

Моделирование двух региональных эпидемических ситуаций и анализ факторов повторных волн COVID-19*

А.Ю. ПЕРЕВАРЮХА

Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Цель работы – модельное описание локальных эффектов специфических сценариев волнообразной эпидемической динамики. Предложены уравнения с запаздыванием для сложных форм колебательной динамики, правые части которых дополнены ситуативными функциями затухания волн эпидемии. Получены численные решения и разрушающихся, и затухающих колебаний с возможностью новой вспышки, что позволило описать возникший в 2022 г. в двух регионах эффект одиночной экстремальной волны после увеличения длины активных цепочек заражений, – возникновения резкого пика заражений с быстрым колебательным затуханием. Модельные сценарии существенно отличаются от других сценариев волн локальных эпидемий – длительной серии коротких по времени пиков с последовательно возрастающей амплитудой, как в Японии и в Австралии. С 2023 г. ключевым становится иммунологический фактор – гетерогенности эпителиальных популяций лимфоцитов CD8.

Ключевые слова: системный анализ эпидемических факторов, дифференциация региональных эпидемий, цепочки заражений, колебательные режимы случаев заражения, уравнения с запаздыванием, активные мутационные зоны, сценарии разрушения циклических траекторий.

DOI: 10.14357/20790279230312

Читатели избавят меня от
излишней обязанности описывать развязку.
А.С. Пушкин. Барышня-крестянка.

Введение

Наиболее интересные стремительные экстремальные процессы в биофизических взаимодействиях чрезвычайно вариативны и генерируют аномальные варианты развития: колебательные и хаотические режимы [1]. Системный анализ быстрых явлений, как коллапс биоресурсов, инвазионная вспышка нового для среды опасного вида или эпидемическая волна принципиально не имеет единого верного подхода [2]. Методология системного анализа кризисных ситуаций биодинамики [3] разнообразна в пространстве параметров [4]. К явлениям с нестабильными режимами и резкими изменениями относятся и биологические инвазии в широком смысле [5], в том числе эпидемии, вызванные мутирующим возбудителем и иммунный ответ при нарушении механизмов экспрессии его

регуляторов. Завершить статью по теме анализа актуальной эпидемической динамики сложно, так как постоянно обновляется информация об обнаружении новых штаммов, параметрах их трансмиссивности, вирулентности, доле бессимптомного носительства, времени от заражения до выделения вирионов. Быстро устаревают графики с трендами эпидемической динамики и признаками начала новых волн заражений в ряде стран, которые продолжают публиковать адекватную информацию о ситуации. После полугодовой паузы весной 2023 г. эпидемическая обстановка обострилась в Южной Индии и Индокитае. Регулярно публикуются новые работы о важных клинических свойствах выявленных штаммов коронавируса, прогнозах эволюции, особенностях иммунного ответа и эффективности выработанных ранее нейтрализующих антител. Автор продолжает следить за изменением доли новых штаммов в числе заражений и на конец июля 2023 г. рекомбинантного и явно доминирующего штамма не наблюдается.

Влияние событий, возникающих при выполнении некоторых заданных условий (изменений трансмиссивности штаммов и способности их

* Работа выполнена в рамках проекта РНФ № 23-21-00339 в СПб ФИЦ РАН.

уклонения от антител) можно описывать, например, предикативными гибридно-событийными моделями [6] в сценариях, но для этого нужна вычислительная структура, проверяющая выполнение условий эволюции, что выглядит слишком искусственно. Даже спустя 3 года нельзя точно прогнозировать начало новых волн заражений продолжающихся локальных эпидемии COVID-19. Динамика определяется событиями, где число передачи нового штамма становится много выше оцененного среднего. Созданы несколько исследовательских центров, целенаправленно занятых прогнозированием коронавирусной активности, но при этом локальные вспышки (как в конце апреля в Непале) все равно оказываются для властей неожиданными. Альтернативный вариант анализа ситуаций – классификация наблюдаемых вариантов изменения заболеваемости и подбор модели под данный сценарий с нужными нелинейными эффектами. Сопоставительный подход даст средство прогнозирования по некоторому шаблону графиков, сходству с определенным типом сценария эпидемии, но многие сценарии оказываются уникальными с точки зрения набора нелинейных эффектов. Сходных вариантов развития эпидемических ситуаций мы выявили достаточно, но в работе сосредоточим внимание на двух необычных изменениях динамики.

Будем исходить из трактовки, что в основе смены трендов развития/затухания волн эпидемии лежат четыре компонента: 1) активация передачи с появлением вирулентной эволюционной ветви; 2) миграции в среду зараженных носителей; 3) запаздывающая выработка иммунной устойчивости; 4) частичная потеря иммунной устойчивости в популяции, связанная с вероятностными аспектами ответа. Два компонента мы рассмотрим в модельных сценариях феноменологически, используя функции регуляции с запаздывающим противодействием, – ориентируясь на системный анализ ситуаций. Модели предназначены для сравнения сценариев и рассчитаны на вычислительные мощности обычного компьютера с инструментальной средой Rand Model Designer, поддерживающей современную библиотеку численных методов.

1. Свойства эпидемической динамики современного этапа распространения COVID

Каждая эволюционная ветвь тестирует популяционный иммунитет на функциональность. В результате противоборства мы наблюдаем на графиках сложные колебательные режимы заболеваемости: серии быстрых волн (Япония, Бельгия),

затухающие колебания (ЮАР, Новая Зеландия) или единичные отдельно стоящие пики (отдельные мегаполисы, как Нью-Йорк).

Если в начальных стадиях пандемии 2020 г. в большинстве стран (помимо изолировавшихся «островных» регионов Австралии, Новой Зеландии) наблюдалась схожая динамика развития первичной вспышки. После глобальной волны Omicron в марте-апреле 2022 г. все более становились очевидны существенные качественные отличия трендов и несинхронность пиков локальных эпидемических графиков даже в странах одного географического региона (рис. 1).

В одних странах в апреле 2023 г. продолжается уменьшение заражений, но в Дании и в Австралии начинается новая локальная волна заражений просто как часть автономного колебательного процесса. Пики волн заражений регионов не имеют больше синхронности и более того, теперь максимумы заражений не синхронизированы с пиками числа летальных случаев. В странах примерно одинаковый высокий уровень вакцинированного населения. Статистика госпитализации и смертности из-за сосуществующего спектра обновленных штаммов SARS-COV-2 в 2023 г. еще существенно различаются в странах, которые в начале пандемии в марте 2020 г. были в схожих условиях. В Японии ожидают девятой волны.

Более того, сейчас в Австралии и Канаде графики динамики случаев заражения и частоты госпитализации не синхронные. Общее число случаев уменьшается, но среднее число госпитализированных не снижается. Проблема современного этапа пандемии COVID – тяжелые формы повторных инфекций как системные заболевания с поражением и нервной и иммунной системы. Белки SARS-COV-2 проникают в клеточное ядро [7] и влияют на экспрессию наших интерферонных механизмов, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа, и далее часто к опасному скачкообразному выбросу цитокинов. Перенесенный COVID вызывает иммуносупрессию как «постковидный иммунодефицит», в результате длительного заболевания оказывается сильно истощена популяция Т-лимфоцитов хелперов с рецептором CD4. В результате те, кто тяжело переболел, заболевают снова. По причине иммуносупрессии некоторые перенесшие в 2020 г. болели COVID много раз (знаем случаи заболеваний 5 раз с положительным ПЦР). Это нарушает схему перехода SIR-модели, так как переболевшие в сложной форме с побочной иммуносупрессией становятся не «иммунными», но особенно восприимчивыми «группой риска», уже через довольно короткий срок снижения титра антител.

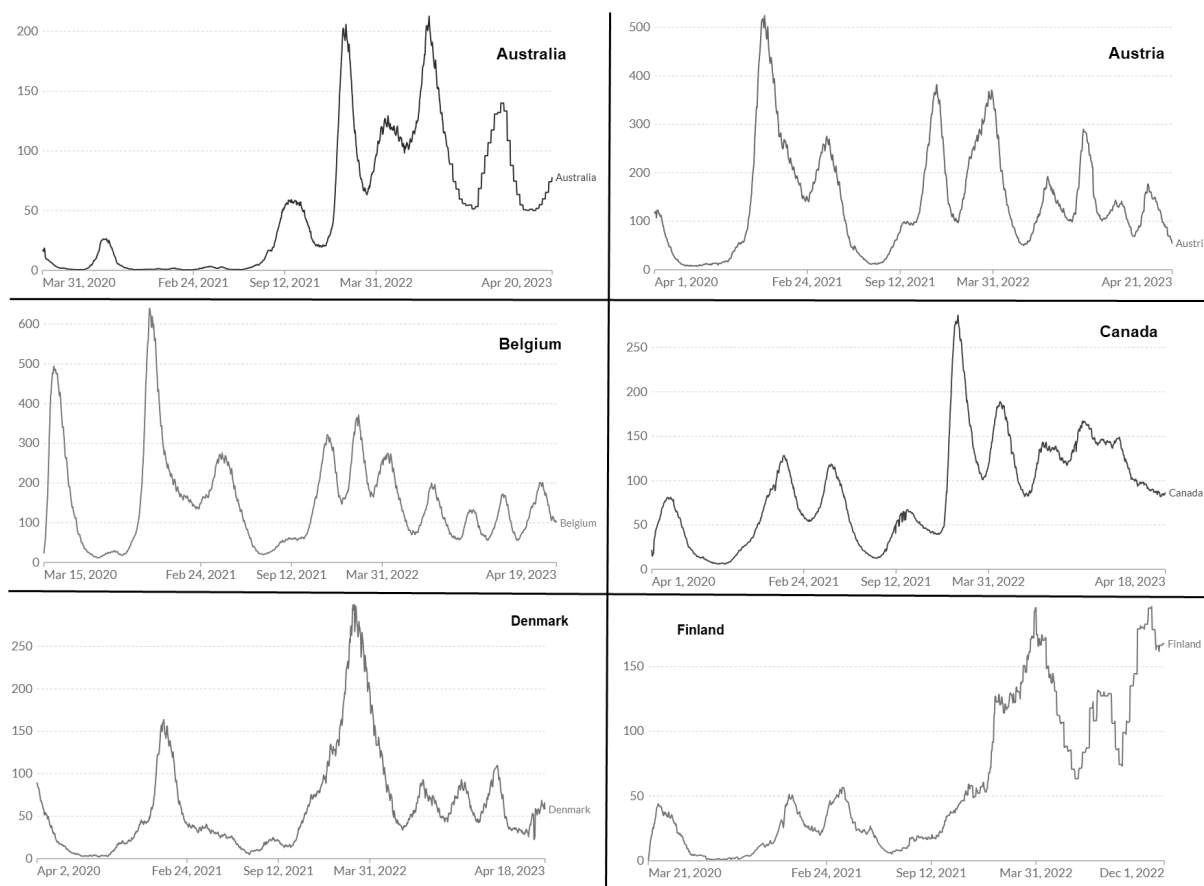


Рис. 1. Разнообразие динамики волн случаев заражения COVID-19 в 6 странах в 2020-2023 гг. в расчете на 1 млн населения по данным <https://ourworldindata.org/coronavirus>

Перспектива работ по вакцинации – действие на опережение. Теперь мы лучше понимаем вектор изменчивости вируса, где конкурируют эволюционные ветви. Причина быстрых мутаций вируса оказалась скрыта в наших клетках, – АРОВЕС фермент редактирования мРНК с противовирусными функциями только вносит неслучайные изменения в РНК вируса [8], но активность антивирусных цитидиндеаминаз в различных субпопуляциях различная. Жители Юго-Восточной Азии традиционно считаются устойчивыми к ряду эндемичных для региона вирусов по сравнению с европейцами. Чтобы выживать в таких условиях, актуально иметь постоянно экспрессируемые противовирусные эндонуклеазы и цитидиндеаминазы. Это объясняет, почему среди регионов, где впервые отмечено обособление новых эволюционных ветвей (не просто отдельных тревожных штаммов) на филогенетическом древе разнообразия коронавируса неслучайно лидируют Индокитай и ЮАР из-за плотности населения и распространения в субпопуляции ВИЧ, что способствует длительному заболеванию. Отбор мутаций стал многофакторным процессом, где вакцин-

ный иммунитет тоже играет роль. Ветви эволюции SARS-COV-2 появляются скачкообразно. Omicron получил сразу 15 аминокислотных мутаций, расположенных в рецептор-связывающем домене (RBD), мишени вакцинных антител.

2. Проблемы многофакторной коэволюции и событий суперраспространения

Прогнозы завершения пандемии с применением моделирования потерпели неудачу из-за последовательности новых COVID-волн, что признали авторы в [10]. В [11] приведен разбор неудачного применения эпидемической модели, что применялась при прогнозировании потребностей системы здравоохранения в США и давала оптимистичные прогнозы.

Исходно SIR-модель описывала локальные вспышки ОРВИ и без повторных волн. Даже в удаленной Новой Зеландии к июлю 2023 г. началась 4-я COVID-волна. Многие модификации SIRS-моделей даже на основе расширенного набора системы уравнений (MSEIR) не смогут

учитывать важные особенности современной пандемии. В [12] показана неэффективность SIRS-концепции на примере данных локальных вспышек COVID, но это ожидаемо, так как специалисты при построении прогностических моделей завершения пандемии в 2020 г. еще не понимали, с какой проблемой они столкнулись в этот раз. Сценарий с генерацией серий эпидемических волн не удалось получить в усовершенствованной модели в [13], но подобных примеров можно привести десятки, что затрудняет поиск среди массы работ по теме необычных моделей.

О примерах построений методологически различных моделей коронавирусной эпидемии уже написан ряд обзорных работ [14]. Принципиальная сложность формулируется известным афоризмом «нельзя объять необъятное». Достаточно очевидно, что в Нью-Йорке, Дели и Токио эпидемия будет развиваться по различным сценариям и одной моделью они не описываются. Слишком много региональных специфических факторов, поведенческих и иммунологических, но некоторые факторы удастся учитывать в новейших версиях SEIR-моделей [15]. Далеко не все контактные с носителями были восприимчивы к исходному SARS-COV-2 (причина: один из нерешенных вопросов, вероятно перекрестный Т-клеточный иммунитет, вызванный контактом с другими представителями β -коронавирусов человека). В локальных субпопуляциях присутствие сезонных β НCoV различно. Исследования [16] серопревалентности выявляли SARS-COV-антитела у неконтактных с больными. Далеко не все переболевшие COVID и вакцинированные получили долгосрочный иммунитет, так как мутирующий вирус может нарушать выработку интерферонов и воздействовать на Т-клетки.

Помимо продолжающихся мутаций, появляющихся не единичными заменами аминокислот, но сериями «мутационными волнами», ключевая проблема прогноза – часто фиксируемые спорадические явления суперраспространительства. Одномоментные заражения запустили стремительно саму пандемию, так же как и многие другие ранее («испанка» началась с одного заразившегося солдата 4.03.1918, но на огромном мобилизационном пункте в Канзасе). Базовое репродуктивное число R_0 (число особей, заражаемых в среднем носителем данного возбудителя в полностью неиммунизированном окружении) для данного вируса слишком усредненный параметр. Показатель R_0 не поможет в прогнозах из-за частых случаев массовых заражений, но многие больные никого не заражают (интенсивность

выделение вируса у инфицированных сильно различается). Оценки R_0 региона не всегда можно экстраполировать на другие страны.

Непредсказуемо (иногда по две в течение месяца) появляется новая подветвь у Омикрона и фиксируют «тревожные штаммы», которым дают личное имя: XBB.1.5 «Kraken», XBB.1.9.1 «Hyperion». Опасной летом 2023 г. считается ветвь XBB.1.16.x «Arcturus». Скорость эволюции пока не замедлилась, как это бывало с другими возбудителями [17]. Разрастание эволюционных ветвей показано на рис 2 – крайние штаммы ветви Omicron (BA.2.x, XBB, XBC) сосуществуют.

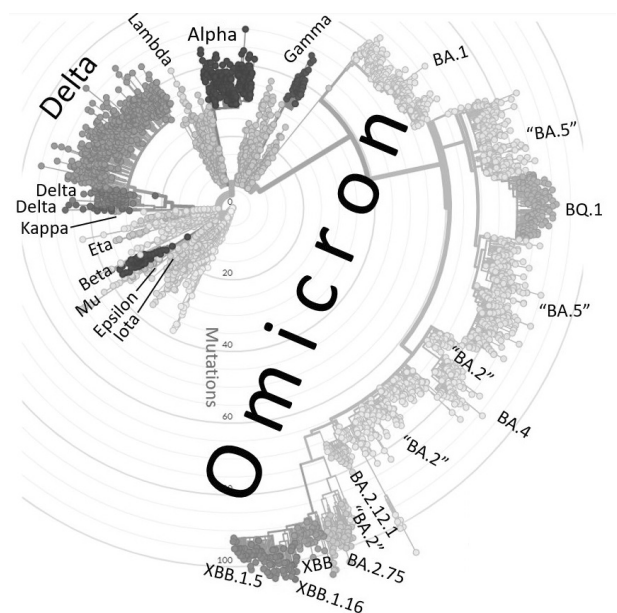


Рис. 2. Современное состояние эволюции и разнообразия вариантов коронавируса по данным проекта nextstrain.org, публикующего данные о геномах патогенных организмов

Диаграмма на рис. 2 регулярно дополняется, но общий тренд уже достаточно понятен. Очевидно, что эволюционные механизмы с появлением Omicron резко активизировались и продолжают генерировать новые ответвления и подварианты, большинство тупиковые, но отдельные дают новые ответвления серии мутаций. Создавать вакцины специально против этих ветвей штаммов нет смысла из-за скорости их обновлений, но актуально исследовать для иммунизации именно консервативные антигены – «холодные пятна». В регионах Европы и Южной Азии не только различные тренды динамики заболеваемости, но преобладают сейчас и развиваются далее разные эволюционные Omicron-ветви коронавируса – BA, BQ и XBB.

3. Смены равновесия и волн в моделях развития эпидемических процессов

Для вычислительного описания перестроений характера колебательных режимов в системе «вирус/популяционный иммунитет» более подходят непрерывные модели. Сложное поведение амплитуды волн можно получить, не прибегая к построению систем большой размерности фазового пространства. Методы на основе уравнений с отклоняющимся аргументом в форме параметрических сценариев мы адаптируем для описания явлений, возникающих при качественных изменениях тренда развития эпидемии. Цель построения моделей – найти феноменологическое простое описание для сравнительного анализа и классификации ряда примеров эпидемической динамики COVID-волн как нетривиальной колебательной системы.

Рассмотрим особенности и различия динамики распространения вируса и трансформаций волн заболеваемости на примерах эпидемической динамики из нескольких стран, которые имеют общность с точки зрения интерпретации их свойств на основе поведения нелинейных динамических систем. Сопоставим разнообразие динамики волн локальных эпидемий, используя колебательные решения уравнений с отклоняющимся аргументом. С точки зрения анализа сложных переходных процессов интересна имитация сценариев с эффектом резкой смены трендов в количестве суточных случаев после стабилизации эпидемического процесса.

Отметим явления, выделяющиеся из обычных графиков. Возникновение весной 2021 г. экстремального роста суточных госпитализаций в Бразилии отличалось выраженным пиком после плавного затухания колебаний, образованных первичной вспышкой исходного штамма.

Сценарий вспышки в Бразилии штамма Gamma соответствует в нелинейной динамике бифуркации с катастрофической потерей установившегося равновесия системы. Для сценария можно предложить феноменологическую модель с пороговым эффектом. Сценарий с переходом плавного роста случаев к колебательной затухающей динамике и далее к новой фазе вспышки можно трактовать в теории как следствие качественных изменений в базовых характеристиках эпидемического процесса, которое можно отразить бифуркацией – метаморфозом фазового портрета. Вычислительный сценарий с описанием стремительного разрушения неустановившихся колебаний и новой неконтролируемой никакими мерами и барьерами вспышкой получим в уравнении с двумя вложенны-

ми запаздываниями $\tau > \tau_1$ и двумя пороговыми значениями H, K для развития процесса заражений:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t) \left(1 - \frac{N(t - \tau)}{K} \right) (H - N(t - \tau_1)),$$

$0 < H < K, N(0) < H, 0 < R_0, 0 < \tau_1 < \tau$, (1) где увеличение базового репродуктивного числа R_0 у *мутирующего вируса* после фазы логистического роста больных приведет к возникновению из ранее устойчивого равновесия $N(t) = H$ осцилляций числа ежедневных заражений. Мы сможем определить метаморфозы фазового портрета, соответствующие для данной ситуации без SIRS-системы, получив колебательную динамику, но которая оказывается переходной в моделях с запаздыванием с асимптотически неустойчивыми циклическими траекториями. Колебания далее уже без внешнего воздействия разрушаются при превышении их максимумом значения порога K , но на самом деле изменение параметра распространяемости вируса в популяции R_0 произошло гораздо раньше вспышки. Первый сомножитель в (1) заимствован из известной флуктуационной модели Райта-Хатчинсона [18] уравнения с запаздыванием. В решении модели после бифуркации при $r\tau = \pi/2$ следует появление из потерявшего устойчивость равновесия K гармонического цикла $N_*(t; r\tau > \pi/2)$ [19]. При увеличении $r\tau > 2\pi$ решение модели Райта-Хатчинсона становится релаксационным циклом со все большей амплитудой и глубокими минимумами со свойством $\lim_{r\tau \rightarrow \infty} \min N_*(t; r\tau) = 0$ и резкими отдельными стоящими пиками. Затяжные минимумы не соответствуют наблюдаемой популяционной циклическости с разновеликими пиками [20]. Эпидемическая вспышка в обычном, не пандемическом сценарии – явление переходного процесса, часто сопровождаемая стадией с повторными увеличениями числа заражений, но всегда до стабилизации и затухания при увеличении доли иммунизированных. Уравнение (1) описывает сценарий перехода к стремительной вспышке после фазы первичного роста и колебаний, но необходимо добавить в правую часть (1) нелинейную функцию-демпфер для затухания вспышки $\Psi(N^k(t - \tau_1))$ в следующей форме:

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

В 2023 г. по анализу графиков мониторинга нами выявлены три разных варианта локальной колебательной динамики эпидемического процесса. Отражающая варианты снижения амплитуды волн заболевания Ψ должна быть ситуативной. Предложим модель с $\Psi(N^k(t - \tau_1))$ для описания затухающих после вспышки, но возвращающихся

колебаний и без явного включения пороговых величин заболевших и общего числа восприимчивых в популяции:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t - \tau) \exp(-bN(t - \tau)) - q \frac{N^2(t - 2\tau)}{A - N^3(t - \tau)}. \quad (3)$$

Из вычислительного анализа (3) можно подтвердить наблюдения, что не обязательно изменять ответственные за интенсивность передачи вируса параметры модели (R_0, τ) чтобы вызвать переход от фазы затухания к новой серии колебаний. Для реализации новой серии осцилляций в форме пиков с большой амплитудой (из-за новых цепочек заражений и массовых миграций больных) без новых штаммов (как было в ЮАР) в уравнении (3) достаточно вытолкнуть траекторию решения, находящуюся в режиме затухающих колебаний из окрестности равновесия – в фазе прохождения минимума цикла импульсным внешним воздействием:

$$N(t_{\min} + \varepsilon) = \min N_*(t; R_0 \tau) + \Delta N, |\Delta N| \ll N(t). \quad (4)$$

В сценарии стремительно запускается новый переходный колебательный процесс с очевидным затуханием после 1-го пика. Сценарий подобного развития эпидемии отмечен в Нью-Йорке. В модели (3) равновесное состояние для затухающего цикла после окончания индуцированного нового переходного колебательного режима не изменяется, но это свойство решения можно изменить, модифицировав второе слагаемое в правой части (3).

С целью описания экстремальных вариантов колебательной динамики эпидемии мы предлагаем использовать в уравнении с запаздыванием $N(t - \tau)$ вместо квадратичной логарифмическую регуляцию с функцией $\Psi(N(t - \tau_1))$, определяющей затухание волны:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t) \ln \left(\frac{K - \sqrt{N(t)}}{N(t - \tau)} \right) - \Psi(N(t - \tau_1)). \quad (5)$$

Выбор функции Ψ в (5) определит динамику затухания после первичной вспышки. Выбираемая экспертами ситуативная функция $\Psi(N(t - \tau_1))$ предполагает использование пороговой величины иммунных А:

$$\Psi = q \frac{N(t - 2\tau)}{A - N(t - \tau)}, \text{ или}$$

для варианта затухания релаксационного цикла со снижающимся положением равновесия:

$$\Psi = q \frac{N^m(t - \tau_1)}{(A - N(t - \tau))^k}, m < k.$$

Допустимо использование в правой части уравнения сразу двух независимых вариантов

функций Ψ, Ψ_1 затухания колебательного процесса для описания нелинейного демпфирования и фактора стохастичности, когда вторая функция возмущена случайной величиной $\Psi(\gamma t)$, что более актуально для анализа течения инфекции в организме.

Согласно нашему подходу к моделированию, фактор запаздывания, а точнее говорить о регуляции с последствием, отраженный записью $N(t - \tau)$ в уравнениях для биосистем, – характеристика не объекта, но процесса, возникающая при взаимодействии биологического объекта и конкурентной среды с данной скоростью возобновления ресурсов. В контексте эпидемии запаздывающая регуляция связана с двумя факторами, которые отражены в двух слагаемых правой части (3). Для эпидемических процессов запаздывание τ при репродукции естественно, так как всегда есть латентный период от заражения до начала активного распространения [21]. В ситуативной функции затухания Ψ с $N(t - \tau)$ феноменологически отражено накопление иммунной памяти в популяции при прошлых заражениях.

Разработанные уравнения с $N(t - \tau)$ и Ψ позволят описать отдельные переходные сценарии затухающих осцилляций разной формы и варианты с бифуркационными переходами к новым всплескам. При грамотном выборе нелинейных эффектов моделей описательные возможности математического аппарата расширяются, но все варианты поведения получаемых решений будут ограничены в сравнении с реальностью. Нужно классифицировать варианты эпидемий.

Для респираторных инфекций в больших популяциях характерно именно образование эффекта эпидемических волн, как у пандемических штаммов гриппа (типичны для гриппа две волны). Для пандемии коронавируса в 2020 г. ожидалась специалистами схожая динамика из трех волн [22], но развитие стало сложнее чем у гриппа и при многообразии меняющихся колебательных форм. 8 волн было в отгораживавшей барьерами и тестированием Японии, 10 волн прошли в Бельгии, где в 2020 г. были худшие показатели по COVID смертности среди стран ЕС. Вариант, называемый «эпидемическое плато», оказывается достаточно редким сценарием. Истощение Т-лимфоцитов клеток CD4 у неоднократно переболевших сильно влияет [23] на достижение желанного уровня коллективного иммунитета и прогнозы завершения пандемии. В Новой Зеландии были три классические затухающие волны заболеваемости (рис. 3). Динамика повторных заражений носит симметрично противоположный характер (рис. 4).

Этот эффект сильно отличает эпидемический сценарий Новой Зеландии от большинства стран

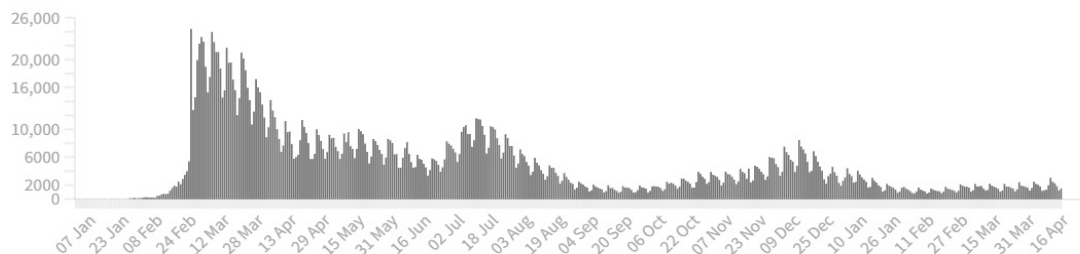


Рис. 3. Динамика четырех затухающих волн COVID в Новой Зеландии по сведениям www.rnz.co.nz/news/national/450874/covid-19-data-visualisations-nz-in-numbers

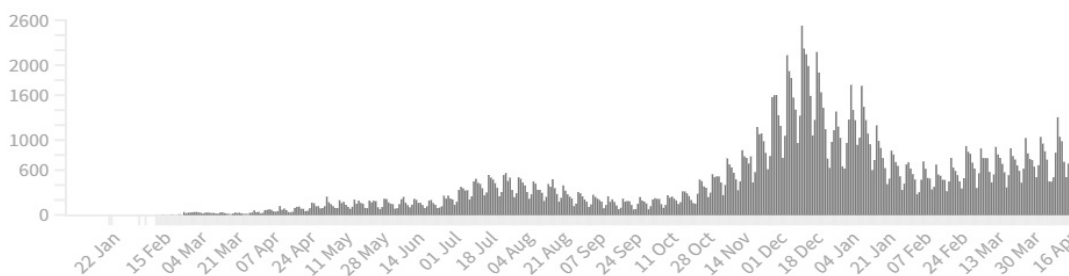


Рис. 4. Динамика волн повторных заражений COVID в Новой Зеландии по сведениям www.rnz.co.nz/news/national/450874/covid-19-data-visualisations-nz-in-numbers

ЕС и особенно от Японии. Доля смертельных случаев тут будет возрастать из-за роста многократных заражений, хотя число общих случаев COVID может быть минимально [24–28].

4. Смена трендов затухания и генерации повторных эпидемических волн

Рассмотрим специфические варианты эпидемической динамики, не укладывающиеся в решения уравнений без дополнительных переопределений функции Ψ . В Японии, выбравшей и долго успешно соблюдавшей [29] строгие административные меры остановки эпидемии на основе «локдаунов», отслеживания и изоляции контактировавших с зараженными и регулярного тестирования, однако осенью 2022 г. резко ухудшилась эпидемическая ситуация. Зимой 2022–23 гг. число требующих госпитализации случаев COVID и смертность от новых штаммов в Японии оказалась выше почти в 6 раз, чем от исходного вируса 2020 г. при аналогичных мерах контроля. Для Японии следующая из уже восьми с начала эпидемии волн лишь увеличивала показатели летальности (в августе 2023 г. началась 9-я японская волна). Интервалы времени между пиками волн, но их амплитуда не уменьшалась. Динамику осцилляций с возрастанием минимумов для серии колебаний можно отразить следующим уравнением запаздывания и с двумя уровнями эпидемических порогов $Z > K$:

$$\frac{dN}{dt} = R_0 N(t) \left(1 - \frac{N(t)(Z - \gamma \exp(-bN(t - \tau_1)))}{K + N(t - \tau)} \right) - \Psi(N(t)). \quad (6)$$

В апреле 2023 г. 8-я японская волна завершилась очередным длительным промежуточным минимумом заражений. Подобные импульсные явления наблюдались в некоторых странах в конце 2020 – весной 2021 г. при появлении первых «тревожных» штаммов (B.1.1.7 и BQ.1). Конвергенция штаммов способна прервать позитивный тренд [30]. С другой стороны, адаптивный иммунитет активированных Т-клеток CD8+ способен обеспечивать перекрестную защиту от многих вариантов коронавируса. Дальнейший отбор из набора мутантных вариантов процесс многофакторный. Рост заболеваемости на Юге Индии и очередная волна в Корее еще не значит, что штаммы этой подветви ХВВ.2.x и ХВС будут столь же вирулентными в России.

Для прогнозирования опасности штаммов в разных регионах математические методы не помогут, необходимы иммунологические исследования выборки эпитопов В и Т-клеток и прогнозы дальнейших мутаций. Штаммы ветви Omicron останутся локальными, но зимой 2024 г. следует ожидать появление принципиально новой рекомбинантной ветви Omicron-Gamma.

Большинство эпитопов вируса, которые использованы для выработки антител, оказываются идентичны в популяции, хоть присутствует и

индивидуальная вероятностная составляющая. Несмотря на огромное разнообразие теоретически доступного нам репертуара антител и сложность антигенов вируса, у инфицированных людей чаще всего возникают ответные выбросы антител В-клетками, реагирующими на одни и те же участки – эпитопы внутри антигенов. Иммунологические механизмы выбора ограниченного набора эпитопов остаются неизвестными [31]. Если все столкнувшиеся с антигеном вырабатывают антитела на его одинаковые фрагменты – эпитопы, то мутации в этих нескольких эпитопах позволят новому штамму вируса сразу уходить от коллективного иммунитета. Увеличение спектра эпитопов для дифференциации иммунного ответа в популяции затрудняет распространение новых вариантов, потому не следует всем в одной стране колоть вакцину на основе одного варианта одного из белков вируса. Выборка вирусных эпитопов для ответа лимфоцитов CD8+ у нас значительно разнообразнее. В дальнейшем странам ЕС имеет смысл immunize группы риска разными полиэпитопными препаратами, что технология позволяла делать еще в 2021 г.

Увеличение частоты повторных инфекций и фактор иммунодефицита при снижении популяции CD4-клеток приводит к другой проблеме – резко возрастает смертность в возрастной группе до 30 лет по современной статистике из Финляндии лета 2023 г.. Летальные случаи все чаще наблюдаются у тех, кто уже многократно переболел, истощив иммунную систему. Механизм этого опасного явления еще предстоит изучить иммунологам.

Заключение

Среди эпидемических эффектов выделены экстремальные явления – резкого перехода от длительно затухающих осцилляций к новой вспышке числа заражений. Выделенные варианты развития эпидемических колебательных процессов по отдельности описываются уравнениями с запаздыванием для локальных эпидемических трендов. Предложены уравнения для описания трех вариантов развития наблюдавшихся этапов локальных эпидемий с возникновением волны после затухания. Для каждого специфического колебательного режима можно подобрать систему уравнений с запаздыванием, в эпидемической динамике режимы можно выделять и классифицировать. Современный этап с обособлением стабильных региональных штаммов обосновывает классификацию характеристик динамики региональных эпидемических ситуаций [32]. По новейшим данным из

Индии и Сингапура конвергентные штаммы ветви ХВВ.16.x эффективно подавляют ранний иммунный ответ. Значит штаммы (это набор вариантов с небольшими отличиями) не останутся региональными и нам нужно готовиться к осенней волне заболеваемости COVID-19, который теперь включится в число обычных сезонных ОРВИ.

Распространение COVID-19 в регионах сильно отличается от волн пандемических штаммов гриппа, затухавших естественным образом. По причине принципиальных различий в динамике после первичной эпидемической волны опираться на прошлый опыт моделирования оказалось ошибкой, далеко не все вирусы способны так быстро адаптироваться к человеку.

Отличительная особенность современной пандемии – достаточно резкая смена локальных трендов: эффекта затухания первичной вспышки заболеваемости и внезапное резкое начало новой эпидемической волны после длительного тренда уменьшения суточных заражений, как происходил в апреле 2023 г. в Индокитае. Как показал наш анализ, и различия, и асинхронность пиков волн только увеличивались. В большинстве регионов эпидемии приобрели осцилляционную форму, но и с разным числом пиков, и с перемежающимися трендами затухания/увеличения максимумов колебаний [33]. Основным фактором затухания и/или продолжения эпидемий стали особенности регионального популяционного иммунитета к антигенам преобладающих в регионе штаммов. Объявлявшаяся многими странами победа над COVID-19 в фазе минимума оказалась преждевременной. Для блокирования новых волн локальных эпидемий требуется достичь замедления скорости эволюции вируса, что произойдет естественным путем при условии отсутствия рекомбинации штаммов – объединения вариантов из разных ветвей. Сейчас наиболее опасный фактор – рост повторных случаев заражения. Именно больные с многократным COVID – основная когорта тяжелых случаев в странах ЕС.

Показано с использованием моделей, что не обязательно изменение поведения эпидемического тренда вызваны параметрическими возмущениями из-за увеличения вирулентности и трансмиссивности возбудителя [34]. Основная единица эпидемического процесса – активная цепочка заражений, что верно и для ВИЧ, и для COVID-19 и других инфекций (помимо малярии и бешенства). Непредсказуемость в генерации новых активных цепочек заражений вносят суперраспространители и особенно без характерных симптомов, заражающие на порядок больше среднего числа репродукции R_0 ,

что было уже ранее показано на многочисленных примерах динамики эпидемий [35]. В случае вспышек COVID-19 суперраспространители вируса по неясным еще причинам выделяют на порядок больше среднего вирусных частиц в 1 мл их слюны. Импульсные явления требуют явного учета событийных изменений при задании сценарных правил развития процесса, что можно реализовать в модели при использовании гибридной формализации и непрерывно-дискретного времени [36].

Литература

1. *Магницкий Н.А.* О переходе к хаосу в одной модели динамики популяций // Труды ИСА РАН. 2020. Т. 70. № 2. С. 71-74.
2. *Переварюха А.Ю.* Модель сценария истощения биоресурсов при экспертном управлении стратегией эксплуатации // Труды ИСА РАН. 2021. Т. 71. № 3. С. 36-46.
3. *Белотелов Н.В.* Проблемы моделирования в экологии // Труды ИСА РАН. 2018. Т. 68. № 2. С. 16-21.
4. *Каменев Г.К.* Исследование бифуркационных свойств популяции с помощью метрических сетей // Труды ИСА РАН. 2018. Т. 68. № 2. С. 26-29.
5. *Соколов А.В.* Моделирование эволюции популяций с возрастной структурой: связь рождаемости со скоростью изменения среды // Труды ИСА РАН. 2014. Т. 64. № 3. С. 53-59.
6. *Переварюха А.Ю.* Гибридная модель развития локально взрывообразного популяционного процесса насекомого // Труды ИСА РАН. 2015. Т. 65. № 2. С. 94-104.
7. *Delorey T.M., Ziegler C.G.K., Heimberg G.* COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets // Nature. 2021. Vol. 595. P. 107–113.
8. *Lamb K.D., Luka M.M., Saathoff M., Orton R.* SARS-CoV-2's evolutionary capacity is mostly driven by host antiviral molecules // bioRxiv 2023.04.07.536037. <https://doi.org/10.1101/2023.04.07.536037>
9. *Cilia R.* SARS-CoV-2-specific CD4+ and CD8+ T cell responses can originate from cross-reactive CMV-specific T cells // eLife. 2022. Vol.11. art. no: e82050.
10. *Ioannidis J.P.A., Cripps S., Tanner M.* Forecasting for COVID-19 has failed // International Journal of Forecasting. 2022. Iss. 2. P. 423–438. doi.org/10.7554/eLife.82050
11. *Chin V., Samia N.I., Marchant R.* A case study in model failure? COVID-19 daily deaths and ICU bed utilisation predictions in New York state // European Journal of Epidemiology. 2020. Vol. 35. P. 733–742. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00669-6>
12. *Moein S., Nickaeen N., Roointan A.* Inefficiency of SIR models in forecasting COVID-19 epidemic: a case study of Isfahan // Scientific Reports. 2021. Vol. 11. Art. no. 4725. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84055-6>
13. *Nikitina A.V.* Study of the spread of viral diseases based on modifications of the SIR model // Computational Mathematics and Information Technologies. 2020. № 1. P. 19–30.
14. *Barnard R.C.* Modelling the medium-term dynamics of SARS-COV-2 transmission in England in the omicron era // Nature Communication. 2022. Vol. 13, art. no 4879. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32404-y>
15. *Ghosh S.K., Ghosh S.* A mathematical model for COVID-19 considering waning immunity, vaccination and control measures // Scientific Reports. 2023. Vol. 13, art. no. 3610. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30800-y>
16. *Kevin W. et al.* Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans // Science. 2020. Vol. 370. P. 1339-1343. <https://doi.org/10.1126/science.abe1107>
17. *Perevaryukha A.Y.* A Continuous Model of Three Scenarios of the Infection Process with Delayed Immune Response Factors // Biophysics. 2021. Vol. 66. P. 327–348. <https://doi.org/10.1134/S0006350921020160>
18. *Hutchinson G.E.* Circular causal systems in ecology // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1948. Vol. 50, no. 4. pp. 221–246.
19. *Колесов А.Ю., Колесов Ю.С.* Релаксационные колебания в математических моделях экологии // Труды МИАН. 1993. Т. 199. С. 3–124.
20. *Trofimova I.V., Perevaryukha A.Y., Manvelova A.B.* Adequacy of Interpretation of Monitoring Data on Biophysical Processes in Terms of the Theory of Bifurcations and Chaotic Dynamics // Technical Physics Letters. 2022. Vol. 48. P. 305–310. <https://doi.org/10.1134/S1063785022110025>
21. *Fabiano N., Radenovic S.N.* The second COVID-19 wave of 2020 in Italy: a brief analysis // Military Technical Courier. 2021. Т. 69. № 1. P. 1–7.
22. *Шабунин А.В.* Гибридная SIRS-модель распространения инфекций // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2022. Т. 30. № 6. С. 717–731.
23. *Abotaleb M.S., Makarovskikh T.A.* Development of algorithms for choosing the best time series

- models and neural networks to predict COVID-19 cases // Bulletin of the South Ural State University. 2021. T. 21. № 3. P. 26–35.
24. *Зайковская А.В., Гладышева А.В., Карташов М.Ю.* Изучение в условиях in vitro биологических свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, относящихся к различным генетическим вариантам // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 1. С. 94–100.
 25. *Вечорко В.И., Аверков О.В., Зимин А.А.* Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон – клиника, лечение, профилактика (обзор литературы) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21. № 6. С. 89–98.
 26. *Silva S.J., Pardee K., Pena L., Kohl A.* Recent insights into SARS-CoV-2 omicron variant // Reviews in Medical Virology. 2022. Vol. 33. Art no: e2373. doi: 10.1002/rmv.2373.
 27. *Juul F.E., Jodal H.C., Barua I.* Mortality in Norway and Sweden during the COVID-19 pandemic // Scandinavian Journal of Public Health. 2022. Vol. 50. P. 38–45. doi:10.1177/14034948211047137
 28. *Brusselsaers N., Steadson D., Bjorklund K.* Evaluation of science advice during the COVID-19 pandemic in Sweden // Humanities and Social Sciences Communications. 2022. Vol. 9, Art no: 91. <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01097-5>
 29. *Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B.* Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // Nature Immunology. 2022. P. 210–216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
 30. *Oshitani H.* COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens // Nature 2022. Vol. 605, Art no: 589. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01385-9>
 31. *Corey L., Beyrer C., Cohen M., Michael N., Bedford T., Rolland M.* SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression // The New England Journal of Medicine. 2021. Vol. 385. P. 562–566. doi:10.1056/NEJMs2104756. pmid:34347959
 32. *Shrock E.L., Timms R.T.* Germline-encoded amino acid-binding motifs drive immunodominant public antibody responses // Science. 2023. Vol. 380, Iss. 6640. P. 798–816. <https://doi.org/10.1126/science.adc9498>
 33. *Markov P.V., Ghafari M., Beer M.* The evolution of SARS-CoV-2 // Nature Reviews Microbiology. 2023. Vol. 21. P. 195–210. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>.
 34. *Perevaryukha A.Y.* An iterative continuous-event model of the population outbreak of a phytophagous hemipteran // Biophysics. 2016. T. 61. № 2. С. 334–341.
 35. *Lloyd-Smith J.O., Schreiber S.J., Kopp P.E., Getz W.M.* Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence // Nature 2005. Vol. 438. P. 355–359.
 36. *Mikhailov V.V., Perevaryukha A.Y., Trofimova I.V.* Computational Modeling of the Nonlinear Metabolism Rate as a Trigger Mechanism of Extreme Dynamics of Invasion Processes // Technical Physics Letters. 2022. Vol. 48. P. 301–304. <https://doi.org/10.1134/S1063785022110013>

Переварюха Андрей Юрьевич. Федеральное государственное учреждение Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, г. Санкт-Петербург. Старший научный сотрудник. Область научных интересов: вычислительная математика, моделирование биологических процессов, сравнительная экодинамика, динамика волн эпидемий, анализ гибридных систем управления, биокибернетика.
E-mail: temp_elf@mail.ru

Modeling of the two regional epidemics situations and analysis of factors for repeated waves of COVID-19

A.Yu. Perevaryukha

St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Saint
Petersburg, Russia

Abstract. The COVID-19 pandemic has moved into the stage of a dynamic confrontation between the pathogen mutating in the regions and accumulating (natural and vaccine) population immunity. Pandemic influenza strains in a similar collision faded after three waves. SARS-COV-2 has an amazing rate of renewal of several of its structural proteins at once, which leads to new oscillations in the number of infections and competition between the evolutionary branches of virus strains. The variety of strains and variability of virus antigens periodically increases, but then some strains go out of distribution, but the rest give rise to new branches. Dynamically, this is reflected in waves of the number of recorded infections, the frequency and amplitude of peaks of which vary significantly in the regions. This is how regional epidemic scenarios are formed, some of which are quite unusual. Classical damped oscillations have been observed in South Africa. In spring of 2023, the next 7th local COVID wave begins in Australia. For a phenomenological model description of the observed dynamics, we propose to use equations with delay is flexible tool for describing complex forms of oscillatory dynamics, where we proposed to include special threshold damping functions. It was possible to obtain solutions for both collapsing and damped oscillations with the possibility of new outbreak, which made it possible to describe the effect of single extreme wave that arose in early 2022 in New York and earlier in Brazil after an increase in the length of active infection chains, a sharp Λ -shaped peak with vibrational damping. The scenario differs significantly from both the primary outbreak and Japanese epidemic scenario – a series of successive short-term waves with increasing amplitude. Only slowing down the evolution of the virus can stop the pandemic, and heterogeneity of population immunity become an important factor, if antibodies are developed for the same epitopes, then changes in these protein regions trigger another wave. In august, earlier than the forecast, COVID-wave of the strain EG.5 "Eris" began.

Keywords: *system analysis of epidemic factors, differentiation of regional epidemics, infection chains, oscillatory modes of infection cases, equations with delay, birth bifurcations and destruction of cyclic trajectories*

DOI: 10.14357/20790279230312

References

1. *Magnitskiy N.A.* 2020. O perekhode k khaosu v odnoy modeli dinamiki populyatsiy [On the transition to chaos in one model of population dynamics]. Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossiyskoy akademii nauk [Proceedings of the Institute of System Analysis of the Russian Academy of Sciences] 70 (2): 71-74.
2. *Perevaryukha A.Yu.* 2021. Model stsenariya istoshcheniya bioresursov pri ekspertnom upravlenii strategiyey ekspluatatsii [Bioresource Depletion Scenario Model under Expert Management of Exploitation Strategy] Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossiyskoy akademii nauk [Proceedings of the Institute of System Analysis of the Russian Academy of Sciences] 71 (3): 36-46.
3. *Belotelov N.V.* 2018. Problems of modeling in ecology [Problems of modeling in ecology] Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossiyskoy akademii nauk [Proceedings of the Institute of System Analysis of the Russian Academy of Sciences] 68 (2): 16-21.
4. *Kamenev G.K.* 2018. Investigation of Bifurcation Properties of a Population Using Metric Networks [Investigation of Bifurcation Properties of a Population Using Metric Networks] Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossiyskoy akademii nauk [Proceedings of the Institute of System Analysis of the Russian Academy of Sciences] 68 (2): 26-29.
5. *Sokolov A.V.* 2014. Modelirovaniye evolyutsii populyatsiy s vozrastnoy strukturoy: svyaz' rozhdayemosti so skorost'yu izmeneniya sredy [Modeling the evolution of populations with age structure: the relationship between fertility and the rate of environmental change]. Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossiyskoy akademii nauk [Proceedings of the Institute for System Analysis of the Russian Academy of Sciences] 64 (3): 53-59.
6. *Perevaryukha A.Yu.* 2015. Gibrinaya model' razvitiya lokal'no vzryvoobraznogo populyatsionnogo protsessa nasekomogo [A hybrid model of the development of a locally explosive population process of an insect]. Trudy Instituta sistemnogo analiza Rossiyskoy akademii nauk [Proceedings of the Institute for System Analysis of the Russian Academy of Sciences] 65 (2): 94-104.

7. *Delorey T.M., Ziegler C.G.K., Heimberg G.* 2021. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature* 595: 107–113. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8>
8. *Lamb K.D., Luka M.M., Saathoff M., Orton R.* 2023. SARS-CoV-2's evolutionary capacity is mostly driven by host antiviral molecules. *bioRxiv* 2023.04.07.536037. <https://doi.org/10.1101/2023.04.07.536037>
9. *Cilia R.* 2022. SARS-CoV-2-specific CD4+ and CD8+ T cell responses can originate from cross-reactive CMV-specific T cells. *eLife*. 11. art. no: e82050.
10. *Ioannidis J.P.A., Cripps S.* 2022. Tanner M. Forecasting for COVID-19 has failed // *International Journal of Forecasting*. 2: 423–438. doi.org/10.7554/eLife.82050
11. *Chin V., Samia N.I., Marchant R.* 2020. A case study in model failure? COVID-19 daily deaths and ICU bed utilisation predictions in New York state. *European Journal of Epidemiology*. 35: 733–742. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00669-6>
12. *Moein S., Nickaeen N., Roointan A.* 2021. Inefficiency of SIR models in forecasting COVID-19 epidemic: a case study of Isfahan. *Scientific Reports*. 11 art no. 4725. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84055-6>
13. *Nikitina A.V.* 2020. Study of the spread of viral diseases based on modifications of the SIR model. *Computational Mathematics and Information Technologies*. 1: 19–30.
14. *Barnard R.C.* 2022. Modelling the medium-term dynamics of sars-cov-2 transmission in England in the omicron era. *Nature Communication*. 13: Art.no 4879. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32404-y>
15. *Ghosh S.K., Ghosh S.* 2023. A mathematical model for COVID-19 considering waning immunity, vaccination and control measures. *Scientific Reports*. 13: art. no. 3610. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30800-y>
16. *Kevin W. et al.* 2020. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 370:1339-1343. <https://doi.org/10.1126/science.abe1107>
17. *Perevaryukha A.Y.* 2021. A Continuous Model of Three Scenarios of the Infection Process with Delayed Immune Response Factors. *Biophysics*. 66: 327–348. <https://doi.org/10.1134/S0006350921020160>
18. *Hutchinson G.E.* 1948. Circular causal systems in ecology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 50(4): 221–246.
19. *Kolesov A.Yu., Kolesov Yu.S.* 1993. Relaksatsionnyye kolebaniya v matematicheskikh modelyakh ekologii [Relaxation oscillations in mathematical models of ecology]. *Trudy MIAN [Proceedings of MIAN]* 199: 3–124.
20. *Trofimova I.V., Perevaryukha A.Y., Manvelova A.B.* 2022. Adequacy of Interpretation of Monitoring Data on Biophysical Processes in Terms of the Theory of Bifurcations and Chaotic Dynamics. *Technical Physics Letters*. 48 (12): 305–310. <https://doi.org/10.1134/S1063785022110025>
21. *Fabiano N., Radenovic S.N.* 2021. The second COVID-19 wave of 2020 in Italy: a brief analysis. *Military Technical Courier*. 69 (1): 1–7.
22. *Shabunin A.V.* 2022. Gibridnaya SIRS-model' rasprostraneniya infektsiy. *Prikladnaya nelineynaya dinamika [Hybrid SIRS-model of the spread of infections]*. [Applied nonlinear dynamics] 30 (6): 717–731.
23. *Abotaleb M.S., Makarovskikh T.A.* 2021. Development of algorithms for choosing the best time series models and neural networks to predict COVID-19 cases. *Bulletin of the South Ural State University*. 21 (3): 26–35.
24. *Zaikovskaya A.V., Gladysheva A.V., Kartashov M.Yu.* 2022. Izucheniye v usloviyakh in vitro biologicheskikh svoystv shtammov koronavirusa SARS-COV-2, odnosyashchikhsya k razlichnym geneticheskim variantam [In vitro study of the biological properties of SARS-COV-2 coronavirus strains belonging to different genetic variants]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy [Problems of especially dangerous infections]* 1: 94–100.
25. *Vechorko V.I., Averkov O.V., Zimin A.A.* 2022. Izucheniye v usloviyakh in vitro biologicheskikh svoystv shtammov koronavirusa SARS-COV-2, odnosyashchikhsya k razlichnym geneticheskim variantam [New strain SARS-COV-2 Omikron – clinic, treatment, prevention (literature review)]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy [Cardiovascular therapy and prevention]* 21(6): 89–98.
26. *Silva S.J., Pardee K., Pena L., Kohl A.* 2022. Recent insights into SARS-COV-2 omicron variant. *Reviews in Medical Virology* 33: Art no: e2373. doi: 10.1002/rmv.2373.
27. *Juul F.E., Jodal H.C., Barua I.* 2022. Mortality in Norway and Sweden during the COVID-19 pandemic. *Scandinavian Journal of Public Health* 50: 38-45. doi:10.1177/14034948211047137
28. *Brusselsaers N., Steadson D., Bjorklund K.* 2022. Evaluation of science advice during the COVID-19 pandemic in Sweden. *Humanities and Social Sciences Communications*. 9 Art no: 91. <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01097-5>
29. *Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B.* 2022. Immunological dysfunction persists for 8 months

- following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*. 210–216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
30. *Oshitani H.* 2022. COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens. *Nature* 605 Art no: 589. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01385-9>
31. *Corey L, Beyrer C, Cohen M., Michael N., Bedford T, Rolland M.* 2021. SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression. *The New England Journal of Medicine*. 385: 562–566. doi:10.1056/NEJMsb2104756. pmid:34347959
32. *Shrock E.L., Timms R.T.* 2023. Germline-encoded amino acid-binding motifs drive immunodominant public antibody responses. *Science* 380 (6640): 798–816. <https://doi.org/10.1126/science.adc9498>
33. *Markov P.V., Ghafari M., Beer M.* 2023. The evolution of SARS-CoV-2 // *Nature Reviews Microbiology* 21: 195–210. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>
34. *Perevaryukha A.Y.* 2016. An iterative continuous-event model of the population outbreak of a phytophagous hemipteran. *Biophysics* 61(2): 334–341.
35. *Lloyd-Smith J.O., Schreiber S.J., Kopp P.E., Getz W.M.* 2005. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 438: 355–359.
36. *Mikhailov V.V., Perevaryukha A.Y., Trofimova, I.V.* 2022. Computational Modeling of the Nonlinear Metabolism Rate as a Trigger Mechanism of Extreme Dynamics of Invasion Processes. *Technical Physics Letters*. 48: 301–304. <https://doi.org/10.1134/S1063785022110013>.

Perevaryukha Andrey Yurievich. St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia. Senior Researcher, laboratory of Applied Informatics, candidate of technical sciences. Number of publications: 101. Research interests: computational mathematics, modeling of biological processes, comparative methods in ecodynamics, epidemical modeling, analysis of hybrid control systems, bio cybernetics. E-mail: temp_elf@mail.ru.