

## МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ НАПРЯЖЕННОСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИММУНИТЕТА К SARS-COV-2 И ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ ТИТРОВ АНТИТЕЛ

А. М. Кармишин<sup>1</sup>✉, Н. Ю. Носов<sup>1</sup>, В. Б. Поступайло<sup>1</sup>, Б. А. Жигарловский<sup>1</sup>, А. А. Круглов<sup>1</sup>, А. Н. Петухов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> Военная академия радиационной, химической и биологической защиты, Кострома, Россия

Вопросы напряженности и длительности иммунитета зачастую рассматривают на качественном или полуколичественном уровнях. Практически аналогичную ситуацию можно наблюдать и при изучении динамики изменения уровня антител у населения. О наличии иммунитета на момент времени  $t$  после инфицирования (вакцинации) судят по уровню антител в сравнении с их референсными значениями. Данный подход не учитывает стохастический характер заболевания человека при действии на него патогена. В то же время не вполне понятно, какой уровень защиты обеспечивает определенный уровень антител. Целью исследования было разработать математическую модель для количественного определения напряженности и длительности иммунитета к SARS-CoV-2. Показано, что описание напряженности и длительности иммунитета распадается на решение двух взаимосвязанных задач: 1) описание количественных характеристик вирулентности патогена и, в частности, SARS-CoV-2; 2) описание динамики изменения титров антител в организме биообъекта. Дается решение этих задач и по экспериментальным данным определяются параметры модели, описывающей динамику изменения титров антител. На базе разработанной модели представлено теоретическое решение задачи о напряженности и длительности иммунитета и отмечено, что для получения количественных оценок рассматриваемых показателей для каждой однотипной группы населения необходимо знать пять параметров двумерной плотности распределения коррелированных непрерывных случайных величин: инфицирующей дозы патогена и титра антител, при которых наступает заболевание и которые к настоящему времени неизвестны.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, инфицирующая доза патогена, вероятность заболевания, титр антител, напряженность иммунитета, длительность иммунитета

**Вклад авторов:** все авторы внесли значимый вклад в разработку методики исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, в написание и редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Михайлович Кармишин  
ул. Щукинская, д. 5/6, г. Москва, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

**Статья получена:** 25.05.2021 **Статья принята к печати:** 07.06.2021 **Опубликована онлайн:** 28.06.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.019

## METHOD FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF PROTECTIVE IMMUNITY AGAINST SARS-COV-2, ITS DURATION AND ANTIBODY DYNAMICS

Karmishin AM<sup>1</sup>✉, Nosov NYu<sup>1</sup>, Postupaylo VB<sup>1</sup>, Zhigarlovsky BA<sup>1</sup>, Kruglov AA<sup>1</sup>, Petukhov AN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Military Academy of Radiation, Chemical and Biological Defense, Kostroma, Russia

The level and duration of protective immunity are often analyzed qualitatively or semi-quantitatively. The same strategy is applied to the analysis of antibody dynamics. At some point in time  $t$  after exposure or immunization, the presence of immunity against the infection is inferred from the level of specific antibodies by comparing it to a reference value. This approach does not account for the stochastic nature of human disease after exposure to a pathogen. At the same time, it is not fully clear what antibody level should be considered protective. The aim of this study was to develop a mathematical model for quantitative determination of protective immunity against SARS-CoV-2 and its duration. We demonstrate that the problem of describing protective immunity in quantitative terms can be broken down into 2 interrelated problems: describing the quantitative characteristics of a pathogen's virulence (in our case, the pathogen is SARS-CoV-2) and describing the dynamics of antibody titers in a biological organism. Below, we provide solutions for these problems and identify parameters of the model which describes such dynamics. Using the proposed model, we offer a theoretical solution to the problem of protective immunity and its duration. We also note that in order to quantitatively determine the studied parameters in a homogenous population group, it is necessary to know 5 parameters of the bivariate probability density function for correlated continuous random variables: the infective dose of the pathogen and the antibody titer at which the disease develops and which are still unknown.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, infective dose, probability of disease, antibody titer, protective immunity, immunity duration

**Author contribution:** All authors equally contributed to the methodology of the study, data acquisition, analysis and interpretation. All author participated in drafting the manuscript and editing its final version.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexandr M. Karmishin  
Shchukinskaya, 5/6, Moscow, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

**Received:** 25.05.2021 **Accepted:** 07.06.2021 **Published online:** 28.06.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.019

В декабре 2019 г. в Китае была зарегистрирована вспышка респираторной инфекции, вызванной новым видом коронавируса, которая за короткое время распространилась во всех остальных странах мира. ВОЗ 11 февраля дает болезни, ассоциированной с вирусом, название COVID-19, параллельно Международной комиссией по классификации вирусов возбудителю инфекции дано официальное наименование SARS-CoV-2 [1]. Уже 11 марта ВОЗ объявила о пандемии заболевания.

SARS-CoV-2 относится к роду *Betacoronavirus*, семейству *Coronaviridae*. У этого таксона различают четыре основных

структурных белка: шиповидный белок ( $S$ ), состоящий из двух субъединиц  $S_1$  и  $S_2$ ; оболочечный белок ( $E$ ); мембранный белок ( $M$ ) и нуклеокапсидный белок ( $N$ ). В составе белка  $S_1$  располагается рецепторсвязывающий домен ( $RBD$ ), обеспечивающий проникновение вируса в клетку организма хозяина. В свою очередь нуклеокапсидный белок  $N$  играет большую роль в транскрипции вируса и его сборке в клетке хозяина. Как правило, нейтрализующие антитела связываются с  $S$ -белком, а именно с его  $RBD$ -фрагментом, препятствуя попаданию вируса в клетку, в то время как механизм

взаимодействия антител с белком  $N$  в ходе инфекционного процесса изучен слабо [2, 3].

Следует отметить, что на первом этапе моделирования эпидемии COVID-19 был разработан способ определения количественных характеристик процесса инфицирования населения SARS-CoV-2 в различных странах [4–7].

Из экспериментальных данных известно, что антитела к любому патогену, в том числе и к SARS-CoV-2, начинают вырабатываться после инфицирования или вакцинации биообъекта по следующей схеме [2, 3, 8]:

- титр антител нарастает;
- титр в общем случае выходит на плато;
- титр начинает постепенно уменьшаться, в общем случае до нуля, а в частном — до некоторого фонового значения.

Напряженность иммунитета — состояние, при котором организм способен оставаться невосприимчивым к заболеванию. Практически любой иммунитет можно преодолеть массивными дозами возбудителя. Для оценки напряженности иммунитета используют понятие «защитного титра специфических антител», т. е. уровня специфических антител в сыворотке крови, обеспечивающего защиту от заболевания в случае инфицирования. Понятие «защитный титр» относительно. Следует отметить, что низкие значения титров дают определенную защиту от патогена, а высокие титры антител не обеспечивают абсолютную защиту [9].

Данное определение напряженности иммунитета является очень общим и не позволяет вводить в рассмотрение количественные характеристики напряженности иммунитета.

Так как процесс заболевания человека является стохастическим, можно дать более строгое определение напряженности иммунитета. Под напряженностью иммунитета целесообразно понимать уровень (титр) антител, при котором вероятность заболевания человека при определенной инфицирующей дозе патогена не превышает заданную (директивно установленную).

Под длительностью иммунитета понимают время, в течение которого поддерживается напряженность иммунитета.

Одними из важнейших вопросов при решении задачи определения напряженности и длительности иммунитета являются разработка математической модели, описывающей вероятность заболевания человека при заданном титре антител, и длительность их сохранения при заданной инфицирующей дозе. Поэтому количественное описание напряженности и длительности иммунитета можно разделить на две взаимосвязанные задачи:

- обоснование характера изменения параметров факторного закона заболевания населения в зависимости от уровня (титров) антител;
- разработку математической модели динамики изменения титров антител в организме человека.

Актуальность проведенного исследования подтверждается тем, что до настоящего времени напряженность и длительность иммунитета населения от SARS-CoV-2, в том числе после вакцинации, неизвестны, о чем открыто говорится разработчиками как отечественных, так и зарубежных вакцин в инструкциях по их применению [10–14].

Целью настоящего исследования была разработка математической модели для количественного определения напряженности и длительности иммунитета к SARS-CoV-2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При разработке математической модели динамики изменения титров антител учитывали следующие

факты, которые были определены теоретически или экспериментально:

1) вероятность заболевания человека при прочих равных условиях зависит от титра антител: чем выше титр антител, тем меньше вероятность заболевания;

2) процесс образования антител случаен, откуда следует, что на одно и то же время, прошедшее после инфицирования, даже при действии одной и той же инфицирующей дозы патогена титры антител заданного вида у разных людей будут различными, т. е. случайными;

3) у конкретного человека титры антител сначала нарастают во времени, выходя, как правило, на плато, а затем уменьшаются до нуля или до некоторого фонового значения;

4) уровень титров антител определяет напряженность иммунитета, а время сохранения этого уровня — длительность иммунитета.

В связи с этим в настоящей работе предпринята попытка с единых научно-методических позиций разработать математическую модель, описывающую стохастический характер заболевания человека при инфицировании и динамику изменения титров различных антител к SARS-CoV-2 в интересах решения практически важных задач, в частности определения напряженности и длительности иммунитета.

В данном исследовании использовали литературные данные о результатах лабораторных исследований на антитела IgM и IgG к белкам  $S$  и  $N$ , а также к RBD-фрагменту  $S$ -белка у 1850 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 [2]. Графический материал выполняли в Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft; США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Используя методы дифференциального и интегрального исчисления, а также теории вероятностей, разработана математическая модель, описывающая динамику изменения титров антител в крови человека, позволяющая решать различные прикладные задачи:

- прогнозировать динамику изменения титров антител у инфицированного или вакцинированного населения;
- оценивать длительность инфекционного заболевания, протекающего в той или иной степени тяжести;
- оценивать напряженность и длительность иммунитета;
- обосновывать требования к вакцине, исходя из ее целевого предназначения.

Из первого факта (зависимость вероятности заболевания человека от титра антител) следует, что при любом титре антител, например титре IgG, возможно возникновение заболевания, поэтому в рассмотрение можно ввести двумерную функцию плотности распределения случайных величин титров антител и инфицирующих доз, вызывающих при этих титрах заболевание человека. С учетом проведенных ранее теоретических и экспериментальных исследований [4, 6, 7, 15] эту плотность распределения случайных величин необходимо описывать двумерным логарифмически нормальным законом:

$$f(\tilde{D}, \tilde{T}) = \frac{1}{2\pi \sqrt{1-r_{\ln D \ln T}^2} \sigma_{\ln T} \sigma_{\ln D} \tilde{D} \tilde{T}} e^{-\frac{1}{2(1-r_{\ln D \ln T}^2)} \left( \frac{\ln^2 \tilde{D} - \ln^2 ID_{50}}{\sigma_{\ln D}^2} - 2r_{\ln D \ln T} \frac{\ln \tilde{D} - \ln ID_{50}}{\sigma_{\ln D} \sigma_{\ln T}} + \frac{\ln^2 \tilde{T}}{\sigma_{\ln T}^2} \right)}, \quad (1)$$

где  $ID_{50}$  — медианное значение случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание при титре  $T_{50}$  с вероятностью, равной 0,5;  $T_{50}$  — медианное значение титра антител у однотипных

биообъектов (однотипных групп людей);  $\sigma_{\ln D}$ ,  $\sigma_{\ln T}$  — средние квадратические отклонения натуральных логарифмов случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание, и титра антител;  $r_{\ln D \ln T}$  — коэффициент корреляции натуральных логарифмов рассматриваемых случайных величин.

В общем случае коэффициент корреляции имеет область определения  $[-1; 1]$ , однако в рассматриваемой нами задаче он должен быть положительным и иметь область определения  $(0; 1]$ , так как с увеличением титра инфицирующая доза, вызывающая инфекционное заболевание, должна возрастать.

Из уравнения (1) следует, что если зафиксировать титр  $T$  антител IgM или IgG, то случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание, протекающее в легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести, будет распределена по логарифмически нормальному закону:

$$f(\tilde{D}/T) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{D}\sigma_{\ln D}^*}} e^{-\frac{(\ln\tilde{D}-\ln ID_{50}^*)^2}{2\sigma_{\ln D}^{*2}}}, \quad (2)$$

где  $ID_{50}^*$  — параметр закона: медианное значение случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание, протекающее в легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести при заданном титре антител;  $\sigma_{\ln D}^*$  — параметр закона о том, что среднее квадратичное отклонение натурального логарифма случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание при заданном титре антител.

Параметры условного закона распределения случайной величины  $\tilde{D}$  в уравнении (2) можно выразить через параметры двумерной плотности распределения (1) и зафиксированный титр антител следующим образом [16, 17]:

$$\ln D_{50}^* = \ln D_{50} + r_{\ln D \ln T} \frac{\sqrt{k_{\ln T}}}{\sqrt{k_{\ln D}}} \ln \frac{T}{T_e}; \quad \sigma_{\ln D}^* = \sqrt{1 - r_{\ln D \ln T}^2} \sigma_{\ln D}. \quad (3)$$

Из условного закона распределения случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей инфекционное заболевание не слабее заданной степени тяжести при заданном титре, следует так называемый факторный закон заболевания [4, 7], описывающий вероятность возникновения инфекционного заболевания в зависимости от действующей инфицирующей дозы при заданном титре  $T$ :

$$P = 0,5 \left[ 1 + \operatorname{erf} \left( \sqrt{k_{\ln D}^*} \ln \frac{D}{ID_{50}^*} \right) \right], \quad (4)$$

$ID_{50}^*$  — параметр закона: инфицирующая доза патогена, при которой вероятность возникновения инфекционного заболевания не слабее заданной степени тяжести (легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой), при заданном титре антител равна 0,5.

Зависимость факторного закона заболевания не слабее заданной степени тяжести от титра антител IgG схематично представлена на рис. 1.

Из факторного закона заболевания следует, что инфицирующую дозу, при которой с заданной вероятностью  $p$  наступает инфекционное заболевание, можно определить следующим образом [15]:

$$D_p = ID_{50}^*(T) e^{\frac{\operatorname{argerf}(2p-1)}{\sqrt{k_{\ln D}^*}}}, \quad (5)$$

где  $\operatorname{argerf}(u)$  — функция, обратная интегралу ошибок [13].

Таким образом, для определения вероятности заболевания  $p$  и, соответственно, вероятности не заболеть  $1-p$  при инфицирующей дозе  $D$  необходимо определить время после инфицирования, когда титр антител IgG будет равен заданному  $T$ .

С точки зрения возможности заболеть или не заболеть, в рассмотрение можно ввести безопасную инфицирующую дозу. По аналогии с безопасной дозой токсичных химических веществ [16–17] дадим следующее определение безопасной инфицирующей дозы патогена.

Под безопасной будем понимать инфицирующую дозу, при которой на заданном уровне титра (титров) антител вероятность наступления инфекционного заболевания не превосходит заданную (директивно установленную или психологически приемлемую).

Анализ данных о титрах различных видов антител IgM и IgG [4] показал, что в одно и то же время после инфицирования у различных людей обнаружены различные титры.

Согласно теоретическим представлениям титр любого вида антител на заданное время после инфицирования является непрерывной случайной величиной, имеющей область определения  $[0, \infty)$ , и логарифмически нормальную безусловную плотность распределения, следующую из выражения (1). Тогда вероятность того, что случайная величина титр  $\tilde{T}$  заданное время после инфицирования будет меньше некоторой величины титра  $T$ , можно описать следующим образом:

$$F(T) = 0,5 \left[ 1 + \operatorname{erf} \left( \sqrt{k_{\ln T}} \ln \frac{T}{T_e} \right) \right], \quad (6)$$

где  $T_e$  — параметр закона распределения случайной величины титра: его медианное значение (половина людей в рассматриваемое время после инфицирования будет иметь титр меньше  $T_e$ , а вторая половина — больше);  $\sqrt{k_{\ln T}}$  — параметр закона распределения, характеризующий разброс титров относительно их медианного значения (чем меньше  $\sqrt{k_{\ln T}}$ , тем больше разброс титров относительно их медианы и наоборот, чем больше  $\sqrt{k_{\ln T}}$ , тем меньше разброс титров).

Параметры закона распределения случайной величины титров (6) могут быть определены по экспериментальным данным с помощью уже разработанной методики [15]. Так как уравнение (6) в определенной системе координат превращается в прямую линию [7]:

$$\ln T = \ln T_e + \frac{1}{\sqrt{k_{\ln T}}} \operatorname{argerf}[(2F(T) - 1)], \quad (7)$$

можно воспользоваться методом наименьших квадратов для определения неизвестных параметров и получения статистических оценок уравнения (7).

В табл. 1 представлены сгруппированные данные о титрах иммуноглобулина IgM на 7-й день после инфицирования и IgG на 33-й день после инфицирования (первичные данные о титрах были заимствованы из [2]).

Результаты статистической обработки по методу наименьших квадратов данных табл. 1 по уравнению (7) представлены в табл. 2, а на рис. 2 показан линейный вид этих данных.

Аналогичные расчеты по оценке параметров закона распределения случайной величины титров рассматриваемых антител были выполнены и для других времен.

Удовлетворительные значения статистической оценки, полученные при обработке данных, подтверждают теоретический вывод о том, что случайная величина

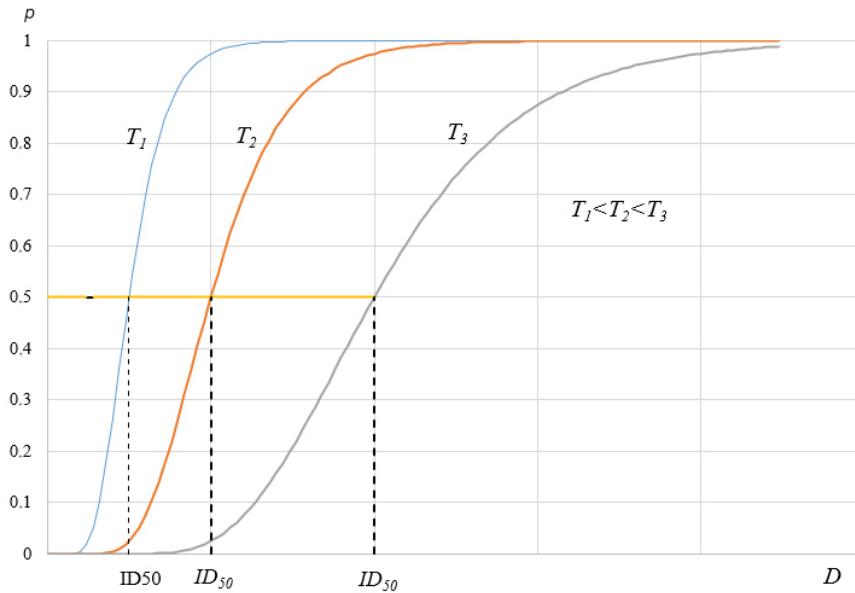


Рис. 1. Зависимость факторного закона заболевания от титра антител IgG

титра в заданное время после инфицирования подчинена логарифмически нормальному закону.

В табл. 3 представлены данные о результатах статистической обработки титров IgM и IgG, описываемых уравнением (7), по методу наименьших квадратов: параметры закона распределения случайной величины титров  $T_e$  и  $\sqrt{k_{\ln T}}$ , а также статистические оценки параметров закона и уравнения в целом: расчетный  $F$ -критерий Фишера, коэффициент корреляции и средние квадратичные отклонения в оценке  $\ln T_e$  и  $\frac{1}{\sqrt{k_{\ln T}}}$ .

Анализ характера изменения медианных значений титров антител показывает, что они сначала нарастают, выходя на плато, а затем с некоторого момента времени убывают, практически до нуля. Такой характер изменения значений титров антител с позиций фармакодинамики можно легко объяснить в рамках однокамерной модели [15]: после инфицирования организм начинает вырабатывать антитела с некоторой постоянной скоростью и одновременно с некоторой скоростью происходит их убыль за счет всех механизмов выведения из организма: метаболизма, выведения в неизменном виде и т. д. Когда скорость образования антител сравняется со скоростью их выведения, процесс изменения титров антител выйдет на стационарный уровень, т. е. появится плато. После

прекращения выработки антител их титры в крови начнут уменьшаться по экспоненциальному закону. Описанная качественная динамика изменения титров антител позволяет записать следующие дифференциальные уравнения.

На интервале времени от нуля до прекращения выработки антител ( $dT$ ) изменение титра антител  $dT$  за бесконечно малый интервал времени можно описать следующим образом:

$$dT = \frac{q}{V_k} dt - \frac{\lambda}{V} T dt, \quad (8)$$

решение которого имеет следующий вид:

$$T(t) = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda t}), \quad (9)$$

где  $q$  — скорость образования антител;  $V_k$  — объем крови в организме биообъекта, мл;  $\lambda$  — постоянная выведения иммуноглобулина из организма, сут.<sup>-1</sup>.

Так как  $q$  будет равна нулю после окончания выработки антител ( $t > \tau$ ), дифференциальное уравнение (8) примет следующий вид:

$$dT = -\frac{\lambda}{V} T dt, \quad (10)$$

Таблица 1. Сгруппированные данные о титрах IgM ( $n = 11$ ) и IgG ( $n = 38$ )

| Титр $T$ , АУ×мл <sup>-1</sup>  | Число случаев, имеющих титр меньше $T$ | Доля случаев, $p$ | $2p-1$ | $\operatorname{argerf}(2p-1)$ | $\ln T$ |
|---------------------------------|--|-------------------|--------|-------------------------------|---------|
| IgM, 7 дней после инфицирования |  |                   |        |                               |         |
| 3,5                             | 2                                      | 0,182             | -0,636 | -0,642                        | 1,253   |
| 12                              | 5                                      | 0,455             | -0,091 | -0,081                        | 2,485   |
| 17                              | 6                                      | 0,545             | 0,091  | 0,081                         | 2,833   |
| 59                              | 9                                      | 0,818             | 0,636  | 0,642                         | 4,078   |
| 110                             | 10                                     | 0,909             | 0,818  | 0,944                         | 4,7     |
| IgG, 33 дня после инфицирования |  |                   |        |                               |         |
| 67                              | 3                                      | 0,079             | -0,842 | -0,999                        | 4,205   |
| 90                              | 11                                     | 0,289             | -0,421 | -0,392                        | 4,5     |
| 114,2                           | 18                                     | 0,474             | -0,053 | -0,047                        | 4,738   |
| 213                             | 37                                     | 0,974             | 0,947  | 1,37                          | 5,361   |

Примечание: АУ (от англ. *arbitrary units* — произвольные единицы) — диагностическая система, осуществляющая количественный анализ в собственных единицах, не соответствующих общепринятым международным единицам (МЕ).

Таблица 2. Статистические оценки уравнения (7)

| Класс антител | $\ln T_e$ | $\sigma \ln T_e$ | $\sqrt{k_{\ln T}}$ | $\frac{\sigma}{\sqrt{k_{\ln T}}}$ | Коэффициент корреляции | F-критерий Фишера | Значимость модели |
|---------------|-----------|------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| IgM           | 2,658     | 0,007            | 0,459              | 0,012                             | 1                      | 34 260            | < 0,01            |
| IgG           | 4,709     | 0,021            | 2,051              | 0,024                             | 0,998                  | 406               | < 0,01            |

Таблица 3. Параметры закона распределения случайной величины титров на заданное время после инфицирования и статистические оценки

| Время, прошедшее после инфицирования, сут. | Объем выборки N | Медианное значение титра $T_e$ | $\sqrt{k_{\ln T}}$ | Статистические оценки для уравнения (9) |                        |
|--|-----------------|--------------------------------|--------------------|---|------------------------|
|  |                 |                                |                    | Расчетный F-критерий Фишера             | Коэффициент корреляции |
| IgM  |                 |                                |                    |   |                        |
| 2  | 2               | 5,9                            | 1,213              | -                                       | -                      |
| 5  | 9               | 6,9                            | 0,27               | 6900                                    | 1                      |
| 8  | 13              | 11,8                           | 0,566              | 44 500                                  | 1                      |
| 12   | 17              | 16,1                           | 0,326              | 4200                                    | 1                      |
| 23   | 19              | 18                             | 0,427              | 4600                                    | 1                      |
| 31   | 73              | 36,6                           | 0,472              | 705                                     | 0,997                  |
| 42   | 87              | 32,7                           | 0,473              | 4150                                    | 1                      |
| 49   | 50              | 27,6                           | 0,621              | 2100                                    | 0,999                  |
| 58   | 26              | 20,2                           | 0,403              | 9400                                    | 1                      |
| 66   | 35              | 14                             | 0,617              | 560                                     | 0,997                  |
| 73   | 6               | 10,1                           | 0,635              | 8650                                    | 1                      |
| IgG  |                 |                                |                    |   |                        |
| 6  | 18              | 19,6                           | 0,308              | 33                                      | 0,897                  |
| 12   | 17              | 42,6                           | 0,275              | 17                                      | 0,968                  |
| 28   | 19              | 72,2                           | 0,621              | 38                                      | 0,951                  |
| 42   | 88              | 118,2                          | 1,77               | 50                                      | 0,936                  |
| 64   | 23              | 92,9                           | 1,283              | 40                                      | 0,953                  |
| 70   | 27              | 74                             | 0,805              | 41                                      | 0,955                  |
| 79   | 26              | 66,2                           | 1,582              | 51                                      | 0,981                  |

решение которого имеет следующий вид:

$$T(t) = T(\tau)e^{-\lambda(t-\tau)} = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda \tau}) e^{-\lambda(t-\tau)}. \quad (11)$$

Параметры модели (8–11) определяли по методу наименьших квадратов численным методом, для чего была разработана соответствующая программа в Excel.

На рис. 3 показан характер изменения медианных значений титров IgM и теоретическая кривая, описываемая уравнениями (9) и (11).

Разработанная математическая модель позволяет решать различные прикладные задачи, в частности определять напряженность и длительность иммунитета при заданной инфицирующей дозе.

Сформулируем следующую постановку задачи. Определить напряженность и длительность иммунитета при действии заданной инфицирующей дозы D при условии, что вероятность заболевания человека p не должна превышать заданную (директивно установленную).

Исходя из факторного закона заболевания (4), по аналогии с уравнением (5) найдем величину  $ID_{50}$ , при которой вероятность заболевания человека при инфицирующей дозе D равна p:

$$ID_{50}^*(T) = D_p e^{\frac{\text{argerf}(2p-1)}{\sqrt{k_{\ln D}}}}. \quad (12)$$

Фиксируя необходимую величину из двумерной логарифмически нормальной плотности, найдем титр IgG, при котором будет величина следующей:

$$\ln T = \ln T_{50} + r_{\ln D \ln T} \sqrt{\frac{k_{\ln D}}{k_{\ln T}}} \ln \frac{D}{D_{50}}. \quad (13)$$

Выше было показано, что в заданное время после инфицирования титр IgG является непрерывной случайной величиной, распределенной по логарифмически нормальному закону. Тогда будет существовать некоторая вероятность того, что титр будет не меньше заданной величины T (т. е. титр, который обеспечит защиту). Задаваясь достаточно высокой вероятностью p (T) того, что титр будет не меньше некоторой величины T, можно найти медианное значение титра, которое обеспечивает эту вероятность:

$$T_e = T_e \frac{\text{argerf}(1-2p)}{\sqrt{k_T}}. \quad (14)$$

Тогда вероятность того, что человек не заболеет при действии на него патогена в инфицирующей дозе D, будет равна произведению вероятностей того, что титр IgG будет больше заданного p (T) и вероятности того, что человек не заболеет при действии инфицирующей дозы 1-p (D), т. е.:

$$T_e = T_e \frac{\text{argerf}(1-2p)}{\sqrt{k_T}}. \quad (15)$$



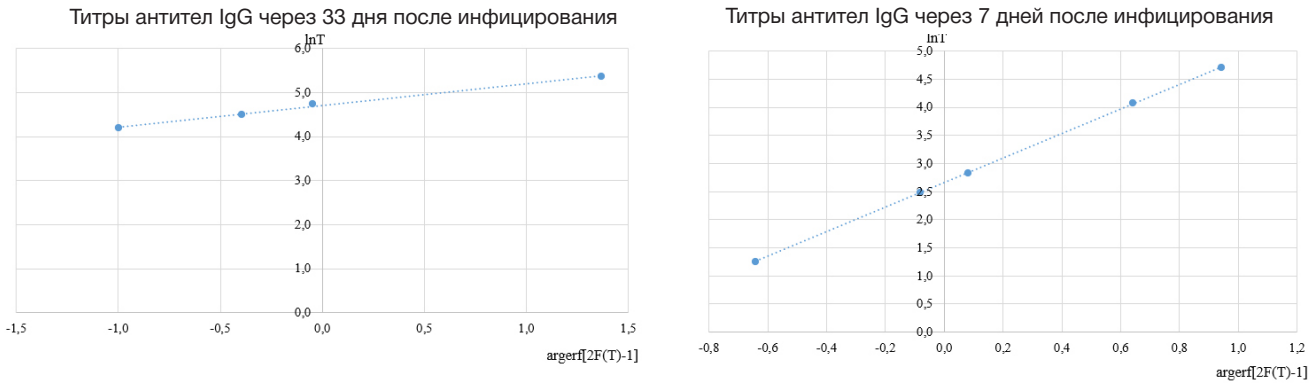


Рис. 2. Линейный вид закона распределения случайных величин титров IgM и IgG

Из полученного решения задачи следует, что напряженность иммунитета человека (биообъекта) связана с вероятностью заболеть или не заболеть при действии на него патогена в инфицирующей дозе  $D$  при заданном титре антител.

Найдем теперь длительность иммунитета, под которым будем понимать интервал времени, в течение которого титр IgG будет не меньше заданного. Это соответствует тому, что медианный титр  $T_e$  должен быть не меньше величины, определяемой соотношением (14).

Приравнивая медианный титр  $T_e$ , определяемый соотношением (14), к динамике его изменения во времени, будем иметь:

– при  $t < \tau$

$$T_e(t) = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda t}), \quad (16)$$

– при  $t > \tau$

$$T_e(t) = T(\tau) e^{-\lambda(t-\tau)} = \frac{q}{V_k \lambda} (1 - e^{-\lambda \tau}) e^{-\lambda(t-\tau)}. \quad (17)$$

Из уравнений (16) и (17) следуют значения времени начала  $t_H$  и конца  $t_K$ , периода после инфицирования, в течение которого обеспечивается медианный титр, не менее требуемого, определяемого уравнениями (16) и (17):

$$t_H = - \frac{\ln \left[ 1 - \frac{V}{q \lambda} T_e(t) \right]}{\lambda}, \quad (18)$$

$$t_K = \tau - \frac{\ln \frac{T_e(t)}{T_e(\tau)}}{\lambda}. \quad (19)$$

Графическое представление этих значений времени показано на рис. 4.

Тогда длительность иммунитета может быть найдена следующим образом:

$$\Delta t = t_K - t_H = \tau - \frac{\ln \frac{T_e(t)}{T_e(\tau)}}{\lambda} + \frac{\ln \left[ 1 - \frac{V}{q \lambda} T_e(t) \right]}{\lambda}. \quad (20)$$

Полученные решения будут справедливы для различных типов антител не только для переболевшего, но и для вакцинированного населения.

В самом общем случае параметры разработанных моделей будут зависеть от ряда факторов: пола, возраста (дети, взрослые, пожилые); состояния здоровья (условно здоровые, люди с хроническими заболеваниями и т. п.); анамнеза (переболевшие, вакцинированные: переболевшие или неболевшие).

Для получения количественных оценок напряженности и длительности иммунитета необходимо определить пять количественных характеристик вирулентности для каждой из однотипных групп населения в системе двух случайных величин: инфицирующей дозы и титра антител, при которых наступает заболевание, а также описать динамику изменения титров антител во времени после инфицирования или вакцинации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В опубликованных научных работах даются (как правило) качественные или полуколичественные оценки. Зачастую описаны не значения титров на заданное время после инфицирования, а значения коэффициентов позитивности. Теоретического обоснования характера изменения титров антител авторы исследований обычно не предоставляют [2, 3, 8, 18, 19]. Так, скорость изменения титров для различных типов антител различается: для IgM- и IgG-антител к  $N$ -белку и  $RBD$ -фрагменту характерна разная

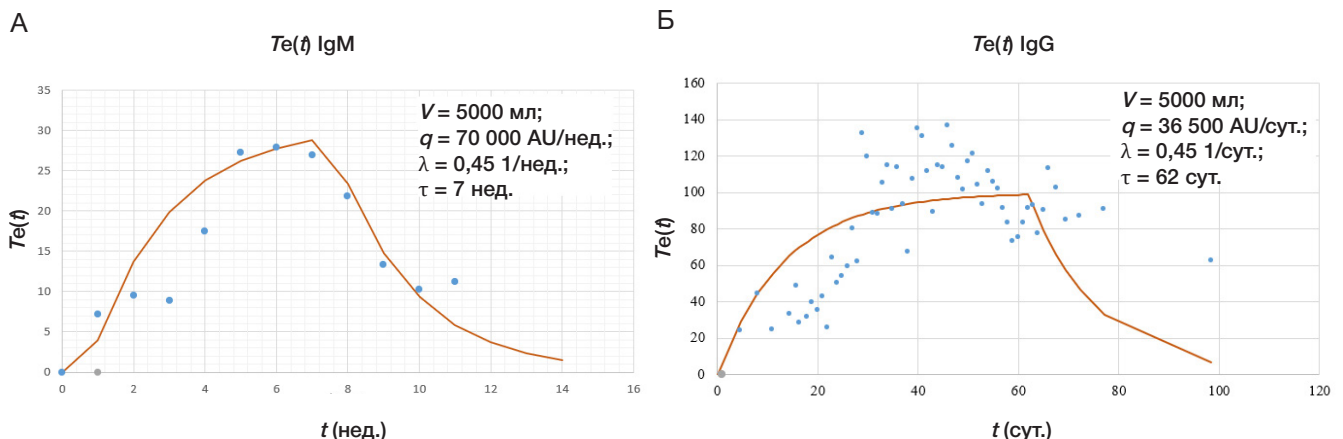


Рис. 3. Характер изменения медианных значений титров IgM (А) и IgG (Б) во времени

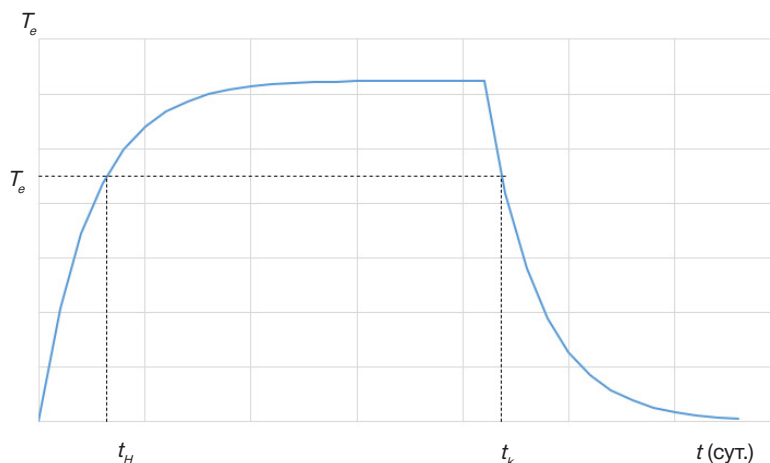


Рис. 4. Графическое решение задачи о длительности иммунитета

динамика выработки. Если IgM-антитела к N-белку быстро нарабатываются и имеют высокий титр, то IgG-антитела к нему же нарабатываются медленнее и не достигают высоких значений. Для IgM- и IgG-антител к RBD характерна обратная картина: быстрый рост IgG-антител и медленный IgM-антител [18, 19]. Большая часть существующих тест-систем ИФА для количественного определения титра антител к SARS-CoV-2 направлены на выявление в крови пациентов S-белка и его фрагмента RBD, а также N-белка коронавируса.

#### ВЫВОДЫ

В ходе исследования были разработаны математические модели: 1) факторный закон заболевания (модель оценки вероятности заболевания человека, имеющего некоторый уровень антител IgG, при действии на него SARS-CoV-2

в некоторой инфицирующей дозе); 2) модель динамики изменения титров антител в организме человека, основанная на усредненной скорости их образования в течение некоторого времени — и одновременного выведения из организма за счет всех механизмов; 3) на основе этих двух моделей разработан способ количественной оценки напряженности и длительности иммунитета. Аналогичные решения будут справедливы и для вакцинированного населения. Для получения конкретных количественных результатов о напряженности и длительности иммунитета необходимо на экспериментальном уровне определить параметры разработанных моделей, что позволит устранить существующий в настоящее время недостаток, связанный с отсутствием одной из основных характеристик вакцины по предназначению: разработчикам вакцин от SARS-CoV-2 неизвестны напряженность и длительность иммунитета.

#### Литература

- Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Shu Q, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol.* 2020 Jul; 92 (7): 755–69. DOI: 10.1002/jmv.25813. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32237160; PMCID: PMC7228220.
- Li K, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun* 11, 6044 (2020). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>.
- Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec; 9 (1): 940–8. DOI: 10.1080/22221751.2020.1762515. PMID: 32357808; PMCID: PMC7273175.
- Кармишин А. М., Борисевич И. В., Круглов А. А., Носов Н. Ю., Поступайло В. Б., Жигарловский Б. А. и др. Теоретические аспекты моделирования эпидемии COVID-19. *ВВ РХБ защиты.* 2020; 4 (90): 73–88.
- Поступайло В. Б., Кармишин А. М., Носов Н. Ю., Жигарловский Б. А.; заявитель и правообладатель. Способ определения количественных характеристик процесса инфицирования населения SARS-CoV-2 в различных странах. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620762 Российской Федерация; явл. 05.04.2021; госрегистрация 16.04.2021.
- Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Макаров М. Л. Теоретические аспекты обоснования количественных показателей опасности аварий потенциально опасных промышленных объектов. *Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций* 2019; 2: 51–66.
- Кармишин А. М., Борисевич И. В., Скворцова В. И., Горяев А. А., Юдин С. М. Вероятность возникновения инфекционного заболевания человека при эпидемии. Медицина экстремальных ситуаций. 2021; 1: 5–11. DOI: 10.47183/mes.2021.007.
- Lei Q, Li Y, Hou HY, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy.* 2021; 76: 551–61. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14622>.
- Дронина А. М., Гузовская Т. С., Северинчик И. В., Бандацкая М. И., Чистенко Г. Н. Основы иммунопрофилактики: учебно-методическое пособие. Минск: БМГУ, 2019; 138 с.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=44bf0ff3-f94e-4c42-954e-a4c53811576c&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44bf0ff3-f94e-4c42-954e-a4c53811576c&t). (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «ЭпиВакКорона». Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t). (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
- REG 174 information for UK healthcare professionals. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/978194/uk-HCP-](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/978194/uk-HCP-)

- covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174\_proposed\_14\_Apr\_2021.pdf. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
13. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Moderna covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 18 years of age and older. Available from: <https://www.modernatx.com/covid19vaccine-eua/eua-fact-sheet-recipients.pdf>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
  14. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in individuals 16 years of age and older. Available from: <https://www.fda.gov/media/144414/download>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
  15. Кармишин А. М., Киреев В. А., Березин Г. И., Афанасьев Р. В. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. М.: ООО «АПР», 2011; 330 с.
  16. Кармишин А. М. К вопросу о безопасной дозе токсичных химических веществ. В сборнике: В. Р. Рембовский, редактор. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург. СПб.: Изд. Политехн. ун-та, 2017; с. 64–66.
  17. Кармишин А. М., Носов Н. Ю., Жигарловский Б. А., Поступайло В. Б. Безопасная доза токсичных химических веществ. В сборнике: Материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «СЫСИНСКИЕ ЧТЕНИЯ — 2020» Москва, 19-20 ноября 2020 г. М.: ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 2020; с. 168–72.
  18. Комбарова С. Ю., Алешкин А. В., Новикова Л. И., Бочкарева С. С., Карпов О. Э., Пулин А. А., и др. Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией Covid-19. 2020. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111756>.
  19. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А., Андреева Е. Е., Комбарова С. Ю., Лялина Л. В., и др. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 жителей Москвы в эпидемический период COVID-19. Инфекционные болезни. 2020; 18 (4): 8–16. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16.

## References

1. Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Shu Q, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol*. 2020 Jul; 92 (7): 755–69. DOI: 10.1002/jmv.25813. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32237160; PMCID: PMC7228220.
2. Li K, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun* 11, 6044 (2020). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>.
3. Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec; 9 (1): 940–8. DOI: 10.1080/22221751.2020.1762515. PMID: 32357808; PMCID: PMC7273175.
4. Karmishin AM, Borisevich IV, Kruglov AA, Nosov NYu, Postupajlo VB, Zhigarlovskij BA, i dr. Teoreticheskie aspekty modelirovaniya jepidemii COVID-19. *VV RHB zashhity*. 2020; 4 (90): 73–88. Russian.
5. Postupajlo VB, Karmishin AM, Nosov NYu, Zhigarlovskij BA; zajavitel' i pravoobladatel'. Sposob opredeleniya kolichestvennyh harakteristik processa inficirovaniya naselenija SARS-CoV-2 v razlichnyh stranah. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh # 2021620762 Rossijskaja Federacija; zjavl. 05.04.2021; gosregistracija 16.04.2021. Russian.
6. Karmishin AM., Gumenjuk VI, Makarov ML. Teoreticheskie aspekty obosnovaniya kolichestvennyh pokazatelej opasnosti avarij potencial'no opasnyh promyshlennyh ob'ektov. *Problemy bezopasnosti i chrezvychajnyh situacij* 2019; 2: 51–66. Russian.
7. Karmishin AM, Borisevich IV, Skvorcova VI, Gorjaev AA, Judin SM. Verojatnost' voznikovenija infekcionnogo zabolevaniya cheloveka pri jepidemii. *Medicina jekstremal'nyh situacij*. 2021; 1: 5–11. DOI: 10.47183/mes.2021.007. Russian.
8. Lei Q, Li Y, Hou HY, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy*. 2021; 76: 551–61. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14622>.
9. Dronina AM, Guzovskaja TS, Severinchik IV, Bandackaja MI, Chistenko GN. Osnovy immunoprofilaktiki: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BMGU, 2019; 138 s. Russian.
10. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Gam-KOVID-Vak. Kombinirovannaja vektornaja vakcina dlja profilaktiki koronavirusnoj infekcii, vyzyvajemoj virusom SARS-CoV-2. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=44bf0ff3-f94e-4c42-954e-a4c53811576c&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44bf0ff3-f94e-4c42-954e-a4c53811576c&t). (Ssylka aktivna na 22 aprelja 2021). Russian.
11. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata «JepiVakKorona». Vakcina na osnove peptidnyh antigenov dlja profilaktiki COVID-19. Dostupno po ssylke: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t). (Ssylka aktivna na 22 aprelja 2021). Russian.
12. REG 174 information for UK healthcare professionals. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/978194/uk-HCP-covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174\\_proposed\\_14\\_Apr\\_2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/978194/uk-HCP-covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174_proposed_14_Apr_2021.pdf). (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
13. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Moderna covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 18 years of age and older. Available from: <https://www.modernatx.com/covid19vaccine-eua/eua-fact-sheet-recipients.pdf>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
14. Fact sheet for recipients and caregivers emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in individuals 16 years of age and older. Available from: <https://www.fda.gov/media/144414/download>. (Ссылка активна на 22 апреля 2021).
15. Karmishin AM, Kireev VA, Berezin GI, Afanasev RV. Matematicheskie metody farmakologii, toksikologii i radiobiologii. M.: ООО «АПР», 2011; 330 s. Russian.
16. Karmishin AM. K voprosu o bezopasnoj doze toksichnyh himicheskij veshhestv. V sbornike: V. R. Rembovskij, redaktor. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjashhennoj 55-letiju FGUP «NII GPJeCh» FMBA Rossii, 17 fevralja 2017 g., g. Sankt-Peterburg. SPb.: Izd. Politehn. un-ta, 2017; s. 64–66. Russian.
17. Karmishin AM, Nosov NYu, Zhigarlovskij BA, Postupajlo VB. Bezopasnaja doza toksichnyh himicheskij veshhestv. V sbornike: Materialy I Nacional'nogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem po jekologii cheloveka, gigiene i medicene okruzhajushhej sredy «SYSINSKIE CHTENIJa — 2020» Moskva, 19-20 nojabrja 2020 g. M.: FGBU «CSP» FMBA Rossii, 2020; s. 168–72. Russian.
18. Kombarova SYu, Aleshkin AV, Novikova LI, Bochkareva SS, Karpov OYe, Pulin AA, i dr. Dinamika antitel k razlichnym antigenam koronavirusa SARS-CoV-2 u bol'nyh s podtverzhdennoj infekciej Covid-19. 2020. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111756>. Russian.
19. Popova AYu, Ezhlova EB, Melnikova AA, Andreeva EE, Kombarova SYu, Ljalina LV, i dr. Kollektivnyj immunitet k SARS-CoV-2 zhitelej Moskvy v jepidemicheskij period COVID-19. *Infekcionnye bolezni*. 2020; 18 (4): 8–16. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16. Russian.