

Применение технологий GPGPU для построения профилей правдоподобия в математических моделях физиологических процессов.

Научный руководитель – Столбов Леонид Алексеевич

Нагорный Даниил Васильевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: nagornyy333@gmail.com

Динамические модели физиологических процессов (PK/PD и компартментные модели) обычно формулируются как системы ОДУ с большим числом параметров и режимов дозирования [4]. Для практического применения недостаточно получить одну «лучшую» оценку параметров: требуется анализ идентифицируемости, неопределённости и взаимозаменяемости параметров [6]. Один из наиболее информативных инструментов такого анализа — профиль правдоподобия [6], однако его построение вычислительно дорого: для каждой фиксированной точки по одному (или двум) параметрам необходимо многократно решать ОДУ и вычислять критерий качества, а в строгой постановке — переоптимизировать остальные параметры [8].

Ключевое наблюдение состоит в том, что при фиксированных временной сетке наблюдений и схеме событий (дозирование/инфузия) вычисления для разных наборов параметров независимы и имеют подходящую структуру для GPU: выполняется множество однотипных прогонов одной и той же модели над разными параметрами [1–3]. CPU-параллелизм ограничен числом ядер/потоков, тогда как GPU способен эффективно исполнять тысячи траекторий, но выигрыш достигается только при батчировании и снижении накладных расходов на подготовку данных и перенос памяти [1–3].

В работе реализован вычислительный контур на C++/CUDA с батчевым решателем Rosenbrock для жёстких ОДУ [7] и единым слоем подготовки входных данных (времена, события, параметры). Для задач профилирования и построения sensitivity/slice-карт формируется сетка параметров, выполняются массовые прогоны модели, и вычисляется ошибка относительно экспериментальных наблюдений (DV) на временных точках. В текущей реализации в качестве целевой функции используется SSE.

Эксперименты выполнены на CPU AMD Ryzen 3950X (16 ядер / 32 потока) и GPU NVIDIA RTX 2080 Super на тестовой задаче: двукомпартментная модель варфарина с 5 параметрами [5]. Предварительные результаты показывают, что GPU начинает выигрывать на больших пакетах параметров: при 500 000 сценариев время GPU составляет около 63.5 с против 107.4 с на CPU, а при 1.3 млн — около 163.3 с против 279.2 с (ускорение до $\sim 1.7\times$). Для малых размеров батча доминируют накладные расходы (подготовка данных, запуск ядер, переносы памяти), и выигрыш снижается [1–3].

Дальнейшая работа направлена на переход от slice-карт к полноценному profile likelihood (фиксирование 1–2 параметров с переоптимизацией остальных), повышение устойчивости вычислений и масштабирование расчётов на multi-GPU для ускорения процедур профилирования, перебора гиперпараметров и анализа чувствительности в прикладных PK/PD задачах [1–3, 6, 8].

Также хотелось бы выразить огромную благодарность моему научному руководителю Столбову Леониду Алексеевичу за наставничество.

Источники и литература

- 1) Balos C.J., Gardner D.J., Woodward C.S., Reynolds D.R. Enabling GPU accelerated computing in the SUNDIALS time integration library // *Parallel Computing*. 2021. Vol. 108. Art. 102836. DOI: 10.1016/j.parco.2021.102836
- 2) Hegedűs F. Program package MPGOS: Challenges and solutions during the integration of a large number of independent ODE systems using GPUs // *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2021. Vol. 97. Art. 105732. DOI: 10.1016/j.cnsns.2021.105732.
- 3) Nagy D., Plavec L., Hegedűs F. The art of solving a large number of non-stiff, low-dimensional ordinary differential equation systems on GPUs and CPUs // *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2022. Vol. 112. Art. 106521. DOI: 10.1016/j.cnsns.2022.106521.
- 4) Mould D.R., Upton R.N. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods // *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2013. Vol. 2. No. 4. e38. DOI: 10.1038/psp.2013.14.
- 5) Hamberg A.-K., Dahl M.-L., Barban M., Scordo M.G., Wadelius M., Pengo V., et al. A PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9 and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007. Vol. 81. No. 4. P. 529–538. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100084.
- 6) Raue A., Kreutz C., Maiwald T., Bachmann J., Schilling M., Klingmüller U., Timmer J. Structural and practical identifiability analysis of partially observed dynamical models by exploiting the profile likelihood // *Bioinformatics*. 2009. Vol. 25. No. 15. P. 1923–1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp358.
- 7) Rosenbrock H.H. Some general implicit processes for the numerical solution of differential equations // *The Computer Journal*. 1963. Vol. 5. No. 4. P. 329–330. DOI: 10.1093/comjnl/5.4.329.
- 8) Venzon D.J., Moolgavkar S.H. A Method for Computing Profile-Likelihood-Based Confidence Intervals // *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*. 1988. Vol. 37. No. 1. P. 87–94. DOI: 10.2307/2347496.