

using dot ELISA and PCR with anti-microbial trials. / S. A. Marouf, Kh. F. Mohamed, J. El-Jakee // European J. Biol. Sci. – 2011. Vol. 3, №1. – P. 1–8.

12. Nikitina, A. Comparative assessment of the content of immunoglobulins in the blood serum of calves obtained from healthy cows and cows with genital mycoplasmosis / A. Nikitina, R. Vasiliev, S. Kovalev, V. Trushkin // FASEB Journal. 2022. – T. 36. № S1. – C. R3467.

13. Pilo, P. A metabolic enzyme as a primary virulence factor of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small colony/ P. Pilo, E.M. Vilei, E. Peterhans [et. al.] // J. Bacteriol. – 2005. – Vol. 187. – P. 6824 – 6831.

14. Trichard, C.J. Mycoplasmas recovered from bovine genitalia, aborted fetuses and placentas in the Republic of South Africa. Onderstepoort. /C.J. Trichard, E.P. Jacobsz// J Vet Res. – 1985. Vol. 52, №2. P. 105-110.

УДК: 619:616.9-036.22.001.57

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.4.41

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЖИВОТНЫХ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДХОДА

Кузьмин Владимир Александрович¹, д-р.ветеринар.наук, проф., orcid.org/0000-0002-6689-3468

Борисов Николай Валентинович², д-р.физ.-мат. наук, проф., orcid.org/0000-0002-1671-5524

Щербаков Павел Петрович², канд. физ.-мат. наук, доц., orcid.org/0000-0003-1158-7460

Орехов Дмитрий Андреевич¹, канд.ветеринар.наук, доц., orcid.org/0000-0002-7858-1947

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

РЕФЕРАТ

Компьютерные модели в ветеринарии используются в ветеринарии для моделирования распространения заразных и незаразных болезней, прогнозирования последствий заболевания, планирования, оценки эпизоотологического надзора, стратегий борьбы, получения информации о причинно-следственных связях путем сравнения результатов модели с данными из реальной жизни. Существуют различные типы моделей распространения болезней, в данной обзорной статье представлена и описана реализация определенного их типа - модели, основанные на индивидуальном подходе. Цель обзорной работы - разработка построения моделей распространения инфекционных и незаразных болезней животных, основанных на индивидуальном подходе, их использование и проблемы. Основные методы - информационно-аналитический метод, также структурный и системный анализ. Приводятся примеры языков программирования и кода с целью сделать методы моделирования более доступными для пользователей. Описаны важные шаги при построении таких моделей до, во время и после этапа программирования, включая: верификацию модели для убеждения, что модель выполняет то, что было задумано; валидацию модели для выяснения, отражают ли результаты модели моделируемую систему; анализ сходимости модели для обеспечения её соответствия эндемическим заболеваниям. Приведен краткий анализ чувствительности модели, используемый для выявления параметров и процессов, которые оказывают существенное влияние на предсказания модели. Предоставлен краткий обзор некоторых интересных недавних разработок в области моделей распространения заболеваний.

Ключевые слова: моделирование, заразные и незаразные болезни животных, языки программирования, верификация, валидация, анализ сходимости модели.

ВВЕДЕНИЕ

Модель распространения болезни - это упрощенное представление реальной системы передачи болезни. По определению J.Lessler et al. [9], модели распространения болезни (механистические) включают в себя явные гипотезы о биологических механизмах, которые управляют динамикой инфекции. Поэтому они отличаются от статистических моделей, таких как регрессионные модели. Модели распространения заболеваний создаются с целью лучше понять динамику передачи заболевания, спрогнозировать распространение заболевания в популяции и его последствия, разработать различные стратегии улучшения эпизоотологического надзора и борьбы с болезнями [1,7].

Модели передачи заболеваний могут представлять различные заболевания, включая бактериальные и вирусные инфекции, паразитозы, трансмиссивные болезни, в различных популяциях хозяев и окружающей среде, в различных масштабах [11]. Они могут быть полезными ин-

струментами принятия решений путем моделирования эпизоотологического надзора или борьбы с конкретным заболеванием и сравнения стратегий в конкретных контекстах, таких как ситуации со вспышками [11,15]. Модели также используются для информирования о готовности к вспышкам, в т.ч. АЧС, бешенства, ящура, вирусной диареи КРС, паратуберкулеза КРС [3,5,6,16,8] и для борьбы с эндемическими болезнями [13].

В данном обзоре сосредоточимся на моделировании распространения инфекционных заболеваний животных в различных контекстах. Описанные методы не являются уникальными только для ветеринарной медицины, они используются также в здравоохранении и экологии. В частности, в обзоре сфокусируемся на классе моделей, называемых индивидуальными моделями (IBMs). R.Mancy et al. [11] подробно обсуждают различные мотивы разработки моделей распространения болезней в экологии и охране здоровья животных. Они представляют концептуальную основу для руководства построением модели, уде-

ляя особое внимание этапу предварительного моделирования (выбору модели, созданию и тестированию теории).

Цель настоящей работы - представить алгоритм построения моделей распространения инфекционных и незаразных болезней животных, их использование и проблемы.

На основании исследований R.Mancy et al. [11] задачи данной работы состоят из трех частей: - предоставить практическое вводное руководство по процессу разработки механистической модели передачи болезней животных с использованием IBMs; - описать важные концепции до, во время и после этапа программирования разработки модели передачи болезней животных; - показать практические примеры моделей распространения заболеваний животных в ветеринарии, с использованием специальных кодов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы обзорной статьи основаны на результатах многочисленных эпизоотологических, диагностических исследований, методов математической статистики учёных из Дании, Ирландии, Швейцарии, Австралии, Великобритании, Германии, Сардинии. Основными методами являются информационно-аналитический метод, также структурный и системный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделируемая система распространения заболеваний включает в себя время, которое делает модель динамичной. Время может быть смоделировано как непрерывный или дискретный процесс. В последнем случае выбирается фиксированный временной интервал, и модель пошагово проходит через каждый последовательный интервал (временной шаг) и обновляет количество интересующих единиц в каждом состоянии заболевания с начала до конца моделируемого периода (например, каждый день, в течение недели, месяца, года) или до тех пор, пока заболевание не закончится/исчезнет. Для моделей с дискретным временем продолжительность временного шага определяется разработчиком модели и зависит от:

- ♦ динамики заболевания и цели модели. Так, прогнозы с ежемесячными временными шагами могут быть полезны для эпизоотологического надзора или борьбы с болезнями;

- ♦ доступности данных, необходимых для параметризации модели. Так, данные об эпизоотических вспышках могут быть полезны для мониторинга и доступны только в годовом масштабе [4,9,10].

Модель распространения заболеваний может быть детерминированной или стохастической. Модель является стохастической, когда есть вариации с выходными данными модели, или из-за того, что события модели происходят как случайные процессы (присущая им стохастичность). Выходные данные стохастической модели будут меняться при каждом запуске модели и, напротив, выходные данные детерминированных моделей являются согласованными при каждом запуске модели [14,17].

Модели распространения заболеваний представляют собой динамику заражения представляющих интерес смоделированных единиц, т.е.

состояний заболевания животных: восприимчивое (S), инфекционное (I) и восстановленное (R) состояние (модель SIR). В восприимчивом состоянии представляющая интерес единица ещё не подверглась воздействию инфекционного агента и не заразилась (так называемый “эффективный контакт”). Как только произошел эффективный контакт, индивидиум находится в инфекционном состоянии до перехода его в восстановленное состояние/или смерти. Эта базовая формулировка может быть расширена за счет других болезненных состояний. Например, открытое (E) состояние, представляющее латентный период инфекции до перехода его в инфекционное (I) состояние, в частности, при распространении ящура внутри популяции [3]. Моделируемые состояния зависят от естественной истории заболевания, цели и масштаба модели, а также от разрешающей способности имеющихся данных. Например, может быть включена дифференциация клинических и субклинических инфекционных состояний, если субклиническое состояние считается значительным для распространения болезни, учитывая масштаб модели. Так, в модели распространения бешенства доинфекционный период бешенства считается необходимым для включения в модель, в которой популяции бродячих собак и енотовидных собак были небольшими [6].

Подходы к моделированию с тех пор, как Kermack–McKendrick впервые в 1927 году сформулировали базовую модель SIR с использованием дифференциальных уравнений [1,9], было разработано множество подходов к моделированию передачи заболеваний. Подробное описание подходов к моделированию дано в сообщении R.Mancy et al.[11]. Вкратце, модели могут быть классифицированы в соответствии с тем, как они моделируются: - по носителям болезни (как отдельные представляющие интерес единицы или как группы, в которых прослеживается доля единиц в разных состояниях болезни); - по происхождению контакту между животными (связь между единицами); - по способу моделирования времени (дискретный или непрерывный) и включения стохастичности[2,9,11].

В данном обзоре остановимся на индивидуальных моделях IBMs- Individual-based models (моделях индивидуального уровня), в которых описываются отдельные представляющие интерес единицы и прослеживаются различные состояния болезни. Преимущество IBMs заключается в том, что интересующим единицам присваивают их собственные свойства, которые могут влиять на способ передачи возбудителя, его обнаружение или контроль за ним [4,11]. Например, в модели ящура отдельное стадо может состоять преимущественно из овец или крупного рогатого скота, что может влиять на восприимчивость к заболеванию и передаче инфекции на уровне стада [2,3]. В примере, в котором моделируется передача бешенства, отдельным собакам были присвоены специфические характеристики передвижения, которые влияли на их контакты с другими собаками [6]. Если интересующей единицей в IBMs является группа отдельных животных

(например, стадо), распространение болезни внутри группы может быть смоделировано с использованием прототипа, в котором конкретные особи не отслеживаются. Такие модели называются вложенными моделями в экологическом моделировании [4,11].

При разработке модели распространения заболеваний важно учитывать исследовательский интерес, который необходимо изучить, что определит не только тип модели, но и её выходные данные, требуемые конечным пользователям [4,17]. Например, в то время как модель обычно оценивает эпизоотологические последствия заболевания с точки зрения числа инфицированных животных и продолжительности эпизоотии, в случае экзотических заболеваний результаты могут потребоваться для принятия решений в чрезвычайных ситуациях с целью улучшения эпизоотологического надзора, контроля или дополнительных лабораторных исследований [2,4,9,15].

Практические соображения программирования также влияют на выбор этой интересующей единицы. Например, более вероятно, что отдельные животные в качестве интересующих единиц являются более сложными в вычислительном отношении, и поэтому стада часто более подходят в качестве интересующей эпизоотологической единицы. В некоторых системах может быть смоделировано более одной представляющей интерес единицы, как в случае трансмиссивных заболеваний - как переносчик, так и животное могут быть представляющими интерес единицами [2,10].

При выборе типа модели следует учитывать следующее. Если данные о динамике популяции, заболеваемости и системе, в которой возникает заболевание, доступны на индивидуальном уровне, и моделирование на этом уровне детализации и гетерогенности считается ценным, то IBM вероятно, подходит. В противном случае можно рассмотреть другие типы моделей [2,10,11,17].

Языки программирования могут быть классифицированы многими способами. Например, интерпретируются они напрямую или компилируются, т.е. происходит процесс преобразования программного кода из одного языка программирования в другой (Python и R против C++ и Fortran соответственно); или являются они языками программирования “высокого” или “низкого” уровня. Эта последняя классификация относится к машинной читаемости языка. Многие языки, используемые в контексте моделирования заболеваний, можно считать высокоуровневыми (например, *Java*, *C++*, *R* и *Python*). Они требуют больше места в памяти. Программы, написанные с использованием машинно-ориентированных языков низкого уровня (например, *assembly language*), могут лучше использовать аппаратные особенности в машинном коде [2,11]. Всё большее число исследователей используют свободное программное обеспечение R, которое представляет собой язык статистического программирования, подходящий для построения многих типов моделей, включая модели на основе уравнений и индивидуальные модели [2].

Что касается программирования кода, то разработчикам моделей рекомендуется аннотиро-

вать свой код во время моделирования подробными описаниями каждой части кода. Аннотация помогает разработчику модели запомнить назначение каждой строки кода, а также облегчает использование модели другими пользователями. Управление версиями, такими как *git* (<https://git-scm.com>, и <https://github.com/ckirkeby/MDT>), является очень ценным инструментом, позволяющим разработчикам моделей легко отслеживать изменения в коде и просматривать предыдущие версии модели. Описание передовой практики в моделировании здоровья животных описано в Руководстве EFSA [2].

При моделировании структуры и характеристик популяции в построении IBM динамика популяции хозяина моделируется как “фон” для динамики заболевания. Например, для модели распространения собачьего бешенства требуется популяция собак, а для модели ящура - популяция парнокопытных животных. Понимание демографических характеристик интересующей популяции имеет решающее значение. Хотя демографические данные о поголовье домашнего скота часто можно получить из государственных или отраслевых источников, перед моделированием может потребоваться провести исследования других популяций (таких как домашние животные), чтобы, например, определить возрастную структуру, показатели рождаемости и смертности [2,11]. Динамика популяции связана с моделью заболевания. Например, при передаче возбудителя паратуберкулёза КРС моделируются отдельные особи крупного рогатого скота или стада, и также зоотехнические показатели (надой молока отдельными коровами, продолжительность лактации), поскольку эти характеристики влияют на распространение болезни [8].

При моделировании передачи болезни именно процесс передачи возбудителя болезни является основным динамическим процессом в модели. Как правило, передачу болезни можно рассматривать как прямую (от одного хозяина к другому) или косвенную, например, через окружающую среду или переносчика [2,11]. Каждая стадия заболевания в моделируемой системе передачи возбудителя должна отражать определённое состояние заболевания во время течения инфекции. Например, такие взаимоисключающие состояния животных, как восприимчивые, инфекционные, иммунные, выздоровевшие или умершие особи, в зависимости от характера контактов между индивидуумами, также от скорости передачи возбудителя заболевания при данном контакте и скорости выздоровления - с использованием специальных кодов [<https://github.com/ckirkeby/MDT>] будут демонстрировать различные пути передачи заболевания животных.

Проверка, валидация и верификация модели необходимы для обеспечения того, чтобы её концепции, программирование и выходные данные были надёжными, точными и репрезентативными для моделируемой системы [4,17]. Проверка модели гарантирует, что код модели и концептуальная основа реализованы правильно. Верификация также называется компьютеризированной верификацией модели, внутренней валидацией.

Валидация модели (внешняя валидация) гарантирует, что предсказания модели имеют удовлетворительный диапазон точности по отношению к фактическому поведению моделируемой системы в реальной жизни. Для полноценного выполнения этого процесса необходимы реальные данные, т.е. эмпирические данные об эпизоотических вспышках. Однако лишь немногие модели в ветеринарии прошли внешнюю валидацию, что связано с высокими финансовыми затратами или этическими нормами получения таких данных и сложностью моделируемых систем [2,4,17].

Также для понимания и изучения устойчивости прогнозов модели к изменениям значений входных параметров, структуры модели и процессов важен анализ чувствительности. Анализ чувствительности может быть использован для выявления параметров и процессов, которые оказывают существенное влияние на предсказания модели, приемлемые для конечного пользователя [2,4,17].

Последние разработки в области моделей распространения болезней, используемых в ветеринарии, включают разработку моделей, моделирующих более одного заболевания. P.F. Mustert et al. [13] представляют биоэкономическую стохастическую динамическую модель, которая моделирует субклинический и клинический кетоз, мастит, метрит, смещение сычуга и хромоту у молочного скота [13], а D.Zingg et al. предлагают модель сценария ведения фермерского хозяйства по борьбе с болезнями копыт у овец в Швейцарии [19]. В системах интенсивного молочного производства преимуществом является одновременная оценка воздействия нескольких заболеваний для оптимизации стратегий управления и поддержки принятия решений [15].

Относительно новым подходом в эпизоотологии является комплексное моделирование, в частности разработка и применение одновременно нескольких моделей распространения ящура при его внедрении на территорию страны, ранее свободную от болезней [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Упрощение модели распространения болезней часто обусловлено недостатком полной доступностью данных. Однако модели с высокой степенью детализации данных и большим количеством параметров (такие как IBMs) могут давать выходные данные менее обобщаемые, чем более упрощенные модели. Рекомендуется разработчикам моделей и конечным пользователям установить рамки для обмена информацией о целях моделирования, необходимости проверки, валидации, верификации и анализа чувствительности, а также применения результатов имитационного моделирования для улучшения здоровья животных и эпизоотического благополучия производства [2,4,17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Box GE. Science and statistics. *J American Stat Assoc.* (1976) 71:791–9. doi: 10.1080/01621459.1976.10480949

2. EFSA. Guidance on good practice in conducting scientific assessments in animal health using modelling. *EFSA J.* (2009) 7:209–21. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1419
3. Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. The foot-and-mouth epidemic in Great Britain: pattern of spread and impact of interventions. *Science.* (2001) 292:1155–60. doi: 10.1126/science.1061020
4. Garner MG, Hamilton SA. Principles of epidemiological modelling. *Rev Sci Tech.* (2011) 30:407–16. doi: 10.20506/rst.30.2.2045
5. Halasa T, Boklund A, Bøtner A, Mortensen S, Kjær LJ. Simulation of transmission and persistence of African swine fever in wild boar in Denmark. *Prev Vet Med.* (2019) 167:68–79. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.03.028
6. Hirsch BT, Reynolds JJ, Gehrt SD, Craft ME. Which mechanisms drive seasonal rabies outbreaks in raccoons? A test using dynamic social network models. *J Appl Ecol.* (2016) 53:804–13. doi: 10.1111/1365-2664.12628
7. Holmdahl I, Buckee C. Wrong but useful—what Covid-19 epidemiologic models can and cannot tell us. *N Engl J Med.* (2020) 383:303–5. doi: 10.1056/NEJMp2016822
8. Kirkeby C, Græsbøll K, Nielsen SS, Christiansen LE, Toft N, Rattenborg E, et al. Simulating the epidemiological and economic impact of paratuberculosis control actions in dairy cattle. *Front Vet Sci.* (2016) 3:90. doi: 10.3389/fvets.2016.00090
9. Lessler J, Cummings DAT. Mechanistic models of infectious disease and their impact on public health. *Am J Epidemiol.* (2016) 183:415–22. doi: 10.1093/aje/kww021
10. Lilien GL. Model relativism: a situational approach to model building. *Interfaces.* (1975) 5:11–18. doi: 10.1287/inte.5.3.
11. Mancy R, Brock PM, Kao RR. An integrated framework for process-driven model construction in disease ecology and animal health. *F Vet Sci.* (2017) 4:155. doi: 10.3389/fvets.2017.00155
12. Mur L, Sánchez-Vizcaíno JM, Fernández-Carrión E, Jurado C, Rolesu S, Feliziani F, et al. Understanding African swine fever infection dynamics in Sardinia using a spatially explicit transmission model in domestic pig farms. *Transbound Emerg. Dis.* (2018) 65:123–34. doi: 10.1111/tbed.12636
13. Mustert PF, Bokkers EAM, Van Middelaar CE, Hogeveen H, De Boer IJM. Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Animal.* (2018) 12:145–54. doi: 10.1017/S1751731117001306
14. Norton J. An introduction to sensitivity assessment of simulation models. *Environ Model Softw.* (2015) 69:166–74. doi: 10.1016/j.envsoft.2015.03.020
15. Singer A, Salman M, Thulke HH. Reviewing model application to support animal health decision making. *Prev Vet Med.* (2011) 99:60–7. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.01.004
16. Thulke H-H, Lange M, Tratalos JA, Clegg TA, McGrath G, O'Grady L, et al. Eradicating BVD, reviewing Irish programme data and model predictions to support prospective decision making. *Prev Vet Med.* (2018) 150:151–61. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.11.017
17. Vynnycky E, White R. *An Introduction to Infectious Disease Modelling.* Oxford University Press (2010).
18. Webb CT, Carpenter TE, Dürr S, Ferrari M, Garner MG, Jewell C, et al. Ensemble modelling and structured decision-making to support emergency disease management. *Prev Vet Med.* (2017) 138:124–33. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.01.003
19. Zingg D, Steinbach S, Kuhlitz C, Rediger M, Schüpbach-Regula G, Aepli M, et al. Epidemiological and economic evaluation of alternative on-farm management scenarios for ovine footrot in Switzerland. *Front Vet Sci.* (2017) 4:1–13. doi: 10.3389/fvets.2017.00070

THE USE OF COMPUTER MODELS OF THE SPREAD OF ANIMAL DISEASES IN VETERINARY MEDICINE BASED ON AN INDIVIDUAL APPROACH

Vladimir A. Kuzmin¹, Dr.Habil. of Veterinary Sciences, Professor, orcid.org/0000-0002-6689-3468
Nikolay V. Borisov², Dr.Habil. of Physical and Mathematical Sciences, Professor, orcid.org/0000-0002-1671-5524
Pavel P. Shcherbakov², PhD of Physical and Mathematical Sciences, Docent, orcid.org/0000-0003-1158-7460
Dmitry A. Orekhov¹, PhD of Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0002-7858-1947
¹St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia
²St. Petersburg State University, Russia

Computer models in veterinary medicine are used in veterinary medicine to simulate the spread of infectious and non-communicable diseases, predict the consequences of the disease, plan, evaluate epizootic surveillance, control strategies, and obtain information about cause-and-effect relationships by comparing the results of the model with real-life data. There are various types of disease spread models, and this review article presents and describes the implementation of a certain type of disease - models based on an individual approach. The purpose of the review work is to develop models for the spread of infectious and non-communicable animal diseases based on an individual approach, their use and problems. The materials of the review article are based on the results of numerous epizootological, diagnostic studies, methods of mathematical statistics by scientists from Denmark, Ireland, Switzerland, Australia, Great Britain, Germany, Sardinia. Examples of programming languages and code are provided in order to make modeling methods more accessible to users. Important steps in building such models before, during, and after the programming phase are described, including: model verification to ensure that the model does what it was intended to do; model validation to determine whether the model results reflect the system being modeled; model convergence analysis to ensure its compliance with endemic diseases. A brief analysis of the sensitivity of the model is given, which is used to identify parameters and processes that have a significant impact on the predictions of the model. A brief overview of some interesting recent developments in the field of disease propagation models is provided.

Key words: modeling, infectious and non-infectious animal diseases, programming languages, verification, validation, model convergence analysis.

REFERENCES

1. Box GE. Science and statistics. *J American Stat Assoc.* (1976) 71:791–9. doi: 10.1080/01621459.1976.10480949
2. EFSA. Guidance on good practice in conducting scientific assessments in animal health using modelling. *EFSA J.* (2009) 7:209–21. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1419
3. Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. The foot-and-mouth epidemic in Great Britain: pattern of spread and impact of interventions. *Science.* (2001) 292:1155–60. doi: 10.1126/science.1061020
4. Garner MG, Hamilton SA. Principles of epidemiological modelling. *Rev Sci Tech.* (2011) 30:407–16. doi: 10.20506/rst.30.2.2045
5. Halasa T, Boklund A, Bøtner A, Mortensen S, Kjær LJ. Simulation of transmission and persistence of African swine fever in wild boar in Denmark. *Prev Vet Med.* (2019) 167:68–79. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.03.028
6. Hirsch BT, Reynolds JJ, Gehrt SD, Craft ME. Which mechanisms drive seasonal rabies outbreaks in raccoons? A test using dynamic social network models. *J Appl Ecol.* (2016) 53:804–13. doi: 10.1111/1365-2664.12628
7. Holmdahl I, Buckee C. Wrong but useful—what Covid-19 epidemiologic models can and cannot tell us. *N Engl J Med.* (2020) 383:303–5. doi: 10.1056/NEJMp2016822
8. Kirkeby C, Græsbøll K, Nielsen SS, Christiansen LE, Toft N, Rattenborg E, et al. Simulating the epidemiological and economic impact of paratuberculosis control actions in dairy cattle. *Front Vet Sci.* (2016) 3:90. doi: 10.3389/fvets.2016.00090
9. Lessler J, Cummings DAT. Mechanistic models of infectious disease and their impact on public health. *Am J Epidemiol.* (2016) 183:415–22. doi: 10.1093/aje/kww021
10. Lilien GL. Model relativism: a situational approach to model building. *Interfaces.* (1975) 5:11–18. doi: 10.1287/inte.5.3.
11. Mancy R, Brock PM, Kao RR. An integrated framework for process-driven model construction in disease ecology and animal health. *F Vet Sci.* (2017) 4:155. doi: 10.3389/fvets.2017.00155
12. Mur L, Sánchez-Vizcaíno JM, Fernández-Carrión E, Jurado C, Rolesu S, Feliziani F, et al. Understanding African swine fever infection dynamics in Sardinia using a spatially explicit transmission model in domestic pig farms. *Transbound Emerg. Dis.* (2018) 65:123–34. doi: 10.1111/tbed.12636
13. Mustert PF, Bokkers EAM, Van Middelaar CE, Hogeveen H, De Boer IJM. Estimating the economic impact of subclinical ketosis in dairy cattle using a dynamic stochastic simulation model. *Animal.* (2018) 12:145–54. doi: 10.1017/S1751731117001306
14. Norton J. An introduction to sensitivity assessment of simulation models. *Environ Model Softw.* (2015) 69:166–74. doi: 10.1016/j.envsoft.2015.03.020
15. Singer A, Salman M, Thulke HH. Reviewing model application to support animal health decision making. *Prev Vet Med.* (2011) 99:60–7. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.01.004
16. Thulke H-H, Lange M, Tratalos JA, Clegg TA, McGrath G, O'Grady L, et al. Eradicating BVD, reviewing Irish programme data and model predictions to support prospective decision making. *Prev Vet Med.* (2018) 150:151–61. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.11.017
17. Vynnycky E, White R. *An Introduction to Infectious Disease Modelling.* Oxford University Press (2010).
18. Webb CT, Carpenter TE, Dürr S, Ferrari M, Garner MG, Jewell C, et al. Ensemble modelling and structured decision-making to support emergency disease management. *Prev Vet Med.* (2017) 138:124–33. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.01.003
19. Zingg D, Steinbach S, Kuhlthatz C, Rediger M, Schüpbach-Regula G, Aepli M, et al. Epidemiological and economic evaluation of alternative on-farm management scenarios for ovine footrot in Switzerland. *Front Vet Sci.* (2017) 4:1–13. doi: 10.3389/fvets.2017.00070