

НЕПРЕРЫВНАЯ МОДЕЛЬ ТРЕХ СЦЕНАРИЕВ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ ФАКТОРАХ ЗАПАЗДЫВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

© 2021 г. А.Ю. Переварюха

Санкт–Петербургский институт информатики и автоматизации РАН,
199178, Санкт–Петербург, 14–я линия, 39

E-mail: temp_elf@mail.ru

Поступила в редакцию 08.06.2020 г.

После доработки 17.11.2020 г.

Принята к публикации 20.11.2020 г.

Рассмотрены модели развития инфекции как регулируемые нелинейные процессы. Актуальным вопросом для анализа оказались существенные различия в динамике протекания вызванного коронавирусом нового заболевания. Множество факторов рассматриваются как причины явления, когда инфекция протекает столь вариативно у разных людей и распространяется в локальных популяциях с различной скоростью. Репликация копий вируса в зараженных им клетках и выработка ответа от иммунных клеток организма это два взаимообусловленных процесса с последствием и зависящие от предшествующих состояний. Моделирование их свойств требует получения разных сценариев без возмущений параметров. Важнейшим фактором является эффективность иммунного ответа, включающая время реакции трех компонентов сложнейшей системы организма. Нами предложено вычислительное описание сценариев развития инфекции на основе уравнения с двумя параметрами запаздывания. Переходы между фазами течения инфекционного заболевания в модели обусловлены аспектами уровня первичного заражения и запаздывающей реакции при выработке иммунного ответа. Вариации дозы заражения и времени ответа способны приводить к переходу острой фазы заболевания с выраженными симптомами в хроническое течение либо к летальному результату. В разработанной модели рассмотрен бессимптомный вариант развития – быстрого эффективного подавления вируса после краткой фазы его активной репликации, но сохранении малого количества в организме. Анализ режимов поведения модели соответствует теории, что начальное количество вирионов способно повлиять на качество иммунного ответа. Индивидуальные различия в протекании заболевания COVID-19 и формирование типов иммунного ответа к вирусу явно велики, но сейчас недостаточно понятны. Модельные сценарии ориентируются на изученные варианты протекания вирусного гепатита С.

Ключевые слова: моделирование инфекционных процессов, запаздывающая регуляция, иммунный ответ, модель хронизации гепатита С, начальная доза заражения, эпидемии, скорость распространения вируса, бессимптомный сценарий, варибельность COVID-19.

DOI: 10.31857/S0006302921020204

В статье развивается тематика исследований предыдущей работы о моделировании экстремальных и особых переходных режимов существования агрессивного вида в новой среде [1], но с использованием иного математического аппарата для этой актуальной задачи. Для специфической биологической коллизии необходимо конструировать и выбирать наиболее подходящий метод моделирования. Общим должен оставаться принцип рассмотрения логики развития ситуации – как набора вычислительных сценариев. Процессы взаимодействия видов редко протекают по единственно возможному пути [2]. Значительна вариативность развития динамики инвазий при вселении чужеродных видов в разные ареалы [3]. Аналогично отличаются непостоян-

ством темпы распространения инфекционных заболеваний в субпопуляциях. Заражение патогенным вирусом можно отнести к частной форме инвазионных процессов, но протекающих с активным сопротивлением, где решается исход борьбы систем защиты организма и эволюционирующего в нем паразита.

Цель работы заключается в обосновании феноменологической модели, способной описать видимые различия в форме протекания заболевания в зависимости от начальной дозы вируса при инфицировании и времени, которое затрачено для выработки эффективного ответа. Поэтому если в модели вспышки численности вредителей леса мы использовали итерационную хаотическую динамику траектории с набором управляе-

мых бифуркаций, то для объяснения вариантов исхода в ситуации противоборства с вирусом больше подходит непрерывная модель. Формализуем запаздывающую регуляцию при формировании ответной реакции в уравнении с учетом предпороговой величины вирусной нагрузки, когда влияние инфекции на организм становится значимым фактором. Введенная предкритическая концентрация вместе с двумя показателями запаздывания ответа должна различаться для разных организмов, что объяснит вариативные сценарии протекания заболевания при различной начальной дозе заражения. Модель разрабатывалась для описания сценариев хронизации вирусного гепатита С после острой фазы. В модели рассмотрен «бессимптомный» вариант развития с сохранением возбудителя — актуальное обстоятельство необычного протекания новой болезни COVID-19.

В год пандемии интересно обсудить, почему скорость распространения инфекции так неравномерна и при этом наблюдается несколько вариантов фазы затухания локальных эпидемий, в том числе с точки зрения эффективности ограничительных мер. В первой части статьи анализируем текущую информацию о качественной динамике эпидемии вируса SARS-CoV-2, предложим некоторые объяснения различий с точки зрения неопределенности регуляции процессов. Отметим необычные аспекты — переходные типы и математическую классификацию сценариев в отдельных регионах, на которые специалистам нужно обратить пристальное внимание при моделировании сроков завершения эпидемического процесса и прогнозирования рецидивов распространения нового РНК-вируса, возможно мутировавшего.

РАЗЛИЧИЯ И ОБЩНОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ГЛОБАЛИЗАЦИИ

Давно известен факт, что эпидемии в странах развиваются по различным сценариям. Например, существенные отличия установлены для вируса Эбола в регионах Африки [4]. Есть несколько отличительных черт и странных явлений у современной пандемии, что расширит пространство для построения гипотез. После окончания пандемии SARS-CoV-2 многие эпидемиологи и математики продолжат несколько лет анализировать эффективность изоляционных мер в разных странах, сравнивать графики и строить модельные прогнозы для будущих эпидемий, проводя обработку текущих данных о новом бетакоронавирусе; разумеется, они придут к противоположным выводам, что мы уже видели по многим другим примерам [5].

По сравнению с эпидемической волной в США в Мексике количество заболевших увеличивается на порядок медленнее. В США по общим данным видим пример худшей формы стремительной эпидемии, реализации затяжного П-образного пика. Разнообразие в формах качественной динамики эпидемий по отдельным штатам США столь сильно выражено, что специалистам трудно обосновать прогноз заболеваемости в соседних штатах.

Разница в темпах распространения вируса так очевидна, что со стороны Мексики шутят о готовности самим достроить стену на границе. Вирус оказался бессилён во Вьетнаме — на момент написания статьи ни одного летального исхода в их статистике. После 180000 проведенных тестов 20 апреля 2020 г. Вьетнам заявил об отражении угрозы и снятии ограничительных мер. Национальные стереотипы поведения не стоит игнорировать в предсказаниях. Итальянцы могли сильнее пострадать из-за своей общительности и разговорчивости [6], и этому есть физическое обоснование. В исследовании о путях передачи вируса [7] объясняется, что при интенсивном разговоре создаются вихри микроскопических капель слюны, разносящих вирус, и чем громче разговор, тем больше разбрасывается вирионов и выше вероятность переноса возбудителя.

Пример разных последствий «испанки» в двух городах США сто лет назад стал хрестоматийным. Графики эпидемии гриппа (считали смертность на 100000 человек) в Филадельфии и Сент-Луисе показывают два основных сценария. На дихотомию пути развития эпидемического процесса 1919 г. опирались в марте директивы при вводе ограничений мобильности. Так обосновывают изоляционные меры, которые успели ввести в Сент-Луисе, и отменить все мероприятия и удачно избежали взрывообразной фазы процесса — с Λ -образным пиком (смертности). Объединять в статистике столь несхожие локальные сценарии совершенно нецелесообразно, агрегированные данные по заболеваемости введут в заблуждение. Спустя два месяца эпидемии единичный Λ -пик уже не кажется таким ужасным на фоне экономического коллапса. Во многих городах США «выход на плато» сменяется вдруг повторным ростом. Замедлившаяся динамика заражений коронавирусом неожиданно вновь ускоряется и таким образом дифференциация эпидемических сценариев в 2020 г. увеличивается.

Вопрос о причинах дихотомии эпидемических сценариев — краеугольный [8]. Либо в первые две недели произойдет стремительный рост, когда ресурсы системы здравоохранения не справляются с потоком тяжелых больных, либо процесс перейдет в плавную (или спорадическую) форму. Отметим, что Филадельфия с классиче-

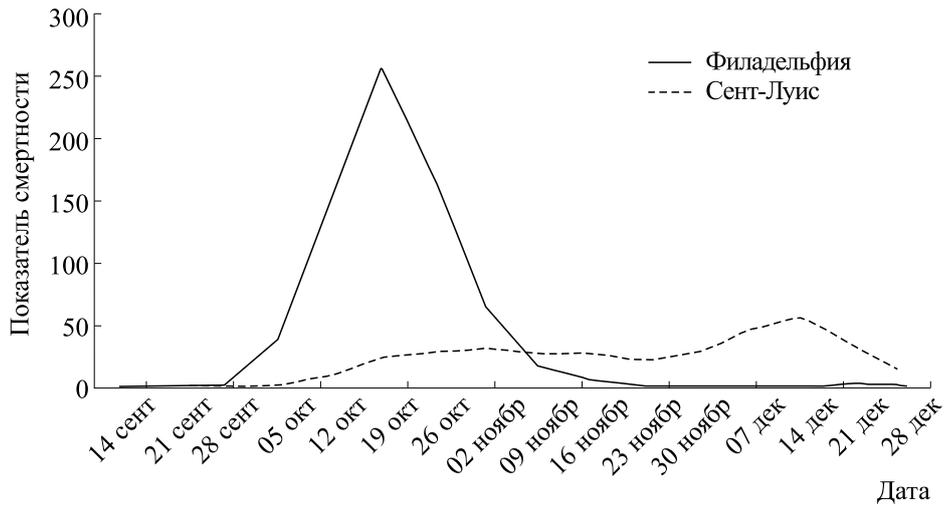


Рис. 1. Сравнение развития в 1918 г. эпидемии испанки (по смертности) в двух городах США.

ским Λ -пиком является портовым городом и центром коммуникаций. Следовательно, изначально в исходных условиях для запуска эпидемии в двух городах предполагается существенное отличие. Каждый исходный распространитель вызывает цепочку заражений и иногда непредсказуемо массовых.

Логично, что в портовый город проникает большее количество инфицированных и из очагов заражения, возможно, скрытых носителей, так называемых «нулевых пациентов», что может сократить интервал перехода к ускоряющемуся росту числа заражений и не оставить времени для принятия необходимых мер. На графики, приведенные на рис. 1, часто ссылаются как на наглядный назидательный пример, но нужно признать, что два города в точке отсчета не были в одинаковых исходных условиях. Точно не доказано, откуда появился вирус в 1918 г. и был ли повар военного лагеря в Канзасе первой жертвой. После повторного пика в крупных городах с большей смертностью «испанка» загадочно навсегда исчезла из Европы в июне 1919 г. [9], хотя «синюю смерть» ждали и в 1920 г. Прогнозировать время завершения эпидемии — сложная и достаточно многофакторная задача для детерминированных моделей.

Критическая ситуация в США с коронавирусом наблюдалась Нью-Йорке в апреле 2020 г. Это крупнейший центр китайской диаспоры и исторически эмигрантские ворота Северной Америки. Рано или поздно новый вирус привезут повсюду — это следствие глобализации. В некоторые города прибудет сразу много распространителей вируса. Цепочки распространения умножатся, и тогда местные больницы окажутся сразу перед фактом серии эпидемических волн.

Обоснована теория [10], что эпидемия (как и вспышка численности инвазионного вида) стремительно ускоряется при достижении некоторого порога — концентрации заболевших в популяции — и аналогично резко затухает, когда образовывается достаточный коллективный иммунитет у переболевших и невосприимчивых. Математически идея базируется [11], в том числе, на модификациях пороговой теоремы Уитла, когда эпидемия представляется как ветвящийся случайный процесс [12], в котором для всех есть априорная вероятность перехода узла из временного состояния «больной» в положение «иммунизированный» [13].

После достижения 500 случаев в день эпидемия в США, судя по обновляемому графику, действительно резко ускорилась. Число заболевающих в сутки моментально увеличилось в четыре раза. Это выглядит на графике как «скачок» через порог, где за созданием критической концентрации стоит цепь событий. На самом деле эти люди болели уже давно, так как график выявленных случаев — это фиксация состояния эпидемического процесса (с неполными данными) с неопределенным запаздыванием. Реальное пороговое состояние — концентрация инфицированных, после которого запущена эруптивная фаза вспышки в очаге, пройдено немного левее по оси времени и при меньшем числе (фиксированных) случаев заражения.

На обновляемом графике текущей статистики по странам мира (например, на сайте Financial Times) видно, что карантинные ограничительные меры эффективно сработали, если были введены после первых единичных случаев, как было четко организовано в Южной Корее. Когда «stayhome» вводится позже и вяло, то это совсем не быстро меняет качество процесса. Эпидемический про-

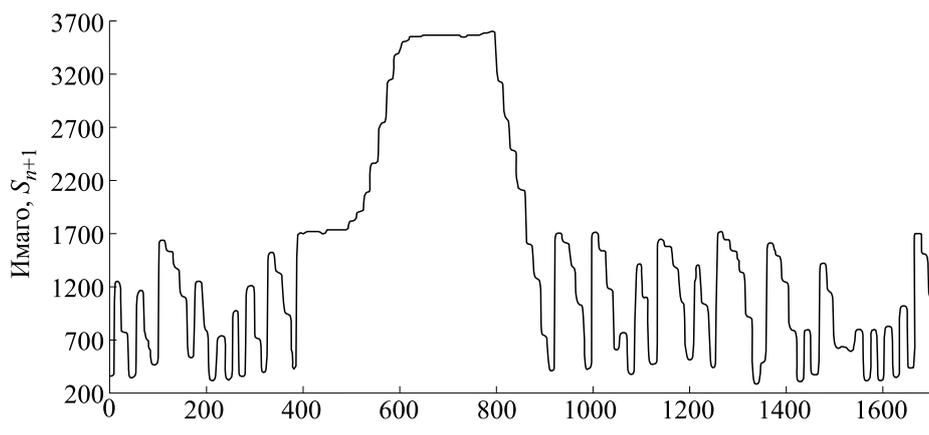


Рис. 2. Моделирование порогового сценария популяционной вспышки затуханием (из работы [1]).

цесс оказывается инерционным. Ирландия ввела «stayhome» 20.03.2020 г. и ужесточила карантин 24.03.2020 г. К 08.04.2020 г. Ирландия вышла на «плато» — по гладкой логистической кривой было 380 новых случаев, потом эпидемия вдруг резко ускорилась и 09.04.2020 г. наблюдалось 500 случаев, а 11.04.2020 г. уже оказалась превышена «психологически важная отметка» в 1500 случаев за сутки. Ирландия — интересный пример, когда достижение модельного равновесия, где рост должен остановиться («плато»), оказывается вдруг пороговым значением и неожиданно для всех резко ускоряет эпидемию. К 05.05.2020 г. суточные показатели Ирландии так и не снизились до уровня, наблюдавшегося 8 апреля. Вероятно, итоговые показатели по смертности на 100000 человек не будут сильно различаться с «бескарантинной» Швецией. Гипотеза, которая возникает после анализа, состоит в том, что если принцип «сидим дома» запоздал, то пика никак не избежать, работает принцип «если опоздали, то опоздали».

Швеция не вводила принцип «сидим дома», там не было классического эпидемического Λ -пика, но будет тянуться долго перемежающаяся волнительная динамика роста/сокращения новых случаев. 21.04.2020 г. в Швеции было выявлено 700 заболевших, а в Италии, где давно введено положение «stai a casa», — 3500 случаев. При качественном анализе эпидемического процесса данные заболеваемости по мегаполисам нужно анализировать отдельно от агрегированной статистики по всей стране, что особенно актуально для Москвы, Нью-Йорка, Мехико, где плотность населения много больше, чем в среднем по стране. Некоторые страны (Франция) вносят задним числом сразу ранее пропущенные случаи, что искажает сценарий процесса и создает ложные максимумы в статистике заражений.

Как оказалось, китайские антиэпидемические методы работают только в Китае. Гонконг и Сингапур уже заявляли о победе над эпидемией, но власти Сингапура ждут повторные вспышки из-за потребности в иностранных рабочих. После пика статистика ежедневных случаев заражения часто становится перемежающейся, действует фактор неоднородной задержки в процедуре выявления. Чаще больной выявляется, когда возникают симптомы и уже есть иммунный ответ. Важен фактор скрытого развития инфекционного процесса внутри организма, что создает эффект комплексного запаздывания при распространении, потому временный спад числа заражений не нужно трактовать как успех. В Иране с июня сообщают об уже очевидной «второй волне» эпидемии после затишья.

Эпидемия в Германии развивалась по плавному сценарию (здесь акцентируем внимание на второй производной) по сравнению с Италией и Испанией, где от старта до первого максимума прошло соответственно 16 и 20 дней. Сценарий с быстрым пиком похож на пороговый запуск вспышки численности после длительной стабилизации в окрестности неустойчивого равновесия из нашей предыдущей работы [1] (см. рис. 2). После «плато» здесь развивается турбулентный режим.

В случае эпидемии сходство наблюдается в некоторых случаях у фазы порогового перехода от флуктуаций к быстрому росту. Завершение эпидемии редко бывает аналогично резким, как при падении численности размножившихся насекомых. Так, в Италии и в Испании долгое медленное снижение ежедневных случаев перемежается локальными пиками.

COVID-19 распространяется быстрее «свиного гриппа» со средним инкубационным периодом 5.5 суток [14], но с диапазоном инкубационного периода от 0 до 15 суток (по данным из Уханя

[15]). Уже в Ухане отмечали возможностью передачи вируса на бессимптомной стадии — при развитии инфекции при попустительстве адаптивного иммунитета. Интервал до основной неспецифической реакции организма на респираторную инфекцию — повышения температуры (и до выброса пирогенных интерлейкинов) у COVID-19 в среднем больше [16], чем был в 2003 г. у родственного SARS-вируса. В работе [17] отмечено, что нейтрализующие антитела были обнаружены (с использованием псевдовиральных частиц) в 79, 92 и 98% проб, взятых соответственно через 13–20, 21–27 и 28–41 сутки после появления симптомов у зараженных сотрудников больниц, которым не требовалась госпитализация. Это однозначно медленная реакция по сравнению с ответом на большинство вирусов острых респираторных инфекций. О Т-киллерах данных нет. По важной, но неясной еще причине медиаторы иммунитета значительной доли инфицированных не сильно торопятся активироваться в ответ на SARS-CoV-2. Вирусу это выгодно для скрытого распространения, но может оказаться, что видимая неспешность ответа предохраняет от большего риска, когда начальная доза не расценивается как критическая.

Биологические причины такой большой для острых респираторных вирусных инфекций дисперсии латентной фазы болезни еще долго останутся предметом исследований и дискуссий медиков. Уделяют внимание необычным сопутствующим признакам — другим невыраженным и необычным для острых респираторных вирусных инфекций симптомам, таким как потеря обоняния и вкуса [18]. Разумно предположить, что есть пороговое значение концентрации вирионов, после которого резко проявляются симптомы. В работе [19] итальянскими медиками опубликованы неожиданные результаты. Они дважды протестировали большую часть (90 и 80%) жителей муниципалитета. 40% выявленных случаев названы бессимптомными. Итальянцы утверждают, что определенная ими вирусная нагрузка у носителей вируса с явными симптомами и «бессимптомными» людьми не отличалась. Наблюдение сейчас не имеет достоверного объяснения. Осторожнее говорить не о «бессимптомном», а о вялотекущем сценарии болезни. Математически это значит сохранение репликации вируса в стабильном равновесии (на неопределенный срок). Если симптомы не появились через неделю, не факт, что они не проявятся через год. Есть вирусы, которые годами пребывают в субклинической стадии (например, ВИЧ). Другие средства сдерживания инфекции могут начать истощаться или вирус сможет их обманывать путем антигенного дрейфа в организме. Объясняется различие скорости прогрессирования болезни ВИЧ тем, что у одних людей антитела способны связываться большей до-

лей вариаций вирусного гликопротеина, у других авидитет получается с малой долей вирионов. Иммунитет реагирует на антигены, отдельные части белков возбудителя, но эти участки бывают изменчивы. Одни участки изменятся быстро, а другие консервативны. Количественные показатели иммунного ответа по антителам не говорят об эффективности подавления вируса, когда не находится стабильно аффинных вариантов иммуноглобулинов. Это вероятный фактор эффективности ответа. Известны ситуации, когда вирус уходит, но спровоцированное системное воспаление останется.

В 2020 г. сложилась уникальная возможность для специалистов по моделированию следить за эпидемическими траекториями стран в реальном режиме и делать быстро проверяемые прогнозы, но предсказания рушатся одно за другим из-за особых свойств COVID-19. В сложившейся ситуации информативными данными являются изменения доли положительных тестов от числа проведенных за сутки, но такие сведения не публикуются. Невозможно строить долгосрочные модельные прогнозы по будущему COVID-19, пока не установлено главное — как формируется иммунитет, с какой скоростью реагируют разные компоненты системы и как долго сохраняется защита у переболевших. Интересно для моделирования получить данные о самой ранней стадии развития COVID-19, так как в нелинейных системах переходные режимы и пороговые эффекты распространения инфекции могут зависеть от начальных условий. Другой важный вопрос — влияет ли начальная доза заражения и на скорость развития пневмонии, и на иммунный ответ, который бывает агрессивен сродни цепной ядерной реакции и притом безрезультатен. Актуальная модель вариантов развития нового заболевания должна обладать чувствительностью к $N(0)$.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКИ

Наличие статистических данных о распространении вируса не гарантирует правильных выводов. Систематически тестировать все население начали сразу только Исландия и отчасти Австралия, когда поняли, что инфицированный через три дня уже является распространителем. Для будущих работ по анализу COVID их данные послужат эталоном статистики. На острове поняли, что изолировать нужно инфицированных, а не здоровых. Деньги же эффективнее тратить на средства для массового тестирования. На рис. 3 приведено сравнение с данными процентного распределения коронавирусной статистики Нидерландов, где тестировали только попадавших в лечебные учреждения с симптомами острых респираторных вирусных инфекций. Не зная этого

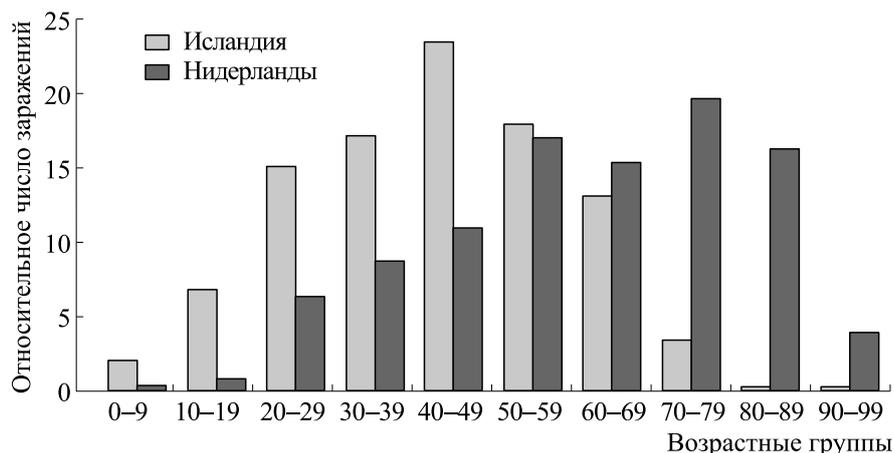


Рис. 3. Распределение относительного числа заражений коронавирусом по возрастным группам по данным из Исландии и Нидерландов (с сайта <https://www.covid.is>).

факта, впоследствии биолог или статистик может решить, что популяция исландцев имела какие-то генетические отличия в восприимчивости к вирусам, накопленные в долгой изоляции на острове при низком генетическом разнообразии.

Данные из Исландии разрушают миф о том, что коронавирусом болеют чаще люди старшей возрастной группы. Чаще болеют люди среднего возраста. У пожилых в среднем интенсивнее проявляются осложнения. Тогда если тестировать только тех, кто обратился к врачам, то максимум придется на 60+. COVID – это не первая инфекция, которую более юные переносят легче. Многие знают, как неприятно заболеть краснухой в зрелом возрасте. Наш иммунитет – обучаемая самонастраиваемая система защиты из нескольких уровней, которой легче воспринимать и побеждать новое в молодости, чем в дальнейшем срочно переучиваться для внезапных угроз. Когда существует простое объяснение, то для математических моделей лучше использовать наиболее логичные связи между фактами.

ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И СОПОСТАВЛЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭПИДЕМИЙ

Для вызывающих эпидемии вирусов устанавливается оценка базового репродуктивного числа R_0 . Это число предполагает, сколько один носитель в среднем заражает других. Для вируса SARS-CoV-2 определяли $R_0 = 2.0$ по результатам математического моделирования [20] и $R_0 = 2.5$ [15] по статистике из Уханя (есть основания считать, что данные занижались), но это значение R_0 скорее является статистическим показателем для справочников. Эта характеристика не объясняет стремительных локальных вспышек. В Италии базо-

вое репродуктивное число явно увеличилось [19]. Пусть среднестатистический больной COVID-19 заражает 3.5 других, но есть способные заразить и намного больше. Существует гипотеза суперраспространителей и указываются примеры такой активности [21]. Так, например, объясняется возникшая эпидемия ВИЧ в 1980 г. из-за действий одного канадского бортпроводника, заразившего сотни человек по всей Северной Америке, хотя вирус попал в США десятилетиями ранее. Первый подтвержденный случай ВИЧ был датирован 1966 г. в Сент-Луисе, но быстрая фаза эпидемии не разразилась во время «лета любви» 1969 г., а медленно тлела целых 11 лет. В XIX в. описаны единичные случаи распространителей брюшного тифа, которые от симптомов тифа не страдали, но вызывали массовые заражения.

В классических моделях с использованием систем обыкновенных дифференциальных уравнений триггерные эффекты и импульсную активность учесть затруднительно. Актуально рассматривать именно импульсные сценарии с учетом массовых случаев одномоментного заражения и их пролонгированных последствий, эффект инерции в динамике эпидемии. Триггерами ускорения эпидемии стали футбольные матчи: например, Аталанта против Валенсии. Одно событие привело к появлению группы инфицированных активных распространителей болельщиков «тифози» в Бергамо, что спровоцировало Λ -образный пик эпидемии с оцененной на данный момент смертностью 12%. Именно смертность является ключевой характеристикой при сравнении разных эпидемий, а не только скорость роста заболевших.

Сравнивать можно то, что сопоставимо – страны, близкие по уровню доступности медицины и ведущие непредвзятую статистику. Столь драматичную разницу в показателях смертности

стран (например, соседние Испания – 10%, Португалия – 4%) объяснить чрезвычайно сложно уровнем качества медицины. Объяснение может базироваться в рамках гипотезы «иммунологического импринтинга». Если вы первым переболели в детстве вирусом гриппа типа HxNx, то стали навсегда устойчивы именно ко всем схожим с данным типом штаммам, но перед HxNy окажитесь беззащитны и будете болеть каждый год, так как иммунная система не заметит различий – активизируются В-клетки памяти, хранящие старый антиген. Из истории вакцинации помним, что коровья оспа обеспечивала стойкость к натуральной, тогда их неразличимость играла на нашей стороне. В работе [22] в серии опытов на мышах был подтвержден эффект «слепого пятна» (blind spot) иммунной системы – предел различимости вариантов вирусных белков. В результате зараженные новым штаммом гриппа продуцируют антитела против старых вариантов белков вирусных штаммов. Плохо связывающиеся с мишенью антитела только мешают. В гипотезе предполагались типы гриппа нейраминидаза/гемагглютинин, но коронавирусы человеческой популяции просто менее изучены, вакцины от них не тестировали, тут может вмешиваться фактор неопределенности, увеличивая дифференцировку сценариев болезни. Нет гарантии, что максимум частоты из многообразия возможных антител всегда придется на нужный нам белок. Несколько бета-коронавирусов давно присутствуют среди наших сезонных острых респираторных вирусных инфекций, но раньше распространенность типов коронавирусов в регионах пристально не анализировали. Из данной гипотезы следует, что люди, которые не сталкивались с коронавирусами, справляются с COVID-19 легче, чем уже заражавшиеся другими представителями из семейства *Orthocoronavirinae*. Люди старшего возраста могли переболеть близким по антигенным признакам штаммом в 80-е гг. прошлого века, и сейчас одно из звеньев их иммунитета генерирует малоэффективный ответ. Формирование иммунного ответа при презентации антигенов получает некоторую вероятностную составляющую, неравномерное распределение по частоте. Трансмембранные Spike-белки у видов РНК-вирусов значительно отличаются. Участки торчащих шипов априори считаются иммунодоминантными, но консервативные нуклеопротеины, массивные белки, упаковывающие РНК в вирион, тоже иммуногенны (допустимые мишени для Т-клеток). Клетки иммунной памяти, хранящие антигены нуклеопротеинов, могут стать помогающим фактором при столкновении с вирусом, использующим модифицированные участки «шипов короны».

Для проверки гипотезы «слепого пятна» в иммунной памяти интересно сравнивать варианты антител при легком и летальном развитии заболе-

вания – и на две части Spike-белка, и на альтернативные N-протеины с анализом их частотного распределения. Косвенным подтверждением реальности гипотезы будет расхождение – значимая доля отрицательных (стандартизованных) тестов на антитела для подтвержденных ПЦР-тестами случаев COVID-19 с сильными симптомами и положительных тестов на антитела при нескольких отрицательных ПЦР-тестах. Возрождение против объяснения на базе идеи «первородного антигенного греха» – в условиях глобализации в Европе циркулирующие типы вирусов должны были равномерно перемешаться. Генетики уже ищут объяснения различий смертности от COVID-19 в частоте вариантов участков генов гистосовместимости, отвечающих за иммунитет.

Методов моделирования распространения болезни известно несколько, как мы видим, не все они оказываются пригодны для прогнозирования пандемии и, главное, методов оценки будущих показателей смертности. Популярны модификации SIRS-модели распространения, исследованные как в форме систем дифференциальных уравнений, так и в дискретной алгоритмической форме. Алгоритмы применялись как полностью детерминированные [22], так и с учетом вероятностных характеристик исхода – заражения, выздоровления, смерти [23]. Существуют камеральные SIRS-модели, где выделяют субпопуляции и различные группы риска при распространении особого рода инфекций. В работе [24] рассмотрены аспекты применения терапии и выделены отдельно инфицирование «чувствительным вариантом» и заражение «устойчивым вариантом». В автоматных SIRS-моделях «заболевший» с некоторой вероятностью становился «мертвым» или «иммунным», но пока непонятно, как включить формат переходов в состояние «бессимптомных носителей». В Италии сообщают, что молодые люди со слабыми симптомами остаются заразными носителями (у них подтверждают наличие РНК-вируса) в течение двух месяцев, но для модели нужны данные динамики иммунного ответа.

В настоящее время нет единых критериев, по которым правительства стран должны вводить ограничительные меры для остановки заражения. Вводить ограничительные меры эффективно всем странам вместе и сразу. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила о пандемии, но уже постфактум. Прогнозы и математические модели сценариев распространения новой коронавирусной инфекции у руководства организации имелись, но они не сыграли особой роли в принимаемых решениях. Наличие многих математических моделей [25] не помогает при отсутствии воли у чиновников Всемирной организации здравоохранения в принятии решений и обязательных для всех алгоритмах действий. О возможной эпидемии при передаче че-

ловеку одного из SARS-вирусов, которые циркулирует в популяции рукокрылых, говорилось еще в 2007 г. (см. работы [26, 27]).

Важный вопрос для прогнозов — когда оптимально выходить из ограничительных мер, не провоцируя повторный всплеск, или понять, что повторного увеличения заболеваемости в данном сценарии никак не избежать. Опыт былых эпидемий показывает, что часто бывают повторные пики через два-четыре месяца после затухания первой волны инфекции, как это было и с «испанкой», и с чумой в Марселе в 1720 г. Прогноз возвратной волны эпидемии — актуальная задача моделирования именно сейчас. Важно отличать фазу осцилляции при колебательном развитии эпидемического процесса и повторную вспышку как события. Критически важно для моделирования и построения прогнозов знать ключевые аспекты: как формируется постоянный иммунитет, сколько он действует, возможна ли «реактивация» вируса при сохранении скрытого очага в организме. Появляются сообщения, что иногда вирус исчезает, но его вновь находят в организме, это тревожно и неясно, насколько такие случаи редки.

Недостатком многих SIRS-моделей, по нашему мнению, является отсутствие зависимости качественных режимов поведения от начального состояния в момент запуска локального эпидемического процесса. Различие в исходном количестве зараженных (по одной из гипотез) может являться объяснением столь разных эпидемических сценариев в разных регионах, помимо других факторов, основным из которых является слабоформализуемая в уравнениях характеристика — плотность социальных контактов.

Для современного моделирования эпидемии востребовано, чтобы показатель смертности был не априорным параметром в системе уравнений, пусть заданным случайной величиной с известным законом распределения по возрастным группам, но функционалом. Модель станет прогностической, если вероятную смертность оценить в вычислительных экспериментах из демографических и иммунологических показателей субпопуляций.

Сегодня вычислительные мощности позволяют строить детализированные сетевые модели передачи вируса в гетерогенном социуме, но свойства вируса по скрытому распространению не позволяют в данный момент ориентироваться на медицинскую статистику. Традиционные методы моделирования, безусловно, полезны для рассмотрения локальных вариантов смены фаз процесса с изменением доли выздоравливающих в зависимости от динамики числа заражений и сценариев течения инфекции в организме.

ФОРМАЛИЗАЦИЯ ЗАПАЗДЫВАЮЩЕЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПОПУЛЯЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ

Феноменологические модели могут быть актуальны, когда истинные механизмы нам пока неизвестны и непосредственно их описать нет возможности, либо их сложность не подлежит формализации. Математическому моделированию функционирования подсистем иммунитета посвящено значительное число работ [28]. В построении моделей долго придерживались разделения на гуморальный и клеточный виды иммунного ответа. В работах группы Г.И. Марчука даже был рассмотрен аспект старения иммунной системы из-за повышенной «антигенной нагрузки» [29]. Однако до результатов последних лет структура врожденного и сложность запуска адаптивного иммунитета не была ясна. Исследования подтипов клеток Т-хелперов и алгоритма выбора рецепторов далеко не закончены. Открытия Р. Меджитова и Ч. Джейнуэя [30] в трактовке биологической кибернетики означают, что система регуляции иммунных ответов работает триггерно, т.е. каскадом сигналов, и относится к парадигме дискретно-непрерывных и гибридных типов динамических процессов [31].

Существует проблема моделирования непосредственного взаимодействия вредителя и леса или вируса и организма как несопоставимость временных шкал этих борющихся видов (в частности, вирион ВИЧ живет до полусуток). Если классифицировать феноменологические модели биологии, то в случае иммунитета и вируса мы описываем не взаимодействия типа «хищник—жертва» или «паразит—хозяин», эта коллизия ближе к «модели войны» — противостояния двух сражающихся армий. В моделях мы можем рассчитывать эффективность применения средств поражения противников, не описывая внутреннюю механику их оружия. Также актуально рассматривать в моделях именно сценарии завершения экстремального взаимодействия.

Популярным способом построения биологических моделей со сложной динамикой является использование уравнений с запаздыванием [32] (синоним «эредитарности» у Вольтерра). В таком подходе регуляция текущего процесса отбрасывается на некоторое время в прошлое состояние системы [33]. В биологии запаздывание отражает целый комплекс действующих временных факторов [34] и не ограничивается временем достижения зрелости. Внутриклеточные процессы, например, при экспрессии белков с использованием матричной РНК включают несколько временных характеристик [35].

Факторы запаздывания реакций важны для ситуации выработки иммунного ответа. Они оказываются зависимыми на узком промежутке вре-

мени от частоты случившихся встреч активных клеток с вирусом. В организме есть процедуры немедленного реагирования на вторжение и целенаправленного, ориентированного на эту мишень, но опаздывающего, так как дендритные клетки сперва должны выставить антигены вируса (по аналогии, как представляет фоторобот полиция).

В. Вольтерра первым в математической биологии рассмотрел уравнения с $N(t - \tau)$. Самые известные биологические модели с запаздыванием — это модели Хатчинсона, Николсона и Гополсами, имеющие ряд модификаций [36]. Уравнение Хатчинсона не было сформулировано самим Хатчинсоном в 1948 г., как часто можно прочитать (старые работы оцифрованы и доступны, теперь можно увидеть труды классиков, а не просто ссылаться на них по привычке). В работе [37] он кратко изложил гипотезу влияния прошлых состояний на эффективность воспроизводства, что совсем не являлось основной идеей той статьи. В работе [38] было указано, что модель предложена Райтом, но в работе [39] видим уже несколько иную запись:

$$y'(t) = -\alpha y(t-1)[1 + y(t)], \alpha > 0.$$

По-видимому, Р. Мэй [40] первым выписал уравнение в таком привычном виде:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left(1 - \frac{N(t-\tau)}{K} \right). \quad (1)$$

Уравнение (1) фактически является усложнением «логистической» модели Ферхюльста с введением запаздывания τ для регуляции, которая определена значением K , важнейшим понятием емкости «экологической ниши», теоретически обоснованной именно экологом Г. Хатчинсоном. K — больше чем константа в модели, это принцип внутривидовой регуляции теоретической экологии [41], исходящий из существования априори предельно допустимой равновесной величины популяции, существующей $\forall t$. Из математической модели возникли популярные теории об « r - и K -стратегиях» эволюции видов, хотя у Ферхюльста это было умозрительным математическим описанием для социума Европы середины XIX века и никогда не предполагалось для экстремальных ситуаций при инвазиях новых видов.

Уравнение при небольших запаздываниях τ феноменологически описывает реально наблюдающийся режим затухающих популяционных колебаний $N(t) \rightarrow K$. Траектория (1) при $r\tau \approx \pi/2 \pm \varepsilon$, $N(0) < K$ опишет характер волнообразной эпидемии — например, повтор фазы роста числа случаев COVID в Техасе (рис. 4а), но не в Нью-Йорке и не в Италии. В Иране без усреднения на графике наблюдается (рис. 4б) явный осцилляционный сценарий эпидемии, который многие назовут «вторая волна», но математически эта «волна»

часть единого затухающего колебательного процесса. В работе [42] мы указывали отличия для двух ситуаций — повторной вспышки вредителей эвкалиптового леса как отдельного стохастического события и реализации продолжающихся колебаний листовертки в Канаде как целостного длительного популяционного явления.

Для уравнений «логистических» моделей Ферхюльста, Гомпертца, Ричардса и др. выполняется условие $\forall t, N(0) < K, N(t) \leq K$, что не соответствует быстрым инвазивным сценариям. Сценарий при $\exists t_\sigma < t_m, N(t_\sigma) > K$ и $N(t_m) < K$ соответствует хрестоматийной σ -образной кривой, показанной в книге «Экология» Ю. Одума для типичного сценария динамики роста инвазионной популяции с «овершутом» $N(t_\sigma) > K$, но без фазы экстремальной вспышки. Популяция вселенца не может моментально остановить прирост численности из-за достижения K -ниши (она о нем не подозревает), потому происходит превышение $N(t_\sigma) > K$ до момента остановки прироста $N(t_\sigma) = 0$ и невынужденного снижения до приемлемого равновесия с биотическим окружением. Это превышение не относится к экстремальным переходным режимам. Рост численности останавливается сам по себе ($N(t_\infty) = K$), как регулируемый без внешнего противодействия. Динамика, представленная уравнением (1), может описывать сценарий только «мирного», не разрушающего среду заполнения экологической ниши с конкурентным вытеснением и без резкого снижения численности после «овершута» — превышения априорной емкости ниши. Известны случаи полной гибели чрезмерно агрессивной чужеродной популяции. Для многих актуальных ситуаций достижение точки нулевого прироста численности совсем не означает баланса со средой. Например, K — предельное число доступных для заражения вирусом клеток, что определяется в организме эффективностью действия интерферонов.

Решение уравнения (1) диссипативно: $N(t) \leq (-1) + \exp(r\tau)$ независимо от $N(0)$ [43]. Свойства уравнения (1) с образованием орбитально устойчивого цикла и негармоническими колебаниями хорошо известны [45] как образование автоволн в системах с запаздыванием [44]. Траектория уравнения (1) переходит в циклический режим для популяции с репродуктивным потенциалом r после бифуркации Андронова—Хопфа при значении произведения бифуркационных параметров $r\tau > \pi/2$ [46]. В биологических задачах уравнение (1) анализируют с константной предысторией $\forall t \in [-\tau, 0], N(t) = N(0)$. В математических работах рассматривается однопараметрическая форма записи: $\dot{N} = \lambda[1 - N(t-1)]$, потому эти результаты трудно перевести обратно в терминологию экосистемных процессов. Обоб-

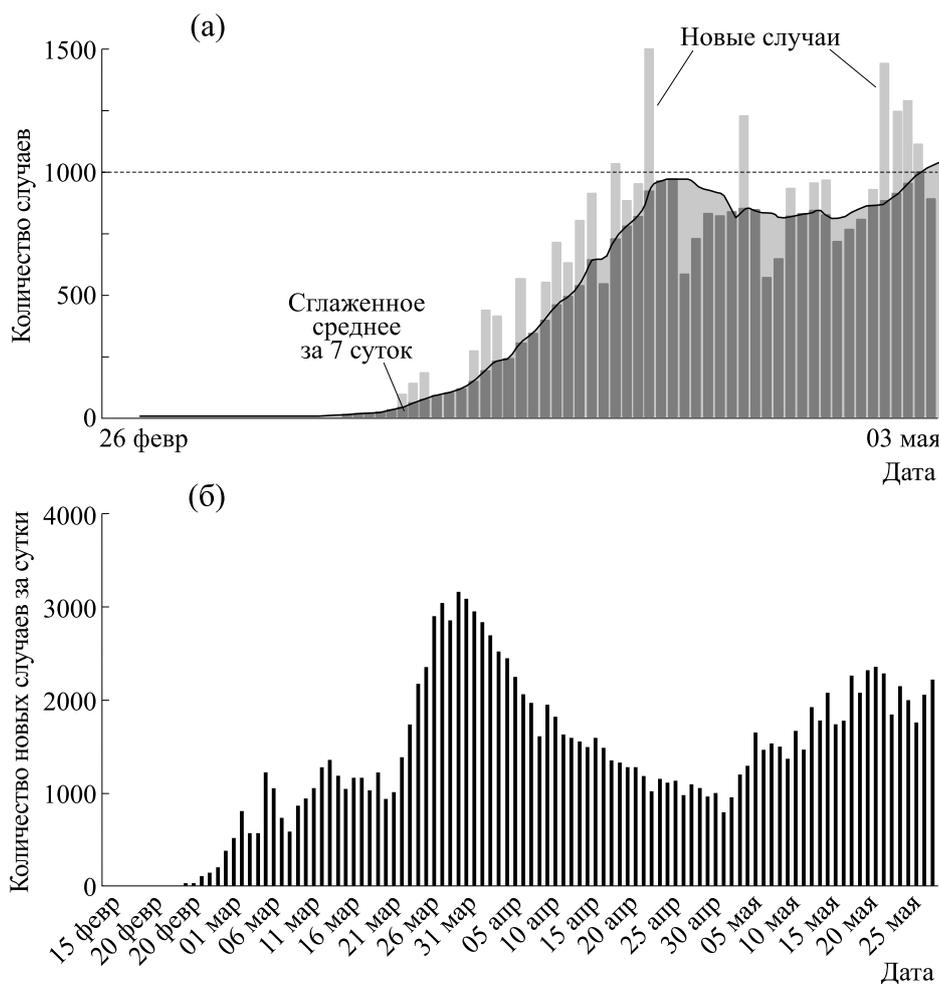


Рис. 4. (а) – Динамика новых случаев COVID в Техасе со сглаживанием – усреднением по данным за семь суток (данные New York Times); (б) – осциллирующая эпидемии COVID в Иране.

шение уравнения Хатчинсона для учета возрастной структуры популяции можно записать так:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = r \left(1 - \frac{1}{K} \int_{-\tau_1}^{-\tau_2} dv(s) N(t+s) \right) N. \quad (2)$$

Недостатки уравнения Хатчинсона и его обобщений хорошо известны специалистам в области практической экологии [47]. При увеличении амплитуды минимумы релаксационного цикла (1) становятся длительными и глубокими, фактически попадают в ϵ -окрестность нуля. Для интерпретации свойств изолированной популяции режим нереалистичен. Обоснованно сказать, что модель теряет возможности существенной биологической интерпретации поведения при больших значениях τ и не может описать резкие стремительные изменения.

Альтернативное известное уравнение осциллирующей динамики «мясных мух» (blowflies

equation) не использует в явном виде значение предельной емкости ниши:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t - \tau) \exp(-bN(t - \tau)) - \delta N(t). \quad (3)$$

В работе [48] модель в форме дифференциального уравнения предложена для описания колебаний с большой амплитудой у лабораторной популяции мух в экспериментах Николсона. Уравнение (3) использует для формализации внутривидовой конкуренции при повышении плотности известную функцию Рикера, только с запаздыванием при репродуктивном сомножителе, аналог уравнения $x_{n+1} = ax_n e^{-bx_n} - \delta x_n$. Итерация функции Рикера, давно применяемая в промысловой ихтиологии модель пополнения популяции рыб с изъятием, имеет хаотический режим по сценарию удвоения периода Фейгенбаума. Циклы итераций $\Psi^n(x) = \Psi^{(n+p)}(x)$, $p = 2^\phi$ не подходят описания популяционных флуктуаций.

Удвоение периода p рождает пары точек вокруг неустойчивой точки x^* , но популяционные циклы — это последовательные перестановки с максимумом в конце периода $x_{p-i-1}^* < x_{p-i}^*, i = 0..p-1$. Анализ уравнения (3) относится к области хаотической динамики [49] и выходит за рамки статьи. Мальтузианский коэффициент r уже отражает разность между естественной рождаемостью и смертностью, тогда δ в уравнении (3) соответствует дополнительной убыли как внешнему фактору.

Максимумы колебательного режима после бифуркации рождения цикла в модели Гополсами [50] более соответствуют представлениям о регулярных колебаниях:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left(\frac{K - N(t - \tau)}{K + jN(t - \tau)} \right). \quad (4)$$

Экологическим моделям с отклоняющимся аргументом посвящено множество работ, обзор многообразия модификаций моделей с запаздыванием приведен в работах [51, 52].

Далее предложим модификации модели с точки зрения описания редких и специфичных биологических процессов, которые подразумевают вариативность сценариев. Эпидемии, к нашему счастью, не формируют устойчивые циклы. Колебания в популяционных процессах чаще спорадические, без постоянного периода — перемежающиеся флуктуации. Описать сценарий спонтанного завершения быстрой фазы инвазии важно в том случае, когда достижение равновесия $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = K$ является нереальным сценарием для среды. Циклическая динамика — не главное ключевое свойство для эпидемических моделей.

МОДИФИКАЦИЯ МОДЕЛИ ДЛЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОПУЛЯЦИЙ

Для получения реалистичных с точки зрения экодинамики форм осцилляций нами предложено следующее уравнение с запаздыванием на основе уравнения (3), но с формализацией нелинейного порогового противодействия, которое имеет режим спонтанного затухания осцилляций, возникших после бифуркации Андронова–Хопфа:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t - \tau) \exp(-bN(t - \tau)) - q \frac{N(t - 2\tau)}{A - N(t - \tau)}. \quad (5)$$

Модель (5) может описывать специфическую динамику эпидемии COVID в штате Мичиган в форме серии затухающих пиков после основной и резкой вспышки (рис. 5). В штате Вайоминг эпидемия коронавируса аналогично развивалась пульсирующими пиками, но второй пик там был

гораздо сильнее первого. Подобный сценарий давно известен в динамике активности насекомых-вредителей как «sawtooth-like oscillation» — пилообразная вспышка численности с разновеликими затухающими пиками. В совершенно разных биологических процессах может наблюдаться идентичная динамика смены фаз, что объясняется нами общностью математической формы их функций регуляции [53].

Модельный сценарий актуален в предположении, что эпидемия полностью не затухнет, но потеряет «пандемический» статус и станет обычным среди других спорадически активных острых респираторных вирусных инфекций. Вредители после окончания вспышки не исчезают, но их становится мало, и их активность не фиксируется в лесных отчетах. В модели (5) вызвать новый переходный режим с колебаниями способно резкое изменение значения $N(t)$ — без бифуркаций.

Сравнение подтверждает, что затухание эпидемии после пика — процесс немонотонный и достаточно волатильный, со стохастической компонентой и локальными всплесками. Гладкое снижение — признак умышленной фальсификации статистики для отчета. При сознательном искажении статистики уменьшается дисперсия ряда. В реальной эпидемии, как видим, обычное явление — это разброс числа ежедневных случаев заражения при колебаниях $>25\%$.

Для дальнейших модификаций целесообразно принять гипотезу, что экологическая ниша представляется относительным регулирующим фактором, а не фиксированным — неизменным априорным значением. Переход к вспышке в реальных популяциях насекомых не может начинаться от единичных особей. Нужно учитывать, что на графиках динамики вспышек численности приводятся данные о поражениях леса, а не о численности самих вредителей. В малых группах эффективность размножения низка и зависит от случайных событий. Для запуска вспышки нужна достаточно плотная группа особей, которая при эффективном размножении способна вызвать вспышку. Мы предложили простую модификацию уравнения (4) с неравномерным увеличением нелинейности в числителе и знаменателе при регуляции воспроизводства и относительностью ниши:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left(\frac{C - N^2(t - \tau)}{K + \gamma N^3(t - \tau)} \right), C < K. \quad (6)$$

Таким образом, с помощью уравнения (6) можно получить режим пилообразных колебаний (рис. 6), где серии пиков численности начинаются после бифуркации Андронова–Хопфа от окрестности существовавшего до бифуркации стационарного состояния, когда первый трехугольный пик переходного режима имеет боль-

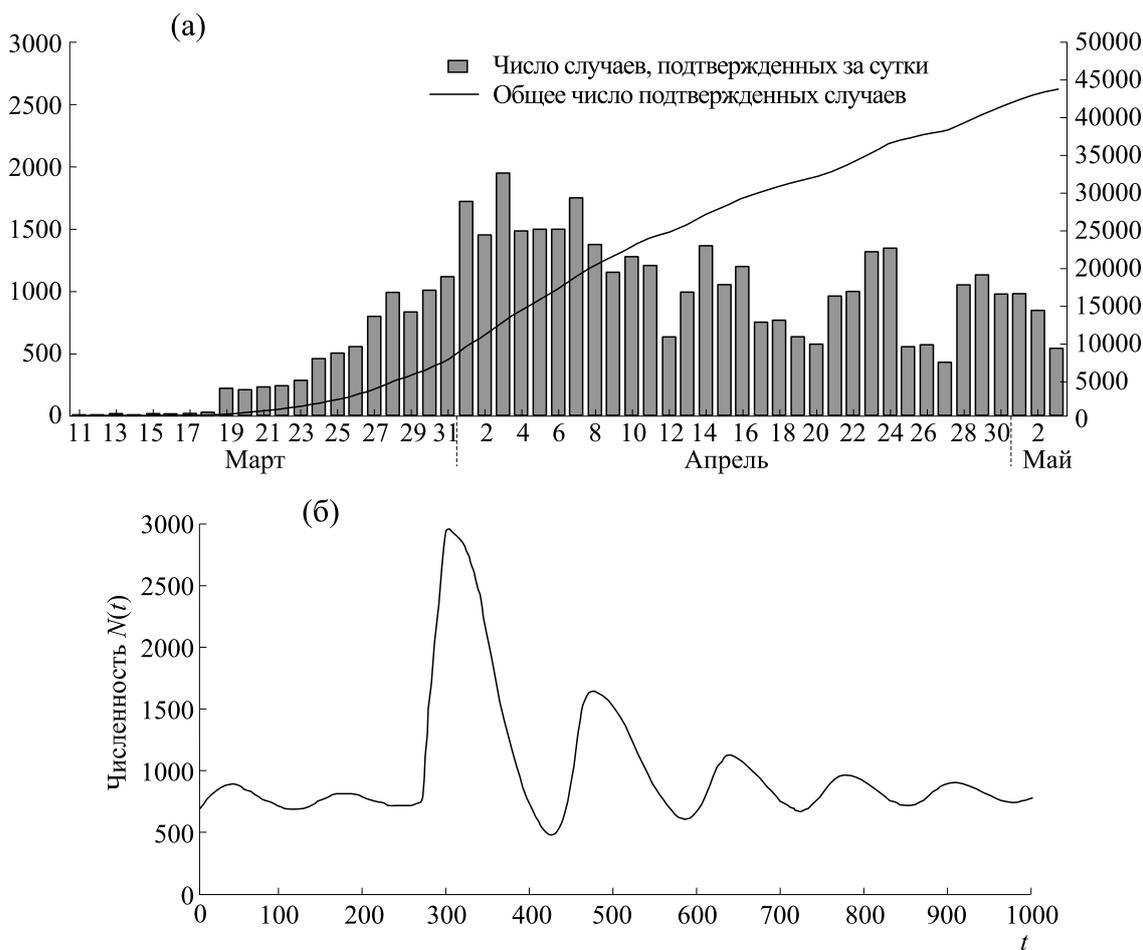


Рис. 5. (а) – Серия уменьшающихся пиков эпидемии в штате Мичиган; (б) – спонтанно затухающие осцилляции в нашей модели (5) после бифуркации из-за увеличения параметра r .

шую амплитуду, чем последующие. В случае уравнения (6) для запуска пульсирующей вспышки требуется первичный индуцирующий фактор. Некоторое воздействие на регулирующие меха-

низмы вызывает потерю устойчивости у существовавшего ранее в среде равновесия.

Сопротивление среды вторжению агрессивного вида можно учесть с помощью дополнительно-

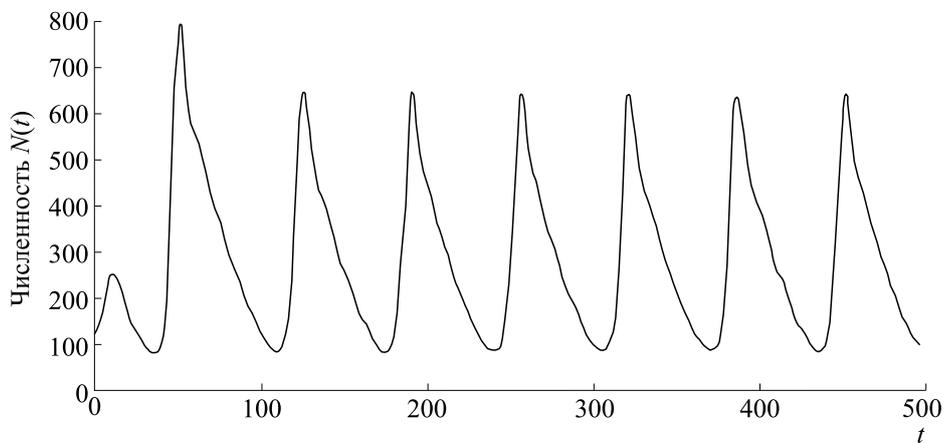


Рис. 6. Λ-образные пики пульсирующей вспышки в модели (6) без изменения параметров.

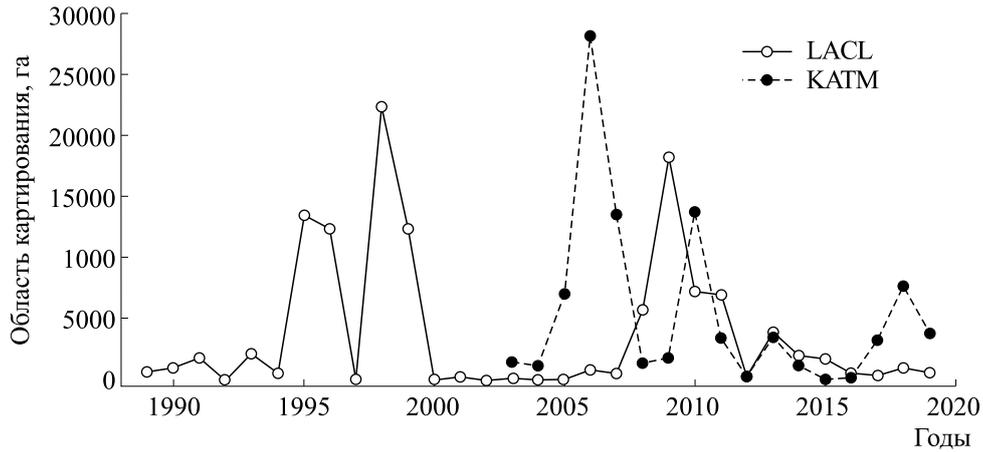


Рис. 7. Динамика поражения двух регионов лесов Аляски после начала осциллирующей вспышки елового лубоеда *Dendroctonus rufipennis* (из отчета службы лесного хозяйства [54]).

го нелинейного члена Ψ с запаздыванием в правой части уравнения (6):

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left(\frac{C - N^2(t - \tau)}{K + \gamma N^3(t - \tau)} \right) - \Psi[N^k(t - h)]. \quad (7)$$

С помощью уравнения (7) можно получить серию разновеликих пиков и колебания с нестационарным периодом. Специфический режим соответствует сценарию запуску пульсирующей вспышки насекомых с Λ -образными перемежающимися пиками, который внезапно начинается после достижения значительной средней численности. На рис. 7 показана динамика поражения площади лесов в двух регионах Аляски из-за активности жука-вредителя *Dendroctonus rufipennis*, которая наблюдается на протяжении десятилетия в форме вспышки с серией Λ -пиков. В Канаде и на Аляске открыты многолетние достоверные сведения о состоянии лесного фонда за вековой период и размерах поражения лесов различными

насекомыми, потому для подтверждения адекватности при моделировании экстремальной активности в биологических процессах лучше ориентироваться на данные из Канады. Динамика, представленная на рис. 7, подтверждает гипотезу — популяционные колебания насекомых вредителей лесов в природе, в отличие от устойчивых циклов «вольтерровских» систем уравнений, — это нестабильные переходные режимы и спорадические явления в экосистемах.

На рис. 8 показана иная регулярно осциллирующая активность комаров вида *Aedes aegypti*, являющихся переносчиками вируса лихорадки Денге в Южной Азии. В работе [55] отмечено, что порог, от которого начинается новый пик, повышается из-за потепления.

В модели (6) значима близость численности инвазивной популяции к некоторому предпороговому уровню, при котором давление популяции вселенца (или вируса) на среду уже велико. Для

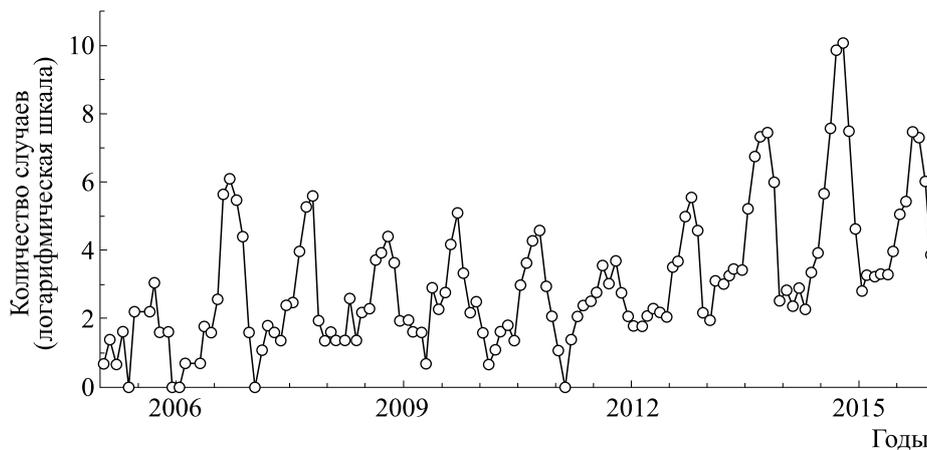


Рис. 8. Пики активности переносчиков лихорадки Денге на юге Китая (из работы [55]).

каждой биосистемы (или организма) этот уровень различен. Наблюдаемые у некоторых насекомых вспышки «пилообразной» формы — появление колебаний с быстрой серией пиков (sawtooth-like oscillations) — относятся к типам экстремальной динамики. Подобные сценарии выходят за рамки теории плотностной регуляции и стремления биосистем к равновесию. Относительное балансовое равновесие «емкость ниши» становится нижним значением для вспышечной активности. Регулярные серии вспышек бабочек *Malacosoma disstria* и *Lymantria dispar* обычно имеют тенденцию затухания. Нам важна общность регулирующих функций у таких явлений.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АГРЕГИРОВАННОГО ЗАПАЗДЫВАНИЯ

Параметр «запаздывания» не обусловлен характеристиками биологического вида, длиной этапов его жизненного цикла. Бабочка листовертка *Choristoneura fumiferana* в Нью-Брансуке генерирует длительные циклы активности [56] с десятилетними промежутками между катастрофическими вспышками. Интервалы между пиками не соотносятся с длиной развития поколений насекомых. Запаздывание, которое включено в популяционные модели (1) и (2), — это именно феноменологическое описание изменений в динамике численности [57]. Таким способом расширяются возможности для описания изменений режимов поведения траектории, но при изменении параметров. В известных уравнениях исключен фактор изменения качественной динамики сценариев в зависимости от начальных условий [58]. Динамика инфекционных заболеваний не обязана следовать единственному сценарию, так как иммунитет у всех индивидуален, но есть маловероятные варианты и частные случаи.

Бифуркационным параметром в уравнении (6) мы считаем не репродуктивный потенциал r , а величину τ . По нашему представлению, запаздывающая регуляция в модели — это адаптационная и агрегированная характеристика. Величину τ мы полагаем результатом взаимодействия вида и конкретной биотической среды, формирующаяся в данном ареале. В действующую величину запаздывания (5) входят онтогенетическая задержка этапов развития, скорость восстановления ресурсов, время выработки ответа со стороны паразитов и патогенов, миграция. Запаздывание при анализе моделей имеет смысл разделить на репродуктивное «регуляционное» и «адаптационное», которое необходимо популяции (или организму) на выработку приспособительных реакций, данная величина может изменяться в процессе инвазии. В организме, если речь идет о борьбе иммунитета и вируса, запаздывание — индивидуально зависящая характеристика всех ре-

акций активации, ее среднее значение может варьировать в локальных субпопуляциях (не обязательно из-за генетических факторов).

Уравнения Хатчинсона и Николсона не могут описать завершение вспышки или эпидемии, которая в реальности не способна быть устойчивым циклом, продолжаться при $t \rightarrow \infty$. Вспышки численности насекомых и эпидемии вирусов — это ограниченные во времени переходные режимы, имеющие фазы и развития и окончания. Наша модель (5) показывает возможный путь завершения, но не обладает вариабельностью. Все экстремальные процессы в биологии обязательно завершаются, пусть даже состоянием полной деградации среды и гибелью бурно размножившегося вида. Возможны несколько сценариев завершения, в частности, достижения минимального уровня равновесия, скрытого очага инфекции, не оказывающего видимого воздействия на среду. В предыдущей работе [1] о триггерной итерационной модели вспышки численности псиллид мы отметили, что описание сценария запуска эруптивной фазы и моделирование завершения вспышки — это две отдельные задачи, и сложнее именно самостоятельное снижение численности. У вируса меньше требований к среде, потому в случае инфекции триггерным действием будет обладать включение механизмов его подавления. Рассмотрим «безбифуркационную» модель для сценариев развития инфекции.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧИЙ СЦЕНАРИЕВ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Комплексом ответных действий организма, направленных на подавление проникшей инфекции, управляет сложнейшая система взаимодействующих разнотипных клеток. Иммунный ответ — это кооперативная реакция. Каждому звену может быть определена узкая роль или несколько, как у B -лимфоцитов [59]. Каждое звено в иммунных реакциях требует определенных шагов в алгоритме активации, требуется время для их включения. Иммунитет включает два больших связанных структурных комплекса — врожденный и адаптивный. Для задачи моделирования инфекционных сценариев главное их отличие — разное время активации. Необходимо захватить антигены, провести презентацию антигенов для T -клеток «хелперов» (показать «особые приметы») и начать размножать именно требуемые антиген-специфичные клетки-киллеры, что не может происходить мгновенно. Презентация антигена — процесс, в результате которого зрелый T -лимфоцит мигрирует в ткани с целью распознать и убить там зараженную клетку, экспрессирующую на своей мембране этот антиген. Сократить время

получения ответа от адаптивного комплекса клеток — проблема.

Репликация вируса, в отличие от смены поколений насекомых, процесс непрерывный, поэтому для задачи анализа сценариев оправдано использовать дифференциальное уравнение с запаздыванием. Интересно моделировать смены фаз течения заболевания исходя из внутренней логики противодействия инвазии в сценариях без индукции «извне» и бифуркаций из-за колебаний внутренних параметров. Изменения параметров возможны в долгосрочной перспективе. Переходы между фазами при первичной инфекции нелогично описывать колебаниями характеристик и явными бифуркационными переменными.

Основная задача в модифицированной модели — рассмотреть сценарии спонтанного завершения экстремального процесса, перехода его в иное качество после фазы быстрого роста численности вирионов. В некоторых ситуациях считается важным начальное число попавших в организм вирионов [60]. Зависимость течения заболевания от начального $N(0)$ может быть нелинейной [61]. Во многих случаях необходимо принимать в расчет дозозависимый иммунный ответ «dose-dependent response», что важно для эффективной вакцинации [62]. После контакта с антигеном дендритные клетки должны взаимодействовать с лимфоцитами. При малом $N(0)$ вирус может ускользнуть от иммунных «сторожевых».

В работе [63] проводились эксперименты, в которых две группы мышей заражали разными дозами гриппа, низкой и очень высокой. Разница в 1000 раз интересна в опытах, в реальной жизни различие дозы в 10 раз уже велико. Было показано, что начальная инфекционная доза регулирует раннюю реакцию и выброс иммуномедиаторов цитокинов. Оказалось, что чем больше начальная доза вируса, тем сильнее симптомы воспаления, быстрее начинается индукция интерферонов и неожиданно наблюдалась более ранняя активная инфильтрация Т-клеток с рецептором CD8 в легкие. «Поразительно, хотя титры вируса в легких были значительно выше у мышей, зараженных высокой дозой в первые дни заражения, относительная вирусная амплификация была значительно выше (в 125 раз) на пике вирусной нагрузки у мышей, зараженных низкой дозой вируса». Начальная доза, согласно этим экспериментам, влияла только на реакцию клеточного иммунитета, генерация нейтрализующих антител в динамике оставалась независимой. Потом экспериментаторы снова заражали выживших животных и установили, что перенесшие большую дозу мыши приобрели устойчивость за счет оставшихся CD8.

К сожалению, авторы не использовали интегральные показатели иммунного ответа, тогда

обобщенный график позволил бы свести задачу на язык математического анализа с построением функциональной зависимости начальной дозы заражения и реакции иммунитета. Потом ее нужно аналогично тормозить, так, антитела подкласса IgG4 снижают воспаление, подавляя активность фагоцитирующих клеток [64]. В гипотетической зависимости дозы и скорости реакции наиболее интересны пороговые эффекты. Данные экспериментов показывают, что при развитии вирусных заболеваний начальная доза способна определять качественные характеристики и темп иммунного ответа, поэтому должна рассматриваться в модельных вычислительных экспериментах как влияющий фактор на реализацию сценария болезни.

Изменения поведения уравнений (5) и (6) мы наблюдаем при бифуркациях, вызываемых моментальными изменениями значений управляющих параметров, которые далеко не всегда можно объяснить существенными причинами. В каждом случае нужно теоретически обосновать механизмы увеличения значения r (или τ), которое провоцирует пульсирующую вспышку. Все характеристики видов в природе изменчивы, но обычно плавно.

Предложим новую модель исходя из значимости субкритического уровня присутствия патогена H — предпороговой величины вирусной нагрузки $N(0) < H < K$. Вместо квадратичной или экспоненциальной выберем логарифмическую функцию регуляции:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln\left(\frac{K}{N(t-\tau)}\right) (H - N(t-h)). \quad (8)$$

Величина H отражает в уравнении (8) конкретное состояние организма при взаимодействии иммунитета с данной инфекцией, тогда как K играет роль априорно заданной пороговой величины, но не тождественной емкости ниши из логистической модели. Уровень предельного насыщения в нашем понимании — это состояние, которое достижимо и может быть незначительное превышено в кратком времени, но не сохраняется в среде. Роль этой характеристики оказывается двойкой: чем показатель меньше, тем слабее чувствуем симптомы, но тем ближе критический порог, переход через который необратим.

Рассмотрим два основных сценария новой модели (8). Будем считать, что h может быть только незначительно больше регуляционного запаздывания τ , так что $h = \tau + \xi$, но τ полагаем значительной величиной, а $H = K/3$ фиксируем. В первом сценарии фаза замедляющегося «логистического» роста численности будет идентична модели Хатчинсона при $r\tau \approx \pi/2$ с «овершутом» $N(t_m) > K$, $N(t) \rightarrow K$, но достигнутое равновесие после зату-

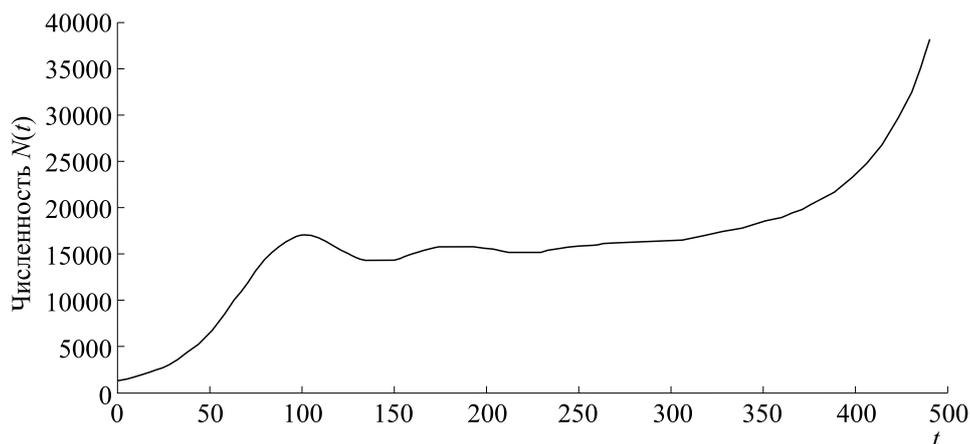


Рис. 9. Недиссипативная траектория решения модели (8) после состояния $N(t) \approx K$ в режим $N(t) \rightarrow \infty$ при $\tau = 58$, $K = 15000$, $H = 5000$, $r = 0.00000335$, $N(0) = 190$, $\xi = 2$.

хающих осцилляций оказывается неустойчиво. В этом сценарии нет конечного равновесия (рис. 9).

Траектория $t > t_m$ резко покидает окрестность K , так что $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \infty$ и решение модели (8) при выбранном значении $N(0)$, τ становится более не диссипативным. Сценарий означает разрушение среды в том случае, когда имеющийся исходный иммунитет недостаточен для контроля инвазии. После фазы острой вирусемии и следующего после $\max N(t)$ этапа $t_K > 2\tau$ длительной псевдостабильности тяжелого заболевания в этом варианте происходит безвозвратная деструкция среды. В вычислительном эксперименте расчет переходного режима после выброса траектории заканчивается сообщением численного метода с контролем точности об ошибке переполнения при остановке вычислений.

Если начальная численность при заражении станет ближе к H , то в модели (8) реализуется совершенно иной сценарий. После сходной фазы

роста $N(t) \rightarrow K$ происходит переход от кратковременных колебаний в окрестности K к флуктуациям при значительно меньшей численности в окрестности H , которые медленно затухают ($\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = H$). Мы видим более стремительную фазу роста, но меньшее время инфекции в окрестности K . В вычислительном эксперименте, представленном на рис. 10, траектория приходит в устойчивое равновесие после переходного режима $N(t) \approx K$ при аналогичных значениях параметров модели (8). Мы не рассматриваем условие $N(0) > H$ как недопустимое в реальности даже во время пандемии, заведомо летальные дозы вируса вкалывают только в экспериментах мышам.

Решение уравнения (8) имеет альтернативные сценарии асимптотического поведения без изменения ключевых характеристик взаимодействия. В контексте именно заражения организма вирусом значения r , τ , H – постоянные параметры. Важно значение начальной численности $N(0)$ от-

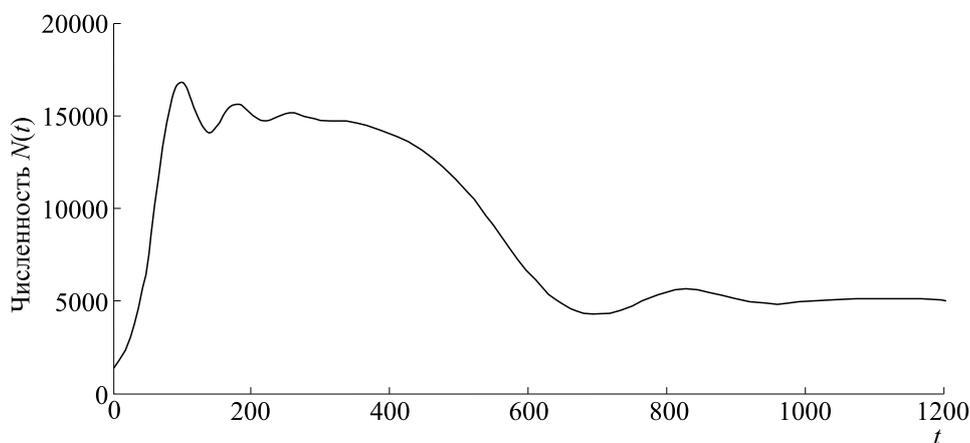


Рис. 10. Равновесие траектории модели (8) после $N(t) \approx K$ в состоянии $N(t) \rightarrow H$, $N(0) = 1099$.

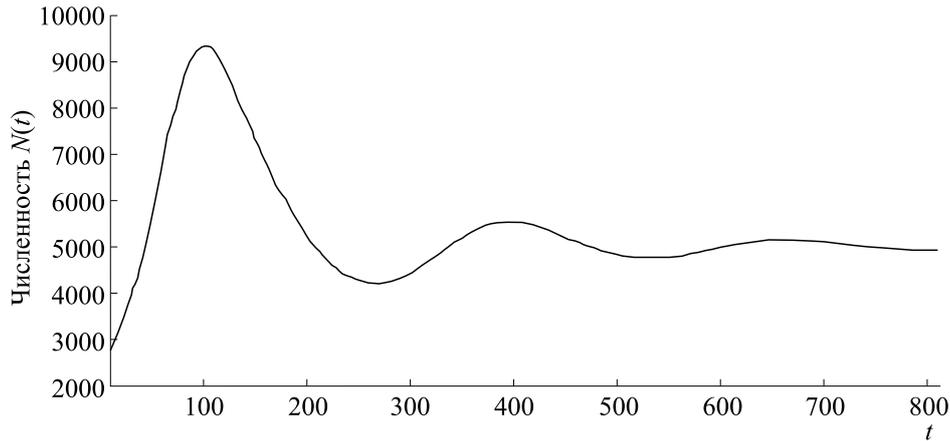


Рис. 11. Сценарий бессимптомной хронизации инфекции с $\max N(t) < K$ при уменьшенном регуляционном запаздывании в модели (8), $N(0) = 1200$.

носителем субкритической емкости среды H . Предполагается $N(0) \geq \mu_0$ – инфекция не начинается от околонулевого количества. Величины H и K мы трактуем как характеристики организма, свойства его врожденного иммунитета. K – вариативная величина в рамках популяции, что объясняет различную тяжесть симптомов. Значение H консервативнее, но не сохраняется с возрастом и является естественным изменчивым параметром среды, влияющим на поведение модели. Сокращение величины запаздывания до $3/4 h$ в модели (8) приводит к сценарию с менее выраженной острой фазой инфекции – мягкому течению заболевания (рис. 11). Непосредственное изменение параметров влечет более значительное изменение положения $\max N(t)$ в переходном режиме.

В переходной динамике симптомы воспринимаются краткими и незначительными из-за отсутствия стадии $N(t) \approx K$, но асимптотическое состояние процесса аналогично сценарию с сильными симптомами. Биологическое объяснение сценария в том, что врожденный иммунитет и антитела быстро остановили распространение вируса, но не убили все зараженные клетки – создано длительное равновесие. Можно сказать, что тут иммунитет стал «близорук» и недоработал (без действия Т-киллеров), но логичнее считать, что его реакцию просто затормозили. Существует петля отрицательной обратной связи у иммунных реакций, где начинают действовать клетки Т-супрессоры, подавляющие активность других лимфоцитов. Третий сценарий коварен, так как человек может долго не понимать, что он серьезно заболел. Одностороннее увеличение в модели (8) репродуктивной активности $r_m \gg r$ логично вызовет быстрый режим $N(t) \rightarrow \infty$ – как необратимый летальный вариант развития процесса с совсем недолгим пребыванием около неустойчивого равновесия.

Полученный в модели (8) качественный характер динамики заболевания наиболее типичен для заражения гепатитом С. На рис. 12 представлено реально встречающееся перетекание острой фазы инфекции вирусным гепатитом С в хроническое течение [65].

На графиках от начала инфекции показано как резко после достижения вирусом предельной окрестности K появляется аланинаминотрансфераза. Внутриклеточный фермент аланинаминотрансфераза обнаруживается в крови в значительной концентрации при разрушении клеток печени – тогда проявляются характерные острые симптомы. Пик выброса аланинаминотрансферазы происходит с запаздыванием по сравнению с ростом концентрации РНК вируса гепатита С в крови. Интерферон-стимулированные механизмы защиты активируются быстрее [66], но они не могут подавить вирус и в сценарии выполняют роль демпфирующего регулятора. Появление эффективных лимфоцитов, способных снизить концентрацию вирионов вирусного гепатита С и следом уменьшать присутствие фермента аланинаминотрансферазы, регистрируется со значительным запаздыванием. Нейтрализующие специфические антитела в этом сценарии появляются еще позднее. Экспрессия белков от большой группы чувствительных к интерферонам генов интерферон-стимулированных механизмов защиты (далеко не все гены изучены) тормозит распространение вируса в клетках [67], что создает предельный K -уровень – уровень временного неустойчивого баланса, при котором размножение инфекции остается гарантированно контролируемым. Превышение неустойчивого уровня K для количества вирусных частиц временно допустимо, как мы видим в сценарии хронизации с затухающими осцилляциями, но время превышения не должно превосходить τ .

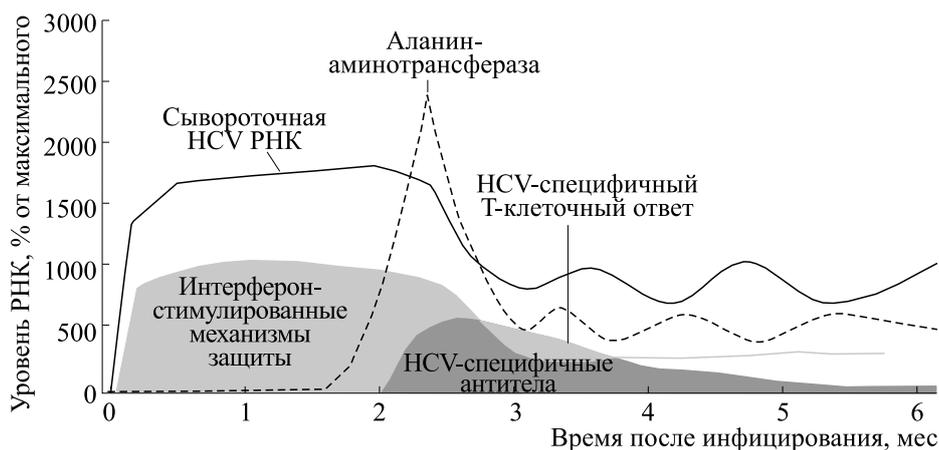


Рис. 12. Динамика концентрации РНК вируса гепатита С и выработка разных типов иммунного ответа при переходе острой инфекции в хронический сценарий (согласно работе [65]).

Противовирусные внутриклеточные белки интерферон-стимулированных механизмов защиты и ZAP (англ. Zinc-finger Antiviral Protein) математически переводят экспоненциальный рост в логистическую кривую. Эти регуляторы создают время на выполнение алгоритма ответа от клеточного иммунитета. Передовые средства защиты всегда работают с рождения и спасали бы, только при эволюции некоторые вирусы научились противодействовать синтезу интерферонов и избегать антивирусного белка ZAP. Клетки врожденного иммунного комплекса, не проходящие «антигенную настройку», справляются со многими вирусами плохо и с побочными последствиями. Своевременная генерация ответа в форме Т-клеток с рецептором CD8 имеет решающее значение для остановки инфекции, но потому мы и боеем гриппом неделю, что максимум их концентрации наблюдается в опытах через семь суток [68].

Реакция противодействия в рассмотренной группе сценариев не способна полностью подавить вирус, но может перевести инфекцию в состояние, когда оставшийся очаг вируса не угрожает жизнеспособности организма, однако становится скрытой угрозой. Вирус Эбола таится в клетках Сертоли. Интервал времени от заражения до начала действия специфических клеток иммунитета — важный фактор сопротивляемости организма, но в нашей модели дополнительно значим первичный уровень проникшей в организм инфекции. За двумя параметрами запаздывания в модели скрываются, во-первых, свойства алгоритма репликации и сборки вирионов, во-вторых, эффективность сложной группы медиаторов иммунного ответа — интерлейкиновая система взаимной стимуляции клеток. Запаздывание — атрибут системы «репликация—подавление».

Равновесное состояние не исключает возможности повторных пиков инфекции. Многие вирусные инфекции рецидивируют при долгой иммуносупрессии. Иммунный ответ на рис. 12 при уменьшении присутствия вируса гепатита С снижается, в плазме остаются обычно белки IgG. Для возмущающего воздействия в модели (8) даже не нужно менять ключевой параметр r , а резко варьировать H или τ , что вызовет новый переходный режим с фазой роста инфекции.

ВАРИАНТЫ МОДИФИКАЦИИ ИНФЕКЦИОННЫХ СЦЕНАРИЕВ С ТЕРАПИЕЙ

«Хронизация» в модели (8) — невынужденный переход траектории к стабильному равновесию через окрестность неустойчивого. Актуален сценарий окончательной гибели вторгшегося агрессивного вида в разрушаемой им среде. Модель эрадикации с $N(t_\infty) = 0$ можно предложить при использовании идеи уравнения Базыкина — включить явно критическое значение численности для существования вида L , но в степени $1/3$:

$$\frac{dN}{dt} = r \ln \left(\frac{K}{N(t-\tau)} \right) N(t) \sqrt[3]{N(t-\kappa) - L}, \quad 0 < \kappa < \tau. \quad (9)$$

В моделях с критическим нижним значением численности L требуется $N(0) > L$, и в таком сценарии (9) получим полное уничтожение очага болезни, но не рассмотрим варианты стремительной инвазии от исходно малой группы проникших патогенных организмов [69]. Вирусам не нужно искать партнеров для размножения, им достаточно где-то скрыться от средств иммунитета. По оценкам, сделанным в работе [70], заражение натуральной оспой способен вызвать единичный вирус. К счастью, обычные сезонные острые ре-

спираторные вирусные инфекции и даже COVID не так беспощадны.

С точки зрения вычислительного моделирования подсистемы иммунитета удобно классифицировать по времени начала их реакции на три группы. Третьим звеном будем считать нейтрализующие аффинные к постоянным антигенам вируса иммуноглобулины, клетки-киллеры. Для математической формализации не обязательно знать их физиологические механизмы, но важно время триггерного включения и поправочные факторы, корректирующие их эффект воздействия. Количественные показатели адап-

тивной составляющей иммунного ответа бывают значительными, но они могут реализоваться с критическим для организма опозданием, что приводит к реализации летального сценария. В отдельных случаях они становятся недостаточно специфичными – плохо взаимодействуют с подтипом вируса. Обосновано включить в инфекционную модель нелинейную составляющую $\Psi[N^k(t-h)]$ активного противоборства специальными средствами терапии или например, цитотоксическими лимфоцитами, клетками с рецептором CD8 следующим образом:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln\left(\frac{K}{N(t-\tau)}\right) (H - N(t-h)) - q \frac{N(t-2h)}{H_1 - N(t-2\tau)}. \quad (10)$$

Специальные клетки способны уничтожить внутриклеточных паразитов, оставшихся там, куда антитела проникнуть не могут. Дополнением в модели (10) можно получить сценарий очень медленного асимптотического приближения $N(t) \rightarrow 0$. В реальности активность лимфоцитов со временем начинает аналогично ингибироваться средствами самого организма [71]. Интересно рассмотреть модельный сценарий, когда длительность активности иммунных клеток-киллеров, проходящих сложную процедуру отбора и активных к конкретной мишени антигену, зависит непосредственно от начального состояния при заражении. Для таких целей нужно формализовать составляющую $\Psi[N(t-h), N(0)]$, что мы рассмотрим в следующей работе, когда будут получены данные о фазах протекания коронавирусной инфекции и динамике вырабатываемого организмом разных форм иммунного ответа. Есть все основания полагать, что будет установлено большее разнообразие вариантов развития заболевания и соответственно описан ряд динамических сценариев противоборства с компонентами нашего иммунитета. Подтверждаются наблюдения, что несбалансированный иммунный ответ, названный в работе [72] «дисрегуляция профиля экспрессии воспалительных цитокинов» (для группы, не только интерлейкина-6), осложняет тяжесть последствий у заболевания COVID.

Антивирусную терапию целесообразно моделировать другим способом, функционалом уменьшения репродуктивного потенциала $r(t)$, так как известные препараты против вирусного гепатита С и вируса иммунодефицита человека направлены на подавление репликации и ингибирование вирусной полимеразы, но без лизиса. Такой метод актуален, чтобы прогнозировать динамику после отмены терапии.

Отметим важный практический вывод из модельных сценариев: равновесие в сценарии хро-

низации – это асимптотически устойчивое состояние, а тривиальное равновесие неустойчиво. Если терапия начинает применяться в устойчивом положении системы, то она оказывается малоэффективной и достичь окончательного успеха трудно. Терапию нужно начинать применять при переходном режиме и неустойчивом балансе, тогда возможно быстрое достижение излечения, минуя хронизацию. Математическое решение может выразиться в переводе процесса снова в острую фазу, это вызовет включение иммунного ответа одновременно с началом терапии, но клиническая практика данный способ не одобрит. Возражение – положение K критического неустойчивого баланса у истощенного борьбой организма при повторной острой фазе может оказаться эфемерным; в нашем случае чем большего промежуточного значения достигает $N(t)$, тем сильнее симптомы и риски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье мы сравнили три оригинальные модели (5), (6) и (8) для специфического развития процессов в биосистемах. В приведенных уравнениях экстремальная или пульсирующая динамика инвазии способна начинаться (и завершаться) различным образом: 1) вследствие увеличения показателя репродуктивной активности и бифуркаций; 2) из-за резких сдвигов численности самой популяции без изменений параметров; 3) в уравнении (8), актуальном для анализа фаз инфекции при запаздывании иммунного ответа, эти трансформации свойств переходного режима происходят в зависимости от начального количества вызывающего заболевание вируса и его новой среды, которое в наших вычислительных сценариях различалось в пять раз. В модели (8) возможны и бифуркационные сценарии изменений поведения. Метаморфозы предельных множеств траек-

тории для анализа быстрых фаз инвазий не столь значимы. Отдельно оценены модели с явным нелинейным противодействием в форме дополнительного функционала воздействия — по варианту (7).

В новой модели (8) последовательно рассмотрены альтернативные имитационные сценарии: летального развития инфекционного процесса, критически опасного течения острой инфекции с сохранением хронического очага и бессимптомного сценария с $\max N(t) \approx 2/3K$. Два варианта имеют существенно различающийся переходный режим, но аналогичную асимптотику. В достаточно простом и наглядном уравнении нет необходимости для каждого из трех сценариев настраивать репродуктивный r -коэффициент вируса или изменять другие параметры и вызывать бифуркации. В вычислительных экспериментах на основе формализации в уравнении запаздывающего взаимодействия мы варьировали начальные условия при попадании инфекции по отношению к субкритической для данного вируса концентрации, специфичной для текущего состояния инфицированного организма. Рассмотренные три сценария не означают, что смены режимов поведения модели (8) не способны вызываться непосредственно возмущением коэффициентов r и τ , но способ описания переходов между стадиями заболевания импульсами параметров не столь интересен. Структура предполагает спектр модификаций для анализа сценариев элиминации вируса $N(t) \rightarrow 0$ с дополнительным активным воздействием нелинейного характера в варианте модели (10).

Включенный в модель (8) при рассмотрении инфекционного процесса параметр K по своему смыслу не отождествляется с емкостью «экологической ниши» или величине доступного для заражения множества клеток просто потому, что летальный исход тогда наступал значительно ранее достижения такого уровня. Положение K — уровень инфекции, который может существовать в системе только ограниченное время, но среда данное значение не выдерживает, и этот уровень не будет постоянным для популяции. Соответственно процесс переходит в терминальную стадию, либо снижается до стабильно равновесного состояния. При эффективном и быстром срабатывании иммунитета критическое состояние K не достигается. Разумеется, в реальных процессах режим $N(t) \rightarrow 0$ реализоваться не должен. Вариант потери диссипативных свойств решения модели считаем терминальным сценарием при $N(t) = 5H$. Очевидно, в модели (8) есть простой и быстрый летальный сценарий при очень большом и некомпенсируемом репродуктивном r -параметре, подобный $N(t) = N(0)e^{rt}$. Чем больше оказываются значения K и r , тем труднее организму преодолеть

фазу острой инфекции. Важнейшая рассчитываемая в модели (8) характеристика переходного процесса — тот интервал времени t_K , который траектория проводит в окрестности предельного уровня заражения. Включенные в модель (8) $t - \tau$ и $t - h$ мы полагаем агрегированными характеристиками.

В предыдущей нашей итерационной модели [1] псевдостабильзация происходила перед вспышкой насекомых у порогового состояния. В новой модели пороговое состояние будет длительно устойчивым, но равновесие при высокой численности K — репеллерное. Для опасного патогенного вируса нет продолжительной стабильной высокой численности, но возможно сохранение хронического очага. Существуют различные сценарии смены фаз течения многих инфекционных заболеваний даже внутри субпопуляции, что ярко демонстрирует COVID-19. Свойства модельных сценариев объясняют наблюдения итальянских медиков об одинаковости средней вирусной нагрузки. Математическое объяснение состоит в том, что имеется разный уровень предельного критического насыщения, но предпороговый асимптотический уровень одинаков и сохраняется долго. В работе [18] говорилось о сравнении средних показателей, но бывает так, что усреднение данных не все говорит о сути явления, важна величина разброса значений внутри сопоставляемых групп.

О динамике иммунного ответа и последовательности стадий коронавирусной инфекции в настоящее время информации уже много, но она противоречива. Логика подсказывает, что найдут много разнообразных вариантов усиления ответа. У пожилых людей с низким уровнем интерлейкина-7 и сниженной чувствительностью к γ -интерферону [73] наблюдается иммуносенция — останавливается пролиферация Т-лимфоцитов и иммунный ответ становится недостаточным. Однако летальные случаи отмечены у молодых и здоровых, не имеющих сопутствующих заболеваний людей, чаще всего — у медиков. Смертность врачей пока является главным аргументом влияния дозы инфекции.

Публикуются сообщения, что самые тяжелые последствия коронавируса для организма связаны с гиперактивной реакцией клеток собственного иммунитета [74]. Синдром высвобождения цитокинов существует как долгое системное воспаление, но «цитокиновый шторм» после каскадного выброса сигнальных молекул — экстремальная необратимая фаза [75]. После быстрой гиперцитокемии апоптозу подвергаются и здоровые клетки.

Предположим, что алгоритм регуляции позволяет корректировать ответ, быстрый массивный или отложенный по времени, но ориентиро-

ванный на известные мишени. В таком ракурсе выбираемая иммунитетом при «бессимптомном» течении неспешная тактика управления ответом оказывается рациональным и предосторожным подходом. Запускается механизм созревания аффинности, который алгоритмически выглядит как задача поиска в пространстве из доступных аминокислотных последовательностей антител с повышенными константами связывания с антигеном. С точки зрения биологической кибернетики, если нет признаков экстремальности и ситуация позволяет, то оптимально выдержать время для создания средств с высоким сродством к антигенам: иммуноглобулинов IgG3 и зрелых CD8-киллеров, чем немедленно выбрасывать в легкие огромные порции нейтрофилов и макрофагов. По всей видимости, SARS-CoV-2 способен проникать в эти клетки и убивать лейкоциты, запуская таким образом петлю разрушительной обратной связи воспаления в альвеолярные мешочки легких. Для сценария гибкого регулирования необходимо функционирование промежуточного звена, роль которого могут успешно выполнить НК-клетки, количество которых составляет <10% от всех лимфоцитов. Важно исходное число средств сдерживания ответа – IgG4, Т-супрессоры, количество которых $\approx 5\%$ в популяции всех CD4 клеток, но они не разделяются в обычных анализах.

Если видим слабую корреляцию гуморального иммунного ответа, титров антител с падением вирусной нагрузки, то вероятно влияние эффекта антителозависимого усиления инфекции, когда несовершенные антитела создают непрочные соединения с вирусом, помогая таким образом вирусу проникать в лейкоциты, освобождаться и начинать репликацию в моноцитах и макрофагах. Из-за данного эффекта провалилась компания вакцинации от лихорадки Денге на Филиппинах. Оказалось [76], что непривитые и без антител болели вирусом легче, чем привитые, но с недостаточной аффинностью, плохо связывающимися IgG. В Китае к началу лета 2020 г. не заявили о создании вакцины, наиболее логично предположение, что разработчики столкнулись с признаками антителозависимого усиления инфекции (пусть даже в 5% случаев, но это увеличивает риски). Современное развитие молекулярного 3D-моделирования позволит решить проблему, точно выбрать оптимальный участок белка и собрать ген для его экспрессии в вакцинном штамме.

Известны примеры избегания серьезных последствий именно при своевременном сдерживании иммунной реакции [77]. Наиболее резонансный случай успешного контроля ответа – вирус иммунодефицита обезьян у некоторых их видов (например, мангобеев *Cercocebus atys*) не вызывает иммунодефицит, хотя реплицируется в организме, но у других приматов ведет к развитию

симптомов сходных человеческим вирусом иммунодефицита. У устойчивых обезьян оказалась ограничена иммунная активация, не запускалась пролиферация иммунных клеток CD4. Их дендритные клетки слабо выбрасывают сигналы тревоги цитокины при введении в опытах вируса [78]. Математически имеем следующий сценарий в наших обозначениях: $\forall N(0) < K: \lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = H, \forall t > 0, N(t) \leq H$.

Маленькие обезьяны получили оптимизационное решение проблемы инфекции вирусом иммунодефицита обезьян – не борясь с вирусом. Когда мы научимся оптимально управлять иммунными реакциями, то получим замечательный инструментальный борьбы даже с новыми угрозами без острой фазы. Геном SARS-CoV-2 большой [79] по сравнению с его родственниками, он кодирует с неясной целью несколько новых коротких белков [80]. Удалось экспрессировать 26 из 29 его белков. Пять вирусных белков действительно направлены на противоборство с внутриклеточным уровнем иммунитета [81]. Физически РНК будет реплицироваться и упаковываться дольше и, в силу непреодолимой статистики, со случайными ошибками, делая полупункциональные варианты вирионов внутри организма, но это увеличит антигенную дифференциацию инфекции.

Актуально провести эксперименты, насколько величина начальной дозы вируса может повышать вероятность запуска смертельного аутоиммунного сценария. В цитируемой ранее нами работе [63] отмечалось, что индукция цитокинов была значительно выше у мышей, инфицированных высокой дозой, по сравнению с мышами, которые первоначально получали низкую дозу вируса гриппа. Если предположить сильную зависимость между начальной дозой вируса и (максимальной) концентрацией основных типов цитокинов, то функциональная связь отразится не гладкой кривой, а ступенчатой функцией. В норме же ответ плавный [82].

Обратим внимание на работу [83], где в опытах с туляремией было отмечено, что гиперцитокинемия следует за начальной задержкой экспрессии цитокинов. Значит, наиболее вероятен пороговый запуск процесса. Сценарий шторма математически возможен, когда внезапно достигается порог и естественные средства иммуносупрессии не в состоянии контролировать цепную быструю активацию всех других типов клеток. Для стремительных переходов востребован метод триггерного описания изменения в развитии сценариев. В случае COVID начальная доза может быть не просто значимым, но важнейшим фактором риска развития летального сценария посредством стремительной гиперактивации воспалительных ре-

акций от собственной иммунной системы. Пороговое значение часто ближе, чем мы ожидаем.

Модель с неустойчивым достижимым равновесием K актуальна для прикладных задач экодинамики: биологической борьбы с опасными инвазивными видами [84], управления рыбными ресурсами [85] и биоремедиации водоемов после нефтяного загрязнения [86]. Уравнение предполагает широкие возможности дальнейших модификаций, как для оценки стратегии антивирусной терапии, так и сценариев заражения с учетом вакцинации, сокращающей время выработки эффективного ответа от клеточного иммунитета. Большинство современных вакцин оцениваются по величине титров антиген-специфических антител в сыворотке или слизи после вакцинации, но авторы работы [87] обосновывают как более значимый фактор оценки по скорости реакции от клеток иммунной памяти. В работе [88] отмечается «узкое место» работы самого эффективного звена иммунитета, скорость продвижения Т-лимфоцитов в лимфатические узлы может быть просто ограничена пропускной способностью венул с высоким эндотелием.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-07-00125) и Проекта научных работ СПИИРАН по бюджетной теме № 0073-2019-0003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Y. Perevaryukha, *Biophysics* **61** (2), 334 (2016).
2. M. Jeschke, *Diversity and Distributions* **20** (11), 1229 (2014).
3. А. В. Русаков, А. Б. Медвинский, Б. Д. Ли и М. М. Гоник, *Биофизика* **54** (4), 733 (2009).
4. В. В. Нечаев, К. В. Жданов и Г. И. Гришанова, *Журнал инфектологии* **7** (2), 21 (2015).
5. А. Б. Медвинский, *Биофизика* **51** (6), 1033 (2006).
6. S. Asadi, S. Wexler, and D. Cappa, *Sci. Rep.* **9** (6), 2348 (2019).
7. L. Anderson, P. Turnham, R. Griffin, and C. Clarke, *Risk Analysis* **40** (5), 902 (2020).
8. Э. М. Кольцова, Е. С. Куркина и А. М. Васецкий, *Comput. Nanotechnol.* **3** (1), 99 (2020).
9. А. Б. Белов и П. В. Куликов, *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* **18** (5), 109 (2019).
10. L. Allen, *An introduction to stochastic processes with applications to biology* (Pearson Prentice Hall, 2003).
11. Г. Ш. Цициашвили и М. А. Осипова, *Дальневосточ. мат. журн.* **2** (1), 58 (2001).
12. А. В. Нагаев и А. В. Старцев, *Мат. заметки* **3** (2), 179 (1968).
13. Ш. К. Форманов, А. Н. Старцев и С. С. Седов, *Дискретная математика* **25**, 103 (2013).
14. X. He, E. H. Y. Lau, and P. Wu, *Nature Med.* **26**, 672 (2020).
15. National Health Commission of the People's Republic of China. Decision of awarding outstanding groups and individuals in the National Health System for excellent work in the prevention and control of Covid-19 (March 5, 2020).
16. H. Nishiura, N. M. Linton, and A. R. Akhmetzhanov, *Int. J. Infect. Dis.* **93** (2), 284 (2020).
17. S. Fafi-Kremer, T. Bruel, Y. Madec, et al., medRxiv preprint (2020). DOI: 10.1101/2020.05.19.20101832
18. G. De Natale, V. Ricciardi, and G. De Luca, *J. Clin. Med.* **9**, 1564 (2020).
19. E. Lavezzo, E. Franchin, and C. Ciavarella, medRxiv preprint (2020). DOI: 10.1101/2020.04.17.20053157
20. L. Ferretti, C. Wymant, M. Kendall, et al., *Science* **368** (6491), eabb6936 (2020).
21. J. A. Al-Tawfiq and A. J. Rodriguez-Morales, *J. Hospital Infect.* **105** (1), 111 (2020).
22. J. H. Kim, I. Skountzou, and R. Compans, *J. Immunol.* **183** (1), 3294 (2009).
23. А. В. Гаврилина и С. В. Соколов, *Процессы управления и устойчивость* **11** (1), 229 (2018).
24. А. В. Шабунин, *Прикладная нелинейная динамика* **27** (2), 5 (2019).
25. А. Н. Герасимов, *Мат. моделирование* **31** (3), 109 (2019).
26. E. Waltersa, M. I. MeslébIan, and M. Hall, *Epidemics* **25** (1), 8 (2018).
27. V. C. C. Cheng, *Clin. Microbiol. Rev.* **20** (4), 60 (2007).
28. M. A. Gouilh, S. J. Puechmaille, and J. P. Gonzalez, *Infection, Genetics and Evolution* **11** (7), 1690 (2011).
29. А. М. Молчанов, В. Г. Назаренко и И. Г. Шатурный, *Биофизика* **16** (4), 667 (1971).
30. Т. Е. Санникова, Г. И. Марчук, А. А. Романюха и А. И. Яшин, *Успехи геронтологии* **12**, 091 (2003).
31. R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, and C. A. Janeway, *Nature* **388** (6640), 394 (1997).
32. А. Y. Perevaryukha, *Cybernetics and Systems Analysis* **52** (4), 623 (2016).
33. Yu. S. Kolesov and D. I. Shvitra, *Lithuanian Math. J.* **19** (1), 81 (1979).

34. G. Bocharov and F. Rihan, *J. Comput. Appl. Math.* **125** (2), 183 (2000).
35. A. Y. Morozov, M. Banerjee, and S. V. Petrovskii, *J. Theor. Biol.* **396** (1), 116 (2016).
36. О. Ф. Воропаева и С. Д. Сенотрусова, *Мат. моделирование* **29** (9), 135 (2017).
37. R. E. Baker and G. Röst, *J. Nonlinear Sci.* **30** (2), 397 (2020).
38. G. E. Hutchinson, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **50** 221 (1948).
39. S. A. Kashchenko, *Automatic Control and Comput. Sci.* **47** (3), 470 (2013).
40. E. M. Wright, *J. für die Reine und Angewandte Mathematik* **194** (1) 66 (1955).
41. R. M. May, *Stability and Complexity of Ecosystems* (Princeton University Press, 1974).
42. J. Van Dyken, *J. Theor. Biol.* **460** (1), 115 (2019).
43. А. Ю. Переварюха, *Биофизика* **65** (1), 138 (2020).
44. А. Ю. Колесов и Н. Х. Розов, *Мат. сборник* **202** (6), 51 (2011).
45. T. L. Kaplan and T. A. Yorke, *J. Math. Anal. Appl.* **48** (2), 317 (1974).
46. А. Ю. Колесов и Н. Х. Розов, *Труды Мат. института им. Стеклова* **277**, 101 (2012).
47. С. В. Лазаренко, *Мат. машины и системы* **1**, 28 (2019).
48. М. В. Глаголев, А. Ф. Сабреков и В. М. Гончаров, *Динамика окружающей среды и глобальные изменения климата* **9** (2), 40 (2018).
49. W. S. Gurney, S. P. Blythe, and R. M. Nisbet, *Nature* **287**, 17 (1980).
50. С. Д. Глызин, *Модел. и анализ информ. систем* **3**, 365 (2017).
51. K. Gopalsamy, *Stability and Oscillations in Delay Differential Equations of Population Dynamics* (Springer, Netherlands, 1992).
52. N. A. Vasaer, *Short History of Mathematical Population Dynamics* (Springer, Berlin, 2011).
53. S. Ruan, in *Delay Differential Equations and Applications* (Springer, Berlin, 2006), pp. 477–517.
54. А. Y. Perevaryukha, *Cybernetics and Systems Analysis* **55** (1), 141 (2019).
55. U.S. Forest Service. 2018. Forest Health Conditions in Alaska – 2017. U.S. Forest Service, Alaska Region, Anchorage, AK. Publication R10-PR-43, 74 pp.
56. R. Lia, L. Xua, and N. Bjørnstad, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **116**, 3624 (2019).
57. T. Royama, W. E. Mackinnon, and E. G. Kettela, *Ecology* **86** (5), 1212 (2005).
58. L. Geritz and S. A. Kisdi, *J. Math. Biol.* **65**, 1411 (2012).
59. Y. Kuang, *Delay Differential Equations with Applications to Population Biology* (Academic Press, New York, 1993).
60. P. Klein, J. Sterzl, and J. Dolezal, *J. Math. Biol.* **13** (1), 67 (1981).
61. T. J. Lunn, O. Restif, and J. Peel, *Phil. Trans. R. Soc. B* **374**, 20190016 (2019).
62. A. Paulo and M. Correia-Neves, *PLoS One* **5** (7), e11655 (2010).
63. V. Davids, W. Hanekom, and J. Gelderbloem, *Clin. Vaccine Immunol.* **14** (2), 198 (2007).
64. I. Marois, A. Cloutier, E. Garneau, and V. Richter, *J. Leukocyte Biol.* **92** (1), 107 (2012).
65. A. M. Collins and K. J. Jackson, *Frontiers Immunol.* **4** (2), 235 (2013).
66. E. Shin and S. Sung, *Nature Rev. Immunol.* **16**, 509 (2016).
67. Н. А. Арсентьева и А. В. Семенов, *Инфекция и иммунитет* **2** (4), 687 (2012).
68. J. Schoggins and C. Rice, *Curr. Opin. Virology* **1** (6), 519 (2011).
69. K. L. Yap, I. F. Ada, and G. L. McKenzie, *Nature* **273** (5659), 238 (1978).
70. А. Ю. Переварюха, *Журн. общ. биологии* **81** (3), 174 (2020).
71. N. Mark, A. E. Hubbard, and M. Jones, *Appl. Biosafety* **9** (3), 118 (2004).
72. N. Hanna, R. Kalderon, and D. Nelken, *Immunology* **29** (3), 433 (1975).
73. G. Siracusano, C. Pastori, and L. Lopalco, *Frontiers Immunol.* **11**, 1049 (2020).
74. И. М. Кветной и М. А. Пальцев, *Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии* (Наука, СПб, 2012).
75. P. Mehta, D. F. McAuley, and M. Brown, *Lancet* **395** (10229), 1033 (2020).
76. J. Teijaro, K. Walsh, S. Rice, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111** (10), 3799 (2014).
77. S. Halstead and P. Russell, *Vaccine* **34** (14), 1643 (2016).
78. N. R. Klatt, G. Silvestri, and V. Hirsch, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2** (1), a007153 (2012).
79. J. Mandl, A. Barry, and T. Vanderford, *Nature Med.* **14**, 1077–1087 (2008).
80. F. A. Isihak, M. A. Hamad, and N. G. Mustafa, *Инфекция и иммунитет* **10** (2), 247 (2020).
81. E. S. Brielle, D. Schneidman-Duhovny, and M. Linial, *Viruses* **12** (5), 497 (2020).
82. L. Malle, *Nature Rev. Immunol.* **20**, 351 (2020).
83. M. W. Deem and P. Hejazi, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Engineer.* **1** (1), 247 (2010).
84. C. A. Mares, S. S. Ojeda, and E. G. Morris, *Infection and Immunity* **76** (7), 3001 (2008).
85. А. Y. Perevaryukha, *Cybernetics and Systems Analysis* **56** (1), 139 (2020).
86. Е. А. Криксунов, А. Е. Бобырев и В. А. Бурменский, *Журн. общ. биологии* **71** (5), 436 (2010).
87. V. A. Gushchin, A. I. Sukhinov, and A. V. Nikitina, *Comput. Math. and Math. Physics* **58** (8), 1316 (2018).
88. J. Sarkander, S. Hojyo, and K. Tokoyoda, *Clin. Translat. Immunol.* **5** (12), e120 (2016).
89. А. В. Бондарь, Ю. П. Гумовская и А. В. Полевщиков, *Биофизика* **61** (5), 927 (2016).

Continuous Model for the Three Scenarios of the Infection Routes Given Delayed Immune Response Factors

A.Yu. Perevaryukha

*St. Petersburg Institute for Informatics and Automation, Russian Academy of Sciences,
14-ya Linia 39, St. Petersburg, 199178 Russia*

The article describes models of the course of an infection as controlled nonlinear processes. Understanding significant differences observed in the trajectory of the disease caused by a new coronavirus SARS-CoV-2 is of critical importance at the moment. Myriad of factors are regarded as causes of disease when symptoms are highly variable in different people and the transmission rate of infection with the new coronavirus through local population varies. Viral replication by which the virus makes copies of itself within a host cell and is able to infect other cells and the development of an immune response to its antigens within an organism are two interdependent processes which have aftereffects and depend on the previous conditions of the cell and virus populations. Different scenarios without altering input parameters are necessary for modeling the properties of these states. The most important factor is the effectiveness of the immune response, including the time of defense responses from the three levels of the immune system, the complex system in the body. We have proposed a computational description of infection development scenarios based on a delayed differential equation with two values of the delayed time. In a new model, transitions between phases during infectious disease result from the level of initial infection and a delayed immune response to infection. The variation in infectious dose and response time can lead to the transition from the acute phase of the disease with pronounced symptoms to a chronic stage, or fatal outcome. In the created model, we calculated and described asymptomatic transmission of viral infection by considering the possibility of rapid and effective suppression of the virus after active virus replication that occurs a short time but maintaining a small amount of the virus in the body. An analysis of the model's behavior is consistent with the theory that the initial number of HCV virions can affect the quality of the adaptive immune response. There are big differences in the trajectory of COVID-19 disease and the formation of the types of the immune system's response to coronavirus and these processes are not yet well understood. Model scenarios are developed based on the trajectories of the studied hepatitis C virus variants.

Keywords: modeling infection routes, delayed regulation, immune response, model for hepatitis C virus chronicity, initial infection dose, epidemics, virus spread rate, asymptomatic scenario, COVID-19 variability