



# Математичне моделювання в медико-біологічних та фармацевтичних дослідженнях

## Робоча програма навчальної дисципліни (Силабус)

### Реквізити навчальної дисципліни

Рівень вищої освіти	<i>Другий (магістерський)</i>
Галузь знань	<i>11 Математика і статистика</i>
Спеціальність	<i>113 Прикладна математика</i>
Освітня програма	<i>ОПП Наука про дані та математичне моделювання</i>
Статус дисципліни	<i>Вибіркова</i>
Форма навчання	<i>Очна (денна)</i>
Рік підготовки, семестр	<i>1 курс, зимовий семестр</i>
Обсяг дисципліни	<i>150 год. / 5 кредитів, лекції 54 год., СРС 96 год.</i>
Семестровий контроль/ контрольні заходи	<i>Екзамен, РГР, МКР</i>
Розклад занять	<i>Лекція – 3 год. на тиждень</i>
Мова викладання	<i>Українська</i>
Інформація про керівника курсу / викладачів	<i>Лектор: доктор фармацевтичних наук, старший дослідник, доцент Соловйов Сергій Олександрович, e-mail: solovyov.ntape@gmail.com Лабораторні: доктор фармацевтичних наук, старший дослідник, доцент Соловйов Сергій Олександрович, e-mail: solovyov.ntape@gmail.com</i>
Розміщення курсу	<i><a href="http://pma.fpm.kpi.ua">http://pma.fpm.kpi.ua</a></i>

### Програма навчальної дисципліни

#### 1. Опис навчальної дисципліни, її мета, предмет вивчення та результати навчання

*Предмет навчальної дисципліни* – застосування математичних моделей в комплексних дослідженнях біологічної активності, клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності застосування фармацевтичних та медичних продуктів.

*Метою навчальної дисципліни є формування у здобувачів вищої освіти таких компетентностей:*

- Здатність до проведення статистичного та системного аналізу та аналізу невизначеності медико-біологічних та фармацевтичних даних.
- Здатність аналізувати молекулярну подібність речовин та міжмолекулярні взаємодії між ними.
- Здатність до проведення симуляції експериментальних досліджень, фармакоекономічного аналізу для оцінки ефективності медичних технологій.
- Здатність застосовувати принципи системної біології та медицини при аналізі результатів медико-біологічних та фармацевтичних досліджень.
- Здатність проводити мета-аналіз літературних джерел з ефективності та корисності медичних та фармацевтичних продуктів.

*В результаті вивчення навчальної дисципліни здобувачі вищої освіти набудуть таких загальних програмних результатів навчання:*

- Вміти розробляти та вдосконалювати комп'ютерні моделі для дослідження міжмолекулярних взаємодій.

- Вміти розробляти фармакометричні моделі для оптимального дизайну лікарських засобів.
- Здійснювати вибір моделі прийняття рішень для оцінки ефективності медичних технологій.
- Вміти обирати та застосовувати найбільш придатні методи математичного моделювання та оптимізації при розробленні науково-технічних проектів в медицині та фармації.
- Впроваджувати найбільш ефективні медичні та фармацевтичні продукти у практичну діяльність з урахуванням результатів проведеного математичного моделювання.
- Оцінювати, аналізувати та обирати варіанти прийняття рішень з управління складними медико-фармацевтичними системами з урахуванням цілей, обмежень, прогнозів та ризиків.

## **2. Пререквізити та постреквізити дисципліни (місце в структурно-логічній схемі навчання за відповідною освітньою програмою)**

Навчальна дисципліна має міжгалузевий характер та інтегрує відповідно до свого предмету спеціальні знання з інших освітніх і наукових галузей.

## **3. Зміст навчальної дисципліни**

Тема 1. Системні дослідження в біології та медицині. Основи системної біології та медицини. Фармакокінетика, фармакодинаміка та молекулярний докінг.

Тема 2. Оцінка медичних технологій та фармакоекономічне моделювання в аналізі діагностичних, профілактичних та лікувальних продуктів.

## **Навчальні матеріали та ресурси**

Базова література, яку треба використовувати для опанування дисципліни, опрацьовується самостійно для підготовки до практичних занять і в умовах дистанційного навчання.

*Базова література:*

1. Згуровський, М.З., Панкратова, Н.Д. Основи системного аналізу. - К.: Видавнича група ВНУ, 2007.
2. Панкратова, Н. Д. Системний аналіз. Теорія та застосування : підручник / Н. Д. Панкратова ; НАНУ, НТУУ "КПІ", ІПСА НАНУ. — Київ : Наук. думка, 2018.
3. НАСТАНОВА "Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів", Міністерство охорони здоров'я України, 2021. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/5/29631-dn\\_593\\_29\\_03\\_2021\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/5/29631-dn_593_29_03_2021_dod.pdf)
4. Яковлева Л.В. Фармакоекономіка: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / Яковлева Л.В. – Вінниця; Нова книга, 2009. – 208 с.
5. Заліська О.М. Фармакоекономіка: Підручник / За ред. Б. Л. Парновського.- Львів, Афіша, 2007.- 374 с.
6. Моделі та методи фармакоекономічного аналізу технологій етіологічної діагностики вірусних інфекцій : монографія / Соловйов С. О., Мальчиков В. В., Ковалюк О. В., Дзюблик І. В. Київ : КПІ імені Ігоря Сікорського, 2019. 172 с.
7. Епідеміологічне та фармакоекономічне моделювання вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій в оцінці технологій охорони здоров'я : навч. посіб. / Соловйов С.О., Мальчиков В.В., Третиник В.В., Трохименко О.П., Гульпа В.С.; Дзюблик І.В., Трохимчук В.В. Київ: ТОВ "Видавниче підприємство Едельвейс". 2020. – 104 с.
8. Прикладне моделювання у фармакоекономічному аналізі етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії гострих респіраторних вірусних інфекцій: Монографія / Соловйов С. О., Трохимчук В. В., Дзюблик І. В. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – 132 с.
9. Соловйов С. О. С60 Оцінка медичних технологій: від теорії до практики математичного моделювання : навч. посіб. / С. О. Соловйов, Н. А. Білоусова, В. В. Трохимчук. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2024. – 140 с.
10. Білоусова Н., Соловйов С., Кабачна А. Теоретико-методичні засади оцінки медичних технологій : Монографія / Наталя Білоусова, Сергій Соловйов, Алла Кабачна. — Київ : ТОВ «Юрка Любченка». 2023. — 220 с.

*Додаткова література:*

11. Chang, M. (2010). Monte Carlo simulation for the pharmaceutical industry: concepts, algorithms, and case studies. CRC Press.
12. P. D. W. Kirk, A. C. Babbie, and M. P. H. Stumpf, "Systems biology (un) certainties," Sci., vol. 350, pp. 386 LP – 388, 2015.
13. Hill-McManus, D. (2020). Development and application of linked pharmacometric-pharmacoeconomic analyses in clinical drug development. Bangor University. Режим доступу: [https://research.bangor.ac.uk/portal/files/27789640/Hill\\_McManus\\_PhD\\_2020.pdf](https://research.bangor.ac.uk/portal/files/27789640/Hill_McManus_PhD_2020.pdf)
14. Shi, K. (2019). Modeling and controlling uncertainty in multi-level biological systems (Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology). Режим доступу: <https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/121701/1102636283-MIT.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Brekkan, A. (2019). Pharmacometric models in the development of biological medicinal products (Doctoral dissertation, Acta Universitatis Upsaliensis). Режим доступу: <https://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:1303944>
16. Manheim, David. Value of Information for Policy Analysis: Understanding and Performing Value of Information Estimation for Complex Systems. The Pardee RAND Graduate School, 2018. Режим доступу: [https://www.researchgate.net/profile/David-Manheim/publication/325158596\\_Value\\_of\\_Information\\_for\\_Policy\\_Analysis/links/5d2d507f299bf1547cb9dbce/Value-of-Information-for-Policy-Analysis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/David-Manheim/publication/325158596_Value_of_Information_for_Policy_Analysis/links/5d2d507f299bf1547cb9dbce/Value-of-Information-for-Policy-Analysis.pdf)
17. Maggie, C. (2014). Using value of information methods to determine optimal designs for research in diagnostic tests and multi-stage randomized clinical trials (Doctoral dissertation). Режим доступу: [https://central.bac-lac.gc.ca/.item?id=TC-OTU-67261&op=pdf&app=Library&oclc\\_number=1032995794](https://central.bac-lac.gc.ca/.item?id=TC-OTU-67261&op=pdf&app=Library&oclc_number=1032995794)

#### **4. Методика опанування навчальної дисципліни (освітнього компонента)**

**Лекція 1.** Системні дослідження в біології та медицині, аналіз невизначеності та інформації (2 години)

*Заплановано:* Поняття системності в медико-біологічних та фармацевтичних дослідженнях. Джерело та аналіз невизначеності. Підходи до вирішення невизначеності. Статистичний аналіз. Однофакторний та ймовірнісний аналіз чутливості. Аналіз цінності інформації. Очікувана цінність досконалої інформації. Очікувана цінність інформації щодо обсягу медико-біологічних досліджень.

*Тема самостійної роботи:* Найбільш вживані види розподілів. Моделювання Монте-Карло другого порядку.

#### **Лекція 2.** Комп'ютерне моделювання міжмолекулярних взаємодій (4 години)

*Заплановано:* Важливість молекулярного дизайну та комп'ютерного моделювання міжмолекулярних взаємодій. Пошук молекулярної подібності. Основи молекулярного докінгу. Взаємодія ліганд-рецептор. Алгоритми докінгу.

*Тема самостійної роботи:* Математичне моделювання зв'язку між результатами молекулярного докінгу in silico та результатами експериментальних досліджень in vitro речовин з потенційною дією проти коронавірусів

**Лекція 3.** Основи системної біології та медицини. Фармакокінетичне-фармакодинамічне моделювання (6 годин)

*Заплановано:* Об'єкти вивчення системної біології. Методи системної біології. Мережі Петрі. Комп'ютерне моделювання біологічних взаємодій на рівні від клітини до організму. Моделювання поглинання, розподілу, метаболізму та виведення БАР. Фізіологічно обґрунтована модель фармакокінетики. Основи фармакокінетики. Кінетика ферментів. Фармакодинамічні моделі.

*Тема самостійної роботи:* Фармакодинамічне моделювання речовин з потенційною активністю проти коронавірусів із застосуванням результатів експериментів in vitro. Розробка та

оптимізація алгоритму прийняття рішень в системних дослідженнях (in silico – in vitro) речовин з потенційною дією проти коронавірусів. Математичне моделювання клінічних досліджень та їх зв'язку з експериментом in vitro при пошуку речовин з потенційною активністю проти коронавірусів

**Лекція 4.** Оцінка медичних технологій та фармакоекономічне моделювання (4 години)

*Заплановано:* Визначення ОМТ. Складові ОМТ. Актуальність впровадження ОМТ. Принципи ОМТ. Медицина, заснована на цінності. Фармакоекономічне моделювання. Принцип PICO.

Види витрат у фармакоекономічному аналізі. Поняття клінічної ефективності. Поняття корисності та якості життя

*Тема самостійної роботи:* Історія розвитку ОМТ у світі та в Україні. Нормативна база проведення ОМТ в Україні.

**Лекція 5.** Джерела даних з ефективності медичних продуктів. Мета-аналіз (2 години)

*Заплановано:* Мета-аналіз. Бази даних результатів ефективності медичних продуктів. Основні етапи мета-аналізу. Непрямі порівняння.

*Тема самостійної роботи:* Основи мережевого мета-аналізу

**Лекція 6.** Фармакометричні моделі в розробці лікарських засобів. Зв'язок фармакометричних та фармакоекономічних моделей (4 години)

*Заплановано:* Фармакометричні моделі в дослідженні оптимального дизайну інноваційних біологічних лікарських засобів. Вибір та оцінка фармакометричної моделі. Популяційна фармакокінетична-фармакодинамічна модель.

*Тема самостійної роботи:* Квазі-рівноважна модель фармакокінетики.

**Лекція 7.** Основи моделювання при оцінці ефективності медичного продукту. Модель дерева альтернатив (2 години)

*Заплановано:* Переваги та недоліки математичних моделей ОМТ. Експертна думка. Алгоритм прийняття рішення щодо раціонального вибору медичної технології. Етапи розробки моделі ОМТ. Модель - дерево альтернатив в ОМТ.

*Тема самостійної роботи:* Аналіз невизначеності за моделлю дерева альтернатив.

**Лекція 8.** Математичне моделювання ефективності діагностичних технологій (6 годин)

*Заплановано:* Операційні характеристики діагностичних технологій та їх статистична інтерпретація. Основні поняття та визначення, які використовуються в оцінці технологій діагностики захворювань. Баланс показників продуктивності діагностики, епідеміології та витрат. Очікувана корисність діагностичного тесту. Дерево альтернатив паралельного застосування діагностичних технологій.

*Тема самостійної роботи:* Порівняльний аналіз ефективності застосування імунохроматографічних тестів та ПЛР-аналізу для діагностики інфекційних захворювань.

**Лекція 9.** Дослідження впровадження інноваційних лікарських засобів для лікування гострих інфекційних захворювань (6 годин)

*Заплановано:* Алгоритм економічної ефективності технології фармакотерапії інфекційного захворювання. Фармакоекономічна модель.

*Тема самостійної роботи:* Аналіз ефективності застосування вітаглутаму в лікуванні пацієнтів з негоспітальною пневмонією

**Лекція 10.** Дослідження впровадження інноваційних лікарських засобів для діагностики, профілактики та лікування хронічних захворювань (6 годин)

*Заплановано:* Марківське правило. Принципи побудови марківської моделі. Матриця ймовірностей переходів. Практичне застосування марківської моделі хронічного захворювання.

*Тема самостійної роботи:* Фармакоекономічне моделювання лікарського засобу на основі моноклональних антитіл для лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням

**Лекція 11.** Вступ в математичну епідеміологію (6 годин)

*Заплановано:* Історія математичної епідеміології. Перші епідеміологічні спостереження та моделювання. Концепція епідеміологічного моделювання. Теорія “зіткнень”. Моделювання сезонності епідемічного процесу інфекційного захворювання.

*Тема самостійної роботи:* Стохастичне епідеміологічне моделювання.

**Лекція 12.** Епідеміологічне моделювання та оцінка ефективності впровадження нових вакцин (6 годин)

*Заплановано:* Концепція інтегральної ефективності забезпечення населення вакцинами для профілактики інфекцій. Фармакоекономічна модель вакцинопрофілактики, що ґрунтується на епідемічному процесі. Дерево альтернатив у фармакоекономічному аналізі вакцинопрофілактики.

*Тема самостійної роботи:* Епідеміологічне моделювання поширення ГРВІ та його зв'язок з попитом на лікарські засоби. Епідеміологічне моделювання поширення ГРВІ, прогнозування ефективності вакцинопрофілактики грипу та COVID-19 та вплив вакцинації на попит на лікарські засоби

**Розрахунково-графічна робота**

Протягом курсу студент має виконати РГР, яка має 9 складових за наданими вхідними даними:

- 1) Математичне моделювання зв'язку між результатами молекулярного докінгу *in silico* та результатами експериментальних досліджень *in vitro* речовин з потенційною дією проти коронавірусів.
- 2) Розробка та оптимізація алгоритму прийняття рішень в системних дослідженнях (*in silico* – *in vitro*) речовин з потенційною дією проти коронавірусів.
- 3) Фармакодинамічне моделювання речовин з потенційною активністю проти коронавірусів із застосуванням результатів експериментів *in vitro*.
- 4) Математичне моделювання клінічних досліджень та їх зв'язку з експериментом *in vitro* при пошуку речовин з потенційною активністю проти коронавірусів.
- 5) Порівняльний аналіз ефективності застосування імунохроматографічних тестів та ПЛР-аналізу для діагностики інфекційних захворювань.
- 6) Аналіз ефективності застосування вітаглутаму в лікуванні пацієнтів з негоспітальною пневмонією.
- 7) Аналіз ефективності застосування амінокапронової кислоти в лікуванні пацієнтів з легким перебігом COVID-19.
- 8) Фармакоекономічне моделювання лікарського засобу на основі моноклональних антитіл для лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням
- 9) Епідеміологічне моделювання поширення ГРВІ та його зв'язок з попитом на лікарські засоби.
- 10) Епідеміологічне моделювання поширення ГРВІ, прогнозування ефективності вакцинопрофілактики грипу та COVID-19 та вплив вакцинації на попит на лікарські засоби.

**5. Самостійна робота студента/студента**

Самостійна робота передбачає підготовку до лекцій та практичних занять, до участі в обговоренні питань тем, винесених для самостійної роботи, опрацювання джерел із списку літератури тощо.

**Політика та контроль**

**6. Політика навчальної дисципліни (освітнього компонента)**

Система вимог, поставлених перед студентом, складається з:

– обов'язкового відвідування лекцій. Відсутність і присутність на них не оцінюються в балах, але оскільки на них викладається теоретичний матеріал, надаються методичні рекомендації та

розвиваються навички, необхідні для виконання РГР, то відвідування впливає на результати аудиторної і самостійної роботи, підготовку до контрольних заходів;

- виконання РГР згідно з вимогами та критеріями оцінювання;
- виконання МКР згідно з вимогами та критеріями оцінювання.

Слід дотримуватися правил відвідування занять.

У разі виявлення академічної недоброчесності під час виконання МКР – результати контрольного заходу не враховуються. Заборонено наводити у списку використаної літератури російських джерел.

### **Пропущені контрольні заходи**

Якщо контрольні заходи пропущені з поважних причин (хвороба або вагомні життєві обставини), студенту надається можливість виконати ці контрольні заходи протягом найближчого тижня.

Студенти, які без поважної причини були відсутні на МКР, надається можливість виконання МКР на не запланованому занятті, але в такому разі до результату будуть застосовані штрафні бали.

### **Заохочувальні та штрафні бали**

#### **Заохочувальні бали**

Опрацювання і реферування іноземних наукових статей або інших наукових робіт за тематикою курсу (2-3 джерела, запропонованих викладачем) з наступною підготовкою звіту у формі короткої презентації обсягом 15-20 слайдів. + 15 балів

#### **Штрафні бали**

Невчасне виконання МКР (на не запланованому занятті) – 5 балів

### **Академічна доброчесність**

Політика та принципи академічної доброчесності визначені у розділі 3 Кодексу честі Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». Детальніше: <https://kpi.ua/code>.

#### **Норми етичної поведінки**

Норми етичної поведінки студентів і працівників визначені у розділі 2 Кодексу честі Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». Детальніше: <https://kpi.ua/code>.

## **7. Види контролю та рейтингова система оцінювання результатів навчання (PCO)**

Рейтинг студента за освітній компонент складається з балів, які він отримує протягом семестру за: 1) виконання РГР; 2) виконання МКР; 3) оцінки а екзамені.

#### **Розрахунково-графічна робота (тах 40 балів):**

Виконання 10 складових РГР та захист кожної з оцінюється максимально у 4 бали.

#### **Модульна контрольна робота (2 питання по 10 балів – тах 20 балів):**

20-15 балів – повна правильна відповідь на запитання або не менше 90% необхідної інформації;  
14-10 балів – повна відповідь на запитання з незначними помилками/неточностями або не менше 75% необхідної інформації;

9...5 балів – майже повна відповідь з незначними помилками/неточностями або не менше 60% необхідної інформації;

4...0 балів – відповідь відсутня/неправильна або менше 60% необхідної інформації.

#### **Екзамен ( 4 питання по 10 балів - тах 40 балів):**

Необхідною умовою допуску до екзамену є виконання та захист усіх 10 складових РГР та виконання МКР.

Екзаменаційний білет складається з 4 питань, за кожне з яких можна отримати 40 балів (тах 40 балів):

40-33 балів – повна правильна відповідь на запитання або не менше 90% необхідної інформації;

32...19 балів – повна відповідь на запитання з незначними помилками/неточностями або не менше 75% необхідної інформації;

18...15 балів – майже повна відповідь з незначними помилками/неточностями або не менше 60% необхідної інформації;

0 балів – відповідь відсутня/неправильна або менше 60% необхідної інформації.

Результат складається з балів, отриманих за виконання практичних занять, МКР та балів, отриманих на екзамені (мак 40 балів + 20 балів + 40 балів), та переводиться до підсумкової оцінки згідно з таблицею.

**Таблиця відповідності рейтингових балів оцінкам за університетською шкалою:**

Кількість балів	Оцінка
100-95	Відмінно
94-85	Дуже добре
84-75	Добре
74-65	Задовільно
64-60	Достатньо
Менше 60	Незадовільно

#### **8. Додаткова інформація з дисципліни (освітнього компонента)**

В умовах дистанційного режиму організація освітнього процесу здійснюється з використанням технологій дистанційного навчання: Slack, Telegram та «Електронний кампус». Навчальний процес у дистанційному режимі здійснюється відповідно до затвердженого розкладу навчальних занять. Заняття проходять з використанням сучасних ресурсів проведення онлайн-зустрічей (організація відеоконференцій в Zoom).

#### **Робочу програму навчальної дисципліни (силабус):**

**Складено:** доцентом кафедри прикладної математики, доктором фармацевтичних наук, старшим дослідником, доцентом С.О. Соловйовим

**Ухвалено** кафедрою прикладної математики (протокол №10 від 02.01.2024)

**Погоджено** Методичною радою КПІ ім. Ігоря Сікорського (протокол №6 від 26.01.2024)

### **Питання для модульної контрольної роботи:**

1. Що означає поняття системності в медико-біологічних та фармацевтичних дослідженнях?
2. Які основні джерела невизначеності існують у медико-біологічних дослідженнях?
3. Опишіть підходи до вирішення невизначеності в системних дослідженнях.
4. Що таке однофакторний аналіз чутливості та як він використовується в системних дослідженнях?
5. Яке значення має молекулярний дизайн у комп'ютерному моделюванні міжмолекулярних взаємодій?
6. Що таке молекулярний докінг та як він використовується в дослідженнях ліганд-рецептор?
7. Опишіть основні алгоритми докінгу.
8. Як здійснюється математичне моделювання зв'язку між результатами молекулярного докінгу *in silico* та *in vitro*?
9. Які об'єкти вивчення та методи використовуються в системній біології?
10. Як працюють мережі Петрі в контексті системної біології?
11. Що включає в себе комп'ютерне моделювання біологічних взаємодій на рівні від клітини до організму?
12. Опишіть основи фармакокінетики та фармакодинамічних моделей.
13. Які складові та принципи ОМТ (оцінка медичних технологій)?
14. Що таке принцип PICO і як він використовується у фармакоекономічному моделюванні?
15. Що таке мета-аналіз і які основні етапи його проведення?
16. Як фармакометричні моделі використовуються в розробці лікарських засобів?
17. Що таке модель дерева альтернатив і як вона використовується при оцінці ефективності медичного продукту?
18. Які операційні характеристики діагностичних технологій та як вони інтерпретуються статистично?
19. Як здійснюється аналіз ефективності застосування інноваційних лікарських засобів для лікування гострих інфекційних захворювань?
20. Як епідеміологічне моделювання використовується для оцінки ефективності впровадження нових вакцин?