

Методы моделирования и прогнозирования динамики эпидемического процесса инфекционных болезней

Анна Александровна Косова¹, Владислав Игоревич Чалапа^{2✉},
Ольга Петровна Ковтун³

^{1,2,3} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия
✉ neekewa@yandex.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на значительный прогресс в обеспечении общественного здоровья, инфекционные болезни остаются широко распространенными, сохраняя одну из лидирующих позиций в структуре глобальной смертности. Появление новых и «возвращение» ранее известных инфекционных болезней, динамика эпидемий по-прежнему остаются труднопредсказуемыми процессами. Моделирование эпидемического процесса и прогнозирование его динамики являются ценными инструментами принятия решений в области общественного здравоохранения. **Цель работы** – на основании данных научной литературы систематизировать существующие методики моделирования и прогнозирования заболеваемости инфекционными болезнями. **Материалы и методы.** Проведен обзор научной литературы на тему моделирования и прогнозирования заболеваемости инфекционными болезнями. Поиск проводился без временных ограничений. Для изучения публикационной активности использовалась система глубокого анализа текстов. **Результаты и обсуждение.** Выделены следующие наиболее употребительные классы методов моделирования: регрессионные модели, модели временных рядов, многокамерные (компарментные) модели, агентные модели и искусственные нейронные сети. Отмечено, что ряд методов (регрессионный анализ, анализ временных рядов, искусственные нейронные сети) относительно просты в реализации, однако требуют наличия достаточно большого объема ретроспективных данных для обучения модели. Многокамерные модели частично лишены этого ограничения, существует возможность быстрого их создания для анализа «новых» и «возвращающихся» инфекций, однако их реализация связана с проблемой неоднородности популяции хозяина. Агентные модели, наиболее совершенно описывающие неоднородность популяции хозяина и социальных взаимодействий в ней, отличаются высокой технической сложностью. **Заключение.** Существующие методы моделирования в эпидемиологии покрывают основные практические задачи в данной отрасли. Вместе с тем, сохраняется потребность в программной реализации алгоритмов моделирования и прогнозирования в виде дружественных пользователю программных средств, что позволит внедрять их в широкую практику специалистов общественного здравоохранения.

Ключевые слова: эпидемиологический надзор, статистическая модель, математическая модель, агентная модель, искусственные нейронные сети, прогнозирование

Для цитирования: Косова А.А., Чалапа В.И., Ковтун О.П. Методы моделирования и прогнозирования динамики эпидемического процесса инфекционных болезней. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):102–112. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-102-112>

Methods for modelling and forecasting dynamics of infectious diseases

Anna A. Kosova¹, Vladislav I. Chalapa²✉, Olga P. Kovtun³

^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² State Research Center of Virology and Biotechnology Vector, Ekaterinburg, Russia

✉ neekewa@yandex.ru

Abstract

Introduction Despite dramatic progress in public health, infectious diseases are common issue leading to significant burden in terms of morbidity and mortality, and emergence and re-emergence of infections and its dynamic are often unpredictable. Infectious diseases modelling and forecasting is effective instrument for policy making in epidemiology. The aim of the review is to systematize current literature on modelling and forecasting in infectious disease epidemiology. **Materials and methods** Literature review in field of modelling and forecasting of infectious diseases without restrictions by publication date was conducted. Publication activity was estimated using text mining software. **Results and discussion** The following most common classes of modelling methods were marked: regression models, time-series models, compartmental models, agent-based models and artificial neural networks. It was noted that a number of methods (regression analysis, time-series models and artificial neural networks) are relatively simple to implement, but a considerable volume of history data is required for teaching these models. Compartmental models are partially free from this restriction, and they can be rapidly developed for assessment of emerging and reemerging infections, but their implementation presents issues caused by host population heterogeneity. Agent-based models that present most complete descriptions of host population heterogeneity and social interactions within it are extremely complex from the technical point of view. **Conclusion** Despite the presence of various mathematical algorithms for disease modelling, the demand for user-friendly statistical software for disease forecasting in field practice is persist.

Keywords: surveillance, statistical models, mathematical models, agent-based models, artificial neural networks, forecasting

For citation:

Kosova AA, Chalapa VI, Kovtun OP. Methods for modelling and forecasting dynamics of infectious diseases. *Ural medical journal*. 2023;22(4):102–112. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-102-112>

ВВЕДЕНИЕ

Во второй половине XX века в академической среде преобладал оптимизм в отношении готовности человечества к борьбе с инфекционными заболеваниями. Это отразил в своем труде лауреат Нобелевской премии, вирусолог Ф. Бернет, повторив распространенное в то время мнение как ученых, так и неспециалистов: «наиболее вероятный прогноз в отношении будущего инфекционных болезней состоит в том, что с ними будет очень скучно» (“the most likely forecast about the future of infectious disease is that it will be very dull”) [1]. Однако, несмотря на значительный прогресс в обеспечении общественного здоровья, инфекционные болезни остаются широко распространенными, сохраняя одну из лидирующих позиций в структуре глобальной смертности. Появление новых и «возвращение» ранее известных инфекционных болезней, динамика эпидемий по-прежнему остаются труднопредсказуемыми процессами, и в течение только первых 20 лет XXI века человечество столкнулось с такими беспрецедентными угрозами, как SARS (2003 г.), грипп H1N1 (2009 г.), лихорадки

Эбола (2013 г.) и Зика (2016 г.), COVID-19 (2019 г.). В этой связи предсказание развития эпидемического процесса очевидно является мощным инструментом диагностической (аналитической) подсистемы эпидемиологического надзора, способным повысить эффективность борьбы с инфекционными болезнями.

В эпидемиологии предсказание (прогноз) определяют как «метод оценки будущих событий путем экстраполяции существующих тенденций». Отдельно выделяется метод построения сценариев – «предсказание будущих событий на основании серий предположений об альтернативных возможностях, а не на экстраполяции существующих тенденций» [2].

Качество прогноза зависит от ряда условий. Необходим достаточный массив ретроспективных данных, собранных с определенной точностью. Период наблюдения, предшествующий прогнозу, должен содержать информацию о долгосрочных трендах, сезонных и других циклических изменениях, так как подобные повторяющиеся тенденции и в будущем могут воспроизводиться с

большой вероятностью. Качественный учет таких явлений существенно повышает уровень аппроксимации прогнозных значений, полученных в ходе моделирования. Закономерности, обнаруженные в ретроспективных данных, должны находить биологически правдоподобное объяснение с точки зрения природы возбудителя, факторов среды и свойств изучаемой человеческой популяции. Следует учитывать любые вмешивающиеся факторы, такие как изменения классификации, порядка диагностики изучаемого заболевания. Помимо данных, получаемых в рамках функционирования информационной подсистемы эпидемиологического надзора, при построении моделей эпидемического процесса могут применяться и сохранившиеся исторические материалы [3].

При составлении долгосрочного прогноза учитывается действие факторов, которые могут появиться в будущем и оказать влияние на фактический уровень заболеваемости. Это могут быть факторы среды (например, климатические); факторы, связанные с образом жизни изучаемой популяции людей и их готовностью модифицировать свое поведение в зависимости от воспринимаемой степени эпидемиологической угрозы; генетические изменения в популяции возбудителя [4].

Процедура создания прогноза в общем виде состоит из следующих этапов [5]:

1. Определение области и границ прогноза. Объектом прогнозирования должно быть заболевание, представляющее собой актуальную проблему здравоохранения. По типу прогнозируемого события различают модели, прогнозирующие накопленную заболеваемость, срок, длительность и интенсивность подъема заболеваемости. Необходимо определить горизонт прогнозирования: до 3 месяцев (краткосрочный), от 3 месяцев до 2 лет (среднесрочный), свыше двух лет (долгосрочный). При этом для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования могут применяться принципиально разные методы.

2. Определение входных переменных. Исследователю необходимо выбрать данные, на которых будет строиться прогноз, глубину анализируемого периода, оценить опасность ошибок, связанных с изменениями классификации изучаемого заболевания и наличие вмешивающихся факторов, способных повлиять на результат прогноза.

3. Оценка качества входных данных и подготовка их к анализу. Исходными данными для построения прогноза могут служить сведения о состоянии здоровья изучаемой популяции (заболеваемость, частота обращения за медицинской помощью), результаты мониторинга циркуляции возбудителей, средовых и социальных факторов. Все первичные материалы проверяются на надежность, оценивается их полнота, наличие пропусков и высказывающихся значений (выбросов).

4. Анализ данных. Изучаются свойства входных

значений: наличие тенденций, сезонных и других циклических изменений. Производится поиск взаимосвязей между различными входными переменными (например, методами корреляционного анализа).

5. Выбор методов прогнозирования и их применение к входным значениям.

6. Сравнение результатов работы различных методов прогнозирования.

7. Выбор окончательного варианта прогноза.

8. Мониторинг ситуации и обновление прогноза.

В эпидемиологии моделирование служит несколькими задачам [6]:

- 1) изучение закономерностей распространения инфекционных заболеваний;

- 2) прогнозирование тенденций эпидемического процесса;

- 3) оценка потенциальной эффективности и планирование профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В практической деятельности эпидемиологов прогнозирование является наиболее очевидным вариантом применения моделирования.

Цель работы – на основании данных научной литературы систематизировать существующие методики моделирования и прогнозирования заболеваемости инфекционными болезнями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проведен в базе данных Pubmed без временных ограничений. Поскольку поиск по простым ключевым словам дал крайне неспецифические результаты, в поисковый запрос были включены тематические рубрикаторы и операторы исключения. В итоге поиск научных работ производился по следующему запросу: (“epidemics” [mesh terms] OR “infections” [mesh terms]) AND (“forecasting” [mesh terms] OR “models, statistical” [mesh terms]) NOT “therapy” NOT “Cardiovascular” NOT “telemedicine” NOT “cell”». Найденные публикации сохранялись с помощью библиографического менеджера Zotero 5.0.95.1 и проверялись на предмет соответствия тематике обзора в два этапа: просеиванием по названию публикации и тексту резюме, по полному тексту.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе поиска найдена 29 221 публикация. Основная масса научных работ, посвященных изучаемой тематике (68,8 %), вышла в период с 2007 г. по 2021 г., при этом публикационная активность значимо возросла в период пандемии COVID-19 (рис. 1). Статьи, связанные перекрестным цитированием, опубликованы главным образом в 2010–2016 гг.

Из всего многообразия описанных методов моделирования и прогнозирования наиболее активно применяются следующие типы моделей: статистические (регрессионные, модели временных рядов), математические (компаратментные (многокамерные), агентные) и основанные на ма-

шинном обучении (метод случайного леса (random forest), искусственные нейронные сети). Наряду с перечисленным существуют ансамблевые модели:

в них вычисляются веса одиночных прогнозов при их объединении, основываясь на том, насколько хорошо они работали на обучающей выборке.

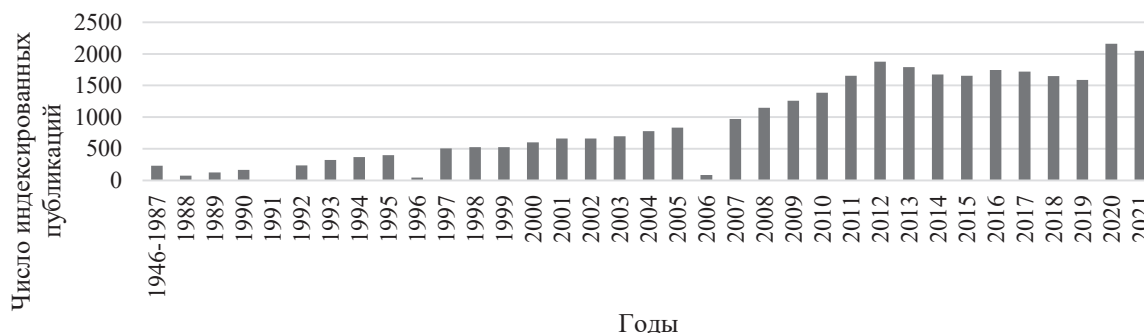


Рис. 1. Динамика публикационной активности на тему моделирования и прогнозирования в эпидемиологии, библиографическая система Pubmed (параметры поиска приведены в тексте)

Регрессионные модели

Данный класс моделей применяется для описания взаимоотношений между риском неблагоприятного исхода (переменной исхода) и объясняющими переменными. При этом необходимо отметить, что под исходом может пониматься широкий диапазон событий, включая смерть, заболевание, выздоровление, ремиссию. Поскольку в биологических системах параметры редко имеют нормальное распределение, вместо собственно линейных регрессионных моделей чаще применяются обобщенные линейные модели. К этой категории относятся модель Кокса, логистическая регрессия и регрессия Пуассона, отрицательная биномиальная регрессия.

Регрессионные модели строятся из допущения, что тенденции эпидемического процесса зависят от некоторых факторов, интенсивность которых легко измерима. При этом взаимосвязь между переменной исхода и независимыми переменными должна быть биологически объяснима, а риск возможного воздействия вмешивающейся переменной, оказывающей влияние одновременно на переменную исхода и объясняющую переменную по возможности исключен (что является частью регрессионной диагностики).

Прогнозирование на основе регрессионных моделей применяется в отношении инфекционных заболеваний с выраженной сезонностью, когда влияние на эпидемический процесс климатических и других средовых факторов представляется высоковероятным. Поэтому регрессионный анализ нашел широкое применение в прогнозировании эпидемического процесса трансмиссивных инфекций. Например, модель прогнозирования заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Австрии, Германии и Швейцарии основана на таких предикторах, как климатические параметры, характеристика населения, охват профилактическими прививками и индекс плодоношения бука европейского (*Fagus sylvatica*), плодами которого питаются грызуны-прокормители иксодовых кле-

щей [7]. Также модель с похожим принципом была разработана для прогнозирования заболеваемости лихорадкой денге [8]. В работе Chatterjee С. и соавторов продемонстрирована работоспособная модель, предсказывающая заболеваемость малярией, где в качестве предикторов использованы частота лабораторного подтверждения случаев малярии, максимальная температура воздуха, минимальная влажность и численность населения анализируемой территории [9].

Регрессионные модели применяются для прогнозирования и других классов инфекционных заболеваний. Так, для энтеровирусной инфекции было многократно и убедительно показано влияние климатических факторов на заболеваемость [10, 11], что позволило создать модели прогнозирования, в которых в качестве объясняющих переменных использованы интенсивность инсоляции, температура воздуха, влажность и скорость ветра [12]. Существуют также регрессионные модели заболеваемости диарейными инфекциями [13, 14], в том числе ротавирусной инфекцией [15].

Регрессионные модели используются для прогнозирования и заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и оценки эпидемиологической ситуации. Так, Национальная сеть безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network, NHSN) Центров контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США внедрила методику моделирования эпидемического процесса инфекций области хирургического вмешательства, госпитальных пневмоний, катетер-ассоциированных инфекций и ряда других ИСМП с применением отрицательной биномиальной и логистической регрессии. Спрогнозированное число случаев ИСМП применяется для расчета стандартизованного отношения числа случаев заболеваний (Standardized Infection Ratio, SIR), которое вычисляется как отношение числа наблюдаемых случаев к числу спрогнозированных случаев.

При статистически значимом росте показателя делается вывод о возможном эпидемиологическом неблагополучии, при снижении – о возможном недоучете случаев ИСМП [16].

Таким образом, регрессионные модели являются ценным инструментом анализа эпидемиологических данных, раскрывающим детерминанты эпидемического процесса. В отличие от моделей, описывающих передачу инфекции от человека к человеку, прогноз на основе регрессии применим к инфекциям, при которых передача возбудителя происходит опосредованно (с участием водного фактора или переносчика). Вместе с тем, потребность в большом объеме ретроспективных данных затрудняет применение регрессии для моделирования новых и «возвращающихся» инфекций.

Анализ временных рядов

Анализ временных рядов с использованием статистического моделирования является одним из наиболее популярных приложений статистических методов в прогнозировании динамики финансовых показателей, в климатологии, космологии, статистической физике и в других отраслях знаний [17]. Метод предполагает изучение структуры временного ряда для последующего прогнозирования путем экстраполяции и включает в себя разложение (декомпозицию) временного ряда с получением четырех основных компонент: тренда (характеризует долговременную тенденцию в данных), циклической компоненты (долговременные циклические колебания, обычно занимающие несколько лет), сезонной компоненты (кратковременные циклические изменения с фиксированной частотой) и нерегулярной компоненты («шум», вызванный действием случайных факторов). Простейшая модель данного класса строится на основе параметров авторегрессии наблюдаемого временного ряда (авторегрессионная модель, AR). Дальнейшее развитие моделей данного класса привело к появлению модели авторегрессии – скользящего среднего (ARMA), интегрированной модели авторегрессии – скользящего среднего (ARIMA) и ряда других. В современной эпидемиологии модель ARIMA нашла применение в анализе и прогнозировании заболеваемости населения при многих болезнях: COVID-19 [18, 19], грипп [20,21], энтеровирусная инфекция [22], острые кишечные инфекции [23], лихорадка денге [24], эпидемический паротит [25], бруцеллез [26], туберкулез [27].

Несмотря на универсальность, модель ARIMA имеет некоторые ограничения на применение при прогнозировании процессов с выраженной сезонностью. Именно поэтому в таких случаях предпочтительно применение модели SARIMA (Seasonal ARIMA, модель сезонной интегрированной авторегрессии – скользящего среднего) [28]. SARIMA является расширением ARIMA, которое явно поддерживает одномерные данные временных рядов с сезонным компонентом. Модель этого класса была

использована для прогнозирования заболеваемости гриппом [29, 30], энтеровирусной инфекцией [12], эпидемическим паротитом [31], холерой [32], геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [33], малярией [34].

Наряду с перечисленными моделями ограниченное применение находят адаптивные (самокорректирующиеся) модели. Так, модель Хольта – Уинтерса была применена для прогнозирования заболеваемости кампилобактериозом [35].

Следует отметить, что модели временных рядов, как и регрессионные модели, требуют для анализа достаточно большой набор ретроспективных данных. Вместе с тем, в отличие от регрессионных моделей анализ временных рядов не требует изучения взаимоотношений между моделируемым процессом и объясняющими его независимыми переменными, что делает данный класс моделей относительно простым в применении. Кроме того, анализ временных рядов позволяет моделировать эпидемический процесс инфекций, не передаваемых напрямую от человека к человеку.

Многокамерные модели

Исторически наиболее ранним [36] классом моделей в эпидемиологии являются многокамерные модели (compartamental model [37]), в которых возможные состояния индивидов в популяции (в контексте изучаемого инфекционного заболевания) сводятся к набору классов (состояний), а переход из одного класса в другой описывается системой дифференциальных уравнений. Скорость этого перехода вычисляется на основе наблюдений. Модели данного типа дополнительно подразделяют на детерминистские и стохастические, с непрерывными и дискретными параметрами (главным образом временем) [38]. Также существуют модели, в которых переход из класса в класс описывается ветвящимися процессами, такими как марковская цепь Монте-Карло (MCMC) [39, 40].

В простейшей модели SIR три класса: восприимчивый (S – susceptible), инфицированный (I – infected) и выздоровевший (или выбывший, R – recovered/removed) человек. Класс восприимчивых характеризуется отсутствием иммунитета в результате ранее перенесенного заболевания. Численность этого класса увеличивается за счет рождаемости и миграции и уменьшается за счет естественной смертности и перехода в состояние инфицированных. Численность группы инфицированных увеличивается в результате распространения инфекции и уменьшается в результате выздоровления или смерти, в т.ч. естественной. Выздоровевшие и умершие индивиды из класса инфицированных переходят в класс выбывших (рис. 2). Для упрощения модели в отдельных случаях естественное движение населения может не приниматься во внимание [38].

Модель SIR может усложняться путем добавления дополнительных классов. Так, латентный класс E (exposed) описывает индивидов, уже зара-

женных, но еще не заразных (т.е. не участвующих в процессе передачи инфекции) с образованием модели SEIR [41]. Применение таких моделей особенно важно при длительном инкубационном пе-

риоде, поскольку применение модели SIR в данной ситуации даст неудовлетворительный результат: инкубационный период будет вносить задержку в распространение инфекции.



Рис. 2. Схема модели SIR

Если изучаемое заболевание после перенесения не оставляет стойкий напряженный иммунитет, индивиды из класса R в последующем переходят обратно в класс восприимчивых S (модель SIRS). Для некоторых инфекций класс R может не применяться вообще (модель SIS для гриппоподобных заболеваний [42], модель SI для ВИЧ-инфекции [43]).

При моделировании распространения высококонтагиозных инфекций, поражающих детей раннего возраста, наличие материнских антител, де-

лающих младенца невосприимчивым по крайней мере в первые 6 месяцев жизни, может вносить существенные погрешности в модель. В таких случаях отдельно выделяют класс невосприимчивых лиц в результате наличия материнских антител (M – maternally derived immunity) [44].

Дополнительная детализация многокамерной модели предполагает дальнейшее ветвление классов с введением класса носителей (C – carrier), изолированных (Q – quarantined), умерших (D – deceased) и т.д. (рис. 3) [45].

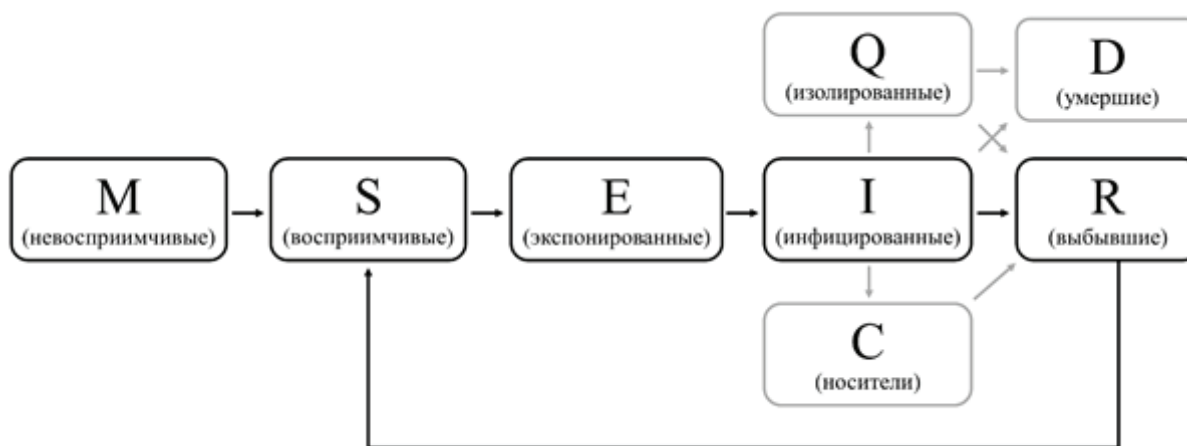


Рис. 3. Схема модели MSEIRS с дополнительными классами и сценариями (отмечены серым цветом)

В эпидемиологии многокамерные модели являются исторически наиболее ранними и широко распространенными. В научной литературе описаны варианты их использования при целом ряде инфекционных заболеваний: COVID-19 [46, 47], грипп [48, 49], ротавирусная инфекция [50, 51], норовирусная инфекция [40], энтеровирусная инфекция [52], корь [53], туберкулез [54], инфекции, передающиеся половым путем [55], ИСМП [56]. Большое историческое значение имеет модель Барояна – Рвачева, описывающая процесс распространения гриппа на территории СССР с учетом пассажирооборота на транспорте дальнего следования [57].

В отличие от регрессионных моделей и моделей временных рядов создание многокамерных моделей не требует большого объема (глубины) ретроспективных данных. Это преимущество становится особенно важным при необходимости анализа

вновь возникающей или «возвращающейся» инфекции. Кроме того, многокамерные модели являются относительно простыми технически. Вместе с тем, данный класс моделей применяется главным образом для анализа инфекций, непосредственно передающихся от человека к человеку, поскольку опосредованная передача (с участием водного фактора или живого переносчика) затрудняет математическую формализацию.

Следует отметить, что классические многокамерные модели построены с учетом допущения равномерного перемешивания, которое практически невыполнимо, и преодоление этой проблемы требует их дополнительного усложнения [58].

Агентные модели

С появлением современных высокопроизводительных средств вычисления появилась техническая возможность создания моделей принципиально нового класса, описывающих изучаемый

процесс как систему децентрализованных виртуальных элементов (агентов), взаимодействующих друг с другом и со средой в соответствии с набором правил, определенных исследователем. В таких моделях, названных агентными, процесс моделирования иерархически организован «снизу-вверх» от отдельно взятых элементов к их совокупности, что определяет поведение системы в целом [59]. Агенты могут быть наделены множеством различных свойств, включая принадлежность к социо-экономической группе, плотность контактов внутри нее и за пределами, показатели индивидуального здоровья. Агентные модели характеризуются принципиально более высокой технической сложностью их реализации в сравнении с моделями других классов. Вместе с тем, они точнее описывают неоднородность свойств изучаемой популяции и вероятностей прогнозируемых событий [60].

В эпидемиологии инфекционных болезней агентные модели состоят как минимум из трех компонентов: популяция, социальные взаимодействия и модель передачи инфекции [61]. Последний компонент может быть реализован в виде варианта многокамерной модели, в которую за счет других компонентов привносится необходимая гетерогенность популяции и взаимодействий внутри нее [62].

Агентные модели широко применяются для моделирования эпидемического процесса и ответных мероприятий, в том числе на уровне государственных служб. Существуют модели распространения COVID-19 [63], гриппа А (H5N1) [64] и гриппоподобных заболеваний [65], кори [66], ВИЧ-инфекции [67], норовирусной инфекции в медицинских организациях [68]. Разработаны модели распространения натуральной оспы в случае актов биотерроризма и влияния мер вакцинации [69].

Данный класс моделей особенно ценен возможностью моделировать влияние противоэпидемических и профилактических мероприятий на ход эпидемического процесса и тем самым оценивать их потенциальную эффективность. Их существенным ограничением является трудоемкость создания и калибровки моделей, что затрудняет их оперативное применение в отношении «новых» и «возвращающихся» инфекций.

Искусственные нейронные сети

С развитием технологий искусственного интеллекта в эпидемиологии стали появляться новые классы моделей. Термин «искусственные нейронные сети» (ИНС) охватывает совокупность широко применяемых методов машинного обучения, имитирующих механизмы, которые действуют в биологических организмах. Вычислительные элементы соединяются между собой посредством связей, имеющих определенные веса, которые играют ту же роль, что и силы синаптических связей в биологических организмах. Каждый вход нейрона масштабируется в соответствии с его весом, что

влияет на результат вычисления функции в каждом элементе. Процесс обучения происходит путем изменения весов связей, соединяющих нейроны. Точно так же, как для обучения биологических систем нужны внешние стимулы, в искусственных нейронных сетях внешним стимулом являются тренировочные данные, содержащие пары значений «вход-выход» той функции, которой должна обучиться сеть. Нейронная сеть использует тренировочные данные, передаваемые ей в качестве входных обучающих примеров, для предсказания (прогнозирования) выходных значений. Тренировочные данные обеспечивают обратную связь, позволяющую корректировать веса в нейронной сети в зависимости от того, насколько адекватен выход, предсказанный для конкретного входного значения. Таким образом, принцип работы ИНС с обучением учителем имеет много общего с регрессионной моделью.

Для моделирования в эпидемиологии применяются ИНС с различной архитектурой. Так, многослойный перцептрон (перцептрон) с обратным распространением ошибки применяется для прогнозирования заболеваемости COVID-19 [70], гриппоподобными [71] и диарейными [72] заболеваниями, энтеровирусной инфекцией [73], малярией [72], клещевым вирусным энцефалитом [74], токсокарозом [75]. Наряду с этим, применяются нейросети с долгой краткосрочной памятью (для прогнозирования заболеваемости гриппом [76] и гриппоподобными заболеваниями [77]), рекуррентные нейросети (для прогнозирования заболеваемости респираторными и кишечными инфекциями [78]), сети радиально-базисных функций (для прогнозирования заболеваемости гепатитом В [79]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее употребительные классы методов моделирования динамики инфекционных болезней включают статистические модели (регрессионные, модели временных рядов), математические модели (детерминистские и стохастические многокамерные (или компартментные), агентные), а также искусственные нейронные сети. При этом ряд методов (регрессионный анализ, анализ временных рядов, искусственные нейронные сети) относительно просты в реализации, однако требуют наличия достаточно большого объема ретроспективных данных для обучения модели. Многокамерные модели частично лишены этого ограничения, существует возможность быстрого их создания для анализа «новых» и «возвращающихся» инфекций, однако их реализация связана с проблемой неоднородности популяции хозяина. Агентные модели, наиболее совершенно описывающие неоднородность популяции хозяина и социальных взаимодействий в ней, отличаются высокой технической сложностью.

Таким образом, современная эпидемиология

располагает многообразием методов математического моделирования, способным охватить весь спектр потребностей специалистов общественного здравоохранения. Очевидно, необходима реализация подобных методов в виде доступных и дружественных пользователю программных про-

дуктов, а также дополнительная профессиональная подготовка эпидемиологов в области анализа данных. Оптимальным решением представляется создание отраслевого программного обеспечения, пригодного в том числе для образовательных целей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Burnet FM, White DO. Natural History of Infectious Disease. CUP Archive. 1972. pp. 263.
2. A dictionary of epidemiology, 4th ed., ed. Last J.M. New York ; Oxford University Press : 2001. pp. 73.
3. Chowell G, Nishiura H, Bettencourt LM. Comparative estimation of the reproduction number for pandemic influenza from daily case notification data. *J R Soc Interface*. 2007;4(12):155–166. <http://doi.org/10.1098/rsif.2006.0161>.
4. Forecasting in communicable diseases. WHO Eastern Mediterranean Region Part I. *Wkly Epidemiol Rec*. 2000;75(10):80–83.
5. Forecasting in communicable diseases. WHO Eastern Mediterranean Region. Part II. Steps for effective forecasting. *Rel Epidemiol Hebd*. 2000;75(16):126–129.
6. Daley DJ, Gani J. Epidemic Modelling: An Introduction. Cambridge University Press : 2001. 213 p.
7. Rubel F, Brugger K. Tick-borne encephalitis incidence forecasts for Austria, Germany, and Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11(5):101437. <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101437>.
8. Liu-Helmersson J, Quam M, Wilder-Smith A et al. Climate change and aedes vectors: 21st century projections for dengue transmission in Europe. *EBioMedicine*. 2016;7:267–277. <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.046>.
9. Chatterjee C, Sarkar RR. Multi-step polynomial regression method to model and forecast malaria incidence. *PLoS One*. 2009;4(3):e4726. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0004726>.
10. Pons-Salort M, Oberste M, Pallansch M et al. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(12):3078–3083. <http://doi.org/10.1073/pnas.1721159115>.
11. Xiao X, Gasparini A, Huang J et al. The exposure-response relationship between temperature and childhood hand, foot and mouth disease: A multicity study from mainland China. *Environ Int*. 2017;100:102–109. <http://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.021>.
12. Fu T, Chen T, Dong Z et al. Sun development and comparison of forecast models of hand-foot-mouth disease with meteorological factors. *Sci Rep*. 2019;9:1–7. <http://doi.org/10.1038/s41598-019-52044-5>.
13. Horn L, Hajat A, Sheppard L et al. Ebi Association between Precipitation and Diarrheal Disease in Mozambique. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):709. <http://doi.org/10.3390/ijerph15040709>.
14. Thompson CN, Zelner JL, Nhu TDH et al. The impact of environmental and climatic variation on the spatiotemporal trends of hospitalized pediatric diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Health Place*. 2015;35:147–154. <http://doi.org/10.1016/j.healthplace.2015.08.001>.
15. Bhandari D, Bi P, Dhimal M et al. Non-linear effect of temperature variation on childhood rotavirus infection: A time series study from Kathmandu, Nepal. *Sci Total Environ*. 2020;748:141376. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141376>.
16. Mu Y, Edwards JR, Horan TC et al. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the National Healthcare Safety Network. *Inf Contr Hosp Epidemiol*. 2011;32(10):970–986.
17. Плотников А.Н. Элементарная теория анализа и статистическое моделирование временных рядов. 1-е издание. С-Пб ; Издательство Лань : 2016. С. 220.
Plotnikov AN. Elementary Theory of Analysis and Statistical Modeling of Time Series. 1st edition. St. Petersburg ; Lan' Publisher : 2016. pp. 220.
18. Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L et al. Application of the ARIMA model on the COVID-2019 epidemic dataset. *Data Brief*. 2020;29:105340. <http://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105340>.
19. Sahai AK, Rath N, Sood V, Singh MP. ARIMA modelling & forecasting of COVID-19 in top five affected countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1419–1427. <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.042>.
20. Wang C, Li Y, Feng W et al. Epidemiological Features and Forecast Model Analysis for the Morbidity of Influenza in Ningbo, China, 2006–2014. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6):559. <http://doi.org/10.3390/ijerph14060559>.
21. Rao X, Chen Z, Dong H et al. Yan Epidemiology of influenza in hospitalized children with respiratory tract infection in Suzhou area from 2016 to 2019. *J Med Virol*. 2020;92(12):3038–3046. <http://doi.org/10.1002/jmv.26015>.
22. Liu L, Luan RS, Yin F et al. Predicting the incidence of hand, foot and mouth disease in Sichuan province, China using the ARIMA model. *Epidemiol Infect*. 2016;144(1):144–151. <http://doi.org/10.1017/S0950268815001144>.

23. Fang X, Liu W, Ai J et al. Forecasting incidence of infectious diarrhea using random forest in Jiangsu Province, China. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):222. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-4930-2>.
24. Cortes F, Turchi Martelly MC, Arraes de Alencar Ximenes R et al. Time series analysis of dengue surveillance data in two Brazilian cities. *Acta Trop.* 2018;182:190–197. <http://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.03.006>.
25. Zha W-T, Li W-T, Zhou N et al. Effects of meteorological factors on the incidence of mumps and models for prediction, China. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):468. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-05180-7>.
26. Wang L, Liang C, Wu W et al. Epidemic Situation of Brucellosis in Jinzhou City of China and Prediction Using the ARIMA Model. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:1429462. <http://doi.org/10.1155/2019/1429462>.
27. Ветров В.В., Лялина Л.В., Плавинский С.Л., Историк О.А. Оценка проявлений и прогнозирование заболеваемости туберкулезом на территориях Северо-Запада России. Профилактическая и клиническая медицина. 2020;1(74):51–57.
- Vetrov VV, Lyalina LV, Plavinskii SL, Historik OA. Assessment of manifestations and prediction of morbidity in the North-West of Russia. *Preventive and Clinical Medicine = Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2020;1(74):51–57. (In Russ.).
28. Nobre FF, Monteiro AB, Telles PR, Williamson GD. Dynamic linear model and SARIMA: a comparison of their forecasting performance in epidemiology. *Stat Med.* 2001;20(20):3051–3069. <http://doi.org/10.1002/sim.963>.
29. Lu J, Meyer S. Forecasting flu activity in the United States: benchmarking an endemic-epidemic beta model. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1381. <http://doi.org/10.3390/ijerph17041381>.
30. Cong J, Ren M, Xie S, Wang P. Predicting seasonal influenza based on SARIMA model, in Mainland China from 2005 to 2018. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):E4760. <http://doi.org/10.3390/ijerph16234760>.
31. Xu Q, Li R, Liu Y et al. Forecasting the incidence of mumps in Zibo City based on a SARIMA model. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(8):925. <http://doi.org/10.3390/ijerph14080925>.
32. Daisy SS, Saiful Islam AKM, Akanda AS et al. Developing a forecasting model for cholera incidence in Dhaka megacity through time series climate data. *J Water Health.* 2020;18(2):207–223. <http://doi.org/10.2166/wh.2020.133>.
33. Qi C, Zhang D, Zhu Y et al. SARFIMA model prediction for infectious diseases: application to hemorrhagic fever with renal syndrome and comparing with SARIMA. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):243. <http://doi.org/10.1186/s12874-020-01130-8>.
34. Ebhuoma O, Gebreslasie M, Magubane L. A Seasonal autoregressive integrated moving average (SARIMA) forecasting model to predict monthly malaria cases in KwaZulu-Natal, South Africa. *S Afr Med J.* 2018;108(7):573–578. <http://doi.org/10.7196/SAMJ.2018.v108i7.12885>.
35. Al-Sakkaf A, Jones G. Comparison of time series models for predicting campylobacteriosis risk in New Zealand. *Zoonoses Public Health.* 2014;61(3):167–174. <http://doi.org/10.1111/zph.12046>.
36. Kermack WO, McKendrick AG, Walker GT. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A.* 1927;115(772):700–721. <http://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>.
37. Герасимов А.Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных заболеваний. Тихоокеанский Медицинский Журнал 2019;3(77):80–83.
- Gerasimov AN. Models and statistical analysis in infectious disease epidemiology. *Pacific Medical Journal = Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2019;3(77):80–83. (In Russ.).
38. Anderson RM, Anderson B, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford university press : 1992. pp. 122–144.
39. Nouvellet P, Cori A, Garske T et al. A simple approach to measure transmissibility and forecast incidence. *Epidemics.* 2018;22:29–35. <http://doi.org/10.1016/j.epidem.2017.02.012>.
40. Gaythorpe KAM, Trotter CL, Conlan AJK. Modelling norovirus transmission and vaccination. *Vaccine.* 2018;36(37):5565–5571. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.053>.
41. Li MY, Muldowney JS. Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Math Biosci.* 1995;125(2):155–164. [http://doi.org/10.1016/0025-5564\(95\)92756-5](http://doi.org/10.1016/0025-5564(95)92756-5).
42. Weidemann F, Dehnert M, Koch J et al. Bayesian parameter inference for dynamic infectious disease modelling: rotavirus in Germany. *Stat Med.* 2014;33(9):1580–1599. <http://doi.org/10.1002/sim.6041>.
43. Носова Е.А. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции. Математическая биология и биоинформатика. 2012;7(2):632–675.
- Nosova EA. Models for control and spread of HIV. *Mathematical Biology and Bioinformatics = Matematicheskaya biologiya i bioinformatika.* 2012;7(2):632–675. (In Russ.).
44. Inaba H. Age-structured homogeneous epidemic systems with application to the MSEIR epidemic model. *J Math Biol.* 2007;54(1):101–146. <http://doi.org/10.1007/s00285-006-0033-y>.
45. Liu X-X, Fong SJ, Dey N et al. A new SEAIRD pandemic prediction model with clinical and epidemiological data analysis on COVID-19 outbreak. *Appl Intell.* 2021;51:4162–4198. <http://doi.org/10.1007/s10489-020-01938-3>.
46. Goic M, Bozanic-Leal MS, Badal M, Basso LJ. COVID-19: Short-term forecast of ICU beds in times of crisis. *PLoS ONE.* 2021;16(1):e0245272. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0245272>.
47. IHME COVID-19 Forecasting Team. Modeling COVID-19 scenarios for the United States. *Nat Med.* 2021;27(1):94–105. <http://doi.org/10.1038/s41591-020-1132-9>.
48. Zhou L, Li J, Shi D et al. Huang predicting influenza epidemic for United States. *Int J Environ Health Res.* 2020;1231–1237. <http://doi.org/10.1080/09603123.2020.1866754>.
49. Leonenko VN, Ivanov SV. Prediction of influenza peaks in Russian cities: Comparing the accuracy of two SEIR models. *Math Biosci Eng MBE.* 2018;15(1):209–232. <http://doi.org/10.3934/mbe.2018009>.
50. Olson DR, Lopman BA, Konty KJ et al. Surveillance data confirm multiyear predictions of rotavirus dynamics in New

- York City. *Sci Adv.* 2020;6(9):P. eaax0586. <http://doi.org/10.1126/sciadv.aax0586>.
51. Кудрявцев В.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.Н. с соавт. К вопросу о распространенности ротавирусной инфекции на различных территориях. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;3(76):22–28.
- Kudryavtsev VV, Mindlina AY, Gerasimov AN et al. To the question on the prevalence of rotavirus infection in different areas. *Epidemiology and vaccine prophylaxis = Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2014;3(76):22–28. (In Russ.).
52. Lai C-C, Jiang D-S, Wu H-M, Chen H-H. A dynamic model for the outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Taiwan. *Epidemiol Infect.* 2016;144(7):1500–1511. <http://doi.org/10.1017/S0950268815002630>.
53. Caudron Q, Mahmud AS, Metcaff CJE et al. Predictability in a highly stochastic system: final size of measles epidemics in small populations. *J R Soc Interface.* 2015;12(102):20141125. <http://doi.org/10.1098/rsif.2014.1125>.
54. Pitman R, Jarman B, Coker R. Tuberculosis transmission and the impact of intervention on the incidence of infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(6):485–491. <http://doi.org/10.5588/09640569512986>.
55. Плавинский С.Л. Математическое моделирование распространения инфекций, передающихся половым путем. Значение для общественного здоровья и здравоохранения. Медицина. 2013;1(2):29–37.
- Plavinsky SL. Mathematical modeling of sexually transmitted infections spread. Public health implications. *Meditsina = Medicine.* 2013;1(2):29–37. (In Russ.).
56. Герасимов А.Н. Динамика эпидемического процесса с антибиотикоустойчивым вариантом возбудителя. Математическое Моделирование. 2019;31(3):109–123. <http://doi.org/10.1134/S0234087919030080>.
- Gerasimov AN. The dynamics of the epidemic process with antibiotic-resistant variant of the pathogen. *Mathematical Modeling = Matematicheskoye modelirovaniye.* 2019;31(3):109–123. (In Russ.). <http://doi.org/10.1134/S0234087919030080>.
57. Baroyan OV, Rvachev LA, Basilevsky UV et al. Computer modelling of influenza epidemics for the whole country (USSR). *Adv Appl Probab.* 1971;3(2):224–226. <http://doi.org/10.2307/1426167>.
58. Roberts M, Andraesen V, Lloyd A, Pellis L. Nine challenges for deterministic epidemic models. *Epidemics.* 2015;10:49–53. <http://doi.org/10.1016/j.epidem.2014.09.006>.
59. Epstein JM, Axtell R. Growing artificial societies: social science from the bottom up. Brookings Institution Press : 1996. pp. 165.
60. Railsback SF. Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction. 2nd edition. Princeton, NJ ; Princeton University Press : 2019. pp. 360.
61. Eubank S, Guclu H, Kumar VSA et al. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature.* 2004;429(6988):180–184. <http://doi.org/10.1038/nature02541>.
62. Chowell G, Sattenspiel L, Bansal S, Viboud C. Mathematical models to characterize early epidemic growth: A Review. *Phys Life Rev.* 2016;18:66–97. <http://doi.org/10.1016/j.plrev.2016.07.005>.
63. Hoertel N, Blanchier M, Blanco C et al. A stochastic agent-based model of the SARS-CoV-2 epidemic in France. *Nat Med.* 2020;26(9):1417–1421. <http://doi.org/10.1038/s41591-020-1001-6>.
64. Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature.* 2005;437(7056):209–214. <http://doi.org/10.1038/nature04017>.
65. Влад А.И., Санникова Т.Е., Романюха А.А. Моделирование распространения респираторных вирусных инфекций в городе: мультиагентный подход. Математическая биология и биоинформатика/ 2020;15(2):338–356. <http://doi.org/10.17537/2020.15.338>
- Vlad AI, Sannikova TE, Romanyukha AA. Transmission of acute respiratory infections in a city: agent-based approach. *Mathematical Biology and Bioinformatics = Matematicheskaya biologiya I bioinformatika.* 2020;15(2):338–356. (In Russ.). <http://doi.org/10.17537/2020.15.338>.
66. Enanoria WTA, Liu F, Zipprich J et al. The Effect of Contact Investigations and Public Health Interventions in the Control and Prevention of Measles Transmission: A Simulation Study. *PloS One.* 2016;11(12):e0167160. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0167160>.
67. Escudero DJ, Lurie MN, Meyer KH et al. Acute HIV infection transmission among people who inject drugs in a mature epidemic setting. *AIDS Lond Engl.* 2016;30(16):2537–2544. <http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001218>.
68. Bartsch SM, Huang SS, Wong KF et al. The spread and control of norovirus outbreaks among hospitals in a region: a simulation model. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):P. ofu030. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofu030>.
69. Cummings D, Burke DS, Epstein JM et al. Toward a containment strategy for smallpox bioterror: an individual-based computational approach. Brookings Institution Press : 2004. 68 p. URL: <https://www.brookings.edu/research/toward-a-containment-strategy-for-smallpox-bioterror-an-individual-based-computational-approach/>.
70. Torrealba-Rodriguez O, Conde-Gutiérrez RA, Hernández-Javier AL. Modeling and prediction of COVID-19 in Mexico applying mathematical and computational models. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;138:109946. <http://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109946>
71. Hu H, Wang H, Wang F et al. Prediction of influenza-like illness based on the improved artificial tree algorithm and artificial neural network. *Sci Rep.* 2018;8(1):4895. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-23075-1>.
72. Sahai AK, Mandal R, Joseph S et al. Development of a probabilistic early health warning system based on meteorological parameters. *Sci Rep.* 2020;10(1):14741. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-71668-6>.
73. Liu W, Bao C, Zhou Y et al. Forecasting incidence of hand, foot and mouth disease using BP neural networks in Jiangsu province, China. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):828. <http://doi.org/10.1186/s12879-019-4457-6>.
74. Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В., Салдан И.П., Баландович Б.А. Роль нейросетевого эпидемиологического прогнозирования в системах социально-гигиенического мониторинга и эпидемиологического надзора за заболеваемостью клещевым энцефалитом и другими клещевыми природно-очаговыми инфекциями. Санитарный Врач.

2019;12:28–35. <http://doi.org/10.33920/med-08-1912-03>.

Shirokostup SV, Lukyanenko NV, Saldan IP, Balandovich BA. Role of epidemiological forecasting on the basis of neural network in the systems of social hygiene monitoring and epidemiological surveillance over the incidence of tick-borne encephalitis and other tick-borne natural focal infections. *Sanitary Doctor = Sanotarniy vrach*. 2019;12:28–35. (In Russ.). <http://doi.org/10.33920/med-08-1912-03>.

75. Косова А.А., Ким А.В., Ким П.С. с соавт. Математическое и компьютерное моделирование некоторых биомедицинских процессов. М. – Ижевск ; Ижевский институт компьютерных исследований : 2012. 112 с.

Kosova AA, Kim AV, Kim PS. et al. Mathematical and computer modeling of some biomedical processes. М – Izhevsk ; Izhevsk Institute for Computer Research : 2012. 112 p. (In Russ.).

76. Zhu X, Fu B, Yang Y et al. Attention-based recurrent neural network for influenza epidemic prediction. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(Suppl 18):575. <http://doi.org/10.1186/s12859-019-3131-8>.

77. Volkova S, Ayton E, Porterfield K, Corley CD. Forecasting influenza-like illness dynamics for military populations using neural networks and social media. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188941. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0188941>.

78. Guo Z, He K, Xiao D. Early warning of some notifiable infectious diseases in China by the artificial neural network. *R Soc Open Sci*. 2020;7(2):191420. <http://doi.org/10.1098/rsos.191420>.

79. Wei W, Jiang J, Liang H et al. Application of a combined model with Autoregressive Integrated Moving Average (ARIMA) and Generalized Regression Neural Network (GRNN) in forecasting hepatitis incidence in Heng County, China. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156768. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0156768>.

Сведения об авторах

А.А. Косова

– кандидат медицинский наук, доцент,
kosova_anna2003@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

В.И. Чалапа

– аспирант
neekewa@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

О.П. Ковтун

– академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор
usma@usma.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Статья поступила в редакцию 07.11.2022;
одобрена после рецензирования 17.01.2023;
принята к публикации 03.07.2023.

Information about authors

A.A. Kosova

– PhD in Medicine, Associated Professor,
kosova_anna2003@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

V.I. Chalapa

– Postgraduate student
neekewa@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

O.P. Kovtun

– RAS Academician, Doctor of Science (Medicine),
Professor
usma@usma.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

The article was submitted 07.11.2022; approved
after reviewing 17.01.2023; accepted for publication
03.07.2023.