

Изследване на ефектите на човешката мобилност в малариен модел с две местообитания и употреба на репелент срещу комари

изготвил: Калоян Стоилов
ръководител: Петър Рашков

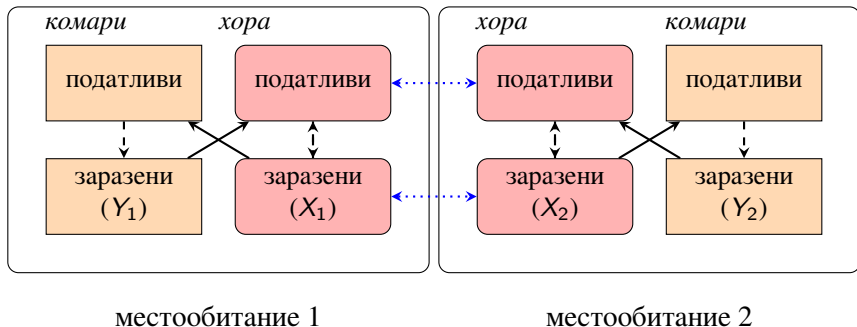
Софийски университет
"Свети Климент Охридски"



Факултет по математика и информатика

9 юли 2025 г.

Схема на модела



Фигура 1: Черна пунктирна линия: възможен преход на индивид от класа в началото в класа в края.

Черна непрекъснатата линия: индивид от началото може да зарази индивид от края.

Синя линия: мобилност

Означения

Променлива	Описание
t	Време [ден]
$X_i(t)$	Брой заразени жители
$Y_i(t)$	Брой заразени комари
$u_i(t)$	Пропорция защитени с репелент жители
Параметър	Описание
β_{vh}	Вероятност на прехвърляне на патогена от комар на човек
β_{hv}	Вероятност на прехвърляне на патогена от човек на комар
a_i	Честота на ухапвания [ден ⁻¹]
M_i	Популация на женски комари
μ_i	Смъртност на комари [ден ⁻¹]
τ	Инкубационен период при комарите [ден]
N_i	Човешка популация (население)
γ_i	Скорост на оздравяване на хора [ден ⁻¹]
p_{ij}	Мобилност на хора от местообитание i в j
κ	Ефективност на репелент
\bar{u}_i	Максимална възможна предпазена част жители с репелент
\bar{l}_i	Максимална част на заразени хора

Таблица 1: Таблица с променливи и параметри

Уравнения на модела

$$\begin{aligned}\dot{X}_1 &= \beta_{vh}(N_1 - X_1)(1 - \kappa u_1) \left(\frac{p_{11} e^{-\mu_1 \tau} a_1 Y_1}{p_{11} N_1 + p_{21} N_2} + \frac{p_{12} e^{-\mu_2 \tau} a_2 Y_2}{p_{12} N_1 + p_{22} N_2} \right) - \gamma_1 X_1 \\ \dot{X}_2 &= \beta_{vh}(N_2 - X_2)(1 - \kappa u_2) \left(\frac{p_{21} e^{-\mu_1 \tau} a_1 Y_1}{p_{11} N_1 + p_{21} N_2} + \frac{p_{22} e^{-\mu_2 \tau} a_2 Y_2}{p_{12} N_1 + p_{22} N_2} \right) - \gamma_2 X_2 \\ \dot{Y}_1 &= \beta_{hv} a_1 (M_1 - Y_1) \frac{p_{11}(1 - \kappa u_1) X_1 + p_{21}(1 - \kappa u_2) X_2}{p_{11} N_1 + p_{21} N_2} - \mu_1 Y_1 \\ \dot{Y}_2 &= \beta_{hv} a_2 (M_2 - Y_2) \frac{p_{12}(1 - \kappa u_1) X_1 + p_{22}(1 - \kappa u_2) X_2}{p_{12} N_1 + p_{22} N_2} - \mu_2 Y_2 \\ u_i &\in \mathcal{U}_i = \{u_i : \mathbb{R}_+ \rightarrow [0, \bar{u}_i] | u_i \text{- измерима по Лебег}\}\end{aligned} \tag{1}$$

Моделът включва мобилност¹ с добавена **употреба на репелент**².

¹Derdei Bichara и Carlos Castillo-Chavez. Vector-borne diseases models with residence times – a lagrangian perspective. *Mathematical Biosciences*, 2016.

²Peter Rashkov. Modeling repellent-based interventions for control of vector-borne diseases with constraints on extent and duration. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 19(4), 2022.

Скалирана форма на модела

Моделът подлежи на скалиране на променливите чрез смяната:

$$(X_1, X_2, Y_1, Y_2)^T \rightarrow \left(\frac{X_1}{N_1}, \frac{X_2}{N_2}, \frac{Y_1}{M_1}, \frac{Y_2}{M_2} \right)^T = (x_1, x_2, y_1, y_2)^T$$

След полагания на коефициентите има вида:

$$\dot{x}_1 = (1 - x_1)(1 - \kappa u_1) (b_{11}y_1 + b_{12}y_2) - \gamma_1 x_1$$

$$\dot{x}_2 = (1 - x_2)(1 - \kappa u_2) (b_{21}y_1 + b_{22}y_2) - \gamma_2 x_2$$

$$\dot{y}_1 = (1 - y_1) (c_{11}(1 - \kappa u_1)x_1 + c_{12}(1 - \kappa u_2)x_2) - \mu_1 y_1$$

$$\dot{y}_2 = (1 - y_2) (c_{21}(1 - \kappa u_1)x_1 + c_{22}(1 - \kappa u_2)x_2) - \mu_2 y_2$$

Допълнителни означения

Ще се записва във векторен вид по следния начин:

$$\dot{\mathbf{z}} = \mathbf{f}(\mathbf{z}, \mathbf{u}), \quad \mathbf{z} = (\mathbf{x}, \mathbf{y})^T, \quad \mathbf{z}(0) = \mathbf{z}_0 = (x_1^0, x_2^0, y_1^0, y_2^0)^T$$

Задачата се разглежда в:

$$\Omega = \{x_i \in [0, 1], y_i \in [0, 1]\} = \{\mathbf{z} \in [0, 1]^4\}$$

Означаваме:

$$U = [0, \bar{u}_1] \times [0, \bar{u}_2]$$

$$\mathcal{U} = \mathcal{U}_1 \times \mathcal{U}_2$$

Задача за здравна политика

$\bar{l}_i \in [0, 1]$ - максималната част от населението в съответното местообитание, което може да получи адекватна здравна помощ при заразяване с малария.

$$\bar{l} = (\bar{l}_1, \bar{l}_2)^T, \quad \mathcal{I} = [0, \bar{l}_1] \times [0, \bar{l}_2] \times [0, 1]^2.$$

Питаме се има ли такива управления \mathbf{u} , за които във всеки момент всички заразени да имат възможност да получат помощ от здравната система, т.е. :

$$\forall t \geq 0 (x_1(t) \leq \bar{l}_1 \wedge x_2(t) \leq \bar{l}_2) \iff \forall t \geq 0 (\mathbf{z}(t) \in \mathcal{I}) \quad (2)$$

Тъй като първоначалният брой заразени хора и комари влияят на развитието на системата ще търсим **ядрото на слаба инвариантност на Белман**:

$$V(\bar{l}, \bar{\mathbf{u}}) = \{\mathbf{z}_0 \text{ начално условие} | \exists \mathbf{u} ((2) \text{ е изпълнено})\} \quad (3)$$

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= (1 - x_1)(1 - \kappa u_1) (b_{11}y_1 + b_{12}y_2) - \gamma_1 x_1 \\ \dot{x}_2 &= (1 - x_2)(1 - \kappa u_2) (b_{21}y_1 + b_{22}y_2) - \gamma_2 x_2 \\ \dot{y}_1 &= (1 - y_1) (c_{11}(1 - \kappa u_1)x_1 + c_{12}(1 - \kappa u_2)x_2) - \mu_1 y_1 \\ \dot{y}_2 &= (1 - y_2) (c_{21}(1 - \kappa u_1)x_1 + c_{22}(1 - \kappa u_2)x_2) - \mu_2 y_2\end{aligned}\tag{4}$$

Твърдение

За всяко $\mathbf{u} \in \mathcal{U}$ задачата на Коши за (4) има единствено решение.

Твърдение

Ω е положително инвариантно за (4).

Свойства на модела

Твърдение

Системата (4) е **кооперативна**, т.е. Якобианът ѝ има неотрицателни компоненти извън главния диагонал.

Твърдение

Системата (4) е **силно вдлъбната**, т.е. за Якобиана ѝ Df е в сила $0 < z_1 < z_2 \implies Df(z_2) < Df(z_1)$.

Твърдение

Системата (4) е **неразложима** при $p_{ij} \notin \{0, 1\}$, т.е. ненулевите компоненти на Якобиана ѝ образуват матрица на съседство на силно свързан ориентиран граф.

Твърдение

За система (4) при фиксирано $\mathbf{u}(t) \equiv \mathbf{u} = \text{const}$ е в сила точно едно от:

- ① $\mathbf{0}$ е единствена равновесна точка (глобално асимптотично устойчива).
- ② $\mathbf{0}$ е неустойчива равновесна точка и съществува точно една друга ендемична равновесна точка $\mathbf{E}^* = (x_1^*, x_2^*, y_1^*, y_2^*)$ (глобално асимптотично устойчива).

Твърдението се доказва с помощта на изведените свойства на (4) и теорема на Smith³.

³Hal L. Smith. Cooperative Systems of Differential Equations with Concave Nonlinearities. *Nonlinear Analysis, Theory, Methods & Applications*, 18(10), 1986.

Екстремални свойства на $V(\bar{l}, \bar{u})$

$\mathbf{0}$ е равновесна за (4) $\implies \mathbf{0} \in V(\bar{l}, \bar{u})$, т.е. $\{\mathbf{0}\} \subseteq V(\bar{l}, \bar{u})$.

$\mathbf{z}_0 \notin \mathcal{I} \implies \mathbf{z}_0 \notin V(\bar{l}, \bar{u})$, т.е. $V(\bar{l}, \bar{u}) \subseteq \mathcal{I}$.

Твърдение

Ако съществува $\mathbf{E}^* = (x_1^*, x_2^*, y_1^*, y_2^*)^T$ за $\mathbf{u}(t) \equiv \bar{\mathbf{u}}$, като $x_1^* > \bar{l}_1$ или $x_2^* > \bar{l}_2$, то $V(\bar{l}, \bar{u}) = \{\mathbf{0}\}$.

Твърдение

Ако (2) е изпълнено за решението на система (4) с $\mathbf{u} \equiv \mathbf{0}$ и начално условие $\mathbf{z}_0 = (\bar{l}_1, \bar{l}_2, 1, 1)^T$, то $V(\bar{l}, \bar{u}) = \mathcal{I}$.

Вариационен подход за намиране на $V(\bar{I}, \bar{u})$

Дефинираме значна функция на разстоянието Γ до ∂I :

$$\Gamma(\mathbf{z}) = \begin{cases} \inf_{\mathbf{z}' \in I} \|\mathbf{z} - \mathbf{z}'\|, & \mathbf{z} \in \Omega \setminus I \\ -\inf_{\mathbf{z}' \in \Omega \setminus I} \|\mathbf{z} - \mathbf{z}'\|, & \mathbf{z} \in I \end{cases}$$

Фиксираме $\lambda > L > 0$ (L - константата на Липшиц за (4)) и въвеждаме **функция на Белман** v :

$$v(\mathbf{z}_0) = \inf_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} \sup_{t \in (0, +\infty)} e^{-\lambda t} \Gamma(\mathbf{z}(t; \mathbf{z}_0; \mathbf{u}))$$

Вариационен подход за намиране на $V(\bar{l}, \bar{u})$

Въвеждаме v , защото така намирането на множеството $V(\bar{l}, \bar{u})$ може да се разгледа като задача за намиране на неположителните линии на ниво на функцията, понеже:

$$\mathbf{z}_0 \in V(\bar{l}, \bar{u}) \iff v(\mathbf{z}_0) \leq 0$$

С други думи:

$$\begin{aligned} V(\bar{l}, \bar{u}) &= \{\mathbf{z}_0 \in \Omega \mid v(\mathbf{z}_0) \leq 0\} \\ \partial V(\bar{l}, \bar{u}) &= \{\mathbf{z}_0 \in \Omega \mid v(\mathbf{z}_0) = 0\} \end{aligned}$$

Уравнение на Хамилтон-Якоби-Белман

В сила е принцип за динамично програмиране:

$$v(\mathbf{z}_0) = \inf_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} \max \{ e^{-\lambda t} v(\mathbf{z}_0), \sup_{s \in (0, t]} e^{-\lambda s} \Gamma(\mathbf{z}(s; \mathbf{z}_0; \mathbf{u})) \}$$

v е единственото непрекъснато вискозно решение на **уравнението от типа на Хамилтон-Якоби-Белман**⁴:

$$\begin{aligned} \min \{ \lambda v(\mathbf{z}) + \mathcal{H}(\mathbf{z}, \nabla v), v(\mathbf{z}) - \Gamma(\mathbf{z}) \} &= 0, \quad \mathbf{z} \in \mathbb{R}^4 \\ \mathcal{H}(\mathbf{z}, \mathbf{w}) &= \max_{\mathbf{u} \in U} \langle -\mathbf{f}(\mathbf{z}, \mathbf{u}), \mathbf{w} \rangle \end{aligned} \tag{5}$$

⁴Albert Altarovici, Olivier Bokanowski и Hasnaa Zidani. A general Hamilton-Jacobi framework for non-linear state-constrained control problems. *ESAIM: COCV*, 19(2), 2013.

Числено решение на уравнението на Х-Я-Б

Решението на (5) може да се разгледа като стационарно решение на ЧДУ, където v зависи от времето:

$$\min \left\{ \frac{\partial v}{\partial t}(\mathbf{z}, t) + \lambda v(\mathbf{z}, t) + \mathcal{H}(\mathbf{z}, \nabla v), v(\mathbf{z}, t) - \Gamma(\mathbf{z}) \right\} = 0, \quad \mathbf{z} \in \mathbb{R}^4, \quad t > 0$$
$$v(\mathbf{z}, 0) = v_0(\mathbf{z}), \quad \mathbf{z} \in \mathbb{R}^4 \quad (6)$$

Числено решение на уравнението на Х-Я-Б

Използваната дискретизация по пространството е равномерна със стъпки $h_{x_1}, h_{x_2}, h_{y_1}, h_{y_2}$.

Чрез метода WENO (Weighted Essentially Non-Oscillatory) се получават по-точни приближения за разлика напред и назад v_{η}^{\pm} на производните $\frac{\partial v}{\partial \eta}$, $\eta = x_1, x_2, y_1, y_2$.

Численият Хамилтониян от вида Lax-Friedrichs $\hat{\mathcal{H}}$ е⁵:

$$\hat{\mathcal{H}} = \mathcal{H} \left(\mathbf{z}, \frac{v_{x_1}^+ + v_{x_1}^-}{2}, \frac{v_{x_2}^+ + v_{x_2}^-}{2}, \frac{v_{y_1}^+ + v_{y_1}^-}{2}, \frac{v_{y_2}^+ + v_{y_2}^-}{2} \right) - \sum_{\eta=x_1, x_2, y_1, y_2} \alpha^{\eta} \frac{v_{\eta}^+ - v_{\eta}^-}{2}$$

Множителите α^{η} са от вида:

$$\alpha^{x_1} = \max_{\mathbf{w}} \left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_1}(\mathbf{z}, \mathbf{w}) \right|, \quad \alpha^{x_2} = \max_{\mathbf{w}} \left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_2}(\mathbf{z}, \mathbf{w}) \right|,$$
$$\alpha^{y_1} = \max_{\mathbf{w}} \left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_3}(\mathbf{z}, \mathbf{w}) \right|, \quad \alpha^{y_2} = \max_{\mathbf{w}} \left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_4}(\mathbf{z}, \mathbf{w}) \right|$$

⁵Stanley Osher и Ronald Fedkiw. *Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces*. Springer, 2003.

Числено решение на уравнението на Х-Я-Б

Използваната дискретизация по времето е равномерна със стъпка τ и по него се апроксимира с подобрения метод на Ойлер.

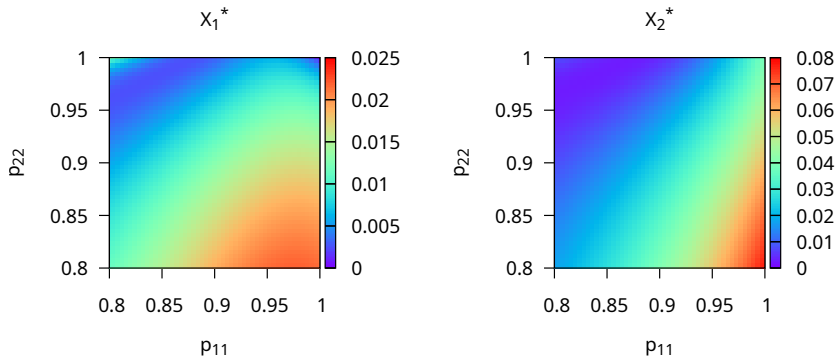
За да може методът да е TVD, трябва да е изпълнено условието на Courant-Friedrichs-Lewy:

$$\tau \max_{z,w} \left(\frac{\left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_1} \right|}{h_{x_1}} + \frac{\left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_2} \right|}{h_{x_2}} + \frac{\left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_3} \right|}{h_{y_1}} + \frac{\left| \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial w_4} \right|}{h_{y_2}} \right) < 1$$

Таблица със стойности на параметри

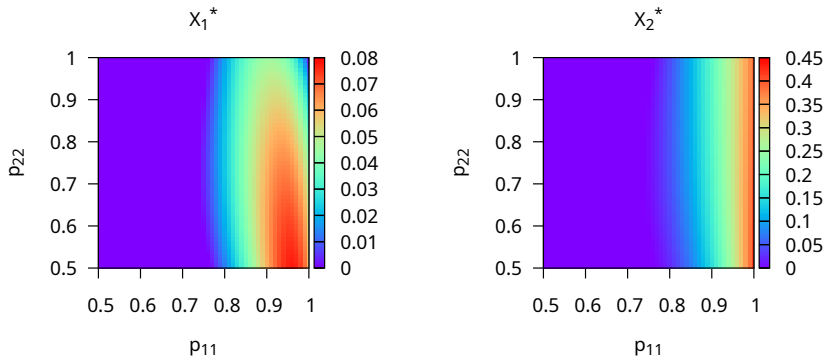
Параметър	Набор 1		Набор 2		Набор 3	
	М. 1	М. 2	М. 1	М. 2	М. 1	М. 2
β_{vh}	0.5		0.5		0.5	
β_{hv}	0.1		0.1		0.1	
a_i	0.12	0.18	0.158	0.159	0.15	0.24
M_i	6×10^7	1.6×10^8	1.7×10^7	3×10^7	7.3×10^6	4.7×10^6
μ_i	0.048	0.067	0.032	0.046	0.04	0.034
τ	10		10		10	
N_i	8×10^6	2×10^7	9.4×10^6	4.5×10^6	7.6×10^5	4×10^6
γ_i	0.071	0.071	0.063	0.058	0.074	0.062
p_{ij}	различни ($p_{i1} + p_{i2} = 1$)					
κ	0.44		0.37		0.38	
\bar{u}_i	0.15	0.3	0.39	0.12	0.35	0.3
\bar{l}_i	0.1	0.14	0.065	0.12	0.09	0.09

Ендемичното състояние спрямо мобилността



Фигура 2: Пропорция заразени жители при равновесие на (4)
при $\mathbf{u}(t) \equiv \bar{\mathbf{u}}$ с параметрите от набор 1.

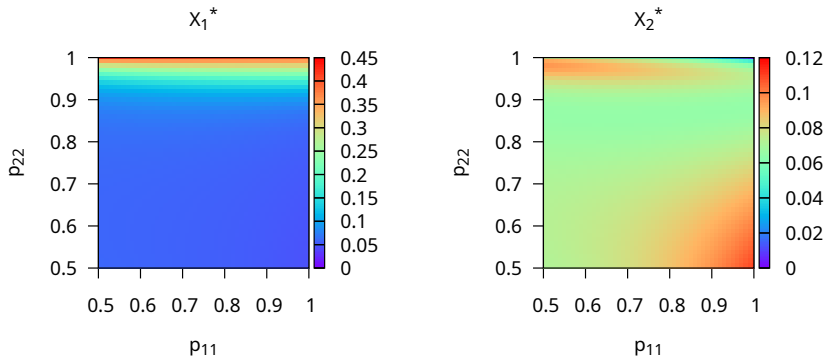
Ендемичното състояние спрямо мобилността



Фигура 3: Пропорция заразени жители при равновесие на (4)

при $\mathbf{u}(t) \equiv \bar{\mathbf{u}}$ с параметрите от набор 2.

Ендемичното състояние спрямо мобилността



Фигура 4: Пропорция заразени жители при равновесие на (4)

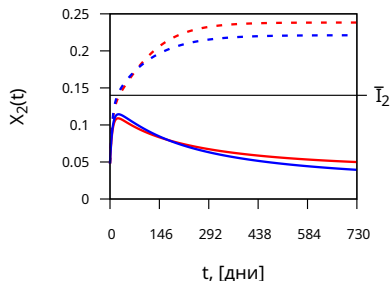
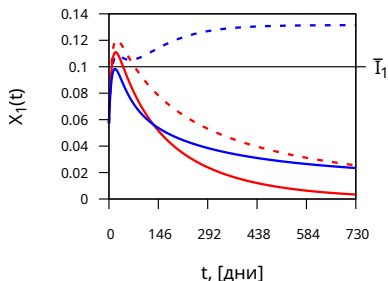
при $\mathbf{u}(t) \equiv \bar{\mathbf{u}}$ с параметрите от набор 3.

Числено приближение на $V(\bar{I}, \bar{u})$

$p_{11} \backslash p_{22}$	0.8	0.85	0.9	0.95
0.95	3.427	3.447	3.467	3.486
0.9	3.468	3.487	3.507	3.527
0.85	3.498	3.517	3.536	3.554
0.8	3.519	3.540	3.559	3.580

Таблица 2: 4-мерната мярка на $V(\bar{I}, \bar{u})$ за параметрите от набор 1. Стойността при случая без мобилност е взета за референтна.

Динамика за $\mathbf{z}_0 \in V(\bar{\mathbf{l}}, \bar{\mathbf{u}})$

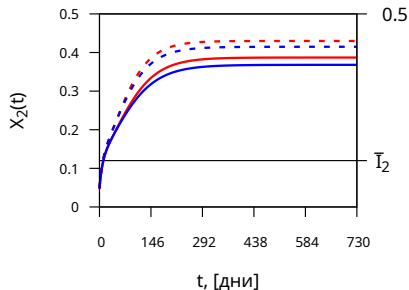
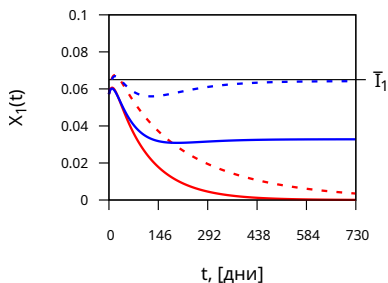


Фигура 5: Решението на (4) с параметрите от набор 1 и $\mathbf{z}_0 = (0.0572, 0.048, 0.052, 0.044)^T$.

Пунктирано: $\mathbf{u}(t) \equiv \mathbf{0}$, плътно: $\mathbf{u}(t) \equiv \bar{\mathbf{u}}$.

Червено: $p_{11} = p_{22} = 1$, **синьо**: $p_{11} = p_{22} = 0.85$.

Динамика за $z_0 \notin V(\bar{I}, \bar{u})$

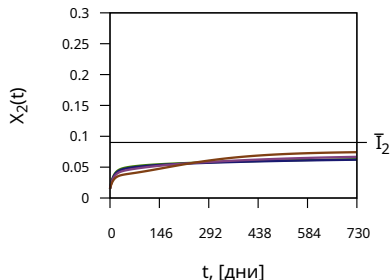
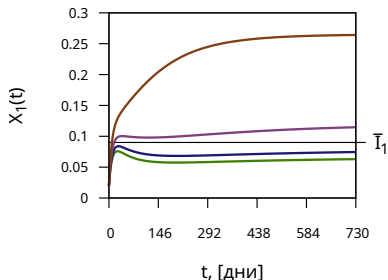


Фигура 6: Решението на (4) с параметрите от набор 2 и $z_0 = (0.0572, 0.048, 0.052, 0.044)^T$.

Пунктирано: $u(t) \equiv \mathbf{0}$, плътно: $u(t) \equiv \bar{u}$.

Червено: $p_{11} = p_{22} = 1$, **синьо**: $p_{11} = 0.99, p_{22} = 0.9$.

Динамика спрямо мобилността



Фигура 7: Решението на (4) с параметрите от набор 3,
 $z_0 = (0.02, 0.015, 0.04, 0.03)^T$, $u(t) \equiv \bar{u}$, фиксирано $p_{11} = 0.93$, а различно p_{22} .
кафяво: $p_{22} = 0.97$,
лилаво: $p_{22} = 0.92$,
синьо: $p_{22} = 0.88$,
зелено: $p_{22} = 0.85$.

Резултати

- Доказателство на свойствата на модела.
- Имплементация на численото решаване на уравнението на Хамилтон-Якоби-Белман на C++.
- Анализ на модела за 3 набора параметри.

Заклучения

- Възможно е размера на $V(\bar{I}, \bar{u})$ да не варира много спрямо мобилността.
- При мобилност може да се намали пикът на заразени в едното местообитание, за сметка на това в другото.
- Здравна политика на две местообитания може да не е изпълнена при изолираност, но изпълнена при мобилност.
- Възможно е мобилността и употребата на репелент да нямат голяма роля.

Благодаря за вниманието

Термини от епидемиологията

- Патоген е причинител на зараза (напр. вирус, бактерия, прион).
- Вектор е носител на патоген, който може да зарази други индивиди.
- S (Susceptible - Податливи) - податливи са тези, които не носят патогена и могат да бъдат заразени с него
- I (Infected - Заразени) - заразени са носители на патогена
- Заболяване има ендемичен характер, когато има (приблизително) константен ненулев брой заразени.

Малария

Симптоми са периодичен пароксизъм(продължителни спазми, потене, треска), умора, главоболие, хепатомегалия (разраснал се черен дроб), белодробен оток, анемия (намалено количество еритроцити), мозъчек оток, смърт.

Патогенът е един 4 вида от рода *Plasmodium* маларийни плазмодии, които са едноклетъчни еукариоти, т.е. едноклетъчни с ядро.

Интензивността на симптомите зависи от вида плазмодий.

В края на XIX век Ronald Ross доказва, че вектора на маларията са комарите от род *Anopheles*. В началото на XX век моделира маларията с две диференциални уравнения, като модела му е основа за моделирането на векторнопредавани заболявания и до днес.

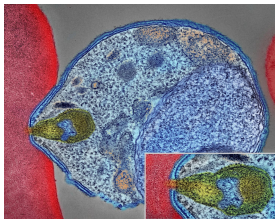
Разпространение на маларията

Хората могат да оздравеят, като организъмът им се прочисти от плазмодиите. Не развиват траен имунитет, но обикновено повторни заболявания се претърпяват по-лесно.

Комарите са насекоми и нямат имунна система, така че не могат да се предпазват от паразити.

Затова в моделите на Ross динамиката се описва чрез прехода между класове:

- $S \rightarrow I \rightarrow S$ (SIS) при хората
- $S \rightarrow I$ (SI) при комарите



Фигура 8: Оцветена снимка от електронен микроскоп на плазмодий нападащ еритроцит

Краен вид на Хамилтонияна

$$\mathcal{H}(\mathbf{z}, \nabla v) =$$

$$\begin{aligned} & [\gamma_1 x_1 - (1 - x_1) (b_{11} y_1 + b_{12} y_2)] \frac{\partial v}{\partial x_1} + [\gamma_2 x_2 - (1 - x_2) (b_{21} y_1 + b_{22} y_2)] \frac{\partial v}{\partial x_2} + \\ & [\mu_1 y_1 - (1 - y_1) (c_{11} x_1 + c_{12} x_2)] \frac{\partial v}{\partial y_1} + [\mu_2 y_2 - (1 - y_2) (c_{21} x_1 + c_{22} x_2)] \frac{\partial v}{\partial y_2} + \\ & \max \left\{ 0, \kappa \bar{u}_1 (1 - x_1) (b_{11} y_1 + b_{12} y_2) \frac{\partial v}{\partial x_1} + c_{11} \kappa \bar{u}_1 x_1 (1 - y_1) \frac{\partial v}{\partial y_1} + c_{21} \bar{u}_1 x_1 (1 - y_2) \frac{\partial v}{\partial y_2} \right\} + \\ & \max \left\{ 0, \kappa \bar{u}_2 (1 - x_2) (b_{21} y_1 + b_{22} y_2) \frac{\partial v}{\partial x_2} + c_{12} \bar{u}_2 x_2 (1 - y_1) \frac{\partial v}{\partial y_1} + c_{22} \bar{u}_2 x_2 (1 - y_2) \frac{\partial v}{\partial y_2} \right\} \end{aligned}$$