

# Моделиране на малария

Въведение в епидемиологията 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

- 1 Въведение
- 2 Кооперативни системи
- 3 Модел на Ross
- 4 Ендемизъм
- 5 Модел с няколко местообитания
- 6 Модел с две местообитания и репелент
- 7 Свойства на задачата



(a) *Culex pipiens*



(б) *Anopheles barbirostris*

# 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 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

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

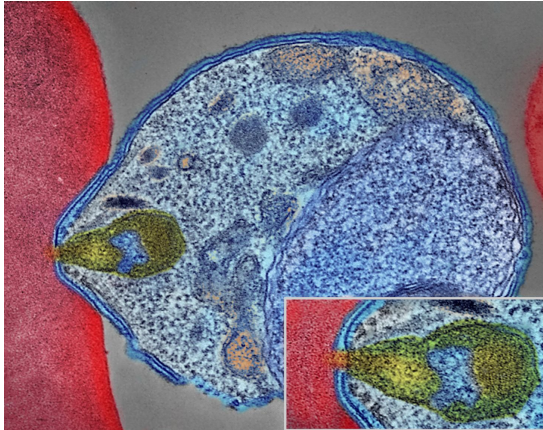
Патогенът е един от няколко маларийни плазмодии (едноклетъчни еукариоти, т.е. едноклетъчни с ядро).

Симптоми са периодичен пароксизъм(продължителни спазми, потене, треска), умора, главоболие, белодробен оток, разрастнал се черен дроб, смърт. Различават се по интензивност спрямо вида плазмодий.

През XIX са открили връзката с болестта и присъствието на комари, но първоначално се е предполагало, че патогена се пренася по вода.

В днешно време се среща основно в Африка, Югоизточна Азия. Разпространява се чрез ухапването на женските комари от род *Anopheles*.

# Малариен плазмодий



Фигура: Оцветена електронно микроскопска снимка на плазмодий нападащ еритроцит



# Малариен плазмодий

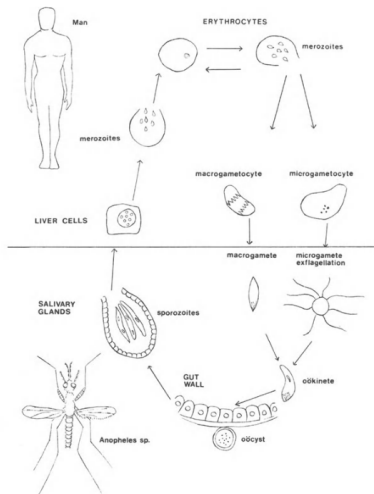


Figure 5.1 Schematic illustration of the life cycle of the malaria parasite (not drawn to scale).

Фигура: Жизнен цикъл на патогена

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

Дефиниция (Силна вдлъбнатост)

$$\forall t \in J (D_{\mathbf{x}} \mathbf{F}(t, \mathbf{x}_2) \leq D_{\mathbf{x}} \mathbf{F}(t, \mathbf{x}_1) \wedge D_{\mathbf{x}} \mathbf{F}(t, \mathbf{x}_2) \neq D_{\mathbf{x}} \mathbf{F}(t, \mathbf{x}_1)) \quad (2)$$

**N.B!**

*В презентацията всичките векторни/матрични (не-)равенства се разбират покомпонентно.*

# Неразложими системи

## 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.

## Дефиниция ((Не-)разложима система)

Система (1) се нарича (не-)разложима, ако Якобианът на дясната страна  $D_x \mathbf{F}(t, \mathbf{x})$  във всяка точка е (не-)разложим.

# Кооперативни системи

## Дефиниция (Квазимонотонна матрица)

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

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

## Теорема (Perron-Frobenius)

*Ако  $A$  е неразложима и квазимонотонна, то доминантната ѝ собствена стойност  $\mu$  е проста и на нея отговаря положителен собствен вектор  $\mathbf{v} \in \mathbb{R}_+^n$ .*

## Дефиниция (Кооперативна система)

Системата (1) е кооперативна (или още квазимонотонна), ако

$$\forall t \in J \ \forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^n \ \forall i, j \in \{\overline{1, n}\} \ \left( i \neq j \implies \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(t, \mathbf{x}) \geq 0 \right) \quad (3)$$

## Теорема (Сравнение на решения)

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

## Теорема

Система, която е кооперативна, неразложима и силно вдлъбната не може да има повече от една ненулева равновесна точка.

# 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 плазмодия в слюнчестите жлези на комари от род *Anopheles*.

За приноса си става носител на Нобеловата награда за физиология или медицина през 1902г.

Лансира идеята за намаляване на популацията комари като начин за справяне с маларията.

Почива през 1932 г.

# Ronald Ross



Фигура: Sir Ronald Ross, 1857-1932

# Модел на Ross

Допускания на модела:

- ➊ Заразен човек/комар не може да бъде заразен повторно.
- ➋ Хората могат да оздравеят от заразата, а комарите - не.
- ➌ Комарите извършват константен брой ухапвания за единица време.
- ➍ Популационната динамика на хората се пренебрегва.
- ➎ Популациите на хората и комарите са константни.



# Модел на Ross

Означения:

- ❶  $X(t)$  е броя заразени с малария хора в момент  $t$ .
- ❷  $Y(t)$  е броя заразени с малария комари в момент  $t$ .
- ❸  $N$  е човешката популация.
- ❹  $M$  е популацията от комари.
- ❺  $\gamma$  е скоростта на оздравяване на хората.
- ❻  $\mu$  е скоростта на смъртност на комарите.
- ❼  $b$  е честотата на ухапване на комарите за единица време.
- ❽  $\beta_{vh}$  е константна вероятност за заразяване на здрав човек с патогена, когато бъде ухапан от заразен комар, а  $\beta_{hv}$  е константна вероятност за заразяване на здрав комар с патогена, когато ухапе заразен човек.

# Модел на Ross

За интервал  $\Delta t$ :

Заразените хора ще се получат, като се вземат всички ухапвания на заразени комари за периода  $bY(t)\Delta t$  и се умножат по вероятността да са по незаразен човек  $\frac{N-X(t)}{N}$ , както и да се предаде патогена  $\beta_{vh}$ , т.е.  $bY(t)\Delta t \frac{N-X(t)}{N} \beta_{vh}$ , а оздравелите ще са  $\gamma X(t)\Delta t$ .

За този интервал пък заразените комари ще се получат, като се вземат всички ухапвания от незаразени комари  $b(M - Y(t))\Delta t$  и се умножат по вероятността да са по заразен човек  $\frac{X(t)}{N}$ , както и да се предаде патогена  $\beta_{hv}$ , т.е.  $b(M - Y(t))\Delta t \frac{X(t)}{N} \beta_{hv}$ , а умрелите ще са  $\mu Y(t)\Delta t$ .

След деление на  $\Delta t$  и граничен преход се достига до следния модел:

$$\begin{aligned}\dot{X}(t) &= \beta_{vh} b \frac{N - X(t)}{N} Y(t) - \gamma X(t) \\ \dot{Y}(t) &= \beta_{hv} b \frac{X(t)}{N} (M - Y(t)) - \mu Y(t)\end{aligned}\tag{4}$$

Вижда се, че  $(0, 0)$  е равновесна точка за (4).

Може да има ендемична равновесна  $E^* = (X^*, Y^*)$ :

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

За да съществува, координатите ѝ трябва да са положителни.

# Модел на Ross

Заклучения на Ross:

- 1 За да съществува  $E^*$  е необходимо  $M > M^* = \frac{\gamma\mu N}{b^2\beta_{vh}\beta_{hv}}$ .
- 2 Ако се намали броя на комари под  $M^*$ , маларията ще изчезне след време.
- 3 При  $\frac{M}{N}$  малко над  $\frac{M^*}{N}$ ,  $\frac{X^*}{N}$  бързо расте, а после много по-бавно за по-големи  $\frac{M}{N}$ . Така връзката между брой комари и наличието на малария не е била лесна за намиране чисто практически.

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 глобално 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.

# Базово число на възпроизводство $\mathcal{R}_0$

$\mathcal{R}_0$  - брой вторични случаи на заразата, причинени от един първичен.

Необходимо е  $\mathcal{R}_0 > 1$  за ендемизъм, иначе броят заразени веднага щеше да намалее и съответно нямаше да има равновесна точка, различна от 0. За модела на Ross е:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\gamma} \times \beta_{hv} b \frac{M}{N} \times \frac{1}{\mu} \times \beta_{vh} b = \frac{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv} M}{\gamma \mu N} \quad (5)$$

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

$$\mathcal{R}_0 > 1 \iff M > M^* = \frac{\gamma \mu N}{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv}} \quad (6)$$

## $\mathcal{R}_0$ в многомерни модели

Нека имаме няколко категории хора, податливи на заразата, които сме разграничили и това са  $\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_n)^T$ .

Нека системата се представя във вида  $\dot{\mathbf{z}} = \mathbf{G}\mathbf{z} = \mathcal{F}(\mathbf{z}) - \mathcal{V}(\mathbf{z})$ .

$\mathcal{F}$  определя новите заразени.

$\mathcal{V} = \mathcal{V}^- - \mathcal{V}^+$  е мобилността, представена като прииждащи и заминащи за съответните групи.

## Теорема

Нека са изпълнени следните условия:

- ❶  $z \geq 0 \implies \mathcal{V}(z) \geq 0, \mathcal{V}^+(z) \geq 0, \mathcal{V}^-(z) \geq 0$
- ❷  $z_i = 0 \implies \mathcal{V}_i^- = 0$
- ❸  $\mathcal{F}(0) = 0, \mathcal{V}^+(0) = 0$
- ❹ Всички собствени стойности на  $-\mathcal{D}\mathcal{V}(0)$  са с отрицателна реална част

и въведем означения  $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1})$ , където  $\rho$  е спектралния радиус, а  $F = \mathcal{D}\mathcal{F}(0)$ ,  $V = \mathcal{D}\mathcal{V}(0)$ , където  $F \geq \mathcal{O}$ , а  $V$  е несингулярна  $M$ -матрица.

Тогава,  $0$  е локално асимптотично устойчива, ако  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  и неустойчива, ако  $\mathcal{R}_0 > 1$ .



## $\mathcal{R}_0$ в многомерни модели

$(FV^{-1})_{ik}$  са средния брой новозаразени от  $i$  заради индивид от  $k$ :

- $F_{ij}$  е скоростта, с която индивид от група  $j$  заразява индивиди от група  $i$
- $V_{jk}^{-1}$  е средната продължителност на пребиваване на индивид от група  $k$  сред индивидите от група  $j$

# Многомерен модел на Vichara

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 Vichara. Означения

- ❶  $X_i(t)$  е броя заразени с малария хора в момент  $t$ ,  $i = \overline{1, n}$ .
- ❷  $Y_j(t)$  е броя заразени с малария комари в момент  $t$ ,  $j = \overline{1, m}$ .
- ❸  $N_i$  е броя хора, а  $M_j$  е броя комари за съответните групи.
- ❹  $\gamma_i$  са скорости на оздравяване на хората.
- ❺  $\mu_j$  са скорости на смъртност на комарите.
- ❻  $a_j$  е честотата на ухапване на комарите за единица време.
- ❼  $\beta_{vh}$  вероятност за предаване комар->човек, а  $\beta_{hv}$  - човек->комар.
- ❽  $p_{ij}$  - средна вероятност човек от  $i$  да е в  $j$ .

# Многомерен модел на Vichara. Уравнение за контактите

Средния брой ухапвания на комари в област  $j$  умножено по техния брой  $M_j$  трябва да е същия като средния брой ухапвания на хора там  $b_j$  по броя им там:

$$a_j M_j = b_j \sum_{i=1}^n p_{ij} N_i \iff b_j = \frac{a_j M_j}{\sum_{i=1}^n p_{ij} N_i} \quad (7)$$

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

$$\frac{\sum_{i=1}^n p_{ij} X_i(t)}{\sum_{i=1}^n p_{ij} N_i} \quad (8)$$

Аналогично на модела на Ross може да получим:

# Многомерен модел на Vichara. Извеждане

В момент  $t$  заразените хора  $X_i$  се увеличават от ухапване на незаразен човек от  $i$  заразни комари в различните местообитания  $j$ , а намаляват пропорционално на броя си с коефициента на оздравяване.

$$\text{Достига се до } \dot{X}_i(t) = \sum_{j=1}^m \beta_{vh} b_j p_{ij} (N_i - X_i(t)) \frac{Y_j(t)}{M_j} - \gamma_i X_i(t).$$

# Многомерен модел на Vichara. 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.

Достига се до  $\dot{Y}_j(t) = \beta_{hv} a_j (M_j - Y_j(t)) \frac{\sum_{i=1}^n p_{ij} X_i(t)}{\sum_{i=1}^n p_{ij} N_i} - \mu_j Y_j(t).$

# Многомерен модел на Vichara. Краен вид

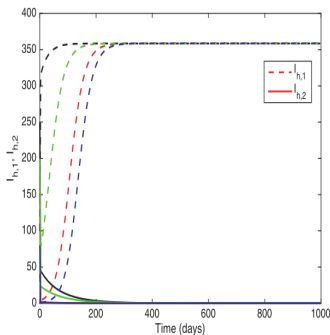
$$\begin{aligned}\dot{X}_i(t) &= \beta_{vh}(N_i - X_i(t)) \sum_{j=1}^m \frac{p_{ij} a_j Y_j(t)}{\sum_{k=1}^n p_{kj} N_k} - \gamma_i X_i(t), \quad i = \overline{1, n} \\ \dot{Y}_j(t) &= \beta_{hv} a_j (M_j - Y_j(t)) \frac{\sum_{i=1}^n p_{ij} X_i(t)}{\sum_{i=1}^n p_{ij} N_i} - \mu_j Y_j(t), \quad j = \overline{1, m}\end{aligned}\tag{9}$$

С помощта на теорията на кооперативните системи може да се докаже:

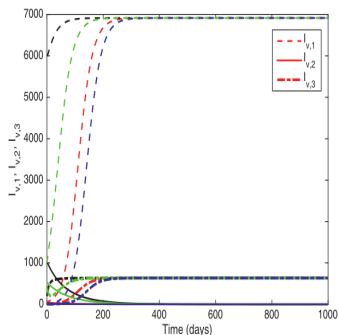
## Твърдение

- ❶  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  и 0 е единствената равновесна точка и е глобално асимптотично устойчива.
- ❷  $\mathcal{R}_0 > 1$  и 0 е неустойчива равновесна точка, като ако системата е неразложима, има друга равновесна глобално асимптотично устойчива точка.

# Резултати на Vichara



(a) Dynamics of infected hosts of Group 1 and Group 2.



(b) Dynamics of infected vectors of Patch 1, Patch 2 and Patch 3.

**Fig. 7.** Trajectories of System (5), with  $n = 2$  groups and  $m = 3$  patches with 4 different initial conditions. The disease dies out for the host of Group 2 whereas it persists for those of Group 1. Similarly, the disease dies out for the vector of Patch 2 but persists for the vectors of Patches 1 and 3.

**Фигура:** При различни начални условия, решението клони към асимптотично устойчивите точки



# Модел с репелент на Rashkov

$u(t)$  - функцията управление  а пропорцията на хора предпазени с репелент.

$\kappa$  - ефективността на репелента.

$$\begin{aligned}\dot{X}(t) &= \beta_{vh} e^{-\mu\tau} a(1 - \kappa u(t)) \frac{N - X(t)}{N} Y(t) - \gamma X(t) \\ \dot{Y}(t) &= \beta_{hv} a(1 - \kappa u(t)) \frac{X(t)}{N} (M - Y(t)) - \mu Y(t) \\ u(t) &\in \mathcal{U} = \{u : \mathbb{R}_+ \rightarrow [0, \bar{u}] \mid u \text{- измерима}\}\end{aligned}\tag{10}$$

$\tau$  е инкубационният период на комарите. Така математическото очакване заразен комар да е станал заразен може да се изрази като  $e^{-\frac{\tau}{\text{ср. продължителност на живот}}}$ . Но средната продължителност на живот на комарите е точно  $\frac{1}{\mu}$ , откъдето  $e^{-\mu\tau} Y$  е броя заразни комари.

# Модел с репелент на Rashkov

Може да направим смяна от брой към пропорция на заразени.

Така модела изглежда:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \beta_{vh} e^{-\mu\tau} a \frac{M}{N} (1 - \kappa u(t)) (1 - x(t)) y(t) - \gamma x(t) \\ \dot{y}(t) &= \beta_{hv} a (1 - \kappa u(t)) x(t) (1 - y(t)) - \mu y(t) \\ u(t) &\in \mathcal{U} = \{u : \mathbb{R}_+ \rightarrow [0, \bar{u}] | u \text{- измерима}\}\end{aligned}\tag{11}$$

Надолу ще се пише и  $\mathbf{z} = (x, y)$ .

Възможно ли е всички заразени да бъдат хоспитализирани, т.е. да са под  $\bar{I}$ ? Въвеждаме  $\mathfrak{I}(\bar{I}) = [0, \bar{I}] \times [0, 1]$ .

Дефинира се ядрото на слаба инвариантност на Белман:

$$V(\bar{I}, \bar{u}) = \{\mathbf{z}_0 = (x_0, y_0) | \exists u \in \mathcal{U} \forall t > 0 (x(t) < \bar{I})\}$$

# Модел с репелент на Rashkov

Ако заместим с  $\bar{u}$  получаваме автономна система и могат да се намерят равновесните ѝ точки.

От теоремата за сравнение на решения получаваме:

## Твърдение

*Ако  $E^* = (x^*, y^*)$  е ендемична с  $x^* > \bar{I}$ , то  $V(\bar{I}, \bar{u}) = \emptyset$ , понеже може да се докаже, че  $E^*$  е глобално асимптотично устойчива.*

Изразявайки градиента по дясната граница на  $\mathfrak{Z}(\bar{I})$  се получава:

## Твърдение

$$\bar{I} > \frac{(1 - \kappa \bar{u})\beta_{vh}e^{-\mu\tau}a\frac{M}{N}}{(1 - \kappa \bar{u})\beta_{vh}e^{-\mu\tau}a\frac{M}{N} + \gamma} \implies V(\bar{I}, \bar{u}) = \mathfrak{Z}(\bar{I})$$

Как да подходим за другите стойности на  $\bar{I}$ ?

# Вариационна задача

Дефинираме значна функция на разстоянието  $\Gamma$  до границата на  $\mathfrak{Z}(\bar{I})$ :

$$\Gamma(\mathbf{z}) = \begin{cases} \inf_{\mathbf{z}' \in \mathfrak{Z}(\bar{I})} |\mathbf{z} - \mathbf{z}'|, & \mathbf{z} \in \Omega \setminus \mathfrak{Z}(\bar{I}) \\ -\inf_{\mathbf{z}' \in \Omega \setminus \mathfrak{Z}(\bar{I})} |\mathbf{z} - \mathbf{z}'|, & \mathbf{z} \in \mathfrak{Z}(\bar{I}) \end{cases} \quad (12)$$

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

$$v(\mathbf{z}_0) = \inf_{u \in \mathcal{U}} \sup_{t \in (0, +\infty)} e^{-\lambda t} \Gamma(\mathbf{z}(t; \mathbf{z}_0; u)) \quad (13)$$

Ако започнем с  $\mathbf{z}_0 \notin V(\bar{I}, \bar{u})$ , то  $v(\mathbf{z}_0) > 0$  и обратното.

Ако започнем с  $\mathbf{z}_0 \in V(\bar{I}, \bar{u})$ , то  $v(\mathbf{z}_0) \leq 0$  и обратното.

$$V(\bar{I}, \bar{u}) = \{\mathbf{z}_0 \in \Omega | v(\mathbf{z}_0) \leq 0\}$$

$$\partial V(\bar{I}, \bar{u}) = \{\mathbf{z}_0 \in \Omega | v(\mathbf{z}_0) = 0\}$$

# Уравнение на Хамилтон-Якоби-Белман

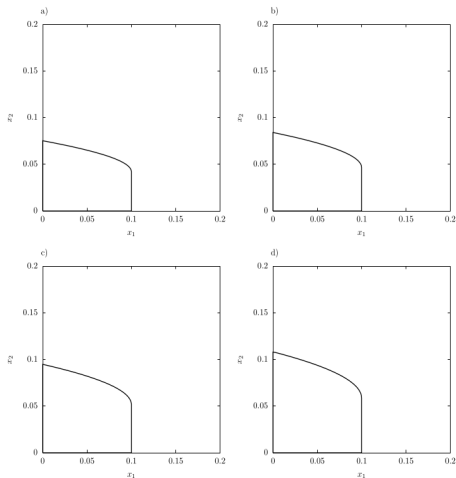
Може да се покаже, че е в сила принцип за динамично програмиране:

$$v(\mathbf{z}_0) = \inf_{u \in \mathcal{U}} \max\{e^{-\lambda t} v(\mathbf{z}_0), \sup_{s \in (0, t]} e^{-\lambda t} \Gamma(\mathbf{z}(s; \mathbf{z}_0; u))\} \quad (14)$$

Може да се покаже, че  $v$  е точно решението на:

$$\begin{aligned} \min\{\lambda v(\mathbf{z}) + \max_{u \in \mathcal{U}} \mathcal{H}(\mathbf{z}, u, \nabla v), v(\mathbf{z}) - \Gamma(\mathbf{z})\} &= 0, \quad \mathbf{z} \in \mathbb{R}^2 \\ \mathcal{H}(\mathbf{z}, u, \nabla v) &= \langle -f(\mathbf{z}, u), \nabla v \rangle \end{aligned} \quad (15)$$

Диференциалното уравнение се разглежда като стационарно решение на диференциална задача с добавено числено време. За решаване на задачи от този вид има числени методи WENO (Weighted Essentially Non-Oscillatory), които са  $O(h^5)$ .



**Figure 3.** Numerical approximation of the viability kernel  $\mathbb{V}(\bar{I}, \bar{u})$  for the epidemiological model. Parameters for Botswana with maximum coverage: a)  $\bar{u} = 0.6$ , b)  $\bar{u} = 0.7$ , c)  $\bar{u} = 0.8$ , d)  $\bar{u} = 0.9$ .

# Задача

Комбиниране моделите на Vichara и Rashkov. Моделът подлежи на скалиране на променливите чрез смяната

$(X_1, X_2, Y_1, Y_2) \rightarrow (\frac{X_1}{N_1}, \frac{X_2}{N_2}, \frac{Y_1}{M_1}, \frac{Y_2}{M_2}) = (x_1, x_2, y_1, y_2)$  и след полагания на коефициентите има вида:

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

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

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

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

Надолу (16) ще се записва и във векторен вид по следния начин:

$$\begin{pmatrix} \dot{\mathbf{x}} \\ \dot{\mathbf{y}} \end{pmatrix} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{u}), \quad \mathbf{x} = (x_1, x_2)^T, \quad \mathbf{y} = (y_1, y_2)^T \quad (17)$$

Или пък във вида:

$$\dot{\mathbf{z}} = \mathbf{f}(\mathbf{z}, \mathbf{u}), \quad \mathbf{z} = (\mathbf{x}, \mathbf{y})^T \quad (18)$$

# Задача

Задачата се разглежда в дефиниционното множество

$$\Omega = \{0 \leq x_1 \leq 1, 0 \leq x_2 \leq 1, 0 \leq y_1 \leq 1, 0 \leq y_2 \leq 1\} = \{\mathbf{z} \in [0, 1]^4\}.$$

Нека  $\bar{\mathbf{l}} = (\bar{l}_1, \bar{l}_2)^T$ ,  $\bar{l}_1, \bar{l}_2 \in [0, 1]$  са константи, отговарящи за максималната част от населението в съответното местообитание, което може да получи адекватна здравна помощ при заразяване с малария.

Ще бележим  $\mathcal{J} = [0, \bar{l}_1] \times [0, \bar{l}_2]$ .



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

$$\forall t > 0 (x_1(t) \leq \bar{l}_1 \wedge x_2(t) \leq \bar{l}_2) \iff \forall t > 0 (\mathbf{x}(t) \in \mathcal{J}) \quad (19)$$

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

$$V(\bar{\mathbf{l}}, \bar{\mathbf{u}}) = \{ \mathbf{z}_0 \text{ начално условие} | \exists \mathbf{u} ((16) \text{ има решение} \wedge (19) \text{ е изпълнено}) \} \quad (20)$$

# Свойства на задачата (16)

## Твърдение

*За системата (16) са в сила:*

- ❶ *Съществува единствено решение за произволни управления.*
- ❷ *Решение с начално условие в  $\Omega$  е ограничено в  $\Omega$ .*
- ❸ *Системата е кооперативна.*
- ❹ *Системата е силно вдлъбната.*
- ❺ *Системата е неразложима.*

## 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.

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



## Съществуване на решение на (16)

Трябва да покажем липшицовост по фазовите променливи.

Първо от неравенството на триъгълника имаме, че:

$$\|f(z, u) - f(z', u')\| \leq |f_{x_1}(z, u) - f_{x_1}(z', u')| + \dots + |f_{y_2}(z, u) - f_{y_2}(z', u')|$$

$$\begin{aligned} &|f_{x_1}(z, u) - f_{x_1}(z', u')| \leq \\ &\quad b_{11} \left| (1 - x_1)[(1 - \kappa u_1)y_1] - (1 - x'_1)[(1 - \kappa u'_1)y'_1] \right| + \\ &\quad b_{12} \left| (1 - x_1)[(1 - \kappa u_1)y_2] - (1 - x'_1)[(1 - \kappa u'_2)y'_2] \right| + \gamma |x_1 - x'_1| \end{aligned}$$

Сега може да ползваме лемата (14) за  $f_{x_1}$  с:

$$x_1, x'_1 \leq 1, (1 - \kappa u_1)y_1, (1 - \kappa u_1)y'_1 \leq 1, (1 - \kappa u_1)y_2, (1 - \kappa u_1)y'_2 \leq 1$$

## Съществуване на решение на (16)

$$\begin{aligned} |(1 - x_1)[(1 - \kappa u_1)y_1] - (1 - x'_1)[(1 - \kappa u'_1)y'_1]| \leq \\ 2|(1 - \kappa u_1)y_1 - (1 - \kappa u'_1)y'_1| + |x_1 - x'_1| \leq \\ 2(2|y_1 - y'_1| + \kappa|u_1 - u'_1|) + |x_1 - x'_1| \end{aligned}$$

Аналогично за другия член.

Тук също ползвахме  $1 - \kappa u_1, 1 - \kappa u'_1 \leq 1$ ,  $y_1, y'_1 \leq 1$ ,  $y_2, y'_2 \leq 1$ .  
Така получихме оценка отгоре за първото събираемо. Аналогично за другите.

## Съществуване на решение на (16)

За да проверим липшицовостта по фазовите променливи, то заместваме с  $u_1 = u'_1$ ,  $u_2 = u'_2$  всичко и за цялата дясна страна е в сила:

$$\begin{aligned} \|f(z, u) - f(z', u')\| \leq & b_{11}(4|y_1 - y'_1| + |x_1 - x'_1|) + b_{12}(4|y_2 - y'_2| + |x_1 - x'_1|) + \gamma_1|x_1 - x'_1| + \\ & b_{21}(4|y_1 - y'_1| + |x_2 - x'_2|) + b_{22}(4|y_2 - y'_2| + |x_2 - x'_2|) + \gamma_2|x_2 - x'_2| + \\ & c_{11}(4|x_1 - x'_1| + |y_1 - y'_1|) + c_{22}(4|x_2 - x'_2| + |y_1 - y'_1|) + \mu_1|y_1 - y'_1| + \\ & c_{21}(4|x_1 - x'_1| + |y_2 - y'_2|) + c_{22}(4|x_2 - x'_2| + |y_2 - y'_2|) + \mu_2|y_2 - y'_2| \leq \\ & L\|z - z'\| \end{aligned}$$

Накрая се използват неравенства от вида

$$|x_1 - x'_1| \leq \|(x_1, x_2, y_1, y_2) - (x'_1, x'_2, y'_1, y'_2)\| = \|z - z'\|.$$

## Ограниченост на решението на (16)

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

$$\dot{x}_1(t)|_{\Omega \cap \{x_1(t)=0\}} = (1 - \kappa u_1(t))(b_{11}y_1(t) + b_{12}y_2(t)) \geq 0$$

$$\dot{x}_1(t)|_{\Omega \cap \{x_1(t)=1\}} = -\gamma_1 < 0$$

$$\dot{x}_2(t)|_{\Omega \cap \{x_2(t)=0\}} = (1 - \kappa u_2(t))(b_{21}y_1(t) + b_{22}y_2(t)) \geq 0$$

$$\dot{x}_2(t)|_{\Omega \cap \{x_2(t)=1\}} = -\gamma_2 < 0$$

$$\dot{y}_1(t)|_{\Omega \cap \{y_1(t)=0\}} = c_{11}(1 - \kappa u_1(t))x_1(t) + c_{12}(1 - \kappa u_2(t))x_2(t) \geq 0$$

$$\dot{y}_1(t)|_{\Omega \cap \{y_1(t)=1\}} = -\mu_1 < 0$$

$$\dot{y}_2(t)|_{\Omega \cap \{y_2(t)=0\}} = c_{21}(1 - \kappa u_1(t))x_1(t) + c_{22}(1 - \kappa u_2(t))x_2(t) \geq 0$$

$$\dot{y}_2(t)|_{\Omega \cap \{y_2(t)=1\}} = -\mu_2 < 0$$

## Кооперативност на (16)

Якобианът за системата (16) може да се представи във вида:

$$Df(x_1, x_2, y_1, y_2)(t) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_2} \\ \frac{\partial f_{x_2}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{x_2}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{x_2}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{x_2}}{\partial y_2} \\ \frac{\partial f_{y_1}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{y_1}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{y_1}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{y_1}}{\partial y_2} \\ \frac{\partial f_{y_2}}{\partial x_1} & \frac{\partial f_{y_2}}{\partial x_2} & \frac{\partial f_{y_2}}{\partial y_1} & \frac{\partial f_{y_2}}{\partial y_2} \end{pmatrix}$$

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

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

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

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



## Силна вдлъбнатост на (16)

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.

$$\frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_1 \partial x_1} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_1 \partial x_2} = 0$$

$$\frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_1 \partial y_1} = -(1 - \kappa u_1(t)) b_{11} < 0, \quad \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_1 \partial y_2} = -(1 - \kappa u_1(t)) b_{12} < 0$$

$$\frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_2 \partial x_1} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_2 \partial x_2} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_2 \partial y_1} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial x_2 \partial y_2} = 0$$

$$\frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_1 \partial x_1} = -(1 - \kappa u_1(t)) b_{11} < 0, \quad \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_1 \partial x_2} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_1 \partial y_1} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_1 \partial y_2} = 0$$

$$\frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_2 \partial x_1} = -(1 - \kappa u_1(t)) b_{12} < 0, \quad \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_2 \partial x_2} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_2 \partial y_1} = \frac{\partial^2 f_{x_1}}{\partial y_2 \partial y_2} = 0$$

$\vdots$

# Неразложимост на (16)

## Теорема

*Матрица  $A = (a_{ij})$  е неразложима точно когато ориентираният граф  $G = (V, E)$ , с върхове  $V = \{1, \dots, n\}$  и ребра  $E = \{(i, j) | a_{ij} \neq 0\}$ , е силно свързан.*

Заместваме ненулевите елементи на  $Df$  с 1 (тях знаем от (48)).

Така получаваме графа с матрица на съседство  $D$ :

$$D = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \Rightarrow D^3 = \begin{pmatrix} 7 & 6 & 7 & 7 \\ 6 & 7 & 7 & 7 \\ 7 & 7 & 7 & 6 \\ 7 & 7 & 6 & 7 \end{pmatrix} > \mathcal{O}$$

Графа е с 4 върха, всеки прост път е с дължина не по-голяма от 3.

$D^3(i, j)$  - колко пъти има от  $i$  до  $j$ . От всеки има път до всеки, тоест графът е силно свързан.

# Равновесни точки

Тъй като системата е с управление, не може в общия случай да говорим за равновесни точки, понеже промени по него водят до промени по дясната страна.

Да предположим, че сме фиксирали константно управление. Тогава системата става автономна, но е силно нелинейна и с голяма размерност, откъдето не е възможно да бъдат изведени аналитични изрази за координатите на равновесните точки, различни от 0.

## Твърдение

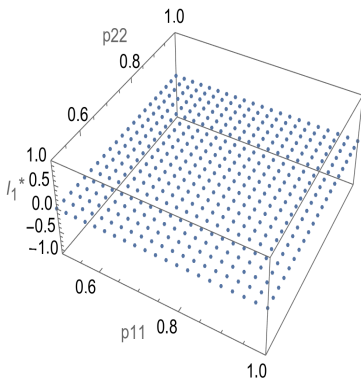
*За система (16) са в сила точно едно от:*

- ❶  $\mathcal{R}_0(\mathbf{u}) \leq 1$  и 0 е единствена равновесна точка (асимптотично устойчива).
- ❷  $\mathcal{R}_0(\mathbf{u}) > 1$  и 0 е неустойчива равновесна точка и съществува точно една друга равновесна точка  $\mathbf{E}^*$  (асимптотично устойчива).

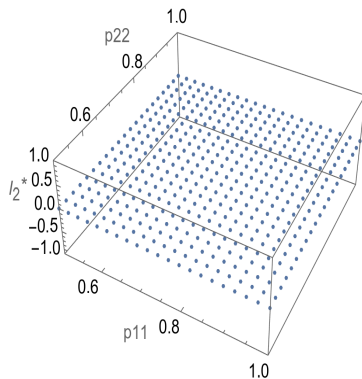
# Модела при различни мобилности

$$\begin{aligned} N_1 &= 8.52521 \times 10^6, N_2 = 3.90812 \times 10^7, M_1 = 2.88856 \times 10^7, M_2 = 3.2921 \times 10^7, \\ \gamma_1 &= 0.0747353, \gamma_2 = 0.0739402, \mu_1 = 0.0445316, \mu_2 = 0.0343472, \\ a_1 &= 0.168263, a_2 = 0.173471, u_1 = 0.222567, u_2 = 0.178905 \end{aligned}$$

Area1



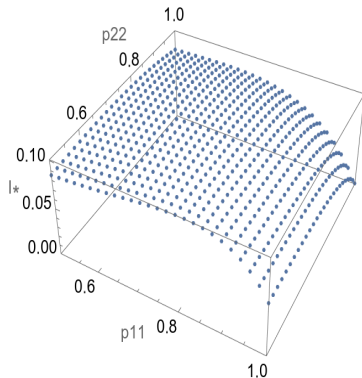
Area2



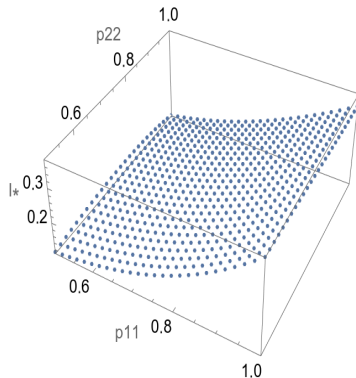
# Модела при различни мобилности

$$\begin{aligned} N_1 &= 10000000, N_2 = 1.5 \times 10^7, M_1 = 7 \times 10^7, M_2 = 1.7 \times 10^8, \\ \gamma_1 &= 0.0909091, \gamma_2 = 0.0714286, \mu_1 = 0.05, \mu_2 = 0.05, \\ a_1 &= 0.12, a_2 = 0.14, u_1 = 0.45, u_2 = 0.25 \end{aligned}$$

Area1



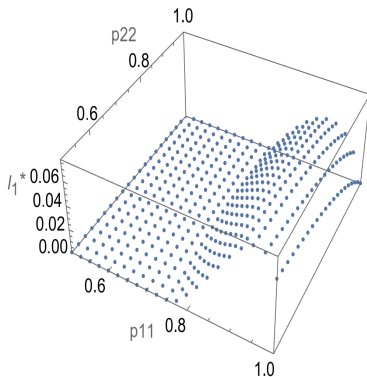
Area2



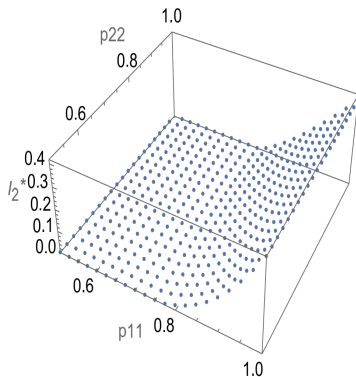
# Модела при различни мобилности

$$\begin{aligned} N_1 &= 9.37798 \times 10^6, N_2 = 4.46765 \times 10^6, M_1 = 1.73119 \times 10^7, M_2 = 2.98887 \times 10^7, \\ \gamma_1 &= 0.0627078, \gamma_2 = 0.0575472, \mu_1 = 0.031957, \mu_2 = 0.0460705, \\ a_1 &= 0.157777, a_2 = 0.159436, u_1 = 0.389824, u_2 = 0.118354, \kappa = 0.372943 \end{aligned}$$

Area1



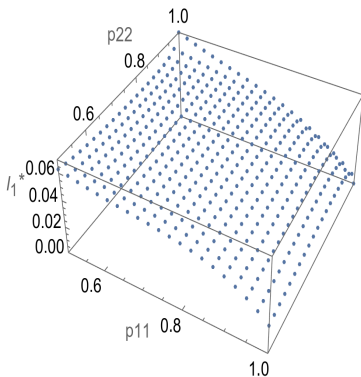
Area2



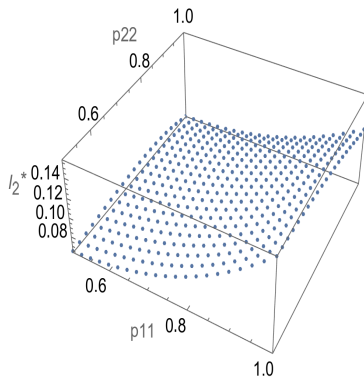
# Модела при различни мобилности

$$\begin{aligned} N_1 &= 8.68198 \times 10^6, N_2 = 3.83969 \times 10^7, M_1 = 1.05939 \times 10^7, M_2 = 6.61885 \times 10^7, \\ \gamma_1 &= 0.0680502, \gamma_2 = 0.0669463, \mu_1 = 0.032585, \mu_2 = 0.0391196, \\ a_1 &= 0.189739, a_2 = 0.246516, u_1 = 0.208555, u_2 = 0.162928, \kappa = 0.301138 \end{aligned}$$

Area1



Area2





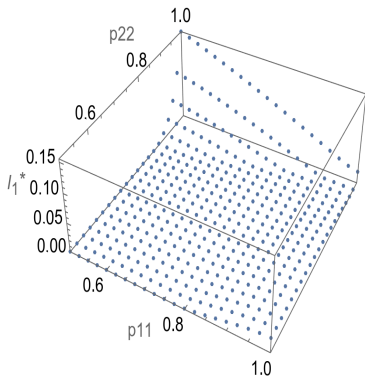
# Модела при различни мобилности

$$N_1=7.41246 \times 10^6, N_2=1.57956 \times 10^7, M_1=6.6873 \times 10^7, M_2=5.46521 \times 10^7,$$

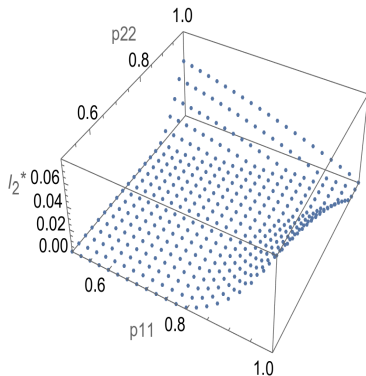
$$\gamma_1=0.0748865, \gamma_2=0.0805342, \mu_1=0.0414654, \mu_2=0.0394666,$$

$$a_1=0.10829, a_2=0.173949, u_1=0.215882, u_2=0.309516, \kappa=0.209412$$

Area1



Area2



**Благодаря за вниманието**