

ШМЫР И.С.,

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва, Россия,
e-mail: shmyr_is@mail.ru

ГЕРАСИМУК Э.Р.,

к.м.н., Государственный Университет «Дубна», Дубна, Россия, e-mail: ealita@mail.ru

ГАЛКИН Д.А.,

ООО «Маркетинг Лоджик», Москва, Россия

АСАТРЯН М.Н.,

к.м.н., ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва, Россия,
e-mail: m_asatryan@mail.ru

ЯКИМЦЕВ Д.В.,

ООО «Маркетинг Лоджик», Москва, Россия

ЕРШОВ И.Ф.,

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва, Россия

НИКОЛАЕВА О.Г.,

к.м.н., ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва, Россия

ПЕНЗИН О.В.,

к.м.н., ФГБУ «НМХЦ имени Н.И.Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия, e-mail: oleg-v-penzin@yandex.ru

СЕМЕНЕНКО Т.А.,

д.м.н., ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва, Россия

МОДЕЛЬ ВОДНОЙ ВСПЫШКИ ГЕПАТИТА А НА ОСНОВЕ АГЕНТНОГО ПОДХОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОСТРАНСТВЕННОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО И ПРАКТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

DOI: 10.25881/18110193_2022_1_62

Аннотация.

В статье приводится описание возможностей совместного использования агентного моделирования и пространственного анализа данных на основе геоинформационных технологий для решения эпидемиологических задач.

Существенным преимуществом такого подхода является возможность визуализации развития эпидемического процесса (вспышки гепатита А) на территории «цифрового двойника» города, приближенного к реальным условиям. Разработанный инструмент может быть использован как для решения исследовательских задач, так и в практических целях, в том числе для помощи в принятии управленческих решений.

Ключевые слова: математическое моделирование, агентная модель, геоинформационные системы, пространственный анализ данных, эпидемический процесс, гепатит А.

Для цитирования: Шмыр И.С., Герасимук Э.Р., Галкин Д.А., Асатрян М.Н., Якимцев Д.В., Ершов И.Ф., Николаева О.Г., Пензин О.В., Семенов Т.А. Модель водной вспышки гепатита А на основе агентного подхода с применением пространственного анализа данных для решения эпидемиологических задач исследовательского и практического характера. *Врач и информационные технологии.* 2022; 1: 62-71. doi: 10.25881/18110193_2022_1_62

SHMYR I.S.,

N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia,
e-mail: shmyr_is@mail.ru

GERASIMUK E.R.,

PhD, Dubna State University, Dubna, Russia, e-mail: ealita@mail.ru

GALKIN D.A.,

Marketing Logic Russia LLC, Moscow, Russia

ASATRYAN M.N.,

PhD, N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia,
e-mail: m_asatryan@mail.ru

YAKIMTSEV D.V.,

Marketing Logic Russia LLC, Moscow, Russia

ERSHOV I.F.,

N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

NIKOLAEVA O.G.,

PhD, N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

PENZIN O.V.,

PhD, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia, e-mail: oleg-v-penzin@yandex.ru

SEMENENKO T.A.,

Dr. Sci. (Medicine), N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

HEPATITIS A WATERBORNE OUTBREAK MODEL USING AGENT-BASED APPROACH AND LOCATION INTELLIGENCE TO SOLVE RESEARCH AND PRACTICAL EPIDEMIOLOGICAL PROBLEMS

DOI: 10.25881/18110193_2022_1_62

Abstract.

Here we describe the possibilities of joint use of agent-based modeling and location intelligence based on geoinformation technologies for solving epidemiological problems.

This approach has an important advantage allowing close to real-life epidemic progression visualization (hepatitis A) in the "digital twin" of the city. The instrument we developed could be used for both research and practical purposes, as well as for managerial decision-making.

Keywords: *mathematical modeling, agent-based model, geographic information system, location intelligence, epidemic dynamics, hepatitis A.*

For citation: *Shmyr I.S., Gerasimuk E.R., Galkin D.A., Asatryan M.N., Yakimtsev D.V., Ershov I.F., Nikolaeva O.G., Penzin O.V., Semenenko T.A. Hepatitis A waterborne outbreak model using agent-based approach and location intelligence to solve research and practical epidemiological problems. Medical doctor and information technology. 2022; 1: 62-71. doi: 10.25881/18110193_2022_1_62*

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия математическое моделирование стало неотъемлемым элементом эпидемиологических исследований [1]. Модели, как правило, используются для решения задач исследовательского характера, которые включают изучение причин, условий, механизмов формирования заболеваемости среди населения, а также для формирования прогнозов развития эпидемического процесса [2; 3].

Среди различных подходов к построению моделей наибольший интерес в эпидемиологии приобрело агентное моделирование. Исторически агентное моделирование в общественном здравоохранении использовалось именно для исследования распространения инфекционных заболеваний, так как с помощью него возможно детальное описание взаимодействия между отдельными людьми или группами людей [4; 5]. Данный подход позволяет получать представление о поведении системы на основе данных об индивидуальном поведении активных объектов (агентов) и взаимодействии этих объектов в системе. Действия агентов регулируются набором запрограммированных правил и могут быть как простыми (движение агента по заданному маршруту), так и более сложными (поиск других агентов с определенными характеристиками в пределах заданного радиуса и социальное взаимодействие с ними) [6].

При решении практических задач, таких как оценка уровня заболеваемости и её распределения, а также принятия решений о введении противоэпидемических мер в условиях возникновения вспышки инфекционного заболевания, специалистам-эпидемиологам зачастую недостаточно только численных результатов моделирования. Большое значение имеют также территориальные характеристики той или иной вспышки. Для проведения пространственного анализа исходных и полученных при помощи моделирования данных необходимо совместное использование агентных моделей и геоинформационных систем.

Геоинформационные системы (ГИС) — автоматизированные системы, обеспечивающие сбор, хранение, анализ, а также представление пространственных данных и связанной с ними информации об исследуемых объектах [7–9]. Интеграция агентных моделей с ГИС позволяет симулировать поведение агентов в «цифровом двойнике» города, представляющем собой

виртуальный аналог изучаемой территории, максимально приближенный к реальным процессам, протекающим в нем [10; 11].

При подготовке пилотного варианта модели были использованы опубликованные материалы водной вспышки гепатита А (Нижний Новгород, 2005 г.) [12]. Вирусный гепатит А (ГА) продолжает оставаться значимой инфекцией, ущерб от которой в России в 2020 г. составил около 400 млн рублей [13; 14]. По результатам серологических исследований за последнее десятилетие отмечается увеличение количества лиц, восприимчивых к ВГА, особенно среди взрослого населения, что может служить предпосылкой к возникновению вспышек заболеваемости ГА — на фоне имеющихся проблем по благоустройству систем питьевого водоснабжения и водоотведения в отдельных регионах страны, а также риска «завоза» вируса из эпидемиологически неблагоприятных районов [15–17]. Вспышка в Нижнем Новгороде — одна из крупных водных вспышек ГА в нашей стране за последние 20 лет. Тщательно проведенное эпидемиологическое расследование вспышки позволило выявить связь резкого роста заболеваемости среди населения, проживающего в районах Заречной части города, с множественными авариями на канализационных сетях в этом районе [12]. Детально представленные данные о динамике заболеваемости и эпидемиологическом расследовании, а также четкая связь показателей заболеваемости с местом проживания послужили основой для выбора этой вспышки в качестве примера демонстрации возможностей совместного использования агентной модели и пространственного анализа данных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Применение разработанной мультиагентной модели водной вспышки ГА и пространственного анализа данных для решения эпидемиологических задач исследовательского и практического характера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходных данных были использованы сведения о еженедельной динамике заболеваемости ГА во время крупной водной вспышки в Нижнем Новгороде. Возникновение и развитие вспышки было связано с техногенными авариями в период с 17 по 21 августа 2005

года на канализационных сетях в Сормовском районе Заречной части города и попаданием сточных вод в водопроводную сеть. Проведенные противоэпидемические меры, в том числе гиперхлорирование водопроводной воды, способствовали купированию вспышки ГА в Нижнем Новгороде к концу 2005 года [12].

В рамках данной работы была разработана мультиагентная модель распространения вирусного ГА, которая была интегрирована в геоинформационную платформу «Atlas» (далее Геоплатформа).

Разработанная модель по количеству агентов приближена к реальному количеству населения в Нижнем Новгороде и включает 1,3 миллиона агентов. Каждому агенту присвоены индивидуальные характеристики (пол, возраст, семейное положение, место работы / учебы), определены вероятности заражения вирусом ГА в зависимости от его социально-демографических характеристик, ежедневной активности и места проживания (удаленность от места аварии).

Мультиагентная модель включает несколько составляющих: модель поведения агентов, модель инфекционного процесса и модель инфицирования.

Модель поведения агентов описывает среду пребывания и перемещения агентов в зависимости от их социально-демографических характеристик, дня недели (рабочий день / выходной) и инфекционного статуса агента. Для всех агентов на каждый день симуляции вычисляется один из трех сценариев поведения: «Рабочий день», «Выходной день», «Карантин». В рамках сценария «Рабочий день» рассчитываются маршруты и время передвижения агента между объектами: дом — место работы / учебы — место приема пищи — место работы / учебы — дом.

В сценарии «Выходной день» рассчитываются маршруты и время передвижения агента между объектами: дом — первое место досуга — второе место досуга — дом. При расчете сценария «Карантин» с определенной (настраиваемой) вероятностью агент либо остается дома, либо направляется в ближайший магазин продуктов или аптеку. В результате расчета создается пространственно-временной маршрут по графу дорожно-транспортной сети.

При разработке **модели инфекционного процесса** ГА был учтен опыт создания аналитической модели вспышки ГА, основанной на отечественной методологии математического моделирования эпидемий «Барояна-Рвачева» [2]. Была использована схема с феноменологией инфекционного процесса типа SEIR, где: S — восприимчивые лица, E — лица в стадии инкубации, I — лица в стадии клинических проявлений ГА, R — реконвалесценты. При разработке агентной модели инкубационный период был разделен на две части с учетом возможности передачи инфекции. На основе этой схемы были определены инфекционные статусы агентов (Рис. 1):

- «S» — агент не инфицирован, не заразен, не иммунен;
- «E₁» — первая неделя инкубационного периода — агент инфицирован (заражен), но не заразен и не имеет клинических проявлений;
- «E₂» — вторая и третья недели инкубационного периода — агент инфицирован и заразен, без клинических проявлений;
- «I» — период клинических проявлений (с четвертой по шестую неделю) — агент инфицирован и заразен, имеются клинические проявления;
- «R» — период реконвалесценции (7 неделя и далее) — агент с иммунитетом

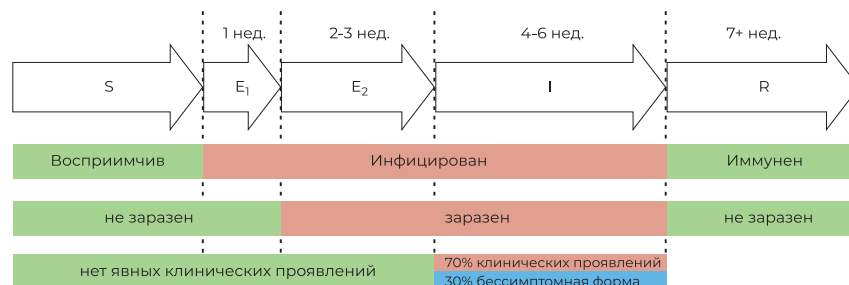


Рисунок 1 — Схема изменения статуса агентов в рамках модели инфекционного процесса гепатита А.

(невосприимчив к вирусу ГА), не заразен, без клинических проявлений.

Модель инфицирования описывает вероятность заражения вирусом ГА восприимчивых агентов в зависимости от места их проживания, социально-демографических характеристик и ежедневной активности для каждого пути передачи:

1. Водный путь — употребление воды из системы водоснабжения в срок от момента аварии до проведения мер по гиперхлорированию водопроводной воды; является основным для жителей районов, где произошла авария (Заречная часть города);
2. Контактнo-бытовой путь с возможными очагами заражения:
 - а. «семья» — через родственные или близкие связи;
 - б. «дом / подъезд» — в очаге по месту жительства;
 - с. «объект» — на одном из часто посещаемых объектов (детский сад, школа, магазин, кафе / места общественного питания).

Период моделирования составляет 120 дней, временной шаг симуляции — 1 день.

Модель симулирует процесс развития вспышки ГА, обусловленной аварией на канализационных сетях в Заречной части города и попаданием сточных вод в водопроводную сеть. Так, при запуске модели вначале производится расчет с помощью модуля водного пути заражения агентов, проживающих вблизи места аварии. Начиная со второй расчетной недели, активное влияние на заболеваемость начинает оказывать модуль контактно-бытового механизма передачи, в рамках которого определяются точки пересечения агентов, находящихся в статусах «E₂» и «S», а также время их взаимодействия, что и формирует вероятность передачи вируса между агентами. После проведения противоэпидемических мер (гиперхлорирование воды) вероятность заражения агента от внешнего источника в модели определяется равной нулю. В модели также принимается, что при переходе агента в стадию клинических проявлений («I») его передвижение ограничивается, что соответствует изоляции, и он не способен передавать инфекцию за пределами семейного круга.

Интеграция мультиагентной модели в Геоплатформу позволила симулировать поведение агентов и визуализировать процесс развития

вспышки ГА в «цифровом двойнике» города. Создание цифровой копии Нижнего Новгорода стало возможным благодаря наличию в Геоплатформе витрины геопозиционированных данных, содержащей информацию об инфраструктуре города (общеобразовательные учреждения, магазины, заведения общественного питания, банки, торговые центры и др.) с точностью до дома, а также информацию о транспортной системе города, сведения о высоте территорий над уровнем моря и данные сети водоснабжения.

Индивидуализация жителей в «цифровом двойнике» города предполагает внесение данных о населении, распределенных по социально-демографическим характеристикам и объединение их в домохозяйства. Каждому агенту присваивается уникальный идентификатор, а также идентификаторы места жительства, места работы / учебы, ближайших продуктовых магазинов, аптеки, места приема пищи в рабочие дни, места досуга в выходные дни. Среди сведений о населении города отсутствуют персональные данные, содержатся лишь сгенерированные программой метрики («виртуальные жители»).

В каждом домохозяйстве случайным образом создается число агентов в диапазоне от 1 до 4 таким образом, чтобы количество агентов суммарно соответствовало численности населения Нижнего Новгорода. Возраст и пол присваивается агентам в соответствии с фактическим демографическим распределением населения города.

Геоплатформа обладает специализированными инструментами, позволяющими осуществлять пространственный анализ данных, который включает в себя не только точечный поиск отдельных объектов, но и фильтрацию по конкретным значениям свойств объектов с возможностью сбора статистической информации как в численном, так и в графическом виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При помощи разработанного инструмента были проведены симуляции развития водной вспышки ГА на территории Нижнего Новгорода по четырем сценариям:

1. *валидационный* — сроки выявления первичного источника инфекции и начала проведения мер (гиперхлорирование водопроводной воды) приближены к реальным — на 21-й день от начала вспышки;

2. *базовый* — противоэпидемические меры начаты на 60-й день вспышки;
3. *оптимистический* — противоэпидемические мероприятия начаты на 30-й день вспышки;
4. *пессимистический* — противоэпидемические меры не проводятся.

Начальными условиями для симуляции различных сценариев развития вспышки ГА в модели являются популяционные и транспортные характеристики «цифрового двойника» города, вероятности заражения из первичного источника инфекции и контактно-бытовой передачи инфекции при взаимодействии инфицированного и восприимчивого агентов, даты выявления первичного источника и начала реализации противоэпидемических мер.

Визуализация начальных и симулированных данных, а также их пространственный анализ в Геоплатформе возможен посредством использования специализированных слоев. Слои представляют собой совокупность однотипных по размерности объектов исследуемой территории (меток), относящихся к одному тематическому классу. Для решения эпидемиологических задач имеющиеся слои были дополнены новыми специализированными, которые впоследствии были объединены в группы:

- Начальные условия эпидемии;
- Информация о районах;
- Этапы развития эпидемии;
- Итоговая статистика.

Слои группы «Начальные условия эпидемии» содержат набор сведений о расположении

основных объектов исследуемой территории (в данном случае — Нижнего Новгорода): плотность жилых домов, распределение основных мест посещения агентов, используемых в модели (общеобразовательные учреждения, заведения общественного питания, продуктовые магазины). Также именно в этой группе находится информация об «Эпицентре заражения» — месте техногенной аварии на территории города. Использование данных слоев позволяет визуально проанализировать общую ситуацию в городе на момент начала вспышки и оценить возможные риски с учетом количества жилых домов, школ или детских садов, находящихся в непосредственной близости от возможного места аварии (Рис. 2).

Слой «Информация о районах» позволяет визуализировать территориальное деление Нижнего Новгорода. Поиск эпицентра заражения является важной задачей в ходе реальной эпидемиологической практики. Так как в случае водной вспышки гепатита А риск заражения агента существенно зависит от удаленности места его работы или проживания от эпицентра (например, места прорыва канализационных труб), сравнительный анализ заболеваемости между районами может облегчить решение данной задачи. В модели реализована ситуация, схожая с реальной вспышкой 2005 года, когда авария на канализационных сетях в Заречной части города привела к попаданию сточных вод в закольцованную разводящую водопроводную сеть, что определило высокую заболеваемость ГА жителей Сормовского, Московского,

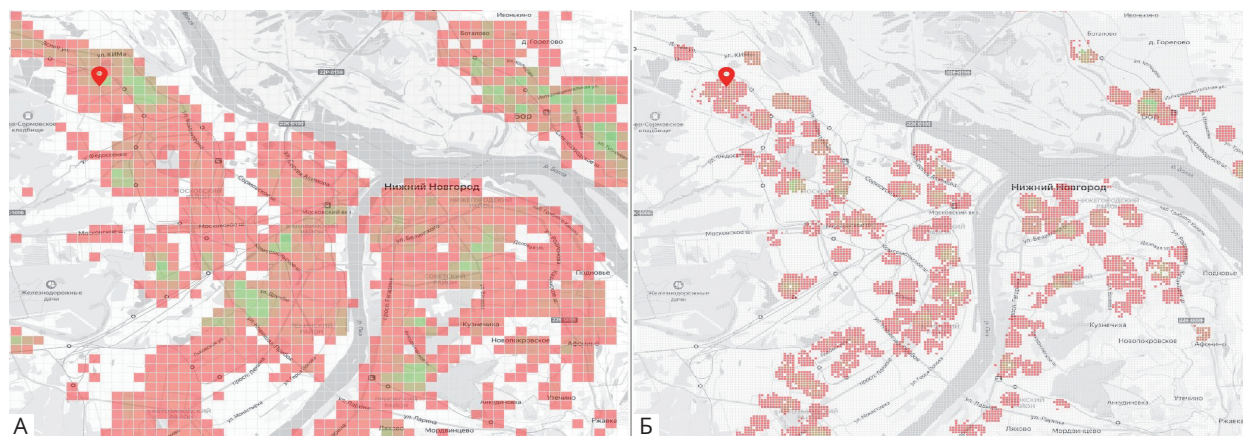


Рисунок 2 — Использование слоев группы «Начальные условия эпидемии». А — плотность жилых домов относительно эпицентра заражения, Б — плотность общеобразовательных учреждений относительно эпицентра заражения.

Канавинского, Ленинского и Автозаводского районов.

Группа слоев «**Этапы развития эпидемии**» демонстрирует динамику заболеваемости ГА согласно различным сценариям развития вспышки ГА (Рис. 3). Данные слои используются совместно с инструментом «Таймлайн», позволяющим визуализировать состояние инфицированных агентов на определенный момент времени (день, месяц, квартал). Каждый агент отображается цветовой меткой в зависимости от его инфекционного статуса в запрашиваемый момент развития вспышки:

- желтая метка — агент инфицирован, но не заразен (находится в первой фазе инкубационного периода);
- красная метка — агент заразен (вторая фаза инкубационного периода, период клинических проявлений);
- зеленая метка — агент приобрел иммунитет (период реконвалесценции).

Цветовые метки объединяются в группы с отображением суммарного количества (число внутри

круговой диаграммы) в зависимости от выбранного масштаба карты. Использование этого раздела в совокупности с настраиваемой фильтрацией позволяет получить информацию о динамике заболеваемости агентов по конкретному адресу, в пределах выделенного территориального участка, отдельного района, совокупности районов или целого города.

Группа слоев «**Итоговая статистика**» отражает информацию о кумулятивной заболеваемости агентов по итогам всего периода моделирования и служит для сравнения характеристик вспышки, например, заболеваемости агентов в зависимости от рассматриваемого сценария, между районами или группами домов, в разных возрастных группах, в зависимости от пути заражения, а также с использованием любых комбинаций условий из перечисленных параметров.

В отличие от группы слоев «Этапы развития эпидемии», цвет метки каждого переболевшего агента в «Итоговой статистике» отражает путь и способ заражения:

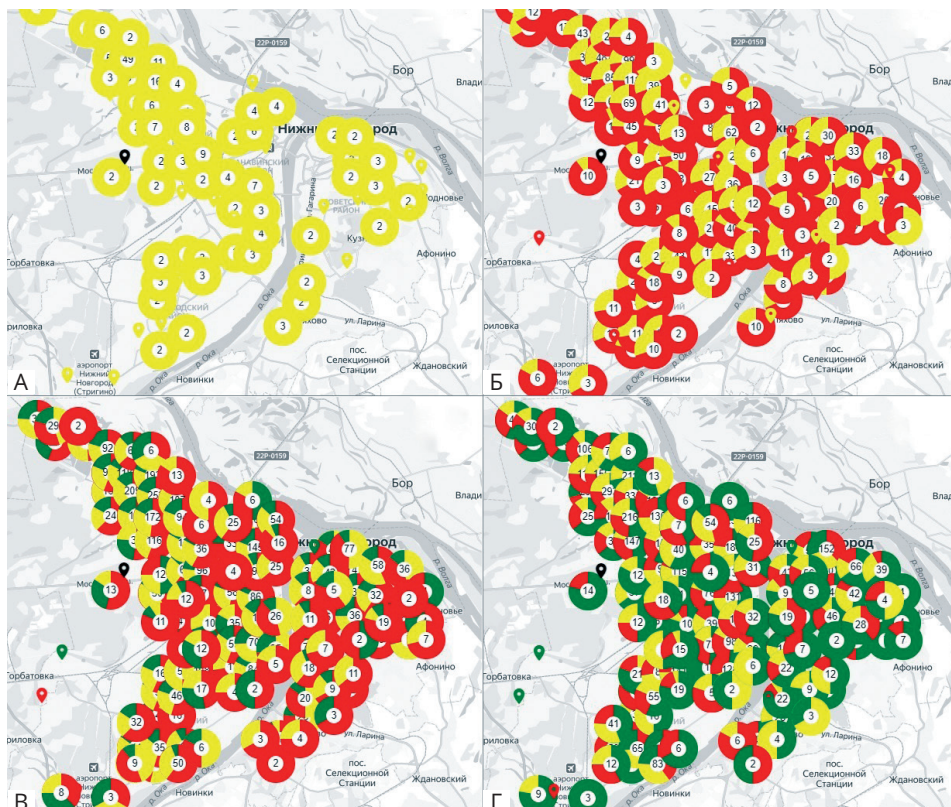


Рисунок 3 — Отображение данных о заболеваемости в динамике по базовому сценарию: А — сентябрь, Б — октябрь, В — ноябрь, Г — декабрь.

- красный — водопровод (водный путь);
- синий — семья (контактно-бытовой путь, внутрисемейный);
- желтый — дом (контактно-бытовой путь, в очаге по месту жительства);
- зеленый — объект (контактно-бытовой путь на определенном «объекте» — место работы, учебное заведение, объект общественного питания, магазин, и т.д.).

При изменении масштаба карты находящиеся рядом метки кластеризуются по аналогии с метками группы слоев «Этапы развития эпидемии». Число внутри круговой диаграммы означает количество переболевших агентов в данной группе, а соотношение размера цветных секторов — распределение по способам заражения внутри группы. При выборе любой группы открывается список переболевших агентов, каждого из которых можно также выделить, получив его характеристики — пол, возрастную группу, адрес проживания, дату заражения и дату выздоровления в соответствии с моделью (Рис. 4).

«Итоговая статистика» предоставляет специалисту-эпидемиологу возможность провести детальную оценку количества заболевших лиц по одному из четырех реализованных сценариев с учетом дополнительных условий: фильтры по возрасту, району проживания, способу заражения. В качестве наглядного примера приведем решение задачи по определению доли жителей Сормовского района среди кумулятивного количества инфицированных из первичного источника (водный путь) в возрасте от 25 до 34 лет согласно базовому

сценарию. С помощью фильтров по возрастным группам и типу (путь и способ) заражения, а также инструментов «круг» или «полигон» определяется общее количество заболевших в возрасте 25–34 года через систему водопровода — 562 человека (Рис. 5А). Затем накладывается дополнительный фильтр по району проживания (для визуализации границ района добавлен слой из группы «Информация о районах» — Рис. 5Б). Специалист оперативно получает информацию о количестве заболевших — 294 человека, что составляет приблизительно 52,3% среди всех заболевших водным путем в исследуемой возрастной группе.

Информация по данным итоговой статистики играет ключевую роль при анализе сценариев развития вспышки, а также при определении эффективности реализованных мер противодействия. Оценка и визуализация данных о путях заражения в определенные периоды развития вспышки, превалировании заболеваемости в отдельных возрастных группах, плотности распределения больных по территориям предоставляет дополнительные возможности специалистам-эпидемиологам при анализе распространения инфекции среди населения города и принятии управленческих решений.

Кроме работы с объектами на интерактивной карте, для проведения анализа в Геоплатформе также доступны функции построения графиков (например, еженедельная заболеваемость с распределением по путям заражения) и выгрузки данных о протекании заболевания для каждого агента в формате таблицы Excel.

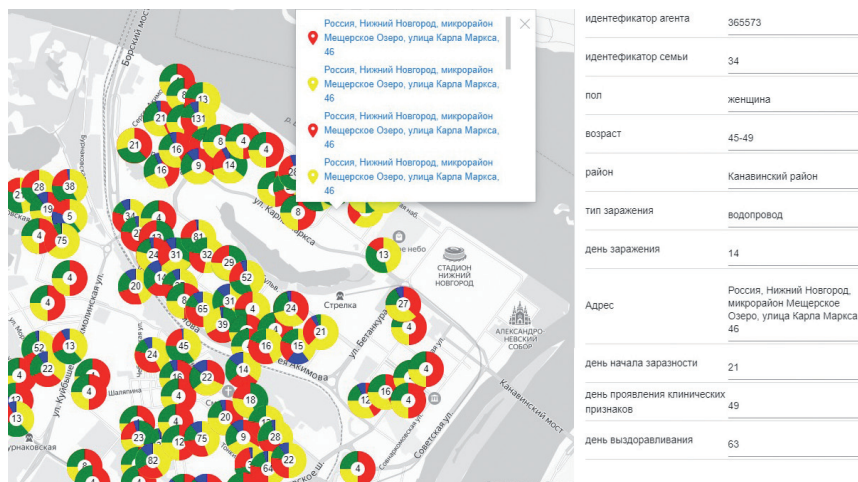


Рисунок 4 — Отображение характеристик переболевшего агента.

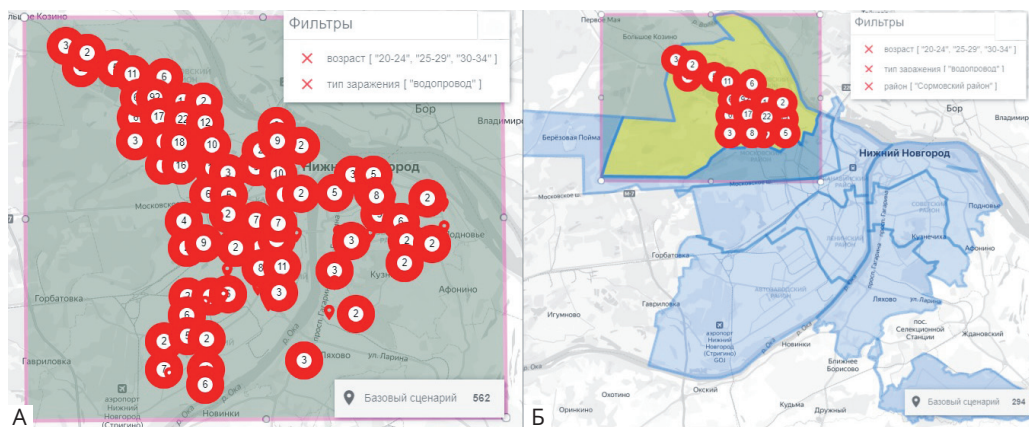


Рисунок 5 — Отображение кумулятивного количества заболевших из первичного источника в возрасте от 25–34 лет согласно базовому сценарию. А — всего; Б — в Сормовском районе.

Существенным преимуществом разработанного инструмента является приближение проигрываемого сценария к реальным условиям, при котором результаты моделирования визуализируются на территории «цифрового двойника» города. Инструмент может быть использован как в образовательных, так и в практических целях, в том числе для помощи в принятии управленческих решений.

ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью интеграции мультиагентной модели с геоинформационной системой расширяются возможности для решения эпидемиологических задач. Разработанный инструмент может быть полезен как для ретроспективного анализа вспышек (в первую очередь по итоговым и динамическим показателям заболеваемости), так и для прогноза по различным сценариям развития эпидемической ситуации в зависимости от условий реализации мер противодействия распространению инфекции.

Представлен пилотный вариант модели на примере вспышки ГА в крупном городе (Нижний Новгород) с проведением расчетов по четырем сценариям. Разработанная система является гибкой: доработки инструмента могут иметь модульную структуру (модуль «цифрового двойника» города, модуль инфекционного процесса, модуль поведения агентов и др.), что позволяет расширить возможности для увеличения количества рассматриваемых сценариев развития эпидемий на различных территориях.

Одним из перспективных путей развития инструмента является составление базы данных и разработка мультиагентных моделей распространения других инфекций с учетом механизмов передачи и особенностей инфекционного процесса, а также с использованием более широкого набора противоэпидемических мероприятий (выявление и изоляция инфицированных лиц, меры по прерыванию механизма передачи инфекции, меры по экстренной или плановой вакцинации), включая оценку их стоимости, что поможет экспертам при принятии управленческих решений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chowell G, Sattenspiel L, Bansal S, Viboud C. Mathematical models to characterize early epidemic growth: A review. *Phys Life Rev.* 2016; 18: 66-97. doi:10.1016/j.plev.2016.07.005.
2. Боев Б.В., Салман Э.Р., Асатрян М.Н. Применение компьютерного инструментария для прогнозирования водных вспышек гепатита А техногенного характера с оценкой эффективности мер противодействия // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2010. — №3(52). — С.57-62. [Boev BV, Salman ER, Asatryan MN. Application of computer tools for the prediction of water outbreaks of hepatitis A manmade with assessing the effectiveness of counteraction. *Epidemiology and vaccinal prevention.* 2010; 3(52): 57-62. (In Russ).]

3. Асатрян М.Н., Герасимук Э.Р., Логунов Д.Ю. и др. Прогнозирование динамики заболеваемости COVID-19 и планирование мероприятий по вакцинопрофилактике населения Москвы на основе математического моделирования // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2020. — №97(4). — С.289-302. [Asatryan MN, Gerasimuk ER, Logunov DY, et al. Predicting the dynamics of Covid-19 incidence and planning preventive vaccination measures for Moscow population based on mathematical modeling. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2020; 97(4): 289-302. (In Russ).] doi:10.36233/0372-9311-2020-97-4-1.
4. Tracy M, Cerdá M, Keyes K. Agent-Based Modeling in Public Health: Current Applications and Future Directions. *Annu Rev Public Health*. 2018; 39(1): 77-94. doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-014317.
5. Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N, Beutels P. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006-2015). *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1). doi:10.1186/s12879-017-2699-8.
6. MacNamee B, Cunningham P. Creating socially interactive no-player characters: The μ -SIV system. *Int J Intell Games & Simulation*. 2003; 2: 28-35.
7. Clarke K. Advances in Geographic Information Systems. *Comput Environ Urban Syst*. 1986; 10(3-4): 175-184. doi:10.1016/0198-9715(86)90006-2.
8. Perez L, Dragicevic S. An agent-based approach for modeling dynamics of contagious disease spread. *Int J Health Geogr*. 2009; 8(1): 50. doi:10.1186/1476-072x-8-50.
9. Hunter E, Mac Namee B, Kelleher J. Correction: An open-data-driven agent-based model to simulate infectious disease outbreaks. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0211245. doi:10.1371/journal.pone.0211245.
10. Negri E, Fumagalli L, Macchi M. A Review of the Roles of Digital Twin in CPS-based Production Systems. *Procedia Manuf*. 2017; 11: 939-948. doi:10.1016/j.promfg.2017.07.198.
11. Rosen R, von Wichert G, Lo G, et al. About The Importance of Autonomy and Digital Twins for the Future of Manufacturing. *IFAC-PapersOnLine*. 2015; 48(3): 567-572. doi:10.1016/j.ifacol.2015.06.141.
12. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Петров Е.Ю. и др. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — №3. — С.4-9. [Onishchenko GG, Shakhgildyan IV, Petrov EY. Waterborne outbreak of hepatitis A in Nizhni Novgorod. *Epidemiology and infectious diseases*. 2007; 3: 4-9. (In Russ).]
13. Бургасова О.А., Саяпина Л.В., Волкова В.М. и др. Анализ и прогнозирование заболеваемости вирусным гепатитом А в Российской Федерации с использованием планграфика Вальда // Проблемы особо опасных инфекций. — 2020. — №1. — С.69-75. [Burgasova OA, Sayapina LV, Volkova VM, et al. Analysis and Forecasting of Viral Hepatitis A Morbidity in the Russian Federation Using the Wald's Schedule. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 1: 69-75. (In Russ).] doi:10.21055/0370-1069-2020-1-69-75.
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu: Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2021. 256 p. (In Russ).]
15. Мукомолов С.Л., Михайлов М.И., Семенов Т.А. и др. Бремя гепатита А в Российской Федерации: научный обзор // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2014. — №6(79). — С.24-34. [Mukomolov SL, Mikhailov MI, Semenenko TA, et al. Review: Burden of hepatitis A in Russian Federation. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2014; 6(79): 24-34. (In Russ).]
16. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск. / Под ред. Покровского В.И., Тотоляна А.А. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2018. [Virusnye gepatity v Rossiiskoi Federatsii. Analiticheskiy obzor. 11 vypusk. Ed by Pokrovskii V.I., Totolyan A.A. Saint Petersburg: Pasteur Institute; 2018. (In Russ).]
17. Асратян А.А., Сипачева Н.Б., Готвянская Т.П. и др. Сероэпидемиологические особенности гепатита А на отдельных территориях Центрального Федерального округа. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — №4. — С.17-23. [Asratyan AA, Sipacheva NB, Gotvyanskaya TP, et al. Seroepidemiological characteristics of hepatitis A in some areas of Central Federal District of Russia. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2018; 4: 17-23. (In Russ).] doi:10.18565/epidem.2018.4.17-23.