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

(а) *Culex pipiens*

(б) *Anopheles barbirostris*

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

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.

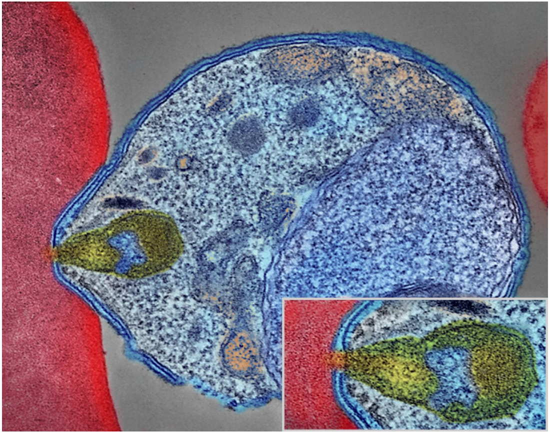
Възможно е да имаме повече от една съвкупност от групи SEIRS, отговаряща за различни видове.

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

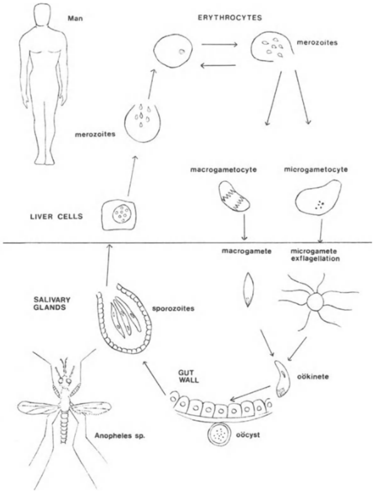


Figure 5.1 Schematic illustration of the life cycle of the malaria parasite (not drawn to scale).

Фигура: Жизнен цикъл на патогена

Силновдлъбнати системи

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

Дефиниция (Силна вдлъбнатост)

$$\forall t \in J\,(\mathrm{D}_x \boldsymbol{F}(t, \boldsymbol{x}_2) \le \mathrm{D}_x \boldsymbol{F}(t, \boldsymbol{x}_1) \wedge \mathrm{D}_x \boldsymbol{F}(t, \boldsymbol{x}_2) \ne \mathrm{D}_x \boldsymbol{F}(t, \boldsymbol{x}_1)) \tag{2}$$

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 $\mathrm{D}_x \boldsymbol{F}(t, \boldsymbol{x})$ във всяка точка е (не-)разложим.

Кооперативни системи

Дефиниция (Квазимонотонна матрица)

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

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

Теорема (Perron-Frobenius)

Ако A е неразложима и квазимонотонна, то доминантната ѝ собствена стойност μ е проста и на нея отговаря положителен собствен вектор $\boldsymbol{v} \in \mathbb{R}^n_+$.

Дефиниция (Кооперативна система)

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

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

Кооперативни системи

Теорема (Сравнение на решения)

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

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:

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 $bY(t)\Delta t$ и се умножат по вероятността да са по незаразен човек $\frac{N-X(t)}{N}$, както и да се предаде патогена β_{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 вероятнстта да са по заразен човек $\frac{X(t)}{N}$, както и да се предаде патогена β_{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 Δt и граничен преход се достига до следния модел:

Модел на Ross

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

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

Заключения 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 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 $\mathscr{R}_0$

$\mathscr{R}_0$ - брой вторични случаи на заразата, причинени от един първичен.
Необходимо е $\mathscr{R}_0 > 1$ за ендемизъм, иначе броят заразени веднага щеше да намалее и съответно нямаше да има равновесна точка, различна от 0. За модела на Ross е:

$$\mathscr{R}_0 = \frac{1}{\gamma} \times \beta_{hv} b \frac{M}{N} \times \frac{1}{\mu} \times \beta_{vh} b = \frac{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv} M}{\gamma \mu N} \tag{5}$$

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

$$\mathscr{R}_0 > 1 \iff M > M^* = \frac{\gamma \mu N}{b^2 \beta_{vh} \beta_{hv}} \tag{6}$$

$\mathscr{R}_0$ в многомерни модели

Нека имаме няколко категории хора, податливи на заразата, които сме разграничили и това са $\boldsymbol{z} = (z_1, \cdots, z_n)^T$.
Нека системата се представя във вида $\dot{\boldsymbol{z}} = \boldsymbol{G}\boldsymbol{z} = \mathscr{F}(\boldsymbol{z}) - \mathscr{V}(\boldsymbol{z})$.
$\mathscr{F}$ определя новите заразени.
$\mathscr{V} = \mathscr{V}^- - \mathscr{V}^+$ е мобилността, представена като прииждащи и заминаващи за съответните групи.

$\mathscr{R}_0$ в многомерни модели

Теорема

Нека са изпълнени следните условия:

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

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

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

$\mathscr{R}_0$ 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 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 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:

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

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

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

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.
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 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.

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 Bichara. Краен вид

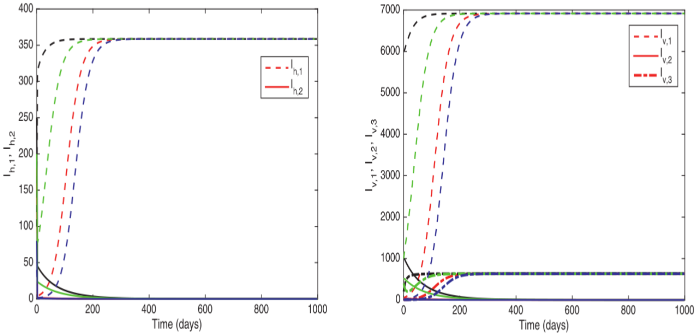
$$
\begin{aligned}
\dot{X}_i(t) &= \beta_{vh}(N_i - X_i(t)) \sum_{j=1}^{m} \frac{p_{ij} a_j Y_j(t)}{\sum_{k=1}^{n} p_{kj} N_k} - \gamma_i X_i(t), \quad i = \overline{1, n} \\
\dot{Y}_j(t) &= \beta_{hv} a_j (M_j - Y_j(t)) \frac{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} X_i(t)}{\sum_{i=1}^{n} p_{ij} N_i} - \mu_j Y_j(t), \quad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

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

Твърдение

1. $\mathscr{R}_0 \leq 1$ *и* 0 *е единствената равновесна точка и е глобално асимптотично устойчива.*
2. $\mathscr{R}_0 > 1$ *и* 0 *е неустойчива равновесна точка, като ако системата е неразложима, има друга равновесна глобално асимптотично устойчива точка.*

Резултати на Bichara



(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 pers 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

$u(t)$ - функция управление ьа пропорцията на хора предпазени с репелент.
κ - ефективността на репелента.

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

τ е инкубационният период на комарите. Така математическото очакване заразѐн 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:

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

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

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 $V(\bar{I}, \bar{u}) = \varnothing$, понеже може да се докаже, че E^* е асимптотично устойчива.

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

Твърдение

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

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

Вариационна задача

Дефинираме значна фунцкия на разстоянието Γ до границата на $\Im(\bar{l})$:

$$\Gamma(z) = \begin{cases} \inf_{z' \in \Im(\bar{l})} |z - z'|, & z \in \Omega \setminus \Im(\bar{l}) \\ -\inf_{z' \in \Omega \setminus \Im(\bar{l})} |z - z'|, & z \in \Im(\bar{l}) \end{cases} \tag{12}$$

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

$$v(z_0) = \inf_{u \in \mathcal{U}} \sup_{t \in (0, +\infty)} e^{-\lambda t} \Gamma(z(t; z_0; u)) \tag{13}$$

Ако започнем с $z_0 \notin V(\bar{l}, \bar{u})$, то $v(z_0) > 0$ и обратното.
Ако започнем с $z_0 \in V(\bar{l}, \bar{u})$, то $v(z_0) \leq 0$ и обратното.
$V(\bar{l}, \bar{u}) = \{z_0 \in \Omega | v(z_0) \leq 0\}$
$\partial V(\bar{l}, \bar{u}) = \{z_0 \in \Omega | v(z_0) = 0\}$

Уравнение на Хамилтон-Якоби-Белман

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

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

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

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

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

Резултати на Rashkov

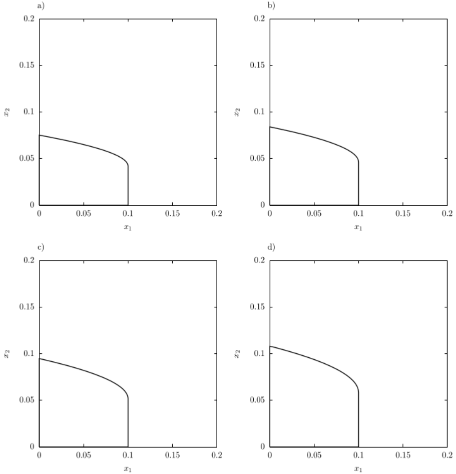


Figure 3. Numerical approximation of the viability kernel $\mathbb{V}(\bar{I}, \bar{u})$ for the epidemiological model. Parameters for Botswana with maximum coverage: a) $\bar{u} = 0.6$, b) $\bar{u} = 0.7$, c) $\bar{u} = 0.8$, d) $\bar{u} = 0.9$.

Задача

Комбинираме моделите на Bichara 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:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1(t) &= (1 - x_1(t))(1 - \kappa u_1(t))\,(b_{11}y_1(t) + b_{12}y_2(t)) - \gamma_1 x_1(t) \\
\dot{x}_2(t) &= (1 - x_2(t))(1 - \kappa u_2(t))\,(b_{21}y_1(t) + b_{22}y_2(t)) - \gamma_2 x_2(t) \\
\dot{y}_1(t) &= (1 - y_1(t))\,(c_{11}(1 - \kappa u_1(t))x_1(t) + c_{12}(1 - \kappa u_2(t))x_2(t)) - \mu_1 y_1(t) \\
\dot{y}_2(t) &= (1 - y_2(t))\,(c_{21}(1 - \kappa u_1(t))x_1(t) + c_{22}(1 - \kappa u_2(t))x_2(t)) - \mu_2 y_2(t)
\end{aligned} \tag{16}$$

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

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

Или пък във вида:

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

Задача

Задачата се разглежда в дефиниционното множество
$\Omega = \{0 \le x_1 \le 1, 0 \le x_2 \le 1, 0 \le y_1 \le 1, 0 \le y_2 \le 1\} = \{\boldsymbol{z} \in [0,1]^4\}$.
Нека $\bar{\boldsymbol{I}} = (\bar{I}_1, \bar{I}_2)^T$, $\bar{I}_1, \bar{I}_2 \in [0,1]$ са константи, отговарящи за максималната част от населението в съответното местообитание, което може да получи адекватна здравна помощ при заразяване с малария.
Ще бележим $\mathscr{I} = [0, \bar{I}_1] \times [0, \bar{I}_2]$.

Задача

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

$$\forall t > 0(x_1(t) \leq \bar{I}_1 \wedge x_2(t) \leq \bar{I}_2) \iff \forall t > 0(\boldsymbol{x}(t) \in \mathscr{I}) \qquad (19)$$

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

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

Свойства на задачата (16)

Твърдение

За системата (16) *са в сила:*

1. *Съществува единствено решение за произволни управления.*
2. *Решение с начално условие в* Ω *е ограничено в* Ω.
3. *Системата е кооперативна.*
4. *Системата е силно вдлъбната.*
5. *Системата е неразложима.*

Кратка лема

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.

$$|(C_z - z)s - (C_z - z')s'| = |C_z s - zs - C_z s' + z's' + zs' - zs'| =$$
$$|C_z(s - s') - z(s - s') - s'(z - z')| \leq$$
$$|C_z||s - s'| + |z||s - s'| + |s'||z - z'| \leq 2|C_z||s - s'| + |C_s||z - z'| \leq$$
$$\max\{2|C_z|, |C_s|\}(|s - s'| + |z - z'|)$$

∎

Съществуване на решение на (16)

Трябва да покажем липшицовост по фазовите променливи.
Първо от неравенството на триъгълника имаме, че:

$$\|\boldsymbol{f}(\boldsymbol{z},\boldsymbol{u})-\boldsymbol{f}(\boldsymbol{z}',\boldsymbol{u}')\| \le |f_{x_1}(\boldsymbol{z},\boldsymbol{u})-f_{x_1}(\boldsymbol{z}',\boldsymbol{u}')|+\cdots+|f_{y_2}(\boldsymbol{z},\boldsymbol{u})-f_{y_2}(\boldsymbol{z}',\boldsymbol{u}')|$$

$$\begin{aligned}
&|f_{x_1}(\boldsymbol{z},\boldsymbol{u}) - f_{x_1}(\boldsymbol{z}',\boldsymbol{u}')| \le \\
&\qquad b_{11}\left|(1-x_1)[(1-\kappa u_1)y_1] - (1-x_1')[(1-\kappa u_1')y_1']\right| + \\
&\quad b_{12}\left|(1-x_1)[(1-\kappa u_1)y_2] - (1-x_1')[(1-\kappa u_2')y_2']\right| + \gamma|x_1 - x_1'|
\end{aligned}$$

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

$$x_1, x_1' \le 1, (1-\kappa u_1)y_1, (1-\kappa u_1)y_1' \le 1, (1-\kappa u_1)y_2, (1-\kappa u_1)y_2' \le 1$$

Съществуване на решение на (16)

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

Аналогично за другия член.
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 получихе 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:

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

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

Ограниченост на решението на (16)

Трябва да се покаже, че $\boldsymbol{f}$ сочи към вътрешността на Ω, 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:

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

$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_1} = \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_1} = -(1 - \kappa u_1(t))\left(b_{11} y_1(t) + b_{12} y_2(t)\right) - \gamma_1 < 0$$
$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial x_2} = \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_2} = 0$$
$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_1} = \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial y_1} = (1 - x_1(t))(1 - \kappa u_1(t)) b_{11} \geq 0$$
$$\frac{\partial f_{x_1}}{\partial y_2} = \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial y_2} = (1 - x_1(t))(1 - \kappa u_1(t)) b_{12} \geq 0 \cdots$$

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* $V = \{1, \cdots, n\}$ *и ребра* $E = \{(i, j) | a_{ij} \neq 0\}$*, е силно свързан.*

Заместваме ненулевите елементи на D$\boldsymbol{f}$ с 1 (тях знаем от (48)). Така получаваме графа с матрица на съседство D:

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

Графа е с 4 върха, всеки прост път е с дължина не по-голяма от 3. $\mathrm{D}^3(i, j)$ - колко пътя 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.

Равновесни точки

Твърдение

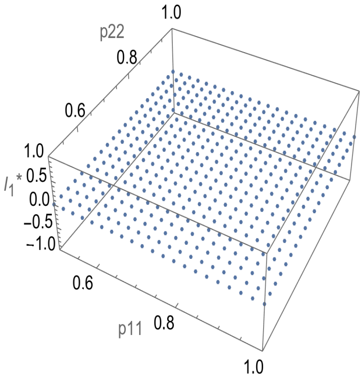
За система (16) *са в сила точно едно от:*

1. $\mathscr{R}_0(\boldsymbol{u}) \leq 1$ *и* 0 *е единствена равновесна точка (асимптотично устойчива).*
2. $\mathscr{R}_0(\boldsymbol{u}) > 1$ *и* 0 *е неустойчива равновесна точка и съществува точно една друга равновесна точка* $\boldsymbol{E}^*$ *(асимптотично устойчива).*

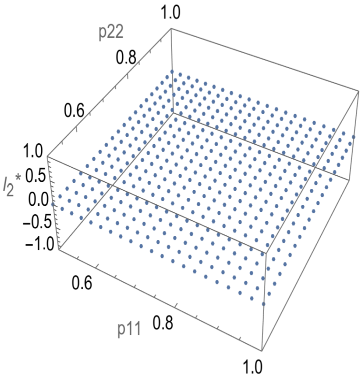
Модела при различни мобилности

N_1=8.52521 × 10^6, N_2=3.90812 × 10^7, M_1=2.88856 × 10^7, M_2=3.2921 × 10^7,
γ_1=0.0747353, γ_2=0.0739402, μ_1=0.0445316, μ_2=0.0343472,
a_1=0.168263, a_2=0.173471, u_1=0.222567, u_2=0.178905

Area1

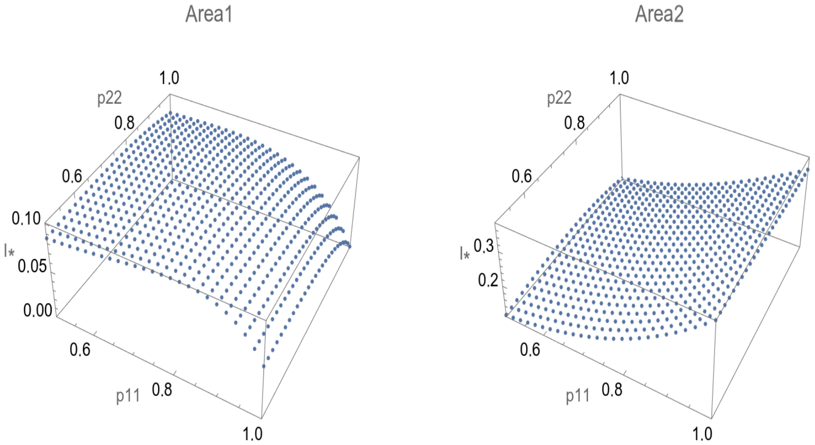


Area2



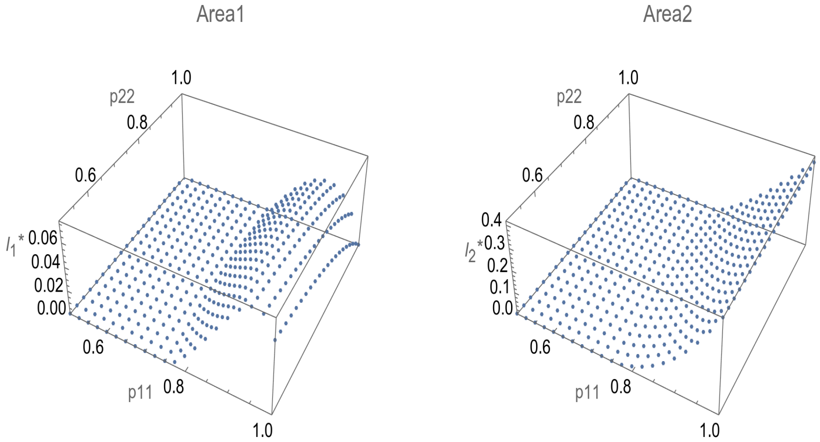
Модела при различни мобилности

N_1=10000000, N_2=1.5 × 10^7, M_1=7. × 10^7, M_2=1.7 × 10^8,
γ_1=0.0909091, γ_2=0.0714286, μ_1=0.05, μ_2=0.05,
a_1=0.12, a_2=0.14, u_1=0.45, u_2=0.25



Модела при различни мобилности

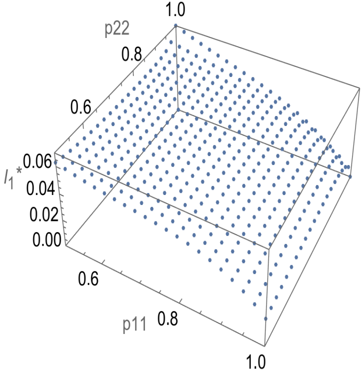
N_1=9.37798 × 10^6, N_2=4.46765 × 10^6, M_1=1.73119 × 10^7, M_2=2.98887 × 10^7,
γ_1=0.0627078, γ_2=0.0575472, μ_1=0.031957, μ_2=0.0460705,
a_1=0.157777, a_2=0.159436, u_1=0.389824, u_2=0.118354, κ=0.372943



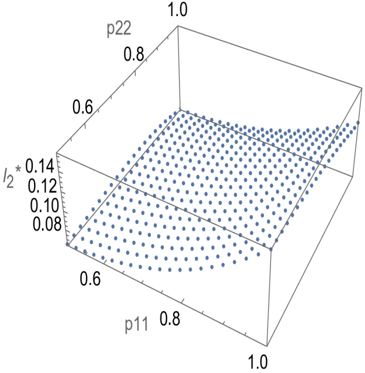
Модела при различни мобилности

N_1=8.68198 × 10^6, N_2=3.83969 × 10^7, M_1=1.05939 × 10^7, M_2=6.61885 × 10^7,
γ_1=0.0680502, γ_2=0.0669463, μ_1=0.032585, μ_2=0.0391196,
a_1=0.189739, a_2=0.246516, u_1=0.208555, u_2=0.162928, κ=0.301138

Area1

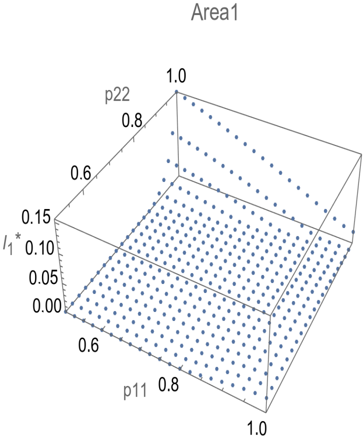


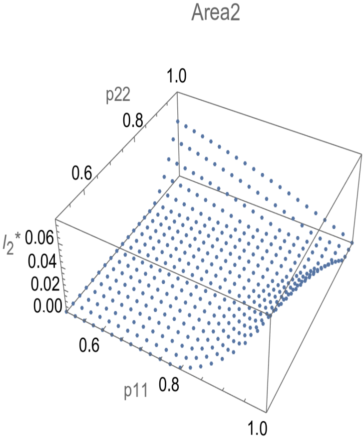
Area2



Модела при различни мобилности

N_1=7.41246 × 10^6, N_2=1.57956 × 10^7, M_1=6.6873 × 10^7, M_2=5.46521 × 10^7,
γ_1=0.0748865, γ_2=0.0805342, μ_1=0.0414654, μ_2=0.0394666,
a_1=0.10829, a_2=0.173949, u_1=0.215882, u_2=0.309516, κ=0.209412





Благодаря за вниманието