При помощи данного алгоритма мы сгенерировали популяцию, состоящую из 1964 виртуальных пациентов, после чего выбрали из нее 200 пациентов с систолическим давлением $140 \le P_S \le 160$ (пороговые значения для диагностирования АГ первой степени), а также значениями параметров, измеряемых клиническим путем, в рамках референсных интервалов или с небольшими отклонениями от них. При выборе этих интервалов мы в первую очередь опирались на нормы, полученные российскими учеными для российского населения. В случае отсутствия отечественных исследований для применяемых в модели параметров мы использовали зарубежные исследования.

В таблице 2 даны диапазоны значений клинических параметров в рамках итоговой виртуальной популяции, а также референсные значения с описанием экспериментальных групп индивидуумов, для которых эти значения были получены.

Таблица 2. Значения параметров виртуальных пациентов и референсные значения, полученные в ходе клинических исследований

Параметр (единицы измерения)	Виртуальная популяция (200 пациентов)	Экспериментальная группа добровольцев					
		Референсные значения[1]	Число человек	Возраст (лет)	Население или национальность	Физиология, состояние здоровья	Ссылка
Масса тела (кг)	70	–	–	–	–	–	–
Систолическое давление (мм рт. ст.)	140 – 164	< 140	–	–	–	–	[1]
Диастолическое давление (мм рт. ст.)	86 – 110	< 90					
Общий объем крови (л)	4.41 – 5.52	2.99 – 6.98	90	16 – 89	США	Пациенты без сердечно-сосудистых или почечных заболеваний, дискразий крови или истощающих расстройств в истории, а также здоровые добровольцы.	[36]
ЧСС (уд/мин)	52 – 94	68 ± 8	32	21 – 45	Российская Федерация	Здоровые.	[37]
Сердечный выброс (л/мин)	3.88 – 6.62	5.56 ± 0.46					
Ударный объем (мл)	60 – 103	83 ± 15					
Гематокрит (%)	50	35 – 51	1453	21 – 78	Российская Федерация	Практически здоровые.	[38]
Гемоглобин (г/л)	160	119 – 172					
Концентрация натрия в сыворотке крови (мэкв/л)	143	137 – 147	77	не указан	Великобритания	Здоровые.	[39]
Концентрация калия в сыворотке крови (мэкв/л)	5.0	3.5 – 5.5	–	–	–	–	[40]
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1.73 м^2)	108 – 121	≥ 90	–	–	Европеоидная раса	–	[41]
Количество функционирующих нефронов в почке	1362608 – 1958049	210332 – 2702079	420	0 – 84	Афро- и белые американцы Коренные и белые австралийцы Сенегальцы	Поступившие на вскрытие после внезапной смерти, без известных заболеваний почек или грубых морфологических аномалий.	[42–44]
Концентрация предсердного натрийуретического пептида (нг/л)	42 – 49	27 – 152	28	19 – 58	Япония	Без АГ, болезней почек, печени и легких, гепатита, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний сердца.	[45]

[1] Диапазон данных или среднее значение ± стандартное отклонение

Таблица 2 (продолжение)

Параметр (единицы измерения)	Виртуальная популяция (200 пациентов)	Экспериментальная группа добровольцев					
		Референсные значения	Число человек	Возраст (лет)	Население или национальность	Физиология, состояние здоровья	Ссылка
Фракция выброса (%)	51 – 80	≥ 55	510	–	Представители белой расы, Афроамериканцы, Американские индейцы	С нормальной массой тела, нормальным уровнем АД, без признаков сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.	[46]
Конечный диастолический объем левого желудочка (мл)	86 – 165	56 – 155					
Конечный систолический объем левого желудочка (мл)	21 – 65	19 – 58					
Конечный диастолический объем правого желудочка (мл)	81 – 178	78 – 256	108	21 – 68	Великобритания	Без болезней сердца, АГ и сердечных факторов риска в истории, а также с нормальной электрокардиограммой.	[47]
Конечный систолический объем правого желудочка (мл)	17 – 93	20 – 118					
Концентрация ренина (пг/мл)	23.3 – 24.8	4.2 – 52.2	–	до 40 лет	США	Здоровые. Сдача крови в вертикальном положении.	[48]
Активность ренина (пмоль/мл/ч)	1.4 – 1.5	0.9 – 1.9	34	27 – 40	Великобритания (за исключением афро-карибов)	Без диабета, на неограниченной натриевой диете, с нормальной концентрацией креатинина, без приема АГП и нестероидных противовоспалительных препаратов.	[49]
Уровень ангиотензина I (фмоль/мл)	10.2 – 10.9	8.2 ± 5.4	10	20 – 28	Швейцария	С нормальным здоровьем.	[50]
Уровень (несвязанного) ангиотензина II (фмоль/мл)	5.4 – 5.7	5.2 ± 1.9					
Уровень альдостерона (пг/мл)	105 – 108	50 – 230	–	–	–	–	[51]

СРАВНЕНИЕ МОДЕЛИРУЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ИСПЫТАНИЯМИ

В качестве стандартных дозировок для изучаемых лекарственных препаратов мы рассмотрели 150 и 300 мг в день (мг/д) для алискирена, 50 и 100 мг/д для лозартана, 20 мг/д для эналаприла, 5 мг/д для амлодипина и 10 мг/д для бисопролола. В силу ограниченности вычислительных ресурсов в качестве модельного времени мы рассмотрели интервал, равный 240 часам (10 суток). В таблице 3 даны результаты численного моделирования АД для популяции виртуальных пациентов до и после антигипертензивной терапии.

Таблица 3. Результаты численного моделирования изменения систолического и диастолического давления в популяции 200 виртуальных пациентов под действием антигипертензивных препаратов (среднее ± стандартное отклонение)

Препарат	Доза (мг/день)	Систолическое давление		Диастолическое давление	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Плацебо	–	149.3 ± 6.3	149.7 ± 6.4	97.7 ± 6.3	98.7 ± 6.3
Алискирен	150		118.5 ± 5.3		83.6 ± 5.1
	300		111.9 ± 5.9		80.4 ± 5.3
Лозартан	50		128.4 ± 5.0		88.7 ± 5.6
	100		125.2 ± 5.1		86.7 ± 5.1
Бисопролол	10		127.8 ± 5.8		79.4 ± 4.3
Эналаприл	20		121.6 ± 5.2		85.0 ± 5.1
Амлодипин	5		138.6 ± 5.9		84.2 ± 5.6

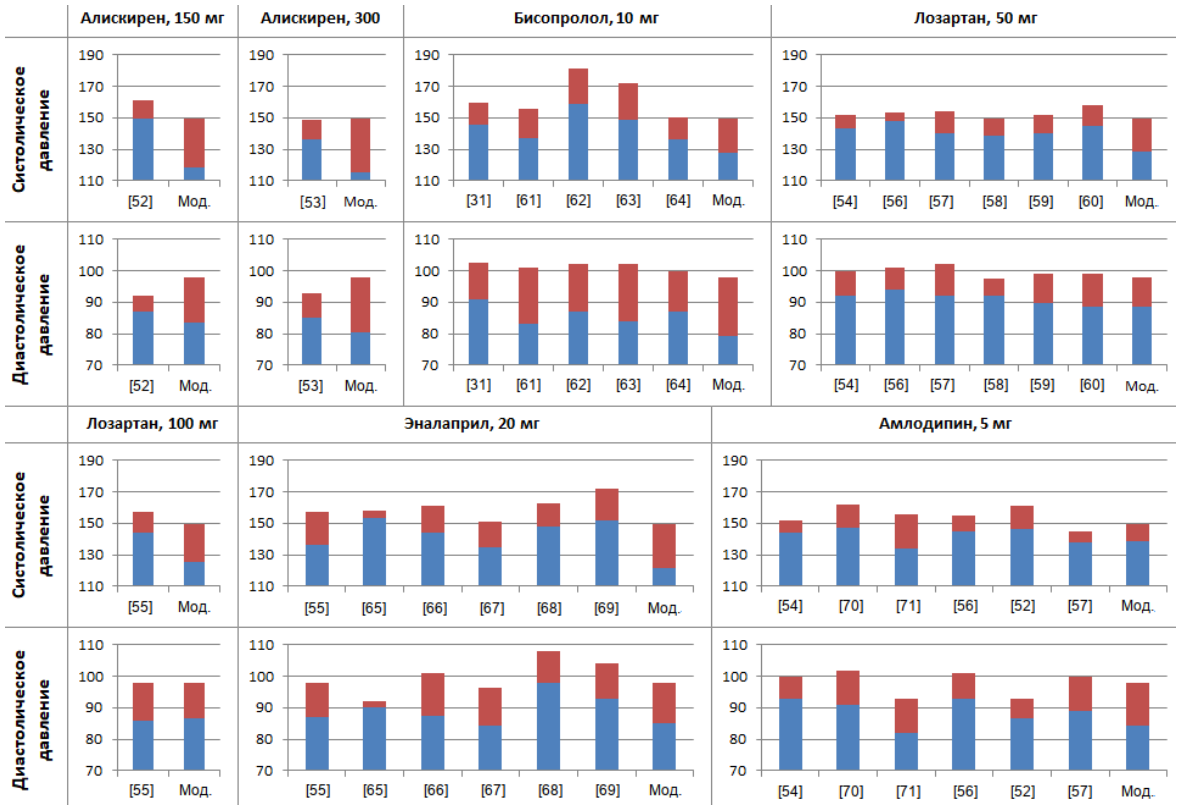

Рис. 4. Средние значения систолического и диастолического давления, полученные в ходе клинических испытаний (ссылки на статьи указаны в квадратных скобках) и численного моделирования в BioUML (значения с подписью «Мод.») до лечения АГП (красный) и после лечения (синий).

Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. № 1. doi: 10.17537/2019.14.233

Результаты численного моделирования изменения систолического и диастолического давления в популяции 200 виртуальных пациентов под действием антигипертензивных препаратов (таблица 3) показали, что наиболее эффективной оказалась терапия алискиреном в дозе 150 мг/д (снижение систолического давления более чем на 30 мм рт. ст.) и эналаприлом в дозе 20 мг/д (27 мм рт. ст.). Менее эффективной была терапия амлодипином (снижение АД на 10 мм рт. ст.). Терапия бисопрололом и лозартаном способствовала снижению АД на ~10 мм рт. ст.

На рисунке 4 представлено сравнение результатов численного моделирования с данными клинических исследований, перечисленными в таблице Б1 приложения. Как видно из приведенных данных на рисунке 4, результаты численного моделирования лечения АГ основными классами АГП хорошо соответствуют клиническим данным.

Недостатком проведенного исследования может служить тот факт, что нами не учитывался процент виртуальных пациентов, для которых антигипертензивная терапия оказалось неэффективной (не было снижения АД) или вызвала нежелательные побочные эффекты (в частности, изменение ряда показателей модели за пределы референсных границ). Так, например, у алискирена обнаружены побочные эффекты, включающие гиперкалиемию, при комбинации с ингибиторами АПФ и блокаторами AT_1-рецепторов ангиотензина II [72].

Для принятия решения на основе компьютерного анализа по оптимальному выбору антигипертензивных препаратов мы планируем в дальнейшем внести в программу исследования данные о поражениях органов-мишений и наличии особых клинических ситуаций у пациентов с АГ (например, пожилой возраст, метаболический синдром, сахарный диабет, поражение почек и т.п.). Например, алискирен в виде монотерапии 150 мг/д более эффективен при лечении пациентов с избыточным весом [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая сложность патогенеза АГ и большое количество разработанных АГП, лечение АГ на современном этапе часто представляет процесс эмпирического перебора лекарственных средств из различных фармакологических групп.

В данной работе продолжена разработка математической модели сердечно-сосудистой системы человека, реализованной нами ранее [15]. На основе принципов модульного и агентного моделирования в рамках платформы BioUML при использовании расширенной модели Гайтона – Карааслана [25] мы детализировали те модули нашей модели, которые описывают функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Мы также включили в модель уравнения фармакодинамики пяти АГП: алискирена, лозартана, бисопролола, эналаприла и амлодипина. Для валидации созданной модели мы имитировали действие АГП на популяцию, сгенерированную при помощи модифицированного алгоритма Метрополиса [34] и состоящую из 200 виртуальных пациентов с повышенным артериальным давлением. Численные расчеты показали, что снижение систолического и диастолического давления при приеме перечисленных препаратов находится в согласии с результатами клинических испытаний, которые мы нашли в литературе.

В дальнейшем компьютерное моделирование сердечно-сосудистой системы человека и фармакодинамики АГП может быть детализировано и использовано для изучения вопросов о целесообразности применения того или иного препарата для каждого пациента с АГ. Основным вызовом здесь является персонализация параметров модели для конкретного пациента. Решению этого вопроса будет посвящена наша дальнейшая работа. Это откроет новые возможности по составлению персонального статуса здоровья человека и выбору лечебной тактики с учетом индивидуальных показателей пациентов, в том числе контроль лечения посредством биомаркеров [73]. Несмотря на многочисленные фармако-эпидемиологические исследования, остается

нерешенным вопрос о недостаточной эффективности назначаемой лекарственной терапии при АГ. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, ожидаемого терапевтического эффекта не удается достичь в среднем у 40 % больных. Наше исследование, направленное на индивидуализацию терапии АГ, позволит выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат, а также минимальную эффективную дозу.

Работа подержана грантом РФФИ № 16-01-00779.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А1. Параметры модели сердечно-сосудистой системы человека, колебания которых ведут к значительному изменению моделируемых значений систолического и диастолического давления

№	Параметр	Описание
1	A_1	Общая интенсивность обмена веществ.
2	A_3	Симпатическая чувствительность капилляров большого круга.
3	A_4	Кислородно-дефицитная чувствительность капилляров большого круга.
4	A_9	Тонус артерий большого круга.
5	A_{11}	Тонус вен большого круга.
6	A_{19}	Тонус артерий малого круга.
7	AO_2	Артериальная концентрация кислорода.
8–9	A_{al_CD} B_{al_CD}	Константы уравнения, описывающего влияние альдостерона на реабсорбцию в собирательных трубках.
10	$B_{AT_1_ea}$	Константа уравнения, описывающего влияние комплекса AT_1 : ANG II на сопротивление эфферентных артериол.
11	$B_{AT_1_\mathrm{preglom}}$	Константа уравнения, описывающего влияние комплекса AT_1 : ANG II на сопротивление предклубочковых артериол.
12	c_0	Базовая активность сердечного центра.
13	c_1	Барорецепторная чувствительность сердечного центра.
14	G_{AL0}	Базовая упругость артерий большого круга.
15	G_{AR0}	Базовая упругость артерий малого круга.
16	G_{HL}	Упругость стенки левого желудочка.
17	G_{HR}	Упругость стенки правого желудочка.
18	G_{VL0}	Базовая упругость вен большого круга.
19	G_{VR0}	Базовая упругость вен малого круга.
20	S	Фактор стресса, отражающий уровень гормонов стресса (адреналина, норадреналина) в крови.
21	K_{HLAL}	Коэффициент регургитации аортального клапана.
22	$KL0$	Инотропный коэффициент левого желудочка.
23	$KR0$	Инотропный коэффициент правого желудочка.
24	V	Общий объем крови.
25	VO_2	Венозная концентрация кислорода.
26	Y_{ALVL0}	Базовая проводимость капилляров большого круга.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б1. Клинические данные влияния антигипертензивных лекарств на систолическое и диастолическое давление[2].

Лекарство	Ссылка	Период вымывания (плацебо)	Схема приема АГП	Доза (мг/день)	Число пациентов	Систолическое давление		Диастолическое давление		Положение пациента при замере АД
						До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Алискирен	[52]	2–4 недели	8 недель	150	315	161.2 ± 8.2	149.6 ± 15.0	92.1 ± 10.5	86.9 ± 11.5	сидячее
	[53]	6–8 недель	6 недель	300	15	149.0 ± 19.4	136.0 ± 11.6	93.0 ± 11.6	85.0 ± 11.6	полулежачее
Лозартан	[54]	4 недели	4 недели	50	183	152.0 ± 13.0	143.0 ± 16.0	100.0 ± 7.0	92.0 ± 9.0	сидячее
	[55]	2 недели	24 недели	100	30	157.0 ± 4.0	144.0 ± 3.0	98.0 ± 3.0	86.0 ± 2.0	сидячее
	[56]	4 недели	4 недели	50	97	153.7 ± 15.5	147.6 ± 17.7	101.0 ± 5.3	94.0 ± 10.9	сидячее
	[57]	4 недели	6 недель	50	10	154.0 ± 11.0	140.0 ± 12.0	102.0 ± 4.0	92.0 ± 8.0	сидячее
	[58]	2 недели	4 недели	50	238	149.2 ± 12.1	138.7 ± 13.9	97.6 ± 5.6	91.9 ± 8.1	сидячее
	[59]	4 недели	4 недели	50	126	151.6 ± 8.3	140.1 ± 13.7	99.2 ± 4.2	89.8 ± 8.9	сидячее
	[60]	нет данных	4 недели	50	145	157.9 ± 12.0	144.7 ± 16.1	99.0 ± 3.0	88.5 ± 8.1	сидячее
Бисопролол	[31]	4 недели	4 недели	10	98	159.8 ± 17.1	145.3 ± 18.0	102.4 ± 5.8	90.9 ± 8.5	лежа на спине
	[61]	30 дней	4 недели	10	14	156.0 ± 15.0	137.0 ± 18.0	101.0 ± 5.0	83.0 ± 12.0	лежачее
	[62]	2 недели	4 недели	10	28	181.0 ± 15.0	159.0 ± 14.0	102.0 ± 6.0	87.0 ± 7.0	лежа на спине
	[63]	4–6 недель	4 недели	10	13	172.0 ± 8.0	149.0 ± 14.0	102.0 ± 4.0	84.0 ± 7.0	лежа на спине
	[64]	2 недели	4 недели	10	25	150.0 ± 15.0	136.0 ± 19.0	100.0 ± 5.0	87.0 ± 10.0	сидячее
Эналаприл	[55]	2 недели	24 недели	20	30	157.0 ± 3.0	136.0 ± 3.0	98.0 ± 3.0	87.0 ± 2.0	сидячее
	[65]	2–4 недели	4 недели	20	62	158.0 ± 14.0	153.0 ± 16.0	92.0 ± 9.0	90.0 ± 10.0	сидячее
	[66]	нет данных	4 недели	20	156	161.3 ± 12.5	144.2 ± 13.5	101.1 ± 4.5	87.4 ± 8.9	лежа на спине
	[67]	4 недели	12 недель	20	98	150.8 ± 10.0	134.5 ± 12.1	96.5 ± 4.7	84.1 ± 8.1	сидячее
	[68]	4-8 недель	4 недели	20	22	163.0 ± 15.0	148.0 ± 16.0	108.0 ± 7.0	98.0 ± 7.0	лежа на спине
	[69]	4 недели	4 недели	20	31	172.0 ± 3.0	152.0 ± 3.0	104.0 ± 1.0	93.0 ± 2.0	лежа на спине
Амлодипин	[54]	4 недели	4 недели	5	183	152.0 ± 13.0	144.0 ± 13.0	100.0 ± 7.0	93.0 ± 8.0	сидячее
	[70]	2 недели	8 недель	5	81	161.8 ± 12.8	147.5 ± 14.3	101.8 ± 4.5	90.8 ± 8.2	сидячее
	[71]	2 недели	4 недели	5	14	156.0 ± 15.0	134.0 ± 11.0	93.0 ± 7.0	82.0 ± 5.0	лежа на спине
	[56]	4 недели	4 недели	5	93	154.9 ± 16.7	145.0 ± 16.0	101.0 ± 5.1	93.0 ± 9.3	сидячее
	[52]	2–4 недели	8 недель	5	315	161.0 ± 8.0	146.7 ± 13.1	93.0 ± 9.1	86.6 ± 10.0	сидячее
	[57]	4 недели	6 недель	5	10	145.0 ± 7.0	138.0 ± 15,0	100.0 ± 5.0	89.0 ± 8.0	сидячее

[2] Данные преведены в формате среднее значение ± стандартное отклонение

Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. № 1. doi: 10.17537/2019.14.233

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Ерегин С.Я., Карпов Р.С. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник*. 2015. № 1. С. 3–30.
2. *Глобальное резюме по гипертонии*. ВОЗ, 2013. 40 с.
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 2005. V. 365. P. 217–223.
4. Irazola V.E., Gutierrez L., Bloomfield G., Carrillo-Larco R.M., Dorairaj P., Gaziano T., Levitt N.S., Miranda J.J., Ortiz A.B., Steyn K., Wu Y., Xavier D., Yan L.L., He J., Rubinstein A. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Selected LMIC Communities: Results From the NHLBI/UHG Network of Centers of Excellence for Chronic Diseases. *Global Heart*. 2016. V. 11. № 1. P. 47–59.
5. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечениеи контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14.
6. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S.C., White I.R., Caulfield M.J., Deanfield J.E., Smeeth L., Williams B.P., Hingorani A.D., Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *The Lancet*. 2014. V. 383. № 9932. P. 1899–1911.
7. Ehret G.B. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2010. V. 12. № 1. P. 17–25.
8. Shih P.B., O'Connor D.T. Hereditary Determinants of Human Hypertension. Strategies in the Setting of Genetic Complexity. *Hypertension*. 2008. V. 51. № 6. P. 1456–1464.
9. Cornelissen V.A., Fagard R.H., Coeckelberghs E., Vanhees L. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*. 2011. V. 58. № 5. P. 950–958.
10. *Система кровообращения и артериальная гипертония: биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование*. Под ред. Ивановой Л.Н., Блохина А.М., Маркель А.Л. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2008. 252 с.
11. Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cífková R., Dominiczak A.F., Grassi G., Jordan J., Poulter N.R., Rodgers A., Whelton P.K. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. V. 4. P. 18014.
12. Campbell N.R., Lackland D.T., Niebylski M.L. High blood pressure: why prevention and control are urgent and important: a 2014 fact sheet from the World Hypertension League and the International Society of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014. V. 16. № 8. P. 551–553.
13. Лебедев А.А. Система ренин – ангиотензин. *Соросовский образовательный журнал*. 1998. № 3. С. 35–40.
14. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a metaanalysis. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003. V. 7. № 23. P. 1269–1275.

15. Киселев И.Н., Семисалов Б.В., Бибердорф Э.А., Шарипов Р.Н., Блохин А.М., Колпаков Ф.А. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человека. *Математическая биология и биоинформатика*. 2012. Т. 7. № 2. С. 703–736. doi: 10.17537/2012.7.703.
16. Киселев И.Н., Бибердорф Э.А., Баранов В.И., Комлягина Т.Г., Мельников В.Н., Суворова И.Ю., Кривощеков С.Г., Колпаков Ф.А. Персонализация параметров и валидация модели сердечно-сосудистой системы человека. *Математическая биология и биоинформатика*. 2015. Т. 10. № 2. С. 526–547. doi: 10.17537/2015.10.526.
17. Колпакова А.Ф. О возможностях применения прямого ингибитора ренина алискирена для лечения социально значимых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2014. Т. 29. № 2. С. 14–21.
18. Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins R.L., Nussberger J., Chiang Y., Bedigian M.P. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005. V. 111. P. 1012–1018.
19. Sica D.A., Gehr T.W., Ghosh S. Clinical Pharmacokinetics of Losartan. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005. V. 44. № 8. P. 797–814.
20. Steinmann E., Pfisterer M., Burkart F. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new beta 1 selective adrenoreceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1986. V. 8. № 5. P. 1044–1050.
21. Ferguson R.K., Vlasses P.H., Swanson B.N., Mojaverian P., Hichens M., Irvin J.D., Huber P.B. Effects of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, in hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1982. V. 32. № 1. P. 48–53.
22. Faulkner J.K., McGibney D., Chasseaud L.F., Perry J.L., Taylor I.W. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1986. V. 22. P. 21–25.
23. Прошин А.П., Солодянников Ю.В. Математическое моделирование системы кровообращения и его практические применения. *Автоматика и телемеханика*. 2006. № 2. 174–188.
24. Karaaslan F., Denizhan Y., Kayserilioglu A., Ozcan Gulcur H. Long-term mathematical model involving renal sympathetic nerve activity, arterial pressure, and sodium excretion. *Annals of Biomedical Engineering*. 2005. V. 33. № 11. P. 1607–1630.
25. Hallow K.M., Lo A., Beh J., Rodrigo M., Ermakov S., Friedman S., de Leon H., Sarkar A., Xiong Y., Sarangapani R., Schmidt H., Webb R., Kondic A.G. A model-based approach to investigating the pathophysiological mechanisms of hypertension and response to antihypertensive therapies: Extending the Guyton model. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014. V. 306. № 9. P. R647–R662.
26. Hindmarsh A.C., Brown P.N., Grant K.E., Lee S.L., Serban R., Shumaker, D.E., Woodward C.S. SUNDIALS: Suite of Nonlinear and Differential/Algebraic Equation Solvers. *ACM Transactions on Mathematical Software*. 2005. V. 31. № 3. P. 363–396.
27. Hong Y., Dingemanse J., Mager D.E. Pharmacokinetic/Pharmacodynamics modeling of renin biomarkers in subjects treated with the renin inhibitor Aliskiren. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2008. V. 84. № 1. P. 136–143.
28. Bonate P.L. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. New York: Springer, 2006. 387 p.
29. *Интенсивная терапия. Национальное руководство*. Т. 2. Под ред. Гельфанда Б.Р., Салтанова А.И. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

30. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. V. 4. Article No. CD003822.
31. Lithell H., Selinus I., Hosie J., Frithz G., Weiner L. Efficacy and safety of bisoprolol and atenolol in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, parallel group international multicentre study. *European Heart Journal*. 1987. V. 8. P. 55–64.
32. Hayashi K., Wakino S., Sugano N., Ozawa Y., Homma K., Saruta T. Ca^{2+} Channel Subtypes and Pharmacology in the Kidney. *Circulation Research*. 2007. V. 100. № 3. P. 342–353.
33. Мельников В.Н., Комлягина Т.Г., Речкина С.Ю., Лазарева И.Ф., Суворова И.Ю., Кривощеков С.Г. *Показатели эластичности артерий и гемодинамики у здоровых и больных людей*: база данных, зарегистрирована в Реестре баз данных Федеральной службы по интеллектуальной собственности 9 июня 2012 г. № 2012620540.
34. Pruett W.A., Husband L.D., Husband G., Dakhlalla M., Bellamy K., Coleman T.G., Hester R.L. A population Model of Integrative Cardiovascular physiology. *PLoS One*. 2013. V. 8. № 9.
35. Киселев И.Н., Шарипов Р.Н., Мандрик Н.В., Колпаков Ф.А. Популяционное моделирование сердечно-сосудистой системы человека в платформе BioUML. В: *Труды XVI Всероссийской конференции DICR-2017*. Новосибирск, 2017 г. С. 212–217.
36. Gibson J.G., Evans W.A. Clinical studies of the blood volume. II. The relation of plasma and total blood volume to venous pressure, blood velocity rate, physical measurements, age and sex in NINETY normal humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 1937. V. 16. № 3. P. 317–328.
37. Терегулов Ю.Э. Интегральные показатели центральной гемодинамики у здоровых лиц и пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от типа гемодинамики. *Практическая медицина*. 2012. Т. 2. № 8(64). С. 164–168.
38. Казакова М.С., Луговская С.А., Долгов В.В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 6. С. 43–49.
39. Payne R.B., Levell M.J. Redefinition of the normal range for serum sodium. *Clinical Chemistry*. 1968. V. 14. № 2. P. 172–178.
40. Rastegar A. Chapter 195. Serum Potassium. In: *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations. 3rd edition*. Eds. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. Boston: Butterworths, 1990.
41. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012. Т. 16. № 1. С. 89–115.
42. Bertram J.F., Douglas-Denton R.N., Diouf B., Hughson M.D., Hoy W.E. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatric Nephrology*. 2011. V. 26. P. 1529–1533.
43. Hoy W.E., Ingelfinger J.R., Hallan S., Hughson M.D., Mott S.A., Bertram J.F. The early development of the kidney and implications for future health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2010. V. 1. № 4. P. 216–233.
44. Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Hughson M.D., Cass A., Johnson K., Bertram J.F. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney International Supplements*. 2003. V. 63. № 83. P. S31–S37.

45. Nozuki M., Mouri T., Itoi K., Takahashi K., Totsune K., Saito T., Yoshinaga K. Plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in various diseases. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1986. V. 148. P. 439–447.
46. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Под ред. Васюка Ю.А. *Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу*. 2012. Т. 3. № 95. С. 1–28.
47. Hudsmith L.E., Petersen S.E., Francis J.M., Robson M.D., Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2005. V. 7. P. 775–782.
48. Мельник А.А. Определение уровней активного ренина и альдостерона в крови для персонализации лечения артериальной гипертензии. *Медицинская газета «Здоровье Украины»*. 2017. № 19 (416).
49. Valabhji J., Donovan J., Kyd P.A., Schachter M., Elkeles R.S. The relationship between active renin concentration and plasma renin activity in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2001. V. 18. P. 451–458.
50. Nussberger J., Brunner D., Keller I., Brunner H.R. Measurement of converting enzyme activity by antibody-trapping of generatedangiotensin II. Comparison with two other methods. *American Journal of Hypertension*. 1992. V. 5. P. 393–398.
51. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С., Талалаева Т.Г., Хорева С.Н. Роль и целевой уровень отдельных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2009. № 3 (77). С. 26–32.
52. Brown M.J., McInnes G.T., Papst C.C., Zhang J., MacDonald T.M. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *The Lancet*. 2011. V. 377. P. 312–320.
53. Kwakernaak A.J., Roksnoer L.C., Lambers Heerspink H.J., van den Berg-Garrelds I., Lochorn G.A., van Embden Andres J.H., Klijn M.A., Kobori H., Danser A.H., Laverman G.D., Navis G.J. Effects of Direct Renin Blockade on Renal & Systemic Hemodynamics and on RAAS Activity, in Weight Excess and Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2017. V. 12. № 1. Article No. e0169258.
54. Porthan K., Viitasalo M., Hiltunen T.P., Väänänen H., Dabek J., Suonsyrjä T., Hannila-Handelberg T., Virolainen J., Nieminen M.S., Toivonen L., Kontula K., Oikarinen L. Short-term electrophysiological effects of losartan, bisoprolol, amlodipine, and hydrochlorothiazide in hypertensive men. *Annals of Medicine*. 2009. V. 41. № 1. P. 29–37.
55. Nedogoda S.V., Ledyaeva A.A., Chumachok E.V., Tsoma V.V., Mazina G., Salasyuk A.S., Barykina I.N. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clinical Drug Investigation*. 2013. V. 33. № 8. P. 553–561.
56. Oparil S., Barr E., Elkins M., Liss C., Vrecenak A., Edelman J. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. *Clinical Therapeutics*. 1996. V. 18. № 4. P. 608–625.
57. Martina B., Dieterle T., Weinbacher M., Battegay E. Effects of losartan titrated to Losartan/Hydrochlorothiazide and amlodipine on left ventricular mass in patients with mild-to-moderate hypertension. A double-blind randomized controlled study. *Cardiology*. 1999. V. 92. № 2. P. 110–114.
58. Lee S.E., Kim Y.J., Lee H.Y., Yang H.M., Park C.G., Kim J.J., Kim S.K., Rhee M.Y., Oh B.H. Efficacy and tolerability of fimasartan, a new angiotensin receptor blocker, compared with losartan (50/100 mg): a 12-week, phase III, multicenter, prospective,

randomized, double-blind, parallel-group, dose escalation clinical trial with an optional 12-week extension phase in adult Korean patients with mild-to-moderate hypertension. *Clinical Therapeutics*. 2012. V. 34. № 3. P. 552–568.

59. Oparil S., Abate N., Chen E., Creager M.A., Galet V., Jia G., Julius S., Lerman A., Lyle P.A., Pool J., Tershakovec A.M. A double-blind, randomized study evaluating losartan potassium monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide versus placebo in obese patients with hypertension. *Current Medical Research and Opinion*. 2008. V. 24. № 4. P. 1101–1114.
60. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Pressure*. 2007. V. 16. № 2. P. 7–12.
61. Asmar R.G., Kerihuel J.C., Girerd X.J., Safar M.E. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*. 1991. V. 68. P. 61–64.
62. Amabile G., Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *European Heart Journal*. 1987. V. 8. P. 65–69.
63. Honore P. Bisoprolol versus hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension, a randomized double-blind study. *European Heart Journal*. 1987. V. 8. P. 95–102.
64. Mengden T., Bättig B., Schubert M., Jeck T., Weisser B., Buddeberg C., Vetter W. Comparison of casual, ambulatory and self-measured blood pressure in a study of nitrendipine vs bisoprolol. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1992. V. 42. № 6. P. 569–576.
65. Puig J.G., Calvo C., Luurila O., Luurila H., Sulosaari S., Strandberg A., Ghezzi C. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *Journal of Human Hypertension*. 2007. V. 21. № 12. P. 917–924.
66. Mallion J.M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Pressure*. 2007. V. 16. № 2. P. 13–18.
67. Agabiti Rosei E., Morelli P., Rizzoni D. Effects of nifedipine GITS 20 mg or enalapril 20 mg on blood pressure and inflammatory markers in patients with mild–moderate hypertension. *Blood Pressure*. 2005. V. 14. № 1. P. 14–22.
68. Fagher B., Henningsen N., Hulthén L., Katzman P., Thulin T. Antihypertensive and renal effects of enalapril and slow-release verapamil in essential hypertension. A double-blind, randomized study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1990. V. 39. № 1. P. S41–S43.
69. Fermé I., Djian J., Tcherdakoff P. Comparative study on monotherapy with sustained-release diltiazem 300 mg and enalapril 20 mg in mild to moderate arterial hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1990. V. 16. Suppl. 1. P. S46–S50.
70. Corea L., Cardoni O., Fogari R., Innocenti P., Porcellati C., Provvidenza M., Meilenbrock S., Sullivan J., Bodin F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1996. V. 60. № 3. P. 341–346.
71. Tham T.C., Herity N., Guy S., Silke B. Haemodynamic comparison of amlodipine and atenolol in essential hypertension using the quantascope. *British Journal of Pharmacology*. 1993. V. 36. № 6. P. 555–560.
72. Parving H-H., Brenner B.M., McMurray J.V., Dick de Zeeuw, Steven M. Haffner, Solomon S.D., Chaturvedi N., Persson F., Desai A.S., Nicolaides M., Richard A., Xiang

Z. et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *Engl. J. Med.* 2012. V. 367. P. 2204–2213.

73. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med*. 2012. V. 18. № 3. P. 326.

Рукопись поступила в редакцию 15.01.2019, переработанный вариант поступил 17.05.2019.
Дата опубликования 24.05.2019.