

Моделирование инфицирования в локальной атмосфере со случайной концентрацией вируса SARS-COV-2

Деревич И. *, Панова А. **

Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

* DerevichIgor@bmstu.ru; ** Panova005@gmail.com

Ключевые слова: клеточная модель; начальный иммунитет; поток вирионов; критическая концентрация патогена; эмпирическая функция плотности вероятности; время эвакуации

Мотивация и цель: Рост числа техногенных катастроф, террористических атак с возможным использованием биологически активных субстанций, например штаммов вирусных заболеваний, приводят к необходимости разработки методов численного моделирования заражения групп людей в экстремальных условиях. В работе в качестве прототипа вируса, оказывающего разрушающее действие на организм человека, выбран штамм SARS-COV-2 (Covid 19). Рассматривается следующий сценарий. В критических условиях случайным образом меняется относительное расстояние между индивидами, среди которых есть инфицированные. Также случайной является концентрация вирионов в локальной атмосфере. Цель работы – разработать метод прогноза эпидемиологического состояния индивидов после эвакуации из опасной зоны. В работе на основе модификации стандартной клеточной модели (см., например, [1]) рассмотрена динамика начальной стадии инфицирования в зараженной атмосфере.

Методы и алгоритмы: Стадия инфицирования (часы) существенно меньше времени развития тяжелой формы заболевания (дни). Динамика инфицирования определяется начальным уровнем иммунитета [2, 3]. На ранней стадии инфицирования в рамках стандартной клеточной модели предложено уравнение [4] для концентрации патогена, представленное ниже в безразмерном виде

$$\frac{dX^*(t^*)}{dt^*} = \Gamma^* X^*(t^*) \left[\frac{X^*(t^*)}{1 + \alpha_{im}^* X^*(t^*)} - 1 \right] - X^*(t^*) + J_{atm}^*(t^*), \quad X^*(0) = X_0^*.$$

Здесь X^* – концентрация патогена; J_{atm}^* – поток вирионов из атмосферы; Γ^* – скорость генерации клеток патогена из зараженных клеток организма; t^* – время; α_{im}^* – параметр, пропорциональный уровню начального иммунитета, $0 < \alpha_{im}^* < 1$.

Уравнение баланса записано в предположении, что концентрация целевых клеток организма на ранней стадии практически не меняется. На основе анализа этого уравнения можно сделать следующие выводы, имеющие практическое значение. Существует критическая концентрация вирионов в организме, величина которой связана с начальным уровнем иммунитета:

$$X_{cr}^* = \left[(1 + \Gamma^*) / \Gamma^* \right] (1 - \alpha_{im}^*)^{-1}.$$

Если начальная концентрация патогена в организме выше критического значения $X_0^* > X_{cr}^*$, то реализуется «полный» сценарий развития заболевания. Если

начальная концентрация вирионов меньше критического значения $X_0^* < X_{cr}^*$, то вирус вырождается естественным путем. Существует критическое значение потока вирионов из атмосферы. Если поток вирионов в организм меньше критического значения, то в организме устанавливается постоянная концентрация патогена, величина которой меньше критического значения. Для постоянного потока вирионов выше критического уровня реализуется монотонный рост концентрации патогена независимо от ее начального значения. В этом случае динамика заболевания после выхода из зараженной атмосферы определяется временем присутствия в опасной зоне. Если к моменту времени эвакуации концентрация патогена будет ниже критического уровня, то произойдет деградация вируса. Если концентрация патогена к моменту эвакуации из опасной зоны превысит критическое значение, то индивид будет в тяжелой форме заболевания.

Поток вирионов из зараженной атмосферы мы моделируем как логарифмически-нормальный случайный процесс. Прямое численное моделирование основано на системе стохастических обыкновенных дифференциальных уравнений (СОДУ), которая интегрируется современными методами типа Рунге–Кутты [5].

Результаты: Результаты прямого численного моделирования концентрации патогена в организме в течение времени пребывания в зараженной атмосфере и после эвакуации показаны на рис. 1 и 2.

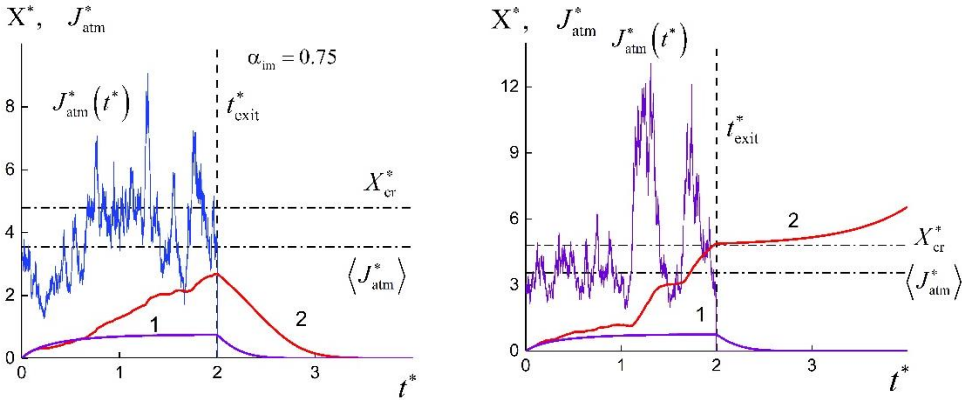


Рис. 1. Детерминированные (1) и случайные (2) изменения концентрации патогена в организме (t_{exit}^* – время эвакуации из зараженной зоны). Средний поток вирионов из атмосферы $\langle J_{atm}^* \rangle$ ниже критического уровня

Из рис. 1 и 2 можно заключить, что в атмосфере со случайной концентрацией вирионов могут реализоваться сценарии, не прогнозируемые детерминированной теорией. Например, при постоянном потоке вирионов из атмосферы ниже критического уровня индивиды, вышедшие из опасной зоны, должны восстановиться естественным путем. В случайной атмосфере с тем же осредненным значением потока реализуются сценарии, когда после эвакуации концентрация вирионов в организме будет выше критического значения (см. рис. 1). Если постоянный поток вирионов выше критического уровня и время пребывания индивидов в зараженной атмосфере достаточно для поглощения вирионов с

концентрацией выше критической, то в детерминированной теории после эвакуации вся группа должна перейти в тяжелую форму заболевания.

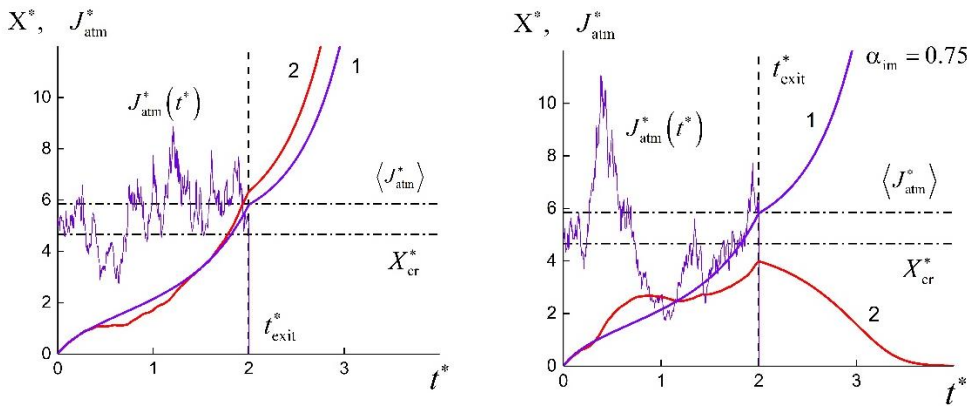


Рис. 2. Поток вирионов из атмосферы выше критического уровня. Остальные подписи как на рис. 1

В атмосфере со случайной концентрацией вирионов даже в этом случае будут сценарии, когда после эвакуации из опасной зоны концентрация будет ниже критического уровня и индивиды, вопреки ожиданиям, восстановятся (см. рис. 2). Оценку доли индивидов после эвакуации с тяжелой формой заболевания мы проводим на основе эмпирической функции плотности вероятности (ФПВ) случайной концентрации патогена в организме индивидов. Эмпирическая ФПВ рассчитывается на основе осреднения случайных сценариев для группы из 100 индивидов.

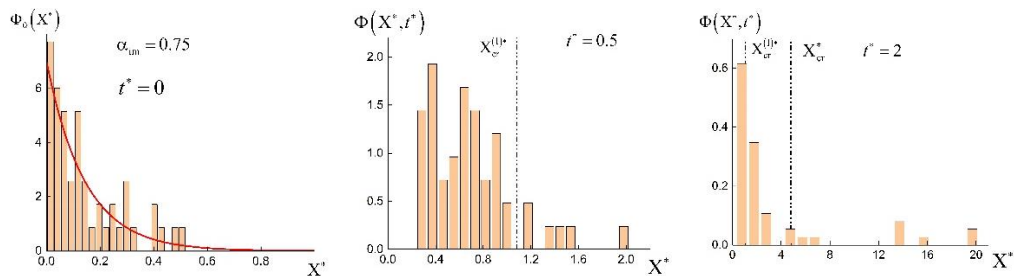


Рис. 3. Динамика изменения ФПВ распределения концентрации патогена для различных времен пребывания в зоне заражения. Средний поток вирионов в зараженной атмосфере ниже критического уровня

На рис. 3 и 4 представлена динамика ФПВ концентрации патогена в организме инфицированного при различных временах нахождения в зараженной зоне. Начальная ФПВ имеет узкое экспоненциальное распределение, сосредоточенное в области существенно ниже критической концентрации. На рис. 3 представлены ФПВ в различные моменты эвакуации. В детерминированном случае (см. рис. 1) при времени эвакуации $t_{exit}^* = 2$ все эвакуированные индивиды восстановятся. В атмосфере со случайной концентрацией вирионов будет заметная доля индивидов с тяжелой формой заболевания.

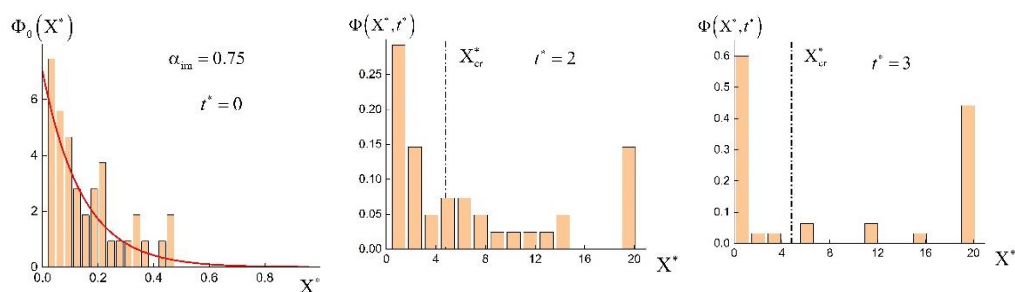


Рис. 4. Средний поток вирионов в зараженной атмосфере выше критического уровня. Остальные подписи как на рис. 3

Рисунок 4 иллюстрирует ФПВ концентрации патогена в различные моменты времени эвакуации для потока вирионов больше критического значения. В детерминированной теории (см. рис. 2) в момент времени $t_{\text{exit}}^* = 2$ вся эвакуированная группа будет в тяжелой форме заболевания. В атмосфере со случайной концентраций будет существенная доля индивидов, концентрация патогена в организме которых будет ниже критического значения. Даже при времени эвакуации $t_{\text{exit}}^* = 3$ остается заметная группа индивидов с низким уровнем концентрации патогена в организме.

Выводы: Представлен метод оценки доли инфицированных с тяжелой формой заболевания после эвакуации из зоны с зараженной атмосферой. В качестве модельного штамма выбран вирус SARS-COV-2. На основе численного решения системы СОДУ иллюстрируется качественное отличие начальной стадии инфицирования в детерминированном случае и в атмосфере со случайной концентрацией вирионов. Представлены результаты расчетов эмпирической ФПВ концентрации патогена в организме индивидов, эвакуированных из опасной зоны. **Финансирование:** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-29-00243 (<https://rscf.ru/project/23-29-00243/>).

Modeling of infection in a local atmosphere with a random concentration of SARS-COV-2 virus

Derevich I.*, Panova A.**

Bauman Moscow State Technical University (National Research University), Moscow, Russia

* DerevichIgor@bmstu.ru; ** Panova005@gmail.com

Key words: cell model; initial immunity; virion flux; critical pathogen concentration; empirical probability density function; evacuation time

Motivation and Aim: The growing number of technogenic catastrophes, terrorist acts with possible application of biologically active substances, for example, strains of viral diseases lead to the need to develop methods of numerical modeling of infection of groups of people in extreme conditions. In this work, the SARS-COV-2 strain was chosen as a prototype virus with a devastating effect on the human body. The following scenario is considered. Under critical conditions, the relative distance between individuals, among which there are infected individuals, varies randomly. The

concentration of virions in the local atmosphere is also random. The aim of the work is to develop a method for predicting the epidemiological state of people after evacuation from a dangerous area. In this work, the dynamics of the initial stage of infection in a hazardous atmosphere was considered based on a modification of a standard cell model (see, e. g., [1]).

Methods and Algorithms: The stage of infection (hours) is much shorter than the development of severe disease (days). The dynamics of infection development is determined by the initial level of immunity [2, 3]. At an early stage, the standard cellular model is reduced to an equation [4] for pathogen concentration, represented in dimensionless form as follows

$$\frac{dX^*(t^*)}{dt^*} = \Gamma^* X^*(t^*) \left[\frac{X^*(t^*)}{1 + \alpha_{im}^* X^*(t^*)} - 1 \right] - X^*(t^*) + J_{atm}^*(t^*), \quad X^*(0) = X_0^*.$$

Here X^* – concentration of the pathogen; J_{atm}^* – flux of virions from the atmosphere; Γ^* – rate of generation of pathogenic cells from infected cells of the organism; t^* – time; α_{im}^* – parameter proportional to the level of initial immunity $0 < \alpha_{im}^* < 1$.

The balance equation is written under the assumption that the concentration of the target cells of the organism at the early stage is practically unchanged. Based on the analysis of this equation, the following conclusions of practical importance can be drawn. There is a critical concentration of virions in the organism, the value of which is related to the initial level of immunity

$$X_{cr}^* = \left[(1 + \Gamma^*) / \Gamma^* \right] (1 - \alpha_{im}^*)^{-1}.$$

If the initial concentration of the pathogen in the organism is higher than the critical value $X_0^* > X_{cr}^*$, the "complete" scenario of disease development is realized. If the initial concentration of virions is less than the critical value $X_0^* < X_{cr}^*$, the virus naturally degenerates. There is a critical value of virion flux from the atmosphere. If the virion flux in the organism is less than the critical value, a constant concentration of the pathogen is established in the organism, which is less than the critical value. At a constant flux of virions above the critical level, a monotonic growth of pathogen concentration is realized regardless of its initial value. In this case, the dynamics of disease development after leaving the infected atmosphere is determined by the time of residence in the danger zone. If the concentration of pathogens is below the critical level by the time of evacuation, the virus will be degraded. If the concentration of pathogens exceeds the critical level by the time of evacuation from the danger zone, the person will be seriously ill. We model the flux of virions from an infected atmosphere as a lognormal random process. Direct numerical modeling is based on a system of stochastic ordinary differential equations (SODE), which is integrated by modern Runge–Kutta type methods [5].

Results: The results of direct numerical simulation of the pathogen concentration in the organism during the stay in the infected atmosphere and after evacuation are presented in Fig. 1 and Fig. 2. Figures 1 and 2 show that in an atmosphere with a random concentration of virions, scenarios not predicted by deterministic theory can be realized. For example, if there is a constant flux of virions from the atmosphere below a critical level, individuals that have left the danger zone should recover naturally. In a random atmosphere, scenarios are realized when the concentration of virions in the organism will be above a critical value after evacuation (Fig. 1). If there is a constant flux of virions

above the critical level, and the residence time in the infected atmosphere is sufficient to absorb virions with concentrations above the critical level, then according to deterministic theory the entire group should become seriously ill after evacuation. In an atmosphere with a random concentration of virions, even in this case, scenarios are possible, when after evacuation from the danger zone the concentration will be below the critical level and people, contrary to expectations, will recover (Fig. 2). We estimate the fraction of people after evacuation with severe disease based on an empirical probability density function (PDF) of the random pathogen concentration in an individual. The empirical PDF is calculated by averaging random scenarios for a group of 100 individuals.

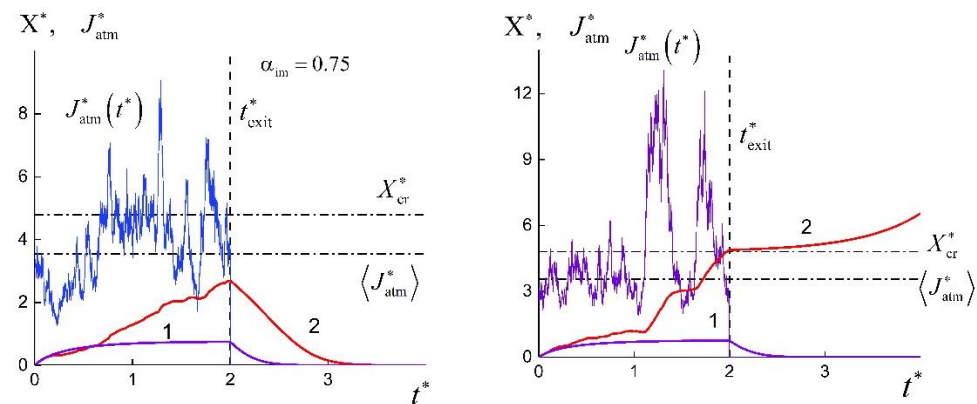


Fig. 1. Deterministic (1) and random pathogen concentrations (2) in the organism. Virion flux below the critical level

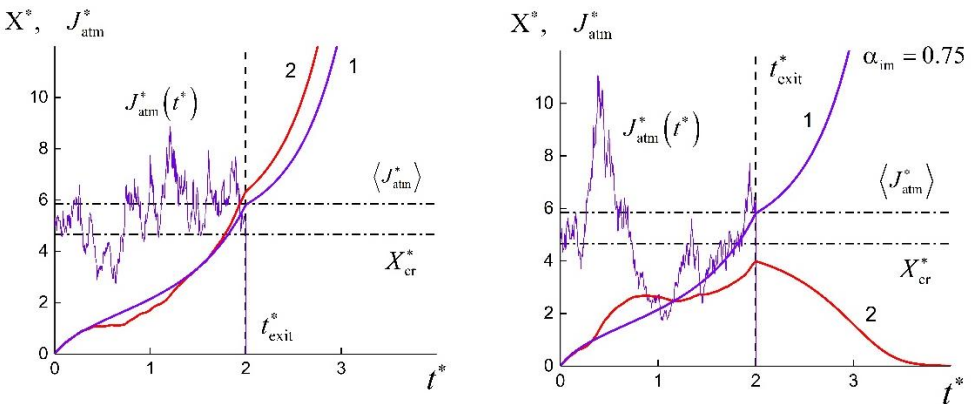


Fig. 2. Virion flux from the atmosphere above a critical level

Figures 3 and 4 show the dynamics of PDF of the pathogen concentration in the organism of an infected person at different residence times in the infected area. Fig. 3 shows the PDF at different evacuation times $t_{\text{exit}}^* = 2$. In the deterministic case (see Fig. 1), at the time of evacuation, all the evacuated persons recover. In an atmosphere with a random concentration of virions, there will be a noticeable proportion of people with severe illness. Figure 4 shows the PDF of pathogen concentration at various evacuation time points for virion fluxes exceeding the critical value. According to the deterministic theory (see Fig. 2), at some point in time $t_{\text{exit}}^* = 2$ the entire evacuation group will be

critically ill. In an atmosphere with a random concentration, there will be a significant fraction of people whose pathogen concentration will be below the critical value. Even at the time of evacuation $t_{\text{exit}}^* = 3$, there will still be a noticeable group of people with low pathogen concentrations.

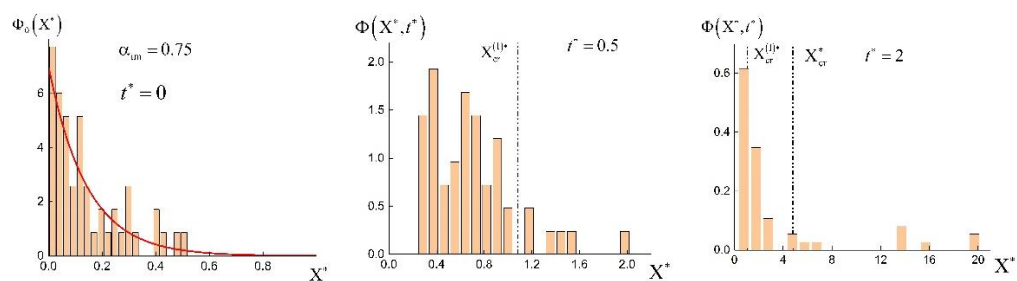


Fig. 3. Average virion flux below the critical level

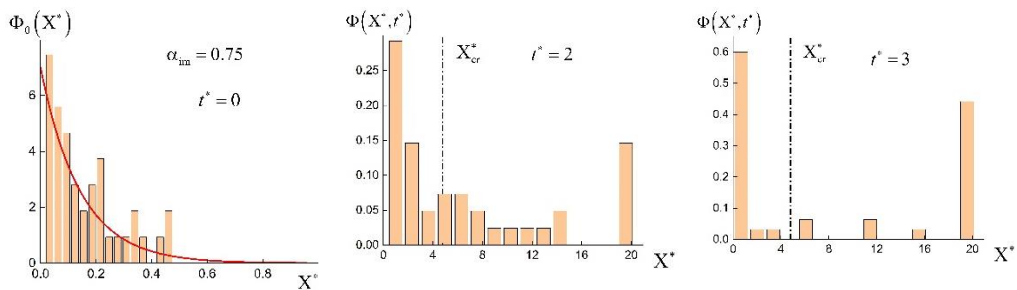


Fig. 4. Virion flux above the critical level

Conclusion: A method for estimating the fraction of infected people with severe disease after evacuation from an area with an infected atmosphere is presented. On the basis of the numerical solution of the SODE system, a qualitative difference between the initial stage of infection in the deterministic situation and in an atmosphere with a random concentration of virions is shown. The results of calculations of empirical PDF of the pathogen concentration in the organism of persons evacuated from the hazardous area are presented.

Funding: The study was funded by the Russian Science Foundation Grant No. 23-29-00243 (<https://rscf.ru/project/23-29-00243/>).

Список литературы/References

- Kim K.S., Ejima K., Iwanami S. et al. A quantitative model used to compare within-host SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV dynamics provides insights into the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2. *PLoS Biol.* 2021;19(3):e3001128. doi 10.1371/journal.pbio.3001128
- Perelson A. Modelling viral and immune system dynamics. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:28-36. doi 10.1038/nri700
- Du S.Q., Yuan W. Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:1615-1628. doi 10.1002/jmv.25866
- Деревич И.В., Панова А.А. Моделирование инфицирования в локальной атмосфере, зараженной вирусом SARS-COV-2. Стационарная концентрация вирионов. *Математическое моделирование.* 2024;36(3):67-86. doi 10.20948/mm-2024-03-05
- Debrabant K., Rößler A. Classification of stochastic Runge–Kutta methods for the weak approximation of stochastic differential equations. *Math Comput Simul.* 2008;77(4):408-420