

ГИБРИДНЫЕ МОДЕЛИ ТРАНСФОРМАЦИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ВОЛН

© 2024 г. А.Ю. Переварюха*, #

*Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН,
14-я линия, 39, Санкт-Петербург, 199178, Россия

#E-mail: temp_elf@mail.ru

Поступила в редакцию 09.04.2024 г.

После доработки 18.04.2024 г.

Принята к публикации 25.04.2024 г.

Анализируются специфические варианты развития современной эпидемической ситуации из-за регулярно обновляющихся штаммов SAR-CoV-2 и сравниваются методы моделирования особых сценариев распространения этой инфекции. Актуальность развития методологии моделирования обусловлена возобновившимися в 2024 г. в ряде регионов волнами роста случаев COVID как необычного варианта пульсирующего эпидемического процесса. Очередные всплески заражений определены активностью успевшей разделиться эволюционной ветви штаммов BA.2.86 Pirola, более эффективных по аффинности и по избеганию антител, чем доминировавшие ранее линии Omicron EG.5 или XBB.1.5. Штаммы в 2024 г. сохраняли достаточную трансмиссивность при сниженной аффинности с рецептором ACE2 и меньшей скорости репликации по сравнению с Delta, но при этом увеличивалось время персистенции вируса. В ситуации иммунизации популяции поменялся тренд эволюции вируса с акцентом на усложнение филогенетического древа и с отбором обеспечивающих сбалансированные характеристики для репликации и уклонения от антител вариантов Spike-белка. Потенциал изменчивости белков коронавируса явно не исчерпан, а методы прогнозирования их перспективных мутаций находятся в стадии разработки. Обсуждаются методики вычислительного исследования эпидемических сценариев на основе модифицированных путем расширения набора статусов особей в камеральных «SIR-моделях». Варианты систем уравнений на основе SIR не описывают возобновление COVID-волн, что наблюдалось уже в 2020 г. Схемы перехода статусов по принципиальным аспектам плохо подходят для описания нелинейных колебательных режимов эпидемии даже при включении в линейную SIR-схему осцилляционных уравнений второго порядка. Разработанные автором модели для затухающих COVID-волн на основе уравнений с запаздыванием и с пороговыми эффектами получили модификацию, учитывающую, что новые линии Omicron изменяют режимы флуктуаций. Выявленные нами изменения режимов колебаний с ростом повторных случаев не описываются только перестройкой параметров уравнений с демпфирующими функциями. По наблюдаемым эпидемическим графикам COVID-волн в моделях требуется перестроение функций регуляции. Предлагается моделировать аспекты переходных фаз современной эпидемии специальными вычислительными средствами, исходя из характера нелинейных осцилляций. Обоснован оригинальный метод формирования структуры для гибридной модели на основе набора правых частей дифференциальных уравнений с разнородными параметрами запаздывающей регуляции, генерирующими релаксационные колебания и определяемых при нарушении критериев истинности предикатов. Показано, что изменение аффинности связи вариантов S-белка с ACE2 – ключевой показатель для моделирования связанных с эволюцией вируса периодов затухания и активации волн, как наблюдалось в 2024 г. у штамма JN.1. Гибридная модель описывает событийные трансформации формы эпидемических волн, связанные с возмущением мутационного ландшафта коронавируса, что сейчас можно установить мониторингом мутаций и частоты встречаемости штаммов.

Ключевые слова: модели эпидемических колебаний, расширение камеральных моделей эпидемии, новые SIR-модели, факторы возобновления волн COVID-19, гибридные модели массовых заражений, анализ эволюции SAR-CoV-2, уравнения осцилляций в биофизике.

DOI: 10.31857/S0006302924060211, **EDN:** NJNNIS

Статья продолжает нашу серию работ [1] по сравнительному анализу и вычислительному мо-

делированию переходных и неравновесных биофизических процессов с пороговым характером развития. Последовательно развивающиеся модели строятся исходя из общности принципов стадийности, механизмов запаздывания нелинейной ре-

Сокращение: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

гуляции и на основе разработки оригинальных методик формализации механизмов их трансформаций [2]. Исследуемые явления отличаются не только быстрыми переходами между альтернативными равновесными состояниями или стадиями развития [3], но способны реализовываться различными колебательными режимами [4]. Схожие по аспектам нелинейности триггерные процессы наблюдаются в экодинамике инвазивных популяций, иммунологических реакциях и распространении нового и быстро муттирующего ви- руса.

Спустя 4 года исследований понятно, что болезнь COVID – не просто опасная острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), осложненная повреждением органов и сосудов за счет синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм», ведущий к состоянию полиорганной недостаточности). SARS-CoV-2 отличается от гриппа эффектом дисрегуляции выработки медиаторов воспаления, отсроченной индукции синтеза интерферонов и непосредственным заражением иммунных клеток (макрофагов, моноцитов) [5]. Ряд исследований [6] говорит об ACE2-независимой стадии инфекции при активном заражении миелоидных клеток, что ведет к аортальной репликации вирусной РНК, но гиперактивации NF- κ B-сигнального пути и стремительной продукции воспалительных цитокинов. По новым данным, SARS-CoV-2 использует для проникновения в макрофаги receptor CD209. В ACE2-зависимой стадии инфекции синтез медиаторов воспаления, наоборот, блокирован вспомогательным белком вируса ORF6.

Для значительной группы повышенно восприимчивых индивидуумов перенесенный COVID стал системным заболеванием с отложенными последствиями. Описываются массовые случаи с длительной персистенцией вируса либо регулярными реинфекциями на фоне признаков иммуносценции [7] в итоге истощения популяций отдельных типов иммунных клеток.

Коронавирус обладает гибкой стратегией уклонения от иммунного ответа. Специфика высокого тропизма SARS-CoV-2 в настоящее время еще не полностью исследована [8], но именно вскрытие иммунологической механики принципов накопления мутаций – ключевая задача для прогнозирования патогенности новых штаммов и создания специальных методов вакцинации, ориентированных на Т-клеточную память. Исследования показали [9], что надежные и устойчивые иммунные реакции против SARS-CoV-2 характеризуются длительными многофункциональными субпопуляциями Т-клеток CD4+ и CD8+, которые распознают отдельные «холодные» участки вирусных антигенов, так как достаточная когорта

долгоживущих плазматических клеток памяти вакцинами не формируется.

Значительный вклад в понимание факторов разнородного течения COVID и роли взаимодействия коронавируса с компонентами иммунной системы в патогенезе заболевания внесли отечественные авторы журнала «Биофизика» [10–13], рассмотрев аспекты иммунной дисфункции, в том числе с применением математических методов прогнозов распространения [14].

Необычные свойства течения заболевания, отсутствие пожизненного стерилизующего иммунитета от вакцинации мРНК-препаратами [15] и серийные мутации трансмембранных белков возбудителя приводят к особому осциллирующему течению эпидемической ситуации в регионах. При современном уровне понимания нозологии COVID целесообразно разрабатывать специальные методики анализа эпидемических ситуаций с целью обосновать эволюцию всего комплекса проблем, вызванных присутствием в популяции коронавируса. Трудно получить оценки новых волн на основе данных о ранних штаммах, требуется прогностический сценарный подход с переопределениями параметров и с сопутствующими аспектами ожидаемой летальности и предположительной доли требующих госпитализации случаев при следующей волне после затухания всплеска Pirola. Филогенетическое древо эволюции SARS-CoV-2 регулярно пополняется новыми ветвями [16].

Цель работы – описание экстремального варианта эпидемической динамики на основе моделей, демонстрирующих переходные колебательные режимы. Модифицированные методом включения функций регуляции уравнения позволяют провести сравнительный анализ сценариев эпидемического тренда с образованием и серии волн, и резкого пика. Модели представляют варианты особых изменений в развитии анализированных автором эпидемических ситуаций. Процесс представим в форме нетривиальной колебательной системы с трансформацией характеристик циклов, отличных от классических осциллирующих решений из-за направленной эволюции основных регуляторов процесса.

Актуальность работы по совершенствованию новых методов моделирования на основе гибридных структур, объединяющих новые данные об эволюции вируса и уравнения эпидемических колебаний определена тем, что активность изменчивых штаммов оказалось сложно прогнозировать известными формальными методами. Модели на основе регрессионного анализа данных или мультиагентных алгоритмов много раз предрекали окончательный конец эпидемии при видимом снижении количества заражений в неделю. Экспертами ожидался переход в 2023 г. в эндемиче-

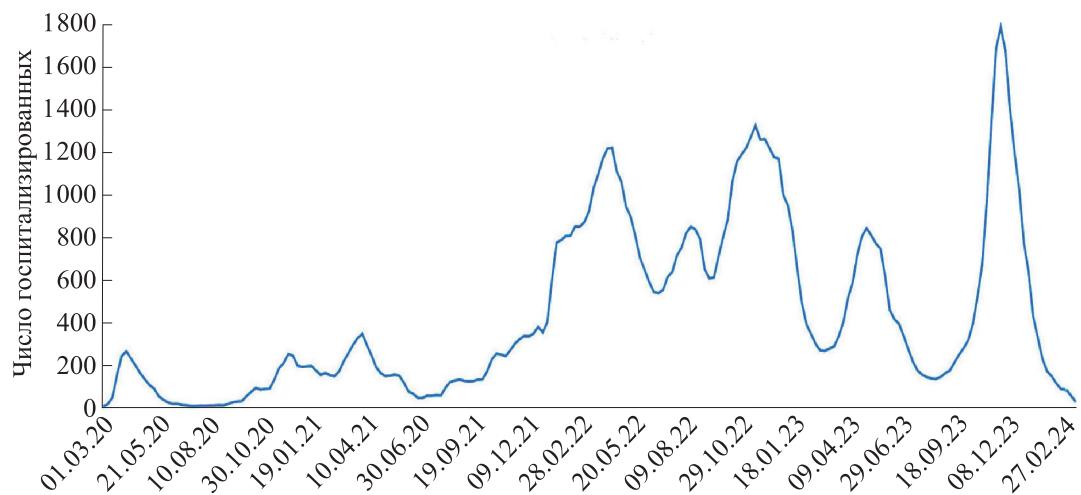


Рис. 1. Волны госпитализаций с COVID в Финляндии (по www.koronatilastot.fi/fi/sairaala/).

скую фазу в регионах — сезонные ограниченные вспышки локально циркулирующих штаммов, но вместо этого мы видим волны реинфекций. Несмотря на рост числа сложных случаев и реинфекций «локдауны» давно уже не вводятся.

В данной работе на основе анализа современной эпидемической динамики сравним описательные и прогностические возможности построения расширенных эпидемических камеральных SIR-моделей. Отдельно рассмотрим включение в схему вида SIRS уравнений физических осцилляторов и идею формата гибридных структур. Обсудим классификацию сценариев распространения волн из-за обновленной инфекции или массовых заражений. Предложим альтернативный метод моделирования с использованием переопределения уравнений в формате гибридных систем, где алгоритмом ситуативно выбираются наиболее математически соответствующие для меняющейся ситуации функции в правых частях уравнений с запаздыванием, определяющие режимы всплеска/затухания волн заражений.

АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ SAR-CoV-2 в 2024 г.

Автор регулярно сравнивает эпидемическую обстановку в регионах мира. Интересно выделить события, когда тренды резко меняются (с 2023 г. по данным о госпитализации с COVID) и понять факторы этих событий. О том, что проблема COVID не исчерпана, говорит, например, очередная волна госпитализаций в Финляндии зимой 2024 (рис. 1) значительно превысившая начальную вспышку весны 2020 г. Финляндия относилась к группе стран с изоляционной антиэпидемической стратегией и строгими мерами карантинов, где быстрый эпидемический процесс

COVID начался только после Рождества 2021 г. с волны штамма Omicron.

Сравнивая развитие эпидемических ситуаций по набору характеристик колебаний в сериях волн заражений, мы можем классифицировать наблюдаемые сценарии эпидемии с точки зрения нелинейной динамики. Проблема в том, что эти явления флуктуаций не выглядят ни едиными по закону изменений, ни явно стохастическими. Серия COVID-волн в регионах представляется событийной версией нестационарного колебательного процесса. Определим динамику эволюции COVID-волн как процесс распространения с не полностью детерминированным событийным переопределением характеристик колебаний заражений.

Анализ текущих трендов COVID-госпитализаций подтверждает наш прогноз в работе [17] — если серии быстрых волн заражений чередуются перерывами, то новые возобновившиеся колебания после долгого минимума будут отличны от предшествующих, так как их вызовет штамм, прошедший отбор на уклонение от значительной доли присутствующих в популяции антител, включая гомогенные вакциновые. В регионах и штаммом Omicron BA.1 в 2022 г. и ветвью Pirola в 2024 г. решительно изменили качественные характеристики фаз нарастания заражений и затухания амплитуды эпидемических волн. Во время пандемии процесс колебаний дважды менялся качественно — по группе параметров. Появление первых тревожных вариантов Gamma и Delta изменило показатель транмиссивности и попутно летальности. Направление отбора у ветви BA далее менялось. Эволюция SAR-CoV-2 после производства наиболее заразного из всех возможных вариантов BA.2 перешла к формированию избегающего антител антигенного разнообразия, в экспериментах было отмечено снижение виру-

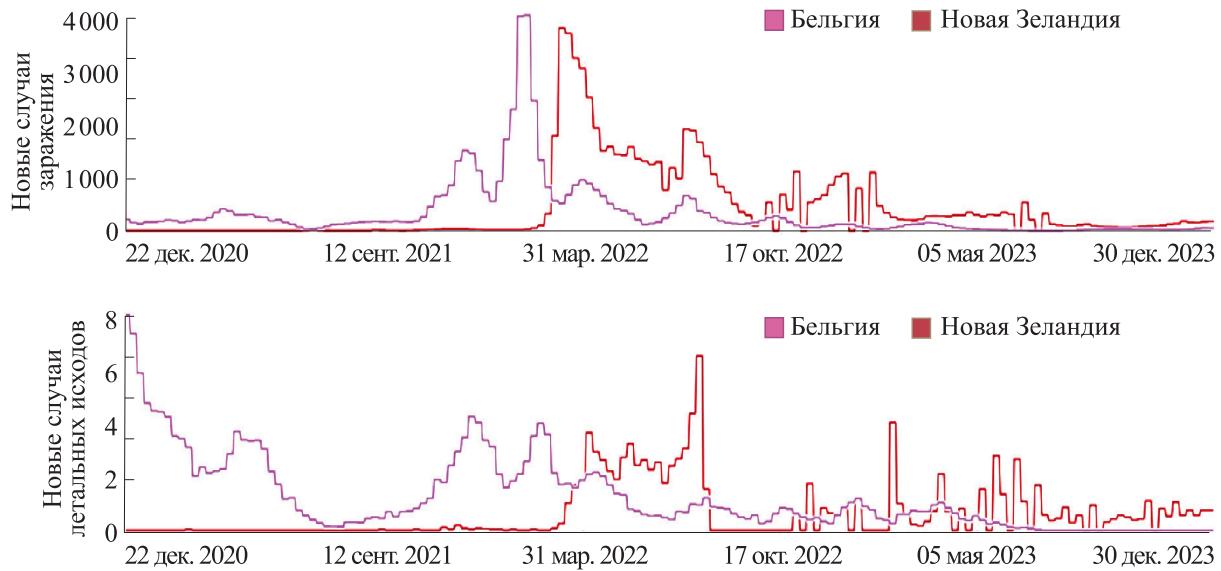


Рис. 2. Динамика числа заражений и летальных исходов COVID в Бельгии и в Новой Зеландии на 1 млн. населения в 2021–2023 гг. (<https://ourworldindata.org/covid-deaths>).

лентности уже у ХВВ.1.5 [18]. Отметим, что тренд эволюции штаммов может снова резко измениться в конце 2024 г. с новым конвергентным вариантом. Задача – предсказать, какая из ветвей даст доминирующие штаммы в 2025 г. актуальна, так как установив опытным путем их характеристики, можно сказать, будет ли новая волна опасной.

Автор за 4 года проанализировал множество региональных ситуаций, волн и вспышек COVID, сравнил эпидемические тренды и выделил отдельные закономерности. Необычным новым аспектом при пандемии COVID становится ситуация, когда тренды увеличения числа летальных случаев даже с появлением менее трансмиссивных вариантов вируса могут не совпадать с тенденциями изменения ежедневных заражений. Интересно сравнение числа заражений в изолированной Новой Зеландии и в Бельгии, где были 12 COVID-волн – кратковременных 1.5-месячных локальных повышений заболеваемости. В жившей в условиях карантинных барьеров Новой Зеландии эпидемия началась только в марте 2022 г., но с лавинообразной волны штамма Omicron, когда в Бельгии эта волна уже затухала. На графиках из двух стран видно, что динамика летальных исходов и числа случаев заражений становятся несинхронизированными (рис. 2). Волны по показателю числа смертей тут проходили иначе, чем по числу заражений. Различие в показателях летальности по ходу эпидемических волн не объяснить только очевидным двухнедельным запаздыванием исхода острого течения COVID. Доля смертельных исходов начала различаться в новых волнах. По всей видимости, летальность COVID теперь зависит от числа пороговым образом уволившихся случаев хронизации и реинфек-

ций болезни, часто протекающих в более сложной форме. Это явление не описать в модели с простым параметром априорной частоты летальных исходов.

Ни одна страна не смогла избежать волны штамма Omicron. В Новой Зеландии, не дожидаясь завершения волны Omicron, отменили антиковидные карантины и ограничения, признав их неэффективными. Весной 2024 г. там прошла пятая, значительная для населения в 5 млн. человек с 98%-й вакцинацией, и отстающая на 2 месяца по сравнению с Европой сезонная волна с новым штаммом JN. В среднем в марте регистрировали 557 случаев в день и весьма важно, что 56% – это реинфекции.

Показательная динамика госпитализаций в обособленном регионе, например в Уэльсе из пяти регулярных затухающих волн с апреля 2022 г по май 2023 г. и после еще две волны штамма Pirola на рис. 3. Сейчас ориентируемся по отчетам о случаях госпитализации, так как массового ПЦР-тестирования не проводили, но такая информация при анализе эпидемии информативнее. В Уэльсе 7 волн эпидемии с 2022 г. прошли по принципу: пики заражений меньше, но в среднем число больных за год больше; летом 2023 г. был достигнут минимум с начала эпидемии, что многие, но не автор статьи, посчитали окончательным затуханием. В октябре 2023 г. эпидемия возобновилась с двумя новыми волнами, но отличными на взгляд математика. Волны возникли с иной формой колебаний – скорости возрастания больных и плавности снижения числа заражений после пика. У новых волн конца 2023 г. увеличился интервал между пиком и минимумом, но и фаза роста заболевших происходила медленнее.

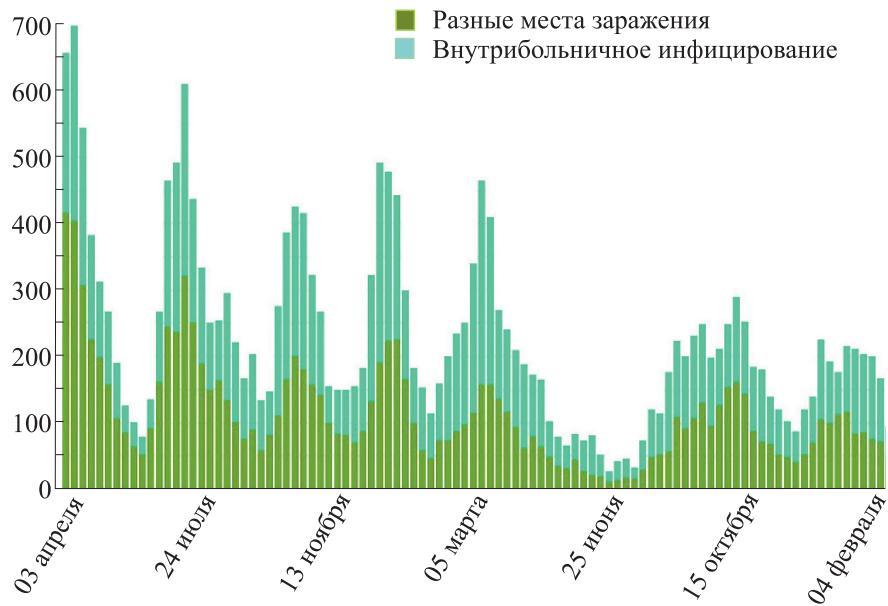


Рис. 3. Динамика госпитализаций во время COVID-волн в Уэльсе с апреля 2022 г.

Требуется провести совершенствование способов анализа эпидемических ситуаций и методов моделирования, исходя из новых волн и сведений об эволюции коронавируса. Как отмечено в нашей предыдущей работе [17], произошел пороговый рост реинфекций, которые в 2024 г. составляют основную когорту требующих госпитализации случаев. Популяция разделилась на группы: не болевших, испытавших инаппаратную сероконверсию, переболевших с побочными явлениями, но с компетентным иммунным ответом и регулярно болеющих с иммунной дисфункцией. Именно наличие группы людей с признаками иммуносупрессии приводит к непрерывной эволюции вируса. После минимума летом 2023 г. с появлением штамма BA.2.86+JN произошла вторая после Omicron BA.1 «перезагрузка параметров» и в отношении активности передачи вируса (трансмиссивность складывается из ряда аспектов) и восприимчивости к нему в популяции. Колебания в Европе вновь стабилизируются в окрестности ненулевого равновесия, но только до новой осенней волны.

Сопутствующая проблема «постковидной эпохи» – распространение редких грибковых инфекций и резкий рост случаев туберкулеза в регионах, где эти болезни ранее не были характерными [19]. После сопоставления сведений все очевиднее вывод, что каждая COVID-волна истощает пул иммунных Т-клеток у восприимчивых индивидуумов, способствует развитию эффекта иммунного импринтинга в субпопуляциях. Возобновляясь, COVID-волны эры штамма Omicron ослабляют общую устойчивость к распространению в популяции ряда заболеваний (причем отмечен рост не только инфекционных). Так, социально значи-

мым новым явлением стали вспышки кори и коклюша из-за навязчивой пропаганды от «антиваксеров».

ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ФАКТОРЫ РЕАКТИВАЦИИ ВОЛН COVID

Формальные методы прогнозирования нужны для задач планирования потребностей системы здравоохранения. Модели применялись в том числе для обоснования выработки мер противодействия вирусу и оценки эффективности разных антиэпидемических стратегий и принятых решений, в том числе последствий для экономики. По обычной практике регулирования уполномоченные эксперты обосновывают решение на основе своего понимания обстановки – неформальной когнитивной модели. Прошлый опыт не всегда ставится благом при прогнозах беспрецедентных ситуаций. Часто выбор стратегии определяет опыт и ожидания экспертов, что создает петлю рефлексии для анализа сценариев и прогнозов. Правительства многих стран не раз уже объявляли об окончании эпидемии COVID-19, но режим ограничений им приходилось водить снова и в 2021 г., и в ряде стран в 2022 г., но по экономическим причинам японцы отказались от ограничительных мер весной 2023 г.

Объективные проблемы для прогнозирования, в том числе разнообразными средствами моделирования, долго не были решены, во многом из-за волны публикаций непроверенных сведений. Фигурировали несогласованные оценки важных характеристик возбудителя и иммунитета. Было определено в 2024 г. в работе [20], что вырабатываемых нейтрализующих штаммом Omi-

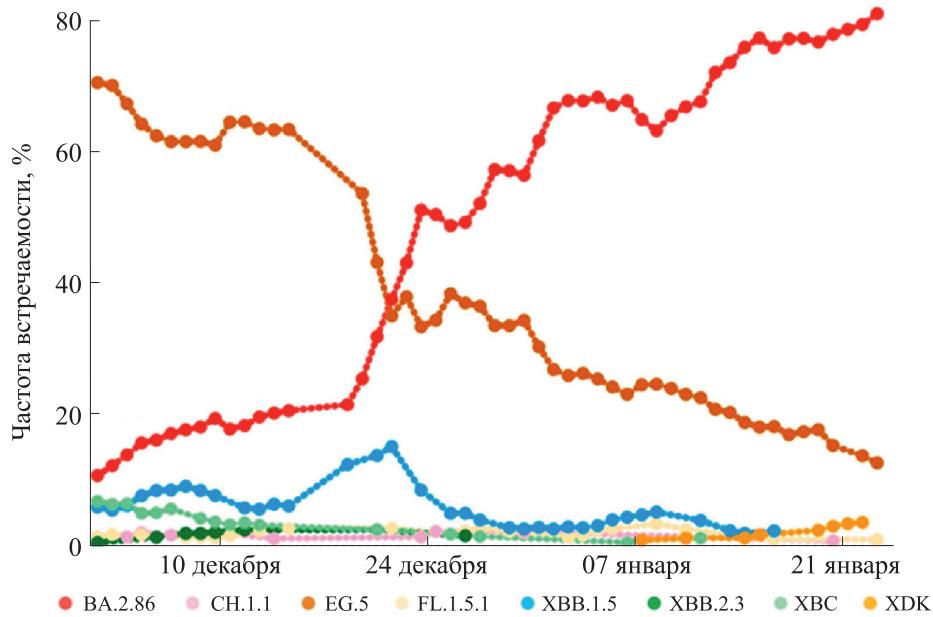


Рис. 4. Динамика доли заражения у различных штаммов в Новой Зеландии за 2022–2024 г.

срон ВА антител IgG в среднем в Европе хватает для защиты на 400 дней после их появления. Обсуждается кампания по вакцинации новыми препаратами, так как микро-РНК-вакцины на основе одного быстро муттирующего Spike-белка не оправдали надежд по длительности защиты в популяции и повлияли на тренд эволюции вируса. Теперь развиваются иные методы вакцинации, например, на основе деоптимизации РНК всех белков коронавируса.

Публиковалась разная информация о длительностях латентной стадии и о персистенции после заражения, доле бессимптомных распространителей в регионах, но причины были не только в некорректности методик, но и в различиях адаптации населения к коронавирусам. Сведения о генетически обусловленной восприимчивости к вирусу и риску взрывообразного иммунного ответа и сейчас противоречивы. Необходимо уточнить факторы перехода в хроническое течение «Long COVID», приводящего к накоплению разнообразия антигенов вируса. Проверяются новые требующие подтверждения данные о механизме заражение вирусом клеток иммунной системы и случаях массовой гибели здоровых лимфоцитов в организме некоторых людей с выявленным иммунодефицитом. Состояние иммунного кризиса нужно учитывать в прогнозах и методах моделирования.

Неэффективность методов оценки ситуации и недостоверность получаемых моделями прогнозов в первые два года пандемии признана многими авторами [21]. Импульсная эволюция вируса регулярно опровергает прогнозы, но уже в 2020 г.

в ряде регионов наблюдалось образование трех эпидемических волн. Восприимчивость населения к исходному коронавирусу в мире сильно отличалась [22], а ситуация резко изменилась с появлением самого летального штамма Delta и ветвей из россыпи подвариантов Omicron.

Ождалось в 2023, что не глобально доминирующий штамм Omicron XBB.1.5 станет итогом адаптации коронавируса к человеку, наибольшее число работ в Nature было посвящено этому варианту, но базовый Omicron BA.1 уже ранее разделился на несколько независимо эволюционирующих (назовем их тихими) существующих линий. Omicron отличался от предшественников (штаммы Gamma, Delta) не только сохранением высокой трансмиссивности при более плавном ростом вирусной нагрузки, но и тем, что породил куст расходящихся ветвей на дереве эволюции. У успешного варианта скоро появятся потомки.

Прогноз не оправдался, штаммы везде в регионах снова меняются. Новые волны связаны с новыми лидерами. Переход между вариантами BA.1→XBB.1.5→EG.5 прошел значительно плавнее. Зимой 2024 г. мировым лидером среди штаммов повсеместно стал представитель ранее тихой линии BA.2, которая с появлением версии BA.2.86 дала уже несколько вариантов успешных побочных линий JN.1.x, продемонстрировавших роль отдельных точечных мутаций в эффективности связывания с рецептором клеток. Интересна смена долей у разных штаммов в общем числе случаев заражения в удаленной Новой Зеландии (рис. 4), где эпидемия резко началась только с волны штамма Omicron. Начало смены домини-

рования штаммов предшествует очередной волне заражений. Это наблюдение для нас перспективно использовать при моделировании переменчивого процесса, но при этом модель нужно делать сценарной и с включением реакции на внешние факторы, выбрав при этом количественную характеристику, связанную с активностью штаммов помимо базового репродуктивного числа. Такая модель предполагает сшивание кусочно-гладких процессов.

Проект cov-spectrum.org ведет отслеживание новых линий. Штаммы Omicron можно разделить на доминантные с долей $>80\%$, субдоминанты (уже более не опасные «сбитые летчики») составляют $\approx 10\%$. Сложность для изучения представляют $\approx 1-5\%$, «тихие», но при этом стабильно присутствующие. Тихие штаммы исполняют роль запасных линий эволюции SAR-CoV-2 как дублирующего состава игроков, но среди запасных имеется своя конкуренция. Глобально доминирующего штамма временно могло не быть, что отмечено во время эпидемической паузы летом 2023 г., когда в регионах несколько месяцев сосуществовали до дюжины линий Omicron, но потом один вновь становится глобально доминирующим. В Новой Зеландии в 2023 г. доминировал не XBB, а EG.5 «Eris», теперь же лидер стала, как и везде в мире, растущая ветвь BA.2.86 с активным кустом JN.1.10 на древе Omicron, а НК и HV остались «запасными побегами» (рис. 5).

В эволюционном сценарии не наблюдается длительно колеблющегося равновесия 50/50 у двух равно доминантных штаммов, как бывает у вируса Денге. Новый глобальный доминант из линии Pirola быстро захватывает лидерство заражений даже в изолированных регионах. Исходя из динамики смены доминирования штаммов, в полиэпипотной вакцине на основе ряда вариантов участков S-белка нет смысла. В вакцины необходимо включать структурные иммуногенные белки коронавируса. Вакцинировать целесообразно людей, регулярно перемещающихся между регионами, например, экипажи авиалайнеров и кораблей.

Эволюционный марафон для SAR-CoV-2 далеко не на финише. Отбор лучше приспособленных форм S-белка продолжается [23]. Уже найден эндемичный пока вариант BA.2.87.1, но не само число случайных мутаций определяет успех штамма, а баланс их функциональности. Однако появление значительно отдаленной от ранее доминировавшей группы штаммов новой ветви означает и новые волны с региональными вариантами.

Для прогнозирования эволюции необходимо понимать, что коронавирус сейчас должен решать сразу несколько задач. Вирусу нужно уклоняться от иммунного ответа, снижать вероятность связывания с индуцированными вакцина-

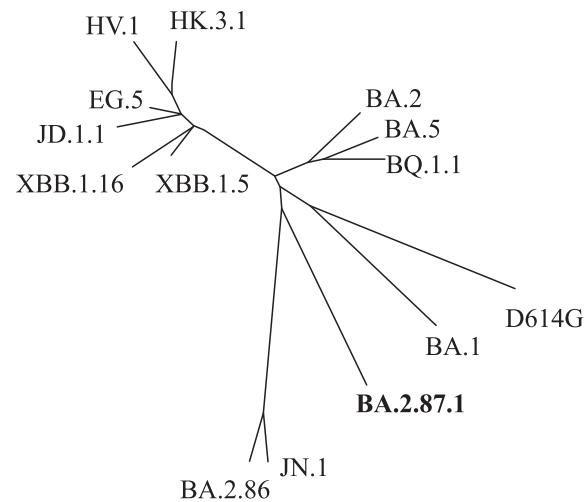


Рис. 5. Эволюционная диаграмма линий Omicron с расхождением ветвей подвариантов (по biorxiv.org/content/10.1101/2024.03.07.583823v1).

ми антителами, при этом сохраняя должную вероятность связывания с рецептором ACE2 для проникновения и репликации в клетках. Вирусу не обязательно достигать предельной вирусной нагрузки и стремиться к максимизации скорости репликации. Важнее для успеха любого вируса более длительное поддержание только необходимого уровня присутствия в нашем организме. Поэтому вирусу нужно поддерживать достаточную концентрацию вирионов в организме для его дальнейшей передачи, а одновременное число копий вирусных РНК в крови не обязательно должно быть максимально допустимым для состояния организма. Другой агрессивный коронавирус, MERS, хотя много раз передавался от животных к человеку, но, к счастью, пока не способен вызывать пандемию. MERS летален и слишком быстро выводит из строя организм человека [24]. Неуравновешенные по всему набору характеристик формы станут тупиковыми ветвями, а останутся кажущиеся не особо эффективными штаммы, ведь более высокая вирусная нагрузка создает большую вероятность дальнейшей его передачи [25].

Эволюция коронавируса при адаптации к человеку не стремится к максимизации эффективности его репликации, так как при этом ухудшаются другие важные свойства, такие как бессимптомное распространение, в котором «скрывается дьявол» COVID, как оказалось, больной может не ощущать симптомов, но быть активным распространителем, а его иммунная система при этом истощаться. Повышенная трансмиссивность, проявляемая штаммом Omicron, может быть объяснена не только его уклонением от вызванного вакциной адаптивного иммунитета, но также его

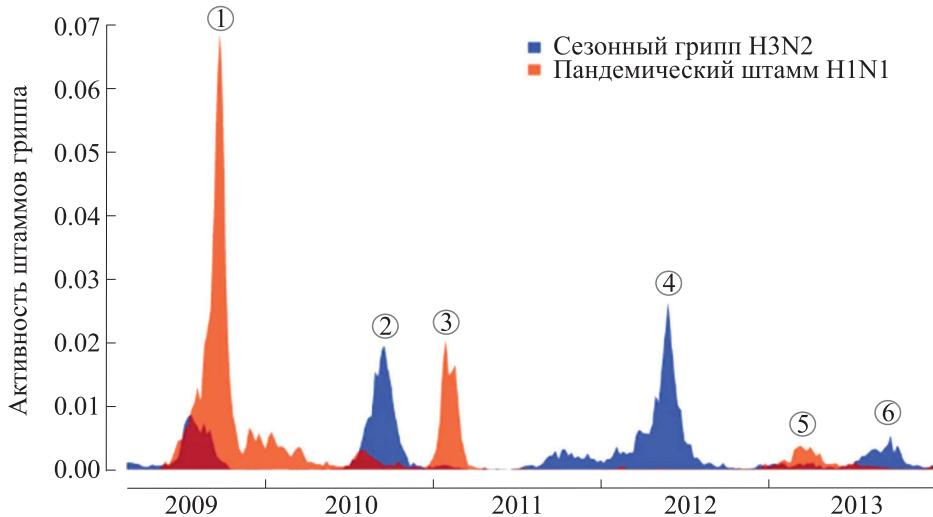


Рис. 6. Сравнительная динамика волн двух штаммов гриппа в Гонконге (nature.com/articles/s41467-022-29310-8).

лучшей инвазией в назальный эпителий и устойчивостью к присутствующим в нем клеточным барьерам. Потому можно было предвидеть в 2021 г., что штаммы Gamma и Delta станут тупиковыми вариантами. Не исключен на некоторой отдаленной итерации возврат к исходным формам S-белка. Эволюция всегда ищет баланс. Она не стремится сделать что-то отдельное лучшим из лучших, но обеспечить существование вида в приемлемом комплексе для конкурентной среды необходимого набора опций.

Мы можем проследить динамику доминирования линий штаммов и эволюционной борьбы близких ветвей коронавируса. Труднее предсказать нового лидера и чем будет отличаться распространенный штамм через полгода, например, в октябре 2024 г.? Сейчас нет «эндемической стадии» у пандемии со стабильными локальными штаммами-лидерами. По нашему анализу, не неполнота информации о текущем числе активных распространителей и не различия в средних оценках показателей (трансмиссивности, вирулентности, летальности) были основной проблемой модельного прогнозирования волн пандемии. Важная задача для метода построения модели – обосновать подходящие описательные инструменты модели для многообразия переходных режимов именно для случаев COVID.

ОТЛИЧИЯ ОСЦИЛЛЯЦИЙ COVID ОТ ПОВТОРНЫХ ВОЛН ДРУГИХ ЭПИДЕМИЙ

Волны ОРВИ логично сравнивать отдельно. Графики динамики других эпидемий с повторными вспышками демонстрируют, что череда волн COVID за 4 года качественно не похожа на другие изученные эпидемические процессы, для кото-

рых применяли SIR-модели. Для сравнения приводим динамику заболеваемости гриппом за 2009–2013 гг. в Гонконге (рис. 6).

Регион Юго-Восточной Азии считается очагом образования новых штаммов гриппа, включая сезонный в регионе H3N2 и пандемически знаменитый H1N1 («swine flu» 2009 г., по официальной номенклатуре – штамм *A/California/7/2009(H1N1)pdm*; хотя вирус гриппа происходил из центральной Мексики, но название дано по месту выделения штамма). Три пика «swine flu» строго убывали в 3 раза. По сравнению с коронавирусом у вируса гриппа отличаются фаза роста заболеваемости и фаза затухания. Волна гриппа демонстрирует гораздо более резкий Л-образный пик. Даже у «swine flu» было не более трех волн за 4 года [26]. У COVID нет аналогов среди известных нам эпидемических процессов. Возможно, «русский грипп» (коронавирус OC43) развивался аналогичным образом, но мы сейчас живем в гораздо более связанном пространстве, чем в 1896 и 1918 гг., когда прокатились две волны «испанки».

Распространение инфекций в структурированной популяции – это разнородные переходные процессы. Считается [27], что волны COVID являются следствием эволюции вируса, но такая быстрая эволюция невозможна без новых массовых заражений – образовался процесс с обратной связью, который можно было бы назвать «саморегулируемым» если бы не одно важное отличие – масштабная компания по вакцинации. Ранее эпидемии ОРВИ проходили без фактора массовой вакцинации, но при этом завершались за конечный срок. Предыдущий пандемический коронавирус HCoV-OC43 конца XIX века спорадически вспышками присутствует в популяции. Вакцинация оказалась воздействием, безусловно

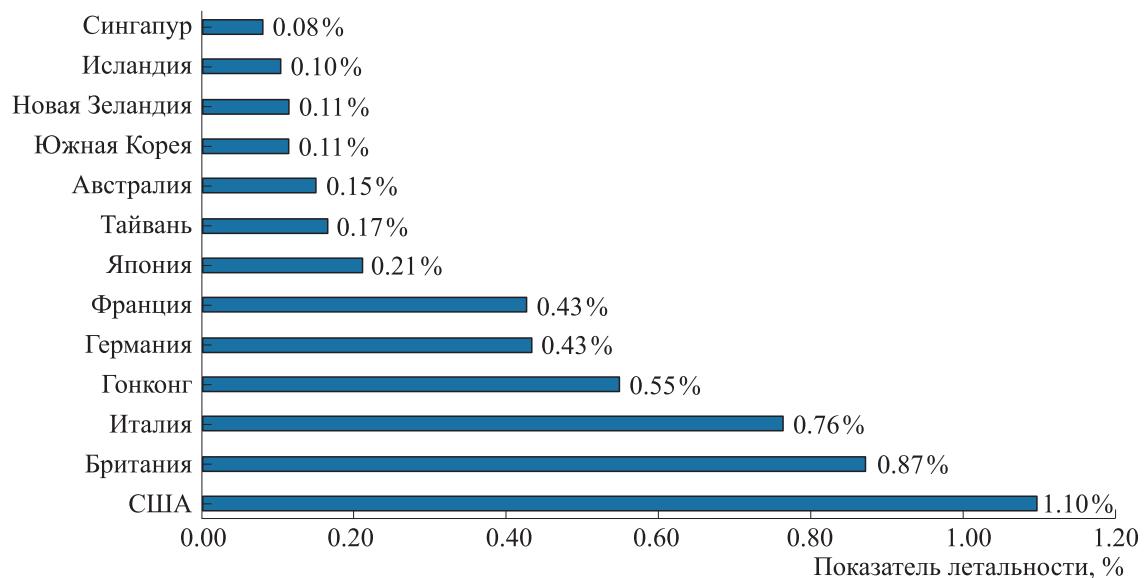


Рис. 7. Показатель летальности CFR для COVID в регионах (по данным <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0300303>).

изменившим форму переходного режима эпидемического процесса, перестроившим направление эволюции коронавируса, но в итоге вакцины мало повлияли на асимптомическое состояние колебаний в системе вирус vs популяционный иммунитет – колебания перезапускаются с появлением новых штаммов, а субоптимальные антитела несут для нас опасность [28].

Последствия заражения SAR-CoV-2 в разных регионах статистически различаются. Показатель летальности (CFR – case fatality rate) в США выше на порядок, чем в Азии (рис. 7).

Отличия классифицируемых вариантов динамики роста и снижения летальности в регионах образовались из-за комплекса факторов, в том числе не только иммунологических. Интересно ранжировать гипотетические аспекты по степени их значимости. Так, обсуждались роль иммуногенетических различий – в какой субпопуляции лучшие аллели генов HLA, что действительно является важным фактором для многих инфекций; разная социальная контактность населения; эффект от антиэпидемических мер; частоты случаев массовых заражений; степень изоляции регионов. Отмена эпидемических мер в ряде ранее изолированных ими стран не повлияла на динамику новых волн. Наиболее объективно влияющим на начальных стадиях пандемии нам представляется сохранение перекрестно действующей иммунной защиты.

КРИЗИС КОНЦЕПЦИИ КАМЕРАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭПИДЕМИЙ В ЭПОХУ COVID

Мы рассмотрим некоторые основные методы формализации состояния популяции при взаимодействии с вирусом. В предыдущих работах [2, 3] мы уделяли мало внимания концептуальным проблемам известных методик моделирования распространения различных инфекций и не проводили аналитического обзора проблем формализации эпидемической динамики. Анализ соответствия описательных возможностей моделей интересная для истории математической биофизики проблема и с методологической стороны вопроса и показательная с практической точки зрения, так как на *математических* свойствах поведения моделей базировались экспертные решения об антиэпидемических мерах.

Обсудим, сколько из обсуждаемых выше аспектов COVID учитывали известные методы моделирования эпидемического процесса и сколько их принципиально можно учесть при допустимой модификации моделей на основе статусов, а также что нельзя включать в SIR-модель, поскольку далеко не все биофизические факторы можно формализовать в стандартных уравнениях. У нас есть традиционный аппарат моделирования на основе SIR-схем и теперь есть представления о развитии эпидемии. Возникает ключевой вопрос: можно ли согласовать долго развивающуюся концепцию SIR-уравнений состояний особей «compartmental models» со свойствами передачи коро-

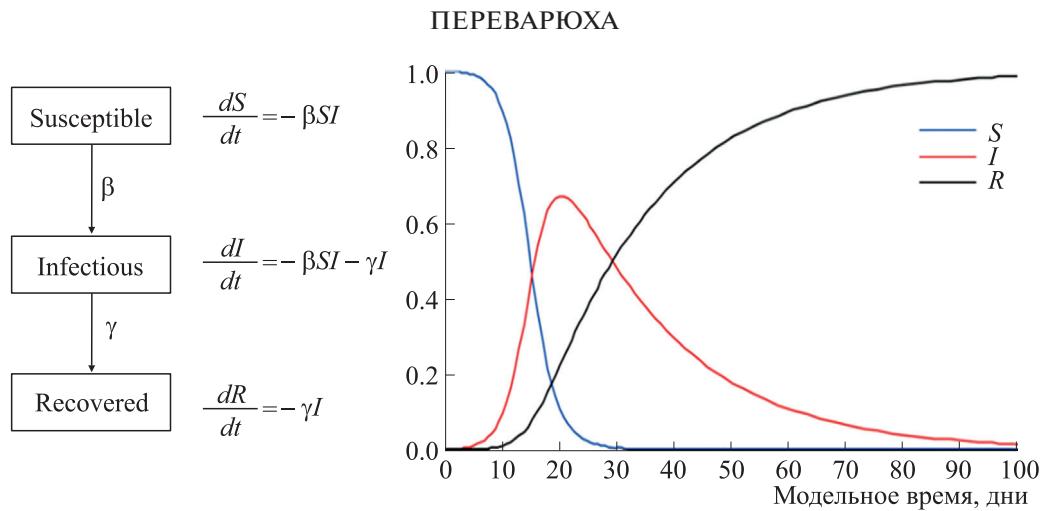


Рис. 8. Схема уравнений системы SIR-модели эпидемии и ее решение, где β – скорость передачи возбудителя ($\beta = 0.0005$), γ – скорость выздоровления ($\gamma = 0.05$).

навикуса, и как ее модифицировать для описания серий вспышек?

Рассмотрим возможности развития метода математической формализации состояния популяции при распространении эпидемии. Классическая концепция «SIR models» в форме схемы смены трех статусов основана на балансовых уравнениях эпидемий [29] для статусов заболевших особей SIR: susceptible (S) \rightarrow infectious (I) \rightarrow recovered (R), при $I + S + R = K = \text{const}$. Исходно SIR-схема моделировала ограниченные во времени локальные вспышки и без повторных волн (рис. 8), с какими регулярно сталкивались эпидемиологии:

Представление $S \rightarrow I \rightarrow R$ заведомо не подходит для инфекций, когда нозологические формы не предполагают статуса R «иммунный после выздоровления» (исход летальный, либо иммунитет не образуется). Модель описывает ограниченные во времени локальные эпизоды распространения болезни с малой летальностью, как вспышки ОРВИ в учебных заведениях. Для описания волн в ходе пандемии COVID это решение принципиально неактуально, ведь волны возникли во многих странах до появления там штамма Gamma.

Называть такую SIR-схему «моделью Кермака–МакКендрика» некорректно, в исходных работах с 1927 г. [30] в уравнениях в частных производных рассматривали еще возрастную структуру и коэффициент передачи инфекции изменялся от возраста. Исходной математической моделью сейчас не пользуются, эта система оказалась слишком сложна для анализа. Решение модели не было полностью исследовано до сих пор и про модель забыли. Модели для задач биофизики должны быть доступны для решения известными методами.

ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ КАМЕРАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ SIR-МОДЕЛЕЙ

Естественная форма с замыканием схемы SIRS в переходах $S \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow S$ с включением доли выбывания в итоге заболевания μ и рождающихся ιK в популяции с $K \neq \text{const}$:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \frac{-\beta S(t)I(t)}{K} + \iota K - \mu S(t) + \pi R(t), \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta S(t)I(t)}{K} - (\gamma + \mu)I(t), \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I(t) - \mu R(t) - \pi R(t). \end{cases}$$

Интересно понять, насколько развитие способа формации имеет сейчас перспективы. Необходимо сопоставить возможности моделей и сценарии эпидемий. Камеральным моделям посвящено много работ и известны разнообразные уточнения базовой системы для разных ситуаций [31]. В SEIR-схеме включен статус E («exposed») – индивидуум уже инфицирован, но еще не распространитель. В SEIS-схеме иммунитет от заболевания не формируется и $I \rightarrow S$. Сценарий с генерацией эпидемических волн не удалось получить в модели схемы SEIRD в отечественной работе А.В. Никитиной [32] с отдельным статусом мертв D («dead»), что более актуально было бы для более разрушительных пандемий, таких как «испанский грипп» 1918 г. Как мы отметили ранее, доля смертельных исходов COVID не постоянна даже у смежных волн Omicron, коррелируя с изменчивой трансмиссионностью.

Другим способом актуализации схемы рассматривалось [33] представление уравнений для динамики статусов на основе расширенного набора системы уравнений MSEIRS, так как при многих инфекциях, таких как корь, дети часто

имеют иммунитет к заболеванию в течение первых нескольких месяцев жизни благодаря защите материнских антител, полученных при ее вакцинации, но потом они медленно утрачивают защиту.

Один из необычных вариантов набора статусов предложен [34] для описания вспышек лихорадки Эбола в Западной Африке – это SEIHFR, где включены состояния: E («латентный»), I («зараженный»), H («госпитализированный») с коэффициентом перехода от «зараженного», а также статус F («умерший, но еще не погребенный»), так как во время похоронных процессий часто происходило заражение близких. Вспышка медленно и полностью асимптотически затухает в модели SEIHFR, что для большого эпидемического ареала распространения Эбола не совсем реалистично. Возбудитель лихорадки скрыто присутствует у бессимптомных после болезни носителей, а возобновление его передачи по цепочке – случайный процесс.

Ситуация длительного существования локальной популяции с естественным очагом смертоносного вируса генерирует иной по регуляции стадий активации и затухания очередной вспышки процесс, чем при инвазии нового возбудителя. Классический эпидемический сценарий с плато – чума на юге Франции в 1720 г. Это была локальная эпидемия по «классическому» экстремальному сценарию с плато (измерено по количеству летальных исходов) из-за случайно завезенной чумы в крупном городе Марселе в XIX веке. Хорошо документированная, эпидемия чумы в Марселе 1720–1721 гг. [35] развивалась с фазами взрывообразного роста, выраженного «плато» и со стремительным затуханием при 40% смертности среди локальной популяции. Чуму тогда удалось локализовать на юге Франции и более подобных вспышек в Европе, за исключением чумы в Москве в 1771 г., не происходило. Чумной сценарий полугодовой эпидемии описывается SI(R)D-схемой, когда шансы на выживание зараженного составляют порядка 10%. Сценарий с длинным (более трех месяцев) плато совершенно не схож с динамикой серий коротких волн коронавируса, как и других пандемических ОРВИ. Возвратные волны сравнимой амплитуды были и у «испанского гриппа», и у свиного гриппа.

Ни один локальный сценарий эпидемии COVID не демонстрировал классического эпидемического «плато» – длительной стабилизации числе заражений, был только длительный летний минимум 2023 г. между пиками. Мнимую стабильность искусственно создавали в ряде регионов при внесении данных о больных в отчеты, однако мы можем при сравнении легко установить, где злонамеренно исказали эпидемическую статистику.

Модели для анализа эпидемии бактериальных инфекций не годятся для респираторных РНК-вирусов, и не только потому, что заражение ОРВИ у нас не вызывает пожизненного иммунитета. У гриппа тоже бывают эпидемические волны, но не более трех волн, а у вируса Эбола – спорадические вспышки, которые пока не перерастают в полноценный эпидемический процесс.

МЕТОД РАСШИРЕНИЯ СОСТАВА УРАВНЕНИЙ ДЛЯ SIR СИСТЕМ И ПЕРЕЧНЯ СТАТУСОВ ИНДИВИДУУМОВ С COVID

SARS-CoV-2 проявил необычные свойства динамики заражений уже в 2020 г., которые во многом предопределили дальнейшее использование эволюционного потенциала. Для моделирования сценариев новых эпидемий перспективным подходом долго считался экстенсивный путь – подбор состояний индивидуумов и направлений в схемы переходов между набором статусов, которые может получить индивид в ситуации новой эпидемии. Можно сказать, что новые волны заражений порождены быстрой эволюции, но ведь без волн эволюция сразу замедлится. После появления коронавируса в 2019 г. предлагали разные варианты списка обновленных уравнений системы в расширенной схеме состояний при определении параметров уравнений включая пространственную неоднородность. В 2020 г. не были известны ключевые особенности болезни, потому модели оказались бесполезными.

Эффективность метода прогнозирования оказалась низкой, что отметили в США [36]. В работе [37] показана неэффективность настройки обновленных SIRS-схем, не показавших прогноза осциллирующего решения на примере серии вспышек COVID в Иране, где в 2020 г. 3 нарастающие волны прошли до распространения штаммов Gamma и Delta. Волны в Иране были с возрастающей амплитудой смертности (рис. 9), в отличие от рассмотренного ранее случая гриппа. В данном специфическом региональном сценарии в 2021 г., после паузы, волны в Иране № 4 и № 5 возобновились с распространением штамма Delta. Волна № 6 весной 2022 г. (штамм Omicron), в отличие от общей мировой динамики и по числу заражений и смертельных случаев была в Иране меньшей по амплитуде, чем предшествующая. Последующие три волны убывали так же значительно. Сценарий наиболее близок к ситуации в Южной Африке. Очевидно, что для COVID нет универсальных эпидемических сценариев, что было отмечено нами еще в 2020 г. Необходимо проводить классификацию динамики волн.

Стало очевидно по ходу пандемии, что все существовавшие ранее модели эпидемических схем нужно было расширять и модифицировать; было предложено множество частных вариантов. От-

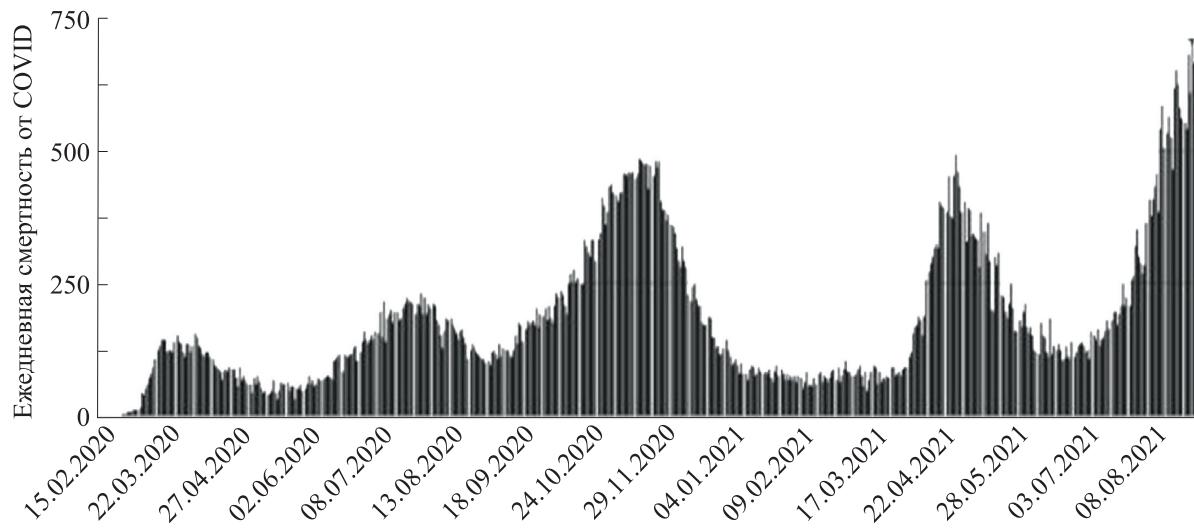


Рис. 9. Смертность в Иране за 5 COVID-волны (ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9509792).

метим среди модификаций принципиальные направления. Уточненный вариант развития модели переходов состояний индивидов при заражении SARS-CoV-2 предложен в работе [38] в модификации схемы из шести статусов θ -SI(R)D с $K \neq \text{const}$, где введена доля θ для бессимптомных инфицированных (I_a), а умирают только симптоматические (I_s) с долей w_s или становятся резистентными (R_s) с коэффициентом $(1-w_s)$. На рис. 10 показана модель с динамикой всех своих статусов, имеющей асимптотически равновесный характер. Число восприимчивых по модели θ -SI(R)D медленно возрастает после резкого сокращения, но в реальности это не так, в первую коронавирусную волну заболевает не более четверти популяции в худшем случае, а не 90%, как в этой модели.

Модель θ -SI(R)D в вычислительном исследовании показывает асимптотическую стабилизацию даже быстрее, чем в более простых упомянутых выше альтернативных моделях. Авторы модели θ -SI(R)D неточно учили специфику еще не полностью исследованного COVID. Для коронавируса обычно распространение бессимптомными зараженными (часто детьми). Болевшие бессимптомно быстрее утрачивают иммунитет и снова получают статус восприимчивый, чем перенесшие заболевание в симптоматической форме и выработавшие и В- и Т-клетки иммунной памяти, сохраняющие большее разнообразие эпипитопов разных белков вируса [39]. Переболевшие сохраняют резистентность индивидуально. Болевшие могут стать распространителями снова менее чем через полгода и даже этим же штаммом. Из-за проблем иммунной активации часть из них становится хроническими носителями, либо особо восприимчивыми из-за развития им-

муносупрессии после гибели Т-клеток CD4+ [40].

Коэффициент заражений α тоже не общий для групп больных, так как зависит от концентрации выделяемого вируса и времени его персистенции (помимо активности социальных контактов), больших у симптоматических, но это уточнение не повлияет на динамику системы, если схема переходов схемы задана по линейным коэффициентам.

Уравнений и статусов для разных ситуаций предлагалось много, и мы тоже можем совершенствовать SIR-схему, но какой из статусов ключевой для прогноза будущих волн? Автор может расширить схему до 12 обоснованных статусов. Логично в их число включить и вакцинированных, инфицированных в изоляции (карантине, больнице). Эффективность антител IgG утрачивается у привитых мРНК-вакцинами, не ставшими решением проблемы (их недостатки были хорошо предсказуемыми), но успешно тестируются полиэпипитопные и аттенуированные вакцины, полученные методом деоптимизации кодоновых пар. Эволюция коронавируса — импульсный процесс с резким появлением ветвей штаммов, который нельзя назвать полностью случайным. Вакцинация влияла на механизм отбора наиболее приспособленных вариантов S-белка. Целесообразно зараженных делить не по симптоматическому признаку, а разбить на три группы по продолжительности выделения больными вируса. Особый вариант — переход болезни в хроническое течение «Long COVID» по схеме $S \rightarrow I_a \rightarrow I_s \rightarrow I_L \rightarrow D$. Часть зараженных остаются хроническими носителями вируса и инкубаторами мутации штаммов. Вариант Delta в 2023 г. вышел из распространения, но встречается в пробах

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\mu_n S - \mu_m S - \theta \alpha S I_s - (1 - \theta) \alpha S I_a + \rho (R_a + R_s) \\
 \frac{dI_a}{dt} &= (1 - \theta) \alpha S I_a - \beta_a I_a \\
 \frac{dI_s}{dt} &= \theta \alpha S I_s - \beta_s I_s \\
 \frac{dR_a}{dt} &= \beta_a I_a - \rho R_a \\
 \frac{dR_s}{dt} &= (1 - \omega_s) \beta_s I_s - \rho R_s \\
 \frac{dD}{dt} &= \omega_s \beta_s I_s
 \end{aligned}$$

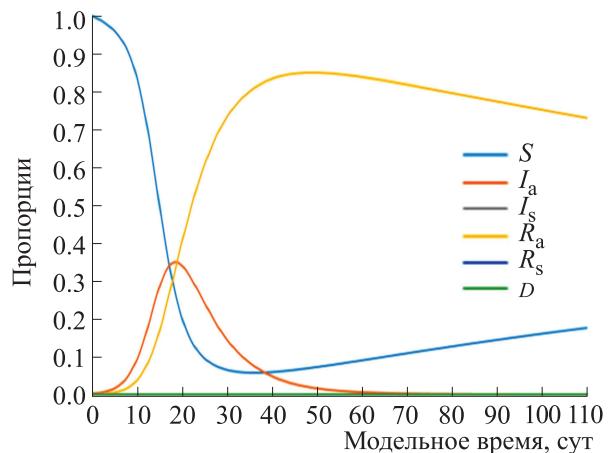


Рис. 10. Модель θ -SI(R)D и динамика решения системы, где β_a β_s – параметры выздоровления симптомных и бессимптомных, α – коэффициент распространения, ρ – утрата иммунизации; ω_s – утрата смертности в I_s , μ_n и μ_m – коэффициенты рождаемости и смертности [38].

сточных вод 2024 г. Системное заболевание «Long COVID» и долгая иммуносупрессия – это проблемы, не встречавшиеся ранее даже у пандемического гриппа.

Для COVID логично предлагалось добавить в схему модели статус и «исходно резистентный» M, как в схеме MSEIRS, однако эта группа начинает терять свои статусы при появлении новых штаммов. Дополнение схемы потребует предиктивного событийного переопределения уравнений, но не исчерпывает все актуальные варианты. Явления локальных стремительных вспышек отмечали и до высокотрансмиссивного штамма Omicron, это объяснимо гипотезой, что появление сверхраспространителей коронавируса становится фактором пульсирующего характера эпидемии и без новых штаммов. В схеме это можно учесть, допустив только *постоянную* долю I_{sup} от текущего числа зараженных SARS-CoV-2 с показателем распространения в уравнении $10\alpha S I_{sup}$ и возможный переход $I_a \rightarrow I_{sup}$.

ИДЕЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В SIR-МОДЕЛИ ФИЗИЧЕСКИХ ОСЦИЛЛЯТОРОВ

На основе обзора многих модификаций схемы статусов при COVID обоснован вопрос, действительно ли актуальна для понимания причин смены трендов эпидемии задача скрупулезного включения всех вариантов статусов индивидов с COVID в наиболее подробной системе уравнений модели? Важнее formalизовать нелинейные зависимости, резко меняющие тренд эпидемии COVID. Весной 2022 г. стремительно увеличилось число повторных заражений, что объясняет не реализуемый в SIR-моделях пороговый вариант включения обратной связи, когда достижение большой доли хронических больных в популяции

приводит из-за импульса эволюции вируса к потере статуса R большой группы иммунных.

Эпидемические характеристики COVID не постоянны у новых штаммов, потому параметры SIR-моделей приходилось бы вручную перенастраивать для каждой волны, но и это бы не помогло для имитации разной формы затухающих колебаний. Эффект массовых заражений – отдельный аспект проблемы. Базовое репродуктивное число R_0 новых больных, заражаемых в *среднем* одним инфицированным в полностью неиммунизированном окружении, для SARS-CoV-2 не было постоянным даже на полугодовом промежутке. Оценка в среднем ключевого, но вторичного по отношению к свойствам связывания с ACE2, показателя – скорости репликации вируса и длительности виремии – не помогла в прогнозах из-за серии массовых заражений, начиная с исходного очага. После футбольных матчей Атланта–Валенсия лавина COVID моментально захлестнула Южную Европу.

Увеличение размерности фазового пространства модели не всегда ведет к появлению сложного поведения ее решения. Вариативности нелинейных режимов и бифуркаций нужно добиваться целенаправленно. Расширением набора статусов в линейных схемах переходов не удавалось увеличить качественное разнообразие поведения решения помимо затухающих гармонических колебаний для $I(t)$ даже при возмущении параметров. Для реализации сценариев с переходными режимами требуется, чтобы равновесное положение траектории теряло устойчивость при малом изменении параметра. В работе [41] показан пример мультистабильности для нелокальной SIR-модели с учетом стохастической миграции особей, но мы наблюдаем, что волновые сценарии эпидемий не стохастичны.

Альтернативный подход к имитации распространения инфекции в популяции на основе смены статусов исходит из приближения свойств решения системы уравнений для целевого $I(t)$ к наблюдаемой эпидемической картине новых волн заболеваемости после длительных минимумов с позиций результатов нелинейной динамики. Модель эпидемии лучше строить не только из свойств жизненного цикла вируса (полностью неясных) и нозологии нового заболевания, но из уже известных свойств распространения как циклического процесса.

Бегущие волны и хаотические режимы предсказуемо получены в решении модели «KdV–SIR» из двух уравнений, составленной на основе преобразованной путем сведения системы SIR до одного уравнения для $R(t)$ и при включении аппроксимации известного в математической физике уравнения – осциллятора Кортевега–д’Фриза (KdV) для одной пространственной координаты, приведенного без обоснования модели в работе [42] к форме уравнений второго порядка для динамики числа зараженных $I(t)$. Выбор KdV не объяснен для задачи и включенные при преобразованиях параметры сложно сущностно интерпретировать. Более обоснованно включать осциллятор Дуффинга с внешней периодической силой для имитации колебаний заражений с возможностью получения скачкообразного резонанса и хаотического режима, но который не является для нас приемлемым. Как мы ранее отмечали, часто генерируемые многими моделями нелинейные эффекты оказываются избыточными и проблемными для их интерпретации в биофизике. Избыточность режимов хаоса и фрактальные аттракторы – другая крайность по сравнению с базовой линейной SIR-схемой. Цикличность биосистем не может усложняться бесконечно, в отличие от моделей с появлением асимптотических множеств всюду плотных траекторий.

МЕТОД ГИБРИДНОГО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ МОДЕЛЕЙ ПУЛЬСИРУЮЩЕЙ ЭПИДЕМИИ

Анализ региональных эпидемий COVID подтверждает общий методологический принцип автора – для специфических ситуаций в биофизических процессах требуется конструировать уравнения с необходимыми свойствами поведения их решений. Наша задача грамотно использовать свойства решения ситуационных уравнений как набор описательных средств, так как модели в эпидемиологии сценарные и имитационные, а в физике – фундаментальные. У любого метода моделирования биосоциальных процессов есть ограничения в его применимости. По опыту автора при построении модели понять важнее, какими свойствами и обязательно согласующимися с положениями теории динамических систем дол-

жен обладать аппарат математической формализации в биофизике, достоверно имитирующий сценарии в исследуемой ситуации. Концепция эволюционирующей ситуации в модели задается параметрами и начальными условиями уравнений. Если на современном этапе мы не полностью понимаем механизмы и роли всех факторов, то средства имитации и сценарии изменения заданной условиями модели ситуации в вычислительном эксперименте, качественно отражающей реальные изменения процесса, – это способ оценить варианты развития по сходству перемен состояний у набора сценариев.

Теперь мы знаем о COVID значительно больше и представляем, что в принципе должна демонстрировать модель динамики заражений коронавирусом, но нужно выбрать метод формализации. Сложно верифицировать даже необходимые параметры. Так, указываемое базовое репродуктивное число есть результат усреднения для многих различных ситуаций, Драйвером большинства эпидемий на первом этапе не самых трансмиссивных вирусов (ВИЧ, оспа обезьян) стали случаи массового заражения и суперраспространители, так как ограниченность их возможностей передачи компенсируются длительной персистенцией. Вклад в процесс генерации эпидемических волн комплекса мутаций трудно прогнозировать и описать математическими функциями и SIR-схемой, но мы можем имитировать формы трансформирующейся колебательной активности COVID гибридными уравнениями.

В арсенале теории динамических систем мы выберем более обоснованные для моделирования биофизических взаимодействий уравнения как средства описания режимов возникших вновь естественных колебаний. Для уравнений волн распространения нужно включать аналоги нелинейного трения и диссипации энергии, так как любая серия волн эпидемий в итоге затухает даже если при ее исходе популяция полностью погибает.

Как мы показали, эпидемический процесс COVID пульсирующий с разными по признакам сериями волн и географически вариативных. В случае с SARS-CoV-2 неуклонное увеличение генетического разнообразия, произошедшее во время пандемии из-за огромного количества репликаций вирусного генома в значительном количестве инфицированных среди популяции, привело к дивергентной и непрерывной эволюции вируса. Меняется не только трансмиссивность вируса и, как следствие, R_0 – базовое репродуктивное число заражений в среднем по популяции. Непостоянна частота летальных исходов и бессимптомных случаев, как и продолжительность латентной стадии выделения коро-

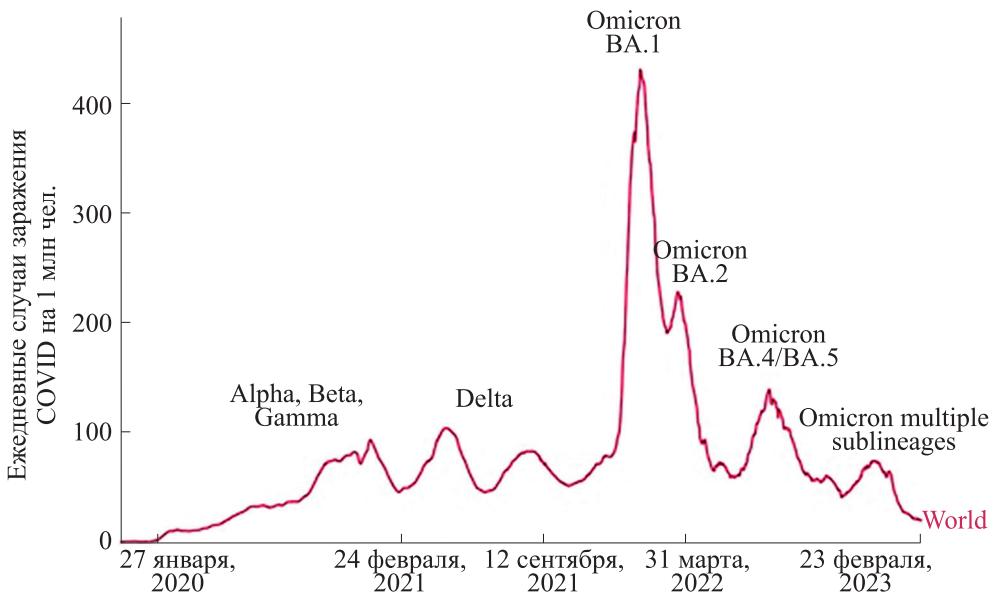


Рис. 11. Глобальная эпидемическая статистика подтвержденных случаев COVID.

навириуса. В работе [43] исследована скорость накопления мутаций у образовавшейся в больнице одной новой сублинии штамма Omicron BQ.1.10, где 3 нуклеотидные замены образовались за 12 дней. Это быстрая и наглядная эволюция. Однако появление новых научных статей на тему изучения SARS-CoV-2 измеряется величиной порядка 300 за 1 день.

Доминирование новой ветви будем рассматривать как событие, которое изменяет характеристики у следующей серии волн заражений, так как эпидемия с 2020 г. форма сложно регулируемого колебательного процесса. Переходные эффекты, смена интервалов и формы пиков (пульсации можно сравнить с рваным ритмом *tempo rubato*) отчетливо видны в глобальной эпидемической статистике после пика весны 2023 г. с появлением штамма Omicron (рис. 11) – затухание сменилось пиком и новой формой А-образных волн заражений.

В некоторых туристических регионах и в Нью-Йорке пик пришелся на январь 2021 г., а в Японии запаздывал, но через событийные трансформации прошли все эпидемические ситуации, включая обсуждавшуюся ранее нами отдельно Новую Зеландию. Omicron BA.1 исчерпал себя, но в 2024 г. возникла серия изменившихся волн заражений JN.1. Развитие метода моделей с переопределляемыми параметрами для COVID требует формирования гибридных структур уравнений соответствующим процессу форматом непрерывно-дискретного представления времени и алгоритмом определения событийных изменений. Задача вычисления моментов изменений параметров и/или форм уравнений представляет ряд

принципиальных проблем для метода SIR-схем и требует иных средств решений.

Уравнения с запаздыванием при их грамотной настройке [44] и выборе регулирующих функций могут демонстрировать решения с разнообразными нетривиальными формами колебательных режимов. Запаздывание в эпидемическом процессе естественно и более того при формировании иммунного ответа работает алгоритм с запаздыванием на каждом этапе. Для моделирования эпидемии необходимо описывать не только затухание волн, но и их возможное появление снова из-за эволюции коронавируса, которая происходит наглядно и событийно.

Для моделирования за основу возьмем разработанные нами уравнения экодинамики с запаздыванием и с пороговой регуляцией $F(N(t - \tau))$, описывающие возникновение и разрушение режимов колебаний в биологических процессах [45]. Подобные (1) известные уравнения [46] генерируют после бифуркаций циклы $N_*(t; r\tau)$ не-гармонической формы:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t - \tau) \exp(-bN(t - \tau)) - \rho N(t). \quad (1)$$

Главное условие для нашей задачи – при росте параметров $r\tau$ решение не должно стать релаксационным циклом с большой амплитудой и глубокими минимумами со свойством $\lim_{r\tau \rightarrow \infty} \min N_*(t; r\tau) = 0$ (рис. 12), как это происходит в моделях Хатчинсона и Николсона.

Дополним уравнения осцилляционного режима нужного нам типа демпирующими колебания

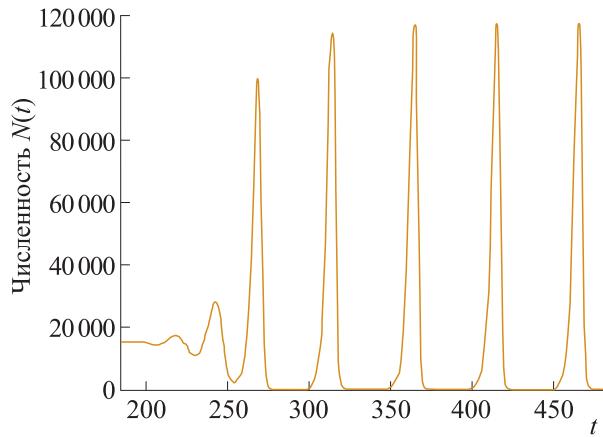


Рис. 12. Недопустимый для моделирования вариант бифуркации в модели (1) Николсона.

триггерными функциями, определяющими режим затухания волн $\Psi(N^k(t - \tau_1))$:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 F(N(t - \tau)) - \Psi(N^k(t - \tau_1)). \quad (2)$$

Первое слагаемое в правой части (2) должно обеспечивать бифуркацию рождения цикла с необходимыми свойствами без снижения их минимумов (как на рис. 13), что можно получить в предложенном нами уравнении пилообразных колебаний вспышки вредителей:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 F(N(t - \tau)) = R_0 N(t) \left(\frac{K - N^2(t - \tau)}{K + \chi N^3(t - \tau_1)} \right), \tau_1 > \tau, \chi < 1. \quad (3)$$

Если эволюция исследуемого в вычислительной модели биофизического взаимодействия сопровождается событийными изменениями процесса, отражающегося в перезапуске волн эпидемии, то изменять приходится не только параметры модели. В соответствии с эволюцией характеристик процесса функции Ψ должны претерпевать изменения. Для описания переходов форм у колебательных эпидемических режимов числа заражений целесообразно использовать действия при выполнении условий, реализующих

предиктивное переопределение демпфирующих функций в правой части уравнений.

Сценарное моделирование строится на имитации метаморфозов поведения процесса как бифуркации траекторий динамических систем, что позволяет оценить факторы различия сценариев, задав условия смены функционирования процесса на основе логики эволюции. Представим гибридную вычислительную структуру с предикатами, определяющими моменты переключений логическими функциями $P_i(U)$, содержащими набор условий:

$$\frac{dN}{dt} = \begin{cases} R_0 N(t) \left(1 - \frac{N(t - \tau)}{K} \right) (H - N(t - \tau_2)) - q \frac{N^2(t - 2\tau)}{A - N^3(t - \tau)}, & P_1(U) \\ \hat{R}_0 N(t) \left(1 - \frac{N(t - \tau)}{K} \right) (H - N(t - \tau_2)) - \frac{q N(t - 2\tau)}{A - N(t - \tau_1)}, & P_2(U). \end{cases} \quad (4)$$

При переопределении (4) логично изменить значение базового репродуктивного числа R_0 , при этом в частичном переопределении формы пороговые значения зараженных H и иммунных в популяции A можно оставлять неизменными, как и величины запаздывания τ .

Переопределение правой части (4) происходит при нарушении истинности логических выражений $P_i(U) = 1$, определенных на характеристиках эпидемического процесса, которые не включаются в саму вычислительную структуру. Вопрос о том, какие именно сопутствующие характеристи-

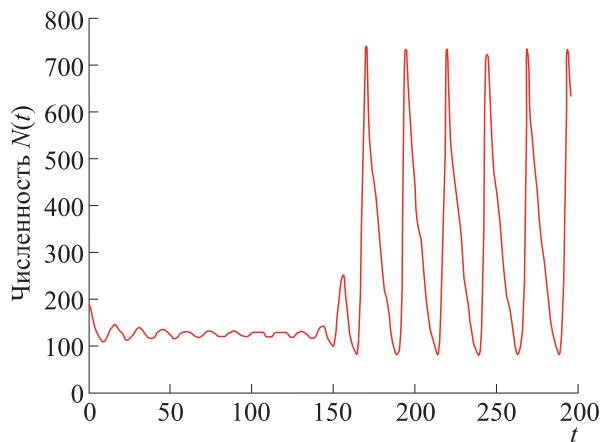


Рис. 13. Допустимый вариант бифуркации рождения цикла в нашей модели (3).

ки возможно и целесообразно включать в предикаты может иметь несколько решений. Наиболее советующим в ситуации эволюции коронавируса использовать для переключения число мутаций, отличающих текущий доминирующий штамм-лидер от предшествующего: этот показатель коррелирует с уклонением вируса от выработанного ранее в популяции естественного и вакцинного иммунного ответа [47].

Гибридная вычислительная структура (4) с частичным переопределением включает исследованное нами уравнение [48], решение которого описывает одну из возможных форм колебательного развития эпидемического процесса с возможностью перехода к вспышке на основе мони-

фицированной логистической регуляции с включением емкости всех доступных для заражения K . Квадратичная регуляция с емкостью ниши, как мы отмечали в предыдущих статьях, представляется далеко не единственным и лучшим вариантом описания колебаний биосистем [49]. Возможно использовать логарифмическую или экспоненциальную форму регуляции с включением дополнительных пороговых величин.

Предложим использовать для имитации сценария смены режима колебаний при появлении нового штамма гибридную структуру с полным переопределением формы правой части с двумя разными функциями регуляции с сохранением величин запаздывания:

$$\frac{dN}{dt} = \begin{cases} R_0 N(t - \tau) \exp(-bN(t - \tau)) (H - N(t - \xi)) - \Psi_1(N^k(t - \tau_1)), P_1(U) \\ R_0 N(t) \ln \left(\frac{K - \sqrt{N(t)}}{N(t - \tau)} \right) - \Psi_2(N^k(t - \tau_1)), P_2(U). \end{cases} \quad (5)$$

Предложенный метод сценарного моделирования ситуаций на основе выбора режимов изменения состояний на основе формализмов гибридных автоматов является развитием концепции структур с разрывными нелинейностями с непрерывно-дискретным временем, которое мы формализуем на основе формализма вложенных кортежей событий [50].

Переходы осуществляются между различными формами колебательных процессов, где триггером выступает эволюция. Событийное переопределение в схеме (5) позволит описывать различия форм колебательных режимов, следующих за эволюцией важной, но не включаемой из-за сложностей формализации в саму модель характеристики, которую в вычислительном экспери-

менте приходится задавать отдельно на каждом шаге.

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСФОРМАЦИЙ ГИБРИДНОЙ МОДЕЛИ

В модели (3) эволюция ведет к трансформации затухающего режима колебаний при выполнении условия. Корректировки параметров для имитации наблюдаемых изменений недостаточно. В структуре (5) появление нового штамма полностью перезапускает эпидемические волны. Обоснование компоновки сложной структуры модели, для которой потребуется расчет дополнительного показателя, вместо традиционных расширенных SIR-схем в особенностях понятия мутационного ландшафта SARS-CoV-2, что представляет собой многомерное пространство, включающего сово-

купность ключевых генетических мутаций в геноме вируса, влиявших на его заразность. При ошибках репликации во время волн распространения вирус накапливает случайные изменения в своем генетическом материале РНК, но отбор вариаций не случаен, а формируется при его взаимодействии с иммунной системой хозяина. Сейчас возможно определять появление нового опасного штамма, изучая разнообразие циркулирующих вариантов SARS-CoV-2. В современных условиях потенциал имеют штаммы, отличающиеся значительно, имеющие не менее 30 замен в участке RBD.

Эпидемический процесс определяет комплекс факторов в противоборстве «иммунитет–воздушно-воздушный». При алгоритмической реализации можно настраивать гибридную модель в имитационных экспериментах при прогнозировании новой волны задолго до состояния, когда новый штамм станет глобально доминирующим. Однако для практики вычислительного моделирования трансформаций в формате гибридной структуры необходима одна включенная в набор условий измеримая характеристика. Базовое продуктивное число R_0 вируса слишком усредненный показатель передачи для оценки ситуаций вспышек по типу произошедшей в Нью-Йорке. Свойство «избегание иммунного ответа» трудно отразить в модели вычислимой переменной, и это вероятностная характеристика частоты событий связывания «вирон–антитело». Требуется определить ключевой показатель для модели, количественно отражающий происходящие изменения.

Из возможных вариантов наиболее нам подходит аффинность Spike-белка с целевым рецептором, ведь эту характеристику можно измерить, сравнив у разных штаммов. На рис. 14 показана измеренная аффинность связывания с ACE2 в наномолях у RBD разных штаммов, средние значения коэффициента диссоциации K_D этих вирусов указаны над столбцами: чем выше сродство белка к своему лиганду, тем ниже константа диссоциации комплекса. Из диаграммы видно, что одиночная замена в рецептор–связывающем домене (RBD) L455F значительно ослабляет связывание с рецептором. При этом комбинация L455F и F456L приводит к повышенной устойчивости к NAb и аффинности связывания с ACE2. Развивая описанный в работе [51] метод оценки аффинности вариантов замен в RBD, можно прогнозировать другие характеристики эпидемического процесса для тревожных штаммов.

Сравнение по обратному показателю эффективного связывания K_D (чем ниже это значение, чем лучше связывание) парадоксально объясняет нарастающее региональное доминирование сублиний JN/KP в весной 2024 г., быстро вытеснив-

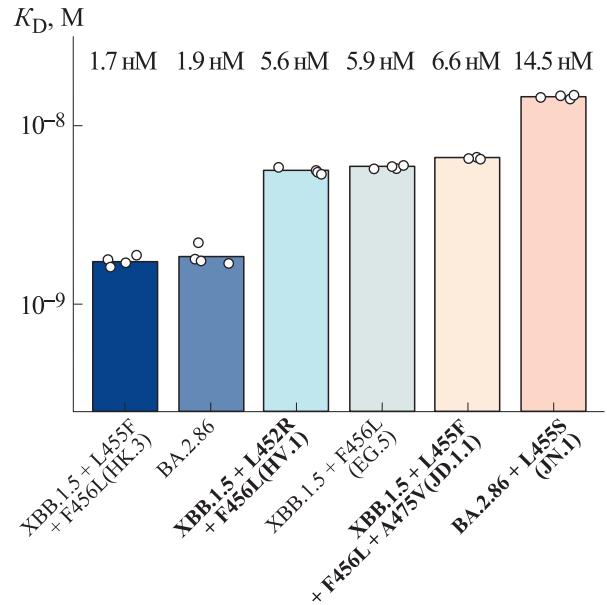


Рис. 14. Аффинность связывания с ACE2 у разных штаммов SARS-CoV-2 по коэффициенту диссоциации (по threadreaderapp.com/thread/1714694253530804588.html).

ших варианты EG, XBB Omicron и базовый Pirola BA.2.86, вызвавший волну зимой 2023–2024 гг. Они превосходили JN.1 аффинности, но оказались хорошими мишениями для нейтрализующих антител. Однако, линия JN образовала уже дюжины альтернативных вариантов единичных замен.

В процессе эволюции для следующих после особо заразных вариантов при адаптации к иммунному ответу аффинность временно начинает снижаться, это вызовет более чем полугодовой перерыв между волнами. Рост аффинности у следующего тревожного штамма будет означать перезапуск процесса после эпидемического минимума. Однако новые штаммы не смогут превзойти максимальный показатель связывания (который на самом деле был не у XBB.1.5, а у BF.7 – но этот штамм быстро исчез) и максимум в циклах будет снижаться. В пределе последовательности должны образовываться штаммы с низкой аффинностью (с высокой константой диссоциации), что не будут способны к быстрым вспышкам и значит последует завершение активной эпидемической фазы COVID-волн.

В первой стадии пандемии аффинность возрасла, но далее у новых вариантов из-за цели ухода от вакцинальных антител этот показатель стал плавающим с превалирующим трендом на снижение. Существует мнение, что дальнейшая эволюция на уклонение от иммунитета приведет к меньшей вероятности связывания вируса с мембранный клетки и, следовательно, увеличению необходимой дозы для заражения, убыванию кон-

центрации вирионов в крови у носителей и в результате к снижению среднего коэффициента репродукции. Низкая аффинность – это путь превращения инфекции в нишевую для иммuno-супрессивных больных, но мы не видим этого сценария. Эпидемия переходит в стадию импульсных волн, где тренд снижения способности к связыванию с ACE2 оказывается временным в цикле трансформаций. Отметим, что эволюция после вынужденного снижения сродства с ACE2 «по спирали» может вернуть ранние эффективно связывающиеся с ACE2 и, что важнее, более патогенные из-за скорости репликации варианты двух поверхностных S- и E-белков, так как присутствие антител снижается, но специалисты теперь могут предвидеть и предсказать возможную волну за два месяца до ее первой фазы.

Уравнения феноменологически описывают наблюдаемую эволюцию комплекса процессов. Метод моделирования исходит из реальности, что в результате мутационный ландшафт коронавируса будет состоять из хорошо отличимых «пиков» с высоким числом мутаций и долин с низкими. Есть два принципиальных типа организации мутационного ландшафта – последовательное развитие доминирующего направления, либо конкурентное противоборство многих параллельных ветвей. Человеческий вид долго идет последовательно строго вверх, тогда как микроорганизмы предпочитают сложный рельеф – им не позволяет среда остановиться на одном варианте и развивать его, нужны запасные и неактивные формы, как в компьютерной игре осуществляют сохранение в архив при переходе на более сложный уровень.

Исходя из обобщения современных данных, новые современные модели должны связывать эпидемические волны с трендом эволюции вируса в многомерном пространстве факторов, где важна эвристика. Очевидно, что одни вирусы эволюционируют быстро, другие медленно, а некоторые стабильны в нашу эпоху. У вирусов разный эволюционный потенциал, что тоже необходимо учесть в модельных прогнозах, однако не все вирусы реализуют потенциал, как коронавирусы летучих мышей [52]. Гораздо чаще вирусу, к нашему счастью, для перехода в новое качество в человеческой популяции нужно накопить множество мутаций, что не смог пока сделать более смертоносный коронавирус MERS.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ИДЕИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ВОЛН

Использовать модели на основе предыдущего опыта оказалось бесперспективно при столкновении с принципиально иной эпидемической угрозой, какой оказался коронавирус, по сравне-

нию даже с пандемическими «испанкой» и «свиным» гриппом. Спустя 4 года не завершены исследования нового возбудителя, который уже не исчезнет из популяции и активизируется иначе, чем привычные нам осенне-весенние волны у сезонного гриппа. Помимо давно применяемых камеральных «SIR-схем» и регрессионных моделей развиваются альтернативные методы моделирования мультиагентных, стохастических и многомерных клеточных автоматов, нейронных сетей [53]. Разработки доступны как интернет-сервисы прогноза эпидемической обстановки, но текущие результаты не показали их явного преимущества в прогнозировании внезапных волн эпидемии уже зимой 2024 г.

Интересные практические результаты получены методом отслеживания контактов с помощью геолокации мобильных устройств в Англии, что позволило уточнить оценки неравномерной вероятности передачи вируса в различных условиях поведения в социуме [54]. Важнее для предсказания локальной вспышки анализ частоты контактов зараженных, связность групп индивидуумов и действие суперраспространителей, выявление которых главная задача мер противодействия. На примере небольших городов Италии [55], где все жители знакомы со всеми оказалось, что средняя плотность населения и начальное число зараженных далеко не полностью определяют потенциальную скорость распространения вируса, так как единица эпидемического процесса ОРВИ – активная цепочка заражений, число узлов в средних цепочках важнее, чем распределение популяции по статусам [56].

Непосредственное построение интенсивности контактов зараженных требует иначе формализовывать среду распространения, где возможно будет включить в модель такие характеристики, как связность популяции и плотность окружения. Предполагается, что особи с высокой плотностью социальных контактов заражаются в первую очередь, а некоторые становятся суперраспространителями вируса. Актуально разрабатывать алгоритм модели с вероятностной компонентой как полудетерминированный [57]. Перспективный метод построения модели на основе связности сети контактов – алгоритм смены состояний индивидуумов, о вариантах которых мы писали выше, на основе многомерных клеточных автоматов. Ранее мы исследовали для инвазионных процессов автоматную модель с включением трех уровней запаздывания [58]. Для построения разнородного окружения можно задать клетки решетки со стохастично заданным соседством [59], равномерным распределением от одной до ста соседствующих клеток, но с постоянным коэффициентом передачи заражения между клетками и с запаздыванием при потери иммунного статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методология формализации распространения инфекции на основе разнообразных вариантов камеральных SIR-систем с переходом между эпидемическими статусами индивидуумов по схеме сопоставлена нами со свойствами распространения обновленного коронавируса и анализом стремительно возникшей волны Pirola. Способом модификации эпидемических моделей считалось включение в SIR-систему осцилляторов нелинейных уравнений второго порядка, но их сложные режимы и хаотизация не соответствуют ходу эпидемии. Результаты вычислительных экспериментов модели нельзя рассматривать как достаточный результат. Показано, что расширение на основе выраженности симптомов набора возможных статусов в SIR-системе дифференциальных уравнений, описывающих переходы между характерными для COVID состояниями членов популяции, не приводит к появлению затухающих колебательных режимов, которые прерываются новой вспышкой.

В области прогнозирования распространения новых инфекций далеко не все факторы будут установлены в ближайшее время. Традиционные модели эпидемий даже с принципиальным расширением линейной схемы типа SIR не подходят для аспектов нелинейности и импульсных генераций цепочек заражений COVID, если не включают пороговых значений зараженных и иммунных и фактор запаздывания [60]. Нами обосновано, что метод расширения SIR-систем не имеет прогностических перспектив. Для имитации смены трендов нелинейных эффектов биофизических процессов, испытывающих пульсирующие изменения вследствие эволюции вируса, применены подходы на основе модификации моделей с гибридной структурой [61]. Автор классифицировал вариативное развитие колебательного процесса, импульсно реагирующего на эффект массовых заражений, меняющего свою форму из-за неполнотой детерминированной, но и не стохастической эволюции независимых ветвей SAR-CoV-2. Отмечено на примерах, что появление новых ветвей штаммов Omicron BA в 2021 г. и JN в 2023 г. приводило к качественной трансформации формы колебаний, а не только амплитуды пиков. Увеличился интервал между пиком и минимумом, это значит менялся не только один из параметров модели. Согласно нашему анализу данных, зимой 2023–2024 гг. реализован переход к третьему по счету за период пандемии режиму формы колебаний числа заражений. Продемонстрировано на модельных ситуациях, что COVID генерирует не отдельный сценарий, а целый набор форм ситуативного развития локальных волн заболеваемости. В большинстве стран весной 2023 г. полностью отменили антиэпидемические

ограничения, что позволило нам на основе статистики новых COVID-волн 2024 г. анализировать влияние факторов масочного режима и «локдауна». Подтверждено на примерах обособленных стран (Новой Зеландии, Японии), что изоляционные меры не контролировали эпидемическую ситуацию, когда показатель среднего числа заражений одним типичным больным резко превышает пороговое значение.

Обоснован метод формирования гибридных структур из вариантов форм уравнения с осциллирующими решениями [62], но с переопределяемыми функциями демпфирования. Предложено сценарное представление эпидемических моделей на основе предиктивно переопределяемых систем уравнений с запаздыванием, описывающими ход эволюции SAR-CoV-2, где учтена импульсная эволюция коронавируса. Важнее описания нюансов нозологии болезни качественные свойства выбранного для формализации процесса распространения свойства вычислительного аппарата и расширение описательных возможностей, имевших успешное применение для описания стадийного онтогенеза [63].

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда № 23-21-00339 РНФ в СПБ ФИЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Переварюха А. Ю. Гибридная модель коллапса промысловой популяции краба *Paralithodes camtschaticus* (Decapoda, Lithodidae) Кадьякского архипелага. *Биофизика*, **67** (2), 386–408 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922020223
- Переварюха А. Ю. Непрерывная модель трех сценариев инфекционного процесса при факторах запаздывания иммунного ответа. *Биофизика*, **66** (2), 384–407 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921020204
- Переварюха А. Ю. Моделирование сценариев глубокого популяционного кризиса быстро растущей популяции. *Биофизика*, **66** (6), 1144–1163 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921060107

4. Соловьева Т. Н. Динамическая модель деградации запасов осетровых рыб со сложной внутрипопуляционной структурой. *Информационно-управляющие системы*, № 4 (83), 60–67 (2016). DOI: 10.15217/issn1684-8853.2016.4.60
5. Minkoff J. M. and Oever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2. *Nature Rev. Microbiol.*, **21**, 178–190 (2023). DOI: 10.1038/s41579-022-00839-1
6. Duan T., Xing C., and Chu J. ACE2-dependent and -independent SARS-CoV-2 entries dictate viral replication and inflammatory response during infection. *Nature*, **26**, 628–644 (2024). DOI: 10.1038/s41556-024-01388-w
7. Costa G., Lacerda S., and Figueiredo A. High SARS-CoV-2 tropism and activation of immune cells in the testes of non-vaccinated deceased COVID-19 patients. *BMC Biol.*, **21**, 36–48 (2023). DOI: 10.1186/s12915-022-01497-8
8. Flerlage T., Boyd D., and Meliopoulos V. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nature Rev. Microbiol.*, **19**, 425–441 (2021). DOI: 10.1038/s41579-021-00542-7
9. Yang M., Meng Y., and Hao W. A prognostic model for SARS-CoV-2 breakthrough infection: Analyzing a prospective cellular immunity cohort. *Int. Immunopharmacol.*, **131** (20), 111829 (2024). DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111829
10. Нечипуренко Ю. Д., Анашкина А. А. и Матвеева О. В. Изменение антигенных детерминант S-белка вируса SARS-CoV-2 как возможная причина антителозависимого усиления инфекции и цитокинового шторма. *Биофизика*, **65** (4), 824–832 (2020). DOI: 10.31857/S0006302920040262
11. Ванин А. Ф., Пекшев А. В. и Вагапов А. Б. Газообразный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как предполагаемые лекарственные средства, способные купировать COVID-19. *Биофизика*, **66** (1), 183–194 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921010208
12. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами могут как доноры катионов нитрозония подавлять вирусные инфекции (гипотеза). *Биофизика*, **65** (4), 818–823 (2020). DOI: 10.31857/S0006302920040250
13. Ершов П. В., Яблоков Е. О., Мезенцев Ю. В., Чуев Г. Н., Федотова М. В., Кручинин С. Е., Иванов А. С. Папаиноподобная протеаза PLPRO коронавируса SARS-CoV-2 как противовирусная мишень для ингибиторов активного центра и белок-белковых взаимодействий. *Биофизика*, **67** (6), 1109–1121 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922060084
14. Пал Д., Гхош Д., Сантра К. и Махапатра Г. Математический анализ модели эпидемии COVID-19 с использованием данных эпидемиологических параметров болезней, распространенных в Индии. *Биофизика*, **67** (2), 301–318 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922020132
15. Louie J. and Agraz-Lara R. Tuberculosis-associated hospitalizations and deaths after COVID-19 shelter-in-place, San Francisco, California, USA. *Emerg. Infect. Dis.*, **27** (8), 2227–2229 (2021). DOI: 10.3201/eid2708.210670
16. Planas D., Staropoli I., and Michel V. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and antibody evasion. *Nat. Commun.*, **15**, 2254–2265 (2024). DOI: 10.1038/s41467-024-46490-7
17. Переварюха А. Ю. Анализ развития трендов современной эпидемической ситуации и факторов их локальной дифференциации. *Биофизика*, **68** (5), 1057–1073 (2023). DOI: 10.31857/S0006302923050277
18. Tamura T., Irie T., and Deguchi S. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant. *Nature Commun.*, **15**, 1176–1188 (2024). DOI: 10.1038/s41467-024-45274-3
19. Kojimaa N. and Klausnerb J. Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis.*, **22** (1), 12–14 (2022). DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00676-9
20. Swartz M. D. Antibody Duration After Infection From SARS-CoV-2 in the Texas coronavirus antibody response survey. *J. Infect. Dis.*, **227** (2), 193–201 (2023). DOI: 10.1093/infdis/jiac167
21. Ioannidis J., Cripps S., and Tanner M. Forecasting for COVID-19 has failed. *Int. J. Forecasting*, **42**3, 423–438 (2022). DOI: 10.1016/j.ijforecast.2020.08.004
22. Wang Q., Guo Y., and Liu L. Antigenicity and receptor affinity of SARS-CoV-2 BA.2.86 spike. *Nature*, **624**, 639–644 (2023). DOI: 10.1038/s41586-023-06750-w
23. Nussenblatt V. Year-long COVID-19 infection reveals within-host evolution of SARS-CoV-2 in a patient with B cell depletion. *J. Infect. Dis.*, **225**, 1118–1124 (2022). DOI: 10.1101/2021.10.02.21264267
24. Cevik M. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*, **2** (1), e13–e22 (2021). DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5
25. Puhach O., Meyer B., and Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat. Rev. Microbiol.*, **21**, 147–161 (2023). DOI: 10.1038/s41579-022-00822-w
26. Tsang K., Perera R., and Fang J. Reconstructing antibody dynamics to estimate the risk of influenza virus infection. *Nat. Commun.*, **13**, 1557–1568 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-29310-8
27. Wilke C. O. The biophysical landscape of viral evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **121**, e2409667121 (2024). DOI: 10.1073/pnas.2409667121
28. Hay J. A. Quantifying the impact of immune history and variant on SARS-CoV-2 viral kinetics and infection rebound: A retrospective cohort study. *eLife*, **11**, e81849 (2022). DOI: 10.7554/eLife.81849
29. Bacaër N. The model of Kermack and McKendrick for the plague epidemic in Bombay and the type reproduction

- number with seasonality. *J. Math. Biol.*, **64**, 403–422 (2012). DOI: 10.1007/s00285-011-0417-5.
30. Kermack W. O. and McKendrick A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Papers Math. Phys.*, **115**, 700–721 (1927). DOI: 10.1098/rspa.1927.0118
31. Bakare E., Nwagwo A., and Danso-Addo E. Optimal Control Analysis of an SIR Epidemic Model with Constant Recruitment. *Int. J. Appl. Math. Res.*, **3**, 273–285 (2014). DOI: 10.14419/ijamr.v3i3.2872
32. Nikitina A. V., Lyapunov I. A., and Dudnikov E. A. Study of the spread of viral diseases based on modifications of the SIR model. *Comput. Math. Inform. Technol.*, **4** (1), 19–30 (2020). DOI: 10.23947/2587-8999-2020-1-1-19-30
33. Almeida R., Cruz B., and Martins N. An epidemiological MSEIR model described by the Caputo fractional derivative. *Int. J. Dynam. Control.*, **7**, 776–784 (2019). DOI: 10.1007/s40435-018-0492-1
34. Drake J., Bakach I., and Just M. Transmission models of historical Ebola outbreaks. *Emerg. Inf. Dis.*, **21**, 1447–1459 (2015). DOI: 10.3201/eid2108.141613
35. Spyrou M.A., Keller M., and Tukhbatova R. Phylogeography of the second plague pandemic revealed through analysis of historical *Yersinia pestis* genomes. *Nat. Commun.*, **10**, 4470–4478 (2019). DOI: 10.1038/s41467-019-12154-0
36. Chin V., Samia I., and Marchant R. A case study in model failure? COVID-19 daily deaths and ICU bed utilisation predictions in New York state. *Eur. J. Epidemiol.*, **35**, 733–742 (2020). DOI: 10.1007/s10654-020-00669-6
37. Moein S., Nickaeen N. and Rooointan A. Inefficiency of SIR models in forecasting COVID-19 epidemic: a case study of Isfahan. *Sci. Rep.*, **11**, 4725–4733 (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-84055-6
38. Rocchi E., Peluso S., Sisti D., and Carletti M. New epidemic model for the COVID-19 pandemic: The θ -SI(R)D model. *BioMedInformatics*, **2** (3), 398–404 (2022). DOI: 10.3390/biomedinformatics2030025
39. Swadling L. and Maini K. T cells in COVID-19 – united in diversity. *Nature Immunol.*, **21**, 1307–1308 (2020). DOI: 10.1038/s41590-020-0798-y
40. Ghafari M., Hall M., and Golubchik T. Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance study. *Nature*, **626**, 1094–1101 (2024). DOI: 10.1038/s41586-024-07029-4
41. Billong S., Kouamou G., Bouetou T., and Tagoudjeu J. A hybrid epidemiological model based on individual dynamics. *J. Algorithms Comput. Technol.*, **17**, 345–349, 2023. DOI: 10.1177/17483026231186009
42. Paxson W. and Shen B. A KdV-SIR equation and its analytical solutions: An application for COVID-19 data analysis. *Chaos, Solitons and Fractals*, **173**, e113610 (2023). DOI: 10.1016/j.chaos.2023.113610
43. Choi H. and Hwang M., Evolution of a Distinct SARS-CoV-2 Lineage Identified during an Investigation of a Hospital Outbreak. *Viruses*, **16** (2), 337–343 (2024). DOI: 10.3390/v16030337
44. Mikhailov V. V. and Spesivtsev A. V. Evaluation of the dynamics of phytomass in the Tundra zone using a fuzzy-opportunity approach. Intelligent distributed computing XIII (ISC 2019), *Studies in Computational Intelligence*, **868**, 449–454 (2020). DOI: 10.1007/978-3-030-32258-8_53
45. Переварюха А. Ю. Итерационная непрерывно-событийная модель вспышки численности полужестокрылого фитофага. *Биофизика*, **61** (2), 395–404 (2016). DOI: 10.31857/S0006302923050277
46. Perevaryukha A. Y. Scenario modeling of regional epidemics of SARS-COV-2 and analysis of immunological aspects of new expected COVID waves. *Tech. Phys.*, **68**, 205–217 (2023). DOI: 10.1134/S1063784223060038
47. Cao Y., Wang J., and Jian F. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*, **602**, 657–663 (2022). DOI: 10.1038/s41586-021-04385-3
48. Perevaryukha A. Y. Modeling abrupt changes in population dynamics with two threshold states. *Cybern. Syst. Anal.*, **52**, 623–630 (2016). DOI: 10.1007/s10559-016-9864-8
49. Perevaryukha A. Y. Hybrid model of bioresources' dynamics: Equilibrium, cycle, and transitional chaos. *Aut. Control Comp. Sci.*, **45**, 223–232 (2011). DOI: 10.3103/S0146411611040067
50. Perevaryukha A. Y. Uncertainty of asymptotic dynamics in bioresource management simulation. *J. Comput. Syst. Sci. Int.*, **50**, 491–498 (2011). DOI: 10.1134/S1064230711010151
51. Jian F., Feng L., and Yang S. Convergent evolution of SARS-CoV-2 XBB lineages on receptor-binding domain 455–456 synergistically enhances antibody evasion and ACE2 binding. *PLoS Pathogens*, **19** (12), e1011868 (2023). DOI: 10.1371/journal.ppat.1011868
52. Cui J. and Li F. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, **17**, 181–192 (2019). DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
53. Lu G. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*, **500**, 227–231 (2013). DOI: 10.1038/nature12328
54. Ferretti L., Wymant C., and Petrie J. Digital measurement of SARS-CoV-2 transmission risk from 7 million contacts. *Nature*, **626**, 145–150 (2024). DOI: 10.1038/s41586-023-06952-2
55. Fabiano N. and Radenovic S. On covid-19 diffusion in Italy: data analysis and possible outcome. *Military Technical Courier*, **69** (1), 15–21 (2021). DOI: 10.5937/vojtehg68-25948
56. Carreño J., Alshammary H., and Tcheou J. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*, **602**, 682–688 (2022). DOI: 10.1038/s41586-022-04399-5
57. Perevaryukha A. Y. Cyclic and unstable chaotic dynamics in models of two populations of sturgeon fish. *Numer. Analys. Appl.*, **5**, 254–264 (2012). DOI: 10.1134/S199542391203007X

58. Mikhailov V. V. and Trofimova I. V. Computational modeling of the nonlinear metabolism rate as a trigger mechanism of extreme dynamics of invasion processes. *Tech. Phys. Lett.*, **48**, 301–304 (2022). DOI: 10.1134/S1063785022110013
59. Trofimova I. V., Perevaryukha A. Y., and Manvelova A. B. Adequacy of interpretation of monitoring data on biophysical processes in terms of the theory of bifurcations and chaotic dynamics. *Tech. Phys. Lett.*, **48**, 305–310 (2022). DOI: 10.1134/S1063785022110025
60. Perevaryukha A. Y. Predicative computing structures and hybrid automates in modeling invasive processes and epidemic COVID waves. *Tech. Phys.*, **68**, 8–17 (2023). DOI: 10.1134/S1063784223010048
61. Borisova T. Y. On the physicochemical method of analysis of the formation of secondary immunodeficiency as a bio-indicator of the state of ecosystems using the example of seabed biota of the Caspian Sea. *Tech. Phys. Lett.*, **48**, 251–257 (2022). DOI: 10.1134/S1063785022090012
62. Mikhailov V. V., Perevaryukha A. Y., and Trofimova I. V. Principles of simulation of invasion stages with allowance for solar cycles. *Tech. Phys. Lett.*, **49**, 97–105 (2023). DOI: 10.1134/S1063785023700049
63. Perevaryukha A. Y. Continuous model for the devastating oscillation dynamics of local forest pest populations in Canada. *Cybern. Syst. Anal.*, **55**, 141–152 (2019). DOI: 10.1007/s10559-019-00119-6

Hybrid Models of Transformations of Epidemic Waves

A.Yu. Perevaryukha*

*St. Petersburg Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, 14-ya Linia 39, St. Petersburg, 199178 Russia

We analyze specific options for the development of the current epidemic situation due to regularly updated SAR-CoV-2 strains and compare methods for modeling the spread of infection. The relevance of the development of scenario modeling methodology is due to the renewed waves of growth in COVID cases in a number of regions in 2024 as an unusual variant of a pulsating epidemic process. The next surges of infections are determined by the activity of the evolutionary branch of the BA.2.86 Pirola strains, which have managed to split, which are better in affinity and antibody avoidance than the previously dominant Omicron EG.5 or XBB.1.5 lines. Strains in 2023 retained sufficient transmissibility with reduced affinity for the ACE2 receptor and a lower replication rate compared to Delta, but the persistence time of the virus increased. In the situation of immunization of the population, the trend of virus evolution has changed with an emphasis on the complication of the phylogenetic tree and with the selection of Spike protein variants that provide balanced characteristics for replication and evasion of antibodies. The potential for variability of coronavirus proteins is clearly not exhausted, and methods for predicting their promising mutations are under development. Methods for computational research of epidemic scenarios based on those modified by expanding the set of statuses of individuals in office “SIR” models are discussed. Variants of systems of equations based on SIR do not describe the resumption of COVID waves, which was already observed in 2020. Status transition schemes based on fundamental aspects are poorly suited for describing nonlinear oscillatory regimes of the epidemic, even when second-order oscillatory equations are included in the linear SIR scheme. The models developed by the author for decaying COVID waves based on equations with delay and with threshold effects were modified to take into account that the new Omicron lines change fluctuation regimes. The changes in oscillation modes that we have identified with an increase in repeated cases are not described only by restructuring the parameters of the equations with damping functions. According to the observed epidemic graphs of COVID waves, the models require a restructuring of regulatory functions. We propose to model aspects of the transition phases of the modern epidemic using special computational tools and based on the nature of nonlinear oscillations. An original method for forming a structure for a hybrid model is substantiated based on a set of right-hand sides of differential equations with heterogeneous delayed regulation parameters that generate relaxation oscillations and are redefined when the criteria for the truth of predicates are violated. It has been shown that changes in the binding affinity of S-protein variants with ACE2 are a key indicator for modeling periods of attenuation and activation of waves associated with the evolution of the virus, as in 2024 for the JN.1 strain. The new hybrid model with event time describes event-based transformations in the shape of epidemic waves associated with disturbances in the mutational landscape of the coronavirus, which can now be established by monitoring mutations and the frequency of occurrence of strains.

Keywords: models of epidemic fluctuations, expansion of office epidemic models, new SIR models, factors for renewed waves of COVID-19, hybrid models of mass infections, analysis of the evolution of SAR-CoV-2, oscillator equations in biophysics