Моделиране на малария

Въведение в епидемологията и кооперативните динамични системи

изготвил: Калоян Стоилов
ръководител: Петър Рашков

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ
"СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ"

ФАКУЛТЕТ ПО МАТЕМАТИКА И ИНФОРМАТИКА

1 април 2025 г.

Съдържание

Комари

[**?**] садвяе

Термини от епидемологията

- Патоген е причинител на зараза (напр. вирус, бактерия, прион).
- Вектор е носител на патоген, който може да зарази други индивиди.
- S (Susceptible) - податливи са тези, които не носят патогена и могат да бъдат заразени с него
- E (Exposed) - латентни са носители на патогена, които не могат да го предадат
- I (Infectious) - заразни са носители на патогена, които могат да го предадат
- R (Removed/Recovered/Resistant) - резистентни са тези, които имат (или са получили след заразяване с патогена) имунитет (може да е временен) към патогена и не могат нито да го разпространят, нито да бъдат заразени

Развитие на заразата

В зависимост от природата на заразата, могат да се наблюдават различни преходи на индивид от един в друг клас с течение на времето:

- $S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow S$ (SEIRS)
- $S \rightarrow I \rightarrow R$ (SIR) напр. рубеола
- $S \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow S$ (SIRS)
- $S \rightarrow E \rightarrow I$ (SEI) напр. HIV
- $S \rightarrow I \rightarrow S$ (SIS) напр. малария, инфлуенца

Понякога по-сложни заболявания могат да се моделират с по-прости модели (напр. да допуснем, че няма латентна фаза), но тогава няма да получим същата точност при прогноза на развитието на заболяването.

Разпространение на заразата

Разглеждат се модели, които разглеждат разпространението на патогена в популация/-и.

Отчита се факта, че категориите влияят една на друга, например заразните могат да заразят човек от податливите и така той да се причисли към тяхната група.

Възможно е да имаме повече от една съвкупност от групи SEIRS хора (напр. разделение по възраст, местообитание), за които да имаме различни податливости на патогена.

Възможно е да имаме повече от една съвкупност от групи SEIRS, отговаряща за различни видове.

Възможно е да се разглежда популационната динамика при развитие за прогнози далеч във времето.

Малария

Патогенът е маларийният плазмодий (едноклетъчни еукариоти, т.е. едноклетъчни с ядро).
Симптоми са разрастнал се черен дроб, смърт.
През XIX са открили връзката с болестта и присъствието на комари, но първоначално се е предполагало, че патогена се пренася по вода.
Патогенът произхожда от Южна Африка. В днешно време маларията се среща в Южна Африка, Югоизточна Азия.

Ronald Ross

Роден през 1857 в Индия син на английски офицер.
Получава медицинско образование в Англия, а преди това се образова по многобройни теми, включително математика.
След поредица експерименти през 90-те години на XIX век, Ronald Ross открива плазмодият в слюнчестите жлези на комари от род Anopheles.
За приноса си получава става носител на Нобеловата награда за медицина през 1902г.
Лансира идеята за изтребване на комарите като начин за справяне с маларията. За да убеди в това твърдения създава математически модел на маларията и го изследва, като така получава рицарско звание.
Почива през 1932 г.

Модел на Ross

Допускания на модела:

1. Заразен човек/комар не може да бъде заразен повторно.
2. Хората могат да оздравеят от заразата, а комарите - не.
3. Комарите извършват константен брой ухапвания за единица време.
4. Популационната динамика на хората се пренебрегва.
5. Популациите на хората и комарите са константни.

Модел на Ross

Означения:

1. $X(t)$ е броя заразени с малария хора в момент t.
2. $Y(t)$ е броя заразени с малария комари в момент t.
3. N е човешката популация.
4. M е популацията от комари.
5. γ е скоростта на оздравяване на хората.
6. μ е скоростта на смъртност на комарите.
7. b е честотата на ухапване на комарите за единица време.
8. β_{vh} е константна вероятност за заразяване на здрав човек с патогена, когато бъде ухапан от заразен комар, а β_{hv} е константна вероятност за заразяване на здрав комар с патогена, когато ухапе заразен човек.

Модел на Ross

За интервал δt, заразените хора ще се получат, като се вземат всички ухапвания на заразени комари за периода и се умножат по вероятността да са по незаразен човек, както и да се предаде патогена, т.е. $\beta_{vh} b Y(t) \frac{N-X(t)}{N} \delta t$, а оздравелите заразени ще са $\gamma X(t) \delta t$, откъдето $\delta X(t) = \beta_{vh} b Y(t) \frac{N-X(t)}{N} \delta t - \gamma X(t) \delta t$.
За този интервал пък заразените комари ще се получат, като се вземат всички ухапвания от незаразени комари и се умножат по вероятнстта да са по заразен човек, както и да се предаде патогена, т.е. $\beta hvb(M-Y(t))\frac{X(t)}{N}\delta t$, а от тях ще измрат $\mu Y(t)\delta t$, откъдето $\delta Y(t) = \beta hvb(M-Y(t))\frac{X(t)}{N}\delta t - muY(t)\delta t$. След деление на δt и граничен преход се достига до следния модел:

Модел на Ross

$$\begin{aligned}\dot{X}(t) &= \beta_{vh} b \frac{N - X(t)}{N} Y(t) - \gamma X(t) \\ \dot{Y}(t) &= \beta_{hv} b X(t)(M - Y(t)) - \mu Y(t)\end{aligned} \tag{1}$$

Вижда се, че $(0,0)$ е равновесна точка за 1.
Ако има ендемично състояние $E^* = (X^*, Y^*)$, то също е равновесно. Може да се изведе, че:

$$E^* = (X^*, Y^*) = \left(N \frac{1 - \frac{\gamma \mu N}{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv} M}}{1 + \frac{\gamma N}{b \beta_{vh} M}}, M \frac{1 - \frac{\gamma \mu N}{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv} M}}{1 + \frac{\mu}{b \beta_{hv}}} \right)$$

.

Модел на Ross

Заключения на Ross: За да съществува E^* е необходимо $M > M^* = \frac{\gamma\mu N}{b^2\beta_{vh}\beta_{hv}}$.
Така ако се намали броя на комари под M^*, заразата ще изчезне след време.
Ross забелязал, че за малки отклонения над M^*, $I*$ достига някаква стойност, от която малко се мени в последствие. Това обяснява защо хората не са намирали връзка между броя на комарите в местообитанията и броя на заразените хора.
С това изследване Ross доказва разсъжденията си за изкореняването на маларията.

Ендемично състояние

Зараза има ендемичен характер, когато за дълъг период от време, заразените с нея са положително число.
Възможно е този брой да е приблизително равен във времето, или да се изменя периодично.
В моделите, които ще изследваме, ендемията съответства на равновесна точка, която е асимптотично устойчива. Това ще рече, че към нея се приближава решението на системата с времето, освен ако не сме започнали в състоянието на липса на зараза.

Репродукционно число $\mathscr{R}_0$

$\mathscr{R}_0$ носи смисъла на брой вторични случаи на заразата, причинени от един първичен. За да може болестта да има ендемично състояние, то е необходимо $\mathscr{R}_0 > 1$. Наистина, иначе броят заразени веднага щеше да намалее и съответно нямаше да има равновесна точка, различна от 0. За модела на Ross е:

$$\mathscr{R}_0 = \frac{1}{\gamma} \times \beta_{hv} b \frac{M}{N} \times \frac{1}{\mu} \times \beta_{vh} b = \frac{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv} M}{\gamma \mu N} \tag{2}$$

С други думи Ross е открил сходна по същност до него оценка:

$$\mathscr{R}_0 > 1 \iff M > M^* = \frac{\gamma \mu N}{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv}} \tag{3}$$

$\mathscr{R}_0$ в многомерни модели

Нека имаме няколко категории хора, податливи на заразата, които сме разграничили и това са $\mathsf{z} = (z_1, \cdots, z_n)^T$.
Нека системата се представя във вида $\dot{\mathsf{z}} = \mathsf{G}\mathsf{z} = \mathscr{F}(\mathsf{z}) - \mathscr{V}(\mathsf{z})$. $\mathscr{F}$ определя новите заразени, а $\mathscr{V}(\mathsf{z}) = \mathscr{V}^-(\mathsf{z}) - \mathscr{V}^+(\mathsf{z})$ е мобилността, която сме разделили на прииждащи и заминащи за съответните групи.
Може да се покаже, че е в сила следната теорема

$\mathscr{R}_0$ в многомерни модели

Теорема

При изпълнени следните условия:

1. $\mathsf{z} \geq 0 \implies \mathscr{V}(\mathsf{z}) \geq 0, \mathscr{V}^+(\mathsf{z}) \geq 0, \mathscr{V}^-(\mathsf{z}) \geq 0$
2. $z_i = 0 \implies \mathscr{V}_i^- = 0$
3. $\mathscr{F}(0) = 0, \mathscr{V}(0) = 0$
4. $\mathscr{F}(\mathsf{z}) = 0 \implies$ *всички собствени стойности на* D$G0$ *са с отрицателна реална част*

в сила за репродукционното число е $\mathscr{R}_0 = \rho(FV^{-1})$*, където* ρ *е спектралния радиус, а* $F = D\mathscr{F}(0), V = D\mathscr{V}(0)$*, където* $F \geq \mathcal{O}$*, а* V *е несингулярна M-матрица.*
Допълнително, 0 *е локално асимптотично устойчива, ако* $\mathscr{R}_0 < 1$ *и неустойчива, ако* $\mathscr{R}_0 > 1$.

$\mathscr{R}_0$ в многомерни модели

F_{ij} е скоростта, с която индивид от група j заразява индивиди от група i, а V_{jk}^{-1} е средната продължителност на пребиваване на индивид от група k сред индивидите от група j, съответно $(FV^{-}1)_{ik}$ са средния брой новозаразени от i заради индивид от k.

Многомерен модел на Bichara

Допускания на модела:

1. Има m области, които се обитават от комари и n популации хора, които ги посещават.
2. Комарите не се движат между областите.
3. Всяка от групите хора и комари е от константен брой.
4. Мобилността на хората в различните местообитания е константна.
5. Честотата на ухапвания на комари за всяка област е константна.
6. Хората могат да оздравеят, а комарите - не.

Многомерен модел на Bichara. Означения

1. $X_i(t)$ е броя заразени с малария хора в момент t, $i = \overline{1, n}$.
2. $Y_j(t)$ е броя заразени с малария комари в момент t, $j = \overline{1, m}$.
3. N_i е броя хора, а M_j е броя комари за съответните групи.
4. γ_i са скорости на оздравяване на хората.
5. μ_j са скорости на смъртност на комарите.
6. a_j е честотата на ухапване на комарите за единица време.
7. β_{vh} вероятност за предаване комар->човек, а β_{hv} - човек->комар.
8. p_{ij} - средна вероятност човек от i да е в j.

Многомерен модел на Bichara. Уравнение за контактите

Средния брой ухапвания на комари в съответните области по техния брой трябва да е същия като средния брой ухапвания на хора от популации по броя им в съответната област, сумирайки по всяка попилация.

$$a_j M_j = b_j \sum_{i=1}^{n} p_{ij} N_i \iff b_j = \frac{a_j M_j}{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} N_i} \tag{4}$$

При направените допускания, в момент t, в местообитание j съотношението на заразени към всички хора е:

$$\frac{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} X_i(t)}{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} N_i} \tag{5}$$

Аналогично на модела на Ross може да получим:

Многомерен модел на Bichara. Извеждане

В момент t заразените хора X_i се увеличават от ухапване на незаразен човек от i заразени комари в различните местообитания j, а намаляват пропорционално на броя си с коефициента на оздравяване. Заразяването моделираме по закона за масите, като коефициентът за съответните местообитания ще бъде b_j. Тогава може да се изрази $\dot{X}_i(t) = \sum_{j=1}^{m} \beta_{vh} b_j p_{ij} (N_i - X_i(t)) \frac{I_j}{M_j} - \gamma_i X_i(t)$.

Многомерен модел на Bichara. Извеждане

В момент t заразените комари Y_j се увеличават от ухапване на заразен човек от някое от различните местообитания i от незаразен комар в местообитание j, а намаляват пропорционално на броя си с коефициента на смъртност. Заразяването моделираме по закона за масите, като коефициентът ще бъде a_j. Достига се до $\dot{Y}_j(t) = \beta_{hv} a_j (M_j - Y(t)) \frac{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} X_i(t)}{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} N_i} - \mu_j Y_j(t)$.

Многомерен модел на Bichara. Краен вид

$$
\begin{aligned}
\dot{X}_i(t) &= \beta_{vh}(N_i - X_i(t)) \sum_{j=1}^{m} \frac{p_{ij} a_j I_j}{\sum_{k=1}^{n} p_{kj} N_k} - \gamma_i X_i(t), \quad i = \overline{1, n} \\
\dot{Y}_j(t) &= \beta_{hv} a_j (M_j - Y(t)) \frac{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} X_i(t)}{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} N_i} - \mu_j Y_j(t), \quad j = \overline{1, m}
\end{aligned}
\tag{6}
$$

Как да разберем дали има ендемични точки и колко са на брой?

Кооперативни системи

Дефиниция (Съкратено означение)

$\mathbb{H} = \mathbb{R}^n_+$

Дефиниция (Кооперативна система)

Системата:

$$\dot{\mathsf{x}} = \mathsf{f}(t, \mathsf{x}), \quad \mathsf{x} \in \mathbb{R}^n, \mathsf{f} \in C^1(J \times \mathbb{R}^n, \mathbb{R}^n), J \subset \mathbb{R} \text{ е интервал} \tag{7}$$

е кооперативна (или още квазимонотонна), ако

$$\forall t \in J \forall \mathsf{x} \in \mathbb{H} \forall i, j \in \{\overline{1, n}\} \left(i \neq j \implies \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \geq 0 \right) \tag{8}$$

Кооперативни системи

Дефиниция (Квазимонотонна матрица)

Матрица $A = (a_{ij})_{n \times n}$ е квазимонотонна, ако

$$\forall i, j \in \{\overline{1, n}\} \left(i \neq j \implies a_{ij} \geq 0 \right)$$

Дефиниция ((Не-)разложима матрица)

Матрицата $A = (a_{ij})_{n \times n}$ е разложима, ако съществува пермутационна матрица P, с която:

$$PAP^T = \begin{pmatrix} B & C \\ \mathcal{O} & D \end{pmatrix}, \quad B, D \text{ - квадратни}$$

Матрици, които не са разложими се наричат неразложими.

Кооперативни системи

Теорема (Perron-Frobenius)

Ако A е неразложима, то доминантната ѝ собствена стойност μ е проста и на нея отговаря положителен собствен вектор $\mathsf{v} \in \mathbb{H}$.

Теорема

Ако 7 е линейна (т.е. $\dot{\mathsf{x}} = A\mathsf{x}, A = (a_{ij})_{n \times n}$) система, то $\mathbb{H}$ е инвариантно. Допълнително, ако A е неразложима, то за кое да е $t > 0$ решението е във $int\mathbb{H}$, стига началното решение да е ненулево, т.е. $\mathsf{x}_0 \neq 0$.

Дефиниция ((Не-)разложима система)

Система 7 се нарича (не-)разложима, ако Якобианът на дясната страна $\mathrm{D}F$ във всяка точка е (не-)разложим.

Кооперативни системи

Теорема (Сравнение на решения)

Нека $\mathsf{f}, \mathsf{g} \in C^1(int\mathbb{H}, \mathbb{R}^n)$ *са такива, че системите* $\dot{\mathsf{x}} = \mathsf{f}(\mathsf{x})$, $\dot{\mathsf{y}} = \mathsf{g}(\mathsf{y})$ *са кооперативни,* $\mathsf{f} \leq \mathsf{g}$ *и* $\mathsf{x}_0 \leq \mathsf{y}_0$. *Тогава* $\forall t > 0(\mathsf{x}(t) \leq \mathsf{y}(t))$.

Дефиниция (Силна вдлъбнатост)

$\dot{\mathsf{x}} = \mathsf{F}(\mathsf{x})$ се нарича силно вдлъбната, ако $0 < \mathsf{x}_1 < \mathsf{x}_2 \implies D\mathsf{F}(\mathsf{x}_2) < D\mathsf{F}(\mathsf{x}_1)$

Теорема

Система, която е кооперативна, неразложима и силно вдлъбната не може да има две различни неподвижни точки, които да не са тривиалната.

Кооперативни системи

С помощта на горните твърдения и техни следствия може да се покаже за модела на Bichara, че е изпълнено точно едно от:

- $\mathscr{R}_0 \le 1$ и 0 е единствената равновесна точка и е глобално асимптотично устойчива.
- $\mathscr{R}_0 > 1$ и 0 е неустойчива равновесна точка, като ако системата е неразложима, има единствена глобално асимптотично устойчива точка вътрешна за $\bigtimes_{i=1}^{n}[0, N_i] \times \bigtimes_{j=1}^{m}[0, M_j]$ (тоест маларията има ендемичен характер).

Задача

Комбинираме моделите на Bichara и Rashkov. Моделът подлежи на скалиране на променливите чрез смяната $(X_1, X_2, Y_1, Y_2) \to (\frac{X_1}{N_1}, \frac{X_2}{N_2}, \frac{Y_1}{M_1}, \frac{Y_2}{M_2}) = (x_1, x_2, y_1, y_2)$ и след полагания на коефициентите има вида:

$$
\begin{aligned}
\dot{x}_1(t) &= (1 - x_1(t))(1 - \kappa u_1(t))\,(b_{11} y_1(t) + b_{12} y_2(t)) - \gamma_1 x_1(t) \\
\dot{x}_2(t) &= (1 - x_2(t))(1 - \kappa u_2(t))\,(b_{21} y_1(t) + b_{22} y_2(t)) - \gamma_2 x_2(t) \\
\dot{y}_1(t) &= (1 - y_1(t))\,(c_{11}(1 - \kappa u_1(t)) x_1(t) + c_{12}(1 - \kappa u_2(t)) x_2(t)) - \mu_1 y_1(t) \\
\dot{y}_2(t) &= (1 - y_2(t))\,(c_{21}(1 - \kappa u_1(t)) x_1(t) + c_{22}(1 - \kappa u_2(t)) x_2(t)) - \mu_2 y_2(t)
\end{aligned}
\tag{9}
$$

Надолу 9 ще се записва и във векторен вид по следния начин:

$$
\begin{pmatrix} \dot{\mathsf{x}} \\ \dot{\mathsf{y}} \end{pmatrix} = \mathsf{f}(\mathsf{x}, \mathsf{y}, \mathsf{u}), \quad \mathsf{x} = (x_1, \cdots, x_n)^T, \quad \mathsf{y} = (y_1, \cdots y_n)^T \tag{10}
$$

Или пък във вида:

$$
\dot{\mathsf{z}} = \mathsf{f}(\mathsf{z}, \mathsf{u}), \quad \mathsf{z} = (\mathsf{x}, \mathsf{y})^T \tag{11}
$$

Задача

Бележим
$\Omega = \{0 \leq x_1 \leq 1, 0 \leq y_1 \leq 1, 0 \leq x_2 \leq 1, 0 \leq y_2 \leq 1\} = \{\mathsf{z} \in [0,1]^4\}$.
Нека $\bar{\mathsf{l}} = (\bar{l}_1, \bar{l}_2)^T, \bar{l}_1, \bar{l}_2 \in [0,1]$ са константи, отговарящи за максималната част от населението в съответното местообитание, което може да получи адекватна здравна помощ при заразяване с малария. Ще бележим $\mathscr{I} = [0, \bar{l}_1] \times [0, \bar{l}_2]$. Питаме се има ли такива управления $\mathsf{u}(t)$, за които във всеки момент всички заразени да имат възможност да получат помощ от здравната система, т.е. :

$$\forall t > 0(x_1(t) \leq \bar{l}_1 \wedge x_2(t) \leq \bar{l}_2) \iff \forall t > 0(\mathsf{x}(t) \in \mathscr{I}) \qquad (12)$$

Тъй като първоначалният брой заразени хора и комари влияят на развитието на системата ще търсим:

$$V(\bar{\mathsf{l}}, \bar{\mathsf{u}}) = \{\mathsf{z}_0 \text{ начално условие} | \exists \mathsf{u}((9) \text{ има решение} \wedge (12) \text{ е изпълнено})\} \qquad (13)$$

Съществуване на решение

Трябва да покажем липшицовост по фазовите променливи.

Лема

Нека $z, z', s, s', C_z, C_s \in \mathbb{R}$, *за които* $z, z' < C_z$ *и* $s, s' < C_s$. *Тогава след полагането* $C = \max\{2|C_z|, |C_s|\}$ *е в сила* $|(C_z - z)s - (C_z - z')s'| \leq C(|s - s'| + |z - z'|)$.

Доказателство.

$$
\begin{aligned}
&|(C_z - z)s - (C_z - z')s'| = |C_z s - zs - C_z s' + z's' + zs' - zs'| = \\
&|C_z(s - s') - z(s - s') - s'(z - z')| \leq \\
&|C_z||s - s'| + |z||s - s'| + |s'||z - z'| \leq 2|C_z||s - s'| + |C_s||z - z'| \leq \\
&\max\{2|C_z|, |C_s|\}(|s - s'| + |z - z'|)
\end{aligned}
\tag{14}
$$

■

Съществуване на решение

Първо от неравенството на триъгълника имаме, че:

$$\|\mathrm{f}(\mathrm{z},\mathrm{u}) - \mathrm{f}(\mathrm{z}',\mathrm{u}')\| \leq |F_{x_1}(\mathrm{z},\mathrm{u})| + |F_{x_2}(\mathrm{z},\mathrm{u})| + |F_{y_1}(\mathrm{z},\mathrm{u})| + |F_{y_2}(\mathrm{z},\mathrm{u})| \tag{15}$$

Сега може да ползваме неколкократно 12 за F_{x_1}:

$$\begin{aligned} &|(1-x_1)(1-\kappa u_1)\left(b_{11}y_1 + b_{12}y_2\right) - \gamma_1 x_1 - (1-x_1')(1-\kappa u_1')\left(b_{11}y_1' + b_{12}y_2'\right) - \\ &\qquad b_{11}\left|(1-x_1)\left[(1-\kappa u_1)y_1\right] - (1-x_1')\left[(1-\kappa u_1')y_1'\right]\right| + \\ &b_{12}\left|(1-x_1)\left[(1-\kappa u_1)y_2\right] - (1-x_1')\left[(1-\kappa u_2')y_2'\right]\right| + \gamma|x_1 - x_1'| \end{aligned} \tag{16}$$

Съществуване на решение

Имаме, че $x_1, x_1' \leq 1, \quad (1-\kappa u_1)y_1, (1-\kappa u_1)y_1' \leq 1, \quad (1-\kappa u_1)y_2, (1-\kappa u_1)y_2' \leq 1$:

$$\begin{aligned}\Big|(1-x_1)[(1-\kappa u_1)y_1] - (1-x_1')[(1-\kappa u_1')y_1']\Big| &\leq \\ 2|(1-\kappa u_1)y_1 - (1-\kappa u_1')y_1'| + |x_1 - x_1'| &\leq \\ 2(2|y_1 - y_1'| + \kappa|u_1 - u_1'|) + |x_1 - x_1'| &\end{aligned} \tag{17}$$

$$\begin{aligned}\Big|(1-x_1)[(1-\kappa u_1)y_2] - (1-x_1')[(1-\kappa u_1')y_2']\Big| &\leq \\ 2|(1-\kappa u_1)y_2 - (1-\kappa u_1')y_2'| + |x_1 - x_1'| &\leq \\ 2(2|y_2 - y_2'| + \kappa|u_1 - u_1'|) + |x_1 - x_1'| &\end{aligned} \tag{18}$$

Тук също ползвахме $1-\kappa u_1, 1-\kappa u_1' \leq 1, \quad y_1, y_1' \leq 1, \quad y_2, y_2' \leq 1$. Така получихме оценка отгоре за първото събираемо. Аналогично за другите.

Съществуване на решение

За да проверим липшицовостта по фазовите променливи, то заместваме с $u_1 = 1_1', u_2 = u_2'$ всичко и за цялата дясна страна е в сила:

$$\begin{gathered}
\|\mathsf{f}(\mathsf{z},\mathsf{u}) - \mathsf{f}(\mathsf{z}',\mathsf{u}')\| \leq \\
b_{11}(4|y_1 - y_1'| + |x_1 - x_1'|) + b_{12}(4|y_2 - y_2'| + |x_1 - x_1'|) + \gamma_1|x_1 - x_1'| + \\
b_{21}(4|y_1 - y_1'| + |x_1 - x_1'|) + b_{22}(4|y_2 - y_2'| + |x_1 - x_1'|) + \gamma_2|x_2 - x_2'| + \\
c_{11}(4|x_1 - x_1'| + |y_1 - y_1'|) + c_{22}(4|x_2 - x_2'| + |y_1 - y_1'|) + \mu_1|y_1 - y_1'| + \\
c_{21}(4|x_1 - x_1'| + |y_2 - y_2'|) + c_{22}(4|x_2 - x_2'| + |y_2 - y_2'|) + \mu_2|y_2 - y_2'| \leq \\
L\|\mathsf{z} - \mathsf{z}'\| \qquad (19)
\end{gathered}$$

Накрая се използват неравенства от вида $|x_1 - x_1'| \leq \|(x_1, x_2, y_1, y_2) - (x_1', x_2', y_1', y_2')\| = \|\mathsf{z} - \mathsf{z}'\|$.

Ограниченост на решението

Трябва да се покаже, че f сочи към вътрешността на Ω, ако решението се намира по границата $\partial\Omega$. Но това наистина е така, от:

$$
\begin{aligned}
\dot{x}_1(t)|_{\Omega\cap\{x_1(t)=0\}} &= (1-\kappa u_1(t))(b_{11}y_1(t)+b_{12}y_2(t)) \geq 0 \\
\dot{x}_1(t)|_{\Omega\cap\{x_1(t)=1\}} &= -\gamma_1 < 0 \\
\dot{x}_2(t)|_{\Omega\cap\{x_2(t)=0\}} &= (1-\kappa u_2(t))(b_{21}y_1(t)+b_{22}y_2(t)) \geq 0 \\
\dot{x}_2(t)|_{\Omega\cap\{x_2(t)=1\}} &= -\gamma_2 < 0 \\
\dot{y}_1(t)|_{\Omega\cap\{y_1(t)=0\}} &= c_{11}(1-\kappa u_1(t))x_1(t)+c_{12}(1-\kappa u_2(t))x_2(t) \geq 0 \\
\dot{y}_1(t)|_{\Omega\cap\{y_1(t)=1\}} &= -\mu_1 < 0 \\
\dot{y}_2(t)|_{\Omega\cap\{y_2(t)=0\}} &= c_{21}(1-\kappa u_1(t))x_1(t)+c_{22}(1-\kappa u_2(t))x_2(t) \geq 0 \\
\dot{y}_2(t)|_{\Omega\cap\{y_2(t)=1\}} &= -\mu_2 < 0
\end{aligned}
\tag{20}
$$

Кооперативност

Якобианът за системата 9 може да се представи във вида:

$$\mathrm{D}f(x_1,x_2,y_1,y_2)(t)=\begin{pmatrix} \frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_2} \\ \frac{\partial f_{x_2}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{x_2}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{x_2}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{x_2}}{\partial y_2} \\ \frac{\partial f_{y_1}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{y_1}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{y_1}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{y_1}}{\partial y_2} \\ \frac{\partial f_{y_2}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{y_2}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{y_2}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{y_2}}{\partial y_2} \end{pmatrix} \tag{21}$$

$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_1}=\frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_1}=-(1-\kappa u_1(t))\,(b_{11}y_1(t)+b_{12}y_2(t))-\gamma_1<0$$

$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_2}=\frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_2}=0$$

$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_1}=\frac{\partial \dot{x}_1}{\partial y_1}=(1-x_1(t))(1-\kappa u_1(t))b_{11}\geq 0$$

$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_2}=\frac{\partial \dot{x}_1}{\partial y_2}=(1-x_1(t))(1-\kappa u_1(t))b_{12}\geq 0$$

Силна вдлъбнатост

Достатъчно условие за това е всяка компонента на Якобиана да е нерастяща функция по всички променливи, като за поне една от тях да е намаляваща. Това може да проверим с производни по различните променливи.

Благодаря за вниманието