

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)»

Физтех-школа биологической и медицинской физики
Кафедра системной и синтетической биологии

Направление подготовки: 03.03.01 Прикладные математика и физика

Направленность (профиль) подготовки: Системная и синтетическая биология

Исследование роли транспортных потоков в развитии эпидемии на основе компьютерной агентной модели

(бакалаврская работа)

Студент:

Клочков Константин Александрович

Научный руководитель:

Манолов Александр Иванович,

к.б.н

Аннотация

В данной работе на основе высокопроизводительной агентной модели были созданы модели системы двух городов, системы хаб-сателлиты и внутрироссийских авиаперелетов. По результатам их исследования была определена связь транспортного потока и смещения пика эпидемиологической кривой и применимость этой связи, чувствительность различных метрик эпидемии при изменении входящего и исходящего потоков, возможность детектирования города начала. Также была продемонстрирована важность своевременного ограничения этих потоков для значительного снижения нагрузки на систему здравоохранения на примере распространения уханьского штамма SARS-CoV-2.

Список сокращений

Covasim COVID-19 Agent-based Simulator (от англ. агентный симулятор COVID-19). 4, 12, 13, 16, 17, 23

. 1, 3, 4, 16, 17, 20

ABM Agent-based model (от англ. агентная модель). 8, 10–12

ANOVA-HDMR ANalysis Of VAriance high-dimensional model representation (от англ. анализ дисперсии по многомерному представлению). 15

COVID-19 Coronavirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019-nCoV). 12

EBCM edge-based compartmental models (от англ. компартментные модели на ребрах графа). 7

GIL Global Interpreter Lock (от англ. глобальная блокировка интерпретатора). 17

MP message passing (от англ. обмен сообщениями). 7

SARS-CoV-2 Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (от англ. коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом). 4, 22

SEIR susceptible → exposed → infectious → recovered (от англ. восприимчивый → подверженный → инфицированный → восстановившийся). 10–12

SEIS susceptible → exposed → infectious → susceptible (от англ. восприимчивый → подверженный → инфицированный → восприимчивый). 10

SIQS susceptible → infectious → quarantined → susceptible (от англ. восприимчивый → инфицированный → изолированный → восприимчивый). 10

SIR susceptible → infectious → recovered (от англ. восприимчивый → инфицированный → восстановившийся). 5, 6, 10

SIRP susceptible → infectious → recovered → partially immune (от англ. восприимчивый → инфицированный → восстановившийся → частично иммунный). 9

SIS susceptible → infectious → susceptible (от англ. восприимчивый → инфицированный → восприимчивый). 6, 8–10

ЗППП заболевания, передающиеся половым путем. 6

Содержание

1 Введение	4
2 Обзор литературы	4
2.1 Виды эпидемиологических моделей	4
2.1.1 Детерминистические компартментные модели	5
2.1.2 Детерминистические модели среднего поля	6
2.1.3 Стохастические модели	7
2.1.4 Агентные модели	7
2.2 Подходы к изучению транспортных потоков в эпидемиологии	8
2.2.1 Математические модели	8
2.2.2 Агентные модели	10
2.3 Агентная модель Covasim	12
2.4 Дисперсионный анализ чувствительности математических моделей	13
2.5 Гравитационные модели транспортных потоков	15
3 Материалы и методы	16
3.1 Используемые программные пакеты	16
3.2 Реализация транспортных потоков в исследуемой модели	16
3.2.1 Инициализация	18
3.2.2 Функция внедрения перемещаемых агентов в город назначения	18
3.2.3 Функция возвращения агентов в родной город	19
3.2.4 Функция размещения агентов-туристов в городе назначения	19
3.2.5 Функция выбора уезжающих агентов и их извлечения из города	19
3.2.6 Функция выбора возвращаемых агентов и их извлечения из города	21
3.3 Вычисление индексов Соболя	21
4 Результаты	24
4.1 Простейшая модель	24
4.2 Индексы Соболя транспортных потоков простейшей модели	27
4.3 Хаб и сателлиты	31
4.4 Детекция города начала эпидемии в модели хаб-сателлиты	37
4.5 Модель внутрироссийских авиаперелетов	39
5 Выводы	42
6 Благодарности	44

1 Введение

С увеличением вычислительных мощностей математические модели стали важнейшими инструментами анализа распространения инфекционных заболеваний и поиска способов борьбы с ними [1—3]. Агентные модели при наличии достаточных объемов демографических данных способны описать развитие эпидемии на уровне отдельных агентов (людей), что позволяет рассматривать сложные социальные структуры, динамические изменения в них, иммунологическую историю индивидов и многие другие особенности, недоступные компартментным моделям, основанным на дифференциальных уравнениях [4].

Целью данной работы является исследование влияния транспортных потоков и ограничений, накладываемых на них, на ход протекания эпидемии в модельных системах на основе высокопроизводительной агентной модели.

Исследования в рамках данной работы проводились на модели, разработанной нами ранее на основе [COVID-19 Agent-based Simulator](#) (от англ. агентный симулятор COVID-19) ([Covasim](#)). Covasim — агентная модель с открытым исходным кодом, содержащая реалистичную систему передачи инфекции в разных социальных слоях и протекания болезни, зависящую от возраста агента [5].

Мы внедрили в Covasim модель транспортных потоков: вычисления, соответствующие различным населенным пунктам, ведутся параллельно, и на каждом шаге симуляции в каждом городе выбираются случайные агенты-туристы, количество которых согласуется с величинами транспортных потоков. Агент-турист удаляется из сети контактов своего населенного пункта и внедряется в город прибытия, вступая в фиксированное число случайных контактов, до завершения периода поездки, когда производится обратная операция. Перемещениям не подвержены агенты в тяжелом или критическом состоянии: если они оказываются в списке туристов, то не покидают свой город, если же они оказались в таком состоянии по завершении периода поездки, они возвращаются в родной город только при выздоровлении.

Данная работа демонстрирует важность транспортных потоков и своевременного их ограничения в развитии эпидемии. В дальнейшем планируется исследовать распространение [Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2](#) (от англ. коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом) (SARS-CoV-2) и других менее трансмиссивных заболеваний в случае туристических поездок по Российской Федерации.

2 Обзор литературы

2.1 Виды эпидемиологических моделей

Математические модели стали важными инструментами анализа распространения инфекционных заболеваний и способов борьбы с ними. В процессе создания моде-

ли уточняются предположения и параметры, а само моделирование позволяет оценить критические значения параметров модели, приводящие к развитию эпидемии, индекс репродукции инфекции R_0 , среднее число контактов между людьми σ . Математические модели и компьютерное моделирование являются полезными экспериментальными инструментами для проверки теорий, оценки количественных гипотез, ответов на конкретные вопросы, определения чувствительности к изменениям значений параметров и оценки ключевых параметров по данным. Понимание особенностей передачи инфекционных заболеваний в сообществах, регионах и странах может привести к улучшению подходов к снижению распространения этих заболеваний. Математические модели используются при сравнении, планировании, реализации, оценке и оптимизации различных методов программ по выявлению, профилактике, лечению и контролю. Моделирование в эпидемиологии может способствовать разработке и анализу эпидемиологических обследований, предлагать важнейшие данные которые необходимо собрать, выявить тенденции, сделать общие прогнозы и оценить неопределенность прогнозов [1–3].

2.1.1 Детерминистические компартментные модели

Подавляющее большинство эпидемиологических моделей основано на компартментализации людей в зависимости от их состояния [6–9]. Базовые модели описывают лишь три компартмента: восприимчивых, инфицированных и восстановившихся. В таком случае происходит пренебрежение многими деталями развития эпидемии, тем не менее такие модели все еще активно применяются. Основным из используемых типов является **susceptible → infectious → recovered** (от англ. восприимчивый → инфицированный → восстановившийся) (**SIR**) модель, описываемая системой дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = bN - \lambda S - dS, \\ \frac{dI}{dt} = \lambda S - gI - dI, \\ \frac{dR}{dt} = gI - dR, \end{cases} \quad (1)$$

и **susceptible → infectious → susceptible** (от англ. восприимчивый → инфицированный → восприимчивый) (**SIS**) модель

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = gI - \lambda S, \\ \frac{dI}{dt} = \lambda S - gI. \end{cases} \quad (2)$$

Переменные S , I , R обозначают количества восприимчивых, инфицированных, восстановившихся людей соответственно; N — размер популяции; b , d , g — коэффициенты рождаемости, смертности и восстановления (доля рождающихся, умирающих, восстанавливющихся людей в единицу времени); λ — сила инфекции (доля восприим-

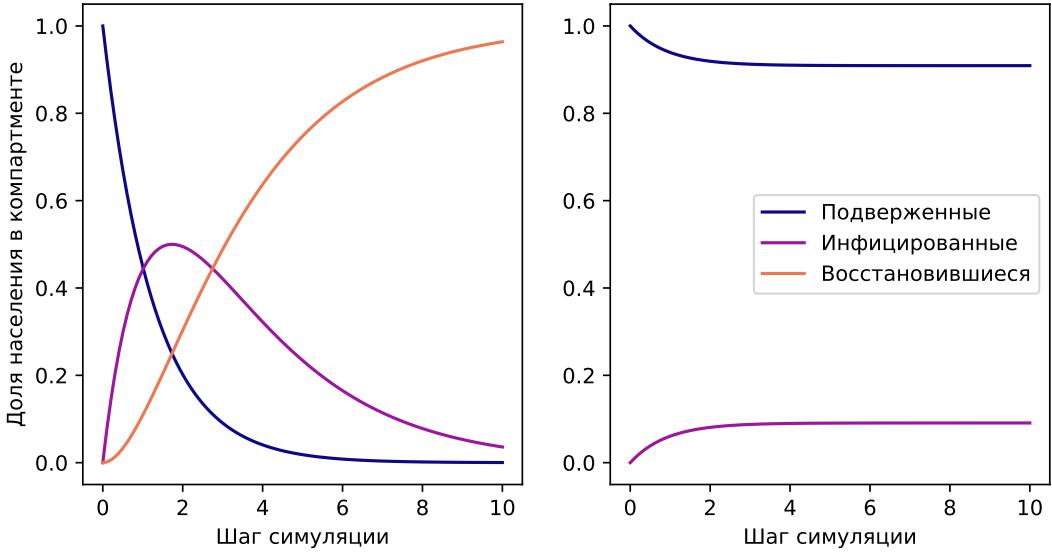


Рис. 1: Численные решения задачи Коши компартментных моделей с начальными условиями $S(0) = 1$, $I(0) = 0$, $R(0) = 0$ и параметрами $b = d = 0$, $g = 0.4$, $\lambda = 0.8$, $N = 1$.

чивых людей, инфицируемых в единицу времени).

SIR модели применяются для описания инфекционных заболеваний, формирующих очень стойкий или пожизненный иммунитет, например, кори, коклюша [6; 7; 9–11]. **SIS** модели используют преимущественно при описании распространения ЗППП, реинфицирование которыми вполне возможно, например, хламидиоза, гонореи [6; 12; 13].

Также активно применяются модифицированные модели с уточненной компартментализацией для более сложного протекания болезни [6; 14; 15] и с более проработанной структурой популяции [12; 16; 17].

2.1.2 Детерминистические модели среднего поля

Компартментные модели строятся в предположении, что каждый человек взаимодействует с каждым. На самом деле в большой популяции у каждого индивида есть свой ограниченный круг общения, и именно им определяется путь распространения инфекции, причем число контактов очень сильно меняется от человека к человеку [18]. Для более реалистичного описания таких социальных взаимодействий распространение эпидемии моделируют на графе контактов (или сети контактов), в котором каждому человеку соответствует узел, а каждой социальной связи — ребро графа [19].

В связи с тем, что прямой анализ стохастического поведения эпидемии на графике является сложным, его описывают детерминистическим приближением среднего поля, анализируя некоторые характерные средние характеристики моделей [19]. Другими словами, в таких моделях для упрощения математического описания вводятся различные приближения: попарные модели рассматривают состояния пар узлов, соединенных ребром [20; 21]; *message passing* (от англ. обмен сообщениями) (MP) модели рассматривают

вают каждый узел и все возможные пути передачи инфекции в этот узел независимо [22]; модели средней степени вершины графа учитывают звездчатые структуры — узлы с их соседями с учетом их состояния [23]; **edge-based compartmental models** (от англ. **компартментные модели на ребрах графа**) (**EBCM**) оценивают вероятность случайного узла остаться восприимчивым [24]. Все эти модели можно построить на одном и том же графе контактов, исходя из разных предположений, но, на самом деле, часть из них оказывается эквивалентна друг другу [19].

Эти модели лучше описывают социальное устройство популяции, однако они рассматривают марковский процесс, то есть исходят из предположения, что состояние графа на следующем шаге определяется лишь его состоянием на текущем шаге и никак не зависит от предыдущих шагов. Эти предположения часто оказываются неверны, так как инфицирование или выздоровление происходит не случайно в любой момент времени, а после конкретного инкубационного периода или периода болезни соответственно [6; 21; 25].

2.1.3 Стохастические модели

Результатами применения стохастических моделей также являются временные зависимости некоторых глобальных величин [26; 27], однако, в отличие от детерминистических моделей, стохастический подход допускает временные флюктуации как на глобальном уровне, так и на локальном — флюктуации на уровне агентов в зависимости от их контактов [28].

Основой таких моделей, как и с моделями среднего поля, часто является граф взаимодействий, часто описываемый матрицей контактов A [29]. В отличие от компартментных моделей, матрица контактов может содержать в себе крайне сложные социальные структуры, что позволяет наблюдать более широкий спектр эпидемиологических явлений [30]. Распространение инфекции задается матрицей перехода \hat{T} , матричные элементы $T_{\mu\nu}$ которой равны вероятностям перехода из состояния графа ν в μ [31]. Эта разница между компартментными и стохастическими моделями приводит к различию между временными зависимостями эпидемиологических статистик. К примеру, оказывается, что, хоть **SIS** модель демонстрирует схожее с аналогичной стохастической поведение при различных соотношениях между силой инфекции и коэффициентом восстановления, на ранних этапах развития эпидемии, когда среднее число инфицированных сильно меньше размера популяции, ключевым фактором являются именно флюктуации числа инфицированных. И именно такому режиму соответствуют санитарные меры по сдерживанию эпидемий на ранних стадиях [28].

2.1.4 Агентные модели

Agent-based model (от англ. агентная модель) (**ABM**) применяются при моделировании распространения инфекционных заболеваний уже более 40 лет [32; 33], однако из-за недостатка данных и вычислительных мощностей раскрывать свой потенциал они

начали совсем недавно [34].

Устройство АВМ позволяет напрямую описывать сложные социальные и физические системы. Хоть для воспроизведения социальной структуры конкретной страны или города может потребоваться очень много данных, АВМ может отразить неоднородность социальных взаимодействий и динамические изменения в структуре сети [4].

Такой подход очень полезен для простой реализации учета иммунологической истории индивидов, вариации климата между регионами, социальных структур, что позволяет проводить более тонкую калибровку. Также АВМ позволяют рассматривать распространение инфекции в маленьких группах людей [4].

Построение АВМ требует, во-первых, воссоздания искусственной популяции, соответствующей демографическим данным в регионе, и, во-вторых, создания сети публичных объектов, таких как школы, рабочих мест, где агенты могут взаимодействовать друг с другом. Главной сложностью при построении АВМ является тот факт, что требуемая информация часто скрыта при агрегировании федеральными службами государственной статистики. В связи с этим возникает необходимость в разработке методов, позволяющих воссоздать исходные данные из агрегатов, или моделей, приближающих искомые данные [4].

2.2 Подходы к изучению транспортных потоков в эпидемиологии

Транспорт играет важнейшую роль в жизни людей и в то же время активно способствует распространению эпидемий. В связи с этим введение ограничений на транспортные потоки является важной эпидемиологической мерой [35], а понимание влияния этих мер позволит человечеству эффективнее бороться с распространением инфекционных заболеваний.

В имеющихся исследованиях по этой теме транспорт описывается преимущественно математическими моделями, моделями на графах и агентными моделями. Статистические (регрессионные и авторегрессионные модели на пространственных данных) же для этих целей практически не применяются в связи с необходимостью иметь огромное множество данных о мобильности людей, в отсутствие которых качество результатов работы таких моделей крайне ограничено. Клеточными автоматами симулировать перемещение индивидов также затруднительно, так что их для этих целей тоже применяют редко [35].

2.2.1 Математические модели

Одним из преимуществ математических моделей является тот факт, что для их калибровки требуются малые объемы данных. По этой причине было предпринято множество попыток адаптирования существующих математических моделей под описание системы нескольких городов. Хоть эти модели и предполагают, что города обладают

одинаковыми демографическими параметрами, что перемещения происходят мгновенно, некоторые игнорируют возможность инфицирования при перемещении, из них можно получить важные выводы [35].

Дж. Хайман и др. (2003) [36] для описания распространения гриппа в США в присутствие авиатранспорта каждый исследуемый город описали моделью типа **susceptible → infectious → recovered → partially immune** (от англ. восприимчивый → инфицированный → восстановившийся → частично иммунный) (**SIRP**) — добавили компартмент, содержащий частично имунных агентов, в который попадает часть восстановившихся. Перемещения людей ввели, определив постоянную матрицу миграции M , содержащую долю перемещающихся людей в единицу времени, внеся в производные $\frac{d}{dt}(S_k, I_k, R_k, P_k)$ слагаемое $\sum_{j=1}^n \left[m_{jk} \frac{(S_j, I_j, R_j, P_j)}{N_j} - m_{kj} \frac{(S_k, I_k, R_k, P_k)}{N_k} \right]$. В результате авторы выявили, что наиболее эффективно замедляет эпидемию сокращение продолжительности инфекционной стадии, сокращение числа контактов r , уменьшение вероятности передачи β . Этот подход полностью игнорирует возможность инфицирования при перемещении, что некорректно особенно при рассмотрении быстро распространяющихся заболеваний как грипп или атипичная пневмония, ведь во время поездок люди в течение долгого времени находятся в очень близком контакте друг с другом [35].

Ванг и Жао (2004) [37] на совокупности **SIS** на двух примерах проиллюстрировали важность перемещения агентов в развитии эпидемии: первый показал, что при большом индексе репродукции инфекции одного города пассажиропотоки могут усилить распространение болезни, если же пассажиропотоки большие при малых числах репродукции во всех населенных пунктах, то наличие транспорта может снизить распространение. Второй пример продемонстрировал, что инфекция из-за транспортных потоков может стать эндемичной, даже если в каждом изолированном городе она должна исчезнуть.

Такеучи и др. (2006) [38] предложили аналогичный подход для системы из двух **SIS** и ввели слагаемое, учитывающее инфицирование агентов в процессе перемещения между населенными пунктами, считая, что частота заболевания туристов $\gamma(\alpha S_j)(\alpha I_j)/(\alpha S_j + \alpha I_j)$, где γ — трансмиссивность инфекции в процессе перемещения, α — доля перемещающихся агентов в единицу времени. Анализ этой **SIS** привел авторов к выводу, что инфицирования, связанные с транспортными потоками, приводят к повышению как абсолютного, так и относительного числа больных, что подтверждает необходимость вводить транспортные ограничения сразу при обнаружении вспышки инфекции [38].

Лиу и Такеучи (2006) [39] рассматривали возможность тестирования инфицированных агентов и помещения их в карантинный компартмент в системе двух **susceptible → infectious → quarantined → susceptible** (от англ. восприимчивый → инфицированный → изолированный → восприимчивый) (**SIQS**), учитывая туризм аналогично авторам упомянутым выше. Они пришли к тому, что входной скрининг с последующим карантином инфицированных крайне полезен, так как всегда может привести к завершению эпидемии, даже если инфекция эндемична в каждом из рассматриваемых городов [39].

Ван и Цуй (2007) [40] исследовали возможности контроля распространения инфекционных заболеваний, изучая модель **susceptible → exposed → infectious → susceptible** (от англ. **восприимчивый → подверженный → инфицированный → восприимчивый**) (**SEIS**). Оказалось, что даже если запретить инфекционным агентам перемещаться, инфицированные в инкубационной фазе все равно приносят болезнь в города. Помимо этого они подтвердили результаты, полученные ранее Вангом и Жао [37] и Такеучи и др. [38], о том, что наличие транспортных потоков может качественно изменить ход эпидемии.

Лиу и Жоу (2007) [41] при анализе **SIR** вывели, что при базовом репродуктивном числе $R_{0\gamma} \leq 1$ болезнь исчезает со временем, и это состояние глобально асимптотически устойчиво. Если же $R_{0\gamma} > 1$ существует локально асимптотически устойчивое эндемическое равновесие, то есть болезнь остается в популяции. Также, как и у Ванг и Жао [37], авторы получили, что при наличии транспорта инфекция может стать эндемичной, даже если в каждом отдельном городе в отсутствие перемещений агентов она должна была исчезнуть. Аналогичный результат получили и Ли и Жоу (2009) [42], используя систему дифференциальных уравнений с запаздыванием при учете латентного периода в **SIR**.

2.2.2 Агентные модели

В **ABM** каждому агенту могут быть присвоены свои атрибуты, при этом каждый принимает индивидуальные решения, что позволяет отразить все детали межличностных взаимодействий. В связи с развитием систем общественного транспорта им пользуется все больше людей, что значительно усложняет сеть контактов. Поэтому моделирование транспортных систем очень важно в эпидемиологических **ABM**.

Симоэс (2006) [43] для описания эпидемии паротита в Португалии 1996 года разработала **ABM**, состоящую из **susceptible → exposed → infectious → recovered** (от англ. **восприимчивый → подверженный → инфицированный → восстановившийся**) (**SEIR**) и транспортной модели: она базировалась на делении Португалии на регионы, между которыми вводились 4 типа перемещений, связанные с различными типами социальных активностей: движения в пределах квартала; региона; между соседними регионами и между удаленными регионами. Перемещение агента на каждом шаге по времени определялось взвешенной суммой всевозможных перемещений между регионами с весами, равными вероятностям этих перемещений. Такой подход учитывает пространственное распределение популяции и ее перемещения, что позволило получить результаты моделирования эпидемии паротита близкие к реальным.

Раковски и др. (2010) [4] при построении **ABM** распространения гриппа в Польше использовали простые правила транспортировки для имитации поездок людей и позволили в модели инфекции передаваться непосредственно в транспорте. Авторы выбрали 38 крупнейших городов Польши и на основе их построили граф транспортной сети, в котором веса ребер были пропорциональны расстоянию между городами и обратно

пропорциональны размерам их популяций. С помощью алгоритма Дейкстры находился кратчайший маршрут между любыми двумя городами, а список промежуточных городов на этом пути заносился в матрицу S . На каждом шаге модели выбирались случайные агенты, отправляемые в другой город; каждому агенту назначался город прибытия (вероятность выбора города пропорциональна его населению); определялись города, в которых производились пересадки; формировались группы путешественников размером до 10 человек. Эта модель, хоть и не учитывает точные маршруты, позволяет оценить их исключительно из карты распределения плотности населения, что сильно снижает требования к объемам необходимых для моделирования данных.

Фриас-Мартинез и др. (2011) [44] первыми использовали реальные данные сотовых операторов в АВМ для решения задачи моделирования транспортных потоков, ранее применялись только результаты опросов и переписей населения, которые не дают требуемого временного разрешения. Они оценили покрытия вышек операторов сотовой связи и на основе имеющихся данных создали модель перемещения пользователей, которая оценивала положение людей в каждый момент времени, и модель социальных связей, которая определяла наиболее близкие взаимоотношения. Помимо этого каждый агент подчинялся модели заболевания SEIR. Так авторы выяснили, что ограничение на передвижение людей в 2009 году в Мексике позволило снизить пиковое число зараженных H1N1 гриппом на 10% и отложить момент наступления этого пика на 2 дня.

Крукс и др. (2014) [45] моделировали вспышки холеры в лагере для беженцев Дадааб в Кении с помощью АВМ. Распорядок дня беженцев учитывался в поведении агентов и мог исполняться в специализированных для этого местах: школе, религиозном центре, магазине и так далее. Для этого карта Дадааба была оцифрована и поделена на участки по видам возможной там деятельности. Также каждый агент отличался личными характеристиками (пол, возраст), социальными связями (размер семьи, круга общения), уровнем иммунитета (симптоматический, асимптоматический), целями и приоритетами. На каждом шаге днем агент принимает решение, остаться там, где он находится, или переместиться, чтобы закрыть свои потребности (в воде, еде, образовании), а ночью возвращается домой. Само распространение холеры определяется SEIR, где инфицированные могут быть как симптоматическими, так и асимптоматическими, а само заражение происходит из источников воды, ставших заразными после того, как туда попали фекалии инфицированных. Благодаря полученной модели авторы смогли рассмотреть два сценария развития холеры: радиально от источника загрязненной воды и через дождевые стоки, причем их результаты качественно совпали с реальными данными, например, для лагеря Дагахлей. Потенциально такая модель может стать частью системы раннего предупреждения вспышек холеры.

2.3 Агентная модель Covasim

В этой работе в дальнейшем речь будет идти о модели [Covasim](#) и ее модернизации. [Covasim](#) — ABM с открытым кодом, содержащая информацию о возрастной структуре и размере популяции, реалистичную систему передачи инфекции в разных социальных слоях (домашние хозяйства, школы, рабочие места, случайные контакты и др.), течение болезни, зависящее от возраста, иммунитет, определяемый уровнем антител. Также в данной модели реализовано множество различных эпидемиологических мер: социальное дистанцирование, ношение масок, вакцинирование, тестирование и другие.

Каждый запуск [Covasim](#) состоит из нескольких этапов. Сначала создается объект симуляции и загружаются все необходимые параметры. Затем в соответствии с данными о распределении возрастов создаются агенты и объединяются в сеть контактов, параметры которой берутся из демографических данных (например, средний размер семьи, число случайных контактов и др.). Затем в цикле на каждом шаге по времени производится масштабирование популяции (если необходимо для повышения производительности); обновляются состояния агентов, в том числе связанные с развитием инфекции; инфицируются случайные агенты; применяются эпидемиологические меры; вычисляются вероятности дальнейшего инфицирования по сети контактов; вычисляются результирующие метрики.

В [Covasim](#) реализована довольно сложная модель протекания болезни, в которой каждый агент может пребывать в одном из 9 состояний: восприимчивый, подвергшийся воздействию (инфицированный, но пока не инфекционный), инфекционный (разделяется по тяжести симптомов на пресимптоматический, бессимптомный, легкий, тяжелый, критический), восстановившийся и умерший. Длительности нахождения в каждой фазе заболевания определяются для каждого агента отдельно из логнормального распределения с параметрами, взятыми из исследований [Coronavirus Disease 2019 \(коронавирусная инфекция 2019-nCoV\) \(COVID-19\)](#) [46—55]. Вероятности приобретения симптомов, развития тяжелой, критической фазы или смерти различны для агентов в зависимости от их возраста, и эти данные также взяты из исследований [COVID-19](#) [53; 55—58]. В зависимости от слоя, которому принадлежит связь, вероятность передачи инфекции домножается на 0.05 для домохозяйства, на 0.01 для школ и рабочих мест, на 0.005 для случайных контактов, что согласуется с литературными данными [59; 60].

В зависимости от объемов имеющихся демографических данных для запуска [Covasim](#) можно использовать 3 способа генерации синтетической популяции: случайные сети, [SynthPops](#) и гибридные сети.

В отсутствие данных применяются случайные сети: всем агентам из Пуассоновского распределения определяются числа контактов, после чего в соответствии с этими значениями формируются произвольные связи между людьми.

[SynthPops](#) применяется при наличии информации о вероятностях взаимодействий между возрастными группами в домохозяйствах, школах, на рабочих местах, на улице; распределении численностей людей в школах; возрастной структуре школь-

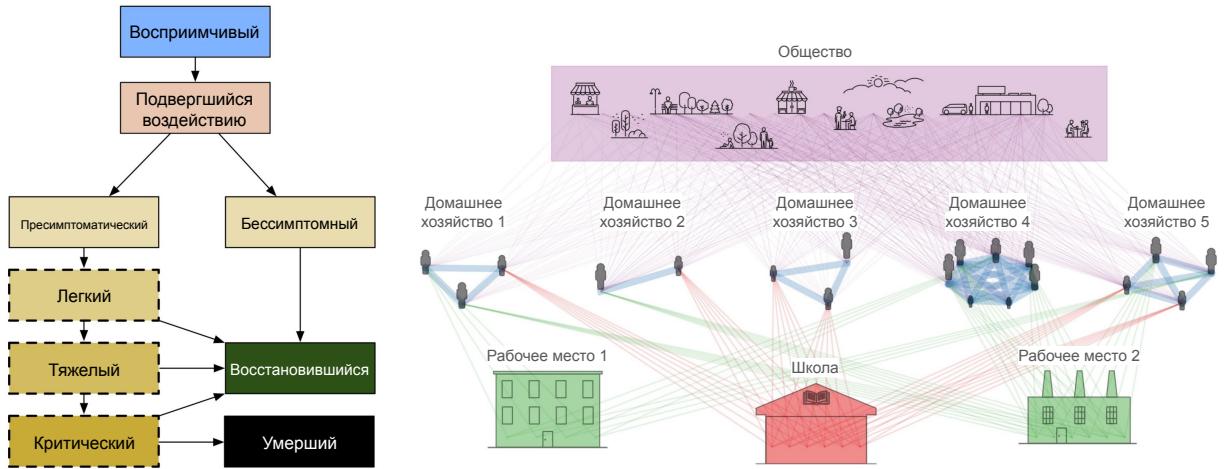


Рис. 2: Структура модели развития инфекции (слева) и иллюстрация сети контактов в **Covasim**. Источник: [5].

ников; отношении числа преподавателей к числу школьников; распределении численностей рабочих мест и числах трудоустроенных людей разных возрастов; распределении размеров домохозяйств, возрастов и полов членов семей.

При формировании связей в домохозяйствах **SynthPop** сначала выбирает размеры семей из их распределения, после чего за каждой семьей закрепляет главу семейства. Остальные члены домохозяйств набираются в соответствии с вероятностями контактов в семьях и распределением возрастов в них.

Контакты между учениками в школах формируются аналогично, собирая агентов по семьям (дети из одних домохозяйств в одних школах), после чего выбираются агенты-работники учебного заведения и в зависимости от размера школы либо создаются контакты между всеми школьниками и работниками, либо каждому работнику определяется число связей с учениками, которые затем формируются.

Связи на рабочих местах формируются аналогично из агентов случайных домохозяйств. Также после определения чисел случайных контактов они добавляются **SynthPop**.

Для создания гибридной сети необходимы данные о распределении возрастов и размеров семей, однако они уже загружены в **Covasim** для каждой страны. Гибридный подход не учитывает распределение возрастов в домохозяйствах, все дети (все агенты от 6 до 22 лет) объединяются в школы, взрослые (агенты возрастом между 22 и 65) в рабочие места с предопределенными для них числами контактов в этих слоях из Пуассоновских распределений. Это позволяет воссоздать некоторую популяционную гетерогенность в случае недостатка демографических данных.

2.4 Дисперсионный анализ чувствительности математических моделей

В данной работе анализ чувствительности модели будет проводиться с помощью дисперсионных методов в связи с ее стохастичностью и их информативностью, несмот-

ря на большие вычислительные затраты: такие методы никак не зависят от природы модели и позволяют оценить влияние изменений любых комбинаций параметров [61].

Пусть задана квадратично интегрируемая функция f на Ω^k , единичном k -мерном гиперкубе,

$$\Omega^k = (X | 0 \leq x_i \leq 1; i = 1, \dots, k),$$

Илья Меерович Соболь предложил раскладывать эту функцию в сумму по возрастающим размерностям:

$$f = f_0 + \sum_i f_i + \sum_i \sum_{j > i} f_{ij} + \dots + f_{12\dots k},$$

где каждое слагаемое также является квадратично интегрируемым на области определения и является функцией лишь коэффициентов в его индексе, то есть $f_i = f_i(X_i)$, $f_{ij} = f_{ij}(X_i, X_j)$ и так далее. Соболь показал, что слагаемые суммы можно последовательно вычислить из результатов расчетов модели Y как

$$\begin{aligned} f_0 &= E(Y) \\ f_i &= E(Y|X_i) - E(Y) \\ f_{ij} &= E(Y|X_i, X_j) - f_i - f_j - E(Y) \end{aligned}$$

Оказывается, что дисперсия условного матожидания может быть использована как показатель чувствительности, на самом деле, дисперсии слагаемых в приведенном выше разложении и есть искомые меры. К примеру, $V(f_i(X_i))$ есть $V[E(Y|X_i)]$, откуда индекс чувствительности первого порядка

$$S_i = \frac{V[E(Y|X_i)]}{V(Y)}.$$

Индекс первого порядка представляет собой основной вклад варьирования каждого параметра в дисперсию модели и был описан разными учеными как мера важности [62–66] и коэффициент корреляции [67].

Тогда же Соболь предложил аналогичное определение [68], основанное на корреляции между результатами модели Y и условным матожиданием $E(Y|X_i)$

$$S_i = \text{Corr}(Y, E(Y|X_i)).$$

С учетом того, что $V_i = V(f_i(X_i)) = V[E(Y|X_i)]$ выражение

$$V_{ij} = V(f_{ij}(X_i, X_j)) = V(E(Y|X_i, X_j)) - V(E(Y|X_i)) - V(E(Y|X_j))$$

позволяет оценить эффект совместного варьирования (X_i, X_j) на результат Y , который называют индексом чувствительности второго порядка [69]. Аналогичные формулы могут быть выписаны для индексов высших порядков, основываясь на ANalysis Of

VAriance high-dimensional model representation (от англ. анализ дисперсии по многомерному представлению) (ANOVA-HDMR) разложении

$$V(Y) = \sum_i V_i + \sum_i \sum_{j>i} V_{ij} + \dots + V_{123\dots k}.$$

Деля обе части равенства на $V(Y)$, получаем

$$\sum_i S_i + \sum_i \sum_{j>i} S_{ij} + \dots + S_{123\dots k} = 1.$$

Также возможно оценить вклад варьирования параметра и всех, связанных с ним, взаимодействий вычислением полного индекса Соболя

$$S_{T_i} = \frac{E[V(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V(Y)} = 1 - \frac{V[E(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V(Y)}.$$

2.5 Гравитационные модели транспортных потоков

Бушар и Паерс (1965) [70] на основе данных опросов о перемещениях в Вашингтоне разных годов проверили точность гравитационной модели при прогнозировании распределений городских поездок:

$$T_{i-j} = \frac{P_i A_j F_{(t_{i-j})} K_{(i-j)}}{\sum_{x=1}^n A_x F_{(t_{i-x})} K_{(i-x)}},$$

где

P_i — количество поездок из зоны i ,

A_j — количество поездок в зону j ,

t_{i-j} — мера пространственного разделения (сумма минимального времени перемещения из зоны i в j и терминального времени),

$F_{(t_{i-j})}$ — эмпирический временнй фактор, показывающий убывание транспортных потоков с возрастанием времени поездки,

$K_{(i-j)}$ — калибровочный коэффициент.

Авторы показали, что при правильной калибровке такая модель показывает высокую точность (ошибку менее 15% для крупных потоков), а факторы $F_{(t_{i-j})}$ стабильны во времени. Однако для достижения такой точности необходима стратификация поездок по их цели.

3 Материалы и методы

3.1 Используемые программные пакеты

Модуль	Назначение
numpy [71]	Обработка многомерных массивов
pandas [72]	Обработка баз данных
matplotlib [73]	Визуализация данных
seaborn [74]	Визуализация данных (тепловые карты, ящики с усами)
scipy [75]	Проведение статистических тестов, линейной аппроксимации, вычисление коэффициента корреляции Пирсона
SALib [76; 77]	Вычисление последовательности Соболя и индексов Соболя

Таблица 1: Используемые модули Python.

3.2 Реализация транспортных потоков в исследуемой модели

Все основные алгоритмы в цикле симуляции [Covasim](#), такие как вычисление восприимчивости и трансмиссивности агентов и определение новых зараженных агентов, реализованы с помощью высокооптимизированных операций над 32-битными массивами [Numba](#). Для достижения большей эффективности агенты представлены не отдельными объектами, а в виде срезов набора массивов состояний.

Для реализации транспортных потоков мы расширили этот набор массивов 4 атрибутами агентов, что изображено на Рис. 3:

1. `trueId` хранит идентификаторы, которые агенты имели, находясь в родном городе, чтобы восстановить их при возвращении агентов;
2. `inCity` хранит булевые значения нахождения агентов в городе;
3. `restInAnotherCityDays` хранит число оставшихся дней нахождения агентов в другом городе;
4. `ownCity` хранит идентификаторы родного города агентов.

Возможность помещения агентов-туристов в города обеспечивается выделением в них агентов-«пустышек», не участвующих во взаимодействиях, так как отмечены как отсутствующие в городе (`inCity = False`). К синтетической популяции они подключены посредством слоя контактов `touristLayer` с основными параметрами из `randomLayer`. По приезде в город агенты-туристы вместе со всеми своими свойствами

People (array-based)	Person A	...	Person B	...	Person C
[uid	23928	...	41135	...	76851
[age	55.1	...	13.5	...	83.2
[dead	0	...	0	...	1
[susceptible	1	...	0	...	0
[infected	0	...	1	...	1
[diagnosed	0	...	0	...	1
[...
[date_infected	NaN	...	44	...	46
[date_diagnosed	NaN	...	NaN	...	53
[true_id
[in_city
[rest_in_another_city_days
[own_city

Рис. 3: Матричный подход представления агентов в [Covasim](#) с добавленными нами атрибутами. Источник: [5].

замещают в городе прибытия агентов-«пустышек» и включаются в социальные взаимодействия. Такой подход позволяет не изменять размеры массивов во время вычислений.

Для произведения вычислений используется модуль `multiprocessing` языка Python, с помощью которого создаются процессы, каждый из которых параллельно симулирует происходящее в одном городе, периодически синхронизируясь и обмениваясь информацией о перемещающихся агентах. Именно `multiprocessing`, а не `multithreading` применяется нами, так как создает отдельные процессы со своими [Global Interpreter Lock \(от англ. глобальная блокировка интерпретатора\) \(GIL\)](#). Это позволяет эффективно работать на нескольких ядрах центрального процессора, а значит, и масштабировать вычисления при работе на кластерах. `Multithreading` же используют один процесс, в рамках которого выделяются потоки, из-за чего имеют один `GIL` на все потоки и истинный параллелизм оказывается невозможен — такой подход обычно применяют, если задачи не являются чисто вычислительными и потоки много времени проводят в режиме ожидания внешних операций.

В текущей версии модели у туристических потоков можно настроить следующие параметры:

1. `adjacencyMatrix` — матрица контактов городов, показывающая величины транспортных потоков из одного города в другой в долях населения города отправления;
2. `timeRelax` — средняя длительность отпуска;
3. `interventionData` — информация об ограничениях на транспортные потоки — словарь, содержащий информацию о том, какой конкретно транспортный поток ограничивается, в какой день вступают в силу эти ограничения, какова их длительность и во сколько раз уменьшаются потоки из-за введения ограничений;
4. `contactCount` — среднее число контактов у агента-туриста с местными жителями;

5. `beta` — множитель вероятности передачи инфекции в туристическом слое.

При запуске симуляции в режиме нескольких городов схема вычислений:

1. Инициализация;
2. Барьер синхронизации процессов;
3. Цикл симуляции:
 - (a) Обмен агентами-туристами между процессами (функции `AddBack` и `AddTourists`);
 - (b) Основной шаг симуляции;
 - (c) Барьер синхронизации процессов;
 - (d) Определение отправляемых агентов-туристов (функции `ExtractBack` и `ExtractTourists`);
 - (e) Барьер синхронизации процессов.
4. Обработка и визуализация результатов.

3.2.1 Инициализация

На этапе инициализации для каждого города определяется выделяемое число мест под туристов как доля численности населения города равная

$$\max \left(0.1, \sum_j \frac{2 \cdot \text{timeRelax}}{\text{maxMultCoef} \cdot \text{adjacencyMatrix}[i, j]} \right),$$

другими словами, под туристов выделяется число мест больше или равное удвоенному математическому ожиданию их количества при значении `maxMultCoef` по умолчанию равном единице.

Затем эти агенты добавляются в города как отсутствующие (`inCity = False`) и внедряются в социальные взаимодействия с помощью `touristLayer` в соответствии с заданными параметрами.

После инициализации модель входит в главный цикл симуляции.

3.2.2 Функция внедрения перемещаемых агентов в город назначения

Данная функция агентам в городе назначения под индексами `inds` передает все атрибуты агентов-туристов `rest`, кроме идентификатора `uid`, после чего обозначает их присутствие в городе (`people.inCity[inds] ← True`). Этот алгоритм приведен в Псевдо-коде 1.

Algorithm 1 Функция внедрения перемещаемых агентов в город назначения

```
1: function UPDATEPEOPLEBYREST(people, rest, inds)
2:   for each arrayMember in people.arrayMembers do
3:     if arrayMember  $\neq$  uid then
4:       people[arrayMember][inds]  $\leftarrow$  rest[arrayMember]
5:     end if
6:   end for
7:   people.inCity[inds]  $\leftarrow$  True
8: end function
```

3.2.3 Функция возвращения агентов в родной город

Данная функция возвращает агентов *backPeople* в соответствии с их родным идентификатором *backPeople.trueUid* с помощью функции *UpdatePeopleByRest*. Этот алгоритм приведен в Псевдокоде 2.

Algorithm 2 Функция возвращения агентов в родной город

```
1: function ADDBACK(people, backPeople)
2:   updatePeopleByRest(people, backPeople, backPeople.trueUid)
3: end function
```

3.2.4 Функция размещения агентов-туристов в городе назначения

Данная функция определяет доступные под размещение туристов идентификаторы в городе назначения, выбирает из них необходимое количество соответствующее числу приезжающих туристов, если им хватает мест, или все оставшиеся места в противном случае. Затем на места по выбранным идентификатором размещаются агенты с помощью функции *UpdatePeopleByRest*. Этот алгоритм приведен в Псевдокоде 3.

Algorithm 3 Функция размещения агентов-туристов в городе назначения

```
1: function ADDTOURISTS(people, tourists)
2:   allTouristsInds  $\leftarrow$  people.uid[(people.uid  $\geq$  people.popSize) * (not people.inCity)]
3:   freeTouristsInds  $\leftarrow$  allTouristsInds[: tourists.popSize]
4:   updatePeopleByRest(people.tourists, freeTouristsInds)
5: end function
```

3.2.5 Функция выбора уезжающих агентов и их извлечения из города

Данная функция в соответствии с долей ежедневно уезжающих из города туристов *outflowRatio* из распределения Пуассона задает их количество. Затем это число идентификаторов агентов выбирается среди местных жителей (*people.uid < people.popSize*), находящихся в городе (*people.inCity == True*). Этот список разбивается на

списки по городам назначения из известных соотношений транспортных потоков `outflowRatioToCitiesPercent`. Для каждого города назначения `cityInd` из списка туристов удаляются тяжелые, критические, мертвые. Оставшимся назначается длительность отъезда `people.restInAnotherCityDays` либо тождественно равная 1 для всех в случае потоков рабочих, либо из распределения Пуассона без 0 в противном случае. Затем все отезжающие `touristPeople` извлекаются из города отправки и сохраняются в виде списка пар (`cityInd, touristPeople`). Этот алгоритм приведен в Псевдокоде 4.

Algorithm 4 Функция выбора уезжающих агентов и их извлечения из города

```

1: function EXTRACTTOURISTS(people)
2:   allPeopleLeftCityCount  $\leftarrow$  Poisson(people.popSize * outflowRatio)
3:   inCityRestrictionInds  $\leftarrow$  people.uid[people.inCity * (people.uid < people.popSize)]
4:   allPeopleLeftCityInds  $\leftarrow$  random selection of allPeopleLeftCityCount indices
   from 0 to len(inCityRestrictionInds)
5:   peopleLeftCityToCityInds  $\leftarrow$  split(allPeopleLeftCityInds, outflowRatioToCities-
   Percent)
6:   listTouristPeople  $\leftarrow$  empty list
7:   for cityInd  $\leftarrow$  0 to citiesCount – 1 do
8:     if cityInd = ownInd then
9:       continue
10:      end if
11:      touristPeopleIndsInCity  $\leftarrow$  peopleLeftCityToCityInds[cityInd]
12:      touristPeopleInds  $\leftarrow$  inCityRestrictionInds[touristPeopleIndsInCity]
13:      touristPeopleIndsFiltered  $\leftarrow$  select indices from touristPeopleInds where not
   (people.severe or people.critical or people.dead)
14:      touristPeople  $\leftarrow$  select people with indices touristPeopleIndsFiltered
15:      if lambda == 0 then
16:        restInAnotherCityDays  $\leftarrow$  Ones(touristPeople.popSize)
17:      else
18:        restInAnotherCityDays  $\leftarrow$  ZeroTruncatedPoisson(lambda, touristPeople.pop-
   Size)
19:      end if
20:      append(cityInd, touristPeople) to listTouristPeople
21:    end for
22:    remove people with indices allPeopleLeftCityInds from people
23:    return listTouristPeople
24: end function

```

3.2.6 Функция выбора возвращаемых агентов и их извлечения из города

Данная функция определяет индексы агентов, чей родной город соответствует индексу в цикле (`people.ownCity == cityInd`), время поездки которых кончилось (`people.restInAnotherCityDays == 0`) и которые на текущий шаг симуляции не являются тяжелыми, критическими или мертвыми. После этого агенты с этими индексами `backPeople` извлекаются из города их нахождения и добавляются в список возвращаемых как пара (`(cityInd, backPeople)`). Этот алгоритм приведен в Псевдокоде 5.

Algorithm 5 Функция выбора возвращаемых агентов и их извлечения из города

```

1: function EXTRACTBACK(people)
2:   listBackPeople  $\leftarrow$  empty list
3:   for cityInd  $\leftarrow 0$  to citiesCount  $- 1$  do
4:     if cityInd  $=$  ownInd then
5:       continue
6:     end if
7:     shouldBackCityInds  $\leftarrow$  find people who should return to their own city and
who is not (people.severe or people.critical or people.dead)
8:     backPeople  $\leftarrow$  select people with indices shouldBackCityInds
9:     remove people with indices shouldBackCityInds from people
10:    append(cityInd, backPeople) to listBackPeople
11:   end for
12:   return listBackPeople
13: end function

```

3.3 Вычисление индексов Соболя

Вычисление индексов Соболя производилось с помощью модуля SALib [76; 77] по следующему алгоритму [61]:

- Создается матрица случайных параметров k размера $(N, 2k)$, определяющая матрицы A и B . Параметры лучше брать, используя последовательности псевдослучайных чисел для более равномерного заполнения пространства параметров [78; 79]

$$A = \begin{bmatrix} x_1^{(1)} & x_2^{(1)} & \dots & x_i^{(1)} & \dots & x_k^{(1)} \\ x_1^{(2)} & x_2^{(2)} & \dots & x_i^{(2)} & \dots & x_k^{(2)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ x_1^{(N-1)} & x_2^{(N-1)} & \dots & x_i^{(N-1)} & \dots & x_k^{(N-1)} \\ x_1^{(N)} & x_2^{(N)} & \dots & x_i^{(N)} & \dots & x_k^{(N)} \end{bmatrix},$$

$$B = \begin{bmatrix} x_{k+1}^{(1)} & x_{k+2}^{(1)} & \cdots & x_{k+i}^{(1)} & \cdots & x_{2k}^{(1)} \\ x_{k+1}^{(2)} & x_{k+2}^{(2)} & \cdots & x_{k+i}^{(2)} & \cdots & x_{2k}^{(2)} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ x_{k+1}^{(N-1)} & x_{k+2}^{(N-1)} & \cdots & x_{k+i}^{(N-1)} & \cdots & x_{2k}^{(N-1)} \\ x_{k+1}^{(N)} & x_{k+2}^{(N)} & \cdots & x_{k+i}^{(N)} & \cdots & x_{2k}^{(N)} \end{bmatrix}.$$

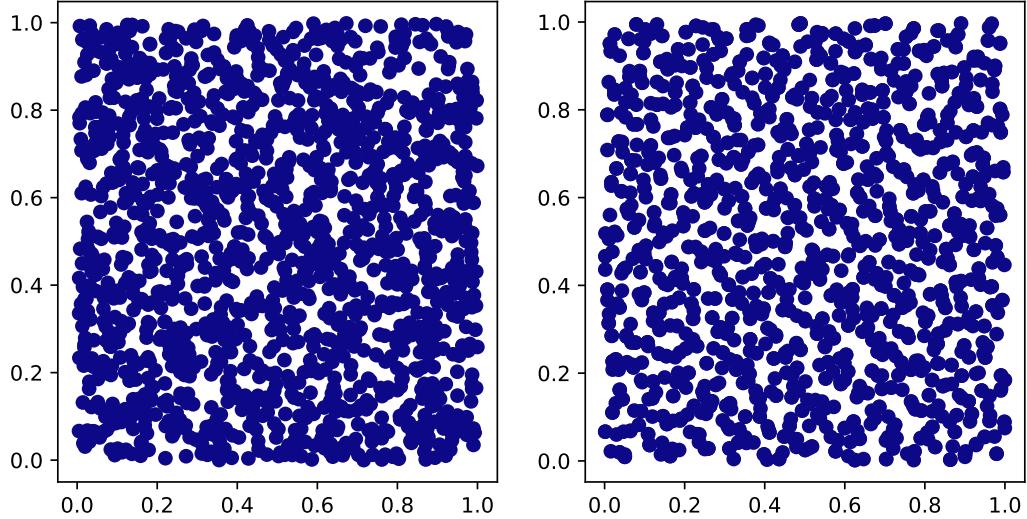


Рис. 4: Наборы точек из двумерного пространства, взятые из равномерного случайного распределения (слева) и последовательности псевдослучайных чисел Соболя (справа).

- Столбцы матрицы C_i есть столбцы B за исключением i -го, который берется из A :

$$C_i = \begin{bmatrix} x_{k+1}^{(1)} & x_{k+2}^{(1)} & \cdots & x_i^{(1)} & \cdots & x_{2k}^{(1)} \\ x_{k+1}^{(2)} & x_{k+2}^{(2)} & \cdots & x_i^{(2)} & \cdots & x_{2k}^{(2)} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ x_{k+1}^{(N-1)} & x_{k+2}^{(N-1)} & \cdots & x_i^{(N-1)} & \cdots & x_{2k}^{(N-1)} \\ x_{k+1}^{(N)} & x_{k+2}^{(N)} & \cdots & x_i^{(N)} & \cdots & x_{2k}^{(N)} \end{bmatrix}.$$

- Вычисляется вывод модели при всех наборах параметров из матриц A, B, C_i , то есть получаются три вектора размерности $N \times 1$:

$$y_A = f(A) \quad y_B = f(B) \quad y_{C_i} = f(C_i).$$

- Вычисляется индекс Соболя первого порядка

$$S_i = \frac{V[E(Y|X_i)]}{V(Y)} = \frac{y_A \cdot y_{C_i} - f_0^2}{y_A \cdot y_A - f_0^2} = \frac{(1/N) \sum_{j=1}^N y_A^{(j)} y_{C_i}^{(j)} - f_0^2}{(1/N) \sum_{j=1}^N (y_A^{(j)})^2 - f_0^2},$$

где

$$f_0^2 = \left(\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N y_A^{(j)} \right)^2.$$

Аналогично полный индекс Соболя

$$S_{T_i} = 1 - \frac{V[E(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V(Y)} = 1 - \frac{y_B \cdot y_{C_i} - f_0^2}{y_A \cdot y_A - f_0^2} = 1 - \frac{(1/N) \sum_{j=1}^N y_B^{(j)} y_{C_i}^{(j)} - f_0^2}{(1/N) \sum_{j=1}^N (y_A^{(j)})^2 - f_0^2}.$$

Преимуществом такого подхода является тот факт, что для вычисления индексов по k параметрам требуется только $N(k + 2)$ запусков симуляции в отличие от полного перебора N^2 точек пространства параметров. Метод позволяет вычислить только полные индексы и индексы первого порядка, но они являются самыми информативными, поэтому мы ограничимся ими в данной работе [61].

4 Результаты

4.1 Простейшая модель

Данный эксперимент был поставлен на модели из двух идентичных городов с населением по 100 тысяч человек, транспортные потоки между которыми были равны. Схематичное представление транспортной модели представлено на Рис. 5. При различных величинах этих потоков (в долях населения в день) и трансмиссивности инфекции (в долях трансмиссивности уханьского штамма SARS-CoV-2) были запущены по 150 симуляций эпидемии при начале в одном из городов. Среднее время пребывания туриста в городе назначения — 7 дней, число контактов — 40, множитель трансмиссивности для туристов — 0.3 (как у случайных контактов в Covasim). Перед дальнейшей обработкой полученных эпидемиологических кривых были удалены выбросы — симуляции, в которых эпидемия не началась вовсе и в которых она не перешла во второй город.



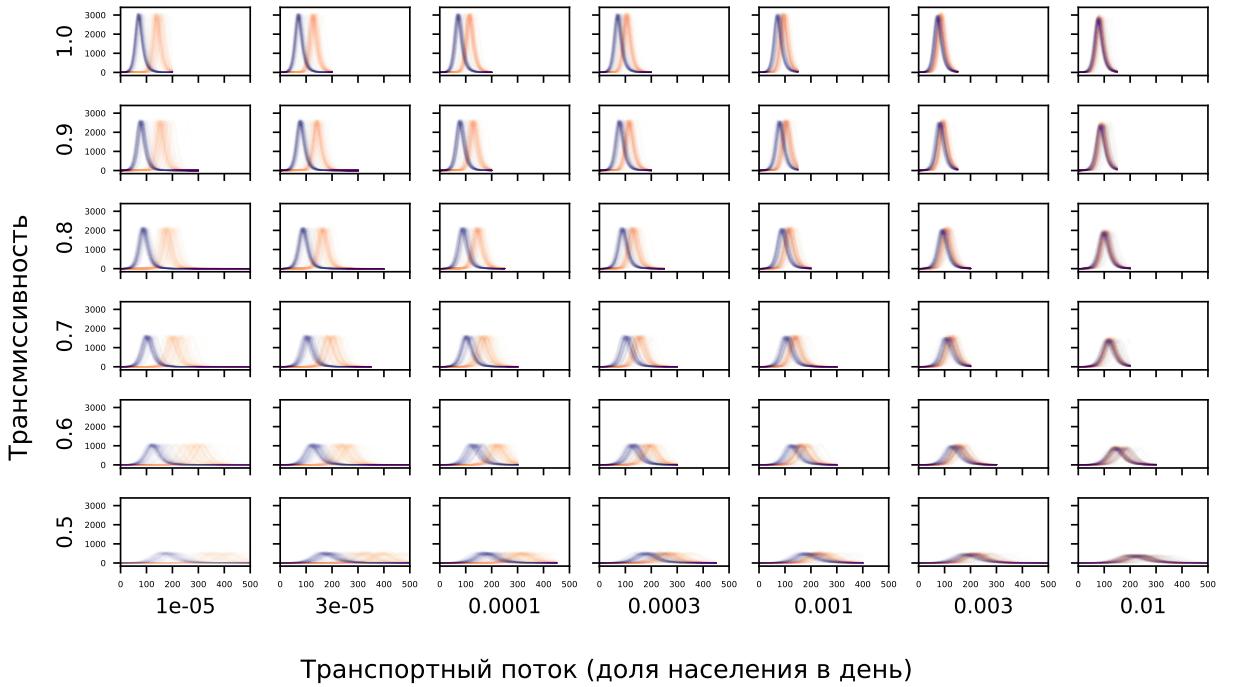
Рис. 5: Схематичное представление простейшей исследуемой модели транспортных потоков.

В результате оказалось, что сдвиг эпидемиологической кривой эпидемии во втором городе относительно первого оказался монотонно убывающей функцией трансмиссивности и транспортного потока, как и дисперсия результатов, что продемонстрировано на Рис. 6 и 7.

На Рис. 8 приведены тепловые карты среднего сдвига дня пика эпидемии (слева) и t-статистики при сравнении дней пика в рассматриваемых городах (справа). Наблюдается, что в отличие от среднего сдвига дня пика t-статистика монотонно возрастает с увеличением трансмиссивности и убывает с увеличением транспортного потока. Также следует отметить, что при пороговом уровне значимости 0.05 критическое значение t-статистики составляет 1.96, то есть при транспортных потоках ≤ 0.003 между двумя городами наблюдается статистически значимая разница между временами пиков инфицирований.

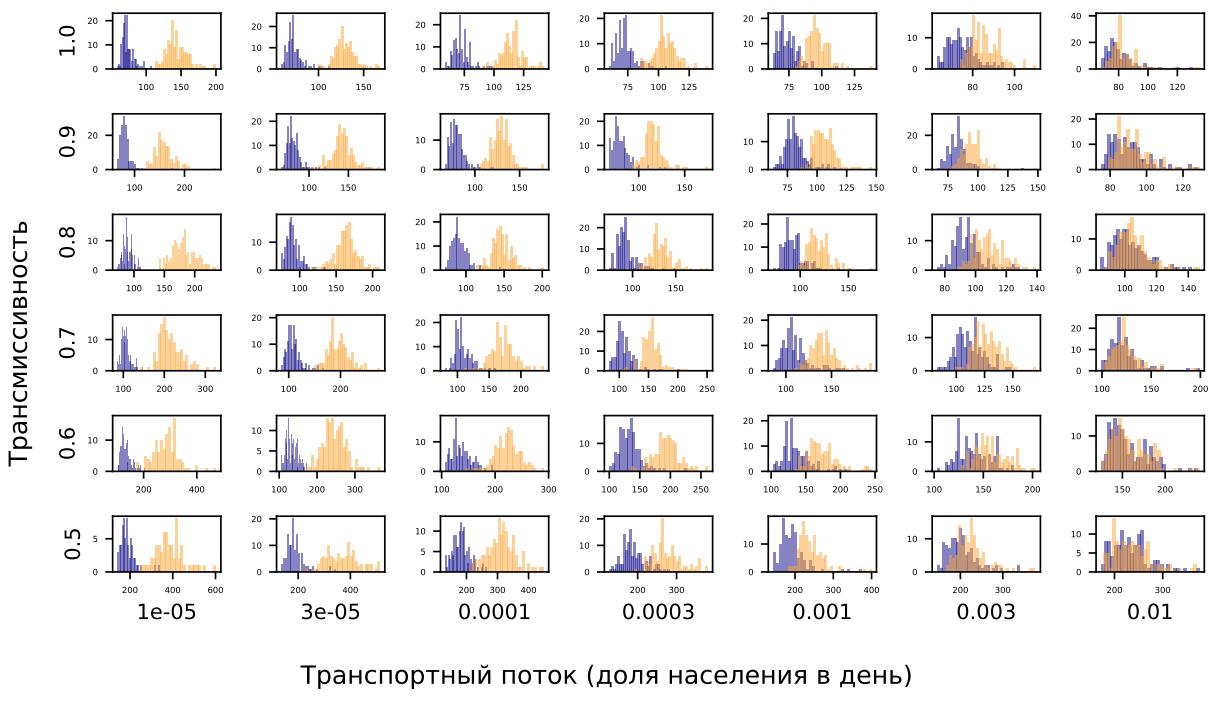
На Рис. 9 изображены зависимости среднего смещения (слева) и t-статистики смещения дня пика (справа) от величины транспортного потока при различных трансмиссивностях инфекции. Оказалось, что средний сдвиг дня пика является линейной

функцией логарифма величины транспортного потока, причем угловой коэффициент ее наклона тем меньше по модулю, чем больше трансмиссивность (коэффициент детерминации $R^2 = 0.983 \div 0.995$). t-статистика же является немонотонной выпуклой вверх функцией транспортного потока с максимумом вблизи $3 \cdot 10^{-5} \div 10^{-4}$.



Транспортный поток (доля населения в день)

Рис. 6: Эпидемиологические кривые по результатам моделирования двух городов при разных трансмиссивностях инфекции и пассажиропотоках (на каждом графике 150 экспериментов).



Транспортный поток (доля населения в день)

Рис. 7: Гистограммы распределения дня пика инфицирований для двух городов (синяя соответствует городу начала эпидемии, оранжевая — второму городу).

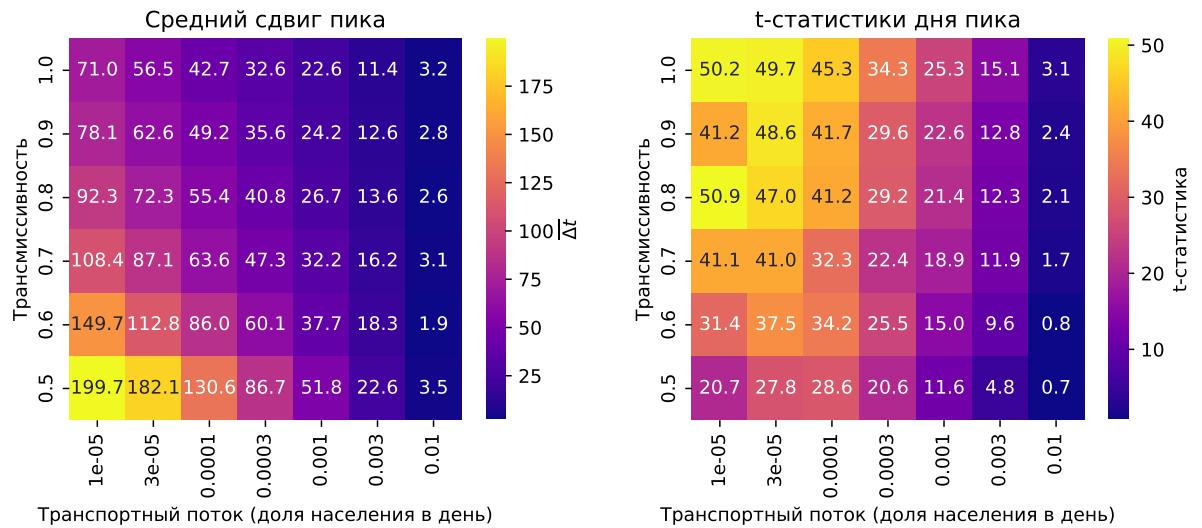


Рис. 8: Тепловые карты среднего сдвига дня пика (слева) и t-статистики сдвига дня пика (справа).

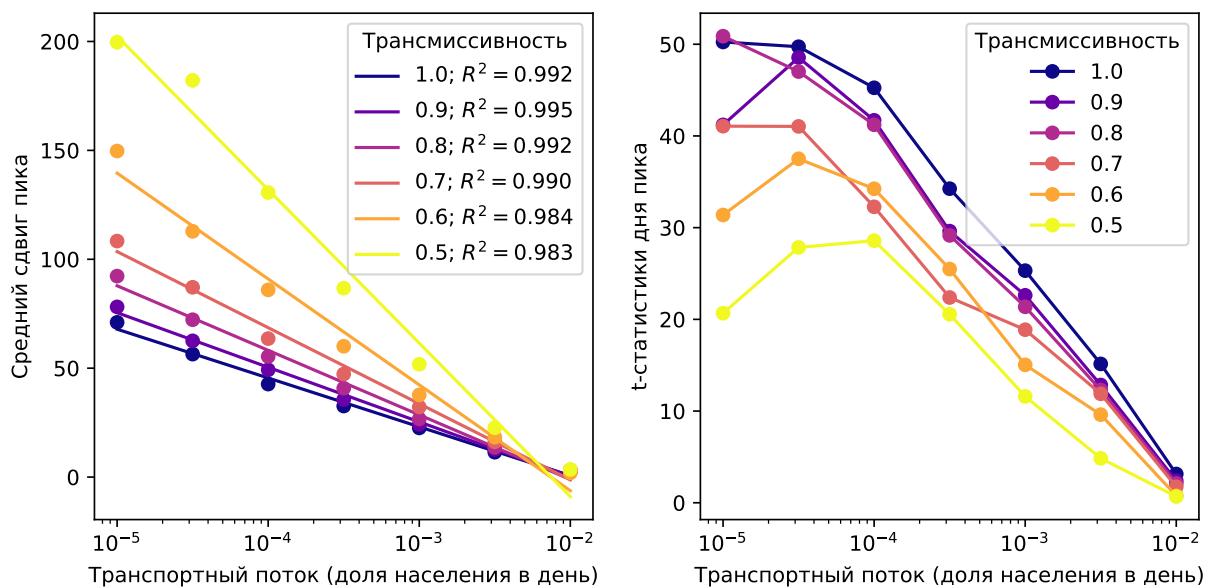


Рис. 9: Зависимости среднего сдвига дня пика (слева) и t-статистики сдвига дня пика (справа) от величины транспортного потока.

4.2 Индексы Соболя транспортных потоков простейшей модели

Данный эксперимент ставился на простейшей модели двух городов с суммарным числом агентов 200 тысяч при различных размерах популяций. Проводилось вычисление индексов Соболя первого порядка потока из города начала и в город начала при определении различных метрик эпидемии в исследуемых городах по 4096 точкам двумерной последовательности Соболя.

Минимальным исследуемым размером популяции города начала было 10 тысяч агентов, соответственно, в соседнем городе — 190 тысяч. Схематичный вид модели транспортных потоков представлен на Рис. 10.

Наблюдается, что в такой системе исследуемые метрики не зависят от величины пассажиропотока из города начала. При этом кумулятивное число инфицирований города начала возрастает с увеличением величины транспортного потока в него и практически вся ее дисперсия определяется его дисперсией (индекс Соболя 0.97 ± 0.08). Максимальное же число инфицирований обладает таким же характером монотонности, а ее дисперсия определяется половиной дисперсии потока (индекс Соболя 0.53 ± 0.08). Эти зависимости представлены на Рис. 11. Помимо этого кумулятивное число инфицирований в соседнем городе убывает с увеличением потока из него (индекс Соболя 0.71 ± 0.07), а день пика инфицирований в нем есть нелинейная убывающая функция потока из него (индекс Соболя 0.69 ± 0.08). При этом метрики соседнего города также не зависят от потока из города начала. Также максимальное число инфицирований соседнего города не зависит ни от одного из рассматриваемых потоков. Эти зависимости приведены на Рис. 12.



Рис. 10: Схематичное представление модели транспортных потоков при минимальном размере города начала в эксперименте по нахождению индексов Соболя транспортных потоков.

Метрики эпидемии города начала
В городе начала 10000 агентов, в соседнем 190000

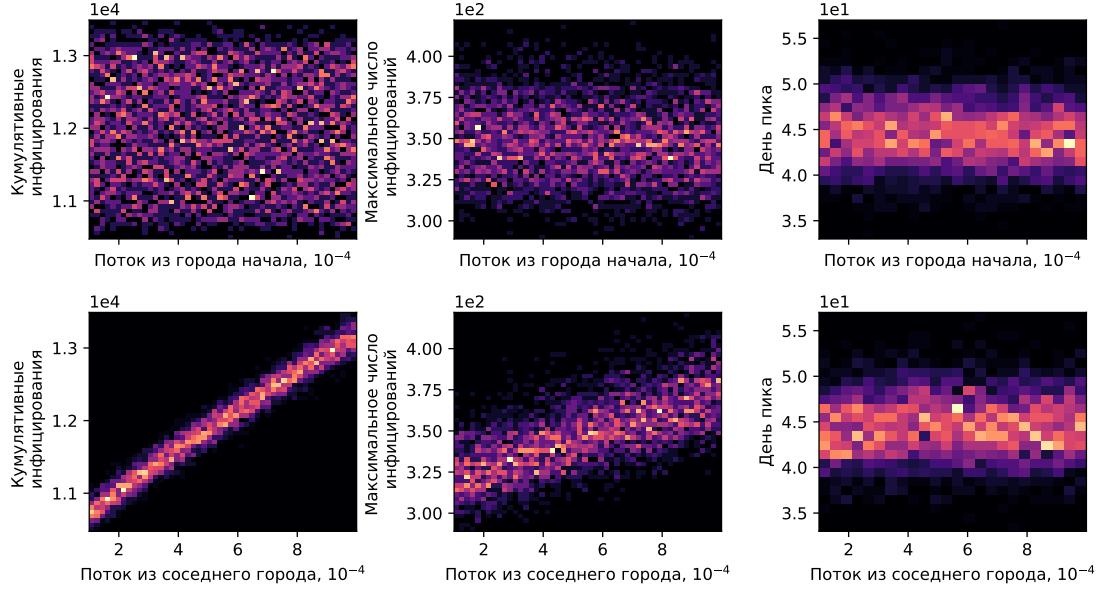


Рис. 11: Тепловые карты зависимости различных метрик эпидемии города начала от транспортных потоков модели при минимальном рассматриваемом размере города начала.

Метрики эпидемии соседнего города
В городе начала 10000 агентов, в соседнем 190000

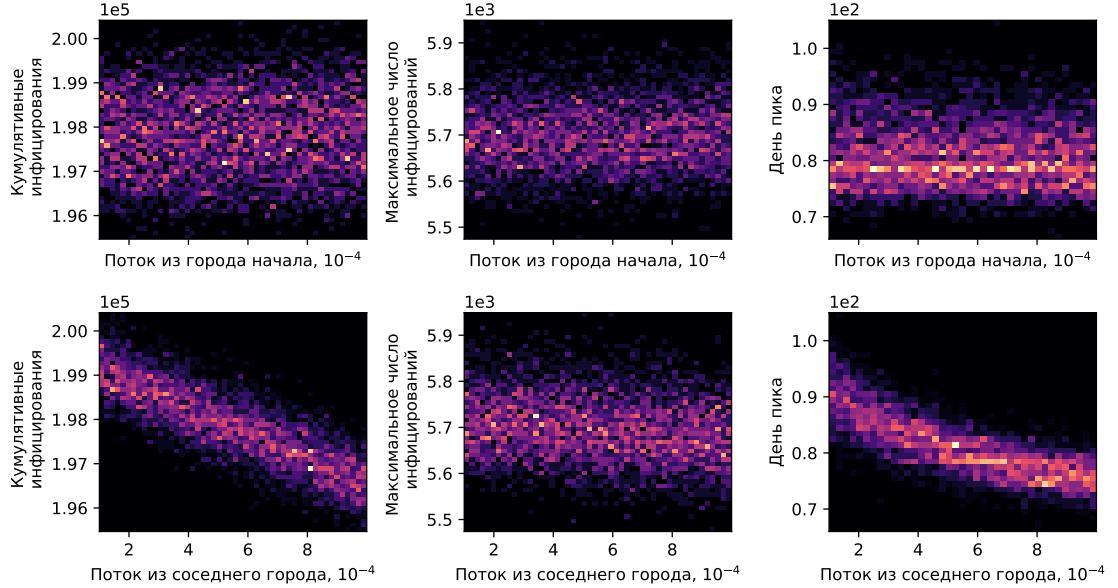


Рис. 12: Тепловые карты зависимости различных метрик эпидемии соседнего города от транспортных потоков модели при минимальном рассматриваемом размере города начала.

Максимальный исследуемый размер популяции города начала — 190 тысяч агентов, при этом в соседнем городе — 10 тысяч. Модель транспортных потоков в данном случае приведена на Рис. 13.

В отличие от предыдущей модели метрики не зависят от потоков из соседнего города. Теперь кумулятивное число инфицирований и максимальное число инфицирований города начала убывают с ростом потока из него (индексы Соболя соответственно 0.45 ± 0.09 , 0.14 ± 0.10). Кумулятивное и максимальное число инфицирований соседнего города возрастает с увеличением потока из города начала, а день наступления пика убывает (индексы Соболя 0.88 ± 0.08 , 0.66 ± 0.07 , 0.58 ± 0.08 соответственно). Эти результаты приведены на Рис. 14, 15.

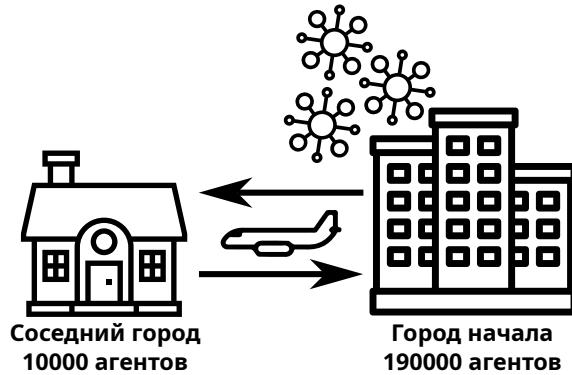


Рис. 13: Схематичное представление модели транспортных потоков при максимальном размере города начала в эксперименте по нахождению индексов Соболя транспортных потоков.

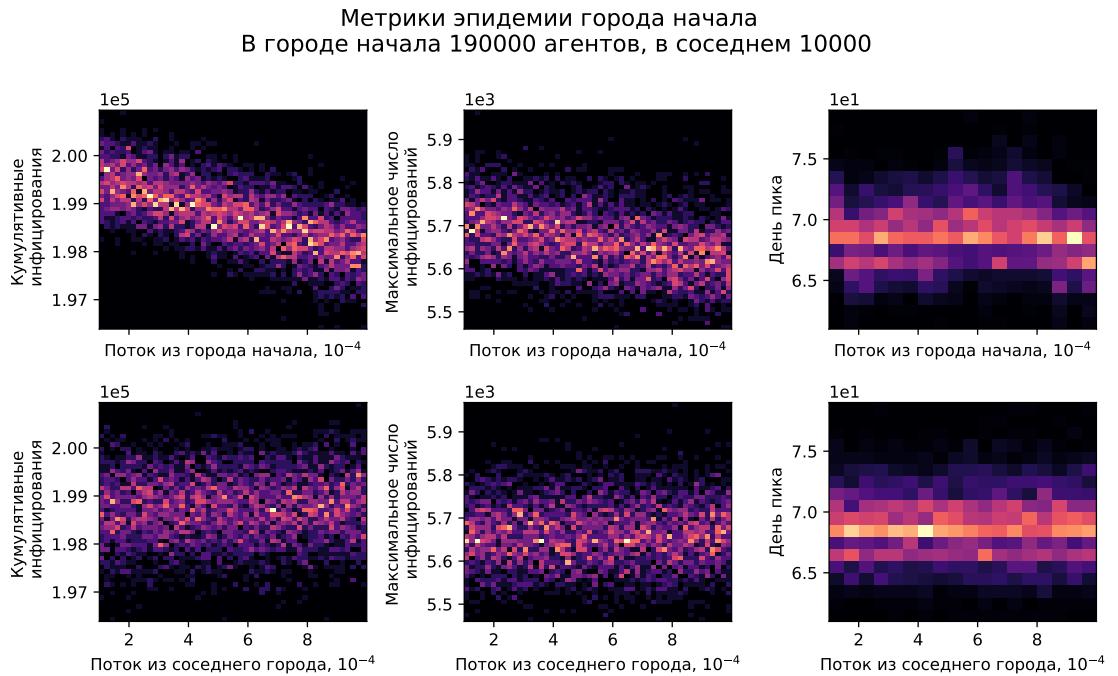


Рис. 14: Тепловые карты зависимости различных метрик эпидемии города начала от транспортных потоков модели при максимальном рассматриваемом размере города начала.

Метрики эпидемии соседнего города
В городе начала 190000 агентов, в соседнем 10000

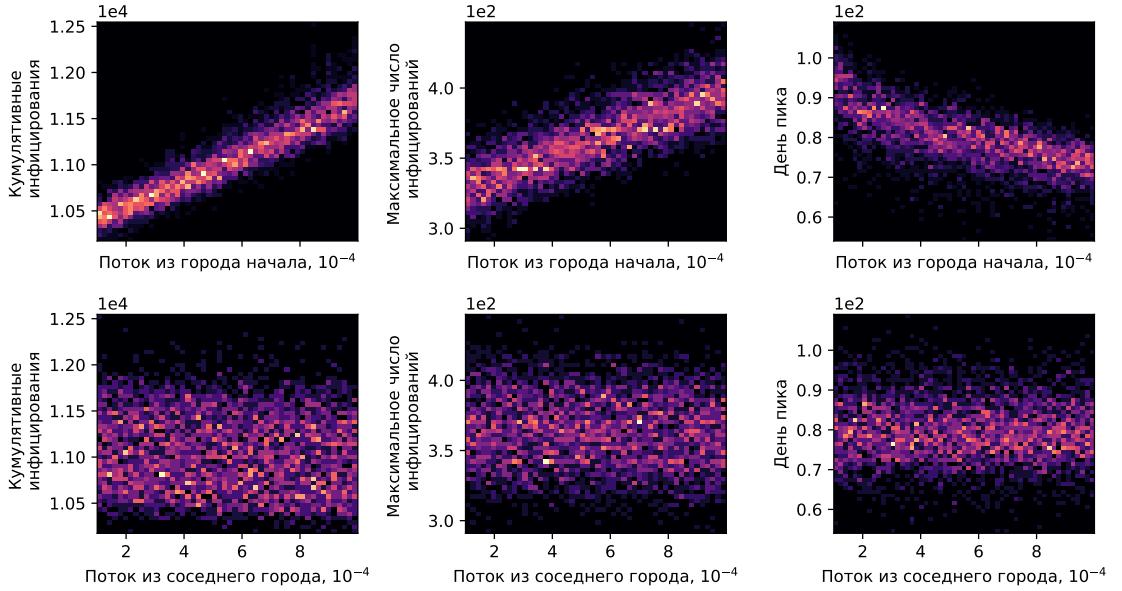


Рис. 15: Тепловые карты зависимости различных метрик эпидемии соседнего города от транспортных потоков модели при максимальном рассматриваемом размере города начала.

Индексы Соболя исследуемых метрик при большей выборке соотношений размеров популяций городов приведен на Рис. 16. Оказывается, что с увеличением размера популяции города начала чувствительность кумулятивного числа инфицирований для обеих городов к потоку из города начала растет, а в город начала — убывает.

При этом максимальное число инфицирований практически не зависит от потока из соответствующего города. Также для соседнего города чувствительность максимального числа инфицирований от потока из города начала монотонно возрастает с увеличением размера города начала, а чувствительность для города начала к потоку в него резко убывает так, что при размере популяции города начала большей 50 тысяч агентов практически нулевая.

Чувствительность дня пика инфицирований в соседнем городе к потоку из города начала убывает, а из соседнего города возрастает с увеличением размера города начала. День пика в городе начала практически не зависит от потока в него.

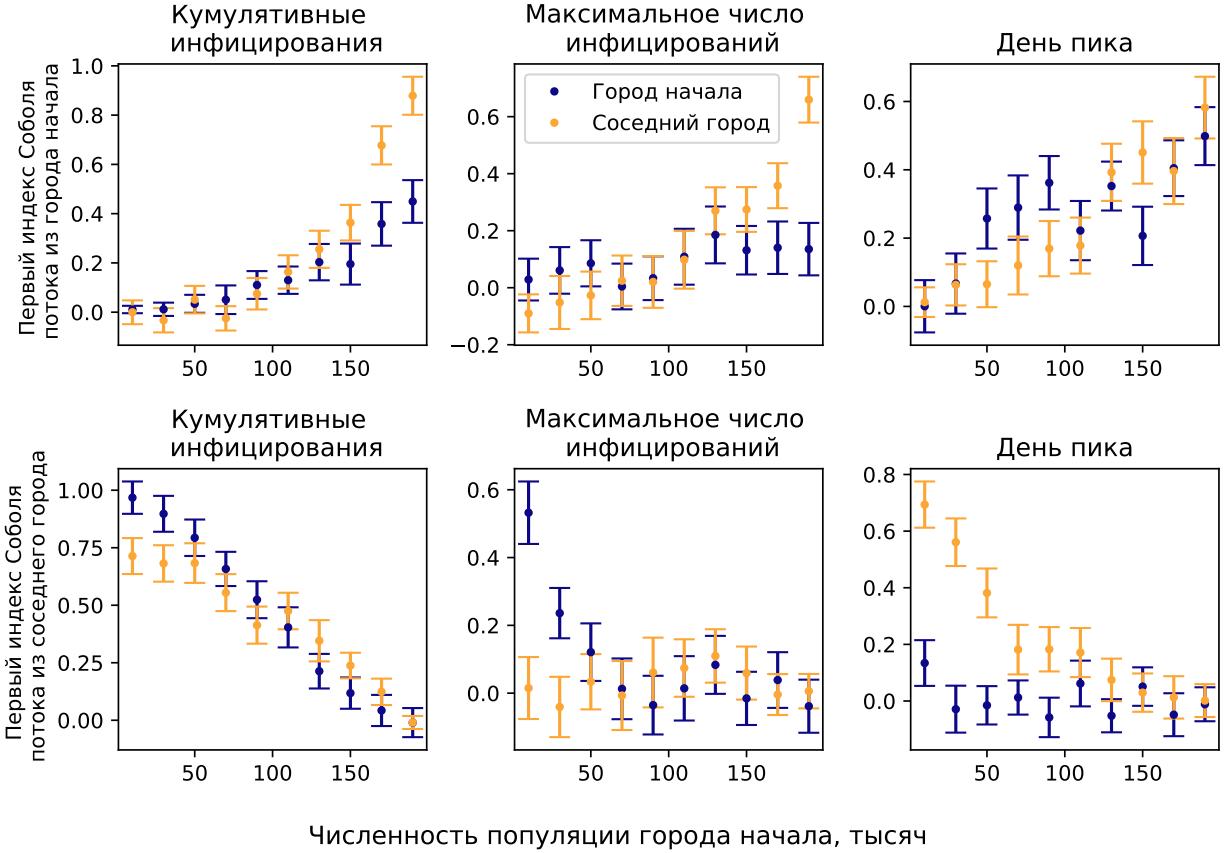


Рис. 16: Индексы Соболя транспортных потоков при вычислении различных метрик эпидемии в городе начала и соседнем городе.

4.3 Хаб и сателлиты

В данном эксперименте была построена модель пассажиропотоков хаб-сателлиты на основе данных Москвы и Московской Области. Отношение количеств агентов в хабе и сателлитах соответствует отношению численностей населения Москвы и Московской области, суммарное число агентов в 20 раз меньше суммарного числа людей для сокращения длительности расчетов. Область разделена на 4 города для проверки возможности детекции города начала эпидемии по эпидемиологическим кривым сателлитов. Транспортный поток из хаба в сателлиты и из сателлитов в хаб соответствует данным операторов сотовой связи, взятым из [80]. Остальные потоки оценены из гравитационной модели, предполагающей пропорциональность потоков численностям популяций и обратную их пропорциональность квадрату расстояния между городами (частный случай модели, рассмотренной выше). Для простоты хаб предполагался располагающимся в центре квадрата с вершинами в сателлитах (то есть расстояние между соседними сателлитами в $\sqrt{2}$ раз больше расстояния хаб-сателлиты, а между противоположными — в 2 раза). Время нахождения агента в городе-назначения было равно 1 дню, число контактов — 40, множитель трансмиссивности слоя туристов — 0.6, что соответствует взаимодействиям людей при перемещениях в соседние города на свои рабочие места. Модель транспортных потоков в данной системе приведена на Рис. 17. Запускались по

30 симуляций при начале эпидемии в сателлите и в хабе при введение в разные дни различных ограничений на транспортные потоки.

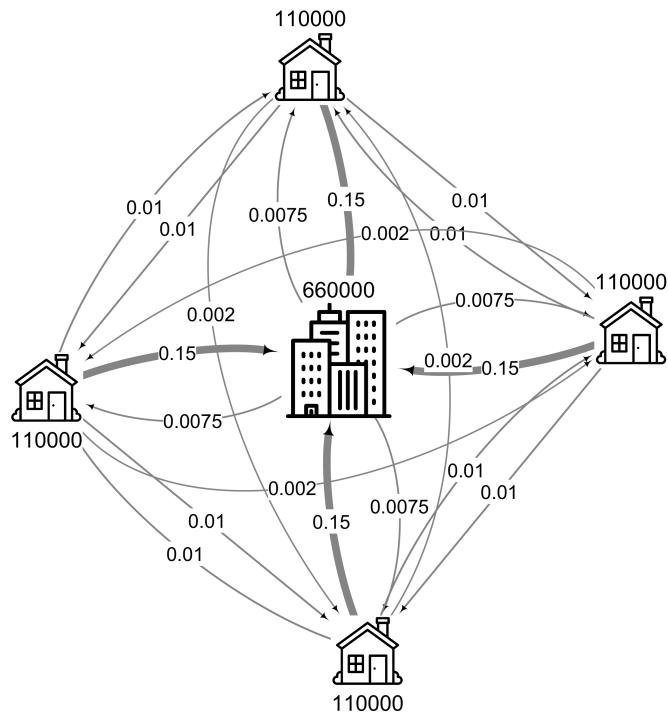


Рис. 17: Представление рассматриваемой модели транспортных потоков в системе хаб-сателлиты в виде графа (подписи у вершин — количество агентов в популяции населенного пункта, у ребер — доля населения города, ежедневно отправляющаяся в однодневную поездку в соответствии с положением ребра).

На Рис. 19 приведены зависимости исследуемых метрик системы (максимальное число ежедневных инфицирований, критических случаев, смертей, а также день пика инфицирований) от дня введения эпидемиологических мер и их вида при начале эпидемии в хабе. Желтой полосой отмечены метрики и их среднеквадратичные отклонения по 30 симуляциям без введения ограничений. Доверительный интервал отмечен звездой, если разница наблюдаемой метрики в присутствие ограничений и в отсутствие является статистически значимой при тесте Стьюдента при пороговом уровне значимости 0.05. Для понимания положения дня введения мер на Рис. 18 приведены эпидемиологические кривые системы при начале эпидемии в хабе (слева) и сателлите (справа).

Оказывается, что при начале эпидемии в хабе введение ограничений вплоть до дня пика эпидемии позволяет достичнуть статистически значимого снижения пиковых чисел инфицированных, критических, смертей. При введении ограничений на главном плече эпидемии разница между уменьшением потоков в 10 и 100 раз между всеми городами или только между хабом и сателлитами незначительна, также эффект от введения этих мер практически не меняется на главном плече. Даже при введении мер в это время удается достичь снижения пиковых чисел зараженных на 10% ($p = 10^{-49}$), критических на 20% ($p = 10^{-36}$), смертей на 20% ($p = 10^{-25}$). Разница между ограничением потоков в 10 и 100 раз наблюдается на ранних этапах эпидемии — там

ограничения пассажиропотоков в 100 раз позволяют уменьшить пиковые значения еще практически в два раза в сравнении с введением на главном плече.

На Рис. 20 приведены аналогичные зависимости при начале эпидемии в сателлите. Ключевой разницей является тот факт, что ограничения только на потоки, связанные с этим сателлитом, намного менее эффективны, чем ограничения на все потоки, хотя снижение целевых метрик и является статистически значимым.

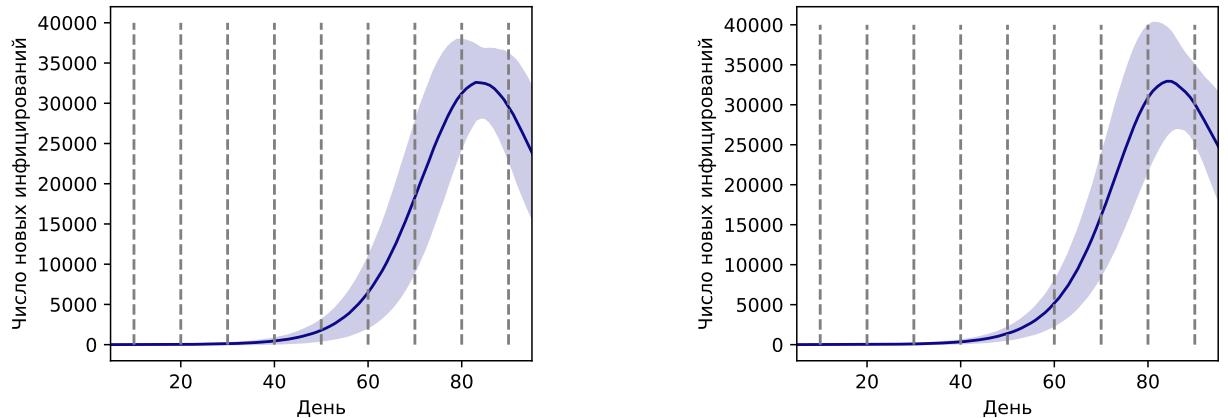


Рис. 18: Суммарное число новых ежедневных инфицирований в системе при моделировании в отсутствие ограничительных мер при начале эпидемии в хабе (слева) и сателлите (справа) (заполнение цветом соответствует среднеквадратичному отклонению по результатам 30 запусков симуляции).

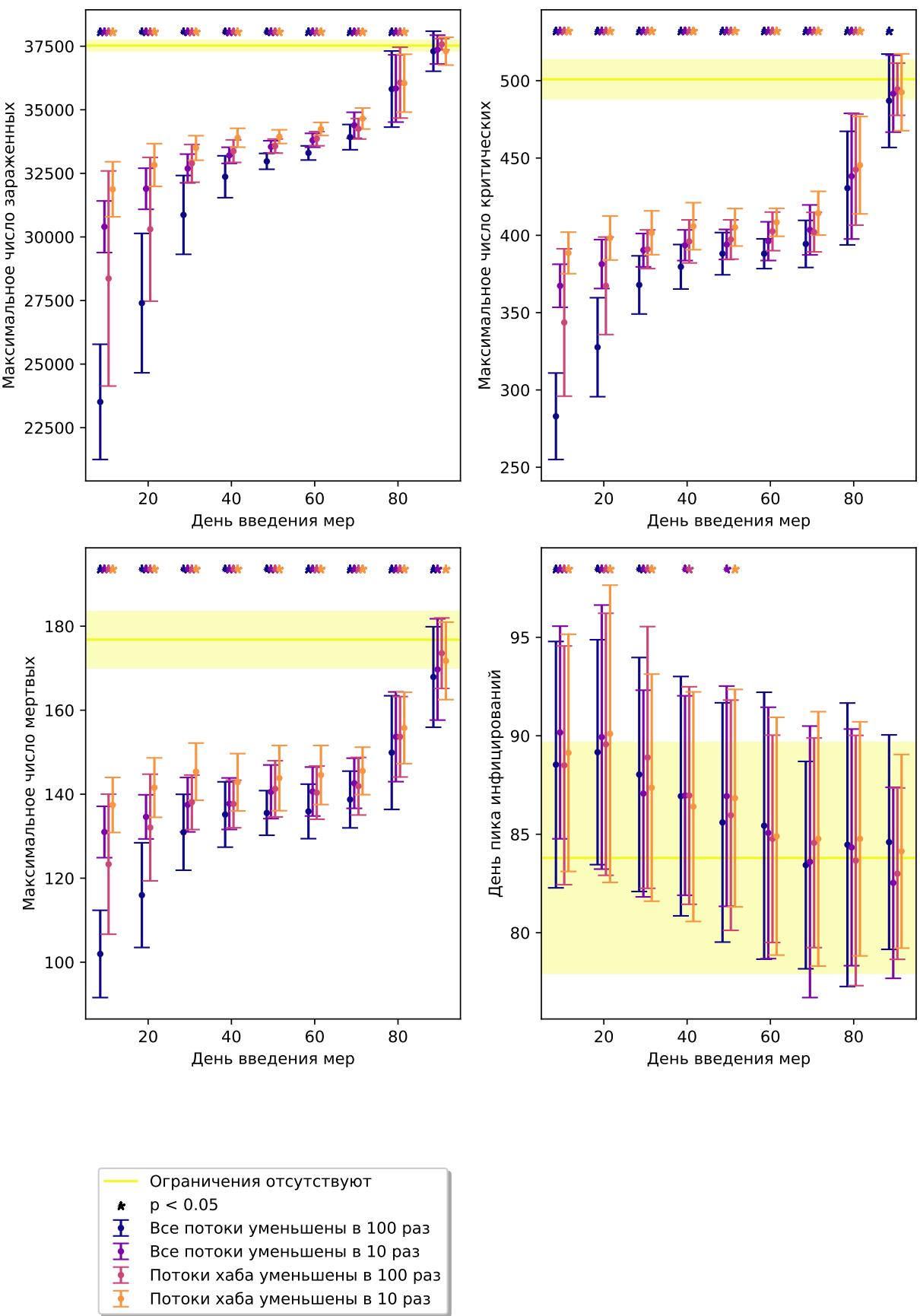


Рис. 19: Зависимости исследуемых метрик системы от дня введения ограничений на транспортные потоки и величины этих ограничений при начале эпидемии в хабе.

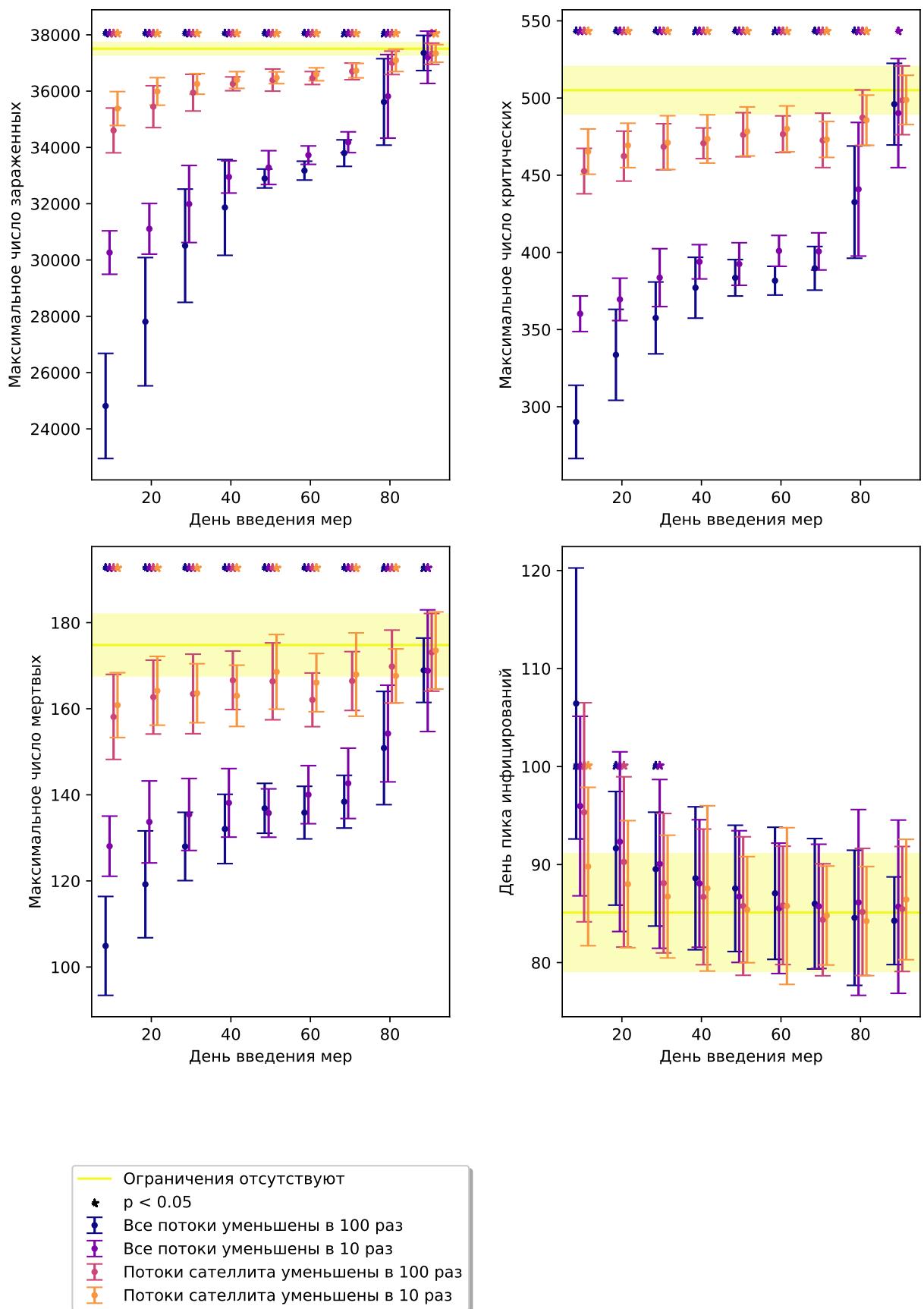


Рис. 20: Зависимости исследуемых метрик системы от дня введения ограничений на транспортные потоки и величины этих ограничений при начале эпидемии в сателлите.

На Рис. 21 изображены те же метрики, но для отдельных городов при начале

эпидемии в сателлите и в хабе в отсутствие ограничений. Звездой отмечена статистически значимая разница метрик города при начале в хабе и в сателлите. Оказалось, что в подобной системе детектировать место начала эпидемии по рассматриваемым метрикам не представляется возможным. Это также подтверждается на Рис. 22.

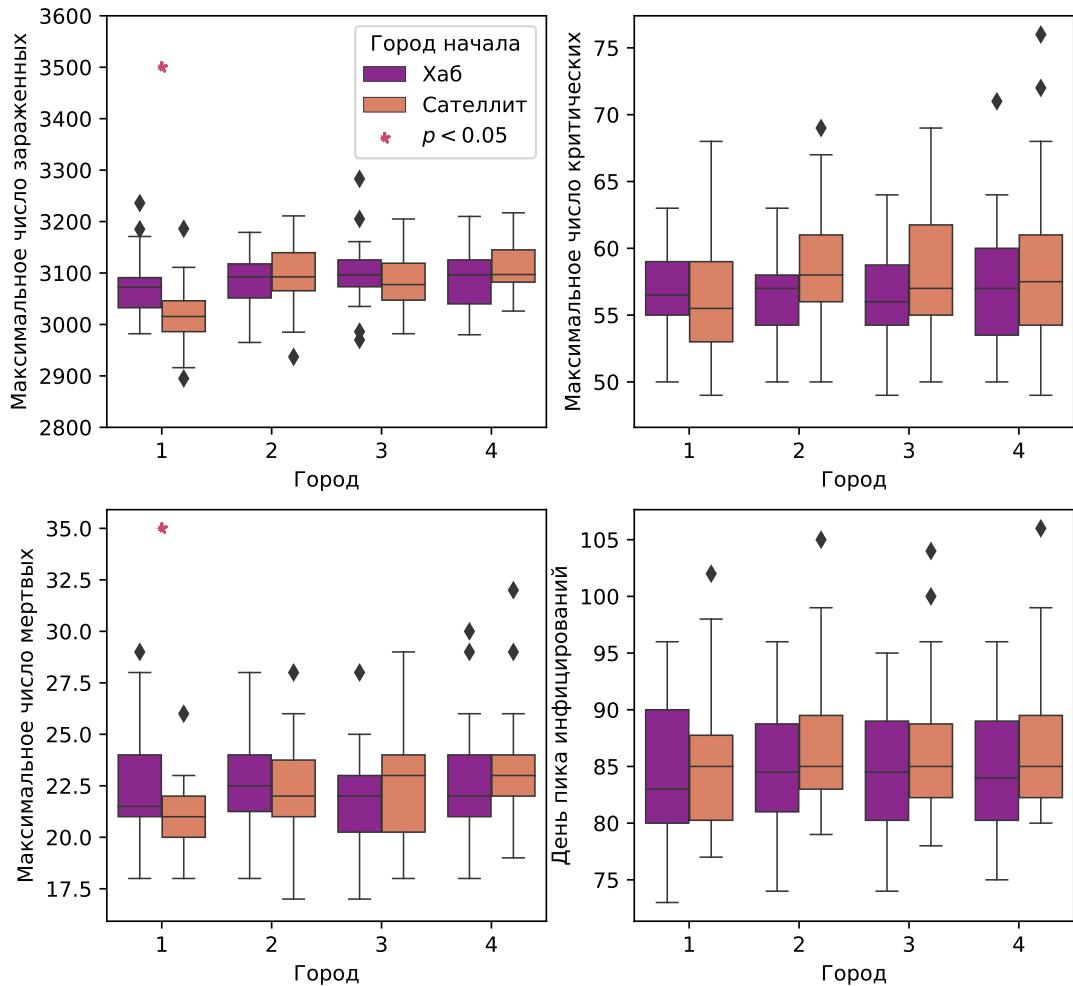


Рис. 21: Исследуемые метрики в различных сателлитах в зависимости от места начала эпидемии (ограничительные меры отсутствуют).

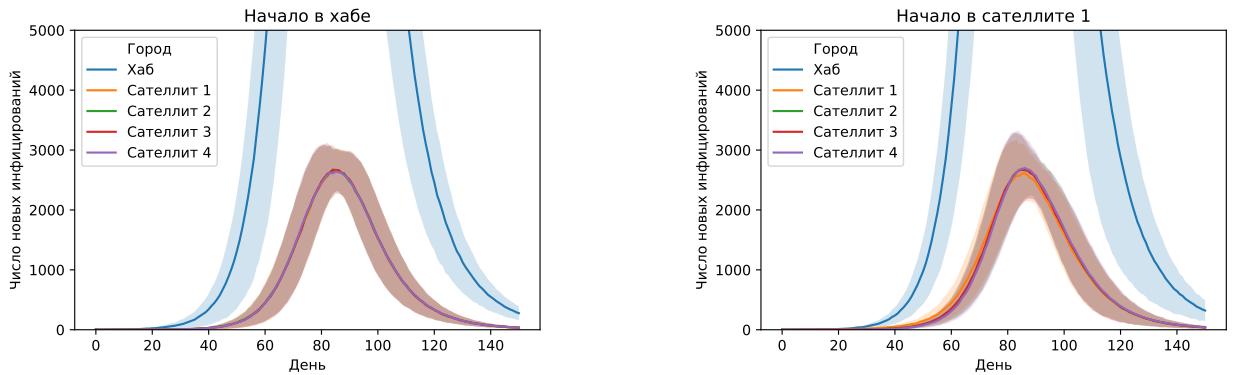


Рис. 22: Суммарное число новых ежедневных инфицирований в отдельных городах в системе хаб-сателлиты при моделировании в отсутствие ограничительных мер при начале эпидемии в хабе (слева) и в сателлите (справа).

4.4 Детекция города начала эпидемии в модели хаб-сателлиты

Эксперименты проводились над моделью транспортных потоков хаб-сателлиты, описанной выше, при различных трансмиссивностях инфекции и множителях на все величины транспортных потоков. Эпидемиологические кривые различных сателлитов усреднялись, после чего вычислялось среднее абсолютное отклонение (MAE) этих кривых от средней, нормированное на максимум кривой. Затем проводился тест Стьюдента для сравнения распределений нормированных MAE эпидемиологических кривых при начале эпидемии в хабе и в сателлите.

Оказалось, что при начале в хабе, вне зависимости от скорости распространения инфекции в системе эпидемиологические кривые сателлитов являются более синхронными при всех рассматриваемых множителях транспортных потоков. Это продемонстрировано на Рис. 23.

На Рис. 24 приведены тепловые карты средней разницы нормированных значений MAE эпидемиологических кривых (слева) и t-статистика при сравнении их распределений при симулировании начала эпидемии в сателлите и в хабе (справа). Среднее значение — монотонно убывающая функция множителя транспортного потока, t-статистика — немонотонная функция с максимумом вблизи множителя $3 \cdot 10^{-2}$, что может быть связано с увеличением дисперсии результатов в этой области, являющимся проявлением дискретности модели на малых величинах транспортных потоков.

При пороговом уровне значимости $p < 0.05$ пороговая статистика 1.96. При этом оказывается, что при трансмиссивности инфекции, соответствующей уханьскому штамму SARS-CoV-2, случаи начала эпидемии в хабе и сателлите удается уверенно различить, то есть предложенная нами в этом эксперименте метрика является более чувствительной для нашей задачи, чем стандартные, рассматриваемые в предыдущем эксперименте. Также при любых других рассматриваемых трансмиссивностях при множителе транспортного потока меньше единицы детекция города начала оказывается возможной. Эти результаты приведены на Рис. 24.

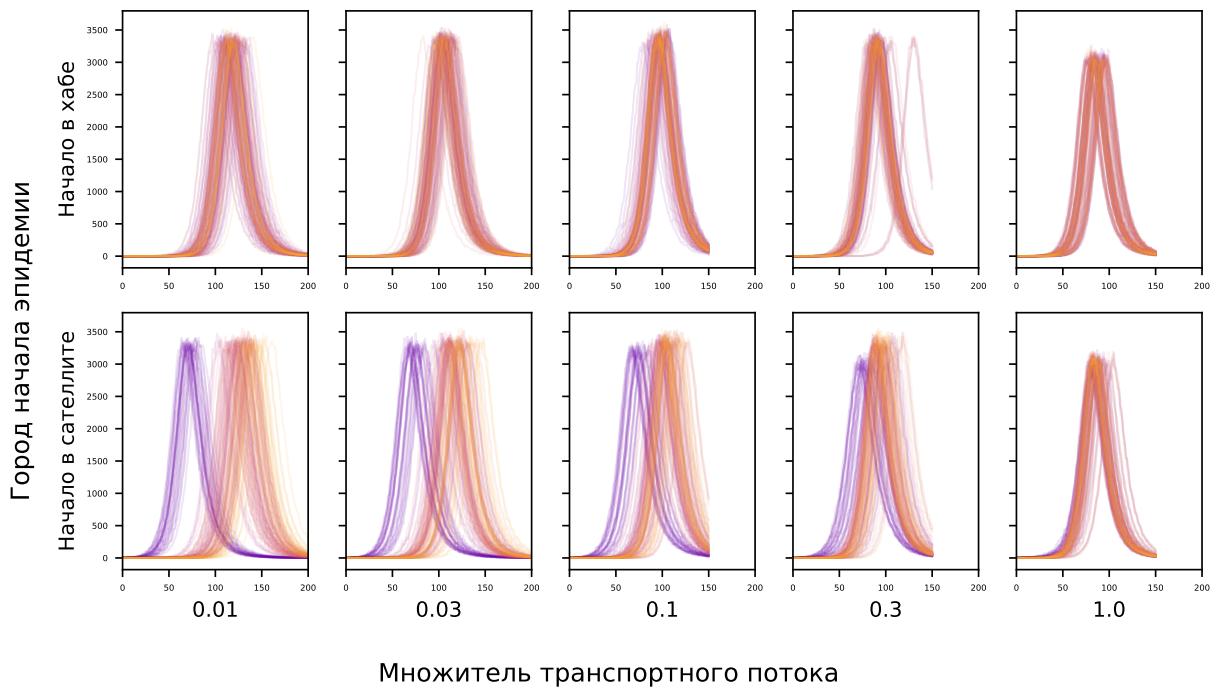


Рис. 23: Эпидемиологические кривые различных сателлитов системы хаб-сателлиты при различных величинах множителя транспортного потока при начале эпидемии в хабе (сверху) и в сателлите 1 (снизу).

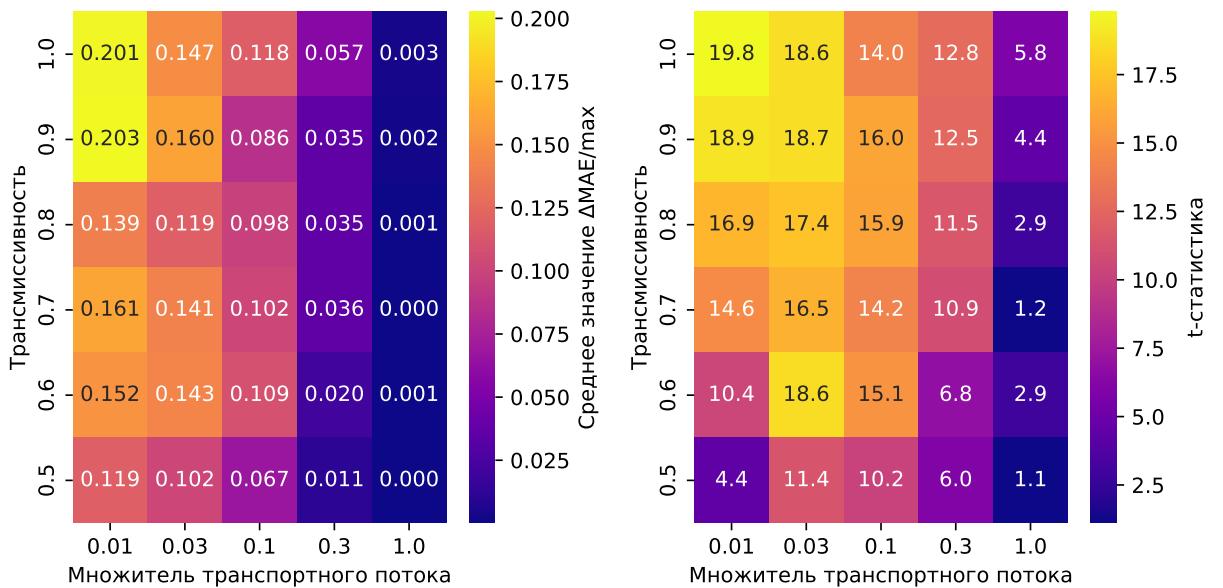


Рис. 24: Тепловые карты средней разницы нормированных МАЕ эпидемиологических кривых (слева) и t-статистики нормированных МАЕ эпидемиологических кривых (справа).

4.5 Модель внутрироссийских авиаперелетов

В данном эксперименте на основе географических данных о территориальных границах субъектов Российской Федерации и переписи населения 2021 года была создана транспортная модель, на которой были проведены эксперименты по проверке применимости обнаруженной выше линейной зависимости времени между пиками эпидемиологических кривых от логарифма величины транспортного потока.

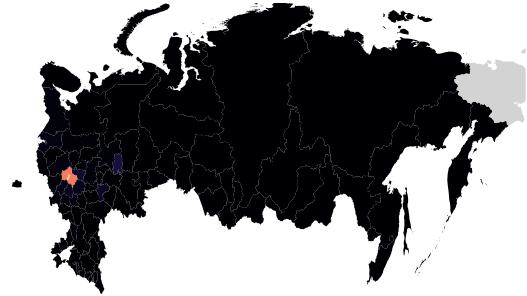
Симуляция проводилась над числом агентов в 10 раз меньшем населения Российской Федерации для сокращения времени вычислений. Величины транспортных потоков вычислялись из гравитационной модели, согласно которой поток между субъектами пропорционален произведению численностей их населений и обратно пропорционален расстоянию между ними к степени 1.5. В качестве расстояния использовалось расстояние между геометрическими центрами субъектов, а не какими-либо конкретными городами. Калибровочная константа модели определялась из следующих соображений: из данных о годовом числе внутрироссийских пассажирских авиаперелетов и предположения о том, что в рассматриваемой модели все транспортные потоки определяются авиаперелетами. Были произведены вычисления для распространения эпидемии [SARS-CoV-2](#) при ее начале в Приморском крае и Москве.

На Рис. 25 приведены результаты симуляции. Цветом на карте показано отношение числа новых инфицирований на данном шаге симуляции к максимальному ее значению в ходе симуляции в рассматриваемой территориальной единице. При начале эпидемии в Москве наблюдается волнообразное распространение инфекции из эпицентра. При начале в Приморском крае после завершения эпидемии в нем инфекционный агент появляется в большинстве субъектов практически одновременно. Чукотский автономный округ остается неохваченным эпидемией ни в одном из экспериментов, так как в рассматриваемой модели обладает практически нулевыми транспортными потоками в абсолютной величине числа перемещаемых агентов в рассматриваемых масштабах числа агентов, уменьшенного в 10 раз по сравнению с реальными численностями населений.

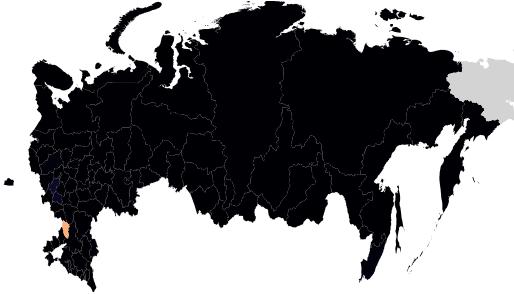
День 80, начало в Приморском крае



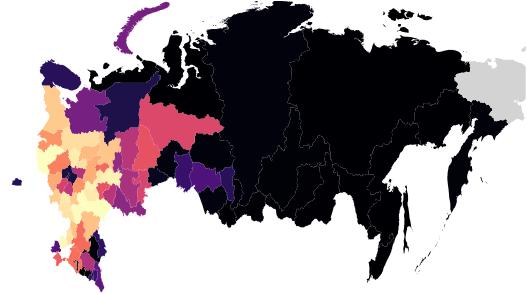
День 80, начало в Москве



День 125, начало в Приморском крае



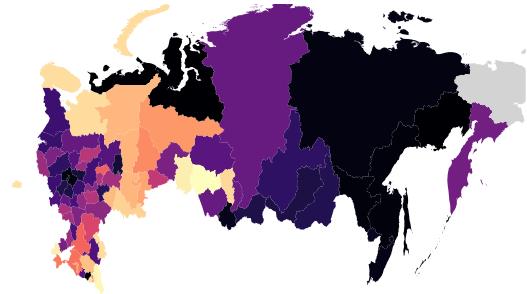
День 125, начало в Москве



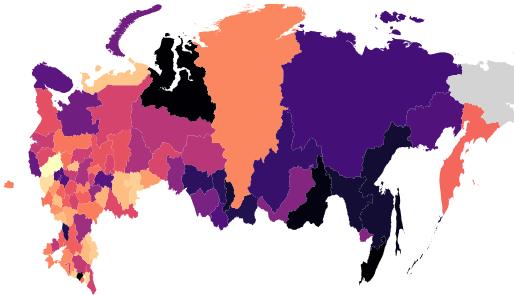
День 145, начало в Приморском крае



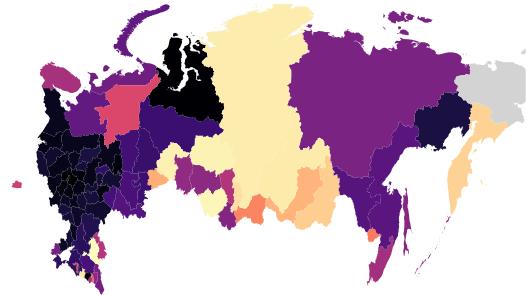
День 145, начало в Москве



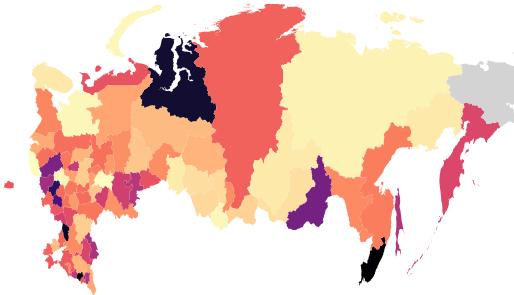
День 165, начало в Приморском крае



День 165, начало в Москве



День 185, начало в Приморском крае



День 185, начало в Москве

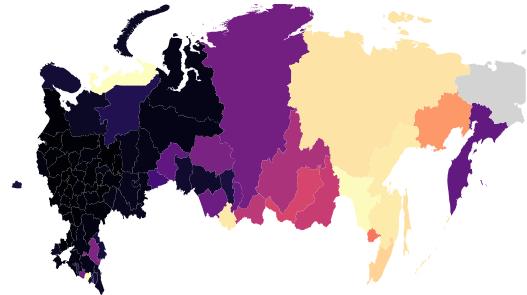


Рис. 25: Ход развития эпидемии в модели транспортных потоков Российской Федерации при симуляции начала в Приморском крае (слева) и Москве (справа). Цветом обозначено отношение числа новых инфицирований на данном шаге симуляции к максимальному в рассматриваемом субъекте.

Для проверки применимости в данном случае обнаруженной ранее линейной зависимости времени между пиками инфицирований от логарифма транспортного потока были построены графики соответствующих зависимостей. Также были построены графики аналогичных зависимостей для «эффективных» логарифмов потоков, полученных как сумма соответствующих логарифмов транспортных потоков при нахождении кратчайших расстояний в графах взаимодействий субъектов с помощью алгоритма Флойда-Уоршелла.

Оказывается, что такая модель достаточно хорошо описывает распространение инфекции при начале в Москве ($R^2 = 0.8$, с Флойдом-Уоршеллом $R^2 = 0.7$), но дает противоречивые результаты при начале в Приморском крае ($R^2 = 0.004$, с Флойдом-Уоршеллом $R^2 = 0.2$): угловой коэффициент полученной методом наименьших квадратов прямой положителен, что свидетельствует об увеличении задержки между пиками с увеличением транспортных потоков, что неверно. Вероятно, наблюдаемый результат связан с тем, что в рассматриваемой гравитационной модели транспортные большинство величин транспортных потоков Приморского края одного порядка. Такого малого различия между потоками в логарифмическом масштабе оказывается недостаточно, чтобы преодолеть разброс результатов: среднеквадратичное отклонение разницы между днями пика эпидемии от линейной модели 10 дней, при этом при изменении величины транспортного потока на 1 порядок разница между днями пика меняется на 12 дней (для начала в Москве). Это подтверждает причину противоречивых результатов для Приморского края. Результаты приведены на Рис. 26.

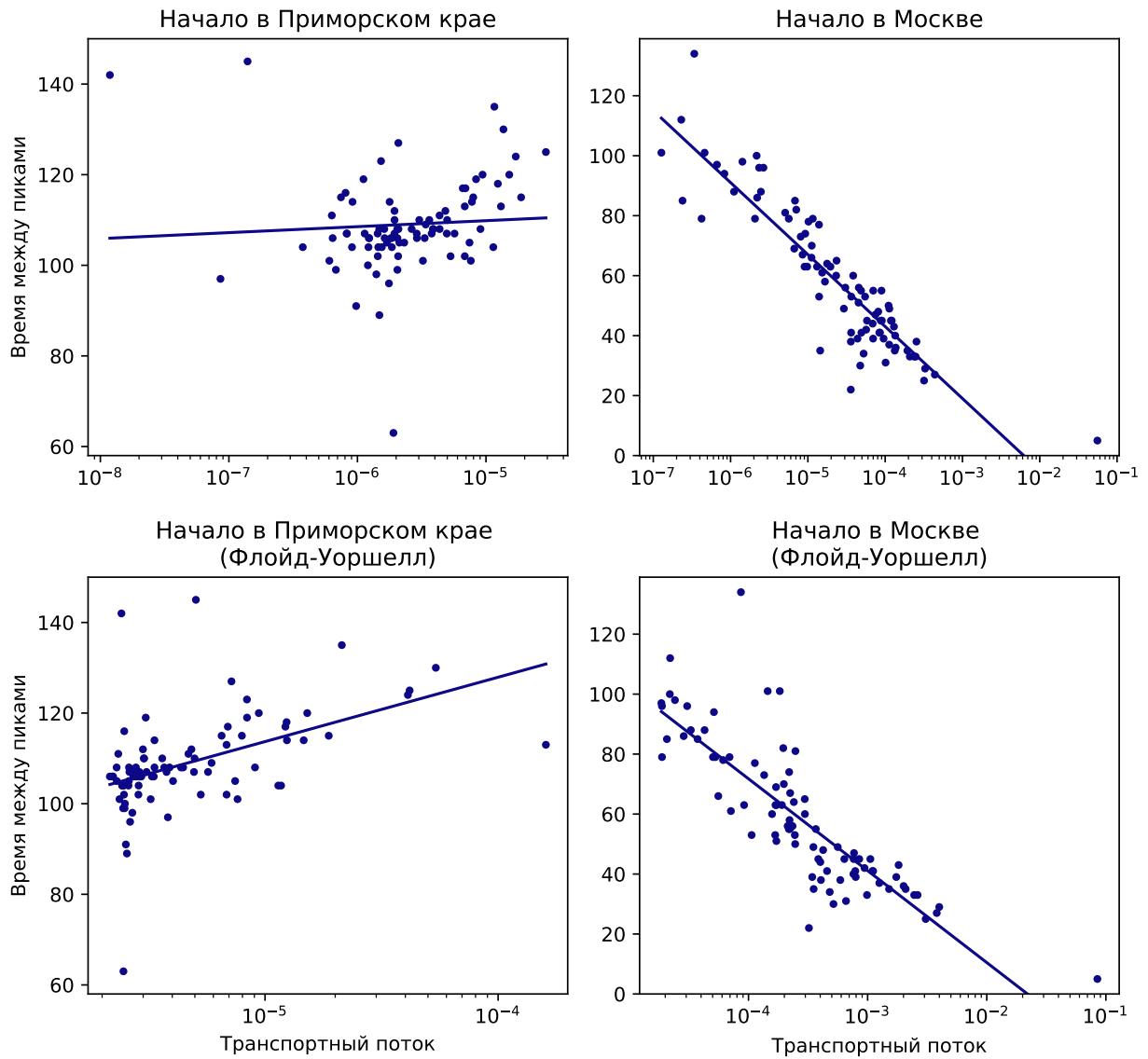


Рис. 26: Зависимости разницы между днями наступления пика эпидемии в субъекте и месте начала эпидемии (сверху) от величин транспортных потоков между ними в логарифмических координатах, зависимости от «эффективных» логарифмов потоков, полученных как сумма соответствующих логарифмов транспортных потоков при нахождении кратчайших расстояний в графах взаимодействий субъектов с помощью алгоритма Флойда-Уоршелла (снизу). Слева данные при начале эпидемии в Приморском крае, справа — в Москве.

5 Выводы

В результате исследований в рамках данной работы были построены 3 модели транспортных потоков: простейшая модель двух городов, модель хаб-сателлиты, модель внутрироссийских авиаперелетов. После их исследования были получены следующие результаты:

! Простейшая модель:

- Сдвиг эпидемиологической кривой эпидемии во втором городе относительно

первого есть монотонно убывающая функция трансмиссивности и транспортного потока, как и дисперсия результатов, и является линейной функцией логарифма величины транспортного потока;

- t-статистика при сравнении средних дней наступления пика инфицирований монотонно возрастает с увеличением трансмиссивности, убывает с увеличением транспортного потока и является немонотонной выпуклой вверх функцией транспортного потока с максимумом вблизи $3 \cdot 10^{-5} \div 10^{-4}$;
- При пороговом уровне значимости 0.05 при транспортных потоках не превышающих 0.003 наблюдается статистически значимая разница между временами наступления пиков инфицирований;
- Вычислены индексы чувствительности Соболя различных метрик эпидемии города начала и соседнего города к изменению транспортных потоков в системе при различных соотношениях между размерами популяций городов.

! Модель хаб-сателлиты:

- При начале эпидемии в хабе введение ограничений на транспортные потоки вплоть до дня пика эпидемии позволяет достигнуть статистически значимого снижения пиковых чисел инфицированных, критических, смертей;
- При введении ограничений на главном плече эпидемии разница между уменьшением потоков в 10 и 100 раз между всеми городами или только между хабом и сателлитами незначительна. Проявляется она на ранних этапах эпидемии — там ограничения пассажиропотоков в 100 раз позволяют уменьшить пиковые значения еще практически в два раза в сравнении с введением на главном плече;
- Эффект от введения этих мер практически не меняется на главном плече эпидемии: удается достичь снижения пиковых чисел зараженных на 10% ($p = 10^{-49}$), критических на 20% ($p = 10^{-36}$), смертей на 20% ($p = 10^{-25}$);
- При начале эпидемии в сателлите ключевой разницей является тот факт, что ограничения только на потоки, связанные с этим сателлитом, намного менее эффективны, чем ограничения на все потоки, хотя снижение целевых метрик и является статистически значимым;
- В подобной системе детектировать место начала эпидемии по стандартным метрикам (пиковое число зараженных, критических, мертвых, день пика инфицирований) не представляется возможным;
- Среднее значение разницы нормированных значений MAE при начале в хабе и сателлите есть монотонно убывающая функция множителя транспортного потока;

- t-статистика среднего значения разницы нормированных значений МАЕ при начале в хабе и сателлите является немонотонной выпуклой вверх функцией с максимумом близи множителя $3 \cdot 10^{-2}$;
- По нормированному среднему значению МАЕ при пороговом уровне значимости 0.05 можно уверенно детектировать город начала эпидемии в такой системе для эпидемии уханьского штамма **SARS-CoV-2**, а при множителе на величины транспортных потоков меньше единицы и для эпидемий менее трансмиссивных инфекций.

! Модель внутрироссийских авиаперелетов:

- При начале эпидемии в Москве линейная модель зависимости разницы между днями пиков инфицирований применима ($R^2 = 0.8$). Замена логарифма на «эффективный» поиском кратчайших расстояний в графе взаимодействий субъектов Российской Федерации алгоритмом Флойда-Уоршелла дает незначительную потерю качества модели ($R^2 = 0.7$);
- При начале эпидемии в Приморском крае линейная модель дает противоречивый результат в связи с недостаточной разницей его транспортных потоков для ее наблюдения на фоне шума. Поиск кратчайших расстояний не позволяет получить результат, согласующийся с реальностью.

6 Благодарности

Список литературы

1. Hethcote H. W. The mathematics of infectious diseases // SIAM review. — 2000. — Т. 42, № 4. — С. 599—653.
2. Hethcote H. W. Three basic epidemiological models // Applied mathematical ecology. — Springer, 1989. — С. 119—144.
3. Hethcote H., Van Ark J. Transmission and AIDS in the United States, Lect // Notes Biomath. — 1992. — Т. 95.
4. Influenza epidemic spread simulation for Poland—a large scale, individual based model study / F. Rakowski [и др.] // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. — 2010. — Т. 389, № 16. — С. 3149—3165.
5. Covasim: an agent-based model of COVID-19 dynamics and interventions / C. C. Kerr [и др.] // PLOS Computational Biology. — 2021. — Т. 17, № 7. — e1009149.
6. Keeling M. J., Eames K. T. Networks and epidemic models // Journal of The Royal Society Interface. — 2005. — Т. 2, № 4. — С. 295—307.

7. Kermack W. O., McKendrick A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics // Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character. — 1927. — T. 115, № 772. — C. 700—721.
8. Bailey N. T. The mathematical theory of epidemics // (No Title). — 1957.
9. Anderson R. M., Robert M. May. Infectious diseases of humans: dynamics and control. — 1992.
10. Grenfell B. Chance and chaos in measles dynamics // Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological). — 1992. — T. 54, № 2. — C. 383—398.
11. Rohani P., Earn D. J., Grenfell B. T. Impact of immunisation on pertussis transmission in England and Wales // The Lancet. — 2000. — T. 355, № 9200. — C. 285—286.
12. Hethcote H., Yorke J. Springer Lecture Notes in Biomathematics // Lecture Notes in Biomathematics. — 1984.
13. Garnett G. P., Anderson R. M. Sexually transmitted diseases and sexual behavior: insights from mathematical models // Journal of Infectious Diseases. — 1996. — T. 174, Supplement _2. — S150—S161.
14. Anderson R. M. The epidemiology of HIV infection: variable incubation plus infectious periods and heterogeneity in sexual activity // Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society). — 1988. — T. 151, № 1. — C. 66—93.
15. Grenfell B. T., Bjørnstad O. N., Kappey J. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics // Nature. — 2001. — T. 414, № 6865. — C. 716—723.
16. Ghani A. C., Swinton J., Garnett G. P. The role of sexual partnership networks in the epidemiology of gonorrhea // Sexually transmitted diseases. — 1997. — T. 24, № 1. — C. 45—56.
17. Keeling M. J. Modelling the persistence of measles // Trends in microbiology. — 1997. — T. 5, № 12. — C. 513—518.
18. Pastor-Satorras R., Vespignani A. Epidemic spreading in scale-free networks // Physical review letters. — 2001. — T. 86, № 14. — C. 3200.
19. Mean-field models for non-Markovian epidemics on networks / N. Sherborne [и др.] // Journal of mathematical biology. — 2018. — T. 76. — C. 755—778.
20. Keeling M. J. The effects of local spatial structure on epidemiological invasions // Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences. — 1999. — T. 266, № 1421. — C. 859—867.
21. House T., Keeling M. J. Insights from unifying modern approximations to infections on networks // Journal of The Royal Society Interface. — 2011. — T. 8, № 54. — C. 67—73.
22. Karrer B., Newman M. E. Message passing approach for general epidemic models // Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. — 2010. — T. 82, № 1. — C. 016101.

23. Effective degree network disease models / J. Lindquist [и др.] // Journal of mathematical biology. — 2011. — Т. 62. — С. 143—164.
24. Miller J. C., Slim A. C., Volz E. M. Edge-based compartmental modelling for infectious disease spread // Journal of the Royal Society Interface. — 2012. — Т. 9, № 70. — С. 890—906.
25. Volz E. SIR dynamics in random networks with heterogeneous connectivity // Journal of mathematical biology. — 2008. — Т. 56. — С. 293—310.
26. Aiello O. E., Silva M. A. da. New approach to dynamical Monte Carlo methods: application to an epidemic model // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. — 2003. — Т. 327, № 3/4. — С. 525—534.
27. Haas V. J., Caliri A., Da Silva M. Temporal duration and event size distribution at the epidemic threshold // Journal of Biological Physics. — 1999. — Т. 25. — С. 309—324.
28. Efficient method for comprehensive computation of agent-level epidemic dissemination in networks / G. M. Nakamura [и др.] // Scientific reports. — 2017. — Т. 7, № 1. — С. 40885.
29. Albert R., Barabási A.-L. Statistical mechanics of complex networks // Reviews of modern physics. — 2002. — Т. 74, № 1. — С. 47.
30. Epidemic processes in complex networks / R. Pastor-Satorras [и др.] // Reviews of modern physics. — 2015. — Т. 87, № 3. — С. 925—979.
31. Van Kampen N. G. Stochastic processes in physics and chemistry. Т. 1. — Elsevier, 1992.
32. Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices / J. P. Fox [и др.] // American journal of epidemiology. — 1971. — Т. 94, № 3. — С. 179—189.
33. An influmza simulation model for immunization studies / L. R. Elveback [и др.] // American journal of epidemiology. — 1976. — Т. 103, № 2. — С. 152—165.
34. Koopman J. Controlling smallpox // Science. — 2002. — Т. 298, № 5597. — С. 1342—1344.
35. Li J., Xiang T., He L. Modeling epidemic spread in transportation networks: A review // Journal of Traffic and Transportation Engineering (English Edition). — 2021. — Т. 8, № 2. — С. 139—152.
36. Hyman J. M., LaForce T. Modeling the spread of influenza among cities // Bioterrorism: Mathematical modeling applications in homeland security. — SIAM, 2003. — С. 211—236.
37. Wang W., Zhao X.-Q. An epidemic model in a patchy environment // Mathematical biosciences. — 2004. — Т. 190, № 1. — С. 97—112.

38. Spreading disease with transport-related infection / Y. Takeuchi, Y. Saito [и др.] // Journal of theoretical biology. — 2006. — Т. 239, № 3. — С. 376—390.
39. Liu X., Takeuchi Y. Spread of disease with transport-related infection and entry screening // Journal of Theoretical Biology. — 2006. — Т. 242, № 2. — С. 517—528.
40. An SEIS epidemic model with transport-related infection / H. Wan [и др.] // Journal of theoretical biology. — 2007. — Т. 247, № 3. — С. 507—524.
41. Liu J., Zhou Y. Global stability of an SIRS epidemic model with transport-related infection // Chaos, Solitons & Fractals. — 2009. — Т. 40, № 1. — С. 145—158.
42. Li J., Zou X. Dynamics of an epidemic model with non-local infections for diseases with latency over a patchy environment // Journal of mathematical biology. — 2010. — Т. 60, № 5. — С. 645—686.
43. Simoes J. Modelling a mumps outbreak through spatially explicit agents // Potentials of Complexity Science for Business, Governments, and the Media. — 2006.
44. Frias-Martinez E., Williamson G., Frias-Martinez V. An agent-based model of epidemic spread using human mobility and social network information // 2011 IEEE third international conference on privacy, security, risk and trust and 2011 IEEE third international conference on social computing. — IEEE. 2011. — С. 57—64.
45. Crooks A. T., Hailegiorgis A. B. An agent-based modeling approach applied to the spread of cholera // Environmental Modelling & Software. — 2014. — Т. 62. — С. 164—177.
46. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application / S. A. Lauer [и др.] // Annals of internal medicine. — 2020. — Т. 172, № 9. — С. 577—582.
47. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases / Z. Du [и др.] // Emerging infectious diseases. — 2020. — Т. 26, № 6. — С. 1341.
48. Nishiura H., Linton N. M., Akhmetzhanov A. R. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections // International journal of infectious diseases. — 2020. — Т. 93. — С. 284—286.
49. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures / R. Pung [и др.] // The Lancet. — 2020. — Т. 395, № 10229. — С. 1039—1046.
50. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data / N. M. Linton [и др.] // Journal of clinical medicine. — 2020. — Т. 9, № 2. — С. 538.
51. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 / X. He [и др.] // Nature medicine. — 2020. — Т. 26, № 5. — С. 672—675.

52. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [и др.] // jama. — 2020. — Т. 323, № 11. — С. 1061—1069.
53. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China / J. Chen [и др.] // Journal of infection. — 2020. — Т. 80, № 5. — e1—e6.
54. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity [и др.] // The Lancet infectious diseases. — 2020. — Т. 20, № 6. — С. 669—677.
55. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 / R. Wölfel [и др.] // Nature. — 2020. — Т. 581, № 7809. — С. 465—469.
56. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2 / M. O'Driscoll [и др.] // Nature. — 2021. — Т. 590, № 7844. — С. 140—145.
57. Report 34: COVID-19 Infection Fatality Ratio: Estimates from Seroprevalence / L. W. Baguelin [и др.] // See paper. — 2020. — Т. 201029.
58. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team / N. M. Ferguson [и др.] // Imperial College COVID-19 Response Team. — 2020. — Т. 20, № 10.25561. — С. 77482.
59. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China / J. Zhang [и др.] // Science. — 2020. — Т. 368, № 6498. — С. 1481—1486.
60. *Lader D., Short S., Gershuny J.* The time use survey, 2005 // Office for National Statistics, London. — 2006.
61. Global sensitivity analysis: the primer / A. Saltelli [и др.]. — John Wiley & Sons, 2008.
62. *Hora S., Iman R.* A comparison of maximum/bounding and Bayesian/Monte Carlo for fault tree uncertainty analysis // Report SAND85-2839, Sandia Laboratories. — 1986.
63. *Ishigami T., Homma T.* An importance quantification technique in uncertainty analysis for computer models // [1990] Proceedings. First international symposium on uncertainty modeling and analysis. — IEEE. 1990. — С. 398—403.
64. *Iman R. L., Hora S. C.* A robust measure of uncertainty importance for use in fault tree system analysis // Risk analysis. — 1990. — Т. 10, № 3. — С. 401—406.
65. *Saltelli A., Andres T., Homma T.* Sensitivity analysis of model output: An investigation of new techniques // Computational statistics & data analysis. — 1993. — Т. 15, № 2. — С. 211—238.
66. *Homma T., Saltelli A.* Importance measures in global sensitivity analysis of nonlinear models // Reliability Engineering & System Safety. — 1996. — Т. 52, № 1. — С. 1—17.
67. *McKay M.* Variance-based methods for assessing uncertainty importance in NUREG-1150 analyses // Los Alamos National Laboratory LA-UR-96-2695. — 1996.

68. *Sobol' I. M.* On the “freezing” of inessential variables // Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 1. Matematika. Mekhanika. — 1996. — № 6. — C. 92—94.
69. Statistics for experimenters. T. 664 / G. E. Box, W. H. Hunter, S. Hunter [и др.]. — John Wiley, sons New York, 1978.
70. *Bouchard R. J., Pyers C. E.* Use of gravity model for describing urban travel // Highway Research Record. — 1965. — T. 88, № 196. — C. 5.
71. Array programming with NumPy / C. R. Harris [и др.] // Nature. — 2020. — Сент. — T. 585, № 7825. — C. 357—362. — DOI: [10.1038/s41586-020-2649-2](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2). — URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>.
72. *team T. pandas development.* pandas-dev/pandas: Pandas. — Bep. latest. — 02.2020. — DOI: [10.5281/zenodo.3509134](https://doi.org/10.5281/zenodo.3509134). — URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3509134>.
73. *Hunter J. D.* Matplotlib: A 2D graphics environment // Computing In Science & Engineering. — 2007. — T. 9, № 3. — C. 90—95.
74. mwaskom/seaborn: v0.8.1 (September 2017) / M. Waskom [и др.]. — Bep. v0.8.1. — 09.2017. — DOI: [10.5281/zenodo.883859](https://doi.org/10.5281/zenodo.883859). — URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.883859>.
75. SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python / P. Virtanen [и др.] // Nature Methods. — 2020. — T. 17. — C. 261—272. — DOI: [10.1038/s41592-019-0686-2](https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2).
76. *Iwanaga T., Usher W., Herman J.* Toward SALib 2.0: Advancing the accessibility and interpretability of global sensitivity analyses // Socio-Environmental Systems Modelling. — 2022. — Май. — T. 4. — C. 18155. — DOI: [10.18174/sesmo.18155](https://doi.org/10.18174/sesmo.18155). — URL: <https://sesmo.org/article/view/18155>.
77. *Herman J., Usher W.* SALib: An open-source Python library for Sensitivity Analysis // The Journal of Open Source Software. — 2017. — Янв. — T. 2, № 9. — DOI: [10.21105/joss.00097](https://doi.org/10.21105/joss.00097). — URL: <https://doi.org/10.21105/joss.00097>.
78. *Sobol' I. M.* The distribution of points in a cube and the approximate evaluation of integrals // USSR Computational mathematics and mathematical physics. — 1967. — T. 7. — C. 86—112.
79. *Sobol' I.* Uniformly distributed sequences with additional uniformity properties // USSR Computational mathematics and mathematical physics. — 1976. — T. 16, № 5. — C. 1332—1337.
80. *Makhrova A. G., Kirillov P. L., Bochkarev A. N.* Work commuting of the population in the Moscow agglomeration: estimating commuting flows using mobile operator data // Regional Research of Russia. — 2017. — T. 7. — C. 36—44.