

УДК 519.63

Гибридные модели для анализа двух типов запаздывающей регуляции алеаторических биофизических процессов

Переварюха А.Ю.¹

Объединённая дирекция заповедников Таймыра¹

Аннотация: В работе предложено обобщающее развитие предложенного ранее автором алеаторического метода формирования модели биофизического процесса с функциональными компонентами. При эволюции в некоторой особой ситуации происходит не полностью предопределённый выбор из вариантов развития. Недетерминированный выбор из набора антигенных детерминант происходит при выработке иммунного ответа на изменчивый коронавирус. Алеаторика на раннем этапе определяет разную эффективность связывания вируса с антителами и в итоге объясняет волны многократных заражений. При совершенствовании модели выработки биофизического противодействия предлагается формировать правые части гибридных уравнений с двумя антагонистическими компонентами запаздывающего противодействия: регуляционного и адаптационного. Компоненты гибридной модели трансформируются по схеме, но не в предопределённое время. Алеаторический подход применим для моделирования популяций Таймыра.

Ключевые слова: алеаторическая модель, возмущённые уравнения, иммунный ответ COVID, неопределённость эволюции вирусов, запаздывающая регуляция.

1. Алеаторический принцип моделирования в биофизике

Многие биофизические процессы не предопределены, хотя существуют алгоритмы, описывающие их. В некоторых критических точках, незначительно отходящих от начального состояния, развитие ситуации определяет выбор из вариантов набора характеристик. Будем называть события при ограниченной неопределённости алеаторическими. Для их моделирования предлагаются вероятностно переопределяемые гибридные структуры. Известно, что иммунитет в локальных популяциях ведёт себя различно при столкновении с инфекциями. При этом антитела в типичном случае у большинства особей вырабатываются как ответ одинаковые антигенные детерминанты большинства вирусов. Иммунный ответ на коронавирус значительно более разнообразен. У некоторых формируется устойчивый нейтрализующий иммунитет и не восприимчивость, некоторые болеют каждый год или даже раз в 6 месяцев, у отдельной группы происходит хронизация последствий коронавируса и развивается иммуносенция. Незначительная в масштабах популяции хроническая группа становится естественным резервуаром накопления мутаций – фактором, способствующим продолжающейся эволюции вируса. Эпидемия в форме непредсказуемых волн COVID-19 поддерживается карусельной сменой доминирующих штаммов, которые способны преодолевать защитные антитела. Возникает задача описания смены колебательных режимов динамики заражений при замене доминирующего штамма. В настоящее время предвидеть заранее новые глобальные варианты вируса из возникающих вариаций затруднительно, однако можно определить признаки перехода к

новой COVID-волне. Штамп-активатор резко увеличит долю в числе заражений от 1/10 до 2/3.

Автором предложен метод сценарного ситуативного моделирования с включением в модель ограниченно действующей вероятностной компоненты, что актуально для описания свойств эпидемических, иммунных и инвазионных процессов.

2. Сценарное формирование алеаторических моделей волн COVID

Известные эпидемические модели SIRS-схемы описывали вспышки гриппа, но оказались принципиально неспособны описать серии волн заражений COVID [1]. Меняются не только эпидемические характеристики, такие как базовое репродуктивное число r_0 , но изменяется нелинейность смены нарастания и снижения числа ежедневных случаев, связанная с вероятностью заражения при контакте и непостоянством средней длины цепочек заражения. Описания флуктуационной динамики предлагаем развивать на основе алеаторически сменяемых форм из уравнений с запаздыванием следующего вида:

$$\dot{N} = r_0 f_i(N(t - \tau), N^k) F_j(N(t - \psi(\nu))), \tau > \nu.$$

При увеличении параметра $r_0\tau$ для траектории решения таких уравнений возникает бифуркация Андронова-Хопфа с образованием цикла $N_*(t; r\tau)$. Для решения рассматриваемой проблемы необходимо описывать не только повторное возникновение волн, но и их естественное и очевидное затухание. Потому формирование гибридных структур потребует несколько вариантов составления уравнения из возможных вариантов функций. За основу наборов гибридных модификации уравнений с коэффициентами с $\dot{N} = rF(N(t))^\Theta$ можно взять:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \frac{(1 - N(t - \tau))/(K + \vartheta N)^\Theta}{(1 - N(t))/K(1 - \gamma)}. \quad (0)$$

На практике важным отличием моделей ограниченного роста является положение точки перегиба $N_p \neq 0$ решения $N(t)$. Для простой логистической модели Ферхюльста-Пирла ордината точки перегиба $N_p = K/2$, абсцисса $t_p = r^{-1} \ln(K - N(0))/N(0)$. Положение ординаты точки перегиба N_p важно установить для анализа сценариев с внешним воздействием $\dot{N} = rf(N(t)) - Q$. Прирост численности в точке N_p максимизируется [2] – инвазионный процесс развивается наиболее стремительно. Необходима актуальная модель с двумя функциями в правой части:

$$\dot{N} = rf(N(t - \tau)) - F(N).$$

Подходит для одного из переходных волновых режимов известное уравнение с запаздывающей регуляцией, но без параметра ниши K с $f(x) = rxe^{-bx}$:

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

При увеличении $r\tau$ решение демонстрирует релаксационные колебания с убывающими к ϵ -окрестности нуля минимумами цикла $\min N_*(t) \rightarrow 0 + \epsilon$. Из-за свойства приближения минимумов к нулю демпфирование амплитуды релаксационного цикла $N_*(t; r\tau)$ с ростом запаздывания в гибридных моделях необходимо усилить:

$$\overline{\max N_*(t; r\tau) - \min N_*(t; r\tau)} \rightarrow \Omega = const, \max N > \Omega > \epsilon.$$

Будем развивать исходно детерминированную модели инвазионного процесса вселенца и ограниченную серию волн COVID с $N(t - \tau)$ в форме уравнения с отклоняющимся аргументом, где величина запаздывания τ возмущена равномерно распределенной случайной величиной $\gamma \in [-0.5, 0.5]$. Метод отражает влияние случайных факторов на небольшую исходную группу зараженных. Для включения стохастической компоненты будем возмущать величину запаздывания $\gamma\tau$, что качественно отразится на сценариях завершения инвазионного процесса. Возмущение репродуктивного параметра возможна, но стохастика запаздывания позволяет рассматривать именно сценарии регуляции – сравнивать различные варианты для патогенных штаммов. В работе предложено развитие модели специфических кризисных процессов вне равновесного состояния на базе систем уравнений с возмущенным запаздыванием и с триггерными функциями с учетом времени адаптации нового биотического окружения и восстановления истощенных активным вселенцем или вирусом ресурсов среды. Отражены перемены запаздывания разного генезиса.

3. Методология сценарных моделей с возмущением регуляции

Эффекты запаздывания разделены на 3 типа по биофизической роли в развитии процессов. Инвазионные процессы проходят этап кризисной динамики $N(t) \rightarrow 0 + \epsilon$ и сопровождаются длительными осцилляциями. Так биосистема получит несколько сценариев динамики кризиса, [3] включая гибель $N(t_\infty) = 0$. Мы предлагаем уравнения для алеаторического выбора. Триггерное развитие биофизического явления с кризисом определим в уравнении свойствами выбранной функции Ψ сопротивления среды (или иммунитета):

$$\dot{N} = F(N(t - \tau)) - \Psi(N(t - \nu)).$$

Пороговый эффект [6] в реакции агрессивного роста численности вируса выразим $\ln_K$ -регуляцией в функции противодействия $\Psi(N(t - \nu))$ и при $Q > q, m \geq 2, N(0) < J < K$ в алеаторическом выборе формирования ответа уравнением затухающих колебаний:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln \left(\frac{K}{N(t - \tau)} \right) - Q \frac{N^m(t - \nu)}{(J - N(t))^2} - qN(t). \quad (1)$$

Из уравнения (1) следует, что на начальном этапе идет увеличение численности небольшой группы $N(0) < J$. Далее рост остановлен. Вместо стабилизации $N(t) \rightarrow K, N(t_s) < K$ или превышения равновесия K начинается стадия резкого кризиса с возрастанием функции $F(N^2)$, куда включим мягкий порог J . При $N \rightarrow J$ и потенциал роста еще не нивелирован [5] $\ln_K$ -регуляцией. Для прогнозирования стремительных инвазий и инфекций актуален сценарий, когда достигнутая численность $N(t) \rightarrow K$ не будет устойчивой. Стохастическое возмущение значимо при активации иммунного противоборства в состоянии, критическом для среды. При приближении к порогу разрушения среды наблюдается усиление противодействия, что типично для иммунного ответа организма. Время активации вариативно, но не менее τ_1 . Пусть τ_1 варьируется случайной величиной γ в ограниченном диапазоне. Предложим модель инвазии с возмущенным равномерной случайной величиной запаздыванием $(t - \tau_1\gamma)$:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln \left(\frac{K}{N(t - \tau\gamma)} \right) - \frac{\delta N^2(t - \tau_1\gamma)}{(J - N(t))^2} - qN(t), \delta > q, \gamma(\omega) \in [1, 2]. \quad (2)$$

В сценарии приближения $N(t)$ к пороговому значению J , $N(0) < J < K$ резкий переход в глубокий популяционный кризис $N(t) \rightarrow 0 + \epsilon$. Сценарий преодоления кризиса с образованием колебаний $N(t) \rightarrow N_*(t)$, $\max N_*(t) < J$ зависит от стохастических временных факторов. Согласно (2) биофизический сценарий гарантированно завершается при пороговом увеличении репродуктивного потенциала r .

Заключение

В статье продолжено развитие метода формирования биофизических моделей для ситуаций, где существуют варианты их развития с аспектом неопределенности, но эти процессы не стохастические. Вероятностный фактор ограничен и во времени, и в выборе возможных вариантов и такие явления мы определяем как алеаторические эффекты. Поиск путей адаптации биосистем не имеет однозначного варианта. В биофизике развитие процесса не предопределено начальным состоянием, но и не стохастично. Например, наличие генетического кода не гарантирует его правильного выполнения, а при иммунном ответе для пролиферации выбирается именно минимально подходящая в существующем наборе наивная иммунная клетка. Именно алеаторический фактор объясняет факт, что даже близнецы болеют одним штаммом вируса с разными симптомами. Другим фактором случайности выступает зависимость скорости запуска иммунного ответа от начальной дозы заражения.

Литература

1. Nikitina A.V. Study of the spread of viral diseases based on modifications of the SIR model // Computational Mathematics and Information Technologies. 2020. Т. 1, № 1. Р. 19-30.
2. Соловьева Т.Н. Динамическая модель деградации запасов осетровых рыб со сложной внутривидовой структурой // Информационно-управляющие системы. 2016. N 4 (83). С. 60-67.
3. Переварюха А.Ю. Моделирование популяционных изменений на основе численного решения разрывных ОДУ // Журнал Средневолжского математического общества. 2011. Т. 13, № 3. С. 101-106.
4. Дубровская В.А., Трофимова И.В. Модель динамики структурированных субпопуляций осетровых рыб каспия с учетом отклонений в темпах развития молоди // Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2017. № 3. С. 76-86.
5. Mikhailov V.V., Trofimova I.V. Principles of Simulation of Invasion Stages with Allowance for Solar Cycles // Technical Physics Letters. 2023. Т. 49, № 9. С. 97-105.
6. Переварюха А.Ю. Моделирование эффекта волнообразной кривой воспроизводства популяций рыб // Экологические системы и приборы. 2008. № 8. С. 41-44.

MSC 92-10

Hybrid models for the analysis of two types of delayed regulation of aleatoric biophysical processes

A.Yu. Perevaryukha¹

United Directorate of Taimyr Nature Reserves¹

Abstract: This paper proposes a generalized development of the author's previously proposed aleatoric method for forming a model of a biophysical process with functional components. During evolution, in a particular situation, a not entirely predetermined choice between developmental options occurs. A nondeterministic choice from a set of antigenic determinants occurs during the development of an immune response to a variable coronavirus. Early aleatorics will determine the varying efficiency of virus binding to antibodies and ultimately explain waves of multiple infections. When refining the model for the development of biophysical counteraction, it is proposed to form the right-hand sides of hybrid equations with two antagonistic components of the delayed counteraction: regulatory and adaptive. The components of the hybrid model are transformed according to a pattern, but at a non-predetermined time. The aleatoric approach is applicable to modeling Taimyr populations.

Keywords: aleatoric model, perturbed equations, COVID immune response models, uncertainty in viral evolution, delayed regulation.