

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт автоматики и процессов управления  
Дальневосточного отделения Российской академии наук

*На правах рукописи*

**Яковлев Анатолий Александрович**

**Математическое моделирование процессов протекания  
инфекционных заболеваний и иммунных реакций организма**

Специальность 1.5.2 – биофизика

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
доктор физико-математических наук,  
профессор А.И. Абакумов

Владивосток – 2022

## Содержание

Введение.....	3
1. Обзор и анализ литературы.....	8
1.1. Методы статистического анализа, применяемого в биомедицинских исследованиях .....	8
1.2. Моделирование эпидемий .....	17
1.3. Математические модели иммунной системы .....	24
Выводы.....	32
2. Динамическая модель иммунной системы.....	34
2.1. Роль иммунной системы в патогенезе человека .....	34
2.2. Динамическая модель реакции иммунной системы на вторжение патологического агента .....	44
2.3. Исследование свойств решений модели .....	51
2.4. Вычислительные эксперименты .....	53
Выводы.....	60
3. Модель динамики инфекционного заболевания.....	61
3.1. Анализ демографической ситуации в РФ .....	61
3.2. Анализ факторов, влияющих на заболеваемость туберкулёзом, на примере Приморского края.....	65
3.3. Матричная динамическая модель заболеваемости туберкулёзом.....	84
Выводы.....	119
Заключение .....	121
Литература .....	123

## Введение

### **Актуальность темы.**

В середине семидесятых годов прошлого столетия начались исследования по математическому моделированию процессов в иммунной системе организма при инфекционных заболеваниях. В частности, моделями, описывающими процессы гуморального иммунного ответа, занимались J.S. Nege [88], G.I. Bell [72-75], C. Bruni [77], R. Mohler [110-113], G. H. Pimbley [121-123], Б.Ф. Дибров, М.А. Лифшиц, М.В. Волькенштейн [13-16], Г.И. Марчук [8, 37, 38] и другие. В данной области особое место занимают исследования, проведённые под руководством Г.И. Марчука. Отправной точкой данных исследований стало построение Г.И. Марчуком базовой модели инфекционного заболевания, в которой были сформулированы исходные принципы математического моделирования иммунного ответа.

Известно, что течение и исход инфекционных заболеваний определяется реакцией иммунитета. Но частота болезней зависит не только от состояния иммунитета, но и от частоты инфицирования. Если в окружении индивида редки инфекционные агенты и их источники, то даже ослабленная иммунная система будет достаточна для поддержания здоровья. Следовательно, оценка иммунной системы зависит от частоты инфицирования. Зависимость эффективности иммунной защиты от среды обитания и явилась поводом рассмотреть влияние эпидемических процессов на индивидуальную иммунную защиту.

Окончательных ответов о закономерностях течения инфекционного заболевания пока нет, да и вряд ли такие универсальные ответы могут существовать. Поэтому исследование данной работы о роли иммунной системы в развитии заболеваний является актуальным.

Математическое моделирование заболеваний является мощным инструментом для исследования механизмов распространения заболевания. В этом контексте эпидемиологические модели служат основой для

прогнозирования и оценки динамики распространения заболевания. Исследованию моделей эпидемических заболеваний также посвящено огромное количество работ. В разное время этой проблемой занимались N.T.J. Bailey [71], J.N. Kapur [100], Sandip Mandal [124], О. В. Бароян [6], А.А. Романюха [51] и другие.

Моделированию этого процесса распространения эпидемических заболеваний на примере туберкулеза посвящена вторая часть этой работы. Такая работа весьма актуальна в условиях эпидемий того или иного вида заболевания.

**Цель диссертационной работы:** исследование методами математического моделирования особенностей развития и распространения инфекционных заболеваний и иммунных реакций.

**Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:**

1. Разработать динамическую модель иммунной системы, которая учитывает дополнительные факторы: эффективность лекарственных препаратов и усталость организма от лечения. Исследовать свойства решений.
2. Изучить влияние социально-экономических факторов на заболеваемость туберкулёзом, выздоровление и смертность.
3. Построить и верифицировать матричную модель динамики населения РФ.
4. Используя матрицу перехода к новому такту времени (далее матрица перехода) получить модель динамики заболеваемости населения РФ туберкулёзом.

#### **Методы исследования.**

В работе используются математические методы моделирования биофизических процессов, базирующиеся на теории матриц, теории дифференциальных уравнений, математической теории устойчивости динамических систем, а также методы статистического анализа. Проведение

численных экспериментов включает в себя построение фазовых портретов. Для реализации численных расчетов использовалась среда программирования MATLAB.

### **Научная новизна работы.**

В рамках исследования реакции организма на внедрение патологического агента была построена оригинальная математическая модель иммунного ответа на инфекционное заболевание. При исследовании модели было введено понятие «эффективность лечебного препарата». Показано, что длительность и характер протекания болезни зависят от эффективности лечебного препарата.

Проведено исследование влияния накопленной концентрации вирусов и продуктов их жизнедеятельности во время лечения на продолжительность болезни. Результаты исследования свидетельствуют о том, что «усталость» организма от лечения увеличивает сроки выздоровления.

В рамках исследования распространения инфекционных заболеваний было впервые предложено применение матричных моделей для моделирования распространения эпидемий. По данным статистики заболевания строится матрица перехода количества больных во времени. Эта матрица характеризует основные тенденции распространения заболевания и может быть использована в целях прогноза. По результатам моделирования обосновано влияние социально-экономических условий на заболеваемость и распространённость туберкулёзом.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Введение патологических агентов вызывает реакцию иммунной системы и формирует иммунный отклик организма. Эффективность защиты организма определяется скоростью выработки антител в сравнении со скоростью распространения вирусов.
2. Модельно показано, что лечебное воздействие уменьшает степень поражения органа-мишени. Уменьшается среднее значение и вариация доли поражения органа.

3. Показано, что концентрация вирусов, продуктов их жизнедеятельности, а также продуктов распада лекарственных препаратов увеличивает долю поражения органа-мишени и продолжительность болезни.
4. Спектральные характеристики матрицы перехода в модели динамики численности населения согласуются с наблюдаемыми в структуре населения.
5. Параметры матричной динамической модели являются характеристикой заболевания.

#### **Научная значимость работы.**

Научная значимость состоит в построении оригинальной математической модели динамики инфекционного заболевания. Значимым является способ построения матричных моделей для моделирования распространений эпидемических заболеваний. Полученные результаты позволяют проводить анализ возможных сценариев течения болезни для отдельного человека, прогнозировать динамику эпидемического заболевания.

#### **Практическая значимость.**

Практическая значимость работы состоит в возможности применения моделей для анализа течения легочного заболевания на качественном уровне и прогнозирования темпов распространения эпидемического заболевания.

#### **Апробация результатов работы.**

Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Всероссийская конференция по математике «МАК-2017», «МАК-2018», «МАК-2019» (г. Барнаул, 2017, 2018, 2019 гг.), XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (г. Благовещенск, 2021 г.) и в устном докладе на заседании Приморского отделения Российского научного общества иммунологов (г. Владивосток, 2018 г.),

#### **Личный вклад автора.**

Автору принадлежит сбор материала, все аналитические и численные расчёты. В совместных работах автором выполнено исследование

динамических свойств решений системы дифференциальных уравнений, описывающих реакции иммунной системы организма на внедрение патологического агента, исследованы режимы протекания болезни, произведён предмодельный анализ факторов, влияющих на заболеваемость туберкулёзом, сделана интерпретация полученных результатов.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 10 работ, среди которых 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК РФ.

### **Структура и объём диссертации.**

Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка литературы (131 источник). Диссертация изложена на 135 страницах, включая 36 рисунков, 21 таблицу.

### **Благодарности.**

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю доктору физико-математических наук, профессору А.И. Абакумову за постановку задачи, ценные советы, критические замечания, помощь и поддержку на всех этапах работы.

Автор благодарит сотрудников ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России д.м.н., профессора Е.В. Маркелову и к.м.н., доцента А.В. Костюшко за помощь в объяснении процессов, происходящих в организме человека, и медицинской интерпретации полученных результатов исследований.

Автор благодарит всех сотрудников лаборатории математического моделирования биофизических процессов ИАПУ ДВО РАН за неоценимую помощь, конструктивную критику, обсуждение и неизменную моральную поддержку на всех этапах работы.

## 1. Обзор и анализ литературы

### 1.1. Методы статистического анализа, применяемого в биомедицинских исследованиях

Математическое моделирование заболеваний является мощным инструментом для исследования механизмов распространения заболевания. Для корректного построения математической модели необходимо выделить факторы, которые сильно влияют на качество, адекватность и точность результата и которыми можно пренебречь. Это происходит на этапе предмодельного анализа данных, который осуществляется статистическими методами. Предмодельный анализ состоит в предшествующем построению модели анализе содержательной сущности изучаемого процесса или явления, формировании и формализации имеющейся априорной информации об этом явлении в виде ряда гипотез и исходных допущений.

Предмодельный статистический анализ данных, полученных в ходе клинических исследований, необходим, поскольку известно, что индивидуальная реакция пациентов (или здоровых добровольцев) может варьировать в достаточно широких пределах. Наряду с естественным варьированием на величине признаков сказываются и ошибки измерений, и погрешности в проведении исследований. В силу этого параметры, количественно оценивающие изучаемый эффект, являются случайными величинами и должны быть описаны соответствующими статистическими характеристиками.

Одним из методов предмодельного анализа является кластерный анализ. Техника кластеризации может применяться в самых различных прикладных областях, в том числе и в медицине. Например, кластеризация заболеваний, симптомов, признаков заболеваний, методов лечения может привести к более полному и глубокому пониманию медицинских проблем, связанных с лечением больных. Большое достоинство кластерного анализа в том, что он дает возможность производить разбиение объектов не по одному признаку, а



по ряду признаков. При этом наблюдаемые характеристики могут быть как количественными, так и качественными. Кроме того, кластерный анализ в отличие от большинства математико-статистических методов не накладывает никаких ограничений на вид рассматриваемых объектов и позволяет исследовать множество исходных данных практически произвольной природы.

Задача кластерного анализа заключается в том, чтобы на основании данных, содержащихся в множестве  $A$ , разбить множество объектов  $g$  на  $m$  кластеров  $Q_1, Q_2, \dots, Q_m$  так, чтобы каждый объект  $g$  принадлежал одному и только одному подмножеству разбиения и чтобы объекты, принадлежащие одному и тому же кластеру, были сходными, в то время как объекты, принадлежащие разным кластерам, были разнородными.

Методов кластеризации много. Многие приёмы кластеризации могут быть охвачены одним алгоритмом посредством общего соотношения, содержащего меру расстояния между вектор-столбцами  $X$  и  $Y$   $\rho(X, Y)$ , которая определяется как

$$\rho(X, Y) = \|X - Y\|,$$

где  $\|\cdot\|$  – евклидова норма.

Рассмотрим некоторые кластерные методы, основанные на этой мере расстояний.

Sorenson T. [126] описывает так называемый метод полных связей. Суть этого метода заключается в том, что два объекта, принадлежащих одной и той же группе (кластеру), имеют коэффициент сходства, который меньше некоторого порогового значения  $s$ . В терминах евклидова расстояния  $\rho$  это означает, что расстояние между любыми двумя точками (объектами) кластера не должно превышать некоторого порогового значения  $r$ . В этом случае  $r$  определяет максимально допустимый диаметр подмножества, образующего кластер.

MacNaughton-Smit P. [106] предлагает последовательную процедуру, которую назвал методом максимального локального расстояния. Каждый индивид (объект) рассматривается как одноточечный кластер. Объекты группируются последовательно по следующему правилу: два кластера объединяются, если максимальное расстояние между точками одного кластера и другого минимально. Процедура состоит из  $n-1$  шагов и результатом являются разбиения, которые совпадают со всевозможными разбиениями в методе Соренсена для любых пороговых значений.

Ward J. H. Jr. [130] в качестве целевой функции применяет внутригрупповую сумму квадратов отклонений, которая есть не что иное, как сумма квадратов расстояний между каждой точкой (объектом) и средней по кластеру, содержащему этот объект. Этот метод также представляет последовательную процедуру. На каждом шаге объединяются такие два кластера, которые приводят к минимальному увеличению целевой функции. При объединении кластеров  $I$  ( $n_1$  элементов) и  $J$  ( $n_2$  элементов) это увеличение равно

$$D_{IJ} = \frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2} (\bar{X} - \bar{Y})^T (\bar{X} - \bar{Y}),$$

где  $\bar{X}$  и  $\bar{Y}$  обозначают векторы средних по кластерам  $I$  и  $J$ . Этот метод направлен на объединение близко расположенных кластеров.

Sokal R.R. и Michener C.D. [125] описывают процедуру, которую назвали центроидным методом или методом взвешенных групп. Расстояние между двумя кластерами  $I$  и  $J$  в этом методе определяется как евклидово расстояние между центрами (средними) этих кластеров. Кластеризация осуществляется поэтапно [101]: на каждом из  $n-1$  шагов объединяют два кластера  $I$  и  $J$ , имеющие минимальное значение  $d_{IJ}^2$ . Если  $n_1$  много больше  $n_2$ , то центры  $I \cup J$  и  $I$  близки друг к другу и характеристики  $J$  при объединении кластеров практически игнорируются.

Статистический анализ данных, полученных в ходе клинических исследований, необходим, поскольку известно, что индивидуальная реакция

пациентов (или здоровых добровольцев) может варьировать в достаточно широких пределах. Наряду с естественным варьированием на величине признаков сказываются и ошибки измерений, и погрешности в проведении исследований. В силу этого параметры, количественно оценивающие изучаемый эффект, являются случайными величинами и должны быть описаны соответствующими статистическими характеристиками.

При анализе данных клинических исследований обычно приходится иметь дело с выборками ограниченного объёма. Правильно отобранная часть генеральной совокупности довольно хорошо отображает структуру этой совокупности, но полного совпадения выборочных показателей с характеристиками генеральной совокупности, как правило, не бывает. Выборочные характеристики являются лишь приближенными оценками генеральных параметров. Это случайные величины. Их оценки могут быть точечными и интервальными.

Выборочное среднее  $\bar{X}$  и выборочное среднее квадратичное отклонение  $S_x$ , являющиеся точечными оценками соответствующих параметров  $M$  и  $\sigma$  генеральной совокупности, вычисляются по следующим формулам:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i,$$

$$S_x = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}},$$

где  $x_i$  –  $i$ -значение оцениваемого признака,  $n$  – объём выборки.

Для измерения статистической ошибки некоторой статистики служат дисперсия или среднеквадратичная ошибка статистики.

В клинической практике достаточно часто приходится сравнивать изменчивость признаков, выраженных различными единицами. В этих случаях можно применить относительные показатели вариации, например коэффициент вариации  $CV$ . Этот показатель представляет собой среднее квадратичное отклонение, выраженное в процентах от среднего арифметического:

$$CV = \frac{S_x}{\bar{x}}.$$

Этот показатель является выборочным, и его ошибка может быть оценена по формуле [64]:

$$\sigma_{CV} = CV \sqrt{\frac{0.5 + (CV)^2}{n}}.$$

По известным точечным выборочным характеристикам можно построить доверительный интервал, в котором с той или иной вероятностью находится значение генерального параметра. Обычно в медико-биологических исследованиях приемлемым является значение доверительной вероятности  $P = 0.95$ , при этом вероятность выхода истинного значения параметра за пределы этих границ не превышает 0.05.

О преимуществе той или иной из сравниваемых групп судят обычно по разности между средними значениями, долями или другими выборочными показателями – величинами случайными и являющимися статистическими оценками соответствующих генеральных показателей. Вопрос о достоверности различий решается обычно на основе проверки по выборочным характеристикам той или иной статистической гипотезы.

В области клинических исследований широкое применение получила так называемая нулевая гипотеза  $H_0$ . Смысл её сводится к предположению, что разница между генеральными параметрами сравниваемых групп равна нулю и различия, наблюдаемые между выборочными характеристиками, носят исключительно случайный характер. Если одна выборка извлечена из нормально распределённой генеральной совокупности с параметрами  $M_1$  и  $\sigma_1$ , а другая – из совокупности параметров  $M_2$  и  $\sigma_2$ , то нулевая гипотеза состоит в том, что  $M_1 = M_2$ . Противоположная нулевой альтернативная гипотеза состоит в том, что средние считаются либо просто неравными  $M_1 \neq M_2$  (двусторонний тест), либо исследователь ориентирован в направлении одного метода над другим, а возможность преимущества другого исключается,

например  $M_1 > M_2$  (односторонний тест). При таком подходе не ставится задача количественной оценки имеющихся различий, достаточно лишь проверить, принадлежат ли обе группы с определённой вероятностью к различным генеральным совокупностям. Надо заметить, что при решении других задач нулевая гипотеза будет иметь другую формулировку.

Проверка гипотез осуществляется при помощи критериев статистической оценки различий.

Для проверки гипотез в биометрии возможны 2 вида критериев: параметрические и непараметрические [52, 53, 64]. Параметрические построены на основании параметров данной совокупности. К ним относятся t-критерий Стьюдента, F-критерий и др. Непараметрические построены непосредственно по вариантам данной совокупности и их частотам. К ним относят U-критерий Манна-Уитни, критерий T Вилкоксона и др.

Наиболее распространённым параметрическим методом оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых выборок является критерий Стьюдента, или t-критерий. Нулевая гипотеза заключается в равенстве генеральных средних  $M_1$  и  $M_2$  совокупностей, из которых извлечены выборки. Две сравниваемые выборки проверяются на принадлежность одной и той же генеральной совокупности. Проверяемый t-критерий выражается в виде отношения разности соответствующих выборочных средних  $\bar{x}_1$  и  $\bar{x}_2$  к ошибке такой разности, то есть:

$$|t| = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma_d} \text{ или } |t| = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\sigma_{x_1}^2 + \sigma_{x_2}^2}},$$

где  $\sigma_d$  – стандартная ошибка разности выборочных средних значений,

$\sigma_{x_1}, \sigma_{x_2}$  – стандартные ошибки средних значений сравниваемых выборок.

Гипотезу о равенстве математических ожиданий отвергают, если фактически полученная величина t-критерия превзойдёт или окажется равной табличному значению для принятого уровня значимости и числа степеней

свободы. При этом делается заключение о наличии статистически значимых различий между средними значениями на соответствующем уровне значимости.

В случае равенства дисперсий или выборок достаточно большого объёма ошибка разности средних  $\sigma_d$  определяется по следующим формулам:

для неравночисленных выборок при  $n_1 \neq n_2$ :

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x}_1)^2 + \sum(x_i - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} \left( \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} \right)},$$

для равночисленных выборок при  $n_1 = n_2$ :

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x}_1)^2 + \sum(x_i - \bar{x}_2)^2}{(n-1)n}}.$$

Правильное применение t-критерия предполагает нормальное распределение совокупностей, из которых извлечены сравниваемые выборки [123].

Для сравнения зависимых выборок проверяют гипотезу о равенстве нулю среднего значения их попарных разностей. Такая задача возникает, если имеются данные об изменении интересующего признака у каждого пациента. Таким образом, сравниваются два ряда сопряженных (попарно связанных) показателей, полученных в динамическом исследовании, например: до и во время действия фактора, до и после, во время и после действия и т.д. В таком случае необходимо проверить нулевую гипотезу о равенстве нулю изменений этого признака в результате получения терапии.

Определение достоверности факториальных влияний при сравнении двух зависимых выборок проводится так называемым разностным методом. Он основан на определении среднего арифметического разностей между показателями. Критерий Стьюдента (t) для сравнения зависимых выборок является наиболее мощным, но лишь в случае нормального (или незначительно отличающегося от нормального) распределения разностей величин в выборках.

Критерий Стьюдента ( $t$ ) определяется по формуле:

$$t = \frac{M_d}{s_d / \sqrt{n}},$$

где  $M_d$  – средняя разность значений;

$s_d$  – стандартное отклонение разностей;

$n$  – количество наблюдений.

Параметрические методы применяются главным образом для анализа нормально распределенных количественных признаков, что в медицинских исследованиях случается нечасто. Если распределение данных отлично от нормального, то применяются непараметрические критерии.

Метод сравнения двух независимых выборок с применением U-критерия Манна-Уитни не требует нормального распределения значений в выборках и равенства объема выборок.

Для применения этого критерия необходимо составить единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг (при наличии повторяющихся элементов в выборке использовать средний ранг). Общее количество рангов получится равным  $N = n_1 + n_2$ , где  $n_1$  – количество элементов в первой выборке, а  $n_2$  – количество элементов во второй выборке. Затем следует разделить единый ранжированный ряд на два, состоящих соответственно из единиц первой и второй выборок. Подсчитать отдельно сумму рангов, пришедшихся на долю элементов первой выборки  $R_1$ , и отдельно – на долю элементов второй выборки  $R_2$ .

Для каждой выборки вычисление  $U_1$  и  $U_2$  осуществляется следующим образом:

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - \sum R_1;$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - \sum R_2;$$

где  $n_1$  и  $n_2$  – объёмы выборок;

$\sum R_1$  и  $\sum R_2$  – сумма рангов в первом и втором вариационных рядах.

Затем по таблицам определяется критическое значение  $U$  при пороге надёжности  $p = 0,05$ . Достоверность сравниваемых вариационных рядов при заданном пороге надёжности устанавливается тогда, когда наименьшее значение  $U$  меньше табличного.

Достоинством U-критерия Манна-Уитни является то, что его можно использовать при очень малом числе наблюдений. Так, этот критерий применим уже при  $n_1 = n_2 = 3$ .

Для сравнения двух зависимых выборок применяют T-критерий Вилкоксона. Этот критерий рассматривается как наиболее мощный непараметрический критерий для сравнения двух выборок с распределением величин, значительно отличающихся от нормального. При этом могут сравниваться также вариационные ряды и с нормальным распределением признаков.

В медико-биологических исследованиях часто приходится проводить статистический анализ связей всевозможных признаков в совокупности. Необходимо уметь изучать особенности этих связей, определять их размеры и характер, а также оценивать их достоверность.

В клинической медицине и биологии зависимости между явлениями определяются теснотой корреляционной связи. Корреляция отражает степень выраженности связи между вариационными рядами. При корреляционной связи значению каждой средней величины одного признака соответствует несколько значений другого взаимосвязанного с ним признака.

В медицинских исследованиях часто стоит задача выявить не саму зависимость одной переменной от другой, а получить именно характеристику



тесноты связи между этими переменными, которую можно выразить одним числом. Этой характеристикой является коэффициент корреляции.

Коэффициент корреляции ( $r_{xy}$ ) одним числом измеряет силу связи между изучаемыми явлениями и дает представление о ее направлении.

По направлению связь может быть прямой и обратной:

- при прямой связи с увеличением значений одного признака возрастает среднее значение другого признака;
- при обратной связи: с увеличением одного признака убывает среднее значение другого признака.

Коэффициент линейной корреляции определяется по следующей формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2\right) \left(\sum_{i=1}^n y_i^2 - n \cdot \bar{y}^2\right)}}$$

где  $x_i$  и  $y_i$  – значения переменных для  $i$ -го объекта;

$\bar{x}$  и  $\bar{y}$  – средние значения переменных для выборки  $n$  объектов,

$n$  – количество наблюдений в выборке.

По величине  $r_{xy}$  можно оценить силу связи. При  $|r_{xy}| < 0.3$  корреляционная связь оценивается как слабая, при  $0.3 \leq |r_{xy}| \leq 0.7$  – умеренная, при  $|r_{xy}| > 0.7$  – сильная [64].

## 1.2. Моделирование эпидемий

В истории человечества известно немало эпидемий, уносящих жизни большого числа людей во всем мире. Во время эпидемий погибали целые народы. Одними из самых страшных эпидемий были эпидемии оспы, известные еще с давних времен (450 г до н. э. — 1977 г.). В 1976 году эпидемия

оспы унесла жизни около 2 миллионов людей. В 1916 году — эпидемия полиомиелита в Европе и США. За один год в США полиомиелитом заразились 27 тысяч человек. В 1917—1921 гг. — эпидемия сыпного тифа. В этот период в России погибло около 3 миллионов человек. Еще одна смертельно опасная эпидемия захлестнула мир в 1918 году. Это было начало нового инфекционного заболевания, в настоящее время общеизвестного под наименованием «испанского гриппа» или «испанки». Его также именуют Великим гриппом или гриппом 1918 года. К концу Первой мировой войны погибло около 37 миллионов человек. Спустя год заболеваемость понизилась, но, тем не менее, прецеденты заболевания появлялись. По разным подсчетам количество жертв этой болезни составило от 50 до 100 миллионов человек. Этот вид гриппа появился вследствие передачи инфекции от птиц человеку, организм которого не был готов к атаке нового вируса. Люди умирали от осложнений, связанных с возникновением жидкости в легких, от недостаточности кислорода. Спустя год заболевание стало менее активно в связи с тем, что вирус мутировал в менее опасные для людей штаммы. В 1921—1923 гг. от чумы в Индии погибло около одного миллиона человек.

Математические методы для исследования заболеваний были впервые использованы в 1760 году Даниэлем Бернулли, который анализировал с их помощью результативность разнообразных методов прививки против оспы. В 1840 году Уильям Фарр успешно охарактеризовал данные по смертности от оспы в Англии и Уэльсе за промежуток с 1837 по 1839 год кривой нормального распределения. Этот способ был развит Джоном Браунли, напечатавшим в 1906 году статью «Статистический подход к иммунной защите: теория эпидемий» (Brownlee, 1906), в которой он соотносил ряды эпидемиологических данных на основе распределения Пирсона.

Для того, чтобы успешно противостоять распространению инфекции, необходимо анализировать динамику роста заболеваемости, рассчитывать нагрузку на здравоохранение и делать реалистичные прогнозы. Все это требует разработки адекватной математической модели распространения

эпидемии, параметры которой легко подбираются из статистических данных и легко корректируются при изменении условий распространения.

Математическое моделирование эпидемий, распространяющихся среди людей, имеет долгую историю как в изучении математических свойств и возможностей моделей, так и в моделировании конкретных эпидемий и контроле их эволюции [25, 89, 128].

С середины прошлого века в самых различных областях человеческой деятельности широко применяются математические методы моделирования, благодаря которым возникли новые дисциплины, изучающие математические модели соответствующих объектов и явлений, а также методы исследования этих моделей.

Необходимость использования методов математического моделирования определяется тем, что довольно часто возникают ситуации, когда многие объекты (например, в медицине) исследовать непосредственно или практически невозможно, или данный этап исследования требует значительных временных и финансовых затрат. В то же время математический подход не только облегчает точное количественное описание определённой задачи путём построения той или иной подходящей модели, но и даёт средство к решению поставленной задачи [9].

Одним из первых в применении математических моделей в медицине и биологии можно считать работу N. Bailey [71], в которой автор предложил математические модели развития эпидемий.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -\beta xy \\ \frac{dy}{dt} = \beta xy - \gamma y, \\ \frac{dz}{dt} = \gamma y \end{cases}$$

где  $x$  – количество восприимчивых индивидуумов,  
 $y$  – количество источников инфекции,

$z$  – количество удаленных (т. е. изолированных, умерших или выздоровевших и ставших невосприимчивыми к инфекции) индивидуумов,

$\gamma$  – характеризует степень выздоровления и определяется видом болезни и типом особи,

$\beta$  – частота контактов.

В развитие этой темы автором была выпущена ещё одна книга [115], в которой описаны приложения математических методов к таким областям биологии и медицины, как таксономия, экология, теория эпидемий, генетика, медицинская диагностика.

Инфекционные заболевания можно разделить на “быстрые”, характеризующиеся короткими инкубационным и инфекционным периодами (корь, коклюш, грипп), и “медленные”, характеризующиеся длительным инкубационным или инфекционным периодом (туберкулез, ВИЧ/СПИД). При моделировании “медленных” заболеваний демографические процессы учитываются, так как длина инкубационного периода сравнима с продолжительностью жизни, и демографические процессы могут оказать большое влияние на распространение инфекции (вплоть до исчезновения инфекции в результате возрастной смертности).

При моделировании “быстрых” заболеваний возможны два случая: если отрезок времени, на котором проводится моделирование, мал (например, начало развития эпидемии), то демографическими процессами можно пренебречь; в противоположном случае (например, при изучении долговременной циркуляции инфекции в популяции) — демографические процессы должны учитываться.

Математическое моделирование эпидемий является оптимальным средством получения опережающей информации о скорости распространения инфекций и прогнозирования масштабов эпидемий. Например, к настоящему времени разработаны несколько типов математических моделей для

прогнозирования заболеваемости населения вирусным гепатитом, гриппом, малярией, туберкулёзом и другими эпидемическими заболеваниями [5, 76, 87].

В 1960-е гг. в СССР академиком О. В. Барояном и профессором Л. А. Рвачевым была предложена модель динамики распространения заболевания, которая описывается системой дифференциальных уравнений, где в качестве переменных состояний выступают числа больных и здоровых людей на моделируемой территории. В модели Барояна — Рвачева [6] вся популяция населения на моделируемой территории делится на четыре группы людей: группа здоровых, восприимчивые к заболеванию; группа людей, заболевание у которых находится в инкубационном периоде; группа инфекционных больных; группа людей, переболевших моделируемым заболеванием и более к нему не восприимчивых. Приращение числа людей в каждой из выделенных групп было описано с помощью системы нелинейных интегро-дифференциальных уравнений в частных производных.

В 1960-е — 1970-е гг. модель Барояна—Рвачева была прорывом в области моделирования эпидемий. Модель обладает рядом положительных качеств, позволяющих применять ее и сегодня. Главное достоинство модели — способность достаточно точно отражать некоторые аспекты эпидемии при относительной ее простоте.

Несмотря на то, что модель Барояна—Рвачева создавалась для моделирования распространения гриппа, методология ее построения может быть использована (и уже была использована) для моделирования распространения большинства инфекционных заболеваний [7].

Герасимовым А.Н. с соавторами [12] в результате роста заболеваемости корью проведена качественная оценка влияния вакцинопрофилактики и составлен математический прогноз дальнейшего развития эпидемиологической ситуации. Была построена простая математическая модель, которую можно использовать для анализа результативности вакцинопрофилактики населения.

Мельниченко О.А. и Романюхой А.А. была предложена модель распространения туберкулезной инфекции и заболеваемости в популяции людей, представляющая собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений [40].

Данная модель учитывает не только важные эпидемиологические показатели, такие как инфицированность, заболеваемость, распространённость и смертность, характеризующие эпидемиологическую обстановку, но и социально-экономические факторы, характеризующие уровень жизни населения.

Методы математического моделирования применяются и в онкологической практике, поскольку, несмотря на успехи в изучении проблемы рака, результаты лечения онкологических заболеваний остаются неудовлетворительными [78].

Разработанная И. Р. Рахматуллиной и М. В. Танюкевич [49, 58] системная динамическая модель оценки вероятности возникновения рака молочной железы позволяет объективно спрогнозировать конкретное количество больных, которые будут нуждаться в оказании паллиативной помощи, и, следовательно, планировать ресурсы системы здравоохранения в этой области. Преимуществом такой модели является её доступность, а также возможность получения необходимой информации по заданным параметрам моделирования [17].

Все описанные выше модели являются непрерывными по времени и представляют собой системы дифференциальных уравнений. Ещё одним способом описания являются дискретные матричные модели, которые широко применяются для моделирования популяции в биологии и нашли успешное применение для моделирования демографических процессов.

В основе дискретных моделей лежит матричная модель, разработанная в 1945 г. Патриком Х. Лесли [104]. Модель Лесли не находила широкого применения из-за крайней жёсткости её постулатов: разбиение популяции на возрастные классы одинаковой длительности, равной шагу модели по

времени, не всегда удобно и выполнимо. Гораздо чаще особей можно классифицировать не по возрасту, а по каким-либо иным наблюдаемым или измеримым признакам. Формализм, отвечающий таким условиям, появился спустя 20 лет после опубликования модели Лесли: в 1965 году Леонард Лефкович [103] предложил использовать последовательные стадии развития организма (различной, вообще говоря, длительности).

Значительный вклад в построении математических моделей сделан О.В. Староверовым [57]. Он исследовал модели естественного движения населения в дискретном и непрерывном виде, для них получены основные уравнения. О.В. Староверовым также предложена стохастическая модель развития населения с дискретным временем, учитывающая случайность как в рождаемости, так и в смертности.

В работе Ю.И. Параева, А.И Рюмкина, С.А. Цветницкой [47] предложен вариант динамической модели для исследования региональной миграции за счет перераспределения государством капитальных вложений между регионами. Рассмотрена задача об оптимальном распределении трудовых ресурсов между регионами с целью максимизации суммарной производственной эффективности государства в целом. Здесь математическая модель представляет собой дискретную задачу оптимального управления, где управления есть объемы региональных трудовых ресурсов, а критерий оптимальности – сумма региональных производственных функций выпуска.

Результаты исследований А.А. Лукиной и А.В. Прасолова по моделям трудовой миграции изложены в [33-35]. В этих работах, в частности, строится нелинейная динамическая модель управляемой международной трудовой миграции и приводится алгоритм поиска оптимальной квоты. Также с помощью переменной матрицы Лесли рассчитываются прогнозы демографической ситуации в РФ и вводится модель односторонней миграции для системы стран «донор-реципиент», для которой изучается устойчивость состояния равновесия.

Сегодня матричные модели популяции остаются наиболее распространёнными на практике и могут быть обобщены для любой дискретной структуры населения, в том числе и для моделирования эпидемиологических заболеваний.

Математическое моделирование является необходимым инструментом в медико-биологической и экологической практике, где в настоящее время накоплены значительные объёмы экспериментальных данных, хранение, обработка и анализ которых невозможен без привлечения современных информационных технологий и эффективных математических методов анализа и моделирования систем и протекающих в них процессов [17].

### **1.3. Математические модели иммунной системы**

К настоящему времени клиницистами и иммунологами накоплен огромный материал наблюдений за течением различных инфекционных заболеваний. На основе анализа этого материала получены фундаментальные результаты, касающиеся механизмов взаимодействия антигенов и антител на различном уровне детализации: от макроскопического до внутриклеточного генетического. Эти результаты позволили подойти к построению математических моделей иммунных процессов.

Особенностью существующих математических моделей, используемых в иммунологии, является то, что они предназначены для исследования переходных процессов в иммунной системе (например, динамики иммунного ответа в случаях острых инфекций). Это обстоятельство не позволяет проводить теоретическое исследование таких важных задач современной иммунологии, как определение нормы иммунной реакции и иммунодефицитов, а также изучать механизмы развития и способы контроля хронических инфекций и аллергии. Указанные причины привели к необходимости поиска, обоснования и применения более общих закономерностей функционирования иммунной защиты организма,



основанных на качественно иных принципах по сравнению с использованными ранее в этой области [37].

В своей статье J. Nege, G. Cole [88] построили уравнение, описывающее изменение количества циркулирующих антител в зависимости от числа плазмноклеток той же специфичности.

Большой интерес представляют работы M. Jilek [95-99], где строятся вероятностные модели различных этапов иммунной реакции. Был проведён анализ вероятностей различного рода событий взаимодействия антигена с лимфоцитами. Концентрация антигена задавалась в виде убывающей непрерывной функции времени. Автор показал, что случайный процесс контактирования иммуно-компетентной клетки и антигена описывается распределением Пуассона; при этом находятся распределения плотности вероятностей момента первого контакта клетки с антигеном и хотя бы одного контакта. Результаты обобщены на случай, когда для стимуляции клеток требуется не один, а несколько контактов с антигеном. Далее, используя машинный эксперимент, Jilek подсчитывает количество образующихся в ходе реакции плазматических клеток, один и более раз прореагировавших с антигеном. Полученные модельные данные очень хорошо согласовались с экспериментальными. Была исследована также зависимость эффекта иммунизации от дозы антигена и скорости его элиминации и определена оптимальная методика иммунизации, дающая максимальное число делящихся клеток (клеток памяти). Был сделан вывод о необходимости высоких доз антигена и большой скорости их элиминирования.

Фундаментальные исследования, отражающие современные представления о механизме иммунной реакции, были выполнены G. Bell [72–74]. В них автор, используя основные гипотезы клонально-селекционной теории Ф. Бернета, строит математическую модель гуморальной иммунной реакции на вредоносный антиген. При построении моделей была выдвинута гипотеза, что на поверхности иммунокомпетентных клеток, которые обеспечивают функционирование иммунной системы, находится большое

количество рецепторов, способных реагировать с данным антигеном. Скорость деления и дифференцировки этих клеток определяется долей рецепторов, занятых антигеном: если эта доля велика, то клетка гибнет, если мала — образуются памятные клетки; в промежуточном случае активно образуются клетки, синтезирующие антитела. Математическая модель в простейшем случае состоит из шести дифференциальных уравнений для изменения концентраций разных групп клеток, антигена и антител. Система замыкается с помощью алгебраических соотношений, описывающих химическое равновесие между концентрациями свободных и связанных антигенов, антител и клеточных рецепторов. Решение системы на ЭВМ дало удовлетворительные результаты. В дальнейших работах Bell рассматривал более сложные ситуации, моделируемые системой до сотого порядка. Нам кажется, что результаты исследования систем столь высокого порядка не содержат слишком много новой информации. По-видимому, к этому выводу пришел и сам автор, так как в последней его работе [75], в которой взаимодействие между антигеном и антителом описывается в терминах хищник-жертва, рассматривается модель, содержащая всего два уравнения.

$$\begin{cases} \frac{dA_g}{dt} = \lambda_1 A_g - \alpha_1 (A_g)_b \\ \frac{dA_b}{dt} = -\lambda_2 A_b + \alpha_2 (A_b)_b \left(1 - \frac{A_b}{\Theta}\right) \end{cases}'$$

где  $A_g$  — концентрация антигенов,

$A_b$  — концентрация антител,

$(A_g)_b$  — концентрация связанного антигена,

$\lambda_1$  — скорость размножения антигенов,

$\alpha_1$  — скорость размножения антител,

$\lambda_2$  — скорость снижения антител при отсутствии антигена,

$\alpha_2$  – скорость производства антител при условии связывания антигена с антителом,

$(A_b)_b$  – концентрация связанных антител,

$\Theta$  – уровень концентрации антител, который не может быть превышен организмом.

Качественное исследование модели было проведено G.H. Pimbley [121, 122], а затем, после введения в модель уравнения для  $B$ -клеток, Pimbley, Hsü, Kazarinoff [92, 123].

Аналогичные модельные представления развиваются Смирновой [55] и Романовским с соавт. [50]. Они предлагают модель иммунитета, которая не только качественно, но и количественно описывает основные закономерности динамики иммунной реакции на белковые антигены, а также воспроизводит явление иммунологической памяти и невосприимчивости к антигену.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = -axG \\ \frac{dy}{dt} = axG + \mu(G)y - byG - k_y y \\ \frac{dz}{dt} = byG - k_z z \\ \frac{dA}{dt} = h_z z + h_y y - l_a GA - k_a A \\ \frac{dG}{dt} = -l_g GA - k_g G \end{array} \right. ,$$

где  $x, y, z$  – концентрации иммунокомпетентных клеток,

$A$  – концентрация антител,

$G$  – концентрация антигена,

$a, b$  – скорости перехода клеток  $X$  в  $Y$  и  $Y$  в  $Z$  под действием антигена,

$l_a, l_g$  – скорости уменьшения концентраций молекул антител и антигена

за счет образования и вывода из организма комплексов антиген-антитело,

$k_y, k_z$  – описывают время жизни клеток  $Y$  и  $Z$ ,

$k_a, k_g$  – время естественного вывода из организма молекул антител и антигена,

$h_y, h_z$  – это скорости синтеза антител клетками Y и Z,

$\mu(G)$  – функция, описывающая скорость размножения Y-клеток.

В этой связи нам представляются интересными работы А. М. Молчанова [41-43], где проблемы иммунитета изучаются на абстрактной модели второго порядка, описывающей взаимоотношение «инфекционного начала» и некоторых «иммунных агентов». Эта гипотетическая модель по форме близка к модели Bell [72]. Результаты исследования предложенных А. М. Молчановым моделей носят, естественно, сугубо качественный характер, однако они интересны тем, что описывают широкий круг иммунных явлений.

Несколько иной подход к моделированию содержится в работах М. И. Леви [27-29, 105], где на основании обширного экспериментального материала, полученного автором, предлагаются функциональные соотношения, связывающие дозу антигена и суммарное число антителосинтезирующих клеток, образующихся в течение первичного иммунного ответа.

Итальянские учёные Bruni, Giovenco, Koch, Ström [77] предложили модель гуморальной иммунной инфекции, которая описывает гетерогенность популяции иммуноцитов с помощью непрерывных функций двух аргументов: аффинитета и времени. Основной отличительной чертой модели является рассмотрение иммунной реакции с позиции билинейных систем. Дальнейшее развитие эта работа получила в двух направлениях. Mohler с соавторами [111-113] модифицирует модель с целью описания более широкого круга явлений (производство антител разных классов, кооперации между T- и B-системами иммунитета и т.д.). С другой стороны, это работы, направленные на решение задачи идентификации исходной модели [110].

Г.И. Марчуком была построена простейшая математическая модель инфекционного заболевания [37, 38], которая представляет собой систему

обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Более подробно эту модель мы разберем дальше.

Позднее Г.И. Марчуком и А.Л. Асаченковым [4] была предложена более полная модель инфекционного заболевания, которая описывает кооперацию *T*- и *B*-систем иммунитета, производство иммуноглобулинов двух классов.

Г.А. Hoffman [90] предложил оригинальные модели иммунной реакции, в основу которых положена сетевая теория N. Jerne [94]. Основное внимание в этих моделях уделяется рассмотрению различных событий, протекающих в сети.

P. Waltman с соавторами [129] описал модель иммунной реакции с использованием идеи порогового переключения *B*-лимфоцита из одного состояния в другое. Пороги вводятся в уравнения модели как времена запаздывания, которые являются функциями состояния системы. Дальнейшее развитие модель получила в работах J. Gatica [85, 86].

C. Delisi опубликовал несколько работ [80, 83, 84], посвящённых механизмам иммунных взаимодействий на поверхности лимфоцита, а также предложил модель роста опухоли в организме [81, 82], которая по своей сути напоминает простейшую модель G. Bell [72].

М.В. Волькенштейн, Б.Ф. Дибров, М.А. Лившиц [13-16] рассмотрели простейшую модель гуморального иммунного ответа, в которой особое внимание уделено анализу влияния величины запаздывания в образовании антител и клеток памяти на динамику иммунного процесса. Базовая модель является системой обыкновенных дифференциальных уравнений с постоянным запаздыванием и описывает динамику иммунокомпетентных *B*-лимфоцитов, антител и размножающегося антигена. Принимается, что скорость выработки антител пропорциональна количеству плазматических клеток, которое определяется количеством *B*-лимфоцитов, стимулированных ранее в момент времени, отстоящий от текущего на некоторое запаздывание. Анализ модели показал, что при малых запаздываниях возможно устойчивое сосуществование антигена и антител. Увеличение запаздывания нарушает

устойчивость этого решения вплоть до неограниченного роста антигена (гибель организма) [39].

Можно также отметить работы А. Perelson [117, 119, 120], в которых иммунная реакция рассматривается с позиции теории оптимального управления, а также работы S. Merrill [108, 109], в которых предлагается описывать иммунную реакцию с точки зрения теории катастроф.

По мнению В. Asquith и С. Bangham одним из важнейших вкладов математики в иммунологию стал количественный анализ динамики вируса и *T*-лимфоцитов [69]. В 90-х г.г. был проведён ряд работ, в ходе которых были разработаны методы экспериментального определения величины различных параметров вирусной инфекции. В основу большинства исследований легла базовая математическая модель вирусной инфекции, предложенная R. Anderson и R. May [3]. Модель очень простая, но отражает основные черты вирусного заболевания:

$$\begin{cases} \dot{T} = \lambda - dT - kTV \\ \dot{I} = kTV - \delta I \\ \dot{V} = pI - cV \end{cases} .$$

Здесь  $T$  – численность незаражённых клеток;  $I$  – численность заражённых клеток;  $V$  – численность вирионов (свободных вирусных частиц). Клетки заражаются со скоростью, пропорциональной численности вирионов и самих клеток  $kTV$ , где  $k$  – коэффициента эффективности этого процесса. Инфицированные клетки производят новые вирионы со скоростью, пропорциональной их численности  $pI$ . Незаражённые клетки производятся организмом со скоростью  $\lambda$  и умирают со скоростью  $dT$  (среднее время жизни клетки  $1/d$ ). Заражённые клетки умирают со скоростью  $cV$  (среднее время жизни  $1/c$ ). Количество частиц, производимых одной инфицированной клеткой равно  $p/\delta$ .

Модель позволяет определить реальные параметры вирусной инфекции. Среди них наиболее важный – скорость выведения вируса ( $c$ ).

Кузнецов С.Р. предложил математическую модель иммунного ответа, описывающая сложную иерархию иммунных процессов на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях [24]. Модель включает описание клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа с учетом переключения изотипов иммуноглобулинов с IgM на IgG, а также дифференцировку Th-лимфоцитов в три фенотипа — Th1, Th2 и Th17. Особенностью модели является использование уравнений в частных производных для описания процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов с сохранением памяти о количестве делений, пройденных каждой клеткой, что позволяет строить более точные модели иммунного ответа, учитывающие генетические особенности динамики процессов пролиферации и дифференцировки, а также синтеза цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-17, IL-21 и IL-23.

Левченко О.Ю. предложила математическую модель, описывающую гуморальный иммунный ответ [30, 31].

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F(t))V(t), t \geq 0 \\ \frac{dC}{dt} = \int_{t-\tau}^t \alpha g(t-s) \xi(m(t)) V(s) F(s) ds - \mu_c (C(t) - C^*), t \geq 0 \\ \frac{dF}{dt} = \rho C(t) - (\mu_f + \eta \gamma V(t)) F(t), t \geq 0 \\ \frac{dm}{dt} = (1 - m(t)) \int_{t-\tau_m}^t f(t-s) V(s) ds - \mu_m m(t), t \geq 0 \end{cases} .$$

Здесь  $V(t)$  — количество размножающихся патогенных антигенов в организме в единице объёма в момент времени  $t$ ,  $F(t)$  — количество антител единице объёма в момент времени  $t$  («дети» плазматических клеток и рецепторы B-лимфоцитов),  $C(t)$  — количество антителообразующих клеток единице объёма в момент времени  $t$  (незрелые и зрелые плазматические клетки, а также B-лимфоциты),  $m(t)$  — доля поражённых клеток органа-мишени в момент времени  $t$ ,  $\tau$  — время, в течение которого осуществляется формирование каскада плазматических клеток,  $g(s), f(s), \xi(s)$  являются

известными неотрицательными финитными функциями, кроме того,  $\xi(s)$  является дифференцируемой. Все параметры модели предполагаются положительными величинами.

Модель представлена в виде системы интегро-дифференциальных уравнений, построена на основе базовой модели инфекционного заболевания и дополнительно учитывает, что производить антитела могут не только зрелые, но и незрелые плазматические клетки, а также, что в течение некоторого промежутка времени после нейтрализации бактерий продукты их метаболизма оказывают патогенное действие на орган-мишень. Оригинальностью модели является то, что она дополнительно учитывает динамику численности В-лимфоцитов.

Nowak M. и May R. в своей монографии «Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology» обобщили свои и чужие исследования по математическому моделированию вирусных инфекций [116]. После этого термин «вирусная динамика» прочно вошёл в научный обиход.

В последние годы разработка и изучение математических моделей в иммунологии продолжает активно развиваться: подробно изучается ВИЧ, гепатит, построены и исследованы модели многих других вирусных инфекций, исследуются отдельные аспекты вирусной инфекции, математический аппарат становится более серьёзным [70, 102, 118, 127, 131].

### **Выводы**

В настоящее время актуальность и целесообразность применения математических методов в медико-биологических исследованиях уже не ставится под сомнение. Однако проблема состоит в том, что в большинстве случаев объекты медицинских исследований являются сложными стохастическими системами с множеством элементов в своем составе и связей между ними, определяющих внутреннюю структуру.



В медицине моделирование является средством, позволяющим устанавливать более глубокие и сложные взаимосвязи между теоретическими сведениями и информацией, полученной в ходе экспериментов.

Численность населения и его «охват» эпидемией тесно связаны между собой, но существующие матричные модели описывают только динамику популяции. Не было найдено попыток описать динамику развития эпидемий матричными моделями.

Существующие математические модели иммунной системы не учитывают эффективность лекарственных препаратов и «усталость» организма от длительного лечения и приёма лекарств.

## **2. Динамическая модель иммунной системы**

### **2.1. Роль иммунной системы в патогенезе человека**

Иммунная система – важнейшая из систем органов человека. Она является одной из систем жизнеобеспечения, без которой организм не сможет существовать. Иммунная система является очень важным элементом нашего тела, потому что она позволяет нам функционировать в окружающей среде. Благодаря её активности мы можем жить в среде, в которой мы вступаем в контакт с потенциально опасными антигенами, но контакт с ними не приводит к заражению [93].

Иммунная система необходима человеку, чтобы защитить организм от внешних чужеродных вторжений (в том числе инфекционных агентов или трансплантата), контролировать физиологические реакции организма (удалять старые или генетически измененные клетки) и обеспечить нормальное функционирование кровеносной системы. Она является одной из наиболее быстро реагирующих при инфекционных заболеваниях. Наша иммунная система быстро распознает посторонних агентов, которые вторгаются в организм человека, и сразу включает адекватный защитный ответ, так называемую иммунную реакцию.

Проще говоря, это система, которая обеспечивает первую линию защиты от различных видов инфекций. Иммунная система позволяет нам нормально функционировать в среде, где есть потенциально опасные антигены. Именно благодаря его деятельности не каждый контакт с микробами приводит к инфекции, которая опасна для нас.

Иммунная система обладает способностью различать чужеродные клетки и собственные клетки организма.

Еще одной интересной особенностью иммунной системы является ее способность к обучению. Эта особенность называется иммунологической памятью. Клетки иммунной системы помнят антигены, с которыми они ранее

имели дело. Если они снова вступают в контакт с ними, они реагируют намного быстрее и более эффективно предотвращают заражение.

Основная функция ИС – обеспечение защиты организма от всех генетически чужеродных биологических структур, которые могут вызывать инфекцию, и поддержание генетического постоянства внутренней среды организма. Иммунная система также является барьером от вредных химических веществ или физического повреждения. Иммунная система работает благодаря специализированным клеткам и органам, задача которых – распознавать антиген, бороться с ним и удалять его, а также предотвращать будущие инфекции.

Эту функцию иммунная система выполняет всю жизнь человека. Чтобы сформировать адекватный иммунный ответ на вторжение антигенов иммунная (лимфатическая) система включает в действие многие органы и специфические клетки, входящие в ее состав и расположенные по всему телу. Строение иммунной системы лишь немногим уступает по своей сложности нервной системе человека.

Кроме того, к функциям иммунной системы относятся функции регуляции. Иммунная система является саморегулирующейся системой, а также регулирует процессы клеточных циклов, реакций воспалительного процесса, работу эндокринной системы. Иммунная система представляет собой систему органов, которые обеспечивают работу иммунных механизмов.

#### Особенности строения и функций ИС:

1. генерализована по всему организму: ИС не располагается в ограниченном конкретном биотопе тела человека;
2. обладает высокой подвижностью: её клетки постоянно циркулируют по всему организму, осуществляя иммунологический надзор;
3. функционирует по принципу саморегуляции: её клетки продуцируют цитокины, которые являются медиаторами иммунного ответа и определяют его активность.

Активированные клетки иммунной системы выделяют цитокины, которые определяют динамику патологического процесса. Цитокины определяют динамику патологического процесса и являются индикатором состояния иммунной системы [23, 91, 107, 114]. Цитокины — это низкомолекулярные белки, гликопротеины, которые вырабатываются активными клетками иммунной системы, а также некоторыми вспомогательными клетками: эндотелиальными клетками, альвеолоцитами в том числе. Цитокины можно разделить на провоспалительные и противовоспалительные. Провоспалительные цитокины стимулируют воспаление, его активность. Противовоспалительные цитокины преимущественно оказывают противоположный эффект, стимулируя клетки к регенерации для ликвидации последствий воспаления [54]. Основная масса цитокинов образуется фагоцитами и лимфоцитами. Цитокины вырабатываются клетками для того, чтобы помогать активировать другие клетки. Они регулируют интенсивность обменных процессов в организме и выраженность воспаления при заболевании.

Исследование цитокинов имеет важное значение для интерпретации нарушений функциональной состоятельности иммунной системы организма, оценки степени тяжести, мониторинга эффективности проводимой терапии, прогноза течения и исхода лечения. При заболевании возникает цитокиновый отклик организма, указывающий на характеристики течения болезни, который формирует иммунный ответ. Для исследования закономерностей такой индикации учёными Тихоокеанского государственного медицинского университета Е.В. Маркеловой и А.В. Костюшко были проведены эксперименты на лабораторных мышах [20, 21, 67, 68]. В ходе исследований изучался противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и провоспалительный цитокин ИФН $\gamma$ . Концентрации цитокинов измеряются в пг/мл. Данные о состоянии организма различаются местом их сбора — супернатант ткани легких (далее — легкие) или сыворотка крови (далее — кровь).

В ходе эксперимента 30 подопытных животных помещали в изолированный бокс. Заражение проводилось однократно интраназальным (в нос) методом. После этого через определённые промежутки времени из бокса вынимали 5 мышей и снимались данные о концентрациях двух цитокинов (в пикограммах на миллилитр) в супернатанте ткани легких и в крови. При каждом измерении фиксировались данные о концентрациях цитокинов в супернатанте легких и крови. Таких измерений в течение двух недель осуществлялось шесть (через 1, 3, 5, 7, 10, 14 суток после воздействия).

Для сравнения с экспериментальными данными по лечению больных у 30 здоровых мышей, которых не заражали, одноразово были взяты данные по концентрациям исследуемых цитокинов в лёгких и крови. Результаты исследований лёгких представлены на рис. 1, для крови на рис. 2.

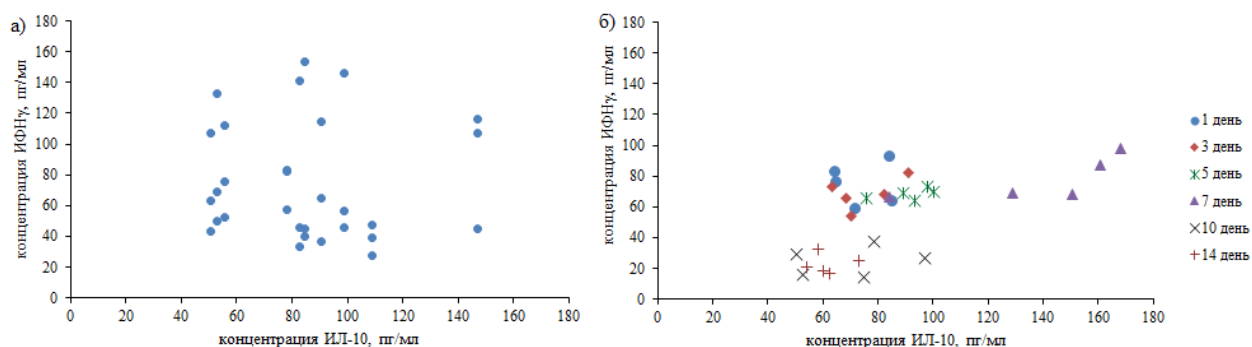


Рисунок 1 – Концентрация цитокинов в супернатанте ткани легких а) для здоровых мышей; б) для больных мышей

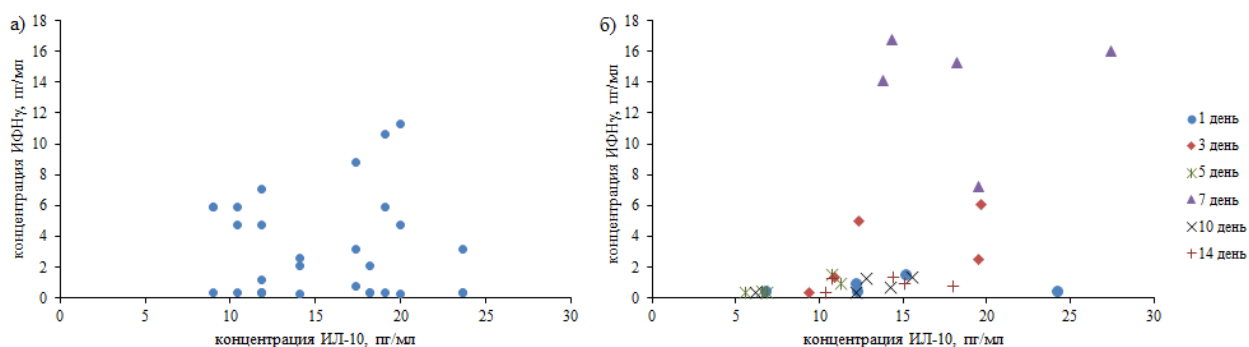


Рисунок 2 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови а) для здоровых мышей; б) для больных мышей

В ходе экспериментов была выявлена высокая индивидуальная вариабельность концентрации цитокинов в организме. На рисунках 1а и 2а виден широкий разброс концентрации цитокинов у здоровых организмов. На рисунках 1б и 2б маркеры, показывающие концентрации цитокинов, собраны кучнее. При этом точки, показывающие концентрации в седьмой день, расположены особняком от остального множества. Это может говорить о том, что в седьмой день заболевания в организме происходит определённый кризис в иммунной системе организма, в результате которого формируется иммунный ответ.

Иммунный ответ – это реакция организма на патологический фактор, это попытка преодолеть патологический фактор и элиминировать его из организма. в норме иммунный ответ начинается всегда в патологической ситуации, но является стремлением к норме.

Индукция иммунного ответа — сложный физиологический процесс. На одну и ту же форму иммуногена в одном и том же организме можно индуцировать иммунный ответ разной интенсивности. Иммунный ответ по сути всегда наступает только в случае нарушения целостности внутренней среды организма, при проникновении туда патогена, т.е. патологической ситуации [61, 63].

Традиционно врачи оценивают тяжесть состояния пациента по интуитивным правилам, взвешивая отклонения различных показателей состояния организма от нормальных значений. Этот подход можно формализовать и сделать более объективным. Исследования показали, что существенное влияние на тяжесть острой клинической инфекции оказывает степень повреждения органа-мишени. Условно можно определить следующие границы: повреждение менее 8÷10% ткани органа-мишени соответствуют легкой форме, 10÷20% — средне-тяжелой и свыше 20% — тяжелой форме болезни. Отметим, что эти оценки границ носят ориентировочный характер и должны уточняться для конкретной инфекции. При значительном (свыше

25÷30%) повреждении органа-мишени увеличивается частота летальных исходов [51].

Реакция иммунной системы на вторжение чужеродного агента допускает различные формы протекания заболевания. Рассмотрим их подробнее.

*Субклиническая форма заболевания (выздоровление без лечения).*

Эта форма болезни обычно протекает скрыто. При такой форме заболевания физического расстройства организма не наблюдается. Это контакт организма с уже известным антигеном. При этом у организма уже имеется достаточно ресурсов для его подавления. В этом случае антитела не дают размножаться популяции вирусов или бактерий и нейтрализуют их имеющимися ресурсами. Под воздействием антител антигены уничтожаются, не достигнув концентраций, которые могут вызвать заметные иммунную и физиологическую реакции организма. Динамика концентрации антигенов при этой форме заболевания представлена на рисунке 3. Здесь и в рисунках ниже  $V$  обозначает концентрацию антигенов.

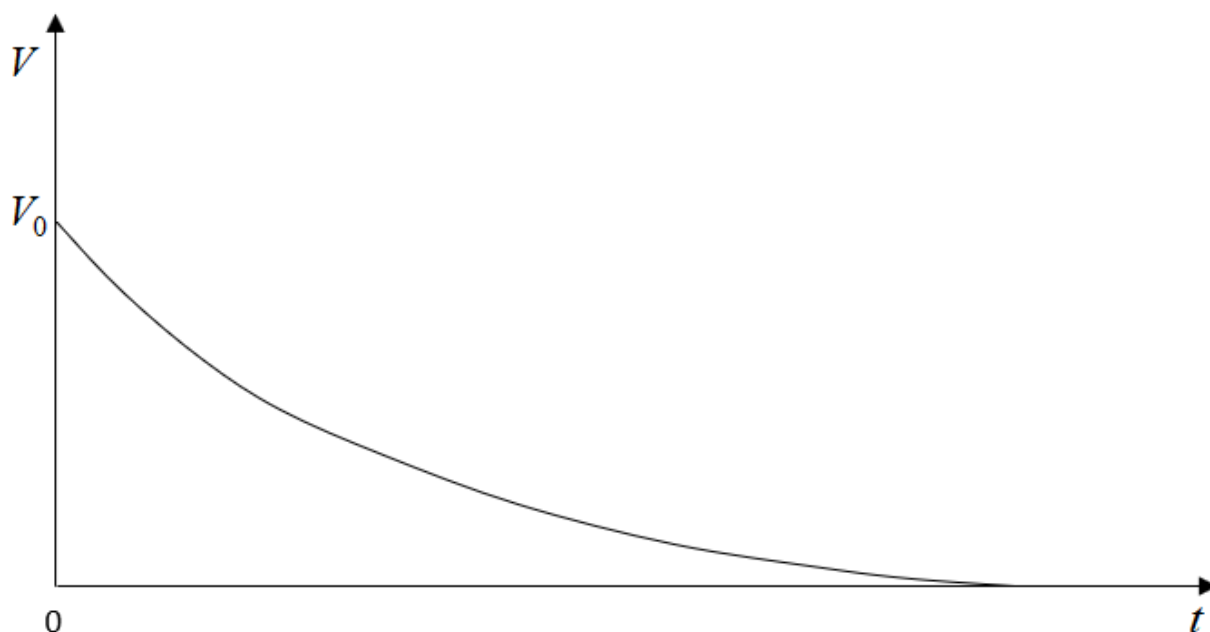


Рисунок 3 – Динамика концентрации антигенов при субклинической форме заболевания

В повседневной жизни наш организм контактирует с огромным множеством антигенов, поэтому обычно иммунный процесс борьбы с ними происходит субклинически.

#### *Острая форма заболевания*

Иногда возникают ситуации, когда антиген, проникший в организм, оказывается «незнакомым» иммунной системе. В этом случае увеличение его концентрации за счёт размножения сопровождается процессом его распознавания. Этот процесс обычно протекает медленно (несколько дней). За это время концентрация антигена достигает уровня, превышающего уровень ощутимых физиологических и патологических изменений. При этих условиях развивается острый тип заболевания. Динамика этой формы представлена на рисунке 4.

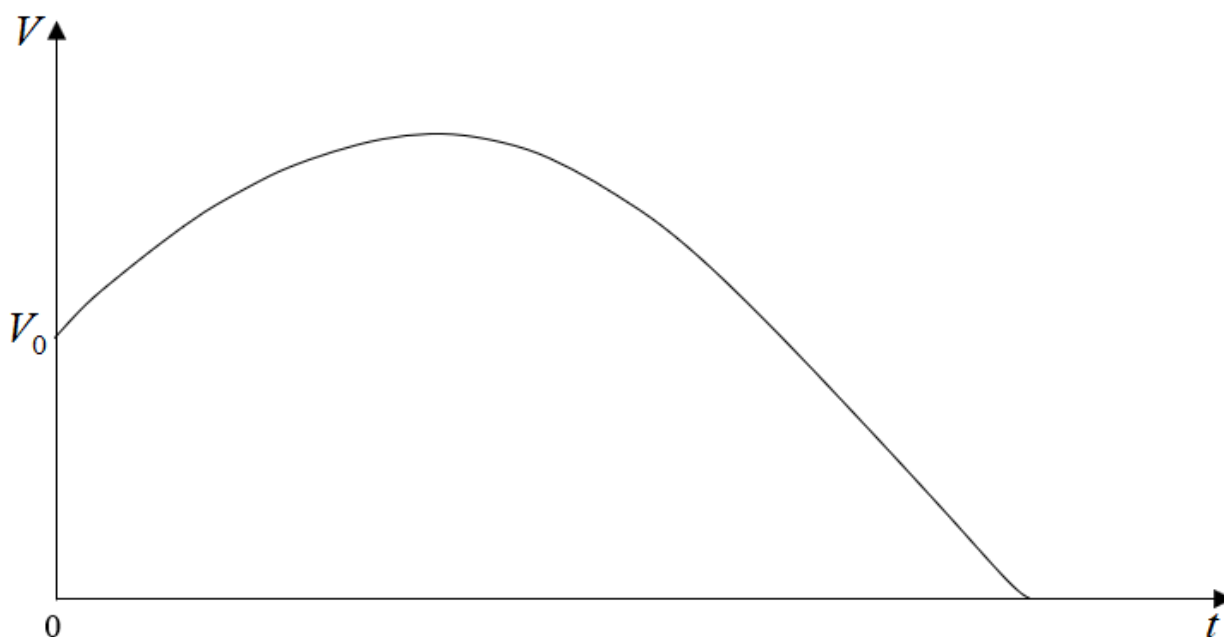


Рисунок 4 – Динамика концентрации антигенов при острой форме заболевания

Острая форма заболевания считается классической формой протекания болезни. Здесь имеет место повышение температуры, интоксикация организма, патологические изменения поражаемого органа различной тяжести.



*Тяжёлая форма заболевания с летальным исходом*

Если иммунный ответ запоздал по разным причинам настолько, что в атакуемом антигенами органе произошли значительные патологические изменения и он перестаёт нормально функционировать, то в этом случае наступает тяжёлая форма заболевания с возможным летальным исходом. Динамика концентрации антигенов при тяжёлом протекании болезни с летальным исходом представлена на рисунке 5.

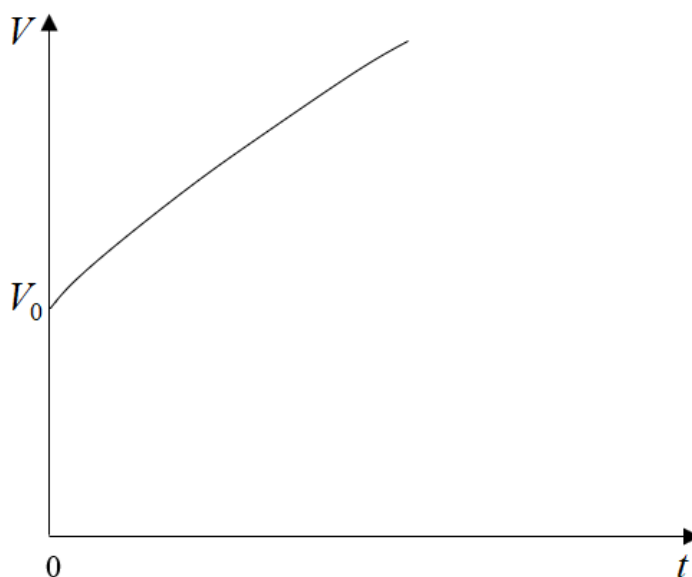


Рисунок 5 – Динамика концентрации антигенов при тяжёлом протекании болезни с летальным исходом

На рисунке 6 показана динамика степени поражения органа-мишени, соответствующая этой форме заболевания. Здесь  $m^*$  – пороговое значение относительного поражения органа, при достижении которого его нормальная жизнедеятельность нарушается.

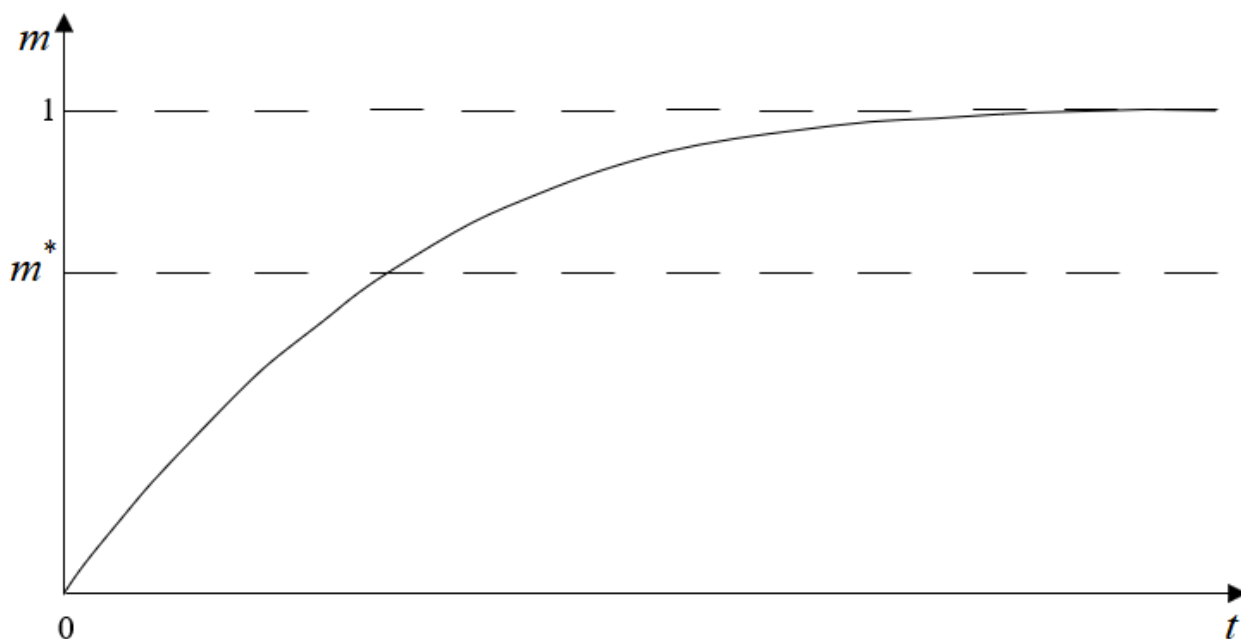


Рисунок 6 – Динамика степени поражения органа-мишени при тяжёлой форме заболевания с летальным исходом

Тяжёлая форма заболевания организма с последующим летальным исходом характеризуется сильными отравлениями токсическими продуктами вирусной или бактериальной деятельности. При этой форме болезни орган-мишень полностью поражается и перестаёт функционировать.

#### *Хроническая форма заболевания*

Хронические заболевания являются наиболее тяжёлыми и изнурительными формами болезни и зачастую длятся многие годы. Эта форма заболевания является наиболее устойчивой формой иммунного процесса и имеет либо почти циклическую, либо не зависящую от времени динамику. В случае хронических заболеваний концентрация антигена стремится не к нулю, а к некоторой величине  $V^* > 0$ . Динамика концентрации антигенов при хронических заболеваниях представлена на рисунке 7.

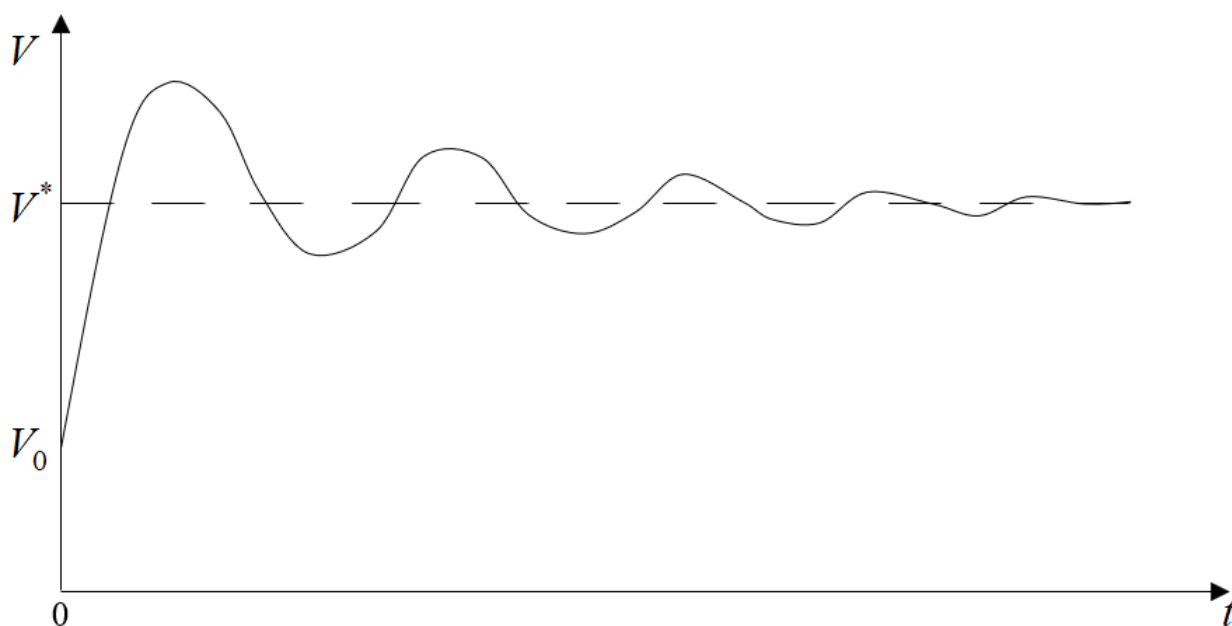


Рисунок 7 – Динамика концентрации антигенов при хронических заболеваниях

Стационарный асимптотический уровень антигенов  $V^*$  и антител достигается в результате баланса рождающихся и нейтрализуемых вирусов или бактерий. На уничтожение антигенов затрачивается определённое количество антител, которые непрерывно производятся организмом. Таким образом, в организме устанавливается равновесие между антигенами и антителами. Так возникает устойчивое состояние болезни, классифицируемое как хроническая форма заболевания. Выйти из этого состояния можно лишь полностью подавив всю популяцию антигенов с помощью медицинских препаратов в сочетании с активизацией иммунной системы.

Поскольку сопротивляемость организма против данных возбудителей болезни оказалась слабой, то, как следствие, организм может быть подверженным рецидиву хронической болезни. Это означает, что после полного выведения из организма патогенных источников хронического заболевания необходимо провести стимулирование компонентов иммунной системы до уровня, соответствующего норме.

## 2.2. Динамическая модель реакции иммунной системы на вторжение патологического агента

Модельные подходы полезны при анализе динамики характеристик организма и прогнозировании течения заболеваний. Модельные варианты для инфекционных болезней, начиная со знаменитой модели Н. Бейли [71] и ряда других общих эпидемиологических моделей [100, 124], продолжают появляться и приносить свою пользу как при изучении статистических медицинских данных [51], так и исследованиях новых вариантов диагностики и лечения заболеваний [20, 68].

Г.И. Марчуком разработана, как он назвал, простейшая математическая модель заболевания, успешно опробованная им и его учениками на примерах ряда болезней. Простейшая математическая модель строится на основе соотношения баланса для каждого из компонентов, участвующих в иммунном ответе (антигены, лимфоциты, лейкоциты, макрофаги и т.д.). Реакция иммунной системы состоит в выработке антител, нацеленных на борьбу с вирусами. Именно ввиду такой концепции частные особенности функционирования иммунной системы не оказываются существенными для анализа динамики болезни. В этом случае первоочередными как раз выступают основные закономерности протекания защитной реакции организма.

В своей работе при построении простейшей модели инфекционного заболевания [37] Г.И. Марчук принял следующие действующие факторы:

1. концентрация патогенных размножающихся антигенов  $V(t)$ ;
2. концентрация антител  $F(t)$ . Под антителами понимаются субстраты иммунной системы, нейтрализующей антигены (иммуноглобулины, рецепторы клеток);
3. концентрация плазмоклеток  $C(t)$ . Это популяция носителей и продуцентов антител (иммунокомпетентные клетки и иммуноглобулинопродуценты);

4. относительная характеристика поражённого органа  $m(t)$ .

В первом уравнении описано изменение числа антигенов в организме:

$$dV = \beta V dt - \gamma F V dt.$$

Первое слагаемое в правой части уравнения описывает прирост антигенов за время  $dt$  и пропорционально концентрации патогенных антигенов  $V$  и коэффициенту размножения антигенов  $\beta$ . Второе слагаемое описывает количество антигенов, которые нейтрализованы антителами  $F$  за интервал времени  $dt$ , где  $\gamma$  – коэффициент, связанный с вероятностью нейтрализации антигена антителами при встрече с ним.

Во втором уравнении описывается рост плазматических клеток:

$$dC = \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) dt - \mu_c (C - C^*) dt.$$

Здесь первый член в правой части описывает генерацию плазматических клеток,  $\tau$  – время, в течение которого осуществляется формирование каскада плазматических клеток,  $\alpha$  – коэффициент, учитывающий вероятность встречи антиген-антитело, возбуждение каскадной реакции и число образующихся новых клеток. Второй член в этой формуле описывает уменьшение числа плазматических клеток за счёт старения,  $\mu_c$  – коэффициент, равный обратной величине их времени жизни,  $C^*$  – постоянный уровень плазматических клеток в здоровом организме.

Третье уравнение описывает баланс числа антител, реагирующих с антигеном:

$$dF = \rho C dt - \eta \gamma F V dt - \mu_F F dt.$$

Первый член в правой части  $\rho C$  описывает генерацию антител плазматическими клетками за время  $dt$ ,  $\rho$  – скорость производства антител одной плазматической клеткой. Второй член  $\eta \gamma F V dt$  описывает уменьшение числа антител в интервале времени  $dt$  за счёт связи с антигенами. Третий член

$\mu_F F dt$  описывает уменьшение популяции антител за счёт старения, где  $\mu_F$  – коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антител.

Г.И. Марчук выдвигает гипотезу, что производительность органов, продуцирующих иммунный материал, связана с размерами поражения органа-мишени. Пусть  $M$  – характеристика здорового органа (масса или площадь), а  $M'$  – соответствующая характеристика здоровой части поражённого органа. Относительная характеристика поражения органа-мишени будет:

$$m = 1 - \frac{M'}{M}.$$

Для непоражённого органа она равна нулю, а для полностью поражённого – единице.

При этом условии четвёртое уравнение описывает поражение органа-мишени при атаке антигенами принимает вид:

$$dm = \sigma V dt - \mu_m m dt,$$

Первый член правой части характеризует степень поражения органа. Второй член описывает восстановительную деятельность организма.

Таким образом, в своей монографии [37] Г.И. Марчук получил систему нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, которую назвал простейшей математической моделью заболевания:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V \\ \frac{dC}{dt} = \alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_c(C - C^*) \\ \frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_F + \eta\gamma V)F \\ \frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m \end{cases}.$$

Кроме реакции антиген-антитело, эта модель описывает влияние поражённого антигеном органа-мишени на динамику иммунного процесса.

Наша модель по следам разработок Г.И. Марчука [2, 8, 37, 38] нацелена на изучение течения болезни при вирусном заражении. Мы предполагаем, что

организм располагает защитными компонентами, участвующими в борьбе с антителами, проникшими в организм. Также мы предполагаем, что организм располагает достаточными ресурсами макрофагов, утилизирующих продукты иммунной реакции, а также других неспецифических факторов, необходимых для нормального функционирования иммунной системы. Отметим, что при заболевании большое значение имеет степень поражения органа, подверженного атаке антигенов, т.к. это приводит к снижению активности иммунной системы. В связи с этим в нашей модели мы ограничимся рассмотрением трёх компонентов: антигена, антитела и степенью поражения органа-мишени. Антигенами могут выступать вирусы или патогенные бактерии [2, 37].

Перейдём к построению уравнений модели. Будем считать, что основными агентами инфекционного заболевания являются следующие параметры:

1. концентрация патогенных размножающихся антигенов  $v(t)$ ;
2. концентрация антител  $a(t)$ .
3. степень поражения некоторого органа-мишени или всего организма в целом  $q(t)$ .

Перейдём к построению уравнений системы.

Введём функцию  $h(q, k_0, k_1) = q^{k_0} (1 - q)^{k_1}$ , полагая из содержательных соображений, что  $\varphi(q) = h(q; 0, k)$  и  $\psi(q) = h(q; k_0, k_1)$  при  $k, k_0, k_1 > 0$ .

Первое уравнение будет описывать изменение числа антигенов в организме:

$$dv = \beta v \varphi(q) dt - \gamma a v dt. \quad (1)$$

Левая часть уравнения описывает прирост антигенов  $dv$  за интервал времени  $dt$  за счёт размножения. Он пропорционален  $v$  и некоторому числу  $\beta$ ,

которое назовём удельной скоростью размножения антигенов. Функция  $\varphi(q)$  описывает интенсивность функционирования органа-мишени и имеет вид:

$$\varphi(q) = (1 - q)^k,$$

при некотором  $k > 0$ .

Член  $\gamma avdt$  описывает число антигенов, нейтрализуемых антителами  $a$  за интервал времени  $dt$ . Очевидно, число таких вирусов будет пропорционально как количеству антител в организме, так и числу антигенов;  $\gamma$  – характеристика эффективности антител. Разделив соотношение (1) на  $dt$ , получаем уравнение:

$$\frac{dv}{dt} = (\beta\varphi(q) - \gamma a)v \quad (2).$$

Второе уравнение описывает баланс числа антител, реагирующих с антигеном:

$$da = \rho\psi(q)vadt - \mu(a - a_0)dt. \quad (3)$$

Первый член справа  $\rho\psi(q)vadt$  описывает режим генерации антител за время  $dt$ ,  $\rho$  – режим воспроизводства антител. Функция  $\psi(q)$  описывает регулирование иммунного ответа организма. Аналитически эта функция описывается следующим уравнением:

$$\psi(q) = q^{k_0}(1 - q)^{k_1}, \quad (4)$$

где  $k_0, k_1$  – некоторые положительные константы. Вид функции представлен на рисунке 8.



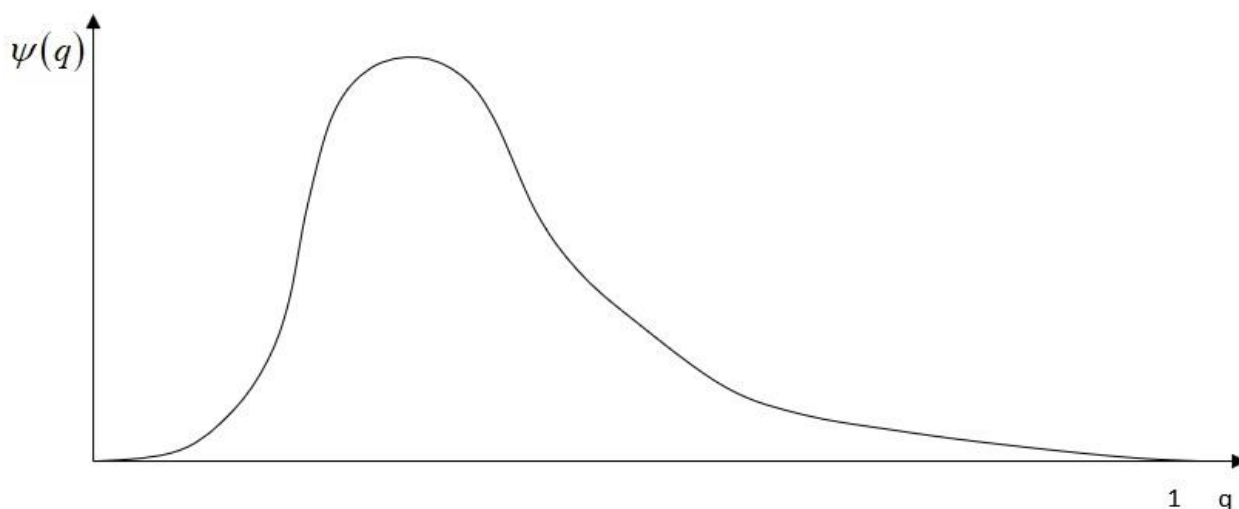


Рисунок 8 – Функция регулирования иммунного ответа организма

Член  $\mu(a - a_0)dt$  описывает скорость нормализации антител до начального состояния.

Построенные уравнения не учитывают ослабления жизнедеятельности организма в ходе заболевания, связанного с уменьшением активности органов, обеспечивающих поставку иммунологического материала: лейкоцитов, лимфоцитов, антител и т.д., необходимых для борьбы с размножающимися антигенами. Примем гипотезу о том, что производительность таких органов связана с размерами поражения органа-мишени.

Третье уравнение описывает степень поражения органа-мишени:

$$dq = \sigma v \varphi(q) dt - \eta q \varphi(q) dt \quad (5)$$

В этом уравнении первый член правой части характеризует скорость поражения органа-мишени. Предполагается, что за интервал времени  $dt$  увеличение относительной величины поражённого органа пропорционально количеству антигенов, где  $\sigma$  – удельная скорость поражения органа вирусами. Уменьшение этой характеристики происходит за счёт восстановительной деятельности организма. Этот член зависит от удельной скорости самовосстановления поражённого органа  $\eta$ .

Очевидно, что при сильном поражении органов производительность выработки антител падает. Это является роковым для организма и ведёт к

летальному исходу. Во многих случаях он связан именно с указанным выше обстоятельством.

Таким образом, получаем следующую систему нелинейных дифференциальных уравнений, которая описывает динамику развития патогенной инфекции на фоне иммунного ответа:

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = (\beta\varphi(q) - \gamma a)v \\ \frac{da}{dt} = \rho\psi(q)va - \mu(a - a_0), \\ \frac{dq}{dt} = (\sigma v - \eta q)\varphi(q) \end{cases} \quad (6)$$

где  $\beta$  – удельная скорость размножения вирусов в организме;

$\gamma$  – характеристика эффективности антител;

$\mu$  – удельная скорость нормализации уровня антител в организме;

$\sigma$  – удельная скорость поражения органа вирусами;

$\eta$  – удельная скорость самовосстановления пораженного органа;

$\rho$  – режим воспроизводства антител;

$\varphi(q)$  – функция интенсивности функционирования органа-мишени;

$\psi(q)$  – регулятор иммунного ответа организма.

Будем полагать, что все входящие в систему уравнений константы неотрицательны; это следует из их биологического смысла.

Предложенная математическая модель является весьма приближённой и требует детализации. Однако уже в таком виде она позволяет связать различные факторы, существенные для динамики инфекционного заболевания, в некоторую систему.

Следует отметить, что мы попытались построить модель, осреднённую для большой группы больных. Вопрос описания индивидуальных особенностей динамики болезни нами рассматриваться не будет.

### 2.3. Исследование свойств решений модели

Исследуем стационарные решения системы (6). Для этого приравняем все производные к нулю. Тогда получаем:

$$\begin{cases} (\beta\varphi(q) - \gamma a)v = 0 \\ \rho\psi(q)va - \mu(a - a_0) = 0. \\ (\sigma v - \eta q)\varphi(q) = 0 \end{cases} \quad (7)$$

Одним из стационарных решений является тривиальное. Оно описывает состояние здорового организма:

$$v = 0, a = a_0, q = 0. \quad (8)$$

Здесь количество антигенов и доля поражённой части органа-мишени равны нулю, а количество антител соответствует иммунологическому статусу здорового организма.

Исследуем устойчивость этого состояния.

Для исследования устойчивости возьмём частные производные правых частей системы (6) по  $v, a, q$  и составим матрицу-якобиан:

$$\begin{pmatrix} \beta\varphi(q) - \gamma a & -\gamma v & \beta\varphi'(q)v \\ \rho\psi(q)a & \rho\psi(q)v - \mu & \rho\psi'(q)va \\ \sigma\varphi(q) & 0 & -\eta(q\varphi(q))' \end{pmatrix}. \quad (9)$$

В точке выздоровления  $(v, a, q) = (0, a_0, 0)$  матрица (9) приобретает следующий вид:

$$\begin{pmatrix} \beta - \gamma a_0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & 0 \\ \sigma & 0 & -\eta \end{pmatrix}. \quad (10)$$

Для устойчивости равновесия (8) достаточно, чтобы все собственные числа матрицы имели отрицательные действительные части [48].

Из (10) видно, что равновесие для случая выздоровления локально устойчиво при  $\frac{\beta}{\gamma} < a_0$  и неустойчиво при  $\frac{\beta}{\gamma} > a_0$ . В первом случае удельная скорость размножения вирусов меньше, чем скорость самовосстановления органа-мишени, вирусы слабы и болезнь заканчивается сама собой.

График этого режима представлен на рисунке 8.

Во втором случае вирусы достаточно агрессивно размножаются и болезнь не может прекратиться без лечения.

Следующим стационарным решением является состояние летального исхода:

$$v = 0, a = a_0, q = 1. \quad (11)$$

Здесь орган-мишень полностью поражён, поэтому в нём отсутствуют восстановительные процессы. Такое решение соответствует течению болезни летальным исходом, так как никаких компенсирующих рост антигенов факторов не имеется. График этого процесса представлен на рисунке 9.

Ещё один режим получается при  $q \in (0, 1)$ . Назовём его хроническим режимом. В этом режиме доля поражения органа-мишени меняется от 0 до 1. Из первого и третьего уравнения (7) соответственно получаем:

$$a = a_e(q) = \frac{\beta}{\gamma} \varphi(q), v = v_e(q) = \frac{\eta}{\sigma} q. \quad (12)$$

Подставив (12) во второе уравнение (7) получаем:

$$\rho \psi(q) v_e(q) a_e(q) - \mu(a_e(q) - a_0) = 0. \quad (13)$$

Здесь при  $a_e(q) \leq a_0$  уравнение (13) не имеет решений. Это очевидно, т.к. в этом случае  $-\mu(a_e(q) - a_0) > 0$  и тогда левая часть (13) положительна и не может быть равна нулю. Т.к. функция  $\varphi(q) \geq 0$ , то  $a_e(q) \leq a_0$  тогда и только тогда, если  $\frac{\beta}{\gamma} \leq a_0$ .

При  $a_e(q) > a_0$  уравнение (13) имеет от одного до трёх решений. Покажем это. Разделим (13) на  $a_e(q)$ . Получаем:

$$\rho\psi(q)v_e(q) = \mu \left( 1 - \frac{a_0}{a_e(q)} \right). \quad (14)$$

Введём функции  $f_1(q) = \rho\psi(q)v_e(q)$  и  $f_2(q) = \mu \left( 1 - \frac{a_0}{a_e(q)} \right)$  и построим их в единой системе координат. В зависимости от кривизны, которая зависит от набора параметров (6), функции  $f_1(q)$  и  $f_2(q)$  будут иметь от одной до трёх точек пересечения. На рисунке 9 показан пример для трёх точек пересечения.

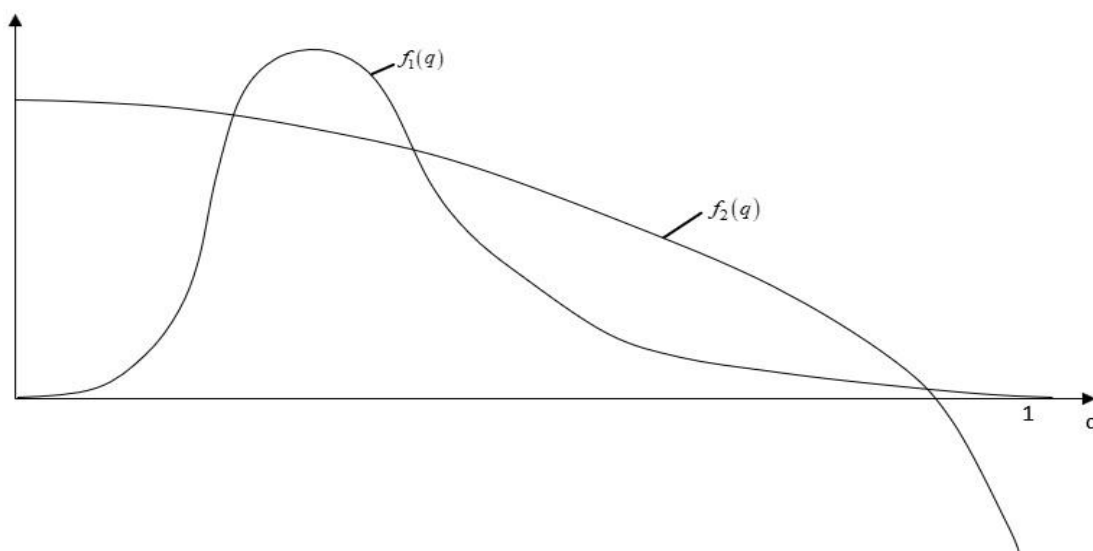


Рисунок 9 – График процесса при хроническом режиме.

Наше исследование показало, что при разных наборах параметров в разных точках равновесия локальная устойчивость может наличествовать или отсутствовать. Какой-либо классификации здесь получить не удалось.

#### 2.4. Вычислительные эксперименты

После получения модели и её исследования на устойчивость нами были проведены вычислительные эксперименты. При их проведении были

зафиксированы содержательно осмысленные численные значения параметров:

Таблица 1 – Значения параметров при моделировании

$\beta$	$\gamma$	$\mu$	$\sigma$	$\eta$	$\rho$	$a_0$	$k$	$k_0$	$k_1$
1	0.6	0.5	0.02	0.5	1	2	0.5	2	2

Для рассмотрения различных вариантов протекания болезни некоторые параметры будут меняться по сравнению с указанными в табл. 1. Изменения будут отмечаться отдельно. Время измеряется в сутках, все параметры представлены в условных единицах. На левых графиках по горизонтальной оси показано количество вирусов, по вертикальной – количество антител. На правых графиках по горизонтальной оси отложено время в днях, по вертикальной оси – динамика доли поражения органа-мишени. В качестве начальных данных при  $t=0$  примем состояние заражаемого здорового организма  $(v, a, q) = (1, a_0, 0)$ . Вычислительные эксперименты были выполнены в приложении MATLAB R2021a.

На рисунке 10 представлен вариант выздоровления без лечения. Иммунная система достаточно сильна по отношению к болезнетворным агентам и выполняется условие  $\frac{\beta}{\gamma} < a_0$ .

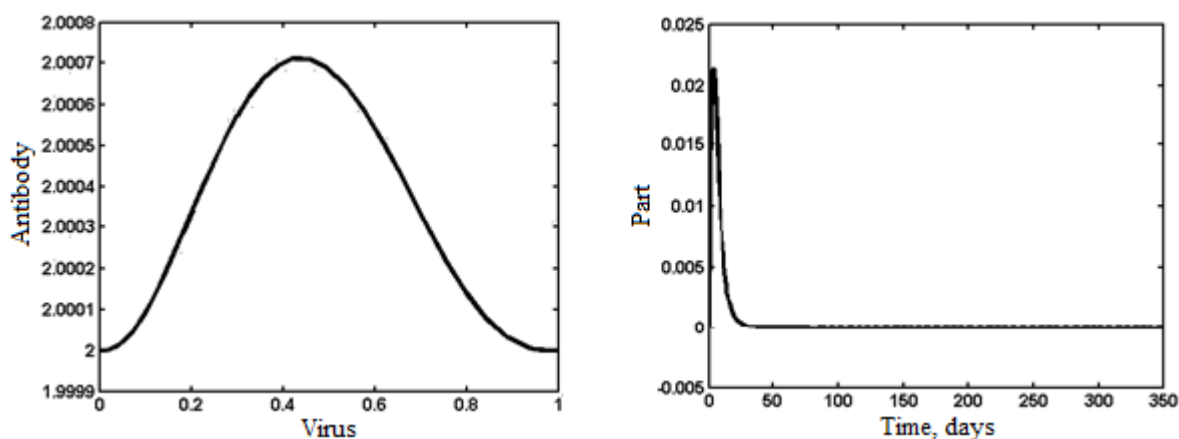


Рисунок 10 – Выздоровление без лечения

Если же антитела иммунной системы не справляются с ростом болезнетворных агентов ( $\gamma = 0.005$ ), то в этом случае получается условие

$\frac{\beta}{\gamma} > a_0$  и доля поражения органа-мишени стремится к 1. Вирусная атака заканчивается полным поражением органа – цели вирусов. Наступает летальный исход (рис. 11).

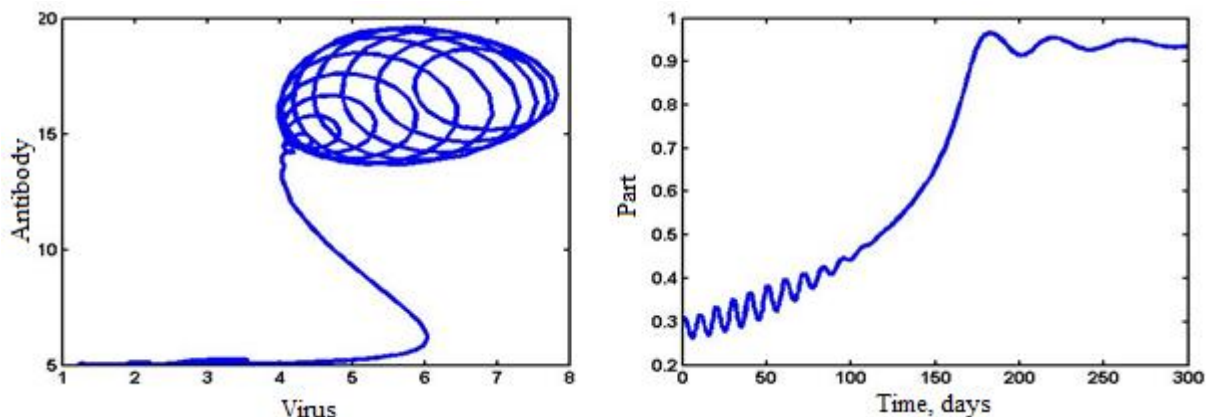


Рисунок 11 – Летальный исход

Установим  $\gamma = 0.2$ . При неизменных прочих значениях получаем устойчивый стационарный режим хронического заболевания (рис. 12).

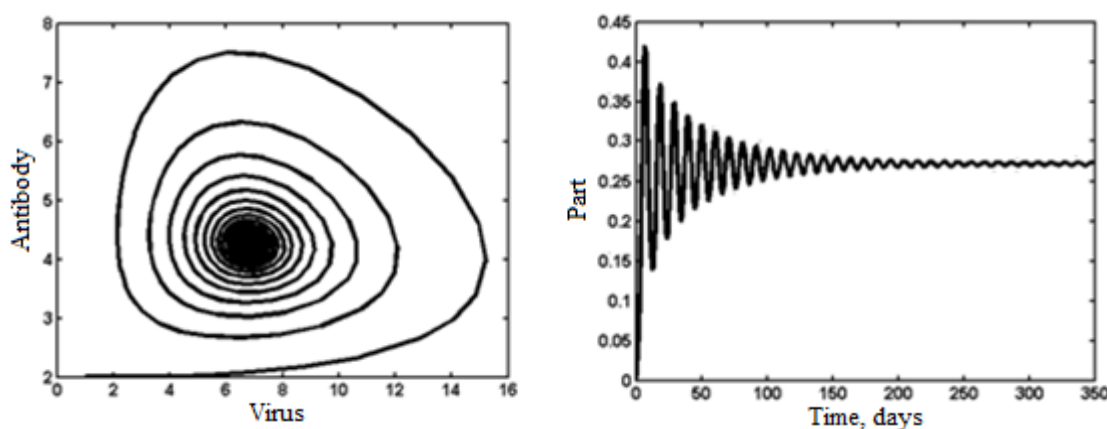


Рисунок 12 – Установление хронического стационарного режима заболевания

На правом графике (рис. 12) видно, что амплитуда поражения органа-мишени с течением времени уменьшается и стабилизируется с малыми амплитудами на определённой доли поражения. На левом графике (рис. 12) мы можем наблюдать установление равновесного состояния.

Если же эффективность иммунной системы ниже  $\gamma = 0.05$ , то может установиться хронический циклический режим, представленный на рис. 13.

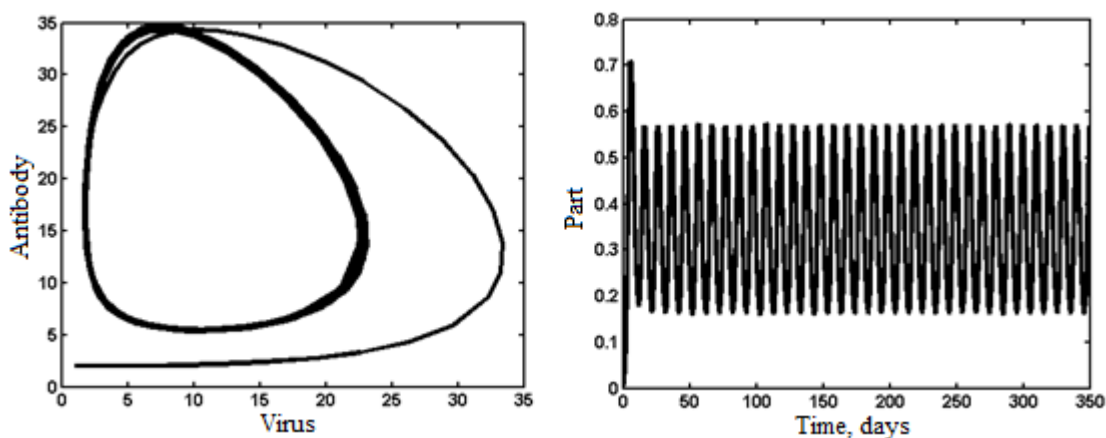


Рисунок 13 – Установление хронического периодического режима заболевания

На левом графике рисунка 13 видно, что фазовая траектория стремится к предельному циклу. Равновесие здесь не достигается, что хорошо видно на правом графике. В этом случае временами создается иллюзия выздоровления, но далее наступает ухудшение состояния с последующим облегчением, надежды на полное выздоровление тщетны.

Далее будем рассматривать варианты лечения и учёта усталости организма с численными значениями параметров предыдущего хронического режима (рис. 13).

Лечение представлено периодическим введением (с периодом  $\tau$ ) в организм препарата, который понижает удельную скорость  $\beta$  роста вирусов до нуля с последующим возвратом к исходному значению (рис. 14).

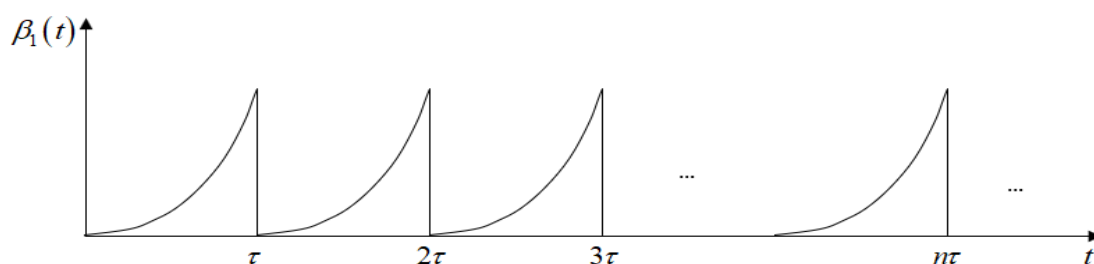


Рисунок 14 – Пример графика зависимости скорости размножения вирусов в организме от периодичности введения лекарственных препаратов



В модели (6) это описано заменой параметра  $\beta$  на функцию

$$\beta_1(t) = \beta \left\{ \frac{t}{\tau} \right\}^\alpha, \text{ где } \left\{ \frac{t}{\tau} \right\} - \text{дробная часть числа } \frac{t}{\tau}. \text{ Параметр } \alpha \text{ характеризует}$$

эффективность лечебного препарата.

При слабой эффективности лечения  $0 < \alpha < 1$  (при моделировании брали  $\alpha = 0.5$ ) концентрация вирусов и степень поражения органа несколько снижаются, но кардинальных изменений не происходит (рис. 15 в сравнении с рис. 13).

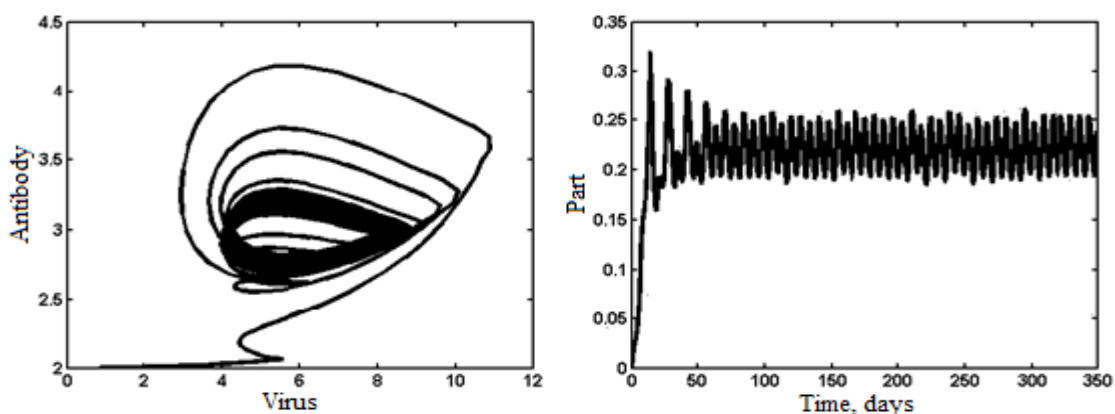


Рисунок 15 – Результаты моделирования для слабоэффективного лечения

Если же эффективность лечения достаточно высока  $\alpha > 1$  (при моделировании брали  $\alpha = 5$ ), то происходит полное излечение (рис. 16 в сравнении с рис. 10).

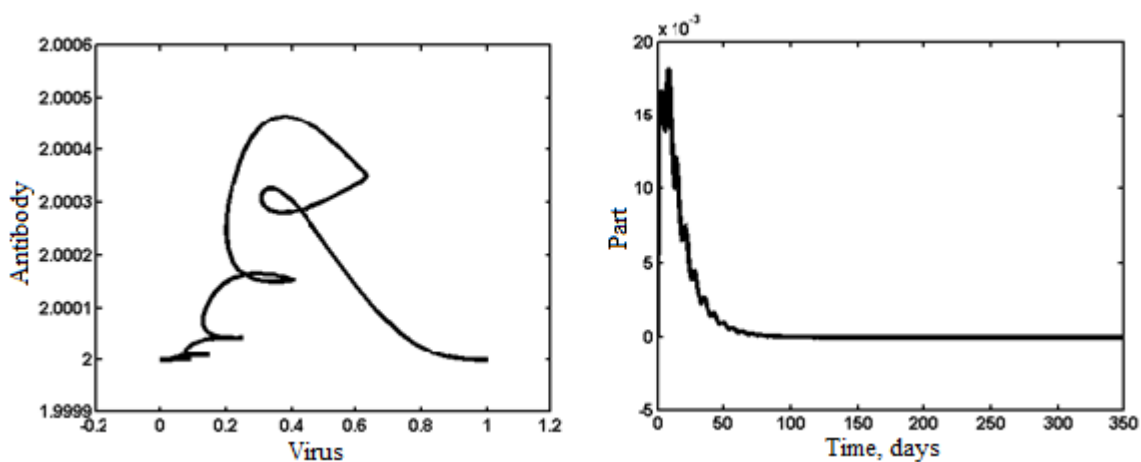


Рисунок 16 – Результаты моделирования для сильного лечения.

Мы попытались учесть возникающую «усталость» организма в борьбе с вирусами. Это имитируется введением в модель (6) четвертого уравнения

$\frac{dV}{dt} = v$ . Функция  $V(t)$  характеризует накопленную концентрацию вирусов. В

этом случае модель приобретает вид:

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = (\beta_1(t)\varphi(q) - \gamma a)v \\ \frac{da}{dt} = \rho\psi(q)va - \mu(a - a_0) \\ \frac{dq}{dt} = (\sigma v - \eta_1(t)q)\varphi(q) \\ \frac{dV}{dt} = v. \end{cases} \quad (15)$$

Соответственно параметр  $\eta$  скорости восстановления пораженного органа заменяется на функцию  $\eta_1(t) = \eta * V(t)^{-\alpha_1}$ . Параметр  $\alpha_1 = 0.5$  характеризует уровень «усталости» организма в борьбе с болезнью.

На рисунке 17 представлены графики моделирования процесса для слабого лечения с усталостью организма.

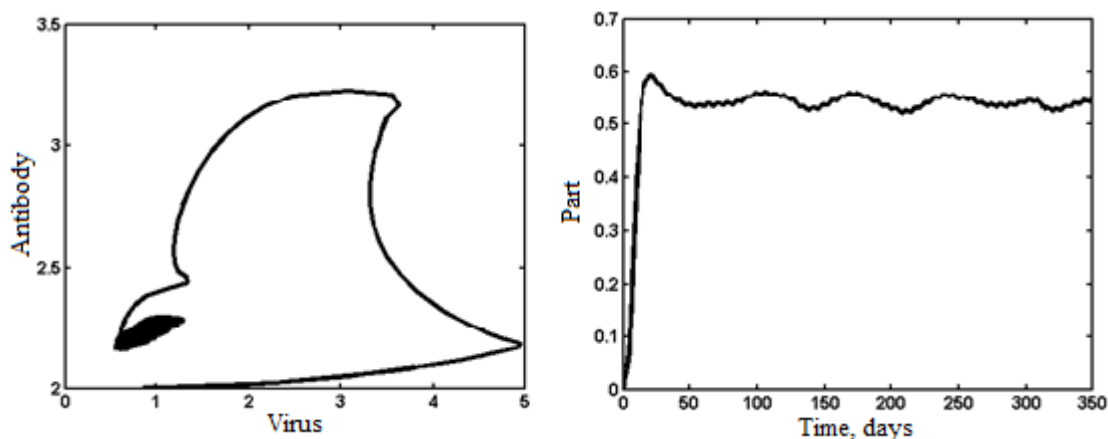


Рисунок 17 – Результаты моделирования слабого лечения при усталости организма.

Мы видим, что усталость организма накладывает отпечаток на процесс выздоровления. Степень поражения органа-мишени выше, чем при только слабом лечении. Накопленные за время болезни вирусы не дают иммунной системе начать полноценно работать. Усталость организма ухудшает

ситуацию и затрудняет лечение. Это усугубляется слабой эффективностью лечения. Сильное влияние усталости организма приводит к затруднениям или невозможности вылечивания.

Мы также смоделировали сильное лечение вкупе с усталостью организма (рис. 18). Аналогично с предыдущим режимом, усталость организма затягивает процесс выздоровления, однако высокая эффективность лечения помогает справиться с затяжным характером болезни.

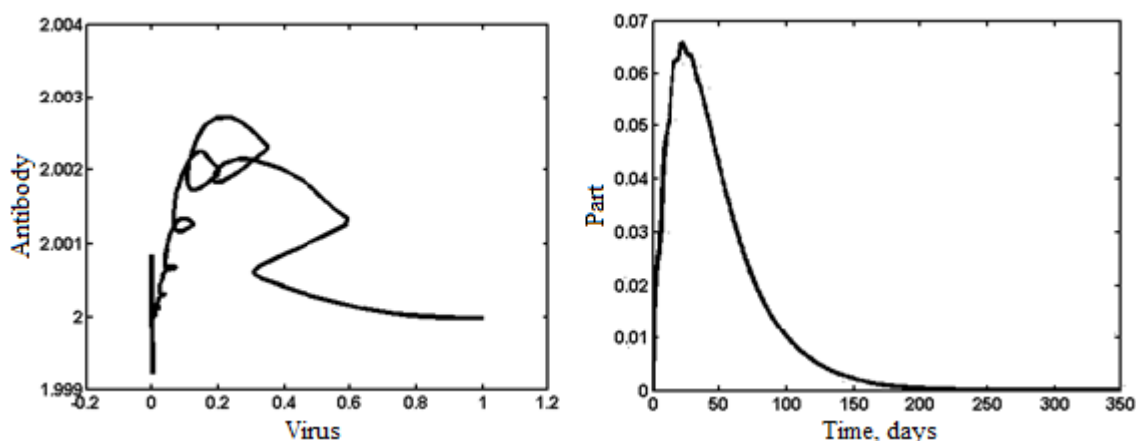


Рисунок 18 – Результаты моделирования сильного лечения при усталости организма.

Следует отметить, что полученная здесь модель инфекционного заболевания является математической абстракцией. Под инфекционным заболеванием мы понимаем отображение взаимоотношений, установившихся между двумя членами биоценоза, один из которых (антиген) благодаря механизмам патогенности способен существовать в другом, а этот другой (организм) при помощи системы иммунитета способен оказывать противодействие патогенному действию.

Предложенная нами модель не описывает какое-то конкретное заболевание, вызванное каким-то конкретным антигеном. В этом проявляется сходство с моделью Марчука. Однако, мы решили рассмотреть не только варианты неконтролируемого протекания болезни (выздоровление, летальный исход и хроническая форма болезни), но и сделали попытку управления заболеванием в виде моделирования приёма лекарственных препаратов. В

отличие от модели Марчука мы рассмотрели не только вариант приёма лекарств, но и последствия обитания патологических агентов, которые выражаются в отравлении организма продуктами жизнедеятельности этих агентов, а также продуктами распада лекарственных препаратов. Нам удалось выявить изменения на ход течения болезни при введении этих дополнительных параметров, что подтвердилось соответствующими графиками. Всестороннее изучение этих факторов является поводом для дальнейших исследований.

### **Выводы**

Получена математическая модель реакции иммунной системы человека на вторжение патологического агента.

Исследованы свойства равновесных решений. Показано, что существует три равновесных случая, два из которых тривиальные (выздоровление без лечения и летальный исход). В третьем случае в зависимости от коэффициентов возможно от одного до трёх равновесных решений.

Проведено исследование устойчивости равновесий, которое показало, что при разных наборах параметров локальная устойчивость может присутствовать или отсутствовать.

Исследованы различные режимы протекания заболевания: выздоровление без лечения, летальный исход и хронический режим.

Показано, что эффективность лечения существенно влияет на продолжительность заболевания. При слабоэффективном лечении заболевание может перерасти в хроническую форму.

Исследование показало, что усталость организма от увеличения концентрации патологических агентов увеличивает длительность болезни и осложняет процесс выздоровления.

### 3. Модель динамики инфекционного заболевания

#### 3.1. Анализ демографической ситуации в РФ

Проблема туберкулёза выдвинута в Российской Федерации в ранг проблем государственной важности.

Мероприятия по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации на протяжении многих лет имеют государственную поддержку на всех уровнях исполнительной власти, включая Правительство Российской Федерации и руководство субъектов Российской Федерации.

Российская Федерация является одной из немногих стран, где приверженность борьбе с туберкулезом определяется на государственном уровне целой системой федеральных законов и постановлений правительства, приказов министерств и ведомств и положений национальных проектов в области здравоохранения.

В период с 1970-х до начала 1990-х годов наблюдалось снижение уровней заболеваемости и смертности от туберкулеза в развитых странах и, как следствие, снижение интереса к математическому моделированию эпидемиологии туберкулеза. Неожиданный рост заболеваемости туберкулезом в конце 1980-х и начале 1990-х вновь вернул актуальность данной теме; построение новых моделей и развитие старых происходит и в наши дни.

Проблемы динамики распространения туберкулеза и качества медицинской помощи в лечении этой болезни являются объектом постоянного внимания управленцев в области здравоохранения [59].

Аналитический обзор [59] является совместным изданием Министерства здравоохранения Российской Федерации и ряда медицинских учреждений. В обзоре представлен анализ показателей о туберкулезе, обсуждено их значение для оценки эпидемиологической ситуации и качества противотуберкулезной помощи в Российской Федерации в 2007–2013 гг., рассмотрена их динамика за последние 10–15 лет. Дано сравнение ситуации

по туберкулезу в Российской Федерации и странах мира. В данном источнике опубликованы стратегии ликвидации туберкулёза, проведён анализ причин возникновения заболевания. Данные анализируются по многим параметрам, в том числе по гендерному признаку, по детскому туберкулезу, по сочетанности с ВИЧ, по лекарственно-устойчивому туберкулёзу.

В Российской Федерации последовательно реализуются федеральные программы, в частности, с 2007 г. – Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» с подпрограммой «Туберкулёз», выполняется комплекс мероприятий в рамках Национального проекта «Здоровье». Этот проект продолжает реализовываться в настоящее время несмотря на непростую экономическую ситуацию. Противотуберкулёзные мероприятия включены также в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения» и, соответственно, во все региональные программы. В результате реализации программ и мероприятий различного уровня регистрируемая заболеваемость и смертность от туберкулёза в Российской Федерации стала снижаться (рисунок 19) [59].

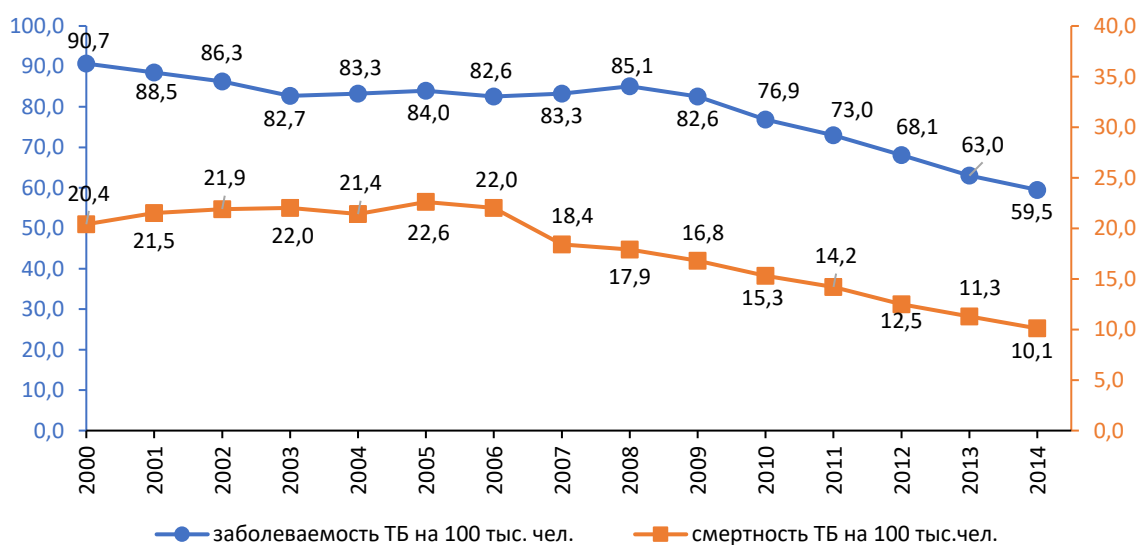


Рисунок 19 – Регистрируемая заболеваемость и смертность от туберкулеза в РФ

Несмотря на то, что в борьбе с туберкулезом в нашей стране отмечается определённый прогресс, тем не менее, обширная география нашей страны, неоднородность территории, в том числе климатическая, социально-экономическая и т. д., не может не отражаться на эпидситуации по туберкулезу. Решение проблем, связанных с контролем распространения туберкулезной инфекции в условиях огромного государства, требует несоизмеримо больших усилий, чем, скажем, в среднестатистической европейской стране. Тем не менее, в ряде регионов Российской Федерации, в основном, Центрального федерального округа, ситуация приближается к европейской. К благополучным регионам можно отнести Белгородскую, Орловскую области и др. В то же время, в целом ряде регионов Сибири и Дальнего Востока, несмотря на значительное улучшение показателей, заболеваемость и смертность от туберкулёза остаются значимыми. Это в полной мере относится к Республике Тыва, Еврейской автономной области, Иркутской области и др.

Значения эпидемиологических показателей, определяемых для отдельных территорий внутри страны, могут существенно отличаться от их значений, рассчитанных для всей страны в целом. Важным фактором являются социально-экономические характеристики — в регионах с низким уровнем доходов, высокой плотностью населения, высоким уровнем безработицы эпидемиологическая обстановка обычно тяжелее, чем в “благополучных” регионах [79]. Это особенно ярко проявляется в России, самой большой по площади стране мира, которая включает регионы, существенно различающиеся по своим географическим и демографическим условиям, по уровню социально-экономического развития и составу населения.

При принятии управленческих решений по организации противотуберкулезных мероприятий необходимо наряду с общероссийскими показателями рассматривать значения регистрируемой заболеваемости на уровне отдельных федеральных округов и субъектов РФ.

В России существует определенная зависимость между уровнем заболеваемости туберкулезом в субъекте и его географическим положением. Значение показателя постепенно растет по мере продвижения с запада на восток (рисунок 20) – от 39,0, 45,8 и 38,8 в ЦФО, СЗФО и СКФО до 98,7 и 103,1 в СФО и ДФО (2014 г.).

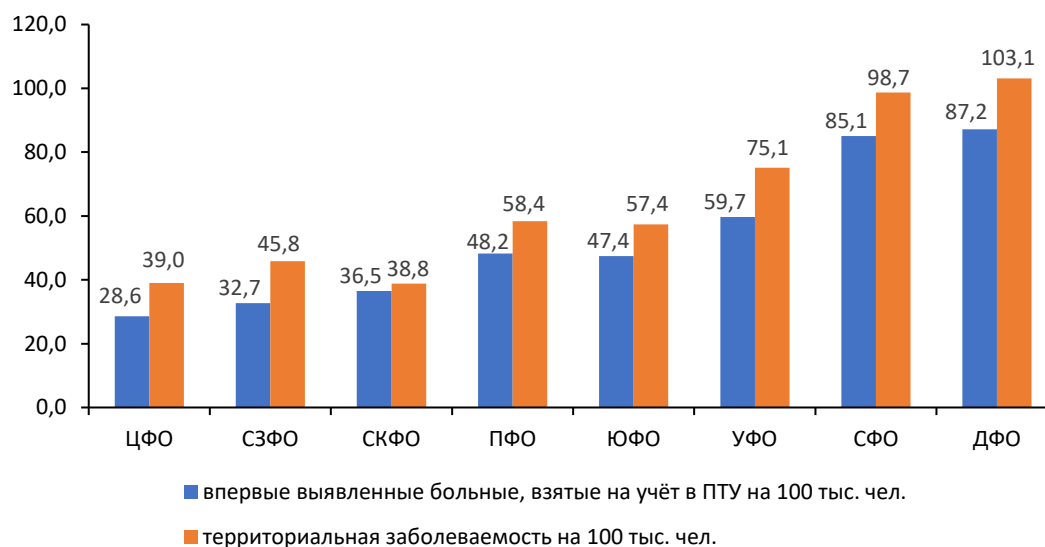


Рисунок 20 – Территориальная заболеваемость туберкулезом в федеральных округах РФ и число взятых на учет в региональных ПТУ на 100 тыс. постоянного населения, 2014 г.

Регистрируемая заболеваемость туберкулезом существенно различается в субъектах Российской Федерации (рисунок 21). Наибольшие значения показателя (более 100 на 100 тыс. населения) по-прежнему регистрируют в ряде субъектов, в основном расположенных в Сибири и на Дальнем Востоке: Республике Тыва (169,5), Еврейской АО (135,8), Приморском (133,9), Хабаровском (106,2) и Алтайском (106,8) краях, Иркутской (122,2), Кемеровской (108,6) и Новосибирской (106,0) областях и Чукотском АО (136,5). Наименьшие значения показателя (менее 40 на 100 тыс. населения) были зарегистрированы в Московской (37,3), Архангельской (36,7), Орловской (36,3), Костромской (33,4), Воронежской (33,0), Вологодской (32,6) и Белгородской (29,0) областях, городе Москве (28,1), республиках Карачаево-Черкессия (37,1), Дагестан (34,9) и Чеченской Республике (29,4). Такие низкие значения показателя заболеваемости могут быть связаны как с реально



меньшим распространением ТБ в территории, так и с наличием проблем с выявлением, диагностикой и регистрацией новых случаев заболевания. [59]

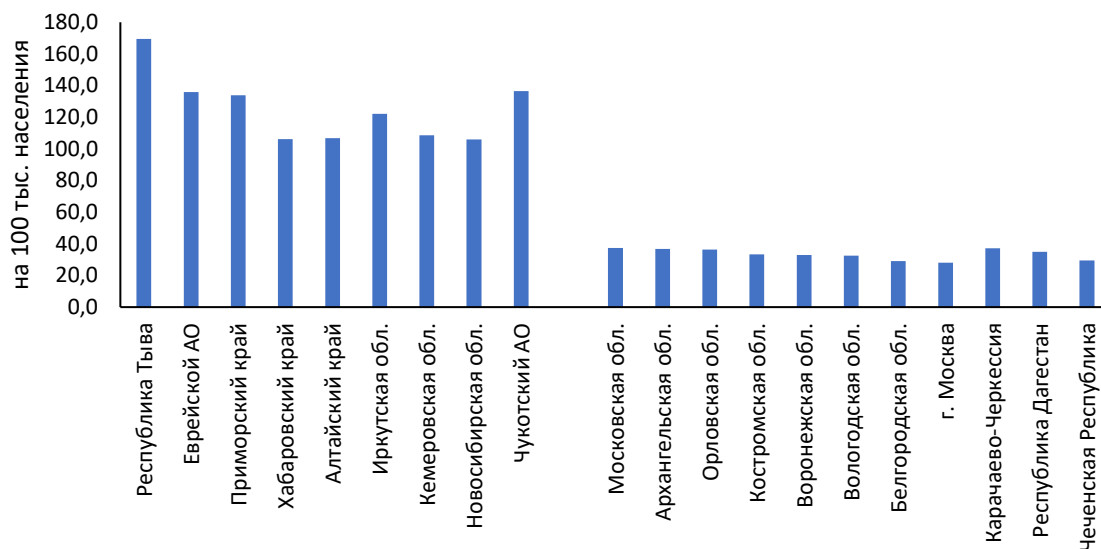


Рисунок 21 – Субъекты РФ с наибольшим (более 100) и наименьшим (менее 50) значениями показателя территориальной заболеваемости туберкулезом, 2014 г.

В последние годы в России отмечается снижение заболеваемости туберкулезом. Данная тенденция характерна и для Дальневосточного федерального округа [44, 56, 60]. Но несмотря на некоторые позитивные изменения в Дальневосточный федеральный округ наряду с Сибирским федеральным округом остается самым неблагоприятным по туберкулезу в Российской Федерации [22, 45]. В Приморском крае и в благополучные 60-е годы прошлого столетия заболеваемость этой инфекцией превышала средний показатель по стране, а в период ухудшения эпидемической ситуации данная тенденция стала особенно выраженной и привела к превышению эпидемиологических показателей туберкулеза в 2–2,5 раза по сравнению со средними данными по России [10, 26].

### **3.2. Анализ факторов, влияющих на заболеваемость туберкулёзом, на примере Приморского края**

Исследования показывают, что различия социально-экономических условий между регионами могут быть одной из причин неоднородности по эпидемиологическим показателям. Низкий уровень доходов,

перенаселённость, недоступность и низкое качество медицинского обслуживания остаются факторами риска, поэтому необходимо учитывать эти характеристики при прогнозировании эпидемиологической обстановки и разработке стратегий контроля туберкулеза. Математическая модель должна отражать ключевые особенности распространения инфекции в конкретном регионе с учётом неблагоприятных факторов этого региона.

Для анализа эпидемической ситуации по туберкулёзу в Приморском крае с сайтов Федеральной службы государственной статистики и Администрации Приморского края были взяты данные по социально-экономическим показателям уровня жизни населения в Приморском крае. [56, 59, 60]. Данные собраны в таблицу 2.

Территориальный показатель заболеваемости туберкулезом в Приморском крае с 2002 г. постоянно рос, достигнув максимума в 2009 г. С 2010 г. территориальный показатель заболеваемости туберкулезом начал снижаться, оставаясь тем не менее на высоких значениях.

Распространенность туберкулеза в Приморском крае продемонстрировала волнообразную динамику: с 2002 до 2006 г. она снижалась, с 2007 г. увеличивалась, а затем с 2009 г. опять снижалась, но в 2014–2015 гг. снова стала повышаться. В целом в 2009–2014 гг. распространенность туберкулеза в Приморском крае понижалась. Снижение распространенности туберкулеза было обусловлено улучшением эффективности терапии, что способствовало ослаблению опасности экзогенной суперинфекции, и объясняется уменьшением заболеваемости туберкулезом, которое произошло в последние годы.

Таблица 2 – Основные характеристики населения и условий жизни

Год	Распространённость ТБ на 100 тыс. чел.	Заболеваемость ТБ на 100 тыс. чел.	Распространённость больных активной фазой ТБ на 100 тыс. чел.	Вылечившиеся больные, %	Обеспеченность фтизиатрами на 10 тыс. чел.	Численность населения	Валовый региональный продукт к ценам 2001 г.	Уровень дохода населения к ценам 2001 г.
2002	443.90	144.40	138.00	10.00	186.00	2085743	30482.39	2693.13
2003	443.70	148.40	141.30	19.10	172.00	2067342	36391.61	3313.70
2004	359.90	154.40	140.30	36.30	158.00	2048582	40841.17	3806.87
2005	331.74	165.35	159.80	33.30	157.50	2028377	46816.96	4465.82
2006	268.52	165.71	158.30	53.00	157.00	2006536	54122.58	5289.73
2007	284.63	180.33	164.80	39.20	155.50	1988580	57654.46	5758.45
2008	322.20	193.13	186.30	30.00	154.00	1977392	61385.26	6018.51
2009	372.80	210.30	197.50	23.20	149.50	1969602	68841.45	6497.20
2010	367.20	202.22	173.00	33.80	145.00	1965178	75222.63	6957.30
2011	347.60	172.10	153.00	32.20	155.50	1953545	91235.35	7276.82
2012	329.61	163.04	139.30	35.00	166.00	1950483	100903.85	7631.68
2013	318.81	148.11	131.80	33.70	157.50	1947263	96419.89	8205.17
2014	313.54	133.71	119.70	31.30	149.00	1938516	89449.90	8528.83
2015	325.50	137.40	128.70	28.40	140.00	1933308	89393.24	8880.07

## Продолжение таблицы 2

Год	Обеспеченность жилплощадью на душу населения, м <sup>2</sup>	Оборот общественного питания, млн. руб.	Обеспеченность мясом на душу населения	Обеспеченность молоком на душу населения	Обеспеченность яйцами на душу населения	Обеспеченность водопроводом, %	Обеспеченность канализацией, %
2002	18.20	1799.70	39.00	84.00	143.00	73.80	73.10
2003	18.90	2227.00	43.00	96.00	149.00	73.20	72.40
2004	19.10	2846.80	45.00	103.00	165.00	72.90	72.20
2005	19.30	3639.20	47.00	109.00	176.00	74.00	72.70
2006	19.70	4265.20	51.00	126.00	181.00	74.80	73.10
2007	19.90	4948.60	56.00	138.00	194.00	74.10	73.50
2008	20.00	6011.50	62.00	143.00	202.00	74.30	73.60
2009	20.40	6693.00	63.00	143.00	213.00	74.40	73.70
2010	20.80	7337.80	67.00	148.00	222.00	74.70	74.00
2011	21.10	8078.00	70.00	149.00	227.00	75.60	74.90
2012	21.40	10694.00	75.00	151.00	231.00	75.70	75.00
2013	21.70	13004.40	79.00	156.00	240.00	75.30	73.50
2014	22.10	14792.40	80.00	157.00	248.00	75.10	73.40
2015	22.40	16877.80	82.00	162.00	260.00	75.30	73.60

## Продолжение таблицы 2

Год	Число жителей, живущих ниже черты бедности, на 1 тыс. чел.	Уровень безработицы, %	Смертность на 100 тыс. чел.	Потребление водки на душу населения	Потребление наркотиков на 100 тыс. чел.	Вредные выбросы	Потребление вина на душу населения	Потребление пива на душу населения
2002	469.00	9.10	39.00	16.00	540.00	300.50	0.60	28.30
2003	375.00	8.30	30.50	16.20	562.10	303.00	0.70	28.50
2004	304.00	9.70	43.50	13.80	554.80	256.43	1.20	45.40
2005	274.00	8.00	47.80	15.90	532.40	259.63	1.60	53.70
2006	228.00	7.90	40.40	14.80	493.50	236.50	1.70	59.60
2007	214.00	6.90	34.80	13.50	471.00	227.48	1.90	66.80
2008	214.00	7.40	33.20	12.60	461.90	242.50	2.10	78.40
2009	188.00	9.50	33.60	11.70	433.00	226.12	2.30	69.80
2010	163.00	9.50	29.50	11.10	421.70	232.78	2.70	70.80
2011	157.00	8.00	29.60	10.91	412.20	224.92	2.72	72.22
2012	142.00	6.90	28.20	11.20	405.10	208.73	2.30	67.30
2013	159.00	7.10	24.40	11.40	365.50	180.91	2.30	67.50
2014	147.00	6.90	22.00	11.40	310.60	189.52	2.40	66.10
2015	148.00	6.90	26.50	7.70	220.00	192.95	2.00	71.50

С 2002 по 2007 г.г. уровень безработицы снижается, но в 2004 г. был всплеск. С 2007 г. по 2009 г. идёт рост уровня безработицы, но затем по 2015 г. происходит плавное снижение. График уровня безработицы в целом повторяет волнообразную динамику графика распространённости туберкулёза. Это можно объяснить тем, что, как было сказано выше, туберкулёз является социально значимой болезнью. При увеличении безработицы доходы населения падают. Вследствие этого ухудшается питание, состоянию своего здоровья уделяется меньше внимания.

Графики заболеваемости, распространённости туберкулёза и уровня безработицы представлены на рисунке 22. Для удобства чтения значения уровня безработицы умножены на повышающий коэффициент 30.

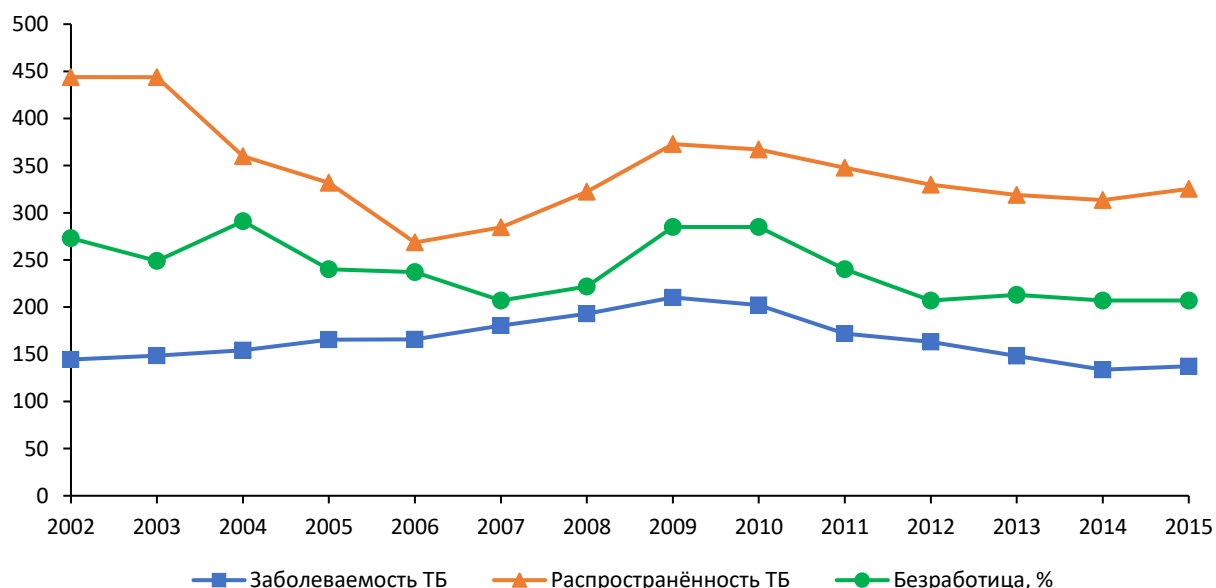


Рисунок 22 – Графики заболеваемости ТБ (на 100 тыс. чел.), распространённости ТБ (на 100 тыс. чел.) и безработицы (%) в Приморском крае

Территориальный показатель смертности населения от туберкулеза с 2002 по 2005 г. увеличивался, с 2006 по 2014 гг. снижался с разной степенью интенсивности, но в 2015 году произошёл резкий рост (рис. 23).

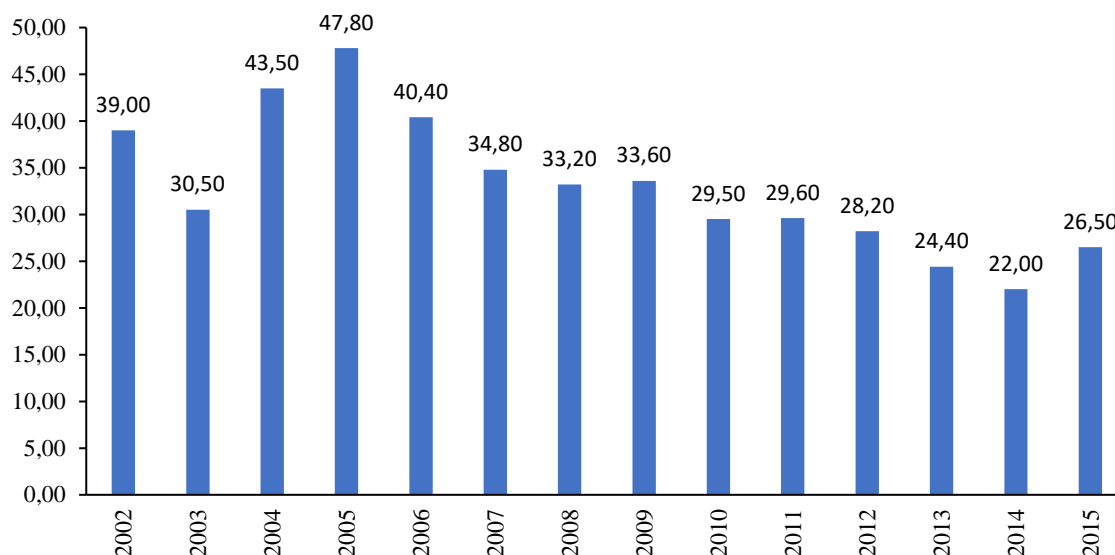


Рисунок 23 – Смертность от туберкулеза в Приморском крае в 2002–2015 гг. (на 100 тыс. населения).

Подробный анализ подобных данных с точки зрения эффективности медицинских учреждений приведен в работах [10, 26]. В нашем исследовании мы сосредоточились на анализе влияния среды обитания и социально-экономических факторов на уровень заболеваемости туберкулёзом.

Исходные данные (табл. 2) нами представлены матрицей  $X = (X_{ij})_{i,j=1}^{n,m}$ .

Число  $n$  обозначает количество показателей, а число  $m$  количество данных у каждого показателя. Количество данных одинаково у всех показателей и равно числу лет, за которые представлены данные. В нашем случае  $m = 14$  (с 2002 по 2015 годы). Качественный перечень данных представлен в таблице 3. Их можно разбить на три группы.

Таблица 3 – Группировка показателей по качественным признакам

№	Показатели	Примечание
1	Распространённость туберкулёза на 100 тыс. чел.	Охват населения туберкулёзом
2	Заболеваемость туберкулёзом на 100 тыс. чел.	
3	Распространённость больных активной фазой туберкулёза на 100 тыс. чел.	
4	Вылечившиеся больные, %	
5	Обеспеченность фтизиатрами на 10 тыс. чел.	Демография и медицинское обеспечение
6	Численность населения	
7	Валовый региональный продукт (ВРП) к ценам 2001 г.	Характеристики условий жизни (социально-экономические факторы)
8	Уровень дохода населения к ценам 2001 г.	
9	Обеспеченность жилплощадью на душу населения	
10	Оборот общественного питания, млн. руб.	
11	Обеспеченность мясом на душу населения	
12	Обеспеченность молоком на душу населения	
13	Обеспеченность яйцами на душу населения	
14	Обеспеченность водопроводом, %	
15	Обеспеченность канализацией, %	
16	Число жителей, живущих ниже черты бедности, на 1 тыс. чел.	
17	Уровень безработицы, %	
18	Смертность на 100 тыс. чел.	
19	Потребление водки на душу населения	
20	Потребление наркотиков на 100 тыс. чел.	
21	Вредные выбросы	
22	Потребление вина на душу населения	
23	Потребление пива на душу населения	

В первую, которую назвали «Охват населения туберкулёзом», вошло 4 показателя. Они отражают уровень заболеваемости ТБ в наблюдаемый период. Во вторую группу «Демография и медицинское обеспечение» вошло 2 показателя. Они описывают демографическую ситуацию в регионе и уровень фтизиатрической помощи. И в последнюю, самую большую, группу «Характеристики условий жизни» вошло 17 показателей. Здесь собраны социально-экономические факторы, влияющие на уровень жизни населения Приморского края: обеспеченность продуктами питания, жильём, потребление алкоголя, наркотиков, уровень безработицы и т.д.

Данные проанализированы статистическими и детерминированными методами на предмет взаимосвязей и взаимовлияния. Стремясь избавиться от разнобоя в единицах измерения и масштабах показателей таблицы 2, данные



были центрированы и нормированы, то есть каждый показатель  $x$  заменен на  $\frac{x - \bar{x}}{s_x}$ , где  $\bar{x} = \frac{1}{m} \sum_j x_j$ ,  $s_x^2 = \frac{1}{m-1} \sum_j (x_j - \bar{x})^2$ . В этом случае единицы измерения конкретных показателей не влияют на результаты расчетов. Статистические характеристики показывают согласованность динамик различных показателей, а не их абсолютных значений [46].

Количественные значения силы взаимосвязей данных получены вычислением выборочной ковариационной матрицы, представленной в таблице 4. Нумерация показателей матрице совпадает с нумерацией в таблице 3. В таблице приведена часть ковариационной матрицы под главной диагональю. По главной диагонали стоят единицы и матрица симметричная. Для нормированных и центрированных данных ковариационная матрица совпадает с корреляционной. Ковариационную матрицу для этих данных обозначаем  $K = (k_{ij})_{i,j=1}^n$ . В случае центрированных и нормированных данных ее элементы вычисляются по формуле  $k_{ij} = \frac{1}{m-1} (X_i \cdot X_j)$ , где  $X_i$  – строка матрицы  $X$ , символ " $\cdot$ " обозначает скалярное произведение. Матрица  $K$  симметрична и неотрицательно определена [11].

Таблица 4 – Ковариационная матрица параметров туберкулёза и уровня жизни населения

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
2	-0.087																					
3	-0.056	0.954																				
4	-0.859	0.149	0.082																			
5	0.589	-0.302	-0.227	-0.468																		
6	0.604	-0.154	-0.003	-0.355	0.7494																	
7	-0.461	-0.014	-0.202	0.261	-0.5400	-0.942																
8	-0.549	-0.002	-0.154	0.293	-0.7113	-0.984	0.957															
9	-0.486	-0.122	-0.275	0.248	-0.6827	-0.951	0.951	0.988														
10	-0.411	-0.307	-0.421	0.115	-0.5890	-0.864	0.878	0.936	0.966													
11	-0.457	-0.059	-0.217	0.192	-0.6372	-0.961	0.966	0.989	0.988	0.953												
12	-0.611	0.184	0.034	0.365	-0.7562	-0.995	0.923	0.975	0.936	0.848	0.951											
13	-0.509	0.001	-0.153	0.245	-0.7233	-0.978	0.951	0.996	0.988	0.941	0.989	0.965										
14	-0.491	-0.018	-0.161	0.287	-0.3974	-0.852	0.912	0.862	0.836	0.773	0.852	0.828	0.845									
15	-0.246	0.313	0.129	0.109	-0.2253	-0.704	0.776	0.655	0.604	0.478	0.663	0.691	0.653	0.835								
16	0.691	-0.247	-0.085	-0.535	0.8059	0.966	-0.892	-0.927	-0.889	-0.759	-0.883	-0.961	-0.915	-0.782	-0.652							
17	0.603	0.384	0.384	-0.294	0.1853	0.537	-0.539	-0.564	-0.565	-0.604	-0.562	-0.539	-0.523	-0.571	-0.324	0.473						
18	0.067	0.175	0.325	0.129	0.3113	0.704	-0.764	-0.764	-0.791	-0.783	-0.819	-0.721	-0.749	-0.635	-0.533	0.573	0.476					
19	0.353	-0.053	0.101	-0.131	0.7170	0.889	-0.857	-0.906	-0.907	-0.868	-0.911	-0.888	-0.929	-0.724	-0.635	0.818	0.338	0.696				
20	0.406	0.202	0.304	-0.093	0.6525	0.874	-0.843	-0.932	-0.948	-0.974	-0.934	-0.865	-0.942	-0.777	-0.517	0.758	0.549	0.759	0.912			
21	0.7012	0.035	0.175	-0.454	0.7018	0.937	-0.899	-0.949	-0.928	-0.883	-0.922	-0.928	-0.937	-0.787	-0.531	0.913	0.567	0.622	0.824	0.855		
22	-0.556	0.421	0.239	0.411	-0.7281	-0.919	0.851	0.858	0.795	0.637	0.819	0.911	0.854	0.779	0.754	-0.936	-0.296	-0.541	-0.758	-0.659	-0.811	
23	-0.703	0.455	0.344	0.474	-0.7908	-0.908	0.763	0.828	0.746	0.618	0.776	0.916	0.822	0.706	0.661	-0.921	-0.414	-0.432	-0.764	-0.667	-0.813	0.923

В полученной ковариационной матрице можно проследить очевидные зависимости. Процент вылечившихся больных и распространённость ТБ имеют отрицательную зависимость. Это логично, потому что чем больше людей вылечивается, тем меньше распространённость ТБ. Количество фтизиатров и численность населения имеют прямую зависимость с распространённостью ТБ, что тоже легко объяснимо. Чем больше фтизиатров, тем больше выявляемость больных ТБ и чем меньше населения, тем меньше распространённость ТБ. Заболеваемость ТБ и количество больных активной фазой имеют высокую прямую зависимость. Как уже говорилось, туберкулёз является социальной болезнью, поэтому прямая зависимость числа жителей ниже черты бедности и процента безработицы с распространённостью ТБ очевидна [65].

Для оценки влияния социально-экономических факторов на параметры туберкулёза был сделан анализ взаимовлияний между показателями, характеризующими условия жизни. В таблице 3 это показатели номеров 7 – 23. Ковариационная (она же корреляционная) матрица приведена в таблице 5.

Таблица 5 – Ковариационная матрица для социально-экономических показателей

	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
8	0,96															
9	0,95	0,99														
10	0,88	0,94	0,97													
11	0,97	0,99	0,99	0,95												
12	0,92	0,98	0,94	0,85	0,95											
13	0,95	1,00	0,99	0,94	0,99	0,97										
14	0,91	0,86	0,84	0,77	0,85	0,83	0,84									
15	0,78	0,66	0,60	0,48	0,66	0,69	0,65	0,83								
16	-0,89	-0,93	-0,89	-0,76	-0,88	-0,96	-0,92	-0,78	-0,65							
17	-0,54	-0,56	-0,57	-0,60	-0,56	-0,54	-0,52	-0,57	-0,32	0,47						
18	-0,76	-0,76	-0,79	-0,78	-0,82	-0,72	-0,75	-0,64	-0,53	0,57	0,48					
19	-0,86	-0,91	-0,91	-0,87	-0,91	-0,89	-0,93	-0,72	-0,63	0,82	0,34	0,70				
20	-0,84	-0,93	-0,95	-0,97	-0,93	-0,87	-0,94	-0,78	-0,52	0,76	0,55	0,76	0,91			
21	-0,90	-0,95	-0,93	-0,88	-0,92	-0,93	-0,94	-0,79	-0,53	0,91	0,57	0,62	0,82	0,85		
22	0,85	0,86	0,79	0,64	0,82	0,91	0,85	0,78	0,75	-0,94	-0,30	-0,54	-0,76	-0,66	-0,81	
23	0,76	0,83	0,75	0,62	0,78	0,92	0,82	0,71	0,66	-0,92	-0,41	-0,43	-0,76	-0,67	-0,81	0,92

В этой таблице практически все показатели прямо или обратно сильно коррелируют между собой. Выделяются три группы сравнительно тесно коррелирующих между собой показателей (табл. 6). Первая и вторая группы имеют отрицательные корреляции между собой. Из содержательного смысла показателей первую группу естественно назвать позитивной, а вторую – негативной. Неожиданностью является выделение двухэлементной третьей группы (слабый алкоголь), имеющей тесные положительные корреляции внутри и положительные корреляции с позитивной группой при отчетливых отрицательных корреляциях с негативной группой.

Таблица 6 – Группы показателей данных об условиях жизни

Наименование группы	Показатели
Позитивная группа	ВРП к ценам 2001 г. Уровень дохода населения к ценам 2001 г. Обеспеченность жилплощадью на душу населения Оборот общественного питания, млн. руб. Обеспеченность мясом на душу населения Обеспеченность молоком на душу населения Обеспеченность яйцами на душу населения Обеспеченность водопроводом Обеспеченность канализацией
Негативная группа	Число жителей, живущих ниже черты бедности, на 1 тыс. чел. Уровень безработицы, % Смертность на 100 тыс. чел. Потребление водки на душу населения Потребление наркотиков на 100 тыс. чел. Вредные выбросы
Слабый алкоголь	Потребление вина на душу населения Потребление пива на душу населения

Для исследования взаимосвязей показателей применен метод кластерного анализа. Методы кластерного анализа позволяют решать следующие задачи: проведение классификации объектов с учётом признаков, отражающих сущность, природу объектов; проверка выдвигаемых предположений о наличии некоторой структуры в изучаемой совокупности объектов; построение новых классификаций для слабоизученных явлений, когда необходимо установить наличие связей внутри совокупности.

Большинство методов кластерного анализа являются эвристическими и представляют собой довольно простые процедуры, что позволяет свести к минимуму ошибки при трактовке результатов. Однако необходимо иметь в виду, что кластерные методы размещают объекты по группам, которые могут существенно различаться по составу при использовании различных методов кластеризации. В общем случае смысл классификации объектов заключается в том, чтобы всю совокупность объектов разбить на сравнительно небольшое (заранее известное или нет) однородных, в определенном смысле, групп или классов. В ряде случаев возникает необходимость использовать алгоритмы, на каждом шаге которых обчисляется лишь небольшая часть исходных наблюдений. Одним из таких методов является метод  $k$ -средних.

Пусть  $x = (x_i)_{i=1}^n$  – набор переменных, представленных векторами центрированных и нормированных экспериментальных данных в виде матрицы  $X = (X_{ij})_{i,j=1}^{n,m}$ . Эти данные имеют выборочные средние 0 и выборочные дисперсии 1. Здесь  $n$  – число переменных (наблюдений, показателей),  $m$  – длина наборов экспериментальных данных. Метод  $k$ -средних разделяет  $m$  наблюдений на  $k$  групп (или кластеров) ( $k \leq n$ ):  $S = (S_i)_{i=1}^k$ , чтобы минимизировать суммарное квадратичное отклонение точек кластеров от центров этих кластеров:

$$\sum_{i=1}^k \sum_{X_j \in S_i} \rho(X_j, C_i) \rightarrow \min_S,$$

где  $C_i$  – центр кластера  $S_i$ ,  $X_j$  – строка матрицы  $X$ . Под расстоянием  $\rho(X_j, C_i)$  понимается евклидово расстояние [46]. В методе  $k$ -средних число кластеров задается, мы варьировали это число от четырёх до шести.

При разбиении на 4 кластера эти кластеры почти совпадают с указанными выше тремя группами. Если в таблице 6 из позитивной группы выделить «водоснабжение» (показатели 14 – 15) в отдельный кластер, то получаем 4-х-кластерное разбиение (табл. 7).

Таблица 7 – Разбиение на 4 кластера

№	Показатели	Характеристика кластеров
1	ВРП к ценам 2001 г. Уровень дохода населения к ценам 2001 г. Обеспеченность жилплощадью на душу населения Оборот общественного питания, млн. руб. Обеспеченность мясом на душу населения Обеспеченность молоком на душу населения Обеспеченность яйцами на душу населения	Позитивный
2	Обеспеченность водопроводом Обеспеченность канализацией	Водоснабжение
3	Число жителей, живущих ниже черты бедности, на 1 тыс. чел. Уровень безработицы, % Смертность на 100 тыс. чел. Потребление водки на душу населения Потребление наркотиков на 100 тыс. чел. Вредные выбросы	Негативный
4	Потребление вина на душу населения Потребление пива на душу населения	Слабый алкоголь

Для оценки вклада каждого показателя был применен метод главных компонент.

Выборочную ковариационную матрицу  $K$  приводим к диагональному виду ортогональным преобразованием подобия  $\Lambda = U^{-1}KU$ , матрица  $U$  ортогональна,  $U^{-1} = U^T$ , ее столбцы являются собственными векторами для неотрицательных собственных чисел матрицы  $K$ , стоящих по диагонали в матрице  $\Lambda$ . Верхний индекс “Т” у матрицы традиционно обозначает действие транспонирования.

Замена  $y = U^T x$  приводит нас к главным компонентам. Матрица  $\Lambda$  представляет собой выборочную ковариационную матрицу выборки  $Y = U^T X$ . Через  $y_k$  обозначим вектор из первых  $k$  компонент вектора  $y$ , это и есть выбранные нами главные компоненты. Соответственно, изображение данных в подпространстве первых  $k$  собственных векторов представляется столбцами матрицы  $Y_k = (U^T X)_k$ . Индекс  $k$  означает выбор первых  $k$  строк матриц [46].

Применение метода главных компонент приводит к собственным числам матрицы  $K$  ковариаций. Первые 10 собственных чисел приведены в

таблице 8, остальные 7 собственных чисел не более 0,01 по величине и также неотрицательны. Первые 4 собственных числа обеспечивают более 95% общей дисперсии данных. Уже первое собственное число «забирает» более 80% общей дисперсии данных.

Таблица 8 – Метод главных компонент для социально-экономических показателей. Собственные числа ковариационной матрицы

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Собственное число	13,74	1,16	0,74	0,67	0,29	0,20	0,09	0,05	0,03	0,02
% общей дисперсии	80,82	6,81	4,34	3,95	1,70	1,19	0,51	0,30	0,19	0,12
% дисперсии накопленный	80,82	87,64	91,98	95,93	97,63	98,82	99,33	99,63	99,82	99,94

Нормированные собственные векторы первых 4-х собственных чисел (табл. 9) указывают направления в пространстве  $R^n$ , вдоль которых с наибольшим размахом распределены исходные данные.

Таблица 9 – Собственные векторы первых четырех собственных чисел

№ показателя	Собственный вектор			
	U <sub>1</sub>	U <sub>2</sub>	U <sub>3</sub>	U <sub>4</sub>
1	0,262	-0,025	-0,102	0,142
2	0,269	0,038	0,065	-0,043
3	0,264	0,137	0,104	0,007
4	0,248	0,331	0,133	0,006
5	0,267	0,097	0,058	0,065
6	0,264	-0,099	0,036	-0,116
7	0,267	0,031	0,123	-0,014
8	0,239	-0,075	-0,371	0,178
9	0,193	-0,373	-0,447	0,479
10	-0,250	0,225	-0,053	0,252
11	-0,154	-0,407	0,672	0,439
12	-0,206	-0,324	0,012	-0,470
13	-0,246	0,005	-0,320	-0,152
14	-0,248	-0,261	-0,178	-0,040
15	-0,253	-0,028	-0,093	0,289
16	0,235	-0,416	0,037	-0,046
17	0,227	-0,378	0,016	-0,334

Наиболее информативно направление, указываемое собственным вектором первого собственного числа. Компоненты этого вектора для первого, позитивного, а также второго и четвертого кластеров (табл. 7) имеют один знак, а для третьего, негативного, противоположный. Здесь так же, как и в ковариационной матрице, негативный кластер проявляется отдельными от остальных свойствами. При этом все показатели примерно одинаково «участвуют» компонентами в первом собственном векторе, он аккумулирует информацию обо всех показателях в равной степени. Остальные собственные векторы имеют менее выраженные свойства [66].

Анализ ковариации (табл. 4) подтверждает мнение о том, что туберкулёз является социально значимой болезнью. Выявлены однозначные зависимости показателей туберкулёза (распространённость, смертность, заболеваемость) от социально-экономических факторов.

Применение кластерного анализа к социально-экономическим факторам (табл. 7) позволило разделить их на группы влияния. Данная процедура необходима для оценки влияния кластеров на показатели туберкулёза

Четыре показателя распространения туберкулеза (номера 1 – 4, табл. 3) характеризуют разные стороны заболевания. Для каждого из четырех показателей туберкулеза построим ковариационные функции относительно выделенных кластеров. Это функции  $f_{ik}$  сдвига  $p$  каждого показателя туберкулеза  $x_i$  ( $i = 1, \dots, 4$ ) относительно характеристик кластеров  $S_k$  ( $k = 1, \dots, 4$ ) в таблице 7:  $f_{ik}(p) = \text{cov}_\tau(x_i, c_k)$ . Здесь  $c_k$  – показатель центра кластера  $k$ . Этот показатель заменяет показатели, вошедшие в кластер. Выборочный центр  $C_k$  кластера вычисляется как среднее арифметическое векторов  $X_j$  выборочных данных, вошедших в кластер. Индекс  $\tau$  указывает

на сдвиг по компонентам векторов:  $\text{cov}_\tau(x_i, c_k) = \frac{1}{m - \tau} \sum_{t=1}^{m-\tau} x_{i,t+\tau} c_{i,kt}$ . В нашем

случае переменная  $\tau$  изменяется по целым числам от 0 до 9. Ковариационные функции характеризуют влияние кластеров показателей одного года на



уровень заболеваемости и состояние больных через  $\tau$  лет. Ниже приведены графики ковариационных функций для трех показателей туберкулеза (рис. 24 – 26). Мы не использовали показатель распространенности активной фазы заболевания, считая его в данном случае частично дублирующим общий показатель распространенности заболевания. По горизонтальной оси указан сдвиг  $p$  в ковариационной функции, а по вертикальной – значение функции.

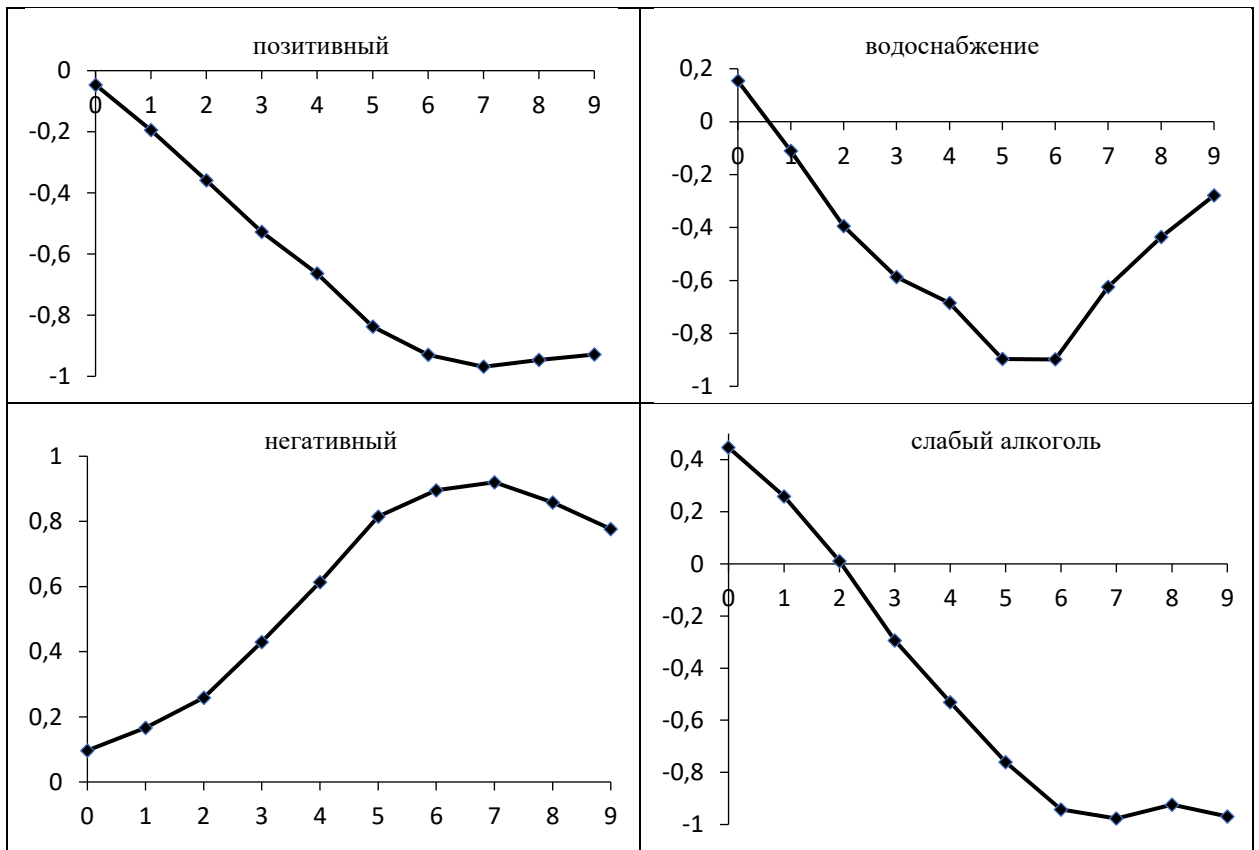


Рисунок 24 – Ковариационная функция зависимости заболеваемости туберкулезом

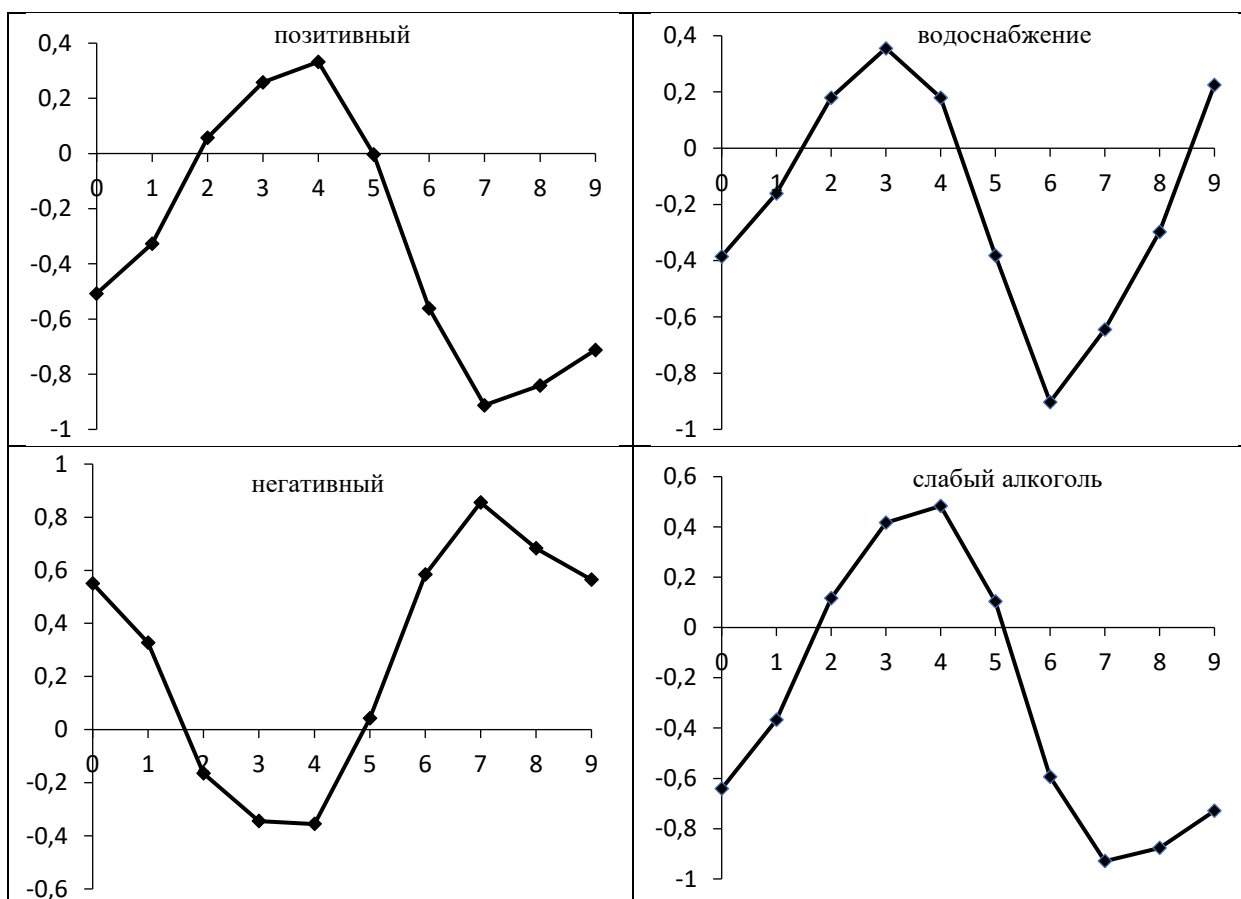


Рисунок 25 – Ковариационная функция зависимости распространенности туберкулеза

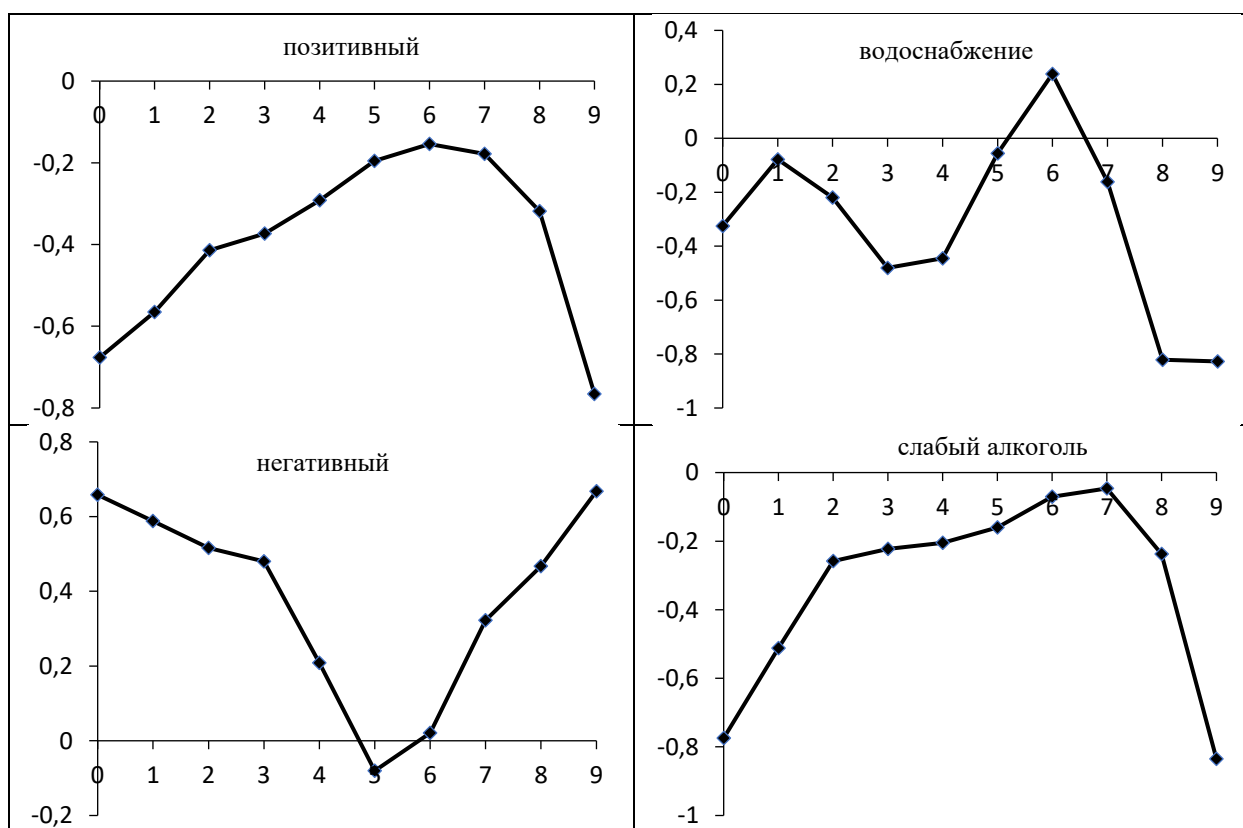


Рисунок 26 – Ковариационная функция зависимости выздоровевших

На рисунке 24 видно, что под влиянием факторов, входящих в позитивный кластер, кластер водоснабжения и кластер слабого алкоголя, заболеваемость туберкулёзом уменьшается. Минимальное значения функции приходится на интервал 5-7 лет. Факторы, входящие в негативный кластер, наоборот увеличивают заболеваемость туберкулёзом. В этом случае также обращает на себя внимание факт, что максимальное значение приходится на интервал 6-7 лет.

Очевидно, что в данном случае происходит эффект накопления. Факторы не сразу воздействуют на заболеваемость, а спустя некоторое время. При превалировании факторов, снижающих заболеваемость, ярко выраженный эффект проявляется спустя 5-7 лет. Факторы из негативного кластера увеличивают заболеваемость опять же не сразу, а постепенно. Эти факты ярко демонстрируют влияние уровня жизни населения на развитие болезни. Рост благосостояния населения, улучшение питания и условий жизни тормозят заболеваемость туберкулёзом. Напротив, безработица, падение доходов, наркомания постепенно «разгоняют» заболеваемость. Лаг в 5-7 лет показывает, что все эти процессы инерционны. Невозможно моментально изжить туберкулёз. Для этого требуются долгие годы планомерной, последовательной, кропотливой работы.

Если обратить внимание на рисунок 25, то можно увидеть неоднозначное влияние факторов условий жизни на распространённость туберкулёза. Графики влияния факторов позитивного кластера, кластера водоснабжения и слабого алкоголя очень похожи друг на друга. Отмечаются пики максимумов на 3-4 года и минимумы на 6-7 лет. График влияния факторов негативного кластера находится в противофазе с «позитивными» кластерами.

Графики ковариационной функции выздоровевших (рис. 26) также имеют неоднозначный вид. Как и в случае с графиками распространённости туберкулёза, здесь явно видны максимумы и минимума при лаге в 5-7 лет. Однако значение функции «позитивных» кластеров находится в

отрицательной полуплоскости. Это может говорить о том, что хоть влияние факторов, входящих в эти кластеры, и имеет положительную динамику на выздоровление, всё же этих факторов недостаточно для выхода в устойчивые положительные значения.

### 3.3. Матричная динамическая модель заболеваемости туберкулёзом

Оценим динамику заболеваемости туберкулёзом в России. Для начала произведём анализ численности населения РФ.

Все данные, используемые в исследовании, взяты с официального сайта Федеральной службы государственной статистики и официальных изданий Росстата [56, 59, 60]. Динамика численности населения РФ и количество родившихся представлена с 1995 по 2018 г.г.(таблица 10).

Таблица 10 – Численность населения РФ

Год	Численность населения РФ	Количество родившихся
1995 г.	148 459 937	1 363 806
1996 г.	148 291 638	1 304 638
1997 г.	148 028 613	1 259 943
1998 г.	147 802 133	1 283 292
1999 г.	147 539 426	1 214 689
2000 г.	146 890 128	1 266 800
2001 г.	146 303 611	1 311 604
2002 г.	145 649 334	1 396 967
2003 г.	144 963 650	1 477 301
2004 г.	144 333 586	1 502 477
2005 г.	143 801 046	1 457 376
2006 г.	143 236 582	1 479 637
2007 г.	142 862 692	1 610 122
2008 г.	142 747 535	1 713 947
2009 г.	142 737 196	1 761 687
2010 г.	142 833 502	1 788 948
2011 г.	142 865 433	1 796 629
2012 г.	143 056 383	1 902 084
2013 г.	143 347 059	1 895 822
2014 г.	143 666 931	1 942 683
2015 г.	146 267 288	1 940 579
2016 г.	146 500 000	1 888 729
2017 г.	146 800 000	1 690 307
2018 г.	146 900 000	1 604 344

На рисунке 27 представлен график динамики численности населения и количества рождённых в РФ по годам. Для удобства расчётов здесь и далее все значения представлены в тыс. чел.

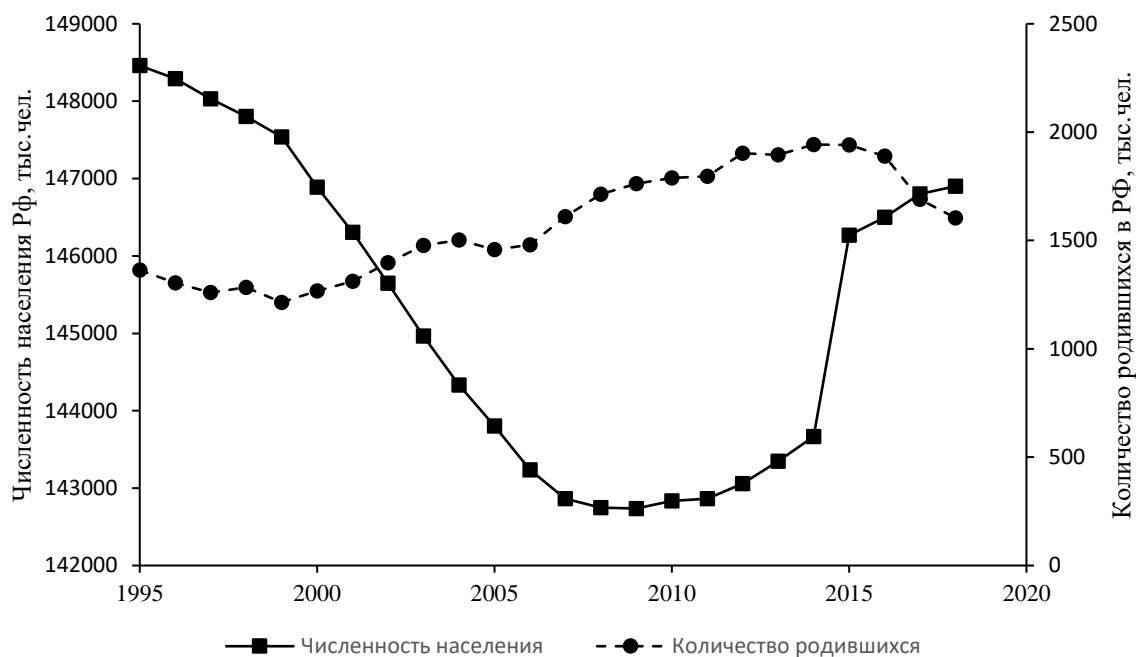


Рисунок 27 – Численность населения и количество родившихся в РФ, тыс.чел.

Всё население мужского и женского пола разделено на пятнадцать пятилетних групп. Исключение составляет последняя группа. В ней собраны люди от 70 лет и старше. Данные по мужчинам и женщинам представлены соответственно в табл. 11 и 12.

Таблица 11 – Численность мужчин, тыс. чел.

Год	Возрастная группа, лет														
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +
1995	5982	5894	5427	5168	4887	6124	6502	5928	4468	3133	4786	3475	3492	1527	2385
1996	5781	5999	5494	5202	4870	5789	6547	6057	5042	2708	4873	3392	3668	1734	2484
1997	5447	6149	5538	5270	4889	5440	6557	6128	5304	2664	4802	3459	3645	2024	2669
1998	5017	6241	5664	5308	4999	5119	6459	6206	5508	3021	4248	3700	3525	2357	2890
1999	4559	6189	5852	5403	5114	4884	6298	6321	5662	3559	3533	4023	3242	2629	3121
2000	4235	6091	6024	5495	5235	4830	6070	6356	5731	4245	2887	4293	2972	2808	3297
2001	3925	5923	6148	5581	5285	4869	5735	6406	5814	4760	2472	4329	2872	2917	3454
2002	3681	5584	6313	5634	5364	4929	5421	6420	5875	4986	2431	4240	2921	2877	3531
2003	3498	5155	6406	5788	5383	5063	5131	6350	5949	5182	2763	3747	3127	2779	3585
2004	3431	4689	6340	5995	5464	5149	4909	6203	6067	5326	3263	3126	3417	2561	3534
2005	3319	4308	6201	6167	5514	5230	4799	5951	6076	5376	3887	2555	3652	2366	3503
2006	3265	3971	6011	6266	5600	5265	4817	5596	6156	5435	4362	2184	3679	2278	3550
2007	3260	3714	5654	6440	5665	5318	4839	5280	6148	5481	4544	2151	3579	2319	3649
2008	3314	3516	5212	6501	5833	5325	4945	4976	6056	5517	4688	2425	3129	2469	3841
2009	3415	3458	4759	6364	5993	5395	5001	4751	5889	5612	4787	2853	2581	2678	3995
2010	3547	3368	4393	6192	6095	5433	5088	4628	5632	5614	4829	3406	2106	2863	4132
2011	3623	3335	4044	6011	6097	5522	5110	4635	5272	5696	4880	3831	1808	2889	4215
2012	3707	3331	3804	5695	6194	5563	5169	4664	4977	5705	4938	4017	1815	2822	4256
2013	3811	3402	3607	5309	6277	5687	5198	4769	4726	5630	5010	4152	2085	2473	4147
2014	3931	3477	3525	4893	6247	5853	5275	4851	4539	5495	5120	4249	2457	2053	3968
2015	4057	3584	3416	4505	6239	5979	5337	4957	4449	5292	5152	4299	2933	1686	3890
2016	4127	3643	3382	4202	6148	6026	5454	4990	4481	4989	5264	4368	3302	1461	3802
2017	4298	3716	3365	3895	5897	6197	5519	5069	4534	4740	5304	4437	3464	1486	3874
2018	4457	3809	3428	3657	5519	6328	5648	5107	4645	4525	5255	4525	3584	1720	3999
среднее	3952	4135	4607	5083	5497	5610	5421	5377	5319	5071	4405	3890	3120	2451	3574

Таблица 12 – Численность женщин, тыс. чел.

Год	Возрастная группа, лет														
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +
1995	5748	5710	5270	4967	4670	5938	6405	5962	4607	3456	5537	4359	5192	3478	7462
1996	5539	5801	5335	5055	4637	5612	6460	6098	5195	2963	5650	4204	5224	3843	7651
1997	5213	5941	5383	5143	4637	5314	6473	6181	5458	2869	5582	4286	5046	4218	7907
1998	4787	6021	5495	5177	4735	5029	6397	6262	5680	3221	4968	4539	4871	4497	8156
1999	4337	5963	5669	5258	4830	4814	6238	6399	5861	3805	4145	4971	4478	4689	8443
2000	4024	5852	5823	5335	4990	4707	6017	6434	5958	4563	3386	5373	4130	4746	8624
2001	3733	5681	5937	5416	5100	4711	5698	6509	6081	5145	2897	5481	3970	4763	8802
2002	3502	5346	6092	5472	5212	4749	5410	6528	6172	5407	2816	5416	4055	4597	8841
2003	3330	4927	6181	5611	5258	4883	5130	6471	6254	5636	3168	4830	4314	4444	8877
2004	3266	4472	6118	5798	5355	4984	4919	6320	6392	5811	3744	4035	4744	4080	8791
2005	3157	4109	5973	5959	5411	5106	4795	6077	6408	5893	4480	3296	5127	3777	8739
2006	3102	3791	5778	6055	5506	5186	4803	5736	6495	5999	5048	2811	5227	3625	8808
2007	3101	3548	5424	6227	5574	5280	4829	5439	6503	6084	5289	2734	5149	3706	8957
2008	3157	3361	4994	6295	5724	5312	4953	5137	6437	6146	5497	3062	4575	3947	9270
2009	3245	3304	4555	6179	5877	5402	5029	4914	6266	6279	5660	3612	3805	4343	9559
2010	3369	3215	4211	6020	5986	5446	5140	4788	6009	6292	5748	4331	3107	4704	9833
2011	3443	3176	3897	5842	6001	5532	5206	4792	5653	6374	5858	4893	2650	4809	10004
2012	3526	3171	3654	5548	6104	5567	5297	4821	5349	6379	5949	5147	2593	4750	10124
2013	3622	3236	3449	5176	6180	5670	5339	4936	5074	6299	6026	5349	2929	4215	9952
2014	3740	3306	3366	4757	6143	5814	5421	5034	4870	6139	6151	5506	3459	3512	9619
2015	3859	3409	3261	4393	6080	5930	5470	5154	4758	5905	6162	5588	4145	2869	9487
2016	3924	3474	3220	4036	5974	5986	5562	5221	4770	5572	6245	5695	4680	2452	9284
2017	4082	3545	3202	3736	5702	6131	5597	5311	4805	5283	6257	5778	4916	2410	9356
2018	4230	3632	3261	3495	5330	6228	5698	5352	4919	5020	6181	5857	5106	2733	9507
среднее	3753	3946	4419	4915	5354	5521	5456	5546	5645	5602	5183	4976	4430	3988	9002

Найдём среднее значение по каждой возрастной группе для мужчин и женщин и построим график распределения численности населения по возрасту (рис. 28).

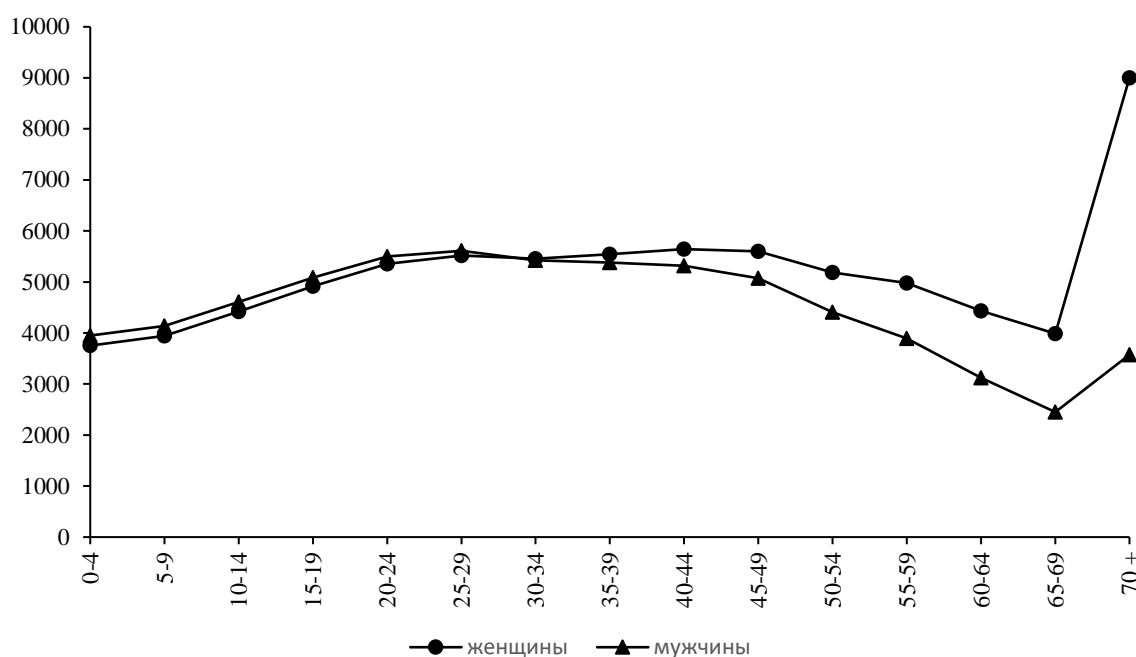


Рисунок 28 – График распределения населения РФ по возрастным группам

В процессе распространения инфекционных заболеваний важную роль играют демографические процессы, поэтому при построении математических моделей необходимо обращать внимание на такие процессы, как рождаемость, смертность.

Возраст деторождения у женщин, согласно данным Росстата, начинается в 15 и заканчивается в 49 лет. Данные по женщинам фертильного возраста также разбиты на пятилетние группы. В таблице 13 представлены коэффициенты рождаемости каждой группы по годам наблюдений. Этот параметр рассчитывается как количество родившихся младенцев в среднем на 1000 женщин. Для наших расчётов мы посчитали среднее коэффициента рождаемости по каждой группе и полученное значение использовали в дальнейшем.



Таблица 13 – Коэффициент рождаемости женщин фертильного возраста

Годы	Родившиеся в среднем за год на 1000 женщин в возрасте, лет						
	моложе 20	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
1995	0.0448	0.1127	0.0665	0.0295	0.0106	0.0022	0.0001
1996	0.0389	0.1055	0.0655	0.0301	0.0108	0.0023	0.0001
1997	0.0356	0.0976	0.0645	0.0310	0.0107	0.0021	0.0001
1998	0.0335	0.0981	0.0667	0.0331	0.0115	0.0023	0.0001
1999	0.0289	0.0918	0.0637	0.0322	0.0111	0.0022	0.0001
2000	0.0273	0.0932	0.0670	0.0350	0.0118	0.0024	0.0001
2001	0.0273	0.0931	0.0702	0.0380	0.0129	0.0024	0.0001
2002	0.0274	0.0957	0.0751	0.0417	0.0147	0.0026	0.0001
2003	0.0276	0.0951	0.0783	0.0441	0.0160	0.0027	0.0001
2004	0.0282	0.0934	0.0802	0.0459	0.0176	0.0029	0.0001
2005	0.0275	0.0868	0.0779	0.0455	0.0178	0.0030	0.0002
2006	0.0286	0.0858	0.0782	0.0468	0.0187	0.0031	0.0001
2007	0.0291	0.0875	0.0863	0.0545	0.0228	0.0038	0.0002
2008	0.0305	0.0898	0.0910	0.0604	0.0259	0.0046	0.0002
2009	0.0287	0.0905	0.0959	0.0636	0.0276	0.0052	0.0002
2010	0.0270	0.0875	0.0992	0.0673	0.0300	0.0059	0.0003
2011	0.0267	0.0875	0.0998	0.0682	0.0314	0.0063	0.0003
2012	0.0273	0.0913	0.1066	0.0743	0.0349	0.0070	0.0003
2013	0.0266	0.0899	0.1076	0.0762	0.0368	0.0074	0.0003
2014	0.0260	0.0898	0.1102	0.0798	0.0390	0.0081	0.0004
2015	0.0240	0.0900	0.1126	0.0830	0.0398	0.0083	0.0004
2016	0.0215	0.0872	0.1115	0.0844	0.0410	0.0088	0.0005
2017	0.0184	0.0812	0.1001	0.0772	0.0392	0.0087	0.0005
2018	0.0161	0.0784	0.0965	0.0761	0.0397	0.0089	0.0005
среднее	0.0282	0.0916	0.0863	0.0549	0.0238	0.0047	0.0002

По средним значениям каждой возрастной группы построим график распределения женщин фертильного возраста (рис. 29).

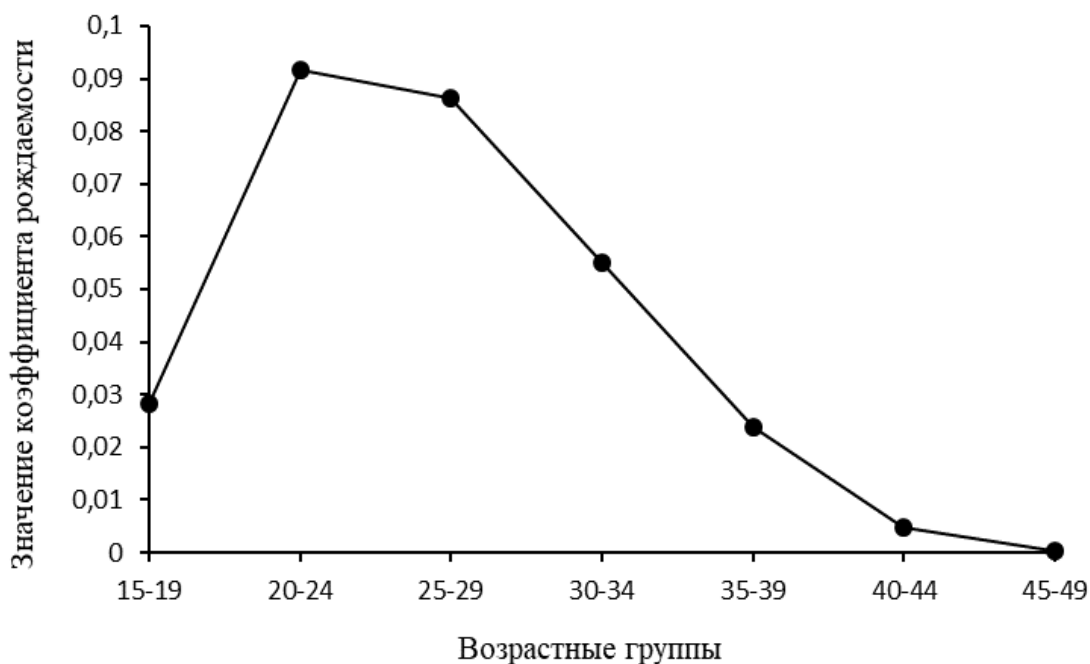


Рисунок 29 – График коэффициента рождаемости для женщин фертильного возраста

Как видно из графика, пик детородности приходится на возраст 20-29 лет.

Аналогично предыдущим действиям, коэффициент смертности для мужчин и женщин разбит на 15 пятилетних возрастных групп. По каждой возрастной группе он рассчитывается как количество умерших на 1000 человек соответствующей возрастной группы. По аналогии с предыдущими таблицами в нашем исследовании мы использовали средние значения коэффициента смертности по каждой возрастной группе. Данные для мужчин и женщин представлены соответственно в таблицах 14 и 15 соответственно.

Таблица 14 – Коэффициент смертности у мужчин

Год	Возрастная группа														
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +
1995	0.0046	0.0007	0.0007	0.0024	0.0044	0.0056	0.0074	0.0101	0.0143	0.0195	0.0275	0.0343	0.0464	0.0606	0.1127
1996	0.0045	0.0006	0.0006	0.0022	0.0042	0.005	0.0066	0.0086	0.0122	0.0170	0.0237	0.0311	0.0431	0.0583	0.1051
1997	0.0045	0.0006	0.0006	0.0019	0.0039	0.0046	0.0059	0.0077	0.0106	0.0148	0.0204	0.0295	0.0400	0.0569	0.1000
1998	0.0045	0.0006	0.0006	0.0019	0.0041	0.0046	0.0058	0.0075	0.0102	0.0144	0.0195	0.0286	0.0381	0.0553	0.0970
1999	0.0046	0.0006	0.0006	0.002	0.0045	0.0052	0.0065	0.0084	0.0115	0.0162	0.0223	0.0315	0.0425	0.0590	0.1008
2000	0.0044	0.0006	0.0006	0.0021	0.0049	0.0060	0.0070	0.0091	0.0127	0.0179	0.0244	0.0334	0.0445	0.0595	0.1040
2001	0.0044	0.0006	0.0006	0.0019	0.0044	0.0058	0.0071	0.0094	0.0131	0.0187	0.0257	0.0339	0.0464	0.0599	0.1031
2002	0.0041	0.0005	0.0006	0.0018	0.0040	0.0057	0.0073	0.0099	0.0139	0.0196	0.0269	0.0347	0.0494	0.0612	0.1063
2003	0.0039	0.0005	0.0006	0.0017	0.0039	0.0059	0.0075	0.0102	0.0144	0.0200	0.0279	0.0349	0.0497	0.0604	0.1076
2004	0.0036	0.0005	0.0006	0.0017	0.0040	0.0061	0.0078	0.0102	0.0142	0.0195	0.0267	0.0341	0.0472	0.0588	0.1049
2005	0.0033	0.0005	0.0005	0.0016	0.0039	0.0065	0.0082	0.0103	0.0144	0.0194	0.0267	0.0339	0.0463	0.0581	0.1058
2006	0.003	0.0004	0.0005	0.0016	0.0035	0.0062	0.0078	0.0091	0.0124	0.0167	0.0234	0.0304	0.0408	0.0542	0.1014
2007	0.0029	0.0004	0.0005	0.0015	0.0033	0.0057	0.0074	0.0085	0.0114	0.0153	0.0211	0.0281	0.0380	0.0526	0.0983
2008	0.0026	0.0003	0.0004	0.0014	0.0030	0.0052	0.0073	0.0082	0.011	0.0148	0.0207	0.0284	0.0375	0.0529	0.0972
2009	0.0025	0.0004	0.0004	0.0013	0.0027	0.0047	0.0068	0.0077	0.0098	0.0136	0.0193	0.0266	0.0372	0.0507	0.0950
2010	0.0023	0.0004	0.0004	0.0012	0.0025	0.0045	0.0068	0.0079	0.0098	0.0134	0.0186	0.0263	0.0371	0.0499	0.0952
2011	0.0023	0.0003	0.0004	0.0012	0.0024	0.0041	0.0064	0.0077	0.0091	0.0125	0.0171	0.0247	0.0353	0.0452	0.0900
2012	0.0025	0.0003	0.0004	0.0011	0.0024	0.0038	0.0061	0.0075	0.0086	0.0117	0.0162	0.0233	0.0337	0.0426	0.0903
2013	0.0023	0.0003	0.0004	0.0011	0.0023	0.0036	0.0059	0.0075	0.0085	0.0112	0.0155	0.0221	0.0326	0.0409	0.0895
2014	0.0021	0.0003	0.0004	0.0011	0.0022	0.0035	0.0057	0.0078	0.0087	0.0112	0.0153	0.0220	0.0320	0.0414	0.0908
2015	0.0018	0.0003	0.0003	0.0010	0.0019	0.0031	0.0051	0.0073	0.0086	0.0108	0.0150	0.0214	0.0316	0.0415	0.0919
2016	0.0016	0.0002	0.0003	0.0009	0.0017	0.0027	0.0046	0.0069	0.0083	0.0103	0.0146	0.0207	0.0312	0.0419	0.0910
2017	0.0014	0.0002	0.0003	0.0009	0.0015	0.0024	0.0040	0.0061	0.0077	0.0094	0.0134	0.0194	0.0293	0.0401	0.0878
2018	0.0013	0.0002	0.0003	0.0008	0.0014	0.0022	0.0037	0.0059	0.0079	0.0096	0.0134	0.0192	0.0293	0.0404	0.0854
среднее	0.0031	0.0004	0.0005	0.0015	0.0032	0.0047	0.0064	0.0083	0.0110	0.0149	0.0206	0.0280	0.0391	0.0518	0.0980

Таблица 15 – Коэффициент смертности у женщин

Год	Возрастная группа														
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +
1995	0.0035	0.0004	0.0004	0.0009	0.0010	0.0013	0.0018	0.0025	0.0039	0.0058	0.0085	0.0115	0.0172	0.0260	0.0856
1996	0.0034	0.0004	0.0003	0.0008	0.0010	0.0012	0.0016	0.0023	0.0033	0.0051	0.0075	0.0106	0.0162	0.0250	0.0816
1997	0.0034	0.0003	0.0003	0.0008	0.0010	0.0012	0.0015	0.0020	0.0029	0.0046	0.0067	0.0101	0.0154	0.0248	0.0795
1998	0.0034	0.0004	0.0003	0.0008	0.0010	0.0012	0.0015	0.0020	0.0028	0.0044	0.0064	0.0100	0.0145	0.0241	0.0775
1999	0.0035	0.0004	0.0003	0.0008	0.0011	0.0013	0.0017	0.0022	0.0032	0.0048	0.0072	0.0107	0.0154	0.0254	0.0798
2000	0.0033	0.0004	0.0003	0.0008	0.0011	0.0013	0.0017	0.0023	0.0034	0.0051	0.0076	0.0114	0.0158	0.0256	0.0799
2001	0.0032	0.0004	0.0003	0.0007	0.0011	0.0014	0.0018	0.0024	0.0035	0.0053	0.0080	0.0116	0.0164	0.0255	0.0786
2002	0.0031	0.0003	0.0003	0.0007	0.0011	0.0014	0.0019	0.0026	0.0038	0.0055	0.0083	0.0120	0.0170	0.0258	0.0805
2003	0.0030	0.0003	0.0003	0.0007	0.0010	0.0015	0.0021	0.0028	0.0040	0.0057	0.0086	0.0121	0.0172	0.0250	0.0807
2004	0.0027	0.0003	0.0003	0.0007	0.0010	0.0016	0.0021	0.0028	0.0039	0.0056	0.0082	0.0118	0.0167	0.0240	0.0778
2005	0.0025	0.0003	0.0003	0.0007	0.0010	0.0016	0.0022	0.0029	0.0040	0.0056	0.0081	0.0117	0.0164	0.0236	0.0781
2006	0.0023	0.0003	0.0003	0.0006	0.0010	0.0015	0.0020	0.0027	0.0036	0.0050	0.0071	0.0106	0.0149	0.0221	0.0760
2007	0.0022	0.0003	0.0003	0.0006	0.0009	0.0015	0.0020	0.0026	0.0034	0.0046	0.0066	0.0097	0.0135	0.0213	0.0730
2008	0.0021	0.0003	0.0002	0.0006	0.0008	0.0014	0.0020	0.0025	0.0033	0.0045	0.0064	0.0099	0.0132	0.0211	0.0717
2009	0.0020	0.0002	0.0003	0.0006	0.0008	0.0013	0.0019	0.0024	0.0031	0.0043	0.0061	0.0092	0.0130	0.0202	0.0692
2010	0.0019	0.0002	0.0003	0.0005	0.0008	0.0013	0.0019	0.0024	0.0032	0.0042	0.0059	0.0091	0.0131	0.0201	0.0698
2011	0.0017	0.0002	0.0002	0.0005	0.0007	0.0012	0.0019	0.0024	0.0030	0.0040	0.0056	0.0085	0.0124	0.0186	0.0655
2012	0.0021	0.0002	0.0002	0.0005	0.0007	0.0011	0.0018	0.0023	0.0029	0.0038	0.0053	0.0080	0.0118	0.0172	0.0664
2013	0.0019	0.0002	0.0002	0.0004	0.0006	0.0011	0.0018	0.0023	0.0029	0.0037	0.0051	0.0077	0.0114	0.0166	0.0670
2014	0.0017	0.0002	0.0002	0.0005	0.0006	0.0011	0.0018	0.0024	0.0029	0.0038	0.0051	0.0076	0.0112	0.0166	0.0686
2015	0.0015	0.0002	0.0002	0.0004	0.0006	0.0010	0.0017	0.0024	0.0029	0.0037	0.0050	0.0074	0.0110	0.0166	0.0708
2016	0.0013	0.0002	0.0002	0.0004	0.0005	0.0009	0.0016	0.0023	0.0028	0.0036	0.0049	0.0072	0.0107	0.0167	0.0708
2017	0.0011	0.0002	0.0002	0.0004	0.0005	0.0008	0.0014	0.0021	0.0027	0.0034	0.0045	0.0068	0.0101	0.0158	0.0690
2018	0.0010	0.0002	0.0002	0.0004	0.0005	0.0008	0.0013	0.0021	0.0028	0.0035	0.0046	0.0068	0.0100	0.0159	0.0677
среднее	0.0024	0.0003	0.0003	0.0006	0.0009	0.0013	0.0018	0.0024	0.0033	0.0046	0.0066	0.0097	0.0139	0.0214	0.0744

График, построенный по средним значениям коэффициентов смертности мужчин и женщин, представлен на рисунке 30.

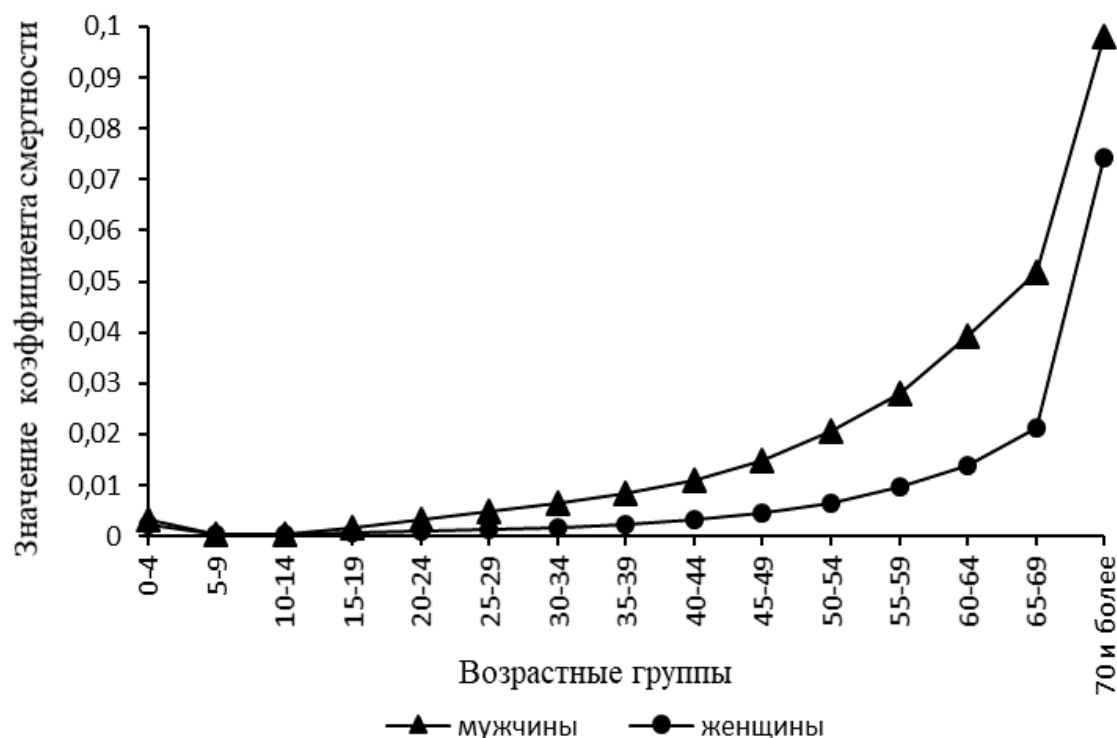


Рисунок 30 – Графики коэффициента смертности по возрастным группам для мужчин и женщин

Далее, используя полученные коэффициенты, разработаем матричную динамическую модель.

Исторически первые матричные модели динамики популяций с дискретной структурой имели дело со структурой возрастной. Она возникала из разбиения популяции на группы особей одного возраста, измеряемого в хронологических единицах в зависимости от характерного времени развития особей. Главный постулат такого разбиения состоит в том, что единицы измерения времени и возраста совпадают с временным шагом  $\Delta t$ . В нашем исследовании такой хронологической единицей является год, поэтому  $\Delta t = 1$  и в следующий момент времени  $(t + 1)$  все люди, выжившие за этот промежуток времени, становятся на единицу старше [32]. Будем рассматривать дискретное время в годах. Тогда за индекс  $t$  обозначим текущий такт времени.

С другой стороны, всё население, достигшие максимального возраста  $n$ , умирают к следующему моменту времени. Тем самым можно определить размерность вектора возрастной структуры человеческой популяции.

У мужчин и у женщин рассматривается  $n$  синхронизированных по числу лет возрастных групп. Вектор численности мужчин в каждый такт времени обозначим как  $y_t \in \mathbb{R}^n$ , вектор численности женщин как  $z_t \in \mathbb{R}^n$ . В векторах  $y = [y_1, y_2, \dots, y_n]^T$  и  $z = [z_1, z_2, \dots, z_n]^T$  компоненты  $y_i$  и  $z_i$  показывают номер возрастной группы в тысячах человек. Для описания численности мужчин и женщин в каждой возрастной группе образуем вектор  $x_t = \begin{pmatrix} y_t \\ z_t \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{2n}$ . В таком случае получаем, что  $x_{t,i}$  – это численность особей из возрастной группы  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) в момент  $t$ .

Обозначим  $d_i$  среднее значение коэффициента смертности по каждой возрастной группе  $i$  в каждый такт времени  $t$ .

Далее опишем рождаемость. Пусть  $b_1, b_2, \dots, b_n$  – это возрастнospецифические коэффициенты рождаемости. Мы примем за  $b_1, b_2, \dots, b_n$  средние значения коэффициента рождаемости по каждой возрастной группе. Обозначим буквой  $a$  (*adult*) порядковый номер самой младшей возрастной фертильной группы, а буквой  $f$  (*final*) – самой старшей. В таком случае формально получаем, что коэффициенты  $b_i$  положительны только в диапазоне возрастных групп от  $a$  до  $f$ , а вне этого диапазона нулевые. Таким образом получаем, что суммарная численность пополнения от родителей всех репродуктивных возрастов есть

$$x_{t+1} = b_a x_{t,a} + b_{a+1} x_{t,a+1} + \dots + b_f x_{t,f}$$

Коэффициенты рождаемости удобно организовать в отдельную квадратную матрицу  $F$  (*fertility*) размерностью  $(n \times n)$ , у которой только первая строчка имеет ненулевые элементы среди  $b_1, b_2, \dots, b_n$ , а на всех остальных местах стоят нули. Тогда матрица  $F$  принимает вид:

$$F = \begin{pmatrix} b_1 & b_2 & \cdots & b_{n-1} & b_n \\ 0 & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ \vdots & 0 & \ddots & 0 & \vdots \\ \vdots & \cdots & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & \cdots & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (16)$$

Обозначим за  $p_i (i=1, 2, \dots, n)$  коэффициент остающихся особей в  $i$ -ой возрастной группе. В нашем случае все группы по 5 лет. В следующую группу переходит  $1/5$  от количества группы и остаётся  $4/5$ . Следовательно, во всех группах, кроме последней,  $p_i = 0.8$ . В последней группе люди никуда не переходят, поэтому в ней коэффициент  $p_n = 1 - d_n$ .

Составим квадратную матрицу  $P(n \times n)$ , в которой элементы  $p_i$  поставим по главной диагонали, а на всех остальных местах стоят нули.

$$P = \begin{pmatrix} p_1 & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ 0 & p_2 & 0 & \cdots & \vdots \\ \vdots & 0 & \ddots & 0 & \vdots \\ \vdots & \cdots & 0 & p_{n-1} & 0 \\ 0 & \cdots & \cdots & 0 & p_n \end{pmatrix} \quad (17)$$

Обозначим как  $s_i$  (коэффициент выживания) долю особей из возрастной группы  $i$ , выживших за один такт времени и перешедших в следующий возрастной класс. Коэффициент выживаемости  $s_i$  рассчитывается следующим образом:

$$s_i = 1 - d_i - p_i.$$

Составим матрицу переходов  $S(n \times n)$ . Она имеет специальное строение. Коэффициенты выживаемости  $s_i$  располагаются под главной диагональю, а остальные элементы равны нулю.

$$S = \begin{pmatrix} 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ s_1 & 0 & \dots & \dots & \vdots \\ 0 & s_2 & \ddots & \dots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & s_{n-1} & 0 \end{pmatrix} \quad (18)$$

Параметры  $b_i, p_i, s_i$  показывают число выживших особей в группе  $t$  и пополнивших группу  $t+1$ . Эти коэффициенты называются демографическими параметрами.

Теперь перейдём к динамической модели населения с учётом половой и возрастной структуры. Сначала составим модифицированные матрицы, описывающие динамику возрастной структуры мужчин, женщин и матрицу рождаемости.

Модифицированная матрица возрастной структуры мужчин  $M(n \times n)$  составляется следующим образом:

$$M = P + S, \quad (19)$$

где матрицы  $P$  и  $S$  описаны соответственно в (17) и (18).

Матрица возрастной структуры женщин  $W(n \times n)$  составляется следующим образом:

$$W = P + S + \delta F, \quad (20)$$

где матрицы  $P, S, F$  описаны соответственно в (17), (18), (16), а  $\delta$  – это доля девочек среди новорождённых.



Матрица рождаемости для мужской части населения составляется следующим образом:

$$B = (1 - \delta)F, \quad (21)$$

где  $(1 - \delta)$  – это доля мальчиков среди новорождённых.

Матрицы  $F, P, S, M, W, B$  квадратные, размерностью  $(n \times n)$ . Так как у нас получилось 15 пятилетних групп, то размерность всех матриц будет  $(15 \times 15)$ . В таблице 16 представлены коэффициенты для построения матриц.

Из матриц  $M, B, W$  составим модифицированную матрицу перехода к новому такту времени  $G$ .

$$G = \begin{pmatrix} M & B \\ 0 & W \end{pmatrix},$$

где матрицы  $M, B, W$  описаны соответственно в (4), (6) и (5).

Матрицу  $G$  называют матрицей перехода популяции. Её математические свойства, а особенно спектр, определяют характер динамики популяционной структуры  $x(t)$  во времени. Спектром любой квадратной матрицы является совокупность характеристических чисел и собственных векторов.

Перрон в 1907 г. установил замечательные свойства спектра положительных матриц и сформулировал их в теореме, которую впоследствии обобщил Фробениус, исследовав свойства неразложимых неотрицательных матриц.

Таблица 16 – Коэффициенты для построения матриц

Номер возрастной группы	1 (0-4)	2 (5-9)	3 (10-14)	4 (15-19)	5 (20-24)	6 (25-29)	7 (30-34)	8 (35-39)
$b_i$ , мужчины	0	0	0	0.017351	0.056327	0.053041	0.033751	0.014657
$b_i$ , женщины	0	0	0	0.016524	0.053643	0.050514	0.032144	0.013958
$d_i$ , мужчины	0.003125	0.000426958	0.000472583	0.001515333	0.003203042	0.004703542	0.006454333	0.008319375
$d_i$ , женщины	0.002408333	0.000281417	0.000265958	0.000615458	0.000856167	0.001247917	0.001786417	0.00240575
$S_i$ , мужчины	0.196875	0.199573	0.199527	0.198485	0.196797	0.195296	0.193546	0.191681
$S_i$ , женщины	0.197592	0.199719	0.199734	0.199385	0.199144	0.198752	0.198214	0.197594

Номер возрастной группы	9 (40-44)	10 (45-49)	11 (50-54)	12 (55-59)	13 (60-64)	14 (65-69)	15 (70 +)
$b_i$ , мужчины	0.002899	0.000138	0	0	0	0	0
$b_i$ , женщины	0.002761	0.000132	0	0	0	0	0
$d_i$ , мужчины	0.010998167	0.014906417	0.020643583	0.027983292	0.039085417	0.051653792	0.0979625
$d_i$ , женщины	0.003259083	0.004564792	0.006555417	0.009651792	0.013937667	0.021385833	0.074379167
$S_i$ , мужчины	0.189002	0.185094	0.179356	0.172017	0.160915	0.148346	0.902038
$S_i$ , женщины	0.196741	0.195435	0.193445	0.190348	0.186062	0.178614	0.925621

*Теорема:* Неразложимая неотрицательная матрица  $A = \|a_{ik}\|_1^n$  всегда имеет положительное характеристическое число  $r$ , которое является простым корнем характеристического уравнения. Модули других характеристических чисел не превосходят числа  $r$ . «Максимальному» характеристическому числу  $r$  соответствует собственный вектор  $z$  с положительными координатами [11].

Полученная нами матрица  $G$  является неотрицательной и разложимой, т.к. её левая нижняя четверть нулевая. Однако, поскольку произвольная неотрицательная матрица  $A \geq 0$  всегда может быть представлена как предел последовательности неразложимых и даже положительных матриц  $A_m$

$$A = \lim_{m \rightarrow \infty} A_m \quad (A_m > 0, m = 1, 2, \dots),$$

то некоторые из спектральных свойств неразложимых матриц в ослабленной форме имеют место и для разложимых матриц.

Для произвольной неотрицательной матрицы  $A = \|a_{ik}\|_1^n$  доказана следующая теорема:

*Теорема:* Неотрицательная матрица  $A = \|a_{ik}\|_1^n$  всегда имеет неотрицательное характеристическое число  $r$  такое, что модули всех характеристических чисел матрицы  $A$  не превосходят  $r$ . Этому «максимальному» характеристическому числу  $r$  соответствует неотрицательный собственный вектор

$$Ay = ry \quad (y \geq 0, y \neq 0).$$

Для таких матриц максимальное характеристическое число  $r$  (назовём его доминантным числом) и соответствующий ему собственный вектор  $z$  неотрицательны [11, 32, 62]. Задача о том, как выяснить, растёт или убывает популяция, сводится к отысканию максимального собственного числа матрицы и сравнению его с единицей. Доминантное число гарантирует определённое поведение траектории  $x(t)$ , когда  $t$  стремится к бесконечности.

Иными словами, динамика  $x(t)$  приближается к росту или убыли с показателем  $r$ . Поэтому предел  $x(t)$  есть

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \begin{cases} \infty, & \text{если } r > 1, \\ z, & \text{если } r = 1, \\ 0, & \text{если } r < 1. \end{cases}$$

Таким образом, доминантное собственное число  $r$  матрицы перехода  $G$  выступает надёжным индикатором роста/равновесия/убыли популяции населения [19, 32].

Определим доминантное число  $r$  и соответствующий ему доминантный вектор. Это нам необходимо, чтобы определить динамику населения РФ. Для этого в прикладной программе MATLAB R2021a был написан скрипт. После его выполнения получили  $r = 0.9938$ . Полученная величина доминантного числа говорит о том, что в прогнозируемая численность населения РФ будет снижаться.

После получения матрицы  $G$  составим основное динамическое соотношение. Оно имеет следующий вид:

$$x_{t+1} = Gx_t. \quad (22)$$

Равенство (22) есть матричная модель для наблюдаемой динамики численности населения.

Наблюдаемая и модельная динамика имеют различия. Введём поправочный коэффициент  $\Theta_t$ , который будет показывать, насколько точно полученная матрица  $G$  аппроксимирует наблюдаемую динамику численности населения. Определим различия в наблюдаемой и модельной динамике, вычислив поправочный коэффициент  $\Theta_t$  из соотношения

$$x'_{t+1} \approx \Theta_t Gx'_t. \quad (23)$$

Здесь  $x'_t$  – вектор наблюдаемых значений предшествующего года;

$x'_{t+1}$  – вектор наблюдаемых значений следующего года.

Методом наименьших квадратов минимизируем разность векторов наблюдаемой и модельной динамики численности населения:

$$\|x'_{t+1} - \Theta_t Gx'_t\|_e^2 \rightarrow \min. \quad (24)$$

Продифференцировав (24) по  $\Theta_t$  и приравняв полученное выражение к нулю, получаем:

$$-2(x'_{t+1} - \Theta_t Gx'_t)Gx'_t = 0.$$

Отсюда

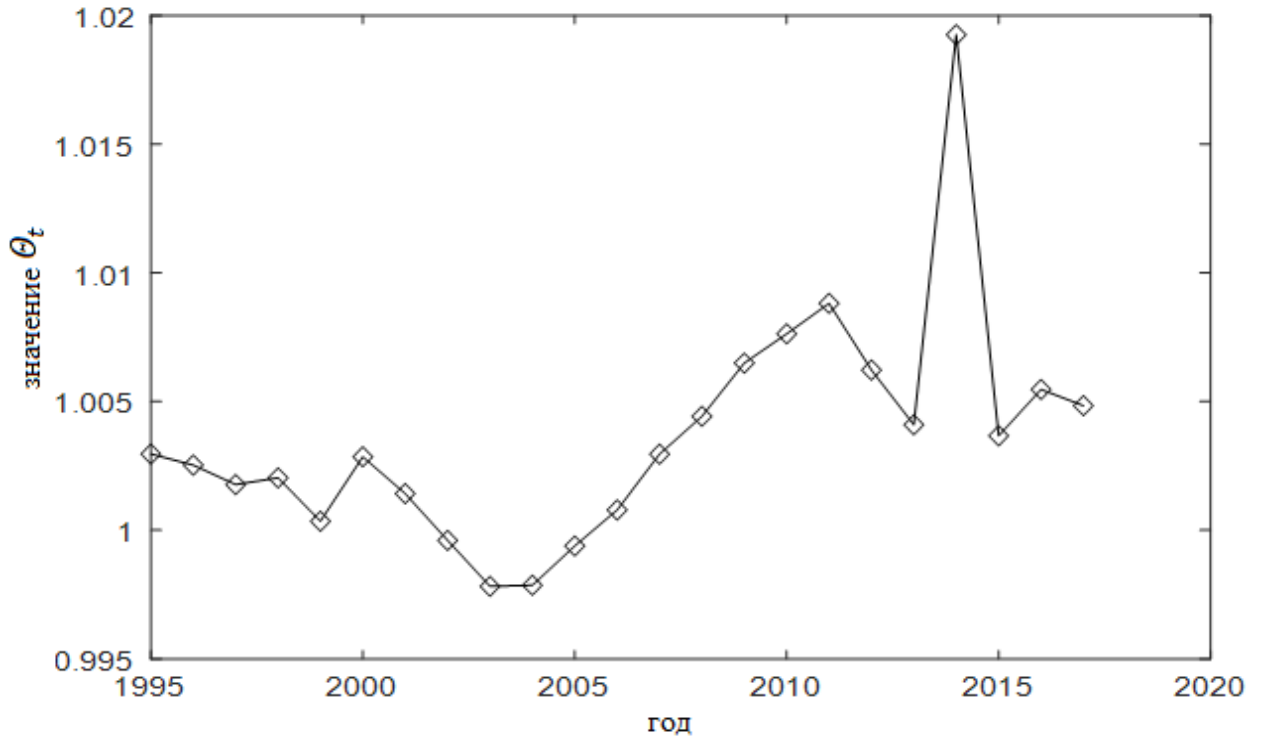
$$\Theta_t = \frac{x'_{t+1} \cdot (Gx'_t)}{\|Gx'_t\|_e^2}.$$

После подстановки значений для  $(t-1)$  лет получим следующие значения  $\Theta_t$  (табл. 17):

Таблица 17 – Значения поправочного коэффициента  $\Theta_t$

$\Theta_{1995}$	$\Theta_{1996}$	$\Theta_{1997}$	$\Theta_{1998}$	$\Theta_{1999}$	$\Theta_{2000}$
1.002958	1.002527	1.001772	1.002031	1.000347	1.002852
$\Theta_{2001}$	$\Theta_{2002}$	$\Theta_{2003}$	$\Theta_{2004}$	$\Theta_{2005}$	$\Theta_{2006}$
1.001420	0.999600	0.997817	0.997859	0.999386	1.000784
$\Theta_{2007}$	$\Theta_{2008}$	$\Theta_{2009}$	$\Theta_{2010}$	$\Theta_{2011}$	$\Theta_{2012}$
1.002955	1.004424	1.006492	1.007629	1.008813	1.006222
$\Theta_{2013}$	$\Theta_{2014}$	$\Theta_{2015}$	$\Theta_{2016}$	$\Theta_{2017}$	
1.004095	1.019251	1.003667	1.005465	1.004837	

Мы получили, что значение поправочного коэффициента  $\Theta_t$  меняется в интервале от 0,997817 до 1,019251, что показывает хорошую аппроксимацию матрицы  $G$ . График полученной зависимости представлен на рисунке 31.

Рисунок 31 – Зависимость  $\Theta(t)$ 

Из графика видно, что значение  $\Theta$  меняется «волнообразно». Присутствует «провал», который приходится на 2003-2004 г.г. и резкий выброс, приходящийся на 2014 г.

Получим модельные значения численности населения РФ согласно основного динамического соотношения (22) и скорректированного тождества (23). После расчёта мы получили 24 вектора, показывающих количество жителей РФ, разделённых по полу и возрастным группам. Чтобы получить общую численность жителей страны по годам, применим «октаэдрическую» норму [11] к каждому вектору:

$$\|x\| = \sum_{i=1}^n |x_i|. \quad (25)$$

В результате получаем модельные значения численности населения РФ в период с 1995 по 2018 гг. Графики наблюдаемой и модельной численности населения представлены на рисунке 32.

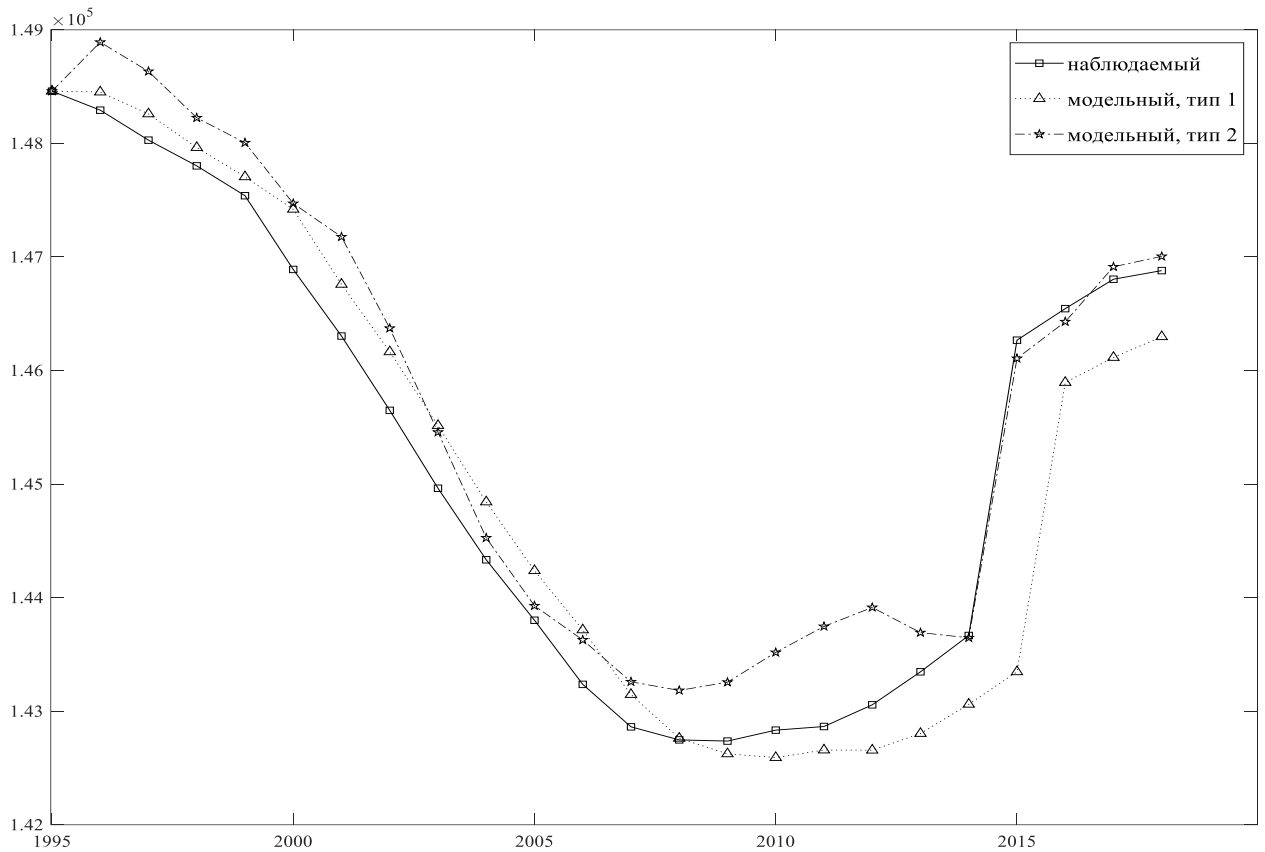


Рисунок 32 – Графики наблюдаемой и модельной численности населения РФ

Модельные графики считались по следующим формулам:

1. модельный, тип 1

$$x_1 = x'_{1995}, x_{t+1} = Gx'_t,$$

где  $x'_{1995}$  – вектор наблюдаемых значений численности мужчин и женщин в 1995 г,

$x'_t$  – вектор наблюдаемых значений предшествующего года.

$x_{t+1}$  – вектор модельных значений следующего года.

2. модельный, тип 2.

$$x_1 = x'_{1995}, x_{t+1} = \Theta_t Gx'_t,$$

где  $\Theta_t$  – коэффициент  $\Theta$ , соответствующий предыдущему году.

Из графика наблюдаемой численности населения видно, что численность населения РФ монотонно убывает, начиная с 1995 г. до 2007. В 2008 – 2009 г.г. произошла стабилизация. С 2010 г. начинается

незначительный рост численности населения. В 2014 – 2015 годах произошло резкое увеличение населения России. Похожий скачок в 2014 г. мы наблюдали на рис. 31. Мы связываем этот резкий рост населения с вхождением Республики Крым в состав России.

Модельные графики тип 1 и тип 2 в целом повторяют наблюдаемый, что говорит о хорошем качестве полученной матрицы  $G$ .

Сделаем расчёт модельных значений половозрастной численности населения России по следующей формуле:

$$x_1 = x'_{1995}, x_{t+1} = Gx_t,$$

где  $x'_{1995}$  – вектор наблюдаемых значений численности мужчин и женщин в 1995 г,

$x_t$  – вектор модельных значений предшествующего года,

$x_{t+1}$  – вектор модельных значений следующего года.

Как уже говорилось выше, вектор  $x_t = \begin{pmatrix} y_t \\ z_t \end{pmatrix}$ , где  $y = [y_1, y_2, \dots, y_n]^T$  –

вектор численности мужчин, а  $z = [z_1, z_2, \dots, z_n]^T$  вектор численности женщин в каждый такт времени. В таком случае получаем, что  $y_{t,i}$  – это численность особей мужского пола, а  $z_{t,i}$  – это численность особей женского пола из возрастной группы  $i (i = 1, 2, \dots, n)$  в момент времени  $t$ .

Вычислим средние модельные значения по каждой возрастной группе для мужчин  $\bar{y}_i$  и женщин  $\bar{z}_i$  за весь период наблюдений:

$$\bar{y}_i = \frac{1}{t} \sum_{t=1}^{t_e} y_{it},$$

$$\bar{z}_i = \frac{1}{t} \sum_{t=1}^{t_e} z_{it}.$$



Аналогично рассчитаем средние наблюдаемые значения по каждой возрастной группе для мужчин  $\bar{y}'_i$  и женщин  $\bar{z}'_i$  за весь период наблюдений:

$$\bar{y}'_i = \frac{1}{t} \sum_{t=1}^{t_e} y'_{it},$$

$$\bar{z}'_i = \frac{1}{t} \sum_{t=1}^{t_e} z'_{it}.$$

где  $i = \overline{1;15}$ ,  $t_e = 24$ .

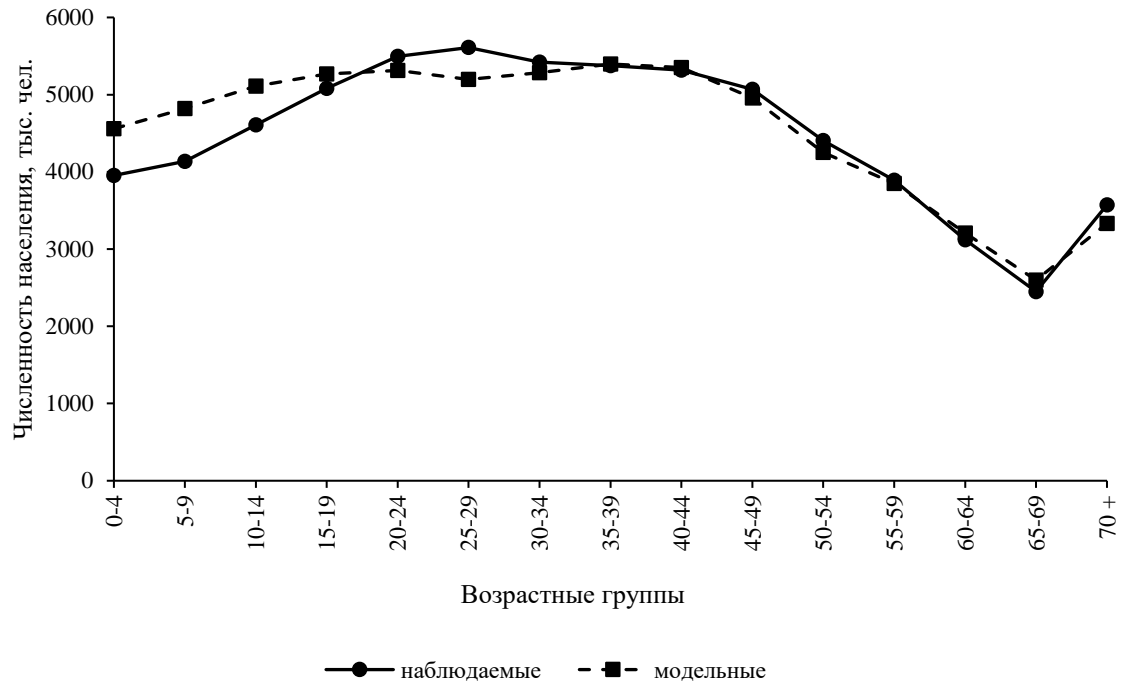
Полученные значения сведём в таблицу 18.

Таблица 18 – Средние значения

Возрастные группы		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +
<i>i</i>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Средние модельные значения	мужчины	4559	4821	5112	5270	5314	5197	5286	5397	5350	4956	4250	3852	3206	2598	3331
	женщины	4340	4612	4907	5078	5131	5076	5250	5481	5589	5375	4881	4783	4417	4201	8889
Средние наблюдаемые значения	мужчины	3952	4135	4607	5083	5497	5610	5421	5377	5319	5071	4405	3890	3120	2451	3574
	женщины	3753	3946	4419	4915	5354	5521	5456	5546	5645	5602	5183	4976	4430	3988	9002

На рисунке 33 представлены графики наблюдаемых и модельных значений половозрастной структуры населения России.

а)



б)

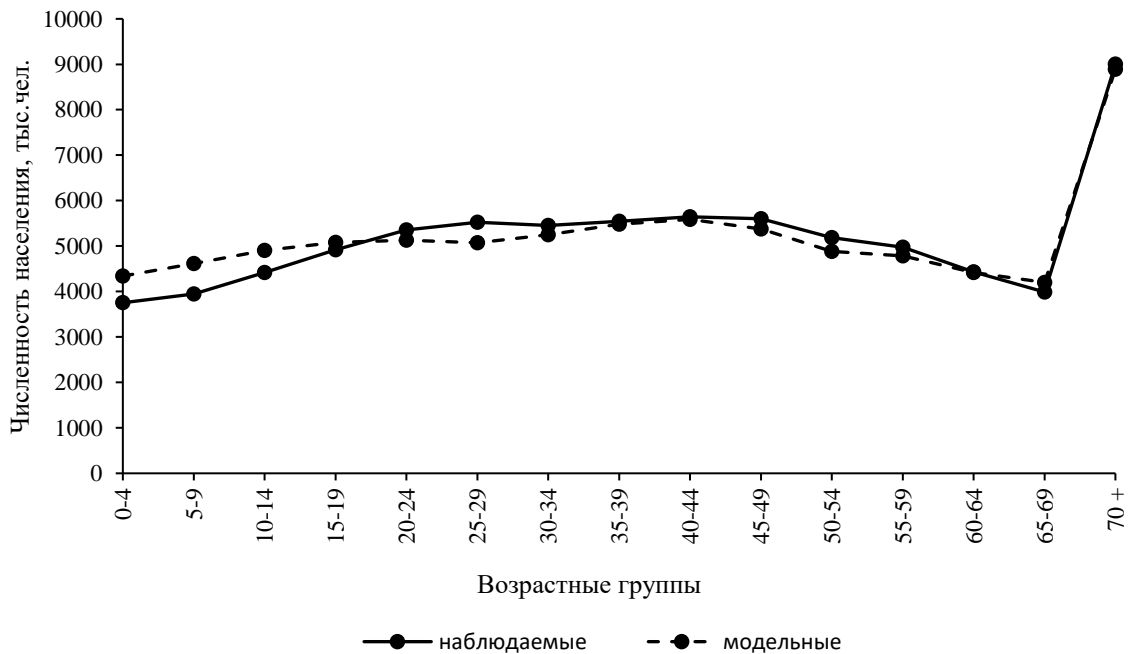


Рисунок 33 – Графики наблюдаемых и модельных значений по возрастным группам: а) численность мужчин, б) численность женщин.

На рисунке видно, что модельная кривая для случаев а) и б) достаточно точно повторяет кривую, построенную на реальных данных.

Для оценки качества полученной модели был рассчитан коэффициент детерминации  $R^2$  для полученных модельных значений для мужчин и женщин по формуле:

$$R^2 = \frac{SS_R}{SS},$$

где  $SS_R$  – дисперсия модельных значений;

$SS$  – дисперсия наблюдаемых значений.

Мы получили следующие значения:

- для мужчин  $R^2 = 0,890878$ ;
- для женщин  $R^2 = 0,932958$ .

Это ещё раз говорит о хорошем качестве разработанной матрицы  $G$ .

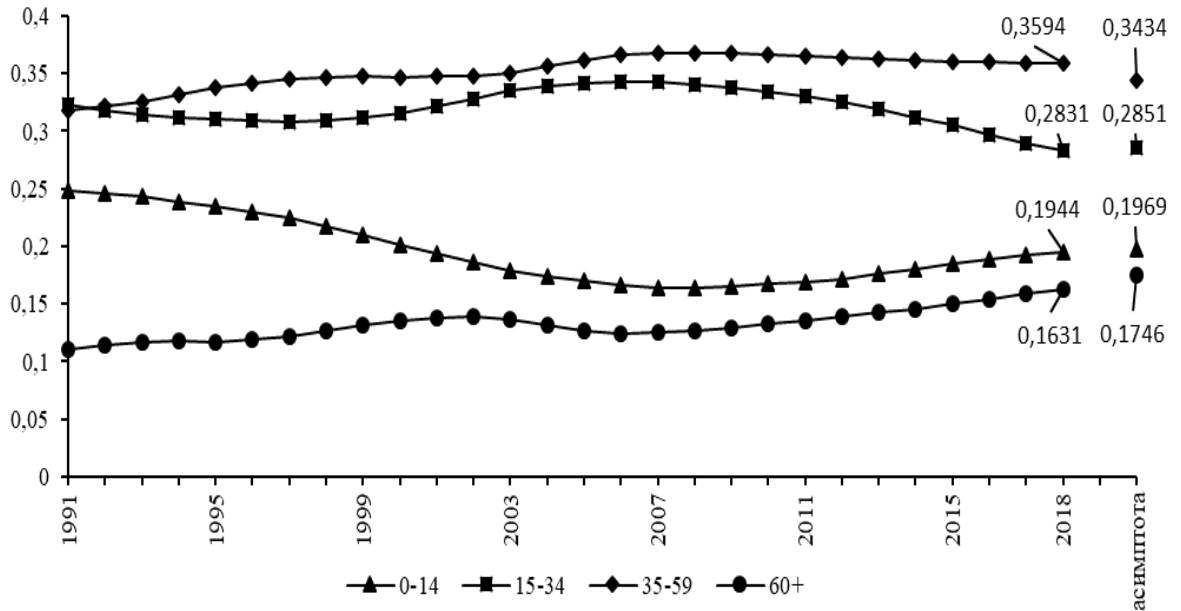
Определим относительную возрастную структуру вектора  $x_t$  как вектор долей возрастных групп в общей численности населения (то есть вектор нормируется по норме (25)). Для матричных моделей типа (22) известно асимптотическое свойство, состоящее в том, что при  $t \rightarrow \infty$  относительная структура вектора  $x_t$  стремится к относительной структуре собственного вектора для доминантного собственного числа матрицы  $G$  [1].

Замечание. В статье [1] приводится доказательство асимптотических свойств для неотрицательной неразложимой матрицы. Как уже говорилось, в нашем случае матрица  $G$  неотрицательная и разложимая. Но так как матрица  $G$  имеет единственное доминантное число  $r$ , которое строго больше остальных модулей собственных характеристических чисел, то в данном случае теорема применима к полученной нами матрице  $G$ .

Если матричная модель (22) соответствует реальной динамике населения России, то подобное свойство можно предположить выполняющимся должно выполняться для реальной динамики. На рисунке 34

такое сравнение сделано для укрупненных возрастных групп промежутков возраста 0-14 лет, 15-34 года, 35-59 лет и свыше 60 лет для мужчин и женщин.

а)



б)

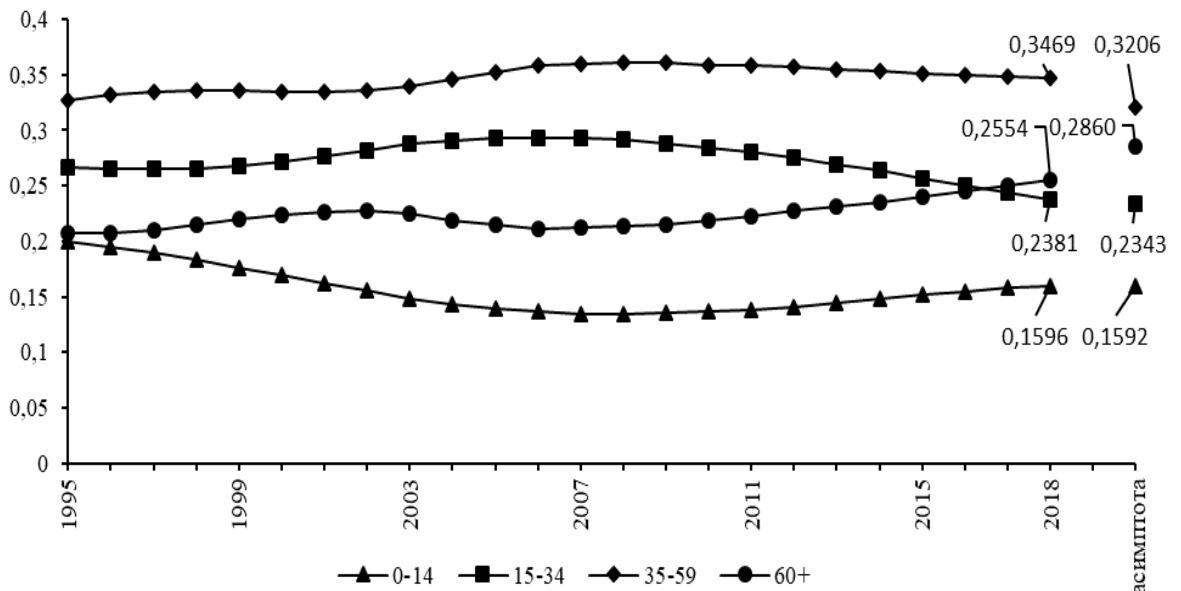


Рисунок 34 – Графики наблюдаемой динамики численности укрупнённых возрастных групп мужчин (а) и женщин (б) по годам и их асимптотические значения

В нашем случае асимптотическое свойство выполняется достаточно точно, несмотря на ограниченный промежуток лет наблюдений. Локально

наблюдаемая динамика общей численности населения может значительно отличаться от модельной (рис. 28), но относительная структура населения близка к предписываемой собственным вектором матрицы  $G$  (рис. 30).

С помощью матричных моделей можно моделировать не только численность населения, но и развитие эпидемических болезней. В нашей работе мы провели исследование динамики такой социально значимой болезни как туберкулёз с учётом демографической ситуации в Российской Федерации.

Количество больных туберкулёзом в РФ представлено в таблице 19.

Таблица 19 – Количество больных туберкулёзом в РФ

Год	1)	2)	3)	4)
1995	85000	62746	22234	280800
1996	99000	75154	23894	300800
1997	108200	82939	25227	320900
1998	110900	84066	26869	341700
1999	124000	89292	34707	357100
2000	130700	99388	31297	379900
2001	127200	95018	32174	387300
2002	123300	91206	32134	388600
2003	118600	85677	32887	378800
2004	118900	84522	34402	312200
2005	119226	84953	34273	298500
2006	117646	82773	34873	289000
2007	118367	82578	35789	276600
2008	120835	84601	36234	270500
2009	117227	81476	35751	262700
2010	109904	76330	33574	253600
2011	104320	71849	32471	240200
2012	97542	66968	30574	226100
2013	90427	62334	28093	211900
2014	86953	59267	27686	200800
2015	84515			189200
2016	78121			178100
2017	70900			161200
2018	65200			149200

- 1) Число зарегистрированных больных с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза.
- 2) Число зарегистрированных больных с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза (мужчины).
- 3) Число зарегистрированных больных с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза (женщины).
- 4) Численность больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях.

Как видно, на сайте Росстата данные показаны не полностью. Кроме этого, деление по возрастным группам не соответствует той методике, как это сделано по населению, рождаемости и смертности в РФ, как это видно из табл. 20.

Таблица 20 – Деление больных туберкулёзом по возрастным группам 1995-1998 г.г.

Год	Пол	Возрастные группы				
		0-14	15-19	20-39	40-59	60 +
1995	мужчины	2122	2112	25892	26078	6542
	женщины	1999	1519	9990	5384	3342
1996	мужчины	2048	2885	33424	29623	7174
	женщины	1989	1576	10934	5870	3525
1997	мужчины	2172	3248	39943	30218	7358
	женщины	2205	1720	11490	6225	3587
1998	мужчины	2297	3053	40096	30839	7780
	женщины	2259	1916	12430	6521	3743

Помимо этого, с 2000 года методика разделения больных туберкулёзом по возрастным группам опять изменилась (табл. 21).

Таблица 21 – Деление больных туберкулёзом по возрастным группам 2000-2014 г.г.

Год	Пол	Возрастные группы					
		0-14	15-17	18-34	35-54	55-64	65 +
2000	мужчины	2330	1454	37809	44762	8392	4641
	женщины	2275	1138	12220	10632	2217	2815
2001	мужчины	2459	1573	35405	43267	7881	4433
	женщины	2253	1085	12657	11164	2223	2792
2002	мужчины	1910	1235	33314	42633	7622	4492
	женщины	1910	1199	12926	11233	2154	2712
2003	мужчины	1824	1208	30817	39826	7511	4491
	женщины	1861	1335	13237	11485	2125	2844
2004	мужчины	1741	1270	30282	39327	7339	4563
	женщины	1842	1407	14206	11829	2226	2892
2005	мужчины	1779	1390	31452	38210	7482	4640
	женщины	1751	1217	14311	11763	2291	2940
2006	мужчины	1733	1224	31672	36331	7428	4385
	женщины	1690	1276	15010	11703	2316	2878
2007	мужчины	1681	1048	32081	35553	7790	4425
	женщины	1741	1147	15501	11757	2555	3088
2008	мужчины	1552	987	33671	36158	8187	4046
	женщины	1651	1027	16082	11862	2646	2966
2009	мужчины	1534	914	32814	34181	8464	3569

	женщины	1577	940	16061	11494	2836	2843
2010	мужчины	1639	808	30643	31715	8284	3241
	женщины	1624	853	14900	10704	2841	2652
2011	мужчины	1781	644	28832	30505	7877	2854
	женщины	1764	739	15107	10236	2870	2494
2012	мужчины	1793	676	26174	27904	7578	2843
	женщины	1895	709	13278	9696	2585	2411
2013	мужчины	1626	636	23321	26824	7250	2677
	женщины	1672	660	11785	9131	2589	2256
2014	мужчины	1552	537	21055	26579	6939	2605
	женщины	1630	576	11301	9267	2515	2397

Для дальнейшего исследования необходимо было разделить больных туберкулёзом на возрастные группы, как это было сделано ранее. Это необходимо сделать, так как матрица перехода  $G$  построена по возрастным группам, представленным в табл. 11, 12, 14, 15. Так как возрастные группы, представленные в табл. 20, 21, не совпадают с группами, по которым построена матрица  $G$ , был произведён перерасчёт данных таблиц на пятилетние возрастные группы аналогично табл. 11.

Для женщин расчёт производился аналогично. В результате получилось следующее разбиение по возрастным группам для мужчин и женщин (табл. 22, 23).



Таблица 22 – Количество больных туберкулёзом мужчин, тыс. чел.

Год	Возрастная группа, лет														
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +
1995	1.543	2.219	2.194	7.254	21.641	19.966	25.093	26.273	25.835	19.138	13.013	19.353	6.734	6.362	5.405
1996	1.528	2.307	2.394	7.875	23.358	21.517	25.346	28.310	28.020	22.943	11.912	20.862	6.957	7.065	6.016
1997	1.526	2.315	2.617	8.465	25.239	23.194	25.506	30.210	30.148	25.583	12.476	21.757	7.533	7.421	6.883
1998	1.541	2.271	2.822	9.241	26.919	25.317	25.657	31.754	32.443	28.258	15.068	20.436	8.571	7.618	7.921
1999	1.576	2.153	2.912	9.978	28.478	26.836	25.586	32.329	34.487	30.272	18.546	17.770	9.762	7.315	8.917
2000	1.621	2.104	3.029	10.917	30.569	28.996	26.604	32.992	36.734	32.500	23.501	15.449	11.098	7.189	10.017
2001	1.623	1.974	2.988	11.290	31.598	29.706	27.180	31.578	37.880	33.442	26.839	13.436	11.380	7.045	10.683
2002	1.625	1.851	2.818	11.633	32.047	30.086	27.376	29.867	37.927	33.811	28.030	13.267	11.099	7.189	10.950
2003	1.604	1.701	2.522	11.399	32.032	29.244	27.157	27.325	36.270	33.042	28.073	14.521	9.417	7.431	10.790
2004	1.355	1.372	1.888	9.149	26.981	24.289	22.516	21.387	28.912	27.553	23.503	14.008	6.369	6.609	8.722
2005	1.340	1.272	1.659	8.474	26.123	23.287	21.806	19.834	26.326	26.242	22.571	15.920	4.948	6.725	8.229
2006	1.321	1.216	1.475	7.944	25.236	22.855	21.151	19.185	23.798	25.710	22.025	17.294	4.101	6.555	8.054
2007	1.292	1.161	1.325	7.192	24.493	22.001	20.443	18.445	21.466	24.602	21.295	17.325	3.935	6.117	7.909
2008	1.295	1.156	1.226	6.536	24.206	21.930	20.046	18.389	19.875	23.675	21.068	17.459	4.406	5.226	8.118
2009	1.295	1.145	1.161	5.839	23.344	21.875	19.712	18.129	18.499	22.396	20.867	17.317	5.033	4.206	8.183
2010	1.288	1.137	1.084	5.182	22.474	21.537	19.226	17.855	17.476	20.788	20.239	16.889	5.791	3.329	8.158
2011	1.239	1.094	1.016	4.573	20.957	20.542	18.594	17.010	16.658	18.546	19.568	16.238	6.170	2.731	7.876
2012	1.215	1.050	0.951	3.990	18.917	19.879	17.703	16.259	15.862	16.581	18.553	15.522	6.090	2.612	7.484
2013	1.182	1.010	0.909	3.515	16.614	19.047	17.002	15.372	15.247	14.853	17.251	14.853	5.914	2.838	6.843
2014	1.151	0.988	0.881	3.250	14.531	18.071	16.641	14.826	14.760	13.609	16.072	14.498	5.777	3.190	6.219
2015	1.117	0.962	0.857	2.974	12.634	16.990	16.094	14.186	14.256	12.639	14.687	13.863	5.568	3.618	5.678
2016	1.085	0.935	0.824	2.770	10.856	15.845	15.379	13.721	13.567	12.061	13.135	13.468	5.370	3.867	5.251
2017	0.994	0.886	0.765	2.501	9.150	13.829	14.368	12.615	12.515	11.093	11.358	12.362	4.979	3.695	4.866
2018	0.902	0.855	0.730	2.372	7.981	12.060	13.644	12.013	11.719	10.569	10.098	11.420	4.738	3.568	4.673
среднее	1.344	1.464	1.710	6.846	22.349	22.037	21.243	21.661	23.778	22.496	18.740	16.054	6.739	5.397	7.660

Таблица 23 – Количество больных туберкулёзом женщин, тыс. чел.

Год	Возрастная группа, лет														
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +
1995	1.811	2.634	2.621	5.271	8.184	7.719	9.867	10.551	5.834	4.469	3.316	5.262	2.841	3.265	5.133
1996	1.798	2.737	2.860	5.728	8.952	8.270	10.001	11.426	6.375	5.393	3.037	5.746	2.923	3.507	5.634
1997	1.800	2.748	3.131	6.174	9.760	8.893	10.132	12.226	6.902	6.047	3.150	6.057	3.185	3.611	6.212
1998	1.823	2.698	3.384	6.743	10.490	9.740	10.233	12.908	7.450	6.714	3.773	5.754	3.610	3.719	6.825
1999	1.869	2.559	3.501	7.283	11.166	10.391	10.256	13.177	7.959	7.236	4.662	5.024	4.149	3.569	7.385
2000	1.926	2.506	3.643	7.980	12.025	11.349	10.658	13.505	8.505	7.822	5.947	4.374	4.780	3.521	8.041
2001	1.930	2.359	3.596	8.273	12.485	11.761	10.891	13.008	8.796	8.124	6.835	3.806	4.972	3.449	8.373
2002	1.937	2.216	3.387	8.535	12.682	12.012	10.986	12.375	8.835	8.266	7.186	3.715	4.915	3.537	8.438
2003	1.918	2.042	3.034	8.396	12.673	11.760	10.965	11.372	8.511	8.126	7.268	4.048	4.249	3.666	8.244
2004	1.621	1.650	2.275	6.775	10.695	9.831	9.152	8.944	6.810	6.824	6.151	3.926	2.905	3.316	6.712
2005	1.605	1.531	2.006	6.294	10.387	9.451	8.920	8.309	6.227	6.521	5.956	4.488	2.262	3.425	6.362
2006	1.584	1.461	1.793	5.900	10.060	9.274	8.728	8.033	5.659	6.381	5.865	4.899	1.864	3.382	6.194
2007	1.550	1.394	1.607	5.355	9.779	8.918	8.485	7.722	5.117	6.103	5.691	4.924	1.742	3.192	6.019
2008	1.554	1.388	1.480	4.875	9.661	8.865	8.346	7.717	4.737	5.881	5.626	4.994	1.921	2.764	6.080
2009	1.556	1.376	1.401	4.346	9.314	8.816	8.220	7.632	4.410	5.559	5.570	4.986	2.200	2.234	6.080
2010	1.550	1.369	1.310	3.872	8.897	8.677	8.004	7.541	4.158	5.160	5.384	4.883	2.544	1.761	6.036
2011	1.494	1.322	1.226	3.372	8.286	8.303	7.715	7.242	3.951	4.616	5.173	4.717	2.723	1.427	5.821
2012	1.465	1.272	1.150	2.944	7.457	8.019	7.321	6.947	3.754	4.127	4.887	4.513	2.698	1.322	5.555
2013	1.427	1.225	1.100	2.589	6.552	7.657	7.005	6.580	3.611	3.686	4.538	4.301	2.633	1.410	5.133
2014	1.389	1.200	1.067	2.392	5.716	7.252	6.829	6.347	3.503	3.367	4.210	4.178	2.581	1.586	4.718
2015	1.347	1.168	1.039	2.187	4.956	6.799	6.590	6.054	3.392	3.115	3.838	3.968	2.489	1.805	4.335
2016	1.307	1.133	1.001	2.041	4.262	6.309	6.301	5.824	3.250	2.956	3.431	3.809	2.402	1.929	4.012
2017	1.198	1.072	0.930	1.848	3.594	5.477	5.874	5.332	3.007	2.710	2.961	3.475	2.220	1.846	3.679
2018	1.088	1.035	0.888	1.752	3.135	4.767	5.555	5.052	2.821	2.581	2.621	3.198	2.097	1.788	3.480
среднее	1.606	1.754	2.060	5.039	8.799	8.763	8.626	8.993	5.566	5.491	4.878	4.544	2.954	2.710	6.021

Графики больных туберкулёзом мужчин и женщин, разбитых по пятилетним возрастным группам в тысячах человек, представлены на рисунке 35. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 49 лет.

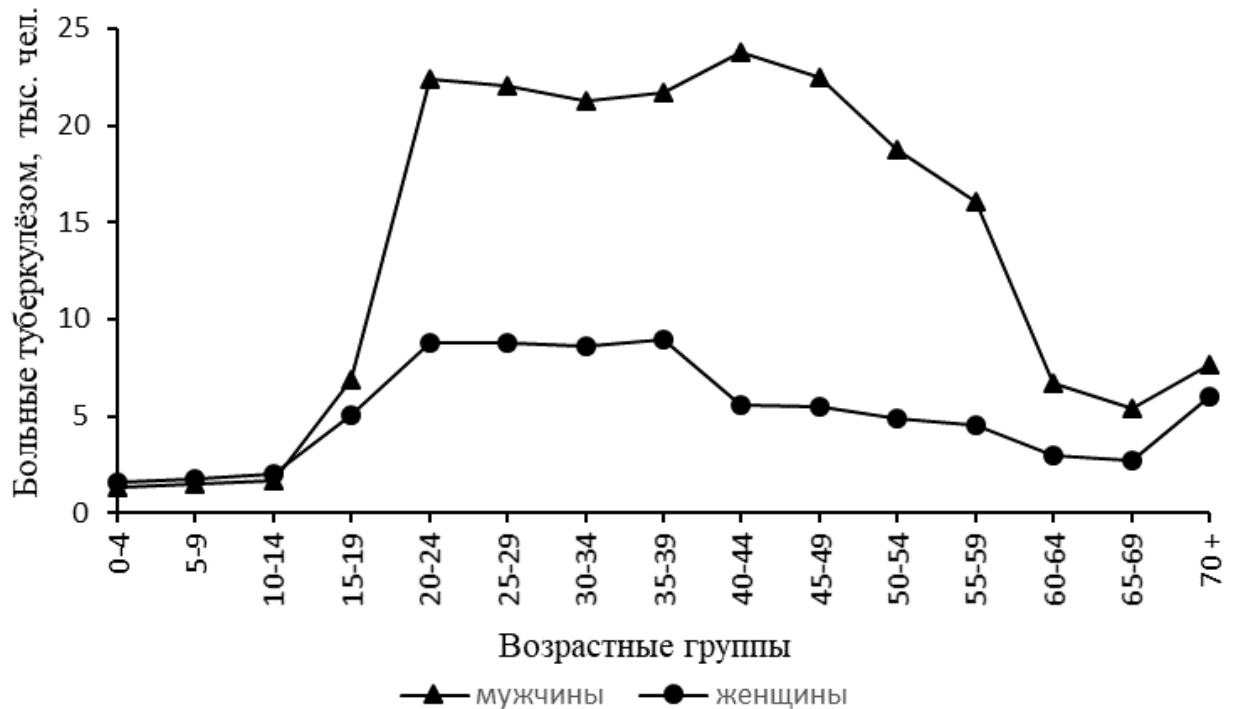


Рисунок 35 – Графики больных туберкулёзом мужчин и женщин по возрастным группам

Гендерные различия в заболеваемости у мужчин и женщин обуславливаются уровнем иммунной защиты, поведением и социальными ролями [18].

Составим векторы численности здоровых и больных мужчин и женщин в каждый такт времени  $t$  аналогично действиям, описанным при анализе демографической ситуации.

Введём обозначения. Пусть  $x_{t,1} = \begin{pmatrix} y_{t,1} \\ z_{t,1} \end{pmatrix} \in R^{2n}$  – вектор здоровых

особей, а  $x_{t,2} = \begin{pmatrix} y_{t,2} \\ z_{t,2} \end{pmatrix} \in R^{2n}$  – вектор больных особей в  $t$ -м году. Численность

населения каждой возрастной группы состоит из здоровых и больных особей.

$$x_t = x_{t,1} + x_{t,2}.$$

Для получения численности здорового населения вычтем вектор больных из вектора общей численности по каждой возрастной группе.

$$x_{t,1} = x_t - x_{t,2}. \quad (26)$$

Применяя полученную матрицу перехода к новому такту времени  $G$ , получим:

$$\begin{cases} x_{t+1,1} = Gx_{t+\frac{1}{2},1} \\ x_{t+1,2} = \gamma Gx_{t+\frac{1}{2},2} \end{cases}. \quad (27)$$

Промежуточные значения  $x_{t+\frac{1}{2},1}$  и  $x_{t+\frac{1}{2},2}$  получим из отношений:

$$\begin{cases} x_{t+\frac{1}{2},1} = (1-\alpha)x_{t,1} + \beta x_{t,2} \\ x_{t+\frac{1}{2},2} = (1-\beta)x_{t,2} + \alpha x_{t,1} \end{cases}, \quad (28)$$

где  $\alpha$  – доля заболевающих среди здоровых;

$\beta$  – доля выздоравливающих;

$\gamma$  – коэффициент жизнеспособности больных по сравнению со здоровыми.

Подставив (28) в (27), получим

$$\begin{cases} x_{t+1,1} = (1-\alpha)Gx_{t,1} + \beta Gx_{t,2} \\ x_{t+1,2} = \alpha\gamma Gx_{t,1} + (1-\beta)\gamma Gx_{t,2} \end{cases}. \quad (29)$$

Для нахождения коэффициентов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  введём функцию  $\Phi(\alpha, \beta, \gamma)$  и найдём её экстремум методом наименьших квадратов:

$$\Phi(\alpha, \beta, \gamma) = \sum_t \|x_t - x'_t\|^2 \rightarrow \min,$$

где  $x_t$  – модельные значения численности населения;

$x'_t$  – наблюдаемые значения численности населения.

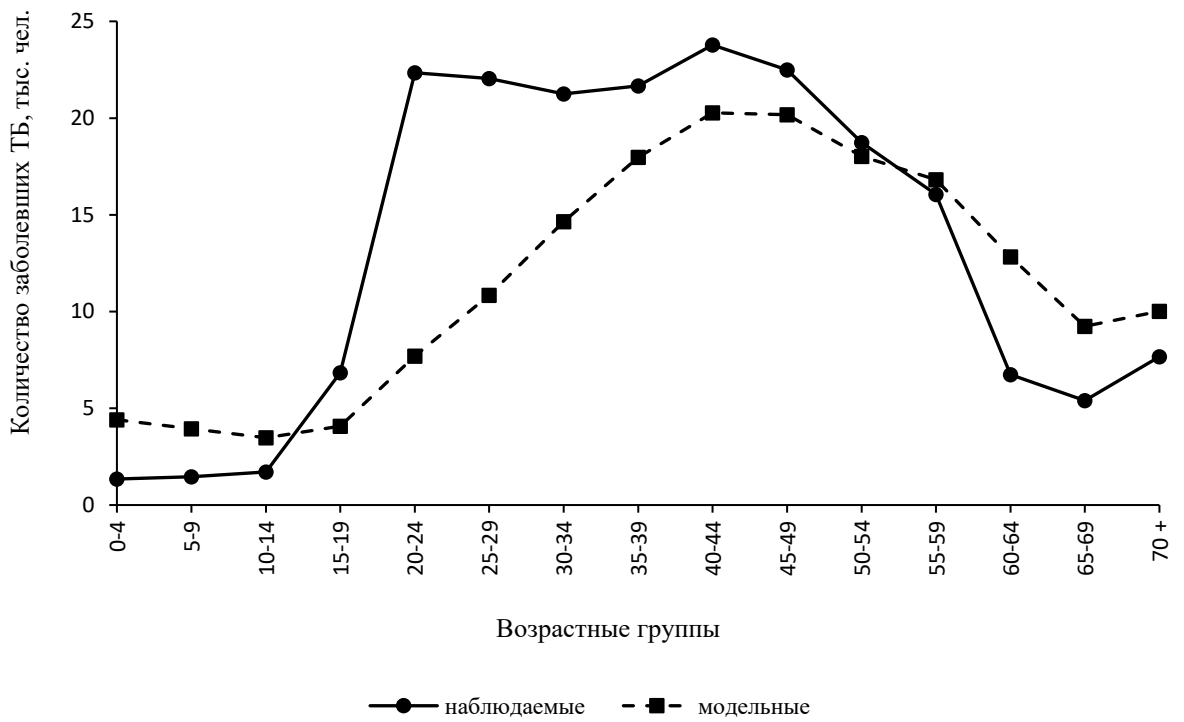
Для нахождения экстремума функции  $\Phi(\alpha, \beta, \gamma)$  в программе MatLab был написан скрипт. После его выполнения мы получили следующие значения:  $\alpha=0.0005$ ,  $\beta=0.03$ ,  $\gamma=0.9443$ . Усредненная доля заболевающих среди здоровых в течение года составляет 0.05%. По данным Росстата это значение равно 0.07%, что близко к модельному значению. Усредненная доля выздоравливающих среди больных в течение года составляет 3%. Жизнеспособность больных ТБ составляет 94% по сравнению со здоровыми.

На рисунке 36 представлены графики наблюдаемых и модельных значений заболеваемости туберкулёзом для мужчин и женщин.

На графиках видно, что кривая модельных значений в определённой степени повторяет кривую наблюдаемых данных. В целом модельные кривые показывают более плавную динамику, чем наблюдаемые.

На обоих графиках на интервале 0 – 10-14 модельный график находится выше, чем наблюдаемый. При этом на наблюдаемых кривых можно отметить резкий рост на интервале 10-14 – 20-24. Со значения 20-24 наблюдается плато у мужчин до 45-49, а у женщин до 35-39. У поздних возрастных групп модельная кривая находится выше, чем наблюдаемая и в определённой степени по своей кривизне приближается к наблюдаемой.

а)



б)

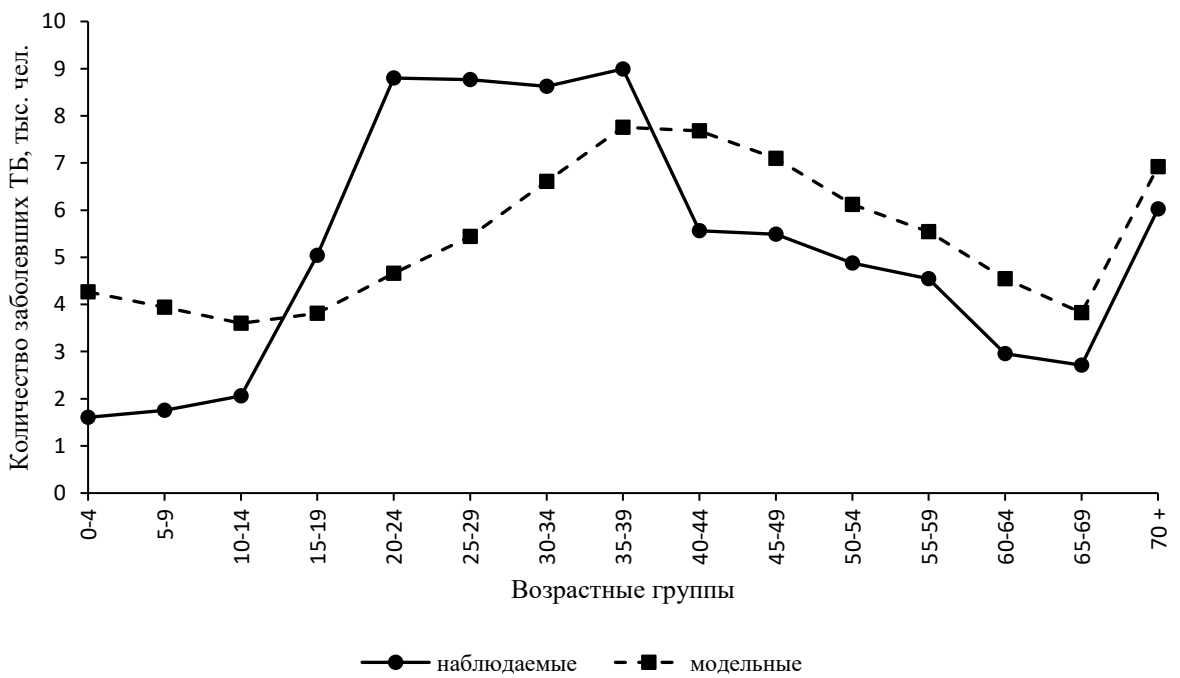


Рисунок 36 – Графики наблюдаемых и модельных значений: а) мужчины с заболеванием ТБ, б) женщины с заболеванием ТБ.

Резкий рост заболеваемости туберкулёзом на интервале 10-14 – 20-24 можно объяснить повышением контактности и социализацией молодёжи. Наша матрица перехода  $G$  учитывает только физиологические факторы: рождаемость и смертность. При этом мы не учитывали социальных факторов. Этим мы можем объяснить, что модельные значения на интервале 10-14 – 20-24 ниже, чем наблюдаемые.

Начиная с возраста 20-24 контактируемость молодёжи стабилизируется. Этим можно объяснить выход на плато по заболеваемости туберкулёзом.

Социальными факторами можно объяснить и то, что в детском и подростковом возрасте модельная кривая находится выше наблюдаемой. Как правило, в этом возрасте контактируемость детей ограничивается родителями.

Результаты моделирования показали, что не только улучшение качества работы противотуберкулезных учреждений, но и улучшение экономической ситуации в регионах может положительно влиять на эпидемиологическую обстановку (уменьшается распространённость и инфицированность туберкулёзом, увеличивается количество здоровых индивидов); а ухудшение экономических условий может усугубить текущую ситуацию.

Таким образом, изменение социально-экономических условий, возможно, является одной из причин снижения распространённости туберкулёза, эффект которой сочетается с результатами работы, проводимой противотуберкулезной службой.

### **Выводы**

Кластеризация разделила социально-экономические факторы, влияющие на заболеваемость туберкулёзом, на четыре кластера: позитивный, негативный, водоснабжение и слабый алкоголь. В позитивный кластер вошли такие факторы, как обеспеченность населения продуктами питания, обеспеченность жильём, уровень дохода населения. Негативный кластер составили следующие факторы: уровень безработицы, смертность, потребление водки, наркотиков и др. Выявлено, что факторы из позитивного

кластера, кластера водоснабжения и слабого алкоголя уменьшают заболеваемость туберкулёзом.

Выявлена временная задержка 5-7 лет влияния факторов на заболеваемость туберкулёзом. Показано, что при изменении факторов эффект проявляется через указанный промежуток.

Получена модифицированная матрица численности населения  $G$  перехода к следующему такту времени, исследованы её свойства. Доминантное число матрицы  $r < 1$ , что говорит об убыли населения России. Это согласуется со статистическими данными, взятыми с официального сайта Росстата.

Рассмотрены спектральные характеристики матрицы. Показано, что при  $t \rightarrow \infty$  относительная структура населения стремится к значениям собственного вектора, соответствующего доминантному числу матрицы  $G$ .

Предложено применение модифицированной матрицы численности населения  $G$  для моделирования численности больных туберкулёзом, разделённых по возрастным и половым признакам. Показана целесообразность применения матричных структур для моделирования инфекционных заболеваний.



## Заключение

В рамках диссертации получена и исследована математическая модель реакции иммунной системы человека на вторжение патологического агента. При исследовании модели были получены три равновесных состояния: выздоровление без лечения, летальный исход и хронический режим. В третьем случае в зависимости от коэффициентов возможно от одного до трёх равновесных решений.

Проведено исследование свойств равновесных решений, которое показало, что при разных наборах параметров локальная устойчивость может присутствовать или отсутствовать.

Моделирование показало, что эффективность защиты организма определяется скоростью выработки антител в сравнении со скоростью распространения вирусов. Если скорость выработки антител выше, чем скорость размножения болезнетворных агентов, то организм выздоравливает без лечения. В противном случае необходимо применение лекарственных препаратов.

Для моделирования лечения был введён параметр «эффективность лекарственного препарата». Было показано, что эффективность лечения существенно влияет на продолжительность заболевания. При слабоэффективном лечении заболевание может перерасти в хроническую форму.

Во время болезни в организме накапливаются продукты распада различных лекарственных препаратов и токсичные продукты жизнедеятельности болезнетворных агентов. Это приводит к тому, что защитные функции организма начинают работать слабее. Мы обозначили этот процесс как «усталость организма от лечения». Результаты моделирования показали, что усталость организма от лечения увеличивает продолжительность болезни и осложняет процесс выздоровления.

Частота болезней зависит не только от состояния иммунитета, но и от частоты инфицирования и распространения эпидемических заболеваний. В свою очередь, эпидемические заболевания тесно связаны с общей динамикой численности населения.

Для оценки динамики численности населения была составлена модифицированная матрица перехода  $G$ , в которую были включены коэффициенты рождаемости, смертности. Доминантное число полученной матрицы  $r < 1$ . Это говорит о том, что численность населения должна убывать. Данное утверждение согласуется со статистическими данными, взятыми с официального сайта Росстата.

Моделирование численности населения, разделённого по половозрастным признакам, показало, что модельные кривые очень точно повторяют кривые наблюдаемых данных. Коэффициент детерминации равен 0,89 для мужчин и 0,93 для женщин.

Были исследованы спектральные характеристики матрицы. Показано, что при  $t \rightarrow \infty$  относительная структура населения стремится к значениям собственного вектора, соответствующего доминантному числу матрицы  $G$ .

Предложено применение матрицы  $G$  для моделирования заболеваемости туберкулёзом.

Кластерный анализ социально-экономических факторов, влияющих на заболеваемость туберкулёзом, разделил данные на 4 кластера: позитивный, негативный, водоснабжение и слабый алкоголь. Было показано, что факторы, входящие в эти кластеры, влияют на заболеваемость туберкулёзом задержкой времени 5-7 лет.

Результаты моделирования заболеваемости туберкулёзом с использованием полученной матрицы  $G$  показало целесообразность применения матричных структур для моделирования эпидемических заболеваний.

## Литература

1. Абакумов А.И., Худзик Т.А. Асимптотика в матричных моделях динамических систем // Дальневосточный математический журнал. – 2003. – Т.4, № 1. – С. 44–51.
2. Абакумов А.И., Яковлев А.А. Модель иммунного ответа на вирусное заражение // Информатика и системы управления. – 2018. – № 3 (57). – С. 3-9. DOI: 10.22250/isu.2018.57.3-9.
3. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль / под ред. Г.И. Марчук. – Мир. Научный мир. – 2004. – с. 784. пер. с англ. Романюхи А.А., Руднева С.Г.
4. Асаченков А.Л., Марчук Г.И. Уточнённая математическая модель инфекционного заболевания. – В кн.: Математическое моделирование в иммунологии и медицине. – Новосибирск: Наука. – 1982. – с. 44-59.
5. Асратян А. А., Боев Б. В., Васильева В. И. Прогностическая модель заболеваемости гепатитом А // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1994. – № 4. – с. 45–49.
6. Бароян О.В., Рвачев Л.А., Иванников Ю.Г. Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа для территории СССР. – М.: ИЭМ. им. Н.Ф. Гамалеи, 1977. – 546с.
7. Белоусова Е.П. Моделирование процесса распространения заболевания в рамках региональной программы «Здоровье» // Социальная экономика, политика и демография: региональный контекст. – 2019. – № 4 (47). – с. 108-124. DOI: 10.22394/1997-4469-2019-47-4-108-124.
8. Белых Л.Н., Марчук Г.И., Петров Р.В. О некоторых подходах к математическому моделированию в иммунологии // Математические модели в иммунологии и медицине: Сб. статей 1982-1985 гг. Пер. с англ. / Сост. Г.И. Марчук. – М.: Мир, 1986. – С. 5-22.
9. Бешенков С.А., Лыскова В.Ю., Матвеева Н.В. и др. Формализация и моделирование // Информатика и образование. – 1999. – № 5. – с. 11–14.

10. Волкова М.В., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Кривелевич Е.Б., Транковская Л.В., Ермолицкая М.З., Кучерова С.В. Анализ кадрового ресурса системы здравоохранения Приморского края // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – с. 52 – 56.
11. Гантмахер Ф.Р. Теория матриц. – М.: Наука, 1966.
12. Герасимов А. Н., Брико Н. И., Отвагин С. А. Математическое моделирование с целью прогнозирования заболеваемости корью // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 2. – с. 15–18.
13. Дибров Б.Ф., Лившиц М.А., Волькенштейн М.В. Математическая модель иммунной реакции I. // Биофизика. – 1976. – № 21. – с. 905-909.
14. Дибров Б.Ф., Лившиц М.А., Волькенштейн М.В. Математическая модель иммунной реакции II. // Биофизика. – 1976. – № 22. – с. 313-317.
15. Дибров Б.Ф., Лившиц М.А., Волькенштейн М.В. Математическая модель иммунной реакции III. Описание инфекционного процесса с учётом изменения численности В-лимфоцитов. // Биофизика. – 1978. – № 23. – с. 143-147.
16. Дибров Б.Ф., Лившиц М.А., Волькенштейн М.В. Математическая модель иммунной реакции IV. Пороговый характер инфекционного процесса // Ibid. с. 494-499.
17. Карякина О.Е., Добродеева Л.К., Мартынова Н.А., Красильников С.В., Карякина Т.И. Применение математических моделей в клинической практике // Экология человека. – 2012. – № 7. – с. 55-64.
18. Киселевская-Бабинина В.Я., Санникова Т.Е., Романюха А.А., Каркач А.С. Моделирование влияний гендерных различий на заболеваемость туберкулёзом // Математическая биология и биоинформатика. – 2018. – Т. 13. № 2. – С. 308-321. DOI: /10.17537/2018.13.308
19. Клочкова И.Н. Обобщение теоремы о репродуктивном потенциале для матриц Логофета // Вестник Московского университета. Серия 1. Матем., мех. – 2004. – № 3. – С. 45-48.

20. Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокиновый профиль при энтеробактериальной пневмонии в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 4. – С. 27-30.
21. Костюшко А.В., Яковлев А.А., Абакумов А.И., Чагина Е.А., Харина А.С., Сотникова Д.Д. Оценка эффективности иммуномодуляторов при экспериментальной пневмонии // Российский иммунологический журнал. – 2019. – том. 13 (22), № 2. – С. 335-337.
22. Краснов В.А., Чернышев В.М., Стрельченко О.В. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского федерального округа // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – с. 8 – 14.
23. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Силич Е.В., Беляев Д.Л. Динамика цитокинов и роль иммунокоррекции при нозокомиальной пневмонии. // Российский иммунологический журнал. – 2002. – Т.7, №2. – С. 151-160.
24. Кузнецов С.Р. Математическая модель иммунного ответа // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 10. Прикл. матем. Информ. Проц. упр. – 2015. – Выпуск 4. – с. 72–87.
25. Куркина Е.С., Кольцова Е.М. Математическое моделирование и прогнозирование распространения эпидемии коронавируса COVID-19 // Проектирование будущего. Проблемы цифровой реальности: труды 4-й Международной конференции (4-5 февраля 2021 г., Москва). — М.: ИПМ им. М.В.Келдыша. – 2021. — С. 178-192.
26. Лавренюк В.В., Мотанова Л.Н. Оценка ситуации по туберкулёзу в Приморском крае за последние 14 лет (2003 – 2016) // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – с. 74 – 76.
27. Леви М. И., Басова Н. Н., Дурихин К. В. Журнал микробиологии. – 1972. – №10.
28. Леви М. И., Басова Н. Н., Дурихин К. В. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1972. – № 1.

29. Леви М. И., Лившиц М. М., Сакаян Н. Н. Журнал микробиологии. – 1972. – №3.
30. Левченко (Хворост) О.Ю., Цалюк З.Б. Математическая модель иммунного ответа // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. – 2009. – №1. – с. 5-9.
31. Левченко О.Ю. Математическое моделирование гуморальной иммунной реакции: Автореф. дис. канд. физ.-мат. наук. – Краснодар: ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет», 2011.
32. Логофет Д.О., Уланова Н.Г. Матричные модели в популяционной биологии: учебное пособие. – М.: МАКС Пресс, 2017.
33. Лукина А.А. Математическое моделирование международной трудовой миграции: диссертация канд. физ.-мат. наук по спец. 05.13.18. Санкт-Петербургский гос. ун-т, 2016, 124 с.
34. Лукина А.А. Об управлении трудовой миграцией в Российскую Федерацию // Финансы и бизнес. – 2015. – № 2. – с. 41–56.
35. Лукина А.А., Прасолов А.В. Анализ и математическое моделирование международной трудовой миграции // Управленческое консультирование. – 2015. – № 10 (82). – с. 146–156.
36. Ляпунов А.М. Общая задача об устойчивости движения. – М.: Государственное издательство технико-теоретической литературы, 1950.
37. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1985.
38. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Наука. Глав. ред. физ.-мат. лит., 1991.
39. Математические модели в иммунологии и медицине: Сб. статей 1982-1985 гг. Пер с англ. / Сост. Г.И. Марчук, Л.Н. Белых. – М.: Мир. – 1986.

40. Мельниченко О.А., Романюха А.А. Модель эпидемиологии туберкулеза. Анализ данных и оценка параметров // Матем. моделирование. – 2008. – т. 20, № 8. – с. 107–128.
41. Молчанов А.М. Многобарьерный иммунитет // Биофизика. – 1971. – Т. 16, № 3. – с. 482-487.
42. Молчанов А.М. Эндогенные биохимические колебания как возможная основа физиологических ритмов // Биофизика. – 1971. – Т. 16, № 5. – с. 878-883.
43. Молчанов А.М., Назаренко В.Г., Шатурный И.Г. Анализ модели однокбарьерного иммунитета // Биофизика. – 1971. – Т. 16, № 4. – с. 667-671.
44. Мурашкина Г.С., Алексеева Т.В., Новикова Н.М. [и др.]. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном Федеральном округе в 2003–2008 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – с. 10–16.
45. Мякишева Т.В., Гуденков М.А. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Смоленской области за 12 лет (1999–2010) // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – с. 17–24.
46. Ниворожкина Л.И., Арженовский С.В. Многомерные статистические методы в экономике: Учебник. – М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К»; Ростов н/Д: Наука-Спектр, 2008.
47. Параев Ю.И., Рюмкин А.И., Цветницкая С.А. Математическая модель трудовой миграции населения // Вестник Томского гос.ун-та. Сер. Управление, вычислительная техника и информатика. – 2015. – № 1 (30). – с.21-26.
48. Понтрягин Л.С. Обыкновенные дифференциальные уравнения. – М.: Издательство «Наука». Главная редакция физико-математической литературы, 1974.
49. Рахматуллина И. Р., Танюкевич М. В. Использование методов математического моделирования в оценке потребности в паллиативной

- помощи онкологическим больным // Вестник НИИ им. Н. А Семашко РАМН. – 2003. – № 2. – с. 34–39.
50. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. – Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003.
51. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.
52. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
53. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. – СПб.: ООО «Речь», 2003. – 350 с.
54. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб: Фолиант, 2018.
55. Смирнова О.А. Математическая модель иммунологической реакции // Вестник Моск. ун-та. Сер. физика, астрономия. – 1975, № 4. – с. 485-486.
56. Состояние здоровья населения и организация здравоохранения на территории Приморского края. Государственный доклад Администрации Приморского края для Минздрава РФ. Электронный ресурс <https://www.primorsky.ru/authorities/executive-agencies/departments/health/statisticheskie-dannye-o-sostoyanii-i-dinamike-razvitiya-zdravookhraneniya-primorskogo-kрая/> (дата обращения: 15.09.2018).
57. Староверов О.В. Азы математической демографии. – М.: Наука, 1997. – 158 с.
58. Танюкевич М.В. Модели и методы комплексных исследований медико-биологических процессов в онкологии: Автореф. дис. канд. техн. наук. – Уфа: ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет», 2005.



59. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015.
60. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 15.09.2018).
61. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000.
62. Хитров Г.М. Об определении разложимой матрицы и её нормальной формы // Вестник СПбГУ. – 2006. – Сер. 10, вып. 3. – С. 85-91.
63. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии / Пер. с англ. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
64. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
65. Яковлев А.А., Абакумов А.И. Анализ влияния социально-экономических факторов на заболеваемость туберкулёзом в Приморском крае // Сборник трудов всероссийской конференции по математике «МАК-2019». – Барнаул., 2019. – С. 175-178.
66. Яковлев А.А., Абакумов А.И. Анализ данных о туберкулёзе и влиянии на заболевание условий жизни в Приморском крае // Информатика и системы управления. – 2019. – № 3 (61). – с. 42 – 53. DOI: 10.22250/isu.2019.61.42-53
67. Яковлев А.А., Абакумов А.И., Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокины как индикаторы состояния организма при инфекционных заболеваниях. Анализ экспериментальных данных // Компьютерные исследования и моделирование. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 1409-1426. DOI: 10.20537/2076-7633-2020-12-6-1409-1426.
68. Яковлев А.А., Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Абакумов А.И. Сравнительный анализ концентрации цитокина ИЛ-10 при различных схемах лечения пневмонии // Сборник трудов всероссийской

- конференции по математике «МАК-2018». – Барнаул., 2018. – С. 219-222.
69. Asquith Becca, Bangham Charles R M. An introduction to lymphocyte and viral dynamics: the power and limitations of mathematical analysis // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2003. – Т. 270, № 1525. – p. 1651-1657.
70. Asquith Becca, Bangham Charles R M. An introduction to lymphocyte and viral dynamics: the power and limitations of mathematical analysis // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2003. – Vol. 270, № 1525. – p. 1651-1657.
71. Bailey N.T.J. *The Mathematical Theory of Epidemics*. – London. Griffin, 1957.
72. Bell G. Mathematical model of clonal selection and antibody production // *J. Theor. Biol.* – 1970, № 29. – p. 191-232.
73. Bell G. Mathematical model of clonal selection and antibody production // *J. Theor. Biol.* – 1971, № 33. – p. 339-378.
74. Bell G. Mathematical model of clonal selection. III. The cellular basis of immunological paralysis // *J. Theor. Biol.* – 1971, № 33. – p. 379-398.
75. Bell G. Prey-predator equations simulating on immune response // *Math. Biosci.* – 1973, № 16. – p. 291-314.
76. Blyuss K. B., Gupta S. Stability and bifurcations in a model of antigenic variation in malaria // *J. Math. Biol.* – 2009. – Vol. 58, № 6. – p. 923–937.
77. Bruni C. et al. A dynamical model of humoral immune response // *Math. Biosci.* – 1975. – № 27. – p. 191-212.
78. Bunimovich-Mendrazitsky S., Byrne H., Stone L. Mathematical model of pulsed immunotherapy for superficial bladder cancer // *Bull. Math. Biol.* – 2008. – Vol. 70, № 7. – p. 2055–2076.
79. C. Lienhardt. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis // *Epidemiol. Reviews*. – 2001. – v. 23, № 2. – p. 288–301.

80. Delisi C. Detection and analysis of recognition and selection in the immune response // *Bull. Math. Biol.* – 1977. – № 39. – p. 705-719.
81. Delisi C. et. al. Immune surveillance and neoplasia. I. Minimal mathematical model // *Bull. Math. Biol.* – 1977. – № 39. – p. 204-221.
82. Delisi C. et. al. Immune surveillance and neoplasia. II. Two-stage mathematical model // *Bull. Math. Biol.* – 1977. – № 39. – p. 487-497.
83. Delisi C. Some mathematical problems in the initiation and regulation of the immune response // *Math. Biosci.* – 1977. – № 35. – p. 1-26.
84. Delisi C., Perelson A. The kinetic of aggregation phenomena // *J. Theor. Biol.* – 1976. – № 62. – p. 159-210.
85. Galica J. Qualitative properties of a threshold model for antibody production. – Tech. Report University of Iowa. – 1977. – 10 p.
86. Galica J., Waltman P. A singular functional differential equation arising in an immunological model. – Proc. of the Conf. on Theory of Ordinary and Partial Differential Equation. – Springer-Verlag. – 1977.
87. Hancioglu B., Swigon D., Clermont G. A dynamical model of human immune response to influenza A virus infection // *J. Theor. Biol.* – 2007. – Vol. 246, № 1. – p. 70–86.
88. Hege J.S., Cole G. A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cells // *J. Immunol.* – 1966. – № 97. – p. 34-40.
89. Hethcote H.W. The mathematics of infectious diseases // *SIAM review.* – 2000. – T. 42. – №. 4. – C. 599-653.
90. Hoffman G.A. A symmetrical model for the regulation of the immune system: IFIP Working Conference on Modelling and Optimization of Complex Systems. – Novosibirsk. – 1978. – p. 38-41.
91. Holmes M.C., Zhang P., Nelson S. et all. Neutrophil modulation of the pulmonary chemokine response to lipopolysaccharide // *Shock.* – 2002. – Vol. 18. – P. 555-560.

92. Hsü Ih-Ding, Kazarinoff N. Existence and stability of periodic solutions of a third order nonlinear autonomous system simulating immune response in animals // J. Roy. Soc. Edinburg. – 1977, 77A. – p. 163-175.
93. <https://ru.wikipedia.org> (дата обращения 14.02.2019)
94. Jerne N. The immune system // Scientific American. – 1973. – № 229. – p. 52-60.
95. Jilek M. On contact of immunocompetent cells with antigen (Note on probability model) // Folia Microbiol. – 1971, № 16. – p. 83-87.
96. Jilek M. The number of immunologically activated cells after repeated immunization (a mathematical model) // Folia Microbiol. – 1971, № 16. – p. 12-23.
97. Jilek M., Sterzl J. A model of differentiation of immunological competent cells // In: Developm. Aspects Antib. Form. Struct. Prague – New York, 1970. – p. 963-981.
98. Jilek M., Ursinova Z. On the distribution of the epoch of the first contact of immunocompetent cell and antigen // Folia Microbiol. – 1970, № 15. – p. 492-499.
99. Jilek M., Ursinova Z. The probability of a contact between immunocompetent cell and antigen // Folia Microbiol. – 1970, № 15. – p. 294-302.
100. Kapur J.N., Khan Q.J.A. Difference equation models in ecology and epidemiology // International Journal of Mathematical Education in Science and Technology. – 1981. – Vol.12, N 1. – P. 19–37.
101. Lance G.N. and Williams W.T. A general theory of classificatory sorting strategies. 1. Hierarchical systems, Comput. J., Vol. 9, No. 4, (1967), p. 373-380.
102. Lee Ha Youn, Alan S. Perelson, Park Su Chan et. al. Dynamic Correlation between Intrahost HIV-1 Quasispecies Evolution and Disease Progression // PLoS Computational Biology. – 2008. – Vol. 4, № 12. – p. 1-14.
103. Lefkovich L. P. The study of population growth in organisms grouped by stages // Biometrics. — 1965. — Vol. 21. — p. 1—18.

104. Leslie P. H. On the use of matrices in certain population mathematics // *Biometrika*. — 1945. — Vol. 33. — p. 183—212.
105. Levi M. I., Durikhin K. V. et al. *Folia microbiologica*. — 1973. — 18.
106. MacNaughton-Smit P. Some statistical and other numerical techniques for classifying individuals. (home office res. rpt. no. 6) H. M. S. O., London, (1965).
107. Manderscheid P.A., Bodkin R.P., Davidson B.A. Bacterial clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia. // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. — 2004. — Vol. 11, No. 4. - P. 742-751.
108. Merrill S. A mathematical model of *B*-cell stimulation and humoral immune response. — Techn. Rep. of the Univ. of Iowa. — 1976. — 70 p.
109. Merrill S. Mathematical models of humoral immune response. — Techn. Rep. of the Univ. of Iowa. — 1976. — 40 p.
110. Mohler R. Bilinear control structures in immunology. — In. Proc. of IFIP Working Conference on Modelling and Optimization of Complex Systems. Berlin a.o.: Springer-Verlag, 1979, p. 58-67.
111. Mohler R. et al. *T*- and *B*-cell models in the immune system. — In.: *Theoretical Immunology*, Marcel Dekker, 1978. — 23 p.
112. Mohler R., Barton C. Compartmental control model of the immune process: Proceedings of the 8-th IFIP Conference on Optimization Techniques. — Heidelberg: Springer-Verlag, 1978, p. 421-430.
113. Mohler R., Barton C., Hsu C. System theoretic control in immunology. — Preprint of Oregon State Univ., 1975. — 12 p.
114. Muehlstedt S.G., Richardson C.J., West M.A. et al. Cytokines and the pathogenesis of nosocomial pneumonia // *Surgery*. — 2001. — Vol. 130. — P. 602-611.
115. Norman T.J. Bailey. *The Mathematical Approach to Biology and Medicine* / JOHN WILEY AND SONS. — LONDON-NEW YORK-SYDNEY., 1967

116. Nowak M.A., May R.M.C. Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology. – Oxford University Press. – 2000.
117. Perelson A. Modelling viral and immune system dynamics // Nat. Rev. Immunol. – 2002. Jan. – Vol. 2, № 1. – P. 28-36. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nri700>.
118. Perelson A. S. Modelling viral and immune system dynamics. // Nat Rev Immunol. – 2002. Jan. – Vol. 2, № 1. – p. 28-36.
119. Perelson A. The  $Ig M - Ig G$  switch looked at a control theoretic viewpoint: Proc. of the 8-th IFIP Conference on Optimization Techniques. – Heidelberg: Springer-Verlag. – 1978. – p. 431-440.
120. Perelson A., Mirmirani M., Oster G. Optimal strategies in immunology. I. *B*-cell differentiation and proliferation // J. Math. Biol. – 1978. – № 5. – p. 213-256.
121. Pimbley G.H. Periodic solutions of predator-prey equations simulating an immune response. I // Math. Boisci. – 1974, № 20. – p. 27-51.
122. Pimbley G.H. Periodic solutions of predator-prey equations simulating an immune response. II // Math. Boisci. – 1974, № 21. – p. 251-277.
123. Pimbley G.H. Periodic solutions of third order predator-prey equations simulating an immune response. II // Arch. Rat. Mech. Anal. – 1974, № 55. – p. 93-123.
124. Sandip Mandal, Ram Rup Sarkar, Somdatta Sinha. Mathematical models of malaria – a review // Malaria Journal. – 2011. – Vol. 10. DOI: 10.1186/1475-2875-10-202.
125. Sokal R.R. and Michener C.D. A statistical method for evaluating systematic relationships, University of Kansas Sci. Bull., (Mar., 20, 1958), 1409-1438.
126. Sorenson T. A method of establishing groups of equal amplitude in plant sociology based on similarity of species content and its application for analyses of the vegetation on Danish commons, Biol. Skr. 5, (1968), 1-34.

127. Thomas J Layden, Jennifer E Layden, Ruy M Ribeiro et. al. Mathematical modeling of viral kinetics: a tool to understand and optimize therapy // *Clinics in Liver Disease*. – 2003. – Vol. 7, № 1. – p. 163-178.
128. W. Liu, S. Tang, Y. Xiao Model selection and evaluation based on emerging infectious disease data sets including A/H1N1 and Ebola // *Computational and mathematical methods in medicine*. – 2015. – T. 2015.
129. Waltman P. et. al. A threshold model of antigen-antibody dynamics // *J. Theor. Biol.* – 1977. – № 65. – p. 499-512.
130. Ward J. H. Jr. Hierarchical grouping to optimize an objective function, *J. Amer. Statist. Assoc.*, Vol. 58, No. 301, (1963), p. 236-244.
131. Yuan Y., Allen L. J. S. Stochastic models for virus and immune system dynamics // *Math Biosci.* – 2011. Dec. – Vol. 234, № 2. – p. 84-94.