

УДК 616.9—03.6+616.988]:51+681.3

Т. Г. ОГАНЯН

## ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ЭВМ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ

Рассматриваются математические подходы и вопросы использования ЭВМ для решения конкретных задач современной эпидемиологии и вирусологии.

С тех пор, как в медицине и биологии появилась необходимость не только наблюдать биологические процессы, но и измерять их, математические методы и подходы стали составной частью комплекса медико-биологических исследований [1, 8]. Решение проблем, возникающих в эпидемиологических и вирусологических исследованиях, связано с обработкой огромного количества данных и анализом множества взаимосвязанных факторов, а для решения такого типа задач и создавались вычислительные машины.

Однако математизация в эпидемиологических и вирусологических исследованиях связана с рядом трудностей: сложностью взаимосвязи и взаимовлияния многочисленных факторов на биологический процесс; объекты исследования характеризуются изменчивостью и большой вариацией показателей; недостаточно еще разработаны многие вопросы математической теории для учета специфики исследуемых объектов в этих областях, некоторые разделы теории не доведены до конкретных приложений—эти обстоятельства усложняют математическую постановку решаемой задачи; для правильной математической постановки и использования наиболее эффективных математических методов при решении конкретных задач медикам приходится объединяться с математиками и кибернетиками, но на первых этапах такого содружества возникают проблемы, поскольку система мышления и правила построения правдоподобных выводов у медиков и математиков существенно отличаются; потребуется определенное время, прежде чем медики научатся понимать математическую формулировку решаемой ими задачи, а математики детально вникать в специфику исследования.

Проблемы, решение которых невозможно без применения современных математических методов и ЭВМ, связаны с задачами прогнозирования эпидемических процессов и определения эффективности профилактических мероприятий. Исследование и оценка связей параметров эпидемического процесса, по данным многолетних наблюдений,

а также «проигрывание» моделей на ЭВМ позволит глубже понять эпидемиологию болезни в целом, выявить основные факторы и звенья, через которые возможно контролировать течение эпидемического процесса и изучать эффективность профилактических мероприятий. Решение этих задач требует большого разнообразия математических методов и подходов (теории массового обслуживания, методов многомерной статистики, машинного моделирования и др.).

В ИЭВиМП им. А. Б. Алексаняна проведены работы по использованию математических методов при выборе альтернативных схем прививок против дифтерии и столбняка, прогнозировании заболеваемости коклюшем в Армянской ССР. При изучении иммунологических сдвигов дифтерийного и столбнячного антитоксинов в организме детей после ревакцинации малыми дозами АДС-анатоксина была использована математическая модель вторичного иммунного ответа [7]. Применение математической модели дало возможность провести более глубокий анализ материалов наблюдений о динамике иммунитета у 462 детей, ревакцинированных против дифтерии и столбняка, чем при использовании традиционных методов эпидемиологического анализа.

«Проигрывание» на ЭВМ процесса потери иммунитета в различных группах детей позволило выдвинуть гипотезу о существовании индивидуальной иммунологической нормы для данной инфекции, которая и предопределяет характер поствакцинальных изменений иммунологического состояния. Проведено разделение всего контингента на относительно благополучные группы и группы детей повышенного риска заражения данными инфекциями. Для детей с близкими значениями исходного уровня иммунитета, входящих в группу риска, найдены вероятности того, что через несколько лет после ревакцинации уровень иммунитета в группе будет ниже защитного порога. Осуществлен прогноз динамики иммунного состояния ревакцинированных детей и количества детей с уровнем иммунитета ниже защитного порога на отдаленные сроки, не охватываемые периодом наблюдения.

В другой задаче проведен анализ заболеваемости коклюшем в Армянской ССР за 1961—1976 гг. [5]. Анализ динамики зарегистрированной заболеваемости коклюшем за этот период позволил выделить подмножества значений временного ряда, соответствующие подъемам и спадам. Использование метода дифференциального прогнозирования, основанного на учете тенденций отдельных подмножеств временного ряда, позволило предсказать ожидаемые значения показателей заболеваемости в республике вплоть до 1984 г. При сравнении теоретически предсказанных значений показателя заболеваемости с данными, зарегистрированными в течение 1976—1979 гг., наблюдалось хорошее совпадение.

Одной из важнейших задач медико-биологических исследований является повышение эффективности экспериментальных исследований. Это касается, в первую очередь, научных исследований в области вирусологии, микробиологии, биотехнологии, поскольку эти медико-биологи-

ческие науки в большей мере, чем другие, опираются на эксперимент. Сложность и многофакторность объектов в этой области, недостаточная изученность лежащих в их основе биологических и физико-химических закономерностей приводят к тому, что экспериментальное изучение таких объектов требует большого числа опытов. Эффективным средством решения задач исследования сложных многофакторных объектов являются математические методы планирования эксперимента [3].

Планирование эксперимента—это кибернетический подход к организации и проведению экспериментальных исследований, позволяющий значительно сократить число опытов, а следовательно, затраты и сроки проведения эксперимента. Основное достоинство этого подхода заключается в том, что он предполагает одновременное варьирование многими факторами с целью количественной оценки силы их влияния, а также влияния взаимодействий. Планировать эксперимент—это значит выбрать оптимальную схему эксперимента, дающую возможность получить необходимую информацию о процессе минимальным числом опытов.

Метод планирования эксперимента позволяет решать широкий круг задач, таких, как нахождение оптимальных условий культивирования вирусов, подбор наилучших режимов процессов биотехнологии, выявление факторов, определяющих поведение биологического объекта и исключение влияния мешающих факторов, отыскание количественных зависимостей для оценки влияния комплекса факторов, выработка оптимального плана лечения и т. д.

Несмотря на некоторые трудности, возникающие при постановке многофакторных медико-биологических экспериментов, накопленный опыт позволяет сделать заключение о высокой эффективности этих методов исследования. Нами применялись математические методы планирования эксперимента при решении практических задач в области вирусологии, микробиологии, иммунологии. Так, например, при изучении чувствительности титрования вирусов гриппа А1, А2 и В стабилизированными эритроцитами были реализованы 9 многофакторных экспериментов объемом от 54 до 144 опытов с 3—4-параллельными титрованиями [2]. Применение математических методов теории эксперимента позволило в короткие сроки и с наименьшими затратами изучить влияние комплекса факторов (тип вируса гриппа, способ стабилизации, вид фермента, вид ингибитора, происхождение эритроцитов и др.) на чувствительность титрования в реакции прямой гемагглютинации.

По результатам анализа были выбраны оптимальные условия стабилизации, когда эритроциты человека и курицы, обработанные акролеином и глутаровым альдегидом, сохраняли свои свойства в холодильнике в течение года. Акролеинизированные эритроциты человека с успехом были применены для очистки и концентрации вирусов гриппа А2-Гонконг 68. При этом выход вируса из исходной аллантоисной жидкости составил 85—100%, по данным реакции прямой гемагглютинации.

В другой задаче проводилось изучение зависимости характеристик системы «вирус—клетка» при заражении вирусом энцефаломиокардита мышей (ВЭМ) культуры клеток HeLa в присутствии вируса полиомиелита [4]. На первом этапе исследования был реализован эксперимент (несимметричный факторный план  $6 \times 8 \times 4 \times 3$ ) из 32 опытов для определения влияния на репродукцию ВЭМ среды выращивания, среды размножения, времени выдерживания культуры в солевом растворе Эрла и количества добавляемой сыворотки. С учетом полученных на первом этапе результатов для оценки степени влияния концентраций 13 аминокислот и группы витаминов, входящих в среду выращивания Игл-МЕМ, был поставлен «отсеивающий» эксперимент по матрице случайного баланса. В результате был определен аминокислотный состав среды выращивания клеток HeLa, слабочувствительных к вирусу энцефаломиокардита при единичном заражении и обеспечивающих наибольшее усиление размножения при совместном заражении. Это позволило получить удобную модель для изучения механизма влияния вируса энцефаломиокардита в присутствии «вируса-помощника».

Применение математических методов теории эксперимента в этих задачах позволило повысить эффективность экспериментальных исследований в смысле сокращения времени и числа опытов примерно в 6 раз. Особенно эффективным оказалось применение методов планирования эксперимента во второй задаче, где на первом этапе исследования потребовалось проведение всего 32 опытов вместо 576 по обычной методике.

В практике медико-биологических исследований широко используются методы «пассивного» эксперимента, основанные на обработке информации, собранной в процессе естественного поведения объекта. Это часто единственный способ сбора информации, так как постановка «активного» эксперимента здесь не всегда возможна. Математические методы при этом привлекаются лишь на последнем этапе—при обработке результатов исследований. При правильной организации сбора данных и качественном материале с помощью методов многомерной статистики можно получить содержательные результаты и строить многофакторные модели для решения задач экстраполяции и прогнозирования.

Среди методов многомерной статистики видное место занимают методы факторного анализа. Интерес к ним обусловлен прежде всего тем, что они позволяют решать одну из наиболее распространенных задач научного исследования—задачу построения той или иной схемы классификации, т. е. компактного содержательного анализа исследуемого явления на основе обработки на ЭВМ больших информационных массивов. Вначале проводятся первичный анализ с целью проверки гипотез о виде распределений и оценка статистических связей с использованием методов множественной регрессии; достигается также сокращение размерности задачи за счет отбрасывания несущественных связей. С помощью алгоритмов факторного и компонентного анализов осуществляется переход от пространства исходных признаков в пространство новых

признаков. Выдвигаются и проверяются гипотезы о существовании однородных подгрупп объектов в исследуемой выборке.

На заключительном этапе возможно построение количественных моделей прогноза типа уравнений регрессии в пределах каждого из выделенных однородных классов.

Этот подход был использован нами при исследовании связи параметров эпидемического процесса кори с основными природно-демографическими факторами по материалам наблюдений в 36 крупных городах СССР за 10-летний период [6]. Течение эпидемического процесса кори во времени описывалось логистическим уравнением. Методом главных компонент был осуществлен переход от исходных переменных  $x^i$  к новым независимым переменным  $v_i$  ( $i = 1, 10$ ).

Анализ проекций исследуемой выборки (36 городов) на плоскость первых двух главных компонент позволил провести разбиение городов на 4 однородные группы и связать эту группировку в основном с различием природных факторов. Далее проводилось построение регрессий для каждого из трех параметров логистического уравнения—модели эпидемического процесса по всем компонентам; были выделены компоненты со значимыми коэффициентами и осуществлен переход к уравнениям регрессии в исходных переменных. Анализ полученных уравнений позволил получить информацию о том, какие факторы и в каком направлении влияют на параметры эпидемического процесса, а также прогнозировать интенсивность, уровень заболеваемости и полупериод эпидемии.

В заключение отметим, что применение математических методов и ЭВМ оправдано и дает хорошие результаты в тех случаях, когда задача четко поставлена и сформулирована эпидемиологами и вирусологами совместно с математиками. Главным этапом выполнения совместных работ является интерпретация полученных после математического анализа результатов, их анализ и расшифровка в конкретных понятиях и терминах изучаемых медико-биологических явлений.

Институт эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии

МЗ Армянской ССР им. А. Б. Алексаняна

Поступила 18/1 1980 г.

Տ. Գ. ՕՀԱՆՅԱՆ

ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ԵՎ ԷՀՄ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ  
ԷՊԻԴԵՄԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԵՎ ՎԻՐՈՒՍՈԼՈԳԻԱՅԻ ՄԵՋ

Էպիդեմիոլոգիայի և վիրուսոլոգիայի ասպարեզներում դիտարկված են մի շարք հիմնական խնդիրներ, որոնց լուծումը պահանջում է մաթեմատիկական մեթոդների և կիրառական մաթեմատիկայի օգտագործում: Այդ նպատակի համար մշակված են մաթեմատիկական մոտեցումներ և էՀՄ օգտագործման խնդիրներ:

T. G. OHANIAN

APPLICATION OF THE MATHEMATICAL METHODS AND ECS IN  
EPIDEMIOLOGY AND VIRUSOLOGY

There are observed the possibilities of application of the mathematical methods and ECS in solution of concrete problems in modern epidemiology and virusology.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бернштейн Н. А. В кн.: Черныш В. И., Напалков А. В. Математический аппарат биологической кибернетики. М., 1964, стр. 5.
2. Грабовский П. М., Лисенков А. Н., Кодкин Г. Х., Оганян Т. Г. и др. В сб.: Вопросы медицинской вирусологии. М., 1975, стр. 535.
3. Налимов В. В., Чернова Н. А. Статистические методы планирования экстремальных экспериментов. М., 1965.
4. Оганян Т. Г. Материалы Всесоюзного симпозиума по математическому обеспечению и использованию ЭВМ в медико-биологических исследованиях. Обнинск, 1976, стр. 177.
5. Оганян Т. Г., Татевосян А. В., Манвелян Е. В. Ж. экспер. и клинич. мед. АН Армянской ССР, 1979, т. XIX, 2, стр. 123.
6. Оганян Т. Г., Лисенков А. Н., Бойко В. М. Сб. научных работ МГУ «Регрессионные эксперименты». М., 1977, стр. 172.
7. Gottlieb S., Martin M., McLaughlin F., Panaro R., Levine L., Edsall G. American J. of Epidemiology, 1967, 85, 2, 207.
8. Ledley R. R. Use of Computers in Biology and Medicine. New York, 1965.