МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра математики и естественнонаучных дисциплин

ОДОБРЕНО
Учебно-методическим советом
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Протокол № 1/2022
«25» января 2022 г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
Е.В. Пармон
«25» января 2022 г.

В.Н. Леоненко, Н.В. Михайлова

ПРОСТЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

учебно-методическое пособие для обучающихся
по дисциплине «Математическое моделирование живых систем»
по направлению подготовки 06.04.01 Биология (уровень магистратуры)
профиль программы: «Клеточная и молекулярная биология»

Санкт-Петербург
2022

УДК – 57: 616-036.22
ББК – 28:51.9

Леоненко В.Н., Михайлова Н.В. Простые биологические и эпидемиологические модели и их применение: учебно-методическое пособие / В.Н. Леоненко, Н.В. Михайлова –СПб.: Издательство … 2022. – 15 с.: ил.

Авторы:
Леоненко В.Н. – доцент кафедры математики и естественнонаучных дисциплин ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.ф.-м.н.;
Михайлова Н.В. – заведующий кафедрой математики и естественнонаучных дисциплин ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.х.н., доцент.

Рецензент:
Ковальчук С.В. – доцент факультета цифровых трансформаций, старший научный сотрудник Национального центра когнитивных разработок ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», канд.техн.наук.

В учебно-методическом пособии «Простые биологические и эпидемиологические модели и их применение» кратко изложена информация о классических моделях биологических процессов (модель Мальтуса, модель Ферхюльста, модель Лотки-Вольтерры) и различных модификациях эпидемиологических моделей типа **SIR** (в том числе, о моделях с демографией, с учётом иммунитета и латентного периода заболевания).

Данное пособие направлено на развитие навыков проведения аналитического и численного исследования моделей и интерпретации полученных результатов у обучающихся по направлению подготовки 06.04.01 Биология (уровень магистратуры) при изучении дисциплины «Математическое моделирование живых систем».

Обсуждено на заседании кафедры математики и естественнонаучных дисциплин Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 4

1. Детерминистские модели в эпидемиологии 6
2. Наглядный пример модели 12
3. Задачи 13
4. Вопросы для самоподготовки 14

Библиографический список 15

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность изучения раздела «Простые биологические и эпидемиологические модели и их применение» – 12 часов

Из них:

Лекции – 2 часов

Семинары – 4 часа

Самостоятельная работа – 6 часов

Цель изучения раздела:

– изучить практические основы математического моделирования в биологии и эпидемиологии на примере простейших моделей;

– сформировать навыки аналитического и численного анализа моделей биологических и эпидемических процессов;

– сформировать навыки интерпретации результатов моделирования и их приложения к соответствующим предметным областям.

Актуальность блока: данный блок вносит вклад в формирование следующих компетенций:

УК-1, ОПК-6, ПК-5.

Конкретные задачи

Название компетенции	**Обучающийся должен знать**	**Обучающийся должен уметь**	**Обучающийся должен владеть**
УК-1. Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий	- классификацию математических методов моделирования живых систем	- анализировать постановки задач в предметных областях, связанных с изучением динамики живых систем	- навыками обработки и представления полученных результатов научного исследования
ОПК-6. Способен творчески применять и модифицировать современные компьютерные	- некоторые методы сбора и анализа данных, основы работы с языком программирования	- анализировать стандартные библиотеки Python, предназначенные для обработки	- навыками анализа и оформления результатов с помощью программных

технологии, работать с профессиональными базами данных, профессионально оформлять и представлять результаты новых разработок	Python в среде разработки PyCharm	массивов данных	средств при решении конкретных задач
ПК-5. Способен осуществлять научные исследования в области клеточной биологии, несет ответственность за качество работ и научную достоверность результатов	- некоторые типы исходных данных (количественных, качественных) и специфику их сбора	- корректировать ошибки в исходных данных	- навыками интерпретации результатов анализа

Место проведения занятий: компьютерный класс.

Межпредметные и внутрипредметные связи: для изучения данного блока необходимы знания, умения и навыки, приобретённые в процессе изучения дисциплин:

1. 06.03.01 Биология (уровень бакалавриата);
2. 19.03.01 Биотехнология (уровень бакалавриата).
3. Знание основ математического анализа в объеме дисциплин физика, биофизика, математика.

1. Детерминистские модели в эпидемиологии

Цель занятия – изучение обучающимися способа построения эпидемиологических моделей на основе систем обыкновенных дифференциальных уравнений для моделирования инфекций с разными путями передачи и стадиями развития.

История развития эпидемиологических моделей

Первые модели

Математические методы для изучения заболеваний были впервые применены в 1760 году Даниэлем Бернулли (Daniel Bernoulli), который оценивал с помощью них эффективность различных способов прививки против оспы. В 1840 году Уильям Фарр (William Farr) успешно описал данные по смертности от оспы в Англии и Уэльсе за период с 1837 по 1839 год кривой нормального распределения. Этот метод был развит Джоном Браунли (John Brownlee), опубликовавшим в 1906 году статью «Статистический подход к иммунной защите: теория эпидемий», в которой он сопоставлял ряды эпидемиологических данных на основе распределения Пирсона. Два других учёных того времени, Хамер (Hamer) и Росс (Ross), применив одними из первых математическое описание распространения заболеваний, смогли решить задачи по выяснению механизмов регулярного повторения эпидемии кори и установлению взаимосвязи между количеством комаров и возникновением малярии. Труды Хамера и Росса, наряду с более поздними работами Росса и Хадсона, Сопера, а также Кермака и Маккендрика, послужили теоретической основой для дальнейших исследований в области математического моделирования эпидемий. В упомянутых работах для задач эпидемиологии был впервые применён так называемый «закон действующих масс» (mass action law), также известный как «принцип равномерного перемешивания» (homogeneous mixing). Согласно закону действующих масс, количество вновь инфицированных в

популяции прямо пропорционально произведению текущих численностей восприимчивых и инфицированных индивидуумов. Модель Кермака и Маккендрика дала начало широкому применению детерминированных SIR-моделей («Susceptible – Infected - Recovered»), в которых с помощью систем дифференциальных уравнений (непрерывное время) или разностных уравнений (дискретное время) описывается динамика групп восприимчивых (susceptible), инфицированных (infected) и выздоровевших (recovered) индивидуумов. В начале двадцатых годов XX века исследователями-эпидемиологами было установлено, что для описания распространения эпидемий внутри небольших групп населения, например, отдельных домохозяйств (эта задача актуальна для таких заболеваний, как корь), вместо детерминированного описания целесообразнее использовать вероятностное.

Появление вероятностных моделей

В 1926 году Маккендрик сформулировал стохастический вариант SIR-модели с непрерывным временем для вывода уравнений, описывающих продолжительность эпидемии, применительно к гриппу и малярии, но его работа не сразу получила признание. Большое влияние на развитие класса моделей с вероятностным описанием оказала работа Гринвуда (Greenwood) 1931 года, посвящённая изучению вспышки эпидемии кори, а также модель Рида (Reed) и Фроста (Frost), разработанная авторами примерно в 1928-1930 годах, но опубликованная лишь в 1952 году. В моделях Гринвуда и Рида-Фроста описание численностей инфицированных индивидуумов на каждом временном промежутке приводило к использованию цепи биномиальных распределений, отсюда возник термин «цепочечно-биномиальные модели» (chain binomial models).

Долгое время неизвестным являлся факт, что ещё в 1889 году российским врачом-эпидемиологом Петром Дмитриевичем Енько была опубликована модель распространения инфекционного заболевания в дискретном времени, уравнения которой описывают средние значения

численностей групп, получаемых в модели Рида-Фроста. Модель Енько стала известной благодаря обзору Клауса Дитца (Klaus Dietz) и Дитера Шенцле (Dieter Schenzle), посвящённому истории применения математических моделей в эпидемиологии. В дальнейших своих работах Дитц и Шенцле обсуждали способы обобщения модели Енько на основе использования различных законов распределений для числа контактов. Публикация Енько была переиздана в 1989 году на английском языке, а сам П. Д. Енько в настоящее время признан первым в истории специалистом по моделированию эпидемий в современном понимании этого слова.

Дальнейшее развитие

Исследования стохастической SIR-модели в непрерывном времени, опубликованные в 1949 году Бартлеттом, положили начало развитию стохастических моделей эпидемических процессов. Помимо более поздних работ Бартлетта, большой вклад в развитие приложений теории случайных процессов к моделированию эпидемий внесли работы Бейли и Уиттла.

В 1957 году Кендаллом (Kendall, 1957) была сформулирована одна из первых пространственных моделей распространения эпидемий на основе уравнений в частных производных. В том же году Бартлетт описывает распространение эпидемии на узлах пространственной структуры размера 6x6, пользуясь методами имитационного моделирования – нового направления, основанного на компьютерном моделировании изучаемых систем с применением численных методов Монте-Карло.

В 1971 году Фоксом и Элвбэк с соавторами (Fox, Elveback et al., 1971) была опубликована первая индивидуум-ориентированная модель распространения заболевания. Новое направление имитационного моделирования не сразу получило признание в научном сообществе, вероятнее всего, из-за недостаточного количества данных для настройки моделей этого типа и невысокой производительности ЭВМ того времени.

Начало и середина 80-х годов были ознаменованы появлением первых

математических моделей оценки эффективности различных методов борьбы с раком, в том числе массовых обследований, направленных на обнаружение злокачественных образований. Эти модели разрабатывались как на основе детерминированного, так и на основе вероятностного подходов.

Быстрое развитие вычислительных технологий в 80-е-90-е годы позволило использовать предсказательную силу стохастических дискретных моделей в полном объёме, что привело к вспышке интереса к индивидуум-ориентированному моделированию динамики заболеваний в высокоструктурированных популяциях на рубеже XX и XXI веков.

Выводы

Имеющиеся в настоящее время способы построения математических моделей позволяют решать широкий круг задач, связанных с распространением социально значимых заболеваний в человеческих популяциях. Обзор работ в этой области показывает, что наиболее популярными являются детерминированные модели на основе систем дифференциальных уравнений, использующиеся в подавляющем числе работ российских исследователей, и детализированные индивидуум-ориентированные модели, получившие широкое признание за рубежом. Индивидуум-ориентированные модели имеют большое количество положительных сторон – в частности, корректный учёт фактора случайности (особенно значимый в малых популяциях и при небольшом числе инфицированных, например, в начальной фазе распространения заболевания); а также возможность учёта особенностей отдельных индивидуумов (является весьма важным для решения ряда задач, относящихся к эпидемиологии). Тем не менее, детерминированные популяционные модели типа SIR и их модификации до сих пор находят широкое применение, поскольку по сравнению с детализированными индивидуум-ориентированными моделями они проще настраиваются на реальные данные, требуют меньше времени для проведения вычислительных

экспериментов и в ряде случаев могут быть подвергнуты аналитическому исследованию.

Общие сведения

Типология моделей: детерминистские, популяционные, аналитические или численные, непространственные или пространственные (уравнения в частных производных), время непрерывное (дифференциальные уравнения) или дискретное (разностные уравнения).

Назначение: моделирование распространения заболеваний в однородных или слабо структурированных популяциях с большим количеством индивидов (порядка 10^5–10^6).

Целевые показатели: динамика численностей групп индивидов (например, восприимчивых, больных и выздоровевших), количество вновь инфицированных за промежуток времени, пороговые численности групп, обеспечивающие сохранение заболевания в популяции, динамика базового числа репродукции инфекции R_0 (количество индивидов, заражённых одним инфицированным в период его заразности).

Структура. В популяционных моделях население некоторого региона рассматривается как совокупность групп, как правило, отражающих различный статус индивидов по отношению к заболеванию (восприимчивые, инфицированные, больные в разных стадиях, индивиды в состоянии ремиссии). Внутри каждой группы индивиды считаются неразличимыми между собой. Численности групп меняются со временем в результате следующих процессов:

- переходы индивидов из одной группы в другую вследствие инфицирования, развития заболевания, выявления и лечения заболевших индивидов;
- пополнение групп за счёт иммиграции и рождения индивидов;
- убыль в результате естественной смертности индивидуумов, гибели из–за болезни и эмиграции в другие регионы.

Наиболее популярными среди популяционных моделей являются упомянутые в предыдущем разделе SIR–модели, в которых рассматривается три группы индивидов — восприимчивые к заболеванию (Susceptible), инфицированные (Infected) и переболевшие либо удалённые (Recovered/Removed). Передача инфекции осуществляется от инфицированных индивидов к восприимчивым. Переболевшие индивиды приобретают иммунитет и не могут быть заражены вторично. Математически такие модели задаются системами дифференциальных (непрерывное время) или разностных (дискретное время) уравнений. Эти уравнения описывают закон изменения численностей групп индивидов с течением времени.

Существуют многочисленные типы моделей, производные от SIR, среди которых можно назвать следующие:

- SIRS («Susceptible — Infected — Recovered — Susceptible») – модель, описывающая динамику заболеваний с временным иммунитетом (выздоровевшие индивиды по прошествии времени опять становятся восприимчивыми);
- SEIR («Susceptible — Exposed — Infected — Recovered») – модель для заболеваний с инкубационным периодом;
- SIS («Susceptible — Exposed — Infected) – модель, не учитывающая приобретение иммунитета;
- MSIR (M — «maternally derived immunity») – модель включает в популяцию новорождённых детей, приобретающих иммунитет внутриутробно.

Достоинства и недостатки. Плюсом популяционных SIR–моделей является простота в построении и использовании, возможность аналитического исследования, лёгкость настройки на реальные данные. Ограничением подхода является значительное усложнение математического описания моделей при учёте таких факторов, как существенная неоднородность популяции, нетривиальная схема передачи инфекции и пр. В детерминированных популяционных моделях не может быть учтён фактор

случайности в распространении заболеваний, особенно значимый в малых популяциях и при небольшом числе инфицированных, например, в начальной фазе распространения заболевания. Кроме того, в популяционных моделях невозможен учёт особенностей отдельных индивидов, что усложняет или делает невозможным их использование для решения ряда задач, относящихся к эпидемиологии.

2. Наглядный пример модели

В качестве примера SIR–модели в непрерывном времени можно привести классическую модель Кермака–Маккендрика.

Таблица 1

Переменные и параметры модели

Символ	Значение
$S(t)$	численность восприимчивых индивидов в момент времени t
$I(t)$	численность инфицированных индивидов в момент времени t
$R(t)$	численность переболевших индивидов в момент времени t
β	коэффициент интенсивности контактов индивидов с последующим инфицированием
ν	коэффициент интенсивности выздоровления инфицированных индивидов

Система уравнений модели выглядит следующим образом:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS,$$
$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \nu I,$$
$$\frac{dR}{dt} = \nu I,$$
$$S(0) = S_0, I(0) = I_0, R(0) = R_0.$$

Из системы уравнений видно, что численность популяции считается постоянной:

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0.$$

Таким образом, в модели не учитываются демографические процессы, такие как рождаемость, смертность и миграция индивидов. Это упрощение

корректно в силу того, что моделируемая эпидемия предполагается быстротекущей по сравнению со временем жизни индивидов. В модели Кермака–Маккендрика количество вновь инфицированных в популяции подчиняется «закону действующих масс»: оно прямо пропорционально произведению текущих численностей восприимчивых и инфицированных.

Интенсивность инфицирования восприимчивых, называемая также силой инфекции, имеет следующий вид:

$$F = \beta I.$$

В ряде случаев при моделировании эпидемий более подходящим является предположение, что сила инфекции зависит не от абсолютного количества инфицированных в популяции, а от относительного, т.е.

$$F = \beta \frac{I}{N},$$

где $N(t) = S(t)+I(t)+R(t)$ – общая численность популяции в момент времени t.

3. Задачи

- Выбрать инфекционное заболевание и найти информацию о ходе его протекания (наличие инкубационного периода, приобретаемого иммунитета, характерные длительности стадий заболевания);
- Подобрать детерминированную модель соответствующего типа, подходящую под выбранное заболевание;
- Сформулировать модель применительно к заболеванию и построить оценки на её параметры;
- Реализовать численный алгоритм для нахождения решений модели, используя бесплатный веб-сервис Wolfram Alpha или другое свободное ПО по выбору студента (R, Python).

4. Вопросы для самоподготовки

1. Дать определение детерминированной модели, привести её достоинства и недостатки по сравнению с другими типами моделей.
2. Как можно классифицировать SIR–модели? В чём основа предложенной классификации?
3. Происхождение закона действующих масс и его использование для моделирования динамики эффективных контактов.

Библиографический список

1. Инфекционные болезни: национальное руководство/под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - Текст: электронный//URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444122.html
2. Информатика и медицинская статистика / под ред. Г. Н. Царик - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - Текст : электронный // URL : https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442432.html
3. Математика [Электронный ресурс]/Омельченко В.П. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440285.html
4. Математика: учебник для фармацевт. и мед. вузов/Е.В. Греков - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - Текст: электронный//URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432815.html
5. Медицинская информатика : учебник / В. П. Омельченко, А. А. Демидова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Текст : электронный // URL : https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436455.html
6. Моделирование в медицине. Практикум : Учебное пособие / Под общ. ред. В.А. Каштанова, канд. биол. наук, доц. Н.А. Контарова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. - Текст : электронный // URL : https://www.medlib.ru/library/library/books/32705
7. Основы высшей математики и математической статистики [Электронный ресурс]: учебник/Павлушков И.В. и др. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Текст: электронный//URL: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970415771.html

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Сертификат 01D9A9C6655B6ED0000BADF200060002
Владелец Пармон Елена Валерьевна
Действителен с 28.06.2023 по 28.06.2024