**Проект № 107** "Разработка программного обеспечения для исследования численного решения прямых и обратных задач фармакокинетики и эпидемиологии".

Руководитель проекта – член-корр. РАН Кабанихин С. И.

Реализован численный алгоритм определения фармакокинетических параметров по измеренной концентрации препарата в крови для произвольной линейной фармакокинетической модели.

Разработан и реализован универсальный итерационный алгоритм поиска фармакокинетических параметров по экспериментальным данным для произвольной нелинейной

фармакокинетической модели. Проведен анализ схорости сходимости данного метода. Приведен пример построения оператора обратной задачи для данного алгоритма. Для армакокинетических моделей (простейшая фармакокинетическая модель секреции поджелудочной железы, модель радиофармацевтического соединения [123]IPEA для печеночной функции, нелинейная модель контроля глюкозы – инсулина) проведен ряд численных экспериментов по решению задачи оценки фармакокинетических параметров. Приведены результаты численных экспериментов для данных, заданных с учетом ошибок прибора (применялось равномерное и стандартное распределения ошибки).

Реализован численный алгоритм определения эпидемиологических параметров. Для

простейшей модели инфекционного заболевания проведен сравнительный анализ данного

метода с методом Нелдера – Мида. Проведены численные эксперименты для данных измерений, заданных с ошибкой гауссовского типа. Проведен анализ устойчивости разработанного алгоритма.

Приведен обзор методов анализа идентифицируемости, а также определены условия

идентифицируемости фармакокинетических моделей для 1-4 камер. Предложен автоматизированный алгоритм определения идентифицируемости для физиологических моделей

(приведены примеры его применения для моделей фармакокинетики и эпидемиологии).

Представлен обзор программного пакета DAISY, позволяющего определять априорную

идентифицируемость нелинейных динамических систем. Приведены примеры априорного

анализа идентифицируемости для фармакокинетических моделей, а также для модели рас-

пространения туберкулеза.

Приведен обзор принципов построения физиологически обоснованных фармакокине-

тических моделей, более точно отвечающих физиологической и анатомической структуре

организма. Проведен анализ устойчивости решения обратных задач на основе исследования

сингулярных чисел линеаризованного оператора соответствующей обратной задачи. Для

операторов обратных задач (для двух математических моделей фармакокинетики) построе-

ны сингулярные портреты, соответствующие разным итерациям предложенного итераци-

онного метода.

Решена обратная задача для моделей фармакокинетики (радиофармацевтического со-

единения [123]IPEA для печеночной функции, основанной на бета-окислении) и эпидемио-

логии (модель естественной динамики туберкулезной эпидемии без лекарственного вме-

шательства) методом Нелдера – Мида (симплекс метод). Исследованы стохастические

вариационные постановки нелинейных обратных задач фармакокинетики (модель контроля

глюкозы – инсулина) и эпидемиологии (модель естественной динамики распространения

эпидемии туберкулеза).

Проведен сравнительный анализ стохастических методов для систем обыкновенных

дифференциальных уравнений, а именно метода имитации отжига, генетического алгорит-

ма и метода нейронных сетей. Исследован метод байесовских оценок.

Приведены результаты численных расчетов для математической модели распростране-

ния туберкулеза, полученные с помощью реальных статистических данных по Российской

Федерации за 2010–2013 гг.

Разработана первая версия программного комплекса IPE Pack со встроенными примера-

ми конкретных моделей фармакокинетики и эпидемиологии: фармакокинетический анализ

одного радиофармацевтического соединения [123]IPEA для печеночной функции, минималь-

ная модель секреции поджелудочной железы, модель контроля глюкозы – инсулина, динами-

ка туберкулеза без лекарственного вмешательства (рис. 6).



Рис. 6. Интерфейс программного комплекса IPE PACK: выбор модели эпидемиологии (слева)

и информационная справка модели фармакокинетического анализа одного

радиофармацевтического соединения [123]IPEA для печеночной функции (справа)

В данной версии программного комплекса предусмотрена возможность моделировать нелинейные динамические процессы.

В программный пакет IPE Pack встроены алгоритмы оценки параметров для конкретных

математических моделей фармакокинетики и эпидемиологии: генетический алгоритм, метод Нелдера – Мида (симплекс метод), метод имитации отжига и метод линейной алгебры (градиентный метод Ньютона – Канторовича). Информационный программный комплекс

IPE Pack позволяет моделировать фармакокинетические и эпидемиологические процессы,

определять априорную идентифицируемость биологических динамических систем, нахо-

дить фармакокинетические и эпидемиологические параметры, обладает дружественным

интерфейсом.