

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
«КІЇВСЬКИ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»**

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

До захисту допущено

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ О.Р. Чертов

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 р.

**ДИПЛОМНА РОБОТА  
на здобуття ступеня бакалавра**

зі спеціальності 6.040301 «прикладна математика»

на тему: «Математичне моделювання ефективного забезпечення вакцинами проти грипу населення України»

Виконала: студентка 4 курсу, групи КМ-11

Безсмертна Аліна Володимирівна

Керівник:

Доцент кафедри ПМА, к.т.н., доцент Олефір О.С.

Консультанти:

- з предметної області к.б.н., с. н. с. Соловйов С.О.

- з нормоконтролю старший викладач Мальчиков В.В.

Рецензент: к.т.н., доцент Потапова К.Р.

Засвідчую, що у цій дипломній роботі  
немає запозичень з праць інших авторів  
без відповідних посилань.

Безсмертна А.В.

**Національний технічний університет України**  
**«Київський політехнічний інститут»**

Факультет прикладної математики

Кафедра прикладної математики

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Спеціальність 6.040301 «Прикладна математика»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ О.Р. Чертов

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 р.

**ЗАВДАННЯ**

**На дипломну роботу студента**

Безсмертній Аліні Володимирівні

1. Тема роботи «математичне моделювання ефективного забезпечення вакцинами проти грипу населення України»  
керівник роботи – доцент Олефір Олександр Степанович  
 затверджені наказом по університету від ”19” травня 2015 р. № 1039-С.

2. Строк подання студентом роботи “12” червня 2015р.

3. Вихідні дані для виконання дипломної роботи:

- дані демографічних спостережень та методики прогнозування Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

4. Перелік задач, які мають бути вирішенні:

- вивчити літературні джерела за тематикою дослідження, в тому числі методики побудови математичних моделей в медицині
- провести аналіз математичних методів прогнозування в медицині

- обґрунтувати вибір метода прогнозування
- розробити математичну модель для прогнозування вакцинації населення України
- провести аналіз чутливості моделі

5. Перелік обов'язкового ілюстрованого матеріалу:

- теоретичні викладення щодо побудови математичної моделі для прогнозування вакцинації населення України
- алгоритм прогнозування

6. Консультант з предметної області – к.б.н., с.н.с. НМАПО ім. П.Л. Шупика Соловйов С.О.

7. Дата видачі завдання: 28 жовтня 2015 р.



## Календарний план

№ з/п	Назва етапів роботи та питань, які мають бути розроблені відповідно до завдання	Термін виконання	Відмітка керівника про виконання завдань
1.	Вивчення літератури за тематикою роботи та збір даних	10.10.2014	
2.	Проведення порівняльного аналізу математичних методів прогнозування ефективності вакцинації	15.11.2014	
3.	Підготовка матеріалів першого розділу дипломної роботи	15.02.2015	
4.	Розроблення математичної моделі для прогнозування ефективності вакцинації	15.03.2015	
5.	Підготовка матеріалів другого розділу дипломної роботи	01.04.2015	
6.	Підготовка матеріалів третього розділу дипломної роботи	15.04.2015	
7.	Перевірка розробленої моделі	01.05.2015	
8.	Підготовка матеріалів четвертого розділу дипломної роботи	15.05.2015	
9.	Підготовка графічної частини дипломної роботи	25.05.2015	
10.	Оформлення дипломної роботи	01.06.2015	

Студент \_\_\_\_\_ Безсмертна А.В.

Керівник роботи \_\_\_\_\_ Олефір О.С.

## АНОТАЦІЯ

Дана дипломна робота присвячена розробленню математичної моделі для прогнозування ефективності вакцинації населення проти грипу.

Метою роботи є створення математичних моделей оптимального забезпечення грипозними вакцинами для прогнозування попередженої кількості нових випадків захворювання на грипу та зменшення постгрипозних ускладнень.

В роботі виконано порівняльний аналіз математичних методів прогнозування ефективності вакцинації та доцільність їх використання. Було запропоновано стаціонарну модель, яка відображає кореляційний зв'язок між пневмонією, грипом, ГРВІ та хронічними бронхітами та слугують підходом вирішення задачі максимізації кількості попереджених випадків захворювання на пневмонію після перенесеного грипу за допомогою вакцинації.

На основі статистичних даних було визначено параметри запропонованої оптимізаційної моделі забезпечення населення України вакцинами проти грипу в умовах обмеженого бюджету. Наведено приклад її використання та показано оптимальне розподілення загального бюджету по регіонам Україні.

Впровадження програми вакцинації грипозними вакцинами має значний ефект зменшення захворюваності пневмоніями в Україні

Робота складається з вступу, 4 розділи та висновків і налічує 58 сторінок. Містить 16 ілюстрованих матеріалів, 4 таблиці, 3 додатки та посилання 20 літературних джерел.

Перелік ключових слів: грип, ГРВІ, хронічні бронхіти, пневмонія, вакцинація, оптимізація.

## ABSTRACT

This degree work is devoted to the development of a mathematical model to forecast the effectiveness of the vaccination against influenza.

The goal is to create mathematical models to ensure optimal influenza vaccine for prevention new cases of influenza and reducing post-influenza complications.

In the work the comparative analysis of the mathematical methods of forecasting the vaccine effectiveness and appropriateness of the methods use is carried out. The stationary model which reflects the correlation among pneumonia, influenza, SARS and chronic bronchitis and serves as an approach for solving the problem of maximizing the number of cases of pneumonia following influenza which are prevented through vaccination was suggested.

On the basis of the statistical data the parameters of the suggested optimization model for providing the population of Ukraine with vaccines against influenza with a limited budget were determined. An example of its use is given and the optimal distribution of the total budget of Ukraine to its regions is showed.

The implementation of the program of vaccination against influenza has a significant effect on reducing the incidences of pneumonia in Ukraine.

The work consists of the introduction, 4 chapters and conclusions and includes 58 pages. It contains 16 illustrated materials, 4 tables, 3 annexes and 20 references.

Key words: influenza, SARS, chronic bronchitis, pneumonia, vaccination, optimization.

## ЗМІСТ

СПИСОК ТЕРМІНІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ .....	9
ВСТУП .....	10
1 ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ.....	12
2 АНАЛІЗ ПРЕДМЕТНОЇ ОБЛАСТІ ТА МАТЕМАТИЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІЖЕНЬ .....	13
2.1 Грип та постгрипозні ускладнення .....	13
2.2 Вакцинація проти грипу .....	15
2.3 Математичні методи опису моделей ефективності вакцинації.....	16
2.3.1 Стационарна модель в порівнянні з динамічною .....	17
2.3.2 Детермінована модель в порівнянні зі стохастичною .....	17
2.3.3 Агрегатна модель в порівнянні з індивідуально-орієнтованою....	18
2.3.4 Дискретна модель в порівнянні з неперервною .....	19
2.3.5 Відкрита модель в порівнянні із замкнutoю .....	19
2.3.6 Лінійна модель в порівнянні з нелінійною .....	20
2.3.7 Класифікація типів моделей .....	21
2.4 Висновки .....	26
3 ВИБІР МЕТОДУ ТА ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ.....	27
3.1 Стационарна модель захворюваності на грип та його ускладнень.....	27
3.1.1. Стационарна модель, що описує природній процес захворюваності .....	27
3.1.2. Стационарна модель, що описує природній процес захворюваності з вакцинацією .....	29
3.2 Висновки .....	30

4 ПРОГРАМНА РЕАЛІЗАЦІЯ ТА ПРИКЛАД РОБОТИ МОДЕЛІ.....	31
4.1 Визначення коефіцієнтів .....	31
4.2 Адекватність моделі.....	32
4.3 Отримані результати.....	32
4.4. Аналіз чутливості моделі .....	34
4.5   Висновки.....	37
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>38</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....</b>	<b>39</b>
<b>ДОДАТОК.....</b>	<b>42</b>
<b>ДОДАТОК А – Лістинг програми.....</b>	<b>42</b>
<b>ДОДАТОК Б – Презентація дипломної роботи .....</b>	<b>51</b>
<b>ДОДАТОК В – Вихідні дані .....</b>	<b>58</b>



## СПИСОК ТЕРМІНІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;  
ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції;  
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;  
CEA (Cost-Effectiveness Analysis) – економічна ефективність аналізу;  
SIR (Suspected – Infected – Reduced) – група моделей зображення процесу захворюваності, що базуються на тому, що в кожен момент часу людина можна знаходитись у одному із трьох станів – сприйнятлива, інфікована або вилікувана (має імунітет);



## ВСТУП

Спалахи епідемій захворювань мають значний вплив на загальну смертність популяції. Однією з таких хвороб є грип, вірус якого зазнає значного поширення, в результаті чого чималі маси індивідуумів інфікуються та переходят у стан хворих на грип.

Було проведено багато досліджень пов'язаних із поширенням вірусу грипу, через його вагомий вплив на кількість смертей в сучасному світі. Це стає особливо очевидним під час пандемій, найбільш помітними з яких 1918 пандемія грипу H1N1 (іспанка), яка вбила приблизно 50100 млн осіб по всьому світу [1] і останньою з яких є пандемія грипу H1N1 у 2009 році. До інших спалахів пандемії грипу відносять H2N2 пандемічний грип (Азіатський грип 1957) і H3N2 пандемічний грип (Гонконгський грип 1968). З тих часів пандемії грипу та епідемії становлять загрозу, тому вони важливі для розуміння.

Як правило, захворювання що передаються вірусними агентами, такі як грип, надають імунітет проти повторної інфекції. Грип А є найбільш тяжким захворюванням, та взагалі спричиняє пандемію. Вірус цього типу має великий вплив на населення, зростає смертність, багато коштів витрачається лікарнями на дослідження вірусу та лікування хворих. Річні епідемії грипу зазвичай з'являються восени або взимку і впливають у середньому на 10 – 20% загальної чисельності населення кожного року. Епідемії, як правило, результат частих дрібних антигенних змін вірусу.

Проте, в ході аналізу смертних випадків, спричинених грипом, було встановлено, що грип відіграє опосередковану роль, оскільки смерть настає в результаті вторинних захворювань, збудником яких є бактеріальні інфекції.

Не можна обминути і той факт, що смертність від грипу та його ускладнень займає перше місце серед всіх інфекційних захворювань [3].

Окрім цього, грип може давати ускладнення у вигляді негоспітальних бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, серед яких провідне місце займає пневмонія. За статистичними даними, пневмонія посідає перше місце серед причин летальності і смертності від усіх інфекційних захворювань, шосте — серед усіх причин летальності і четверте — серед причин смертності у хворих старше 65 років [4].

Саме тому є актуальною розробка та дослідження моделі захворюваності на грип, а також дослідження методів впливу на захворювання задля зменшення впливу хвороби та її наслідків на життя та здоров'я населення. Кількість відомих адекватних моделей, які враховують описані залежності між грипом та вторинними бактеріальними захворюваннями, обмежена трьома, дві з яких виділяються своєю складністю через надмірність параметрів. Аби мати можливість провести якісний аналіз, в даній роботі ми розглянемо дещо простішу, але все ж адекватну математичну модель [1]. Якісний аналіз за допомогою моделі дозволить знайти максимальну кількість індивідуумів із симптомами грипу під час епідемії, виявити, чи відбудеться епідемія при заданих початкових параметрах для грипу та множини сприйнятливих осіб, а також інші наслідки для епідемії в результаті зміни тих чи інших параметрів.

## 1 ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Метою роботи є створення математичних моделей оптимального забезпечення протигрипозними вакцинами для прогнозування попередженої кількості нових випадків захворювання на грипу та зменшення постгрипозних ускладнень.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Визначити залежність між пневмонією, грипом, ГРВІ та хронічним бронхітом.
2. Розробити математичну модель перебігу захворювання на пневмонію населення України.
3. Перевірити розроблену модель на основі даних спостережень за 2011-2013 рр.
4. На основі розробленої моделі розробити модель перебігу вакцинопрофілактики населення;
5. Проаналізувати дані, отримані із результатів реалізації моделі вакцинопрофілактики.

Об'ектом даного дослідження є залежність між захворюваністю на грип та постгрипозними ускладненнями у населення України.

Предметом даного дослідження є інформаційні технології прогнозування захворюваності на грип та пневмонію та ефективності вакцин проти грипу.

## 2 АНАЛІЗ ПРЕДМЕТНОЇ ОБЛАСТІ ТА МАТЕМАТИЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1 Грип та постгрипозні ускладнення

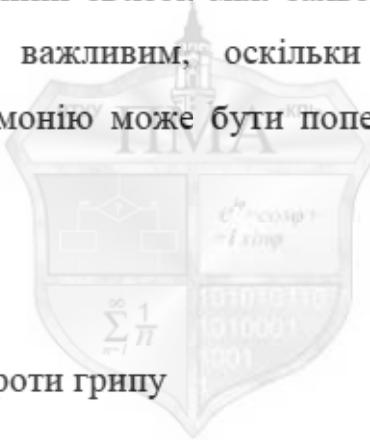
За даними ВООЗ, щорічна смертність від гострих респіраторних вірусних інфекцій та їх ускладнень складає майже 4,5 млн. осіб в рік [5]. В Україні грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) залишаються найбільш розповсюдженою інфекційною патологією. Так згідно даних Центру грипу та ГРВІ МОЗ України пік рівня захворюваності на грип в останні роки коливається від 17 до 45 на 100 тис. дорослого населення [6]. Смертність від грипу та його ускладнень займає перше місце серед всіх інфекційних захворювань, при цьому в структурі смертності на пацієнтів віком старших за 65 років припадає 80 - 90% [5, 7]. На основі різних спостережень, проведених в різних країнах світу, грип вважається важливим чинником високих темпів захворюваності на бактеріальні пневмонії, при цьому ступінь кореляційного зв'язку між захворюваністю на грип і пневмоніями коливається від низького до помірного. Приблизно в 75 % хворих на грип, що ускладнюється тяжким перебіgom пневмонії, має місце бактеріальна суперінфекція. Найчастішими збудниками вторинної бактеріальної пневмонії є *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, а також *Haemophilus influenzae*. Зазвичай, на фоні покращання загального самопочуття, через 4-5 діб від початку захворювання (іноді через 1-2 тижні) респіраторна симптоматика знов "повертається": з'являється продуктивний кашель із гнійним мокротинням, посилюється задишка тощо. При фізикальному дослідженні виявляють ознаки ущільнення легеневої тканини, що займає одну чи більше часток, рідше - в обох легенях; у деяких випадках виявляються порожнини

деструкції легеневої тканини. Страфілококова суперінфекція - одна з основних причин смерті хворих на грип. Клінічно характеризується швидким погіршенням самопочуття пацієнтів та ознаками прогресуючої гіпоксемії [7-11]. За нашими даними захворюваність на пневмонію має тісний зв'язок з циркуляцією грипу як під час періоду сезонних епідемій так і під час пандемії грипу 2009-2010 рр. в Україні. При цьому захворюваність на грип має послідовну тенденцію до зростання, незважаючи на деякі відмінності в строках і тривалості циркуляції грипу в різних регіонах нашої країни [12].

Ці дані дозволяють вважати грип стратегічно важливою медичною проблемою, яка потребує впровадження ефективних уніфікованих протиепідемічних заходів і їх чіткої координації для зменшення рівня захворюваності, соціальних та економічних втрат. В Україні активно формується правове поле державної політики у сфері профілактики інфекційних хвороб, в тому числі грипу та ГРВІ. Зокрема, прийнято Закони України «Про захист населення від інфекційних хвороб», «Про затвердження Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009 – 2015 роки», Накази МОЗ України «Про заходи щодо профілактики і боротьби з грипом та гострими респіраторними інфекціями в Україні», «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», а також міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» [13-17]. На думку вітчизняних авторів в нашій країні спостерігається періодичне зростання захворюваності на грип та ГРВІ, що вказує на недостатню реалізацію існуючих можливостей системного забезпечення зниження цієї захворюваності особливо у працездатного населення, а серед перешкод, які унеможливлюють подальше підвищення ефективності профілактики грипу та ГРВІ, можна виділити проблеми недостатньої розробки організаційно-управлінських заходів щодо

впровадження імунопрофілактики грипу серед працездатного населення України [18].

Аналіз статистичних даних з використанням методів математичного моделювання достатньо широко впроваджується в практику охорони здоров'я в світі [19, 20]. Саме створення математичних моделей, наприклад, для визначення залежності між різними патологічними станами респіраторного тракту, може стати вдалою спробою розуміння наслідків впливу заходів імунопрофілактики грипу на захворюваність пневмонією, як ускладнення, що ним спричинене, а ефективність таких управлінських заходів в значній мірі залежить від збалансованої моделі забезпечення населення грипозними вакцинами для активної імунізації населення України. Навіть незначний зв'язок між захворюваністю на пневмонію та грип є надзвичайно важливим, оскільки певна кількість випадків захворювання на пневмонію може бути попереджена шляхом вакцинації проти грипу.



## 2.2 Вакцинація проти грипу

Змінюючи класичну SIR (Susceptible – вразливий, Infected – інфікований, Recovered – видужалий) модель з епідеміології, включаючи вторинну бактеріальну інфекцію, ми розробили модель, яка може бути використана для оцінки кількості людей, які будуть інфіковані спочатку грипом, а потім бактеріальною інфекцією. Маючи знання про те, як буде поширюватися хвороба, можуть бути значно зменшені наслідки, а в ідеалі багато смертей можна буде запобігти. Модель може бути використана, щоб дослідити, як різні рівні вакцинації в популяції можуть бути використані для запобігання поширенню грипу, таким чином, зменшуючи кількість кандидатів в об'єднанні, щоб отримати вторинну бактеріальну

інфекцію, на додаток до грипу, і, таким чином, зменшуючи кількість смертей через вторинну бактеріальну інфекцію. Модель також може бути використаний для дослідження то, як різні рівні карантину можуть також допомогти запобігти поширенню грипу і, таким чином, обмежити об'єднання для вторинних бактеріальних ускладнень і потенційних смертей в цілому.

### 2.3 Математичні методи опису моделей ефективності вакцинації

У цьому розділі ми розглянемо ключові ознаки підходів моделювання, опишемо деякі з основних переваг і недоліків моделей, які мають різні атрибути, описані нижче. Покладаючись на класифікацію моделей, запропонованих іншими, ми пропонуємо іншу, яку ми вважаємо корисною. Моделі можуть бути класифіковані залежно від того, чи мають вони наступні ознаки:

1. Основні особливості моделі змінюються в часі (динамічні) чи ні (стационарні);
2. Будь-які зміни в моделі відбуваються випадковим чином (стохастичні або імовірнісні) або правила зміни наперед визначені (детерміновані);
3. Поведінка населення в моделі моделюється, використовуючи сукупні змінні, значення яких є середнім числом населення (агрегатні), або поведінку людей в населенні відстежується (індивідуально-орієнтовані);
4. Події, як передбачається, відбуваються в дискретному часовому інтервалі (дискретні) або в точці континууму (неперервні);
5. Модель дозволяє людям входити (відкриті) чи ні (замкнуті);
6. Модель виражається в рівняннях, що є функціями лінійно пов'язаних параметрів (лінійні) чи ні (нелінійні).

### 2.3.1 Стационарна модель в порівнянні з динамічною

При моделюванні інфекційного захворювання ключове питання полягає в тому, як визначити силу інфекції, (тобто швидкість, з якою люди заражаються інфекцією). У стационарній моделі, сила інфекції постійна в часі (або змінюється залежно від віку чи інших індивідуальних факторів). В динамічній моделі ймовірність зараження людини залежить від її контактів з іншими людьми, коефіцієнта передачі інфекції та розподілу інфекції в населенні з часом.



### 2.3.2 Детермінована модель в порівнянні зі стохастичною

При розробці моделі для програми вакцинації (або медичних втручань в цілому), важливе аналітичне рішення полягає в тому, чи включити поняття імовірності в модель. Якщо події можуть виникати випадково (випадковим чином), то такий тип моделі вважається стохастичним. І навпаки, в детермінованій моделі, всі події відбуваються заздалегідь визначенім чином залежно від значень параметрів і початкових умов моделі. І динамічна передача, і стационарна моделі можуть бути детермінованими або стохастичними. А стохастична динамічна модель передачі може бути доцільним вибором при моделюванні інфекційного захворювання епідемії в невеликому населенні. Такі епідемії можуть дуже залежати від ймовірності, оскільки збудники інфекції передані з різними ймовірностями передачі. При використанні

стохастичної моделі або в межах стаціонарної, або динамічної структури моделі передачі, ускладнює, але може забезпечити більш комплексну оцінку впливу мінливості і невизначеності.

### 2.3.3 Агрегатна модель в порівнянні з індивідуально-орієнтованою

В агрегатній моделі людей поділяють на групи (так звані медичні стани) залежно від їх стану здоров'я або інших відповідних змінних. Люди в кожному відділенні переміщаються згідно значень на агрегованому рівні (тобто середня кількість людей, що належать відділенню або населенню в цілому), і модель записує кількість осіб в кожному відсіку. Одне обмеження цього підходу полягає в тому, що кількість віддіlenь швидко збільшується зі складними захворюваннями, оскільки використовується більше змінних для нашарування населення в моделі.

Наприклад, якщо прогноз, вигідність, витрати і розрізняються залежно від індивідуальних факторів, та / або якщо пам'ять про історію індивіда є важливим чинником, що визначає майбутні ймовірності, то число віддіlenь швидко збільшується. Якщо модель інтересу являє собою просту детерміновану статичну модель, обчислювальне навантаження може залишитися задовільним навіть з великою кількістю станів. Якщо модель є динамічною (кількість станів збільшується), є значне обчислювальне навантаження в захопленні контактів між людьми, які належать різним відділенням. Індивідуально-орієнтована модель (або модель мікромоделювання) може подолати це обмеження, відстежуючи поведінку кожної людини.

### 2.3.4 Дискретна модель в порівнянні з неперервною

Основна відмінність між «дискретними» і «неперервними» моделями - вимірювання вибору часу подій. У дискретної моделі подія, як передбачається, відбувається в одному з дискретних часових кроків, в той час як в неперервній моделі, подія може відбутися в будь-який момент часу на континуумі. Приклад безперервної моделі - динамічна модель, виражена у вигляді диференціальних рівнянь. Відомо, що часовий крок, який використовується в моделі з дискретним часом, може вплинути на результати моделі, частково тому, що такі моделі допускають появу тільки одного подія на кожному часовому кроці. Відповідно, вибір періоду може бути важливим чинником у виборі типу моделі для медичного втручання, особливо, коли є потреба змоделювати кілька одночасних подій в одному часовому кроці (наприклад, наявність супутніх захворювань). У цьому випадку рекомендуються моделі з дискретним часом з невеликим фіксованим інтервалом або неперервна модель. Неперервна модель може забезпечити більш точні результати, принаймні в теорії, але це може включати в себе більш високе обчислювальне навантаження. Крім того, оскільки важко отримати чисельні рішення неперервної моделі, з практичних причин, неперервні диференціальні рівняння часто апроксимуються в дискретні диференціальні рівняння.

### 2.3.5 Відкрита модель в порівнянні із замкнutoю

Відкрита модель дозволяє людям входити і виходити з моделі з плином часу, тоді як замкнута модель не допускає нові входження. Приклад замкнutoї моделі - єдине моделювання осіб, що народилися в

одному і тому ж році, використовуючи модель Маркова. Одним із прикладів відкритої моделі - динамічна модель передачі, яка дозволяє вступ "сприйнятливих" (або неінфікованих) осіб в моделі (наприклад, через народження протягом часу) поповнення групи вразливих. [52]. У той час як динамічні моделі передачі часто відкриті, вони можуть бути замкнуті. Так само індивідуально-орієнтовані моделі мікромоделювання можуть бути або можуть не бути відкритими.

Індивідуально-орієнтовані моделі мікромоделювання, які відкриті, але статичні, часто згадуються як «моделі, засновані на популяції», і останнім часом використовується в CEAs програмах профілактики раку. Підхід відкритої моделі, заснованої на популяції, може бути дуже корисним в оцінці тенденцій минулого та прогнозування майбутніх тенденцій в хронічних неінфекційних захворювань. Відкриті моделі можуть бути великого обсягу даних (якщо хтось хоче врахувати параметри, які змінюються з часом, наприклад, світських тенденцій) і більш обчислювальними, залежно від складності базової структури. Виходи відкритої моделі, як правило залежать і від календарного року, і від віку, це прийнятний підхід моделювання при спробі безпосередньо порівняти результати динамічної моделі передачі та стаціонарної моделі мікромоделювання, або якщо один використовує вихід (наприклад, частота з часом) з динамічної моделі передачі для параметризації стаціонарної моделі мікромоделювання.

### 2.3.6 Лінійна модель в порівнянні з нелінійною

Хоча «лінійний» часто використовується для опису чогось з функцією прямої лінії, не просто розрізнати лінійну модель і нелінійну. Загалом, модель визначається як лінійна, якщо всі його функції лінійні

(тобто функції представлені лінійними рівняннями), і як нелінійна - в іншому випадку. У математиці «лінійне рівняння» відноситься до рівнянь, умови якого - константа або добуток констант, і має змінну, і найвищий ступінь умови є першим ступенем (наприклад,  $y = ax + b$ , де  $a$  і  $b$  – константи, а  $y$  і  $x$  – змінні). Цей вид рівняння представлений у вигляді прямої лінії. Але, в області статистики та економетрики, лінійна функція виражається у вигляді  $Y = X\beta + u$ , де  $Y$  – вектор спостережуваної залежності змінної розмірністю  $n \times 1$ ,  $X$  - матриця спостережуваних змінних розмірністю  $n \times k$ ,  $\beta$  є вектором параметрів ( $k \times 1$ ), а  $u$  - вектор неспостережуваних помилок ( $n \times 1$ ). Тобто, навіть коли змінні  $Y$  і  $X$ , отримані з використанням нелінійних відношень серед даних, якщо функція лінійна в параметрах, які будуть оцінені, функція лінійна (наприклад, хоча рівняння  $Y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x_2$  є поліномом і не пряма, ця функція вважається лінійною). Математичні моделі, що використовуються для СЕА рідко описують розглянуті лінійності.

### 2.3.7 Класифікація типів моделей

Слід відмітити, що серед шести характеристик, розглянутих в даному розділі, перші три вважають особливо релевантними. Інші три – пов’язані з тим, як аналітики вимірюють або обраховують результати моделі, враховуючи її структуру, і в даних моделях в явному вигляді описуються не часто. Тому узагальнюючи, маємо 8 типів моделі. Але ми вилучили ще дві категорії (стационарну і динамічну детерміновані індивідуально-орієнтовані моделі), так як вони хоча і не є неможливими, дуже часто не сумісні в контексті моделювання. Таблиця 1 представляє основні типи

моделей, які можуть бути використані при прогнозуванні наслідків для здоров'я і економічних програм вакцинації.



Таблиця 2.1 – Класифікація типів (математичних) моделей за кількома напрямками.

		Стаціонарні	Динамічні
Детерміновані	Агрегатні	<p>Детерміновані агрегатні стаціонарні моделі (Тип 1)</p> <p>1.1 Дерева рішень</p> <p>1.2 Моделі змін станів (наприклад, моделі Маркова)</p> <p>1.3 Змішані (наприклад, дерево рішень, що включає модель Маркова )</p>	<p>Детерміновані агрегатні динамічні моделі (Тип 2)</p> <p>2.1 Дискретна модель диференційних рівнянь (дискретний час)</p> <p>2.2 Звичайні диференційні рівняння (неперервний час)</p> <p>2.3 Диференціальні рівняння з частинними похідними (неперервний час)</p> <p>2.4 Інші типи моделей, що дозволяють взаємодії</p>
	Індивідуально-орієнтовані	Не зустрічаються	Не зустрічаються
Стохастичні	Агрегатні	<p>Стохастичні агрегатні стаціонарні моделі (Тип 3)</p> <p>Наприклад, моделювання Монте-Карло (вибірка результатів) дерева рішень або змін станів</p>	<p>Стохастичні агрегатні динамічні моделі (Тип 4)</p> <p>Наприклад, індивідуальний відбір розподіленої динамічної системи</p>
	Індивідуально-орієнтовані	<p>Стохастичні індивідуально-орієнтовані стаціонарні моделі (Тип 5)</p> <p>Наприклад, мікромоделювання Монте-Карло (індивідуальний відбір) дерева рішень або змін станів</p>	<p>Стохастичні індивідуально-орієнтовані динамічні моделі (Тип 6)</p> <p>6.1 Моделювання Монте-Карло (індивідуальний відбір) Марковської моделі взаємодії</p> <p>6.2 Моделювання дискретних подій</p> <p>6.3 Модель з урахуванням представників</p> <p>Наприклад, динаміка передачі на індивідуальному рівні</p>

Додатково застосувавши інші три параметри ми можемо отримати більш точно розділені типи моделей. Крім того, можлива змішана модель, яка поєднує дві категорії з сумісними і додатковими особливостями. Але ми прагнемо зберігати категорії максимально простими. В таблиці 2 показано приклади застосувань, а також переваги та недоліки типів моделей.

Таблиця 2.2 – Приклади застосувань, переваги та недоліки типів моделей

Тип моделі	Приклад	Переваги	Недоліки
Тип 1	Дерево рішень або модель Маркова за допомогою когортного моделювання	Відносно простий для розробки, легше налагоджувати, немає обчислювального навантаження, працює швидко, можна легко провести моделювання Монте-Карло другого порядку (ймовірнісний аналіз чутливості)	Якщо вплив колективного імунітету є важливим компонентом програми вакцинації, ця модель окремо не може охопити ці побічні вигоди; не здатна охопити випадковий характер подій; якщо модель є Марківською, то щоб охопити неоднорідність, кількість віддіlenь може бути громіздкою і неефективною
Тип 2	Динамічна модель передачі інфекційного захворювання	Відображає колективний імунітет; дозволяє досліджувати світові тенденції інфекційних захворювань або довгострокових ефектів програми вакцинації протягом довгого часу; дозволяє оцінку ефекту вакцинації підгруп на результатах на рівні населення	Часто складна через велику кількість невизначених параметрів, особливо при інфекційних патогенів з декількома типами, які відрізняються вірулентністю, або там, де дані про сексуальну поведінку обмежені; обмежена здатність охопити випадковий характер подій; в певний момент, кількість віддіlenь, яка повинна охопити неоднорідність, може буде громіздкою і неефективною
Тип 3	Агрегатна стаціонарна модель Монте-Карло (вибірка)	Цей тип моделювання допомагає досліджувати невизначеність навколо підсумків моделі у відносно однорідної	Якщо вплив колективного імунітету є важливим компонентом програми вакцинації, ця модель окремо не може охопити ці побічні вигоди; в певний момент, кількість віддіlenь, яка повинна охопити

	результатів )	популяції в невеликих умовах (наприклад, лікарня)	неоднорідність, може буде громіздкою і неефективною; може знадобитися додатковий час
--	------------------	---	--

Продовження таблиці 2.2

			обчислень у порівнянні з моделлю типу 1
Тип 4	Динамічна модель передачі у невеликому населенні	Може моделювати природу епідемії в маленькій громаді, такій як лікарня, в більш реальний спосіб, тому що враховує випадковість подій	В певний момент, кількість віддіlenь, яка повинна охопити неоднорідність, може буде громіздкою і неефективною; вартість розробки і налагодження моделі є висока
Тип 5	Моделювання Монте-Карло першого порядку або модель Маркова	Моделює складний перебіг захворювання в більш реалістичний спосіб шляхом охоплення декількох вимірів неоднорідності (наприклад, на основі індивідуальних чинників ризику), відстеження індивідуальної поведінки з плином часу, і включає залежність ризику майбутніх подій від попередніх. Можуть бути замкнуті (моделює одну когорту народжуваності) або відкриті (на основі населення або декількох когорт народжуваності)	Включає в себе істотні вклад часу для розробки і може бути обчислено навантажувальним і використовувати багато часу для розрахунків. Якщо використовуються формальні методи калібрування, наприклад, відповідно для кількох цілей за допомогою ймовірнісних методів, розвиток та вклад далі збільшується. Налагодження складне і забирає багато часу. Якщо вплив колективного імунітету є важливим, ця модель окремо не може охопити ці побічні вигоди.
Тип 6	Динаміка передачі на індивідуальному рівні	Цей тип моделі дозволяє максимальну гнучкість в сумісності з складним характером передачі захворювання (наприклад, за інфікуванням декількома патогенами) або людської поведінки (наприклад, паралелізм сексуальних партнерів)	Включає в себе обмеження інших складних моделей; тобто тривалий час розробки, часто потрібно більш тривалий час для обчислень, інформаційно місткий, та налагодження складне і забирає багато часу

## 2.4 Висновки

Захворювання на грип є дуже поширеним, що часто спричиняє епідемію. Також наслідки захворювання є досить небезпечними для здоров'я людини, зокрема пневмонія є смертельно небезпечною. Наразі не існує адекватного вирішення цієї проблеми для зменшення кількості захворювань. Тому було розглянуто математичні методи для побудови моделей та проаналізовано можливість їх застосування для опису процесу захворюваності.

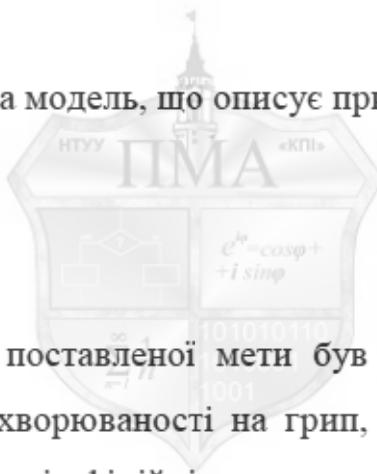


### 3 ВИБІР МЕТОДУ ТА ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ

Було обрано стаціонарну модель, яка враховує кореляційну залежність між захворюванням на пневмонією та ГРВІ, грипом та бронхітом. Такий метод дозволяє досить реально описати процес захворюваності, але разом з тим не є громіздким і складним в обчисленнях.

#### 3.1 Стационарна модель захворюваності на грип та його ускладнень

3.1.1. Стационарна модель, що описує природній процес захворюваності



Для досягнення поставленої мети був проведений інформаційний пошук даних щодо захворюваності на грип, ГРВІ, хронічні бронхіти та пневмонії. Проаналізовані офіційні статистичні дані за 2011-2013 рр. [2, 6, 18].

Відомо, що на рівні популяції захворюваність на пневмонією може корелювати із захворюваністю на грип та ГРВІ. На основі аналізу статистичних даних по кожному регіону України було запропоновано математичну модель, яка б чітко відображала такий кореляційний зв'язок між цими патологіями з наступними складовими:

$P$  – кількість населення, що захворіло на пневмонією;

$I$  – кількість населення, що захворіло на грип;

$H$  – кількість населення з хронічними бронхітами;

$G$  – кількість населення, що захворіло на інші вірусні ГРВІ.

Модель передбачає, що пневмонія може розвинутись як на основі одного захворювання, наприклад, грипу або ГРВІ іншої етіології, так і на фоні одночасного виникнення інших патологій, наприклад, хронічних бронхітів (1).

$$P_i(I_i, H_i, G_i) = a_1 I_i + a_2 H_i + a_3 G_i + a_4 \sqrt{I_i H_i} + a_5 \sqrt{I_i G_i} + a_6 \sqrt{H_i G_i} + a_7 \sqrt[3]{I_i H_i G_i} + a_8, \quad (1)$$

або за усіма регіонами в цілому:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{24} P_i(I_i, H_i, G_i) &= \\ &= \sum_{i=1}^{24} (a_1 I_i + a_2 H_i + a_3 G_i + a_4 \sqrt{I_i H_i} + a_5 \sqrt{I_i G_i} + a_6 \sqrt{H_i G_i} + a_7 \sqrt[3]{I_i H_i G_i} + a_8) \end{aligned} \quad (2)$$

де  $a_1 - a_8$  – параметри моделі;

$i$  – індекс певного регіону.

Показники захворюваності на грип, хронічний бронхіт або ГРВІ є відомими статистичними даними, а невідомі коефіцієнти  $a_i$  можна визначити, використавши метод найменших квадратів (3).

$$\begin{aligned} S(a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, a_7, a_8) &= \\ &= \sum_{i=1}^{24} (P_i(I_i, H_i, G_i) - a_1 I_i - a_2 H_i - a_3 G_i - a_4 \sqrt{I_i H_i} - a_5 \sqrt{I_i G_i} - \\ &\quad a_6 \sqrt{H_i G_i} - a_7 \sqrt[3]{I_i H_i G_i} - a_8)^2 \rightarrow \min \end{aligned} \quad (3)$$

### 3.1.2. Стационарна модель, що описує природній процес захворюваності з вакцинацією

Підходом до зменшення кількості випадків пневмоній, як ускладнень після перенесеного грипу можна розглядати максимізацію кількості попереджених випадків захворювання на пневмонію після перенесеного грипу за допомогою вакцинації. При цьому основним параметром, що характеризує ефект імунізації проти грипу є ефективне охоплення населення програмою імунізації в певному регіоні  $p_i$  (4).

$$p_i = \frac{B_i}{cost \cdot N_i} \cdot Ef \quad (4)$$

де  $B_i$  – регіональний бюджет програми імунізації,

$cost$  – вартість однієї дози грипозної вакцини,

$N_i$  – населення  $i$ -того регіону,

$Ef$  – протективна ефективність грипозної вакцини.

З урахуванням ефективного охоплення населення вакцинами максимізація цільової функції досягається завдяки оптимальному перерозподілу коштів  $B_i$  між регіонами при фіксованому загальному бюджеті (5).

$$\sum_{i=1}^{24} \bar{P}_i(I, H, G) = \\ = \sum_{i=1}^{24} \left( a_1(p_i) I_i + a_4 \sqrt{(p_i) I_i H_i} + a_5 \sqrt{(p_i) I_i G_i} + a_7 \sqrt[3]{(p_i) I_i H_i G_i} \right) \rightarrow \max \quad (5)$$

$$\sum_{i=1}^{24} B_i = const$$

### 3.2 Висновки

В даному розділі було обрано для побудови стаціонарну модель та побудовано математичні моделі, які моделюють природній процес захворюваності та вакцинацію проти захворюваності. Для ідентифікації моделей застосовується метод найменших квадратів для визначення параметрів.



## 4 ПРОГРАМНА РЕАЛІЗАЦІЯ ТА ПРИКЛАД РОБОТИ МОДЕЛІ

### 4.1 Визначення коефіцієнтів

Для визначення параметрів стаціонарної моделі були використані статистичні дані захворюваності на грип та ГРВІ, хронічні бронхіти та пневмонії за 2011-2013 рр. Для моделі (1) шляхом застосування методу найменших квадратів було складено регресійну модель. За допомогою системи комп’ютерної математики Matlab було проведено регресійний аналіз та отримано значення невідомих параметрів моделей:

$$a_1=1; a_2=0.4; a_3=0.1; a_4=-0.7; a_5=-0.4; a_6=-0.1; a_7=0.7; a_8=2193$$

За визначеними параметрами функціонального зв’язку між досліджуваними патологіями респіраторного тракту було побудовано оптимізаційну модель (6), яка відображає максимальну кількість попереджених випадків пневмонії після перенесеного грипу, тобто зменшує кількість постгрипозних ускладнень в цілому.

$$\begin{aligned}
 & \sum_{i=1}^{24} \bar{P}_i(I, H, G) = \\
 & = \sum_{i=1}^{24} (1 \cdot (p_i) I_i - 0.7 \cdot \sqrt{(p_i) I_i H_i} - 0.4 \cdot \sqrt{(p_i) I_i G_i} + 0.7 \cdot \sqrt[3]{(p_i) I_i H_i G_i}) \rightarrow \max \\
 & \sum_{i=1}^{24} B_i = const
 \end{aligned} \tag{6}$$

## 4.2 Адекватність моделі

Адекватність моделі показано на рис. 4.2.1

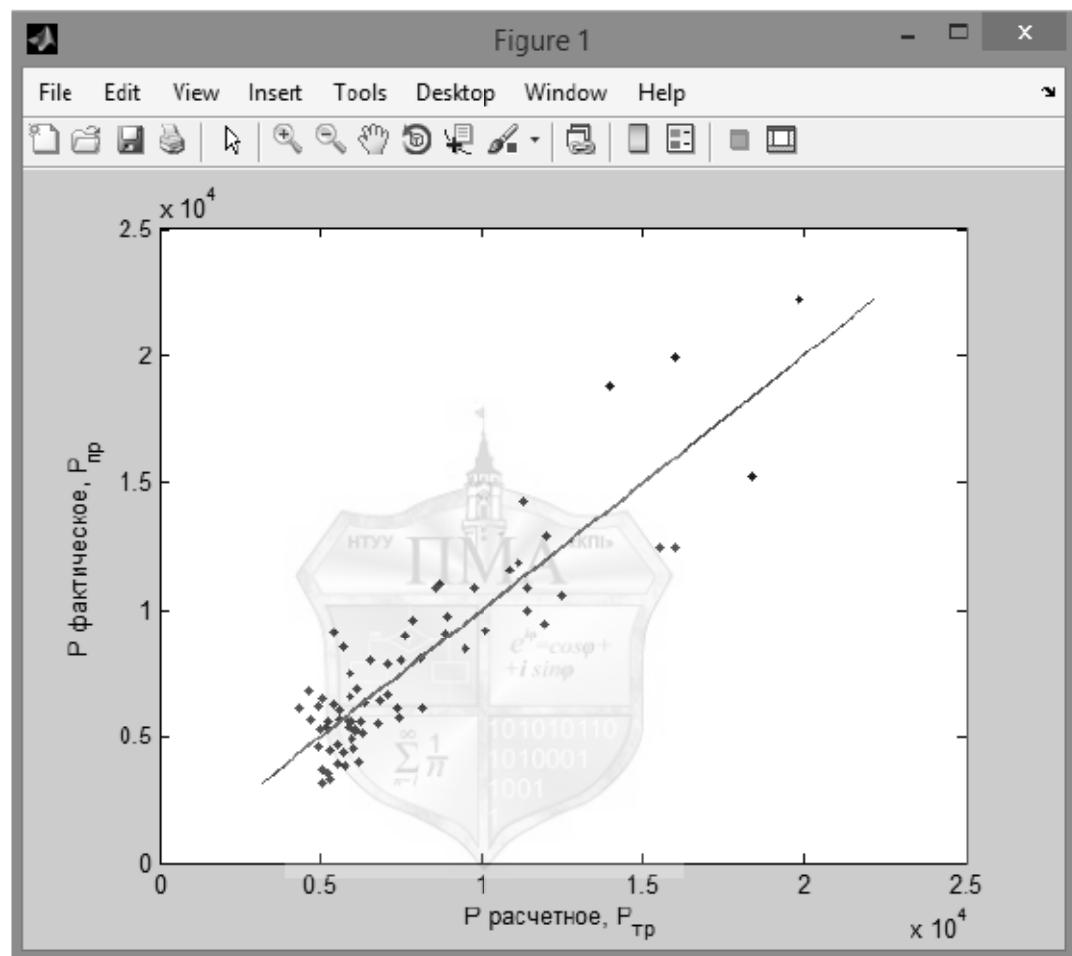


Рисунок 4.2.1 – Адекватність моделі

Відносна усереднена похибка моделі становить 0,1292.

## 4.3 Отримані результати

Ефективність вакцини  $Ef = 0.85$ , а її ціна  $cost = 120$  грн. Загальний бюджет виділений на вакцину  $B = 1600000$  грн.

### Результати оптимізації

$$\sum_{i=1}^{24} \bar{P}_i(I, H, G) \rightarrow \max$$

при розподіленні бюджетів  $b_i$  між регіонами, при умові

$$\sum b_i = B \equiv const$$

показано в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1 – Результати розподілення загального бюджету по регіонам України

Область України	Бюджет, грн
Вінницька	7759
Волинська	574
Дніпропетровська	266171
Донецька	343603
Житомирська	85702
Закарпатська	5213
Запорізька	99803
Ів.-Франківська	9703
Київська	32260
Кіровоградська	40264
Луганська	39890
Львівська	136626
Миколаївська	27259
Одеська	106732
Полтавська	63764
Рівненська	67306

Сумська	39734
Тернопільська	7275
Харківська	23381

Продовження таблиці 4.2.1

Херсонська	15345
Хмельницька	34548
Черкаська	48584
Чернівецька	2865
Чернігівська	95639

#### 4.4. Аналіз чутливості моделі

Після отримання розрахованих параметрів моделей, можемо обчислювати ефективність вакцинації за допомогою побудованої моделі (В Matlab було реалізовано модуль *cost* для обчислення ефективності вакцинації залежно від варіювання параметрів моделі.

Отримані графіки залежностей  $P_{max} = f(cost)$ ,  $P_{max} = f(B)$ ,  $P_{max} = f(cost, B)$  подано на рис. 4.4.1, рис. 4.4.2 та рис. 4.4.3 де  $cost$  — ціна вакцини,  $B$  — загальний бюджет.

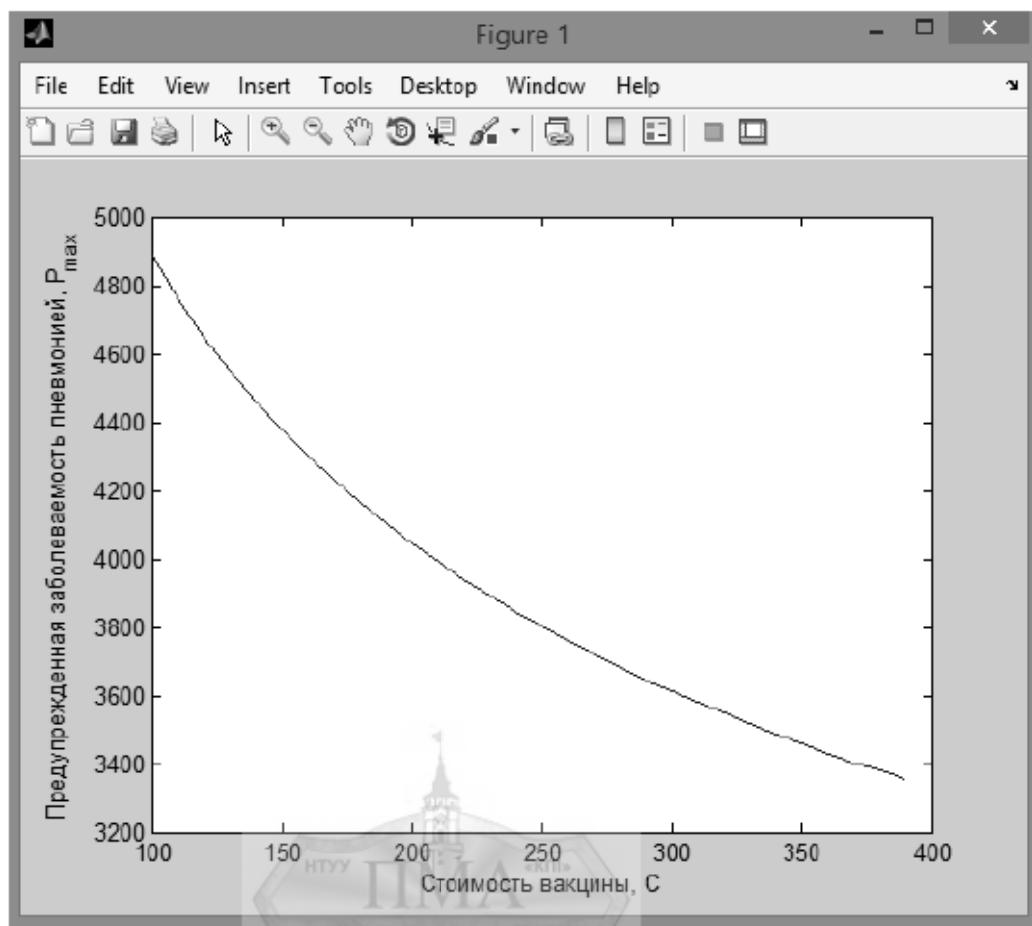


Рисунок 4.4.1 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від обсягу виділеного загального бюджету для моделі

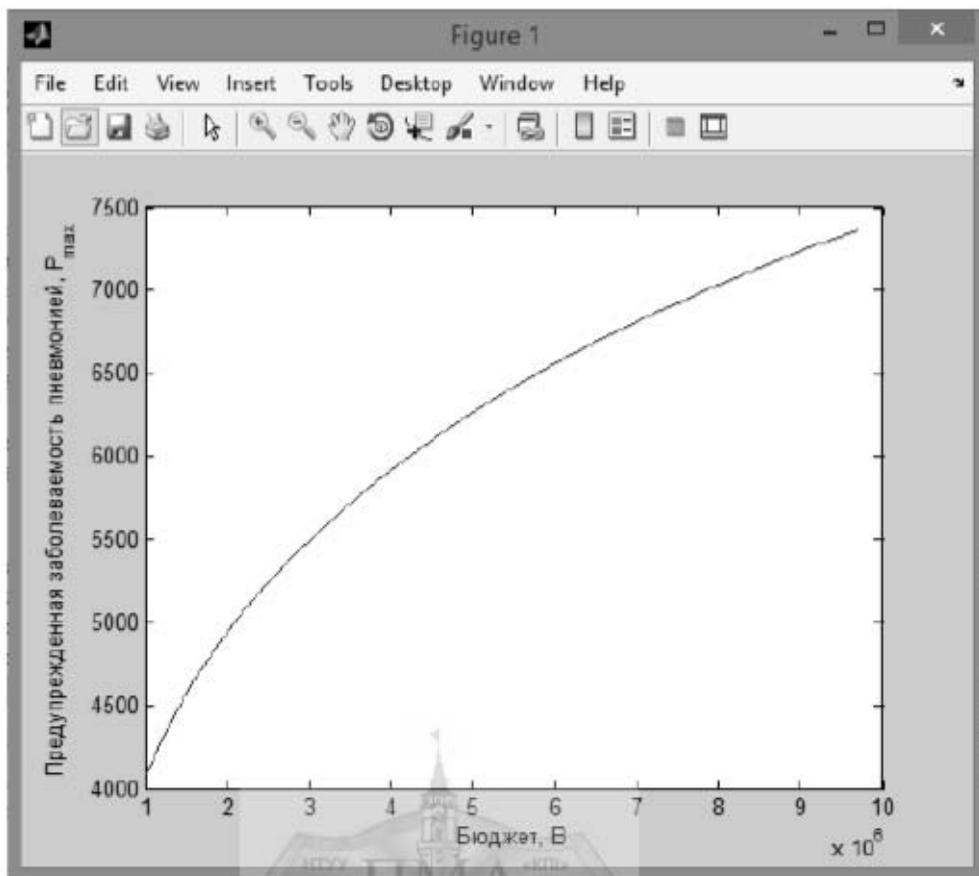


Рисунок 4.4.2 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини для моделі

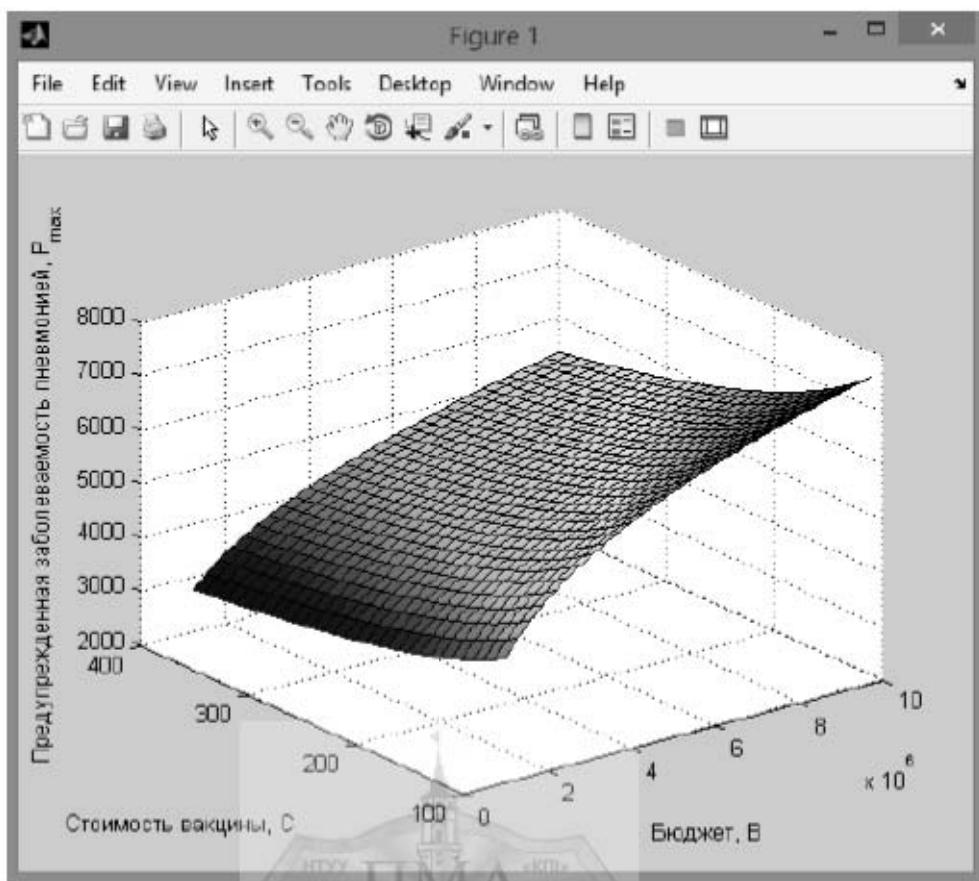


Рисунок 4.4.3 – Залежність максимальної кількості потенційно не захворілих від ціни вакцини та обсягу виділеного загального бюджету

#### 4.5 Висновки

Було перевірено адекватність моделі. Відносна усереднена похибка моделі становить 0,1292, що є хорошим показником. Було проведено аналіз чутливості моделі, який показав, що при збільшенні ціни вакцини, зменшується кількість потенційно здорових людей, а при збільшенні бюджету — їх кількість збільшується. Це підтверджує, що модель відповідає реальності.

## ВИСНОВКИ

В Україні грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) залишаються найбільш розповсюдженою інфекційною патологією.

В даній роботі було розглянуто основні моделі та методи для вирішення проблеми інфекційних захворювань.

Було розроблено стаціонарну модель функціонального зв'язку між грипом, ГРВІ та пневмоніями, як ускладненнями, що викликані цією вірусною інфекцією, як критерію оптимального забезпечення населення України грипозними вакцинами.

Відносна похибка моделі становить 0,1292, що підтверджує адекватність моделі.

В результаті ми отримали оптимальний розподіл бюджету по регіонам України з фіксованим загальним бюджетом  $B = 1600000$  грн.

Дана математична модель дозволяє прогнозувати кількість пневмоній, як постгрипозних ускладнень, що можуть бути попереджені шляхом вакцинопрофілактики грипу.

Впровадження програми вакцинації грипозними вакцинами має значний ефект зменшення захворюваності пневмоніями в Україні. Такі підходи можуть стати першим кроком в Україні при створенні експертної системи оцінки наслідків програм імунізації вакцинами проти грипу, яка може бути використана організаторами та експертами охорони здоров'я різних рівнів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Henneman K. Mathematical modeling of influenza and a secondary bacterial infection / K. Henneman, D. Van Peursem, V. Huber // WSEAS TRANSACTIONS on BIOLOGY and BIOMEDICINE. — 2013. — Vol. 10 — P. 1–11.
2. Dang U. Can Interactions between Timing of Vaccine-Altered Influenza Pandemic Waves and Seasonality in Influenza Complications Lead to More Severe Outcomes? / U. Dang, C. Bauch // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6 — P. 1–9.
3. Lutay M. I. Atherosclerosis: a modern view of the pathogenesis / Ukr. cardiol. mag. — 2003. No. 1. — P. 12-16.
4. Дзюблік Я.О. Ретроспективний аналіз захворюваності на грип та пневмонії в окремих регіонах України та синергізму між ними / Дзюблік Я.О., Соловйов С.О. // Проблеми екології та медицини. — 2014. Том 18 №3-4 — ст. 19
5. Зайцев А.А. Грипп: диагностика и лечение/ А.А. Зайцев, А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал.— 2008.—№16(22).— с.1494–1496.
6. Інформаційні бюллетні щодо ситуації грипу та ГРВІ в Україні. Доступ з сайту: <http://www.cses.gov.ua/aktualni-pitannya/>
7. Діагностика, лікування та профілактика грипу / І. В. Дзюблік, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко, Н. О. Виноград. – К. : Медкнига, 2011. – 190 с.
8. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике/ Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. [и др.]//. –М., 2010. –106 с.

9. Talbot TR. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation/ TR Talbot, KA Poehling, TV Hartert [et al]//Am J Med.–2005.–№118.–pp.285–291.
10. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006 – 2013 рр. [Текст]. Під ред. проф. Ю.І. Фещенка. – Київ, 2014. – 43 с.
11. Дзюблік О.Я. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію / О.Я. Дзюблік, І.В. Дзюблік, Р.Є. Сухін [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. -2010. - № 1. - С. 27-30.
12. Дзюблік Я.О. Ретроспективний аналіз захворюваності на грип та пневмонії в окремих регіонах України та синергізму між ними / Я.О. Дзюблік, С.О. Соловйов // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 19 –23.
13. Про затвердження Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009 – 2015 роки: Закон України від 21 жовтня 2009 року №1658-VI [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.zakon.rada.gov.ua>.
14. Про затвердження Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002-2011 роки: Постанова КМУ від 10 січня 2002 р. №14 [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.zakon.rada.gov.ua>.
15. Про захист населення від інфекційних хвороб: Закон України від 06.04.2000 р. № 1645 – III [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.zakon.rada.gov.ua>.
16. Про заходи щодо профілактики і боротьби з грипом та гострими інфекціями в Україні: Наказ МОЗ України від 09.02.1998 №30 [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
17. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних

препаратів: Наказ МОЗ України від 03.02.2006 №48 [Електронний ресурс]  
– Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

18. Голованова І. А. Нормативно-правові аспекти організаційно-управлінських заходів щодо профілактики грипу та ГРВІ / І. А. Голованова, О. В. Гапон, В. Л. Філатова // Світ медицини та біології. - 2012. - № 1. - С. 50-52.

19. Matrajt L. (2013) Optimal Vaccine Allocation for the Early Mitigation of Pandemic Influenza / L Matrajt, ME Halloran, IM Jr Longini // PLoS Comput Biol.-2013.-9(3).-e1002964.

20. Aaby K. Embracing computer modeling to address pandemic influenza in the 21st century / K. Aaby, R. Abbey, J. Herrmann [et al] // J. Public Health Manag. Pract.-2006.-12(4).-365–372.

