

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ**  
**«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ**  
**імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**  
**Факультет біотехнології і біотехніки**  
**Кафедра біоінформатики**

«На правах рукопису»  
УДК578.823:615.371

До захисту допущено:  
Виконуючий обов'язки  
завідувача кафедри  
\_\_\_\_\_Ю.П. Горго  
«\_\_»\_\_\_\_\_2021 р.

## **Магістерська дисертація**

**на здобуття ступеня магістраосвітньо-науковою програмою**  
**«Біотехнології»**  
**зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія»**  
**на тему: «Розробка оптимальної моделі потреби виробництва**  
**ротавірусних вакцин з розрахунком стадії культивування»**

Виконала:

студентка VI курсу, групи БМ-91мн  
Юрченко Олександра Анатоліївна \_\_\_\_\_

Науковий керівник:

доцент кафедри біоінформатики, к.т.н., с.н.с.,  
Маринченко Лоліта Вікторівна \_\_\_\_\_

Консультант з експериментальної частини:

Доцент кафедри вірусології, доктор  
фармацевтичних наук, старший дослідник,  
Соловйов Сергій Олександрович \_\_\_\_\_

Рецензент:

Доцент кафедри епізоотології,  
мікробіології і вірусології, к.вет.н., доцент  
Козловська Ганна Володимирівна \_\_\_\_\_

Засвідчую, що у цій магістерській  
дисертації немає запозичень з праць  
інших авторів без відповідних посилань.  
Студентка Юрченко О.А. \_\_\_\_\_

**Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**

**Факультет біотехнології і біотехніки  
Кафедра біоінформатики**

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-науковою програмою

Спеціальність – 162 «Біотехнології та біоінженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Виконуючий обов'язки  
завідувача кафедри  
\_\_\_\_\_ Горго Ю.П.,  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 р.

**ЗАВДАННЯ  
на магістерську дисертацію студенту  
Юрченко Олександрі Анатоліївні**

1. Тема роботи «Розробка оптимальної моделі потреби виробництва ротавірусних вакцин з розрахунком стадії культивування», науковий керівник дисертації Маринченко Лоліта Вікторівна, доцент кафедри біоінформатики, к.т.н., с.н.с., затверджені наказом по університету від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 р. № \_\_\_\_\_.
2. Термін подання студентом роботи 17 травня 2021 р.
3. Об'єкт дослідження: статистичні дані народжуваності в Україні за 2000-2020 рр. та захворюваності на ротавірусну інфекцію в Україні за січень 2017- березень 2021 рр.; стадія культивування антигенів ротавірусу.
4. Предмет дослідження: закономірності народжуваності та розвитку захворюваності на ротавірусну інфекцію в Україні; технологія промислового культивування антигенів ротавірусів.
5. Перелік завдань, які потрібно зробити: передбачити за допомогою моделі ARIMA показник народжуваності в Україні на 2022-2025 роки; розрахувати за допомогою моделі SARIMAX та методів математичної епідеміології необхідну кількість ротавірусних вакцин для населення України; оптимізувати стадію культивування біологічних агентів ротавірусної інфекції з урахуванням потреби у вакцині; розробити стартап-проект.
6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: презентація.
7. Орієнтовний перелік публікацій: тези на конференції.

## 8. Консультанти розділів роботи:

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Огляд літератури	Соловйов С.О., Доцент кафедри вірусології, доктор фармацевтичних наук, старший дослідник		
Експериментальна частина	Соловйов С.О., Доцент кафедри вірусології, доктор фармацевтичних наук, старший дослідник		

9. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_ 2021 р.

## Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання дипломної роботи	Термін виконання етапів роботи	Примітка
1.	Робота з літературою по темі		виконано
2.	Визначення матеріалів та методів дослідження		виконано
3.	Передбачення кількості народжених дітей в Україні за допомогою моделі ARIMA		виконано
4.	Оцінка впливу вакцинації на показник захворюваності на ротавірусну інфекцію за допомогою моделі SARIMAX та методів математичної епідеміології		виконано
5	Розрахунок необхідної кількості вакцин для населення України		виконано
6	Оптимізація стадії культивування антигенів виробництва вакцини		виконано
7	Розробка стартап-проекту		виконано
8.	Аналіз отриманих результатів		виконано
9.	Оформлення дипломної роботи		виконано

Студент

\_\_\_\_\_ (підпис)

Юрченко О.А.

(ініціали, прізвище)

Керівник роботи

\_\_\_\_\_ (підпис)

Маринченко Л.В.

(ініціали, прізвище)

## РЕФЕРАТ

Дипломна робота містить 76 сторінки, 16 таблиць, 18 рисунки, перелік посилань з 57 найменувань, 2 додатки.

Робота присвячена оптимізації стадії культивування антигенів при виробництві ротавірусних вакцин з урахуванням відсотку імунізації населення України, який дозволить стримувати поширення захворювання.

На підставі статистичних даних народжуваності за 2000-2020 рр. та захворюваності на ротавірусну інфекцію в Україні за січень 2017- березень 2021 рр. було проведено передбачення народжуваності та розповсюдження ротавірусної інфекції в Україні з використанням статистичних методів, а саме побудови моделей ARIMA та SARIMAX. Для встановлення необхідної кількості вакцин для населення було розраховано відсоток населення України, що має бути імунізоване для стримання розповсюдження ентериту. Було проведено розрахунки стадії культивування антигенів для виробництва ротавірусних вакцин з урахуванням отриманих даних. Розроблено стартап-проект по створенню програмного забезпечення розрахунку необхідної кількості вакцин для імунізації з урахуванням епідеміологічної ситуації.

Результати дослідження дають підстави для подальшої оптимізації стадій виробництва вакцин та створення нових ефективних фармацевтичних виробництв вакцин на території України.

**Ключові слова:** РОТАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ, РОТАВІРУС, ВАКЦИНА, НАРОДЖУВАНІСТЬ, МОДЕЛЬ ARIMA, МОДЕЛЬ SARIMAX, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, АНТИГЕН, СТАДІЯ КУЛЬТИВУВАННЯ.

## ABSTRACT

This thesis contains 76 pages, 16 tables, 28 figures, a list of references from 57 titles, 2 appendices.

The work is devoted to the optimization of the stage of antigen cultivation in the production of rotavirus vaccines, taking into account the percentage of immunization of the population of Ukraine, which will curb the spread of the disease.

Based on the statistics of birth rates for 2000-2020 and the incidence of rotavirus infection in Ukraine for January 2017-March 2021, the birth rate and spread of rotavirus infection in Ukraine were predicted using statistical methods, namely the construction of ARIMA and SARIMAX models. To determine the required number of vaccines for the population, the percentage of the population of Ukraine that should be immunized to curb the spread of enteritis was calculated. Calculations of the stage of antigen cultivation for the production of rotavirus vaccines were performed based on the obtained data. A startup project has been developed to create software for calculating the required number of vaccines for immunization, taking into account the epidemiological situation.

The results of the study provide grounds for further optimization of the stages of vaccine production and the creation of new effective pharmaceutical vaccine production in Ukraine and the creation of new effective pharmaceutical vaccine production in Ukraine.

**Key words:** ROTAVIRUS INFECTION, ROTAVIRUS, VACCINE, BIRTH RATE, ARIMA MODEL, SARIMAX MODEL, EPIDEMIOLOGY, ANTIGEN, CULTIVATION STAGE.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	8
ВСТУП .....	9
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	26
2.1 Матеріали досліджень .....	26
2.2.1 Статистичний метод для прогнозування часових рядів - модель ARIMA.....	28
2.2.2 Статистичний метод для сезонного прогнозування часових рядів - модель SARIMAX .....	32
2.2.3 Метод математичної епідеміології.....	34
2.3 Схема дослідження (рис.2.2).....	36
2.4.1 Передбачення кількості новонароджених дітей в Україні на період 2022-2025 роки .....	37
2.4.2 Передбачення захворюваності на ротавірусні інфекції за період 2021-2024 рр. Оцінка впливу вакцинації на показник захворюваності на ротавірусну інфекцію.....	42
2.4.3 Розрахунок необхідної кількості вакцин для забезпечення необхідного рівня імунізації населення України з метою зменшення розповсюдження РВІ	49
2.4.4 Оптимізація стадії культивування антигенів виробництва вакцини...	49
3 СТАРТАП-ПРОЕКТ.....	52
3.1 Резюме стартап-проекту .....	52
3.2 Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу .....	57
3.4 Підсумок стартап-проекту.....	64
ВИСНОВКИ.....	65
СПИСОК ВИКОРИСТАННИХ ДЖЕРЕЛ.....	66

ДОДАТОК А.....	73
ДОДАТОК Б.....	75

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

PVI – ротавірусна інфекція

VP – viral protein

РНК – рибонуклеїнова кислота

СКЕК – сироватки крові ембріонів корів

ГАО – гемаглютинуючі одиниці

Vero – нирки зеленої африканської мавпи

ТЦД – тканинна цитопатогенна доза

РГ – ротавірусний гастроентерит

ARIMA – autoregressive Integrated Moving Average; авто регресивна інтегрована ковзна середня

SARIMAX – seasonal Autoregressive Integrated Moving Average with exogenous factors; сезонна авторегресивна інтегрована ковзна середня з екзогенними факторами

Q-Q plot – quantile-quantile plot; графік квантиль-квантиль

KDE – kernel density estimation; ядрова оцінка густини розподілу

AR – autoregressive model; авторегресійна модель

MA - moving-average model; модель змінного середнього

ACF - autocorrelation function; функція автоматичної кореляції

PACF - partial autocorrelation function; часткова функція автоматичної кореляції

AIC - akaike information criterion; інформаційний критерій Акакайке

BIC - Bayesian information criterion інформаційний критерій Байєса

## ВСТУП

Ротавірусні інфекції (РВІ) щороку стають причиною смерті 125000–200000 дітей віком до 5 років через тяжкий перебіг ентериту, що викликається вірусними агентами. Майже 70% дітей віком до 2-х років хоча б один раз страждають на ротавірус.

Незважаючи на тенденцію до зменшення кількості випадків захворювання на РВІ в Україні за останні 3 роки, питання захисту новонароджених від інфекції залишається актуальним, адже кожного року більш ніж 40% дітей віком до 5 років потребують госпіталізації через важкий перебіг ентериту. Доступність вакцин, популяризація вакцинації та введення життєво важливих вакцин до календарю вакцинації стане запорукою зменшення кількості випадків госпіталізації у разі тяжкого перебігу ентериту у дітей.

Найбільшу кількість ротавірусних інфекцій на території Європи, в тому числі на території України, викликають ротавіруси групи А, які домінують також на території Північної Америки, Австралії та Океанії [1-3]. Єдиним шляхом запобігти зараженню та важкому перебігу хвороби є вакцинація. На цей час у світі найбільш поширеними є дві пероральні вакцини: Rotarix виробництва Бельгії та RotaTeq виробництва США. Завдяки введенню цих двох вакцин у програму вакцинації на національних рівнях в країнах Європи, Африки та Північної Америки загальна кількість смертельних випадків, викликаних ротавірусною інфекцією зменшилася на 16,6% в період 2007-2017 років. На цей час продовжують активно розробляти нові вакцини проти РВІ не лише для людей, а й для тварин.

Питання створення власних національних виробництв вакцин особливо гостро постало в 2020 році з початком пандемії Covid-19. На цей час проблема вже розглядається на урядовому рівні в практичній площині.

Україна, яка має виробничу базу в фармацевтичній галузі, має всі шанси на виробництво препаратів для імунізації для забезпечення внутрішнього попиту.

Основною задачею отримання вакцин є культивування культур клітин з метою отримання вірусних антигенів. Тому оптимізація процесу виробництва вакцин, зокрема етапу культивування антигенів, підвищення рентабельності виробництва та забезпечення населення країни кількістю вакцин згідно з попитом є *актуальною науковою проблемою*.

**Мета роботи:** розрахунок потреби ротавірусної імунізації в Україні на основі сучасних статистичних моделей та оптимізація процесу промислового культивування ротавірусних антигенів згідно з актуальним попитом

**Завдання роботи:**

- передбачити показник народжуваності в Україні на 2022-2025 роки;
- розрахувати необхідну кількість ротавірусних вакцин для населення України;
- оптимізувати стадію культивування біологічних агентів ротавірусної інфекції з урахуванням потреби у вакцині;
- розробити стартап-проект.

**Об'єкт досліджень:**

- статистичні дані народжуваності в Україні;
- статистичні дані захворюваності на ротавірусну інфекцію в Україні;
- стадія культивування антигенів ротавірусу.

**Предмет досліджень:**

- закономірності народжуваності в Україні;
- закономірності розвитку захворюваності на РВІ в Україні;
- технологія промислового культивування антигенів ротавірусів.

**Методи досліджень:** обчислювальні, статистичні.

**Наукова новизна:**

- вперше передбачення народжуваності в Україні на період 2022-2025 роки та розрахунок потреби у мінімальній необхідній кількості вакцин проти РВІ було здійснено за допомогою сучасних статистичних моделей ARIMA та SARIMAX;

- на основі отриманих даних потреби кількості вакцин для імунізації дитячого населення України оптимізовано процес культивування ротавірусних антигенів з точки зору витрат на виробництво;

- отримано нові знання щодо впливу ротавірусної імунізації на національному рівні на кількість випадків захворювання на ротавірус.

**Практична цінність:** отримані результати можуть бути використані для організації вітчизняного виробництва вакцин проти РВІ.

**Апробація:**

1. **Юрченко О. А., Соловйов С.О., Трохименко О.П., Маринченко Л.В.** Оптимізація виробництва ротавірусних вакцин на стадії культивування з урахуванням потреби / «Біотехнологія XXI століття»: мат. XV Всеукр. наук.-практ. конф. (Київ, 23 квітня 2021) [Ел. видання] / Міністерство освіти і науки України, КПІ ім. Ігоря Сікорського, НАН України, Ін-т клітинної біології та генетичної інженерії – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – С.136.

## 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Особливості ротавірусних інфекцій. Ротавірусний агент

Ротавірусні інфекції є основною причиною смертності та госпіталізації від діареї серед дітей віком до 5 років у всьому світі, за оцінками експертів ротавірус спричинив близько 215 000 смертей дітей у 2013 році. Більше ніж 65% дітей віком до 5 років хоча б один раз страждали від діарейних хвороб, викликаних ротавірусам [1-3]. Ця інфекція є незалежною від соціально-економічного статусу; однак найбільша кількість захворювань спостерігається в країнах, що розвиваються, переважно в Африці на південь від Сахари та Південно-Східній Азії [4].

Основними симптомами ротавірусної інфекції є гостра водяниста діарея, блювання та лихоманка, що призводить до різкого зневоднення організму та, як наслідок, смерті. Ротавірус, в основному, інфікує та руйнує абсорбційні ентероцити, що розташовані на маленьких ворсинках тонкого кишечника, що призводить до порушення всмоктування. Широкий спектр клінічних проявів ротавірусної інфекції коливається від скороминущої легкої діареї до важкої діареї і блювоти, що викликають дегідратацію, порушення електролітного балансу, шок і, за відсутності лікування, смерть.

Основний шлях поширення ротавірусних інфекцій – фекально-пероральний шлях. Кал інфікованої особини може містити >10 трильйонів інфекційних частинок ротавірусу на грам, а інфекційна доза складає лише 100 вірусних частинок [5-6]. Симптомизацію захворювання зазвичай розвиваються через один-два дні після зараження [7]. Ротавірусні частинки можуть залишатися життєздатними у калі протягом декількох днів за кімнатної температури, що робить їх надзвичайно стійкими. Вони легко передаються в умовах лікувальних закладів, включаючи пологові відділення, лікарняні палати та центри денного догляду за маленькими дітьми [8].

Необхідно зауважити, що захворювання на ротавірусні інфекції можуть виникати протягом усього життя людини, але найбільш небезпечними є ротавірусні інфекції, що повторюються та трапляються в дитинстві та ранньому дитинстві (вік від трьох до 35 місяців з піком з між шістьма та 24 місяцями) [3, 5, 8-10]. Перша ротавірусна інфекція, як правило, призводить до найважчих наслідків захворювання; подальші випадки захворювання на ротавірусні інфекції перебігають легше або навіть безсимптомно [11], що може свідчити про довготривале збереження імунітету та можливість вакцинації.

У країнах з помірним кліматом ротавірусні інфекції демонструють помітну сезонність: із зростанням кількості захворювань в зимові місяці та незначною кількістю інфекцій, виявлених поза цим періодом, тоді як у більшості тропічних країн ротавірусні інфекції спостерігаються у будь-яку пору року [7].

Ротавіруси є дволанцюговими РНК-вірусами, що відносяться до роду *Rotavirus*, сімейства *Reoviridae*, мають розмір капсиду 65-75 нм [12]. 11 генів дволанцюгового РНК містяться в ядрі тришарової вірусної частинки та кодують шість вірусних білків (viral protein – VP): VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 та VP7, а також шість неструктурних білків: NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 та NSP6. Зовнішній капсид має товщину 10 нм. У структуру зовнішнього капсиду входять 780 одиниць вірусного білку, які, власне, визначають процес проникнення вірусу в клітину, а також клітинний тропізм і вірулентність ротавірусів [13]. Середній шар капсиду складається із 260 тримерів білка VP6, а внутрішній шар має 132 капсомерів цього білку. Саме білок VP6 є найважливішим у структурі віріону, відіграє ключову роль в імунізації та специфічності вірусу. VP6 сприяє проникненню ротавірусу в клітину після втрати зовнішнього шару капсиду та відповідає за упакування геномної РНК [14]. Всі інші білки є неструктурними та беруть участь у реплікації вірусу [15].

Цікавою особливістю ротавірусів є явище під назвою «реасортація генів», що полягає в одночасному інфікуванні клітин різними штамми вірусу та обміні генетичним матеріалом, що призводить до утворення вірусних частинок зі змішаним генетичним матеріалом. В результаті можлива зміна біологічного хазяїна, адже реасортація веде до перебудови конформації білка VP4, який відповідає за прикріплення вірусної частинки до клітини [16].

Відомо десять ротавірусних груп, що визначаються білком VP6, (від А до J), при цьому групи А, В та С є основною загрозою для людей та ссавців і птахів [17], щонайменше 6 G-типів ротавірусів групи А поширені серед тварин та птахів [18]. Найбільшу кількість захворювань спричиняє ротавірус групи А (90% випадків), який є основною причиною гострого гастроентериту у немовлят та дітей раннього віку у всьому світі [19]. Ротавіруси групи А додатково класифікуються на різні генотипи на основі відмінностей послідовностей у сегментах РНК 7 та 4, що кодують VP7 (або G), що є основним глікопротеїновим антигеном зовнішньої оболонки вірусу, та VP4 (або P), що є чутливим до протеази.

Відмінності генотипів ротавірусів за рахунок сегментованості генетичного матеріалу та можливість кодування VP7 і VP4 білків різними сегментами становлять основу системи подвійної номенклатури різних комбінацій вірусів G- і P-типів, що використовується для штамів ротавірусу виду А [20]. На цей час описано 32 генотипи G та 47 генотипів P ротавірусів групи А [21-22]. Найбільш поширені штами ротавірусу А у всьому світі: G1P, G2P, G3P, G4P, G9P та G12 [5, 23]. В даний час приблизно 90 % всіх ротавірусних захворювань людини обумовлено 5-ю комбінаціями G-P типів: G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] і G9P [8].

Розподіл серологічних типів ротавірусу G та P відрізняється географічно, але G1 є домінуючим у світі штамом, який викликає 85 % ротавірусних інфекцій у Північній Америці, Європі та Австралії.

На рисунку 1 показано узагальнену будову ротавірусної частинки. Ротавірусна частинка нагадує колесо з короткими спицями та гладким зовнішнім ободом. На рисунку 1а показано електронну мікрофотографію тришарових частинок ротавірусу.

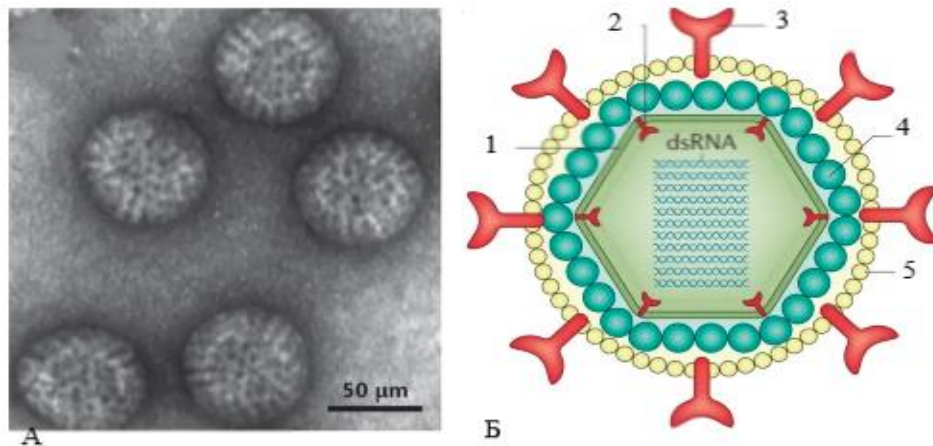


Рисунок 1.1–А – Мікрофотографія ротавірусних частинок;

Б – Будова ротавірусної частинки: 1 – VP2, 2 – VR1/VP3, 3 – VP4, 4 – VP6, 5 – VP7 [21]

Схему поперечного перерізу тришарової частинки ротавірусу показано на рисунку 1б. Ця структура складається з внутрішнього капсидного шару – вірусний білок VP2, середнього капсидного шару – VP6, зовнішнього капсидного шару – VP7 та спайкового білка – VP4. VP4 протеолітично розщеплюється на VP8\* і VP5\*. Структурний білок VP2, ферменти VP1 і VP3 та вірусний геном складають серцевину віріону. Білок середнього капсидного шару (VP6) визначає видові, групові та підгрупові особливості вірусу. Зовнішній капсидний шар складається з двох білків, VP7 і VP4, які викликають імунну відповідь у заражених господарів, що приводить до вироблення специфічних для ротавірусу антитіл [5, 21].

## 1.2 Вакцинопрофілактика ротавірусної інфекції

На цей час не існує специфічних ліків проти ротавірусної інфекції, хоча в деяких випадках можуть застосовуватися противірусні та протиблювотні препарати [21, 24].

Загальноприйнятим способом запобігання захворювання на ротавірусні інфекції є вакцинація. У більшості випадків вакцинація в дитячому віці забезпечує захист від важкого перебігу хвороби, принаймні на 2 роки. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я вакцинація дасть змогу запобігти 2,46 мільйонів смертей від ротавірусної інфекції між 2007 і 2025 роками.

Розробка першої вакцини проти РВІ була спрямована на отримання живих атенуйованих штамів ротавірусу людського і тваринного походження, які розмножувалися в кишечнику. Найперші дослідження ротавірусних вакцин продемонстрували різну ефективність моновалентних вакцин проти різних G і P типів ротавірусів людини і тварин. Одним із таких препаратів була рекомбінантна тетравалентна ротавірусна вакцина RotaShield, яка була допущена до використання в США в 1998 р. Але менш ніж через рік випуску даного препарату до використання, вона була відкликана виробником, оскільки були отримані відомості про збільшення числа випадків інвагінації кишечника, що призводить до його непрохідності, в перші 2 тижні після вакцинації. Це явище спостерігалось в більшості випадків серед немовлят старше 3 місяців.

Існуючі в даний час вакцини засновані на отриманні живих атенуйованих штамів ротавірусу людського і/або тваринного походження, які розмножуються в кишечнику людини. На міжнародному ринку є два типи ротавірусних вакцин: моновалентна (RV1) і пентовалентна (RV5). Вакцина RV1 отримана на основі людського штаму, тоді як вакцина RV5

містить 5 рекомбінантних вірусів, отриманих на основі людського і бичачого штамів.

Основними препаратами проти ротавірусних інфекцій, які прийняті на національному рівні в більш ніж 100 країнах світу, є три живі пероральні атенуйовані вакцини: Rotarix™, GSK Biologics та RotaTeq®, Merck&Co з ефективністю 85–98% [25], які були допущені до використання в 2006 році (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Коротка характеристика розповсюджених у використанні вакцин [26]

Назва	Країна-виробник	Компанія-виробник	Доза / курс	Інтервал між дозами	Коротка характеристика
Rotarix	Бельгія	GSK Biologics	2	4 тижні	Живий атенуйований штам ротавірусу G1P. Приймається перорально. Перша доза використовується з 6 тижня. Не рекомендується до використання з 6 місяців життя через можливу інвагінацію кишечника.
RotaTeq	США	Мерк і Ко	3	4 тижні	Живі атенуйовані штами реасорантів людини та великої рогатої худоби, G1, G2, G3, G4, P1. Перша доза використовується для дітей віком з 6 до 14 тижнів. Не рекомендується до використання з 32 тижня життя.

## Продовження табл.1.1

ROTA VAC	Індія США	BharatBiotech  PATH	3	4 тижні	Живий атенуований штам 116Е ротавірусу G9P. Перша доза використовується для дітей віком з 6 тижнів. Не рекомендується до використання з 8 місяців життя.
Rotasiil	Індія США	Інститут сироватки крові Індії  PATH	3	4 тижні	Штами ротавірусу великої рогатої худоби G1, G2, G3, G4, G9

Також на цей час ліцензовано додатково дві живі пероральні вакцини, які мають перевагу порівняно з попередніми за показниками термостійкості та меншої вартості, виробництва яких розташовані в Індії [3].

Станом на вересень 2017 року до використання в національній програмі вакцинації Індії також представлений третій препарат – ROTAVAC з ефективністю 54 %, згідно з рисунком 1.2 [26]. Наразі в Індії обговорюється включення до стандартної процедури державної вакцинації нової вакцини Rotasiil, яка показала ефективність 67% у клінічному дослідженні в Нігері та 39% в Індії [26-28].

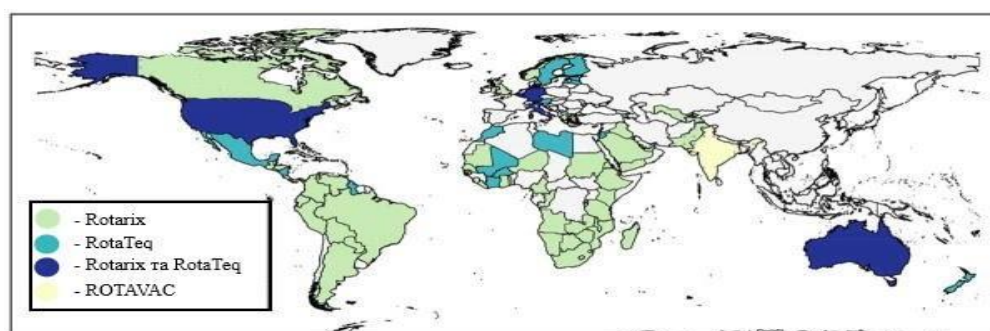


Рисунок 1.2 – Вакцини у використанні станом на 2017 рік [26]

Моновалентна людська ротавірусна вакцина Rotarix була отримана на основі штаму G1P, виділеного від немовляти з гастроентеритом. Цей штам був атенуюваний шляхом серійного культивування на культурах тканин з подальшим вирощуванням отриманого ослабленого вакцинного штаму RIX4414 на культурі клітин Vero. В країнах Латинської Америки і Європи були проведені широкомасштабні рандомізовані плацебо-контрольовані випробування безпеки та ефективності вакцини. За результатами дослідження за участі 63225 дітей було продемонстровано безпеку вакцини і, зокрема, було встановлено, що вакцинація не супроводжувалася підвищенням ризику інвагінації кишечника. Протягом 9-10 місяців подальшого спостереження ефективність вакцини в профілактиці важких ротавірусних діарей та попередження госпіталізації склала 85% і досягла 100% у профілактиці тяжчого ротавірусного гастроентериту [26].

Вакцина RotaTeq містить 5 рекомбінантних (генетично модифікованих) ротавірусів, отриманих на основі людських і бичачих штамів (WC3). Ефективність та безпечність вакцини RotaTeq були продемонстровані у великих випробуваннях як в промислово розвинених, так і в країнах, що розвиваються, у Латинській Америці. В ході III фази випробування вакцини за участі більше 70 000 здорових немовлят, які отримали першу з 3 доз вакцини або плацебо у віці 6-12 тижнів, ефективність профілактики ротавірусних гастроентеритів різної тяжкості склала 74%, а щодо попередження важких ротавірусних гастроентеритів – 98%.

На жаль, дані вакцини не є прийнятими до використання на національному рівні в Україні станом на 2021 рік, що продемонстровано на рисунку 1.3. Отже, на цей час національна стратегія щодо ротавірусної інфекції зосереджена на профілактиці та симптоматичному лікуванні, хоча в приватних клініках доступна імунізація поза календарем щеплень.

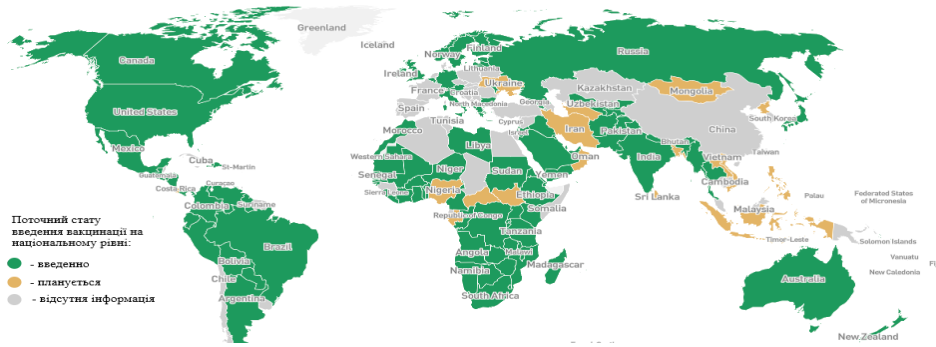


Рисунок 1.3 – Глобальне впровадження ротавірусних вакцин станом на 2021 рік [29]

### 1.3 Характеристика виробництва ротавірусних вакцин

Виробництво вакцин – одна з найскладніших галузей, адже навіть найпростіші етапи виробництва, необхідні для виготовлення безпечних та ефективних вакцин – важке і відповідальне завдання [30].

Виділяють 8 основних етапів отримання допуску до промислової розробки вакцин [31]. Виробництво вакцин починається з етапу попередніх досліджень препарату, що має на меті провести базові лабораторні дослідження збудника та вибір первісної конструкції препарату.

На показники ефективності та безпеки вакцин впливає багато факторів, серед яких необхідно виділити: біологічну мінливість вихідних матеріалів та цільових мікроорганізмів, екологічний стан культури, знання та досвід щодо технік та етапів виробництва вакцин. Неможливість керувати цими ризиками може призвести до відкликання продукції. А відсутність поставок може порушити рутинні програми імунізації та негативно вплинути на результати національної охорони здоров'я [32]. Тому контроль виробництва вакцин на кожному етапі є важливою частиною ланцюга поставок і необхідним завданням системи охорони здоров'я України та профілактики інфекційних захворювань.

В Україні обсяг вітчизняного виробництва імунобіологічної продукції вкрай обмежений; нові технології промислового культивування культури

клітин тварин розробляються не достатньо [33]. Наразі в Україні існує лише виробництво ветеринарних препаратів. Наприклад, компанія «БіоТестЛаб» виготовляє вакцину для профілактики ентеритів поросят, але принципи одержання таких вакцин не відповідають сучасним вимогам для одержання препаратів для людей [34]. Так, на цей час в Україні чимало необхідних вірусних антигенів не виробляються через відсутність сучасних високоефективних технологій культивування вірусів [35-36-37].

На рисунку 1.4 наведено апаратурно-технологічну схему виробництва ротавірусних вакцин.

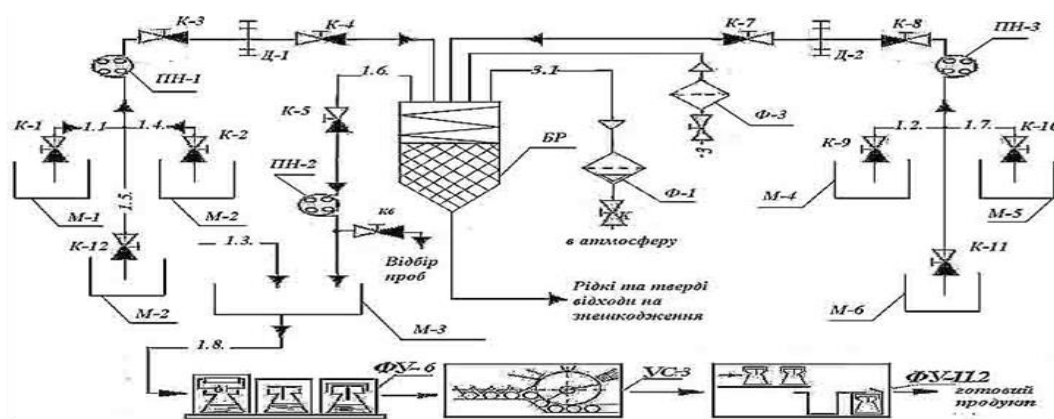


Рисунок 1.4—Апаратурно-технологічна схема виробництва ротавірусних антигенів. Обладнання: М-1 – місткість з живильним середовищем; М-2 – місткість з біологічним агентом; М-3 – місткість із інактивуючим агентом; М-4 – місткість із концентрованим розчином субстратів; М-5 – місткість із середовищем кондиціювання; М-6 – місткість із розчином підтримуючого середовища; К-1 - К-12 – клапани, вентиля; Д-1, Д-2 – дозатори об’ємні; ПН-1, ПН-2 – перистальтичні насоси; Ф-1, Ф-2 – повітряні фільтри; ФУ-6, НС-6, ФУ-11.2 – машини для розливу, етикетування та пакування вакцини.

Потоки: 1.1 – ростове живильне середовище; 1.2. – концентрований розчин субстратів; 1.3 – розчин комплексу платини; 1.4. – виробнича серія ПКК СНЕВ; 1.5. – виробнича серія ротавірусу; 1.6 –вірусомісне середовище культивування; 1.8 –вихідна вірусомісна рідина чи вакцинний препарат; 1.7 – середовище кондиціювання; 3 – повітря [38]

Класична технологія виготовлення ротавірусних вакцин складається з підготовчої стадії, технологічної стадії виробництва, стадії фасування та маркування, стадії знешкодження відходів. Виготовлення імунобіологічної продукції відбувається згідно з регламентом.

Підготовча стадія виробництва починається з підготовки вентиляційного повітря, дезинфікуючих розчинів, виробничих приміщень, обладнання, технологічного одягу, персоналу.

Надалі виготовляються хромові суміші, живильні середовища культивування, розчину кондиціювання. Після підготовки всіх матеріалів, відбувається культивування культури клітин у флаконах та культивування ротавірусу у флаконах [39].

Технологічна стадія виробництва починається зі стадії культивування культури клітин. Фізіологічний розчин зливають із посудини для культивування та заповнюють її стерильним розчином Хенкса. Вміст посудини збовтують круговими рухами та зливають розчин Хенкса. Далі у посудині культивування готують ростове живильне середовище. Для цього заповнюють посудину для культивування на 3/4 від її робочого об'єму основним живильним середовищем та на 1/4 стерильним середовищем кондиціювання. До приготованої суміші додають 10 % по об'єму сироватки крові ембріонів корів (СКЕК). Прогріту до  $(37 \pm 0,5)$  °C посудину переносять у ламінарний бокс, де із дотриманням правил асептики вводять у посудину виготовлену на підготовчій стадії культуру клітин. Посудину герметично закривають та переносять у термостат, та розміщують на ролері, призначеному для вертикального обертання посудини для культивування під кутом 12°. Культивування продовжують 7 діб [38, 40].

Надалі проводять інокуляцію ротавірусом культури клітин. На восьму добу культивування культури клітин інфікують активованим трипсином обраним штамом ротавірусу в інфікуючій дозі – 100 ТЦД<sub>50</sub>/мл. Ротавірус

культивують на культурі клітин впродовж 48 годин за 37°C та постійного перемішування [38, 40].

Надалі клітини інфікують вірусом. Після закінчення культивування середовище культивування разом із носіями та іммобілізованими на них інфікованими клітинами тричі заморожують та розморожують для дезінтеграції.

Після розмороження вірусомісну рідину зливають з носія та розливають по центрифужних пробірках для освітлення вірусомісного середовища. Пробірки із вірусомісною рідиною центрифугують за 1500 об/хв. Освітлене вірусомісне середовище зливають у флакони по 50 мл.

Наступним етапом є визначення антигенної та інфекційної активності освітленого вірусомісного середовища для проведення стандартизації вірусомісного середовища. Залежно від отриманих результатів, доводять інфекційну активність освітленого вірусомісного середовища до 1:1024 ГАО/25мкл шляхом розведення освітленого середовища базовим середовищем або концентруванням на гелі фосфату алюмінію [38-41].

Передостанньою стадією є фасування препарату та маркування флаконів. Флакони із стандартизованим вірусомісним середовищем етикетують та зберігають у замороженому стані за температури мінус 40°C.

Останнім етапом виробництва є знешкодження відходів. Рідкі стоки, окрім розчину хромової кислоти, інактивують, змішуючи їх із 3% розчином хлораміну та витримуючи їх впродовж 12 год. Тверді відходи, посуд, не призначений для повторного використання, первинно дезинфікують шляхом вимочування у 3% розчині хлораміну впродовж не менш ніж 12 год, після чого виймають з розчину хлораміну та знешкоджують автоклавуванням за температури 120 °C впродовж 1,5 години [38-40].

Відродження знань і розроблення нових біотехнологій виробництв сучасних вакцин наразі має стати пріоритетним напрямком вітчизняної науки.

Організація виробництва вакцин, як і будь-який проект, починається з планування рентабельності підприємства, яка, в свою чергу, залежить як від використання сучасних та ефективних технологій культивування біологічних агентів: культури клітин тварин та вірусу, так і від розрахунку потреби у таких вакцинах і витратних матеріалі [42].

Отже, для налагодження виробництва профілактичних препаратів чи протиротавірусних вакцин необхідне створення високопродуктивного виробництва протиротавірусних антигенів із застосуванням передових технологій культивування біологічних агентів. Таким чином, розробка високоефективної технології культивування культур клітин тварин та вірусів дасть змогу, зокрема, підвищити рентабельність виробництва антигенів ротавірусу .

Саме тому в даній роботі було розроблено оптимізацію рентабельності виробництва саме на етапі культивування ротавірусних антигенів, тобто на стадії культивування культури клітин.

У зв'язку з пандемією Ковід-19 в Україні порушено питання створення власного виробництва вакцини, попри те, що така вакцина буде дорожчою, зважаючи на менші обсяги, адже це – питання національної безпеки. Фінансування такого проекту може здійснюватись на принципах державно-приватного партнерства. Початкові інвестиції мають складати 15-20 млн доларів, які мають бути розділені навпіл між виробником і «ангелом-інвестором» (тобто, інвестором, який вкладає кошти не заради виключно прибутку). Держава має надати бюджетне кредитування, отримавши натомість вакцину. Фармакологічні компанії України зацікавлені у налагодженні такого виробництва і вже проводять переговори з виробниками вакцин. Після закінчення пандемії виробництво має

працювати на отримання інших необхідних вакцин, тому розроблення оптимальної моделі розрахунку потреби виробництва ротавірусних вакцин з розрахунком стадії культивування є **актуальною задачею**.

Тому **метою роботи** є розрахунок потреби ротавірусної імунізації в Україні на основі сучасних статистичних моделей та оптимізація процесу промислового культивування ротавірусних антигенів згідно з актуальним попитом:

Для досягнення мети було поставлено такі **завдання**:

- передбачити показник народжуваності в Україні на 2022-2025 роки;
- розрахувати необхідну кількість ротавірусних вакцин для населення України;
- оптимізувати стадію культивування біологічних агентів ротавірусної інфекції з урахуванням потреби у вакцині;
- розробити стартап-проект.

## 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1 Матеріали досліджень

Для передбачення народжуваності в Україні було взято дані Державної служби статистики України по кількості народжених дітей за період з 1990 року до 2020 року (табл.2.1).

Таблиця 2.1 – Кількість народжених дітей за період 1990-2020 роки [43]

Рік	Кількість народжених дітей, тис.	Рік	Кількість народжених дітей, тис.
1990	657,2	2006	460,4
1991	630,8	2007	472,7
1992	596,8	2008	510,6
1993	557,5	2009	512,5
1994	521,6	2010	497,7
1995	492,9	2011	502,6
1996	467,2	2012	520,7
1997	442,6	2013	503,7
1998	419,2	2014	456,9
1999	389,2	2015	411,8
2000	385,1	2016	397,0
2001	376,5	2017	364,0
2002	390,7	2018	335,9
2003	408,6	2019	308,8
2004	427,3	2020	293,5
2005	426,1		

Передбачення кількості осіб, які, можливо, інфікуються ротавірусом, базувалося на даних щомісячної інфекційної захворюваності Центру громадського здоров'я МОЗ України в період з січня 2017 року до березня 2021 року (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 - Кількість осіб, які захворіли на ротавірусну інфекцію в Україні в період з січня 2017 року по березень 2021 року [44]

Рік	Місяць	Кількість випадків
2017	Січень	1673
	Лютий	2401
	Березень	2877
	Квітень	2339
	Травень	2174
	Червень	1455
	Липень	1455
	Серпень	1101
	Вересень	619
	Жовтень	436
	Листопад	441
	Грудень	583
2018	Січень	1021
	Лютий	1443
	Березень	1925
	Квітень	2102
	Травень	1995
	Червень	1062
	Липень	1062
	Серпень	788
	Вересень	657
	Жовтень	325
	Листопад	311
	Грудень	424
2019	Січень	855
	Лютий	1048
	Березень	1465
	Квітень	1673
	Травень	1249
	Червень	644
	Липень	653
	Серпень	467
	Вересень	476
	Жовтень	339
	Листопад	289
	Грудень	353

## Продовження табл.2.2

2020-01	Січень	502
2020-02	Лютий	513
2020-03	Березень	499
2020-04	Квітень	175
2020-05	Травень	149
2020-06	Червень	134
2020-07	Липень	126
2020-08	Серпень	132
2020-09	Вересень	128
2020-10	Жовтень	92
2020-11	Листопад	92
2020-12	Грудень	121
2021-01	Січень	192
2021-02	Лютий	301
2021-03	Березень	457

## 2.2 Методи досліджень

### 2.2.1 Статистичний метод для прогнозування часових рядів - модель ARIMA

Для прогнозування кількості інфікованих осіб на території України на період 2021-2025 років було використано статистичний метод для прогнозування часових рядів – модель ARIMA (від англ. Auto Regressive Integrated Moving Average – авторегресивна інтегрована ковзна середня).

Щоб мати статистично значущий прогноз даних про часові ряди, необхідний мінімальний обсяг вибірки в 30 спостережень [45]. Кількість спостережень (тобто, обсяг вибірки), використаних у цій роботі, набагато перевищує мінімальний розмір, необхідний для проведення значущого прогнозування часових рядів.

Дані часових рядів моделі ARIMA – це послідовність числових значень, що мають часову залежність, пов'язану з кожним значенням [46]. Основне припущення, зроблене для реалізації цієї моделі, полягає в тому, що даний

часовий ряд є лінійним і відповідає певному відомому статистичному розподілу, такому як нормальний розподіл.

Дані часових рядів можна класифікувати на дві категорії, а саме стаціонарні дані та нестаціонарні дані.

Дані стаціонарних часових рядів не мають закономірностей щодо часу, тоді як нестаціонарні дані часових рядів мають закономірності, також відомі як тенденції та сезонність.

Звідси витікає, що середнє значення та дисперсія нестаціонарних даних не є постійними за часом. Дані нестаціонарного часового ряду можна перетворити на стаціонарні шляхом обчислення різниці між двома послідовними спостереженнями. Цей прийом називається диференціюванням, він усуває зміни рівня динамічного ряду, усуваючи тим самим тенденції та сезонність. Звичайне диференціювання першого порядку, диференціювання другого порядку математично представляють як рівняння 2.1, 2.2, відповідно [47-48].

$$y'_t = y_t - y_{t-1} \quad (2.1)$$

$$y''_t = y_t - 2y_{t-1} + y_{t-2} \quad (2.2)$$

де  $y_t$  – нестаціонарні дані часових рядів,

$y'_t$  – це часові ряди після диференціювання першого порядку,

$y''_t$  – часові ряди після диференціювання другого порядку,

$y_{t-1}$  – спостереження в часовій точці  $t - 1$ ,

$y_{t-2}$  – спостереження в часовій точці  $t - 2$ .

Моделі ARIMA побудовані з використанням моделей авторегресії (AR), інтеграції (I) та моделі ковзного середнього (MA).

Інтеграція – це зворотний процес диференціювання для формування прогнозу, який характеризується 3-ма членами:  $p$ ,  $d$ ,  $q$ ,

де  $p$  – порядок авторегресії (AR),

$q$  – порядок ковзного середнього (MA),

$d$  – порядок диференціювання.

Авторегресія – регресія змінної щодо себе, яка використовується для прогнозування цільових змінних, що співвідносить модель передбачуваного періоду з попередніми періодами часу.

МА – це регресійна модель, яка використовує помилки, пов'язані з прогнозом на попередньому етапі часу, щоб прогнозувати змінну на більш пізньому етапі часу [48-49].

Отже, модель ARIMA використовує взаємозв'язок між спостереженням і деякою кількістю запізнених спостережень, різницю необроблених спостережень, залежність між спостереженням і залишковою помилкою від моделі змінного середнього.

Узагальнена модель ARIMA математично представлена як у рівнянні 2.3 [47].

$$y_t = C = \varphi_1 y_t + \varphi_p y_{t-p} + \dots + \varphi_n y_{t-n} + \theta_1 E_{t-1} + \theta_q E_{t-q} + E_t \quad (2.3)$$

де  $C$  – перехват значень,

$\varphi_i$  ( $i = 1, 2 \dots p$ ) – параметри авторегресивної моделі,

$\theta_i$  ( $i = 1, 2 \dots q$ ) – параметри моделі ковзного середнього,

$y_t$  – поточне значення часового ряду,

$y_{t-1}, y_{t-2} \dots y_{t-p}$  – минулі значення, а

$E_t$  – випадкова помилка або залишковий доданок для  $t$ -го дня.

$E_t$  визначається рівнянням 2.4[47].

$$E_t = y_t - y_{t-1} \quad (2.4)$$

Надалі для оцінки надійності аналізу часових рядів використовуються аналітичні інструменти: функція автоматичної кореляції (ACF), часткова функція автоматичної кореляції (PACF), інформаційний критерій Акакайке (AIC) та інформаційний критерій Байєса (BIC). Ці функції вказують на зв'язок між спостереженнями в межах часових рядів. Автокореляція є кореляцією між поточним спостереженням та спостереженнями з попередніх кроків часу у даних часових рядів [47-48].

ACF дає співвідношення даних часових рядів з попередніми даними часових рядів, тоді як PACF корелює часові ряди зі своїми власними попередніми значеннями. ACF описує лінійну залежність між спостереженням у момент часу  $t$  та спостереженням у попередній час  $(t-k)$ .

Для ілюстрації ACF для часових рядів  $y_t$  задано рівнянням 2.5 [47].

$$ACF_{(y_t, y_{t-k})} = \frac{\text{Коваріація}(y_t, y_{t-k})}{\text{дисперсія}(y_t)} \quad (2.5)$$

де  $k$  – відставання, і воно визначається як різниця між  $y_t$  та  $y_{t-k}$ .

Отже, автоматична кореляція відставання  $k$  означає кореляцію між спостереженнями, які знаходяться на відстані  $k$  періодів часу.

Двома популярними критеріями визначення взаємозв'язку моделі є AIC та BIC. Ці інформаційні критерії показують якість побудованої моделі, за допомогою штрафів. Чим нижчі значення AIC і BIC, тим менше помилок спостерігається в моделі, а, отже, модель є кращою [48-49].

Вихідна розрахункова формула критерію AIC має вигляд рівняння 2.6 [50].

$$AIC = 2k - 2l \quad (2.6)$$

де  $l$  – значення логарифмічної функції правдоподібності побудованої моделі,

$k$  – кількість використаних (оцінених) параметрів.

BIC критерій є модифікацією AIC критерію та обчислюється за рівнянням 2.7 [50].

$$BIC = k \cdot \ln n - 2l \quad (2.7)$$

де  $n$  – кількість спостережень.

Як видно з формули 2.7, даний критерій передбачає більший штраф на збільшення кількості параметрів порівняно з AIC, оскільки  $\ln(n)$  більше 2 вже за 8 спостережень. AIC критерій на практиці показує більшу відтворюваність, водночас як BIC використовується для більш простих та узагальнених моделей.

Алгоритм, що показує поетапну процедуру розробки моделей ARIMA та SARIMA, наведено на рисунку 2.1.



Рисунок 2.1 – Алгоритм методології розробки моделей ARIMA та SARIMAX

### 2.2.2 Статистичний метод для сезонного прогнозування часових рядів - модель SARIMAX

Для сезонного прогнозування часових рядів Бокс і Дженкінс запропонували досить вдалий варіант моделі ARIMA, а саме, розширення до сезонного варіанту – SARIMAX (Seasonal ARIMA). Цей клас моделі фіксує набір різних стандартних тимчасових структур в даних часових рядів.

Як показано раніше, якщо дані не стаціонарні після диференціювання першого порядку, для побудови SARIMAX моделі також необхідно використовувати різницю другого порядку (рівняння 2.2).

Для сезонних даних використовується різниця різниці між спостереженням та попереднім спостереженням того самого сезону. Перший порядок сезонних розбіжностей має вигляд рівняння 2.8 [47].

$$y'_s = y_t - y_{t-m} \quad (2.8)$$

де  $y$  – сезонні часові ряди після диференціювання першого порядку,

$y_{t-m}$  – спостереження на позначці часу  $t - m$ ,

$m$  – кількість часових кроків, що відповідають одному сезонному періоду.

Дані часових рядів спочатку піддаються диференціюванню для видалення сезонності, а потім отриманий набір даних використовують для прогнозування.

Модель сезонного ARIMA (SARIMAX) включає несезонні ARIMA ( $p, d, q$ ) та додаткові сезонні умови ( $P, D, Q$ ) $_m$  для обліку сезонності даних часових рядів для  $m$  кількості кроків часу, що відповідають сезонному періоду. Параметри  $P, Q$  та  $D$  – це порядок сезонної авторегресійної моделі (AR), що демонструє відповідність сезонного періоду ковзної середньої сезонному порядку диференціювання [49].

Загальна модель SARIMAX математично представлена рівнянням 2.9 [51].

$$\Phi_P(B^m) \cdot \phi_P(B) \cdot (1 - B^m)^D \cdot (1 - B)^D y_t = \Theta_q(B^m) \cdot \theta_q(B) w_t \quad (2.9)$$

де  $y_t$  – нестаціонарний часовий ряд,

$w_t$  – білий шум Гауса,

$\phi(B)$  – несезонний авторегресивний поліном, а

$\theta(B)$  – несезонний багаточлен ковзного середнього,

$D$  – сезонний диференціюючий параметр ( $D=1$ ),

$\Phi_P(B^m)$  – сезонний авторегресивний поліном, а

$\Theta_Q (Bm)$  – сезонний поліном із ковзаючим середнім, де  $B$  визначається як оператор зворотного переключення та визначається за рівнянням 2.10 [47,51].

$$B^k y_t = y_{t-k} \quad (2.10)$$

### 2.2.3 Метод математичної епідеміології

Метод математичної епідеміології базується на побудові математичних моделей. Моделі поширення інфекційних захворювань в популяції описує передачу патогена між господарями залежно від характеру контактів серед людей, латентного періоду від заражень до заражень, продовження захворюваності, завершення періоду придбаного імунітету після зараження та ін. [52]. В даній роботі використана епідеміологічна модель, що включає не тільки епідемічний процес гострої вірусної інфекції, але й також фармакоекономічне оцінювання стратегії вакцинопрофілактики на його основі [53].

Будь-яке населення є сукупністю різних епідеміологічних груп.

Частка ( $v$ ) сприйнятливого населення  $S$  вакцинується із визначеним рівнем ефективності  $e_f$  та переходить у групу вакцинованих осіб із набутим поствакцинальним імунітетом  $V$ .

Невакциновані особи або особи без набутого поствакцинального імунітету можуть захворіти із ймовірністю  $\lambda$ , яка є силою інфекції у термінах математичної епідеміології.

Група вакцинованих осіб ( $V$ ) набуває поствакцинального імунного захисту від інфікування та подальшого розвитку гострого вірусного захворювання [53].

Втрата набутого імунітету може відбуватись зі швидкістю  $\omega$  із подальшим переходом таких осіб до сприйнятливих осіб ( $S$ ), які також можуть захворіти із ймовірністю  $\lambda$ . Параметр  $\beta$  є параметром передачі збудника, в нашому випадку – ротавірусу.

Фармакоекономічна модель передбачає, що всі хворі особи незалежно від того, до якої групи вони відносяться, одужують протягом одного часового інтервалу. Формально описана система може бути описана за допомогою нормованої системи відповідних різницевих рівнянь 2.11 [53-54].

$$\begin{cases} S_{t+1} = S_t - \beta_t \cdot I_t \cdot S_t - ef \cdot v \cdot S_t + \omega \cdot V_t + I_t \\ I_{t+1} = \beta_t \cdot I_t \cdot S_t \\ V_{t+1} = V_t + ef \cdot v \cdot S_t - \omega \cdot V_t \end{cases} \quad (2.11)$$

Основне число відтворення  $R_0$  є показником приросту інфікованих/хворих осіб протягом визначеного інтервалу часу та дає змогу зрозуміти ключовий епідеміологічний ефект масової вакцинації, враховуючи, що повністю ефективна вірусна вакцина здатна із певною ефективністю  $ef$  забезпечити позиттєвий імунний захист від гострої вірусної інфекції [53].

$$R_{0t} = \frac{I_{t+1}}{I_t} \quad (2.12)$$

За успішної вакцинації постійної частки  $v$  осіб із часом частка сприйнятливих осіб  $S$  в популяції прямує до кількості  $(1 - ef \cdot v)$ , а потенціал передачі збудника гострої вірусної інфекції знижується від  $R_0$  до  $R_v = R_0 \cdot (1 - ef \cdot v)$  – вакцинного числа відтворення. За умови поширення вірусної інфекції у популяції оптимальна частка  $v$  визначається таким чином, щоб виконувалася нерівність 2.13 [53-54]:

$$R_{vt} = \frac{I_{t+1}}{I_t} \cdot (1 - ef \cdot v_t) < 1 \quad (2.13)$$

звідки отримуємо нерівність 2.14 [53].

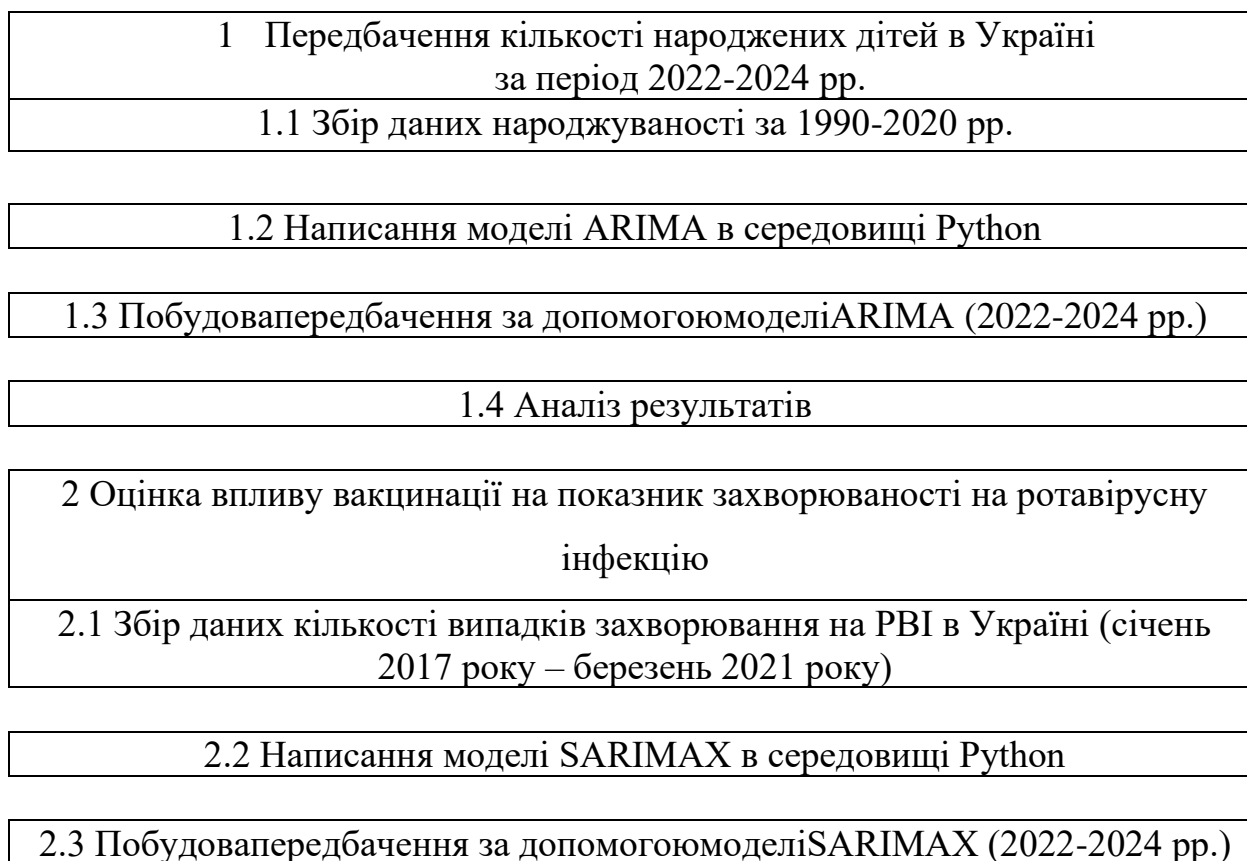
$$v_{eft} > \frac{1}{ef} - \frac{1}{ef} \cdot \frac{I_t}{I_{t+1}} \quad (2.14)$$

Наведена нерівність характеризує умову елімінації гострої вірусної інфекції, де  $v_{eft}$  є бажаним з епідеміологічного погляду рівнем охоплення

вакцинацією населення. Це свідчить про те, що у разі досить великого охоплення (але завжди менше, ніж 100%) вакцинація здатна викоринити інфекцію, порушуючи ланцюгову реакцію, що забезпечується набуттям популяційного імунітету [52-54].

Оскільки гетерогенність збільшує величину основного числа відтворення, воно також збільшує частку осіб, яку необхідно імунізувати для успішної ерадикації вірусної інфекції, що одночасно ускладнює контроль над інфекцією. За наявності неоднорідності однорідна вакцинація населення вже не є найбільш ефективною стратегією. Загальне охоплення вакцинацією, необхідне для викоринення інфекції, може бути меншим, ніж для гомогенної популяції, шляхом збільшення охоплення серед груп високого ризику або кластерів передачі, якщо вони можуть бути ідентифіковані [53-56].

### 2.3 Схема дослідження (рис.2.2)



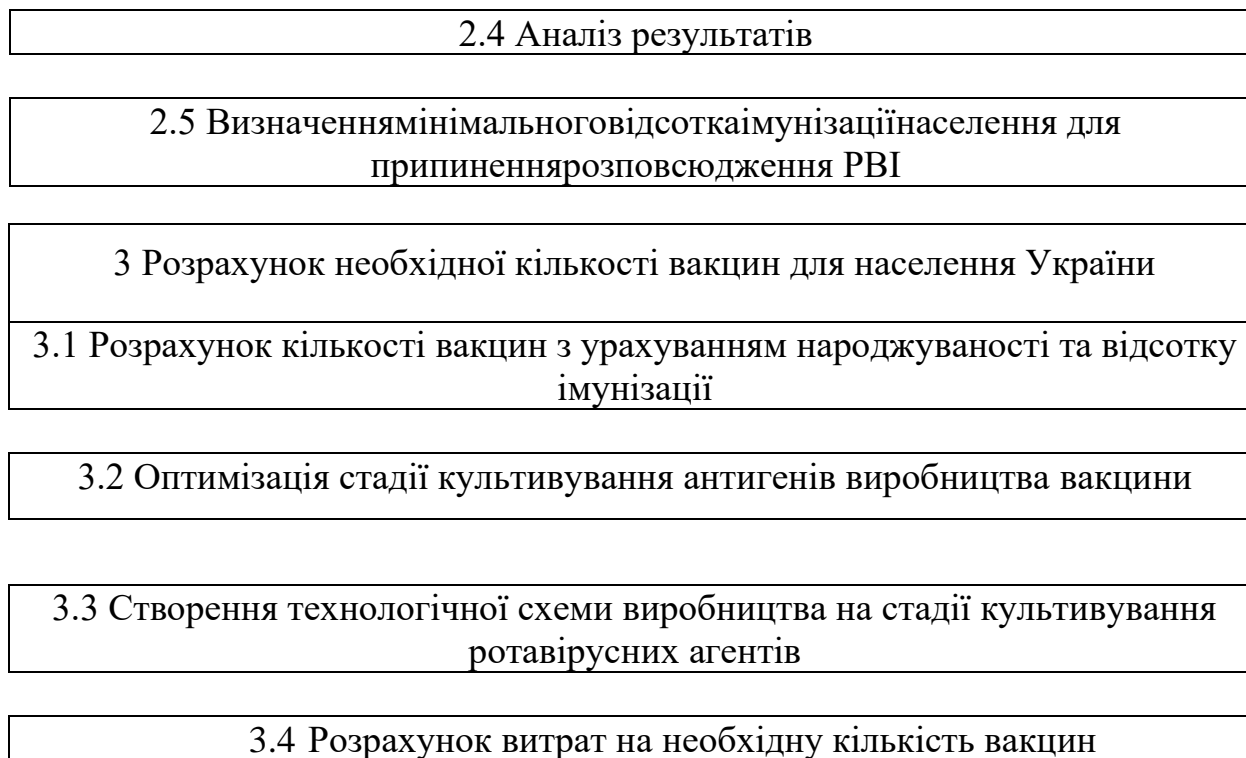


Рисунок 2.2 – Схема проведення досліджень

## **2.4 Результати та їх обговорення**

### **2.4.1 Передбачення кількості новонароджених дітей в Україні на період 2022-2025 роки**

Для прогнозу народжуваності в Україні було створено модель ARIMA, що написана мовою програмування Python (Ver. 3.7), моделювання проводилося на платформі хмарних обчислень (Google COLAB) та на локальному комп'ютері (ОС: Windows 10). Фрагменти коду моделі, написаної на мові програмування Python, що відображають важливі етапи аналізу даних, представлено в Додатку А та Б.

Для візуалізації ситуації, яка склалася в Україні за кількістю народжуваних дітей в період з 1990 по 2020 роки, було побудовано графік (рис. 2.3).

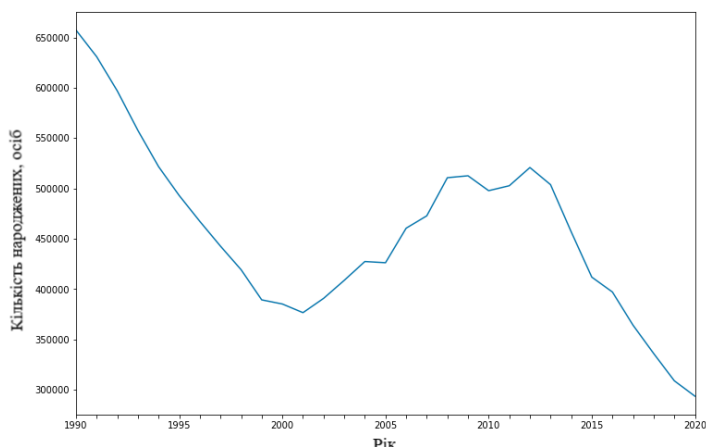


Рисунок 2.3 – Динаміка народження дітей в Україні за період з 1990 по 2020 рр.

Як видно з графіка, з 1990 по 2001 рік народжуваність в Україні стрімко знижувалась, до 2008 року нерівномірно зростала, тримаючись приблизно на тому самому рівні до 2012-2013 років, після чого знову падала, майже не змінюючи динаміку до цього часу.

Аналіз процесів, які впливали на кількість народжених дітей за цей період, не входило в наші задачі, однак, на перший погляд, тенденції не зовсім очевидні. Тому для передбачення можливих змін у народжуваності ми скористались математичними моделями розрахунків, які враховують певні фактори без їх конкретизації, тобто усереднені тенденції.

Найбільш сучасною моделлю для подібних розрахунків вважається модель ARIMA, яку наразі застосовують для прогнозування розвитку захворюваності на Covid-19. Доцільність використання цієї моделі обумовлена недостатньою вивченістю цієї хвороби та факторів, які впливають на її розповсюдження. На наш погляд, саме така модель найбільш адекватно може описати неусвідомлені фактори розвитку ситуації, базуючись лише на математичних залежностях.

Для побудови моделі передбачення кількості народжуваності дітей, необхідно перетворити отриманні нестационарні дані в стаціонарні.

Після оцінки даних, було визначено, що дані мають певний тренд. Дані було переведено в стаціонарний вигляд для виконання подальшої роботи, за допомогою диференціювання першого порядку, що показано на рисунку 2.4.

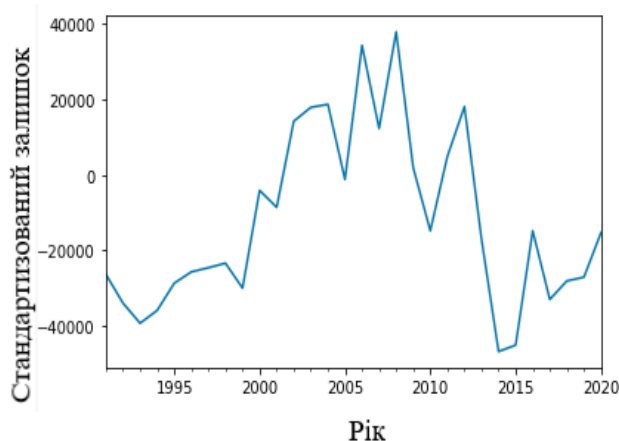


Рисунок 2.4 – Вигляд стаціонарних даних народжуваності після першого диференціювання

Стандартизований залишок – залишкові дані після диференціювання, які діляться на власне стандартне відхилення, що показує співвідношення між значеннями, які спостерігаються та очікуваними значеннями. Визначення оптимальних параметрів з використанням функції `auto_ARIMA` дало змогу обрати діапазон для параметрів моделі  $(p,d,q)$ , а потім підбирати параметри для найбільш точної моделі самонавчання. Після проведення оцінки за AIC та BIC критеріями було обрано критерій AIC з коефіцієнтами  $p = 6.0$  та  $q = 2.0$  (рис.2.5), що були меншими за коефіцієнти критерію BIC ( $p = 8.0$  та  $q = 3.0$ ). Тому використано модель ARIMA (6,1,2) для прогнозування народжуваності на найближче майбутнє.

```
model = ARIMA(data['birth_rate'], order=(6,1,2))
results = model.fit()
```

Рисунок 2.5 – Підбір параметрів для ARIMA моделі

Після отримання діаграм функції автоматичної кореляції (ACF), що показано на рисунку 2.6, та часткової функції автоматичної кореляції (PACF), що показано на рисунку 2.7, зроблено висновок про стаціонарність даних після першого диференціювання. Заштрихована область на рисунках є 95% довірчим інтервалом.

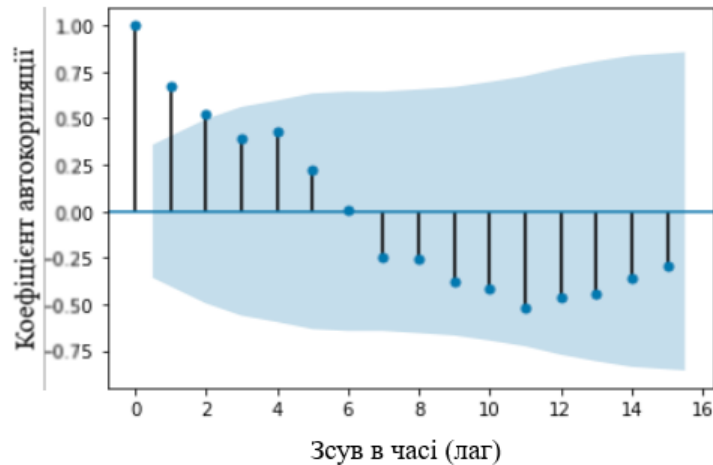


Рисунок 2.6– Корелограма ACF після першого диференціювання

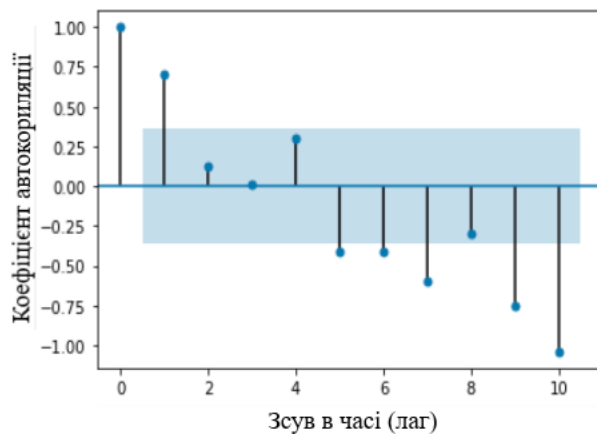


Рисунок 2.7 – Корелограма PACF після першого диференціювання

Для подальшого дослідження моделі ARIMA використано графік Квантиль – Квантиль (Q – Q), що відповідає лінійному співвідношенню  $y = x$  за винятком кількох синіх точок (рис. 2.8А). Гістограма оцінки щільності розподілу (KDE) оцінює використання помилкових даних.

Згідно з рисунком 2.8 Б діаграма має гаусоподібний розподіл, що свідчить про правильність даних (дані не є шумом).

Результати діагностичних графіків (графік Q – Q та графік KDE) є підтвердженням правильного вибору ARIMA моделі (6,1,2).

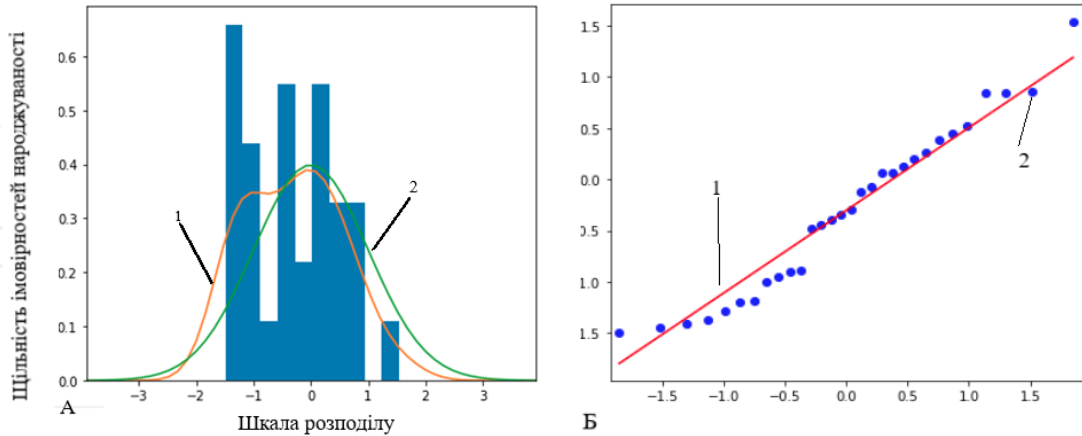


Рисунок 2.8 – Залежність розподілів ймовірності. А – гістограма щільності розподілу (KDE): 1 – фактичний розподіл, 2 – ідеальний розподіл.  
Б – графік порівняння двох розподілів ймовірностей (Q – Q графік): 1 - ідеальний розподіл; 2 фактичний розподіл

Після запуску моделі для передбачення кількості осіб, які народяться в період з 2022 року по 2025 рік, отримали графік, який показано на рисунку 2.9 та в таблиці 2.3 з довірчим інтервалом 0,95 (заштрихована область).

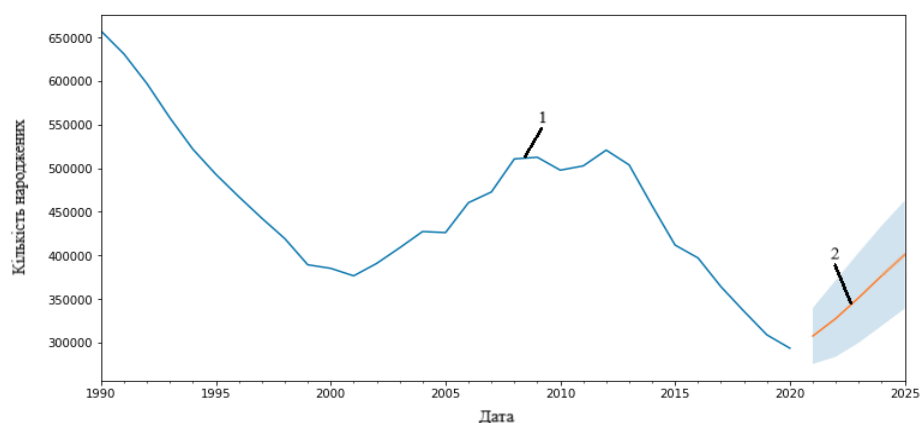


Рисунок 2.9 – Прогноз кількості народжених дітей, сформований на основі найкращої моделі ARIMA: 1 – відомі дані за 1990-2020 рр.,  
2 – передбачена народжуваність на 2022-2025 рр.

Таблиця 2.3 – Передбачувана кількість новонароджених у період з 2022 по 2024 рр.

Рік	Передбачувана народжуваність, осіб
2022	327 581
2023	351 474
2024	376 607
Сума	1 055 662

Передбачувана кількість народжених дітей за 3 роки за період 2022-2024 становить 1 055 662.

#### 2.4.2 Передбачення захворюваності на ротавірусні інфекції за період 2021-2024 рр. Оцінка впливу вакцинації на показник захворюваності на ротавірусну інфекцію

Для оцінки впливу імунізації населення, для початку передбачимо кількість людей, які захворіють на ротавірусну інфекцію з використанням моделі SARIMAX. На рисунку 2.10 продемонстровано сезонну зміну захворювання на рота вірус за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України.

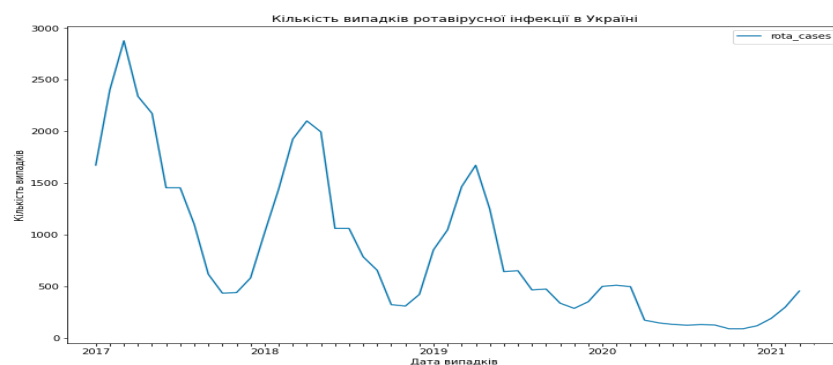


Рисунок 2.10 – Кількість випадків щомісячного інфікування ротавірусом в Україні в період з 2017 по 2021 роки

Як видно з графіку (рис.2.10), починаючи з 2017 року захворюваність на ротавірусну інфекцію в Україні зменшується, що пов'язано, імовірно, з пропагандою імунізації дітей проти цієї хвороби та вакцинацією батьками дітей у приватних клініках поза національного календаря щеплень. Дійсно, незважаючи на відсутність офіційних даних щодо щеплень проти РВІ в Україні, неофіційно відомо про розповсюдженість такої вакцинації.

Цікавим є відсутність вираженого піку в 2020 році, що може бути пов'язано з карантинними обмеженнями, запровадженими у зв'язку з пандемією Covid-19, що, з одного боку, сприяло зменшенню контактів, зокрема й планових госпіталізацій дітей, з іншого – припиненню звернень до лікарів у разі нетяжкого перебігу хвороби. Іншими словами, випадки РВІ просто не реєстрували, що не свідчить про різке зменшення захворюваності. На користь такого пояснення вказує різке підвищення кількості захворюваності вже в 2021 році, рівень якого на березень майже досягла минулорічного піку, і динаміка показує стрімке збільшення.

На першому кроці аналізу сезонності кожен часовий ряд перевіряли на наявність нестационарності за допомогою графіку АСФ. На рисунку 2.11 спостерігаємо наявність спадаючого тренду кількості зафіксованих випадків захворювання та сезонність. На рисунку демонструється сезонність з кроком 12, в нашому випадку ця сезонність відповідає періоду в 12 місяців.

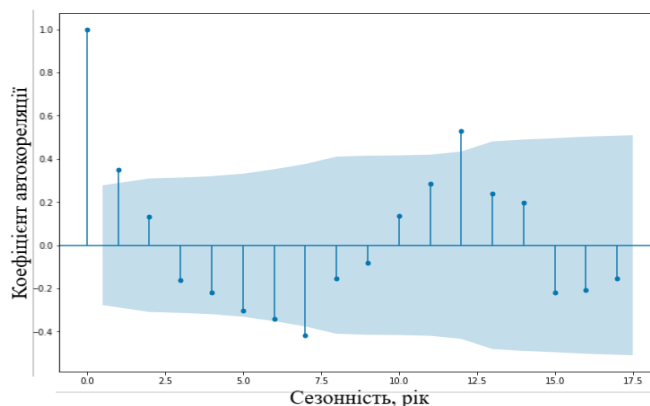


Рисунок 2.11 – Діаграма фактичних вихідних даних (АСФ)

В цьому випадку використання моделі ARIMA не є можливим. без приведення числових рядів до стаціонарних. Проводилося два диференціювання нестационарного часового ряду: перше – для стабілізації середнього часового значення ряду; друге – для знищення сезонності даних, що показано на рисунку 2.12.

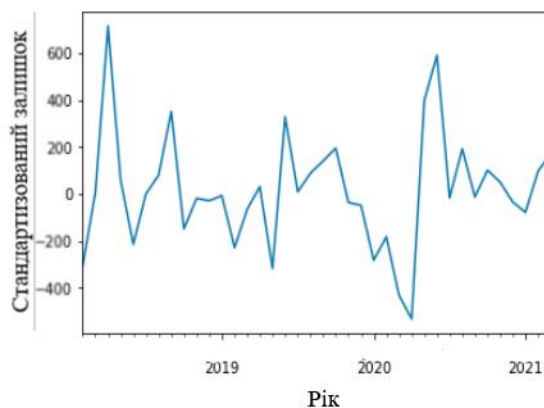


Рисунок 2.12 – Стаціонарні дані захворюваності на РВІ після диференціювання

Після отримання діаграм функції автоматичної кореляції (ACF), що показано на рисунку 2.13, та часткової функції автоматичної кореляції (PACF), що показано на рисунку 2.14, зроблено висновок про стаціонарність даних після другого диференціювання.

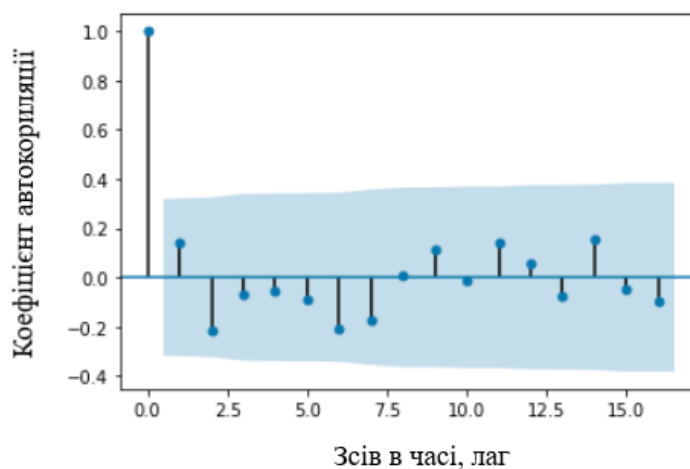


Рисунок 2.13 – Корелограма ACF після другого диференціювання

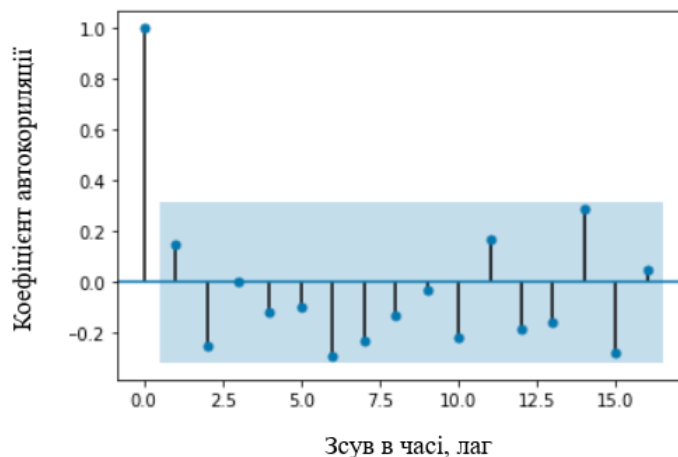


Рисунок 2.14 – Корелограма PACF після другого диференціювання

Після проведення оцінки і підбору параметрів моделі, AIC критерій показав кращі результати побудови моделі з коефіцієнтами  $p = 2.0$  та  $q = 0.0$ ,  $P=2.0$ ,  $q=0.0$ , які далі використовуємо для навчання моделі передбачення (рис.2.15).

```
model = SARIMAX(data['rota_cases'], trend='c', order=(2,1,1), seasonal_order=(2,1,0,12))
results = model.fit()
```

Рисунок 2.15 – Підбір параметрів для SARIMAX моделі

Отже, було спростовано гіпотезу, що отриманні дані після диференціювання другого порядку є білим шумом; значення функції автокореляції (ACF) або часткової функції автокореляції (PACF) не є статистично незначущими.

Для подальшого дослідження моделі SARIMAX (2,1,0,12) використано графік Квантиль – Квантиль (Q – Q), що відповідає лінійному співвідношенню  $y = x$  за винятком кількох синіх точок (рисунок 2.16А). Згідно з рисунком 2.16 Б гистограма оцінки щільності розподілу (KDE) має гаусоподібний розподіл, що свідчить про правильність даних (дані не є шумом). Результати діагностичних графіків (графік Q – Q та графік KDE) є підтвердженням правильного вибору моделі та її параметрів.

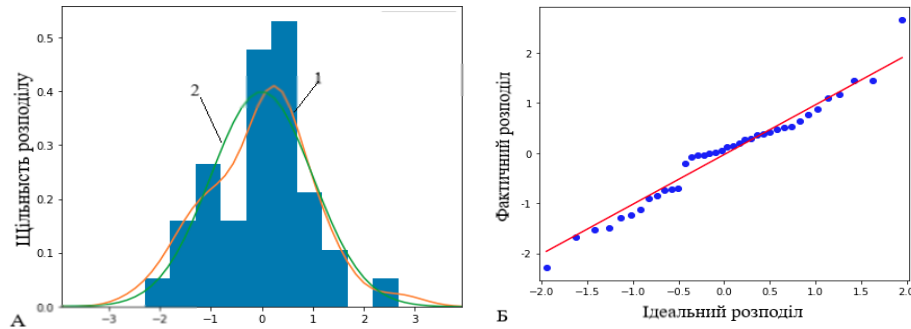


Рисунок 2.16 – Залежність розподілів ймовірності. А - гістограма щільності розподілу (KDE): 1 – фактичний розподіл, 2 – ідеальний розподіл.  
Б – графік порівняння двох розподілів імовірностей (Q – Q графік): 1 - ідеальний розподіл; 2 фактичний розподіл

Після запуску моделі для передбачення кількості випадків захворювання на гастроентерит з 2022 року по 2024 рік отримали графік, який показано на рисунку 2.17 з довірчим інтервалом 0,95 (заштрихована область).

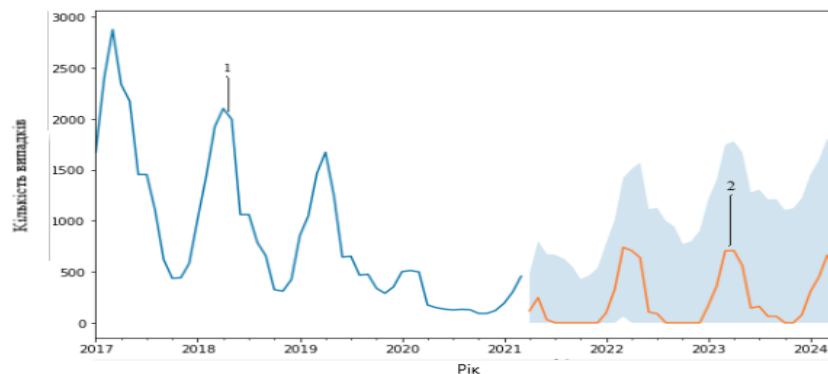


Рисунок 2.17 – Передбачення кількості випадків захворюваності на РВІ:  
1 – фактична кількість випадків захворювання за 2017-2020 роки; 2 – передбачувана кількість випадків захворювання за 2021 – 2024 роки

З графіка (рис.2.17) отримуємо три показника – найменша кількість осіб, які захворюють, середня кількість (що відповідає лінії 2 на графіку) та максимальна кількість. Отже, за підрахунками найбільш ймовірного прогнозу, на період з 2022 року 2024, середня, згідно додатку В, кількість осіб, які захворюють на ротавірусну інфекцію, складе 10 191 осіб (табл.2.4).

Таблиця 2.4 – Передбачувана кількість випадків захворювання на РВІ

Дата	Кількість випадків	Дата	Кількість випадків
2022-01-01	0	2023-07-01	160
2022-02-01	97	2023-08-01	63
2022-03-01	326	2023-09-01	62
2022-04-01	740	2023-10-01	0
2022-05-01	708	2023-11-01	0
2022-06-01	637	2023-12-01	78
2022-07-01	105	2024-01-01	306
2022-08-01	88	2024-02-01	449
2022-09-01	0	2024-03-01	664
2022-10-01	0	2024-04-01	513
2022-11-01	0	2024-05-01	488
2022-12-01	0	2024-06-01	263
2023-01-01	168	2024-07-01	283
2023-02-01	362	2024-08-01	253
2023-03-01	706	2024-09-01	258
2023-04-01	708	2024-10-01	193
2023-05-01	561	2024-11-01	235
2023-06-01	144	2024-12-01	331

Ефект вакцинації на захворюваність РВІ можна розрахувати з використанням моделі епідеміологічного процесу гострої вірусної інфекції та фармакоеконічного оцінювання вакцинопрофілактики. Для визначення основного числа відтворення використовуємо формулу 2.12 [53].

$$R_{0t} = \frac{I_{t+1}}{I_t}, \quad (2.12)$$

де  $I_{t+1}$  є показником кількості осіб, які сумарно захворіють за період 2017 – 2024 рік.

$I_t$  – кількість осіб, які захворіли за період 2017-2021 рік.

Згідно з фактичними даними кількість зафіксованих випадків захворювання на РВІ (2017-2021 роки) склало 42 843, а передбачувана кількість випадків захворювання в період 2022-2024 років складає 10 191. Тоді приріст інфікованих/хворих осіб обчислюється за формулою 2.16 [53].

$$R_{0t} = \frac{41\,843 + 10\,191}{41\,843} = 1,243 \quad (2.16)$$

Отже, приріст інфікованих/хворих осіб за період 2022-2024 років складе 1,243. Отже, можна констатувати, що основне число відтворення з прогнозованим збільшенням народжуваності має збільшитись, отже, для профілактики РВІ та зниження показника захворюваності в Україні на 2022-2024 рр. необхідно вакцинувати більшу кількість дітей.

Для оцінки відсотку імунізованого населення, який буде стримувати ріст захворюваності на РВІ, використаємо формулу 2.14. За рівень ефективності  $ef$  приймемо відому середню розраховану ефективність ротавірусних вакцин на території міста Києва, яка складає 83,5% [57].

$$v_{ef_t} > \frac{1}{0,835} - \frac{1}{0,835} \cdot 0,804,$$

$$v_{ef_t} > 0,235$$

Отриманий результат означає, що підтримка імунізації на рівні не менш ніж 23,5% населення буде демонструвати стримуючий ефект на розвиток поширення ротавірусу на території України.

### **2.4.3 Розрахунок необхідної кількості вакцин для забезпечення необхідного рівня імунізації населення України з метою зменшення розповсюдження РВІ**

Для оптимізації виробництва необхідно розрахувати необхідну кількість доз вакцин. Враховуючи дані досліджень ефективності вакцин та доступність вакцин в Україні, було обрано вакцину Rotarix для подальшого розрахунку, яка вводиться в 2 етапи. Тоді отримуємо вираз:

$$\text{Кількість доз вакцини} = \frac{(A \times B)}{100} \times 2,$$

де А – передбачувана народжуваність,

В – відсоток запланованої імунізації.

Тоді, для 23,5% вакцинованих від народжених за 2022-2024 роки необхідно:

$$\frac{(1\ 055\ 662 \times 23,5)}{100} \times 2 = 496\ 162 \text{ доз вакцини.}$$

### **2.4.4 Оптимізація стадії культивування антигенів виробництва вакцини**

Оптимізація культивування полягає в розрахунку необхідних матеріалів для зменшення витрат на виробництво, враховуючи-технологічну схему виробництва ротавірусних антигенів на стадії культивування, що продемонстровано на рисунку 2.18.

Для виробництва достатньої кількості антигенів (щонайменше  $1,6 \times 10^6$  кл/мл) на 1 дозу ротавірусної вакцини за класичною технологією необхідну кількість витратних матеріалів наведено в таблиці 2.5.

Згідно з отриманими даними собівартості однієї дози вакцини (7,28 грн.) розраховано мінімальні витрати на стадію культивування антигенів ротавірусної вакцини з урахуванням попередньо знайденої необхідної кількості доз вакцин для припинення розповсюдження РВІ, які складають 3 612 060 грн.

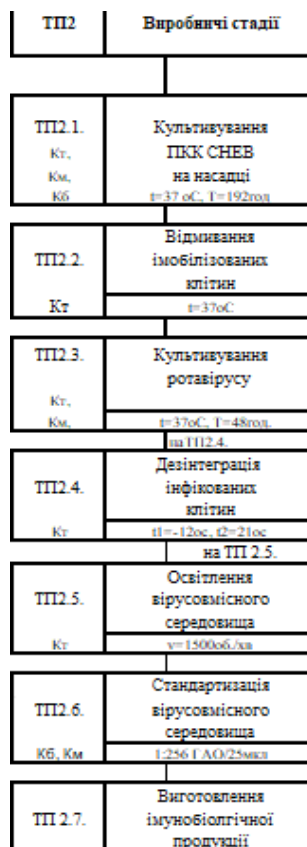


Рисунок 2.18 – Технологічна схема стадії виробництва ротавірусних антигенів

Таблиця 2.5 – Витратні матеріали для розробки однієї партії ротавірусної вакцини з перерахунком на весь необхідний обсяг [38].

Найменування	Одиниця вимір.	Норма витрат	Ціна, грн.	Заг. вартість, грн.
Вата медична	кг	0,3	9,92	2,98
Хлорамін	кг	0,2	500	100
Пробки	шт	20	2	40
Тест-система “Ротатест”	шт	1	140	140
Пеніцилін	млн.од	2	29	58
Розчин Версену	л	0,5	400	200
Розчин трипсину 25%	л	0,5	600	300
Розчин Хенкса	л	1	400	200
Середовище 199	л	1	400	400

## Продовження таблиці 2.5

Середовище ДМЕМ	л	1	350	350
Сироватка ембріонів крові корів	л	0.1	1315	131,5
Стрептоміцин	млн.од	2	6,9	13,8
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O;	кг	2,16	33	71,28
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	кг	1,6	59	94,4
Na <sub>3</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	кг	0,64	78	49,92
AlCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	кг	0,4	260	4,2
Сума				2156,08
Невраховані матеріали та реактиви-10%				215,60
Транспортно - заготівельні витрати – 25%				539,02
Разом, грн				2910,70
Витрати на одиницю продукції, грн.				7,28
Витрати на 496 162 доз вакцин, грн.				3 612 059,36

Отже, невелика кількість необхідних доз ротавірусних вакцин та порівняно невеликі витрати на етапі виробництва антигенів ротавірусної інфекції дають змогу створити виробництво на базі вже існуючих фармакологічних підприємств країни як частину виробництва великої кількості препаратів.

## ЗСТАРТАП-ПРОЕКТ

### 3.1 Резюме стартап-проекту

#### **Загальна характеристика розробки:**

**Тема:** Розроблення та запуск програмного забезпечення розрахунку необхідної кількості вакцин для імунізації з урахуванням математичної епідеміології;

**Назва:** «VS»

**Мета проекту:** Розробити програмне забезпечення для аналізу необхідності кількості вакцин;

**Суб'єкт замовлення:** Акціонерне товариство «Київмедпрепарат»;

**Об'єкт дослідження:** процес виробництва препаратів для вакцинації;

**Місце розробки у інноваційному ланцюжку цінності:** ідея знаходиться на етапі розробки, проводяться додаткові перевірки алгоритму розрахунку та оцінка складності його практичної реалізації.

**Місце товару у міжнародній класифікації товарів:** Клас 42: Наукові або технологічні послуги та дослідження і розробки, що їх стосуються;

**Цінність:** розрахунок кількості вакцин, яка надасть можливість підтримувати виробництво вакцин на ефективному рівні з мінімальними втратами;

**Гранична корисність товару:** прискорення проведення оцінки кількості вакцин, необхідної для виробництва.

Резюме стартап-проекту представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Резюме стартап-проекту

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	Розробка та запуск програмного забезпечення для розрахунку необхідної кількості вакцин для імунізації з урахуванням математичної епідеміології.
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	Повних аналогів на ринку збуту не існує, часткові некомерційні аналоги і робочі прототипи є в наявності
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	Потреба в розрахунку оптимальної кількості вакцин на визначену кількість осіб (населення)
4. Ступінь розробленості технології реалізації	Початкова, не реалізована у вигляді кінцевого продукту
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією послуг	Клас 42: Наукові або технологічні послуги та дослідження і розробки, що їх стосуються. Дослідження в медицині: 420257
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	КВЕД-2010, Клас 72.11
7. Очікувана потужність стартапу	Мале підприємство
8. За масштабом виробництва	Масове
9. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільне

Продовження таблиці 3.1

10. За ресурсами, що споживатимуться	Інформаційномістке, працемістке
11. За чисельністю персоналу	Середнє
12. Органи управління при реалізації стартапу	Міжнародні
13. Бажане географічне розташування -потужностей стартапу; -офісу стартапу; -збутової мережі; -постачальників комплектуючих.	Потужності стартапу: серверне обладнання знаходиться у Великобританії. Офіс стартапу: м. Київ, офісна будівля на 15 осіб. Постачальники комплектуючих: сервери AWS; Програмне забезпечення купуються в продавців спеціалізованого ПЗ.
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	Дослідження та розробка
15. Гранична корисність ідеї стартапу	Оптимізація виробництва вакцин
16. Бізнес-модель стартапу	B2B
17. Конкуренти вітчизняні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	Відсутні

Продовження таблиці 3.1

18. Конкуренти іноземні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	Аналогів проекту не існує
19. Ключові фактори успіху стартапу	Стабільність у потребах забезпечення населення препаратами для імунізації
20. Споживачі (основні на етапі впровадження, групи, орієнтовна чисельність)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Компанії-виробник препаратів для імунізації;</li> <li>- Працівники R&amp;D відділень біофармацевтичних компаній;</li> <li>- Працівники відділів планування біофармацевтичних компаній.</li> </ul>
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	60 ліцензій на підтримку програмного забезпечення (рік)
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	ліцензій/рік
23. Споживачі на етапі розвитку	Приватні компанії виробники фармацевтичних препаратів.
24. Споживачі на етапі зрілості	Приватні компанії виробники фармацевтичних препаратів.
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	2000доларів ліцензія/рік

Продовження таблиці 3.1

26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	40 копій/рік
28. Період повернення капіталовкладень у проект	75 днів продажів
29. Джерела фінансування	Внутрішні, зовнішні, іноземне
30. Основні компоненти продукції стартапу (їх доля у готовому товарі, ступінь готовності компонентів у наявному виробництві)	Програмне забезпечення “VS”, ступінь готовності - 20% .
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки (виділити вітчизняних і закордонних, плановий обсяг замовлень, наявна потужність постачальника)	Постачальники технічних засобів відсутні; усі технічні питання підтримки роботи ПЗ вирішуються компанією AWS.
32. Планове місце реалізації результату розробки (місце, планова доля реалізації продукту через це місце)	Продаж через офіційний сайт
33. Наявність посередників при реалізації (так, ні, орієнтовні посередники, форми оплати їх діяльності)	Відсутність посередників
34. Методи просування результатів розробки на ринок	Реклама на симпозиумах, форумах фармацевтичних виробництв; пряме пропонування фармацевтичним компаніям.

### 3.2 Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу

Таблиця 3.2 – Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища

Фактори	Загрози	Можливості
Економіка		
Зміни в податковому законодавстві	Ріст відсотку на податок	Спрощення процесу оподаткування веде до зменшення витрат часу
Політика		
Державне регулювання проектів	Підтримка нових напрямів економіки, малого та середнього бізнесу	Державне втручання в бізнес
Науково-технічний прогрес		
Прискорення темпів розвитку комп'ютерних технологій в країні	Збільшення швидкості роботи програмного забезпечення, поява більшої кількості професіоналів	Недобросовісна конкуренція, адаптація ПЗ іншими розробниками

Таблиця 5 – Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Постачальники	Великий вибір постачальників послуг з необхідним забезпеченням	Велика вартість послуг
Споживачі	Платоспроможність споживачів	Невелика кількість споживачів

Таблиця 3.3 – Аналіз зацікавлених сторін

Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Що саме цікавить в проекті?	Загальний коефіцієнт впливу на проект
Суб'єкти зовнішнього оперативного середовища			
Розробник	Забезпечує впровадження результатів стартап проекту	Зацікавлений у впровадженні змін у стартап проекті	65
Постачальник	Надає обладнання, сервери	Продає послуги та продукт	14
Споживачі	Використовує продукт (ПЗ)	Зацікавлені в ефективності продукту	15
Суб'єкти економічного середовища	Банки надають кредитні кошти Інвестори та акціонери розпоряджаються власністю	Зацікавлені у збільшенні прибутку	3
Суб'єкти НТП	Забезпечують розвиток НДР	Зацікавлені у впровадженні нових технологій НДР, сприяють цьому	3

Таблиця 3.4 – Переваги і недоліки внутрішнього середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Персонал	Невелика кількість персоналу; можливість частину роботи відавати на аутсорсинг	Висока кваліфікація та наявність досвіду
Складний комплексний продукт	Важка відтворюваність конкурентами	Будь-які зміни несуть за собою помилки в роботі ПЗ

Таблиця 3.5 – Класифікація потенційних споживачів

Критерій	Значення
1. Юридична особа	
1. Форма власності	Державне, приватне
2. КВЕД	Група 72.1 Дослідження й експериментальні розробки у сфері природничих і технічних наук
3. За потужністю (малі, середні, великі)	Великі
4. За масштабом виробництва (одиничні, серійні, масові)	Масові
5. За рівнем спеціалізації (вузькопрофільні, багатoproфільні, комбіновані)	Вузькопрофільні, комбіновані
6. За ресурсами, що споживаються	Працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі, потребують велику кількість інформації
7. За чисельністю персоналу	Великі

## Продовження таблиці 3.5

8. За сферою діяльності	Дослідні, виробничі
9. За приналежністю капіталу і контролю (національні, іноземні, спільні багатонаціональні,...)	Іноземні, спільні багатонаціональні
10. За географічним розташуванням	Національні, закордонні
11. За віддаленістю органів управління	Міжнародні, транснаціональні
12. За характером господарської діяльності	Науково-дослідницькі, промислові
13. За рівнем технологічної цілісності	Провідні, філії
14. За долею іноземного капіталу (з іноземними інвестиціями (більше 10%), іноземне підприємство (100%)).	З іноземними інвестиціями
15. За формуванням статутного капіталу (унітарні, корпоративні)	Унітарні, корпоративні
16. За організацією виробничих процесів (періодичні, безперервні)	Періодичні, безперервне
17. За роботою протягом року (сезонні, позасезонні)	Позасезонні
18. За географічним розташуванням на території України	Міста (Київ)
19. За наявністю вільних ОБЗ (	З наявними ОБЗ

Таблиця 3.6 – Основні групи потенційних споживачів, їх потреби

Категорія (група) клієнтів	Потреби, які він задовольняє за допомогою продукту
1. Фармацевтичні підприємства	Швидкий аналіз даних, отримання кількості необхідного товару для його виготовлення без додаткових витрат
Потенційний обсяг споживання розробки	40-50 ліцензій в рік. Звернення в технічну підтримку 10 разів в місяць.

Таблиця 3.7 – Вартість основних фондів

№	Найменування	Кількість, шт.	Вартість, грн (загальна)	Норма амортизації, %	Амортизаційні відрахування, грн
1	Офісна будівля (приміщення, підсобне приміщення)	0	0	0	0
2	Серверне обладнання	1	200000	2	500
3	Комп'ютерне обладнання	10	75000 (15000*5)	5	5000
	Загальна вартість		275000		18000

Таблиця 3.8 – Оборотні засоби підприємства

№	Оборотні засоби	Ціна, грн/рік
1.	Витрати на електроенергію	3537,7
2.	Витрати на водопостачання	0
3.	ФОП	563700
Загальна вартість		567 237,7

### 3.3 Розрахунок собівартості НДР

$$C_{\text{рік}} = \text{ОбЗ} + A = 567\,237,7 + 21300 = 588\,537,7 \text{ грн/рік};$$

C – собівартість НДР,

ОбЗ – оборотні засоби,

A – амортизаційні витрати.

Так як плановий випуск продукції дорівнює 60 ліцензій на рік, то

$$C_{\text{шт}} = 588\,537,7 / 60 = 9\,808,96,96 \text{ грн/шт.}$$

Витрати на підтримку ПЗ - 55 087,43 грн/рік.

Річний прибуток підприємства:

$$P = K - C$$

$$P = (60 \cdot 68\,859,33) - (9\,808,96 \cdot 60) = 3\,305\,245$$

$$- 588\,534,0 = 2\,716\,711 \text{ грн/рік}$$

Прибуток з 1 копії ПЗ:

$$2\,716\,711 / 60 = 45\,278,52 \text{ грн/шт}$$

Ціна продукту:

$$C = C + P = 21\,300 + 45\,278,52 = 66\,578,52 \text{ грн/шт.}$$

Капіталовкладення за рік:

$$K = \text{ОФ} + \text{ОбЗ} = 275000,0 + 567\,237,7 = 842\,237,7 \text{ грн.}$$

Рентабельність:

$$P = (P / K) \times 100;$$

$$P = (2\,716\,711 / 842\,237,7) \times 100 = 322,6 \%$$

Фондовіддача виробничих фондів:

$$\text{ФВ} = (\text{Ц} \times \text{В}) / \text{ОФ};$$

$$\text{ФВ} = (66\,578,52 \times 60) / 2\,750\,000,0 = 14,53 \text{ грн./грн.}$$

Термін повернення капіталовкладень:

$$T = 842\,237,7 / 2\,716\,711 = 0,31 = 83 \text{ дні}$$

Продуктивність праці:

$$\text{ПП} = \text{В} / (\text{Ч}_{\text{сп}} \times \text{T});$$

$$\text{ПП} = 60 / (12 \times 8) = 0,625 \text{ грн./ос.}$$

Коефіцієнт економічної ефективності:

$$E = \text{П} / \text{К};$$

$$E = 2\,716\,711 / 679\,432,8 = 3,2$$

Таблиця 3.9 – Техніко-економічні показники проекту

Показники	Одиниця виміру	Значення
1. Річний обсяг реалізації ідеї, технології, методики	од.	60
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком	Осіб	12
3. у тому числі - розробників - інженерів технічної підтримки	Осіб	5 7
5. Капіталовкладення у проект: - всього - на одиницю продукції	Грн. Грн/од.	842 237,7 14 037,3
6. Повна собівартість	Грн.	588 537,7

Продовження таблиці 3.9

7. Відносний прибуток - всього - на одиницю продукції	Грн. Грн./од.	2716 711 45 278,52
8. Рентабельність	%	322,6
9. Період повернення капіталовкладень	Років	0,31 року
10. Фондовіддача виробничих фондів	Грн./грн.	14,53
11. Фондоємність	Грн./грн.	0,068
12. Продуктивність праці	Грн./особу	0,625
13. Коефіцієнт економічної ефективності		3,2

### 3.4 Підсумок стартап-проекту

На цей час на міжнародному ринку не існує аналогів запропонованого до розробки програмного забезпечення для визначення кількості необхідних препаратів для населення певного регіону. Унікальність розробки полягає у можливості передбачувати попит завдяки використанню новітніх статистичних аналізів.

Даний проект є конкурентоспроможним на світовому ринку та має на меті забезпечити якісним програмним забезпеченням великі фармацевтичні компанії, які займаються виробництвом препаратів для імунізації.

## ВИСНОВКИ

1. На основі даних Державної служби статистики України щодо народжуваності дітей в період з 1990 року по 2020 рік за допомогою статистичної моделі ARIMA було передбачено показник народжуваності на 2022-2024 роки, який склав 1 055 662.

2. На основі даних Державної служби статистики України щодо кількості захворювань на РВІ з січня 2017 по березень 2021 рр. розраховано необхідну кількість доз вакцин для населення України для припинення розповсюдження РВІ. На основі передбаченої за допомогою статистичного методу SARIMAX кількості випадків захворювання на ротавірусну інфекцію на період з 2021 року по 2024 рік та з використанням методів математичної епідеміології мінімальна кількість доз вакцин складає 496 162 2 доз.

3. Оптимізовано стадію культивування біологічних агентів ротавірусної інфекції на основі технологічної схеми виробництва з урахуванням потреби у вакцині. Розраховано кількість витратних матеріалів для виробництва необхідної кількості доз: на період 2022-2024 рр. витрати на стадію культивування становитимуть 3 612 060 грн.

4. Розроблено стартап-проект по створенню нового програмного забезпечення для передбачення об'ємів виробництва препаратів для імунізації з коефіцієнтом економічної ефективності 3,2.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Causes of child mortality, by country 2009-2010 [Електронний ресурс] / Lucia Hug, David Sharrow, Danzhen You та ін.] // World Health Organization. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.unicef.org/media/60561/file/UN-IGME-child-mortality-report-2019.pdf>.
2. World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance N. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000–2013 / Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Parashar U.D.. // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – №62. – С. 96–105.
3. Eleanor Burnett. Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety and Future Directions / Eleanor Burnett, Umesh Parashar, Jacqueline Tate. // Pediatric Drugs. – 2019. – №3. – С. 223–233.
4. Parashar U.D. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children / Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S.. // Emerging Infectious Diseases. – 2003. – №9. – С. 565–572.
5. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use [Електронний ресурс] / Karla Soares-Weiser, Hanna Bergman, Nicholas Henschketain.] // Cochrane Library: Cochrane Reviews. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816010/>.
7. Magnetic bead-based sandwich immunoassay for viral pathogen detection by employing gold nanoparticle as carrier / Zhan L, Wu WB, Li CM, Huang CZ. // J Anal Test. – 2017. – №1. – С. 298–305.
8. Human Rotavirus Vaccine Study Group. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase / Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I та ін.]. // Lancet. – 2008. – №371. – С. 1181-1189.

9. Flewett T.H. Clinical features of rotavirus infection / Flewett T.H., Kapikian A.Z. – New York: Marcel Dekkar, Inc, 1982. – 146 с.
10. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the global multicenter study, GEMS): a prospective, case control study. / Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C. та ін.] // *Lancet*. – 2013. – №382. – С. 209–222.
12. F.A.Rey. The three-dimensional structure of rotavirus VP6 / F.A.Rey, J.Lepault, J.Cohen. // *Perspectives in Medical Virology*. – 2003. – №9. – С. 129–141.
13. Rotavirus / J. Gray, T. Vesikari, P. Van Damme та ін.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2008. – №46. – С. 24–31.
14. Rotavirus / U.Parashar, J. Bresee, J. Gentsch та ін.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 1998. – №4. – С. 561–570.
15. Barro M. Rotavirus nonstructural protein 1 subverts innate immune response by inducing degradation of IFN regulatory factor / Barro M., Patton J.T.. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2005. – №102. – С. 4114–4119
16. Structures of rotavirus reassortants demonstrate correlation of altered conformation of the VP4 spike and expression of unexpected VP4-associated phenotypes / J.B. Pesavento, A.M. Billingsley, E.J. Roberts та ін.] // *J. Virol*. – 2003. – №77. – С. 3291–3296.
17. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in young children: a re-analysis of the GEMS case control study / Liu J., Platts-Mills J.A., Juma J. та ін.] // *Lancet*. – 2016. – №388. – С. 1291–1301.
18. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs / J.R.Gentsch, A. R. Laird,, B. Bielfelt та ін.] // *J. Infect. Dis*. – 2005. – №192. – С. 146–159.
19. Parashar UD. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP) / Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. // MMWR. Recommendations and Reports. – 2006. – №12. – С. 1–13.

20. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation / Matthijnssens J, Otto PH, Ciarlet M та ін.] // Arch Virol. – 2012. – №157. – С. 1177–1182.

21. The rotavirus vaccine development pipeline / Carl D. Kirkwood, Lyou-Fu Ma, Megan E. Carey, A. Duncan Steele. // Vaccine. – 2019. – №50. – С. 7328–7335.

22. Risa Yamashiro. Efficient recovery and enrichment of infectious rotavirus using separation with antibody-integrated graphite-encapsulated magnetic nanobeads produced by argon/ammonia gas plasma technology / Risa Yamashiro, Akikazu Sakudo, Masaaki Nagatsu. // International Journal of Nanomedicine. – 2019. – №14. – С. 1865–1876.

23. Rotavirus infection [Електронний ресурс] / Crawford SE, Ramani S, Tate JE та ін.] // 3. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.nature.com/articles/nrdp201783>.

24. Rotavirus infection [Електроннийресурс] / Sue E. Crawford, Sasirekha Ramani, Jacqueline E. Tate таін.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – Режимдоступудоресурсу: <https://www.nature.com/articles/nrdp201783>.

25. Estimated reductions in hospitalizations and deaths from childhood diarrhea following implementation of rotavirus vaccination in Africa / Minesh P. Shah, Jacqueline E. Tate, Jason M. Mwenda таін.] // Expert Review of Vaccines. – 2017. – №10. – С. 987–995

26. Eleanor Burnett. Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety and Future Directions / Eleanor Burnett, Umesh Parashar, Jacqueline Tate // Pediatric Drugs. – 2018. – №3. – С. 223–233

27. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, etal. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine

in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2136–43. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

28. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, MatarSeck A, Plikaytis BD, Sayinzoga-Makombe N, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1121–30. [PubMed] [Google Scholar]

29. Current Vaccine Intro Status [Електроннийресурс]. – 2021. – Режимдоступудоресурсу: <https://view-hub.org/map/>.

30. Robinson J.M. Vaccine production: main steps and considerations. In: Bloom B., Lambert P.H., editors. *The vaccine book*. 2nd ed. Academic Press; San Diego: 2016. pp. 77–96

31. The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview / Stanley Plotkin, James M. Robinson, Gerard Cunningham таін.]. // *Vaccine*. – 2017. – №33. – С. 4064–4071

32. The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview / Stanley Plotkin, James M. Robinson, Gerard Cunningham таін.]. // *Vaccine*. – 2017. – №33. – С. 4064–4071.]

33. Дьяконов Л. П., Ситьков В. И. Животнаяклетка в культуре. - М.: Мир., 2000. - 120с.

34. Гирін В. М., Дзюблик І. В., Трохименко О. П. та ін. Нова інактивована вакцина для профілактики ротавірусного гастроентериту свиней // *Ветеринарна медицина України*. - 1997.- № 9. С. 8-9.

35. Махринський Т. Підсумки економічного розвитку медичної та мікробіологічної промисловості в Україні // *Аптека*. - 2001. - №5 (276) від 05.02.2001р.].

36. Способполученияротавирусныхантигенов: А.с. 789115 СССР / В.Н. Гирин, И.И. Бойко, И.В. Дзюблик, В.М. Плугатырь (СССР). - №4678836/13; Заяв. 23.01.89; Оpubл. 23.12.91, Бюл. № 47т -3 с

37. Guarino A., Canani R. B., Russo S. et al. Oral Immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis // *Pediatrics*. 1994. - Vol.93. - №1.- P. 12- 16.
38. Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология. Технология производства иммунобиологических препаратов : учеб. пособие / Ю. М. Краснопольский, М. И. Борщевская ; Нац. техн. ун-т "Харьков. политехн. ин-т". – Харьков : НТУ "ХПИ", 2009. – 352 с
39. Julia E Vela Ramirez. Current state and challenges in developing oral vaccines / Julia E Vela Ramirez, Lindsey A Sharpe, Nicholas A Peppas. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – №114. – С. 116–131.
40. G A Ignateva. Vaccine manufacturing and technology: from biotechnological platforms to synthetic epitopes, current viewpoint / G A Ignateva. // *Patologicheskaia fiziologiiia i eksperimental'naia terapiia*. – 2016. – №60. – С. 143–147
41. Emerging Technologies for Low-Cost, Rapid Vaccine Manufacture / Zoltán Kis, Robin Shattock, Nilay Shah, Cleo Kontoravdi. // *Biotechnology Journal*. – 2019. – №14. – С. 1–2.
42. Управляемое культивирование клеток: Сб. научн. тр. - Пущино.: НТИ НЦБИ АН СССР Пущино, 1983. - 138 с
43. Державна служба статистики України: URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
44. Центр громадського здоров'я МОЗ України: URL: <https://phc.org.ua/>
45. Yaffee R.A., McGee M. Elsevier; 2000. An Introduction to Time Series Analysis and Forecasting: With Applications of SAS® and SPSS®
46. Fanoodi B., Malmir B., Jahantigh F.F. Reducing demand uncertainty in the platelet supply chain through artificial neural networks and ARIMA models. *Comput. Biol. Med.* 2019;113
- 47 Forecasting the dynamics of cumulative COVID-19 cases (confirmed, recovered and deaths) for top-16 countries using statistical machine learning

models: Auto-Regressive Integrated Moving Average (ARIMA) and Seasonal Auto-Regressive Integrated Moving Averag [Електроннийресурс] / К.Е. ArunKumar, Dinesh V. Kalaga, Ch. Mohan Sai Kumar таін.] // Applied Soft Computing. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7869631/>.

48. Lactation milk yield prediction in primiparous cows on a farm using the seasonal auto-regressive integrated moving average model, nonlinear autoregressive exogenous artificial neural networks and Wood's model / Wilhelm Grzesiak, Daniel Zaborski, Iwona Szatkowska, Katarzyna Królaczyk. // Animal Bioscience. – 2021. – №34. – С. 770–782.

49. Forecasting the incidence of tuberculosis in China using the seasonal auto-regressive integrated moving average (SARIMA) model / Qiang Mao, Kai Zhang, Wu Yan, Chaonan Cheng. // 11. – 2018. – С. 707–712.

50. Andrew R. Liddle. Information criteria for astrophysical model selection / Andrew R. Liddle. // Monthly Notices of the Royal Astronomical Society. – 2007. – №1. – С. 74–78.

51. Nobre F.F., Monteiro A.B.S., Telles P.R., Williamson G.D. Dynamic linear model and SARIMA: a comparison of their forecasting performance in epidemiology. *StatMed*. 2001;20(20):3051–3069.

52. Янчевская Е. Ю. Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии и инфекционных заболеваний / Е. Ю. Янчевская, О. А. Меснянкина. // Вестник РУДН. Серия: МЕДИЦИНА. – 2019. – №3. – С. 328—334.

53. Епідеміологічне та фармакоєкономічне моделювання вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій в оцінці технологій охорони здоров'я / [С. О. Соловійов, В. В. Мальчиков, В. В. Третиник та ін.]. – Київ: ТОВ "Видавниче підприємство "Едельвейс", 2020. – 104 с.

54. Дзюблик, І. В. Епідеміологічне обґрунтування фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції / І. В. Дзюблик, С. О. Соловйов. // Фармація. – 2018. – №32. – С. 273–285.

55. Соловйов С. О. Концептуальні основи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій / С. О. Соловйов, І. В. Дзюблик, В. В. Трохмчук. // Фармацевтичний журнал. – 2019. – №5. – С. 35–43.

56. Фармакоеконімічна модель забезпечення населення України вакцинами проти грипу / В. В.Трохимчук, С. О. Соловйов, М. . Лелека, О. . Артемчук. // ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ СПІВРОБІТНИКІВ НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2019. – №34. – С. 262–271.

57. Соловйов С. О. Біоінформаційний аналіз ефективності ротавірусних вакцин / С. О. Соловйов, І. В. Дзюблик, В. В. Трохмчук. // Фармацевтичний журнал. – 2018. – №5. – С. 97–104.

## ДОДАТОК А

```

# Importanddescribedata
data = pd.read_excel('https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-
1vST6CALWRBc76bkhTPkCHW_sZ1vveDLltepLjdYk6CEZHKzcQqeoSck-
9no1J6VvEEJYoDyB6tcGelJ/pub?output=xlsx')
data['date'] = pd.to_datetime(data['date'], format='%Y')
data = data.set_index('date')
print(data.describe())

# Plotdata
ax = data.plot(figsize=(12,8))
ax.set_title('Народжуваність в Україні')
ax.set_xlabel('Рік')
ax.set_ylabel('Кількість новонароджених')
ax.set_xticks(data.index)
#ax.figure.savefig('First_image.png', dpi=300)
plt.show()
display()

stationary_data = data['birth_rate'].diff().dropna()
stationary_data.plot()
adfuller(stationary_data)

df = pd.DataFrame()
deep = 10

for p inrange(deep):
for q inrange(deep):
try:
model = ARIMA(data['birth_rate'], order=(p,1,q))
results = model.fit()
except:
pass
else:
df = df.append(pd.Series([p, q, results.aic,
results.bic]),ignore_index=True)

df.columns = ['p', 'q', 'aic', 'bic']

# Checkbestparamsforthemodel
df.sort_values('bic').head()

model = ARIMA(data['birth_rate'], order=(6,1,2))

```

```
results = model.fit()

ax = results.plot_diagnostics(figsize=(14, 12))
plt.show()

one_step_fore = results.get_forecast(steps=5, dynamic=True)
means = one_step_fore.predicted_mean
conf_intervals = one_step_fore.conf_int()

ax = data.plot(figsize=(12, 6))
means.plot(ax=ax)
plt.fill_between(means.index, conf_intervals['lowerbirth_rate'],
conf_intervals['upperbirth_rate'], alpha=0.2)
plt.show()
```

## ДОДАТОК Б

```

# Import and describe data
data = pd.read_excel('https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-
1vQqVp_dmA8bdD59tY81f399wE1XWFOUUNjNTHCqYBEm9RFIR8xvLY0dt_ltIvxGBw/pub?
output=xlsx')
data['date'] = pd.to_datetime(data['date'])
data = data.set_index('date')
print(data.describe())

ax = data.plot(figsize=(12,8))
ax.set_title('Кількість випадків ротавірусної інфекції в Україні')
ax.set_xlabel('Дата випадків')
ax.set_ylabel('Кількість випадків')
ax.set_xlim('2016-11', '2021-6')
ax.set_xticks(data.index)
#ax.figure.savefig('First_image.png', dpi=300)
plt.show()

# Check seasonality period after detrend
fig, ax = plt.subplots(figsize=(12,8))
plot_acf(data['rota_cases'].diff().dropna(), ax=ax)
plt.show()

stationary_data = data['rota_cases'].diff().diff(12).dropna()
stationary_data.plot()
adfuller(stationary_data)

import warnings
warnings.simplefilter("ignore")

df = pd.DataFrame()
deep = 4

for p in range(deep):
for q in range(deep):
for P in range(deep):
for Q in range(deep):
try:
model = SARIMAX(data['rota_cases'], trend='c', order=(p,1,q),
seasonal_order=(P,1,Q,12))
results = model.fit()

```

```
except:
pass
else:
df = df.append(pd.Series([p, q, P, Q, results.aic]),ignore_index=True)
df.columns = ['p', 'q', 'P', 'Q', 'aic']
df.sort_values('aic').head()
model = SARIMAX(data['rota_cases'], trend='c', order=(2,1,1),
seasonal_order=(2,1,0,12))
results = model.fit()

results.plot_diagnostics(figsize=(14, 12))
plt.show()

one_step_fore = results.get_forecast(steps=60, dynamic=True)
means = one_step_fore.predicted_mean
conf_intervals = one_step_fore.conf_int()

means[means<0] = 0
conf_intervals[conf_intervals<0] = 0

ax = data.plot(figsize=(12,6))
means.plot(ax=ax)
plt.fill_between(means.index, conf_intervals['lowerrota_cases'],
conf_intervals['upperrota_cases'], alpha=0.2)
plt.show()
```