

УДК 519.7

МЕТОД ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПУЛЬСИРУЮЩИХ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ И ИНВАЗИОННЫХ ПРОЦЕССОВ НА ОСНОВЕ ПРЕДИКАТОВ И ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР

А.Ю. Переварюха (Санкт-Петербург)

Введение

Для исследования неравновесных процессов биофизики нами предлагаются оригинальные методы моделирования. Модификации только за счет расширения размерности моделей не приносят желаемых результатов при сравнении с поведением инвазий и эпидемий. По нашей идее построение моделирующих систем из нелинейных уравнений должны быть приближенными к реальным резким переменам и учитывать стремительные изменения при эволюционной адаптации. В прогностической модели нужно учесть особые свойства для каждой отдельной актуальной ситуации. Эволюционный процесс в противоборствующем сообществе организмов никогда не ограничивается адаптацией только одной из компонент биофизической системы. Инвазионные процессы в биосистемах при вселении видов с высоким репродуктивным параметром в новый ареал запускают непредсказуемые и многообразные нелинейные процессы. В трофических цепочках биосистем эффекты инвазий распространяются резко, не как в ситуации при планомерном расширении ареалов. Некоторые из биофизических инвазионных вторжений развиваются стремительно в форме вспышки из одного пика.

Актуальные задачи моделирования экстремальных процессов в биофизике

После экстремального максимума часто развивается состояние долгой депрессии вида-вселенца или хронизация вируса в организме. Кризис из-за разрушения вторжение своей же среды размножения. Многие опасные инвазионные явления пульсируют и длятся десятилетиями, как инвазия бабочки непарного шелкопряда в лесах Канады. Исходя из задач биофизики, мы предлагаем удобно модифицируемую и дополняемую структуру вспомогательных уравнений с событийными переопределениями. Вспышки размножения инвазионных видов моделируются различными уравнениями на стадиях развития. Для моделирования ситуаций вспышек различных популяций насекомых мы комбинируем в модели разные формы регуляции иммунитета и развиваем методологию построения гибридной модели с дополняемыми уравнениями. Уравнения выживаемости свяжем с уравнениями роста с синхронизированным алгоритмом переопределения вычислительной структуры. Из трех уравнений для убыли поколений получаем пороговый сценарий опасной пульсирующей биофизической инвазии. В сценарных экспериментах гибридная модель способна описывать длиннопериодические пороговые популяционные эффекты волн для локально наблюдавшихся затухающих пульсирующих вспышек агрессивных видов, вторгшихся в адаптивную среду. Вспышки завершаются долгими флуктуациями. Методы математической биофизики требуют развития для описания сдвигов и переходных явлений. Эффекты от глубоких кризисов в биофизических системах часто развиваются по быстрым сценариям, тогда как адаптивные механизмы и ответные реакции формируются медленнее [1]. Одни виды приспособляются быстрее и экологически пластичны, другие – эволюционный тупик. Так как разные компоненты биосистемы живут в разных временных масштабах, то кризисные ситуации в форме разрушительных эпидемий – это закономерное явление. Ситуация после вторжения либо скоро затухнет, либо развивается в неудержимой вспышке численности одного из видов, которая создает эффект депрессии для других.

Мы не однократно анализировали явления коллапса популяции огромной ранее локальной популяции с возможной окончательной деградацией. Оба эти противоположных нелинейных экологических эффекта с точки зрения биокибернетики на самом деле только отражение схожих пороговых явлений в цепочках регуляции размножения видов. На некоторые воздействия среды возникают реакции эволюционного ответа, и именно эти адаптивные биофизические перемены нужно включать в модели.

Проблема описания динамики эпидемических волн

Другое актуальное современное явление нелинейной биофизики – это неожиданные повторные запуски эпидемических процессов [2]. Наиболее яркий пример противоречий моделей и практики это наблюдаемые и уже достаточно долго изучаемые явления COVID-волны. После весны 2022 г. большие волны заражений связаны с появлениями новых ветвей вируса, где число новых мутаций, замен аминокислот и делеций более 30. Обычно после большой первой волны нового штамма скоро следуют меньшие волны-aftershock как при землетрясениях. Малые волны вызывают версии штаммов субвариантов отколовшиеся от основной ветви на пару мутаций. Однако, в Японии мы наблюдали серию увеличивающихся пиков заражений волн Omicron. Каждый новый штамм генерирует отдельные собственные цепочки заражений – фактически наблюдаем несколько параллельно развивающихся эпидемий, что отражается пульсацией заболеваемости и плавным ростом повторных случаев заражения. Глобально эпидемическая ситуация не критичная, так как все циркулирующие сейчас варианты потомки версии Omicron BA.2. Целесообразно следить [3] за динамикой штаммов в особых по иммунологическим характеристикам населения регионах, изолированных антиэпидемическими барьерами. Эволюция ветвей коронавируса уже идет параллельно и вирус приспосабливается именно локальному иммунитету очень быстро. Вариант Pirola/BA.2.86 стал последним на момент осени 2024 г. глобально доминирующим вариантом, новым штаммом, получившим в августе 2023 г. имя. Многие эксперты ожидали возвращения предковых форм белков вируса в форме конвергенции Delta×Omicron, но ретроградного движения эволюции не происходит. Мутации в некоторых отдельных участках не только поверхностных белков по нашей гипотезе не случайны, они могут опосредованно вызваны воздействием внутриклеточных механизмов противовирусной защиты (таких как «zinc finger» белка ZAP Zinc-finger antiviral protein). В прогнозах эволюции мы недооцениваем еще не полностью известные внутриклеточные механизмы подавления репликации вирусов. Внутриклеточные белки пытаются связаться в доступных им участках с вирусной РНК и разорвать цепочку. В человеческих субпопуляциях встречаются различные формы противовирусных внутриклеточных белков, например АРОВЕС фермент редактирования мРНК с противовирусными функциями.

Проблема прогнозирования новых волн в том, что характеристики и форма видимых осцилляций числа больных уже не раз изменялись вслед за эволюцией коронавируса, что видно и на глобальном тренде заражений, но лучше проявляется в региональных волнах. Отметим важный для модельного прогнозирования аспект гетерогенности популяционного иммунитета. Все попытки моделировать новые COVID волны сейчас упираются возобновляющийся хоровод различных версий, где некоторые из вариантов вируса способны стать только региональными. Из-за уникальности динамики волн и спектра штаммов остаточные антитела и долгоживущие Т-клетки в локальных популяциях регионов отличаются. Так, в Новой Зеландии и в Японии массово болели только начиная с появления Omicron, потому антигенные сочетания с вариантами поверхностных гликопротеинов S, Е-белков прошлых версий по нашему прогнозу в этих

регионах будут успешны, но они пока не возникают. Необходимо определить свойства, необходимые для нового глобально доминирующего варианта. Такой штамм должен существенно отличаться от Omicron из-за накопленного иммунитета, при этом демонстрировать высокую авидность при слиянии мембраны с клеткой и достаточную скорость репликации в клетке. Передоложим метод предикативного логического переопределения уравнений колебательной динамики эпидемии, исходя их эволюции вируса.

Метод переопределяемых предикативно вычислительных структур

Существует несколько математических способов описать в модели флуктуационные режимы, как регулярные осцилляции и релаксационные негармонические циклов, так и аperiодические колебания, хаос разнообразных форм. Традиционные SIRS-схемы эпидемических моделей не годятся для описания разнообразия динамики COVID-волн по многим причинам. Слишком много различий у заболевших COVID и в симптоматике, и в продолжительности латентной стадии и длительности времени персистенции вируса. Не у всех переболевших вырабатывается даже временный двухлетний иммунитет. После каждой волны заражений остаются длительно и фактически хронически инфицированные больные «Long COVID» с симптомами иммуносупрессии – люди болеют коронавирусом различно. Расширение линейных SIRS-схем новыми статусами не приносит желаемого изменения поведения системы [4]. Наша идея моделирования новых волн заражений предполагает использовать для событийного переопределения правых частей генерирующих релаксационные колебания уравнений изменяющиеся показатели взаимодействия новых штаммов вируса с нашими клетками. Мы предлагаем для моделирования сменяющихся серий волн заражений использовать уравнения с запаздыванием, которые генерируют формы автоколебаний. Так как характер эпидемических колебаний меняется, то уравнения с запаздыванием и с пороговыми значениями числа заболевших N и иммунизированных A расширим для учета перемен при эволюции. Модель с изменяющимся базовым репродуктивным числом R_0 с событийно переопределяемыми правыми частями и с ситуативными демпфирующими функциями:

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

Уравнения (1), где в правой части первый слагаемый отвечает за возникновение серии осцилляций, а второй – за их уменьшение их амплитуды, генерируют трансформирующиеся формы серии пиков колебаний. Модель описывает формы затухающих эпидемических волн, которые могут смениться новой серией пиков ускорения распространения вируса. Для особого сценария COVID в Японии с возрастающими волнами требуются другие уравнения. Задачей для практики становится сценарное определение предикатов $P(U)$ для переопределений, которое следует действующим принципам естественного отбора вариантов. Для событий в (1) необходимо определить измеримые факторы переопределения характеристик колебательного эпидемического процесса, которые целесообразно и удобно включить в предикаты для событийного изменения структуры уравнений. Демпфирующая функция отражает накопление иммунных в популяции, но число иммунных будет и уменьшаться пороговым образом из-за появления штаммов с большим числом мутаций в поверхностных белках. Основная проблема моделирования сейчас в описании фактора эволюции вируса, влекущего после минимумов новые серии. Мы предлагаем

использовать при выборе нового варианта уравнения показатели аффинности связывания Spike-белка нового штамма с клеточным рецептором либо фузогенности – способность сливаться с клеточными мембранами. На первых этапах эпидемии аффинность связывания домена Spike-белка с клеточным рецептором у новых вариантов увеличивалась, что логично. В дальнейшем после появления новых вариантов Omicron в 2022 EG/XBB аффинность у новых вариантов изменялась весьма немонотонно. Когда распространялись штаммы с пониженной аффинностью, то очевидно глобальной волны ожидать не следует, так как вирус решает задачу уклонения от связывания с антителами. В последующем аффинность белков новых штаммов вируса снова немного возрастала. Эти переменчивые тренды эволюционного отбора связаны с необходимостью ухода от гуморального иммунитета, но при этом показатель эффективности связывания с рецептором все это время остается высоким, достаточным для продолжения активности.

В данной статье мы развивали метод синхронизации уравнений при моделировании нелинейных связанных и эволюционирующих процессов в биофизической среде. Задачи регулирования биофизических процессов становятся только сложнее из-за непредвиденных климатических возмущений и непреднамеренных биотических инвазий, вызывающих разрушение среды.

Актуально развитие интеллектуальных вычислительных методов для анализа экстремальных ситуаций с описанием логики изменения воздействия по анализу динамики распространения и по сравнению эпидемических сценариев в разных регионах с различным уровнем летальности.

Заключение

Нами предложен подход к обоснованию когнитивной структуры вычислений, где модель записывается не только системой уравнений, а с набором предикатов выбора у формы уравнения каждой стадии исследуемого инвазионного процесса. Схему переопределения можно задавать в виде графа, где вершинам сопоставлена стадия процесса с непрерывным временем, а дугам – набор условий для переключений модели, так как ситуации кризиса разнообразны в ключевых признаках [6]. Главная задача – понять принципы эволюции процесса, которые можно отразить в сценариях, где формальной логикой для ситуации будет задано изменение параметров уравнений. Для формализации логики изменения и адаптации требуется провести долгий всесторонний сравнительный анализ эпидемической динамики в различных регионах. Возможно, задачу анализа удастся автоматизировать на основе нейронных сетей [7] и нечеткой логики.

Моделирование показывает, что постоянная серия локальных эпидемий с незначительным показателем летальности лучше, чем возвращение пандемической ситуации при внезапном возвращении коронавируса в популяцию, которая утратила нестойкий иммунитет. Для сценарного моделирования эпидемии с влиянием эффекта эволюции возбудителя перспективно формализовывать вероятные изменения в форме ветвящихся процессов. Эволюция эпидемического процесса процесс не стохастический, но и не полностью детерминированный, когда на некоторых ключевых этапах возможен не полностью предопределенный выбор из множества альтернатив. Перспективно гибридные модели развивать как условно вероятностные сетевые схемы с использованием форм уравнений, которые соответствуют альтернативным вариантам сценариев. Схемой развития инвазионных сценариев эволюции может выступать ветвящийся процесс.

Литература

1. **Nikitina A.V.** Study of the spread of viral diseases based on modifications of the SIR model // Computational Mathematics and Information Technologies, 4 (1), 19-30 (2020).

2. **Пал Д., Гхош Д., Сантра К., Махапатра Г.** Математический анализ модели эпидемии COVID-19 с использованием данных эпидемиологических параметров болезней, распространенных в Индии // Биофизика. 2022, 67 (2), 301-318.
3. **Переварюха А. Ю.** Непрерывная модель трех сценариев инфекционного процесса при факторах запаздывания иммунного ответа // Биофизика. 2021, 66 (2), 384-407.
4. **Переварюха А. Ю.** Моделирование сценариев глубокого популяционного кризиса быстро растущей популяции // Биофизика. 2021, 66 (6), 1144-1163.
5. **Mikhailov V. V., 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).
6. **Mikhailov V. V., Trofimova I. V.** Principles of Simulation of Invasion Stages with Allowance for Solar Cycles // Tech. Phys. Lett, 49, 97-105 (2023).
7. **Trofimova I. V., 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).