

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
Міністерство охорони здоров'я України

Вінницький національний технічний університет  
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КУЧВАРА ОЛЕКСАНДРА МИРОСЛАВІВНА**

УДК 004.9:616-036.22

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**МЕТОД І СИСТЕМА ДЛЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**  
**ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи  
технічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ О.М. Кучвара

Науковий керівник Марценюк Василь Петрович, доктор технічних наук,  
професор

Тернопіль – 2018

## АНОТАЦІЯ

*Кучвара О.М.* Метод і система для епідеміологічних досліджень гострих респіраторних захворювань. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 05.11.17 – «Біологічні та медичні прилади і системи» - Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль. – Вінницький національний технічний університет, МОНУ України, Вінниця, 2019.

В дисертаційній роботі викладені результати досліджень щодо розробки методу і системи для епідеміологічних досліджень гострих респіраторних захворювань. Експериментальні дослідження методу і системи підтвердили дієспроможність програмного середовища визначати порогові значення базових чисел репродукції з урахуванням типу моделі, що забезпечило лікаря достовірним прогнозом і надало йому можливості розробляти оптимальні індивідуальні схеми профілактичних заходів.

Всесвітня організація здоров'я відзначає, що грип та інші респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) відносять до найбільш масових захворювань, які займають провідне місце у структурі інфекційних хвороб, що складає 80-90 % від загальної кількості захворювань. Враховуючи здатність вірусу грипу викликати щорічні епідемії у різних регіонах планети, можна стверджувати, що захворювання на грип і прогнозування наслідків є важливою проблемою.

Одним із найбільш ефективних шляхів боротьби з епідеміями може стати моделювання розповсюдження грипу.

До досягнень в області моделювання епідемій ГРЗ слід віднести розроблення спрощеної компартментної моделі розповсюдження ГРЗ, яка отримує розвиток за рахунок включення до плану преепідемічної вакцинації та лікування під час епідемії, карантинних заходів. Проблемним залишається

розроблення узагальненої компартментної моделі та її якісний аналіз, в т.ч. і дослідження питань стійкості розповсюдження епідемій та їх керованості.

Слід зазначити, що наявні методи математичної епідеміології стосуються здебільшого, так званої, «кількісної теорії», тобто знаходження чисельних розв'язків розроблених математичних моделей з метою визначення епідемічних порогів та прогнозування перебігу епідемії. У той же час залишаються недостатньо вивченими задачі якісного аналізу епідеміологічних процесів.

Таким чином, практично всі методи побудови математичних моделей для епідеміології мають багато спільного, що в свою чергу відображається і на самих моделях, які мають більше спільних властивостей, ніж відмінностей, але залишаються недостатньо вивченими задачі якісного аналізу епідеміологічних процесів, які дають відповіді на запитання про стійкість та стабілізацію епідемії, її керованість та оптимальні схеми імунопрофілактичних заходів, проблеми співіснування різних штамів вірусу.

Застосування в дисертаційній роботі нових методів аналізу, прогнозування та керування епідеміологічними процесами з їх реалізацією на рівні програмного середовища підтримки прийняття рішень, дозволив більш ефективно прогнозувати перебіг захворювань на ГРВІ.

Дослідження базуються на комплексному використанні методів математичного моделювання, підтримки прийняття рішень, оброблення даних медичної статистики і програмування.

Моделювання здійснюється в класах диференціальних рівнянь популяційної динаміки. Для визначення умов асимптотичної стійкості в компартментних моделях епідеміології використано метод лінеаризації, критерій Рауса–Гурвіца, і метод функцій Ляпунова–Вольтерра. Методи розроблення програмного забезпечення базуються на використанні мови UML та об'єктно-орієнтованої мови програмування Java.

Останнім часом особливого значення набули наукові дослідження, що пов'язані з аналізом і прогнозом ймовірних сценаріїв розвитку епідемій, що

можуть діяти випереджаючі та сприяти ефективному проведенню імунопрофілактичних заходів.

Наукова новизна отриманих результатів роботи полягає у вирішенні актуальної науково-технічної задачі – підвищення ефективності прогнозування епідеміологічних процесів ГРВІ на основі розвитку математичних моделей та розробки компартментно-кластерних моделей для об'єктно-програмного моделювання динаміки складних біомеханічних процесів і систем, що є важливим для умов медичного прогнозування.

1. Вперше запропоновано комбінативну імітаційну модель поширення захворювання ГРВІ, як сукупність компартментної стохастичної моделі та ймовірного клітинного автомата, що дозволяє моделювати процеси просторового перенесення захворювання.

2. Вперше запропоновано метод моделювання просторового поширення ГРВІ в часово-розподіленій популяції, який використовує комбіновану імітаційну модель на основі стохастичної компертментної моделі, що дозволяє представити досліджувану епідемічну систему як мегапопуляцію із безлічі елементарних популяцій, що утворюють двовимірну просторову решітку.

3. Удосконалено детерміновані та стохастичні моделі поширення грипу шляхом представлення потоків у вигляді випадкової величини, розподіленої за біноміальним законом, що забезпечить відображення динаміки епідемічного процесу від абсолютних значень обсягу компартментів та реалістичні результати у порівнянні з відомими моделями.

4. Удосконалено підсистему підтримки прийняття рішень шляхом введення до її структури детектора помилок, блока корекції помилок і блока контролю збігів, що забезпечує лікаря практично безпомилковим та однозначним рішенням щодо прогнозу перебігу захворювання з урахуванням їх причинно-послідовного зв'язку та автоматизованого поповнення експертної системи і бази знань повними знаннями.

На основі проведених теоретичних та практичних досліджень розроблено та впроваджено наступне:

Проведений аналіз літературних джерел підтвердив актуальність існуючої проблеми боротьби з інфекційними епідеміями, і перш за все, ГРВІ, що дозволило визначити мету та основні задачі для її досягнення шляхом підвищення ефективності моделювання і прогнозування епідеміологічних процесів ГРВІ за рахунок розроблення відповідних моделей і програмно-орієнтованого комплексу підтримки прийняття рішень.

На основі розроблених моделей і системи побудовано комплексне об'єктно-програме моделювання, що забезпечує вибір епідеміологічних моделей, ідентифікацію їх параметрів, визначення епідемічного порогу, а також питань, пов'язаних з нелінійною динамікою системи, розв'язок задач оптимального керування епідемією за рахунок імунопрофілактичних заходів.

Розроблено метод і систему, на основі яких виконано комплексне об'єктно-орієнтоване моделювання, розроблено програмне забезпечення на мовах UML та об'єктно Java, що забезпечує вибір епідеміологічних моделей процесів, ідентифікацію їх параметрів, визначення епідемічного порогу, а також вирішення питань, пов'язаних з нелінійною динамікою системи, розв'язок задач оптимального керування епідемією за рахунок імунопрофілактичних заходів.

Експериментальні дослідження методу і системи підтвердили дієспроможність програмного середовища визначати порогові значення базових чисел репродукції з урахуванням типу моделі, що забезпечило лікаря достовірним прогнозом і надало йому можливості розробляти оптимальні індивідуальні схеми профілактичних заходів.

Розроблено Web-інтегроване програмне середовище дослідження інфекційних захворювань та методів його керування за допомогою вакцинації (Авторське свідоцтво на комп'ютерну програму "Програмне середовище підтримки прийняття рішень в системних епідеміологічних дослідженнях № 54796), яке впроваджено в головне Управління Держсанепідслужби у Тернопільській області. Розроблене середовище містить програмний інтерфейс, орієнтований на користувача, та відкриту бібліотеку відповідних Java-класів .

В результаті проведених досліджень досягнута мета підвищення ефективності моделювання для прогнозування епідеміологічних процесів ГРВІ шляхом створення методу математичних моделей і побудови комплексу об'єктно-програмного моделювання епідеміологічних досліджень.

Результати роботи впроваджено у наукову роботу та навчальний процес Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, зокрема:

– в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського розроблену математичну модель та програмне середовище використано для планування роботи лабораторій полімеразної ланцюгової реакції та інфекційних хвороб (акт від 12.04.2014р.), що сприяло вдосконаленню навичок визначення різних штамів вірусу грипу;

– в Буковинському державному медичному університеті при виконанні наукових досліджень на кафедрі інфекційних хвороб (акт від 13.02.2014р.), шляхом впровадження нових методів і засобів у процес дослідження вірусних захворювань;

– в Головному управлінні державної санепідслужби в Тернопільській області для визначення епідемічних порогів епідемій гострих респіраторних захворювань (акт від 14.02.2014р.), що підвищило рівень автоматизації аналізу епідеміологічної ситуації в регіоні.

**Ключові слова:** математична епідеміологія, прогнозування, співіснування штамів вірусу, вакцинація, медична інформаційна система епідеміологічних досліджень, програмне забезпечення, система прийняття рішень.

## **ABSTRACT**

*Kuchvara O.M.* Method and system of epidemiological research of acute respiratory diseases . - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of a candidate of technical sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 05.11.17 - "Biological and medical devices and systems" –

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil. - Vinnytsia National Technical University, MES of Ukraine, Vinnytsia, 2019.

The dissertation deals with the results of researches concerning development of a method and system of acute respiratory diseases epidemiological researches. Experimental researches of the method and systems have proved the ability of the software environment to determine the threshold values of the basic numbers of reproduction, taking into account the model type, which can provide doctor with reliable prognosis and give him the opportunity to develop optimal individual schemes of preventive measures.

The World Health Organization notes that influenza and other respiratory viral infections (VRI) are among the most spread diseases that take a leading place in the structure of infectious diseases, which is 80%-90% of the total number of diseases. Taking into consideration the ability of the influenza virus to cause annual epidemics in different parts of the planet, it can be stated that influenza and its prognosis are important problems.

Recently, scientific researches related to the analysis and forecast of probable scenarios of the development of epidemics that can act ahead of and promote the effective carrying out of immunoprophylaxis measures become significant.

It should be noted that the available methods of mathematical epidemiology are related mostly to the so-called "quantitative theory", in other words, search of numerical solutions of the developed mathematical models in order to identify epidemic thresholds and prediction of the epidemic course.

Thereby, virtually all methods of constructing mathematical models for epidemiology have much in common, which in turn is reflected in the models themselves, which have more common properties than differences, but are not sufficiently studied the tasks of qualitative analysis of epidemiological processes that answer the questions about stability and stabilization of the epidemic, its manageability and optimal schemes of immunoprophylaxis, the problems of coexistence of different strains of the virus.

Applying in the dissertation of the new methods of analysis, forecasting and management of epidemiological processes with their implementation at the level of the software environment for decision support, allow predicting more effectively the course of diseases of the acute respiratory viral infection.

Research is based on the integrated usage of methods of mathematical simulation, support of decision making, processing of medical data statistics and programming. Modeling is carried out in classes of differential equations of the population dynamics. To determine the conditions of asymptotic stability in compartment epidemiology models the method of linearization, Routh-Hurwitz criterion, and the method of Lyapunov functions are used. Methods of the software development are based on the usage of UML language and object-oriented programming language Java.

Scientific novelty of the received results is to solve relevant scientific and technical tasks - increase the efficiency of prognostic of epidemiological process of VRI on the basis of development of mathematical models and development of compartment-cluster models for object-software modeling of dynamics of complex biomechanical processes and systems, that is important for medical forecasting.

Research is based on the integrated usage of methods of mathematical simulation, support of decision making, processing of medical data statistics and programming. Modeling is carried out in classes of differential equations of the population dynamics. To determine the conditions of asymptotic stability in compartment epidemiology models the method of linearization, Routh-Hurwitz criterion, and the method of Lyapunov functions are used. Methods of the software development are based on the usage of UML language and object-oriented programming language Java.

As a result of the carried out research the aim of increasing of modeling efficiency for prediction of epidemiological processes of ARDS has been achieved by creating a method of mathematical models and constructing a complex of object-programmed modeling of epidemiological research.



1. For the first time a combined simulation model of the VRI spread, as a set of compartment stochastic model and a probable cellular automaton is proposed , which allows to simulate the processes of dimensional transfer of the disease.

2. For the first time a method of modeling of the spatial distribution of VRI in a time-distributed population is proposed , which uses a combined simulation model based on a stochastic compact model that allows us to present the studied epidemic system as a megapopulation from a multitude of elementary populations that form a two-dimensional spatial lattice.

3. The deterministic and stochastic models of the spread of the flu through the representation of flows in the form of a random variable, distributed according to the binomial law, that provide a clear reflection of the dynamics of the epidemic process from the absolute values of the amount of compartment and realistic results, compared with the known models.

4. The subsystem of decision-making support has been improved by applying into its structure the error detector, the error correction block and the block of control of the coincidences, which provides the practitioner with an unmistakable and unambiguous decision regarding the prognosis of the disease course, taking into account their cause-consistent connection and the automated replenishment of the expert system and knowledge base with complete knowledge.

On the basis of theoretical and practical research the followings are developed and implemented:

The conducted analysis of literary confirmed the relevance of the current problem of infectious epidemics, and especially VRI, which allowed to define the purpose and main tasks of its achievement by increasing the efficiency of modeling and predicting of epidemiological processes of VRI with the help of development of appropriate models and software-oriented complex of decision-making support.

On the basis of developed models and systems, a complex object-program modeling is provided, that provides a selection of epidemiological models, identification of their parameters, determination of the epidemic threshold, as well as

issues, related to the nonlinear dynamic of the system, solving the problems of optimal management of the epidemic at the expense of immunoprophylaxis measures.

Experimental studies of the method and the system confirmed the ability of the software environment to determine the threshold values of the basic numbers of reproduction, taking into account the type of model, which provide the doctor with a reliable prognosis and give him the opportunity to develop optimal individual schemes of preventive measures.

As a result of the carried out research the aim of increasing of modeling efficiency for prediction of epidemiological processes of ARDS has been achieved by creating a method of mathematical models and constructing a complex of object-programmed modeling of epidemiological research.

Web-integrable software environment of studying infectious diseases and methods of its control with the help of vaccination (certificates for a computer program "Software Environment decision-making support system in the epidemiological studies # 54796) (Appendix B), introduced in the main Office of the Ternopil region laboratory center of state sanitary and epidemiological service of Ukraine is developed. The designed environment contains program interface for users, and open library of the appropriate Java classes ( Appendix B).

The results of work are implemented in scientific work and educational process of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University:

- in the I. Horbachevsky Ternopil State Medical University the mathematical model has been developed and software environment is used for planning work of laboratories of polymerase chain reactions and infectious diseases (dated April 12, 2014) that contributed to improvement of skills to determine different strains of the influenza virus;

- Bukovinian State Medical University used these methods during scientific researches at the Department of Infectious Diseases (Act of 02/13/2014), through implementation of new methods and tools in the process of viral diseases research;

- in the Main Directorate the state Sanitary and Epidemiological Service in Ternopil area in order to determine the ARDS epidemic threshold. (Act of

02.02.2014.) that has increased level of automation analysis of epidemiological situation in the region .

**Key words:** mathematical epidemiology, prognostication, coexistence of virus strains, vaccination, medical information system of epidemiological research, software, decision making system.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

[1] А. Кучвара, А. Наконечний та В. Марценюк, “Модели популяционной динамики в задачах математической эпидемиологии острых респираторных заболеваний”, *Кибернетика и вычислительная техника*, №159, с. 45-64, 2010.

[2] А. Кучвара, В. Марценюк та И. Андрущак “Об условиях асимптотической устойчивости в SIR моделях математической эпидемиологии”, *Проблемы управления и информатики*, №6, с. 125–133, 2011.

[3] A. Kuchvara. V. Martsenyuk and I. Andrushchak “On Conditions of Asymptotic Stability in SIR-Models of Mathematical Epidemiology”, *Journal of Automation and Information Sciences*, №43, p. 59–68, 2011.

[4] А. Кучвара та В. Марценюк, “Задача оптимальної вакцинації в моделі співіснування двох штамів вірусу”, *Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу "Києво-Могилянська академія"]*. Серія: Комп'ютерні технології, т. 229, №217, с. 64-69, 2013.

[5] О. Кучвара, “Про стійкість у моделях математичної епідеміології на основі функцій Ляпунова-Вольтера”, *Штучний інтелект*, №1, с.25–34,2014.

[6] А. Кучвара та В. Марценюк, “Програмне середовище епідеміологічних системних досліджень”, *Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу "Києво-Могилянська академія"]*. Серія: Комп'ютерні технології, т. 237, №225, с. 11-18, 2014.

[7] О. Кучвара, В. Марценюк та А. Сверстюк “Задача оптимального керування стадією відпалу полімеразно-ланцюгової реакції”, *Клиническая информатика и телемедицина*, т.12, №217, с. 26-29, 2015.

*Опубліковані праці апробаційного характеру*

[8] О. Кучвара, Д. Вакуленко та А. Сверстюк “Математичні методи системного аналізу медико-біологічних процесів”, на *XV Міжнар. Наук-практ. Конф. Problems of Decision Making under Uncertainties (PDMU)*, Львів, 2010, с. 112–113.

[9] О. Кучвара та В. Марценюк, “Використання ВЕБ-інтегрованого комп’ютерного моделювання при вивченні епідемій гострих респіраторних захворювань”, на *I Всеукр. наук.-техн. конф. «Медицина та біологічна інформатика і кібернетика» з міжнародною участю*, Київ, 2010, с. 120.

[10] О. Кучвара, І. Андрушак, І. Гвоздецька та Н. Климук “Системно аналітичні методи дослідження медико-біологічних процесів” на *IV Міжнар. наук-практ. конф.*, Тернопіль, 2011, с. 168–169.

[11] О. Кучвара та В. Марценюк, “Исследование компартментных моделей развития гриппа с учетом доэпидемической вакцинации и противовирусного лечения” на *X юбилейная международная украинско-казахская дистанционная науч.-практ. конф. Биофизические стандарты и информационные технологии в медицине*, Одесса, 2011, с. 55.

[12] О. Кучвара та В. Марценюк, “Компартментні моделі розвитку епідемій грипу з урахуванням до епідемічної вакцинації та противірусного лікування”, на *XIV Всеукр. конф. Присвяченій 120-й річниці від дня народження академіка М. Кравчука*, Київ, 2012, с. 147.

[13] О. Кучвара та В. Марценюк, Про SIR-модель співіснування двох штамів грипу, на *XIX Міжнар. наук.-практ. конф. Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності*, Мукачево, 2012, с. 150.

[14] O. Kuchvara, V. Marceniuk, I. Andrushchak and N. Klymuk, “Decision support for medical system research” in *World congress International Conference Problems of decision making under uncertainties*, Brno, Czech Republic, 2012, p.79.

[15] О. Кучвара та В.Марценюк “Оптимізаційна модель противірусної вакцинації з урахуванням співіснування двох штамів грипу” на *XXI Міжнар. конф. Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності*, Східниця, 2013, с. 169.

[16] О. Кучвара, В. Марценюк, І. Андрушак, А. Сверстюк, О. Багрій-Заяць, Н. Гандзюк, З. Майхрук та Р. Сарабун, “Проблеми системного аналізу і прийняття рішень в медико-біологічних дослідженнях”, на *Міжнар. наук.-практ. конф. Глушковські читання: Матеріали конференції до 90-річчя з Дня народження академіка В.М. Глушкова*, Київ, 2013, с. 151–154.

[17] О. Кучвара та В. Марценюк, “Задача оптимальної вакцинації в моделі співіснування двох штамів вірусу”, на *XXII Міжнар. наук.-практ. конф. Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності*, Ялта-Форос, 2013, с. 104–106.

[18] О. Кучвара та В. Марценюк, “Про оптимальну вакцинацію в моделі співіснування двох штамів вірусу”, на *V Всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*, Тернопіль, 2013, с. 206.

[19] О. Кучвара та В. Марценюк, Методичні рекомендації “Підвищення інформативності прогнозування динаміки епідемічного процесу гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу за допомогою методу індукції дерева рішень – К. МОЗ України”, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, Київ, 2016, 20 с.

*Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дослідження*

[20] О. Кучвара, В. Марценюк, Н. Цяпа та М. Кашуба, Інформаційно-статистичний підхід до моделювання розповсюдження інфекційного захворювання на прикладі епідемії ГРЗ в період жовтень-листопад 2009 року в Тернопільській області, *Інфекційні хвороби*, №4, с. 50–59, 2009.

[21] О. Кучвара, В. Марценюк, Н. Цяпа та І. Андрушак, Компаратменті моделі розвитку епідемій грипу з урахуванням доепідемічної вакцинації та противірусного лікування, *Медична інформатика та інженерія* №3, с. 54–57, 2010.

[22] В. Марценюк, О. Кучвара, авторське право на комп'ютерну програму "Програмне середовище підтримки прийняття рішень в системних епідеміологічних дослідженнях", №54796, Трав.16, 2014.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ІСНУЮЧИХ МОДЕЛЕЙ, МЕТОДІВ І ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	25
1.1 Аналіз математичних моделей і методів для дослідження епідеміологічних процесів.....	45
1.2 Сучасні інформаційно-моделюючі комплекси і технології для дослідження епідеміологічних процесів.....	44
Висновки до розділу 1 .....	54
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ .....	57
2.1 Аналіз статистичних даних для побудови математичної моделі .....	57
2.2 Необхідність розробки моделі співіснування двох штамів вірусу .....	65
2.3 Розробка моделі поширення епідемії.....	82
2.4 Розробка комбінованої імітаційної моделі .....	92
2.5 Розробка методу моделювання просторового поширення грипу. ....	97
Висновки до розділу 2 .....	100
РОЗДІЛ 3 КОМПЛЕКСИ ІНФОРМАЦІЙНОГО І МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ДЛЯ ЗАДАЧ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	102
3.1 Комплекс об'єктно-програмного моделювання епідеміологічних системних досліджень .....	102
3.2 Підсистема підтримки прийняття рішень (ПППР) для прогнозування можливих інфекційних спалахів .....	112
3.3 Вибір засобів розробки та побудови системи підтримки прийняття рішення, щодо повторного спалаху ГРЗ. ....	115
Висновки до розділу 3 .....	121
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ .....	123

4.1 Прогнозування форми епідемічної кривої із застосуванням алгоритмів прийняття рішень .....	123
4.2 Застосування алгоритмів оптимізації для побудови схем імунопрофілактичних заходів. ....	130
4.3 Економічна ефективність розроблених методу і моделей. ....	133
Висновки до розділу 4 .....	137
ВИСНОВКИ .....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	142
ДОДАТКИ .....	165
Додаток А Список публікацій здобувача.....	166
Додаток Б Акти впровадження дисертаційної роботи .....	169
Додаток В Лістинги Java-класів програмного середовища підтримки прийняття рішень в системних епідеміологічних дослідженнях .....	172
Додаток Г Авторське свідоцтво на комп'ютерну програму.....	207
Додаток Д Розрахунки медичної та економічної ефективності інформаційно-математичного моделювання .....	208
Додаток Е Результати детермінованої моделі при трьох різних значеннях t.....	213
Додаток Ж Пакет medbioinvestigations.graph. ....	217
Додаток З Структурна схема системи підтримки прийняття рішення.....	220
Додаток К Дерево рішення .....	221



## ВСТУП

Грип та інші респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найбільш масовими захворюваннями і займають провідне місце у структурі інфекційних хвороб, де складають 80-90 % від загальної кількості захворювань. Враховуючи здатність вірусу грипу викликати щорічні епідемії у масштабах всієї земної кулі, можна стверджувати, що грип є проблемою світового значення. Під час епідемії хворіє від 5% до 20% населення, а у період пандемічного розповсюдження грипу - інфікується абсолютна більшість населення [176]. У місцях зосередження великої кількості населення на обмежених територіях скорочується дистанція між джерелом збудника та сприйнятливим контингентом, що дуже інтенсифікує крапельний механізм передачі [48], [61], [65].

Одним із найбільш ефективних шляхів боротьби з епідеміями може стати моделювання розповсюдження грипу [189].

До досягнень в області моделювання епідемій ГРЗ слід віднести розроблення спрощеної компартментної моделі розповсюдження ГРЗ, яка отримує розвиток за рахунок включення до плану преепідемічної вакцинації та лікування під час епідемії, карантинних заходів. Проблемним залишається розроблення узагальненої компартментної моделі та її якісний аналіз, в т.ч. і дослідження питань стійкості розповсюдження епідемій та їх керованості [53], [80], [90], [117], [125], [128].

Багато управлінських рішень в галузі охорони здоров'я щодо боротьби з можливою пандемією ГРЗ ґрунтується на побудові контактних мереж [213] для популяції [149] та аналізі розповсюдження захворювання в цій мережі [201]. Такий аналіз складається з великого числа стохастичних моделей, що вимагає потужних комп'ютерних можливостей [93], [96], [229].

### **Обґрунтування вибору теми дослідження**

Останнім часом особливого значення набули випереджаючі наукові дослідження, що пов'язані з аналізом і прогнозом імовірних сценаріїв розвитку епідемій, що сприяє найбільш ефективному проведенню імунопрофілактичних заходів. Таке прогнозування пов'язане з обробкою та аналізом значних обсягів

статистичної інформації [129]. Традиційним тут стало застосування статистичних лінійних моделей, які за своєю суттю не відображають не лінійний характер взаємодії всередині досліджуваної популяції.

Більш прогресивним є напрямок, пов'язаний з вивченням компартментних епідеміологічних моделей, який отримав загальну назву математичної епідеміології та почав стрімко розвиватися у 20-му столітті. Це відбулося завдяки роботам закордонних та вітчизняних вчених: W.Hamer [145] та R.Ross [203] Hethcote H. [148], [155], які застосували закон дії мас для опису епідемії; L.Reed та W.H.Frost, що розробили епідемічну модель Рід-Фроста, яка описує взаємозв'язок між вразливими, інфікованими та видужавшими особами в популяції; Bailey N.T , [96], [97], [98], який систематизував основні класи детермінованих математичних моделей в епідеміології; Барояна О.В. та Рвачов Л.А. [29], [30], що запропонували просторово-часову модель епідемії на основі системи диференціальних рівнянь в частинних похідних [51], [52], [53], [118], [120], [167], [225]. Та у них є ряд недоліків, що обмежує ефективність їх застосування.

Важливий внесок у розвиток епідеміології і боротьби з епідеміями різної етіології внесли українські вчені Амосов М. М.. [24] Заболотний Д. К. [47] , Льош Ф.О., Високович В. К., особливо це стосується вивчення та трактування ролі мікробіологічного чинника, біологічних властивостей збудників різних захворювань у виникненні, розвитку та згасанні епідемії [48]. Всесвітнє визнання отримала школа академіка Л. В. Громашевського, основні праці якої присвячено загальній теорії епідеміології, механізмам передачі інфекцій, класифікації інфекційних хвороб, науково-організаційним питанням дезінфекційної роботи [63], [69].

Суттєвий внесок в профілактику, попередження виникнення і ліквідацію різних епідеміологічних захворювань внесла вітчизняна школа медичної інформатики та кібернетики, що знайшло своє відображення в роботах Ю. Г. Антомонова , В. М. Глушкова, О. С. Коваленка, О. П. Мінцера,

В. М. Белова , В. В. Бичков , Л. С. Годлевського., С. М. Злепка, В. Д. Кузовика, Ю. Є. Ляха , С. В. Павлова, Л. С. Файнзільберга та інших. [26], [41], [52], [89].

Слід зазначити, що наявні методи математичної епідеміології стосуються здебільшого, так званої, «кількісної теорії», тобто знаходження чисельних розв'язків розроблених математичних моделей з метою визначення епідемічних порогів та прогнозування перебігу епідемії [192]. У той же час залишаються недостатньо вивченими задачі якісного аналізу епідеміологічних процесів.

Таким чином, практично всі методи побудови математичних моделей для епідеміології мають багато спільного, що в свою чергу відображається і на самих моделях, які мають більше спільних властивостей, ніж відмінностей, але залишаються недостатньо вивченими задачі якісного аналізу епідеміологічних процесів, які дають відповіді на запитання про стійкість та стабілізацію епідемії [142], її керованість та оптимальні схеми імунопрофілактичних заходів, проблеми співіснування різних штамів вірусу[73], [139].

Застосування таким чином в дисертаційній роботі нових методів аналізу, прогнозування та керування епідеміологічними процесами з їх реалізацією на рівні програмного середовища підтримки прийняття рішень, дозволив більш ефективно прогнозувати перебіг захворювань на ГРВІ.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дослідження за темою дисертації проведено відповідно до плану наукових досліджень Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського у рамках комплексної науково-дослідної теми (НДТ) «Клініко-епідеміологічне та імунологічне обґрунтування вдосконалення профілактичних і лікувальних технологій при грипі та інших гострих респіраторних вірусних інфекціях» (№ державної реєстрації 0110U001824) та "Системні дослідження та інформаційні технології в задачах медичної науки та освіти" (№ державної реєстрації 0113U001800).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є підвищення ефективності прогнозування розвитку епідеміологічних досліджень на грип і

гострі респіраторні захворювання шляхом створення методу, моделей і системи.

Для досягнення поставленої мети сформульовані такі задачі:

- провести оцінку сучасних методів і систем для прогнозування розвитку епідеміологічних процесів захворювань на грип і ГРВІ;
- розробити імітаційну модель прогнозування та керування епідеміологічними процесами;
- розробити метод моделювання епідеміологічних процесів просторового поширення ГРВІ;
- удосконалити існуючі детерміновану і стохастичну моделі поширення грипу;
- удосконалити підсистему підтримки прийняття рішень по прогнозуванню та керуванню епідеміологічними процесами для забезпечення лікаря однозначним персоніфікованим рішенням щодо прогнозу перебігу захворювання;
- розробити систему для епідеміологічних досліджень процесів захворювання на грип і ГРВІ;
- провести верифікацію розроблених методу, моделей і системи.

**Об’єкт дослідження** – епідеміологічні процеси захворювань на грип і ГРВІ.

**Предмет дослідження** – математичні моделі, метод і система для епідеміологічних досліджень захворювань на грип і гострі респіраторні захворювання.

**Методи дослідження** базуються на комплексному використанні методів математичного моделювання, підтримки прийняття рішень, оброблення даних медичної статистики і програмування. Моделювання здійснюється в класах диференціальних рівнянь популяційної динаміки. Для визначення умов асимптотичної стійкості в компартментних моделях епідеміології використано метод лінеаризації, критерій Рауса–Гурвіца, і метод функцій Ляпунова–

Вольтерра. Методи розроблення програмного забезпечення базуються на використанні мови UML та об'єктно-орієнтованої мови програмування Java.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає в тому, що:

1. Вперше запропоновано комбіновану імітаційну модель прогнозування та керування епідеміологічними процесами поширення захворювання на грип та ГРВІ, як сукупність компартментної стохастичної моделі та ймовірнісного клітинного автомата, що дозволяє моделювати процеси просторового перенесення захворювання;

2. Вперше запропоновано метод моделювання епідеміологічних процесів просторового поширення ГРВІ в часово-розподіленій популяції, який використовує комбіновану імітаційну модель на основі стохастичної компертментної моделі з різними штамми вірусу грипу, що дозволяє представити досліджувану епідемічну систему як мегапопуляцію із безліччю елементарних популяцій.

3. Удосконалено детерміновані та стохастичні моделі поширення грипу шляхом представлення потоків епідеміологічних процесів у вигляді випадкової величини, розподіленої за біномінальним законом, що забезпечує адекватне відображення динаміки епідемічного процесу відносно абсолютних значень обсягу компартментів та більш реалістичні результати у порівнянні з відомими моделями.

4. Удосконалено підсистему підтримки прийняття рішень по прогнозуванню та керуванню епідеміологічними процесами шляхом введення до її структури детектора помилок, блока корекції помилок, блока контролю збігів і відповідних зв'язків, що забезпечує лікаря однозначним персоніфікованим рішенням щодо прогнозу перебігу захворювання з урахуванням їх причинно-послідовного зв'язку та автоматизованого поповнення експертної системи і бази знань новими знаннями.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в тому що:

- розроблено метод і систему, на основі яких виконано комплексне об'єктно-орієнтоване моделювання, розроблено програмне забезпечення на

мовах UML та об'єктно Java, що забезпечує вибір епідеміологічних моделей процесів, ідентифікацію їх параметрів, визначення епідемічного порогу, а також вирішення питань, пов'язаних з нелінійною динамікою системи, розв'язок задач оптимального керування епідемією за рахунок імунопрофілактичних заходів.

– Розроблено Web-інтегроване програмне середовище дослідження інфекційних захворювань та методів його керування за допомогою вакцинації (Авторське свідоцтво на комп'ютерну програму “Програмне середовище підтримки прийняття рішень в системних епідеміологічних дослідженнях № 54796), яке впроваджено у головному Управлінні Держсанепідслужби у Тернопільській області (акт від 14.02.2014р.). Розроблене середовище містить програмний інтерфейс, орієнтований на користувача, та відкриту бібліотеку відповідних Java-класів (Додаток Г).

Результати роботи впроваджено у наукову роботу та навчальний процес Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, (Додаток Б) зокрема:

– в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського розроблену математичну модель та програмне середовище використано для планування роботи лабораторій полімеразної ланцюгової реакції та інфекційних хвороб (акт від 12.04.2014р.), що сприяло вдосконаленню навичок визначення різних штамів вірусу грипу;

– в Буковинському державному медичному університеті при виконанні наукових досліджень на кафедрі інфекційних хвороб (акт від 13.02.2014р.), шляхом впровадження нових методів і засобів у процес дослідження вірусних захворювань;

– в Головному управлінні державної санепідслужби в Тернопільській області для визначення епідемічних порогів епідемій гострих респіраторних захворювань (акт від 14.02.2014р.), що підвищило рівень автоматизації аналізу епідеміологічної ситуації в регіоні.

**Особистий внесок здобувача.** Всі основні результати дисертації, які виносяться на захист, отримані здобувачем самостійно. У роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає в наступному: у [1] – побудовано моделі популяційної динаміки в задачах математичної епідеміології гострих респіраторних захворювань; [2], [3] – досліджено асимптотичну стійкість в SIR моделях математичної епідеміології; [4], [12] – реалізовано прямий метод розв’язання задачі оптимальної вакцинації в моделі співіснування двох штамів вірусу; [8], [10] – запропоновано рівняння популяційної динаміки для аналізу медико-біологічних процесів; [11] – досліджено стійкість моделі медико-біологічних процесів на основі динаміки Гомперца; [20], [21] – запропоновано інформаційно-статистичний підхід до моделювання розповсюдження інфекційного захворювання на прикладі епідемії ГРЗ в період жовтень–листопад 2009 року в Тернопільській області; у [14], [15] – розроблено компартментні моделі розвитку епідемій грипу з урахуванням доепідемічної вакцинації та противірусного лікування; у [13], [16], [17], [61] – запропоновано модель співіснування двох штамів вірусу; у [6], [9], [22] – розроблено програмне середовище епідеміологічних системних досліджень; у [7] – запропоновано розрахунок оптимального керування стадією полімеразно-ланцюгової реакції; у [18], [19] – розроблено систему прогнозування динаміки епідемічного процесу гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу за допомогою методу індукції дерева рішень.

**Апробація матеріалів дисертації.** Наукові та практичні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на міжнародних та вітчизняних науково-технічних семінарах і конференціях, зокрема:

– XV 2010р., XIX 2012р., XX, 2012р. XXI 2013р., XXII 2013р. Міжнародних конференціях “Problems of Decision Making under Uncertainties”;

– I Всеукраїнському з’їзді «Медична та біологічна інформатика і кібернетика» з міжнародною участю (Київ, 2010),

– X ювілейній міжнародній українсько–казахській дистанційній науково–практичній конференції “Биофизические стандарты и информационные технологии в медицине” (Одеса, 2011) ,

– XIV конференції присвяченій 120–й річниці від дня народження академіка М. Кравчука (Київ, 2012) ,

– Конференції до 90-річчя з Дня народження академіка В.М. Глушкова (Київ, 2013) ,

– V всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013).

**Публікації.** Основні положення і результати дисертації опубліковано в 22 наукових працях: 9 статей у наукових журналах [1] - [7], [20], [21], з яких 5 у фахових наукових виданнях, що входять до переліку фахових видань з технічних наук [1], [2], [4] – [6], з них 1 стаття що входить до міжнародної наукометричної бази даних Web of Science [3], 1 стаття індексується у Index Copernicus [7], 2 статті в наукових нефахових виданнях [20], [21]; в 11 матеріалах тез конференцій [8] – [18]; 1 методичні рекомендації МОЗ України [19]; 1 авторське свідоцтво на твір [22].

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 9 додатків. Основна частина дисертації викладена на 136 сторінках і містить 11 таблиць та 52 рисунки. Список використаних джерел містить 247 найменування, з них 106 кирилицею та 141 латиницею.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] А. Кучвара, А. Наконечний та В. Марценюк, “Модели популяционной динамики в задачах математической эпидемиологии острых респираторных заболеваний”, *Кибернетика и вычислительная техника*, №159, с. 45-64, 2010.
- [2] А. Кучвара, В. Марценюк та И. Андрущак “Об условиях асимптотической устойчивости в SIR моделях математической эпидемиологии”, *Проблемы управления и информатики*, №6, с. 125–133, 2011.
- [3] A. Kuchvara. V. Martsenyuk and I. Andrushchak “On Conditions of Asymptotic Stability in SIR-Models of Mathematical Epidemiology”, *Journal of Automation and Information Sciences*, №43, p. 59–68, 2011.
- [4] А. Кучвара та В. Марценюк, “Задача оптимальної вакцинації в моделі співіснування двох штамів вірусу”, *Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу "Києво-Могилянська академія"]*. Серія: Комп'ютерні технології, т. 229, №217, с. 64-69, 2013.
- [5] О. Кучвара, “Про стійкість у моделях математичної епідеміології на основі функцій Ляпунова-Вольтера”, *Штучний інтелект*, №1, с.25–34, 2014.
- [6] А. Кучвара та В. Марценюк, “Програмне середовище епідеміологічних системних досліджень”, *Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу "Києво-Могилянська академія"]*. Серія: Комп'ютерні технології, т. 237, №225, с. 11-18, 2014.
- [7] О. Кучвара, В. Марценюк та А. Сверстюк “Задача оптимального керування стадією відпалу полімеразно-ланцюгової реакції”, *Клиническая информатика и телемедицина*, т.12, №217, с. 26-29, 2015.
- [8] О. Кучвара, Д. Вакуленко та А. Сверстюк “Математичні методи системного аналізу медико-біологічних процесів”, *на XV Міжнар. Наук-*

- практ. Конф. Problems of Decision Making under Uncertainties (PDMU), Львів, 2010, с. 112–113.*
- [9] О. Кучвара та В. Марценюк, “Використання ВЕБ-інтегрованого комп’ютерного моделювання при вивченні епідемій гострих респіраторних захворювань”, на *I Всеукр. наук.-техн. конф. «Медицина та біологічна інформатика і кібернетика» з міжнародною участю, Київ, 2010, с. 120.*
- [10] О. Кучвара, І. Андрущак, І. Гвоздецька та Н. Климук “Системно аналітичні методи дослідження медико-біологічних процесів” на *IV Міжнар. наук.-практ. конф., Тернопіль, 2011, с. 168–169.*
- [11] О. Кучвара та В. Марценюк, “Исследование компартментных моделей развития гриппа с учетом доэпидемической вакцинации и противовирусного лечения” на *X юбилейная международная украинско-казахская дистанционная науч.-практ. конф. Биофизические стандарты и информационные технологии в медицине, Одесса, 2011, с. 55.*
- [12] О. Кучвара та В. Марценюк, “Компартментні моделі розвитку епідемій грипу з урахуванням до епідемічної вакцинації та противірусного лікування”, на *XIV Всеукр. конф. Присвяченій 120-й річниці від дня народження академіка М. Кравчука, Київ, 2012, с. 147.*
- [13] О. Кучвара та В. Марценюк, Про SIR-модель співіснування двох штамів грипу, на *XIX Міжнар. наук.-практ. конф. Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності, Мукачєво, 2012, с. 150.*
- [14] О. Kuchvara, V. Marceniuk, I. Andrushchak and N. Klymuk, “Decision support for medical system research” in *World congress International Conference Problems of decision making under uncertainties, Brno, Czech Republic, 2012, p.79.*
- [15] О. Кучвара та В.Марценюк “Оптимізаційна модель противірусної вакцинації з урахуванням співіснування двох штамів грипу” на *XXI Міжнар. конф. Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності, Східниця, 2013, с. 169.*

- [16] О. Кучвара, В. Марценюк, І. Андрушак, А. Сверстюк, О. Багрій-Заяць, Н. Гандзюк, З. Майхрук та Р. Сарабун, “Проблеми системного аналізу і прийняття рішень в медико-біологічних дослідженнях”, на *Міжнар. наук.-практ. конф. Глушковські читання: Матеріали конференції до 90-річчя з Дня народження академіка В.М. Глушкова*, Київ, 2013, с. 151–154.
- [17] О. Кучвара та В. Марценюк, “Задача оптимальної вакцинації в моделі співіснування двох штамів вірусу”, на *XXII Міжнар. наук.-практ. конф. Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності*, Ялта-Форос, 2013, с. 104–106.
- [18] О. Кучвара та В. Марценюк, “Про оптимальну вакцинацію в моделі співіснування двох штамів вірусу”, на *V Всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*, Тернопіль, 2013, с. 206.
- [19] О. Кучвара та В. Марценюк, Методичні рекомендації “Підвищення інформативності прогнозування динаміки епідемічного процесу гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу за допомогою методу індукції дерева рішень – К. МОЗ України”, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, Київ, 2016, 20 с.
- [20] О. Кучвара, В. Марценюк, Н. Цяпа та М. Кашуба, Інформаційно-статистичний підхід до моделювання розповсюдження інфекційного захворювання на прикладі епідемії ГРЗ в період жовтень-листопад 2009 року в Тернопільській області, *Інфекційні хвороби*, №4, с. 50–59, 2009.
- [21] О.Кучвара, В. Марценюк, Н. Цяпа та І. Андрушак, Компаративні моделі розвитку епідемій грипу з урахуванням доепідемічної вакцинації та противірусного лікування, *Медична інформатика та інженерія*, №3, с. 54–57с, 2010.
- [22] В. Марценюк, О. Кучвара, авторське право на комп’ютерну програму “Програмне середовище підтримки прийняття рішень в системних епідеміологічних дослідженнях”, №54796, Трав.16, 2014.

- [23] К. Авилов, А. Романюха, Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных, *Автоматика и телемеханика*, №9, с. 145-160, 2007.
- [24] Н. Амосов, Биологическая кибернетика, *Энциклопедия кибернетики*, Т.1, с.118, 1974.
- [25] М. Андрейчин, В. Копча, Проблеми грипу А/Н1N1: минуле і сучасність, *Інфекційні хвороби*. №4. с.5-19, 2009.
- [26] Ю. Антомонов, Основы биологической информатики, Теоретическая биоинформатика, *Медэкол*, с. 179, 1996.
- [27] Ю. Антомонов Моделирование биологических систем, *Наукова думка*, с. 259, 1977.
- [28] И. Бакулов, В. Ведерников, А. Семенихин, Эпизоотология с микробиологией, с. 480, 1997.
- [29] О.В. Бароян, Л.А. Рвачев. Математика и эпидемиология, *Знание*, с. 63,1977.
- [30] О. Бароян, Л. Рвачев, Ю. Иванников, Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа для территории СССР , *ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи*, с.546 1977.
- [31] Н. Бейли, Математика в биологии и медицине, перевод с английского Е.Г. Коваленко предисловие Э.Л. Наппельбаума, *МИР*, с.326, 1970.
- [32] Р. Беллман, Математические методы в медицине, *Мир*, с. 200,1987.
- [33] Б. Боев, Современные этапы математического моделирования процессов развития и распространения инфекционных заболеваний, *Эпидемиологическая кибернетика: модели, информация, эксперименты*, с 6–13, 1991.
- [34] Л. Большев, Н. Смирнов, Таблицы математической статистики, *Наука*, с. 416, 1983.
- [35] А. Воробьев, Оценка вероятности использования биоагентов в качестве биологического оружия, *Эпидемиология и инфекционные болезни*. №6, с.54–56, 2001.

- [36] Ф. Гаращенко, М. Кириченко та інші, Сучасні методи та інформаційні технології математичного моделювання, аналізу і оптимізації складних систем, *Монографія.- Київ.: ВПЦ Київський університет*, с. 200, 2006.
- [37] П. Григорьев, Н. Хорсева та Л. Козак, Биотехническая система диагностики состояния человека и его связи с космофизическими факторами, *Кибернетика и вычисл. техника*, № 161, с. 68-80, 2010.
- [38] В. Гриценко и др. Биоэкология. Единое информационное пространство: Экология здоровья - в XXI век, *Наукова думка*, с. 319, 2001.
- [39] В. Гриценко, И. Мисуно, Д. Рачковский та А. Соколов, Концепция и архитектура программного нейрокомпьютера SNC, *Управляющие системы и машины*, №3, 2004.
- [40] В. Гриценко, Л. Файнзильберг, Компьютерная диагностика по сигналам сложной формы в условиях внутренних и внешних возмущений, № 12, с. 36-44, 2013.
- [41] А. Гордеев, та В. Кузовик, “Діагностика і прогнозування психофізіологічного стану операторів екстремальних видів діяльності”, на *наук.-практ. конф. Інформаційні технології невралгії, психіатрії, епілептології і медичній статистиці*, Київ, 2013, с. 160.
- [42] П. Дзюбуа, MySQL, Вильямс, с. 105, 2004.
- [43] Б. Дикий, Т. Нікіфорова, Епідеміологія, Навчальний посібник . – *Видавництво Івано-Франківського державного медичного університету*, с.196, 2006.
- [44] П. Енько, О ходе эпидемий некоторых заразных болезней, *Врач*, №46–48, 1989.
- [45] И. Ермакова, А. Богатёнок, К. Духновская, Ю. Тадеева, Информационные технологии для моделирования взаимодействия человека со средой, Электроника и связь. *Тематический выпуск «Электроника и нанотехнологии»*, Ч. 1, № 2/3, с. 177–180, 2009.

- [46] Н. Ефимова, А. Ю. Горнов, Т. С. Зароднюк, Опыт использования искусственных нейронных сетей при прогнозировании заболеваемости населения (на примере г. Братска), *Экология человека*, № 3, с. 3–7, 2010.
- [47] Д. Заболотный, Избранные труды. Т. 1–2, с.57, 1976.
- [48] О. Закусило, Н. Лисак, Про деякий багатомірний процес збереження, *Теорія ймовірностей та математична статистика*, №71, с. 72-81, 2004.
- [49] М. Згуровський, Сталий розвиток глобального моделювання: Якість життя і безпека населення світу, Політехніка, с.351, 2008.
- [50] С. Злепко, Д. Штофель, Л. Коваль, Л. Космач, Медична система прийняття та підтримки прийняття рішень, лепко, *Вісник Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут»*. Серія: *Інформатика та моделювання*. № 19 (992), с. 167–172, 2013.
- [51] С. Злепко І. Хаїмзон, П. Сулова, Прудіус та ін. Медичні інформаційні системи в діагностиці, лікуванні і прогнозуванні цукрового діабету, *Вінниця : ВНТУ*, с. 188, 2013.
- [52] С. Злепко, І. Хаїмзон, Ю. Ладуба, С. Павлов та ін., Сучасні інформаційні технології в управлінні санаторно-курортними установами, *Вінниця : ВНТУ*, с.234, 2013.
- [53] Д. Иванов, Ф. Новиков, Моделирование на UML, *Учебно-методическое пособие*, СПбГУ ИТМО, с.200, 2010.
- [54] М.Каба, MySQL и Perl: коммерческие приложения для Интернета. : учебный курс, Питер, с.288, 2001.
- [55] О. Коваленко, Є. Кривенко, Д. Дячук, В. Осташко, Стан інформатизації охорони здоров'я та впровадження телемедичних технологій, с. 207–217, 2012.
- [56] Я. Ковівчак, Д. Пелешко, Ю. Кінаш, Технологія розробки електронних видань : конспект лекцій з дисципліни «Технологія розробки електронних видань» для студентів бакалаврського рівня підготовки зі спеціальності 0927 «Видавничо-поліграфічна справа», *Національний університет «Львівська політехніка»*, с.122, 2008.

- [57] М. Кондратьев, Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний, *Компьютерные исследования и моделирование*, № 5, с. 863–882, 2013.
- [58] М. Кондратьев, Разработка модели распространения инфекционных заболеваний на основе агентного подхода, *С-Петербург*, с. 20, 2012.
- [59] Е. Корнышева, Д. Платонов, А. Родионов, А. Шабашов, Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины, *Тверь*, с. 80, 2009.
- [60] В. Котин., В.Чиганашкин, Разработка архитектуры экспертной системы для анализа эпидемиологической ситуации, *Биомедицинская радиоэлектроника*. №10. с.048-054, 2013.
- [61] Н. Косых, С. Савин, А.Десятов, Модели и методы популяционных эпидемиологических исследований социально значимых заболеваний (на примере злокачественных новообразований), *Владивосток: Дальнаука*, с.148, 2006.
- [62] А. Крошилин, С. Крошилин, Применение семантических сетей, построенных на нечетких отношениях, в системах поддержки принятия решений при анализе развития проблемных ситуаций, *Информационные ресурсы России*, №5, с 1-7, 2010.
- [63] А. Крошилин Методологические основы построения интеллектуальной поддержки принятия решений в медицинских системах. Автореферат на соискание уч. степ. доктора технических наук. Специальность 05.13.10. Рязань 2014.
- [64] В. Кунцевич, Управление в условиях неопределенности: гарантированные результаты в задачах управления и идентификации, *Наук. думка*, с. 264, 2006.
- [65] В. Ключко, Е. Шумков, А. Власенко, Р. Карнизьян, Архитектуры систем поддержки принятия решений, *Научный журнал Куб ГАУ*, № 86(02), с. 1-10, 2013.
- [66] Л..Ландау, Е. Лифшиц, Механика сплошных сред, *Наука*, с. 208, 1973.

- [67] Ю. Лях, Ю. Вихованець, А. Черняк та ін., Оцінка варіабельності серцевого ритму при виконанні тестових завдань з підтримки вертикальної пози, *Медична інформатика та інженерія*, №3, с. 70-71, 2013.
- [68] В. Марценюк, Н. Цяпа, SIR-моделювання епідемії гострих респіраторних захворювань, *Медична інформатика та інженерія*, №4, с. 65–69, 2009.
- [69] В. Марценюк, Н. Кравець, А. Сверстюк, Інформаційна система медико-біологічних досліджень: проект на основі Web-технологій, *Укр.журнал телемедицини та мед. телематики*. №1(1), с.57-60, 2003.
- [70] В. Марценюк, Н. Кравець, О програмной среде проектирования баз данных, *Клиническая информатика и телемедицина*. №1, с. 47-53, 2004.
- [71] Є.В. Моїсеєнко, В.Д. Кузовик, та В.А. Литвинов, *Основи технології медичного обстеження і реабілітації*. Київ, Україна: НАУ-друк, 2011.
- [72] В. Марценюк. О. Ковальчук, А. Семенець, Умовля устойчивости в системе иммунной защиты организма, *Шестая Крымская Международная Математическая школа "Метод функций Ляпунова и его приложения" (МФЛ-2002)*, Крым, Алушта, 2002, 95с.
- [73] В. Марценюк, Об устойчивости в модели иммунной защиты с учетом нарушения функционирования органа-мишени: метод вырожденных функционалов Ляпунова, *Кибернетика и систем. Анализ*, № 1, с. 153-164, 2004.
- [74] В. Харченко, С. Знаковська, В. Бородін, Операційні системи та системи програмування : навчальний посібник, *НАУ*, с.360, 2012.
- [75] В. Никитин, В. Ломакин, Д. Антохин, И. Кайделова, И. Иванов, Информационная система поддержки принятия решений слабоструктурированных задач в кардиологии, *Научные ведомости*. Серия История. Политология. Экономика. Информатика, Выпуск 16/1, № 19 (90), № с.112-119, 2010.
- [76] Н. Грабова, Ю. Онопчук, В. Портніченко, Математичні моделі гіпометаболізму як механізму стабілізації функціонального стану організму людини, *Компьютерная математика*, № 1, с.120-128, 2009.



- [77] В. Осташко, Г. Слабкий, М. Голубчиков, О. Коваленко, Організаційно-управлінські аспекти створення телемедичної мережі, *Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України*, № 1, с. 44–47, 2009.
- [78] А. Паутов, MySQL, руководство разработчика, с.230, 2004.
- [79] А. Паутов, Руководство администратора сети ОС Linux+ CD, : Ярославль, с.346, 2003.
- [80] Ф. Перегудов, Ф.Тарасенко, Основы системного анализа, № 3 Томск : Изд-во НТЛ, с. 396, 2001.
- [81] В. Петров, Информационные системы, СПб, Питер, с.688, 2003.
- [82] Л. Понтрягин, В. Г. Болтянский, Р. В. Гамкрелидзе и др., Математическая теория оптимальных процессов, *Наука*, с. 384, 1969.
- [83] Т.Саати, Принятие решений. Метод анализа иерархий, *Радио и связь*, с.278, 1993.
- [84] Т.Сидорина, Самоучитель Microsoft Visual Studio C++ и MFC, СПб. ООО "ЛитРес", с.848, 2015.
- [85] В. Степашко, О. Булгакова, В. Зосімов, Гібридні алгоритми самоорганізації моделей для прогнозування складних процесів, Індуктивне моделювання складних систем, *Збірник праць, Київ: МННЦ ІТС*, №2, 2010, с. 236-246.
- [86] В. Степашко, С. Єфіменко, О. Розенблат, А.Черняк, Про застосування паралельних обчислень в задачах моделювання на основі індуктивного підходу, *Проблеми програмування*, № 2-3, с. 170-177, 2006.
- [87] М. Супотницький, Микроорганизмы, токсины и эпидемии, *Вузовская книга*, с. 376, 2000.
- [88] И. Творошенко, Структура и функции интеллектуальных средств принятия решений в сложных системах, *Искусственный интеллект. – Донецк : ИПШ «Наука і освіта»*, №4, с. 462-470, 2004.
- [89] Л. Файнзильберг, Об одном подходе к персонификации диагностических решений на примере оценки сердечной деятельности, *Кибернетика и вычислительная техника*, № 178, с. 52-65, 2014.

- [90] Л. Файнзильберг, Е. Минина, Исследование диагностической ценности угла ориентации фазового портрета одноканальной ЭКГ как индикатора функционального состояния миокарда, *Клиническая информатика и телемедицина*, Т. 9, № 10, с. 33-42, 2013.
- [91] В. Шамис, Borland C++ Builder 6 для профессионалов, *СПб, Питер*, с.798, 2005.
- [92] M. Alexander, C. Bowman, Z. Feng, M. Gardam, S. Moghadas, G. Röst, J. Wu & P. Yan, Emergence of drug resistance: implications for antiviral control of pandemic influenza, *Proc. Biol. Sci.* –, July 22, 274. –1619. – P.1675–1684, 2007.
- [93] R. Anderson ed. R. May, eds, *Population Dynamics of Infectious Diseases*, Chapman and Hall, London, P.103–120, 1982.
- [94] R. Anderson and R. May, *Population Biology of Infectious Diseases*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, P.149–176, 1982.
- [95] J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough & J. Wu, A model for influenza with vaccination and antiviral treatment, *J. Theor. Biol.*, *in press*, available online, doi: 10.1016/j.jtbi.,.02.026, P.118–130, 2008.
- [96] N. Bailey, *The Mathematical Theory of Infectious Diseases*, Hafner, New York, №2, p.430, 1975.
- [97] N. Bailey, *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and Its Applications*. Second Edition, *The Griffin & Company Ltd, London*. P. 175–185, 1975.
- [98] N. Bailey, *The Biomathematics of Malaria*, Charles Griffin, London, P.39, 1982.
- [99] L. Bao, A new infectious disease model for estimating and projecting HIV, *AIDS epidemics, Sexually Transmitted Infections*, Vol. 88, Suppl. 2, P. 58-64. 2012.
- [100] M. Bartlett, *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*, Methuen and Co. LTD, London, P.90, 1960.

- [101] C. Bauch, Lloyd-Smith, M. Coffee and A. Galvani, Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses, *Epidemiology* 16, P. 791–801, 2005.
- [102] N. Becker, The use of epidemic models, *Biometrics*, 35, P. 295– 305, 1978.
- [103] Bedr'Eddine Ainseba, Optimal Control of Structured Epidemics, *Bordeaux University and INRIA Bordeaux Sud Ouest Ecole CIMPA*, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, P.1–52, 2009.
- [104] E. Beretta and Y. Takeuchi, Global stability of lotka-volterra diffusion models with continuous time delay, *SIAM, J. Appl., Math* 48, P.627-651, 1988.
- [105] D. Bernoulli, Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, in *Memoires de Mathématiques et de Physique, Academie Royale des Sciences, Paris*, P. 1–45, 1760.
- [106] J. Betts, Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming, SIAM Society for Applied and Industrial Mathematics, Philadelphia, *the Boeing Company Seattle, Washington*, P.201, 2001.
- [107] V. Bokil, Mathematical Modeling and Analysis of Infectious Disease Dynamics, *Corvallis: Oregon State University*, P.37, 2017.
- [108] F. Brauer P. van den Driessche, Mathematical Epidemiology, Berlin: *Springer International Publishing AG*, P.414,2008.
- [109] F. Brauer and C. Castillo-Chavez, Mathematical Models in Populations Biology and Epidemiology, *Springer, Berlin Heidelberg, New York*, P.303, 2001.
- [110] C. Briat, New Delay-SIR Model for Pulse Vaccination, Verriest GIPSA-Lab, Departement of Control Systems (former LAG), Grenoble Universit'es, ENSIEG, *Cedex FRANCE and Georgia Institute of Technology, School of Electrical and Computer Engineering, Van Leer Electrical Engineering Building, Atlantic Drive NW, GA*, P.1–17, 2010.
- [111] R. Brookmeyer and M. H. Gail, A Bryson Jr, AIDS Epidemiology, *Quantitative Approach Oxford University Press*, P.376, 1994.

- [112] Jr Bryson, Y.C Ho, Applied Optimal Control, Taylor & Francis; Revised edition, New York, P.496, 1975.
- [113] A. Cardenas, Data Base Communication in a heterogeneous data base management system network, *Kain: Information Systems*, c.253, 2010.
- [114] R.Cardoso, R. Takahashi, Solving Impulsive Control Problems by Discrete-Time Dynamic Optimization Methods, *Department of Electrical Engineering, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.* –, *Tend. Mat. Apl. Comput.*, 9, No. 1, P. 21–30, 2008.
- [115] C.Castilho, Optimal control of an epidemic through educational campaigns/ Cesar Castilho, Vol №125, P.1–11, 2006.
- [116] C.Castillo-Chavez, Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology, *of Lecture Notes in Biomathematics, Springer-Verlag, Berlin*, vol. 83, P. 275–288, 1989.
- [117] Charles J. Mode and Candace K. Sleeman, Stochastic Processes in Epidemiology, HIV/AIDS, Other Infectious Diseases and Computers, *World Scientific Pub Co Inc*, P.768, 2000.
- [118] C. Chatfield, The analysis of time series: An introduction, sixth ed., *Texts in Statistical, Science Series, Chapman & Hall ,CRC, Boca Raton*, P. 333, 2004.
- [119] Daniel J. Barrett, Linux Pocket Guide, *O'Reilly Media*, P. 272, 2016.
- [120] J. David , D. Earn, Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, *Department of Mathematics and Statistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada*, P. 1–33, 2008.
- [121] M.Derouich, A. Boutayeb, An Avian Influenza Mathematical Model, *Applied Mathematical Science*, Vol. 2, No. 36, pp. 1749-1760, 2008.
- [122] O. Diekmann, A. P. Heesterbeek, Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building Analysis and Interpretation, *Wiley Series in Mathematical & Computational Biology* , 1 edition. P.320, 2000.
- [123] O. Diekmann, H. Heesterbeek , T. Britton, Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics, *Princeton Series in Theoretical and Computational Biology Princeton University Press; 1 edition*, P. 520, 2012.

- [124] O. Diekmann, J. Heesterbeek, and J. Metz, On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28, P. 365–382, 1990.
- [125] K. Dietz, Epidemics and rumours: A survey Roy, *Statist. Soc. Ser. A*, 130, P. 505–528, 1967.
- [126] K. Dietz, K. L. Cooke, ed., Transmission and control of arbovirus diseases, in *Epidemiology*, *SIAM, Philadelphia*, P. 104–121, 1975.
- [127] O. Dmitrijev, Selection criteria of the database management system for Estonian small and medium sized enterprises, *Tallinn: Tallinn University of Technology*, p. 97, 2015.
- [128] J. Dushoff, B. Plotkin, C. Viboud, D. Earn and L. Simonsen, Mortality due to influenza in the United States - an annualized regression approach using multiple-cause mortality data, *American Journal of Epidemiology* 163, no.2, P.181–187, 2006.
- [129] J. Earn, Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Department of Mathematics and Statistics, McMaster University, *Hamilton, Ontario, Canada* . P. 36, 2008.
- [130] D. Earn J. Dushoff, and S. A. Levin, Ecology and evolution of the flu, *Trends in Ecology and Evolution* 17, no. 7, P. 334–340, 2002.
- [131] L. Elveback J. Fox, E. Ackerman, A. Langworthy, M. Boyd & L., An influenza simulation model for immunization studies, *Gatewood, Am. J. Epidem.* 103, P 152–165, 1976.
- [132] B. Fabien, Some Tools for the Direct Solution of Optimal Control Problems, *Advances in Engineering Software*, Vol.29, P.45-61, 1998.
- [133] A. Fall A. Iggidr and G. Sallet, J. Tewa, Epidemiological Models and Lyapunov Functions, *Mathematical Modelling of Natural Phenomena. India*, Vol.2 No. 1. P.55-73, 2007.
- [134] V. Farewell, A. Herzberg, K. James, L. Ho and G. Leung, SARS incubation and quarantine times: when is an exposed individual known to be disease free, *Statistics in Medicine*, 24. P. 3431–3445, 2005.

- [135] W. Farr, Progress of epidemics. 2-d Report of the regist. General of England and Wales 1840, London. P.13, .2006.
- [136] N. Ferguson, D. Cummings, C. Fraser, J.Cajka, P.Cooley & D.Burke, Strategies for mitigating an influenza pandemic, *Nature* 442, P.448–452, 2006.
- [137] N. Ferguson C. Donnelly, R. Anderson, The Foot-and-Mouth Epidemic in Great Britain: Pattern of Spread and Impact of Interventions, *Science*, 292, P. 1155–1160, 2001.
- [138] W. Fleming and R. Rishel, Deterministic and Stochastic Optimal Control, *Springer Verlag, New York*. P.222, 1975.
- [139] C. Fraser, S. Riley, R. Anderson and N. Ferguson, Factors that make an infectious disease outbreak controllable/ // PNAS 101. – 2004/ – P. 6146–6151.
- [140] M. Gardam, D. Liang, S.Moghadas, J. Wu, Q. Zeng & H. Zhu, The impact of prophylaxis of healthcare workers on influenza pandemic burden, M. Gardam, *J. R. Soc. Interface* 4, P 727–734, 2007.
- [141] T.Germann, K. Kadau, I. Longini & C.Macken, Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States,*T.C. Germann, Proc. Natl. Acad. Sci. U S.A.* –103, P. 5935–5940, 2006.
- [142] B. Goh, Global stability in many-species systems, *Amer. Naturalist*, P.135-143, 1977.
- [143] L.Gross T. Hallam, and S. Levin, eds. Rubella, in *Applied Mathematical Ecology, Springer-Verlag, Berlin*. P. 212–234, 1989.
- [144] L.Gross, Three basic epidemiological models, in *Applied Mathematical Ecology, Springer-Verlag, Berlin*. P.119–144, 1989.
- [145] W. Hamer, Epidemic disease in England, *The Lancet*, Vol.1, P. 733 -739, 1960.
- [146] G. Harrison, Global stability of predator-prey interactions, *J. Math. Biol.* No. 8, P.159-171, 1979.
- [147] H. Hethcote An immunization model for a heterogeneous population, *Theoret. Population Biol.*, 14 . P.338–349. 1978.

- [148] H. Hethcote and J. Van Ark., Epidemiological models with heterogeneous populations: Proportionate mixing, parameter estimation and immunization programs, *Math. Biosci.*, 84, P. 85–118, 1987.
- [149] H. Hethcote Measles and rubella in the United States, *Am. J. Epidemiol.*, No.117, P. 2–13, 1983.
- [150] H. Hethcote, V. Isham and G. Medley, eds, Modeling heterogeneous mixing in infectious disease dynamics, in *Models for Infectious Human Diseases*, Cambridge University Press, Cambridge, P. 215–238, 1996.
- [151] H. Hethcote, S. Levin, ed, One thousand and one epidemic models, in *Frontiers in Theoretical Biology, of Lecture Notes in Biomathematics*, Springer-Verlag, Berlin, vol. 100, P. 504–515, 1994.
- [152] H. Hethcote, Optimal ages of vaccination for measles, *Math. Biosci.*, No. 89. P. 29–52, 1988.
- [153] H. Hethcote, H. Stech, and P. van den Driessche, S. Busenberg and K Cooke, eds., Periodicity and stability in epidemic models: A survey, in *Differential Equations and Applications in Ecology, Epidemics and Population Problems*, Academic Press, New York. P. 65–82. 1981.
- [154] H. Hethcote, L. Gross, T. Hallam, and S. Levin, eds., Periodicity in epidemiological models, in *Applied Mathematical Ecology*, Springer-Verlag and S. A. Levin// Berlin. P 193–211, 1989.
- [155] H. Hethcote, The basic epidemiology models: Models, expressions for  $R_0$ , parameter estimation, and applications, *Mathematics University, Iowa, USA*. – P.2–52, 1989.
- [156] H. Hethcote, The Mathematics of Infectious Diseases, *SIAM Review*, Vol. 42, No. 4, P. 599–653, 2000.
- [157] C. Holsapple, A. Whinston, Guidelines for DBMS Selection, *Data Base Management: Theory and Applications*, Vol. 98, p. 175-191, 2017.
- [158] R. Hope-Simpson, The period of transmission in certain epidemic diseases, *Lancet*, 2., P. 755–760, 1978.

- [159] V. Isham and G. Medley, eds., Modeling heterogeneous mixing in infectious disease dynamics, in *Models for Infectious Human Diseases*, Cambridge University Press, Cambridge. P. 215–238, 1996.
- [160] E. Jung, S Lenhart, Z Feng, Optimal control of treatments in a two-strain tuberculosis model, *Discret and Continuous Dynamical Systems-Series, B* 2–4, P. 473–382, 2002
- [161] M.Kamien., and N.Schwartz, Dynamic Optimization, *North-Holland, Amsterdam*. P. 311, 1981.
- [162] E. Kaplan and L.Margaret, Modeling the AIDS Epidemic, *Brandeau*. New York, P. 91–107, 1994.
- [163] D. Katharina Stärk., Systems for the prevention and control of infectious diseases in pigs, *Palmerston North, New Zealand: EpiCentre Massey University*, P. 317, 2008.
- [164] Matt J Keeling, Pejman Rohani, Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals, *Princeton University Press; 1 edition*. P. 408, 2007.
- [165] W. Kermack and A. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics, *part I. Proceedings of the Royal Society London.. A*, 115, P.700–721, 1991.
- [166] M. Kharis R. Arifudin, Mathematical model of seasonal influenza epidemic in central Java with treatment action, *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, Vol. 112, No. 3, p. 571-588, 2017.
- [167] S. Kohno H. Kida, M. Mizuguchi, J. Shimada, Efcacy and Safety of Intravenous Peramivir for Treatment of Seasonal Inuenza Virus Infection, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Vol. 54, No. 11,p. 4568-4574, 2010.
- [168] Korobeinikov and P. Maini, Lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiological models with nonlinear incidence, *Mathematical Bio-sciences and Engineering I*, no.1, P. 57–60, 2004.
- [169] S. Lakagos, L. Barraaj and V. De Gruttola, Nonparametric analysis of truncated survival data, with application to AIDS, *Biometrika*. 75,3, P.515–523, 1988.



- [170] J. Lawless, *Statistical Models and Methods for Lifetime Data, 2nd Edition. Wiley and Sons. P.476, 2002.*
- [171] S. Levin ed., A thousand and one epidemic models, in *Frontiers in Theoretical Biology, of Lecture Notes in Biomathematics, Springer-Verlag, Berlin, vol. 100, P.504–515, 1994.*
- [172] R. Levins T. Awerbuch, U. Brinkman, et al, The emergence of new diseases, *American Scientist, P. 52–60, 1994.*
- [173] M. Li and J. Muldowney, Global stability for the SEIR model in epidemiology, *Mathematical Biosciences, 125, no. 2, P. 155–164, 1995.*
- [174] M.Lipsitch, T. Cohen, M. Murray & B. Levin, Antiviral resistance and the control of pandemic influenza, *PLoS Med. No. 4.P 111–121, 2007.*
- [175] M. Lisptich T. Cohen, B. Cooper et al, Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome, *Science. No. 300, P. 1966–1970, 2003.*
- [176] Longini, A. Nizam, S. Xu, K. Ungchusak, W. Hanshaoworakul, Cummings & M.E. Halloran. Containing pandemic influenza at the source, *Science 309. P. 623–633, 2004.*
- [177] Longini, M. Halloran, A. Nizam & Y. Yang, Containing pandemic influenza with antiviral agents, *Am. J. Epidem. 159, P.8 – 10, 2004.*
- [178] M.Ludkovski and Jarad Niemi, Optimal Dynamic Policies for Influenza Management, Department of Statistics and Applied Probability, *University of California, Santa Barbara, USA, P.1–20, 2010.*
- [179] D.Ludwig, Final size distributions for epidemics, *Mathematical Biosciences, 23, P. 33–46, 1975.*
- [180] D. Lukes, *Differential Equations: Classical to Controlled, Academic Press, New York,.V162, P. 322, 1982.*
- [181] Ma and D. Earn, Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, . *Bulletin of Mathematical Biology, 68. P 679–702. 2006.*
- [182] J.Macki and , A. Strauss, *Introduction to Optimal Control Theory, Springer, Verlag, New York, P.70–78, 1982.*

- [183] O.Makinde, Adomin decomposition approach to a SIR epidemic model with constant vaccination strategy, *applied Mathematics and Computation*, 184, P.842 – 848, 2007.
- [184] M. Trawicki, Deterministic Seirs Epidemic Model for Modeling Vital Dynamics, Vaccinations, and Temporary Immunity, *Mathematics*, Vol. 5 ( 7), p.2-19, 2017.
- [185] P.Martens, How will climate change affect human health?, *American Scientist*, 87, P. 534–541, 1999.
- [186] D.Khusainov, A. Ivanov, A. Rubinov, A. Bychkov, V. Martsenyuk, Optimization of Estimates for Characteristics of Dynamical Systems Based on 2nd Lyapunov Method. *Тезисы докладов 3-й Московской международной конференции по исследованию операций (ORM2001), Вычислительный центр РАН*, 2001, С.53–54.
- [187] A. McKendrick, Applications of mathematics to medical problems, *Proc. Edinburgh Math. Soc.*, 44, P. 98–130, 1982.
- [188] Michel De Lara, Marie Estelle, Marjollet Viable control of an epidemiological SIR model, *Universite Paris-Est, CERMICS, France*, P.14, 2010.
- [189] D.Mollison, Collective epidemic processes: a general modeling approach to the final outcome of SIR infectious diseases, *editor Epidemic Models: Kingdom: Cambridge University Press*, P. 53–68, 2000.
- [190] Morton, L. Nancy, Dynamics Optimization The calculus of Variations and Optimal Control in Economics and Management, *Elsevier Science, Amsterdam, The Netherland*, P.399, 2000.
- [191] Mudassar Imran & Adnan Khan, Estimation of the reproductive number for the H1N1 pandemic, *VIII European conference on mathematical and theoretical biology, Krakov, June 28-July 2. 2011*, P.72.
- [192] M. Myers, D. Rogers, J Cox., A. Flahault, S.Hay, Forecasting Disease Risk for Increased Epidemic Preparedness in Public Health, *Advances in Parasitology*, Vol. 47, P. 309-330, 2000.

- [193] A. Nold, Heterogeneity in disease transmission modeling, *Math. Biosc.*, 52, P. 227–240, 1980.
- [194] Elaine O. Nsoesie, Richard Beckman, Madhav Marathe, and Bryan Lewis, Prediction of an Epidemic Curve, *A Supervised Classification Approach. Stat Commun Infect Dis.*, 3(1), 2011.
- [195] M. Oldstone, *Viruses, Plagues, and History*, Oxford University Press, Oxford, New York. P.400, 2010.
- [196] Oluwaseun Sharomi, Tufail Malik , Optimal control in epidemiology, *Ann. Oper. Res.* Vol. 251, Iss. 1–2, p 55–71, 2015.
- [197] Pasapitch Chujai, Nittaya Kerdprasop, and Kittisak Kerdprasop, International Journal of Computer Theory and Engineering, Vol. 6, No. 6. p. 484-489. 2014.
- [198] L.Piccinini, Stampacchia , and G.Vidossich, Ordinary Differential Equations in Rn, *Springer-Verlag, New York*, 588, P.575, 1984.
- [199] R. Preston, The Hot Zone, *Random House, New York*, P.420, 1995.
- [200] Hu.Qingwen, Zou Xingfu, Optimal Vaccination Strategies For An Influenza Epidemic Model, *Journal of Biological Systems*, Vol. 21, No. 4, 2013.
- [201] Ramesh Vasappanavara, Object Oriented Programming Using C++ and Java, *New Delhi: Dorling Kindersley Pvt. Ltd*, P 241,. 2012.
- [202] R. Regoes & S. Bonhoeffer, Emergence of drug-resistant influenza virus: population dynamical considerations, *Science* 312, P. 389–391, 2006.
- [203] R. Ross, The Prevention of Malaria, *London*, P.669. 1980.
- [204] S. Sethi and G.Thompson, Optimal Control Theory: Applications to Management Science and Economics, Kluwer, *Boston*, 2nd edition, P.504, 2000.
- [205] R.Shilts, And The Band Played On Randy Shilts, *St. Martin's Press, New York*, P.630, 1987.
- [206] C. Siettos, L. Russo, Mathematical modeling of infectious disease dynamics, Virulence, Vol. 4, № 4, P. 1-12, 2013.
- [207] N. Stillianakis A. Perelson & F. Hayden, Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical model, *J. Infect. Dis.* 177, P. 863–873, 1998.

- [208] Y. Takeuchi and N. Adachi, The existence of globally stable equilibria of ecosystems of the generalized volterra type, *J. Math. Biol.*, P. 401-415,1980.
- [209] W. Tan, Stochastic Models of AIDS Epidemiology and HIV Pathogenesis, *World Scientific*, P.431, 2000.
- [210] Van den Driessche & J. Watmough, Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosc.*, 180, P. 29–48. 2002.
- [211] O.Von Stryk, Direct and Indirect methods for trajectory optimization. *Annals of Operations Research*, *R Bulirsch*, Vol.37,P 357–373, 1992.
- [212] Vynnycky E. An Introduction to Infectious Disease Modelling / Emilia Vynnycky Richard White // Oxford University Press, USA; 1 edition. – 2010. – P.400
- [213] R. Welliver, A. Monto, O. Carewicz, E. Schatteman, M. Hassman, M. Hedrick, H. Jackson, L. Huson, Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial, *Ward & J.S. Oxford, JAMA* 285, P. 748–754, 2001.
- [214] M.Woolhouse M. Chase-Topping, D. Haydon, J. Friar, L. Matthews, G. Hughes, D. Shaw, J. Wilesmith, A. Donaldson, S. Cornel, M. Keeling, and Bryan Grenfell, Foot-and-mouth disease under control in the UK , *Nature* 411, P. 258–259, 2001.
- [215] Yang Xiaojie, Analysis of DBMS: MySQL vs PostgreSQL, *Kemi-Tornio University of Applied Sciences Technology*, p. 66, 2012.
- [216] Zhien Ma, Yicang Zhou, Modeling and Dynamics of Infectious Diseases, (*Xi'an Jiaotong University, China* ) Jianhong Wu (*York University, Canada*), *China*. P. 150–186, 2000.
- [217] Lloyd A. *Introduction to Epidemiological Modeling: Basic Models and Their Properties*. Retrieved from [http://alun.math.ncsu.edu/wp-content/uploads/sites/2/2017/01/epidemic\\_notes.pdf](http://alun.math.ncsu.edu/wp-content/uploads/sites/2/2017/01/epidemic_notes.pdf).
- [218] Ponce J. *Coexistence of Two Strains in an Avian Influenza Model* . Retrieved from <http://www.honors.ufl.edu/apps/Thesis.aspx/Details/2071>.

- [219] Christian W. X-Protege: *An Ontology Editor for Defining Cartesian Types to Represent n-ary Relations Research*. Department Language Technology. Retrieved from <http://www.dfki.de/lt/onto/xprotege/xprotege2.pdf>.
- [220] Cytel, [2017, February 8] *CFRE Awards Winner*, <http://www.cytel.com/software>
- [221] Epi Info [2017, February 8] для Windows. *Centers for Disease Control and Prevention*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html> /
- [222] EpiData Software[2017, February 8] Basic statistical analysis, graphs, and comprehensive data management, EpiData Association. Retrieved from <http://www.epidata.dk/>.
- [223] Jeffrey L. Duffany. (2014). *Choice of Language for an Introduction to Programming Course, Twelfth LACCEI Latin American and Caribbean Conference for Engineering and Technology*”Excellence in Engineering To Enhance a Country’s Productivity”. Retrieved from <http://www.laccei.org/LACCEI2014-Guayaquil/RefereedPapers/RP138.pdf>.
- [224] Mario Peshev. . (2017). *Top 20 Most Popular Programming Languages in 2017*. Retrieved from <https://www.business2community.com>.
- [225] NetEpi [2017, February 8] SourceForge. Retrieved from <https://sourceforge.net/projects/netepi/files/source=navbar/>.
- [226] IBM Knowledge Center (2017). *Programming languages on the mainframe. Application programming on z/OS*, Retrieved from <https://www.ibm.com/ua-uk/>.
- [227] Roshan Gerard Bolonna (2015). *Step Into Java Native Programming* Retrieved from <https://www.linkedin.com/pulse/step-java-native-programming-roshan-gerard-bolonna>.
- [228] Microsoft (2017). *Using ActiveX Controls with Windows Forms in Visual Studio*. NET. Retrieved from <https://msdn.microsoft.com/en-us/library/ms973200>.

- [229] Б.В. Боев (2017). *Прогнозно-аналитические модели эпидемий (оценка последствий техногенных аварий и природных катастроф)*. Взято з <https://www.armscontrol.ru/course/lectures05a/bvb050324.pdf>.
- [230] Електронний журнал диференціальних рівнянь (EJDE). Взято з <http://ejde.math.txstate.edu/>.
- [231] Закон України. "Про захист населення від інфекційних хвороб" Відомості Верховної Ради України, №29. Ст.228, 2000. Взято з <http://zakon2.rada.gov.ua/>.
- [232] Компьютерная система «Молекулярная эпидемиология социально-значимых заболеваний», Взято з <http://www.bionet.nsc.ru/>.
- [233] Институт цитологии и гинетики Компьютерная система «Молекулярная эпидемиология социально-значимых заболеваний» Взято с <http://www.bionet.nsc.ru/razrabotki/prikladnyie-razrabotki/programmyi-dlya-evm/kompyuternaya-sistema-molekulyarnaya-epidemiologiya-soczialno-znachimyix-zabolevanij.html>.
- [234] ХАІ (2017). *Методика оцінки епідемічних ситуацій та прогнозування розвитку захворюваності на грип*. Взято з <http://www.khai.edu.ua>.
- [235] Пограмні продукти для епідеміологічних досліджень. Взято з <http://www.ehdp.com/links/episw.htm>.
- [236] Epidemiology Softwere – Lincs. Retrieved from <http://www.cytel.com>, <http://www.brixtonhealth.com/epicalc.html>
- [237] Epi Data Softwere. Retrieved from <http://www.epidata.dk>, <http://www.brixtonhealth.com/epigram.html>
- [238] NetEpi - Google Code Archive - *Long-term storage for Google Code* Retrieved from <https://code.google.com/archive/p/netepi/>.
- [239] OpenEpi provides statistics. Retrieved from <http://www.openepi.com/>.
- [240] Подсистема «Молекулярная эпидемиология». Взято с [http://samurai.bionet.nsc.ru/pages/help/epidem\\_molecular.pdf](http://samurai.bionet.nsc.ru/pages/help/epidem_molecular.pdf)
- [241] МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА, 2007, том 2, №2, Взято с [http://www.matbio.org/downloads/Avilov2007\(2\\_188\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Avilov2007(2_188).pdf)

- [242] Постановка задачи о математическом моделировании. Взято с [medconfer.com](http://medconfer.com).
- [243] Решения для здравоохранения Енвѣжин груп. [Электронный ресурс] – [www.nvg.ru/files/pdf/nvision\\_group\\_health\\_care\\_solutions.pdf](http://www.nvg.ru/files/pdf/nvision_group_health_care_solutions.pdf).
- [244] Роль эпидемиологического анализа. Методы эпидемиологического анализа. [Электронный ресурс] – [mediniver.com Medical/Microbiology/143.html](http://mediniver.com/Medical/Microbiology/143.html).
- [245] Создание единой МИС в Шотландии. Взято с [http://www.med.uz/uzm/news/index.php?ELEMENT\\_ID=30236](http://www.med.uz/uzm/news/index.php?ELEMENT_ID=30236)
- [246] Український журнал телемедицини та медичної телематики (2010). Медичні інформаційні системи – стан розвитку в Україні. Взято з [file:///C:/Users/user/Downloads/Ujtm\\_2010\\_8\\_1\\_4.pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Ujtm_2010_8_1_4.pdf).
- [247] Портал медицинских лекций. *Уровни МИС*. Взято с <https://medlec.org/lek-67535.html>.