

# Модуль «МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФЕКЦИИ»

Структура документа (оглавление).

1. Модуль «МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФЕКЦИИ».....	1
2. Использование методов математического моделирования для имитации и прогнозирования инфекционного процесса: структура модуля «Моделирование инфекции» и детальное руководство по ее применению.....	2
2.1. Информационные компоненты подсистемы «Моделирование инфекции».....	2
2.1.1. Модель регуляции иммунного ответа при инфекции, вызываемой <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	2
2.1.1.1. Переменные математической модели инфекционного процесса, имитирующей развитие ТВ инфекции у человека.....	2
2.1.1.2. Концептуальное описание модели регуляции иммунного ответа при ТВ-инфекции .....	4
Область применения модели ТВ-инфекции .....	4
2.1.1.3. Математическая модель инфекционного процесса, вызываемого микобактериями туберкулеза .....	8
2.2. Программный модуль подсистемы «Моделирование инфекции».....	26
2.2.1. Функции модуля «Моделирование инфекции».....	26
2.2.2. Описание интерфейса модуля «Моделирование инфекции».....	27
3. Полезные ссылки.....	35

## 1. Модуль «МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФЕКЦИИ»

*(На примере моделирование инфекционного процесса, вызываемого микобактериями туберкулеза)*

### Цель и задачи подсистемы «Моделирование инфекции»

Модуль «Моделирование инфекции» (МИ) является одним из компонентов блока «Молекулярная эпидемиология». Он предназначен для моделирования иммунного ответа при инфекциях, вызываемых возбудителями социально-значимых инфекционных заболеваний, а также для прогнозирования развития болезни и исхода заболевания у индивидуумов, имеющих различный иммунный статус, после применения различных схем лечения.

В настоящее время разработана модель инфекции, вызываемой микобактериями туберкулеза (МБТ).

Модуль МИ состоит из следующих основных компонентов:

- информационный модуль, включающий описание базовой модели инфекции;
- расчетный модуль для прогнозирования исходов заболевания и оптимизации схемы лечения;

Модель предусматривает имитацию различных схем лечения с использованием девяти противотуберкулезных препаратов, а также описывает процесс возникновения и дальнейшего размножения генетически измененных штаммов микобактерий, обладающих множественной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам при использовании различных схем лечения.

## **2. Использование методов математического моделирования для имитации и прогнозирования инфекционного процесса: структура модуля «Моделирование инфекции» и детальное руководство по ее применению**

### **2.1. Информационные компоненты подсистемы «Моделирование инфекции»**

#### **2.1.1. Модель регуляции иммунного ответа при инфекции, вызываемой *Mycobacterium tuberculosis***

##### ***2.1.1.1. Переменные математической модели инфекционного процесса, имитирующей развитие ТВ инфекции у человека***

Программный модуль реализует разработанную модель инфекции, вызываемой микобактериями туберкулеза. Модель является расширением базовой модели S. Marino, D.E. Kirschner (2004), описывающей иммунный ответ при ТВ-инфекции (Рис. 1). Из доступных в литературе моделей данная модель наиболее соответствует цели данного проекта, так как создавалась для предсказания ключевых факторов иммунитета, которые определяют острый и хронический варианты развития ТВ инфекции у инфицированного индивидуума.

Базовая модель является виртуальной моделью клеточно-опосредованного иммунного ответа человека при инфекции *M. tuberculosis*. Она имитирует ТВ инфекцию в легких и лимфатических узлах человека и описывает с помощью нелинейных, обыкновенных дифференциальных уравнений скорости изменения взаимодействия между 17 переменными (Табл. 1).

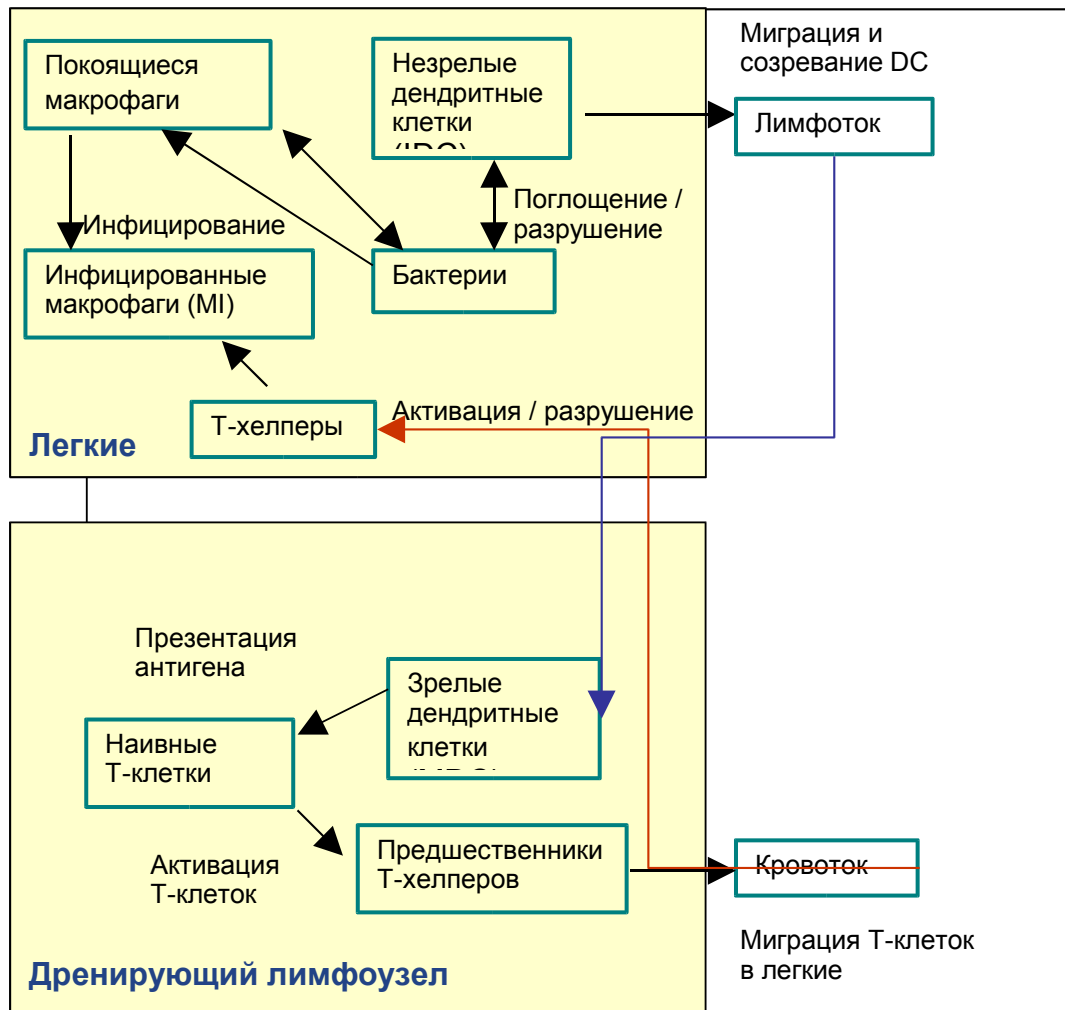


Рисунок 1. Базовая модель инфекции, вызываемой микобактериями туберкулеза (ТВ).

Модифицированная модель предусматривает имитацию различных схем лечения с использованием девяти противотуберкулезных препаратов, а также описывает процесс возникновения и дальнейшего размножения генетически измененных штаммов микобактерий, обладающих множественной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам при использовании неадекватных схем лечения. Перечень переменных базовой и расширенной моделей представлен в таблице 1

Переменные модели		Обозначения	Пояснения
Базовая модель	Расширение базовой модели		
y1		MR(t)	Концентрация покоящихся макрофагов
y2		MA(t)	Концентрация активированных макрофагов
y3		MI(t)	Концентрация инфицированных макрофагов
y4		Ig(t)	Концентрация IFN- $\gamma$
y5		II2(t)	Концентрация IL-12 в легких
y6		II0(t)	Концентрация IL-10
y7		I4(t)	Концентрация IL-4
y8		Trpl(t)	Концентрация предшественников CD4+ Т-лимфоцитов в легких
y9		T1(t)	Концентрация Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа (Th1)
y10		T2(t)	Концентрация Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (Th2)
y11		BE(t)	Концентрация внеклеточных бактерий
y12		BI(t)	Концентрация внутриклеточных бактерий
	y13	BRE(t)	Концентрация внеклеточных бактерий ЛУ штамма

	t14	BRI(t)	Концентрация внутриклеточных бактерий ЛУ штамма
	y15	MRI(t)	Концентрация макрофагов инфицированных ЛУ штаммом
y16		IL12(t)	Концентрация IL-12 в лимфоузле
y17		T(t)	Концентрация наивных Т-лимфоцитов
y18		Tpln(t)	Концентрация предшественников CD4+ Т-лимфоцитов в лимфоузле
y19		MDC(t)	Концентрация зрелых дендритных клеток в лимфоузле
y20		IDC(t)	Концентрация незрелых дендритных клеток в легких
	y21	D1(t)	Концентрация изониазида
	y22	D2(t)	Концентрация рифампицина
	y23	D3(t)	Концентрация паразинамида
	y24	D4(t)	Концентрация стрептомицина
	y25	D5(t)	Концентрация этамбутола
	y26	D6(t)	Концентрация канамицина
	y27	D7(t)	Концентрация рифабутина
	y28	D8(t)	Концентрация протионамида
	y29	D9(t)	Концентрация циклосерина
	y30	H(t)	Концентрация гепатоцитов
	y31	PH(t)	Концентрация гепатопротектора

**Таблица 1. Переменные математической модели инфекционного процесса, имитирующей развитие ТВ инфекции у человека.**

### **2.1.1.2. Концептуальное описание модели регуляции иммунного ответа при ТВ-инфекции**

#### **Область применения модели ТВ-инфекции**

Первичный ТВ – ответ после первого инфицирования микобактериями ТВ – обычно развивается в альвеолах легкого. Когда капли, содержащие *M. tuberculosis*, вдыхаются, бактерии захватываются альвеолярными резидентными макрофагами и начинают размножаться (Canetti et al., 1955). Альвеолярный макрофаг является идеальной мишенью для *M. tuberculosis*. В состоянии покоя, альвеолярные макрофаги являются не только слабо эффективными в разрушении микобактерий, но *M. tuberculosis* могут также ингибировать их способность убивать фагоцитированные бактерии, наиболее вероятно путем предотвращения слияния фагосом с лизосомами (Mugvik et al., 1984; McDonough et al., 1993; Armstrong and Hart, 1971). Клиренс резидентных бактерий альвеолярными макрофагами зависит от присутствия лимфоцитов, а также активации IFN- $\gamma$ , освобождаемого Th1 лимфоцитами и другими клетками иммунного ответа (такими как NK и CD8+ Т-клетками), которые мигрируют в сайт инфекции в ответ на хемотаксические сигналы, генерируемые инфицированными макрофагами (Bonocini et al., 1998). Если макрофаг не получает достаточной стимуляции для активации, он не способен разрушать его резидентные бактерии. Эти хронически инфицированные макрофаги, фактически, либо погибают благодаря большому числу резидентных бактерий, или разрушаются CTL. Таким образом, представленная модель сфокусирована на механизмах размножения и клиренса микобактерий ТВ, а также на роли макрофагов в этих процессах.

Наивные CD4+ Т-клетки, по-видимому, являются наиболее активными в сайте инфекции и в соседних лимфатических узлах. На основе имеющихся данных, предполагается, что CD4+ Т-клетки сначала активируются в состоянии Th0. Эти Th0 клетки дифференцируются либо в Th1, либо Th2 клетки в зависимости от получаемых сигналов. Имеющиеся данные указывают на то, что цитокины играют основную роль в этом процессе (Openshaw et al., 1995; Assenmacher et al., 1998; Palmer and van Seventer, 1997; Nakamura et al., 1997; Maggi et al., 1992), и таким образом представленная модель сфокусирована на роли цитокинов в дифференцировке Т-лимфоцитов.

Т-клетки являются ответственными за киллинг инфицированных макрофагов, которые не способны разрушать находящиеся в них резидентные бактерии. Это выполняется через Fas-Fas лиганд апоптозный путь посредством CD4+ Т-клеток (Vergelli et al., 1997; Oddo et al., 1998;

Lewisohn et al., 1998), а также через другие цитотоксические механизмы, индуцируемые посредством CD8+ и, возможно, CD4+ Т-клеток (Lewisohn et al., 1998; Tan et al., 1997; Tsukaguchi et al., 1995; Skinner et al., 1997; Lalvani et al., 1998). Бактерии либо погибают, когда их клетка-хозяин разрушается, либо освобождаются, становясь, по крайней мере, временно внеклеточными. Эти бактерии могут либо инфицировать покоящиеся макрофаги или быть захваченными (и убитыми) активированными макрофагами. Напротив, внутриклеточные бактерии проявляют способность к down-регуляции апоптоза макрофагов в которых они размножаются, способствуя продлению их выживания внутри инфицированных макрофагов (Balcewicz-Sablinska et al., 1998; Rojas et al., 1999; Keane et al., 2000). Таким образом, представленная модель сфокусирована на роли Т-клеток и освобождаемых ими цитокинов в клиренсе инфицированных макрофагов через индукцию апоптозных и других цитотоксических механизмов.

В течение ТВ-инфекции могут иметь место тканевые поражения, которые являются следствием иммунного ответа. Этот ответ может быть опосредован первоначально Т-клетками и активированными макрофагами. Таким образом, хотя Th1-тип ответа играет важную роль в иммунитете к *M. tuberculosis*, он должен также тщательно контролироваться, чтобы избежать серьезных тканевых поражений. Down-регуляция ответа Th1-типа достигается через продукцию IL-10 и других цитокинов, которые деактивируют макрофаги. Поэтому представленная модель сфокусирована на роли иммунных механизмов поражения тканей.

#### *Взаимодействие хозяин-патоген при инфекции, вызываемой M. tuberculosis*

В настоящее время существуют альтернативные теории для объяснения, почему индивидуумы, инфицированные микобактериями ТВ, имеют различные исходы. Множество данных, указывающих на роль различных генов чувствительности и резистентности, подразумевают, что генетическая компонента существует (Altare et al., 1998; North et al., 1999). Тем не менее, большое число теорий утверждают, что специфические компоненты иммунного ответа хозяина играют основную роль в определении устойчивости к ТВ, хотя, конечно, существует связь между генетическими и иммунными компонентами. Несколько иммунных теорий фокусируют внимание на роли кросс-регуляции соотношения Th1/Th2. В частности, предполагается, что имеется переключение с Th1- на Th2-доминантный клеточно-опосредованный ответ, ведущий к активной болезни, как это было показано при инфекциях *Leishmania*, schistosomiasis и ВИЧ. Однако, попытки в выделении Th2 клеток и Th2-типов цитокинов из сайтов инфекции не всегда были успешными (Flynn et al., 1995; Flynn et al., 1993; Cooper et al., 1997). В действительности, было показано, что экспрессия IL-4 в образцах, полученных от инфицированных индивидуумов, должна быть ниже, чем в образцах неинфицированных контрольных индивидуумов (Lin et al., 1996; North, 1998; Fenhalls et al., 2000). Это указывает на то, что роль Th1/Th2 в иммунитете может быть не такой простой. Вторая гипотеза заключается в том, что переключение от Th1 к Th2 может не происходить, вместо этого, латентную или активную форму болезни при ТВ определяет относительная сила Th1-ответа (цит. по Caruso et al., 1999; Scanga et al., 1999; Serbina and Flynn, 1999).

Хотя многие аспекты взаимодействия хозяин-патоген при *M. tuberculosis* были изучены индивидуально, исследования по изучению комбинированных взаимодействий известных элементов иммунного ответа не проводились и поэтому нет эффективных методов для оценивания роли, которую может играть динамика элементов (как, например, переключение Th1/Th2) в масштабе всей системы в течение ТВ-инфекции. Если мы хотим понять события, которые происходят при развитии и эволюции иммунного ответа к ТВ, необходимо понять, какие элементы способствуют взаимодействиям в этой динамической системе.

Таким образом, модель-прототипа создавалась с целью интеграции известных особенности взаимодействия хозяин-патоген, для проверки гипотез, касающихся роли специфических цитокинов в исходе инфекции и переключении ответа с Th1 на Th2, а также для выявления элементов системы, которые ведут к острой или латентной инфекции.

Представленная модель разрабатывалась для моделирования ТВ в легких человека (сайт инфекции) и дренирующем лимфоузле. В рамках модели концентрации всех клеток и цитокинов измеряются в единицах на миллилитр (для цитокинов и препаратов) или в единицах на см<sup>3</sup> ткани (для клеток).

Основные взаимодействия в базовой модели, обеспечивающие регуляцию иммунного ответа, происходят между двумя популяциями бактерий, десятью клеточными популяциями и пятью цитокинами (Табл. 1). В модели не рассматривается ряд клеток (например, НК и эозинофилы) и цитокинов (например, IL-2, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), которые потенциально вовлечены в инфекцию, так как стояла задача разработать модель, которая представляет основные процессы иммунного ответа к ТВ. Расширенная модель включает две дополнительные популяции бактерий, одну популяцию макрофагов, девять противотуберкулезных препаратов, гепатоциты и гепатопротекторы.

#### Макрофаги

В модель включены четыре популяции макрофагов: покоящиеся, активированные и макрофаги, инфицированные лекарственно-чувствительным или лекарственно-устойчивым штаммами, обозначенные соответственно MR(t), MA(t), MI(t) и MRI(t).

**Покоящиеся макрофаги.** Покоящиеся макрофаги это класс макрофагов, которые могут представлять Ag, фагоцитировать и убивать бактерии, и секретировать цитокины. Однако, они являются менее эффективными в каждом из этих процессов, чем активированные макрофаги, и поэтому играют другую роль в ходе инфекции. В частности, покоящиеся макрофаги могут становиться активированными в ответ на IFN- $\gamma$  и воздействие бактериальных антигенов (Nathan et al., 1983; Flesch and Kaufmann, 1990; Stout and Bottomly, 1989). Являясь перmissive для размножения микобактерий ТВ, покоящиеся макрофаги могут быть также хронически инфицированными как лекарственно-чувствительным, так и лекарственно-устойчивым штаммами.

**Активированные макрофаги.** Макрофаг становится активированным, если он находится в состоянии, в котором он может эффективно фагоцитировать и убивать микобактерии. Активированные макрофаги являются эффективными в киллинге микобактерий, так как они являются более эффективными в слиянии фагосом с лизосомами, чем покоящиеся макрофаги, а также генерируют радикалы кислорода, NO, и другие антимикробные молекулы. Хотя активированные макрофаги играют критическую роль в супрессии микобактериальной инфекции, одним из следствий их киллинговой активности является то, что они в некоторой степени вызывают поражения ткани. Поэтому, чтобы избежать тканевых поражений, активация макрофагов должна тонко контролироваться. Основным цитокином, который down-регулирует активированные макрофаги, является IL-10. Он down-регулирует экспрессию MHC II и продукцию NO и отменяет (снижает) антимикобактериальные эффекты IFN- $\gamma$  на макрофаги (Koppelman et al., 1997; Gazinelli et al., 1992; Murray et al., 1997). Если активированные макрофаги не получают достаточные стимулы, они деактивируются через какое-то время (42).

**Хронически инфицированные макрофаги.** Хронически инфицированные макрофаги представляют важный класс макрофагов. Согласно модели они могут содержать большое число бактерий, так как не получили адекватные стимулы для активации. Такие макрофаги не могут быть активированными и, следовательно, не способны очиститься от бактерий (McDonough et al., 1993; Armstrong and Hart. 1971; Janeway, C. A., and P. Travers, 1997; Sturgill-Koszycki et al., 1994).

Таким образом, хронически инфицированные макрофаги являются ключевым резервуаром *M. tuberculosis*. Внутри хронически инфицированных макрофагов бактерии продолжают размножаться. Если эта пролиферация не прерывается цитотоксическим T-клеточным ответом, количество *M. tuberculosis* внутри хронически инфицированного макрофага может приблизиться к пределу емкости макрофага по отношению к бактериям (то есть к максимальной множественности инфекции, MOI). Если количество бактерий внутри макрофага достигает этой емкости (обозначенной N), макрофаги могут быть убиты и бактерии

освобождаются во внеклеточное пространство. Альтернативно, бактерии могут замедлять рост, поддерживая жизнеспособности их клетки-хозяина (Shankar et al., 2000). Хронически инфицированные макрофаги могут быть также лизированы CD4+ или CD8+ Т-клетками путем апоптозных или цитотоксических механизмов (Oddo et al., 1998; Lewisohn et al., 1998; Tan et al., 1997; Tsukaguchi et al., 1995; Skinner et al., 1997). Наконец, *M. tuberculosis* способны проявлять down-регуляцию Т-клеточного лизиса макрофага-хозяина либо путем down-регуляции экспрессии рецепторов на макрофагах, либо другими неизвестными механизмами (Balcewicz-Sablinska et al., 1998; Rojas et al., 1999; Keane et al., 2000).

#### Цитокины

В модели рассматриваются четыре цитокина, которые играют ключевую роль в ходе развития ТВ-инфекции у человека. В модель включены их принципиальные эффекты, вовлеченные в клеточную активацию, деактивацию и дифференцировку.

**IL-10.** IL-10 осуществляет множество важных функций в down-регуляции активного иммунного ответа при ТВ, включая деактивацию макрофагов (Koppelman et al., 1997; Gazinelli et al., 1992; de Waal Malefyt et al., 1991), ингибирование Т-клеточной пролиферации (45, 46) и супрессия продукции цитокинов Т-лимфоцитами (Del Prete et al., 1993; Malefyt et al., 1991; Fiorentino et al., 1991; Fiorentino et al., 1991). IL-10 первоначально продуцируется макрофагами в ответ на инфекцию *M. tuberculosis* (Barnes et al., 1993; Tsukaguchi et al., 1999; Othieno et al., 1999) и в меньшей степени продуцируется также Th2 лимфоцитами. Кроме того, у человека, в отличие от мышей, Th0 и Th1 лимфоциты также продуцируют IL-10 в ответ на IL-12 (Meuwaard et al., 1996; Peng et al., 1997; Yssel et al., 1992). Эти различия в продукции IL-10 могут быть важным моментом для понимания, почему мышинные модели не могут точно предсказать исход болезни у человека. Однако виртуальная модель позволяет учесть эти особенности.

**IL-12.** IL-12 является ключевым цитокином при ТВ-инфекции. В легких он продуцируется в активированными и инфицированными макрофагами, а в лимфоузле - зрелыми дендритными клетками (Fulton et al., 1998; Ladel et al., 1997; Fulton et al., 1996; Isler et al., 1999; Chensue et al., 1995), IL-12 регулирует иммунный ответ сначала путем индукции дифференцировки Th0 лимфоцитов в Th1 лимфоциты (Manetti et al., 1993; Sornasse et al., 1996; O'Garra, 1998), а также путем увеличения продукции IFN- $\gamma$  (O'Donnell et al., 1999).

**IL-4.** IL-4 является Th2 клеточным цитокином. Он является цитокином, который управляет дифференцировкой Th0 клеток в Th2 клетки. Как обсуждалось выше, роль IL-4 в иммунном ответе к ТВ является спорной. Он вовлечен в down-регуляцию и ответа Th1 путем ингибирования дифференцировки Th0 в Th1 (Maggi et al., 1992; Szabo et al., 1997).

**IFN- $\gamma$ .** IFN- $\gamma$  является цитокином Th1 типа. Он играет ключевую роль в развитии эффективного Т-клеточного ответа to *M. tuberculosis*. IFN- $\gamma$  активизирует покоящиеся макрофаги, увеличивая их способность эффективно поглощать патогены, а также освобождать цитокины (Nathan et al., 1983, Stout and Bottomly, 1989; Sato et al., 1998) вовлечен в процесс дифференцировки Т-клеток путем увеличения скорости дифференцировки Th0 в Th1 и путем доминирования противодействию IL-4 в этом процессе (Maggi et al., 1992; Szabo et al., 1997).

#### CD4+ Т-лимфоциты

CD4+ Т-лимфоциты играют две главных роли в ТВ-инфекции: во-первых, они продуцируют цитокины, которые управляют клеточно-опосредованным иммунным ответом; во-вторых, они элиминируют инфицированные макрофаги через апоптоз.

#### Субпопуляции бактерий

В модели рассмотрены четыре популяции бактерий: внеклеточные и внутриклеточные лекарственно-чувствительные бактерии и внеклеточные и внутриклеточные лекарственно-устойчивые бактерии и. Различия в локализации бактерий диктуют различия в их скорости роста, что может быть важным для динамики инфекции. Внеклеточные бактерии уязвимы в отношении киллинга через активированные макрофаги, тогда как внутриклеточные бактерии могут уничтожаться только, если инфицированный макрофаг лизируется. Как внутриклеточные, так и внеклеточные бактерии чувствительны к действию противотуберкулезных препаратов (в случае лекарственно-чувствительных штаммов). В модели рассмотрены два механизма действия препаратов: бактерицидный и бактериостатический. В

первом случае действие препарата вызывает разрушение МБТ, во втором - ингибирование их скорости размножения.

#### *Противотуберкулезные препараты*

Согласно классификации Международного союза борьбы с туберкулезом все противотуберкулезные препараты делятся на три группы:

**I группа** (препараты высокой эффективности): Изониазид, Рифампицин.

**II группа** (препараты средней эффективности): Стрептомицин, Пиразинамид, Этамбутол, Канамицин, Циклосерин, Этионамид, Протионамид, Виомицин.

**III группа** (препараты низкой эффективности): ПАСК, тиацетазон.

В модели рассмотрено действие девяти препаратов: Изониазида, Рифампицина, Стрептомицина, Пиразинамида, Этамбутола, Канамицина, Циклосерина, Этионамида, Протионамида

В основе лечебного действия противотуберкулезных препаратов лежит их непосредственное бактериостатическое и бактерицидное влияние на микробную клетку. Большинство противотуберкулезных препаратов действует на микобактерии туберкулеза бактериостатически, подавляя их размножение и уменьшая их вирулентность. Изониазид и рифампицин могут в больших концентрациях действовать бактерицидно.

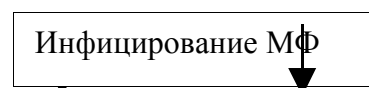
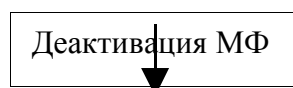
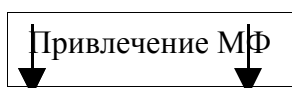
### ***2.1.1.3. Математическая модель инфекционного процесса, вызываемого микобактериями туберкулеза***

Математическая модель ТВ-инфекции у человека является формализацией концептуальной модели. Модель имитирует инфекционный процесс в легких и дренирующем лимфоузле и предназначена для предсказания траектории развития болезни, индуцированной генетически измененными штаммами микобактерий на фоне применения различных стратегий лечения. Она описывает с помощью нелинейных, обыкновенных дифференциальных уравнений (1-31, см. ниже) скорости изменения взаимодействия между переменными модели, представленными в таблице 1. Каждая переменная в модели является функцией от времени, но для удобства запись '(t)' опущена. Для наглядности все уравнения разбиты на группы. Все члены в уравнениях снабжены комментариями, раскрывающими смысл описываемых процессов (потоков). Значения всех параметров модели, их определения и размерность представлены в таблицах 2-10.

Значения многих параметров базовой модели были оценены в работе S. Marino и D.E. Kirschner (2004) из опубликованных экспериментальных данных, полученных на людях или на клетках человека, а также на основе *M. tuberculosis*-специфических данных, полученных с использованием VCG или других микобактериальных видов. Оценки, полученные из разных исследований, представлены как ряд (диапазон) значений. Для тех параметров, для которых был получен ряд значений, или для оценки которых не удалось найти соответствующих экспериментальных, был проведен анализ чувствительности модели к изменению параметров, чтобы получить порядок величины для их значений. Точно также коэффициентов расширенной модели были оценены либо из экспериментальных данных литературы, либо в ходе верификации модели.

*Система нелинейных, обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих динамику переменных модели в сайте инфекции (в легких)*

## **1. Динамика макрофагов**





$$\frac{dM_R}{dt} = s_M + \alpha_4(M_A + \omega M_I + \omega M_{RI}) + k_4 M_A \left( \frac{I_{10}}{I_{10} + s c_8} \right) - k_2 M_R \left( \frac{B_E}{B_E + c_9} \right) - k_2 M_R \left( \frac{B_{RE}}{B_{RE} + c_9} \right) -$$

$$k_3 M_R \left( \frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_3 I_4 + s c_3} \right) \left( \frac{B_T + B_{RT}}{B_T + B_{RT} + c_8} \right) - \mu_R M_R$$

Активация МФ

Деактивация МФ

Естественная гибель МФ

$$\frac{dM_A}{dt} = k_3 M_R \left( \frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_3 I_4 + s c_3} \right) \left( \frac{B_T + B_{RT}}{B_T + B_{RT} + c_8} \right) - k_4 M_A \left( \frac{I_{10}}{I_{10} + s c_8} \right) - \mu_A M_A$$

Инфицирование МФ

Разрушение МФ за счет размножения МБТ

$$\frac{dM_I}{dt} = k_2 M_R \left( \frac{B_E}{B_E + c_9} \right) - k_{14} M_I \left( \frac{\frac{T_1}{M_I}}{\frac{T_1}{M_I} + c_4} \right) - k_{17} M_I \left( \frac{B_I^m}{B_I^m + (N M_I)^m + \varepsilon} \right) - \mu_I M_I$$

Разрушение МФ за счет Т-клеточного иммунитета

Естественная гибель МФ

## 2. Динамика цитокинов

Продукция IFN- $\gamma$  другими клетками (NK, CD8+), индуцированными IL-12 и МБТ

Продукция IFN- $\gamma$  Th1-лимфоцитами, индуцированная M<sub>A</sub>

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = s_g \left( \frac{I_{RT}}{B_T + B_{RT} + c_{10}} \right) \left( \frac{I_{12}^L}{I_{12}^L + sc_4} \right) + \alpha_5 T_1 \left( \frac{M_A}{M_A + c_5} \right) - \mu_g I_\gamma \quad (4)$$

Продукция IL-12 макрофагами M<sub>A</sub> и M<sub>R</sub>

Разрушение IFN- $\gamma$

$$\frac{dI_{12}^L}{dt} = \alpha_8 M_A + \alpha_{23} M_R - \mu_{I_{12}^L} I_{12}^L \quad (5)$$

Продукция IL-10 лимфоцитами Th1, Th2 и ThP

Продукция IL-10 макрофагами M<sub>A</sub> и ее ингибирование IFN- $\gamma$  и IL-10

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \alpha_{16} T_1 + \alpha_{17} T_2 + \alpha_{18} T_P + \alpha_{14} M_A \left( \frac{sc_6}{I_{10} + f_6 I_\gamma + sc_6} \right) + \delta_7 (M_I + M_{RI}) - \mu_{I_{10}} I_{10} \quad (6)$$

Продукция IL-4 лимфоцитами Th2 и ThP

Продукция IL-10 макрофагами M<sub>I</sub>

Разрушение IL-10

$$\frac{dI_4}{dt} = \alpha_{11} T_P + \alpha_{12} T_2 - \mu_{I_4} I_4 \quad (7)$$

Разрушение IL-4

### 3. Динамика лимфоцитов

Перемещение ThP  
из кровотока

Дифференцировка  
ThP в Th1

Пролиферация ThP

$$\frac{dT_P^L}{dt} = \xi T_P^{LN} \left( \frac{M_A}{M_A + \delta_6} \right) - k_6 I_{12}^L T_P^L \left( \frac{I_{12}^{LN}}{I_{12}^{LN} + f_1 I_4 + f_7 I_{10} + sc_1} \right) + \alpha_2 T_P^L \left( \frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right) - k_7 T_P^L \left( \frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + sc_2} \right) - \mu_{T_0} T_P^L \quad (8)$$

Дифференцировка  
Th2

Разрушение ThP

Дифференцировка  
ThP в Th1

$$\frac{dT_1}{dt} = k_6 I_{12}^L T_P^L \left( \frac{I_{12}^{LN}}{I_{12}^{LN} + f_1 I_4 + f_7 I_{10} + sc_1} \right) - \mu_{T_1} T_1 \quad (9)$$

Дифференцировка  
ThP в Th2

Разрушение Th1 и Th2

$$\frac{dT_2}{dt} = k_7 T_P^L \left( \frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + sc_2} \right) - \mu_{T_2} T_2 \quad (10)$$

#### 4. Динамика лекарственно-чувствительного штамма МТБ

Ингибирование внеклеточного размножения лекарственно-чувствительных МТБ препаратами  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  и  $D_9$  (бактериостатическое действие)

$$\frac{dB_E}{dt} = \alpha_{20} \left( \frac{q_1}{l_1 r_1 d_1 D_1 + q_1} \right) \left( \frac{q_2}{l_2 r_2 d_2 D_2 + q_2} \right) \left( \frac{q_3}{l_3 r_3 d_3 D_3 + q_3} \right) \left( \frac{q_4}{l_4 r_4 d_4 D_4 + q_4} \right) \left( \frac{q_5}{l_5 r_5 d_5 D_5 + q_5} \right) \times$$

$$\times \left( \frac{q_6}{l_6 r_6 d_6 D_6 + q_6} \right) \left( \frac{q_7}{l_7 r_7 d_7 D_7 + q_7} \right) \left( \frac{q_8}{l_8 r_8 d_8 D_8 + q_8} \right) \left( \frac{q_9}{l_9 r_9 d_9 D_9 + q_9} \right) B_E -$$

Разрушение внеклеточных лекарственно-чувствительных МТБ препаратами  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  и  $D_9$  (бактерицидное действие)

$$\mu_{E1} B_E e_1 \left( \frac{l_1 r_1 D_1}{D_1 + h_1} \right) - \mu_{E2} B_E e_2 \left( \frac{l_2 r_2 D_2}{D_2 + h_2} \right) - \mu_{E3} B_E e_3 \left( \frac{l_3 r_3 D_3}{D_3 + h_3} \right) - \mu_{E4} B_E e_4 \left( \frac{l_4 r_4 D_4}{D_4 + h_4} \right) - \mu_{E5} B_E e_5 \left( \frac{l_5 r_5 D_5}{D_5 + h_5} \right) -$$

$$- \mu_{E6} B_E e_6 \left( \frac{l_6 r_6 D_6}{D_6 + h_6} \right) - \mu_{E7} B_E e_7 \left( \frac{l_7 r_7 D_7}{D_7 + h_7} \right) - \mu_{E8} B_E e_8 \left( \frac{l_8 r_8 D_8}{D_8 + h_8} \right) - \mu_{E9} B_E e_9 \left( \frac{l_9 r_9 D_9}{D_9 + h_9} \right) -$$

$$- k_{15} B_E \left( \frac{M_A}{M_A + v_1} \right) - k_{18} B_E \left( \frac{M_R}{M_R + v_2} \right) - k_2 \left( \frac{N}{2} \right) M_R \left( \frac{B_E}{B_E + c_9} \right) + k_{17} N M_I \left( \frac{B_I^m}{B_I^m + (N M_I)^m + \varepsilon} \right) +$$

Разрушение МТБ макрофагами  $M_A$  и  $M_R$

Инфицирование МФ

Число МТБ, освободившихся из  $M_I$  после их разрушения бактериями

$$+ k_{14} N_1 M_I \left( \frac{\frac{T_1}{M_I}}{\frac{T_1}{M_I} + c_4} \right) - \delta_{12} B_E \left( \frac{IDC}{IDC + v_3} \right)$$

Поглощение МТБ дендритными клетками

Число МТБ, освободившихся из  $M_I$  в результате апоптоза

Ингибирование внутриклеточного размножения лекарственно-чувствительных МТБ препаратами  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  и  $D_9$  (бактериостатическое действие)

$$\begin{aligned} \frac{dB_I}{dt} = & \alpha_{19} \left( \frac{g_1 q_1}{l_1 r_1 d_1 D_1 + g_1 q_1} \right) \left( \frac{g_2 q_2}{l_2 r_2 d_2 D_2 + g_2 q_2} \right) \left( \frac{g_3 q_3}{l_3 r_3 d_3 D_3 + g_3 q_3} \right) \left( \frac{g_4 q_4}{l_4 r_4 d_4 D_4 + g_4 q_4} \right) \left( \frac{g_5 q_5}{l_5 r_5 d_5 D_5 + g_5 q_5} \right) \times \\ & \times \left( \frac{g_6 q_6}{l_6 r_6 d_6 D_6 + g_6 q_6} \right) \left( \frac{g_7 q_7}{l_7 r_7 d_7 D_7 + g_7 q_7} \right) \left( \frac{g_8 q_8}{l_8 r_8 d_8 D_8 + g_8 q_8} \right) \left( \frac{g_9 q_9}{l_9 r_9 d_9 D_9 + g_9 q_9} \right) B_I \times \left( 1 - \frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \varepsilon} \right) - \\ & - \mu_{11} B_I e_1 \left( \frac{l_1 r_1 D_1}{D_1 + g_1 h_1} \right) - \mu_{12} B_I e_2 \left( \frac{l_2 r_2 D_2}{D_2 + g_2 h_2} \right) - \mu_{13} B_I e_3 \left( \frac{l_3 r_3 D_3}{D_3 + g_3 h_3} \right) - \mu_{14} B_I e_4 \left( \frac{l_4 r_4 D_4}{D_4 + g_4 h_4} \right) - \\ & - \mu_{15} B_I e_5 \left( \frac{l_5 r_5 D_5}{D_5 + g_5 h_5} \right) - \mu_{16} B_I e_6 \left( \frac{l_6 r_6 D_6}{D_6 + g_6 h_6} \right) - \mu_{17} B_I e_7 \left( \frac{l_7 r_7 D_7}{D_7 + g_7 h_7} \right) - \mu_{18} B_I e_8 \left( \frac{l_8 r_8 D_8}{D_8 + g_8 h_8} \right) - \\ & - \mu_{19} B_I e_9 \left( \frac{l_9 r_9 D_9}{D_9 + g_9 h_9} \right) + k_2 \left( \frac{N}{2} \right) M_R \left( \frac{B_E}{B_E + c_9} \right) - k_{17} N M_I \left( \frac{B_I^m}{B_I^m + (NM_I)^m + \varepsilon} \right) - k_{14} N_1 M_I \left( \frac{\frac{T_1}{M_I}}{\frac{T_1}{M_I} + c_4} \right) \end{aligned} \quad (12)$$

Разрушение внутриклеточных лекарственно-чувствительных МТБ препаратами  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  и  $D_9$  (бактерицидное действие)

Переход  $B_E$  в  $B_I$  при инфицировании МФ

Переход  $B_I$  в  $B_E$  из  $M_I$  после их разрушения бактериями

Переход  $B_I$  в  $B_E$  из  $M_I$  в результате апоптоза

## 5. Динамика лекарственно-устойчивого штамма МТБ

Возникновение лекарственно-устойчивого штамма МТБ после применения некоторой заданной комбинации препаратов  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  и  $D_9$ , которая определяется выбранной схемой лечения

$$\frac{dB_{RE}}{dt} = [p_1 + (1-l_1)(1-p_1)][p_2 + (1-l_2)(1-p_2)][p_3 + (1-l_3)(1-p_3)][p_4 + (1-l_4)(1-p_4)] \times \\ \times [p_5 + (1-l_5)(1-p_5)][p_6 + (1-l_6)(1-p_6)][p_7 + (1-l_7)(1-p_7)][p_8 + (1-l_8)(1-p_8)] \times \\ \times [p_9 + (1-l_9)(1-p_9)](\alpha_{19}B_I + \alpha_{20}B_E)\pi +$$

$$+ \alpha_{20}B_{RE} - k_{15}M_A B_{RE} - k_{18}M_R B_{RE} - k_2 \left(\frac{N}{2}\right) M_R \left(\frac{B_{RE}}{B_{RE} + c_9}\right) + k_{17} N \frac{B_{RI}}{B_{RI}^m + (NM_{RI})^m + \varepsilon}$$

$$+ k_{14} N_1 M_{RI} \left(\frac{M_{RI} + \varepsilon_1}{T_1}\right) - \delta_{12} B_{RE} IDC +$$

$$\frac{dB_{RI}}{dt} = \alpha_{19} B_{RI} \left(1 - \frac{B_{RI}}{B_{RI}^m + (NM_{RI})^m + \varepsilon}\right) + k_2 \left(\frac{N}{2}\right) M_R \left(\frac{B_{RE}}{B_{RE} + c_9}\right) - k_{17} N M_{RI} \left(\frac{B_{RI}}{B_{RI}^m + (NM_{RI})^m + \varepsilon}\right) -$$

$$- k_{14} N_1 M_{RI} \left(\frac{M_{RI} + \varepsilon_1}{T_1}\right) - \delta_{12} B_{RE} IDC +$$

$$- k_{14} N_1 M_{RI} \left(\frac{M_{RI} + \varepsilon_1}{T_1}\right) - \delta_{12} B_{RE} IDC +$$

$$- k_{14} N_1 M_{RI} \left(\frac{M_{RI} + \varepsilon_1}{T_1}\right) - \delta_{12} B_{RE} IDC +$$

$$- k_{14} N_1 M_{RI} \left(\frac{M_{RI} + \varepsilon_1}{T_1}\right) - \delta_{12} B_{RE} IDC +$$

$$- k_{14} N_1 M_{RI} \left(\frac{M_{RI} + \varepsilon_1}{T_1}\right) - \delta_{12} B_{RE} IDC +$$

(13)

(14)

## 6. Динамика макрофагов, инфицированных лекарственно-устойчивым штаммом МТБ

Инфицирование МФ лекарственно-устойчивым штаммом МТБ

$$\frac{dM_{RI}}{dt} = k_2 M_R \left( \frac{B_{RE}}{B_{RE} + c_9} \right) - k_{14} M_{RI} \left( \frac{\frac{T_1}{M_{RI} + \varepsilon_1}}{\frac{T_1}{M_{RI} + \varepsilon_1} + c_4} \right) - k_{17} M_{RI} \left( \frac{B_{RI}^m}{B_{RI}^m + (NM_{RI})^m + \varepsilon} \right) - \mu_I M_{RI} \quad (15)$$

Разрушение МФ за счет Т-клеточного иммунитета и за счет размножения МТБ

Естественная гибель МФ

## 7. Динамика переменных модели в периферическом дренирующем лимфатическом узле

Продукция IL-12 зрелыми DC

▼

Разрушение IL-12

(16)

$$\frac{dI_{12}^{LN}}{dt} = \delta_1 MDC - \mu_{I_{12}^{LN}} I_{12}^{LN}$$

Рециркуляция наивных Т-клеток

▼

Привлечение Т-клеток зрелыми DC

Дифференцировка Т в ThP

▼

Естественная гибель МФ

(17)

$$\frac{dT}{dt} = s_T - \lambda_1 T + \delta_2 MCD - \delta_4 T \cdot MDC - \mu_T T$$

Дифференцировка Т в ThP

▼

Пролиферация ThP

Миграция ThP в кровотоки

▼

(18)

$$\frac{dT_P^{LN}}{dt} = \delta_4 T \cdot MDC + \delta_5 T_P^{LN} \left(1 - \frac{T_0^{LN}}{\rho}\right) - \xi T_P^{LN}$$

Миграция незрелых DC из легеих

▼

Естественная гибель MDC

▼

(19)

$$\frac{dMDC}{dt} = \varphi \delta_{10} IDC \left(\frac{B_E + B_{RE}}{B_E + B_{RE} + \delta_{11}}\right) - \mu_{MDC} MDC$$

Постоянный приток незрелых DC

▼

Отток незрелых DC в дренирующий ЛУ

▼

(20)

$$\frac{dIDC}{dt} = s_{IDC} + \delta_8 IDC \left(\frac{B_E + B_{RE}}{B_E + B_{RE} + \delta_9}\right) - \delta_{10} IDC \left(\frac{B_E + B_{RE}}{B_E + B_{RE} + \delta_{11}}\right) - \mu_{IDC} IDC$$

Привлечение незрелых DC бактериями

▲

Естественная гибель IDC

▲



## 8. Фармокинетика

$$\frac{dD_1}{dt} = l_1 s_{D1} - (\mu_{D1} H + k_E \mu_{31}) \times D_1 \quad (21)$$

$$\frac{dD_2}{dt} = l_2 s_{D2} - (\mu_{D2} H + k_E \mu_{32}) \times D_2 \quad (22)$$

$$\frac{dD_3}{dt} = l_3 s_{D3} - (\mu_{D3} H + k_E \mu_{33}) \times D_3 \quad (23)$$

$$\frac{dD_4}{dt} = l_4 s_{D4} - (\mu_{D4} H + k_E \mu_{34}) \times D_4 \quad (24)$$

$$\frac{dD_5}{dt} = l_5 s_{D5} - (\mu_{D5} H + k_E \mu_{35}) \times D_5 \quad (25)$$

$$\frac{dD_6}{dt} = l_6 s_{D6} - (\mu_{D6} H + k_E \mu_{36}) \times D_6 \quad (26)$$

$$\frac{dD_7}{dt} = l_7 s_{D7} - (\mu_{D7} H + k_E \mu_{37}) \times D_7 \quad (27)$$

$$\frac{dD_8}{dt} = l_8 s_{D8} - (\mu_{D8} H + k_E \mu_{38}) \times D_8 \quad (28)$$

$$\frac{dD_9}{dt} = l_9 s_{D9} - (\mu_{D9} H + k_E \mu_{39}) \times D_9 \quad (29)$$

## 9. Динамика клеток печени

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} = & -H \left( \frac{q_P}{l_P P_H + q_P} \right) \left( \frac{l_1 m_1 D_1}{D_1 + n_1} + \frac{l_2 m_2 D_2}{D_2 + n_2} + \frac{l_3 m_3 D_3}{D_3 + n_3} + \frac{l_4 m_4 D_4}{D_4 + n_4} + \frac{l_5 m_5 D_5}{D_5 + n_5} + \frac{l_6 m_6 D_6}{D_6 + n_6} + \frac{l_7 m_7 D_7}{D_7 + n_7} \right. \\ & \left. + \frac{l_8 m_8 D_8}{D_8 + n_8} + \frac{l_9 m_9 D_9}{D_9 + n_9} \right) + b \times H \times \left( 1 - \frac{H}{H_0} \right) \end{aligned} \quad (30)$$

## 10. Динамика гепатопротектора

$$\frac{dP_H}{dt} = l_P s_P - \mu_P P_H \quad (31)$$

Параметры математической модели

Имя	Латенция	Диапазон	Ссылки	Определение	Единицы измерения
sM	5000	3300–7000	Оценивался	????????? ?????????? ????? ????????? MR ?? ??????????	MR/ml day
$\alpha_4$	0.04	0.03–0.05	Оценивался	????????? ?????????? MR ????????? ?????????? ????????? ?????????? макрофагами MA, MI	1/day
w	0.14	0.14	Оценивался	Весовой коэффициент	Скалярный
k4	0.36	0.36–0.4	Rojas et al., 1999	Max ?????????? ????????????? MA ????????? IL-10	1/day
sc8	100	100–500	Rojas et al., 1999	????-?????????, действие IL-10 на деактивацию MA	pg/ml
k2	0.4	0.2–0.4	Оценивался	Max ?????????? ?????????????й ????????? ?????????? (MR ? MI)	1/day

c9	1E6	1E6–1E7	Оценивался	????-?????????, инфицирование М? ??????ями ВЕ	BE /ml
k3	0.4	0.2–0.4	Оценивался	Мах ???????? ?????????? ???????????? (MR ? MA)	1/day
f3	2.333	2–410	Zhang et al., 1995	Подгонка, действие IFN- ? /IL-4 на МА	Скалярный
sc3	150	50–150	Оценивался	????-???????????, действие IFN- ? на активацию MR	pg/ml
c8	5E5	5E4–5E5	Flesch, Kaufmann, 1990	????-???????????, действие ВТ на активацию MR	BT /ml
μR	0.01	0.011	Van Furth et al., 1973	????????? ???????????? MR	1/day
μA	0.01	0.011	Van Furth et al., 1973	????????? ???????????? MA	1/day
k17	0.1	0.05–0.5	Rojas et al., 1997	Мах ???????? ?????? MR, ???????????????? ????????????	1/day
m	2	2	Оценивался	Показатель функции Хилла (Hill exponent)	Скалярный
k14	0.5	0.7–2	Lewinsohn et al., 1998; Tan et al., 1997; Tsukaguchi et al., 1995; Silver et al., 1998a, b	Мах ???????? ?- ?????????? ?????? MI	1/day
c4	0.15	0.05–1	Oddo et al., 1998; Tsukaguchi et al., 1995; Silver et al., 1998a, b	????-??????????, влияние отношения Th1 к MI нализиз MI	T1/MI
μI	0.01	0.01	Van Furth et al., 1973	Скорость разрушения MI	1/day

**Таблица 2. Параметры, описывающие динамику макрофагов**

Имя	Латенция	Диапазон	Ссылки	Определение	Единицы измерения
$\alpha 8$	0.0008	0.0008	Chensue et al., 1995; Zhang et al., 1994, 1995	????????? ?????????? IL-12 MA ??????????	pg/MA day
$\alpha 23$	2.75E-06	2.75E-7–2.75E-4	Chensue et al., 1995; Fulton et al., 1998; Zhang et al., 1994	????????? ?????????? IL-12 MR клетками, индуцированная бактериями BT	pg/MR day
$\mu_{IL-12}$	1.188	1.188	Remick, Friedland, 1997	????????? ?????????? IL-12	1/day
sg	700	360–730	Tsukaguchi et al., 1995, 1999; Westermann, Pabst, 1992	Мах ?????????? ?????????? IFN-? клетками CD8+ ? NK	pg/ml day
c10	5E3	1E3–5E4	Fulton et al., 1996	????-?????????, действие ?????????? ?? ?????????? IFN-?	BT/ml
sc4	50	5–100	O'Donnell et al., 1999; D'Andrea et al., 1993	????-?????????, действие IL-12 ?? ?????????? IFN-?	pg/ml
$\alpha 5$	0.02	0.02–0.066	Barnes et al., 1993; Fulton et al., 1998; Tsukaguchi et al., 1999	????????? ?????????? IFN-? Th1 ??????????	pg/T1 day
c5	1E5	1E4–1E5	Оценивался	????-?????????, действие MA ?? ?????????? IFN-? Th1 клетками	MA/ml
$\mu g$	3	2.16–33.27	Kurzrock et al., 1985	????????? ?????????? IFN-?	1/day
$\alpha 14$	6E-3	1.1E-3–1.1E-2	Tsukaguchi et al., 1999; Fulton et al., 1998; Isler et al., 1999	Максимальная скорость продукции of IL-10 MA клетками	pg/MA day
sc6	51	51–58	Estimated Chomarat et al., 1993	????-?????????, действие IL-10 и IFN- ? ?? ?????????? IL-10	pg/ml
f6	0.05	0.025–0.053	Isler et al., 1999; Zhang et al., 1995; Chomarat et al., 1993	?????????, действие IFN-?/IL-10 на продукцию IL-10 MA клетками	Скалярный
a16	5E-5	5E-5–1E-3	Meyaard et al., 1996; Yssel et al., 1992	????????? ?????????? IL-10 ?????????? Th1	pg/T1 day
$\alpha 17$	1E-4	1E-4–6E-3	Meyaard et al., 1996; Yssel et al., 1992	????????? ?????????? IL-10 ?????????? Th2	pg/T2 day
$\alpha 18$	1E-4	1E-4–6E-3	Meyaard et al., 1996; Yssel et al., 1992	Мах с????????? ?????????? IL-10 ?????????? ThP, индуцированная IL-12	pg/TP day
$\delta 7$	1E-4	1E-4	Giacomini et al., 2001	????????? ?????????? IL-10 ?????????? MI	pg/MI/day
$\mu_{IL-10}$	3.6968	3.6968–7.23	Huhn et al., 1996, 1997	????????? ?????????? IL-10	1/day
$\alpha 11$	0.0029	2.8E-3–9.12E-3	Tsukaguchi et al., 1995	С????????? ?????????? IL-4 ?????????? ThP	pg/TP day
$\alpha 2$	0.0218	2.8E-2–9.12E-2	Tsukaguchi et al., 1995	С????????? ?????????? IL-4 ?????????? Th2	pg/T2 day
$\mu_{IL-4}$	2.77	2.77	Remick, Friedland, 1997	????????? ?????????? IL-4	1/day

Таблица 3. Параметры, описывающие динамику цитокинов

Имя	Латенция	Диапазон	Ссылки	Определение	Единицы измерения
$\delta 6$	1.5E4	1E3–1E5	Оценивался	????-?????????, действие МА на миграцию ThP	MA/ml
$\alpha 2$	4E-1	1.4E-3–2.8	Janeway, 2001	Мах скорость пролиферации ThP, индуцированная МА	1/day
c15	1E5	1E4–1E5	Оценивался	????-?????????, действие МА на пролиферацию ThP	MA/ml
$\mu T0$	0.3333	0.0111–0.3333	Sprent and Basten, 1973	Скорость рарушения ThP	1/day
k6	1E-01	2.9E-4–1E-1	Sornasse et al., 1996; Assenmacher et al., 1998	Скорость дифференцировки Th1	ml/pg day
f1	4.1	2.9–410	Zhang et al., 1995	?????????, действие IL-12/IL-4 на дифференцировку ThP в Th1	Скалярный
f7	4.8	4.8–65	Оценивался	?????????, действие IL-12/ IL-10 на дифференцировку ThP в Th1	Скалярный
sc1	30	50–110	Оценивался	????-?????????, действие IL-12 на дифференцировку ThP в Th1	pg/ml
k7	0.05	0.02–0.7	Sornasse et al., 1996; Assenmacher et al., 1998	Скорость дифференцировки Th2	1/day
f2	0.12	0.0012–0.16	Zhang et al., 1995	?????????, действие IL-4/IFN- ? на дифференцировку Th2	Scalar
sc2	2	1–2	Оценивался	????-?????????, действие IL-4 на дифференцировку ThP в Th2	pg/ml
$\mu T1$	0.3333	0.3333	Sprent and Basten, 1973	Скорость разрушения Th1	1/day
$\mu T2$	0.3333	0.3333	Sprent and Basten, 1973	Скорость разрушения Th2	1/day

**Таблица 4. Параметры, описывающие динамику Т-????о?.**

Имя	Латенция	Диапазон	Ссылки	Определение	Единицы измерения
$\alpha 20$	0.005	0–0.2591	Silver et al., 1998a,b; North and Izzo, 1993	????????? ????? ?????????????? ?????????? BE	1/day
k15	1.25E-07	1.25E-07	Flesch, Kaufmann, 1990	Мах скорость разрушения BE макрофагми МА	ml/MA day
k18	1.25E-08	1.25E-9–1.25E-8	Flesch, Kaufmann, 1990	Мах скорость разрушения BE макрофагми MR	ml/MR day
$\alpha 19$	0.1	0.1–0.594	Silver et al., 1998a, b; Manca et al., 1999; Paul et al., 1996; Zhang et al., 1999	Скорость роста внутриклеточных бактерий BI	1/day
N	50	50–100	Zhang et al., 1998; Paul et al., 1996; Hirsch et al., 1994	Мах множественность инфекции (MOI) MI	
N1	20	20–30	Оценивался	Мах число бактерий, освобождаемых из MI после апоптоза	

**Таблица 5. Параметры, описывающие динамику бактерий.**

Имя	Латенция	Диапазон	Ссылки	Определение	Единицы измерения
$\mu_{MDC}$	0.02	0.02	Оценивался	Скорость разрушения MDC	1/day
$\delta 12$	1E-07	1.5E-8–1.5E-4	Оценивался	Скорость фагоцитирования бактерий дендритными клетками IDC	1/day IDC
$S_{IDC}$	500	500	Оценивался	Скорость притока IDC в легкие	DC/ml day

$\delta_8$	0.02	0.01–0.07	Оценивался	Мах скорость привлечения IDC в сайт инфекции бактериями BE	1/day
$\delta_9$	1.5E5	1.5E5–1.5E6	Оценивался	????-??????????, действие BE на привлечение IDC	BE/ml
$\delta_{10}$	0.2	0.2–0.4	Оценивался	Мах скорость активации/миграции/созревания IDC	1/day
$\delta_{11}$	1E4	1E3–1E5	Оценивался	????-??????????, действие BE на активацию/миграцию/созревание IDC	BE/ml
$\mu_{IDC}$	0.01	0.01	Оценивался	Скорость разрушения IDC	1/day

**Таблица 6. Параметры, описывающие динамику дендритных клеток.**

Имя	Латенция	Диапазон	Ссылки	Определение	Единицы измерения
<b>IL-12 в дренирующем лимфоузле (DLN)</b>					
$\delta_1$	0.0035	18E-4–65E-3	<a href="#">Giacomini et al., 2001</a>	IL-12 by MDC	pg/MDC/day
$\mu_{I_{12}^{DLN}}$	1.188	1.188	<a href="#">Remick and Friedland, 1997</a>	Скорость разрушения IL-12	1/day
<b>T-клетки в дренирующем лимфоузле (DLN)</b>					
$s_T$	1000	1000	Оценивался	Скорость рециркуляции наивных T-клеток через DLN	T/ml/day
$\delta_2$	0.1	0.1	Оценивался	Мах скорость привлечения наивных T-клеток в DLN, индуцированная MDC	T/MDC/day
$\lambda_1$	0.1	0.1	Оценивался	Скорость рециркуляции T-клеток через DLN	1/day
$\mu_T$	0.002	0.002	Оценивался	Скорость гибели T-клеток	1/day
$\delta_4$	0.0001	1E-7–1E-1	Оценивался	Мах скорость активации T-клеток под действием MDC	1/day MDC
Имя	Латенция	Диапазон	Ссылки	Определение	Единицы измерения
$\delta_5$	0.9	0.1–0.9	Estimated	Скорость пролиферации ThP в DLN	1/day
$\rho$	3E3	3E3–3E5	Оценивался	Порог пролиферации ThP	T/day
$\xi$	0.9	0.3–0.95	Оценивался	% миграции hP из DLN в кровотоки	1/day
$\phi$	1	1–15	Оценивался	Масштабирующий коэффициент	Scalar

**Таблица 7. Параметры, описывающие динамику IL-12 и T-клеток в дренирующем лимфоузле (DLN).**

Значения параметров	Обозначение	Определение параметров
<b>1-й препарат (Изониазид)</b>		
0.1	uE1	скорость разрушения $V_e$ под действием 1-го препарата
0.1	uI1	скорость разрушения $V_i$ под действием 1-го препарата
5.5	q1	константа полу-насыщения при БС действии 1-го препарата
1.	g1	коэффициент дискриминации в отношении действия 1-го препарата на $V_e$ и $V_i$
3.6	h1	константа полу-насыщения при БЦ действии 1-го препарата
2.5d-06	p1	вероятность возникновения устойчивого штамма к 1-ому препарату
1.	d1	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e1	[1/0] обладает/не обладает БС действием
<b>2-й препарат (Рифампицин)</b>		
0.12	uE2	скорость разрушения $V_e$ под действием 2-го препарата
0.12	uI2	скорость разрушения $V_i$ под действием 2-го препарата
2.	q2	константа полу-насыщения при БС действии 2-го препарата
1.	g2	коэффициент дискриминации в отношении действия 2-го препарата на $V_e$ и $V_i$
3.5	h2	константа полу-насыщения при БЦ действии 2-го препарата
3.32d-06	p2	вероятность возникновения устойчивого штамма ко 2-ому препарату
1.	d2	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e2	[1/0] обладает/не обладает БС действием
<b>3-й препарат (Пиразинамид)</b>		
0.08	uE3	скорость разрушения $V_e$ под действием 3-го препарата
0.08	uI3	скорость разрушения $V_i$ под действием 3-го препарата
4.5	q3	константа полу-насыщения при БС действии 3-го препарата
1.	g3	коэффициент дискриминации в отношении действия 3-го препарата на $V_e$ и $V_i$
20.	h3	константа полу-насыщения при БЦ действии 3-го препарата
2.56d-06	p3	вероятность возникновения устойчивого штамма к 3-ему препарату
1.	d3	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e3	[1/0] обладает/не обладает БС действием
<b>4-й препарат (Стрептомицин)</b>		
0.09	uE4	скорость разрушения $V_e$ под действием 4-го препарата
0.09	uI4	скорость разрушения $V_i$ под действием 4-го препарата
5.6	q4	константа полу-насыщения при БС действии 4-го препарата
1.	g4	коэффициент дискриминации в отношении действия 4-го препарата на $V_e$ и $V_i$
16.0	h4	константа полу-насыщения при БЦ действии 4-го препарата
2.29d-0	p4	вероятность возникновения устойчивого штамма к 4-ому препарату
1.	d4	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e4	[1/0] обладает/не обладает БС действием
<b>5-й препарат (Этамбутол)</b>		
0.07	uE5	скорость разрушения $V_e$ под действием 5-го препарата
0.07	uI5	скорость разрушения $V_i$ под действием 5-го препарата
2.0	q5	константа полу-насыщения при БС действии 5-го препарата
1.	g5	коэффициент дискриминации в отношении действия 5-го препарата на $V_e$ и $V_i$
24.	h5	константа полу-насыщения при БЦ действии 5-го препарата
3.00d-06	p5	вероятность возникновения устойчив. штамма к 5-ому препарату
1.	d5	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e5	[1/0] обладает/не обладает БС действием
<b>6-й препарат (канамицин)</b>		
0.1	uE6	скорость разрушения $V_e$ под действием 1-го препарата
0.1	uI6	скорость разрушения $V_i$ под действием 1-го препарата
2.0	q6	константа полу-насыщения при БС действии 1-го препарата
1.	g6	коэффициент дискриминации в отношении действия 1-го препарата на $V_e$ и $V_i$
2.4	h6	константа полу-насыщения при БЦ действии 1-го препарата
2.56d-06	p6 -	вероятность возникновения устойчивого штамма к 1-ому препарату
1.	d6	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e6	[1/0] обладает/не обладает БС действием

Таблица 8. Параметры, описывающие действие противобактериальных препаратов

Значения параметров	Обозначение	Определение параметров
<b>7-й препарат (рифабутин)</b>		
0.1	uE7	скорость разрушения $V_e$ под действием 2-го препарата
0.1	uI7	скорость разрушения $V_i$ под действием 2-го препарата
10.5	q7	константа полу-насыщения при БС действии 2-го препарата
1.	g7	коэффициент дискриминации в отношении действия 2-го препарата на $V_e$ и $V_i$
4.0	h7	константа полу-насыщения при БЦ действии 2-го препарата
3.32d-06	p7	вероятность возникновения устойчивого штамма ко 2-ому препарату
0.	d7	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e7	[1/0] обладает/не обладает БС действием
<b>8-й препарат (протионамид)</b>		
0.05	uE8	скорость разрушения $V_e$ под действием 3-го препарата
0.05	uI8	скорость разрушения $V_i$ под действием 3-го препарата
9.6	q8	константа полу-насыщения при БС действии 3-го препарата
1.	g8	коэффициент дискриминации в отношении действия 3-го препарата на $V_e$ и $V_i$
10.	h8	константа полу-насыщения при БЦ действии 3-го препарата
2.56d-06	p8	вероятность возникновения устойчивого штамма к 3-ему препарату
1.	d8	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e8	[1/0] обладает/не обладает БС действием
<b>9-й препарат (циклосерина)</b>		
0.08	uE9	скорость разрушения $V_e$ под действием 4-го препарата
0.08	uI9	скорость разрушения $V_i$ под действием 4-го препарата
15.6	q9	константа полу-насыщения при БС действии 4-го препарата
1.	g9	коэффициент дискриминации в отношении действия 4-го препарата на $V_e$ и $V_i$
14.0	h9	константа полу-насыщения при БЦ действии 4-го препарата
2.29d-06	p9	вероятность возникновения устойчивого штамма к 4-ому препарату
1.	d9	[1/0] обладает/не обладает БЦ действием
1.	e9	[1/0] обладает/не обладает БС действием

Таблица 8 (продолжение).

Параметры модели	Описание параметров	Значения параметров*, 1/сут.	
		быстрые инактиваторы	медленные инактиваторы
$\mu D1=u21$	Скорость разрушения изониазида	17.3	5.5
$\mu D2=u22$	Скорость разрушения рифампицина	17.3	4.1
$\mu D3=u23$	Скорость разрушения пиразинамида	1.8	1.4
$\mu D4=u24$	Скорость разрушения стрептомицина	8.6	4.1
$\mu D5=u25$	Скорость разрушения этамбутола	5.5	2.1
$\mu D1=u26$	Скорость разрушения канамицина	17.3	5.5
$\mu D2=u27$	Скорость разрушения рифабутина	17.3	4.1
$\mu D3=u28$	Скорость разрушения протионамида	1.8	1.4
$\mu D4=u29$	Скорость разрушения циклосерина	8.6	4.1

**Таблица 9. Скорости выведения препаратов. Скорости разрушения препаратов для быстрых и медленных инактиваторов (ацетиляторов)<sup>1</sup>**

Параметры модели	Описание параметров	Значения параметров, 1/сут.
$\mu E1=u31$	Скорость экскреции изониазида	5.5 - 17.3
$\mu E2=u32$	Скорость экскреции рифампицина	4.1 - 17.3
$\mu E3=u33$	Скорость экскреции пиразинамида	1.4 - 1.8
$\mu E4=u34$	Скорость экскреции стрептомицина	4.1 - 8.6
$\mu E5=u35$	Скорость экскреции этамбутола	2.1 - 5.5
$\mu E6=u36$	Скорость экскреции канамицина	5.5 - 17.3
$\mu E7=u37$	Скорость экскреции рифабутина	4.1 - 17.3
$\mu E8=u38$	Скорость экскреции протионамида	1.4 - 1.8
$\mu E9=u39$	Скорость экскреции циклосерина	4.1 - 8.6
kE	Поправочный коэффициент для верификации экскреции	1.0

**Таблица 9. Скорости выведения препаратов. Скорости экскреции препаратов.**

<sup>1</sup> В таблице указаны граничные значения скоростей инактивации препаратов, оцененные по данным литературы.



Значения параметров	Обозначение	Определение параметров
1.d-02	m1	скорость поражения гепатоцитов под действием изониазида
1.5d-02	m2	скорость поражения гепатоцитов под действием рифампицина
0.5d-02	m3	скорость поражения гепатоцитов под действием параминамида
0.8d-02	m4	скорость поражения гепатоцитов под действием стрептомицина
0.5d-02	m5	скорость поражения гепатоцитов под действием этамбутола
1.2d-02	m6	скорость поражения гепатоцитов под действием канамицина
1.5d-02	m7	скорость поражения гепатоцитов под действием рифабутина
0.75d-02	m8	скорость поражения гепатоцитов под действием протионамида
0.5d-02	m9	скорость поражения гепатоцитов под действием циклосерина
4.5	n1	константа полу-насыщения при действии на печень изониазида
2.5	n2	константа полу-насыщения при действии на печень рифампицина
15.	n3	константа полу-насыщения при действии на печень параминамида
2.6	n4	константа полу-насыщения при действии на печень стрептомицина
10.0	n5	константа полу-насыщения при действии на печень этамбутола
3.	n6	константа полу-насыщения при действии на печень канамицина
5.	n7	константа полу-насыщения при действии на печень рифабутина
8.	n8	константа полу-насыщения при действии на печень протионамида
6.	n9	константа полу-насыщения при действии на печень циклосерина
0.04	b	скорость восстановления гепатоцитов

**Таблица 10. Действие препаратов гепатопротектора на функцию гепатоцитов. Параметры гепатопоксичности препаратов**

Параметры гепатопротектора

Значения параметров	Обозначение	Определение параметров
0.03	br	скорость восстановления гепатоцитов
200.	qr	константа полу-насыщения при действии гепатопротектора
0.35	ur	скорость разрушения гепатопротектора

**Таблица 10. Действие препаратов гепатопротектора на функцию гепатоцитов. Параметры гепатопротектора.**

## **2.2. Программный модуль подсистемы «Моделирование инфекции»**

Программный модуль подсистемы «Моделирование инфекции» реализует описанную в разделе 2.1.1.3 модель инфекции, вызываемой микобактериями туберкулеза, а также интерфейс, обеспечивающий выполнение основных функций подсистемы.

### **2.2.1. Функции модуля «Моделирование инфекции»**

Функции модуля МИ определяются возможными сценариями работы с моделью, включая:

1. Прогнозирование (имитация) различных траекторий развития болезни (либо латентная, либо острая инфекция) в зависимости от состояния иммунной системы индивидуума и параметров размножения микобактерий туберкулеза.
2. Прогнозирование (имитация) исходов болезни в зависимости от схемы лечения, скорости инактивации (ацитилирования) препаратов и состояния иммунной системы (иммунного статуса) инфицированного индивидуума.
3. Имитация возникновения и лечения лекарственно устойчивых штаммов микобактерий ТВ на фоне неадекватного лечения.

#### **1. Прогнозирование (имитация) возможных вариантов развития инфекции.**

Выбор адекватной схемы лечения ТВ-инфекции зависит от типа инфекции (острая/латентная), чувствительности штамма МБТ к препаратам (лекарственно-чувствительный – ЛЧ/лекарственно-устойчивый – ЛУ) и скорости инактивации препаратов больными (быстрые/медленные ацитилляторы).

Модель позволяет имитировать следующие возможные варианты развития инфекции:

- 1) Острая инфекция ЛЧ\* штаммом у быстрых ацитилляторов
- 2) Острая инфекция ЛЧ штаммом у медленных ацитилляторов
- 3) Острая инфекция ЛУ\*\* штаммом у быстрых ацитилляторов
- 4) Острая инфекция ЛУ штаммом у медленных ацитилляторов
- 5) Латентная инфекция ЛЧ штаммом у быстрых ацитилляторов
- 6) Латентная инфекция ЛЧ штаммом у медленных ацитилляторов
- 7) Латентная инфекция ЛУ штаммом у быстрых ацитилляторов
- 8) Латентная инфекция ЛУ штаммом у медленных ацитилляторов

Выбор значений начальных данных и параметров для имитации различных вариантов (траекторий) развития инфекций осуществляется «автоматически» с помощью интерфейса к модулю «Моделирование инфекции» (см. раздел 2.2.2). После этого пользователю предоставляется возможность прогнозировать исход заболевания для выбранной схемы лечения

#### **2. Прогнозирование (имитация) исходов болезни в зависимости от схемы лечения**

##### *Адекватное лечение*

В случае адекватного лечения как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого туберкулеза используются 5-6 препаратов, таких как изониазид, рифампицин, пиразинамид, стептомицин и этамбутол, канамицин, рифабутин, протионамид, и циклосерин. Имитация с помощью модели стандартного режима химиотерапии больных с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом показывает, что экспоненциальный рост МБТ прекращается и концентрации внутри- и внеклеточных бактерий быстро снижаются. Выздоровление наступает примерно через полгода после начала лечения.

### *Неадекватное лечение*

В случае отклонения от адекватной схемы лечения, а именно при нарушении стандартного режима химиотерапии, развитие болезни может приводить к различным исходам. Модель предсказывает, что в случае снижения дозы препаратов или применения вместо пяти только трех или четырех препаратов период выздоровления и, следовательно, период прекращения выделения бактерий затягивается. Если количество препаратов снизить до двух или одного, выздоровление вообще может не наступить. Более того, применение одного или двух препаратов может привести к возникновению лекарственно-устойчивого штамма.

### **2.2.2. Описание интерфейса модуля «Моделирование инфекции».**

После авторизации пользователь получает доступ к интерфейсу модуля «Моделирование инфекции». При запуске программы осуществляется вход в модуль «Моделирование инфекции». Интерфейс модуля состоит из набора основных окон, переход в которые можно осуществлять путем нажатия кнопок «Дальше», «Назад» или «Номер шага» (1,2,3,4,5).

Каждое окно содержит меню «Путеводитель», которое позволяет визуализировать панель контекстной справки с информацией необходимой для освоения интерфейса. В том случае, когда интерфейс программы в достаточной степени освоен, рекомендуется отключить «Путеводитель» для увеличения рабочего пространства.

Каждое окно содержит меню «Помощь», которое содержит информацию о базовой модели. Путем выбора соответствующих опций данного меню можно получить полное представление обо всех уравнениях модели с описанием соответствующих переменных и параметров модели.

Цветовая гамма интерфейса (заголовок панели и контрастные полосы интервенций) допускает изменение пользователем с помощью правой кнопки мышки по соответствующим элементам; изменения сохраняются автоматически и учитываются при дальнейших запусках программы.

**Окно «Тип инфекции»** – 1-й шаг интерфейса (Рис. 2) – позволяет выбрать начальные данные и параметры модели для имитации острой (бациллярной) или латентной (абациллярной) инфекции (1). При выборе любой из этих опций происходит загрузка проекта (варианта модели) с параметрами и начальными данными, заданными по умолчанию. При этом значения параметров указаны в таблице, представленной на нижней панели (2), а значения начальных данных высвечиваются при нажатии кнопки «Начальные данные модели» (3). Интерфейс позволяет не только просматривать значения переменных модели, но также при необходимости редактировать любые из них (в пределах заданного диапазона), после чего передавать в программу для последующего расчета. Однако эта возможность предоставляется не всем пользователям, а только тем, для которых установлен соответствующий доступ. При необходимости текущий проект может быть сохранен как XML-файл (см. меню «Файл»).

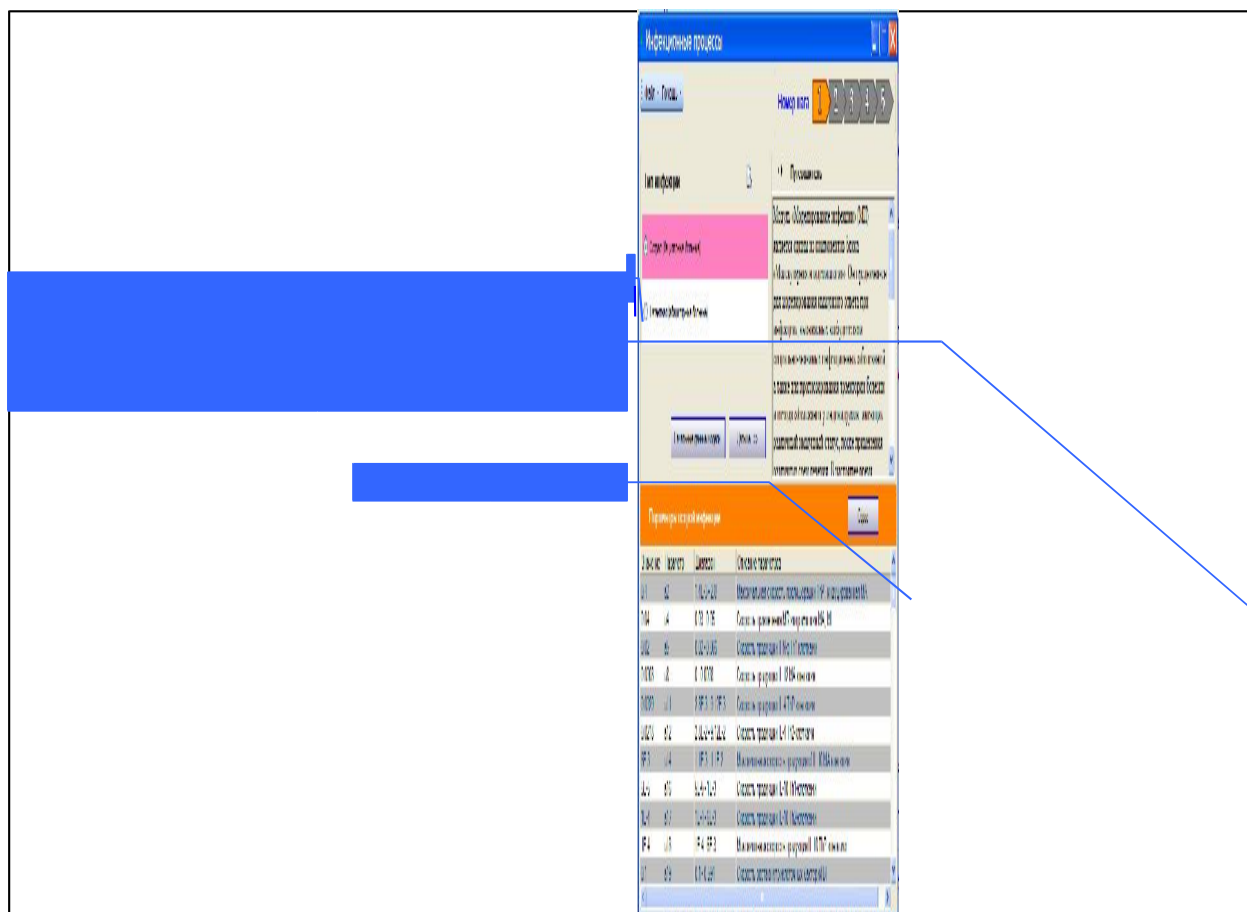



Рисунок 2. Окно «Тип инфекции» (Шаг 1).

Кнопка  открывает панель, на которой перечислены возможные варианты (сценарии) развития инфекции, которые могут быть выбраны для имитации с помощью данного интерфейса на 1-ом, 2-ом и 3-ем шагах.

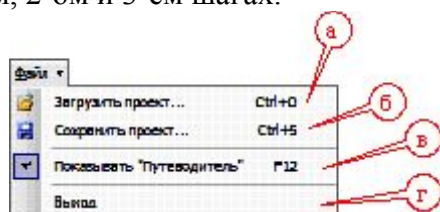


Рисунок 3. Меню «Файл»

а) **Сохранение текущего проекта.** Каждый проект это набор начальных данных и параметров модели, которые характеризуют состояние инфицированного индивидуума. При необходимости любой проект может быть сохранен как XML-файл. Список сохраняемых настроек включает значения начальных данных и параметров модели. Имя файла произвольно и определяется пользователем. Сохранённый проект может быть загружен при следующем запуске программы.

б) **Загрузка сохранённого ранее проекта.** Интерфейс позволяет загрузить ранее сохраненный проект, который представляет собой XML-файл специального вида, сформированный на этапе сохранения настроек. В результате загрузки проекта устанавливаются значения параметров и начальных данные модели, которые определяют индивидуальные особенности системы «возбудитель-хозяин» для выбранного индивидуума. При этом значения параметров указаны в таблице,

представленной на нижней панели, а значения начальных данных высвечиваются при нажатии кнопки «Начальные данные модели» (3).

в) **Показывать «Путеводитель».** Данный пункт меню отвечает за состояние «Путеводителя», т.е. позволяет подключить или отключить «Путеводитель» в зависимости от подготовки пользователя.

г) **Немедленный выход из программы.**

**Окно «Чувствительность/устойчивость штамм к препаратам»** – 2-й шаг интерфейса (рис. 2.2-3) – предназначено для определения параметров модели  $g_i$  ( $i=1,2,3,4,5,6,7,8,9$ ), характеризующих чувствительность/устойчивость штамма МБТ к лекарственным препаратам. В модели рассмотрены девять противотуберкулезных препаратов: 1 – изониазид, 2 – рифампицин, 3 – паразинамид, 4 – стрептомицин, 5 – этамбутол, 6 – канамицин, 7 – рифабутин, 8 – протионамид, 9 – циклосерин.

4 – При выборе опции «Данные генотипирования» на нижней панели 6 высвечивается таблица со значениями параметров, характеризующих чувствительность выделенного штамма МБТ к антибиотикам для разных мутантов. Параметры модели  $g_i$  ( $i=1,2,3,4,5,6,7,8,9$ ) в данном случае рассчитываются на основе данных по генотипированию выделенного штамма, т.е. по набору мутаций в генах, которые определяют устойчивость данного штамма МБТ к данному препарату. Чтобы рассчитать коэффициенты модели, выявленные мутации отмечаются галочкой ("v") в таблице, представленной на нижней панели.

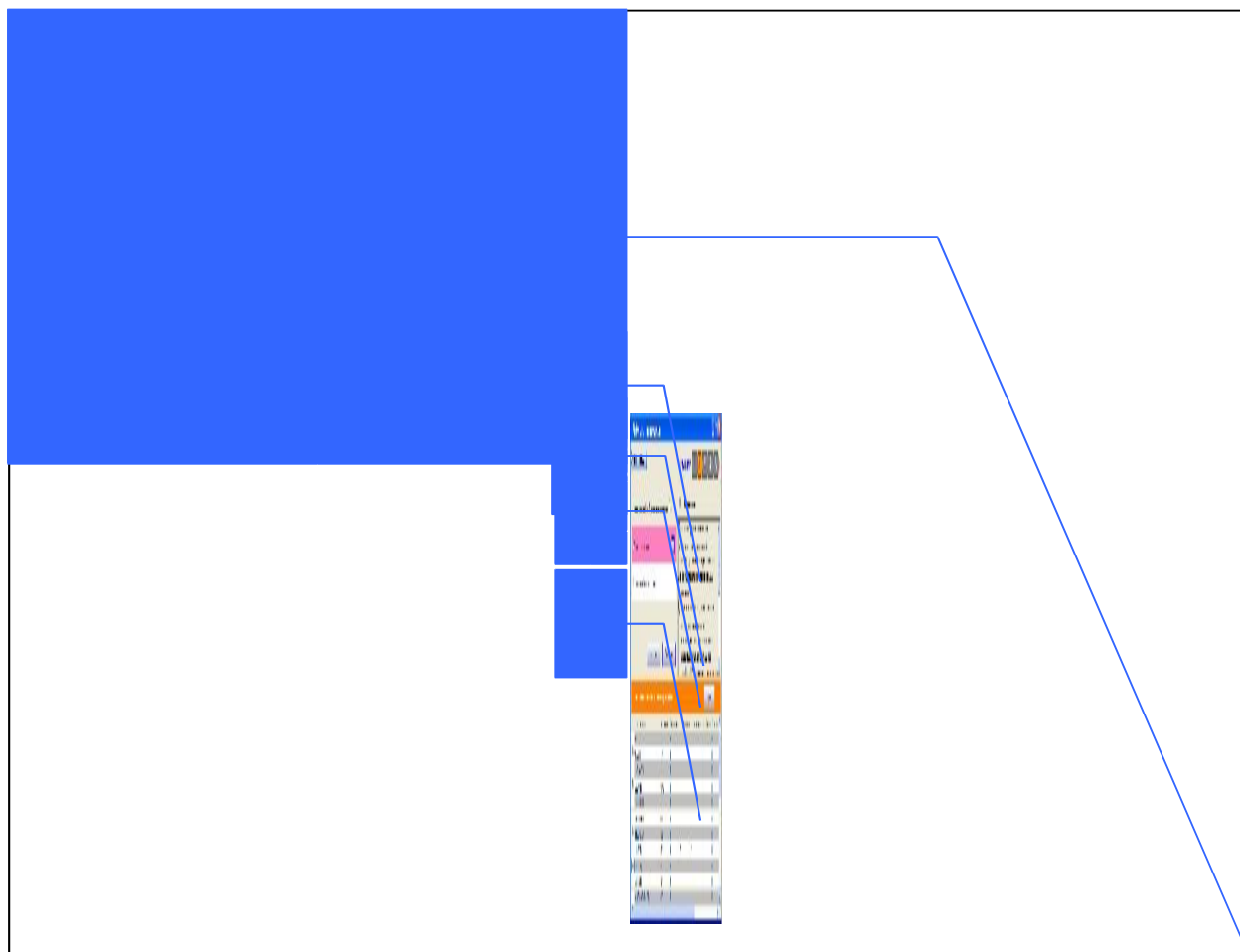




Рисунок 4. Окно «Чувствительность/устойчивость штамм к препаратам» (Шаг 2)

5 – При выборе опции «Данные микробиологического анализа» на нижней панели высвечивается список препаратов, устойчивость/чувствительность которых к препарату отмечается, кликнув мышкой на кнопку соответствующую данному препарату. Соответственно, коэффициенты модели  $g_i$  ( $i=1,2,3,4,5,6,7,8,9$ ) в данном случае определяются либо  $g_i=0$  (для чувствительного штамма), либо  $g_i=1$  (для устойчивого штамма);

Если на первом шаге был загружен ранее сохраненный проекта со значениями параметров и начальных данные модели, которые определяют индивидуальные особенности системы «возбудитель-хозяин» для конкретного индивидуума, то данный проект может быть сохранен также на данном шаге как XML-файл с новыми значениями параметров, которые характеризуют устойчивость/чувствительность инфицирующего штамма к препаратам. Для этого используется меню «Файл» (7) → Опция «Сохранить проект». При этом рекомендуется сохранить файл под тем же именем, так как новая запись, хотя и относится к штамму МБТ, фактически является дополнительной характеристикой того же инфицированного индивидуума.

При выборе опции «Данные генотипирования» (4) активируется кнопка 8, открывающая доступ к генной сети, описывающей механизмы действия противотуберкулезных препаратов и механизмы лекарственной устойчивости к ним МБТ.

Кнопка  открывает панель, на которой описан алгоритм расчета коэффициентов модели  $g_i$  ( $i=1,2,3,4,5,6,7,8,9$ ), характеризующих чувствительность/устойчивость штамма МБТ к лекарственным препаратам, на основе данных по генотипированию выделенного штамма.

**Окно «Инактиваторы»** – 3-й шаг интерфейса (Рис. 5) – предназначено для определения параметров модели  $\mu Di$  ( $i=1,2,3,4,5,6,7,8,9$ ), характеризующих скорости инактивации и скорости экскреции противотуберкулезных препаратов у быстрых и медленных ацетиляторов (инактиваторов). При выборе любой из этих опций (9) происходит загрузка соответствующих параметров, заданных по умолчанию. При этом значения параметров указаны в таблице, представленной на нижней панели (10). Интерфейс позволяет не только просматривать значения параметров, но также при необходимости редактировать любые из них (в пределах заданного диапазона), после чего передавать в программу для последующего расчета. Однако эта возможность предоставляется не всем пользователям, а только тем, для которых установлен соответствующий доступ. Кнопка  открывает панель, на которой представлена таблица с допустимыми значениями параметров модели, характеризующих скорости инактивации и экскреции препаратов у быстрых и медленных ацетиляторов.

Если на первом шаге был загружен ранее сохраненный проекта со значениями параметров и начальных данные модели, которые определяют индивидуальные особенности системы «возбудитель-хозяин» для конкретного индивидуума, то данный проект может быть сохранен на данном шаге как XML-файл еще раз с новыми значениями параметров, которые характеризуют скорость инактивации и экскреции препаратов у данного индивидуума. Для этого используется меню «Файл» (11) → Опция «Сохранит проект». При этом рекомендуется сохранить файл под тем же именем, так как новая запись фактически является дополнительной характеристикой того же индивидуума.

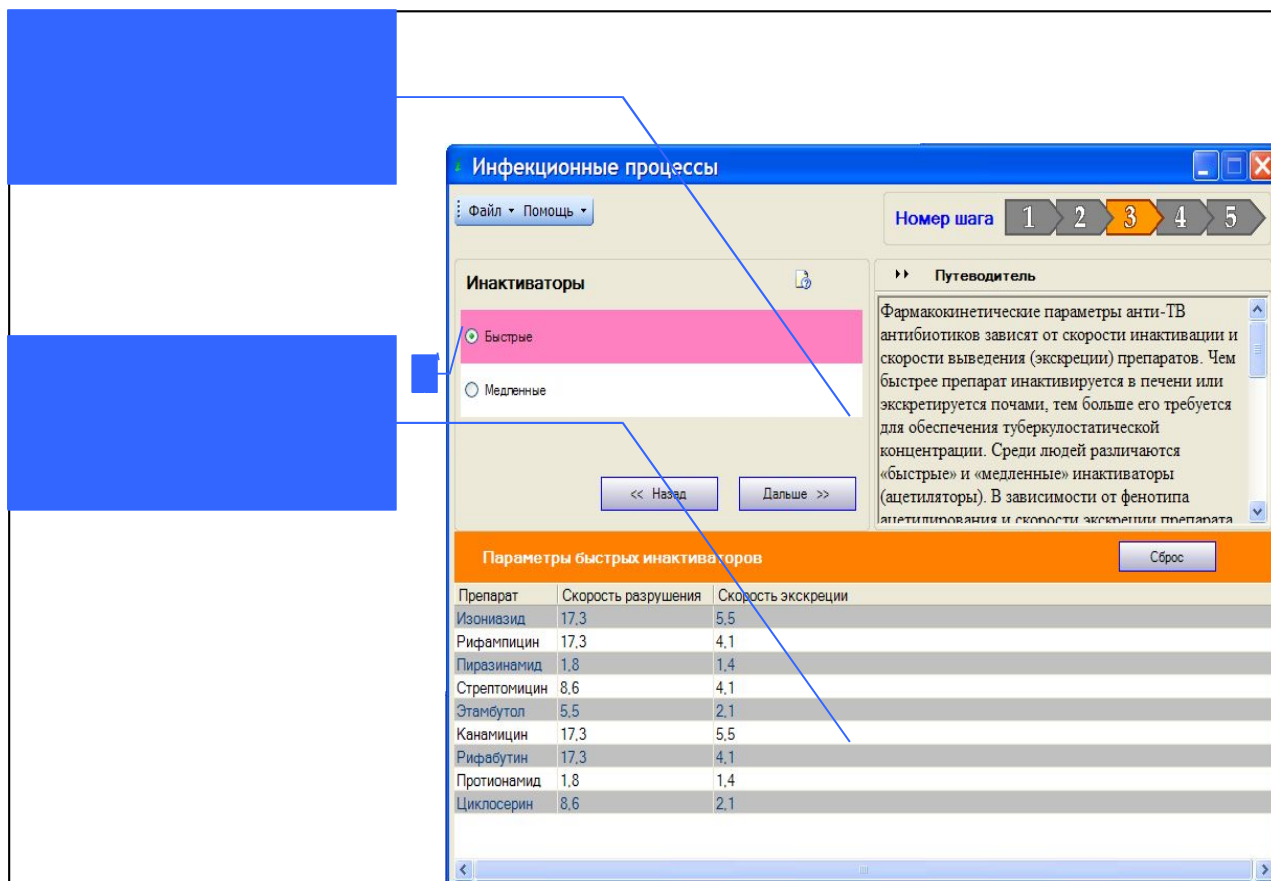


Рисунок 5. Окно «Инактиваторы» (Шаг 3)


Окно «Схема лечения» – 4-й шаг интерфейса (Рис. 6) – предназначено для выбора схемы лечения. Это окно предназначено для установления параметров модели, которые определяют выбор одного из трех возможных вариантов развития инфекционного процесса:

- 1) развитие инфекционного процесса без лечения – фаза 0;
- 2) развитие инфекционного процесса, включая период без лечения плюс 1-я фаза лечения – фаза 0 + фаза 1;
- 3) развития инфекционного процесса, включая период без лечения плюс 1-я и 2-я фазы лечения – фаза 0 + фаза 1 + фаза 2

Левая нижняя панель содержит четыре окна для ввода данных:

12 – верхнее окно ввода данных предназначено для выбора «варианта развития инфекционного процесса»,

13 – три нижних окна определяют продолжительность каждой фазы процесса.

Кнопка  открывает панель с информацией, поясняющей работу интерфейса на данном шаге.

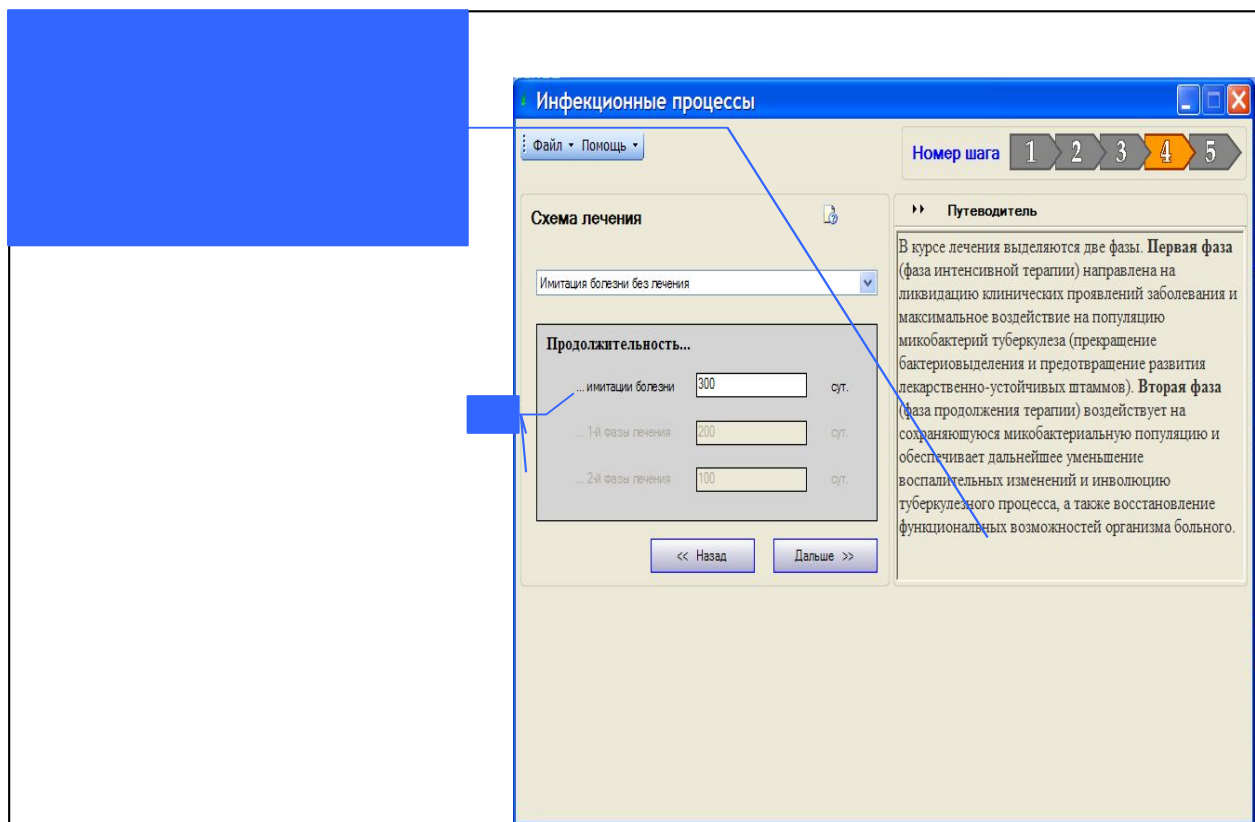



Рисунок 6. Окно «Схема лечения» (Шаг 4)

**Окно «Используемые при лечении препараты»** – шаг 5 (Рис. 7). Панель для ввода данных позволяет выбрать препараты, которые будут использоваться в схеме лечения, и задать дозы и длительности применения для каждого препарата в период первой и второй фазы лечения.

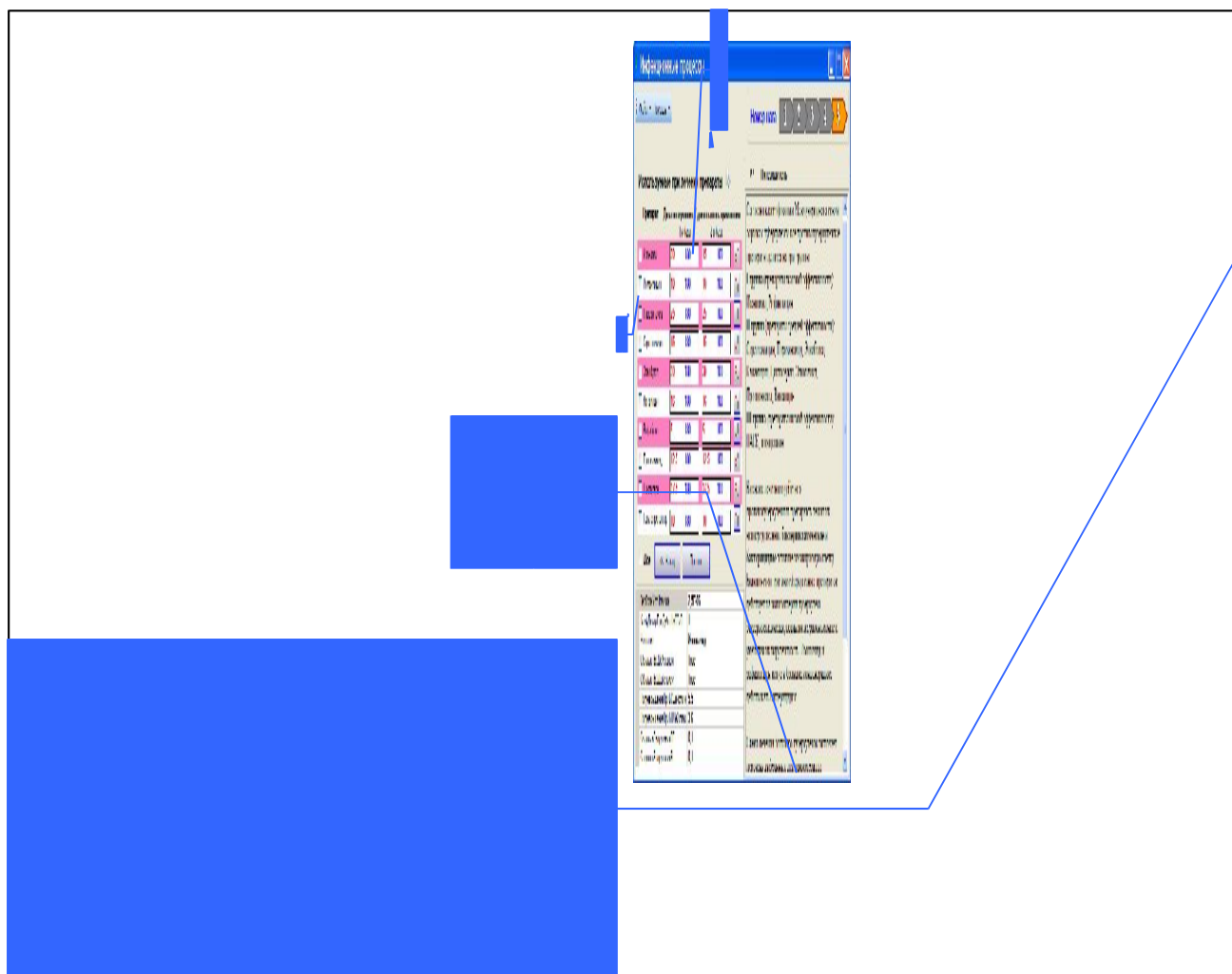
14 – Для того чтобы препарат был включен в схему лечения, достаточно кликнуть мышкой против данного препарата в левой колонке, чтобы появился символ «галочка» («v»).

15 – Доза и длительность применения для каждого препарата задаются в соответствующих окнах ввода данных справа от каждого препарата.

Кнопка  открывает панель, на которой представлены рекомендуемые режимы химиотерапии для больных с лекарственно-чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом. Это информация является ориентиром для пользователя при выборе адекватной схемы лечения.

16 – На нижней панели представлена таблица со значениями параметров модели, характеризующих противобактериальную активность препаратов. Интерфейс позволяет не только просматривать значения параметров, но также при необходимости редактировать любые из них, после чего передавать в программу для последующего расчета. Однако эта возможность предоставляется не всем пользователям, а только тем, для которых установлен соответствующий доступ.





**Рисунок 7. Окно «Используемые при лечении препараты» (Шаг 5)**

После выбора схемы лечения пользователю предоставляется возможность произвести расчет модели с выбранными параметрами. Для этого нужно кликнуть мышкой на кнопку «Прогноз».

17 – Кликнув мышкой на кнопку «Прогноз», пользователю открывается окно «Результаты расчетов» (см. ниже), в котором представлены результаты расчета динамики переменных модели, которые характеризуют развитие инфекции и исход заболевания для выбранной схемы лечения.

**Окно «Результаты расчетов»** (Рис. 8) предназначено для вывода результатов прогноза динамики переменных модели, по которым можно судить о характере развития инфекции и исходе заболевания как без лечения, так и на фоне выбранной схемы лечения. Результаты расчета модели могут визуализироваться либо в табличном, либо в графическом виде, а также могут быть записаны в БД сеансов работы с моделью.

Первичные данные представлены в табличном виде на панели «Результаты расчетов». Для удобства просмотра результатов, представленных в табличном виде, весь интервал имитации инфекционного процесса разбит на периоды, что позволяет с помощью дополнительного окна «Период» быстро найти нужные результаты, выбрав необходимый период для визуализации.

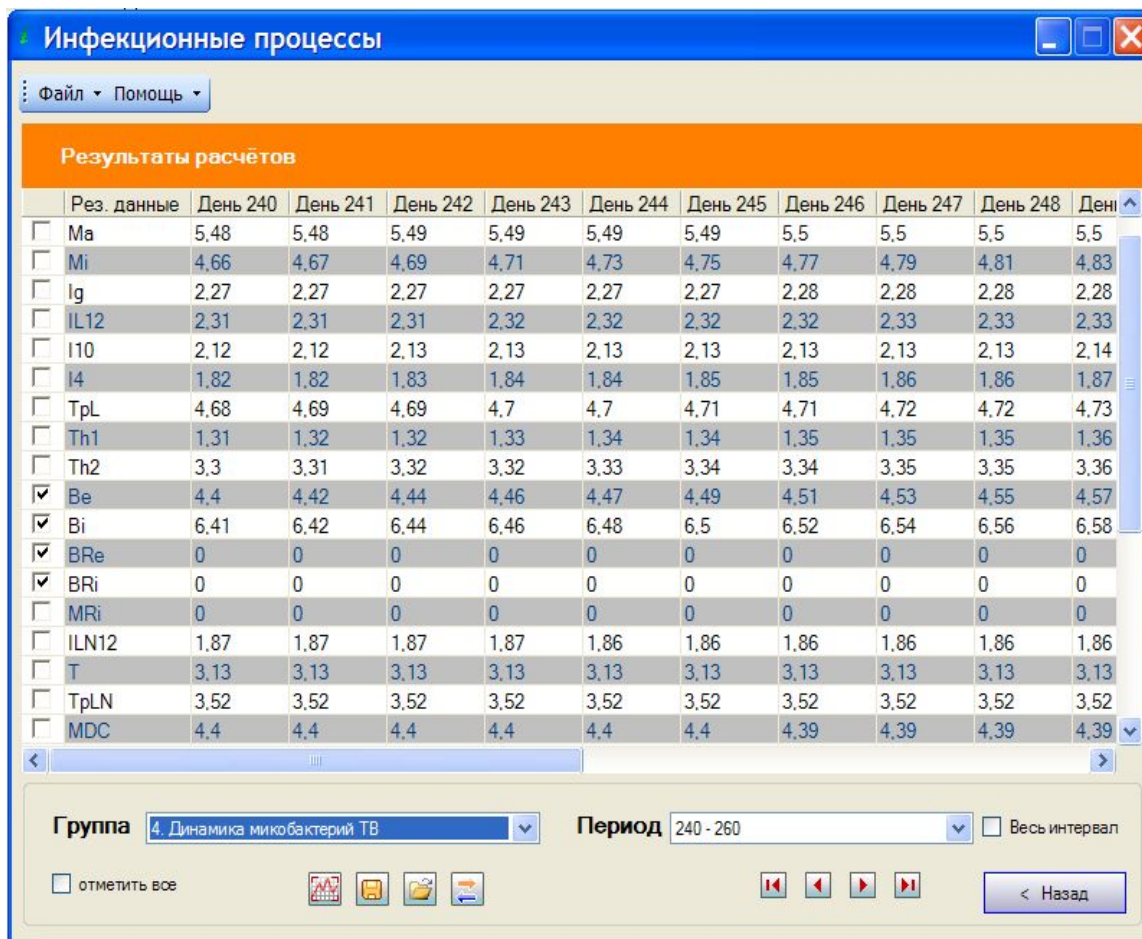





Рисунок 8. Окно «Результаты расчетов»

Для просмотра результатов в графическом виде все переменные разбиты на смысловые группы, что облегчает анализ полученных результатов. Выбор нужной группы для визуализации в графическом виде осуществляется с помощью дополнительного окна «Группа». Чтобы получить панель с графическим представлением результатов необходимо кликнуть мышкой на кнопку 

Результатов прогноза (расчета) при необходимости могут быть записаны в БД сеансов (проектов) работы с моделью вместе с начальными данными и параметрами, которые соответствуют данному сеансу (проекту).

Кликнув мышкой на кнопку , пользователю открывается окно «Сохранение результатов» для сохранения проекта в виде XML-файла. Список сохраняемых настроек включает значения начальных данных и параметров модели, которые были выбраны (заданы) в данном сеансе работы с моделью на 1-м, 2-м, 3-м, 4-м и 5-м шагах. Имя файла произвольно и определяется пользователем. Однако, если на первом шаге был загружен ранее сохраненный проекта со значениями параметров и начальных данные модели, которые определяют индивидуальные особенности системы «возбудитель-хозяин» для конкретного индивидуума, то рекомендуется сохранить файл под тем же именем, но с расширением, по которому можно идентифицировать разные схемы лечения для данного индивидуума.

Сохранённый проект может быть загружен при следующем запуске программы.

Данное окно позволяет также просмотреть сохранённые ранее результаты. Для этого используется меню «Файл» → Опция «Загрузить проект» или кнопка . Выбор

этой опции позволяет пользователю загрузить сохранённый в ходе предыдущего сеанса работы XML-файл данных в таблицу для визуального анализа.

### 3. Полезные ссылки

1. Marino S., Kirschner D.E. The human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* in lung and lymph node. // *Journal of Theoretical Biology*. 2004. V. 227 P. 463–486
2. Ainslie, G. M., J. A. Solomon, E. D. Bateman. Lymphocyte and lymphocyte subset numbers in blood and in bronchoalveolar lavage and pleural fluid in various forms of human pulmonary tuberculosis at presentation and during recovery. // *Thorax*. 1992. 47. P. 513.
3. Altare, F., A. Durandy, D. Lammas, J. Emile, S. Lamhamedi, F. Deist, P. Drysdale, E. Jouanguy, R. Doffinger, F. Bernaudin, et al 1998. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 80:1432.
4. Antony, V. B., S. W. Godbey, S. L. Kunkel, J. W. Hott, D. L. Hartman, M. D. Burdick, R. M. Strieter. 1993. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. *J. Immunol.* 151:7216.
5. Armstrong, J. A., P. D. Hart. 1971. Response of cultured macrophages to *Mycobacterium tuberculosis*, with observations on fusion of lysosomes and phagosomes. *J. Exp. Med.* 134:713.
6. Assenmacher, M., M. Lohning, A. Scheffold, S. Richter, J. Miltenyi, J. Schmitz, A. Radbruch. 1998. Commitment of individual Th1-like lymphocytes to expression of IFN- $\gamma$  vs IL-4 and IL-10. *J. Immunol.* 161:2825.
7. Balcewicz-Sablinska, M., J. Keane, H. Kornfeld, H. G. Remold. 1998. Pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF- $\alpha$ . *J. Immunol.* 161:2636.
8. Balcewicz-Sablinska, M., H. Gan, H. G. Remold. 1999. Interleukin 10 produced by macrophages inoculated with *Mycobacterium avium* attenuates mycobacteria-induced apoptosis by reduction of TNF- $\alpha$  activity. *J. Infect. Dis.* 180:1230.
9. Barnes, P. F., S. Lu, J. S. Abrams, E. Wang, M. Yamamura, R. L. Modlin. 1993. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect. Immun.* 61:3482.
10. Bonecini-Almeida, G. M., S. Chitale, I. Boutsikakis, J. Geng, H. Doo, S. He, J. L. Ho. 1998. Induction of in vitro human macrophage anti-*M. tuberculosis* activity: requirement for IFN- $\gamma$  and primed lymphocytes. *J. Immunol.* 160:4490.
11. Canetti, G. *The Tubercle Bacillus in the Pulmonary Lesion in Man*. Springer Publishing Co., New York, 1955.
12. Caruso, A. M., N. Serbina, E. Klein, J. K. Triebold, B. R. Bloom, J. L. Flynn. 1999. Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN- $\gamma$ , yet succumb to tuberculosis. *J. Immunol.* 162:540.
13. Casarini, M., F. Ameglio, L. Alemanno, P. Zangrilli, P. Mattia, G. Paone, A. Bisetti, S. Giosue. 1999. Cytokine levels correlate with a radiologic score in active pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159:143.

14. Chan, J., Y. Xing, R. S. Magliozzo, B. R. Bloom. 1992. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J. Exp. Med.* 175:1111.
15. Chensue, S. W., J. H. Ruth, K. Warmington, P. Lincoln, S. L. Kunkel. 1995. In vivo regulation of macrophage IL-12 production during type 1 and type 2 cytokine-mediated granuloma formation. *J. Immunol.* 155:3546.
16. Chomarat, P., M. Rissoan, J. Banchereau, P. Miossec. 1993. Interferon- $\gamma$  inhibits interleukin 10 production by monocytes. *J. Exp. Med.* 177:523.
17. Comstock, G. W. 1982. Epidemiology of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 125:8.
18. Condos, R., W. N. Rom, Y. M. Liu, N. W. Schluger. 1998. Local immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157:729.
19. Cooper, A., D. K. Dalton, T. A. Stewart, J. P. Griffin, D. G. Russell, I. A. Orme. 1993. Disseminated tuberculosis in IFN- $\gamma$  gene disrupted mice. *J. Exp. Med.* 178:2243.
20. Cooper, A., J. Magram, J. Ferrante, I. Orme. 1997. Interleukin-12 (IL-12) is crucial to the development of protective immunity in mice intravenously infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Exp. Med.* 186:39.
21. D'Andrea, A., M. Aste-Amezaga, N. M. Valiante, X. Ma, M. Kubin, G. Trinchieri. 1993. Interleukin 10 inhibits human lymphocyte IFN- $\gamma$  production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 release. *J. Exp. Med.* 178:1041.
22. de Waal Malefyt, R., J. Haanen, H. Spits, M. Roncarlo, A. teVelde, C. Figdor, K. Johnson, R. Kastelein, H. Yssel, J. E. deVries. 1991. Interleukin 10 and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II MHC complex expression. *J. Exp. Med.* 174:915.
23. Del Prete, G., M. Almerigogna, M. Giudizi. 1993. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J. Immunol.* 150:353.
24. Fenhalls, G., A. Wong, J. Bezuidenhout, P. V. Helden, P. Bardin, P. T. Lukey. 2000. In situ production of gamma-interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor alpha mRNA in human lung tuberculous granuloma. *Infect. Immun.* 68:2827.
25. Fiorentino, D. F., A. Zlotnik, T. R. Mosmann, M. Howard, A. O-G arra. 1991a. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J. Immunol.* 147:3815.
26. Fiorentino, D. F., A. Zlotnik, T. R. Mosmann, M. Howard, A. O-G arra. 1991b. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol.* 146:3444.
27. Flesch, I., S. Kaufmann. 1990. Activation of tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor. *Infect. Immun.* 58:2675.
28. Flynn, J. L., J. Chan, K. J. Triebold, D. K. Dalton, T. A. Stewart, B. R. Bloom. 1993. An essential role for interferon- $\gamma$  in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Exp. Med.* 178:2249.
29. Flynn, J. L., M. M. Goldstein, K. J. Triebold, J. Sypek, S. Wolf, B. R. Bloom. 1995. IL-12 increases resistance of BALB/c mice to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol.* 155:2515.
30. Fulton, R., J. V. Cross, Z. T. Toosi, W. H. Boom. 1998. Regulation of interleukin-12 by interleukin-10, transforming growth factor- $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and

interferon- $\gamma$  in human monocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *J. Infect. Dis.* 178:1105.

31. Fulton, S. A., J. M. Johnson, S. F. Wolf, D. S. Sieburth, W. H. Boom. 1996. Interleukin-12 production by human monocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis*: role of phagocytosis. *Infect. Immun.* 64:2523.
32. Gazinelli, R. T., I. P. Oswald, S. L. James, A. Sher. 1992. IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN $\gamma$ -activated macrophages. *J. Immunol.* 148:1792.
33. Gerosa, F., C. Nisii, S. Righetti, R. Micciolo, M. Marchesini, A. Cazzadori, G. Trinchieri. 1999. CD4<sup>+</sup> T cell clones producing both interferon- $\gamma$  and interleukin-10 predominate in bronchoalveolar lavages of active pulmonary tuberculosis patients. *Clin. Immunol.* 92:224.
34. Giosue, S., M. Casarini, L. Alemanno, G. Galluccio, P. Mattia, G. Pedicelli, L. Rebek, A. Bisetti, F. Ameglio. 1998. Effects of aerosolized interferon- $\alpha$  in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:1156.
35. Hirsch, C. S., J. J. Ellner, D. G. Russell, E. A. Rich. 1994. Complement receptor-mediated uptake and tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* by human alveolar macrophages. *J. Immunol.* 152:743.
36. Huhn, R. D., E. Radwanski, J. Gallo, M. B. Affrime, R. Sabo, G. Gonyo, A. Monge, D. L. Cutler. 1997. Pharmacodynamics of subcutaneous recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 62:171.
37. Huhn, R. D., E. Radwanski, S. M. O'Connell, M. G. Sturgill, L. Clarke, R. P. Cody, M. B. Affrime, D. L. Cutler. 1996. Pharmacokinetics and immunomodulatory properties of intravenously administered recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Blood* 87:699.
38. Isler, P., B. Galve de Rochemonteix, F. Songeon, N. Boehringer, L. P. Nicod. 1999. Interleukin-12 production by human alveolar macrophages is controlled by the autocrine production of interleukin-10. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:270.
39. Janeway, C. A., and P. Travers. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Current Biology Ltd./Garland Publishing, New York, 1997.
40. Keane, J., H. G. Remold, H. Kornfeld. 2000. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J. Immunol.* 164:2016.
41. Keane, J., M. Balcewicz-Sablinska, H. G. Remold, G. L. Chupp, B. B. Meek, M. J. Fenton, H. Kornfeld. 1997. Infection by *Mycobacterium tuberculosis* promotes human alveolar macrophage apoptosis. *Infect. Immun.* 65:298.
42. Koppelman, B., J. J. Neefjes, J. E. de Vries, R. de Waal Malefyt. 1997. IL-10 downregulates MHC class II  $\alpha\beta$  peptide complexes at the plasma membrane of monocytes by affecting arrival and recycling. *Immunity* 7:861.
43. Kumararatne, D. S., A. S. Pithie, P. Drysdale, J. S. H. Gaston, R. Kiessling, P. B. Iles, C. J. Ellis, J. Innes, R. Wise. 1990. Specific lysis of mycobacterial antigen-bearing macrophages by class II MHC-restricted polyclonal T cell lines in healthy donors or patients with tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.* 80:314.
44. Kurzrock, R., M. G. Rosenblum, S. A. Sherwin, A. Rios, M. Talpaz, J. R. Quesada, J. U. Gutterman. 1985. Pharmacokinetics, single-dose tolerance, and biological activity of recombinant  $\gamma$ -interferon in cancer patients. *Cancer Res.* 45:2866.

45. Ladel, C. H., G. Szalay, D. Riedel, S. H. E. Kaufmann. 1997. Interleukin-12 secretion by *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *Infect. Immun.* 65:1936.
46. Lalvani, R., R. Brookes, R. J. Wilkinson, A. S. Malin, A. A. KPathan, P. Andersen, H. Dockrell, G. Pasvol, A. V. S. Hill. 1998. Human cytolytic and interferon  $\gamma$ -secreting T lymphocytes specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:270.
47. Law, K. F., J. Jagirdar, M. Weiden, W. N. Rom. 1996. Tuberculosis in HIV-positive patients: cellular response and immune activation in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:1377.
48. Law, K., M. Weiden, T. Harkin, K. Tchou-Wong, C. Chi, W. L. Rom. 1996. Increased release of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:799.
49. Lewisohn, D. M., T. T. Bement, J. Xu, D. Lynch, K. H. Grabstein, S. G. Reed, M. R. Alderson. 1998. Human purified protein derivative-specific CD4<sup>+</sup> T cells use both CD95-dependent and CD95-independent cytolytic mechanisms. *J. Immunol.* 160:2374.
50. Lin, Y., M. Zhang, F. M. Hofman, J. Gong, P. F. Barnes. 1996. Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis. *Infect. Immun.* 64:1351.
51. Maggi, E., P. Parronchi, R. Manetti, C. Simonelli, M. Piccinni, F. Rugiu, M. De Carli, M. Ricci, S. Romagnani. 1992. Reciprocal regulatory effects of IFN- $\beta$  and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J. Immunol.* 148:2142.
52. Malefyt, R., J. Abrams, B. Bennett, C. G. Figdor, J. E. de Vries. 1991. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J. Exp. Med.* 174:1209.
53. Manca, M., L. Tsenova, C. E. Barry, A. Bergtold, S. Freeman, P. A. J. Haslett, J. M. Musser, V. H. Freedman, G. Kaplan. 1999. *Mycobacterium tuberculosis* CDC1551 induces a more vigorous host response in vivo and in vitro, but is not more virulent than other clinical isolates. *J. Immunol.* 162:6740.
54. Manetti, R., P. Parronchia, M. Giudizi, M. Piccinni, E. Maggi, G. Trinchieri, S. Romagnani. 1993. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 (IL-12)) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J. Exp. Med.* 177:1199.
55. McDonough, K., Y. Kress, B. R. Bloom. 1993. Pathogenesis of tuberculosis: interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophages. *Infect. Immun.* 61:2763.
56. Meddows-Taylor, S., D. J. Martin, C. T. Tiemessen. 1999. Dysregulated production of interleukin 8 in individuals infected with human immunodeficiency virus type 1 and *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 67:1251.
57. Meyaard, L., E. Hovenkamp, S. A. Otto, F. Miedma. 1996. IL-12-induced IL-10 production by human T cells as a negative feedback for IL-12-induced immune responses. *J. Immunol.* 156:2776.
58. Moodley, Y. P., T. Dorasamy, S. Venketasamy, V. Naicker, U. G. Lalloo. 2000. Correlation of CD4:CD8 ratio and tumour necrosis factor TNF- $\alpha$  levels in induced sputum with bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 55:696.
59. Murray, P. J., L. Wang, C. Onufryk, R. I. Tepper, R. A. Young. 1997. T-cell derived IL-10 antagonizes macrophage function in mycobacterial infection. *J. Immunol.* 158:315.

60. Myrvik, Q. N., E. S. Leake, M. J. Wright. 1984. Disruption of phagosomal membranes of normal alveolar macrophages by the H37Rv strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129:322.
61. Nakamura, T., R. K. Lee, S. Y. Nam, E. R. Podack, K. Bottomly, R. A. Flavell. 1997. Roles of IL-4 and IFN- $\gamma$  in stabilizing the T helper cell type 1 and 2 phenotype. *J. Immunol.* 158:2648.
62. Nathan, C. F., H. W. Murray, M. E. Wiebe, B. Y. Rubin. 1983. Identification of interferon- $\gamma$  as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J. Exp. Med.* 158:670.
63. North, R. J., A. A. Izzo. 1993. Mycobacterial virulence: virulent strains of *Mycobacterium tuberculosis* have faster in vivo doubling times and are better equipped to resist growth-inhibiting functions of macrophages in the presence and absence of specific immunity. *J. Exp. Med.* 177:1723.
64. North, R. J., R. LaCourse, L. Ryan, P. Gros. 1999. Consequence of *Nramp1* deletion to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Infect. Immun.* 67:5811.
65. North, R. J. 1998. Mice incapable of making IL-4 and IL-10 display normal resistance in infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Exp. Immunol.* 113:2827.
66. O'Donnell, M. A., Y. Luo, X. Chen, A. Szilvasi, S. E. Hunter, S. K. Clinton. 1999. Role of IL-12 in the induction and potentiation of IFN $\gamma$  in response to bacillus Calmette-Guérin. *J. Immunol.* 163:4246.
67. O'Garra, A. 1998. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 8:275.
68. Oddo, M., T. Renno, A. Attinger, T. Bakker, H. R. MacDonald, P. R. Meylan. 1998. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.* 160:5448.
69. Openshaw, P., E. E. Murphy, N. A. Hosken, V. Maino, K. Davis, K. Murphy, A. O'Garra. 1995. Heterogeneity of intracellular cytokine synthesis at the single cell level in polarized T helper 1 and T helper 2 populations. *J. Exp. Med.* 182:1357.
70. Orme, I. M., A. D. Roberts, J. P. Griffin, J. S. Abrams. 1993. Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes acquired in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol.* 151:518.
71. Othieno, C., C. S. Hirsch, B. Hamilton, K. Wilkinson, J. J. Ellner, Z. Toosi. 1999. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis*-induced transforming growth factor  $\beta$ 1 and interleukin-10. *Infect. Immun.* 67:5730.
72. Pace, E., M. Gjomarkaj, M. Melis, M. Profita, M. Spatafora, A. M. Vignola, G. Bonsignore, C. H. Mody. 1999. Interleukin-8 induces lymphocyte chemotaxis into the pleural space. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159:1592.
73. Palmer, E. M., G. A. van Seventer. 1997. Human T helper cell differentiation is regulated by the combined action of cytokines and accessory cell-dependent costimulatory signals. *J. Immunol.* 158:2654.
74. Paul, S., P. Laochumroonvoranpong, G. Kaplan. 1996. Comparable growth of virulent and avirulent *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages in vitro. *J. Infect. Dis.* 174:105.
75. Peng, X., A. Kasran, J. L. Ceuppens. 1997. Interleukin 12 and B7/CD28 interaction synergistically upregulate IL-10 production by human T cells. *Cytokine* 9:499.

76. Placido, R., G. Mancino, A. Amendola, F. Mariani, S. Veddeti, M. Piacentini, A. Sanduzzi, M. L. Bocchino, M. Zembala, V. Colizza. 1997. Apoptosis of human monocytes in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Pathol.* 181:31.
77. Remick, D., and J. S. Freidland. *Cytokines in Health and Disease*. 2nd Ed. Marcel Dekker, New York, 1997.
78. Rojas, M., L. F. Barrera, G. Puzo, L. F. Garcia. 1997. Differential induction of apoptosis by virulent *Mycobacterium tuberculosis* in resistant and susceptible murine macrophages. *J. Immunol.* 159:1352.
79. Rojas, M., M. Olivier, P. Gros, L. F. Barrera, L. F. Garcia. 1999. TNF- $\alpha$  and IL-10 modulate the induction of apoptosis by virulent *Mycobacterium tuberculosis* in murine macrophages. *J. Immunol.* 162:6122.
80. Sadek, M. I., E. Sada, Z. Toosi, S. K. Schwander, E. A. Rich. 1998. Chemokines induced by infection of mononuclear phagocytes with mycobacteria and present in lung alveoli during active pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 19:513.
81. Sato, K., T. Akaki, H. Tomika. 1998. Differential potentiation of anti-mycobacterial activity and reactive nitrogen intermediate-producing ability of murine peritoneal macrophages activated by interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Clin. Exp. Immunol.* 112:63.
82. Scanga, C. A., V. P. Mohan, H. Joseph, K. Yu, J. Chan, J. L. Flynn. 1999. Reactivation of latent tuberculosis: variations on the Cornell murine model. *Infect. Immun.* 67:5431.
83. Schaible, U. E., S. Sturgill-Koszycki, P. H. Schlesinger, D. G. Russell. 1998. Cytokine activation leads to acidification and increases in maturation of *Mycobacterium avium* complex containing phagosomes in murine macrophages. *J. Immunol.* 160:1290.
84. Schwander, S. K., M. Torres, E. Sada, C. Carranza, E. Ramos, M. Tary-Lehmann, R. S. Wallis, J. Sierra, E. A. Rich. 1998. Enhanced responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens by human alveolar lymphocytes during active pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 178:1434.
85. Serbina, N. V., J. L. Flynn. 1999. Early emergence of CD8<sup>+</sup> T cells primed for production of type 1 cytokines in the lungs of *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice. *Infect. Immun.* 67:3980.
86. Serbina, N., C. C. Liu, C. A. Scanga, J. L. Flynn. 2000. CD8<sup>+</sup> CTL from lungs of *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice express perforin in vivo and lyse infected macrophages. *J. Immunol.* 165:353.
87. Shankar, S., C. E. Barry, and J. T. Belisle. 2000. Identification and characterization of peptides that modulate the growth of *Mycobacterium tuberculosis*. In *ASM Conference on Tuberculosis: Past, Present, and Future, June 20–24*, New York, (Abstr. 228).
88. Silver, R. F., A. Li, W. H. Boom, J. J. Ellner. 1998b. Lymphocyte-dependent inhibition of growth of virulent *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv within human monocytes: requirement for CD4<sup>+</sup> T cells in purified protein-positive, but not in purified protein derivative-negative subjects. *J. Immunol.* 160:2408.
89. Silver, R. F., Q. Li, J. J. Ellner. 1998a. Expression of virulence of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: virulence correlates with intracellular growth and induction of tumor necrosis factor- $\alpha$  but not with evasion of lymphocyte-dependent monocyte effector functions. *Infect. Immun.* 66:1190.



90. Skinner, M. A., S. Yuan, R. Prestidge, D. Chuk, J. D. Watson, P. L. J. Tan. 1997. Immunization with heat-killed *Mycobacterium vaccae* stimulates CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells specific for macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 65:4525.
91. Sornasse, T., P. V. Lareas, K. A. Davis, J. E. deVries, H. Yssel. 1996. Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naive neonatal CD4<sup>+</sup> T cells analyzed at the single cell level. *J. Exp. Med.* 184:473.
92. Sprent, J., A. Basten. 1973. Circulating T and B lymphocytes of the mouse: lifespans. *Cell. Immunol.* 7:40.
93. Sprent, J.. 1993. Lifespans of naive, memory and effector lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol.* 5:433.
94. Stout, R. D., K. Bottomly. 1989. Antigen-specific activation of effector macrophages by IFN- $\gamma$  producing Th1 T cell clones. *J. Immunol.* 142:760.
95. Sturgill-Koszycki, S., P. H. Schlesinger, P. Chakraborty, P. L. Haddix, H. L. Collins, A. K. Fok, R. D. Allen, S. L. Gluck, J. Heuser, D. G. Russell. 1994. Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science* 263:678.
96. Szabo, S. J., A. S. Dighe, U. Gubler, K. M. Murphy. 1997. Regulation of the IL-12R  $\beta$ 2 subunit expression in developing Th1 and Th2 cells. *J. Exp. Med.* 185:817.
97. Tan, J. S., D. H. Canaday, W. H. Boom, K. N. Balaji, S. K. Schwander, E. A. Rich. 1997. Human alveolar T lymphocyte responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens: role for CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells, and relative resistance of alveolar macrophages to lysis. *J. Immunol.* 159:290.
98. Tough, D. F., J. Sprent. 1995. Lifespan of lymphocytes. *Immunology* 14:1.
99. Tsukaguchi, K., B. de Lange, W. H. Boom. 1999. Differential regulation of IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and IL-10 production by CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  TCR<sup>+</sup> T cells and V $\delta$ 2<sup>+</sup> T cells in response to monocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis*-H37Ra. *Cell. Immunol.* 194:12.
100. Tsukaguchi, K., K. N. Balaji, W. H. Boom. 1995. CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T cell and  $\gamma\delta$  T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.* 154:1786.
101. Van Furth, R., M. Diesselhoff-Den Dulk, H. Mattie. 1973. Quantitative study on the production and kinetics of mononuclear phagocytes during an acute inflammatory reaction. *J. Exp. Med.* 138:1315.
102. Vergelli, M., B. Hemmer, P. A. Muraro, L. Tranquill, W. E. Biddison, A. Sarin, H. F. McFarland, R. Martin. 1997. Human autoreactive CD4<sup>+</sup> T cell clones use perforin- or Fas/Fas ligand-mediated pathways for target cell lysis. *J. Immunol.* 158:2756.
103. Wakeham, J., J. Wang, J. Magram, K. Croitoru, R. Harkness, P. Dunn, A. Zganiacz, Z. Xing. 1998. Lack of both types 1 and 2 cytokines, tissue inflammatory responses, and immune protection during pulmonary infection by *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin in IL-12 deficient mice. *J. Immunol.* 160:6101.
104. Westermann, J., R. Pabst. 1992. Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *J. Clin. Invest.* 70:539.
105. Wigginton J. E. and D. Kirschner. 2001. A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Immunology*, 166: 1951-1967

106. Yssel, H., R. de Waal Malefyt, M. Roncarolo, J. S. Abrams, R. Lahesmaa, H. Spits, J. E. de Vries. 1992. IL-10 is produced by subsets of human CD4<sup>+</sup> T cell clones and peripheral blood T cells. *J. Immunol.* 149:2378.
107. Zhang, M., J. Gong, Z. Yang, B. Samten, D. Cave, P. F. Barnes. 1999. Enhanced capacity of a wide spread strain of *Mycobacterium tuberculosis* to grow in human macrophages. *J. Infect. Dis.* 179:1213.
108. Zhang, M., J. Gong, Y. Lin, P. Barnes. 1998. Growth of virulent and avirulent *Mycobacterium tuberculosis* strains in human macrophages. *Infect. Immun.* 66:794.
109. Zhang, M., M. K. Gately, E. Wang, J. Gong, S. F. Wolf, S. Lu, R. Modlin, P. F. Barnes. 1994. Interleukin 12 at the site of disease in human tuberculosis. *J. Clin. Invest.* 93:1733.

