



XVII конференция
«Математические модели и
численные методы в биологии и
медицине»

ИВМ РАН
16 октября 2025

Системная модель иммунного ответа В клеток у мышей

Угольников Ярослав, Волкова Алина, Песков Кирилл, Соколов
Виктор

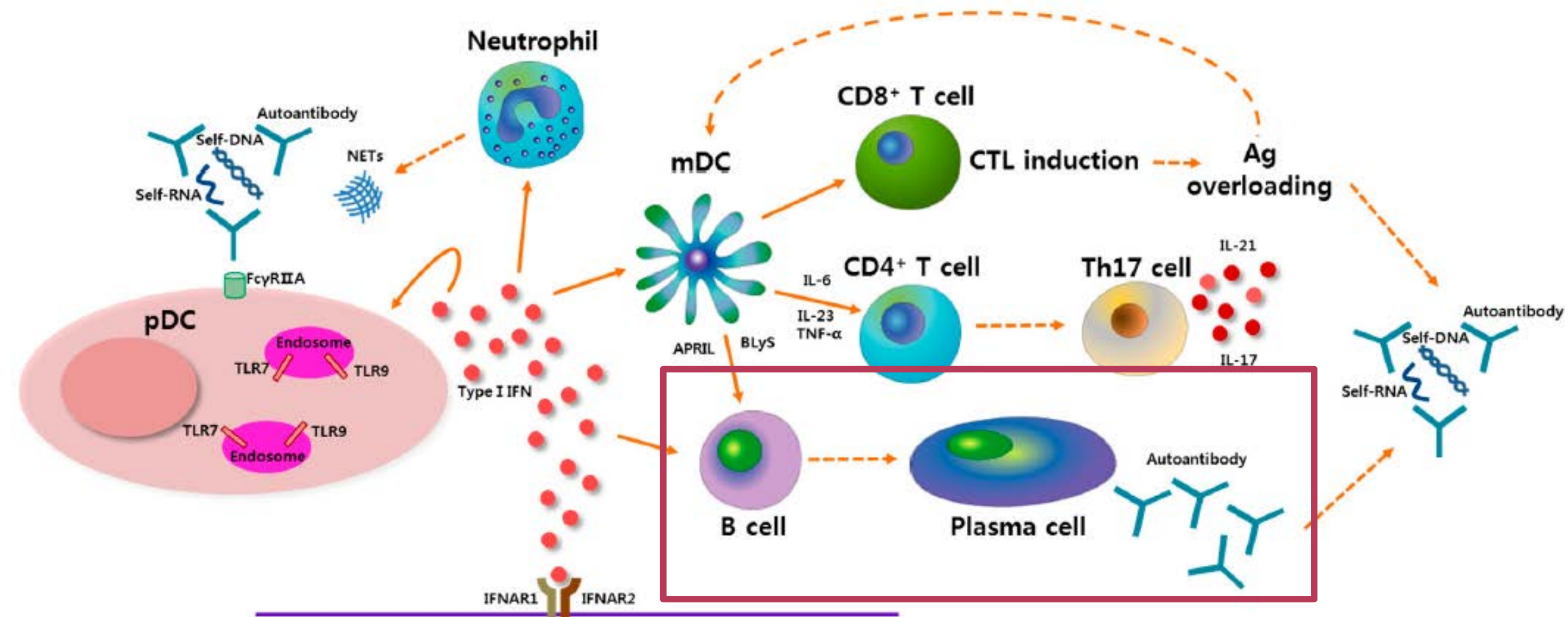
Работа выполнена при поддержке
гранта РФФИ 23-71-10051



Аутоиммунные заболевания: когда защитник становится агрессором

➤ Аутоиммунные заболевания (АЗ) — это сложные патологии, возникающие в результате иммунной реакции на здоровые ткани.

➤ Около 10% мирового населения страдает от АЗ (63,9% женщин, 36,1% мужчин).

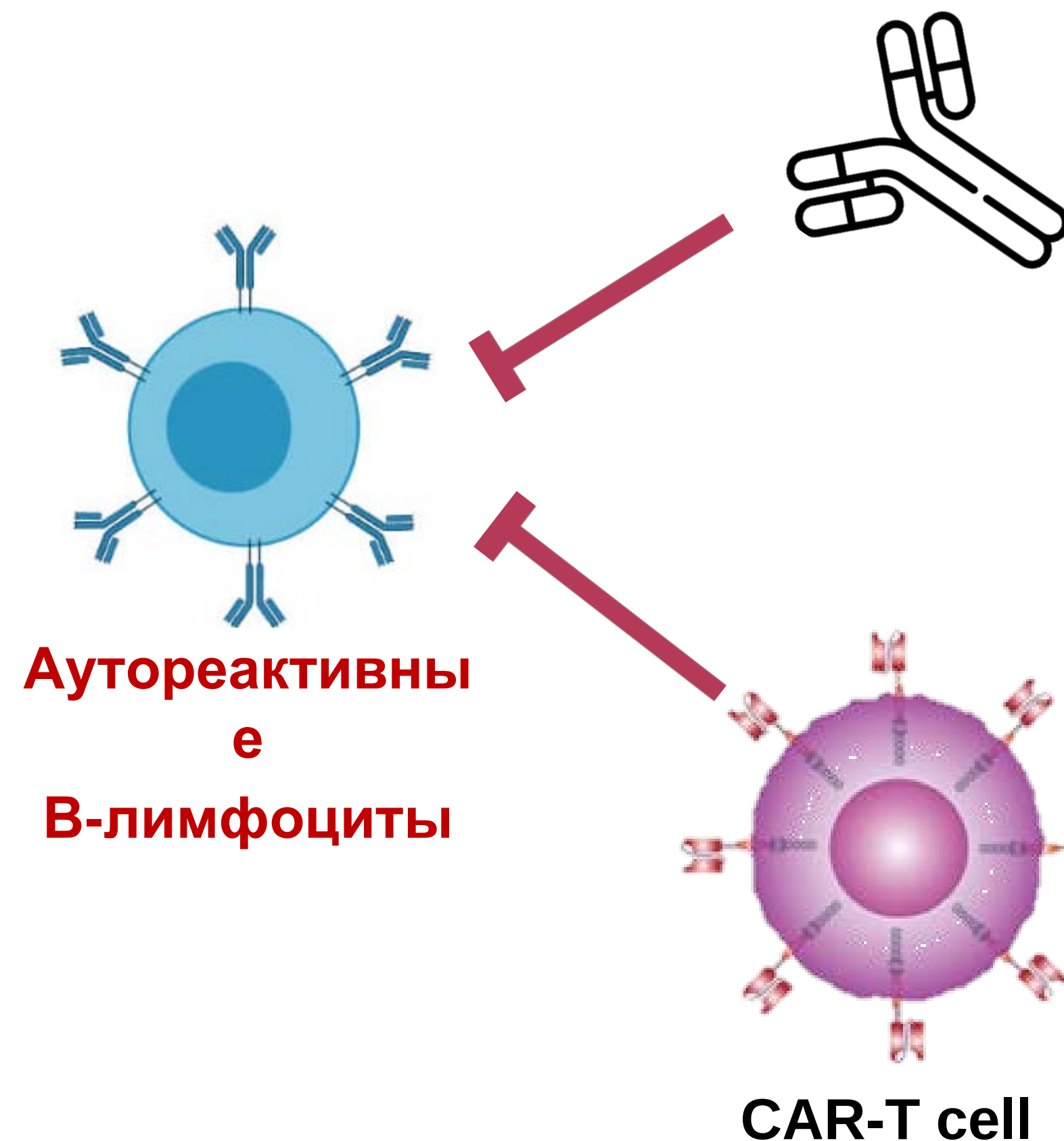


В лимфоциты являются одной из основных причин многих АЗ:

- Системная красная волчанка
- Ревматоидный артрит
- Синдром Шегрена
- Множественный склероз

Васкулит

Существующие терапии против В-клеток не покрывают всех потребностей



■ Моноклональные антитела

- ✓ Anti-CD20 :
Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab ...
- ✓ Anti-CD22:
Epratuzumab
- ✓ Anti-CD19:
MEDI-551
- ✓ Anti-Baff/APRIL:

■ CAR-T терапии

- ✓ Anti-CD19 CAR-T
- ✓ Anti- CD19/CD22 CAR-T

Основные сложности в разработке новых терапий:

- Мало пациентов
- Сложная патофизиология
- Наличие сопутствующих заболеваний
- Недостаточно высокий коэффициент ответа на терапию

Разработка системной модели В-клеточного иммунного
ответа на основе доклинических данных

Front. Immunol., 14 March 2024

Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders:
Autoinflammatory Disorders

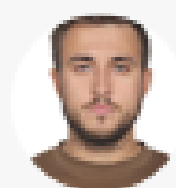
Volume 15 - 2024 |

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371620>

This article is part of the Research Topic
New Approach Methods in Immunology

[View all 19 articles >](#)

Mathematical modeling in autoimmune diseases: from theory to clinical application



Yaroslav Ugolkov^{1,2}



Antonina Nikitich^{1,2}



Cristina Leon³



Gabriel Helmlinger⁴



Kirill Peskov^{1,2,3,5}



Victor Sokolov^{2,3}



Alina Volkova^{2,3*}

¹ Research Center of Model-Informed Drug Development, Ivan Mikhaylovich (I.M.) Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences (RAS), Moscow, Russia

³ Modeling and Simulation Decisions FZ - LLC, Dubai, United Arab Emirates

⁴ Biorchestra Co., Ltd., Cambridge, MA, United States

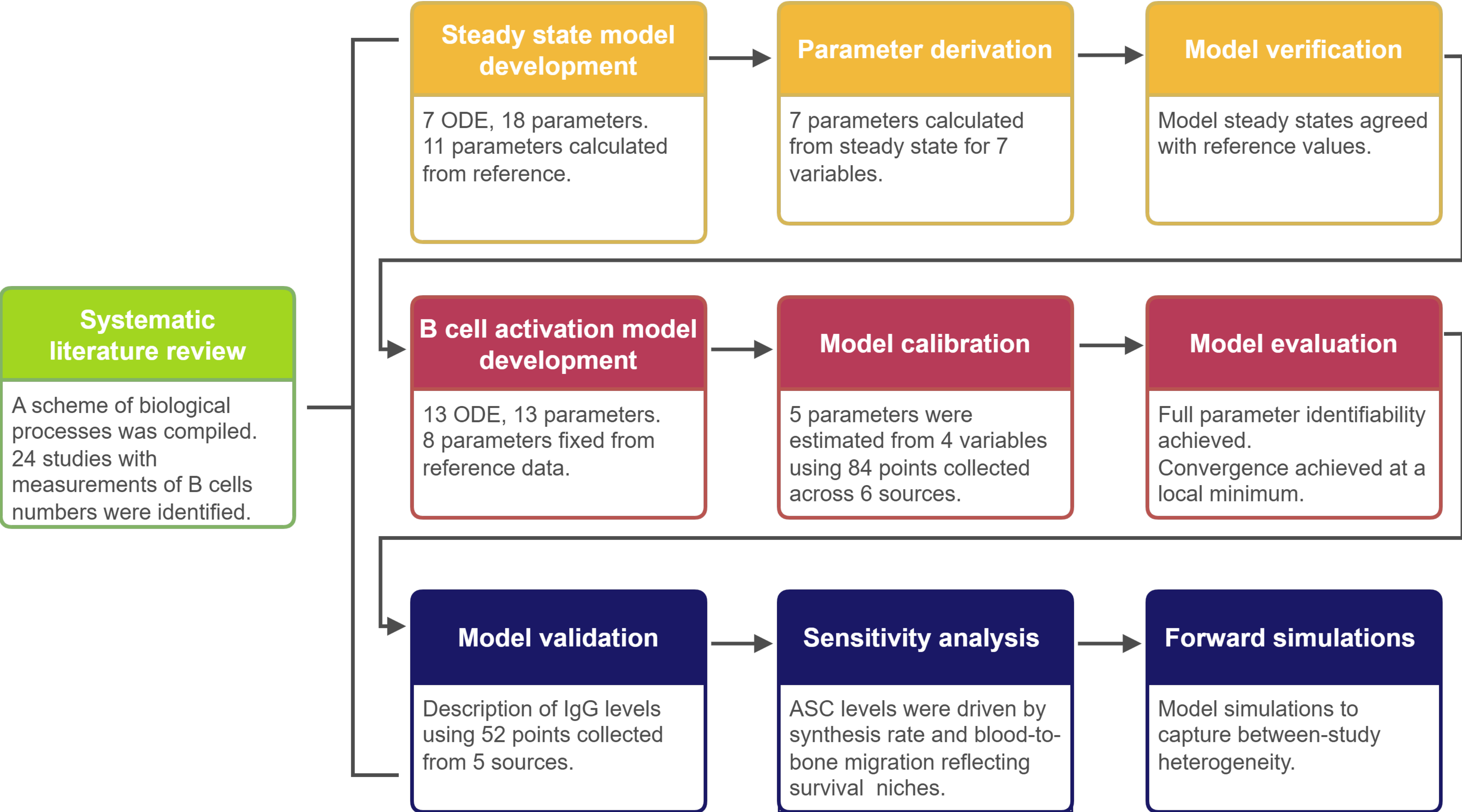
⁵ Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371620>



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Рабочий процесс разработки модели



В-клетки – основа гуморального иммунитета

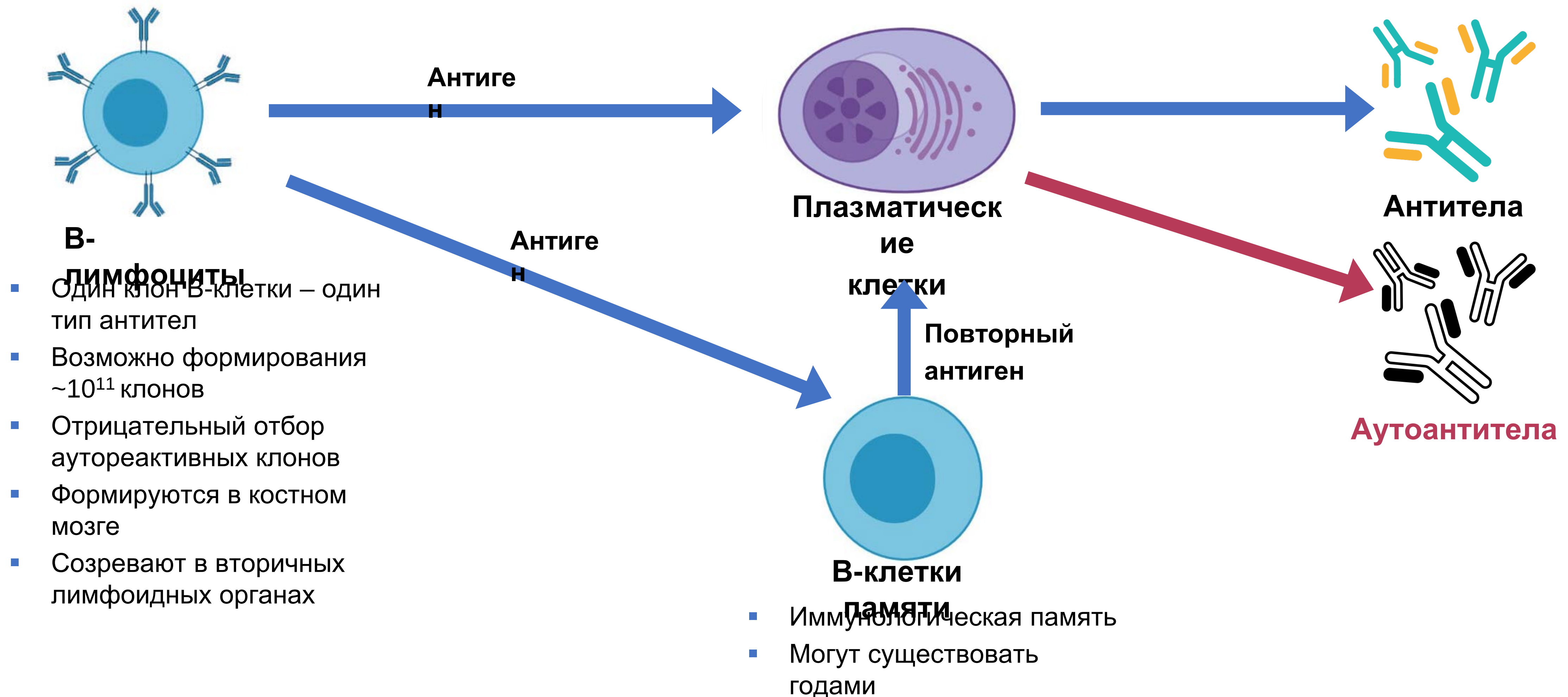
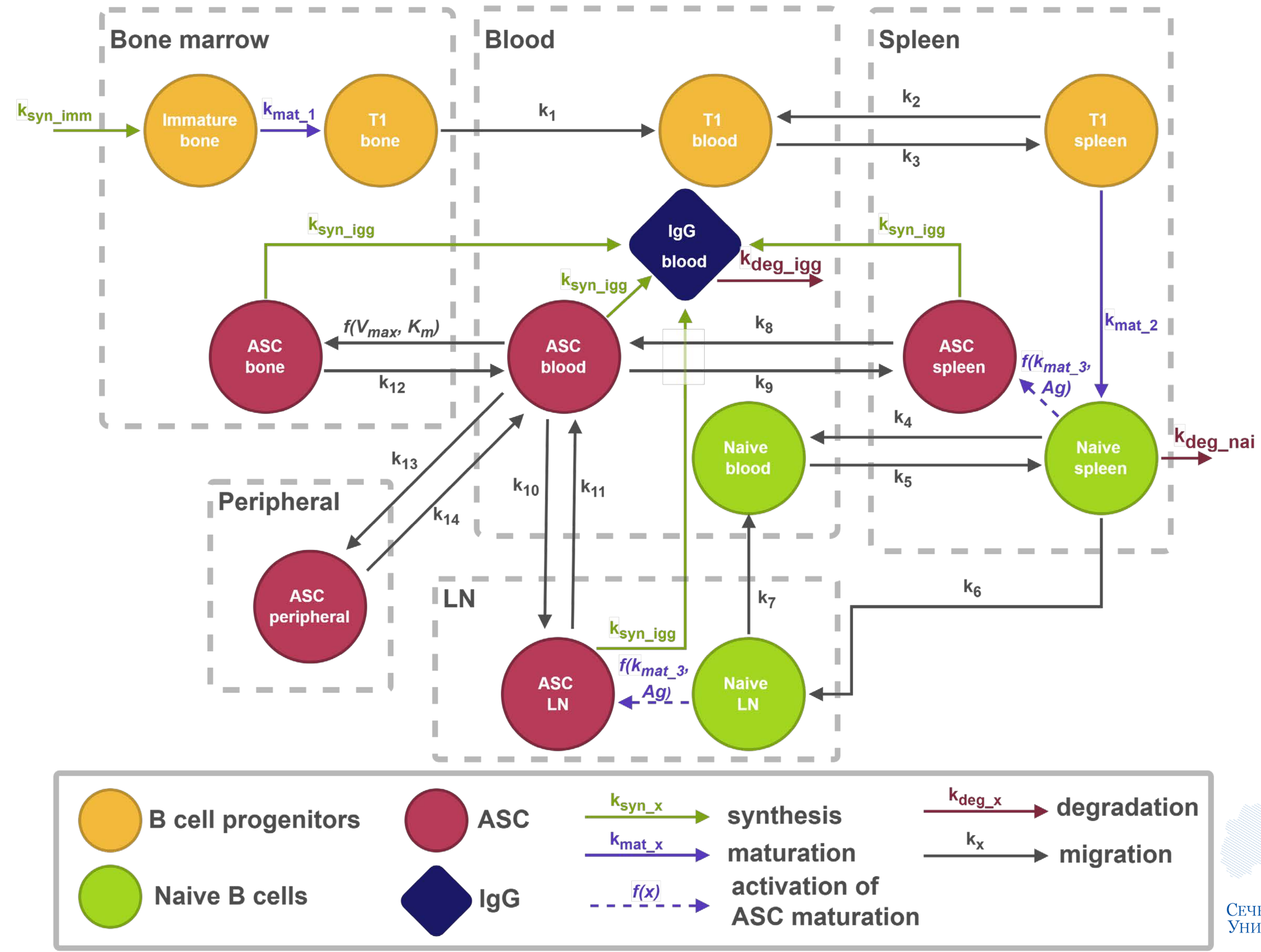


Схема модели

Обыкновенные дифференциальные уравнения: **20**

Параметры: **31**

- Рассчитанные из литературы: **19**
- Рассчитанные из стационарных количеств клеток: **7**
- Оцененные: **5**



Решение обратной задачи

$$\frac{dASCSpleen}{dt} = \textcolor{red}{kmat}_3 * Antigen * NaiveSpleen_{fr} - k8 * ASCSpleen + \textcolor{red}{k9} * ASCBlood$$

$$\frac{dASCLN}{dt} = \textcolor{red}{kmat}_3 * Antigen * NaiveLN_{fr} - k11 * ASCLN + k10 * ASCBlood$$

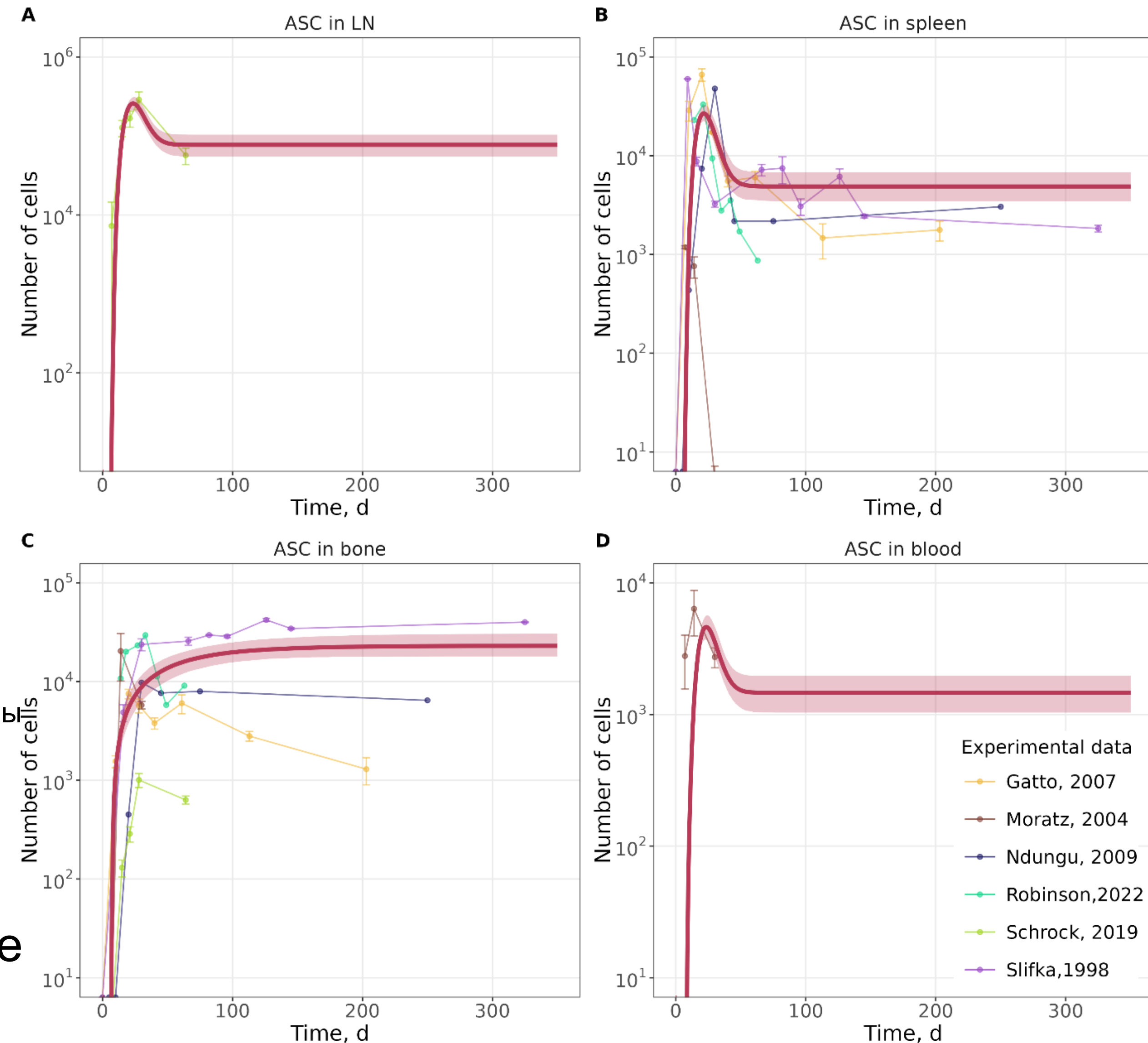
$$\frac{dASCBone}{dt} = \frac{\textcolor{red}{Vmax} * ASCBlood}{Km + ASCBlood} - \textcolor{red}{k12} * ASCBone$$

$$\begin{aligned} \frac{dASCBlood}{dt} = & k11 * ASCLN + k8 * ASCSpleen \\ & + \textcolor{red}{k12} * ASCBone + k14 * ASCPeripheral \\ & - \left(\textcolor{red}{k9} + k10 + \textcolor{red}{k13} + \frac{\textcolor{red}{Vmax}}{Km + ASCBlood} \right) * ASCBlood \end{aligned}$$

Красным - оцененный параметр

Красные кривые— прогнозы на основе модели (медиана, 95ДИ)

Точки соединённые линиями— наблюдаемые 8 данные (медиана, SE)



Модель описывает тренды в синтезе IgG

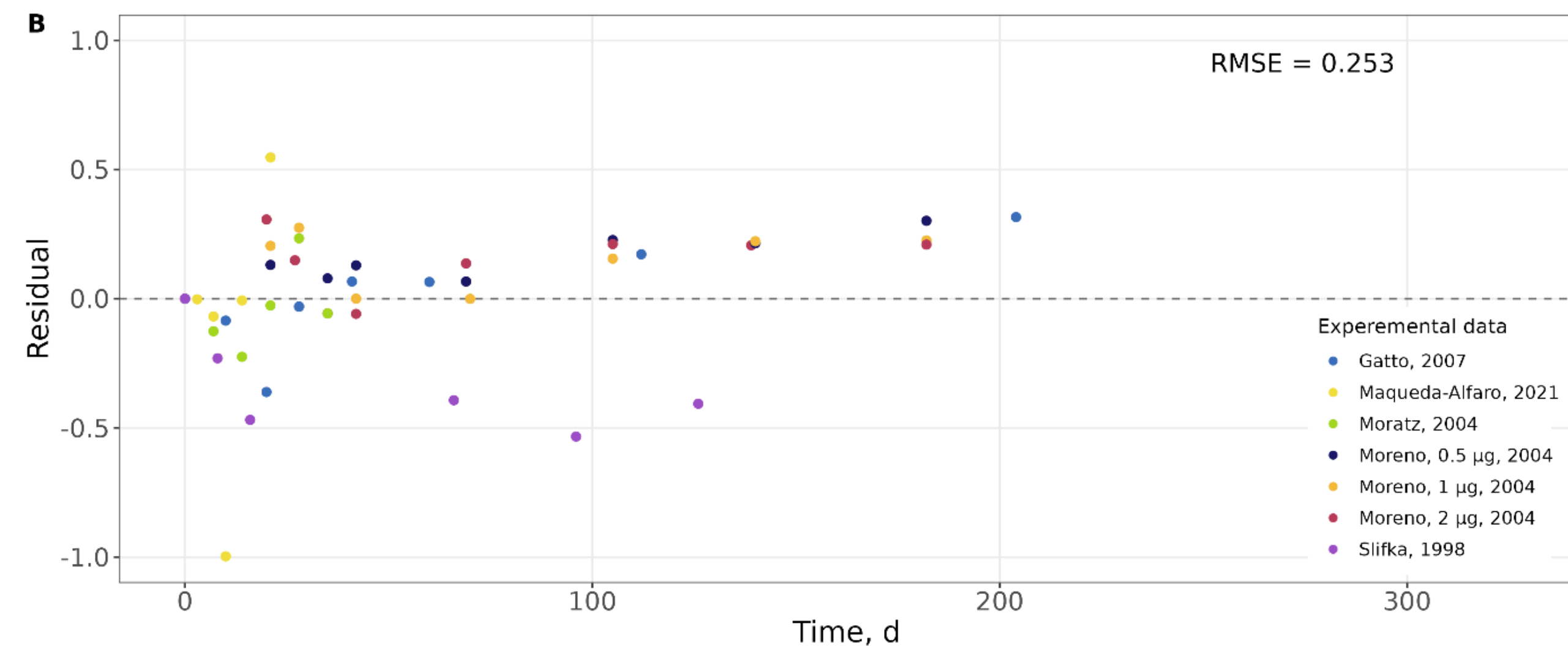
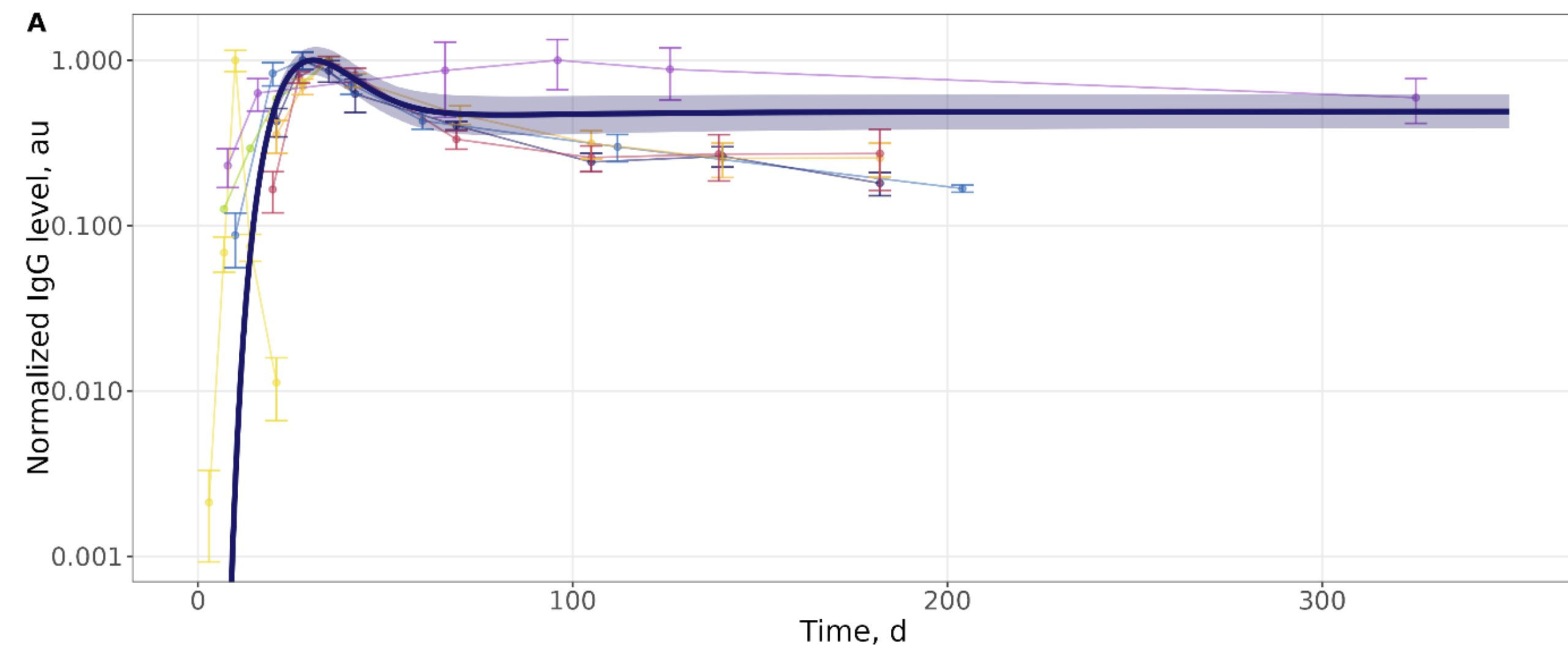
Валидация модели на данных по количеству IgG после иммунизации.

Синяя кривая — прогнозы на основе модели (медиана, 95ДИ)

Точки с линиями — наблюдаемые данные (медиана, SE)

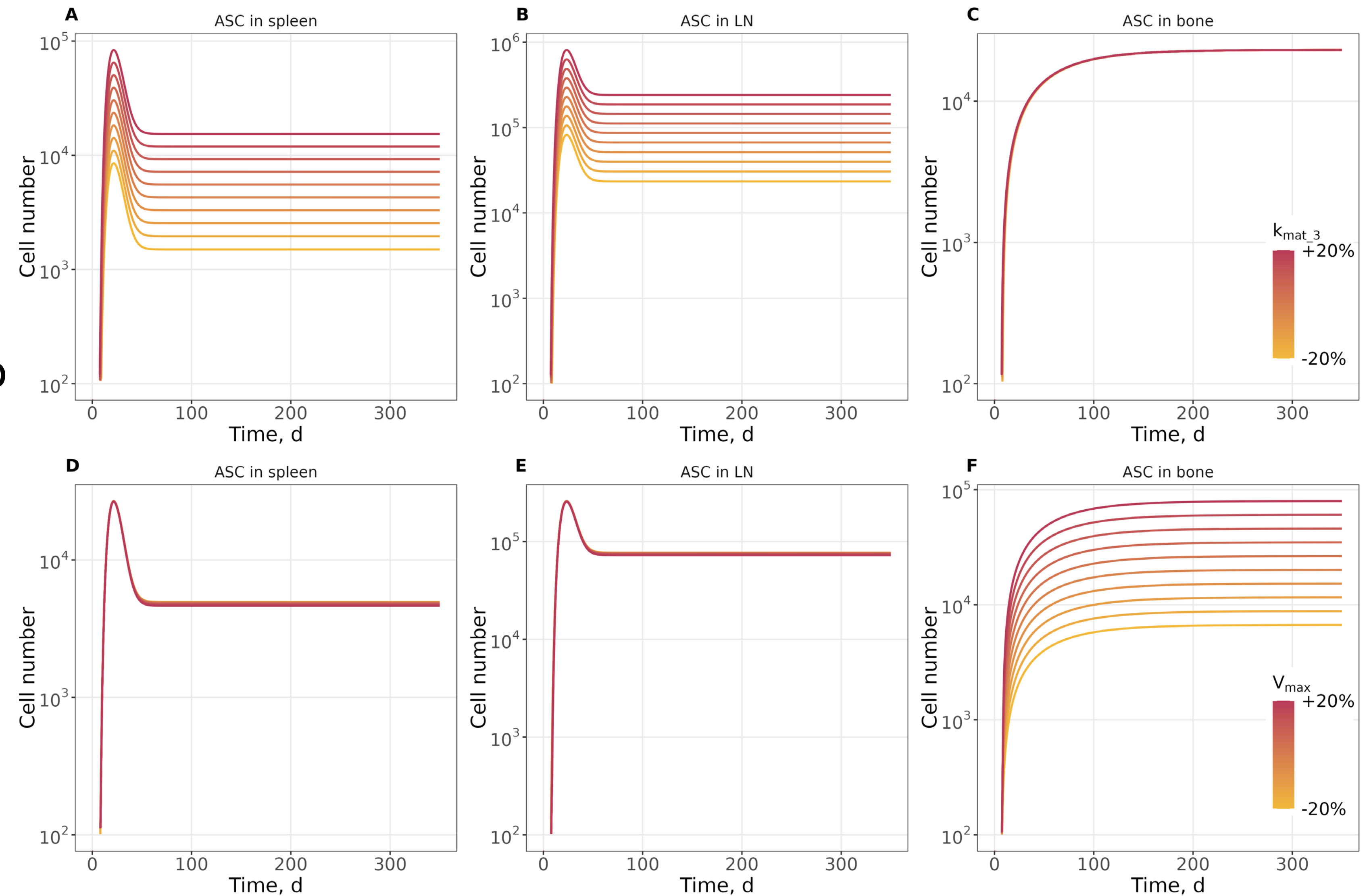
$$total_{asc} = spleen_{asc} + bone_{asc} + blood_{asc} + LN_{asc}$$

$$\frac{d}{dt}(blood_{igg}) = k_{syn_igg} \cdot total_{asc} - k_{deg_igg} \cdot blood_{igg}$$



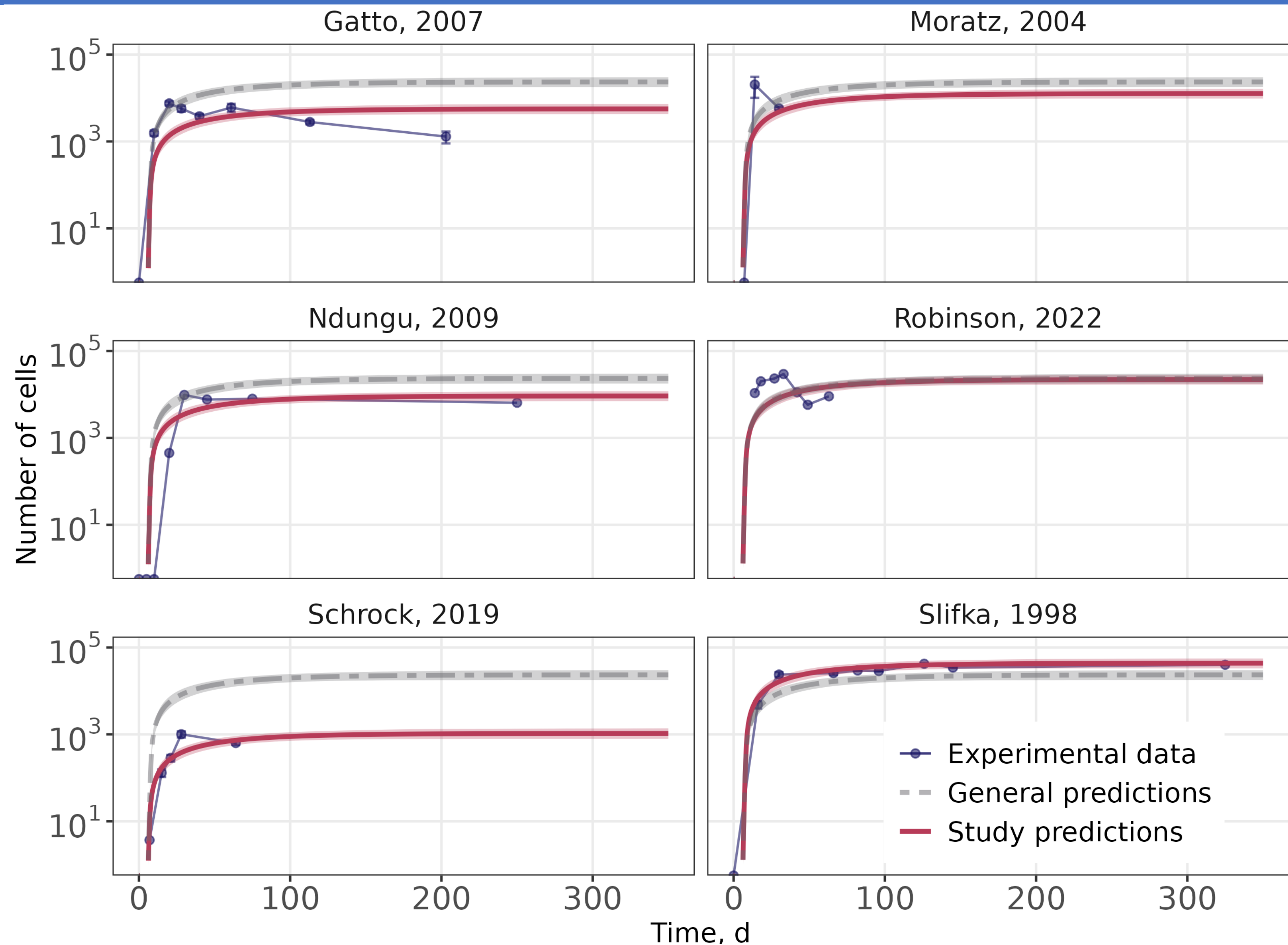
Стационарный уровень ASC зависит от скорости их синтеза и доступности ниш в костном мозге.

- Для анализа чувствительности было сгенерировано семейство кривых путем варьирования каждого параметра в пределах $\pm 20\%$ от его оцененного значения



Вариабельность в количестве ASC в костях объясняется доступностью выживаемости

- Изменение параметра, отражающего гипотетический размер ниши выживания в ~ 2 раза, объясняет меж-экспериментальные различия в количестве ASC в костном мозге.



Выводы

- ✓ Создана модель, описывающая стационарное состояние В-клеточного иммунитета и активация в ответ на антиген.
- ✓ Количество ASC изменяется на порядок при вариации параметров синтеза ASC и размера ниши выживаемости в пределах $\pm 20\%$
- ✓ Варьирование размера ниши выживаемости в двукратном диапазоне позволяет описать меж-экспериментальные различия в количестве ASC в костном мозге.

Дальнейшие шаги:

- ✓ Трансляция модели на человека с добавлением аутоиммунных процессов для непрямого сравнения эффективности таргетных препаратов



XVII конференция
«Математические модели и
численные методы в биологии и
медицине»

ИВМ РАН
16 октября 2025

Спасибо за внимание!

Угольников Ярослав Александрович

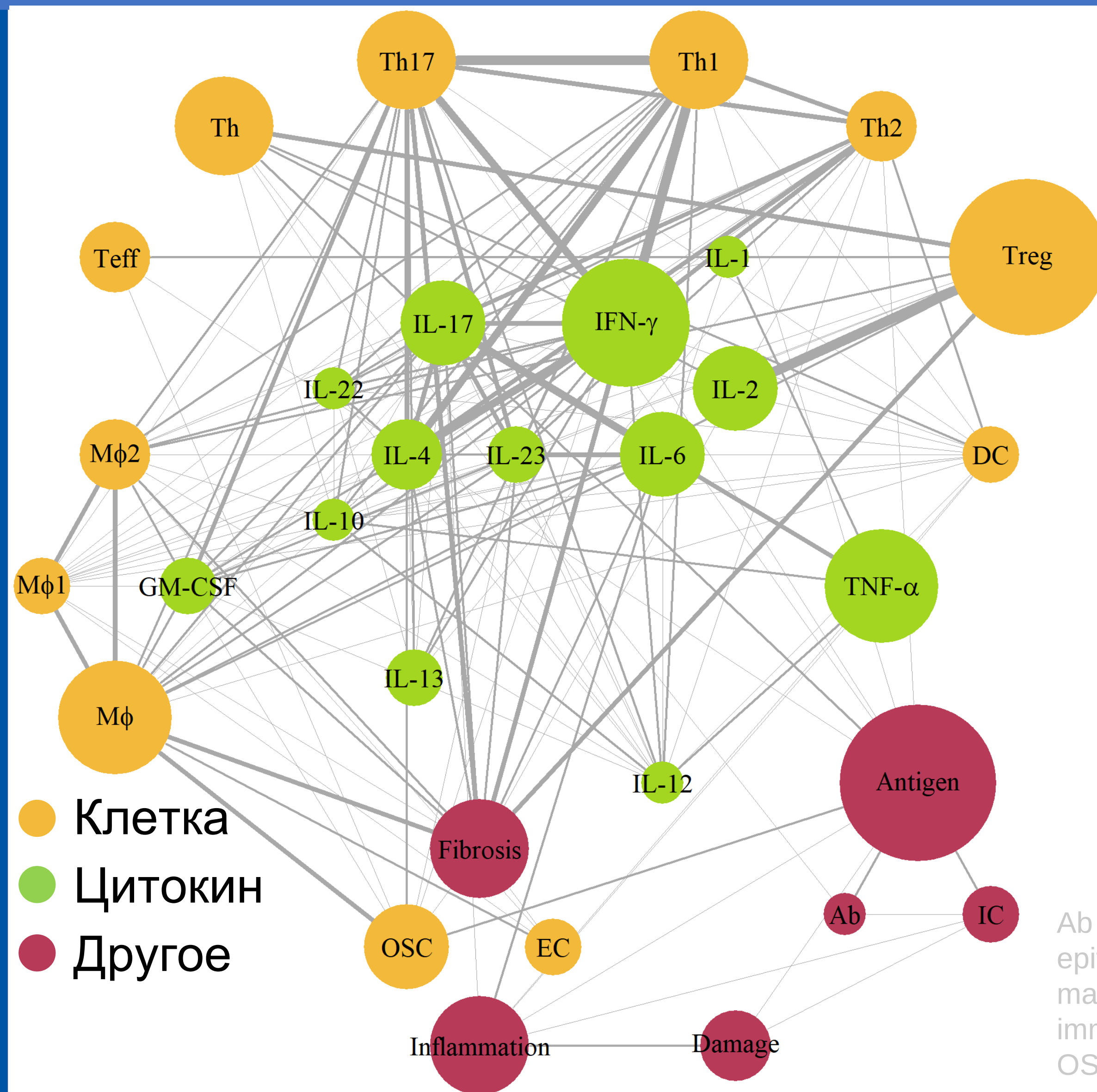
ugolkov_ya_a@staff.sechenov.ru

Работа выполнена при поддержке
гранта РФФ 23-71-10051

Backup



Сетевая диаграмма иммунных компонентов



Наиболее часто встречающиеся компоненты:
антигены, Treg, IFN-γ, TNF-α, Мφ, Th, Th1, Th17

Наиболее часто встречающиеся взаимодействия:
между Т-клетками (Treg, Th1, Th17) и связанными
цитокинами (IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-17)

Ab – antibody; DC – dendritic cells; EC –
epithelial cells; GM-CSF – granulocyte-
macrophage colony-stimulating factor; IC –
immune complexes; Мφ – macrophages;
OSC – organ-specific cells;

Решение обратной задачи

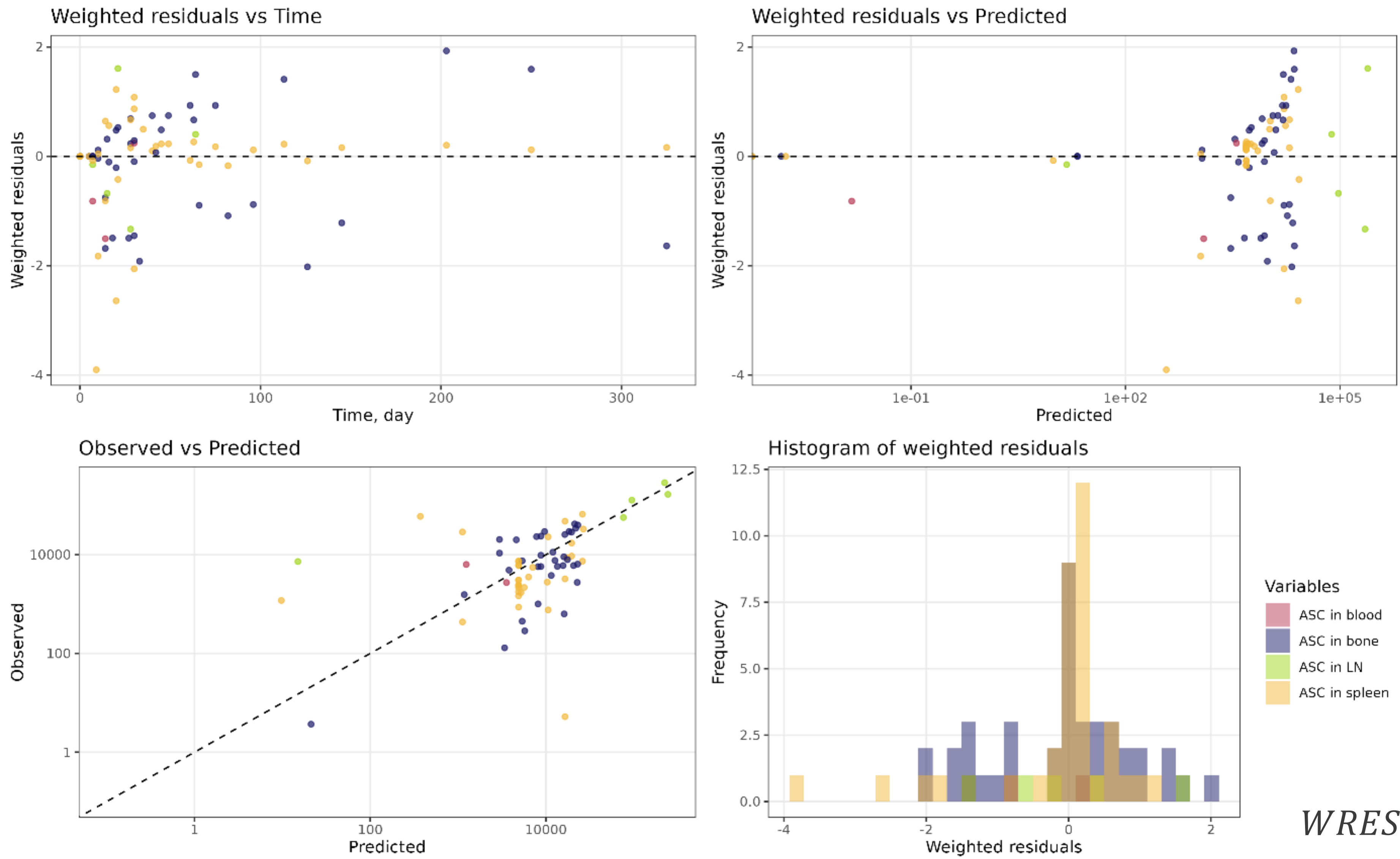
Калибровка модели проводилась с помощью алгоритма оптимизации Нелдера-Мида.

Минимизируемой целевой функцией была -2 логарифмическая вероятность (-2LL), рассчитываемая как

$$-2LL = \sum \left(\frac{\text{residual}^2}{\sigma^2} + \log(2 * \pi * \sigma^2) \right)$$

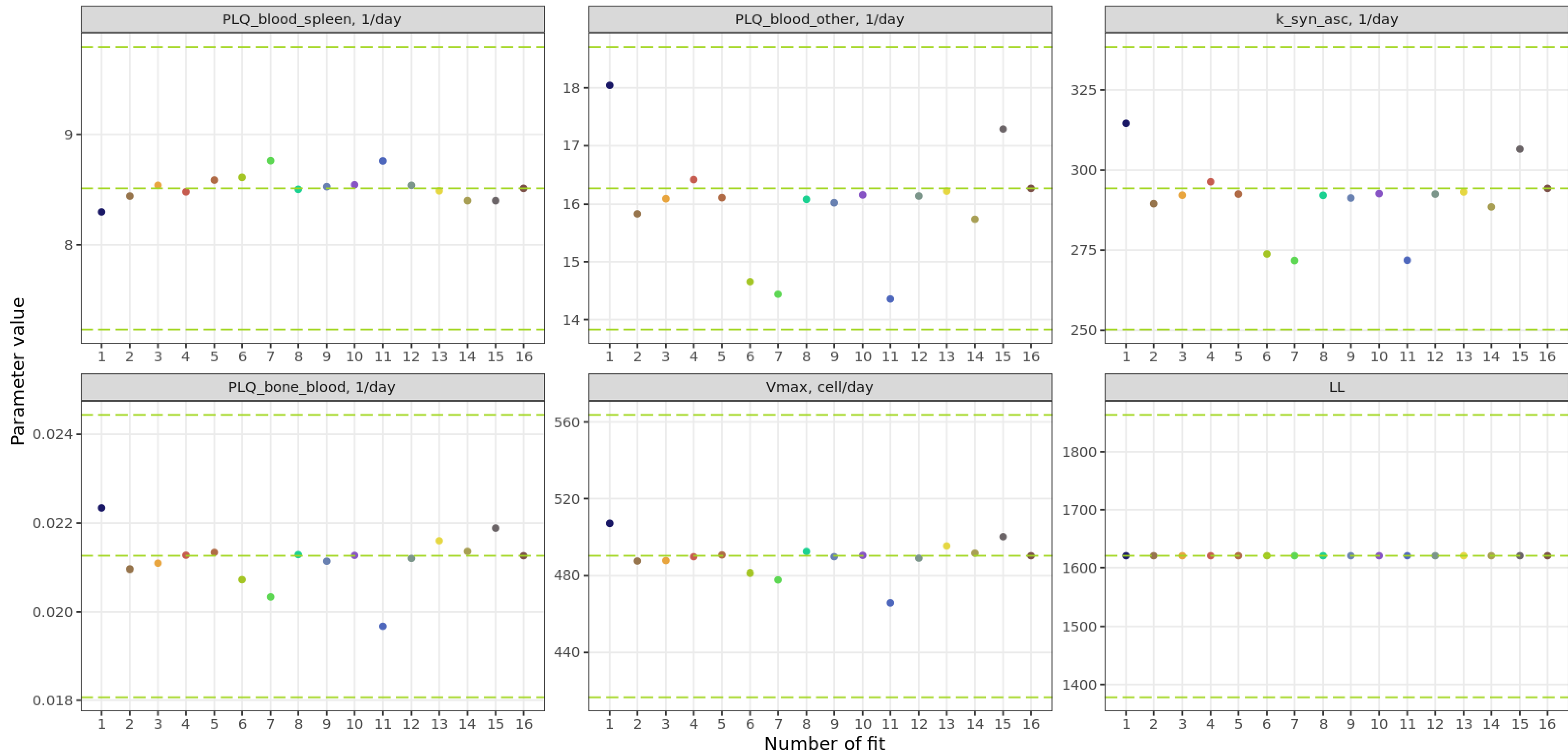
- $\sigma = \sqrt{\frac{\sum \text{residual}^2}{n}}$
- n количество наблюдаемых значений

Model goodness of fit plots

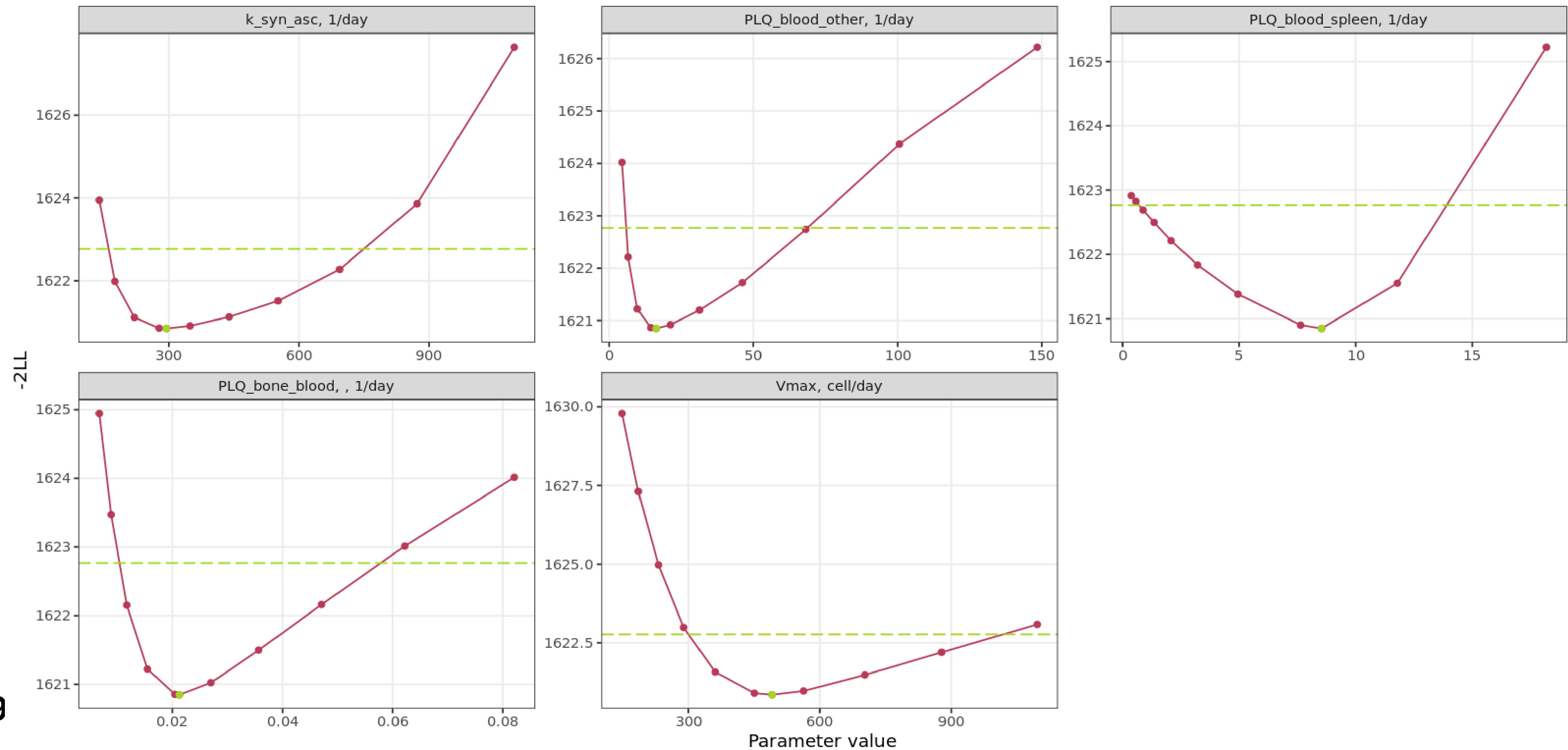


$$WRES = \frac{residual}{\sigma}$$

Multistart fitting



Likelihood profiling



Стационарный уровень ASC зависит от скорости их синтеза и доступности ниш в костном мозге.

