

Иммунологические модели

№	Модель	Краткое описание	Статистика
1	<p>The human immune response to <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in lung and lymph nodes.</p> <p>Marino&Kirschner, <i>JTB</i>, 2004 doi: 10.1016/j.jtbi.2003.11.023</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>Для лучшего понимания динамики течения заболевания при заражении <i>Mycobacterium tuberculosis</i> и соответствующего иммунного ответа авторами была разработана двухмодульная модель (легкие и лимфоидный узел), учитывающая важные процессы активации и созревания иммунных клеток в ответ на заражение <i>M. tuberculosis</i>. Численный анализ модели позволил воспроизвести все типичные сценарии течения заболевания: первичная инфекция, латентное течение и инактивация вируса. Бифуркационный анализ параметров адаптированной модели позволил выявить ключевые процессы (изменение количества незрелых дендритных клеток и как их, так и макрофагов способность убивать бактериальные клетки в месте заражения), влияющие на переключения между различными сценариями, тем самым определив потенциальные способы лечения заболевания.</p>	<p>Модулей - 2 Компартментов - 2 Сущностей - 18 Реакций - 44 Уравнений - 35 Параметров - 97</p>
2	<p>Simulation and Prediction of the Adaptive Immune Response to Influenza A Virus Infection.</p> <p>Lee <i>et al.</i>, <i>JVI</i>, 2009 doi:10.1128/JVI.00098-09</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>В исследовании предложена двухкомпарментная модель (легкие и лимфатические компартмент), описывающая взаимодействия между процессами репликации вируса гриппа при заражении клеток легких человека и адаптивным иммунитетом. Численный анализ модели подтверждает роль CD4 клеток в персистенции антител и воспроизводит эксперименты по истощению иммунной системы. Результаты симуляций также предсказывают, что лекарственные препараты, направленные на подавление инфекции <i>de novo</i> и производства вируса в организме человека должны применяться в течение первых двух дней с момента заражения, при этом комбинация этих препаратов на ранних этапах дает наибольший эффект лечения. Также показана существенная роль CD8 Т клеток в легких в качестве эффективного средства инактивации вируса.</p>	<p>Модулей - 2 Компартментов - 2 Сущностей - 16 Реакций - 33 Уравнений - 38 Параметров - 73</p>
3	<p>Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis.</p>	<p>В данной работе на основе метода математического моделирования исследуются процессы заражения/репликации вируса в клетке человека, а также – формирование и взаимодействие врожденного и адаптивного иммунных ответов в борьбе с размножением вируса. В качестве примера разработаны модели для вируса гриппа и SARS-CoV-2 в связи с разницей в их инкубационных периодах и проявлением симптомов. На основе численного</p>	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 6 Реакций - 6 Уравнений - 14 Параметров - 33</p>

	<p>Du&Yuan, <i>JMV</i>, 2020 doi: 10.1002/jmv.25866</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>анализа модели для COVID-19 показано, что временное подавление адаптивного иммунного ответа в начальной фазе инфекции может быть потенциальным способом лечения для пациентов с высокой степенью тяжелого течения заболевания COVID-19.</p>	
4	<p>In-host Mathematical Modelling of COVID-19 in Humans.</p> <p>Hernandez-Vargas & Velasco-Hernandez, <i>Annual Reviews in Control</i>, 2020 doi: 10.1016/j.arcontrol.2020.09.006</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>Модель, предложенная в данной работе, представляет собой простейшую модель взаимодействия вирус-иммунитет хозяина в виде системы из двух дифференциальных уравнений (для вируса и для Т иммунных клеток) и описывает динамику изменения SARS-CoV-2 в организме человека, учитывая логистический закон для репликации вируса и предполагая пролиферацию Т клеток за счет регуляции вирусом. Модель была адаптирована к экспериментальным данным по вирусной нагрузке для девяти пациентов с COVID-19, предоставляя тем самым значения ключевых параметров заражения вирусом клеток человека.</p>	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 2 Реакций - 6 Уравнений - 9 Параметров - 16</p>
5	<p>The within-host viral kinetics of SARS-CoV-2.</p> <p>Li <i>et al.</i>, <i>Mathematical Biosciences and Engineering</i>, 2020 doi: 10.3934/mbe.2020159</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>В этой работе авторы использовали динамическую модель вирус-хозяин для предсказания кинетики изменения SARS-CoV-2 в организме человека. Модель была адаптирована к данным рентгенограмм грудной клетки пациентов с COVID-19 и MERS-CoV. Численный анализ модели позволил предсказать, что основное репродуктивное число для SARS-CoV-2 составляет 3,79, а для MERS – 8,16.</p>	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 3 Реакций - 6 Уравнений - 7 Параметров - 10</p>
6	<p>A quantitative model used to compare within-host SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV dynamics</p>	<p>Предложенная авторами математическая модель в совокупности с данными по вирусной нагрузке у пациентов из Германии, Китая, Сингапура, Южной Кореи, Саудовской Аравии и Гонконга позволили провести сравнительный анализ динамики изменения концентрации вирусов в организме пациента, зараженного</p>	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 2 Реакций - 3</p>

	<p>provides insights into the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2.</p> <p>Kim <i>et al.</i>, 2021 doi: 10.1371/journal.pbio.3001128</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>SARS-CoV-2, с аналогичными показателями у пациентов с MERS-CoV и SARS-CoV. Численный анализ модели позволил выявить, что основное репродуктивное число у SARS-CoV-2 в момент наступления симптомов статистически значимо больше, чем у MERS-CoV, и сопоставимо с SARS-CoV. К тому же было показано, что время между наступлением симптомов и пиковым значением вирусной нагрузки для SARS-CoV-2 инфекции короче, чем аналогичные временные характеристики у MERS-CoV и SARS-CoV. Этот факт позволяет предположить сложность контроля болезни COVID-19 антивирусными препаратами. Модель, адаптированная к данным, была использована для тестирования и предсказания действия различных антивирусных препаратов, эффективность которых определялась снижением площади под кривой вирусной нагрузки. В результате, было показано, что действие препаратов, блокирующих <i>de novo</i> инфекцию и производство вирусов, эффективно только в случае их применения в первых 2-3 дня с момента наступления симптомов, тогда как применение препаратов, активирующих цитотоксичность зараженных клеток, менее чувствительно ко времени их применения в процессе течения заболевания.</p>	<p>Уравнений - 12 Параметров - 18</p>
7	<p>Multicompartmental mathematical model of SARS-CoV-2 distribution in human organs and their treatment.</p> <p>Afonyushkin <i>et al.</i>, 2022 doi: 10.3390/math10111925</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>Предложена оригинальная многокомпарментная модель заражения органов и тканей человека вирусом SARS-CoV-2 и его распределения в назофарингеальной области (НФ), легких и кишечнике человека за счет процессов транспортного обмена вирусом между соответствующими компарментами. На основе анализа модели и как опубликованных, так и оригинальных экспериментальных данных по динамике изменения вирусной нагрузки в НФ, легких и кишечнике удалось показать, что транспортные процессы играют важнейшую роль в перераспределении вирусных частиц из органов/тканей с интенсивной скоростью репродукции вируса (учитывая количество клеток, чувствительных к заражению, и их синтетический аппарат в целом) в ткани/органы, где заражение вирусом приводит к условиям, угрожающим жизни пациента (в легкие). Более того, результаты численных расчетов модульной модели показали, что НФ и кишечник, как источники вирусных частиц SARS-CoV-2 для легких, являются равнозначными с точки зрения патогенеза COVID-19.</p>	<p>Модулей - 5 Компарментов - 3 Сущностей - 6 Реакций - 15 Уравнений - 34 Параметров - 41</p>
8	<p>Mathematical modeling of SARS-CoV-2 infection</p>	<p>Для создания оригинальной модели заражения клеток человека вирусом SARS-CoV-2 и формирования соответствующих В- и Т-клеточных ответов были</p>	<p>Модулей - 2 Компарментов - 2</p>

	<p>process and virus spreading in the human body considering B and T cell-mediated immune responses.</p> <p>Miroshnichenko <i>et al.</i>, 2022 doi: 10.18699/SBB-2022-516 Gitlab project</p> <p>Модель Notebook</p>	<p>использованы модульные модели (описание обеих см. выше) иммунного ответа человека на заражение <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Marino&Kirschner, <i>JTB</i>, 2004) и формирования адаптивного иммунного ответа на вирус гриппа А (Lee <i>et al.</i>, <i>JVI</i>, 2009). Для адаптации разработанной модели проведен анализ публикаций, направленный на поиск количественных динамических данных по вирусной нагрузке, цитокинам, уровням различных классов антител и В-, Т-клеток иммунной системы в зависимости от тяжести протекания заболевания. На основе методов оптимизации (оптимизация роя частиц (particle swarm optimization), stochastic ranking evolution strategy (SRES) и генетический алгоритм), реализованных в BioUML, начата работа по оптимизации модульной модели к выявленным экспериментальным данным для SARS-CoV-2.</p>	<p>Сущностей - 37 Реакций - 68 Уравнений - 36 Параметров - 122</p>
9	<p>Модуль Lung</p> <p>The human immune response to <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in lung and lymph nodes.</p> <p>Marino&Kirschner, <i>JTB</i>, 2004 doi: 10.1016/j.jtbi.2003.11.023</p> <p>Модель</p>	<p>Аналогично описанию 1.</p>	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 16 Реакций - 34 Уравнений - 27 Параметров - 78</p>
10	<p>Модуль Lymph node</p> <p>The human immune response to <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in lung and lymph nodes.</p> <p>Marino&Kirschner, <i>JTB</i>, 2004 doi: 10.1016/j.jtbi.2003.11.023</p>	<p>Аналогично описанию 1.</p>	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 6 Реакций - 10 Уравнений - 8 Параметров - 19</p>

	Модель		
11	<p>Модуль Lung</p> <p>Simulation and Prediction of the Adaptive Immune Response to Influenza A Virus Infection.</p> <p>Lee <i>et al.</i>, <i>JVI</i>, 2009 doi:10.1128/JVI.00098-09</p> <p>Модель</p>	Аналогично описанию 2.	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 7 Реакций - 10 Уравнений - 12 Параметров - 22</p>
12	<p>Модуль Lymph node</p> <p>Simulation and Prediction of the Adaptive Immune Response to Influenza A Virus Infection.</p> <p>Lee <i>et al.</i>, <i>JVI</i>, 2009 doi:10.1128/JVI.00098-09</p> <p>Модель</p>	Аналогично описанию 2.	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 11 Реакций - 23 Уравнений - 26 Параметров - 51</p>
13	<p>Модуль Lung</p> <p>Mathematical modeling of SARS-CoV-2 infection process and virus spreading in the human body considering B and T cell-</p>	Аналогично описанию 8.	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 11 Реакций - 15 Уравнений - 8 Параметров - 23</p>

	<p>mediated immune responses. Miroshnichenko <i>et al.</i>, 2022</p> <p>Gitlab project doi: 10.18699/SBB-2022-516</p> <p>Модель</p>		
14	<p>Модуль Lymph node</p> <p>Mathematical modeling of SARS-CoV-2 infection process and virus spreading in the human body considering B and T cell-mediated immune responses. Miroshnichenko <i>et al.</i>, 2022</p> <p>Gitlab project doi: 10.18699/SBB-2022-516</p> <p>Модель</p>	<p>Аналогично описанию 8.</p>	<p>Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 26 Реакций - 53 Уравнений - 28 Параметров - 99</p>

Эпидемиологические модели

№	Модель	Краткое описание	Статистика
1	Модель Вестерхоффа-Колодкина (Westerhoff&Kolodkin 2020) Модель	SEIR-подобная модель. Отличается от большинства аналогичных моделей наличием тестирования на вирус. Каждая из групп людей S,E,I,R,D имеют два варианта - не протестированные на наличие вируса и после тестирования. Государственные анти эпидемиологические меры описывается параметром социальной дистанции, меняющимся с течением времени с помощью дискретных событий.	Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 18 Реакций - 17 Уравнений - 31 Параметров - 36 Событий - 8
2	Модуль Расширенная модель Вестерхоффа-Колодкина Модель	Расширенная версия модели. Отличия от оригинальной версии (Westerhoff&Kolodkin 2020): <ul style="list-style-type: none"> - Добавлена группа нечувствительных к заражению; - Добавлено разделение по тяжести симптомов: А - бессимптомные, С - критически больные, нуждающиеся в интенсивной терапии; - Добавлена вакцинация. Количество вакцинированных каждый день берется из существующей статистики. Далее это количество распределяется между группами, подлежащими вакцинации: чувствительные, выздоровевшие и нечувствительные; - Добавлен расчет ежедневного прироста количества случаев (зарегистрированных и незарегистрированных). 	Модулей - 0 Компартментов - 1 Сущностей - 21 Реакций - 36 Уравнений - 23 Параметров - 24 Событий - 3
3	Расширенная модель, адаптированная к Новосибирской области Модель	Модели включает в себя модуль расширенной модели Вестерхоффа-Колодкина, а также набор уравнений и дискретных событий, устанавливающих значения параметров для моделирования распространения эпидемии нового коронавируса в Новосибирской области и Москве, соответственно. Статистические данные для настройки модели были взяты из официальных канала "Коронавирус. Оперштаб Новосибирской Области" (https://yandex.ru/chat/#/chats/1%2F0%2F0cbeef96-4744-47af-996c-652beb06f242) и "Коронавирус. Оперштаб Москвы" (https://vk.com/covid2019_official).	Модулей - 1 Компартментов - 0 Реакций - 0 Уравнений - 0 Параметров - 12 Событий - 12
4	Расширенная модель, адаптированная к Москве Модель	Модели включает в себя модуль расширенной модели Вестерхоффа-Колодкина, а также набор уравнений и дискретных событий, устанавливающих значения параметров для моделирования распространения эпидемии нового коронавируса в Новосибирской области и Москве, соответственно. Статистические данные для настройки модели были взяты из официальных канала "Коронавирус. Оперштаб Новосибирской Области" (https://yandex.ru/chat/#/chats/1%2F0%2F0cbeef96-4744-47af-996c-652beb06f242) и "Коронавирус. Оперштаб Москвы" (https://vk.com/covid2019_official).	Модулей - 1 Компартментов - 0 Реакций - 0 Уравнений - 0 Параметров - 13 Событий - 12
5	Модуль Вторая итерация	Вторая итерация разработки SEIR-подобной модели, изначально основанной на модели Вестерхоффа-Колодкина. Отличия от предыдущей итерации:	Модулей - 0 Компартментов - 1

	расширенной модели Вестерхоффа-Колодкина Модель	<ul style="list-style-type: none"> - Вместо параметра социальной дистанции, который использовался для калибровки модели к текущей ситуации с пандемией в регионе, использовался Индекс мер противодействия Stringency Index, разработанный в Blavatnik School of Government of the University of Oxford (Hale et al., 2021); - Введено разделение симптомов на легкие и серьезные; - Добавлен параметр количества контактов в день, различный для разных стран. - Добавлено контактное тестирование для бессимптомных и в инкубационном периоде. 	<p>Сущностей - 21 Реакций - 35 Уравнений - 38 Параметров - 30 Событий - 3</p>
6	Вторая итерация, адаптированная к Новосибирской области Модель	<p>Модели включают в себя модуль второй итерации расширенной модели Вестерхоффа-Колодкина, а также набор уравнений и дискретных событий, устанавливающих значения параметров для моделирования распространения эпидемии нового коронавируса в Новосибирской области, Москве, Германии, Франции и Италии, соответственно. Статистические данные для настройки модели были взяты из официального канала Коронавирус. Оперштаб Новосибирской Области (https://yandex.ru/chat/#/chats/1%2F0%2F0cbeef96-4744-47af-996c-652beb06f242). Статистика по смертности была взята из данных Федеральная служба государственной статистики (Росстата, https://eng.rosstat.gov.ru/).</p>	<p>Модулей - 1 Компартментов - 0 Сущностей - 0 Реакций - 0 Уравнений - 1 Параметров - 48 Событий - 21</p>
7	Вторая итерация, адаптированная к Москве Модель	<p>Статистические данные по Италии, Германии и Франции взяты с веб-сайта «Our world in data» (https://ourworldindata.org/). Они включал общее количество случаев, новые случаи каждый день и общее количество смертей. Данные о выздоровевших были взяты из ежедневных отчетов Института Роберта Коха (https://www.rki.de/) для Германии и Департамента гражданской защиты (http://www.protezionecivile.gov.it/) для Италии. Имеющиеся данные о выздоровевших от COVID-19 пациентов во Франции вызывают большие сомнения и поэтому не использовались в этом исследовании.</p>	<p>Модулей - 1 Компартментов - 0 Сущностей - 0 Реакций - 0 Уравнений - 1 Параметров - 44 Событий - 19</p>
8	Вторая итерация, адаптированная к Германии Модель		<p>Модулей - 1 Компартментов - 0 Сущностей - 0 Реакций - 0 Уравнений - 1 Параметров - 40 Событий - 10</p>
9	Вторая итерация, адаптированная к Франции Модель		<p>Модулей - 1 Компартментов - 0 Сущностей - 0 Реакций - 0 Уравнений - 1</p>

			Параметров - Событий - 10
10	Вторая итерация, адаптированная к Италии Модель		Модулей - 1 Компартментов - 0 Сущностей - 0 Реакций - 0 Уравнений - 1 Параметров - Событий - 11
11	Модуль SEIR-подобная модель с запаздыванием Модель Gitlab project Notebook	Модель использует дифференциальные уравнения с запаздыванием, а также мгновенное разделение на подгруппы для более точного описания процессов перехода между группами, а также долей групп, соответствующих различным траекториям болезни. Процессы перехода между состояниями (например из инкубационный период в симптомное состояние $\square \rightarrow \square$) моделируются как взвешенная сумма аргументов с различным запаздыванием: $\square\square / \square\square = \square_1\square(\square - \square_1) + \dots + \square_n\square(\square - \square_n)$ значения параметров $\square_1, \dots, \square_n, \square_1, \dots, \square_n, \square$ оцениваются для каждого процесса отдельно от всей остальной модели таким образом, чтобы процентное соотношение количества людей перешедших из одного состояния в другое соответствовало экспериментальным данным. Например, для инкубационного периода квантили его длительности: для 2.5% людей 2.2 дня, для 25% - 3.8 дней, для 50% людей - 5.1, для 75% - 6.7 и для 97.5% - 11.5 дней (Lauer et al., 2020). Кинетический закон, моделирующий этот процесс, выглядит следующим образом: $\square\square / \square\square = 0.14 \cdot \square(\square - 2) + 0.04 \cdot \square(\square - 3)$	Модулей - 0 Компартментов - 6 Сущностей - 31 Реакций - 40 Уравнений - 71 Параметров - 38 Событий - 2
12	Модель с запаздыванием, адаптированная к Германии Модель Gitlab project Notebook	Модели содержат модуль с дифференциальными уравнениями с запаздыванием, а также уравнения и дискретные события, устанавливающие значения параметров для моделирования распространения эпидемии нового коронавируса в Германии и Франции, соответственно. Статистические данные по Германии и Франции взяты с веб-сайта «Our world in data» (https://ourworldindata.org/). Они включал общее количество случаев, новые случаи каждый день и общее количество смертей. Данные о выздоровевших были взяты из ежедневных отчетов Института Роберта Коха (https://www.rki.de/) для Германии.	Модулей - 1 Компартментов - 0 Сущностей - 0 Реакций - 0 Уравнений - 2 Параметров - 57 Событий - 8
13	Модель с запаздыванием, адаптированная к Франции		Модулей - 1 Компартментов - 0

	Модель Gitlab project Notebook		Сущностей - 0 Реакций - 0 Уравнений - 2 Параметров - 63 Событий - 8
14	Агентная модель распространения коронавирусной инфекции, адаптированная к Новосибирской области Модель	Модель реализована на основе разработанной ранее агентной модели распространения коронавируса REINA (Tuomisto et al., 2020). Исходная модель, написанная на языке Python, была реализована нами на языке Java с использованием платформы BioUML. Далее модель была доработана, а именно добавлена потеря приобретенного иммунитета со временем, вакцинация и появление новых штаммов коронавируса. В рамках данного проекта модель была доработана и адаптирована к данным по Новосибирской области.	-
15	Агентная модель распространения коронавирусной инфекции, адаптированная к Латвии Модель	В рамках обучающего курса Modelling COVID-19 epidemics организованного ISBE-NL, ELIXIR-LU, и EOSC-Life 30 ноября - 9 декабря 2020 совместно с Андрисом Авотинсом из Университета Латвии агентная модель была адаптирована для моделирования эпидемии нового коронавируса в Латвии.	-