

УДК: 519.8

Математическая модель системы «паразит – хозяин» с распределенным временем сохранения иммунитета

А. Н. Герасимов^{1,a}, М. И. Шпитонков^{2,b}

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

²ФИЦ «Информатика и управление» РАН,
Россия, 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

E-mail: ^a andr-gerasim@yandex.ru, ^b mixash@bk.ru

Получено 05.02.2024, после доработки — 05.04.2024.

Принято к публикации 23.04.2024.

Пандемия COVID-19 вызвала рост интереса к математическим моделям эпидемического процесса, так как только статистический анализ заболеваемости не позволяет проводить среднесрочное прогнозирование в условиях быстро меняющейся ситуации.

Среди специфических особенностей COVID-19, которые нужно учитывать в математических моделях, можно отметить гетерогенность возбудителя, неоднократные смены доминирующего варианта SARS-CoV-2 и относительную кратковременность постинфекционного иммунитета.

В связи с этим были аналитически изучены решения системы дифференциальных уравнений для модели класса SIR с гетерогенной длительностью постинфекционного иммунитета, а также проведены численные расчеты для динамики системы при средней длительности постинфекционного иммунитета порядка года.

Для модели класса SIR с гетерогенной длительностью постинфекционного иммунитета было доказано, что любое решение можно неограниченно продолжать по времени в положительную сторону без выхода за область определения системы.

Для контактного числа $R_0 \leq 1$ все решения стремятся к единственному тривиальному стационарному решению с нулевой долей инфицированных, а для $R_0 > 1$ кроме тривиального решения существует и нетривиальное стационарное решение с ненулевыми долями инфицированных и восприимчивых. Были доказаны существование и единственность нетривиального стационарного решения при $R_0 > 1$, а также доказано, что оно является глобальным аттрактором.

Также для нескольких вариантов гетерогенности были вычислены собственные числа для скорости экспоненциальной сходимости малых отклонений от нетривиального стационарного решения.

Получено, что при значениях контактного числа, соответствующих COVID-19, фазовая траектория имеет вид скручивающейся спирали с длиной периода порядка года.

Это соответствует реальной динамике заболеваемости COVID-19, при которой после нескольких месяцев роста заболеваемости начинается период его падения. При этом второй волны заболеваемости меньшей амплитуды, что предсказывала модель, не наблюдалось, так как на протяжении 2020–2023 годов примерно каждые полгода появлялся новый вариант SARS-CoV-2, имеющий большую заразность, чем предыдущий, в результате чего новый вариант вытеснял предыдущий и становился доминирующим.

Ключевые слова: система «паразит – хозяин», коронавирусная инфекция, эпидемический процесс, гетерогенная популяция

UDC: 519.8

Mathematical model of the parasite – host system with distributed immunity retention time

A. N. Gerasimov^{1,a}, M. I. Shpitionkov^{2,b}

¹Central epidemiology institute,

3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia

²Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences,

44/2 Vavilova st., Moscow, 119333, Russia

E-mail: ^a andr-gerasim@yandex.ru, ^b mixash@bk.ru

Received 05.02.2024, after completion – 05.04.2024.

Accepted for publication 23.04.2024.

The COVID-19 pandemic has caused increased interest in mathematical models of the epidemic process, since only statistical analysis of morbidity does not allow medium-term forecasting in a rapidly changing situation.

Among the specific features of COVID-19 that need to be taken into account in mathematical models are the heterogeneity of the pathogen, repeated changes in the dominant variant of SARS-CoV-2, and the relative short duration of post-infectious immunity.

In this regard, solutions to a system of differential equations for a SIR class model with a heterogeneous duration of post-infectious immunity were analytically studied, and numerical calculations were carried out for the dynamics of the system with an average duration of post-infectious immunity of the order of a year.

For a SIR class model with a heterogeneous duration of post-infectious immunity, it was proven that any solution can be continued indefinitely in time in a positive direction without leaving the domain of definition of the system.

For the contact number $R_0 \leq 1$, all solutions tend to a single trivial stationary solution with a zero share of infected people, and for $R_0 > 1$, in addition to the trivial solution, there is also a non-trivial stationary solution with non-zero shares of infected and susceptible people. The existence and uniqueness of a non-trivial stationary solution for $R_0 > 1$ was proven, and it was also proven that it is a global attractor.

Also, for several variants of heterogeneity, the eigenvalues of the rate of exponential convergence of small deviations from a nontrivial stationary solution were calculated.

It was found that for contact number values corresponding to COVID-19, the phase trajectory has the form of a twisting spiral with a period length of the order of a year.

This corresponds to the real dynamics of the incidence of COVID-19, in which, after several months of increasing incidence, a period of falling begins. At the same time, a second wave of incidence of a smaller amplitude, as predicted by the model, was not observed, since during 2020–2023, approximately every six months, a new variant of SARS-CoV-2 appeared, which was more infectious than the previous one, as a result of which the new variant replaced the previous one and became dominant.

Keywords: parasite – host system, coronavirus infection, epidemic process, heterogeneous population

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2024, vol. 16, no. 3, pp. 695–711 (Russian).

1. Введение

Работы по анализу заболеваемости при помощи математических моделей стали особенно актуальны после появления новой коронавирусной инфекции с возбудителем SARS-CoV-2, так как для анализа эпидемической ситуации для нового возбудителя классический эпидемиологический анализ, основанный на статистическом анализе заболеваемости, дает слишком мало информации [Chang, Kaplan, 2023; Hosseini-Motlagh, Samani, Homaei, 2023; Mustapha et al., 2021].

Среди многочисленных «сюрпризов», которые преподнесло новое заболевание COVID-19 (помимо большого разнообразия клинических проявлений и послеинфекционных осложнений) — быстрая потеря специфического иммунитета после вакцинации и перенесенного заболевания. Имеющиеся данные говорят о характерном времени сохранения напряженного иммунного ответа на уровне года и менее [Pani et al., 2021], причем полученные оценки сильно различаются, что свидетельствует в пользу гипотезы о значительной гетерогенности популяции, не только по восприимчивости к новой коронавирусной инфекции, но и по длительности сохранения послеинфекционного иммунитета.

2. Методы

В базовой модели Кермака – МакКендрика все члены бесконечно большой популяции хозяина идентичны по свойствам, актуальным для эпидемического процесса, и могут находиться в одном из трех состояний: восприимчивом, инфицированном и невосприимчивом (иммунном). В связи с этим текущее состояние системы описывается долей инфицированной $I(t)$ и восприимчивой $S(t)$ частей популяции, а динамика задается уравнениями

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= \alpha IS - \beta I, \\ \frac{dS}{dt} &= -\alpha IS + \gamma(1 - S).\end{aligned}\tag{1}$$

Здесь константы α , β и γ задают интенсивность трех процессов: заражения, выздоровления и обновления, так что $\frac{1}{\beta}$ — средняя продолжительность заболевания (понимаемого как заразный период, вне зависимости от клинических проявлений), $\frac{1}{\gamma}$ — средняя продолжительность жизни для инфекций с напряженным пожизненным иммунитетом и средняя длительность сохранения специфического иммунитета для инфекций с временным иммунитетом, а отношение $R_0 = \frac{\alpha}{\beta}$ — контактное число, являющееся численной мерой заразности заболевания [Кроткова, Цыркунов, 2020; Sun, Miyoshi, Richard, 2023; Wells et al., 2020].

Интенсивность процесса заражения пропорциональна как доле инфицированных (чем больше заразных, тем больше от них заражаются), так и доле восприимчивых (контакт возбудителя с невосприимчивым не может привести к заражению), поэтому первый член в правой части уравнений системы (1) — произведение S и I . Интенсивность потока выздоровления пропорциональна доле инфицированных (второй член в правой части первого уравнения системы (1)), интенсивность обновления популяции пропорциональна доле невосприимчивых (второй член в правой части второго уравнения системы (1), так как восприимчивые не могут терять иммунитет и пара событий «смерть восприимчивого / рождение нового члена популяции» не меняет состояние системы.

Система (1) представляет предельно упрощенное описание эпидемического процесса. Помимо неявного используемого предположения о постоянной численности популяции в ней используется предположение о гомогенности популяций, то есть риск заражения одинаков у всех восприимчивых, заразность и вероятность выздоровления инфицированного не зависят от длительности, прошедшего с момента заражения и т. д.

Также при сопоставлении модели с фактическими данными нужно учитывать, что I — это доля инфицированных, а не болеющих, то есть в нее входят и бессимптомные формы.

Из-за простоты модели (1) ею можно пользоваться для оценки ситуации даже для новых и малоизвестных инфекционных заболеваний. В частности, подобные модели активно использовались для оценки величины контактного числа новой коронавирусной инфекции [Wells et al., 2020]. Добавление к простой модели дополнительных состояний и зависимостей позволяет оценить существенность их влияния; например, в работе [Yousef et al., 2023] изучено, как влияют страх заболевания и страх перед вакцинацией на динамику эпидемического процесса.

Однако использование в качестве базовой предельно упрощенной модели вынуждает изучать корректность принятых предположений — насколько сильно динамика изучаемой системы зависит от упрощающих предположений [Korfová et al., 2021].

Рассмотрим обобщение системы (1) на случай индивидуальной длительности сохранения послеинфекционного иммунитета, то есть скорость потери иммунитета у разных членов популяции может быть разной.

И причины гетерогенности по скорости потери иммунитета и проявления гетерогенности могут быть разные. Например, для многих инфекционных заболеваний индивидуальная устойчивость связана с наличием или отсутствием специфического гена. В этом случае для описания эпидемического процесса можно использовать популяцию с несколькими подгруппами с разными скоростями потери иммунитета.

При других причинах, приводящих к гетерогенности, более адекватным является описание распределения скорости потери иммунитета в популяции как непрерывной функции. Например, из-за особенности механизма проникновения возбудителя SARS-CoV-2 в клетку, при которой используется ассоциация с поверхностным белком ACE2, заражающая доза и защитный уровень специфического иммунитета зависят от концентрации белка ACE2, которая снижается с возрастом. В этом случае длительность сохранения иммунитета можно задать как непрерывную функцию от возраста, то есть длительность сохранения послеинфекционного иммунитета непрерывно распределена в популяции.

Для того чтобы не сужать полученные результаты на случай дискретного или непрерывного распределения, рассмотрим случай произвольного распределения скорости потери иммунитета γ , однако будем считать, что γ может принимать значения только из интервала $[\gamma_{\min}, \gamma_{\max}]$, причем $\gamma_{\min} > 0$, $\gamma_{\max} < \beta$, так как длительность времени сохранения иммунитета должна быть больше времени заболевания и меньше длительности жизни. Если $F(\gamma_0)$ — доля членов популяции, у которых $\gamma \leq \gamma_0$, то $F(\gamma)$ — монотонно возрастающая функция, такая, что $F(0) = 0$ и $F(\gamma) \rightarrow 1$ при $\gamma \rightarrow \infty$. Следовательно, $dF(\gamma)$ — вероятностное распределение, $\int_{\gamma \geq 0} dF(\gamma) = 1$.

Ввиду учета в модели гетерогенности по скорости потери иммунитета γ состояние системы задается не общей долей инфицированных и восприимчивых $I(t)$, $S(t)$, а долями инфицированных и восприимчивых в зависимости от γ , то есть функциями $I(\gamma, t)$, $S(\gamma, t)$, которые без ограничения общности с содержательной точки зрения мы будем считать измеримыми. Так как любой член популяции может быть в одном из трех состояний: восприимчивый, инфицированный и иммунный, то для $\forall \gamma \in [\gamma_{\min}, \gamma_{\max}]$ $I(\gamma, t) \geq 0$, $S(\gamma, t) \geq 0$, $I(\gamma, t) + S(\gamma, t) \leq 1$, а динамика задается уравнениями

$$\begin{aligned} \frac{dI(\gamma, t)}{dt} &= \alpha S(\gamma, t) \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta I(\gamma, t), \\ \frac{dS(\gamma, t)}{dt} &= -\alpha S(\gamma, t) \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) + \gamma(1 - S(\gamma, t)). \end{aligned} \quad (2)$$

В системе (2) фигурирует $\int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma)$ — общая доля инфицированных в момент времени t , так как члены популяции заражаются друг от друга вне зависимости от того, насколько длительным будет иммунитет у того, кто заразен в данный момент времени. В остальном система (2) аналогична системе (1).

3. Результаты

Так как $\int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma)$, $I(\gamma, t)$, $S(\gamma, t)$ принимают значения в пределах от 0 до 1, то правая часть системы (2) равномерно ограничена.

Из второго уравнения системы (2) следует, что

$$\frac{dS(\gamma, t)}{dt} = \gamma - \left(\gamma + \alpha \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \right) S(\gamma, t) = \gamma - (\gamma + f(t))S(\gamma, t),$$

где $f(t)$ не зависит от γ и по модулю не больше α , следовательно, если $S(\gamma, t)$ измерима по мере dF , то и $\frac{dS(\gamma, t)}{dt}$ также измерима по мере dF .

Сложив уравнения системы (2), получим

$$\frac{dI(\gamma, t)}{dt} + \frac{dS(\gamma, t)}{dt} = \gamma(1 - S(\gamma, t)) - \beta I(\gamma, t),$$

откуда следует, то если $I(\gamma, t)$, $S(\gamma, t)$ измеримы по мере dF , то и $\frac{dI(\gamma, t)}{dt} + \frac{dS(\gamma, t)}{dt}$ тоже измеримо по мере dF . С учетом измеримости $\frac{dS(\gamma, t)}{dt}$ получаем, что $\frac{dI(\gamma, t)}{dt}$ измеримо по мере dF . Следовательно, если $I(\gamma, t)$, $S(\gamma, t)$ измеримы по мере dF , то и их производные по времени тоже измеримы и равномерно ограничены, и, следовательно, решения системы (2) можно продолжать по времени, по крайней мере до выхода за границы области определения $I(\gamma, t) \geq 0$, $S(\gamma, t) \geq 0$, $I(\gamma, t) + S(\gamma, t) \leq 1$.

Теорема 1. При продолжении решений системы (2) по времени они не выходят за область определения $I(\gamma, t) \geq 0$, $S(\gamma, t) \geq 0$, $I(\gamma, t) + S(\gamma, t) \leq 1$.

Доказательство. Если $I(\gamma, t) = 0$, то из первого уравнения системы (2)

$$\frac{dI(\gamma, t)}{dt} = \alpha S(\gamma, t) \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \geq 0,$$

откуда следует, что переход в область отрицательных значений через границу $I(\gamma, t) = 0$ невозможен.

Если $S(\gamma, t) = 0$, то из второго уравнения системы (2)

$$\frac{dS(\gamma, t)}{dt} = \gamma > 0,$$

то есть переход через эту границу также невозможен.

Сложив первое и второе уравнение системы (2), получим

$$\frac{d(I(\gamma, t) + S(\gamma, t))}{dt} = \gamma(1 - S(\gamma, t) - I(\gamma, t)) - (\beta - \gamma)I(\gamma, t).$$

Поэтому если $I(\gamma) + S(\gamma) = 1$, то

$$\frac{d(I(\gamma, t) + S(\gamma, t))}{dt} = -(\beta - \gamma)I(\gamma, t),$$

а так как $\beta > \gamma$, а $I(\gamma, t)$ неотрицательно, то правая часть этого равенства меньше или равна нулю, что завершает доказательство. \square

Теорема 2. Если $\alpha \leq \beta$, то $J(t) = \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma)$ — строго монотонно убывающая функция, стремящаяся к нулю (или тождественно равная нулю при $J(0) = 0$).

Доказательство. Проинтегрируем первое уравнение системы (2) по мере $dF(\gamma)$:

$$\frac{d}{dt} \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) = \alpha \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma).$$

Так как $I(\gamma, t) + S(\gamma, t) \leq 1$, то

$$\int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) \leq \int_{\gamma \geq 0} (1 - I(\gamma, t)) dF(\gamma) = 1 - \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma),$$

откуда

$$\frac{d}{dt} \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \leq \alpha \left(1 - \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \right) \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma).$$

Так как $\alpha \leq \beta$, то

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) &\leq \alpha \left(1 - \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \right) \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \leq \\ &\leq \beta \left(1 - \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \right) \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) = -\beta \left(\int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) \right)^2, \end{aligned}$$

то есть $\frac{dJ}{dt} \leq -\beta J^2$, откуда при неотрицательности начального значения J и следует утверждение теоремы.

Таким образом, при $R_0 = \frac{\alpha}{\beta} \leq 1$ тривиальное решение системы (2) $S = 1, I = 0$ является аттрактором. При $R_0 > 1$ тривиальное решение системы (2) $S = 1, I = 0$ является неустойчивым.

Действительно, проинтегрировав первое уравнение системы (2), получим

$$\frac{d}{dt} J = \alpha J \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta J,$$

а так как $\alpha > \beta$, то для ненулевого значения J и $S \cong 1$ функция $J(t)$ будет монотонно возрастать до тех пор, пока $\int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma)$ не станет равным $\frac{\beta}{\alpha}$, что противоречит предположению о том, что $S = 1, I = 1$ является устойчивым или равновесным стационарным решением. \square

Теорема 3. У системы (2) есть еще хотя бы одно нетривиальное стационарное решение.

Доказательство. Для этого рассмотрим систему

$$\begin{aligned} \frac{dI(\gamma, t)}{dt} &= \alpha S(\gamma, t)\theta - \beta I(\gamma, t), \\ \frac{dS(\gamma, t)}{dt} &= -\alpha S(\gamma, t)\theta + \gamma(1 - S(\gamma, t)), \end{aligned} \tag{3}$$

где $\theta \in [0, 1]$.

Стационарное решение системы (3) имеет вид

$$I_0(\gamma) = \frac{\alpha}{\beta} \frac{\gamma\theta}{\gamma + \alpha\theta}, \quad S_0(\gamma) = \frac{\gamma}{\gamma + \alpha\theta},$$

то есть $I_0(\gamma), S_0(\gamma)$ принимают значения, большие нуля и меньшие единицы, причем при увеличении θ $S_0(\gamma)$ строго монотонно уменьшается, а $I_0(\gamma)$ — строго монотонно увеличивается.

Рассмотрим $J_0(\theta) = \int I_0(\gamma) dF(\gamma)$ как функцию θ . Так как все $I_0(\gamma)$ строго монотонно и непрерывно увеличиваются при увеличении θ , то и $J_0(\theta)$ — строго монотонно возрастающая непрерывная функция.

Если $\theta = 0$, то

$$J = \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) = 0.$$

Однако

$$\frac{d}{d\theta} I_0(\gamma) = \frac{d}{d\theta} \left(\frac{\alpha}{\beta} \frac{\gamma\theta}{\gamma + \alpha\theta} \right) = \frac{\alpha}{\beta} \left(\frac{\gamma}{\gamma + \alpha\theta} - \alpha \frac{\gamma\theta}{(\gamma + \alpha\theta)^2} \right),$$

то есть при $\theta = 0$

$$\frac{d}{d\theta} I_0(\gamma) = \frac{\alpha}{\beta} > 1,$$

и при достаточно малых θ

$$J_0(\theta) > 0.$$

Если $\theta = 1$, то

$$I_0(\gamma) = \frac{\alpha}{\beta} \frac{\gamma}{\gamma + \alpha} = \frac{\alpha}{\gamma + \alpha} \frac{\gamma}{\beta} < \frac{\gamma}{\beta} < 1.$$

Следовательно, так как $J_0(\theta)$ — непрерывная функция, то для достаточно малых положительных θ $\frac{J_0(\theta)}{\theta} > 1$, и $J_0(1) < 1$. Следовательно, существует такое $0 < \theta < 1$, при котором $J_0(\theta) = \theta$, а полученное стационарное решение системы (3) является и нетривиальным стационарным решением системы (2), так как значения J и θ совпадают.

Теорема доказана. □

Теорема 4. Если $\alpha > \beta$ и $J(0) = \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) > 0$, то существует $C > 0$ такое, что для достаточно больших t $J(t) > C$.

Доказательство. Проинтегрируем первое уравнение системы (2) по dF :

$$\frac{d}{dt} J(t) = \alpha J(t) \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta J(t).$$

Так как S неотрицательно, то

$$\frac{d}{dt} J(t) \geq -\beta J(t),$$

откуда следует, что

$$J(t - \tau) \leq J(t) e^{\beta\tau}.$$

Поэтому если нижний предел $J(t)$ равен нулю, то для любых $t, \varepsilon > 0$ можно найти $T > t$ такое, что $J(T) < \varepsilon$, откуда следует, что

$$J(t - \tau) \leq \varepsilon e^{\beta\tau}.$$

Следовательно, для любого сколь угодно малого $\delta > 0$ и сколь угодно большого T можно найти интервал времени $[t_0, t_0 + T]$, на котором $J(t) < \delta$. Но из второго уравнения системы (2) следует, что тогда

$$\frac{dS(\gamma, t)}{dt} \leq -\alpha\delta S(\gamma, t) + \gamma(1 - S(\gamma, t)).$$

Так как $S(\gamma, t)$ — величина в пределах от 0 до 1, то из этого неравенства следует, что для любого $\varepsilon > 0$ можно найти достаточно малое положительное δ и достаточно большие t_0, T , такие, что $S(\gamma, t_0) > 1 - \varepsilon$. Однако выше было доказано существование равномерной оценки $S(\gamma, t) \geq c > 0$, откуда следует справедливость теоремы. \square

Теперь приступим к доказательству того, что найденное нетривиальное стационарное решение является и глобальным аттрактором для всех решений с начальным значением $J(0) > 0$, из чего, в частности, будет следовать и его единственность.

Теорема 5. Если $\alpha > \beta$, то все решения с $J(0) = \int_{\gamma \geq 0} I(\gamma, t) dF(\gamma) > 0$ стремятся при $t \rightarrow +\infty$ к единственному нетривиальному стационарному решению.

Доказательство. Обозначим нетривиальное стационарное решение, существование которого было доказано выше, как $I_0(\gamma), S_0(\gamma), J_0 = \int_{\gamma \geq 0} I_0(\gamma, t) dF(\gamma)$.

Как было показано выше, для всех решений системы (2) и достаточно больших времен значения S равномерно ограничены снизу константой $c > 0$, поэтому при исследовании сходимости решений можно без ограничения общности считать, что $S(\gamma, t) > c > 0$.

Из теоремы 4 следует, что без ограничения общности при исследовании поведения системы на больших временах также можно считать, что $J(t) = \int I(\gamma, t) dF(\gamma) > \varepsilon > 0$.

Так как $S(\gamma, t) > c > 0$, то поделим второе уравнение на S :

$$\frac{d}{dt} \ln S(\gamma, t) = -\alpha J(t) + \frac{\gamma}{S(\gamma, t)} - \gamma. \quad (4)$$

Так как функция $f(x) = \frac{1}{x}$ на отрезке $c \leq x \leq 1$ дважды непрерывно дифференцируема, ее вторая производная положительна и находится в пределах от 2 до $\frac{2}{c^2}$, то из разложения в ряд Тейлора

$$\frac{1}{S(\gamma, t)} = \frac{1}{S_0(\gamma) + (S(\gamma, t) - S_0(\gamma))} = \frac{1}{S_0(\gamma)} - \frac{S(\gamma, t) - S_0(\gamma)}{S_0^2(\gamma)} + \frac{1}{2}(S(\gamma, t) - S_0(\gamma))^2 D(\gamma, t),$$

где $D(\gamma, t)$ — вторая производная функции $f(x) = \frac{1}{S_0(\gamma) + x}$ в некоторой точке интервала от нуля до x , где $c \leq S_0(\gamma) + x \leq 1$, то есть $D(\gamma, t)$ равномерно ограничена сверху и снизу положительными константами D_1 и D_2 . В результате имеем

$$\frac{d}{dt} \ln S(\gamma, t) = -\alpha J(t) + \frac{\gamma}{S_0(\gamma)} - \gamma \frac{S(\gamma, t) - S_0(\gamma)}{S_0^2(\gamma)} + \frac{\gamma}{2}(S(\gamma, t) - S_0(\gamma))^2 D(\gamma, t) - \gamma. \quad (5)$$

Проинтегрируем (5) по времени:

$$\begin{aligned} \ln S(\gamma, T) - \ln S(\gamma, 0) = & -\alpha \int_0^T J(t) dt + \frac{T\gamma}{S_0(\gamma)} - \gamma \int_0^T \frac{S(\gamma, t) - S_0(\gamma)}{S_0^2(\gamma)} dt + \\ & + \frac{\gamma}{2} \int_0^T (S(\gamma, t) - S_0(\gamma))^2 D(\gamma, t) dt - T\gamma. \end{aligned}$$

Так как производная по времени S равномерно ограничена сверху, а S — число в пределах от 0 до 1, то равномерно ограничена сверху некой константой A и производная по времени от $(S(\gamma, t) - S_0(\gamma))^2$. Следовательно, если $(S(\gamma, t_0) - S_0(\gamma))^2 = X > 0$, то для $T > t_0$

$$(S(\gamma, T) - S_0(\gamma))^2 \geq X - A(T - t_0)$$

и

$$\int_{t_0}^{t_0+X/A} (S(\gamma, t) - S_0(\gamma))^2 D(\gamma, t) dt \geq D_1 \int_{t_0}^{t_0+X/A} (X - A(t - t_0)) dt = D_1 \frac{X^2}{2A}.$$

Поэтому если $\int_0^T (S(\gamma, t) - S_0(\gamma))^2 D(\gamma, t) dt$ конечно, то $S(\gamma, t) \rightarrow S_0(\gamma)$.

Но если для некоторого γ

$$S(\gamma, t) \rightarrow S_0(\gamma),$$

то из второго уравнения системы (2)

$$\alpha S_0(\gamma) J(t) \rightarrow \gamma(1 - S_0(\gamma))$$

и

$$J(t) \rightarrow J_0.$$

В этом случае из второго уравнения системы (2) имеем, что уже для любого γ

$$S(\gamma, t) \rightarrow S_0(\gamma).$$

В этом случае из первого уравнения системы (2) $I(\gamma, t) \rightarrow I_0(\gamma)$, то есть решение стремится к стационарному.

Следовательно, для завершения доказательства теоремы осталось исследовать случай, когда для любого γ

$$\int_0^T (S(\gamma, t) - S_0(\gamma))^2 D(\gamma, t) dt \rightarrow +\infty.$$

Левая часть равенства (5) не превосходит по модулю $-\ln c$. Поэтому при $T \rightarrow +\infty$

$$-\alpha \int_0^T J(t) dt + \frac{T\gamma}{S_0(\gamma)} - \gamma \int_0^T \frac{S(\gamma, t) - S_0(\gamma)}{S_0^2(\gamma)} dt - T\gamma \rightarrow -\infty. \tag{6}$$

Отсюда

$$-\alpha \int_0^T (J(t) - J_0) dt - \gamma \int_0^T \frac{S(\gamma, t) - S_0(\gamma)}{S_0^2(\gamma)} dt \rightarrow -\infty. \tag{7}$$

Сложив уравнения системы (2) и проинтегрировав по времени, получим

$$\left| \beta \int_0^T I(\gamma, t) dt + \gamma \int_0^T S(\gamma, t) dt - \gamma \right| \leq 1,$$

и для решения $\beta I_0(\gamma) + \gamma S_0(\gamma) - \gamma = 0$, откуда

$$\left| \beta \int_0^T (I(\gamma, t) - I(\gamma_0)) dt + \gamma \left(\int_0^T S(\gamma, t) - S(\gamma_0) \right) dt \right| \leq 1, \quad (8)$$

и неравенство (7) можно переписать в виде

$$-\alpha \int_0^T (J(t) - J_0) dt + \beta \int_0^T \frac{I(\gamma, t) - I_0(\gamma)}{S_0^2(\gamma)} dt \rightarrow -\infty.$$

Проинтегрировав, получим

$$-\alpha \int_{\gamma \geq 0} S_0^2(\gamma) dF(\gamma) \int_0^T (J(t) - J_0) dt + \beta \int_0^T (J(t) - J_0) dt \rightarrow -\infty.$$

Проинтегрировав первое уравнение системы (2), получим

$$\frac{dJ}{dt} = \alpha J \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta J,$$

откуда

$$\frac{d}{dt} \ln J = \alpha \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) - \beta.$$

Так как все I больше $\varepsilon > 0$ и не больше 1, то интеграл по времени от правой части равенства по модулю не больше $-\ln \varepsilon$, откуда

$$\left| \alpha \int_0^T \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) dt - \beta \right| \leq -\ln \varepsilon.$$

В частности, для стационарного решения

$$\alpha \int_{\gamma \geq 0} S_0(\gamma) dF(\gamma) = \beta,$$

а так как $S \leq 1 - I < 1 - \varepsilon$, то

$$\alpha \int_0^T \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) dt - \beta T \rightarrow +\infty$$

и

$$\int_0^T (J(t) - J_0) dt \rightarrow -\infty. \quad (9)$$

Но тогда из (8) следует, что и для любого γ

$$\int_0^T I(\gamma, t) - I_0(\gamma) dt \rightarrow -\infty,$$

и из (8) получаем, что для любого γ

$$\int_0^T S(\gamma, t) - S_0(\gamma) dt \rightarrow +\infty.$$

Однако из первого уравнения системы (2)

$$\frac{d}{dt} \ln J = \alpha \int_0^T \int_{\gamma \geq 0} S(\gamma, t) dF(\gamma) dt - \beta T$$

и

$$\int S_0(\gamma) dF(\gamma) = \frac{\beta}{\alpha}.$$

Следовательно,

$$\int_0^T \int_{\gamma \geq 0} (S(\gamma, t) - S_0(\gamma)) dF(\gamma) dt$$

равномерно ограничено.

Мы пришли к противоречию, что и завершает доказательство теоремы. \square

Пусть теперь в популяции имеется несколько подгрупп $k = 1, \dots, n$ численностью N_1, \dots, N_n , для членов которых время сохранения иммунитета (включая время заболевания) равно T_n . Для краткости изложения будем считать, что если $k > m$, то $T_k < T_m$.

В этом случае текущее состояние системы описывается набором I_k, S_k долей инфицированных и восприимчивых членов популяции в k -й группе, $k = 1, \dots, n$, а система уравнений Кермака – МакКендрика примет вид

$$\begin{aligned} \frac{dI_n}{dt} &= \alpha S_n \sum_{k=1}^N p_k I_k - \beta I_n, \\ \frac{dS_n}{dt} &= -\alpha S_n \sum_{k=1}^N p_k I_k + \gamma_n (1 - S_n), \end{aligned} \tag{10}$$

где

$$p_n = \frac{N_n}{\sum_{k=1}^N N_k} > 0$$

— доля k -й группы, $\gamma_n = \frac{1}{T_n}, \frac{1}{\beta}$ равно продолжительности промежутка времени от инфицирования до окончания выделения (включая время пребывания возбудителя во внешней среде), а отношение $R_0 = \frac{\alpha}{\beta}$ — контактное число.

В силу принятых предположений если $k > m$, то $\gamma_k > \gamma_m$.

Далее будем рассматривать основной случай $R_0 > 1$.

Пусть $\bar{I}_n, \bar{S}_n, n = 1, \dots, N$, — нетривиальное (с ненулевой заболеваемостью) стационарное решение, а $j_n = I_n - \bar{I}_n, s_n = S_n - \bar{S}_n, n = 1, \dots, N$, — отклонения от стационарного решения.

Так как (\bar{I}_n, \bar{S}_n) — стационарное решения системы (10), то

$$\begin{aligned} \alpha \bar{S}_n \sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k &= \beta \bar{I}_n, \\ \alpha \bar{S}_n \sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k &= \gamma_n (1 - \bar{S}_n). \end{aligned}$$

Из второго уравнения получаем, что

$$\bar{S}_n = \frac{\gamma_n}{\alpha \left(\sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k + \gamma_n \right)},$$

а так как в силу принятых предположений для $k > m$ выполняется $\gamma_k > \gamma_m$, то и $\bar{S}_k > \bar{S}_m$. При этом

$$\beta \bar{I}_n = \alpha \bar{S}_n \sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k = \frac{\gamma_n \sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k}{\sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k + \gamma_n},$$

откуда следует, что и $\bar{I}_k > \bar{I}_m$.

Рассмотрим динамику малых отклонений от стационарного решения, $j_n(t) = I_n(t) - \bar{I}_n$, $s_n(t) = S_n(t) - \bar{S}_n$, $n = 1, \dots, N$. Отбросив малые второго порядка малости, получим

$$\begin{aligned} \frac{dj_n}{dt} &= \alpha s_n \sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k + \alpha \bar{S}_n \sum_{k=1}^N p_k j_k - \beta j_n, \\ \frac{ds_n}{dt} &= -\alpha s_n \sum_{k=1}^N p_k \bar{I}_k - \alpha \bar{S}_n \sum_{k=1}^N p_k j_k - \gamma_n s_n, \end{aligned} \quad (11)$$

или, в операторном виде,

$$\frac{d}{dt}(j_1, \dots, j_N, s_1, \dots, s_N) = A(j_1, \dots, j_N, s_1, \dots, s_N), \quad (12)$$

где A — линейный оператор.

Распространим уравнения (11) на комплексную область. Тогда у оператора A имеются собственные векторы и собственные числа.

В частности, для гомогенной модели (при $N = 1$, отсутствии разброса по длительности иммунитета) $\bar{I} = \frac{\gamma}{\beta} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right)$, $\bar{S} = \frac{1}{R_0}$,

$$\begin{aligned} \frac{dj}{dt} &= \gamma(R_0 - 1)s, \\ \frac{ds}{dt} &= -\gamma R_0 s - \beta j, \end{aligned}$$

оператор A имеет вид

$$A = \begin{pmatrix} 0 & \gamma(R_0 - 1) \\ -\beta & -\gamma R_0 \end{pmatrix},$$

и его собственные числа можно найти из характеристического уравнения

$$-\lambda(-\lambda - \gamma R_0) + \gamma\beta(R_0 - 1) = 0,$$

или

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\gamma R_0}{2} \pm \sqrt{\frac{\gamma^2 R_0^2}{4} - \gamma\beta(R_0 - 1)}.$$

Так как для COVID-19 на настоящий момент контактное число оценивается в 5–7, а отношение длительности сохранения иммунитета к длительности заболевания, то есть $\frac{\beta}{\gamma}$, — в десятки

или более, то «с запасом» выполняется неравенство $\frac{\gamma^2 R_0^2}{4} < \gamma\beta(R_0 - 1)$, то есть под корнем стоит отрицательное выражение; собственные числа имеют отрицательную действительную часть и ненулевую мнимую, и решение имеет вид скручивающейся спирали.

Вернемся к гетерогенной модели с несколькими подгруппами, отличающимися длительностью послеинфекционного иммунитета.

Пусть λ – собственное число, а $\vec{v}(t) = (j_1(t), \dots, j_N(t), s_1(t), \dots, s_N(t))$ – соответствующий ему собственный вектор.

Так как, как было получено раньше, все решения с ненулевой начальной долей инфицированных стремятся к стационарному решению, то все собственные числа λ имеют отрицательную действительную часть.

Для практических приложений наибольший интерес представляет собственное число с наименьшим модулем действительной части, так как оно дает наименьшую скорость уменьшения значения собственного вектора, то есть для малых колебаний – скорость затухания.

Формально другая скорость затухания может быть в том случае, если начальные значения являются линейной комбинацией собственных векторов других значений, однако это предположение выходит за границы точности модели. В частности, так как рассматриваемая популяция хотя и большая, но не бесконечно большая, то к правой части системы (11) добавляется стохастическая компонента, которая обеспечивает ненулевой вклад в динамику любого собственного вектора.

Также имеет смысл рассчитывать величину собственных чисел не только для контактного числа в 7, но и для других. Динамика при меньших значениях контактного числа соответствует динамике заболеваемости в условиях продолжения противоэпидемических мероприятий разной интенсивности, а динамика при большем значении контактного числа может стать актуальной, если новая мутация возбудителя станет еще более заразной.

В таблице 1 для собственного числа с максимальной действительной частью представлены его значения, длина периода и время, за которое амплитуда малых отклонений от стационарного решения уменьшается в 10 раз. Время измеряется в годах. Рассмотрены следующие случаи:

- а) гомогенная модель, длительность сохранения иммунитета – 1 год;
- б) гомогенная модель, длительность сохранения иммунитета – 1,5 года;
- в) гомогенная модель, длительность сохранения иммунитета – 2 года;
- г) гетерогенная модель, у половины популяции иммунитет сохраняется год, у половины – два года;
- д) гетерогенная модель, длительность сохранения иммунитета распределена равномерно на интервале от года до двух лет.

Для простоты восприятия, помимо полученных значений собственного значения $\lambda = a + ib$, приведены длительность периода затухающих колебаний $T = \frac{2\pi}{b}$ и длительность времени $T_{10} = -\frac{\ln(10)}{a}$, за которое амплитуда колебаний уменьшается в 10 раз.

Таблица 1. Собственные значения с максимальной действительной частью λ , время T_{10} уменьшения амплитуды малых колебаний в 10 раз (годы) и длина периода T (годы)

R_0	2	3	5	7	10
λ					
а	$-1 + 5,958i$	$-1,5 + 8,411i$	$-2,5 + 11,822i$	$-3,5 + 14,379i$	$-5 + 17,421i$
б	$-0,667 + 4,888i$	$-1 + 6,904i$	$-1,667 + 9,724i$	$-2,333 + 11,856i$	$-3,333 + 14,418i$
в	$-0,5 + 4,243i$	$-0,75 + 5,995i$	$-1,25 + 8,452i$	$-1,75 + 10,317i$	$-2,5 + 12,57i$
г	$-0,748 + 5,019i$	$-1,123 + 7,166i$	$-1,873 + 10,171i$	$-2,622 + 12,438i$	$-3,746 + 15,151i$
д	$-0,749 + 5,121i$	$-1,124 + 7,26i$	$-1,874 + 10,251i$	$-2,623 + 12,506i$	$-3,748 + 15,21i$
T_{10} (время уменьшения амплитуды в 10 раз), годы					
а	2,303	1,535	0,921	0,658	0,461
б	3,454	2,303	1,382	0,987	0,691
в	4,605	3,070	1,842	1,316	0,921
г	3,078	2,050	1,230	0,878	0,615
д	3,073	2,049	1,229	0,878	0,614
T (длина периода), годы					
а	1,055	0,747	0,532	0,437	0,361
б	1,286	0,910	0,646	0,530	0,436
в	1,481	1,048	0,743	0,609	0,500
г	1,252	0,877	0,618	0,505	0,415
д	1,227	0,865	0,613	0,502	0,413

4. Заключение

Математические модели эпидемического процесса всё более активно используются для анализа эпидемической ситуации, однако пандемия новой коронавирусной инфекции вызвала резкий рост интереса к ним.

В настоящий момент динамика эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции представляет собой последовательность сменяющих друг друга «волн», при которых период быстрого роста с достижением массовой заболеваемости сменялся периодом такого же быстрого и радикального снижения [Герасимов, 2010; Пшеничная и др., 2021; Стародубов и др., 2022]. Первые волны были «рукотворными»: переход из периода роста заболеваемости к периоду снижения был следствием введения жестких режимно-ограничительных мероприятий, для обозначения которых сейчас обычно используется термин «локдаун». Правительство большинства стран (за исключением Китая и некоторых других) не решилось на проведение постоянных интенсивных мероприятий по социальному разобщению, сочтя экономические и социальные последствия таких мер неприемлемыми; интенсивный противоэпидемический режим включался только тогда, когда становилось ясным, что дальнейшего повышения заболеваемости национальная система здравоохранения не выдержит. В результате в период до весны 2021 года количество волн подъема заболеваемости, их выраженность и время наступления сильно различались не только между странами, но и между регионами.

Весной 2021 года ситуация еще более осложнилась: появился новый вариант «Дельта», который не только был и более тяжелым, и более заразным. В результате в 2021 году повторялись волны заболеваемости, частично регулируемые противоэпидемическими мероприятиями, включая прививки.

Варианты, появившиеся в 2022 году, вновь были более заразные, чем ранее, но вызываемое ими заболевание было обычно менее тяжелое. Поэтому большинство стран перестали проводить локдауны, а волны заболеваемости для новых штаммов аналогичны классическим эпидемиям,

когда возбудитель приходит, поражает большую часть популяции, после чего заболеваемость резко падает.

При этом процесс активной мутации возбудителя COVID-19 продолжается, и возможны самые разные неприятные сюрпризы, включая повышение патогенности доминирующих вариантов. В связи с этим разработка математических моделей эпидемического процесса остается крайне актуальной.

Простейшая гомогенная модель сильно огрубляет исследуемый процесс, считая всех людей одинаковыми. Гетерогенные модели, учитывающие индивидуальные различия, в принципе точнее соответствуют реальному эпидемическому процессу, однако содержат большое количество внутренних параметров, затрудняющих валидизацию.

Гетерогенность популяции людей по риску заражения связана как с социальными факторами, такими как особенности социального поведения, так и биологическими, включая индивидуальную чувствительность, и проявляется в наличии групп риска.

Так, по отношению к COVID-19 одним из социальных факторов, повышающих риск заражения, была работа, сопряженная с большим количеством непосредственных контактов с разными людьми (медицинские работники, кассиры, проводники на железнодорожном транспорте), а биологическим фактором — индивидуальная концентрация ангиотензин-конвертирующего фермента 2 (ACE2) на поверхности клеток, который является мишенью для прикрепления вируса SARS-CoV-2. Так как концентрация этого белка на поверхности клеток слизистой и легких с возрастом увеличивается, то риск заболевания COVID-19 с возрастом растет.

Помимо гетерогенности популяции хозяина, имеется и гетерогенность популяции паразита. Начало массового типирования возбудителей инфекционных заболеваний при помощи полногеномного секвенс-анализа (в России подобных анализов SARS-CoV-2 было проведено более двухсот тысяч) дает возможность использовать математические модели с гетерогенной популяцией хозяина, в частности с учетом зависимости длительности постинфекционного иммунитета от варианта возбудителя.

Полученные результаты показывают, что даже с учетом достаточно нестойкого постинфекционного иммунитета, длительность сохранения которого зависит от индивидуальных особенностей, в случае отсутствия возникновения новых вариантов возбудителя заболеваемость COVID-19 постепенно выйдет на плато, то есть новая коронавирусная инфекция по характеру эпидемического процесса будет похожа на большинство других ОРЗ с сезонными подъемами и относительно постоянной многолетней заболеваемостью.

Также мы получили, что для COVID-19, если не будут появляться новые варианты и не будут происходить другие резкие изменения эпидемиологической ситуации, стабилизация заболеваемости будет происходить достаточно быстро. Длительность промежутка времени между волнами будет составлять менее года, а сами волны будут иметь быстрое затухание. Более выраженное влияние на динамику заболеваемости будут иметь сезонные изменения активности механизма передачи, которые при некоторых условиях могут привести к потере устойчивости основного решения и возникновению бифуркаций [Герасимов, Разжевайкин, 2008].

Возникновение бифуркаций возможно и при учете зависимости активности механизма передачи от дня недели, а также при переходе от непрерывного времени к дискретному. Так, в работе [Соколов, 2022], посвященной численному анализу динамики системы при численном интегрировании с шагом в один день, было обнаружено, что при небольших значениях контактного числа возможно возникновение бифуркаций. Это нельзя считать дефектом численного анализа, при котором из-за слишком большого шага численного интегрирования появляются артефакты, так как активность людей имеет сильную зависимость от времени суток, и вопрос о том, что лучше описывает реальный эпидемический процесс — модель с непрерывным временем или с дискретным временем с шагом в один день, нуждается в дополнительном изучении.

Список литературы (References)

- Герасимов А. Н. Математические модели и эпидемиологический анализ // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2010. — № 12. — С. 23–26.
Gerasimov A. N. Matematicheskie modeli i epidemiologicheskii analiz [Mathematical models and epidemiological analysis] // Bulletin of the Russian Medical Academy of Sciences. — 2010. — No. 12. — P. 23–26 (in Russian).
- Герасимов А. Н., Разжевайкин В. Н. Динамика эпидемического процесса в гетерогенной не полностью изолированной популяции с учетом сезонных колебаний активности механизма передачи // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2008. — Т. 48, № 8. — С. 1488–1499.
Gerasimov A. N., Razzhevaykin V. N. Dinamika epidemicheskogo protsessa v geterogennoy ne polnost'yu izolirovannoy populyatsii s uchetom sezonnykh kolebaniy aktivnosti mekhanizma peredachi [Dynamics of the epidemic process in a heterogeneous incompletely isolated population, taking into account seasonal fluctuations in the activity of the transmission mechanism] // Journal of Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2008. — Vol. 48, No. 8. — P. 1488–1499 (in Russian).
- Кроткова Е. Н., Цыркунов В. М. Инфекционные болезни: доковидные и постковидные аспекты // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. — 2020. — Т. 10. — С. 426–442.
Krotkova E. N., Tsyrcunov V. M. Infektsionnye bolezni: dokovidnye i postkovidnye aspekty [Infectious diseases: pre- and post-cortical aspects] // Modern problems of hygiene, radiation and environmental medicine. — 2020. — Vol. 10. — P. 426–442 (in Russian).
- Пишеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журавлёв Г. Ю., Плоскирева А. А., Еровиченков А. А., Акимкин В. Г. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2 // Инфекционные болезни. — 2021. — Т. 19, № 1. — С. 10–15.
Pshenichnaya N. Yu., Lizinfeld I. A., Zhuravlev G. Yu., Ploskireva A. A., Erovichenkov A. A., Akimkin V. G. Epidemicheskii protsess COVID-19 v Rossiiskoi Federatsii: promezhutochnye itogi [The epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results]. Message 2 // Infectious diseases. — 2021. — Vol. 19, No. 1. — P. 10–15 (in Russian).
- Соколов А. В. Covid-19: качественное изменение поведения системы «вирус против человека» — от предельного цикла к устойчивому фокусу. — Препринт. — 2022. — <https://doi.org/10.1101/2022.09.28.22280472>
Sokolov A. V. Covid-19: kachestvennoye izmeneniye povedeniya sistemy “virus protiv cheloveka” — ot predel'nogo tsikla k ustoychivomu fokusu [A qualitative change in the behavior of the “virus against human” system — from limit cycle to sustainable focus]. — Preprint. — 2022. — <https://doi.org/10.1101/2022.09.28.22280472> (in Russian).
- Стародубов В. И., Береговых В. В., Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Углева С. В., Авдеев С. Н. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1) // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2022. — Т. 77, № 3. — С. 199–207.
Starodubov V. I., Beregovykh V. V., Akimkin V. G., Semenenko T. A., Ugleva S. V., Avdeev S. N. COVID-19 v Rossii: evolyutsiya bzglyadov na pandemiyu (chast 1) [COVID-19 in Russia: the evolution of views on the pandemic (Part 1)] // Bulletin of the Russian Medical Academy of Sciences. — 2022. — Vol. 77, No. 3. — P. 199–207 (in Russian).
- Chang J. T., Kaplan E. H. Modeling local coronavirus outbreaks // *Eur. J. Oper. Res.* — 2023. — Vol. 304, No. 1. — P. 57–68.
- Hosseini-Motlagh S. M., Samani M. R. G., Homaei S. Design of control strategies to help prevent the spread of COVID-19 pandemic // *Eur. J. Oper. Res.* — 2023. — Vol. 304, No. 1. — P. 219–238.
- Kopfová J., Nábělková P., Rachinskii D., Rouf S. C. Dynamics of SIR model with vaccination and heterogeneous behavioral response of individuals modeled by the Preisach operator // *J. Math. Biol.* — 2021. — Vol. 83, No. 2. — P. 199–207.
- Mustapha U. T., Hincal E., Yusuf A., Qureshi S., Sanlidag T., Muhammad S. M., Kaymakamzade B., Gokbulut N. Transmission dynamics and control strategies of COVID-19: a modelling study // *Bulletin of the Karaganda University. Mathematics Series.* — 2021. — No. 2 (102). — P. 92–105.
- Pani A., Cento V., Vismara C., Campisi D., Di Ruscio F. et al. Results of the renaissance study: response to BNT162b2 COVID-19 vaccine short and long-term immune response evaluation in health care workers // *Mayo Clin. Proc.* — 2021. — Vol. 96, No. 12. — P. 2966–2979.
- Sun Q., Miyoshi T., Richard S. Analysis of COVID-19 in Japan with extended SEIR model and ensemble Kalman filter // *J. Comput. Appl. Math.* — 2023. — Vol. 419. — P. 114772.

-
- Wells A. C. R., Fitzpatrick M. C., Sah P. et al.* Projecting the demand for ventilators at the peak of the COVID-19 outbreak in the USA // *The Lancet. Infectious diseases.* — 2020. — Vol. 20, No. 10. — P. 1123–1125.
- Yousef A., Bozkurt F., Abdeljawad T., Emreizeeq E.* A mathematical model of COVID-19 and the multi fears of the community during the epidemiological stage // *J. Comput. Appl. Math.* — 2023. — Vol. 419. — P. 114624.