

Построение цифрового двойника пациента

Кутумова Е.О., Кондрахин П.Ю., Киселев И.Н., Лифшиц Г.И.,
Колпаков Ф.А.

kolpakov.fa@talantiuspeh.ru

Университет Сириус, г. Сочи

ФИЦ Информационных и вычислительных технологий, г. Новосибирск

Центр новых медицинских технологий, г. Новосибирск

ООО «Биософт.РУ» , г. Новосибирск

Цифровой двойник содержит три основные части (Grieves, 2014):

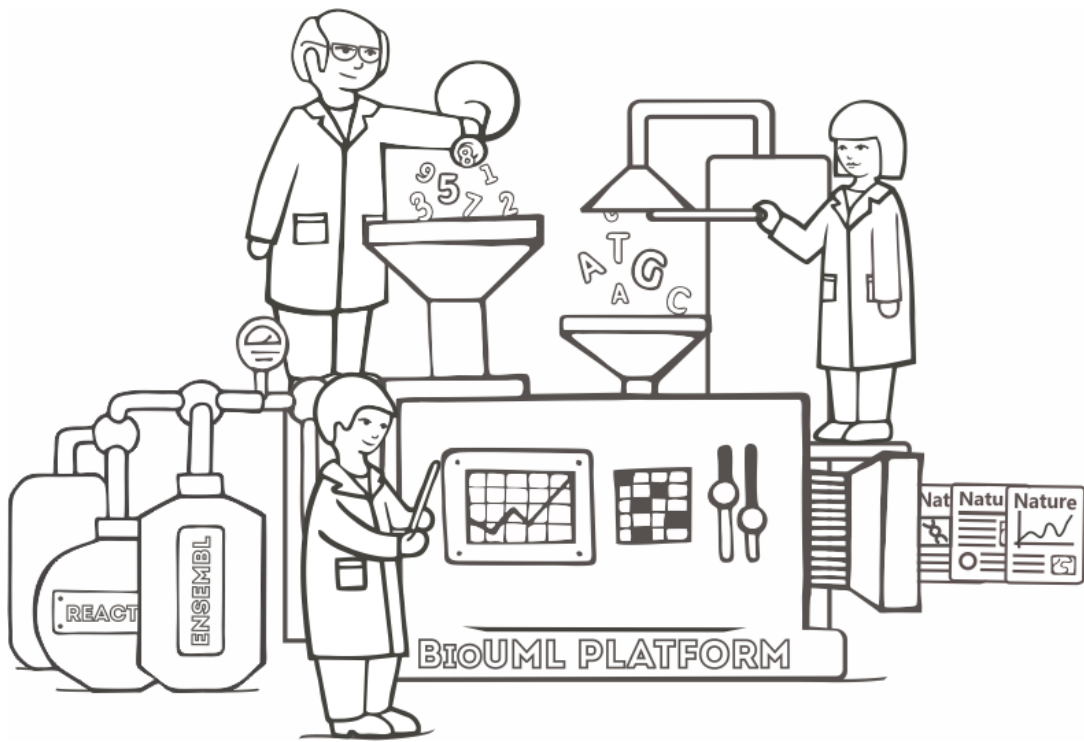
- физический продукт в реальном пространстве:
реальный пациент;
- виртуальный продукт в виртуальном пространстве:
виртуальный пациент - математическая модель;
- данные и информацию, которые объединяют виртуальный и физический продукт:
электронная медицинская карта, генетические данные, опросники,
персонализация математической модели.

*Grieves M. Digital Twin: Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication.
LLC, 2014*

Технология построения цифрового двойника пациента и оптимизации выбора лекарственной терапии

- 1. модульная математическая модель** биохимии и физиологии человека с достаточным уровнем детализации для заданной болезни.
- 2. моделирование лекарственной терапии:**
 - точки воздействия лекарств на модульную модель
 - PK/PD модели соответствующих лекарственных препаратов
 - валидация модели по данным клинических исследований
- 3. персонализация модели** – настройка параметров модели для ее соответствия данному реальному пациенту.
- 4. моделирование лечения «виртуального пациента»** разными лекарственными препаратами. Выбор оптимального варианта.

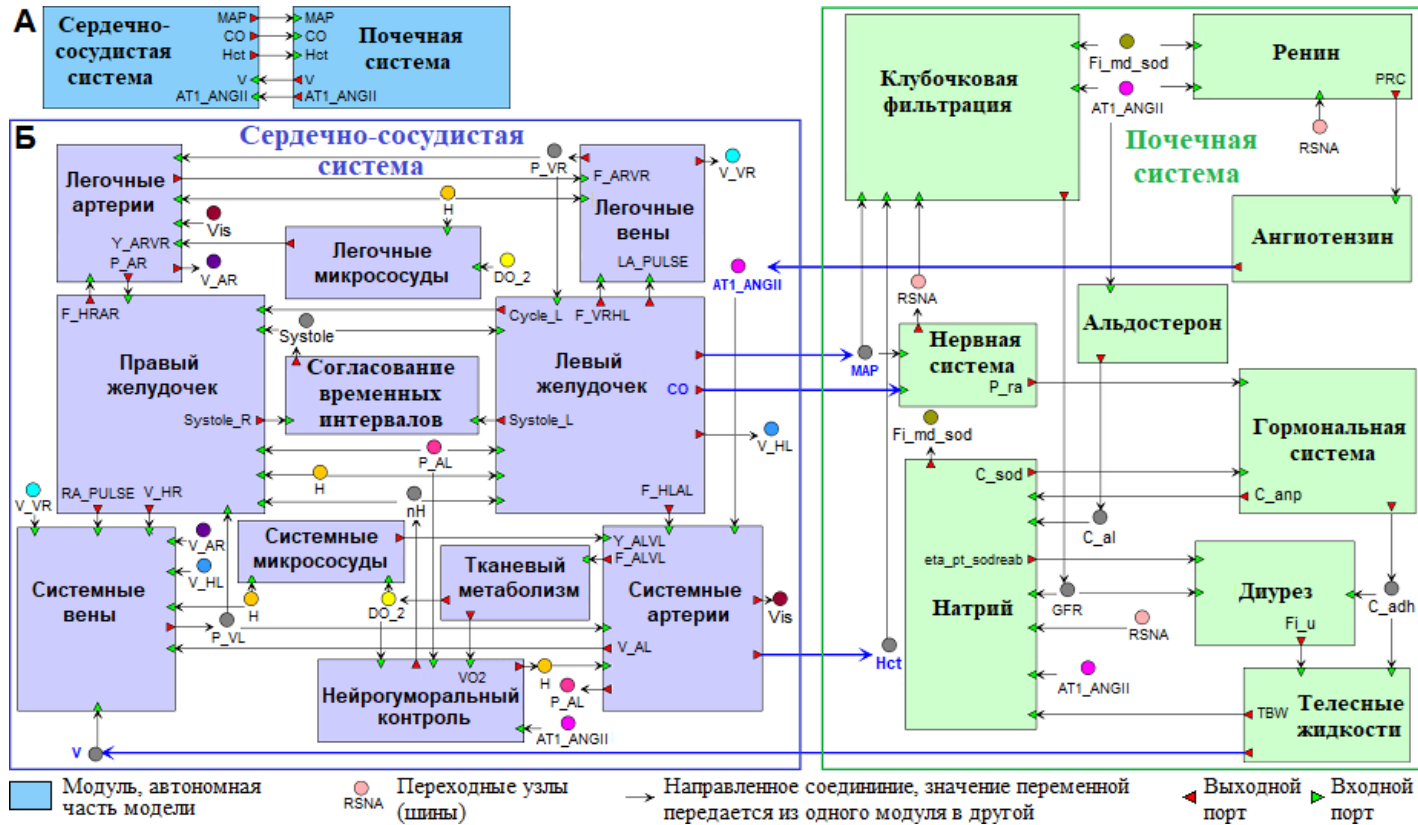
ВіоUML - інтегрована платформа для моделювання біологічних систем



- время разработки 2001 - 2023 годы;
- затрачено на разработку 120+ человеко-лет;
- объем кода (не включая сторонние библиотеки):
 - Java - 6 199 файлов, объем 36.8 Мб, ~ 1.2 млн. строк кода
 - JavaScript - 74 файла, 1.5 Мб, ~ 50 000 строк кода
- количество модулей - 194 (приведены в приложении).

<https://ict.biouml.org>

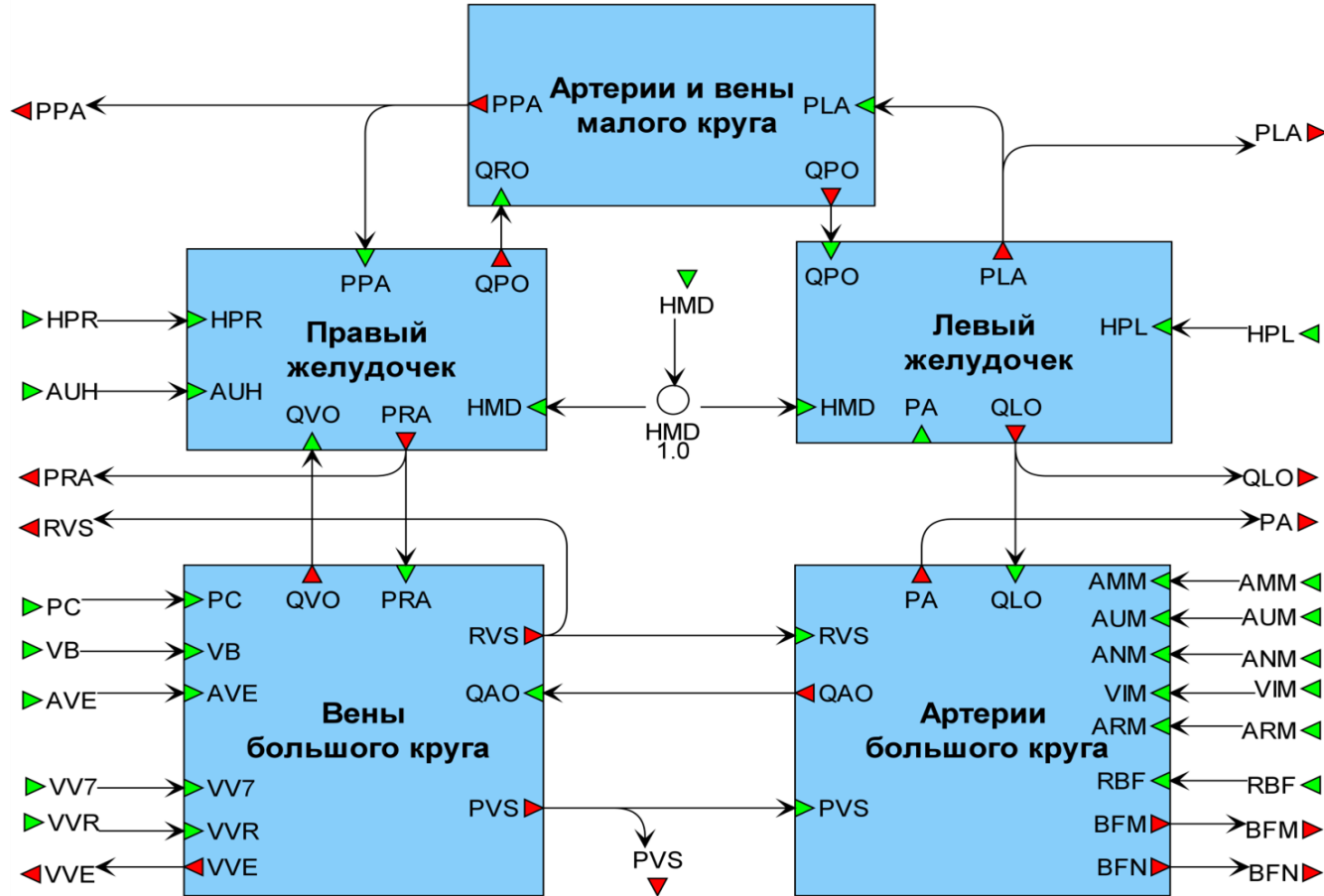
Модульная регуляции артериальной гипертензии



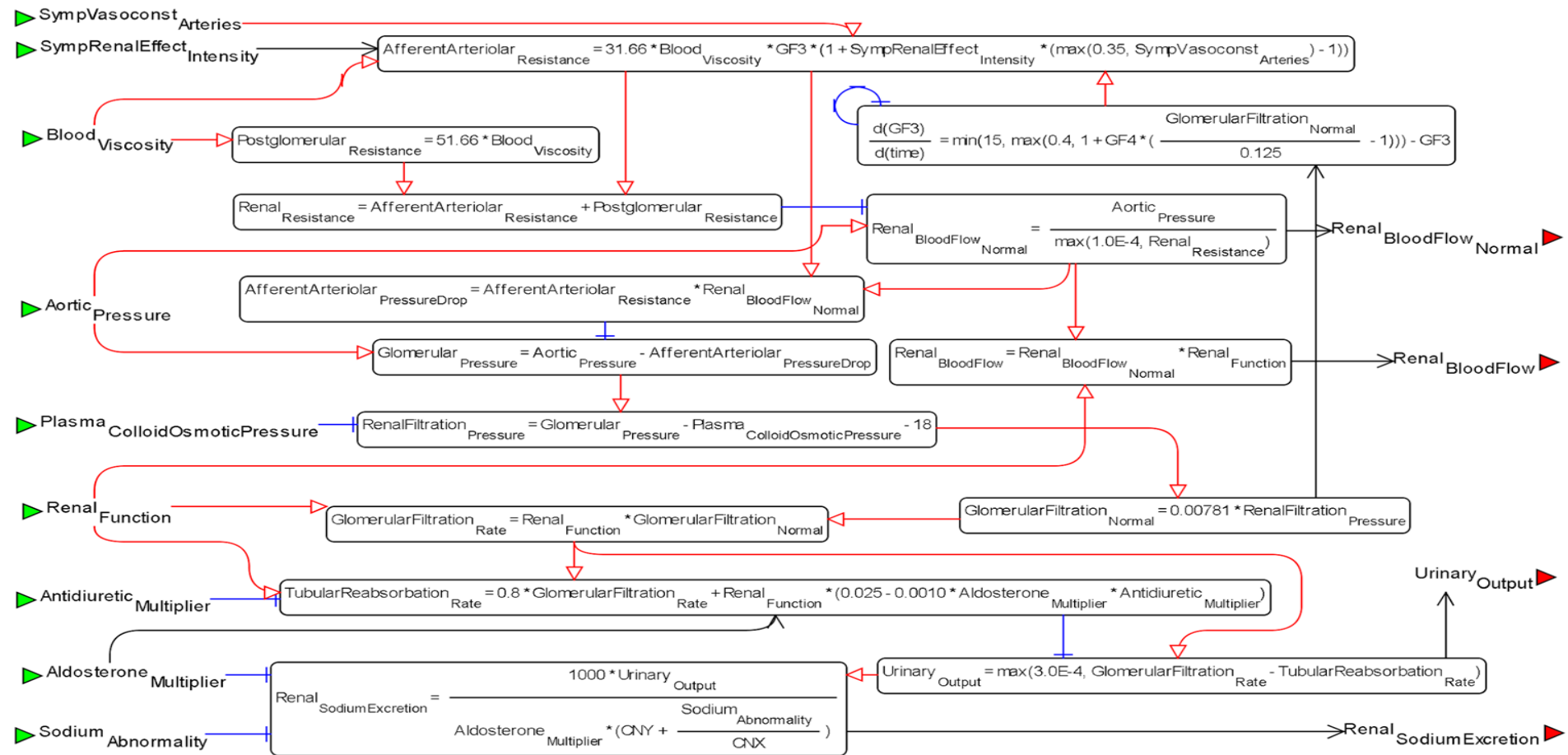
Фиолетовый – модули на основе модели Солодянникова

Зеленый – модули на основе расширенной модели Гайтона-Карааслана

Модуль “Гемодинамика”



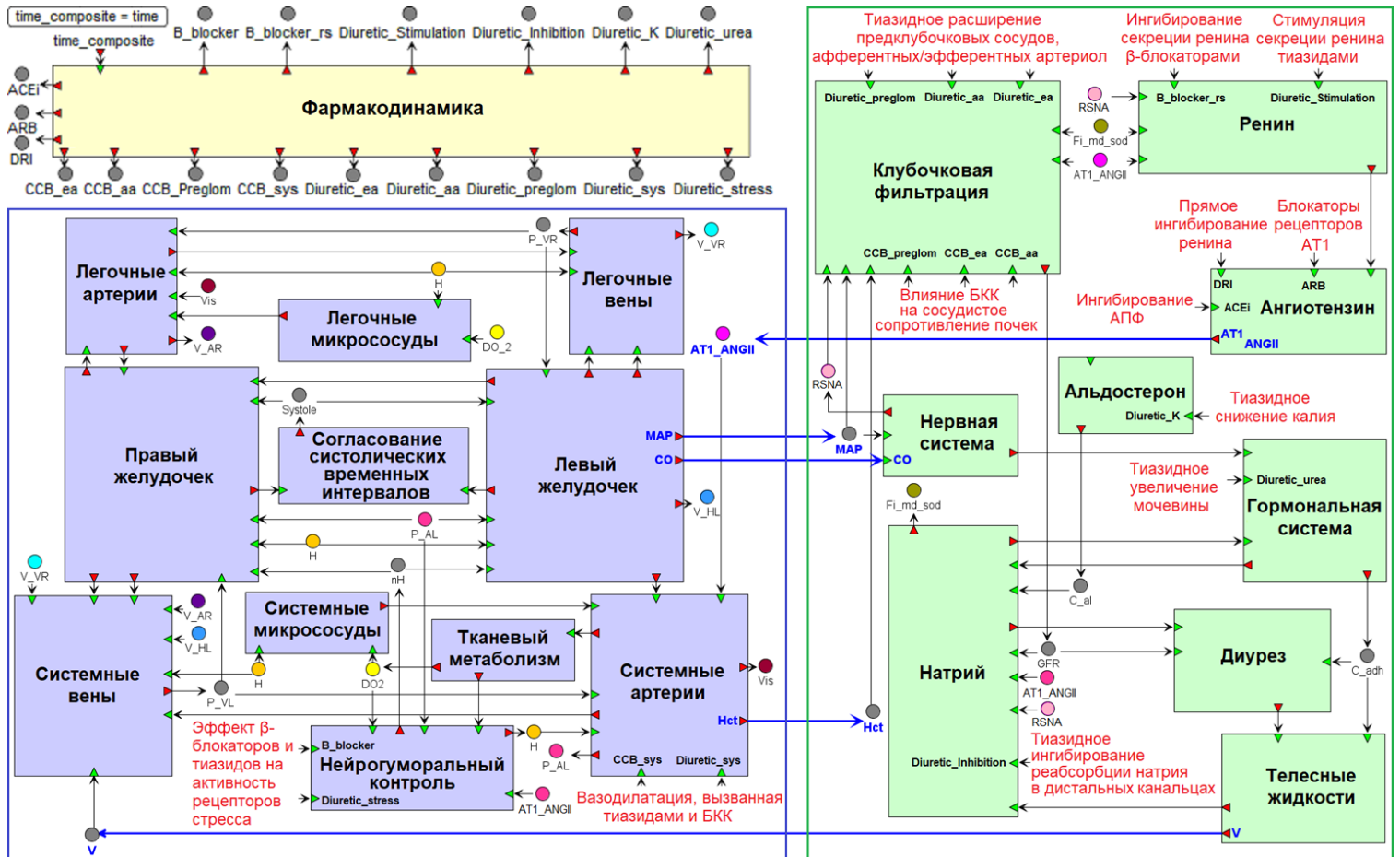
Модуль “Почечная динамика”



Основные классы антигипертензивных препаратов и их представители, использованные в работе

Класс АГП	Представитель
1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)	эналаприл
2) блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II	лозартан
3) антагонисты кальция	амлодипин
4) β -адреноблокаторы	бисопролол
5) диуретики	гидрохлортиазид
Дополнительные: прямые ингибиторы ренина	алискирен

Точки воздействия антигипертензивных препаратов

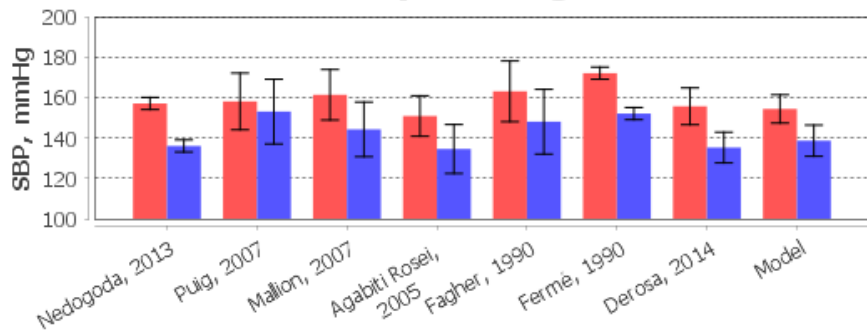


Точки воздействия антигипертензивных препаратов

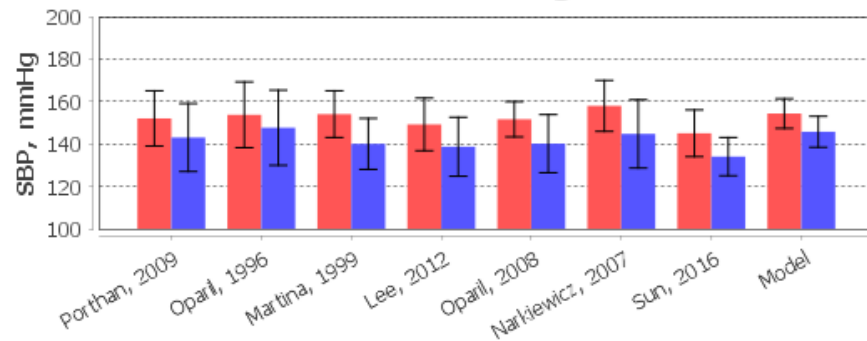
АГП (Класс АГП)	Модуль	Точки воздействия	Коэффициент воздействия АГП	Доза АГП (мг)
Алискирен (Ингибиторы ренина)	Ангиотензин	PRA – активность ренина	$\frac{C_c}{IC_{50} + C_c}$	150
				300
Лозартан (Блокаторы AT ₁ -рецепторов ангиотензина II)	Ангиотензин	c_{AT_1} – скорость связывания AT ₁ - рецепторов с ангиотензином II	0.85	50
				100
Бисопролол (β-адреноблокаторы)	Нервногум. 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	

Сравнение с данными клинических исследований

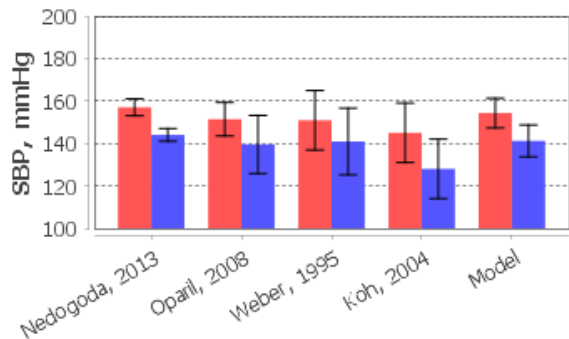
Enalapril 20 mg



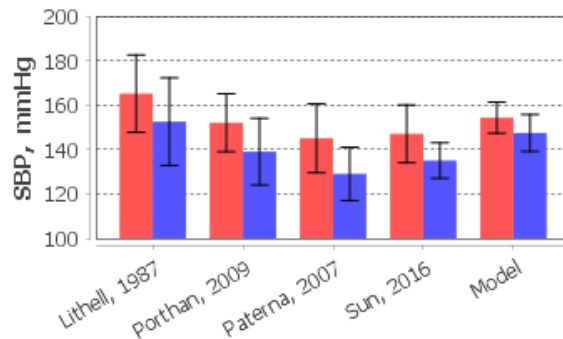
Losartan 50 mg



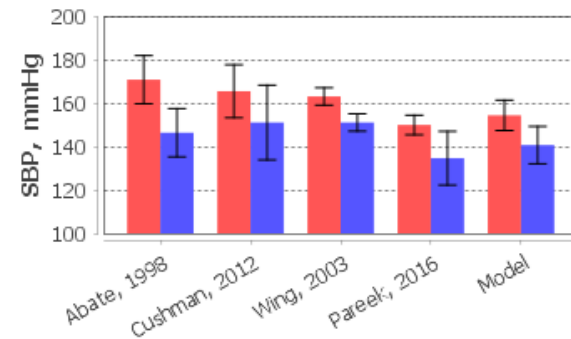
Losartan 100 mg



Bisoprolol 5 mg



HCTZ 12.5 mg



Персонализация модели

Настройка параметров модели для ее соответствия заданному пациенту.

Математически - задача не имеет единственного решения. Многие параметры являются неидентифицируемыми.

Решение:

- 1) использование множества возможных решений:
реальный пациент --> популяция виртуальных пациентов, совпадающих с ним по заданным клиническим данным.
- 2) сужение пространства поиска в пространстве параметров
 - контроль физиологических границ параметров и переменных;
 - использование информации о возрасте, поле, заболеваниях и т.п. для сужения границ параметров и переменных;
 - проверка динамики (тест с солевой нагрузкой и другие).

Физиологические ограничения параметров

Переменная	Норма		Гипертония		Хроническая сердечная недостаточность				Легочная гипертензия	
					класс I		классы II-IV			
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
Диастолическое давление в легочных артериях	4.0	12.0			4.0	20.2	7.0	20.2	12.3	50.0
Систолическое давление в легочных артериях	15.0	30.0			14.0	44.2	14.0	44.2	37.4	107.0
Диастолическое давление в левом желудочке	3.0	12.0	1.0	18.0	1.0	18.9	4.3	18.9		
Систолическое давление в левом желудочке	100.0	140.0	154.0	186.0						
Диастолическое давление в правом желудочке	2.0	8.0	0.0	10.0	0.0	12.0	0.0	12.0	8.0	22.0
Систолическое давление в правом желудочке	15.0	30.0			15.0	40.0	20.0	40.0	62.0	110.0

Интерфейс анализа в платформе BioUML

Population generation

Property	Value
Физиология пациента	
Общая информация	
Возраст, лет	40
Рост, см	170
Вес, кг	70
Пол	мужчина
Раса	европеоидная
Мониторинг АД	
Систолическое давление, мм рт. ст.	140
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90
Электрокардиография	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70
УЗИ сердца	
Ударный Объем, мл	75
Фракция Выброса, %	60

Run analysis Generate script Expert mode

0%

Интерфейс анализа в платформе BioUML

Population generation

Property	Value
Заболевания	
Артериальная гипертензия	есть
Хроническая сердечная недостаточность	есть
- Функциональный класс (NYHA)	класс II
Легочная гипертензия	нет
Диастолическая дисфункция ЛЖ	есть
Гипертрофия ЛЖ	есть
Хроническая почечная недостаточность	неизвестно
Атеросклероз сонных и/или коронарных артерий	неизвестно
Митральная регургитация	есть
- Стадия митральной регургитации	легкая
Трикуспидальная регургитация	нет
Аортальная регургитация	есть
- Стадия аортальной регургитации	легкая
Легочная регургитация	нет

Run analysis Generate script Expert mode

0%

Прогнозирование результата лечения

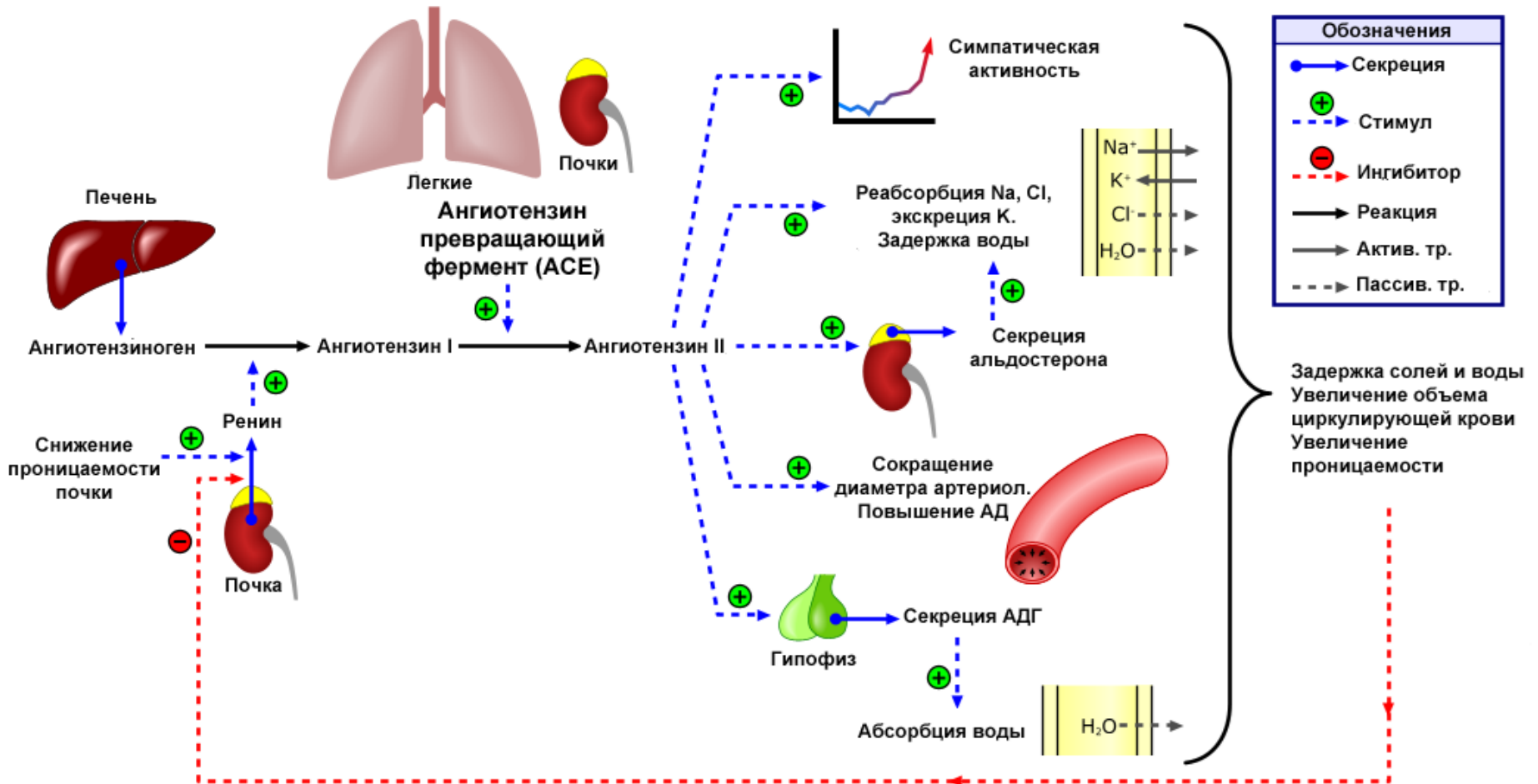
Пациент Ухххххх Лечение: лозап 50 мг (Лозартан)

Результат: 152/100 □ 132/94.

Препарат	Систолическое давление		Диастолическое давление		Слабый эффект (<10 мм рт. ст.)	Отриц. эффект
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Алискирен, 150 мг	150.1 ± 2.9	125.5 ± 9.9	102.2 ± 2.9	89.7 ± 5.2	8%	5%
Лозартан, 50мг		123.5 ± 5.8		93.6 ± 3.1	11.5%	6.5%
Бисопролол, 10мг		129.4 ± 3.9		83.1 ± 2.3	1.5%	25.6%
Эналаприл, 20мг		135.3±9.5		93.7±3.5	31.1%	2.5%
Амлодипин, 5мг		139±4.68		87±3.52	37.6%	1%
Гидрохлортиазид 25 мг		139±6.8		90.8±6.7	70%	2%

Система регуляции	Ген	Кодируемый белок	Полиморфный локус
Ренин-ангиотензин альдостероновая система (РААС)	ACE	ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)	rs4646994 Ins/Del
	AGT	ангиотензиноген	rs699 A>G
	CYP11B2	альдостерон синтетаза	rs1799998 C>T
	AGTR1	рецептор I типа ангиотензина II	rs5186p A>C
	AGTR2	рецептор II типа ангиотензина II	rs1403543 A>G
	ADD1	альфа-аддуцин	rs4961 G>T
Регуляция сосудистого тонуса	NOS3(e)	эндотелиальная NO-синтаза	POL_GF_68 VNTR
	NOS3(e)	эндотелиальная NO-синтаза	rs179983 G>T
	hANP	Предсердный натрийуретический пептид	rs5065 A>G
Симптоадреналовая система (САС)	ADRB1	бета-1-адренергический рецептор	rs1801253 C>G
	ADRB2	бета-2-адренергический рецептор	rs1800888 C>G
	GNB3	гуанин-нуклеотид связывающий протеин бета-3	rs5443 C>T
Семейство цитохромов P450	CYP2C9	цитохром 2C9	rs1799853 C>T
			rs1057910 A>C
	CYP2D6	цитохром 2D6	rs35742686 T>del
			rs3892097 C>T

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — это гормональная система человека и млекопитающих, которая регулирует кровяное давление и объём крови в организме.



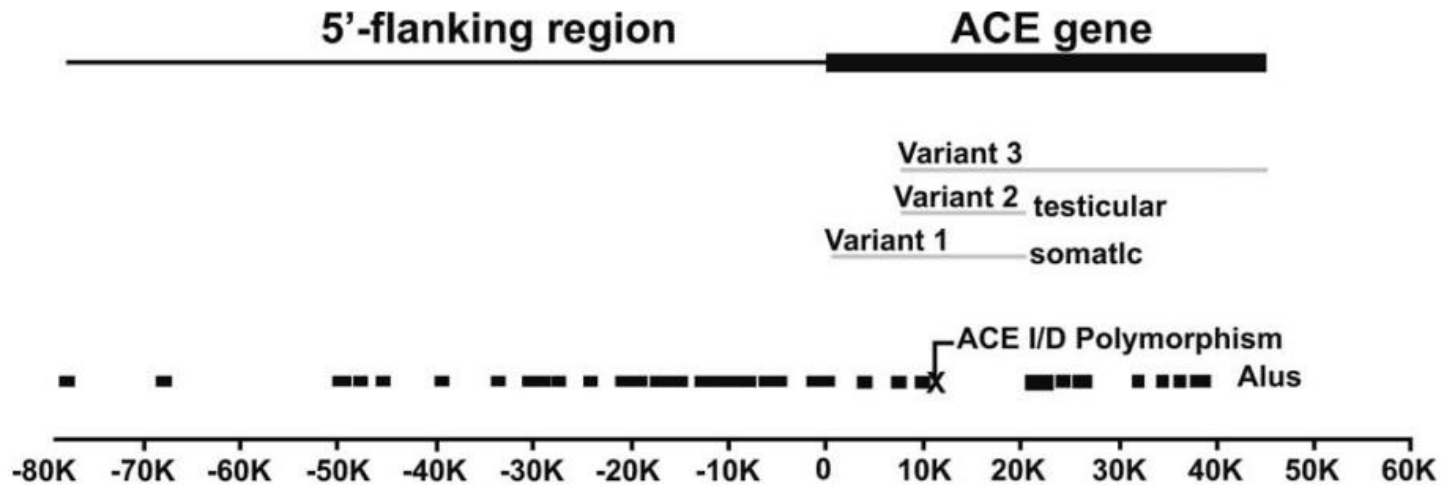


Fig. (5). Alu element distribution in ACE gene and 5'-flanking region.

Полиморфизм Alu Ins/Del I->D гена ACE (АПФ) имеет два варианта, отличающихся наличием (insertion, I) или отсутствием (deletion, D) Alu-последовательности в интроне гена ACE.

С данным полиморфизмом связана различная степень экспрессии гена ACE. Суммарная активность АПФ у носителей сочетания D/D аллеля на 30% выше, чем у лиц с вариантом I/I.

В исследовании В. Rigat и соавт. было показано, что полиморфизм I/D гена ACE составлял 47% от общей фенотипической дисперсии сывороточного АПФ.

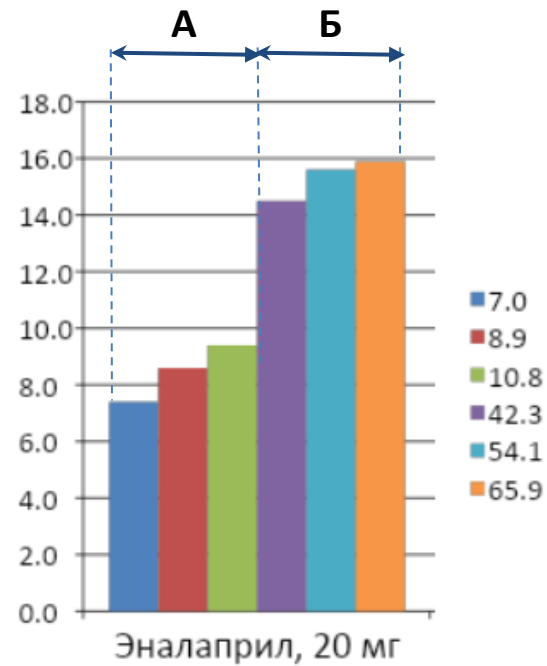
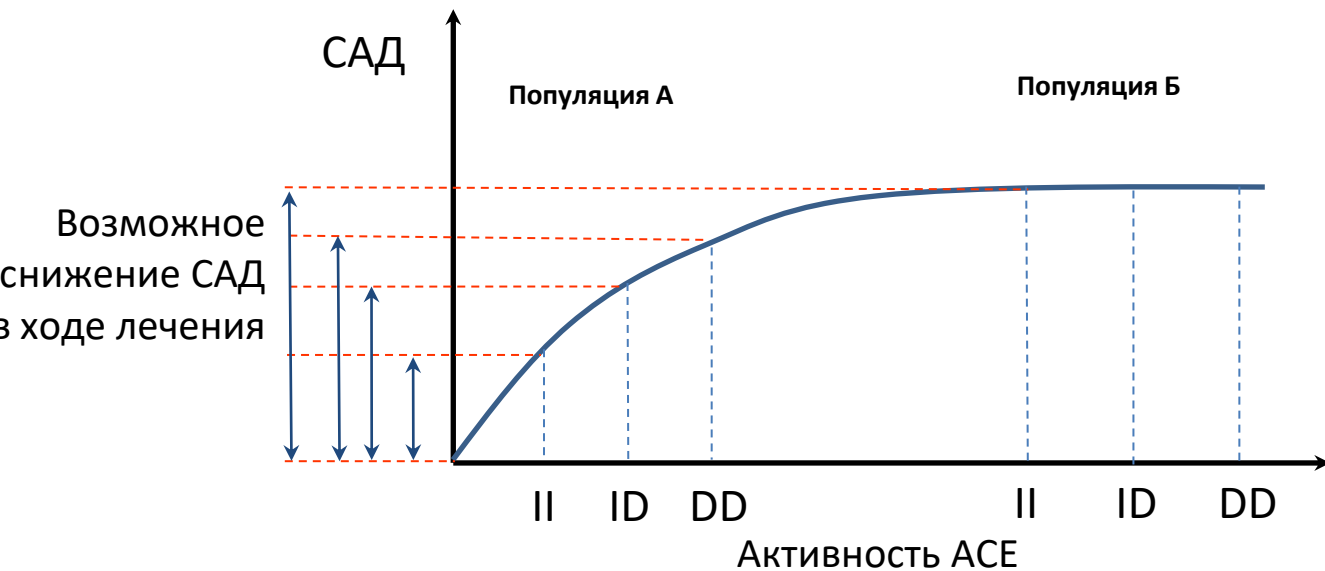
Полиморфизм Alu Ins/Del I->D гена ACE (АПФ) привлек большое внимание в фармакогенетических исследованиях, поскольку наблюдаемые вариации ответа на ингибиторы АПФ могут быть связаны с этим полиморфизмом.

Фармакогенетическое тестирование позволяет надеяться на индивидуализацию терапии ингибиторами АПФ с целью оптимизации ее эффективности и снижения неблагоприятных эффектов для генетически различных подгрупп.

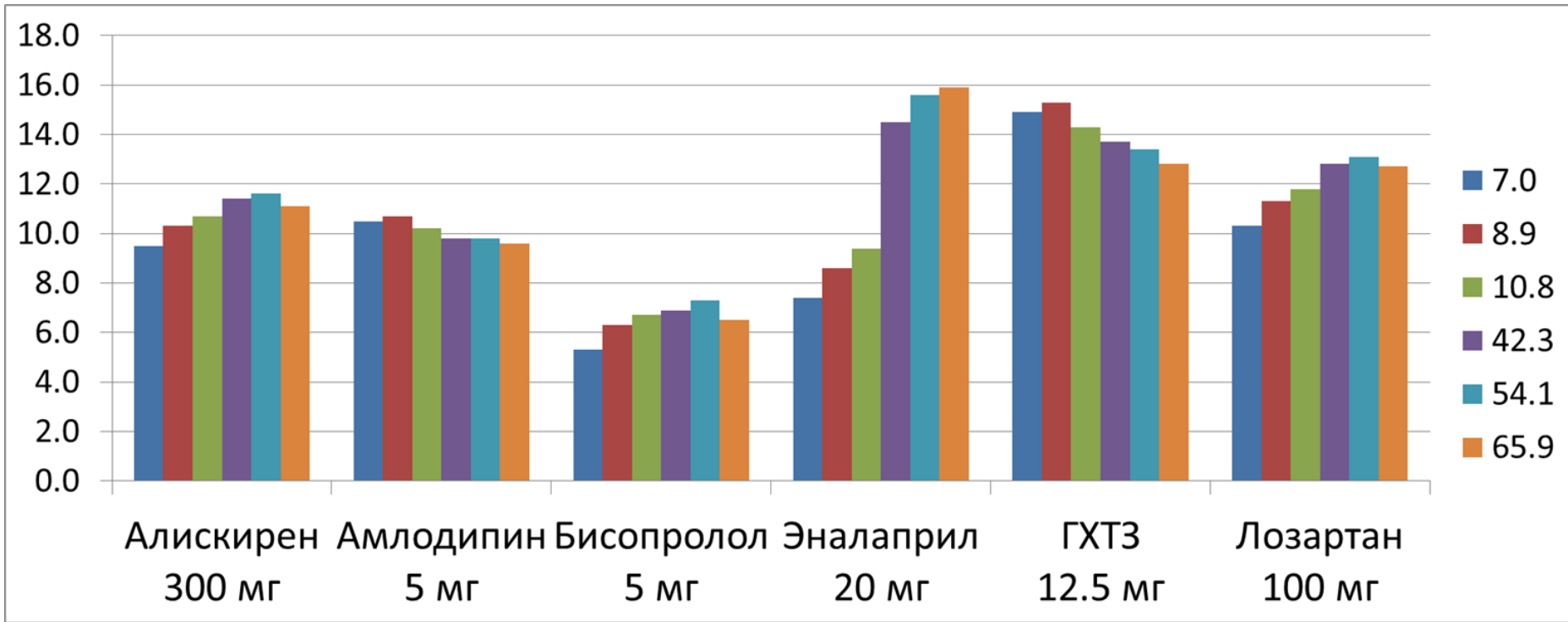
Однако данные исследований по связи между полиморфизмом ACE I/D и патогенезом артериальной гипертензии противоречива:

- Ассоциация: шведы, индийцы, саудовцы, русские, шорцы, японцы, пенджабцы, население Буркина-Фасо (Западная Африка), ханьское/казахское/тибетское/чжуанское население Китая.
- Отсутствие ассоциации: словенцы, буряты, тайцы, цыгане, словаки, кубинцы, алжирцы, китайские меньшинства (монголы, уйгуры, югуры, корейцы).

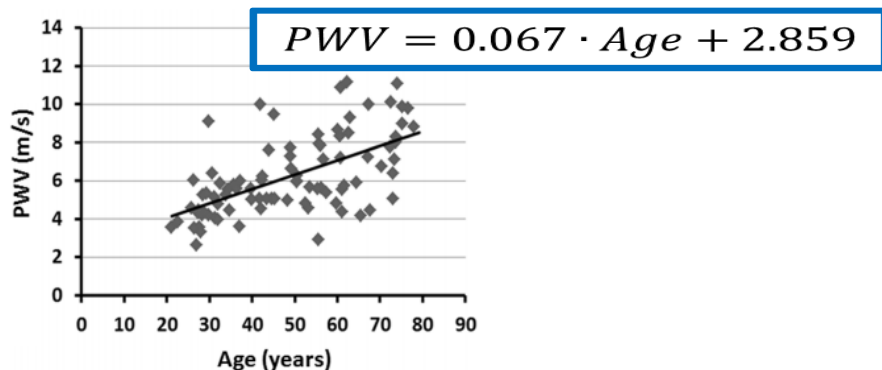
Результаты лечения (эналаприл, 20 мг) виртуальных популяций А и Б



Результаты лечения виртуальных популяций А и Б разной активностью ACE

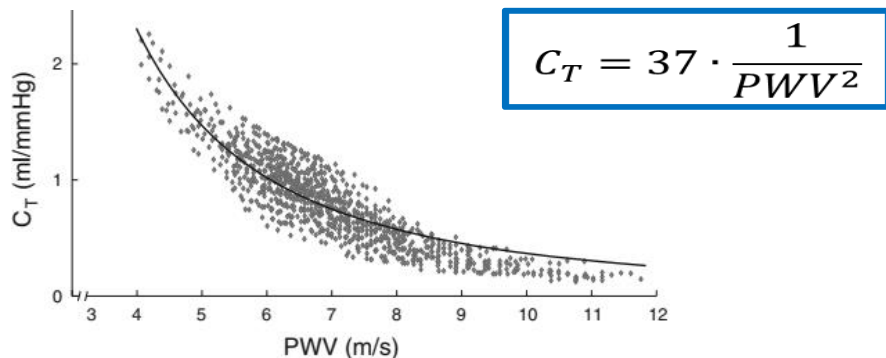


Моделирование сосудистого старения



Зависимость скорости пульсовой волны в аорте PWV от возраста Age

(Parikh et al., BMC Cardiovasc Disord., 2016, 16:50)



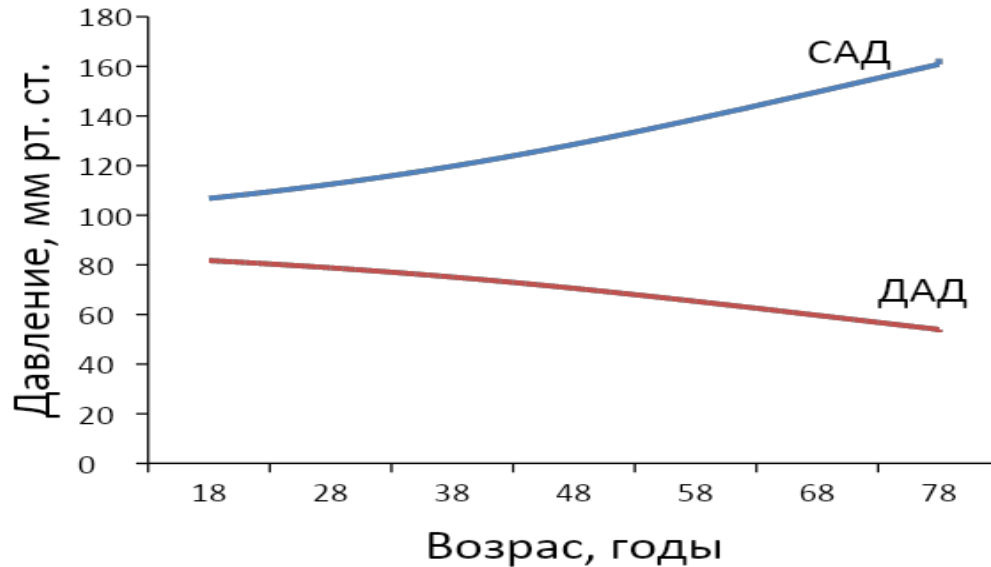
Зависимость общей системной податливости C_T от PWV

(Vardoulis et al., Ann Biomed Eng., 2012, 40(12):2619-2626)

$$G_{ALO} = \frac{1}{C_T}$$

Зависимость эластичности системных артерий G_{ALO} от C_T (Модель)

Моделирование сосудистого старения



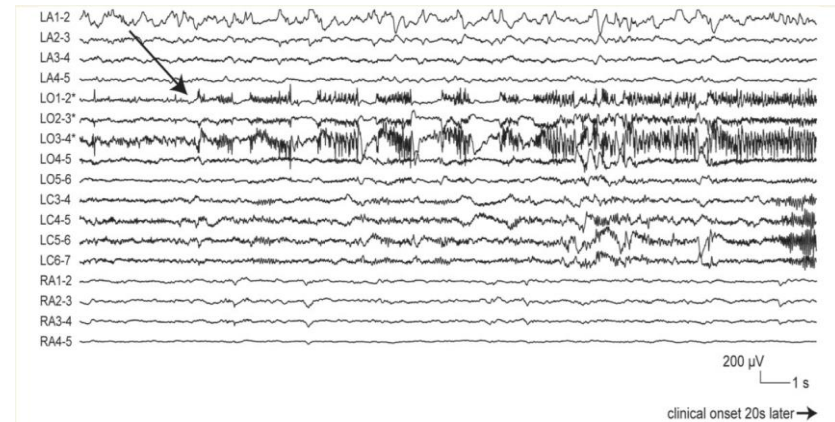
- Жесткие артерии приводят к более высокому систолическому давлению (из-за снижения емкости).
- Жесткие артерии приводят к более низкому диастолическому давлению (поскольку существует менее эластичная отдача, поддерживающая диастолическое давление).

Sleight P., Lancet., 1997, 349(9056):955-956, DOI: 10.1016/S0140-6736(05)62735-3

Эпилепсия

Эпилепсия – это неврологическое заболевание, характеризующееся предрасположенностью организма к возникновению **судорожных приступов** (припадков).

- ❑ ≈ 70 млн. пациентов.
- ❑ Нарушение баланса в работе возбуждающей и тормозящей систем мозга.
- ❑ Группы нейронов синхронно производят разряды большой мощности.
- ❑ Судороги – способ избавления от избыточного возбуждения.
- ❑ >30 противоэпилептических препаратов.
- ❑ $\approx 30\%$ пациентов невосприимчивы к медикаментозному лечению.




Пример записи ЭЭГ во время припадка
(Perucca et al., 2014, Brain).

Для расширения знаний о механизмах, лежащих в основе эпилепсии, разрабатываются **математические модели**.

Подходы к моделированию мозга

Мезоскопический (региональный)



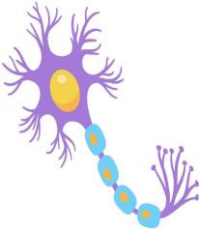
- сигналы макроуровня
- (ЭЭГ, МЭГ, ...)
- биологическая интерпретация

Микроскопический (популяционный)



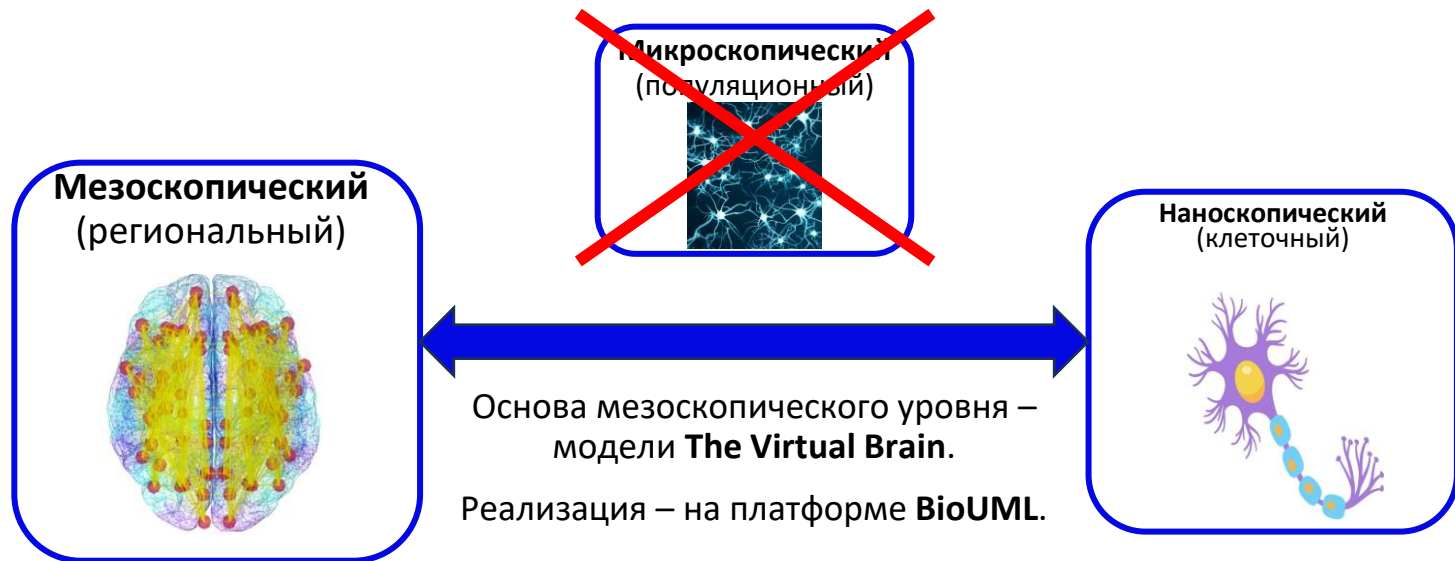
- высокая детализация
- вычислительная сложность

Наноскопический (клеточный)



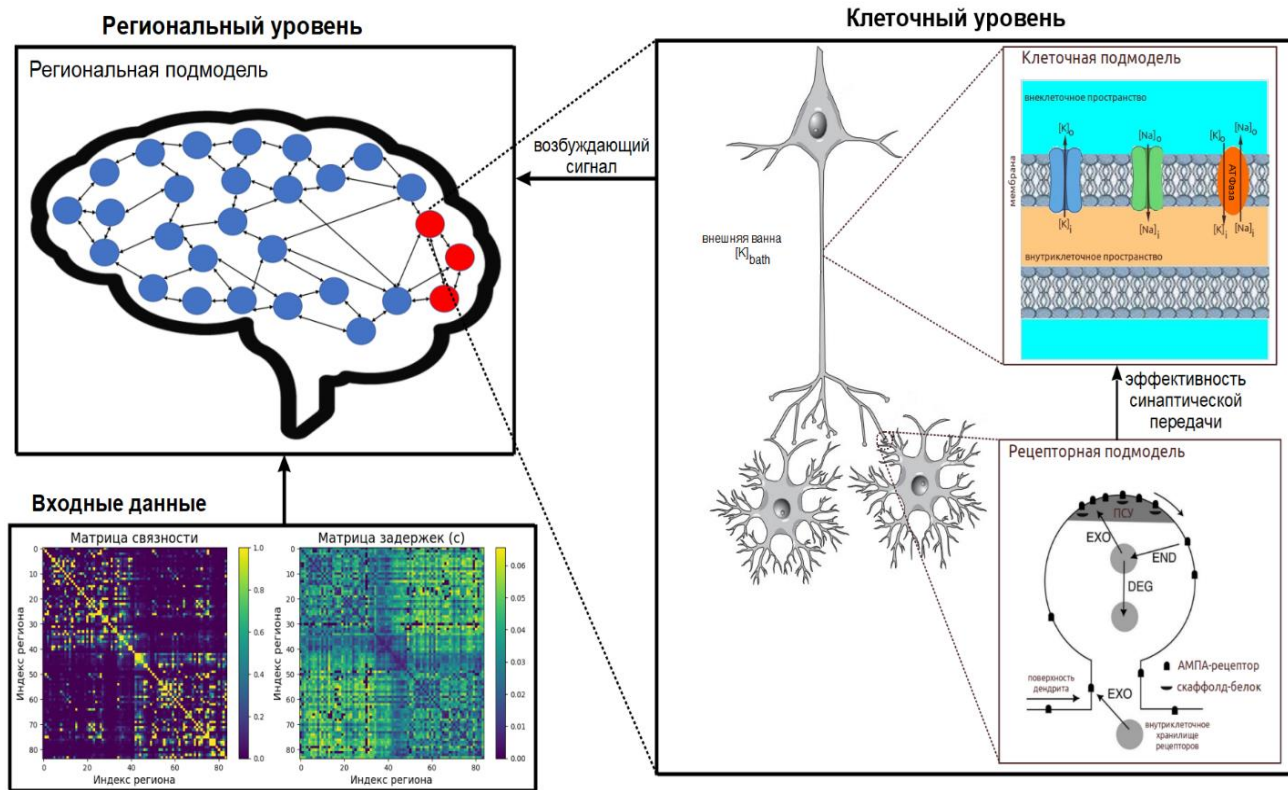
- биологическая интерпретация
- сигналы макроуровня

Идея многоуровневой модели



В результате получится **модель нейронных полей**,
 учитывающая **взаимодействия внутри отдельных нейронов**,
 избавленная от сложностей описания взаимодействий клеточных популяций.

Структура многоуровневой модели



Многоуровневая модель включает:

- 1 региональную подмодель (содержит N регионов);
- N клеточных подмоделей;
- N рецепторных подмоделей.

Итого: $2N + 1$ подмоделей, где N — число рассматриваемых регионов мозга.

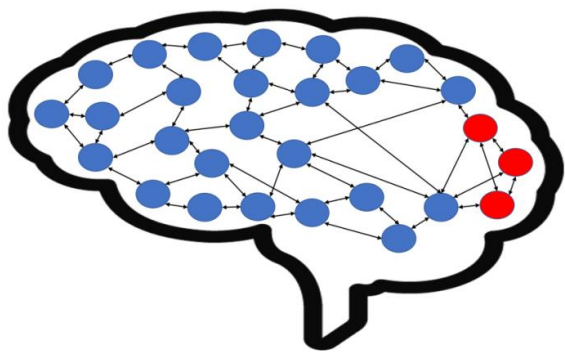
Региональная подмодель

Основана на оригинальной модели «Эпилептор» (*Jirsa et al., 2014, Brain*).
 Рассчитывает взаимодействия между **регионами мозга**.

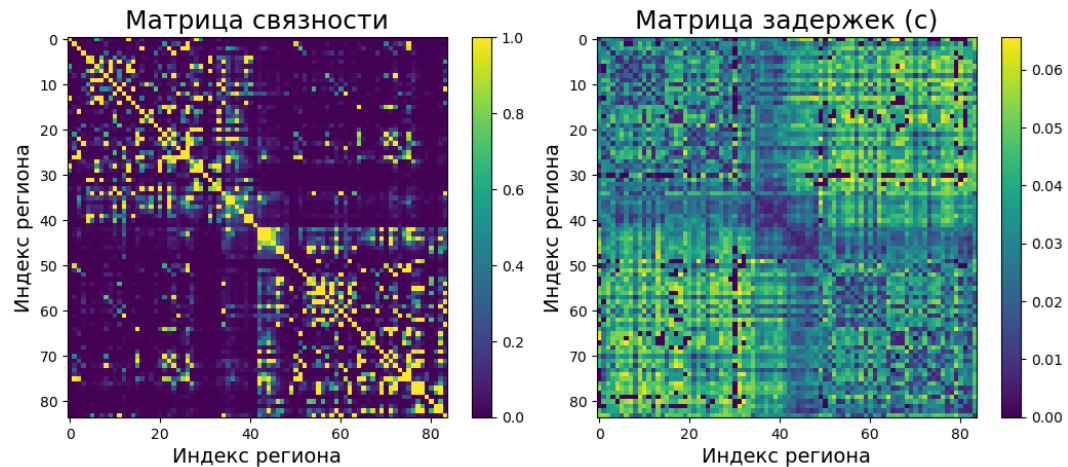
Использовалось разбиение мозга на **$N=84$** региона (*Moosavi et al., 2022, PLoS ONE*).

Матрица связности определяет силу передаваемого между регионами сигнала.

Матрица задержек задает временные задержки передачи этого сигнала.



Структура региональной подмодели.



Использованные матрицы связности и задержек.

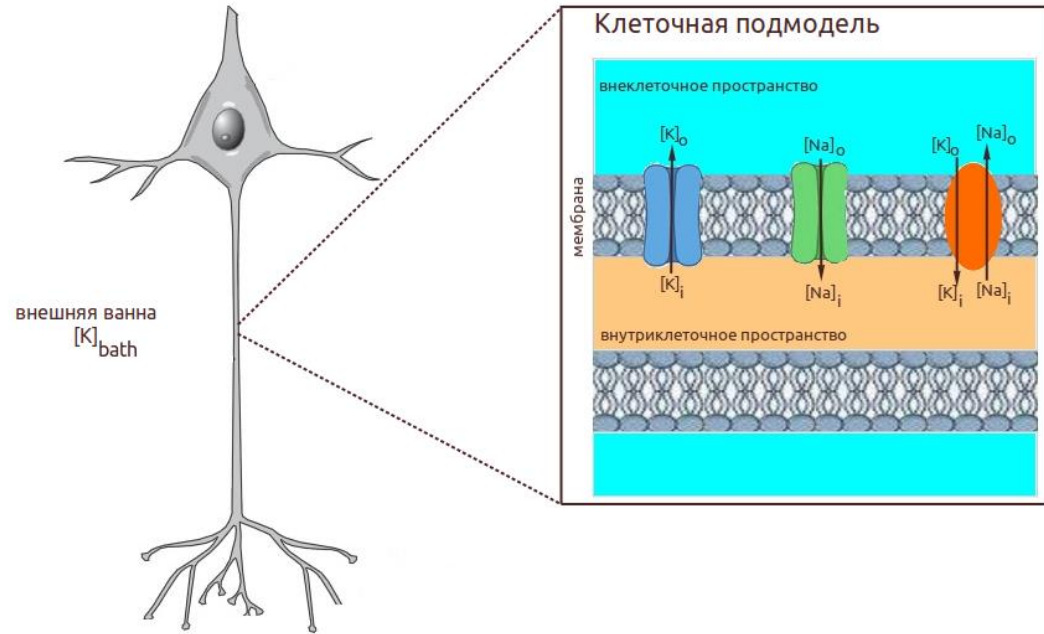
Клеточная подмодель

Основана на модели «Эпилептор-2» (Chizhov et al., 2018, PLoS Comput Biol).

Рассчитывает динамику концентраций ионов, кислорода и потенциала мембраны, наблюдаемую во время припадков в **отдельной нервной клетке**.

Включает 3 компартмента:

- внутриклеточное пространство** – пространство внутри клетки;
- внеклеточного пространство** – область вблизи нейрона;
- внешняя ванна** – сосудистая сеть мозга.



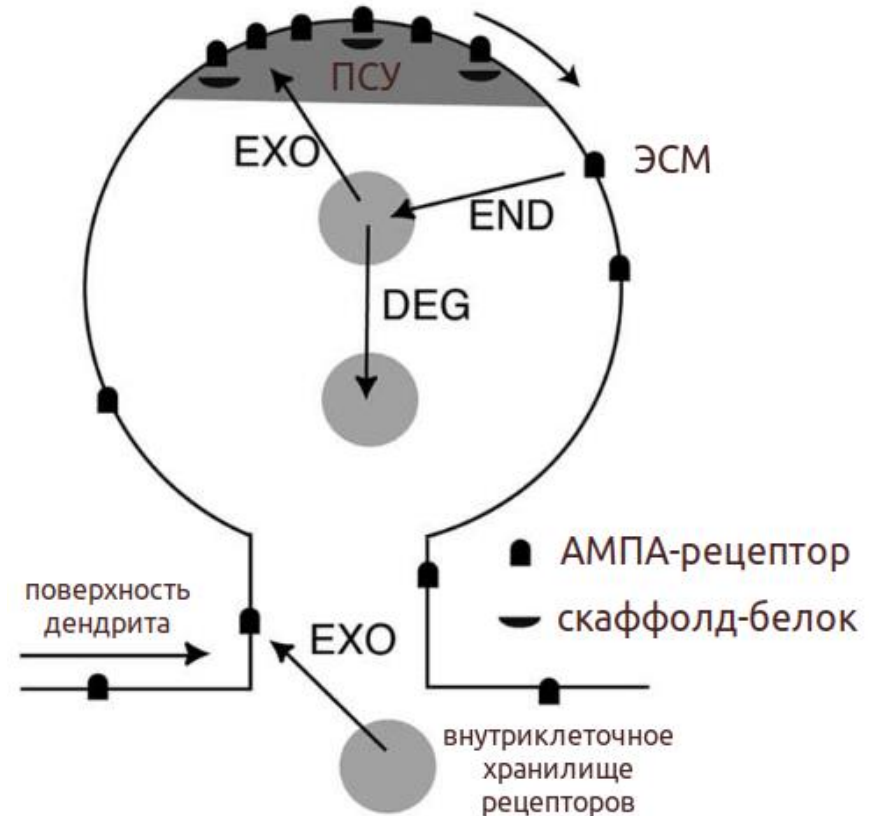
Структура клеточной подмодели.

Рецепторная подмодель

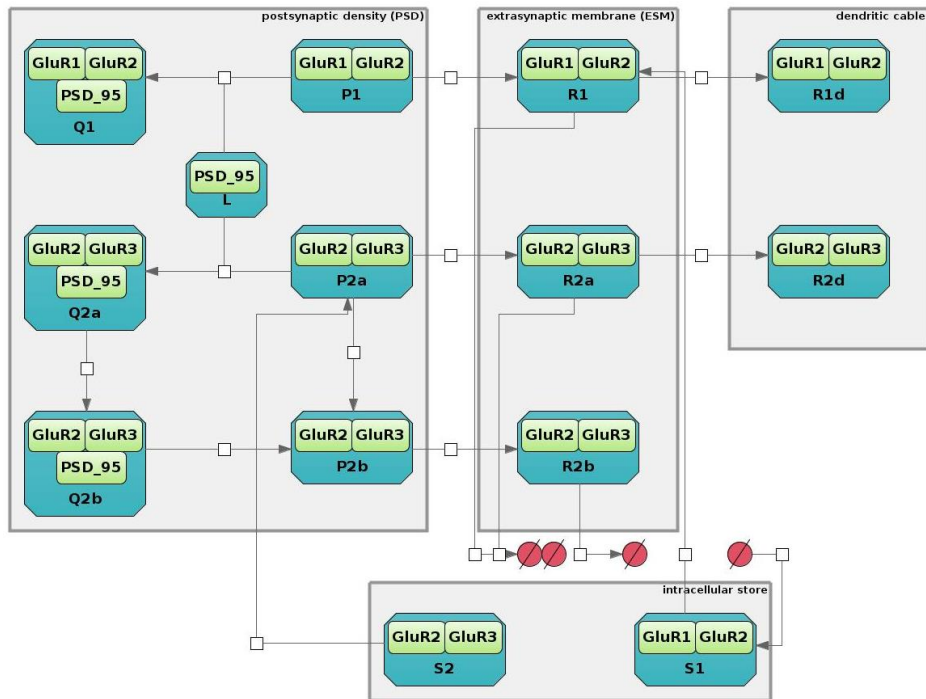
Основана на модели динамики **перемещений АМПА-рецепторов** в дендритном шипике, описывающей процессы долговременной потенциации (ДВП) и долговременной депрессии (ДВД) (*Earnshaw and Bressloff, 2006, Journal of Neuroscience*).

Включает 4 компартмента:

- постсинаптическое уплотнение (ПСУ, PSD)** – область в мембране головки дендритного шипика, богатая рецепторами и находящаяся близко к ее активной зоне синапса;
- экстрасинаптическая мембрана (ЭСМ, ESM)** – вся остальная часть мембраны головки шипика;
- внутриклеточное хранилище рецепторов;**
- поверхность дендрита.**



Рецепторная подмодель. Структура



GluR1 + GluR2 – рецепторы первого типа,
GluR2 + GluR3 – рецепторы второго типа.

Мобильность рецепторов обеспечивается путем обмена поверхностных рецепторов с внутриклеточным хранилищем за счет экзо- и эндоцитоза и диффузией рецепторов между ПСУ и ЭСМ.

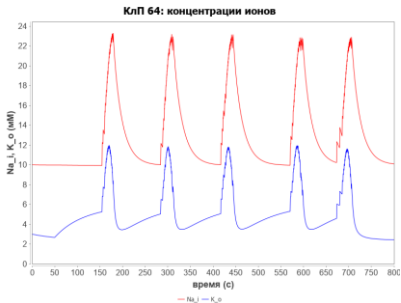
PSD-95 – скаффолд-белок, препятствующий диффундированию из ПСУ в ЭСМ.

Свободные и связанные со скаффолдом рецепторы второго типа в ПСУ могут находиться в **состояниях a и b**, соответствующих связыванию с белками GRIP и PICK1.

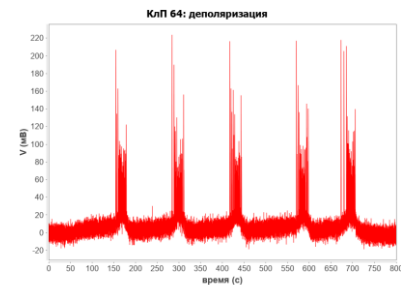
Результаты расчета. Клеточный уровень

Клеточная динамика припадка:

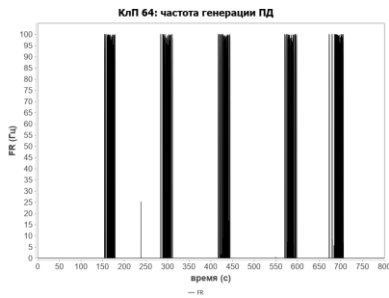
- 1) увеличивается концентрация калия вблизи нейрона;
- 2) мембрана деполяризуется;
- 3) клетка генерирует потенциалы действия (ПД).



Динамика внеклеточного калия (синим) и внутриклеточного натрия (красным).

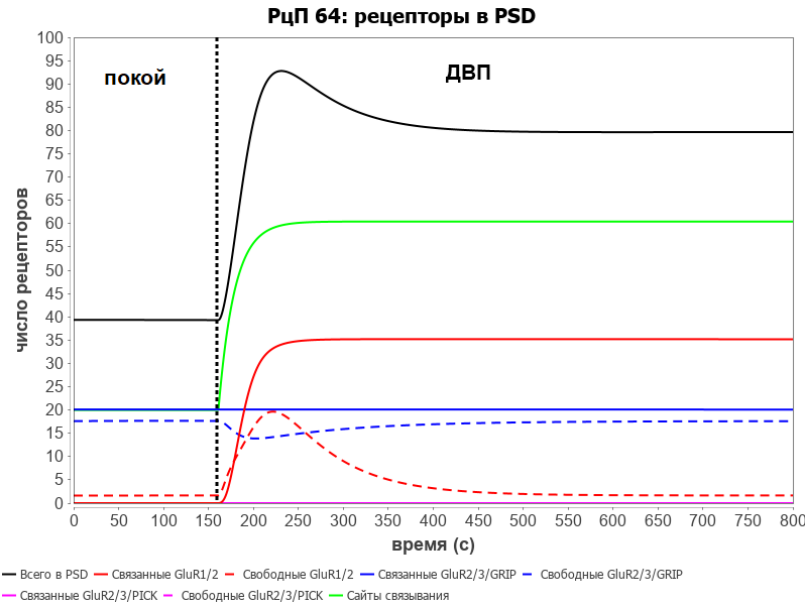


Динамика деполяризации мембраны.



Динамика ПД.

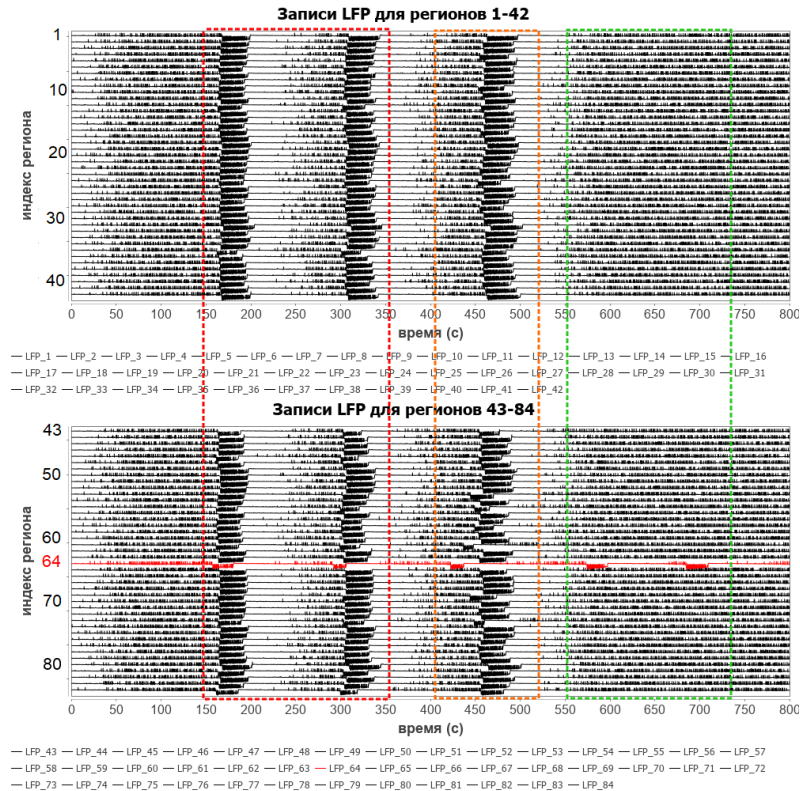
Синаптическая эффективность эпилептогенной клетки увеличивается в результате припадков.



Число рецепторов в синапсе.

* КЛП – клеточная подмодель, РцП – рецепторная подмодель

Результаты расчета. Региональный уровень



64 регион – очаг эпилептических припадков (эпилептогенный регион).

Припадок **возникает** в эпилептогенном регионе и **распространяется** по зонам мозга.

Постепенно распространение припадка **затухает** и припадок локализуется в эпилептогенном регионе.

Динамика потенциалов локального поля.

* LFP – local field potential (потенциал локального поля)

Многоуровневая модель множественной миеломы

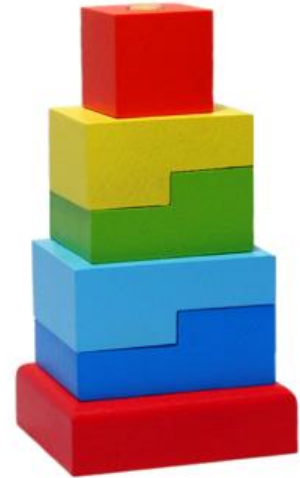
уровень 1 – отдельные клетки
костной ткани и опухоли

уровень 2 – PK/PD лечения
помалидомидом

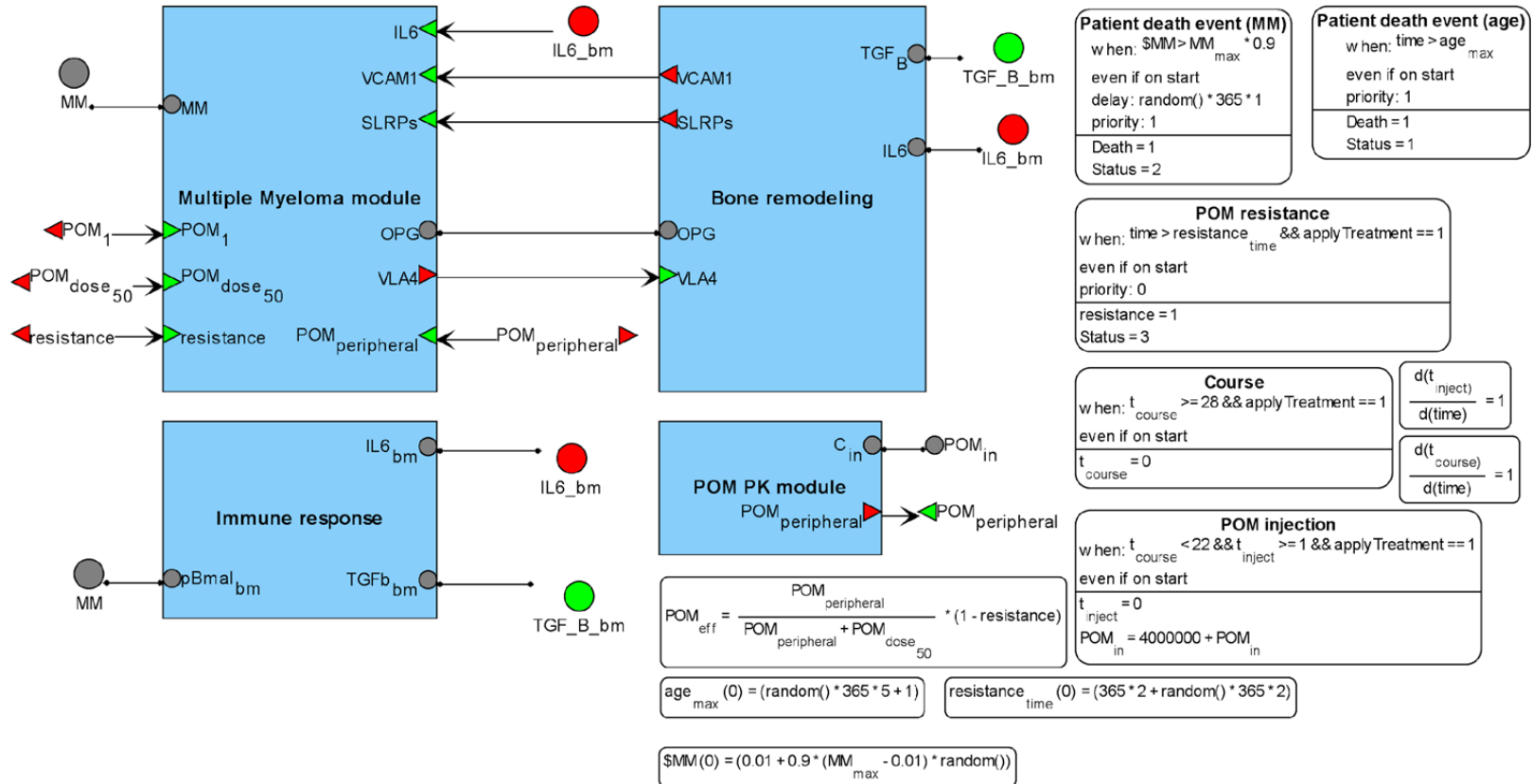
уровень 3 - системный, иммунная системе

уровень 4 – виртуальный пациент

уровень 5 – популяция виртуальных
пациентов



Многоуровневая модель множественной миеломы



Patient death event (MM)
 when: \$MM > MM_{max} * 0.9
 even if on start
 delay: random() * 365 * 1
 priority: 1
 Death = 1
 Status = 2

Patient death event (age)
 when: time > age_{max}
 even if on start
 priority: 1
 Death = 1
 Status = 1

POM resistance
 when: time > resistance_{time} && applyTreatment == 1
 even if on start
 priority: 0
 resistance = 1
 Status = 3

Course
 when: t_{course} >= 28 && applyTreatment == 1
 even if on start
 t_{course} = 0

$\frac{d(t_{inject})}{d(time)} = 1$
 $\frac{d(t_{course})}{d(time)} = 1$

POM injection
 when: t_{course} < 22 && t_{inject} >= 1 && applyTreatment == 1
 even if on start
 t_{inject} = 0
 POM_{in} = 4000000 + POM_{in}

"Сириус" информационная платформа для проектов, связанных с анализом данных и моделированием для образовательных и научных проектов

Разработана партнером [ООО "Биософт.Ру"](#)



[Узнать больше](#)



Научно-технологический университет «Сириус»
Sirius University of Science and Technology
Учредитель: Образовательный Фонд «Талант и успех»
г. Сочи, Олимпийский пр., д. 1
info@siriusuniversity.ru

virtual patient

Group overview

Details

Activity


Issues 1

Merge Requests 0











Packages & Registries

Members

virtual patient



virtual patient 
Group ID: 8

Subgroups and projects Shared projects Archived projects

 A Antihypertensive treatment modeling 	★ 0	7 months ago
 B Blood pressure regulation 	★ 0	1 year ago
 H hypertension  Arterial hypertension	★ 0	1 year ago
 J Jupyter Notebook Demos 	★ 0	1 year ago
 M Muscle Metabolism 	★ 0	1 year ago

README.md

Quick start

Direct BioUML	Binder
Two module version of the model Twenty module version of the model Analysis of equilibrium states Simulating sensitivity to the change in sodium intake	 

Base article: Kutumova E, Kiselev I, Sharipov R, Lifshits G and Kolpakov F (2021) Thoroughly Calibrated Modular Agent-Based Model of the Human Cardiovascular and Renal Systems for Blood Pressure Regulation in Health and Disease. *Front. Physiol.* 12:746300.

Blood pressure regulation

Here we present the agent-based computational model of cardiovascular and renal physiology consisting of 25 ordinary differential equations (ODEs), 160 algebraic expressions, 132 parameters, 160 variables, 10 discrete events, and primarily based on the models of renal hemodynamics [Karaaslan, 2005; Karaaslan, 2014; Hallow, 2014; Hallow, 2017] and the blood circulatory system [Proshin and Solodyannikov, 2006].

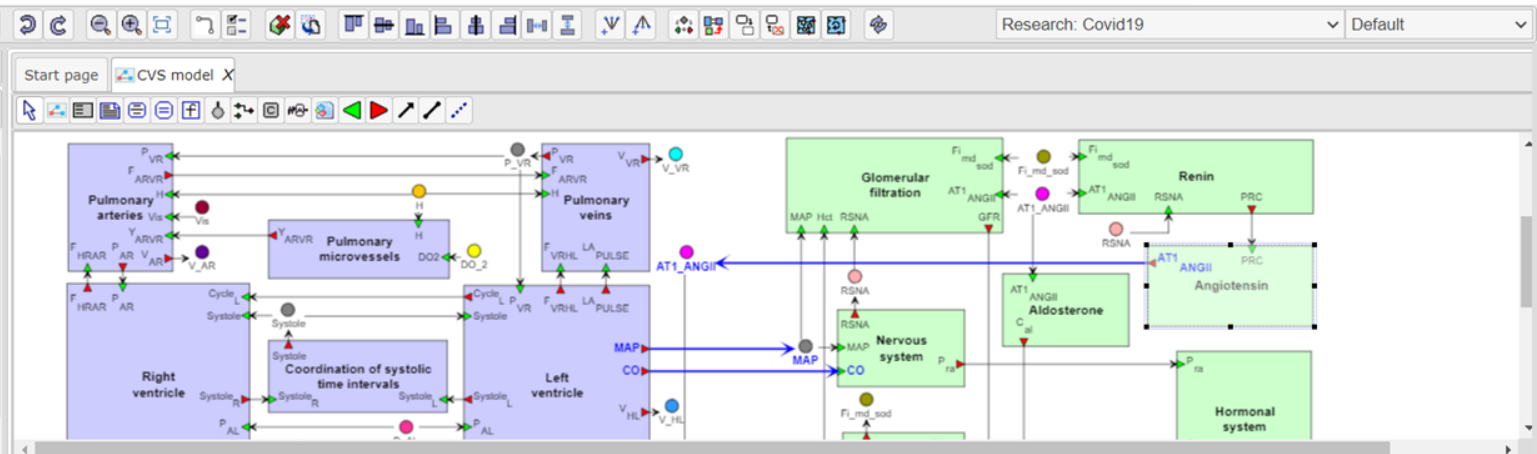
The model source files

The model is implemented in the [BioUML software](#). To get access, please follow one of the links below and use the demo version of the platform.

1. [The model determined as combination of the renal and cardiovascular agents](#) with five main connections: mean arterial pressure (MAP), cardiac output (CO) and hematocrit (Hct) are defined in the cardiovascular module and passed to the renal module responsible for regulation of the total body blood volume (V) and concentration of angiotensin II bound to the AT1 receptors (AT1-ANGII). The

Databases | Data | Analyses

- Collaboration
 - Collaboration (git)
 - Antihypertensive treatment modeling
 - Blood pressure regulation
 - Diagrams
 - Modular model
 - Pathological states
 - Aldosterone
 - Angiotensin
 - Body fluids
 - Coordination of LV and RV
 - CVS model**
 - CVS model flat
 - Diuresis
 - Glomerular filtration
 - Hormonal system
 - Left ventricle
 - Neurohumoral control
 - Pulmonary arteries
 - Pulmonary microvessels
 - Pulmonary veins
 - Renin



$$PRA = PRC \cdot X_{PRC} \cdot PRA$$

$$\frac{d(ANGI)}{d(time)} = PRA \cdot (c_{ACE} + c_{chym} + c_{nep}) \cdot ANGI - \frac{\ln(2)}{h_{ANGI}} \cdot ANGI$$

$$\frac{d(ANG17)}{d(time)} = c_{nep} \cdot ANGI + c_{ACE2} \cdot ANGI - \frac{\ln(2)}{h_{ANG17}} \cdot ANGI$$

Search | Info | Default

ID: Angiotensin
 Title: Angiotensin
 Size: 2
 Attributes:

- Completion time: 10.0
- Initial time: 0.0
- Time increment: 1.0
- Time scale: 60.0

Complete name: data/Collaboration

Overview | Layout | Model | Simulation | Antimony | Flux Balance | Expression mapping | My description | Graph search | Script | Clipboard | Tasks | Logs

Databases Data Analyses

- data
 - Collaboration
 - Collaboration (git)
 - Antihypertensive treatment modeling
 - Diagrams
 - Jupyter documents
 - BloodPressure.ipynb**
 - CombinationTherapy.ipynb
 - Frank-Starling law.png
 - Frank-Starling relationship.ipynb
 - LeftVentricularHemodynamics.ipynb
 - ParameterDistribution.ipynb
 - RAASAndRenalHemodynamics.ipynb
 - Tables
 - Blood pressure regulation
 - Cardiovascular system
 - Covid-19
 - DDE Epidemiology model
 - Diploma
 - Ecoll_pyr_model
 - KFU_course
 - Modular immune system
 - Muscle fatigue
 - Muscle metabolism
 - Nanoparticles
 - Systems_biology_course
 - Virus distribution_human organs

Start page BloodPressure.ipynb X

Edit View Insert Cell Kernel Navigate Help

Not Trusted JS_BioUML O

Run nbdiff

```

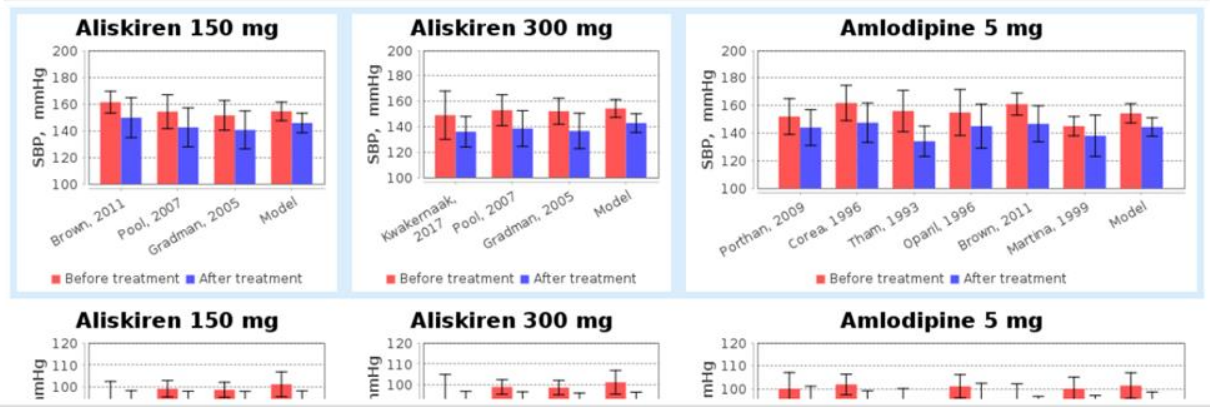
var img_A150_SBP = generateImage("Aliskiren_150", "SBP", x1, y);
var img_A300_SBP = generateImage("Aliskiren_300", "SBP", x2, y);
var img_A5_SBP = generateImage("Amlodipine_5", "SBP", x3, y);

var img_A150_DBP = generateImage("Aliskiren_150", "DBP", x1, y);
var img_A300_DBP = generateImage("Aliskiren_300", "DBP", x2, y);
var img_A5_DBP = generateImage("Amlodipine_5", "DBP", x3, y);

var tbl = html.createTable();
tbl.addRow(img_A150_SBP, img_A300_SBP, img_A5_SBP);
tbl.addRow(img_A150_DBP, img_A300_DBP, img_A5_DBP);
tbl.out();

```

Out[2]:





Новости

Четвертое онлайн-совещание
May 02, 2023

Третье онлайн-совещание
May 02, 2023

Второе онлайн-совещание
March 30, 2023

Последние публикации

Simulation and Prediction of the Adaptive Immune Response to Influenza A Virus Infection
Lee H. Y., Topham D. J. | 15.07.09 | M00008

The human immune response to Mycobacterium tuberculosis in lung and lymph node
Marino S., Kirscher D. E. | 21.04.04 | M00007

Multicompartmental Mathematical Model of SARS-CoV-2 Distribution in Human Organs and Their Treatment
Afonyushkin V. N., Akberdin I. R. | 04.06.22 | M00006

Настоящий веб-ресурс является платформой для накопления и систематизации:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ДАННЫХ

Оцифрованных экспериментальных (количественных и качественных) данных по размножению патогенов в организме человека и соответствующим динамическим характеристикам врожденного и адаптивного иммунитета.

МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

Разработанных и независимо воспроизведенных с помощью Jupyter Notebooks математических моделей иммунологических процессов для различных патогенов и различного уровня сложности.

**Акбердин Илья Ринатович**

Университет «Сириус», г. Сочи, Россия
akberdinir@gmail.com

**Бочаров Геннадий Алексеевич**

Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, г. Москва, Россия
gbocharov@gmail.com

Организаторы**Гайнова Ирина Алексеевна**

Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, г. Новосибирск, Россия
gajnova@math.nsc.ru

**Колпаков Федор Анатольевич**

Университет «Сириус», г. Сочи, Россия
fkolpakov@gmail.com



Патоген	SARS-CoV-2
Статья	Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis
Авторы	Du S. Q., Yuan W.
DOI	10.1002/jmv.25866
ID	M00001
Описание	<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.</p> <p>На основе численного 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>
Jupyter Notebook	Открыть
Загрузить	SBML

Модулей 0	Компартментов 1	Сущностей 6	Реакций 6	Уравнений 14	Параметров 33
--------------	--------------------	----------------	--------------	-----------------	------------------

Simulation_results_Du_Yuan_2020

ict.biouml.org/bioumlweb/#de=data/Collaboration/Covid-19/Data/Virus%20Replication/Du%20Yuan%202020/Simulation_results_Du_Yuan_2020.ipynb

Research: Covid-19

Start page Simulation_results_Du_Yuan_2020 Interaction_innate_ada...

```

plot2.addCurve("target cells", result, "target_cells", "time_real", pm.createPen(1, "blue", "-"));

plot3 = pm.createPlot("Figure 3. Corona virus infection in human host: Target cells", "Time, days", "LOG10 (Virus counts)");
plot3.addCurve("Log 10 (Virus counts)", result, "Virus_count", "time_real", pm.createPen(1, "purple", "-"));

var htmlTable = html.createTable();
htmlTable.addRow(plot.getImage(), plot1.getImage());
htmlTable.addRow(plot2.getImage(), plot3.getImage());
htmlTable.out();

```

Out[4]:

Figure 3. Corona virus infection in human host: normalized temporal profile for CTL, IgM and IgG

Relative number

Time, days

— CTL — IgG — IgM

Figure 3. The basic reproductive ratio

Time, days

— R

Figure 3. Corona virus infection in human host: Target cells

Relative number

Time, days

— Target cells

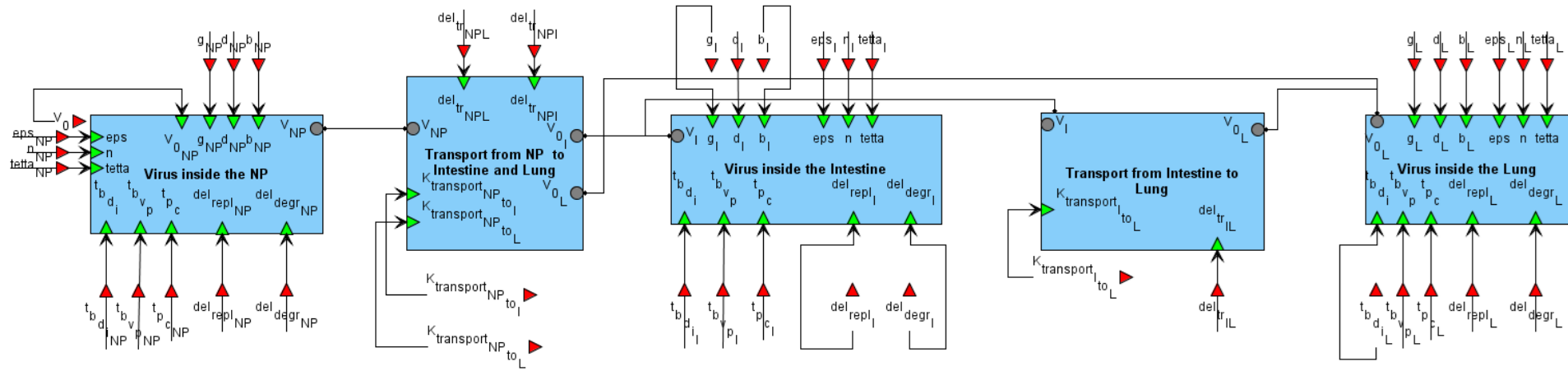
Figure 3. Corona virus infection in human host: Target cells

LOG10 (Virus counts)

Time, days

— Log 10 (Virus counts)

Модульная модель распространения вируса в организме человека



- Процессы заражения, репликации и деградации вирусных частиц представлены в трёх модулях: носоглотка, кишечник и лёгкие;
- В двух транспортных модулях описаны процессы транспорта вируса из носоглотки в легкие и кишечник и из кишечника в лёгкие;
- В описании процессов репликации, транспорта и деградации вируса за счёт формирующегося иммунного ответа учтены запаздывающие аргументы.

Спасибо за внимание