

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Идиайе Серинь Моду

Математическое и теоретико-игровое
моделирование распространения малярии при
отсутствии и наличии вакцинации

1.2.3. Теоретическая информатика, кибернетика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук,
доцент Е. М. Парилина

Санкт-Петербург

2023

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии	22
1.1 Модель малярии без вакцинации	22
1.1.1 Эпидемическая модель малярии	23
1.1.2 Область допустимых значений	25
1.1.3 Точки равновесия	27
1.1.4 Определение базового репродуктивного числа R_0	28
1.1.5 Исследование устойчивости точек равновесия	30
1.1.6 Численное моделирование	34
1.2 Модель малярии с вакцинацией	35
1.2.1 Эпидемическая модель малярии с вакцинацией	35
1.2.2 Точки равновесия	37
1.2.3 Исследование устойчивости точек равновесия	38
1.2.4 Численное моделирование	42
1.3 Заключение к главе 1	52
Глава 2. Векторная эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии	54
2.1 Модель трансмиссивной эпидемии малярии	55
2.1.1 Модель $SEIRS_k E_k I_k$	55
2.1.2 Точки равновесия	59
2.1.3 Численное моделирование	70
2.2 Векторная эпидемическая модель малярии с вакцинацией	74
2.2.1 Математическая модель	74
2.2.2 Точки равновесия	79
2.2.3 Определение базового репродуктивного числа R_0	81
2.2.4 Исследование устойчивости точек равновесия	84

2.2.5 Численное моделирование	92
2.3 Заключение к главе 2	96
Глава 3. Две эпидемиологические модели малярии и их практическое применение	97
3.1 Описание выборочных данных	97
3.2 Построение модифицированной модели <i>SIR</i> на основе статистических данных	98
3.2.1 Прогнозирование эпидемии малярии в Сенегале с 2000 по 2016 год	100
3.2.2 Прогнозирование эпидемии малярии в Сенегале с 2000 по 2021 год	102
3.3 Балансовая модель малярии	104
3.3.1 Описание балансовой модели эпидемии малярии на основе процентного прироста	104
3.3.2 Практическое применение стохастической балансовой модели .	106
3.3.3 Модельный прогноз на 2011-2017 гг.	106
3.3.4 Модельный прогноз на 2018-2021 гг.	109
3.3.5 Модельный прогноз на 2021-2027 гг.	110
3.4 Заключение к главе 3	113
Глава 4. Коалиционная дифференциальная игра производителей вакцин	114
4.1 Модель	114
4.2 Случай игры трех лиц с различными коалиционными структурами	116
4.2.1 Некооперативный вариант игры	116
4.2.2 Кооперативный вариант игры	123
4.2.3 Случай частичной кооперации	126
4.3 Устойчивость коалиционных структур	128
4.4 Численный пример	129
4.5 Заключение к главе 4	131
Список литературы	134
Приложение А. Справочные сведения о малярии, её лечении и противомалярийных вакцинах	144
Приложение Б. Определение базового репродуктивного числа.	152

Приложение С. База данных по малярии в Сенегале с 2000 по 2021 гг	155
--	-----

Введение

Актуальность темы диссертационного исследования

Инфекционные заболевания по-прежнему являются серьезной проблемой в нашем обществе, каждый год от них умирают миллионы людей. За последние тридцать лет во всем мире появилось 35 новых инфекционных заболеваний [56], 26 из которых имеют вирусное происхождение: ВИЧ, легионеллез (вызывается бактерией *legionella*), вирус гриппа *H5N1*, тяжелый острый респираторный синдром (*SARS*), ближневосточный респираторный синдром (*MERS*), вирус Эбола, а совсем недавно человечество столкнулось с пандемией *COVID-19*, и это лишь некоторые из них. В то время как некоторые из перечисленных заболеваний периодически попадают в заголовки газет, информация о других практически отсутствует. Эти заболевания также являются большой проблемой для общества, над решением которой должны работать ученые, система общественного здравоохранения и медицинские организации.

Математическое и теоретико-игровое моделирование малярии предлагает инструмент для определения динамики развития заболевания и разработки возможных мер борьбы с передачей патогенов комарами, модели показывают, что необходимо также использовать эпидемиологические и энтомологические меры для измерения способов передачи заболевания. Математическое моделирование позволяет создавать программы для описания и проведения анализа и прогнозирования распространения заболевания в реальном мире. Этот подход особенно актуален для изучения распространения заболевания в сложных системах. Представленная в работе теория вносит важный вклад в принятие решений для борьбы с моделируемым заболеванием, что предполагает глубокое изменение сложной системы взаимосвязанных биологических объектов. Эволюционный потенциал паразитов и переносчиков, повышение и снижение иммунитета человека, поведенческие изменения в популяциях людей и переносчиков, а так-

же взаимодействие внутри многочисленных и разнородных субпопуляций соответствующих организмов затрудняют разработку универсальных программ и политики борьбы с заболеванием.

Также в работе предлагается модель экономического взаимодействия компаний, производящих вакцины, которая позволяет получить равновесные цены на рынке, предполагая, что компании могут объединяться в коалиции разных размеров. Полученные результаты позволяют получить стратегии поведения участников рынка, а также проанализировать цены на вакцину при различных сценариях кооперации компаний.

В целом, диссертация посвящена теоретическому и практическому изучению динамики развития малярии в обществе, а также изучению поведения производителей вакцины на рынке при различных сценариях кооперации. Исследование предлагает несколько математических моделей, которые могут быть использованы в системе здравоохранения для анализа заболеваемости в обществе, а также для построения прогнозов его дальнейшего развития в обществе.

Степень разработанности проблемы в литературе

Когда люди думают о самых смертоносных болезнях, им, вероятно, приходят на ум быстро распространяющиеся неизлечимые болезни, которые время от времени появляются в статьях журналов и газет. Но на самом деле многие из этих заболеваний не входят в число основных причин смертности во всем мире. Малярия считается в мире опасным заболеванием. В течение нескольких десятилетий ученые разрабатывают стратегии остановки быстро распространяющихся заболеваний. Удалось найти лекарства от таких заболеваний, как лихорадка Денге, желтая лихорадка, бешенство, туберкулез и т.д. Несмотря на эти впечатляющие достижения, все еще существуют заболевания, против которых эффективность вакцин остается достаточно низкой, и к таким заболеваниям относится малярия. Малярия — это древняя болезнь, которая наносит огромный вред здоровью людей и влечет за собой большие убытки для общества. Климат в тропических регионах, таких как Африка, Азия и Америка, способствует быстрому распространению этого заболевания [28, 18]. Было предпринято много попыток описать сложную динамику популяций человека (хозяина) и насекомых (вектора) при наличии малярийной инфекции с использованием математиче-

ских моделей. До 1990-х годов она была одной из самых смертельных болезней в мире. Согласно последнему докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), прогресс в борьбе с малярией по-прежнему остается на низком уровне, особенно в африканских странах с высоким уровнем заболеваемости [7]. В 2019 году во всем мире было зарегистрировано 229 млн случаев малярии [7]. За последние четыре года эта цифра практически не менялась. Болезнь унесла около 411 тыс. в 2018 году и 409 тыс. жизней в 2019 году. До настоящего времени малярией продолжает болеть множество людей во всем мире, особенно в тропиках, субтропиках, странах Африки к югу от Сахары, в странах Азии, Латинской Америки и Ближнего Востока, что побуждает ученых разрабатывать методы борьбы или управления заболеваемостью малярией. Классические популяционные модели, разработанные Россом и Макдональдом [58, 72], по-прежнему являются основой для многих новых подходов [18, 59, 61]. Эти модели основаны на модели *SIR* (восприимчивый/инфицированный/выздоровевший) и нацелены на построение эпидемиологических прогнозов. Помимо упомянутых моделей, исследование по прогнозированию малярии, результаты которого представлены в данной диссертации, также опиралось как на модели развития эпидемии *Covid-19* в России и других странах, так и малярии в странах Африки [4, 3, 5, 8, 7, 32, 36, 55, 60, 76, 84, 85]. Многие исследовательские группы работают над созданием эффективных моделей и методов прогнозирования распространения вирусов, но малярия остается пока менее привлекательной темой для большинства ученых. Модели, позволяющие понять динамику распространения новых вирусов, таких как *Covid-19*, также были представлены в широко известных периодических научных журналах [84, 60, 36].

Ученые изучают болезни, чтобы помочь обществу преодолеть связанные с ней проблемы. Для борьбы с малярией было использовано несколько методов. Например, в Африке использовали традиционные средства защиты, разработанные местными специалистами. Они подробно изучают вирус и предлагают методы реагирования, которые позволяют снизить уровень заболеваемости, предотвратить распространение вируса, стараются изобрести вакцину или действенное лекарство [31]. Предложенная Всемирной организацией здравоохранения вакцина *RTS,S/AS01 (RTS,S)* обладает очень низкой эффективностью. Вакцина *RTS,S/AS01 (R,S)* действует против возбудителя тропической малярии *Plasmodium falciparum*, паразита, который является источником самой смер-

тельной формы малярии в мире и имеет наибольшую распространенность в Африке. По данным ВОЗ, вакцина значительно снижает заболеваемость малярией, а также тяжелой формой малярии с потенциально опасными последствиями для жизни детей. За последние десять лет разработка вакцин против малярии находится в стадии клинического или доклинического развития. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний, но ни одна вакцина не показала достаточно высокую эффективность. Тем не менее, определенный уровень клинического иммунитета от малярии может быть выработан вакцинацией. Вакцины воздействуют на переносчика малярии в различных стадиях его жизненного цикла. По эффекту воздействия и типу иммунной реакции вакцины можно разделить на группы:

1. Вакцины против стадий пре-эритроцитов,
2. Вакцины против бесполок стадий в крови,
3. Вакцины, блокирующие передачу вируса.

При разработке вакцин пользуются математическими моделями, в основном с использованием дифференциальных уравнений, чтобы иметь представление о том, как протекает эпидемия малярии и насколько эффективна вакцина. Параметр, описывающий долю вакцинированного населения, может меняться в зависимости от текущей ситуации в обществе. Наиболее популярной эпидемической моделью можно назвать модель *SIR* и ее модификации [10]. Данная работа предлагает модифицированную эпидемическую модель распространения малярии с вакцинацией, основанная на модели *SEIR*. В этой диссертационной работе популяция рассматривается незамкнутой в отличие от стандартных моделей, учитывается фактор перехода из популяции переболевших в популяцию восприимчивых (что имеет место для малярии и подтверждается медицинскими исследованиями), а также учитывается уровень вакцинации населения.

Математики создают математические модели, которые дают возможность лучше понять механизм распространения болезни и описать эпидемический процесс. Детерминированные и стохастические модели изменения популяции важны для описания процессов [3], а также для понимания взаимосвязи между трансмиссивными заболеваниями и экологическими сообществами. Классической моделью распространения эпидемии является модель, предложенная в

работах Росса (1911) и Макдональда (1957) [58, 77], которые считаются создателями модели SIR и ее модификаций. Отметим работу [7], в которой проводится сравнение и калибровка модели SIR развития эпидемического процесса с использованием реальных данных по заболеваемости $COVID-19$. Цикл малярии и ее передача между вторичными хозяевами человека и первичными переносчиками рода *Anopheles* (комар) сложны. Самка комара *anopheles* передает заболевание в организм человека через укус [54], в результате которого особи сообщества делятся на категории в соответствии с плотностью паразитов внутри них и типом инфекции. Динамика этих субпопуляций представлена с использованием модифицированной модели $SAS_kE_kI_k$, основанной на новаторской работе Кермака и Маккендрика [51]. Модель возникновения заболевания и сложный процесс заражения от человека к комару трудно поддаются математическому моделированию, при моделировании приходится делать много допущений и упрощений. Достаточно сказать, что малярийная инфекция у человека начинается, когда спорозоиты вводятся инфицированной самкой комаров в кровотоки. Спорозоиты мигрируют в печень, и через некоторое время (спустя недели, а иногда и месяцы) они попадают в кровотоки в виде гаметоцитов, которые изначально комар получает при укусе зараженного человека. В результате цикла развития в комаре вводимые гаметоциты становятся гаметами, которые сначала превращаются в зиготы, а затем в подвижные оокинеты, пронзающие кишечник комара и высвобождающие большое количество спорозоитов. Цикл завершается.

В этой работе также предложена детерминированная модель трансмиссивного заболевания. Эта модель описывает процесс передачи болезни от комаров к людям и от людей к комарам, как описано в цикле малярии. Математически динамика субпопуляций с учетом такой передачи заболевания описывается системой дифференциальных уравнений [7, 44, 86]. В свою очередь, эта модель позволила создать математические модели многих других трансмиссивных заболеваний [26, 31, 38, 42, 46, 50, 70, 74, 79]. Отметим также работы [38, 70, 74, 79, 26, 42, 46, 50, 1, 31, 28, 59, 18], в которых проводится математическое моделирование многих других трансмиссивных заболеваний на основе похожих эпидемических моделей. Многие инфекционные заболевания передаются в популяцию человека переносчиками, таким заболеванием является и малярия. Особенности ее передачи (переливание крови, передача, вызванная

трансплантацией или полученная при помощи зараженной иглы) описаны в [83]. В данной работе предполагается, что прямой передачей вируса малярии можно пренебречь из-за её низкого уровня заражения по сравнению с уровнем передачи от комара, это существенно упрощает математическую модель. В данной работе представлена математическая модель развития малярии, в которой задается динамика развития субпопуляций в двух взаимодействующих популяциях: человека и комара [65].

В работе обобщаются некоторые существующие математические модели развития малярии путем включения в рассматриваемую популяцию восприимчивых, инфицированных, выздоровевших людей, а также субпопуляции восприимчивых и инфицированных комаров, принимая во внимание смертность, вызванную болезнью среди населения. В работе изучается устойчивость системы дифференциальных уравнений, описывающих модель, анализ которой показывает, что существуют равновесия, характеризующие состояние системы без заболевания, и устойчивые состояния при наличии эпидемии. Вычисляется базовое репродуктивное число R_0 , количество вторичных заражений, которые инфекционный индивид мог бы передать в течение периода заболевания, при условии, что восприимчиво все население, за исключением уже инфицированных. Контроль над болезнью возможен только в том случае, если базовое репродуктивное число R_0 меньше порогового. Таким образом, необходимо определить и установить пороговые значения для возможного контроля развития инфекции в обществе.

Данная работа частично является продолжением работы [7], в которой была предложена эпидемическая модель малярии в отсутствие вакцинации. Диссертационное исследование предлагает обобщенную модель динамики малярии, учитывающую сообщество людей, которые подвержены воздействию, являются зараженными, выздоровевшими, а также учитывается смертность, разную в разных группах населения. Кроме того, модель представляет феномен существования равновесия без эпидемии, это равновесие локально асимптотически устойчиво, а также существует эндемическое равновесие, когда наблюдается эпидемия в обществе, и оно локально асимптотически устойчиво, когда $R_0 \leq 1$. Используя теорию функций Ляпунова и критерии Рауса–Гурвица, изучим проблему асимптотической устойчивости равновесий [41, 66]. Доказано, что общая динамика системы полностью определяется значением R_0 [11, 24, 34, 49, 57,

66, 80]. Если $R_0 \leq 1$, состояние системы, когда нет болезни, устойчиво. Если $R_0 \geq 1$, существует единственное эндемическое равновесие, и оно глобально асимптотически устойчиво.

В работе представлена модель стохастического прогнозирования заболевания, основанная на существующих многозначных детерминированных моделях типа восприимчивый — инфицированный — выздоровевший (SIR) или восприимчивый — подвергшийся воздействию — инфицированный — выздоровевший ($SEIR$) [32, 67], описывающие механизмы распространения вируса от человека к человеку. Помимо различных эпидемиологических моделей, для прогнозирования используются различные модели и методы анализа временных рядов [76]. Кроме того, стали появляться модели, основанные на методах машинного обучения. Например, авторы исследования [87] оценили эффективность динамической байесовской сети в эпиднадзоре за инфекционными заболеваниями. В статье [75] сравнивается статистический подход, часто используемый на практике, и предложенный авторами метод типа case-based, в большей степени опирающийся на текущие данные. Они убедительно продемонстрировали преимущество своего метода в прогнозировании динамики вспышек эпидемий, при котором волны характеризуются нерегулярными циклами, которые трудно предсказать с использованием более ранней эпидемиологической статистики. Причем первые методы анализа смертности были проведены еще в 1766 году Д. Бернулли [25] с целью повлиять на государственную политику в области вакцинации, чтобы остановить распространение оспы. Стоит отметить Р. Росса, У. Х. Хамера, У. О. Кермака и А. Г. Маккендрика, чьи работы внесли значительный вклад в эпидемиологические исследования [39, 51]. Предложенные вышеупомянутыми авторами модели носят детерминированный характер, и для них можно рассчитать базовое репродуктивное число R_0 , которое определяет порог между эпидемиологическим ростом и спадом эпидемии. Предложенные модели, включая модель SIR доказали свою эффективность при моделировании распространения туберкулеза, СПИДа, гриппа, Эболы и малярии [23]. Но пандемия коронавируса, вызванная вирусом $SARS-CoV-2$, стала толчком к развитию математического моделирования эпидемий и созданию более сложных моделей [48]. В статьях [8, 7] представлены модели развития малярии в популяции при наличии вакцинации и без нее, в основе которых лежит $SEIR$ модель. В основу еще одной модели, предложенной в данном диссертационном исследовании, легла работа

[4], в которой описана новая модель развития эпидемии *Covid-19* и строятся прогнозы на основе имеющихся статистических данных и сформулированного авторами принципа динамического баланса эпидемиологического процесса. В данной работе используются две модели для построения ежегодных прогнозов развития эпидемии малярии: модифицированная модель *SIR* и балансовая модель *CIRD*, делается сравнительный анализ применения данных моделей на практике, а именно для моделирования заболеваемости малярией в Сенегале [6].

Проведенные исследования показывают, что вакцинация — отличный способ борьбы с болезнью, поэтому в исследовании предложена модель конкуренции и кооперации производителей вакцин. В этой части диссертации используется модель взаимодействия компаний, описанная дифференциальной игрой с бесконечной продолжительностью. Компании могут объединяться как в одну большую коалицию, так и в коалиции меньшего размера, что приводит к формированию коалиционной структуры [19]. Компании могут выбрать, быть ли членами коалиции или действовать индивидуально. Коалиционные структуры применимы ко многим жизненным проблемам, возникающим в политике, экономике, социальной сфере, где большинство крупных коалиций не могут быть сформированы по многим причинам [37, 81, 69, 68]. Коалиции формируются на основе предположений и правил, четко определенных лицами, принимающими решения в соответствующих компаниях. В работе также находится коалиционная структура, которая является устойчивой в некотором смысле, и ее формирование может рассматриваться как устойчивое состояние экономики в данном секторе [68, 16, 73]. Очевидно, что один сценарий кооперации может быть предпочтительнее для некоторых компаний, чем для других [69, 16, 73, 30]. Любая компания захочет участвовать в определенной коалиции, если ее прибыль в этой коалиции больше, чем в любой другой или в случае, когда она отклоняется, чтобы стать индивидуальным игроком [73, 33, 78]. Исследование устойчивости коалиционных структур проводится с использованием концепции равновесия по Нэшу [69, 78].

Цель работы

В настоящей работе одной из целей является построение обобщенных математических моделей распространения малярии, в которых учитывается смертность населения среди подгрупп, возможность перехода из выздоровевшего в восприимчивые, наличие или отсутствие вакцинации населения. Также целью работы является анализ представленных моделей, нахождение некоторых равновесий, исследование их устойчивости, а также численное моделирование результатов с последующим их анализом на чувствительность к параметрам модели. Другой целью работы являлась разработка моделей распространения малярии для применения их на практике для построения прогнозов развития заболевания. В связи с этим, в работе рассматриваются две модели, одна на основе *SIR*, другая — стохастическая модель. Если говорить о прогнозировании, то наилучшей из предложенных моделей для построения прогнозов является так называемая балансовая модель, что подтверждается сделанными прогнозами заболеваемости малярией в Сенегале. Еще одной целью работы является создание модели конкуренции и кооперации компаний, являющихся производителями вакцин, чтобы понять, каким будет равновесие на рынке, какой объем производства выберут компании в равновесии и при кооперации, что несомненно отразится на покупателях, а в последующем и на течение эпидемии в обществе. Обобщая вышесказанное, то большой целью работы является представление математических инструментов для лиц, принимающих решение в борьбе с малярией, для адекватного планирования социальной, экономической политики, а также эффективной разработки комплекса противоэпидемиологических мер.

Основные задачи

Одной из задач, на решение которых нацелено данное диссертационное исследование, является построение математической модели эпидемии малярии в популяции человека (хозяина), в которой передача заболевания осуществляется с помощью малярийного комара, и это учитывается в параметрах модели. Модель распространения малярии задается системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Популяция хозяина в любой момент времени разделена на четыре субпопуляции: восприимчивые, подвергшиеся воздействию, инфици-

рованные и выздоровевшие. Требуется получить достаточные условия устойчивости равновесия без болезни и эндемического равновесия с использованием теории функции Ляпунова, а также найти базовое репродуктивное число, которое характеризует течение эпидемии в популяции. Также ставится задача построения подобной модели развития малярии, но с учетом вакцинации населения, исследования точек равновесия на устойчивость и вычисления базового репродуктивного числа. Необходимо провести численное моделирование для изучения влияния параметров на распространение болезни и иллюстрации теоретических результатов (для моделей при вакцинации и ее отсутствии).

Еще одной задачей работы является построение математической модели эпидемии малярии с вакцинацией в популяции людей (хозяин), где передача заболевания осуществляется комаром (вектор), в которой бы рассматривались обе популяции одновременно, где вакцинация человеческой популяции присутствует или ее нет. Популяция хозяев в любой момент времени делится на четыре подгруппы: восприимчивые, подвергшиеся воздействию, инфицированные и выздоровевшие. Требуется получить достаточные условия устойчивости равновесия без болезней и эндемического равновесия и вычислить базовое репродуктивное число, а также провести численное моделирование для изучения влияния параметров модели, включая уровень вакцинации населения, на распространение заболевания в двух популяциях.

В диссертационной работе ставится задача построения математической модели эпидемии малярии для прогнозирования ежегодной заболеваемости в Сенегале по имеющимся данным о заболеваемости в период с 2000 по 2021. В качестве базовых моделей можно рассмотреть модели SIR и $CIRD$. Ставится задача построения модифицированной модели SIR с постоянными коэффициентами и балансовой модели $CIRD$ со стохастическими параметрами. Исследуется вопрос точности прогнозирования ежегодных статистических показателей эпидемии при использовании указанных моделей. Как показывают численные эксперименты, средняя ошибка прогнозирования ежегодного количества болеющих людей по отношению к фактическим статистическим данным при использовании модели SIR , является достаточно большой, в то время как модель $CIRD$ при сравнительном анализе генерирует более точные прогнозы.

Также в работе ставится задача создания модели экономического взаимодействия (конкуренции и кооперации) компаний, являющихся производителями

вакцин. В предложенной модели компании должны иметь возможность объединяться в коалиции любого размера, и коалиция будет рассматриваться как отдельный игрок, максимизирующий суммарную прибыль компаний, входящих в коалицию. Для каждого кооперативного сценария можно посчитать прибыль и объемы производства ее членов в равновесии. Ставится задача поиска устойчивой коалиционной структуры, при которой ни одна компания не будет отклоняться от своей коалиции.

Научная новизна

В настоящей диссертационной работе предложено несколько обобщенных моделей распространения малярии в популяции человека при наличии и отсутствии вакцинации среди населения. Модели разработаны с учетом специфики распространения малярии в популяции людей. Для представленных моделей проведен анализ устойчивости некоторых точек равновесия, вычислено базовое репродуктивное число. Также в работе представлена модель развития малярии одновременно в двух популяциях: человека и комара. Эта модель модифицирована для учета влияния вакцинации на динамический процесс распространения малярии в популяциях. Для этих моделей также была исследована устойчивость некоторых точек равновесия системы, получены выражения для базового репродуктивного числа в каждой популяции.

В диссертационной работе были разработаны две эпидемиологические модели для их использования в прогнозировании заболеваемости малярией. Модели ориентированы на использование ежегодных данных, что достаточно сложно, поскольку большинство практических моделей используют ежедневные или ежемесячные данные. В работе использовались данные о заболеваемости малярией в Сенегале с 2020 по 2021 год. Первая предложенная модель представляет собой модификацию модели SIR , которая применяется к дискретным данным. Вторая предложенная модель является стохастической, модифицированной балансовой моделью распространения малярии $CIRD$. Несомненной научной новизной является адаптация данного метода к прогнозированию, используя ежегодные данные, тогда как ранее прогнозирование проводилось, в основном, по ежедневным или ежемесячным данным. В работе дается прогноз на ближайшие пять лет по двум предложенным моделям, и делается вывод о лучшей предска-

зательной способности второй модели.

Предложена модель динамического взаимодействия компаний, производящих вакцины. Рассмотрены различные сценарии кооперации, когда компании объединяются в различные по размеру и составу коалиции, изучается вопрос устойчивости коалиционных структур с целью прогнозирования устойчивого состояния рынка и определения рыночной стоимости вакцины. Изучаются компании, которые формируют коалиции. Также определяются прибыли компаний в устойчивом состоянии рынка, и делаются выводы о том, какие структуры более предпочтительны для потребителей и компаний.

Методы исследования

В этой диссертации используются методы математического моделирования эпидемиологических процессов (построение модели, нахождение решений, численный анализ), включая методы теории дифференциальных уравнений, изучение устойчивости точек равновесия системы, вычисление базового репродуктивного числа, методы оптимизации и теории игр. В теоретико-игровом моделировании используется теория некооперативных и кооперативных игр, теория устойчивости коалиционных структур, концепция равновесия по Нэшу. Для решения дифференциальных игр в работе применяется принцип максимума Понтрягина. При численном моделировании используются численные методы нахождения решений систем дифференциальных уравнений. Для построения прогнозных моделей эпидемии малярии применяются методы математической статистики, включая описательную статистику имеющихся данных.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, представленные в этой диссертации, имеют теоретическую значимость для современных исследований в области эпидемиологии трансмиссивных заболеваний. Предложенные в работе модели могут быть применены при моделировании распространения новых и уже существующих инфекционных заболеваний в обществе. На основе построенных моделей можно создать современный программный продукт, позволяющий проводить численное моделирование для отдельных регионов и стран. Важность этого исследования заключается в развитии понимания распространения болезни в обществе, а также в

возможности применения различных стратегий, необходимых для уменьшения скорости ее распространения.

Разработанные автором модели представляют практическую значимость при построении прогнозов развития эпидемии в обществе. Конкретные результаты такого применения продемонстрированы в третьей главе диссертации на примере государства Сенегал. Эти результаты представляют практическую значимость, и их можно применить также к имеющимся данным по другим странам и регионам.

Несмотря на то, что представленные модели описывают процесс развития эпидемии малярии, они могут быть применены и к другим трансмиссивным заболеваниям с учетом специфики этих заболеваний. Следовательно, область применения полученных результатов может быть достаточно обширной как в медицинской биологии, так и в профилактике заболеваний.

Представленная в четвертой главе модель конкуренции и кооперации компаний, являющихся производителями вакцин на рынке, представляет практический интерес для изучения структуры реального рынка вакцин, а также возможных сценариев кооперации производителей, что несомненно влияет на потребителей и на эпидемиологическую ситуацию в целом.

Краткое описание структуры работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и приложений. Каждая глава начинается с описания математической модели, списка используемых обозначений, необходимых определений. Далее представлены полученные теоретические результаты для конкретной модели и результаты численного моделирования для иллюстрации теоретических результатов и их анализа. В конце каждой главы приводится краткое заключение.

Первая глава диссертации посвящена эпидемической модели малярии с вакцинацией и без нее, построенной на основе модели SEIR, когда популяция комара отдельно не рассматривается, а ее влияние на динамику популяции человека задается параметрами модели. Первая часть этой главы посвящена построению модели малярии без вакцинации, и имеет следующую структуру. В разделе 1.1.1 приводится формулировка математической модели эпидемии малярии. В разделе 1.1.2 определяется область допустимых значений. В разделе 1.1.3 изучаются

два равновесия системы. Базовое репродуктивное число для предложенной модели R_0 определяется в разделе 1.1.4. В разделе 1.1.5 проводится математический анализ устойчивости точек равновесия предложенной модели. Численные моделирование описано в разделе 1.1.6. Во второй части первой главы рассматривается похожая модель малярии, но с вакцинацией. Этот раздел имеет следующую структуру: В разделе 1.2.1 предлагается эпидемическая модель малярии с вакцинацией. Точки равновесия для описанной модели с вакцинацией изучаются в разделе 1.2.2. Исследование устойчивости точек равновесия описано в разделе 1.2.3. Численное моделирование описано в разделе 1.2.4. Численное моделирование и анализ воздействия вакцинации на население приведены в разделе 1.2.5. Заключение к первой главе дано в разделе 1.2.6.

Вторая глава диссертации посвящена модели эпидемии трансмиссивной малярии, в которой описывается динамика распространения болезни в двух популяциях: человека и комара. Эта глава имеет несколько разделов. Описание модели и допустимая область значений описаны в разделе 2.1.1. В разделе 2.1.2 определяются точки равновесия системы дифференциальных уравнений и находится базовое репродуктивное число R_0 , а затем изучается устойчивость системы в точках равновесия. Результаты численного моделирования приводятся в разделе 2.1.3. Глава заканчивается кратким обзором результатов.

Третья глава диссертации посвящена еще двум эпидемиологическим моделям малярии и их практическому использованию для построения прогнозов по имеющимся данным. Повествование в этой главе структурировано следующим образом. Описание выборки данных приводится в разделе 3.1. В разделе 3.2 строится модифицированная модель SIR на основе статистических данных, а затем строится прогноз эпидемии малярии в Сенегале с 2000 по 2016 годы и с 2000 по 2021 годы, что описано в разделах 3.2.1 и 3.2.2. В разделе 3.3 предложена балансовая модель малярии, ее описание на основе процентного прироста дано в разделе 3.3.1. В разделе 3.3.2 исследуется практическое применение модели. Наконец, модельный прогноз с 2011 по 2017 годы, с 2018 по 2021 годы и с 2021 по 2027 годы представлены в разделах 3.3.3, 3.3.4 и 3.3.5 соответственно. Краткое заключение к третьей главе приводится в разделе 3.4.

Четвертая глава диссертации посвящена изучению конкуренции и кооперации компаний-производителей вакцин, которая описывается дифференциальной коалиционной игрой с бесконечной продолжительностью, где каждая ком-

пания пытается максимизировать свою прибыль, выбирая объем производства. Эта глава представлена разделами. В разделе 4.1 описана теоретико-игровая модель. В разделе 4.2 сформулированы основные теоретические результаты о равновесиях по Нэшу в играх при различных коалиционных структурах. Определение устойчивости коалиционной структуры дано в разделе 4.3. Численный пример представлен в разделе 4.4. Раздел 4.5 содержит краткое заключение к главе.

Положения, выносимые на защиту

Сформулируем основные результаты, полученные в работе:

1. Предложена модифицированная модель распространения малярии $SEIR$ без учета динамики популяции комаров, но с учетом фиксированного воздействия зараженных малярией комаров на популяцию человека при наличии или отсутствии вакцинации в популяции человека. Исследована устойчивость некоторых точек равновесия системы, найдено базовое репродуктивное число R_0 , проведено численное моделирование с использованием различных значений параметров и, соответственно, различных значений базового репродуктивного числа R_0 .
2. Построена обобщенная модель распространения малярии $(SEIRS_k E_k I_k)$, в которой описывается динамика двух взаимосвязанных популяций: человека и комара. Предложенная модель имеет две модификации: при наличии вакцинации и без нее. Для обеих моделей найдены некоторые равновесия системы, исследована устойчивость системы в точках равновесия, найдено базовое репродуктивное число и проведено численное моделирование с использованием различных значений параметров.
3. Предложены модели прогнозирования эпидемии малярии по имеющимся ежегодным статистическим данным с использованием модели SIR и модели $CIRD$. Основной особенностью предложенных моделей, в отличие от классических вариантов, является их пригодность для моделирования на промежутках времени, длина которых (один год) значительно превышает продолжительность болезни. Прогнозные значения сравниваются с фактическими данными, представленными в интегрированной форме для раз-

личных временных интервалов, получены средние ошибки аппроксимации, на основании которых делается вывод о возможности применения модели для прогнозирования числа активных случаев и общего числа выздоровевших. Одна из моделей основана на принципе динамического баланса эпидемиологического процесса и учитывает при построении прогнозов сгенерированные динамические тренды стохастических значений процентного прироста общего количества заболевших и предположения о стационарном или нестационарном характере изменения характеристики динамического баланса.

4. Предложена модель конкуренции и кооперации компаний, производящих вакцины, в рамках которой были изучены различные варианты кооперации компаний игроков. Для каждой возможной коалиции определяются прибыли и объемы производства ее участников. Проведен анализ устойчивости возможных коалиционных структур или сценариев кооперации игроков, а также найдены коалиционные структуры, наиболее привлекательные для потребителей.

Апробация результатов

Основные результаты диссертационной работы были опубликованы в высокорейтинговых научных журналах (Вестник СПбГУ. Прикладная математика и информатика, Математическая теория игр и её приложения, Contributions to Games and Management), а результаты были представлены на международных конференциях "Процессы управления и устойчивость"(2021, 2022) и "НАУКА СПбГУ — 2022", "Теория игр и менеджмент"(Санкт-Петербург, 2023). Результаты диссертационной работы докладывались на семинарах кафедры математической теории игр и статистических решений Санкт-Петербургского государственного университета.

Публикации

Результаты работы опубликованы в четырех статьях в российских и международных рецензируемых научных журналах и в нескольких тезисах на научных конференциях Санкт-Петербургского государственного университета.

Благодарности

Завершая эту работу, я хотел бы выразить огромную благодарность доктору физико-математических наук, профессору кафедры теории игр и решения статистических задач Санкт-Петербургского государственного университета Елене Михайловне Парилиной за ее огромную поддержку, ценные предложения, сотрудничество в этой области. Ее всесторонняя помощь, хорошее настроение и еженедельные консультации на протяжении всего времени обучения помогли созданию этой работы. Я очень благодарен ей за это.

Я также благодарен Правительству Республики Сенегал, которое оказало мне доверие, и Правительству Российской Федерации, предоставившему мне стипендию на все время моего обучения в Российской Федерации. Я даже не могу перечислить всех, кто сейчас рядом и далеко от меня, кому бы я хотел выразить свою благодарность, тем, кто помог мне в написании этой работы. Спасибо вам всем.

Глава 1

Эпидемиологическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии

В этой главе предложена математическая модель эпидемии малярии в популяции человека (хозяина), где передача заболевания осуществляется с помощью малярийного комара-переносчика (вектора) [77]. Сначала рассматривается модель, когда вакцинация отсутствует [3]. Модель распространения малярии задается системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Популяция хозяина в любой момент времени делится на четыре субпопуляции: восприимчивые, укушенные, инфицированные и выздоровевшие. Получены достаточные условия устойчивости равновесия без болезни и эндемического равновесия с использованием теории функции Ляпунова. Найдено базовое репродуктивное число, которое характеризует течение эпидемии в популяции. Проведено численное моделирование для изучения влияния параметров модели на распространение заболевания и представлена иллюстрация теоретических результатов. Также в этой главе представлена модификация модели, в которой учитывается уровень вакцинации популяции. Получены результаты, аналогичные описанным выше. Исследовано влияние уровня вакцинации на распространение заболевания.

1.1 Модель малярии без вакцинации

В этом разделе мы исследуем распространение малярии в популяции людей, где популяция комаров представлена в виде параметра модели.

1.1.1 Эпидемическая модель малярии

Схема, иллюстрирующая распространение малярии в популяции на основе модифицированной модели SEIR, приведена на рис. 1.1. Предположим, что имеются две популяции: человеческая (*хозяин*) и популяция комаров (*вектор*) [11, 15, 31, 52, 53]. Здоровый хозяин может быть заражен вирусом только одним путем — укусом комара. Зараженный хозяин может передать инфекцию восприимчивому комару, который его укусит. Плотность и динамика развития популяций хозяина и вектора сильно отличаются. Векторная популяция намного больше, чем популяция хозяина, а ее продолжительность жизни намного короче. Мы предлагаем модель динамики популяции хозяина при постоянной численности инфицированных комаров.

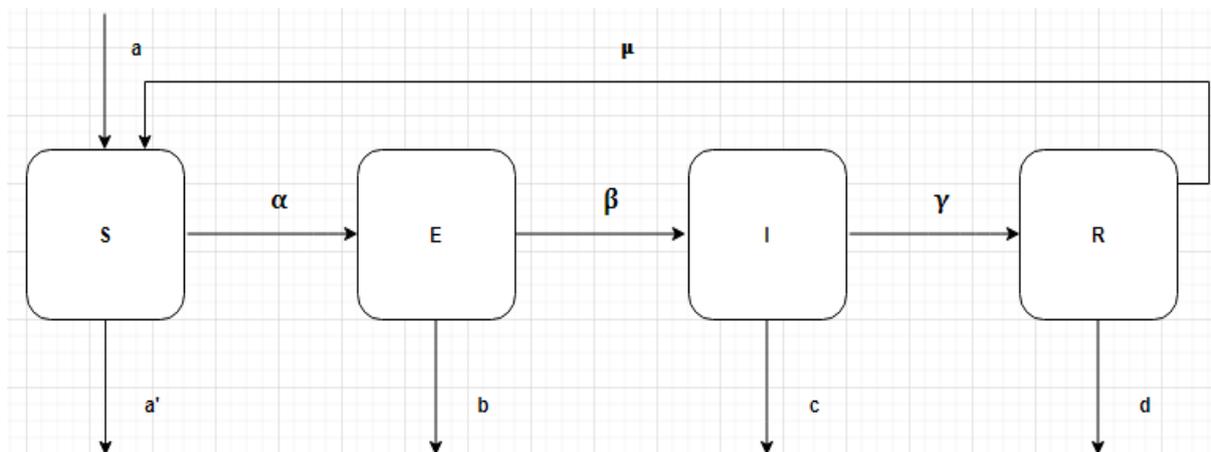


Рис. 1.1: Модель малярии *SEIR*

Популяция хозяина в любой момент времени t разделена на четыре субпопуляции: восприимчивый хозяин $S(t)$, укушенный комаром хозяин $E(t)$, инфицированный хозяин $I(t)$ и выздоровевший хозяин $R(t)$ с общей численностью популяции $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. Предложенная динамическая модель распространения малярии отличается от существующих моделей следующим:

- 1) по сравнению со многими существующими математическими моделями добавлена субпопуляция укушенных комаром, обозначенная через $E(t)$;
- 2) показатели смертности в популяции хозяина различны для разных субпопуляций и обозначены через a' , b , c , d для субпопуляций $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $R(t)$ соответственно. Можно предположить, что $a', b, d < c$. Во многих существующих моделях коэффициенты a' , b , d предполагаются равными;
- 3) коэффициенты перехода из одной субпопуляции в другую обозначаются

соответственно α , β , γ и μ (рис. 1.1);

4) общая численность популяции хозяина меняется во времени и равна $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ в момент времени t ;

5) интенсивность перехода из субпопуляции выздоровевших в восприимчивые положительна, т. е. иммунитет, приобретенный после излечения от малярии, не является устойчивым. Также этот возможный переход обусловлен наличием в одном регионе нескольких видов комаров, передающих малярию.

В модели используются следующие параметры:

- $N(t)$ — численность популяции людей;
- $S(t)$ — численность субпопуляции восприимчивых людей;
- $E(t)$ — численность субпопуляции укушенных комаром людей;
- $I(t)$ — численность субпопуляции инфицированных людей;
- $R(t)$ — численность субпопуляции выздоровевших людей;
- a — коэффициент рождаемости в популяции людей;
- a' — коэффициент смертности среди субпопуляции S ;
- b — коэффициент смертности среди субпопуляции E ;
- c — коэффициент смертности среди инфицированной субпопуляции I ;
- d — коэффициент смертности среди субпопуляции выздоровевших R ;
- α_1 — интенсивность укусов в расчете на одного человека одним комаром (определяется как количество укусов за единицу времени);
- α_2 — уровень укусов инфицированных малярией комаров;
- β — интенсивность перехода людей из субпопуляции E в I , т. е. с начинающимися симптомами заболевания;
- γ — интенсивность излечения людей, т. е. перехода из субпопуляции I в R ;
- μ — коэффициент возвращения людей из выздоровевших в восприимчивые.

Математическая модель динамики субпопуляций может быть представлена аналитически следующей нелинейной системой четырех обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha S(t)I(t) + aN_0 + \mu R(t) - a'S(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} = \alpha S(t)I(t) - bE(t) - \beta E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - dR(t) - \mu R(t), \end{cases} \quad (1.1)$$

где $\alpha = \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}$. При этом параметр α_2 , равный уровню укусов инфицированных малярией комаров, играет первостепенную роль в соотношении между долями восприимчивых и укушенных комаром субпопуляций.

Заданы начальные условия для системы уравнений (1.1):

$$S(0) \geq 0, \quad E(0) \geq 0, \quad I(0) \geq 0, \quad R(0) \geq 0, \quad (1.2)$$

которые обеспечивают начальное условие для общей численности популяции хозяина: $N(0) = N_0 = S(0) + E(0) + I(0) + R(0) \geq 0$. Также можно заметить, что уравнение динамики численности популяции имеет вид

$$\frac{dN(t)}{dt} = N_0 + aN(t) - a'S(t) - bE(t) - cI(t) - dR(t).$$

1.1.2 Область допустимых значений

Предположим, что численность популяции $N(t)$ должна оставаться положительной и ограниченной¹ для любого $t \geq 0$. В следующем утверждении получен вид множества допустимых значений решения системы (1.1) с начальными условиями (1.2).

Утверждение 1.1. Пусть (S, E, I, R) – решение системы дифференциальных уравнений (1.1) с начальными условиями (1.2), $\Omega = \left\{ (S, E, I, R) \in \mathbb{R}_+^4, V_1 \leq N_0, V_2 \leq \frac{\alpha_1\alpha_2}{b+\beta}N_0, V_3 \leq \frac{\alpha_1\alpha_2\beta}{(b+\beta)(c+\gamma)}N_0, V_4 \leq \frac{\alpha_1\alpha_2\beta\gamma}{(b+\beta)(c+\gamma)(d+\mu)}N_0 \right\}$ – замкнутое множество. Тогда Ω является положительно инвариантным и поглощающим для системы (1.1) с начальными условиями (1.2).

¹Для справки см. [34]

Доказательство. Для исследования устойчивости введем вектор-функцию Ляпунова $V(t)$:

$$V(t) = (V_1(t), V_2(t), V_3(t), V_4(t)).$$

Предположим, что функции $V_1(t)$, $V_2(t)$, $V_3(t)$, $V_4(t)$ определены для $\forall t \geq 0$, дифференцируемы и непрерывно дифференцируемы на множестве Ω , содержащем начало координат.

Определим производную функции $V(t)$:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \begin{cases} \frac{dV_1(t)}{dt} = N_0 - V_1(t) - a'S(t), \\ \frac{dV_2(t)}{dt} = \alpha_1\alpha_2N_0 - (b + \beta)V_2(t) - bE(t), \\ \frac{dV_3(t)}{dt} = \alpha_1\alpha_2\beta N_0 - (b + \beta)(c + \gamma)V_3(t) - cI(t), \\ \frac{dV_4(t)}{dt} = \alpha_1\alpha_2\beta\gamma N_0 - (b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)V_4(t) - dR(t). \end{cases} \quad (1.3)$$

Из системы (1.3) очевидно, что

$$\begin{cases} \frac{dV_1}{dt} \leq N_0 - V_1, \\ \frac{dV_2}{dt} \leq \alpha_1\alpha_2N_0 - (b + \beta)V_2, \\ \frac{dV_3}{dt} \leq \alpha_1\alpha_2\beta N_0 - (b + \beta)(c + \gamma)V_3, \\ \frac{dV_4}{dt} \leq \alpha_1\alpha_2\beta\gamma N_0 - (b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)V_4. \end{cases} \quad (1.4)$$

По свойствам функции Ляпунова получаем следующие условия:

$$\begin{cases} \frac{dV_1}{dt} \leq N_0 - V_1 \leq 0 \text{ для } V_1 \geq N_0, \\ \frac{dV_2}{dt} \leq \alpha_1\alpha_2N_0 - (b + \beta)V_2 \leq 0 \text{ для } V_2 \geq \frac{\alpha_1\alpha_2}{b + \beta}N_0, \\ \frac{dV_3}{dt} \leq \alpha_1\alpha_2\beta N_0 - (b + \beta)(c + \gamma)V_3 \leq 0 \text{ для } V_3 \geq \frac{\alpha_1\alpha_2\beta}{(b + \beta)(c + \gamma)}N_0, \\ \frac{dV_4}{dt} \leq \alpha_1\alpha_2\beta\gamma N_0 - (b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)V_4 \leq 0 \text{ для } \\ V_4 \geq \frac{\alpha_1\alpha_2\beta\gamma}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)}N_0. \end{cases} \quad (1.5)$$

Из условий (1.5) следует, что $\frac{dV(t)}{dt} \leq 0$. Это означает, что Ω — положительно инвариантное и поглощающее множество.

Из приведенных уравнений и неравенств (1.3)–(1.5) и с помощью программного обеспечения Maple выводим неравенства для V_1 , V_2 , V_3 и V_4 :

$$\begin{aligned}
0 &\leq V_1(t) \leq N_0 + e^{-t}(V_{0_1} - N_0), \\
0 &\leq V_2(t) \leq \frac{\alpha_1\alpha_2 N_0}{b + \beta} + e^{-(b+\beta)t} \left(V_{0_2} - \frac{\alpha_1\alpha_2 N_0}{b + \beta} \right), \\
0 &\leq V_3(t) \leq \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta N_0}{(b + \beta)(c + \gamma)} + e^{-(b+\beta)(c+\gamma)t} \left(V_{0_3} - \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta N_0}{(b + \beta)(c + \gamma)} \right), \\
0 &\leq V_4(t) \leq \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta \gamma N_0}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)} + \\
&+ e^{-(b+\beta)(c+\gamma)(d+\mu)t} \left(V_{0_4} - \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta \gamma N_0}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)} \right).
\end{aligned}$$

При $t \rightarrow +\infty$ находим, что

$$\begin{aligned}
0 &\leq V_1(t) \leq N_0, \\
0 &\leq V_2(t) \leq \frac{\alpha_1\alpha_2 N_0}{b + \beta}, \\
0 &\leq V_3(t) \leq \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta N_0}{(b + \beta)(c + \gamma)}, \\
0 &\leq V_4(t) \leq \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta \gamma N_0}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)}.
\end{aligned}$$

Тогда можно заключить, что Ω — поглощающее множество.

Действительно, при $t \rightarrow +\infty$ имеем неравенства

$$\begin{aligned}
\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_1 &\leq N_0, \\
\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_2 &\leq \frac{\alpha_1\alpha_2}{b + \beta} N_0, \\
\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_3 &\leq \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta}{(b + \beta)(c + \gamma)} N_0, \\
\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_4 &\leq \frac{\alpha_1\alpha_2 \beta \gamma}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)} N_0.
\end{aligned}$$

Получаем, что Ω является множеством, которое положительно инвариантно и есть поглощающее множество для системы (1.1) с начальными условиями (1.2).

Будем изучать динамику этой эпидемической модели на множестве Ω . \square

1.1.3 Точки равновесия

Опишем две точки равновесия (без болезней и эндемическую) динамической системы, представленной уравнениями (1.1) с начальными условиями (1.2). Для

определения точек равновесия системы (1.1) решаем следующую систему:

$$\begin{cases} -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S(t)I(t) + aN_0 + \mu R(t) - a'S(t) = 0, \\ \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S(t)I(t) - bE(t) - \beta E(t) = 0, \\ \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t) = 0, \\ \gamma I(t) - dR(t) - \mu R(t) = 0. \end{cases} \quad (1.6)$$

В итоге получаем точки равновесия, которые будут подробнее изучены ниже:

1) точка равновесия системы без болезней $E_s = (N_0, 0, 0, 0)$, т. е. это константное решение системы, в которой нет болезней;

2) эндемическая точка равновесия системы $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$. Чтобы ее найти, из второго уравнения системы (1.6) получаем $S = \frac{(b + \beta)E}{\alpha_1\alpha_2 I}$, из третьего уравнения — $E = \frac{c + \gamma}{\beta}I$, из четвертого уравнения — $R = \frac{\gamma}{d + \mu}I$. По результатам второго и третьего уравнений системы (1.6) находим, что $S = \frac{(b + \beta)(c + \gamma)}{\alpha_1\alpha_2\beta}$. Подставив полученные выше выражения S и R , в первое уравнение системы, получаем, что $I = \frac{aN_0\beta(d + \mu)}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu) - \mu\gamma\beta} \left(1 - \frac{a'(b + \beta)(c + \gamma)}{aN_0\alpha_1\alpha_2\beta}\right)$.

Следовательно, эндемическим равновесием модели (1.1) является равновесие $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ с компонентами

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{(b + \beta)(c + \gamma)}{\alpha_1\alpha_2\beta}, \\ E^* &= \frac{c + \gamma}{\beta}I^*, \\ I^* &= \frac{aN_0\beta(d + \mu)}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu) - \mu\gamma\beta} \left(1 - \frac{a'(b + \beta)(c + \gamma)}{aN_0\alpha_1\alpha_2\beta}\right), \\ R^* &= \frac{\gamma}{d + \mu}I^*. \end{aligned}$$

Точка E_e представляет эндемическую точку равновесия модели, в которой есть часть популяций, которая заражена, а также часть, находящаяся в стадии к выздоровлению. Скорость выздоровления зависит от тяжести заболевания и стратегий, принятых для устранения болезни.

1.1.4 Определение базового репродуктивного числа R_0

Определим базовое репродуктивное число R_0 для модифицированной модели $SEIR$, взятой за основу моделирования эпидемического процесса. Это число используется для изучения развития эпидемического процесса и равно ожидаемому количеству вторичных случаев, вызванных первичным инфицированием в

полностью восприимчивой популяции. Важно отметить, что R_0 — безразмерное число. В приложении В описаны методы вычисления базового репродуктивного числа.

Для нахождения числа R_0 построим матрицу G следующего поколения, в которой (i, j) -й элемент g_{ij} представляет собой ожидаемое количество вторичных инфекций типа i , вызванных одним инфицированным индивидуумом типа j , при условии, что популяция типа i полностью восприимчива. То есть каждый элемент матрицы G является репродуктивным числом, но учитываются данные о том, кто кого заражает. Базовое репродуктивное число зависит от спектрального радиуса матрицы G .

С помощью метода следующего поколения («*method of next generation matrix*») определим матрицы F и V , проделав следующие вычисления:

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} S(t) I(t) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta E(t) \\ aN_0 + \mu R(t) \\ \gamma I(t) \end{pmatrix}, \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} -(b + \beta)E(t) \\ -(c + \gamma)I(t) \\ -\frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} S(t) I(t) - a'S(t) \\ -(\mu + d)R(t) \end{pmatrix},$$

отсюда получаем, что

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}^+ + \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} -(b + \beta)E(t) \\ \beta E(t) - (c + \gamma)I(t) \\ aN_0 + \mu R(t) - \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0} S(t) I(t) - a'S(t) \\ \gamma I(t) - (\mu + d)R(t) \end{pmatrix}.$$

Находим матрицы

$$D\mathcal{F}(E_s) = \begin{pmatrix} 0 & \alpha_1 \alpha_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(E_s) = \begin{pmatrix} -(b + \beta) & 0 & 0 & 0 \\ \beta & -(c + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_1 \alpha_2 & -a' & \mu \\ 0 & \gamma & 0 & (\mu + d) \end{pmatrix}.$$

Следовательно,

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \alpha_1 \alpha_2 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} -(b + \beta) & 0 \\ \beta & -(c + \gamma) \end{bmatrix}.$$

Вычислим G по формуле $G = FV^{-1}$, где

$$V^{-1} = \frac{1}{\det(V)} t_{(\text{com}(V))}, \quad \det(V) = (b + \beta)(c + \gamma),$$

$$t_{(com(V))} = \begin{bmatrix} -(c + \gamma) & 0 \\ -\beta & -(b + \beta) \end{bmatrix}.$$

Окончательно получаем уравнения

$$G = FV^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{\alpha_1\alpha_2\beta}{(b+\beta)(c+\gamma)} & -\frac{\alpha_1\alpha_2}{c+\gamma} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$R_0 = \rho(-G) = \rho(-FV^{-1}) = \frac{\alpha_1\alpha_2\beta}{(b + \beta)(c + \gamma)}.$$

Если $R_0 \leq 1$ и как минимум один человек заражен, а инфекция не может развиваться, говорят, что система стабильна. Если $R_0 \geq 1$, то число инфицированных увеличивается и болезнь может охватить популяцию. Численное исследование даст нам более наглядную картину о распространении заболевания в популяции относительно числа R_0 .

Отметим, что эндемическая точка равновесия E_e существует, если $R_0 > 1$.

1.1.5 Исследование устойчивости точек равновесия

Следующее утверждение представляет условия локальной устойчивости точки равновесия без болезней.

Утверждение 1.2. *Точка равновесия без болезни $E_s = (N_0, 0, 0, 0)$ локально асимптотически устойчива, если $R_0 < 1$, и неустойчива, если $R_0 > 1$.*

Доказательство. Матрица Якоби, соответствующая системе (1.1), имеет вид

$$J(S, E, I, R) = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I - a' & 0 & -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S & \mu \\ \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I & -b - \beta & \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu \end{pmatrix}$$

и в точке E_s равна

$$J(E_s) = \begin{pmatrix} -a' & 0 & -\alpha_1\alpha_2 & \mu \\ 0 & -b - \beta & \alpha_1\alpha_2 & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu \end{pmatrix}.$$

Найдем собственные значения этой матрицы, приравняв следующий определитель к нулю:

$$\begin{vmatrix} -a' - \lambda & 0 & -\alpha_1\alpha_2 & \mu \\ 0 & -b - \beta - \lambda & \alpha_1\alpha_2 & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Получаем уравнение

$$(a' + \lambda)(d + \mu + \lambda)[(b + \beta + \lambda)(c + \gamma + \lambda) - \beta\alpha_1\alpha_2] = 0.$$

Находим два корня: $\lambda_1 = -a'$ и $\lambda_2 = -(d + \mu)$. Определим еще два корня λ_3 и λ_4 , решая уравнение второй степени

$$\lambda^2 + (b + c + \beta + \gamma)\lambda + (b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2 = 0,$$

которое переписываем в виде

$$\lambda^2 + A\lambda + B = 0,$$

где $A = b + c + \beta + \gamma$, $B = (b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2$. Определитель равен $\Delta = A^2 - 4B$.

Рассмотрим возможные случаи:

1. Если $\Delta = 0$, получаем отрицательное действительное собственное число, поэтому равновесие без заболевания E_s локально устойчиво.

2. Если $\Delta > 0$, получаем корни

$$\lambda_3 = -\frac{A + \sqrt{\Delta}}{2} = -\frac{A + \sqrt{A^2 - 4B}}{2}, \quad \lambda_4 = \frac{-A + \sqrt{\Delta}}{2} = \frac{-A + \sqrt{A^2 - 4B}}{2}.$$

Отметим, что знак λ_3 и λ_4 зависит от знака B . Опишем такие случаи:

а) если $B > 0$, т. е. $(b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2 > 0$ ($R_0 < 1$), тогда

$$\lambda_3 < -\frac{A + \sqrt{A^2}}{2} = -A < 0, \quad \lambda_4 < \frac{-A + \sqrt{A^2}}{2} = 0.$$

Таким образом, все собственные числа отрицательны;

б) если $B < 0$, т. е. $(b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2 < 0$ ($R_0 > 1$), тогда

$$\lambda_3 = -\frac{A + \sqrt{A^2 - 4B}}{2} < 0, \quad \lambda_4 = \frac{-A + \sqrt{A^2 - 4B}}{2} > 0.$$

Существует положительное собственное число.

Равновесие без заболеваний E_s локально асимптотически устойчиво, если $R_0 < 1$, и неустойчиво, если $R_0 > 1$.

3. Если $\Delta < 0$, получаем два собственных числа с отрицательными вещественными частями, поэтому равновесие без заболевания E_s локально устойчиво. \square

Следующее утверждение представляет условия локальной устойчивости эндемического равновесия E_e .

Утверждение 1.3. *Локально асимптотически стабильная эндемичная точка равновесия равна $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$, если $R_0 > 1$ и $\frac{((b+\beta)(c+\gamma)(d+\mu) - \mu\gamma\beta)(b+c+d+\beta+\gamma+\mu+a') + \alpha_1\alpha_2aN_0(d+\mu)}{a'(b+\beta)(c+\gamma)(d+\mu)} > 1$.*

Доказательство. Матрица Якоби, соответствующая системе (1.1), имеет вид

$$J(S, E, I, R) = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I - a' & 0 & -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S & \mu \\ \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I & -b - \beta & \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu \end{pmatrix}$$

и в точке $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ предстает как

$$J(E_e) = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^* - a' & 0 & -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S^* & \mu \\ \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^* & -b - \beta & \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S^* & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu \end{pmatrix}.$$

Найдем собственные значения этой матрицы, приравняв ее определитель к нулю. Получаем уравнение

$$\lambda^4 + A_1\lambda^3 + A_2\lambda^2 + A_3\lambda + A_4 = 0,$$

в котором

$$\begin{aligned} A_1 &= b + c + d + \beta + \gamma + \mu + a' + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*, \\ A_2 &= (a' + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*)(b + c + d + \beta + \gamma + \mu) + d + \mu - \beta\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S^*, \\ A_3 &= \frac{\alpha_1^2\alpha_2^2}{N_0}S^*I^*(1 - \frac{\beta}{N_0}) - \frac{\beta\alpha_1\alpha_2a'}{N_0}S^* + \\ &\quad + (d + \mu)((a' + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*)(b + c + d + \beta + \gamma + \mu) - \frac{\beta\alpha_1\alpha_2}{N_0}S^*), \\ A_4 &= (\frac{\alpha_1^2\alpha_2^2}{N_0}S^*I^*(1 - \frac{\beta}{N_0}) - \frac{\beta\alpha_1\alpha_2}{N_0}S^*a')(d + \mu) + \frac{\mu\beta\gamma\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*. \end{aligned}$$

Характеристическое уравнение имеет четыре решения, которые являются собственными значениями матрицы $J(E_e)$.

Равновесие E_e асимптотически устойчиво, если

$$\begin{aligned} A_1 &> 0, \\ A_4 &> 0, \\ A_1 A_2 - A_3 &> 0, \\ A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1^2 A_4 &> 0, \end{aligned}$$

в котором A_1, A_2, A_3, A_4 определены выше.

Это нетрудно доказать, применив критерий Рауса-Гурвица. Запишем вспомогательную матрицу

$$\begin{vmatrix} 1 & A_2 & A_4 & 0 & 0 \\ A_1 & A_3 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{A_1 A_2 - A_3}{A_1} & A_4 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1^2 A_4}{A_1 A_2 - A_3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{vmatrix}.$$

Применяя критерий Гурвица, получаем, что система (1.1) асимптотически устойчива в точке равновесия E_e , если выполнены неравенства

$$\begin{aligned} A_1 &> 0, \\ A_4 &> 0, \\ \frac{A_1 A_2 - A_3}{A_1} &> 0, \\ \frac{A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1^2 A_4}{A_1 A_2 - A_3} &> 0, \end{aligned}$$

Из $\frac{A_1 A_2 - A_3}{A_1} > 0$ и $A_1 > 0$ следует, что $A_1 A_2 - A_3 > 0$. Четвертое неравенство эквивалентно $A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1^2 A_4 > 0$.

Следовательно, мы получаем систему:

$$\begin{aligned} A_1 &> 0, \\ A_4 &> 0, \\ A_1 A_2 - A_3 &> 0, \\ A_1 A_2 A_3 - A_3^2 - A_1^2 A_4 &> 0. \end{aligned}$$

Собственные значения имеют отрицательные вещественные части, если они удовлетворяют критериям Рауса-Гурвица. Таким образом, все собственные значения характеристического уравнения имеют отрицательные действительные части тогда и только тогда, когда $R_0 > 1$ и $A_1 A_2 A_3 > A_3^2 - A_1^2 A_4$, то есть

$$\frac{((b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu) - \mu\gamma\beta)(b + c + d + \beta + \gamma + \mu + a') + \alpha_1 \alpha_2 a N_0 (d + \mu)}{a'(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)} > 1.$$

Это показывает, что эндемическое равновесие заболевания E_e локально асимптотически устойчиво. Отсюда следует справедливость утверждения. \square

1.1.6 Численное моделирование

С помощью численных экспериментов в последние десятилетия моделируют развитие эпидемий таких заболеваний как ВИЧ, оспа, ящур, малярия, ОРВИ (SARS), новый грипп (H1N1) и в последнее время вирус SARS-COV-2, также использующий модель динамики SARS-COV-2, основанную на методе прецедентов [58].

Опишем численное моделирование эпидемической модели малярии с использованием программы Matlab. Значения параметров модели выбираются произвольно. Как уже отмечалось, человек, зараженный вирусом малярии через инфекционного комара, заразен только в период уязвимости, который длится несколько дней.

Приведем значения параметров, используемых для численного моделирования на рис.1.2:

Таблица 1.1: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 1.2.

α_1	α_2	β	γ	μ	a	a'	b	c	d	t_{max}	R_0
<i>На рис. 1.2, а</i>											
0.8	0.9	0.3	0.4	0.01	0.8	0.01	0.2	0.4	0.01	60	0.54
<i>На рис. 1.2, б</i>											
0.8	0.9	0.5	0.15	0.01	0.8	0.01	0.05	0.15	0.01	60	2.18

На рис. 1.2 (а) при $R_0 < 1$ наблюдается заболевание в популяции с меньшим риском, поскольку поведение кривых, соответствующих субпопуляциям, является близким к линейному, заболевание со временем исчезнет в популяции. На рис. 1.2 (б) при $R_0 > 1$ видно, что инфицированная субпопуляция I быстро увеличивается по сравнению с субпопуляцией укушенных комаром, но еще не

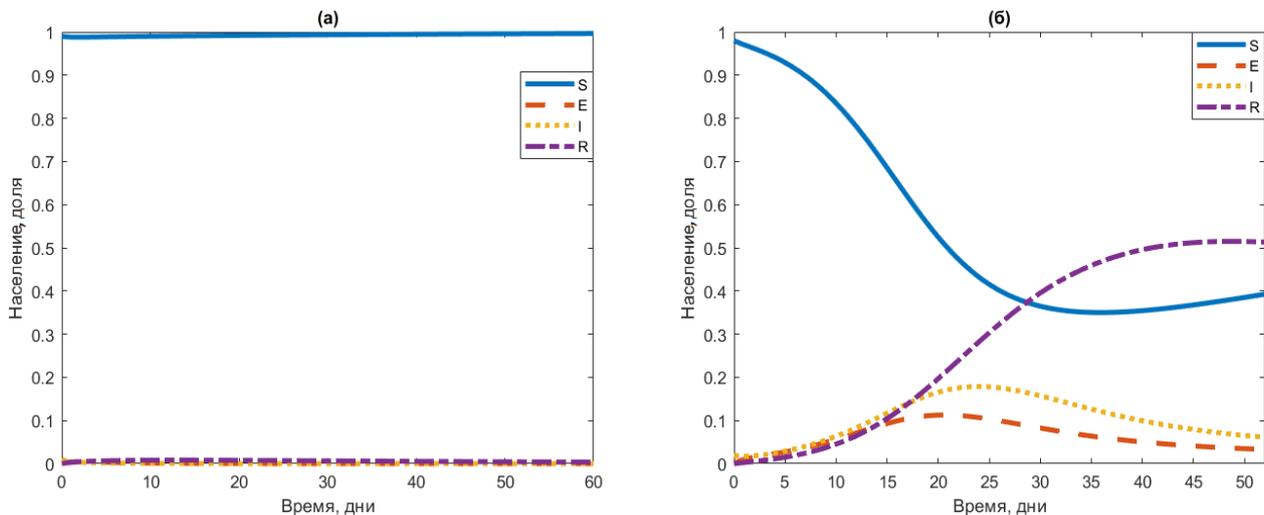


Рис. 1.2: Развитие эпидемического процесса при $R_0 \leq 1$ (а) и $R_0 \geq 1$ (б).

больной субпопуляцией E . В этом состоянии эпидемия быстро развивается, и все население рискует заразиться. Поскольку малярия длится недолго, то большая часть населения имеет тенденцию к выздоровлению.

Для устранения этого заболевания мы предлагаем использовать вакцинацию в качестве действенного средства изменения динамики субпопуляций. Целью вакцинации является иммунизация популяции. Стоит отметить, что в настоящее время не существует высокоэффективной вакцины от малярии. Существующие вакцины имеют эффективность 35–50% и защищают человека на несколько месяцев. Это стоит учитывать при выборе параметров, определяющих вакцинацию. Эпидемическая модель малярии при наличии вакцинации будет рассмотрена в следующем параграфе.

1.2 Модель малярии с вакцинацией

В этом разделе мы исследуем распространение малярии в популяции людей, где популяция комаров представлена в качестве параметра модели, а в популяции людей была проведена вакцинация, чтобы избавиться от этой болезни.

1.2.1 Эпидемическая модель малярии с вакцинацией

Схема, иллюстрирующая распространение малярии среди популяции, в которой проводится вакцинация против малярии, изображена на рис. 1.3. Предполагается, что имеется две популяции, *хозяин* (человеческая популяция) и *вектор* (популяция комаров), но в работе рассматривается только человеческая попу-

ляция, учитывая популяцию комаров в виде параметра модели. В представленной модели вакцинация проводится среди восприимчивой части популяции. Для учета вакцинации в модель вводится параметр dv , равный проценту вакцинированных индивидуумов в популяции. Популяция предполагается незамкнутой.

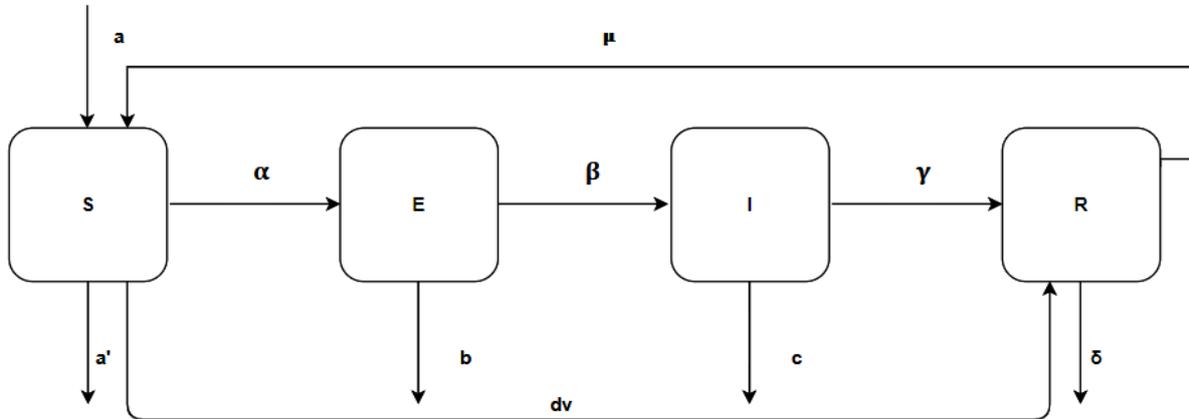


Рис. 1.3: SEIR модель малярии с вакцинацией

В модели используются следующие обозначения:

- $N(t)$ — численность популяции людей;
- $S(t)$ — численность субпопуляции восприимчивых людей;
- $E(t)$ — численность субпопуляции укушенных комаром людей;
- $I(t)$ — численность субпопуляции инфицированных людей;
- $R(t)$ — численность субпопуляции выздоровевших людей;
- a — коэффициент рождаемости в популяции людей;
- a' — коэффициент смертности в субпопуляции S ;
- b — коэффициент смертности в субпопуляции E ;
- c — коэффициент смертности в инфицированной субпопуляции I ;
- δ — коэффициент смертности в субпопуляции выздоровевших R ;
- α_1 — интенсивность укусов в расчете на одного человека одним комаром (определяется как количество укусов за единицу времени);
- α_2 — коэффициент активности заразности инфицированных малярией комаров;

- β — интенсивность перехода людей из субпопуляции E в I с начинающимися симптомами заболевания;
- γ — интенсивность излечения людей, т. е. их перехода из субпопуляции I в R ;
- μ — коэффициент перехода людей из субпопуляции выздоровевших в восприимчивые;
- $dv \in (0, 1)$ — уровень вакцинации восприимчивой части популяции.

Математическая модель динамики субпопуляций в случае вакцинации может быть представлена аналитически следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha I(t)S(t) + aN_0 + \mu R(t) - a'S(t) - dvS(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} = \alpha I(t)S(t) - bE(t) - \beta E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) + dvS(t) - \delta R(t) - \mu R(t), \end{cases} \quad (1.7)$$

где $\alpha = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{N_0}$.

Отметим, что вакцинация учитывается через слагаемое $dvS(t)$, которое присутствует в правых частях первого и четвертого уравнений со знаками минус и плюс соответственно. Предполагается, что параметр dv не меняется во времени. В данной главе влияние этого параметра на развитие эпидемии демонстрируется с помощью численного моделирования в параграфе 1.2.4.

Заданы начальные условия для системы уравнений (1.7):

$$S(0) \geq 0, \quad E(0) \geq 0, \quad I(0) \geq 0, \quad R(0) \geq 0, \quad (1.8)$$

следовательно, начальное условие для общей численности популяции есть $N(0) = N_0 = S(0) + E(0) + I(0) + R(0) \geq 0$.

1.2.2 Точки равновесия

В этом разделе изучим две точки равновесия, а именно, равновесие без болезни и эндемическую точку равновесия динамической системы, описанной уравнениями (1.7) с начальными условиями (1.8).

Для определения точек равновесия системы (1.7) решаем следующую систему:

$$\begin{cases} -\alpha I(t)S(t) + aN_0 + \mu R(t) - a'S(t) - dvS(t) = 0, \\ \alpha I(t)S(t) - bE(t) - \beta E(t) = 0, \\ \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t) = 0, \\ \gamma I(t) + dvS(t) - \delta R(t) - \mu R(t) = 0. \end{cases}$$

Рассмотрим два решения этой системы (интересующие нас точки равновесия):

1) точка равновесия без болезни $E_s = (N_0, 0, 0, 0)$;

2) точка равновесия $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$, где

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{(b + \beta)(c + \gamma)}{\alpha_1 \alpha_2 \beta}, \\ E^* &= \frac{c + \gamma}{\beta} I^*, \\ I^* &= \frac{(b + \beta)(c + \gamma)((\delta + \mu)(aN_0 - a') - \delta dv)}{\alpha_1 \alpha_2 ((b + \beta)(c + \gamma)(\delta + \mu) - \mu \gamma \beta)}, \\ R^* &= \frac{\gamma}{\delta + \mu} I^* + \frac{dv}{\delta + \mu} S^*. \end{aligned}$$

Точка E_e называется эндемической точкой равновесия, при которой есть ненулевая часть популяции восприимчивых, укушенных, зараженных и выздоровевших. Скорость выздоровления зависит от тяжести заболевания и стратегий, используемых для устранения болезни.

Замечание 1.1. Способ вычисления базового репродуктивного числа R_0 описан в статье [8]. В данной статье R_0 остается неизменным по сравнению с R_0 , вычисленным в работе [8], и это число равно

$$R_0 = \frac{\alpha_1 \alpha_2 \beta}{(b + \beta)(c + \gamma)}. \quad (1.9)$$

1.2.3 Исследование устойчивости точек равновесия

Локальная устойчивость точки равновесия без болезни

В этом разделе получены условия устойчивости точек равновесия в эпидемической модели в случае вакцинации.

Утверждение 1.4. Если $R_0 < 1$, то точка равновесия без болезни $E_s = (N_0, 0, 0, 0)$ локально асимптотически устойчива.

Доказательство. Матрица Якоби, соответствующая системе (1.7), имеет вид

$$J(S, E, I, R) = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I - a' - dv & 0 & -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S & \mu \\ \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I & -b - \beta & \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке E_s равна

$$J(E_s) = \begin{pmatrix} -a' - dv & 0 & -\alpha_1\alpha_2 & \mu \\ 0 & -b - \beta & \alpha_1\alpha_2 & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Найдем собственные значения этой матрицы $J(E_s)$, приравняв ее определитель к нулю, получаем уравнение

$$\lambda^4 + B_1\lambda^3 + B_2\lambda^2 + B_3\lambda + B_4 = 0,$$

где

$$B_1 = a' + \delta + \mu + dv + \beta + b + c + \gamma,$$

$$B_2 = (a' + dv)(\delta + \mu) + dv\mu + (b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2 + (a' + dv + \delta + \mu)(b + \beta + c + \gamma),$$

$$B_3 = (a' + dv + \delta + \mu)[(b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2] + [(a' + dv)(\delta + \mu) + dv\mu](b + \beta + c + \gamma),$$

$$B_4 = [(a' + dv)(\delta + \mu) + dv\mu][(b + \beta)(c + \gamma) - \beta\alpha_1\alpha_2] + \mu dv.$$

Характеристическое уравнение имеет четыре решения, которые являются собственными значениями матрицы $J(E_s)$. Критерий Рауса-Гурвица заключается в следующем. Чтобы динамическая система (1.7) была устойчива, необходимо и достаточно, чтобы все главные диагональные миноры определителя Гурвица были бы положительны при условии, что коэффициент при наибольшей степени в характеристическом уравнении был бы положителен. Используем этот

критерий, для чего записываем вспомогательную матрицу

$$\begin{vmatrix} 1 & B_2 & B_4 & 0 & 0 \\ B_1 & B_3 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{B_1 B_2 - B_3}{B_1} & B_4 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4}{B_1 B_2 - B_3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ B_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{vmatrix}$$

Применяя критерий Рауса-Гурвица, получаем, что система (1.7) асимптотически устойчива в точке равновесия E_s , если выполнены неравенства

$$\begin{aligned} B_1 &> 0, \\ \frac{B_1 B_2 - B_3}{B_1} &> 0, \\ \frac{B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4}{B_1 B_2 - B_3} &> 0, \\ B_4 &> 0, \end{aligned}$$

что эквивалентно системе

$$\begin{aligned} B_1 &> 0, \\ B_1 B_2 - B_3 &> 0, \\ B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4 &> 0, \\ B_4 &> 0. \end{aligned}$$

Проверим справедливость этих неравенств при условии, что $R_0 < 1$. Неравенство $R_0 < 1$ эквивалентно неравенству $(b + \beta)(c + \gamma) - \alpha_1 \alpha_2 \beta > 0$. Очевидно, что $B_1 > 0$. Из условия $R_0 < 1$ следует, что $B_4 > 0$. Подставляя выражения для B_1 , B_2 и B_3 в выражение $B_1 B_2 - B_3$, после несложных алгебраических преобразований получаем, что $B_1 B_2 - B_3 > 0$ при $R_0 < 1$. Аналогично получаем, что $B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1^2 B_4 > 0$ при $R_0 < 1$. Алгебраические вычисления были сделаны с использованием программы Matlab. Утверждение доказано. \square

Локальная устойчивость эндемического равновесия E_e

Утверждение 1.5. *Если $R_0 > 1$ и $dv < \frac{1}{\delta}(\delta + \mu)(aN_0 - a')$, то эндемичная точка равновесия $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ локально асимптотически устойчива.*

Доказательство. Матрица Якоби, соответствующая системе (1.7), имеет вид:

$$J(S, E, I, R) = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I - a' - dv & 0 & -\frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S & \mu \\ \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I & -b - \beta & \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ равна

$$J(E_e) = \begin{pmatrix} -\alpha_1\alpha_2\frac{I^*}{N_0} - a' - dv & 0 & -\alpha_1\alpha_2\frac{S^*}{N_0} & \mu \\ \alpha_1\alpha_2\frac{I^*}{N_0} & -b - \beta & \alpha_1\alpha_2\frac{S^*}{N_0} & 0 \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Определим собственные значения этой матрицы $J(E_e)$. Приравняв ее определитель к нулю, получаем уравнение:

$$\lambda^4 + C_1\lambda^3 + C_2\lambda^2 + C_3\lambda + C_4 = 0,$$

где

$$\begin{aligned} C_1 &= b + c + \delta + \beta + \gamma + \mu + a' + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*, \\ C_2 &= (a' + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*)(\delta + \mu) + b + \beta + c + \gamma + \\ &\quad + (a' + \delta + \mu + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*)(b + c + \beta + \gamma) \\ &\quad - \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}S^*, \\ C_3 &= (a' + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*)(\delta + \mu)(b + c + \beta + \gamma) + \\ &\quad + (b + \beta)(c + \gamma)(a' + \delta + \mu + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*) \\ &\quad - \frac{\beta\alpha_1\alpha_2}{N_0}S^*, \\ C_4 &= (b + \beta)(c + \gamma)(\delta + \mu)(a' + \frac{\alpha_1\alpha_2}{N_0}I^*) + \\ &\quad + \frac{\beta\mu\alpha_1\alpha_2}{N_0}(dvS^* + \gamma I^*) - \frac{\alpha_1\alpha_2\beta a'(\delta + \mu)}{N_0}S^*. \end{aligned}$$

Характеристическое уравнение имеет четыре решения, которые являются собственными значениями матрицы $J(E_e)$.

Используем критерии Рауса-Гурвица для изучения устойчивости системы в точке E_e . Для этого запишем вспомогательную матрицу (матрицу Гурвица):

$$\begin{vmatrix} 1 & C_2 & C_4 & 0 & 0 \\ C_1 & C_3 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{C_1 C_2 - C_3}{C_1} & C_4 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{C_3(C_1 C_2 - C_3) - C_1^2 C_4}{C_1 C_2 - C_3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{vmatrix}$$

Применяя критерий Рауса-Гурвица, получаем, что система (1.7) асимптотически устойчива в точке равновесия E_e , если выполнены неравенства:

$$\begin{aligned} C_1 &> 0, \\ \frac{C_1 C_2 - C_3}{C_1} &> 0, \\ \frac{C_3(C_1 C_2 - C_3) - C_1^2 C_4}{C_1 C_2 - C_3} &> 0, \\ C_4 &> 0, \end{aligned}$$

что эквивалентно системе

$$\begin{aligned} C_1 &> 0, \\ C_4 &> 0, \\ C_1 C_2 - C_3 &> 0, \\ C_3(C_1 C_2 - C_3) - C_1^2 C_4 &> 0. \end{aligned}$$

Проверим справедливость этих неравенств при условии, что $R_0 > 1$ и $dv < \frac{1}{\delta}(\delta + \mu)(aN_0 - a')$. Очевидно, что $C_1 > 0$, если $I^* > 0$, последнее неравенство выполнено при $dv < \frac{1}{\delta}(\delta + \mu)(aN_0 - a')$. Из условия $R_0 > 1$ следует, что $S^* < 1$. Подставляя выражения S^* , I^* , R^* и E^* в C_1 , C_2 , C_3 и C_4 , после несложных алгебраических преобразований получаем, что последняя система неравенств выполняется. Алгебраические вычисления были сделаны с использованием программы Matlab. Утверждение доказано. \square

1.2.4 Численное моделирование

В этом разделе описываются результаты численного моделирования, в котором учитывается вакцинация населения как способ борьбы с малярией. При

моделировании использовалась программа Matlab. Параметры, для которых проводилось численное моделирование с вакцинацией, приведены в следующей таблице:

Таблица 1.2: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 1.4 и 1.5

α_1	α_2	β	γ	μ	a	a'	b	c	δ	t_{max}	R_0
<i>На рис. 1.4</i>											
0.8	0.9	0.3	0.4	0.01	0.8	0.01	0.2	0.4	0.01	60	0.54
<i>На рис. 1.5</i>											
0.8	0.9	0.5	0.15	0.01	0.8	0.01	0.05	0.15	0.01	60	2.18

Особое внимание уделяется изучению влияния значений параметра dv , характеризующего уровень вакцинации популяции, на характер развития эпидемии. Были рассмотрены следующие значения параметра dv : 0.00, 0.03, 0.08, 0.15, 0.25, 0.50 для двух наборов других параметров, представленных в таблице выше, с разными значениями R_0 : 0.54 для первого набора данных и 2.18 для второго набора. Значение R_0 вычислено по формуле (1.9) для каждого набора данных.

На рис. 1.4 представлены результаты численного моделирования динамики популяции для первого набора данных, для которого $R_0 < 1$. Если посмотреть на график a_1 , то можно заметить, что заболевание практически отсутствует, а поведение кривых, показывающих динамику субпопуляций близко к линейному, что говорит о стабильности состава популяции. На графиках a_2, a_3 рис. 1.4, при низком проценте вакцинации населения (3% и 8%) кривая субпопуляции выздоравливающих $R(t)$ имеет экспоненциальный рост, кривая субпопуляции восприимчивых людей имеет тенденцию к постепенному уменьшению, т.е. восприимчивые переходят в группу выздоравливающих, а кривая субпопуляции инфицированных $I(t)$ практически равна нулю, то есть заболевание полностью исчезает из популяции. На рис. 1.4 (графики a_4, a_5, a_6) при увеличении процента вакцинированного населения (15%, 25% и 50%) кривая субпопуляции выздоравливающих людей быстро растет и становится практически линейной в определенный момент времени. Кривая субпопуляции восприимчивых быстро уменьшается, прежде чем стать линейной, а кривая субпопуляции инфицированных $I(t)$ практически равна нулю, другими словами, болезнь полностью исчезает из популяции.

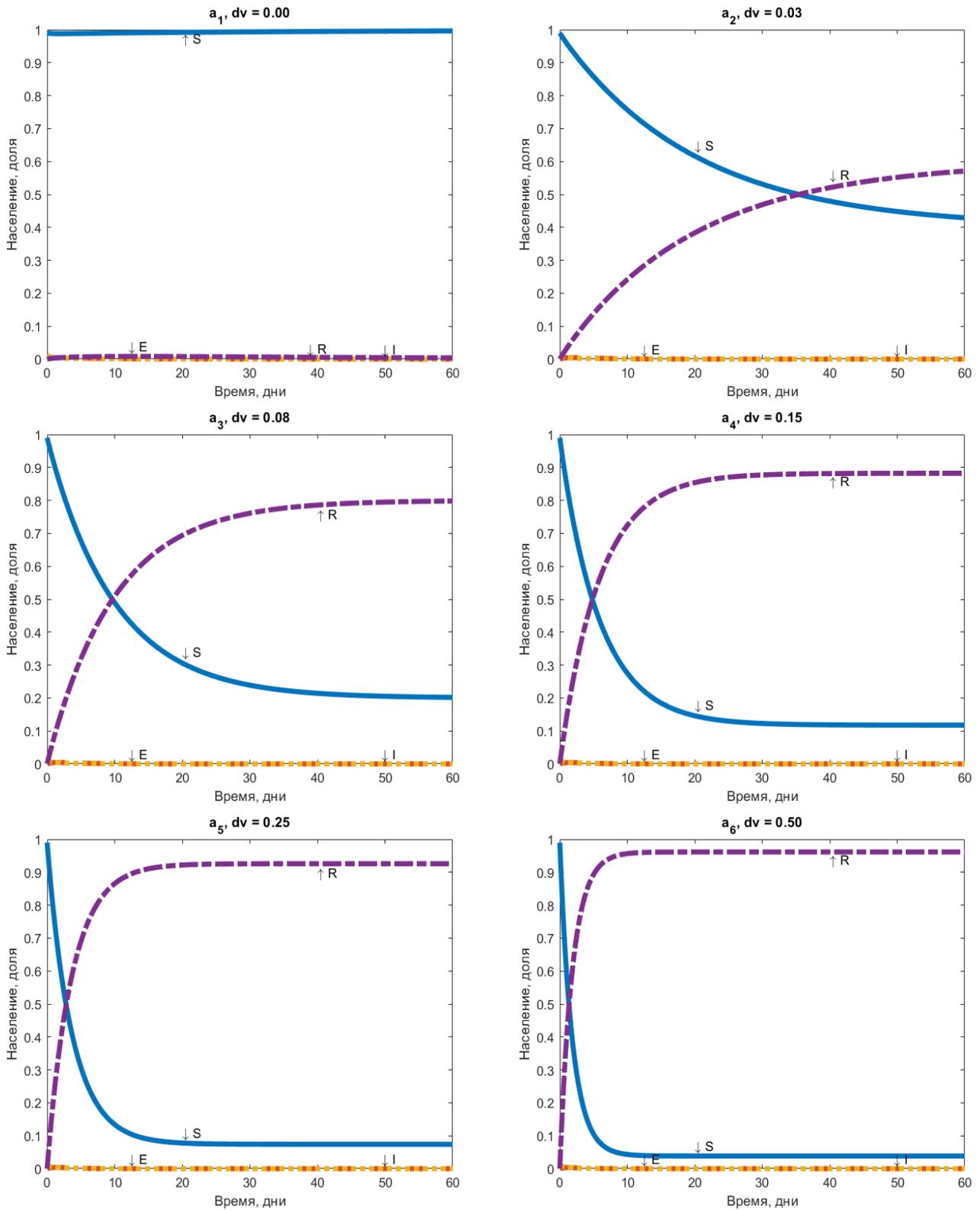


Рис. 1.4: Развитие эпидемического процесса при $R_0 < 1$ для различных значений dv .

Рассмотрим второй набор данных, для которого $R_0 > 1$. На графике b_1 рис. 1.5 можно заметить, что заболевание присутствует в популяции, и кривые, соответствующие субпопуляциям, немонотонны, $S(t)$ сначала убывает, потом возрастает, тогда как $R(t)$, $E(t)$ и $I(t)$ сначала возрастают, потом убывают. На

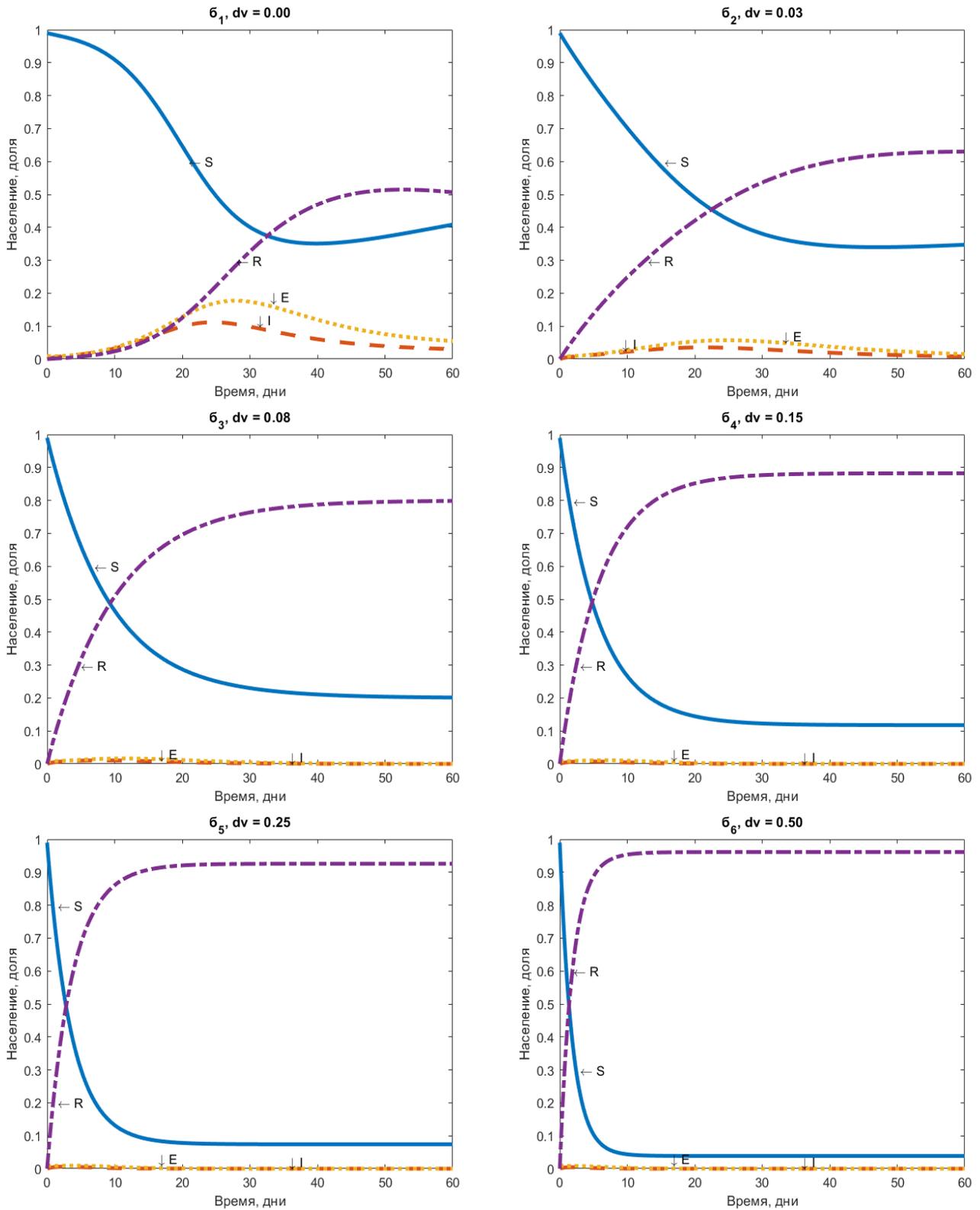


Рис. 1.5: Развитие эпидемического процесса при $R_0 > 1$ для различных значений dv .

графиках b_2 и b_3 рис. 1.5 при низком проценте вакцинации населения (3% и 8% соответственно) кривая субпопуляции выздоравливающих $R(t)$ имеет близкий к экспоненциальному рост, субпопуляция восприимчивых $S(t)$ быстро сокращается и переходит в группу выздоровевших $R(t)$ благодаря вакцинации, при

этом субпопуляция инфицированных $I(t)$ в некоторый момент времени становится линейной, то есть, заболевание постепенно исчезает из популяции благодаря вакцинации населения. На графиках b_4 , b_5 и b_6 рис. 1.5 при высоком проценте вакцинированного населения (15%, 25% и 50% соответственно) кривая субпопуляции выздоровевших $R(t)$ быстро возрастает и в определенный момент становится практически линейной. Кривая субпопуляции восприимчивых $S(t)$ быстро убывает и также становится близкой к линейной функции, а кривая субпопуляции инфицированных $I(t)$ практически равна нулю на всем временном интервале, что свидетельствует о полном исчезновении болезни в популяции.

Численное моделирование несомненно демонстрирует, что вакцинация играет важную роль в обеспечении устойчивости населения к болезни и предотвращении развития эпидемии. Несмотря на то, что не существует высокоэффективной вакцины от малярии, кажется крайне важным вакцинировать население имеющимися вакцинами, а также рекомендовать использование других профилактических средств борьбы с малярией (лекарства, пропитанные противомоскитные сетки и т. д.), чтобы уменьшить значения параметров, характеризующих скорость передачи болезни.

Теперь проведем исследование влияния вакцинации на популяцию человека при различных уровнях заражения вирусом. Уровень заражения описывается с помощью R_0 , что представляет собой количество базовых репродукций, значение которых получено с использованием параметров, приведенных в таблицах ниже. Для каждого значения R_0 мы применим различные значения уровня вакцинации. Используем следующие значения dv : 0.08, 0.25, 0.75 для разных значений от R_0 : 0.72, 2.5, 3 и 5. Значение R_0 вычисляется по формуле (1.9) для каждого набора данных, который находится в таблицах ниже.

Таблица 1.3: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 1.6.

α_1	α_2	β	γ	μ	a	a'	b	c	δ	t_{max}	R_0
<i>На рис. 1.6</i>											
0.8	0.9	0.3	0.2	0.01	0.8	0.01	0.2	0.4	0.01	60	0.72

При использовании данных из таблицы 1.3, для которых $R_0 = 0.72$, можно заметить, что на первом графике заболевание практически отсутствует, а поведение кривых, показывающих динамику субпопуляций, близко к линейно-

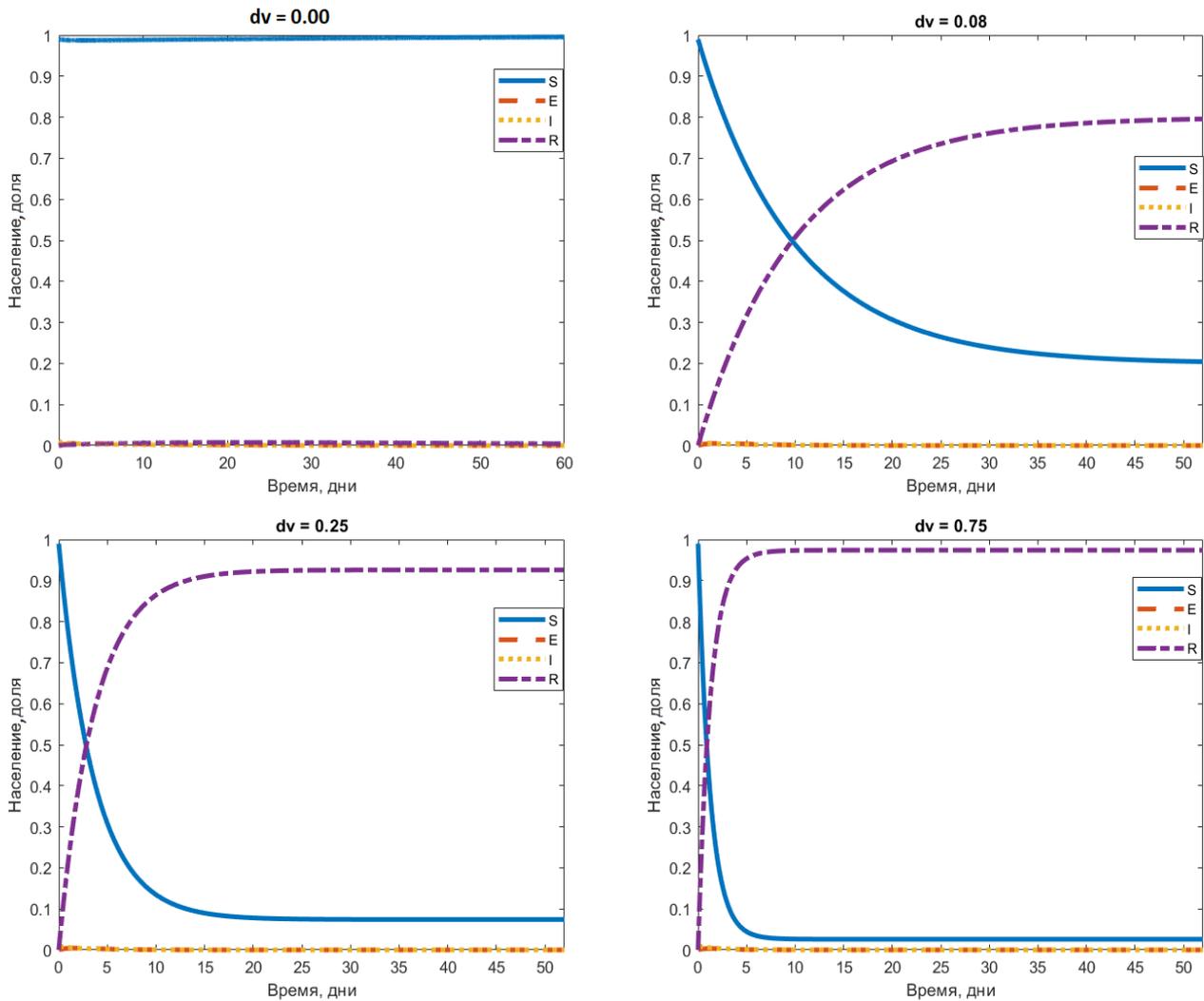


Рис. 1.6: Развитие эпидемического процесса при $R_0 = 0.72$ для различных значений dv .

му, что указывает на стабильность состава популяции, т.е. заболевание исчезнет через некоторое время. При уровне вакцинации популяции, равному 8%, мы обнаруживаем, что восприимчивая популяция ($S(t)$) быстро переходит в группу восстановленной популяции ($R(t)$), а кривые ясно показывают, что численность восприимчивой популяции быстро уменьшается, в то время как кривая, представляющая восстановленную популяцию растет в геометрической прогрессии. При уровне вакцинации 25% отмечается очень быстрый рост восстановленной популяции ($R(t)$). Кривая восстановленной популяции экспоненциально растет до достижения стационарного значения. С другой стороны, восприимчивая популяция ($S(t)$) представляет собой кривую, которая экспоненциально убывает до достижения стационарного значения. При уровне вакцинации 75% кривая восстановленной популяции ($R(t)$) достигает практически постоянного значения менее чем за 5 дней, а кривая восприимчивой популяции ($S(t)$) имеет по-

хожее поведение, но она убывает до минимальных значений, а потом остается константой. Болезнь практически отсутствует, так как скорость передачи R_0 низкая, и человек, зараженный и способный передавать вирус, может заразить в среднем менее одного человека. Репрезентативные кривые для подвергшейся воздействию популяции ($E(t)$) и инфицированной популяции ($I(t)$) практически линейны.

Таблица 1.4: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 1.7.

α_1	α_2	β	γ	μ	a	a'	b	c	δ	t_{max}	R_0
<i>На рис. 1.7</i>											
0.9	0.9	0.66	0.15	0.01	0.8	0.01	0.05	0.15	0.01	60	2.5

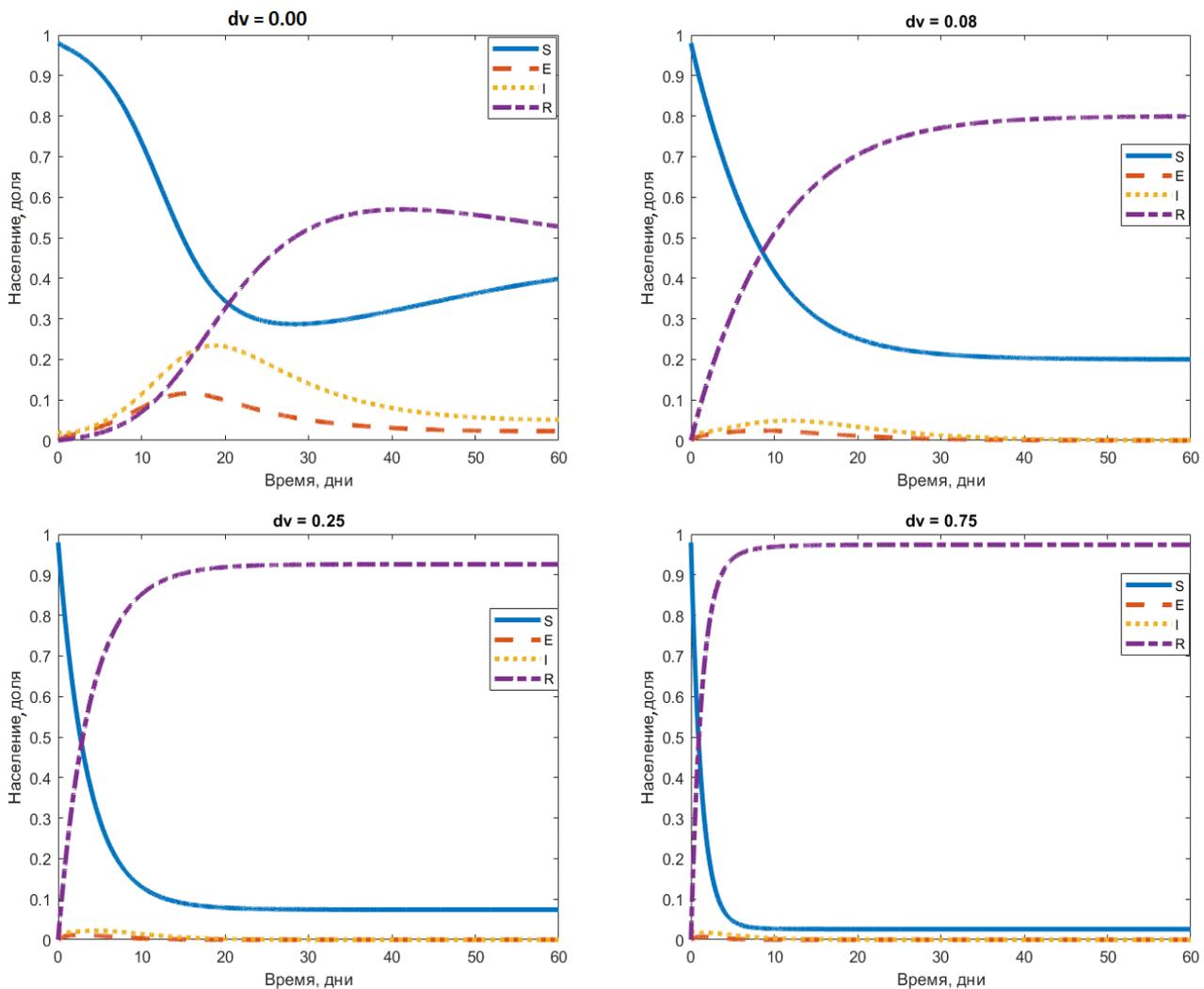


Рис. 1.7: Развитие эпидемического процесса при $R_0 = 2.5$ для различных значений dv .

Рассмотрим данные из таблицы 1.4, для которых $R_0 = 2.5$. Можем заметить, что на первом графике кривая инфицированной популяции ($I(t)$) быстро

растет до 20-го дня, когда достигается пик эпидемии, и без мер воздействия на заболевание оно может быть опасным для популяции. Можно заметить, что кривая восприимчивой популяции ($S(t)$) быстро убывает, а кривая подверженной воздействию популяции ($E(t)$) находится ниже кривой инфицированной популяции ($I(t)$), что объясняет постепенное исчезновение субпопуляции, подвергшейся воздействию. Поскольку малярия длится недолго, через три недели репрезентативная кривая инфицированной популяции ($I(t)$) начинает убывать. При уровне вакцинации популяции, равному 8%, мы обнаруживаем, что восприимчивая популяция ($S(t)$) быстро переходит в группу восстановленной популяции ($R(t)$), и что графики ясно показывают, что кривая восприимчивой популяции быстро убывает, в то время как репрезентативная кривая восстановленной популяции возрастает в геометрической прогрессии. Хотя болезнь все еще существует в популяции, как показано на кривой инфицированной популяции ($I(t)$), но не представляет большой угрозы, поскольку популяция имеет тенденцию к быстрому выздоровлению с помощью вакцинации населения. При уровне вакцинации, равному 25%, мы видим очень быстрый рост кривой восстановленной субпопуляции ($R(t)$). Кривая восстановленной популяции экспоненциально возрастает, прежде чем стать постоянной, с другой стороны, чувствительная субпопуляция ($S(t)$) экспоненциально убывает, прежде чем стать стационарной. При более высоком уровне вакцинации, составляющем 75%, кривая восстановленной популяции ($R(t)$) возрастает и быстро становится стационарной в течение очень короткого периода времени, а кривая восприимчивой популяции ($S(t)$) очень быстро убывает, прежде чем стать линейной. Скорость передачи R_0 важна, поскольку один зараженный человек, который может передавать вирус, может заразить в среднем более двух человек. Использование вакцины помогает уменьшить ущерб, который может нанести болезнь.

Таблица 1.5: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 1.8.

α_1	α_2	β	γ	μ	a	a'	b	c	δ	t_{max}	R_0
<i>На рис. 1.8</i>											
0.9	0.9	0.6	0.15	0.02	0.8	0.01	0.2	0.05	0.01	60	3.04

Рассмотрим данные из таблицы 1.5, для которых $R_0 = 3.04$. Можно заметить, что на первом графике кривая инфицированной субпопуляции ($I(t)$) быстро возрастает до 21-ого дня, когда эпидемия достигает пика, и без мер воздействия

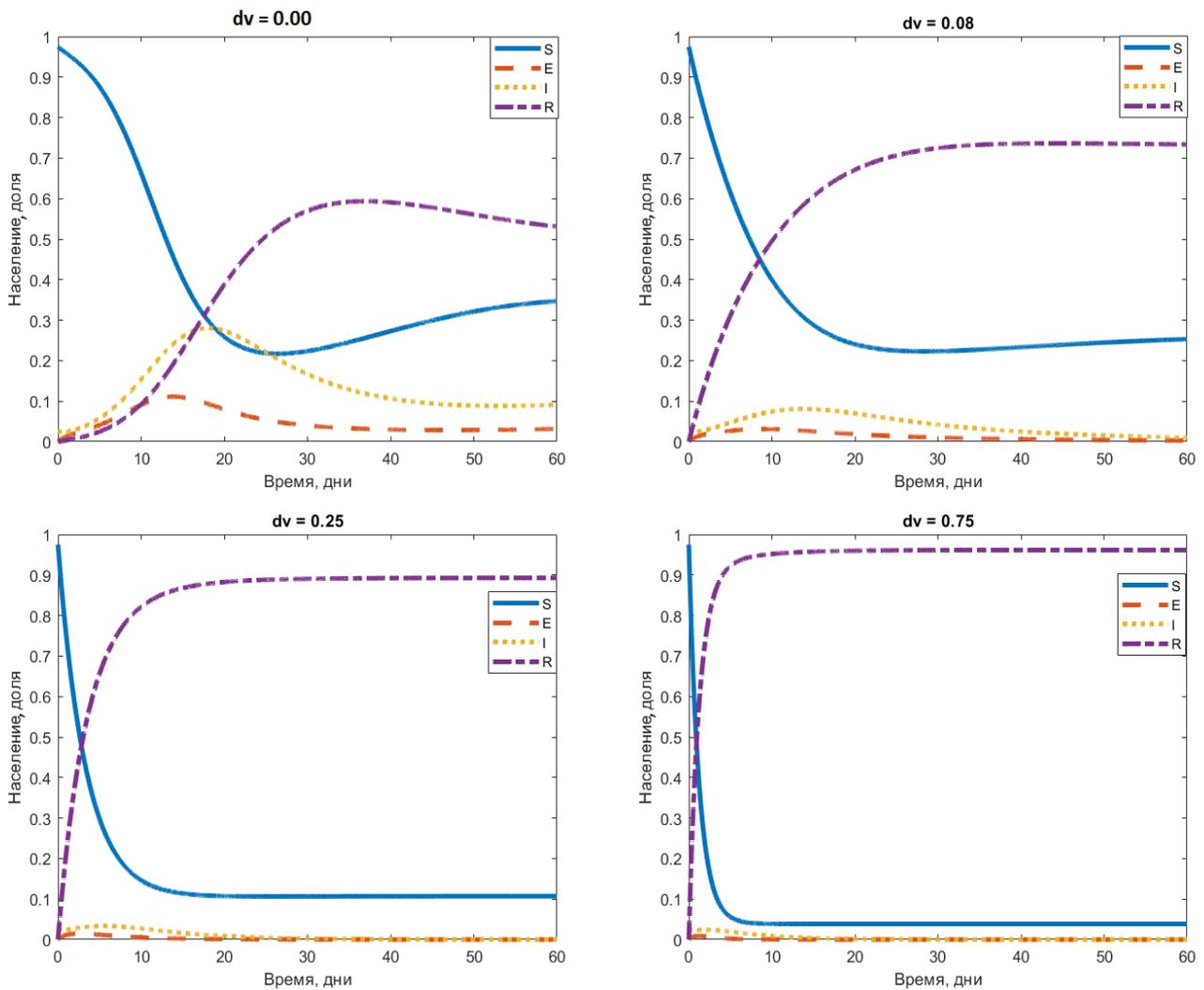


Рис. 1.8: Развитие эпидемического процесса при $R_0 = 3.04$ для различных значений dv .

на заболевание оно может быть опасным для жизни. Кривая восприимчивой субпопуляции ($S(t)$) убывает, а кривая подверженной воздействию субпопуляции ($E(t)$) находится ниже кривой инфицированной субпопуляции ($I(t)$), которая становится через некоторое время (30-й день) практически линейной, что объясняет постепенное исчезновение субпопуляции, подвергшейся воздействию. Поскольку малярия длится недолго, к концу 25-го дня репрезентативная кривая инфицированной субпопуляции ($I(t)$) начинает убывать. При уровне вакцинации, равном 8%, мы обнаруживаем, что восприимчивая субпопуляции ($S(t)$) постепенно переходит в группу восстановленной субпопуляции ($R(t)$), и кривые ясно показывают, что кривая восприимчивой популяции постепенно начинает убывать, в то время как репрезентативная кривая восстановленной популяции быстро возрастает. Хотя болезнь все еще существует в популяции, что показывает кривая инфицированной популяции ($I(t)$), но пик эпидемии достигается в

этот раз раньше (на 15-й день) благодаря более активной вакцинации. Затем популяция имеет тенденцию к постепенному восстановлению. При более значительном уровне вакцинации, равном 25%, мы видим очень быстрый рост кривой восстановленной популяции ($R(t)$). Кривая восстановленной популяции быстро возрастает, прежде чем стать стационарной в конце определенного периода, с другой стороны, восприимчивая популяция ($S(t)$) постепенно убывает, прежде чем стать стационарной, также через определенное время (30-й день) кривая инфицированной популяции имеет вид колокола, прежде чем стать линейной. При более высоком уровне вакцинации, который составляет 75%, кривая восстановленной популяции ($R(t)$) возрастает и быстро становится стационарной к концу 5-го дня, а кривая восприимчивой популяции ($S(t)$) очень быстро убывает прежде, чем стать линейной. Заболевание существует, и скорость передачи R_0 значительна, но более частая вакцинация позволяет снизить распространенность заболевания среди популяции.

Таблица 1.6: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 1.9.

α_1	α_2	β	γ	μ	a	a'	b	c	δ	t_{max}	R_0
<i>На рис. 1.9</i>											
1.2	0.8	0.8	0.1	0.01	0.6	0.01	0.21	0.05	0.01	60	5.07

Рассмотрим данные из таблицы 1.6, для которых $R_0 = 5.07$. Мы можем заметить, что на первом графике кривая инфицированной популяции ($I(t)$) растет экспоненциально и будет принимать значения больше значений всех остальных кривых к 15-ому дню достижения пика эпидемии. В данном случае один зараженный человек, может заразить в среднем более 5 человек. Мы видим, что кривая восприимчивой популяции ($S(t)$) экспоненциально убывает, а кривая подвергшейся воздействию популяции ($E(t)$) становится линейной к концу 20-го дня, что объясняет почти полное исчезновение подвергшейся воздействию популяции и превращение ее в полностью инфицированную в случае, если население не вакцинировано. Начиная с 17-го дня, репрезентативная кривая инфицированной популяции ($I(t)$) убывает, поскольку малярия длится недолго. Отметим, что характер изменения динамики субпопуляций схож с предыдущими результатами, но стоит отметить, что скорость передачи болезни оказывает значительное влияние на продолжительность эпидемии. Чем больше число R_0 , тем более высокий уровень вакцинации требуется для устранения заболевания

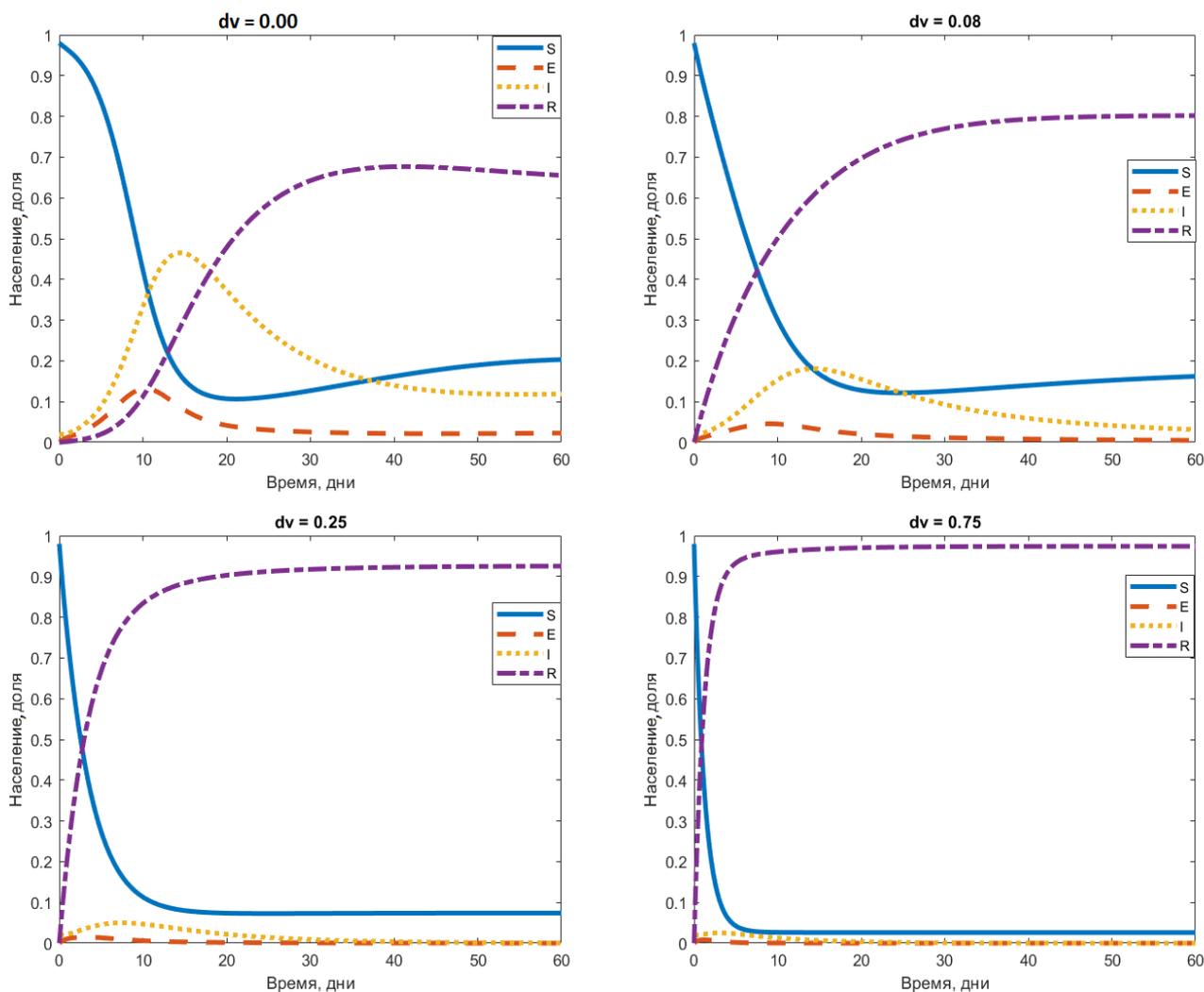


Рис. 1.9: Развитие эпидемического процесса при $R_0 = 5.07$ для различных значений dv .

в популяции.

1.3 Заключение к главе 1

В первой главе представлены две математические модели: без вакцинации и с вакцинацией эпидемии малярии на основе модели $SEIR$ и ее модификации. В моделях учитывается фактор перехода из выздоровевшей части населения в восприимчивую (имеет место в случае малярии и подтверждено медицинскими исследованиями, но обычно не применяется в модели $SEIR$). Предложенные модели эпидемии малярии описываются системами обыкновенных дифференциальных уравнений с положительными начальными условиями. Показано, что определенные таким образом математические модели находятся в области Ω . Для каждой модели найдено базовое репродуктивное число R_0 , характеризующее характер динамики передачи малярии, а именно стационарные состояния

(точки равновесия) эпидемического процесса. Численное моделирование показывает, что чем выше уровень вакцинации населения, тем быстрее эпидемия может быть «потушена». К сожалению, малярия — это заболевание, от которого вакцины имеют низкий уровень эффективности, но вакцинация значительной части населения позволяет успешно справиться с эпидемией.

Глава 2

Векторная эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии

В этой главе представлены динамические модели эпидемии типа переносчик-хозяин с прямой передачей между двумя популяциями [65]. Модель распространения малярии определяется системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Популяция хозяина (человека) делится на четыре субпопуляции: восприимчивую, подвергшуюся воздействию, инфицированную и выздоровевшую, а популяция переносчика (комара) делится на три субпопуляции: восприимчивую, подвергшуюся воздействию и инфицированную. Используя теорию функций Ляпунова, определены достаточные условия для глобальной устойчивости равновесия без болезней и эндемического равновесия. Найдено базовое репродуктивное число, характеризующее эволюцию эпидемии в популяции. Проведено численное моделирование для изучения влияния ключевых параметров на распространение трансмиссивных заболеваний.

Также в этой главе представлена модель прямой передачи инфекции от переносчика к хозяину с вакцинацией. Динамика распространения малярии задается системой обыкновенных дифференциальных уравнений. В отличие от предыдущей модели предполагается, что человеческая популяция может быть вакцинирована. Для данной модели также проведено численное моделирование для изучения влияния ключевых параметров на распространение трансмиссивных заболеваний.

2.1 Модель трансмиссивной эпидемии малярии

2.1.1 Модель $SEIRS_k E_k I_k$

Начнем с описания модели $SEIRS_k E_k I_k$, (см. [51]). Комары, передающие болезнь, могут находиться в одном из трех состояний: восприимчивый (S_k), незащищенный (E_k) и инфицированный (I_k). Укус самки комара *anopheles*, переносящего вирус малярии, переводит здорового (восприимчивого) человека (S) в категорию, называемую инфицированными хозяевами (I). Человеческая популяция, которая не инфицирована, но подвержена риску заражения малярией, — это восприимчивое население. Люди, выздоровевшие от заболевания малярией в результате медицинского лечения без угрозы для их жизни, попадают в группу выздоровевших людей (R). На рисунке 2.1 показана диаграмма взаимодействия между человеческой популяцией (хозяином) и популяцией комаров (переносчиком или вектором) для передачи малярии.

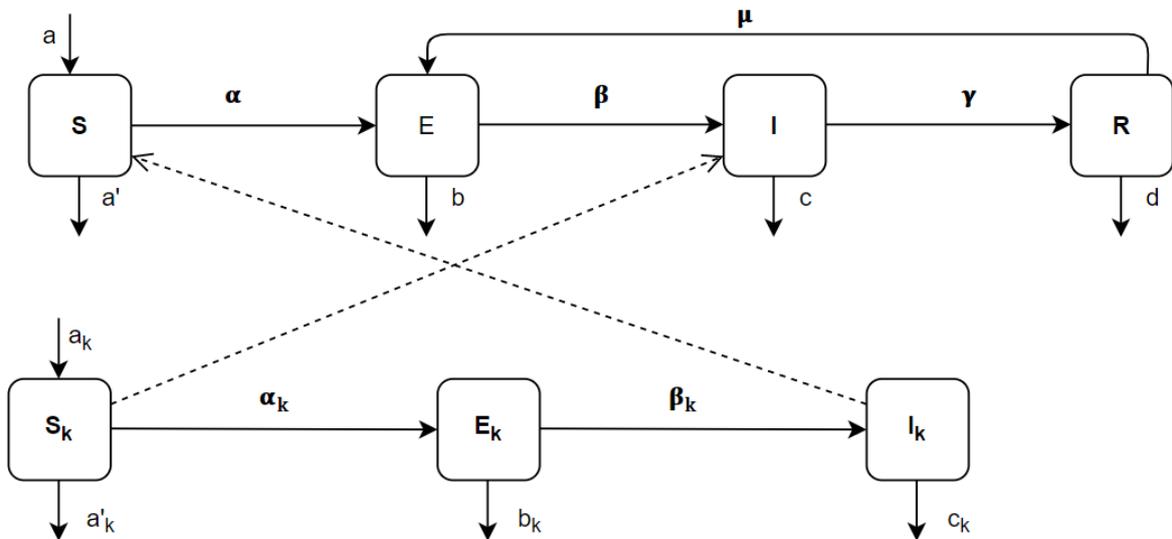


Рис. 2.1: Модель малярии

Численность всей популяции хозяина равна $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$, а численность популяции вектора равна $N_k(t) = S_k(t) + E_k(t) + I_k(t)$.

Математическая модель динамики популяции (человека и комара) может быть представлена аналитически следующей нелинейной системой семи обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha S(t)I_k(t) + aN(t) - a'S(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} = \alpha S(t)I_k(t) + \mu R(t) - bE(t) - \beta E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - dR(t) - \mu R(t), \\ \frac{dS_k(t)}{dt} = -\alpha_k S_k(t)I(t) + a_k N_k(t) - a'_k S_k(t), \\ \frac{dE_k(t)}{dt} = \alpha_k S_k(t)I(t) - b_k E_k(t) - \beta_k E_k(t), \\ \frac{dI_k(t)}{dt} = \beta_k E_k(t) - c_k I_k(t), \end{array} \right. \quad (2.1)$$

с начальными условиями

$$S(0) \geq 0, E(0) \geq 0, I(0) \geq 0, R(0) \geq 0, S_k(0) \geq 0, E_k(0) \geq 0, I_k(0) \geq 0. \quad (2.2)$$

Общая динамика численности популяции представлена уравнением:

$$\frac{dN}{dt} = aN_0 - a'S - bE - cI - dR.$$

Заданные начальные условия (2.2) должны удовлетворять неравенству: $N(0) \geq 0$. Таким образом, общий размер популяции $N(t)$ остается положительным и ограниченным в течение всего времени $t > 0$. Динамика общей популяции переносчиков такова

$$\frac{dN_k}{dt} = a_k N_{0k} - a'_k S_k - b_k E_k - c_k I_k.$$

В модели используются следующие параметры:

- $N(t)$ — численность человеческой популяции;
- $S(t)$ — численность субпопуляции восприимчивых людей;
- $E(t)$ — численность субпопуляции людей, подвергшихся воздействию переносчика;
- $I(t)$ — численность субпопуляции инфицированных людей;
- $R(t)$ — численность субпопуляции выздоровевших людей;
- a — коэффициент рождаемости в человеческой популяции;

- a' — уровень смертности среди субпопуляции S ;
- b — уровень смертности среди субпопуляции E ;
- c — уровень смертности среди инфицированной субпопуляции I ;
- d — уровень смертности среди выздоровевшей субпопуляции R ;
- β — интенсивность перехода людей из субпопуляции E в I , с появлением симптомов заболевания;
- γ — интенсивность исцеления людей, т.е. переход из субпопуляции I в R ;
- μ — скорость возвращения людей из выздоровевших в восприимчивые;
- α — вероятность передачи укуса инфекционного комара восприимчивому человеку;
- $N_k(t)$ — общая численность популяции комаров;
- $S_k(t)$ — количество комаров, которые могут быть инфицированы;
- $E_k(t)$ — количество комаров, восприимчивых к заболеванию;
- $I_k(t)$ — количество инфицированных комаров;
- $a_k(t)$ — коэффициент рождаемости в популяции комаров;
- $a'_k(t)$ — смертность в популяции восприимчивых комаров;
- $b_k(t)$ — смертность в популяции комаров, подвергшихся воздействию;
- $c_k(t)$ — смертность в популяции инфицированных комаров;
- $\alpha_k(t)$ — вероятность перехода из группы восприимчивых в группу подверженных воздействию;
- $\beta_k(t)$ — коэффициент перехода комаров из субпопуляции, которая была укушена, в субпопуляцию, у которой начинаются симптомы заболевания.

Область допустимых значений

Математическая модель, представленная системой дифференциальных уравнений (2.1) описывает изменения в популяциях человека и комара. Поэтому важно убедиться, что все решения с неотрицательными начальными условиями (2.2) остаются неотрицательными всегда. Все решения предлагаемой системы с начальными условиями из области Ω , остаются в этой области.

Теорема 2.1. Пусть $(S, E, I, R, S_k, E_k, I_k)$ – любое решение системы (2.1) с неотрицательными начальными условиями (2.2). Для $t \geq 0$ существует:

$$\Omega = \left\{ (S, E, I, R, S_k, E_k, I_k) \in \mathbb{R}_+^7, V_1 \leq \frac{aN_0}{a' + b + c + d}, V_2 \leq \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k} \right\}.$$

Тогда Ω является положительно инвариантным и поглощающим множеством для системы (2.1) с начальными условиями (2.2).

Доказательство. Чтобы доказать эту теорему, мы используем функции Ляпунова. Рассмотрим следующую вектор-функцию Ляпунова $V(t) = (V_1(t), V_2(t))$. Предположим, что функции $V_1(t)$, $V_2(t)$ определены для $\forall t \geq 0$, и они дифференцируемы и непрерывно дифференцируемы на множестве Ω , содержащем начало координат.

Производная по времени функции $V(t)$ равна

$$\frac{dV(t)}{dt} = \begin{cases} \frac{dV_1(t)}{dt} = aN_0 - (a' + b + c + d)V_1 - a'S - bE - cI - dR, \\ \frac{dV_2(t)}{dt} = a_k N_{0_k} - (a'_k + b_k + c_k)V_2 - a'_k S_k - b_k E_k - c_k I_k. \end{cases} \quad (2.3)$$

Для системы (2.3), очевидно, что

$$\begin{cases} \frac{dV_1(t)}{dt} \leq aN_0 - (a' + b + c + d)V_1, \\ \frac{dV_2(t)}{dt} \leq a_k N_{0_k} - (a'_k + b_k + c_k)V_2. \end{cases} \quad (2.4)$$

По свойствам функции Ляпунова мы получаем следующие условия:

$$\begin{cases} \frac{dV_1}{dt} \leq aN_0 - (a' + b + c + d)V_1 \leq 0, \\ \frac{dV_2}{dt} \leq a_k N_{0_k} - (a'_k + b_k + c_k)V_2 \leq 0. \end{cases}$$

\Rightarrow

$$\begin{cases} V_1 \geq \frac{aN_0}{a' + b + c + d}, \\ V_2 \geq \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k}. \end{cases} \quad (2.5)$$

Из условий (2.5), следует, что $\frac{dV(t)}{dt} \leq 0$, что означает, что Ω является положительно инвариантным и поглощающим множеством.

Из приведенных выше неравенств и условий (2.3), получаем неравенства для V_1 и V_2 :

$$0 \leq V_1(t) \leq \frac{aN_0}{a' + b + c + d} + e^{-(a'+b+c+d)t} \left(V_{01} - \frac{aN_0}{a' + b + c + d} \right),$$

$$0 \leq V_2(t) \leq \frac{a_k N_{0k}}{a'_k + b_k + c_k} + e^{-(a'_k+b_k+c_k)t} \left(V_{02} - \frac{a_k N_{0k}}{a'_k + b_k + c_k} \right).$$

С помощью $t \rightarrow +\infty$ получаем, что

$$0 \leq V_1(t) \leq \frac{aN_0}{a' + b + c + d},$$

$$0 \leq V_2(t) \leq \frac{a_k N_{0k}}{a'_k + b_k + c_k},$$

и можно заключить, что Ω — это поглощающее множество. Действительно, для $t \rightarrow +\infty$ справедливы неравенства:

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_1 \leq \frac{aN_0}{a' + b + c + d},$$

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V_2 \leq \frac{a_k N_{0k}}{a'_k + b_k + c_k}.$$

Таким образом, Ω положительно инвариантно, и все решения ограничены интервалом $[0, \infty)$. □

2.1.2 Точки равновесия

Для представленной модели исследуем две точки равновесия для системы дифференциальных уравнений (2.1):

1. равновесие без болезней E_s ;
2. эндемическое равновесие E_e , когда болезнь присутствует в популяции, а также численность всех субпопуляций ненулевая.

Решая следующую систему дифференциальных уравнений

$$\left\{ \begin{array}{l} -\alpha S(t)I_k(t) + aN(t) - a'S(t) = 0, \\ \alpha S(t)I_k(t) + \mu R(t) - bE(t) - \beta E(t) = 0, \\ \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t) = 0, \\ \gamma I(t) - dR(t) - \mu R(t) = 0, \\ -\alpha_k S_k(t)I(t) + a_k N_k(t) - a'_k S_k(t) = 0, \\ \alpha_k S_k(t)I(t) - b_k E_k(t) - \beta_k E_k(t) = 0, \\ \beta_k E_k(t) - c_k I_k(t) = 0, \end{array} \right. \quad (2.6)$$

найдем эти две точки равновесия:

1. Равновесие без болезней $E_s = (\frac{a}{a'}N_0, 0, 0, 0, \frac{a_k}{a'_k}N_{0_k}, 0, 0)$, т.е. это решение системы, при котором нет болезни, а ненулевой численностью обладают только субпопуляции восприимчивых людей и комаров;
2. Эндемическое равновесие системы $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*, S_k^*, E_k^*, I_k^*)$, при котором заболевание в популяции присутствует, и численности всех субпопуляций человека и комара ненулевые.

Чтобы найти второе равновесие, из первого уравнения системы (2.6) получаем $S = \frac{(aN_0)E}{\alpha I_k + a'}$, из третьего уравнения получаем $E = \frac{c + \gamma}{\beta}I$ или $I = \frac{\beta}{c + \gamma}E$, затем из четвертого уравнения: $R = \frac{\gamma}{d + \mu}I$, из пятого уравнения: $S_k = \frac{a_k N_{0_k}}{\alpha_k I + a'_k}$, из шестого уравнения: $E_k = \frac{\alpha_k S_k}{b_k + \beta_k}I$, из седьмого уравнения: $I_k = \frac{\beta_k E_k}{c_k}$, из второго уравнения: $E = \frac{\alpha}{b + \beta}SI_k + \frac{\mu}{b + \beta}R$.

Подставляя первое, третье, четвертое, пятое, шестое и седьмое уравнения системы (2.6) во второе уравнение этой системы, получаем

$$E = \frac{aa_k\alpha\alpha_k\beta_k N_0 N_{0_k} (d + \mu)(c + \gamma)I}{((b + \beta)(d + \mu)(c + \gamma) - \mu\gamma\beta)(\alpha\beta_k\alpha_k a_k N_k I + a'c_k(b_k + \beta_k)(\alpha_k I + a'_k))}.$$

Учитывая третье уравнение в системе (2.6), получаем:

$$I = \frac{aa_k\alpha\beta\alpha_k\beta_k N_0 N_{0_k} (d + \mu) - a'a'_k c_k (b_k + \beta_k)((b + \beta)(d + \mu)(c + \gamma) - \mu\gamma\beta)}{((b + \beta)(d + \mu)(c + \gamma) - \mu\gamma\beta)(\alpha\beta_k\alpha_k a_k N_k + a'c_k\alpha_k(b_k + \beta_k))}.$$

Следовательно, эндемическое равновесие модели (2.1) определяется вектором $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*, S_k^*, E_k^*, I_k^*)$ с компонентами

$$\begin{aligned}
I^* &= \frac{aa_k\alpha\beta\alpha_k\beta_k N_0 N_{0_k} - a'a'_k c_k (b_k + \beta_k) ((b + \beta)(d + \mu)(c + \gamma) - \mu\gamma\beta)}{((b + \beta)(d + \mu)(c + \gamma) - \mu\gamma\beta)(\alpha\beta_k\alpha_k a_k N_k + a'c_k\alpha_k(b_k + \beta_k))}, \\
S^* &= \frac{aN_0}{\alpha I_k^* + a'}, \\
E^* &= \frac{c + \gamma}{\beta} I^*, \\
R^* &= \frac{\gamma}{d + \mu} I^*, \\
S_k^* &= \frac{a_k N_{0_k}}{\alpha_k I^* + a'_k}, \\
E_k^* &= \frac{\alpha_k}{b_k + \beta_k} S_k^* I^*, \\
I_k^* &= \frac{a_k \alpha_k \beta_k N_{0_k}}{c_k (b_k + \beta_k) (\alpha_k I^* + a'_k)} I^*.
\end{aligned}$$

Равновесие E_e представляет эндемическую точку равновесия модели, в которой представлены все подгруппы населения.

Определение базового репродуктивного числа R_0

Базовое репродуктивное число R_0 показывает среднее число новых случаев заражения малярией, вызванных одним инфицированным человеком в полностью восприимчивой популяции. Чтобы вычислить R_0 для системы уравнений (2.1), мы используем (*method of next generation matrix*), описанный в [61, 62, 66, 70]. Для системы уравнений (2.1) может быть записано:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= F(x) - V(x), \\
x &= (S, E, I, R, S_k, E_k, I_k)^T.
\end{aligned}$$

Используя метод следующего поколения, произведем следующие вычисления. Сначала мы определим матрицы F и V :

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \alpha_k S_k(t) I(t) \\ 0 \\ \alpha S(t) I_k(t) \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \mu R(t) \\ \beta E(t) \\ 0 \\ \beta_k E_k(t) \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} -(b + \beta) E(t) \\ -(c + \gamma) I(t) \\ -(b_k + \beta_k) E_k(t) \\ -c_k I_k(t) \end{pmatrix},$$

откуда получаем, что

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}^+ + \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} \mu R(t) - (b + \beta)E(t) \\ \beta E(t) - (c + \gamma)I(t) \\ -(b_k + \beta_k)E_k(t) \\ \beta_k E_k(t) - c_k I_k(t) \end{pmatrix}.$$

Находим матрицы

$$D\mathcal{F}(E_s) = \begin{pmatrix} 0 & \alpha_k S_k^0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha S^0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$D\mathcal{V}(E_s) = \begin{pmatrix} -(b + \beta) & 0 & 0 & 0 \\ \beta & -(c + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(b_k + \beta_k) & 0 \\ 0 & 0 & \beta_k & -c_k \end{pmatrix}.$$

Следовательно,

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \alpha_k S_k^0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad F' = \begin{bmatrix} 0 & \alpha S^0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$V = \begin{bmatrix} -(b + \beta) & 0 \\ \beta & -(c + \gamma) \end{bmatrix}, \quad V' = \begin{bmatrix} -(b_k + \beta_k) & 0 \\ \beta_k & -c_k \end{bmatrix}.$$

Вычислим R_0 по формуле $R_0 = \rho(-FV^{-1})$, где

$$V^{-1} = \frac{1}{\det(V)} t_{(\text{com}(V))},$$

и

$$\det(V) = (b + \beta)(c + \gamma), \quad t_{(\text{com}(V))} = \begin{bmatrix} -(c + \gamma) & 0 \\ -\beta & -(b + \beta) \end{bmatrix}.$$

Подставляя $\det(V)$ и $t_{(\text{com}(V))}$ в выражение V^{-1} , получаем

$$V^{-1} = \frac{1}{(b + \beta)(c + \gamma)} \begin{bmatrix} -(c + \gamma) & 0 \\ -\beta & -(b + \beta) \end{bmatrix},$$

$$(V')^{-1} = \frac{1}{(b_k + \beta_k)c_k} \begin{bmatrix} -c_k & 0 \\ -\beta_k & -(b_k + \beta_k) \end{bmatrix}.$$

Наконец, получаем следующие выражения:

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{\alpha_k \beta S_k^0}{(b+\beta)(c+\gamma)} & -\frac{\alpha_k S_k^0}{c+\gamma} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$FV'^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{\alpha \beta_k S^0}{c_k(b_k+\beta_k)} & -\frac{\alpha S^0}{c_k} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

и вычисляем R_h и R_k :

$$R_h = \rho(-FV^{-1}) = \frac{\alpha_k \beta S_k^0}{(b+\beta)(c+\gamma)}, \quad R_k = \rho(-FV'^{-1}) = \frac{\alpha \beta_k S^0}{c_k(b_k+\beta_k)},$$

откуда окончательно получаем базовое репродуктивное число R_0 в виде

$$R_0 = R_h \times R_k = \frac{\alpha_k \beta S_k^0 \alpha \beta_k S^0}{c_k(b_k+\beta_k)(b+\beta)(c+\gamma)},$$

где $(S^0, S_k^0) = (\frac{a}{a'} N_0, \frac{a_k}{a'_k} N_{0k})$, и, наконец, запишем формулу для R_0 :

$$R_0 = \frac{\alpha \beta \alpha_k \beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{a' a'_k c_k (b+\beta)(c+\gamma)(b_k+\beta_k)}.$$

Если $R_0 \leq 1$ и хотя бы один человек заражен, то эпидемия не будет развиваться, и система (2.1) является устойчивой. Если $R_0 \geq 1$, т.е. по крайней мере один инфицированный человек может заразить нескольких человек, число инфицированных людей растет, и болезнь может охватить все население. Численное исследование даст нам более репрезентативную картину распространения заболевания среди населения в зависимости от величины R_0 .

Обратим внимание на то, что эндемичная точка равновесия E_e существует, если $R_0 > 1$.

Исследование устойчивости точек равновесия

Сначала проанализируем устойчивость свободного от болезней равновесия системы уравнений (2.1), используя базовое репродуктивное число R_0 , результат сформулируем в виде теоремы.

Теорема 2.2. *Равновесие без болезней E_s локально асимптотически устойчиво, если $R_0 \leq 1$ и $c_k > \frac{\alpha \beta \alpha_k \beta_k N_0 N_{0k} (d+\mu)}{(b+\beta)(c+\gamma)(d+\mu)(b_k+\beta_k)+\beta \gamma \mu (b_k+\beta_k)}$, и неустойчиво, если $R_0 > 1$.*

Доказательство. Матрица Якоби системы (2.1) записывается в виде:

$$J(S, E, I, R, S_k, E_k, I_k) =$$

$$\begin{pmatrix} -\alpha I_k - a' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha S \\ \alpha I_k & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha S \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k S_k & 0 & \alpha_k I - a'_k & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k S_k & 0 & \alpha_k I & -(b_k + \beta_k) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке равновесия без болезней E_s равна

$$J(E_s) = \begin{pmatrix} -a' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha \frac{N_0}{a} \\ 0 & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha \frac{N_0}{a} \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k \frac{N_{0k}}{a_k} & 0 & -a'_k & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k \frac{N_{0k}}{a_k} & 0 & 0 & -(b_k + \beta_k) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k \end{pmatrix}.$$

Определяем собственные значения этой матрицы, приравнивая ее определитель к нулю,

$$\begin{vmatrix} -a' - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha \frac{N_0}{a} \\ 0 & -b - \beta - \lambda & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha \frac{N_0}{a} \\ 0 & \beta & -c - \gamma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k \frac{N_{0k}}{a_k} & 0 & -a'_k - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k \frac{N_{0k}}{a_k} & 0 & 0 & -(b_k + \beta_k) - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k - \lambda \end{vmatrix}$$

Мы получаем характеристическое уравнение

$$(a' + \lambda)(a'_k + \lambda)[\lambda^5 + C_1\lambda^4 + C_2\lambda^3 + C_3\lambda^2 + C_4\lambda + C_5] = 0,$$

где

$$C_1 = c_k + d + \mu + b_k + \beta_k + b + \beta + c + \gamma,$$

$$C_2 = (d + \mu)(b_k + \beta_k) + (b + \beta + c + \gamma)(d + \mu + b_k + \beta_k) \\ + (b + \beta)(c + \gamma) + c_k(d + \mu + b_k + \beta_k),$$

$$C_3 = (b + \beta + c + \gamma)((d + \mu)(b_k + \beta_k) + c_k(d + \mu + b_k + \beta_k)) + \\ + (b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu + b_k + \beta_k + c_k) + c_k(d + \mu)(b_k + \beta_k),$$

$$C_4 = (b + \beta)(c + \gamma)((d + \mu)(b_k + \beta_k) + c_k(d + \mu + b_k + \beta_k)) \\ + \beta\gamma\mu(c_k + b_k + \beta_k) - \frac{\alpha\beta\alpha_k\beta_k N_0 N_{0_k}}{aa_k},$$

$$C_5 = c_k(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)(b_k + \beta_k) + \beta\gamma\mu c_k(b_k + \beta_k) - \alpha\beta\alpha_k\beta_k N_0 N_{0_k}(d + \mu).$$

Характеристическое уравнение имеет семь собственных чисел, первые два значения из которых λ_1 и λ_2 равны: $\lambda_1 = -a'$ and $\lambda_2 = -a'_k$. Остальные пять собственных чисел получены в результате решения уравнения:

$$\lambda^5 + C_1\lambda^4 + C_2\lambda^3 + C_3\lambda^2 + C_4\lambda + C_5 = 0.$$

Решение этого уравнения сложно записать в явном виде. Чтобы определить характер устойчивости точки равновесия E_s . Мы используем критерий Рауса-Гурвица для изучения устойчивости. Для этого мы пишем вспомогательную матрицу

$$\begin{vmatrix} 1 & C_2 & C_4 & 0 & 0 & 0 \\ C_1 & C_3 & C_5 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{C_1 C_2 - C_3}{C_1} & \frac{C_1 C_4 - C_5}{C_1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_3 - \frac{C_1 C_4 - C_5}{C_1 C_2 - C_3} & C_5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{C_1 C_4 - C_5}{C_1} - \frac{C_5 (C_1 C_2 - C_3)^2}{C_3 (C_1 C_2 - C_3) - C_1 C_4 + C_5} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{vmatrix}.$$

Применяя критерий Гурвица, получаем, что система (2.1) является асимптоти-

чески устойчивой в точке равновесия E_s , если выполняются неравенства,

$$\begin{aligned} C_1 &> 0, \\ C_5 &> 0, \\ \frac{C_1 C_2 - C_3}{C_1} &> 0, \\ C_3 - \frac{C_1 C_4 - C_5}{C_1 C_2 - C_3} &> 0, \\ \frac{C_1 C_4 - C_5}{C_1} - \frac{C_5 (C_1 C_2 - C_3)^2}{C_3 (C_1 C_2 - C_3) - C_1 C_4 + C_5} &> 0. \end{aligned}$$

Тогда из $\frac{C_1 C_2 - C_3}{C_1} > 0$ и $C_1 > 0$ следует, что $C_1 C_2 - C_3 > 0$. Четвертое неравенство эквивалентно $C_3 (C_1 C_2 - C_3) - C_1 C_4 + C_5 > 0$ или $C_1 C_2 C_3 - C_1 C_4 - C_3^2 + C_5 > 0$.

Тогда последнее неравенство может быть записано в виде: $(C_1 C_4 - C_5)(C_1 C_2 C_3 - C_1 C_4 - C_3^2 + C_5) - C_1 C_5 (C_1 C_2 - C_3)^2 > 0$.

Следовательно, мы получаем систему:

$$\begin{aligned} C_1 &> 0, \\ C_5 &> 0, \\ C_1 C_2 - C_3 &> 0, \\ C_1 C_2 C_3 - C_1 C_4 - C_3^2 + C_5 &> 0, \\ (C_1 C_4 - C_5)(C_1 C_2 C_3 - C_1 C_4 - C_3^2 + C_5) - C_1 C_5 (C_1 C_2 - C_3)^2 &> 0. \end{aligned}$$

Два первых собственных числа λ_1 и λ_2 имеют отрицательные действительные части. Остальные пять собственных чисел имеют отрицательные действительные части, если они удовлетворяют критерию Рауса-Гурвица. Таким образом, все собственные числа характеристического уравнения имеют отрицательные действительные части тогда и только тогда, когда $R_0 < 1$ и $C_1 C_2 C_3 + C_5 > C_1 C_4 + C_3^2$, то есть $c_k > \frac{\alpha \beta \alpha_k \beta_k N_0 N_{0k} (d + \mu)}{(b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu)(b_k + \beta_k) + \beta \gamma \mu (b_k + \beta_k)}$, Тогда равновесие без болезней E_s локально асимптотически устойчиво. Теорема доказана. \square

Теорема 2.3. *Эндемическая точка равновесия E_e локально асимптотически стабильна, если $R_0 > 1$ и $c_k > \frac{\alpha \beta \beta_k \alpha_k S_k^*}{(\alpha_k I^* + a'k)(a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k)}$.*

Доказательство. Матрица Якоби системы (2.1) записывается в виде:

$$J(S, E, I, R, S_k, E_k, I_k) =$$

$$\begin{pmatrix} -\alpha I_k - a' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha S \\ \alpha I_k & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha S \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k S_k & 0 & \alpha_k I - a'_k & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k S_k & 0 & \alpha_k I & -(b_k + \beta_k) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке эндемического равновесия $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*, S_k^*, E_k^*, I_k^*)$ есть

$$J(E_e) = \begin{pmatrix} -\alpha I_k^* - a' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha S^* \\ \alpha I_k^* & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha S^* \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -d - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k S_k^* & 0 & \alpha_k I^* - a'_k & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k S_k^* & 0 & \alpha_k I^* & -(b_k + \beta_k) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k \end{pmatrix}.$$

Найдем собственные значения этой матрицы, приравняв ее определитель к нулю, и получаем следующее характеристическое уравнение:

$$\lambda^7 + A_1 \lambda^6 + A_2 \lambda^5 + A_3 \lambda^4 + A_4 \lambda^3 + A_5 \lambda^2 + A_6 \lambda + A_7 = 0,$$

где

$$\begin{aligned}
A_1 &= b + \beta + c + \gamma + d + \mu + a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k + \alpha_k I^* + a'_k + c_k, \\
A_2 &= (d + \mu)(b + \beta + c + \gamma) + (b + \beta)(c + \gamma) + (b + \beta + c + \gamma + d + \mu + a' \\
&\quad + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k + \alpha_k I^* + a'_k + c_k) + c_k(\alpha_k I^* + a'_k) + (\alpha I_k^* + a')(b_k + \beta_k) \\
&\quad + (a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k), \\
A_3 &= (d + \mu)(b + \beta)(c + \gamma) + (d + \mu)(b + \beta + c + \gamma) + (b + \beta)(c + \gamma) + a' \\
&\quad + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k + \alpha_k I^* + a'_k + c_k + c_k(\alpha_k I^* + a'_k) + (\alpha I_k^* + a')(b_k + \beta_k) \\
&\quad + (a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k)(b + \beta + c + \gamma + d + \mu) \\
&\quad + c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k) + (\alpha I_k^* + a')(b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k), \\
A_4 &= (a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k + \alpha_k I^* + a'_k + c_k)(d + \mu)(b + \beta)(c + \gamma) \\
&\quad + [c_k(\alpha_k I^* + a'_k) + (\alpha I_k^* + a')(b_k + \beta_k) + (a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k)] \\
&\quad \times [(d + \mu)(b + \beta + c + \gamma) + (b + \beta)(c + \gamma)] + (b + \beta + c + \gamma + d + \mu) \\
&\quad \times [c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k) + (\alpha I_k^* + a')(b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k)] \\
&\quad + c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k) - \alpha\beta\beta_k\alpha_k S_k^*, \\
A_5 &= [c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k) + (a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k)] \\
&\quad \times (b + \beta)(c + \gamma)(d + \mu) + [c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k) + c_k(\alpha_k I^* + a'_k) \\
&\quad \times (a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k)][(d + \mu)(b + \beta + c + \gamma) + (b + \beta)(c + \gamma)] \\
&\quad + c_k(b + \beta + c + \gamma + d + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k) \\
&\quad - \alpha\beta\beta_k\alpha_k S_k^*(d + \mu + a'_k + \alpha S^* I^* + \alpha I_k^* + a'), \\
A_6 &= (d + \mu)(b + \beta)(c + \gamma)[c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^* + b_k + \beta_k) \\
&\quad + (\alpha I_k^* + a')(b_k + \beta_k)(\alpha_k I^* + a'_k + c_k)] + c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k) \\
&\quad \times [(d + \mu)(b + \beta + c + \gamma) + (b + \beta)(c + \gamma)] \\
&\quad - \alpha\beta\beta_k\alpha_k S_k^*(a'_k(d + \mu) + (d + \mu + a'_k)(\alpha S^* I^* + \alpha I_k^* + a')), \\
A_7 &= c_k(\alpha_k I^* + a'_k)(a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k)(d + \mu)(b + \beta)(c + \gamma) \\
&\quad - \alpha\beta\beta_k\alpha_k S_k^* a'_k(d + \mu)(\alpha S^* I^* + \alpha I_k^* + a').
\end{aligned}$$

Собственные значения этой матрицы являются решениями характеристического уравнения. Уравнение имеет семь корней. Используем критерий Рауса-Гурвица, который гласит, что все корни характеристического уравнения имеют отрицательные действительные части тогда и только тогда, когда выполняются условия критерия Рауса-Гурвица.

Запишем вспомогательную матрицу

$$\left| \begin{array}{cccccc} 1 & A_2 & A_4 & A_6 & 0 & 0 \\ A_1 & A_3 & A_5 & A_7 & 0 & 0 \\ \frac{A_1 A_2 - A_3}{A_1} & \frac{A_1 A_4 - A_5}{A_1} & \frac{A_1 A_6 - A_7}{A_1} & 0 & 0 & 0 \\ A_3 - \frac{A_1(A_1 A_4 - A_5)}{A_1 A_2 - A_3} & A_5 - \frac{A_1(A_1 A_6 - A_7)}{A_1 A_2 - A_3} & A_7 & 0 & 0 & 0 \\ A'_1 & A'_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A'_3 & A_7 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{A'_3 A'_2 - A'_1 A_7}{A'_3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_7 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right|,$$

где

$$\begin{aligned} A'_1 &= \frac{A_1 A_4 - A_5}{A_1} - \frac{(A_1 A_2 - A_3)(A_5(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A - 1A_6 - A_7))}{A_1(A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A_1 A_4 - A_5))}, \\ A'_2 &= \frac{A_1 A_6 - A_7}{A_1} - \frac{A_7(A_1 A_2 - A_3)^2}{A_1(A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A_1 A_4 - A_5))}, \\ A'_3 &= A_5 - \frac{A_1(A_1 A_6 - A_7)}{A_1 A_2 - A_3} - \frac{A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A_1 A_4 - A_5)}{A_1 A_2 - A_3} \frac{A'_2}{A'_1}. \end{aligned}$$

Применяя критерий Гурвица, получаем, что система (2.1) является асимптотически устойчивой в точке равновесия E_e , если выполняются неравенства:

$$\begin{aligned} A_1 &> 0, \\ A_7 &> 0, \\ \frac{A_1 A_2 - A_3}{A_1} &> 0, \\ A_3 - \frac{A_1(A_1 A_4 - A_5)}{A_1 A_2 - A_3} &> 0, \\ \frac{A_1 A_4 - A_5}{A_1} - \frac{(A_1 A_2 - A_3)(A_5(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A - 1A_6 - A_7))}{A_1(A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A_1 A_4 - A_5))} &> 0, \\ \frac{A_1 A_6 - A_7}{A_1} - \frac{A_7(A_1 A_2 - A_3)^2}{A_1(A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A_1 A_4 - A_5))} &> 0, \\ A_5 - \frac{A_1(A_1 A_6 - A_7)}{A_1 A_2 - A_3} - \frac{A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A_1 A_4 - A_5)}{A_1 A_2 - A_3} \frac{A'_2}{A'_1} &> 0, \\ \frac{A'_3 A'_2 - A'_1 A_7}{A'_3} &> 0, \end{aligned}$$

Тогда из $\frac{A_1 A_2 - A_3}{A_1} > 0$ и $A_1 > 0$ следует, что $A_1 A_2 - A_3 > 0$. Четвертое неравенство эквивалентно $A_3(A_1 A_2 - A_3) - A_1(A_1 A_4 - A_5) > 0$, или $A_1 A_2 - A_3 >$

0. Пятое неравенство эквивалентно $A_1(A_1A_4 - A_5)(A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_4 - A_5)) - A_1(A_1A_2 - A_3)(A_5(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_2 - A_3) - 1A_6 - A_7)) > 0$ или $A_1^2(A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_4 - A_5)) > 0$. Шестое неравенство эквивалентно $A_1(A_1A_6 - A_7)(A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_4 - A_5)) - A_1A_7(A_1A_2 - A_3)^2 > 0$, или $A'_1 > 0$. Седьмое неравенство эквивалентно $A_5A'_1(A_1A_2 - A_3) - A_1A'_1(A_1A_6 - A_7) - A'_2(A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_4 - A_5)) > 0$. Тогда последнее неравенство может быть упрощено как $A'_3A'_2 - A'_1A_7 > 0$, или $A'_3 > 0$.

Следовательно, получаем систему:

$$\begin{aligned} A_1 &> 0, \\ A_7 &> 0, \\ A_1A_2 - A_3 &> 0, \\ A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_4 - A_5) &> 0, \\ A_1(A_1A_4 - A_5)(A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_4 - A_5)) - \\ &- A_1(A_1A_2 - A_3)(A_5(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_2 - A_3) - 1A_6 - A_7)) > 0, \\ A_1(A_1A_6 - A_7)(A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1(A_1A_4 - A_5)) - A_1A_7(A_1A_2 - A_3)^2 &> 0, \\ A_5A'_1(A_1A_2 - A_3) - A_1A'_1(A_1A_6 - A_7) - A'_2(A_3(A_1A_2 - A_3) - \\ &- A_1(A_1A_4 - A_5)) > 0 \\ A'_3A'_2 - A'_1A_7 &> 0, \end{aligned}$$

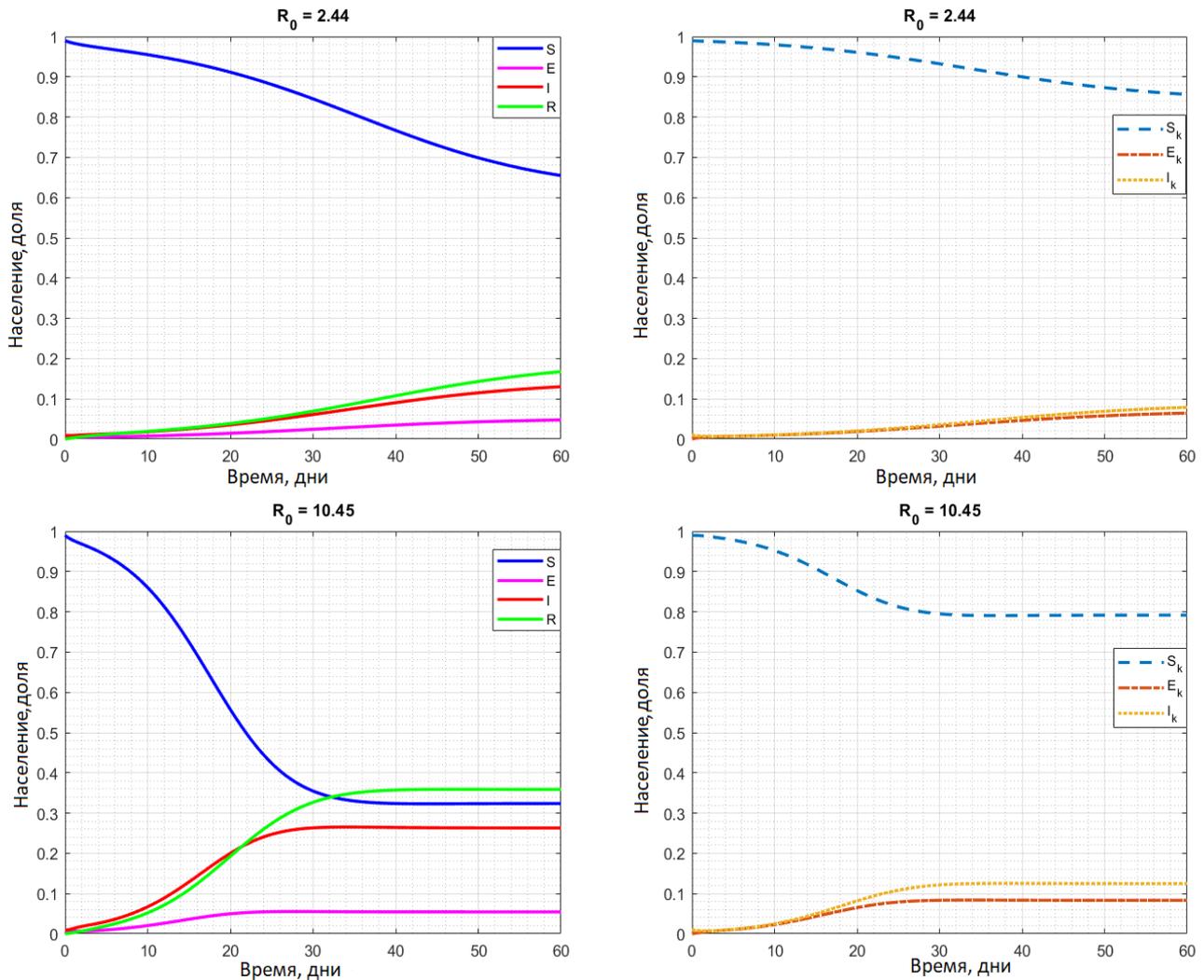
Семь собственных значений имеют отрицательные действительные части, если они удовлетворяют критериям Рауса-Гурвица. Таким образом, все собственные значения характеристического уравнения имеют отрицательные действительные части тогда и только тогда, когда $R_0 > 1$ и $A_3A_1A_2 + A_1A_5 > A_3^2 + A_1^2A_4$, что выполняется, когда $c_k > \frac{\alpha\beta\beta_k\alpha_k S_k^*}{(\alpha_k I^* + a'k)(a' + \alpha I_k^*)(b_k + \beta_k)}$, тогда эндемическое равновесие E_e локально асимптотически устойчиво. \square

2.1.3 Численное моделирование

Проведем моделирование динамики заболевания малярией в интервале времени $[0, 60]$ с разными значениями параметров, в результате, с различными значениями R_0 . Кривые строятся с помощью программного обеспечения Matlab. Параметры, для которых выполняется численное моделирование, представлены в таблицах.

Таблица 2.1: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 2.2.

α	α_k	β	β_k	γ	γ_k	μ	μ_k	a	a'	a_k	a'_k	b	b_k	c	c_k	d	d_k	R_0	
<i>Рис.. 2.2 (первый набор параметров)</i>																			
0.9	0.7	1.2	0.5	0.4	0.5	0.15	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.7	0.03	0.4	0.15	0.25	2.44	
<i>Рис.. 2.2 (второй набор параметров)</i>																			
1.8	0.5	1.5	0.6	0.3	0.5	0.1	0.15	0.6	0.3	0.4	0.2	0.5	0.65	0.01	0.4	0.12	0.17	10.45	

Рис. 2.2: Эпидемический процесс для различных значений $R_0 > 1$ ($R_0 = 2,44$ и $R_0 = 10,44$).

На рис. 2.2 представлены результаты численного моделирования для двух наборов данных, для которых $R_0 = 2,44$ (первая строка графиков) и $R_0 = 10,45$ (вторая строка графиков). На левых графиках изображен динамический процесс развития популяции человека, на правых — популяции комара. Можно заметить, что болезнь существует в популяциях (хозяевах и переносчиках), и что кривые восприимчивых субпопуляций убывают. В то же время, кривые субпопуляций (подвергшихся воздействию, инфицированных и выздоровевших) постепенно стабилизируются, и можно отметить существенное распространение

заболевания в популяции. Если не влиять на течение эпидемического процесса, существует риск того, что болезнь сохранится в популяции, поскольку базовое репродуктивное число показывает, что по крайней мере один инфицированный человек может заразить нескольких человек (это верно для обоих случаев).

Таблица 2.2: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 2.3.

α	α_k	β	β_k	γ	γ_k	μ	μ_k	a	a'	a_k	a'_k	b	b_k	c	c_k	d	d_k	R_0
<i>Рис. 2.3 (первый набор параметров)</i>																		
0.7	0.8	0.9	0.7	0.5	0.4	0.3	0.4	0.4	0.316	0.6	0.3	0.5	0.8	0.65	0.8	0.2	0.3	0.46
<i>Рис. 2.3 (второй набор параметров)</i>																		
0.8	0.7	0.9	0.6	0.5	0.65	0.2	0.3	0.4	0.35	0.5	0.45	0.4	0.75	0.02	0.5	0.05	0.3	0.84

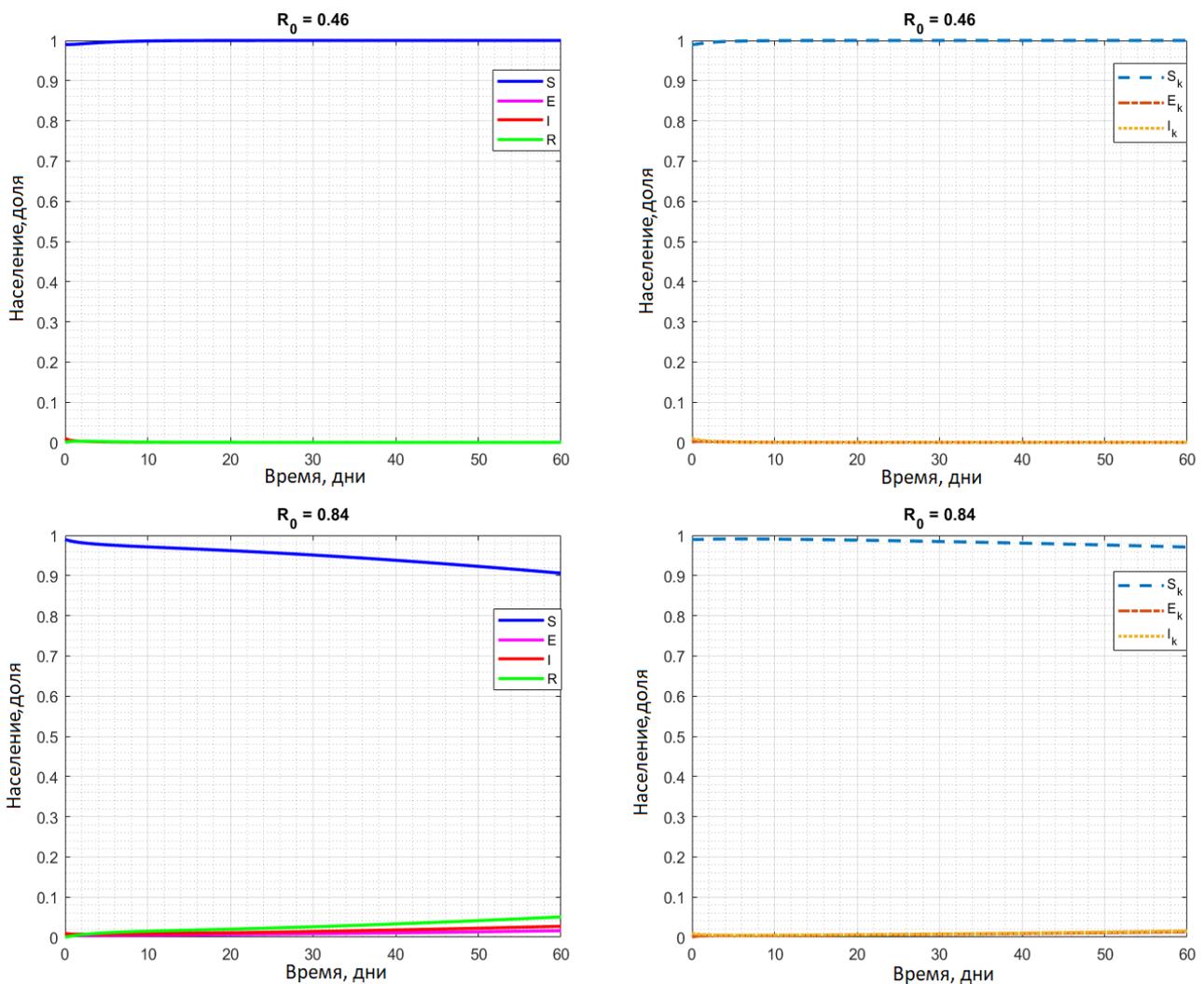


Рис. 2.3: Эпидемический процесс для различных значений $R_0 < 1$ ($R_0 = 0,46$ и $R_0 = 0,84$).

На рис. 2.3 представлены результаты численного моделирования для двух наборов данных, для которых $R_0 = 0,46$ (первая строка графиков) и $R_0 = 0,84$ (вторая строка графиков). На рис. 2.2 и на рис. 2.3 на левых графиках изображен динамический процесс развития популяции человека, на правых — по-

пуляции комара. Можем заметить, что заболевание практически отсутствует и что все кривые субпопуляций (хозяев и переносчиков) почти линейны, т.е. размеры субпопуляций почти постоянны. Болезнь не представляет опасности для населения для этих наборов параметров, поскольку каждый инфицированный человек заражает менее одного человека, что объясняет, почему болезнь может исчезнуть из популяции через некоторое время.

Таблица 2.3: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 2.4.

α	α_k	β	β_k	γ	γ_k	μ	μ_k	a	a'	a_k	a'_k	b	b_k	c	c_k	d	d_k	R_0
<i>Рис. 2.4 (первый набор параметров)</i>																		
0.7	0.8	0.9	0.7	0.5	0.6	0.3	0.4	0.4	0.4	0.6	0.3	0.45	0.55	0.05	0.45	0.2	0.3	23.23
<i>Рис. 2.4 (второй набор параметров)</i>																		
0.7	0.8	0.9	0.7	0.5	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.6	0.3	1.5	1.8	1.65	1.8	0.2	0.3	0.04

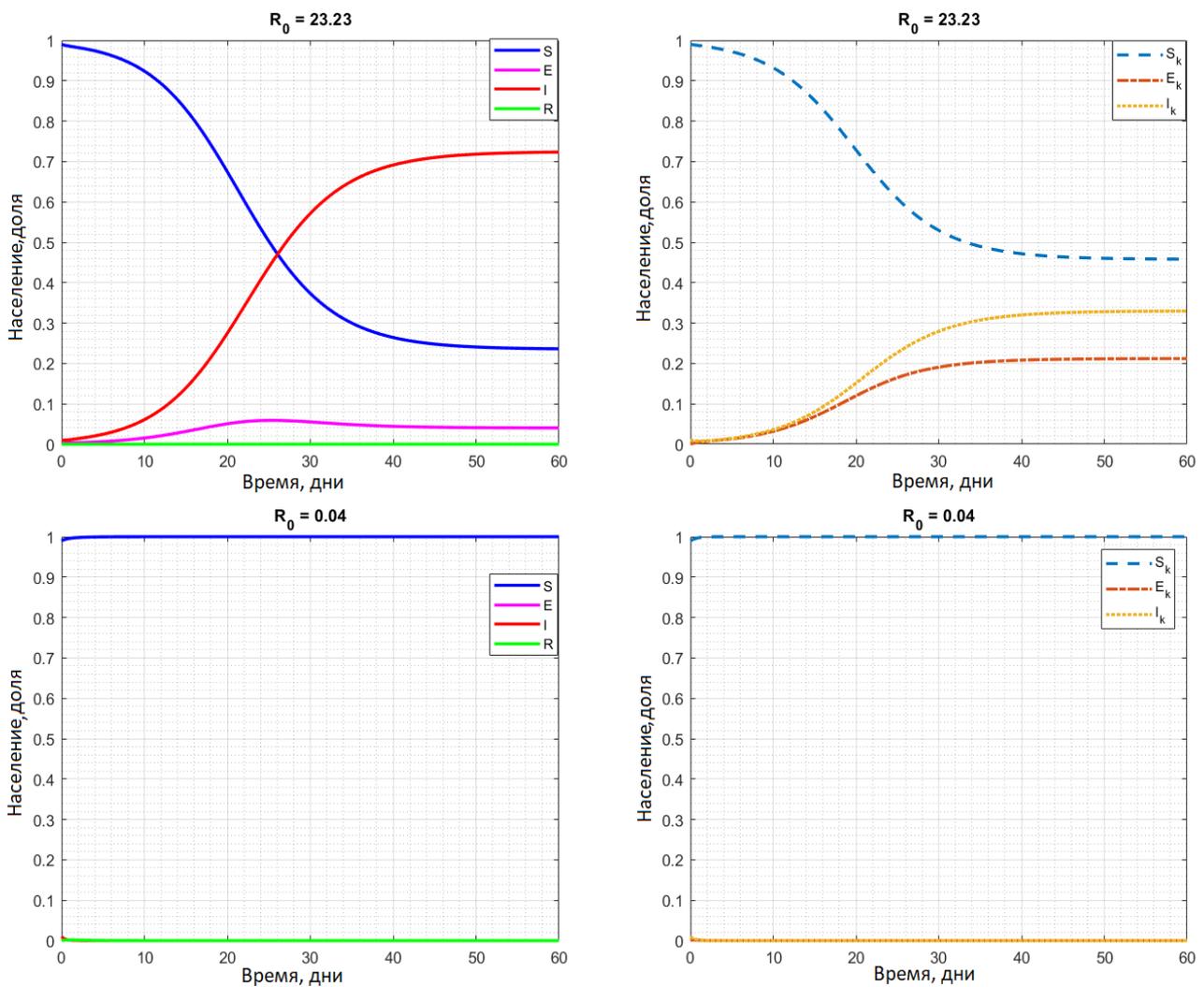


Рис. 2.4: Эпидемический процесс для различных значений R_0 ($R_0 = 23, 23$ и $R_0 = 0, 04$).

На рис. 2.4 мы представляем два цикла моделирования, для которых $R_0 = 23,23$ (первая строка графиков) и $R_0 = 0,04$ (вторая строка графиков). В первом этапе моделирования мы должны заметить, что размер зараженных субпопуляций (как хозяина, так и переносчика) значительно увеличивается, как показано соответствующей кривой (см. первую строку графиков), которая растет экспоненциально. Все население подвергается риску заражения, если не будут приняты меры по борьбе с этим заболеванием. Во втором этапе мы представляем случай, когда $R_0 = 0,04$, т.е. базовое число размножения почти равно нулю, что объясняет отсутствие заболевания. Численность населения остается стабильной.

Мы можем видеть, что базовое репродуктивное число R_0 играет важную роль в развитии эпидемического процесса. Как показывает численное моделирование, требуется принимать меры для снижения базового репродуктивного числа, чтобы не дать эпидемии стремительно развиваться в популяциях человека и комара.

Малярия — это тропическое инфекционное заболевание. К настоящему времени ученым не удалось разработать эффективную вакцину для борьбы с этим заболеванием, которое может быть очень опасным и привести к многочисленным смертям среди населения. Математическое моделирование этого заболевания играет решающую роль в понимании динамики передачи и соответствующих стратегий профилактики. В следующем разделе будет представлена модель при вакцинации населения, которая направлена на снижение числа новых инфицированных, т.е. на снижение базового репродуктивного числа.

2.2 Векторная эпидемическая модель малярии с вакцинацией

В этом разделе предложена модель развития эпидемического процесса малярии с прямой передачей при вакцинации.

2.2.1 Математическая модель

Пусть имеется две популяции: хозяина (человеческая популяция) и вектора (популяция комаров), в которых проведена вакцинация для снижения заболеваемости. Проведенная вакцинация выражается в процентах. Отметим, что dv —

это процент вакцинации, проводимой в популяции хозяина, а σ — это коэффициент уменьшения зараженных малярией комаров по средствам набора методов, используемых для уничтожения или предотвращения развития комаров.

Модель, представленная на рис. 2.5, основана на следующих гипотезах:

1. отсутствие миграции отдельных лиц в популяции;
2. предположение, что численности обеих популяций (человека и комара) не являются постоянными в течение интервала исследования;
3. относительно короткая продолжительность жизни (инфицированный комар не успевает выздороветь);
4. предположение, что восприимчивый человек становится заразным после укуса инфекционного комара и снова становится восприимчивым после выздоровления; а здоровый комар становится заразным после его укуса инфекционного человека.

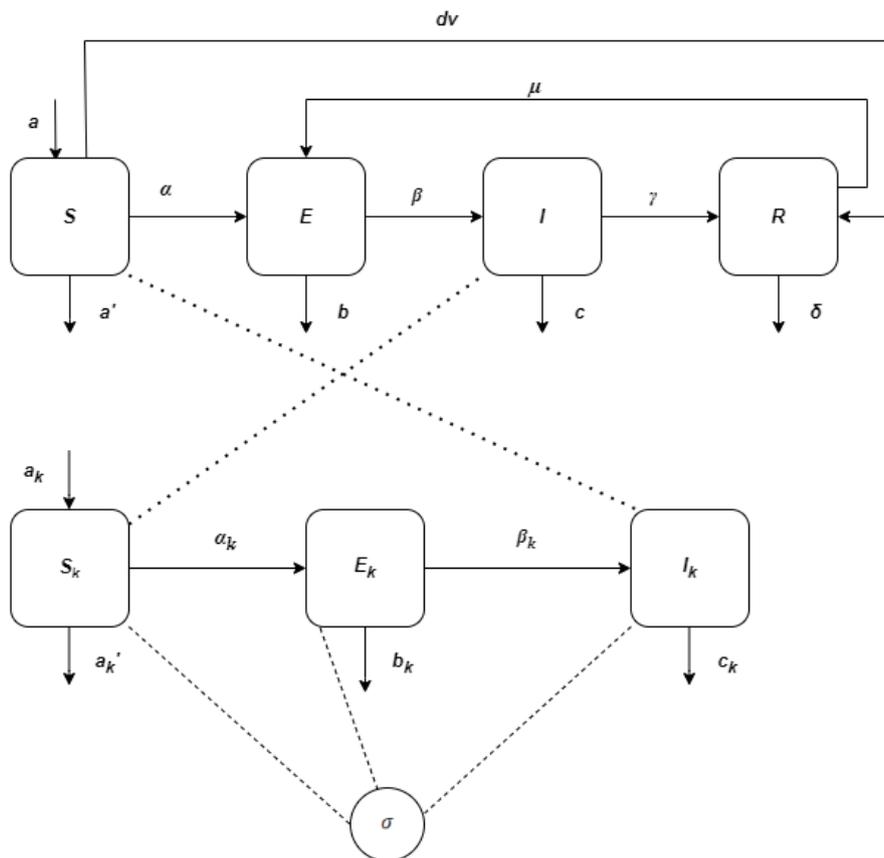


Рис. 2.5: Векторная модель с вакцинацией

Общая популяция хозяина может быть представлена как $N(t) = S(t) + E(t) +$

$I(t) + R(t)$, а общая популяция вектора представлена как $N_k(t) = S_k(t) + E_k(t) + I_k(t)$.

Математическая модель динамики популяции (человека и комара) может быть представлена аналитически следующей нелинейной системой из семи обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha S(t)I_k(t) + aN_0(t) - a'S(t) - dvS(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} = \alpha S(t)I_k(t) + \mu R(t) - bE(t) - \beta E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \delta R(t) - \mu R(t) + dvS(t), \\ \frac{dS_k(t)}{dt} = -\alpha_k S_k(t)I(t) + a_k N_{k_0}(t) - a'_k S_k(t) - \sigma S_k(t), \\ \frac{dE_k(t)}{dt} = \alpha_k S_k(t)I(t) - b_k E_k(t) - \beta_k E_k(t) - \sigma E_k(t), \\ \frac{dI_k(t)}{dt} = \beta_k E_k(t) - c_k I_k(t) - \sigma I_k(t), \end{array} \right. \quad (2.7)$$

с начальными условиями

$$S(0) \geq 0, E(0) \geq 0, I(0) \geq 0, R(0) \geq 0, S_k(0) \geq 0, E_k(0) \geq 0, I_k(0) \geq 0. \quad (2.8)$$

Общая динамика численности популяции человека представлена уравнением:

$$\frac{dN}{dt} = aN_0 - a'S - bE - cI - \delta R.$$

Заданные начальные условия (2.8) должны удовлетворять неравенству: $N(0) \geq 0$. Таким образом, общий размер популяции $N(t)$ остается положительным и ограниченным в течение всего времени $t > 0$. Динамика численности популяции комаров такова

$$\frac{dN_k}{dt} = aN_{0_k} - a'S_k - bE_k - cI_k - \sigma(S_k + E_k + I_k).$$

В модели используются следующие параметры:

- $N(t)$ — численность человеческой популяции;
- $S(t)$ — численность субпопуляции восприимчивых людей;
- $E(t)$ — численность субпопуляции людей, подвергшихся воздействию переносчика;

- $I(t)$ — численность субпопуляции инфицированных людей;
- $R(t)$ — численность субпопуляции выздоровевших людей;
- a — коэффициент рождаемости в человеческой популяции;
- a' — уровень смертности среди субпопуляции S ;
- b — уровень смертности среди субпопуляции E ;
- c — уровень смертности среди инфицированной субпопуляции I ;
- δ — уровень смертности среди восстановленной субпопуляции R ;
- β — интенсивность перехода людей из субпопуляции E в I с появлением симптомов заболевания;
- γ — интенсивность исцеления людей, т.е. переход из субпопуляции I в R ;
- μ — скорость возвращения людей из выздоровевших в восприимчивые;
- α — вероятность передачи укуса инфекционного комара восприимчивому человеку.
- $N_k(t)$ — общая популяция комаров;
- $S_k(t)$ — количество комаров, которые могут быть инфицированы;
- $E_k(t)$ — количество комаров, восприимчивых к этому заболеванию;
- $I_k(t)$ — количество инфицированных комаров;
- $a_k(t)$ — коэффициент рождаемости в популяции комара;
- $a'_k(t)$ — смертность в популяции восприимчивых комаров;
- $b_k(t)$ — смертность популяции комаров, подвергшихся воздействию;
- $c_k(t)$ — смертность популяции инфицированных комаров;
- $\alpha_k(t)$ — вероятность перехода комара из группы восприимчивых в группу подверженных воздействию;
- $\beta_k(t)$ — коэффициент комаров, у которых начинаются симптомы заболевания;

- $dv \in (0, 1)$ — уровень вакцинации восприимчивой части популяции;
- σ — уровень уменьшения популяции комара в результате проведенных противоэпидемиологических мер.

Область допустимых значений

Математическая модель, представленная системой дифференциальных уравнений (2.7) описывает изменения в популяциях человека и комара. Поэтому важно убедиться, что все решения с неотрицательными начальными условиями (2.8) останутся неотрицательными для любого t . Все решения предлагаемой системы, которые имеют начальные данные в области Ω .

Теорема 2.4. Пусть $(S, E, I, R, S_k, E_k, I_k)$ — любое решение системы (2.7) с положительными начальными условиями (2.8). Для любого времени $t \geq 0$ существует:

$$\Omega = \left\{ (S, E, I, R, S_k, E_k, I_k) \in \mathbb{R}_+^7, V_1 \leq \frac{aN_0}{a' + b + c + \delta}, V_2 \leq \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k + \sigma} \right\}.$$

Тогда Ω является положительно инвариантным и поглощающим для системы (2.7) с начальными условиями (2.8).

Доказательство. Чтобы доказать теорему, используем функции Ляпунова. Рассмотрим функцию Ляпунова $V(t) = (V_1(t), V_2(t))$. Предположим, что функции $V_1(t), V_2(t)$ определены для $\forall t \geq 0$, также они дифференцируемы и непрерывно дифференцируемы на множестве Ω , содержащем начало координат.

Производная по времени функции $V(t)$ равна

$$\frac{dV(t)}{dt} = \begin{cases} \frac{dV_1(t)}{dt} = aN_0 - (a' + b + c + \delta)V_1 - a'S - bE - cI - \delta R, \\ \frac{dV_2(t)}{dt} = a_k N_{0_k} - (a'_k + b_k + c_k + \sigma)V_2 - a'_k S_k - b_k E_k - c_k I_k - \sigma N_k. \end{cases} \quad (2.9)$$

Для системы (2.9), очевидно, что

$$\begin{aligned} \frac{dV_1(t)}{dt} &\leq aN_0 - (a' + b + c + \delta)V_1, \\ \frac{dV_2(t)}{dt} &\leq a_k N_{0_k} - (a'_k + b_k + c_k + \sigma)V_2. \end{aligned} \quad (2.10)$$

По свойствам функции Ляпунова получаем следующие условия:

$$\begin{cases} \frac{dV_1}{dt} \leq aN_0 - (a' + b + c + \delta)V_1 \leq 0 & \text{для } V_1 \geq \frac{aN_0}{a' + b + c + \delta}, \\ \frac{dV_2}{dt} \leq a_k N_{0_k} - (a'_k + b_k + c_k + \sigma)V_2 \leq 0 & \text{для } V_2 \geq \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k + \sigma}. \end{cases} \quad (2.11)$$

Из условий (2.11), следует, что $\frac{dV(t)}{dt} \leq 0$, что означает, что Ω является положительно инвариантным и поглощающим множеством.

Из приведенных выше уравнений и условий (2.9), получаем неравенства для V_1 и V_2 :

$$\begin{aligned} 0 \leq V_1(t) &\leq \frac{aN_0}{a' + b + c + \delta} + e^{-(a'+b+c+\delta)t} \left(V_{0_1} - \frac{aN_0}{a' + b + c + \delta} \right), \\ 0 \leq V_2(t) &\leq \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k + \sigma} + e^{-(a'_k+b_k+c_k+\sigma)t} \left(V_{0_2} - \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k + \sigma} \right). \end{aligned}$$

При $t \rightarrow +\infty$ получаем, что

$$\begin{aligned} 0 \leq V_1(t) &\leq \frac{aN_0}{a' + b + c + \delta}, \\ 0 \leq V_2(t) &\leq \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k + \sigma}, \end{aligned}$$

и можно заключить, что Ω — это поглощающее множество. Действительно, для $t \rightarrow +\infty$ справедливы неравенства:

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow +\infty} V_1 &\leq \frac{aN_0}{a' + b + c + \delta}, \\ \limsup_{t \rightarrow +\infty} V_2 &\leq \frac{a_k N_{0_k}}{a'_k + b_k + c_k + \sigma}. \end{aligned}$$

Таким образом, Ω положительно инвариантно, и все решения ограничены интервалом $[0, \infty)$. □

2.2.2 Точки равновесия

Для модели исследуем две точки равновесия для системы дифференциальных уравнений (2.7):

1. равновесие без болезни E_s ;
2. эндемическое равновесие E_e .

Решая следующую систему дифференциальных уравнений

$$\left\{ \begin{array}{l} -\alpha S(t)I_k(t) + aN(t) - a'S(t) - dvS(t) = 0 \\ \alpha S(t)I_k(t) + \mu R(t) - bE(t) - \beta E(t) = 0, \\ \beta E(t) - cI(t) - \gamma I(t) = 0, \\ \gamma I(t) - \delta R(t) - \mu R(t) + dvS(t) = 0, \\ -\alpha_k S_k(t)I(t) + a_k N_k(t) - a'_k S_k(t) - \sigma S_k(t) = 0, \\ \alpha_k S_k(t)I(t) - b_k E_k(t) - \beta_k E_k(t) - \sigma E_k(t) = 0, \\ \beta_k E_k(t) - c_k I_k(t) - \sigma I_k(t) = 0, \end{array} \right. \quad (2.12)$$

найдем две точки равновесия:

1. Равновесие без болезней $E_s = (\frac{a}{a'+dv}N_0, 0, 0, 0, \frac{a_k}{a'_k+dv}N_{0k}, 0, 0)$, т.е. это решение системы, в которой нет заболевших в обеих популяциях;
2. Эндемическое равновесие системы $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*, S_k^*, E_k^*, I_k^*)$, которое предполагает наличие заболевания, и все субпопуляции присутствуют в популяции.

Чтобы найти равновесия, из первого уравнения системы (2.12) получаем $S = \frac{aN_0}{\alpha I_k + a' + dv}$, из третьего уравнения получаем $E = \frac{c + \gamma}{\beta}I$ или $I = \frac{\beta}{c + \gamma}E$, затем из четвертого уравнения: $R = \frac{\gamma}{\delta + \mu}I + \frac{dv}{\sigma + \mu}S$, из пятого уравнения: $S_k = \frac{a_k N_{0k}}{\alpha_k I + a'_k + \sigma}$, из шестого уравнения: $E_k = \frac{\alpha_k S_k}{b_k + \beta_k + \sigma}I$, из седьмого уравнения: $I_k = \frac{\beta_k E_k}{c_k + \sigma}$, из второго уравнения: $E = \frac{\alpha}{b + \beta}SI_k + \frac{\mu}{b + \beta}R$.

Подставляя первое, третье, четвертое, пятое, шестое и седьмое уравнения системы (2.12) во второе уравнение системы, получаем

$$E = \frac{aa_k\alpha\alpha_k\beta_k N_0 N_{0k}(\gamma + c)(\delta + \mu)I + \mu a N_0(\gamma + c)K_1}{K_2(a_k\alpha\alpha_k\beta_k N_{0k}I + (a' + dv)K_1)},$$

где

$$K_1 = (c_k + \sigma)(\beta_k + b_k + \sigma)(\alpha_k I + a'_k + \sigma)$$

$$K_2 = (b + \beta)(\delta + \mu)(c + \gamma) - \mu\gamma\beta$$

Устанавливая равенство с третьим уравнением, полученным в системе (2.12), получаем уравнение второй степени, которое имеет два решения, и то решение,

которое удовлетворяет условиям, равно:

$$I = \frac{-(\beta a N_0 \alpha_k (\alpha \beta_k a_k N_k (\delta + \mu) + \mu (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma)))}{2K_2 (\alpha \alpha_k \beta_k a_k N_{k_0} + \alpha_k (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma))} +$$

$$+ \frac{-(K_2 (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma) (a'_k + \sigma)) + \sqrt{\Delta}}{2K_2 (\alpha \alpha_k \beta_k a_k N_{k_0} + \alpha_k (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma))},$$

где

$$\Delta = [K_2 (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma) (a'_k + \sigma) +$$

$$+ K_2 (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma) (a'_k + \sigma)]^2 -$$

$$- 4K_2 (\alpha \alpha_k \beta_k a_k N_{k_0} + \alpha_k (a' + dv) (c_k + \sigma)$$

$$(\beta_k + b_k + \sigma)) (\beta a N_0 \mu (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma) (a'_k + \sigma)).$$

Следовательно, эндемическое равновесие модели (2.7) определяется как вектор $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*, S_k^*, E_k^*, I_k^*)$ с компонентами

$$I^* = \frac{-(\beta a N_0 \alpha_k (\alpha \beta_k a_k N_k (\delta + \mu) + \mu (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma)))}{2K_2 (\alpha \alpha_k \beta_k a_k N_{k_0} + \alpha_k (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma))} +$$

$$+ \frac{-(K_2 (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma) (a'_k + \sigma)) + \sqrt{\Delta}}{2K_2 (\alpha \alpha_k \beta_k a_k N_{k_0} + \alpha_k (a' + dv) (c_k + \sigma) (\beta_k + b_k + \sigma))},$$

$$S^* = \frac{a N_0}{\alpha I_k^* + a' + dv},$$

$$E^* = \frac{c + \gamma}{\beta} I^*,$$

$$R^* = \frac{\gamma}{\delta + \mu} I^* + \frac{dv}{\delta + \mu} S^*,$$

$$S_k^* = \frac{a_k N_{0k}}{\alpha_k I^* + a'_k} \sigma,$$

$$E_k^* = \frac{\alpha_k}{b_k + \beta_k - \sigma} S_k^* I^*,$$

$$I_k^* = \frac{\beta_k}{c_k + \sigma} E_k^*.$$

Равновесие E_e представляет собой точку эндемии модели, в которой представлены все подгруппы двух популяций.

2.2.3 Определение базового репродуктивного числа R_0

Определим базовое репродуктивное число R_0 для модифицированной модели $SEIR S_k E_k I_k$, представленной выше. Это число используется для изучения

эволюции эпидемического процесса и может быть интерпретировано как среднее число новых случаев малярии, вызванных одним инфицированным человеком в полностью восприимчивой популяции. Чтобы вычислить R_0 , используем (*method of next-generation matrix*), описанный в [61, 62, 66, 70]. Для представленной модели вычисление R_0 можно представить следующим образом:

$$\frac{dx}{dt} = F(x) - V(x),$$

$$x = (S, E, I, R, S_k, E_k, I_k)^T.$$

Используя метод матрицы нового поколения, необходимы представленные ниже вычисления. Сначала определим матрицы F и V :

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \alpha_k S_k(t) I(t) \\ 0 \\ \alpha S(t) I_k(t) \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \mu R(t) \\ \beta E(t) \\ 0 \\ \beta_k E_k(t) \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} -(b + \beta) E(t) \\ -(c + \gamma) I(t) \\ -(b_k + \beta_k) E_k(t) - \sigma E_k \\ -c_k I_k(t) - \sigma I_k(t) \end{pmatrix},$$

откуда получаем, что

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}^+ + \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} \mu R(t) - (b + \beta) E(t) \\ \beta E(t) - (c + \gamma) I(t) \\ -(b_k + \beta_k) E_k(t) - \sigma E_k \\ \beta_k E_k(t) - c_k I_k(t) - \sigma I_k \end{pmatrix}.$$

Определяем матрицы

$$D\mathcal{F}(E_s) = \begin{pmatrix} 0 & \alpha_k S_k^0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha S^0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$D\mathcal{V}(E_s) = \begin{pmatrix} -(b + \beta) & 0 & 0 & 0 \\ \beta & -(c + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(b_k + \beta_k + \sigma) & 0 \\ 0 & 0 & \beta_k & -(c_k + \sigma) \end{pmatrix}.$$

Следовательно,

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \alpha_k S_k^0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad F' = \begin{bmatrix} 0 & \alpha S^0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$V = \begin{bmatrix} -(b + \beta) & 0 \\ \beta & -(c + \gamma) \end{bmatrix}, \quad V' = \begin{bmatrix} -(b_k + \beta_k + \sigma) & 0 \\ \beta_k & -(c_k + \sigma) \end{bmatrix}.$$

Вычислим R_0 по формуле $R_0 = \rho(-FV^{-1})$, где

$$V^{-1} = \frac{1}{\det(V)} t_{(\text{com}(V))},$$

и

$$\det(V) = (b + \beta)(c + \gamma), \quad t_{(\text{com}(V))} = \begin{bmatrix} -(c + \gamma) & 0 \\ -\beta & -(b + \beta) \end{bmatrix}.$$

Подставляя $\det(V)$ и $t_{(\text{com}(V))}$ в выражение V^{-1} , мы получаем

$$V^{-1} = \frac{1}{(b + \beta)(c + \gamma)} \begin{bmatrix} -(c + \gamma) & 0 \\ -\beta & -(b + \beta) \end{bmatrix},$$

$$(V')^{-1} = \frac{1}{(b_k + \beta_k + \sigma)(c_k + \sigma)} \begin{bmatrix} -(c_k + \sigma) & 0 \\ -\beta_k & -(b_k + \beta_k + \sigma) \end{bmatrix}.$$

Справедливы формулы:

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{\alpha_k \beta S_k^0}{(b + \beta)(c + \gamma)} & -\frac{\alpha_k S_k^0}{c + \gamma} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$FV'^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{\alpha \beta_k S^0}{(c_k + \sigma)(b_k + \beta_k + \sigma)} & -\frac{\alpha S^0}{(c_k + \sigma)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

вычислим R_h и R_k :

$$R_h = \rho(-FV^{-1}) = \frac{\alpha_k \beta S_k^0}{(b + \beta)(c + \gamma)}, \quad R_k = \rho(-FV'^{-1}) = \frac{\alpha \beta_k S^0}{(c_k + \sigma)(b_k + \beta_k + \sigma)},$$

из чего получаем базовое репродуктивное число R_0 в виде

$$R_0 = R_h \times R_k = \frac{\alpha_k \beta S_k^0 \alpha \beta_k S^0}{(c_k + \sigma)(b_k + \beta_k + \sigma)(b + \beta)(c + \gamma)},$$

где $(S^0, S_k^0) = (\frac{a}{a' + dv} N_0, \frac{a_k}{a'_k + \sigma} N_{0k})$, и, наконец, в результате записывает окончательную формулу для R_0 :

$$R_0 = \frac{\alpha \beta \alpha_k \beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(c_k + \sigma)(a' + dv)(b + \beta)(c + \gamma)(b_k + \beta_k + \sigma)}.$$

R_0 дает информацию о ходе заболевания. Если $R_0 \leq 1$ количество инфицированных людей уменьшится, и болезнь со временем пройдет. Если $R_0 \geq 1$ число инфицированных людей увеличится, болезнь может охватить все население и станет эндемичной. Численный анализ покажет, как протекает заболевание в популяции при различных значениях R_0 .

2.2.4 Исследование устойчивости точек равновесия

Сначала проанализируем устойчивость равновесия без болезни с помощью системы уравнений (2.7), используя базовое репродуктивное число R_0 .

Теорема 2.5. *Равновесие без болезней E_s локально асимптотически устойчиво, если $R_0 \leq 1$ и $\frac{B_1 B_2 B_3 + B_1 B_5}{B_1^2 B_4 + B_3^2} > 1$, и неустойчиво, если $R_0 > 1$.*

Замечание 2.1. *Выражения для B_1, B_2, B_3, B_4 и B_5 приведены в доказательстве.*

Доказательство. Матрица Якоби системы (2.7) записывается в виде:

$$J(S, E, I, R, S_k, E_k, I_k) = \begin{pmatrix} -\alpha I_k - a' - dv & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha S \\ \alpha I_k & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha S \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k S_k & 0 & -\alpha_k I - a'_k - \sigma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k S_k & 0 & \alpha_k I & -b_k - \beta_k - \sigma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k - \sigma \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке равновесия без болезней E_s равна

$$J(E_s) = \begin{pmatrix} -a' - dv & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha \frac{aN_0}{a'+dv} \\ 0 & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha \frac{aN_0}{a'+dv} \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k \frac{a_k N_{0k}}{a'_k + \sigma} & 0 & -a'_k - \sigma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k \frac{a_k N_{0k}}{a'_k + \sigma} & 0 & 0 & -(b_k + \beta_k + \sigma) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k - \sigma \end{pmatrix}.$$

Найдем собственные числа этой матрицы, приравнявая ее определитель к нулю, то есть,

$$\begin{vmatrix} -a' - dv - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha \frac{aN_0}{a'+dv} \\ 0 & -b - \beta - \lambda & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha \frac{aN_0}{a'+dv} \\ 0 & \beta & -c - \gamma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k \frac{a_k N_{0k}}{a'_k - \sigma} & 0 & -a'_k - \sigma - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k \frac{a_k N_{0k}}{a'_k + \sigma} & 0 & 0 & -(b_k + \beta_k + \sigma) - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k - \sigma - \lambda \end{vmatrix}$$

получаем следующее характеристическое уравнение:

$$\lambda^7 + B_1 \lambda^6 + B_2 \lambda^5 + B_3 \lambda^4 + B_4 \lambda^3 + B_5 \lambda^2 + B_6 \lambda + B_7 = 0,$$

где

$$\begin{aligned}
B_1 &= \beta_k + b_k + c_k + 3\sigma + a'_k + \gamma + c + \delta + \mu + a' + dv + b + \beta, \\
B_2 &= (\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + (b_k + \beta_k + c_k + 2\sigma)(a'_k + \sigma) + (\gamma + c + \delta + \mu + \\
&\quad + a' + dv + \beta + b)(\beta_k + b_k + c_k + 3\sigma + a'_k) + (a' + dv)(\beta + b) + \\
&\quad + (a' + dv + \beta + b)(\gamma + c + \delta + \mu) + (\gamma + c)(\delta + \mu), \\
B_3 &= (a'_k + \sigma)(\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + (\gamma + c + \delta + \mu + a' + dv + \beta + b) \\
&\quad ((\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + (b_k + \beta_k + c_k + 2\sigma)(a'_k + \sigma)) + ((a' + dv)(\beta + b) + \\
&\quad + (a' + dv + \beta + b)(\gamma + c + \delta + \mu) + \\
&\quad + (\gamma + c)(\delta + \mu))(\beta_k + b_k + c_k + 3\sigma + a'_k) + ((a' + dv)(\beta + b)(\gamma + c + \delta + \mu) + \\
&\quad + (\gamma + c)(\delta + \mu)(a' + dv + \beta + b)) + \beta\gamma\mu, \\
B_4 &= (\gamma + c + \delta + \mu + a' + dv + \beta + b)(a'_k + \sigma)(\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + \\
&\quad + ((a' + dv)(\beta + b) + (a' + dv + \beta + b)(\gamma + c + \delta + \mu) + \\
&\quad + (\gamma + c)(\delta + \mu))((\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + (b_k + \beta_k + c_k + 2\sigma)(a'_k + \sigma)) + \\
&\quad + (a' + dv)(\beta + b)(\gamma + c + \delta + \mu) + (\gamma + c)(\delta + \mu)(a' + dv + \beta + b) + \\
&\quad + ((a' + dv)(\beta + b) + (a' + dv + \beta + b)(\gamma + c + \delta + \mu) + \\
&\quad + (\gamma + c)(\delta + \mu))(\beta_k + b_k + c_k + 3\sigma + a'_k) + (a' + dv)(\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu) - \\
&\quad - \frac{\alpha\beta\alpha_k\beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} + \beta\gamma\mu(b_k + \beta_k + c_k + 2\sigma) + \beta\gamma\mu(a' + a_k + dv + \sigma), \\
B_5 &= (a'_k + \sigma)(\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma)((a' + dv)(\beta + b) + (a' + dv + \beta + b) \\
&\quad (\gamma + c + \delta + \mu) + (\gamma + c)(\delta + \mu)) + ((a' + dv)(\beta + b)(\gamma + c + \delta + \mu) + \\
&\quad + (\gamma + c)(\delta + \mu)(a' + dv + \beta + b))((\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + \\
&\quad + (a'_k + \sigma)(\beta_k + b_k + c_k + 2\sigma)) + (a' + dv)(b + \beta)(c + \gamma)(\delta + \mu) \\
&\quad (b_k + \beta_k + c_k + 3\sigma + a'_k) - \frac{2\alpha\beta\alpha_k\mu a a_k dv N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} - \\
&\quad - \frac{\alpha\beta\alpha_k\beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)}(\delta + \mu) + \beta\gamma\mu(b_k + \beta_k + \sigma)(c_k + \sigma) - (a' + a_k + dv + \sigma) \\
&\quad \left(\frac{\alpha\beta\alpha_k\beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} + \beta\gamma\mu(b_k + \beta_k + c_k + 2\sigma) + \beta\gamma\mu(a' + dv)(a'_k + \sigma) \right), \\
B_6 &= ((a' + dv)(b + \beta)(c + \gamma + \delta + \mu) + (c + \gamma)(\delta + \mu)(a' + dv + b + \beta)) \\
&\quad ((a'_k + \sigma)(\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + (\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) + (a'_k + \sigma) \\
&\quad (\beta_k + b_k + c_k + 2\sigma))(a' + dv)(\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu) - \\
&\quad - \frac{\alpha\beta\alpha_k\mu a a_k dv N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)}(2c_k + a'_k + \beta_k + b_k + 4\sigma)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& - \frac{\alpha\beta\alpha_k\mu a a_k dv N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} (2c_k + a'_k + \beta_k + b_k + 4\sigma) - \\
& - (a' - a_k + dv + \sigma) \frac{\alpha\beta\alpha_k\beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} (\delta + \mu) + \beta\gamma\mu(b_k + \beta_k + \sigma)(c_k + \sigma) - \\
& - (a'_k + \sigma)(a' + dv) \frac{\alpha\beta\alpha_k\beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} + \beta\gamma\mu(b_k + \beta_k + c_k + 2\sigma), \\
B_7 = & (a' + dv)(b + \beta)(c + \gamma)(\delta + \mu)(a'_k + \sigma)(\beta_k + b_k + \sigma)(c_k + \sigma) - \\
& - (a'_k + \sigma)(a' + dv) \frac{\alpha\beta\alpha_k\beta_k a a_k N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} (\delta + \mu) + \beta\gamma\mu(b_k + \beta_k + \sigma)(c_k + \sigma) - \\
& - \frac{\alpha\beta\alpha_k\mu a a_k dv N_0 N_{0k}}{(a'_k + \sigma)(a' + dv)} (c_k + \sigma)(a'_k + \beta_k + b_k + 2\sigma).
\end{aligned}$$

Характеристическое уравнение может иметь семь корней, которые могут быть получены в результате решения следующего уравнения:

$$\lambda^7 + B_1\lambda^6 + B_2\lambda^5 + B_3\lambda^4 + B_4\lambda^3 + B_5\lambda^2 + B_6\lambda + B_7 = 0.$$

Невозможно выписать решения в явном виде, поэтому чтобы определить характер устойчивости точки равновесия E_s , мы используем критерий Рауса-Гурвица для изучения устойчивости. Для этого мы пишем вспомогательную матрицу

$$\left(\begin{array}{cccccc}
1 & & B_2 & & B_4 & & B_6 & 0 & 0 \\
B_1 & & B_3 & & B_5 & & B_7 & 0 & 0 \\
\frac{B_1 B_2 - B_3}{B_1} & & \frac{B_1 B_4 - B_5}{B_1} & & \frac{B_1 B_6 - B_7}{B_1} & & 0 & 0 & 0 \\
B_3 - \frac{B_1(B_1 B_4 - B_5)}{B_1 B_2 - B_3} & B_5 - \frac{B_1(B_1 B_6 - B_7)}{B_1 B_2 - B_3} & & & B_1 & & 0 & 0 & 0 \\
B'_1 & & B'_2 & & 0 & & 0 & 0 & 0 \\
B'_3 & & B_7 & & 0 & & 0 & 0 & 0 \\
\frac{B'_3 B'_2 - B'_1 B_7}{B'_3} & & 0 & & 0 & & 0 & 0 & 0 \\
B_7 & & 0 & & 0 & & 0 & 0 & 0,
\end{array} \right).$$

где

$$\begin{aligned}
B'_1 &= \frac{B_1 B_4 - B_5}{B_1} - \frac{(B_1 B_2 - B_3)(B_5(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_6 - B_7))}{B_1(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5))}, \\
B'_2 &= \frac{B_1 B_6 - B_7}{B_1} - \frac{B_7(B_1 B_2 - B_3)^2}{B_1(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5))}, \\
B'_3 &= B_5 - \frac{B_1(B_1 B_6 - B_7)}{B_1 B_2 - B_3} - \frac{B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)}{B_1 B_2 - B_3} \frac{B'_2}{B'_1}.
\end{aligned}$$

Применяя критерий Рауса-Гурвица, получаем, что система (2.7) является асимптотически устойчивой в точке равновесия E_s , если выполняются неравенства

$$\begin{aligned}
B_1 &> 0, \\
B_7 &> 0, \\
\frac{B_1 B_2 - B_3}{B_1} &> 0, \\
B_3 - \frac{B_1(B_1 B_4 - B_5)}{B_1 B_2 - B_3} &> 0, \\
\frac{B_1 B_4 - B_5}{B_1} - \frac{(B_1 B_2 - B_3)(B_5(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_6 - B_7))}{B_1(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5))} &> 0, \\
\frac{B_1 B_6 - B_7}{B_1} - \frac{B_7(B_1 B_2 - B_3)^2}{B_1(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5))} &> 0, \\
B_5 - \frac{B_1(B_1 B_6 - B_7)}{B_1 B_2 - B_3} - \frac{B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)}{B_1 B_2 - B_3} \frac{B'_2}{B'_1} &> 0, \\
\frac{B'_3 B'_2 - B'_1 B_7}{B'_3} &> 0.
\end{aligned}$$

Тогда из $\frac{B_1 B_2 - B_3}{B_1} > 0$ и $B_1 > 0$ следует, что $B_1 B_2 - B_3 > 0$. Четвертое неравенство эквивалентно $B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5) > 0$, или $B_1 B_2 - B_3 > 0$. Пятое неравенство эквивалентно $B_1(B_1 B_4 - B_5)(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)) - B_1(B_1 B_2 - B_3)(B_5(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_2 - B_3) - B_1 B_6 - B_7)) > 0$, или $B_1^2(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)) > 0$. Шестое неравенство эквивалентно $B_1(B_1 B_6 - B_7)(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)) - B_1 B_7(B_1 B_2 - B_3)^2 > 0$, или $B'_1 > 0$. Седьмое неравенство эквивалентно $B_5 B'_1(B_1 B_2 - B_3) - B_1 B'_1(B_1 B_6 - B_7) - B'_2(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)) > 0$. Тогда последнее неравенство может быть упрощено как $B'_3 B'_2 - B'_1 B_7 > 0$, или $B'_3 > 0$.

Следовательно, получаем систему:

$$\begin{aligned}
B_1 &> 0, \\
B_7 &> 0, \\
B_1 B_2 - B_3 &> 0, \\
B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5) &> 0, \\
B_1(B_1 B_4 - B_5)(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)) - \\
-B_1(B_1 B_2 - B_3)(B_5(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)) &> 0, \\
B_1(B_1 B_6 - B_7)(B_3(B_1 B_2 - B_3) - B_1(B_1 B_4 - B_5)) - B_1 B_7(B_1 B_2 - B_3)^2 &> 0, \\
B_5 B_1'(B_1 B_2 - B_3) - B_1 B_1'(B_1 B_6 - B_7) - B_2'(B_3(B_1 B_2 - B_3) - \\
-B_1(B_1 B_4 - B_5)) &> 0, \\
B_3' B_2' - B_1' B_7 &> 0,
\end{aligned}$$

тогда семь собственных чисел имеют отрицательные действительные части, что следует из критерия Рауса-Гурвица. Таким образом, все собственные числа характеристического уравнения имеют отрицательные действительные части тогда и только тогда, когда $R_0 < 1$ и $B_1 B_2 B_3 + B_1 B_5 > B_1^2 B_4 + B_3^2$, то есть $\frac{B_1 B_2 B_3 + B_1 B_5}{B_1^2 B_4 + B_3^2} > 1$, тогда равновесие без болезней E_s локально асимптотически устойчиво. \square

Теорема 2.6. *Эндемическая точка равновесия E_e локально асимптотически устойчива, если $R_0 > 1$ и $\frac{D_1 D_2 D_3 + D_1 D_5}{D_1^2 D_4 + D_3^2} > 1$.*

Замечание 2.2. *Выражения для D_1, D_2, D_3, D_4 и D_5 приведены в доказательстве.*

Доказательство. Матрица Якоби системы (2.7) записывается в виде:

$$J(S, E, I, R, S_k, E_k, I_k) = \begin{pmatrix} -\alpha I_k - a' - dv & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha S \\ \alpha I_k & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha S \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k S_k & 0 & \alpha_k I - a'_k - \sigma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k S_k & 0 & \alpha_k I & -(b_k + \beta_k + \sigma) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k - \sigma \end{pmatrix}.$$

Матрица Якоби в точке эндемического равновесия $E_e = (S^*, E^*, I^*, R^*, S_k^*, E_k^*, I_k^*)$ может быть записан как

$$J(E_e) =$$

$$\begin{pmatrix} -\alpha I_k^* - a' - dv & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha S^* \\ \alpha I_k^* & -b - \beta & 0 & \mu & 0 & 0 & \alpha S^* \\ 0 & \beta & -c - \gamma & 0 & 0 & 0 & 0 \\ dv & 0 & \gamma & -\delta - \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_k S_k^* & 0 & -\alpha_k I^* - a'_k - \sigma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_k S_k^* & 0 & \alpha_k I^* & -(b_k + \beta_k + \sigma) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_k & -c_k - \sigma \end{pmatrix}.$$

Найдем собственные числа этой матрицы, приравняв ее определитель к нулю, получаем следующее характеристическое уравнение:

$$\lambda^7 + D_1 \lambda^6 + D_2 \lambda^5 + D_3 \lambda^4 + D_4 \lambda^3 + D_5 \lambda^2 + D_6 \lambda + D_7 = 0,$$

где

$$D_1 = (\beta + b + \gamma + c + \alpha_k I^* + a'_k + 2\sigma + \beta_k + b_k + c_k + \sigma + \alpha I_k^* + a' + dv),$$

$$D_2 = (\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b + \gamma + c + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\ + (\beta + b)(\gamma + c) + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\ + (\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + (\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b + \gamma + c + \alpha_k I^* + a'_k + \\ + 2\sigma + \beta_k + b_k)(c_k + \sigma + \alpha I_k^* + a' + dv) + (c_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a' + dv),$$

$$D_3 = (\beta_k + b_k + \sigma)((\beta + b)(\gamma + c) + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\ + (\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \beta\alpha\gamma) + (c_k + \sigma + \alpha I_k^* + a' + dv) \\ ((\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b + \gamma + c + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + (\beta + b)(\gamma + c) + \\ + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + (\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)) + \\ + (\beta + b + \gamma + c + \alpha_k I^* + a'_k + 2\sigma + \beta_k + b_k)((c_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a' + dv)),$$

$$D_4 = \beta\alpha\beta_k\alpha_k S^{*2} + \beta\gamma\mu\beta_k + \beta\gamma\mu b_k + 2\beta\gamma\mu\sigma + \beta\gamma\mu\alpha_k I^* + \beta\gamma\mu a'_k + \\ + (\beta_k + b_k + \sigma)((\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\ + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)) + \\ + (\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + (c_k + \sigma + \alpha I_k^* + a' + dv) \\ ((\beta_k + b_k + \sigma)((\beta + b)(\gamma + c) + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\ + (\delta + \mu) + (\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \beta\alpha\gamma)) + ((\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b + \gamma + c +$$

$$\begin{aligned}
& + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\
& + (\beta + b)(\gamma + c) + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\
& + (\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)((c_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a' + dv)),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
D_5 = & (\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) - \beta \alpha S^* \beta_k \alpha_k^2 S_k^* I^* + \\
& + \beta \alpha S^{*2} \beta_k \alpha_k (\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \beta \gamma \mu (\beta_k + b_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \\
& + (c_k + \sigma + \alpha I_k^* + a' + dv)(\beta \alpha \beta_k \alpha_k S^{*2} + \beta \gamma \mu \beta_k + \beta \gamma \mu b_k + 2\beta \gamma \mu \sigma + \\
& + \beta \gamma \mu \alpha_k I^* + \beta \gamma \mu a'_k + (\beta_k + b_k + \sigma)((\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + \\
& + a'_k + \sigma) + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)) + (\beta + b)(\gamma + c) \\
& (\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)) + ((\beta_k + b_k + \sigma)((\beta + b)(\gamma + c) + \\
& + (\beta + b + \gamma + c)(\delta + \mu + \alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + (\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \beta \alpha \gamma)) \\
& ((c_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a' + dv)) + \alpha^2 \beta \alpha_k \beta_k S_k^* S^* I_k^*.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
D_6 = & ((\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) - \beta \alpha S^* \beta_k \alpha_k^2 S_k^* I^* + \\
& + \beta \alpha S^{*2} \beta_k \alpha_k (\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \beta \gamma \mu (\beta_k + b_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)) \\
& (c_k + \sigma + \alpha I_k^* + a' + dv) + ((c_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a' + dv))((\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b) \\
& (\gamma + c)(\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) - \beta \alpha S^* \beta_k \alpha_k^2 S_k^* I^* + \\
& + \beta \alpha S^{*2} \beta_k \alpha_k (\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \beta \gamma \mu (\beta_k + b_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)) + \\
& + \alpha \beta \alpha_k \beta_k S_k^* S^* (\alpha_k I^* + a'_k + \\
& + \sigma + \mu dv + \alpha I_k^* (\alpha + \mu) + \alpha_k I^* \alpha I_k^*),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
D_7 = & ((\beta_k + b_k + \sigma)(\beta + b)(\gamma + c)(\delta + \mu)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) - \beta \alpha S^* \beta_k \alpha_k^2 S_k^* I^* + \\
& + \beta \alpha S^{*2} \beta_k \alpha_k (\alpha_k I^* + a'_k + \sigma) + \beta \gamma \mu (\beta_k + b_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)) \\
& ((c_k + \sigma)(\alpha_k I^* + a' + dv)) + \alpha \beta \alpha_k^2 \beta_k \mu dv I^* S_k^* S^* + \alpha^2 \beta \alpha_k^2 \beta_k I^* S_k^* S^* I_k^* (\alpha + \mu) + \\
& + \alpha \beta \alpha_k \beta_k S_k^* S^* (\alpha_k I^* + a'_k + \sigma)(\mu dv + \alpha I_k^* (\alpha + \mu)).
\end{aligned}$$

Собственные числа матрицы являются решениями характеристического уравнения. Уравнение имеет семь корней. Используем критерий Рауса-Гурвица.

Запишем вспомогательную матрицу

$$\left| \begin{array}{cccccc}
 1 & D_2 & D_4 & D_6 & 0 & 0 \\
 D_1 & D_3 & D_5 & D_7 & 0 & 0 \\
 \frac{D_1 D_2 - D_3}{D_1} & \frac{D_1 D_4 - D_5}{D_1} & \frac{D_1 D_6 - D_7}{D_1} & 0 & 0 & 0 \\
 D_3 - \frac{D_1(D_1 D_4 - D_5)}{D_1 D_2 - D_3} & D_5 - \frac{D_1(D_1 D_6 - D_7)}{D_1 D_2 - D_3} & D_7 & 0 & 0 & 0 \\
 D'_1 & D'_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 D'_3 & D_7 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 \frac{D'_3 D'_2 - D'_1 D_7}{D'_3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 D_7 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0,
 \end{array} \right|,$$

где

$$\begin{aligned}
 D'_1 &= \frac{D_1 D_4 - D_5}{D_1} - \frac{(D_1 D_2 - D_3)(D_5(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_6 - D_7))}{D_1(D_3(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_4 - D_5))}, \\
 D'_2 &= \frac{D_1 D_6 - D_7}{D_1} - \frac{D_7(D_1 D_2 - D_3)^2}{D_1(D_3(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_4 - D_5))}, \\
 D'_3 &= D_5 - \frac{D_1(D_1 D_6 - D_7)}{D_1 D_2 - D_3} - \frac{D_3(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_4 - D_5)}{D_1 D_2 - D_3} \frac{D'_2}{D'_1}.
 \end{aligned}$$

Применяя критерий Гурвица, получаем, что система (2.7) является асимптотически устойчивой в точке равновесия E_e , если выполняются неравенства

$$\begin{aligned}
 D_1 &> 0, \\
 D_7 &> 0, \\
 \frac{D_1 D_2 - D_3}{D_1} &> 0, \\
 D_3 - \frac{D_1(D_1 D_4 - D_5)}{D_1 D_2 - D_3} &> 0, \\
 \frac{D_1 D_4 - D_5}{D_1} - \frac{(D_1 D_2 - D_3)(D_5(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_6 - D_7))}{D_1(D_3(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_4 - D_5))} &> 0, \\
 \frac{D_1 D_6 - D_7}{D_1} - \frac{D_7(D_1 D_2 - D_3)^2}{D_1(D_3(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_4 - D_5))} &> 0, \\
 D_5 - \frac{D_1(D_1 D_6 - D_7)}{D_1 D_2 - D_3} - \frac{D_3(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_4 - D_5)}{D_1 D_2 - D_3} \frac{D'_2}{D'_1} &> 0, \\
 \frac{D'_3 D'_2 - D'_1 D_7}{D'_3} &> 0.
 \end{aligned}$$

Из $\frac{D_1 D_2 - D_3}{D_1} > 0$ и $D_1 > 0$ следует, что $D_1 D_2 - D_3 > 0$. Четвертое неравенство эквивалентно $D_3(D_1 D_2 - D_3) - D_1(D_1 D_4 - D_5) > 0$, или $D_1 D_2 - D_3 > 0$. Пятое

неравенство эквивалентно $(D_1D_4 - D_5)(D_3(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_4 - D_5)) - (D_1D_2 - D_3)(D_5(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_6 - D_7)) > 0$, или $D_1(D_3(D_1D_2 - D_3) - (D_1D_4 - D_5)) > 0$. Шестое неравенство эквивалентно $(D_1D_6 - D_7)(D_3(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_4 - D_5)) - D_7(D_1D_2 - D_3)^2 > 0$, или $D_1(D_3(D_1D_2 - D_3) - (D_1D_4 - D_5)) > 0$. Седьмое неравенство эквивалентно $D_5D'_1(D_1D_2 - D_3) - D_1D'_1(D_1D_6 - D_7) - D'_2(D_3(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_4 - D_5)) > 0$, или $D'_1 > 0$. Тогда последнее неравенство может быть упрощено как $D'_3D'_2 - D'_1D_7 > 0$, или $D'_3 > 0$.

Следовательно, получаем систему:

$$D_1 > 0,$$

$$D_7 > 0,$$

$$D_1D_2 - D_3 > 0,$$

$$D_3(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_4 - D_5) > 0,$$

$$D_1(D_1D_4 - D_5)(D_3(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_4 - D_5)) - \\ - D_1(D_1D_2 - D_3)(D_5(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_6 - D_7)) > 0,$$

$$D_1(D_1D_6 - D_7)(D_3(D_1D_2 - D_3) - D_1(D_1D_4 - D_5)) - D_1D_7(D_1D_2 - D_3)^2 > 0,$$

$$D_5D'_1(D_1D_2 - D_3) - D_1D'_1(D_1D_6 - D_7) - D'_2(D_3(D_1D_2 - D_3) - \\ - D_1(D_1D_4 - D_5)) > 0$$

$$D'_3D'_2 - D'_1D_7 > 0,$$

Семь собственных чисел имеют отрицательные действительные части, если они удовлетворяют критерию Рауса-Гурвица. Таким образом, все собственные значения характеристического уравнения имеют отрицательные действительные части тогда и только тогда, когда $R_0 > 1$ и $D_3D_1D_2 + D_1D_5 > D_3^2 + D_1^2D_4$, что выполняется, когда $\frac{D_1D_2D_3 + D_1D_5}{D_1^2D_4 + D_3^2} > 1$, тогда эндемическое равновесие E_e локально асимптотически устойчиво. \square

2.2.5 Численное моделирование

Численное моделирование позволяет нам лучше понять динамику развития эпидемии малярии. Изучим динамику развития каждой подгруппы населения в зависимости от тяжести заболевания. В этой части сделаем акцент на параметры моделирования, связанные с вакцинацией, представив несколько графических изображений динамики заболевания с разными значениями параметров и разными значениями R_0 . Компьютерное моделирование проведено с помощью про-

граммного обеспечения *Matlab*. Параметры, по которым проводится численное моделирование, представлены в таблицах 2.4 и 2.5.

Таблица 2.4: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 2.6.

α	α_k	β	β_k	γ	μ	a	a'	a_k	a'_k	b	b_k	c	c_k	d	σ	dv	R_0
<i>На рис. 2.6 (первый набор параметров)</i>																	
0.72	2.0	0.5	0.5	0.5	0.01	0.8	0.01	0.4	0.2	0.2	0.1	0.4	0.25	0.01	0.00	0.00	7.26
<i>На рис. 2.6 (второй набор параметров)</i>																	
0.72	2.0	0.5	0.5	0.5	0.01	0.8	0.01	0.4	0.2	0.2	0.1	0.4	0.25	0.01	0.75	0.25	0.32

На рис. 2.6 мы представляем четыре серии численных экспериментов, для которых $R_0 = 7,26$ (первые две строки графиков) и $R_0 = 0,32$ (последние две строки графиков). Можно отметить, что заболевание существует в популяциях (хозяина и вектора). Без вакцинации или метода уменьшения популяции комара восприимчивая субпопуляция убывает. В то же время репрезентативные кривые субпопуляций (подвергшихся воздействию, инфицированных и выздоравливающих) сходятся к равновесным значениям, и мы отмечаем значительное присутствие заболевания в популяции. Вакцинация была проведена в популяции людей (вторая строка графика и первый рисунок), из которого видно, что заболевание практически исчезло, а кривые других субпопуляций сходятся к равновесным значениям. Последние две строки графика показывают, что с помощью вакцинации и метода предотвращения развития комаров можно заметить, что репрезентативные кривые популяций (хозяина и вектора) быстро стабилизируются и заболевание исчезает из популяции.

Таблица 2.5: Параметры для моделирования, результаты которого представлены на рис. 2.7.

α	α_k	β	β_k	γ	μ	a	a'	a_k	a'_k	b	b_k	c	c_k	d	σ	dv	R_0
<i>На рис. 2.7 (первый набор параметров)</i>																	
0.8	2.5	0.4	0.6	0.45	0.02	0.4	0.25	0.5	0.25	0.15	0.2	0.25	0.3	0.05	0.00	0.00	10.36
<i>На рис. 2.7 (второй набор параметров)</i>																	
0.8	2.5	0.4	0.6	0.45	0.02	0.4	0.25	0.5	0.25	0.15	0.2	0.25	0.3	0.05	0.25	0.6	2.59

На рис. 2.7 представлено четыре серии моделирования, для которых $R_0 = 10,36$ (первые две строки графиков) и $R_0 = 2,59$ (последние две строки графиков). Можно отметить, что заболевание существует в популяциях хозяина и вектора относительно быстро. При этом, репрезентативная кривая восприимчивой субпопуляции убывает. В то же время репрезентативные кривые субпопуляций (подвергшихся воздействию, инфицированных и выздоравливающих) сходятся к равновесным значениям, и можно отметить значительное присут-

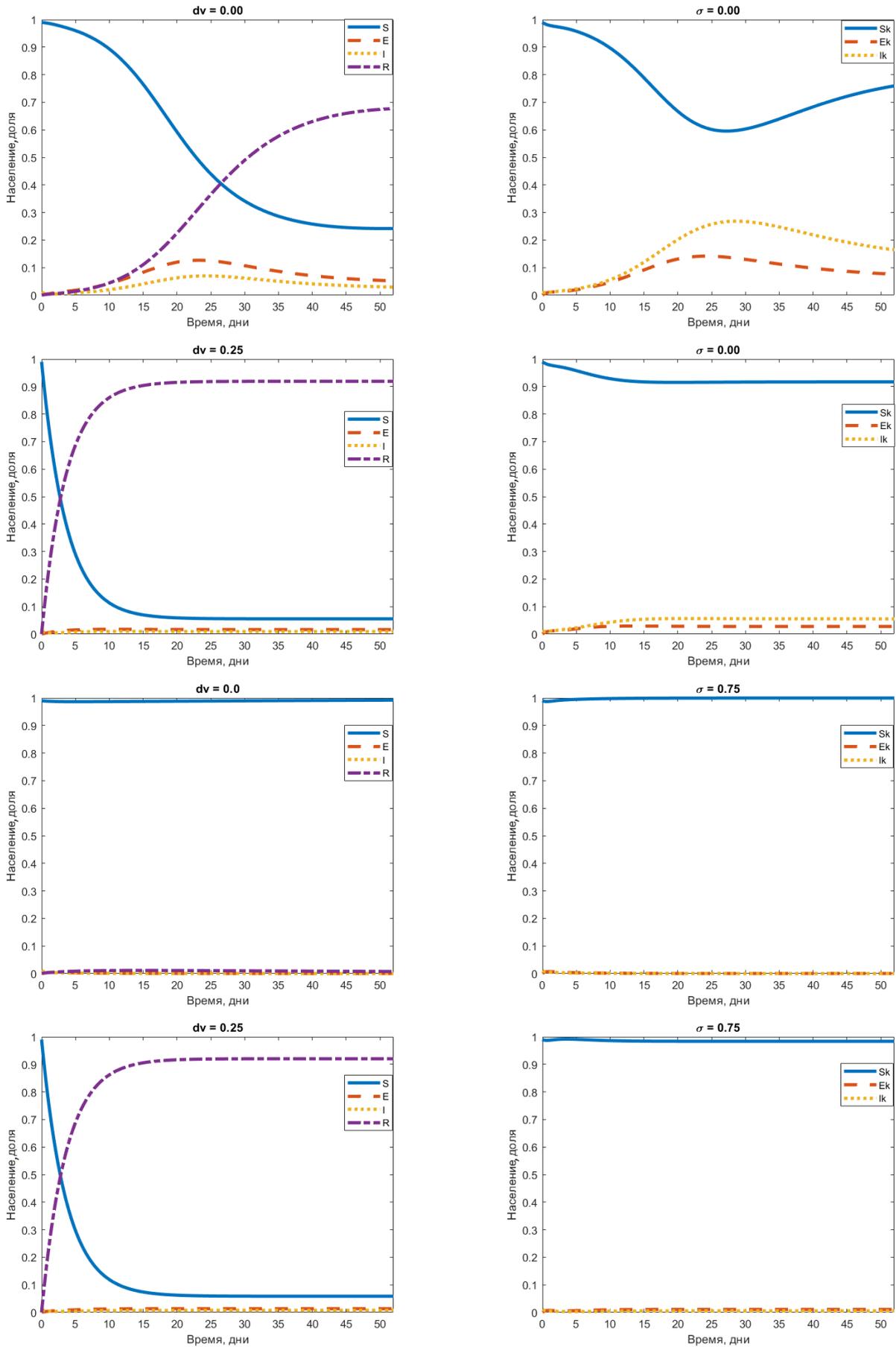


Рис. 2.6: Эпидемический процесс для различных значений R_0 ($R_0 = 7.26$ и $R_0 = 0.32$).

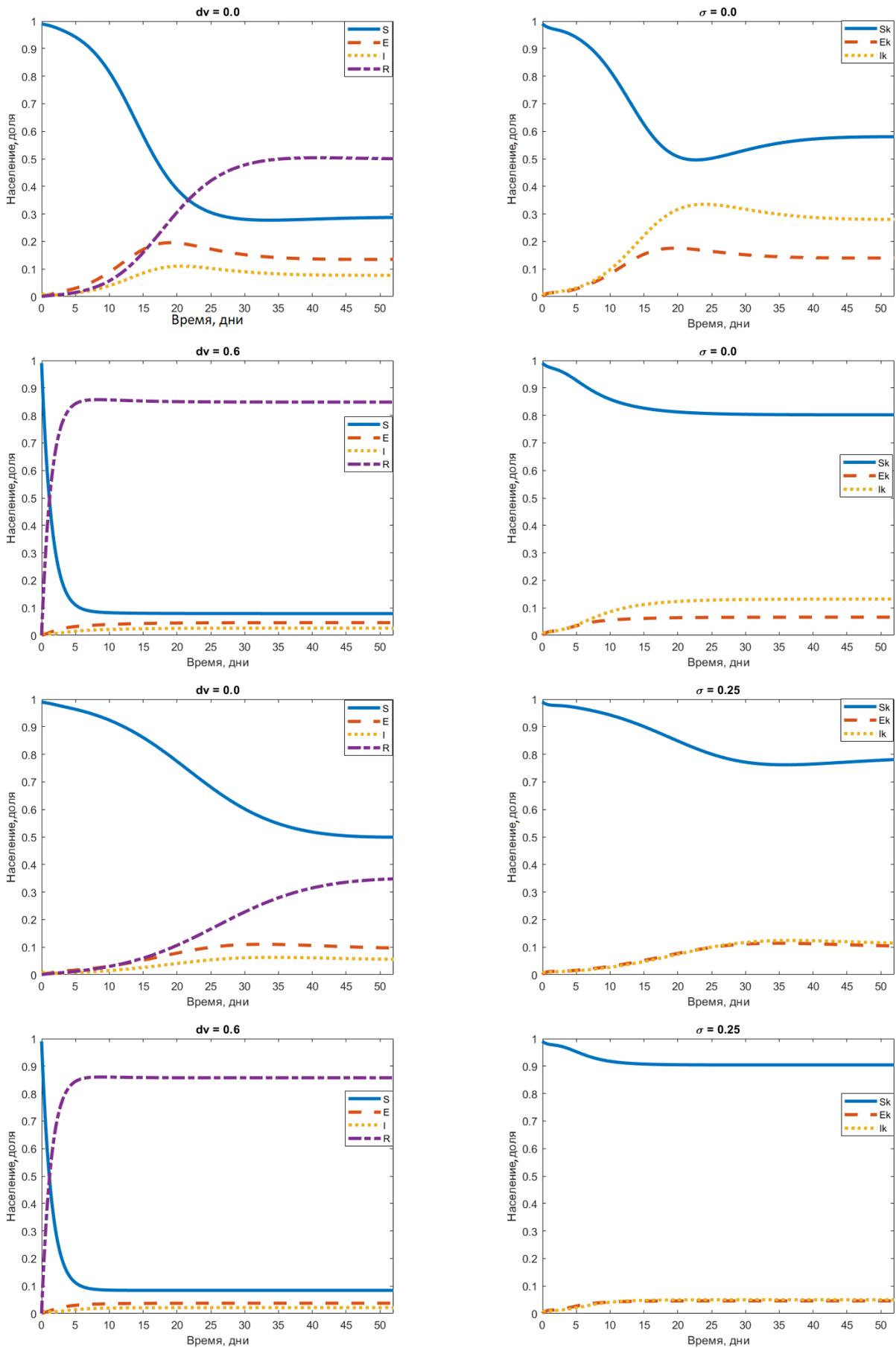


Рис. 2.7: Эпидемический процесс для различных значений R_0 ($R_0 = 10.36$ и $R_0 = 2.59$).

ствие заболевания в популяции. Если меры борьбы с заболеванием не предпринимать, то существует риск того, что заболевание сохранится в популяции, поскольку вычисленное базовое репродуктивное число показывает, что по крайней мере один инфицированный человек может заразить нескольких человек. Если в популяции людей проведена вакцинация с параметром $dv = 0.6$ (вторая строка графика, первый рисунок), то несмотря на то, что заболевание все еще существует в популяции, уровень заражения снижается благодаря вакцинации, проводимой в популяции. Последние две строки показывают, что с помощью вакцинации и метода предотвращения развития комаров (параметр $\sigma = 0,25$) репрезентативные кривые популяций (хозяин и вектор) постепенно сходятся к равновесным значениям.

В целом, результаты численного моделирования показывают, что метод устранения или предотвращения развития комаров очень эффективен для подавления стремительного развития эпидемии, но он очень сложный и дорогостоящий для применения на практике.

2.3 Заключение к главе 2

Математическое моделирование малярии играет решающую роль в понимании динамики передачи инфекционных заболеваний и выработки соответствующих стратегий профилактики. В этой работе предложена модель $SEIRS_k E_k I_k$ для прогнозирования распространения малярии. В настоящее время ученым не удалось разработать эффективную вакцину против малярии. В этой модели мы исследуем две точки равновесия: равновесие без болезней и эндемическое равновесие. Используя теорию функций Ляпунова, изучена устойчивость двух точек равновесия. Результаты моделирования в значительной степени показали, как заболевание распространяется среди населения и как вакцинация влияет на распространение заболевания.

Глава 3

Две эпидемиологические модели малярии и их практическое применение

В этой главе на основании данных о ежегодной заболеваемости малярией в Сенегале в период с 2000 по 2027 годы демонстрируются возможности прогнозирования ежегодной динамики эпидемии с использованием модели SIR и модели $CIRD$ [6]. Строится модифицированная модель SIR с постоянными коэффициентами, приводится описание балансовой модели $CIRD$ со стохастическими параметрами. Исследуется вопрос о точности прогнозирования ежегодных статистических показателей эпидемии при использовании указанных моделей. Как показывают численные эксперименты, средняя ошибка прогнозирования ежегодного количества болеющих людей по отношению с фактическими статистическими данными при использовании модели SIR является достаточно большой, в то время как модель $CIRD$ при сравнительном анализе дает более точные прогнозы.

3.1 Описание выборочных данных

Имеется выборка из 22 наблюдений о ежегодной заболеваемости малярией в Африке (на примере Сенегала) в период с 2020 по 2021 год. Каждое наблюдение представляет собой трехмерный вектор, соответствующий определенному году и включающий в себя количество людей в восприимчивой части населения, количество инфицированных, подтвержденных тестированием, а также количество выздоровевших людей в каждом году. Имеющиеся данные представлены в таблице (см. Приложение В). На основе ежегодных значений показателей формируется новая таблица, в которой данные приведены нарастающим итогом.

3.2 Построение модифицированной модели SIR на основе статистических данных

Предполагается, что вся популяция людей делится на несколько субпопуляций. Любой индивид принадлежит единственной субпопуляции. Несмотря на то, что модель SIR является одной из наиболее простых эпидемических моделей, она активно применяется на практике и содержит небольшое количество параметров, которые необходимо оценить по имеющимся статистическим данным. Пусть популяция состоит из N человек, структура которой включает три непересекающиеся подгруппы: восприимчивые S , инфицированные I и выздоровевшие R .

Количество человек в каждой из этих подгрупп не является постоянным и меняется в зависимости от года. Будем использовать следующие обозначения:

$S(t)$ — размер субпопуляции восприимчивых в момент времени t ;

$I(t)$ — размер субпопуляции инфицированных в момент времени t ;

$R(t)$ — размер субпопуляции выздоровевших (людей с иммунитетом) в момент времени t ;

α — скорость роста числа инфицированных;

β — скорость роста числа выздоровевших людей.

Запишем систему дифференциальных уравнений, соответствующую модели SIR [3]:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha \frac{S(t)I(t)}{N_0}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha \frac{S(t)I(t)}{N_0} - \beta I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \beta I(t), \end{cases} \quad (3.1)$$

Эта система дифференциальных уравнений обычно изучается в области допустимых значений: $\{(S, I, R) \in \mathbb{R}_+^3 : S + I + R = N\}$.

Предложенная система SIR может быть использована для моделирования эпидемии малярии при известных в момент времени $t = 0$ начальных условиях на любом заданном промежутке времени. Траектории системы, построенные с учетом наилучшего подбора коэффициентов α и β , обычно представляют собой детерминированные по времени функции, которые, как показано на многих примерах в научной литературе, часто являются довольно хорошими прибли-

жениями к траекториям изменения структуры популяции в реальном времени. Однако известно, что длина промежутка времени, на котором ошибка аппроксимации является небольшой, как правило, мала. При предположении, что число людей, восприимчивых к вирусу в начале вспышки, пропорционально величине популяции N , то есть $S \approx \gamma N$ и $\gamma \in [0, 1]$, получим модифицированную систему дифференциальных уравнений типа SIR :

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha\gamma I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha\gamma I(t) - \beta I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \beta I(t), \end{cases} \quad (3.2)$$

Решение системы дифференциальных уравнений, описывающей динамику популяции восприимчивых (S), инфицированных (I) и выздоровевших (R), следующее:

$$\begin{aligned} I(t) &= I_0 e^{(\alpha\gamma - \beta)t}, \\ R(t) &= \frac{\beta I_0}{\alpha\gamma - \beta} (e^{(\alpha\gamma - \beta)t} - 1) + R_0, \\ S(t) &= \frac{\alpha\gamma I_0}{(\alpha\gamma - \beta)} (1 - e^{(\alpha\gamma - \beta)t}) + \frac{\gamma}{1 - \gamma} (I_0 + R_0). \end{aligned} \quad (3.3)$$

Используя имеющиеся начальные данные для переменных системы (3.3), построим прогнозные траектории количества инфицированных и количества выздоровевших с использованием модифицированной модели SIR (см. табл. 3.1 и табл. 3.2).

Как правило, система (3.2) используется для описания динамики эпидемии на промежутках, длина которых несущественно превышает продолжительность болезни. В рассматриваемом нами случае прогнозирования годовых значений количества инфицированных и количества выздоровевших требуется по-другому интерпретировать полученные траектории системы (3.2). Учитывая возрастающий характер решений этой системы, мы предлагаем сравнивать полученные прогнозные траектории с интегральными фактическими данными, которые суммируют соответствующие значения фактических ежегодных показателей за все предыдущие годы. Таким образом, во втором и третьем столбцах мы внесли именно интегральные фактические данные.

Значения параметров α , β и γ выбирались из условия минимизации ошибок аппроксимации построенных при использовании модифицированной модели траекторий $\hat{I}(t)$ и $\hat{R}(t)$ от фактически реализовавшихся на промежутке от

2000 до 2021 года траекторий $I(t)$ и $R(t)$. Прогноз этих значений представлял наибольший интерес врачей-эпидемиологов по сравнению с прогнозом субпопуляции S . В результате, для проведения сравнения были выбраны следующие значения параметров (см. табл. 3.1): $\alpha = 0,4$, $\beta = 0,06$, $\gamma = 0,9$, и параметров $\alpha = 0,4$, $\beta = 0,1$ и $\gamma = 0,9$ для (см. табл. 3.2).

Графики 3.1 и 3.2 построены по данным, представленным в таблице 3.1, а графики 3.3 и 3.4 построены по данным, представленным в таблице 3.2, где синий цвет соответствует фактическим данным по малярии, полученным в больницах, а оранжевый цвет — прогнозным значениям, полученным при применении модифицированной модели SIR , представленной выше.

Средняя ошибка аппроксимации вычисляется по формуле:

$$M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{A_i - F_i}{A_i} \right|,$$

где A_i — фактическое значение, а F_i — прогнозное значение.

3.2.1 Прогнозирование эпидемии малярии в Сенегале с 2000 по 2016 год

Результаты расчетов модели SIR представлены на рис. 3.2 и в таблице 3.1. Можно заметить, что с 2000 по 2007 годы модель достаточно хорошо отражает динамику распространения эпидемии.

Траектории, построенные для наилучшего образного коэффициентов такой системы, обычно представляют собой детерминированные по времени функции, которые, как показано на многих примерах в научной литературе, часто являются довольно хорошими приближениями траекторий изменения популяции в реальном времени. Однако на точность оценки влияют многие факторы, такие как качество доступных статистических данных и изменчивость течения заболевания. Неизвестные параметры модели (α и β) могут существенным образом снизить качество построенных прогнозов динамики эпидемиологической ситуации. Коэффициенты α и β в общем случае являются случайными величинами. Функции распределения этих случайных величин заранее неизвестны. Эффективность модели, основанной на методе обучения, оценивается

Таблица 3.1: Интегрированные фактические данные по малярии за 2000-2016 гг. и прогноз по модифицированной модели SIR

Год	$I(t)$	$R(t)$	$\hat{I}(t)$	$\hat{R}(t)$
2000	44959	44083	44959	44083
2001	57879	55861	44959	47229
2002	72304	69320	60688	51475
2003	99169	95138	81921	57207
2004	121403	116132	110581	64945
2005	154563	148030	149269	75390
2006	202633	194948	201492	89488
2007	320965	311845	271986	108520
2008	562891	553845	367143	134209
2009	728824	719853	495591	168887
2010	1059155	1050103	668978	215696
2011	1333274	1324303	903026	278883
2012	1613515	1604469	1218957	364175
2013	1980202	1971082	1645420	479308
2014	2249114	2241429	2221085	634721
2015	2741367	2734834	2998151	844507
2016	3090907	3085636	4047080	1127689

с помощью ошибки прогнозирования, известной также как средняя ошибка аппроксимации. Измерение этой эффективности очень важно, поскольку, с одной стороны, оно позволяет проводить выбор модели в семействе, связанном с используемым методом обучения, а с другой стороны, оно направляет выбор метода путем сравнения каждой из оптимизированных моделей с предыдущим этапом. Наконец, при любом сделанном выборе она обеспечивает показатель качества или даже достоверности, которые можно придать прогнозу. Выбор зависит от нескольких факторов, включая желаемую цель, размер исходной выборки, сложность рассматриваемой модели, дисперсию ошибок, сложность алгоритмов. В построенной модели с 2007 по 2016 годы наблюдается существенное расхождение между расчетными и фактическими данными. Средняя ошибка аппроксимации расчетной траектории числа активных случаев за период с 2000 по 2016 год составила 17,81%.

На рис. 3.2 и в таблице 3.1, представлены результаты расчетов по модифицированной модели SIR . Можно видеть, что с 2000 по 2006 годы модель достаточно хорошо отражает динамику распространения эпидемии. С 2006 по 2016

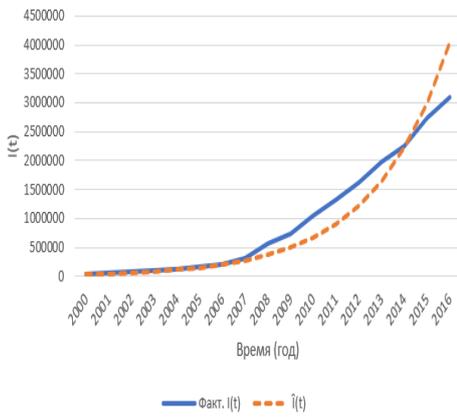


Рис. 3.1: Интегрированные значения количества инфицированных $I(t)$ (фактические данные и прогнозные данные, полученные с помощью модифицированной модели SIR)

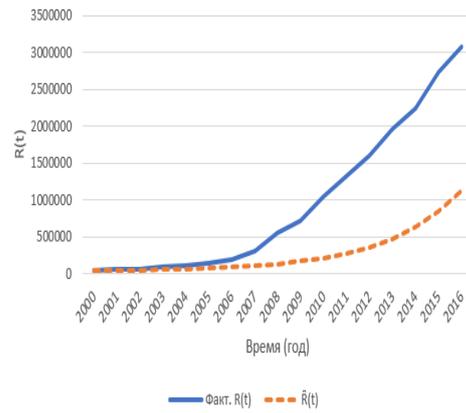


Рис. 3.2: Интегрированные значения количества выздоровевших $R(t)$ (фактические данные и данные, полученные с помощью модифицированной модели SIR)

годы наблюдается нарастающее расхождение между расчетными и фактическими данными. Средняя ошибка аппроксимации расчетной траектории интегрированного числа активных случаев (инфицированных) за период с 2000 по 2016 год составила 56,56%.

3.2.2 Прогнозирование эпидемии малярии в Сенегале с 2000 по 2021 год

Результаты расчетов модели SIR представлены на рис. 3.3 и в таблице 3.2. Можно заметить, что с 2000 по 2007 годы модель достаточно хорошо отражает динамику распространения эпидемии. С 2007 по 2021 годы наблюдается значительное расхождение между расчетными и фактическими данными. Средняя ошибка аппроксимации расчетной траектории числа активных случаев за период с 2000 по 2021 годы составила 31,40%.

На рис. 3.4 и в таблице 3.2, представлены результаты расчетов по модифицированной модели SIR . Можно видеть, что с 2000 по 2006 годы модель достаточно хорошо отражает динамику распространения эпидемии. С 2006 по 2021 годы наблюдается существенное расхождение между расчетными и фактическими данными. Средняя ошибка аппроксимации расчетной траектории числа активных случаев за период с 2000 по 2021 год составила 49,58%.

Таблица 3.2: Фактические данные по малярии за 2000-2021 гг. и прогноз по модифицированной модели SIR

Год	$I(t)$	$R(t)$	$\hat{I}(t)$	$\hat{R}(t)$
2000	44959	44083	44959	44083
2001	57879	55861	44959	47229
2002	72304	69320	60688	51475
2003	99169	95138	81921	57207
2004	121403	116132	110581	64945
2005	154563	148030	149269	75390
2006	202633	194948	201492	89488
2007	320965	311845	271986	108520
2008	562891	553845	367143	134209
2009	728824	719853	495591	168887
2010	1059155	1050103	668978	215696
2011	1333274	1324303	903026	278883
2012	1613515	1604469	1218957	364175
2013	1980202	1971082	1645420	479308
2014	2249114	2241429	2221085	634721
2015	2741367	2734834	2998151	844507
2016	3090907	3085636	4047080	1127689
2017	3486613	3482582	5462987	1509943
2018	4017557	4014573	7374261	2025933
2019	4372265	4370247	9954211	2722447
2020	4817578	4816702	13436779	3662642
2021	5354428	5354428	18137755	4931773

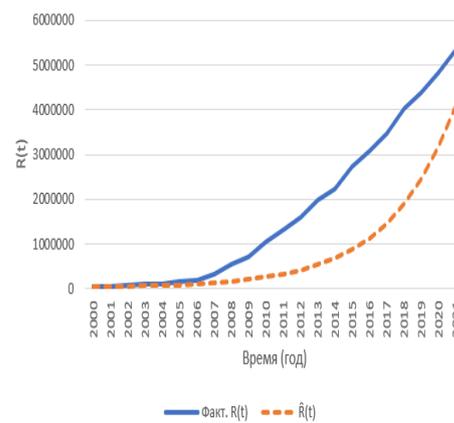
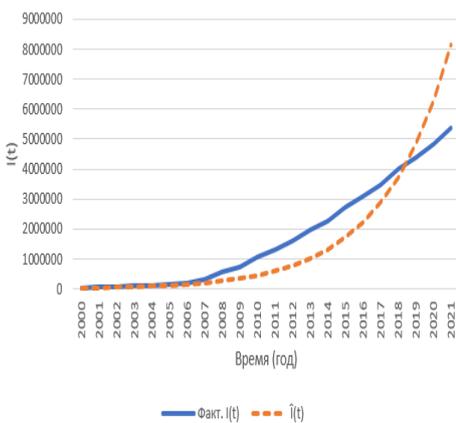


Рис. 3.3: Интегрированные значения количества инфицированных $I(t)$ (фактические данные и данные, полученные с помощью модифицированной модели SIR)

Рис. 3.4: Интегрированные значения количества выздоровевших $R(t)$ (фактические данные и данные, полученные с помощью модифицированной модели SIR)

3.3 Балансовая модель малярии

3.3.1 Описание балансовой модели эпидемии малярии на основе процентного прироста

Рассмотрим балансовую модель малярии, построенную на основе CIR модели, представленной в [4]. Обозначим через $C(t)$ общее количество зарегистрированных случаев заболевания малярией для $t = 0, 1, 2, \dots$. Число новых случаев заболевания $\Delta(t)$ в момент t можно вычислить по формуле

$$\Delta(t) = C(t) - C(t - 1).$$

Процентный прирост $r(t)$ величины $C(t)$ в момент t обозначим через $r(t)$ и запишем в виде

$$r(t) = 100 \frac{\Delta(t)}{C(t - 1)}.$$

Дискретное уравнение для переменной $C(t)$ тогда можно записать в виде

$$C(t) = \left(1 + \frac{r(t)}{100}\right) C(t - 1).$$

Обозначим через $R(t)$ общее количество выздоровевших или умерших пациентов к моменту времени t . Полагая, что продолжительность болезни в общем случае является конечной величиной, для любого заданного момента времени $T > 0$, рассмотрим неравенства

$$C(t) \geq R(T), \quad 0 < t \leq T.$$

С учетом неубывающего характера функции $C(t)$ относительно переменной t и ограниченности интервала $0 \leq t \leq T$ задача целочисленного программирования

$$\begin{aligned} & \min_{0 < t \leq T} t, \\ & C(t) \geq R(T) \end{aligned}$$

имеет решение, которое обозначим $\tau(T)$.

Тогда в соответствии с принципом динамического баланса эпидемиологического процесса [87] для любого времени t , $0 < t \leq T$ справедливо следующее неравенство:

$$C(\tau(t)) \geq R(t) \geq C(\tau(t) - 1).$$

В этом случае значение $R(t)$ будет принадлежать промежутку $[C(\tau(t)-1), C(\tau(t))]$ и может быть представлено в виде

$$R(t) = \lambda_t C(\tau(t) - 1) + (1 - \lambda_t) C(\tau(t)), \quad 0 \leq \lambda_t \leq 1.$$

Динамика количества болеющих людей (активных случаев болезни) $I(t)$ с учетом балансового соотношения $C(t) = I(t) + R(t)$ может быть задана следующим образом:

$$I(t) = \left(1 + \frac{r(t)}{100}\right) C(t - 1) - R(t).$$

Таким образом, систему дискретных уравнений, описывающих распространение эпидемии малярии в популяции хозяина, будет иметь вид

$$\begin{aligned} C(t) &= \left(1 + \frac{r(t)}{100}\right) C(t - 1), \\ I(t) &= \left(1 + \frac{r(t)}{100}\right) C(t - 1) - R(t), \\ R(t) &= \lambda_t C(\tau(t) - 1) + (1 - \lambda_t) C(\tau(t)). \end{aligned}$$

Величина $\theta(t) = t - \tau(t)$ называется характеристикой динамического баланса эпидемиологического процесса [4]. Процентный прирост и характеристика динамического баланса, как правило, являются нестационарными случайными величинами. Для прогнозирования значений процентного прироста $r(t)$ можно использовать сценарный или использовать СВRR подход [4]. Прогнозирование значений характеристики динамического баланса на промежутке прогнозирования $[t, t + \theta(t)]$ можно проводить в предположении стационарности или нестационарности характеристики динамического баланса на этом промежутке.

Пусть $\sigma(t)$ — доля людей, которые умерли во время эпидемии, $D(t)$, из общего числа $R(t)$. Значение $\sigma(t)$ является коэффициентом (показателем) текущей летальности эпидемиологического процесса. Тогда общее число умерших людей к моменту t может быть записано в виде уравнения:

$$D(t) = \sigma(t) R(t).$$

Принимая во внимание представление $R(t)$ в приведенном выше уравнении, получаем следующее выражение:

$$D(t) = \sigma(t) (\lambda_t C(\tau(t) - 1) + (1 - \lambda_t) C(\tau(t))).$$

Запишем новую систему дискретных уравнений, которую назовем моделью *CIRD*:

$$\begin{aligned} C(t) &= \left(1 + \frac{r(t)}{100}\right)C(t-1), \\ I(t) &= \left(1 + \frac{r(t)}{100}\right)C(t-1) - R(t), \\ R(t) &= \lambda_t C(\tau(t) - 1) + (1 - \lambda_t)C(\tau(t)), \\ D(t) &= \sigma(t)(\lambda_t C(\tau(t) - 1) + (1 - \lambda_t)C(\tau(t))). \end{aligned}$$

3.3.2 Практическое применение стохастической балансовой модели

В этом разделе изучим стохастические прогнозы малярии. Исследование основано на статье [85], в которой исследуется балансовая модель эпидемии новых вирусов на основе процентного прироста и характеристики динамического баланса, имеющими стохастическую природу. Высокая точность прогнозирования будущей динамики основных статистических показателей пандемии *COVID-19* в России подтверждена многочисленными численными экспериментами. Используемая база данных представляет ежегодную эволюцию малярии в Сенегале (Африка) с 2000 по 2021 год.

Данные в приведенных ниже таблицах структурированы следующим образом: столбец 2 содержит фактические данные общее количество зарегистрированных случаев заболевания $C(t)$, начиная с 2020 года, столбец 3 содержит интегрированные фактические данные об инфицированной популяции $I(t)$, столбец 4 содержит интегрированные фактические данные о выздоровевшей популяции $R(t)$, столбец 5 содержит данные по умершей популяции $D(t)$, столбец 6 содержит значения характеристики динамического баланса $\theta(t)$, столбец 7 содержит расчетные данные по общему количеству зарегистрированных случаев заболевания $\hat{C}(t)$, столбец 8 содержит расчетные данные по инфицированной популяции $\hat{I}(t)$, столбец 9 содержит расчетные данные о выздоровевшей популяции $\hat{R}(t)$, а столбец 10 содержит расчетные данные об умершем популяции $\hat{D}(t)$.

3.3.3 Модельный прогноз на 2011-2017 гг.

Таблица 3.3: Фактические данные по малярии за 2011-2017 гг. и прогноз по модифицированной модели *CIRD*

Год	$C(t)$	$I(t)$	$R(t)$	$D(t)$	$\theta(t)$	$\hat{C}(t)$	$\hat{I}(t)$	$\hat{R}(t)$	$\hat{D}(t)$
2000	89042	44959	44083	399					
2001	113740	57879	55861	772	1				
2002	141624	72304	69320	1032	2				
2003	194307	99169	95138	1587	2				
2004	237535	121403	116132	1871	2				
2005	302593	154563	148030	2196	2				
2006	397581	202633	194948	2722	2				
2007	632810	320965	311845	3222	1				
2008	1116736	562891	553845	4037	1				
2009	1448677	728824	719853	4686	1				
2010	2109258	1059155	1050103	5158	2				
2011	2657577	1333274	1324303	5711	2	2636484	1353778	1282707	5516
2012	3217984	1613515	1604469	6285	2	3191408	1908702	1282707	7650
2013	3951284	1980202	1971082	7026	3	3816514	2037546	1778968	10249
2014	4490543	2249114	2241429	8961	3	4544977	2161560	2383418	12632
2015	5476201	2741367	2734834	10639	3	5389759	2451978	2937781	15414
2016	6176543	3090907	3085636	12226	4	6364612	2779978	3584634	18150
2017	6969195	3486613	3482582	13750	4	7483965	3263051	4220914	21429

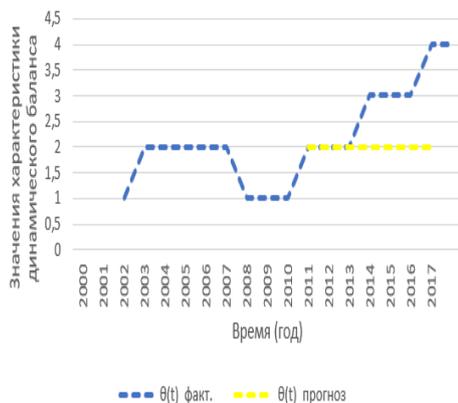


Рис. 3.5: Фактические значения характеристики динамического баланса на промежутке 2000 – 2017 годы и прогнозные (стационарные значения) на промежутке 2011 – 2017 годы.



Рис. 3.6: Фактическая и прогнозируемая динамика общего количества заболевших на промежутке 2011 – 2017 годы

Основываясь на данных, доступных с 2000 по 2021 годы, построим прогноз течения заболевания на период с 2011 по 2017 годы. Прогнозирование проводилось на основе применения интеллектуальных алгоритмов построения кусочно-линейных трендов стохастических значений процентного прироста и характеристики динамического баланса (при предположении о ее стационарности или нестационарности). Графики фактических и прогнозных значений характеристики динамического баланса в стационарном случае представлены на рис. 3.5.

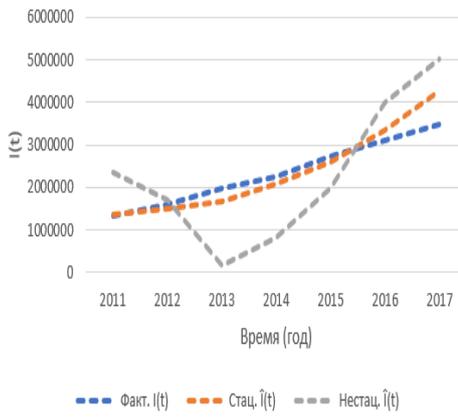


Рис. 3.7: Динамика $I(t)$, фактической и смоделированной траекторий в интервале с 2011 по 2017 годы, в стационарном и нестационарном случаях характеристики динамического баланса

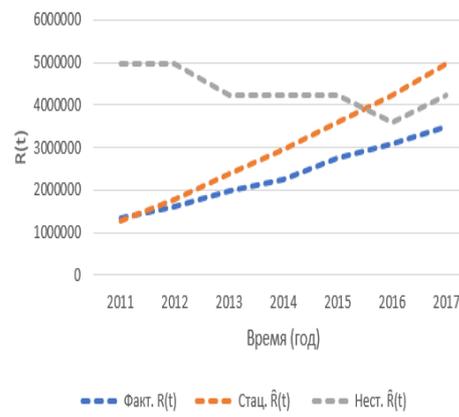


Рис. 3.8: Динамика $R(t)$, фактической и смоделированной траекторий в интервале с 2011 по 2017 годы, в стационарном и нестационарном случаях характеристики динамического баланса

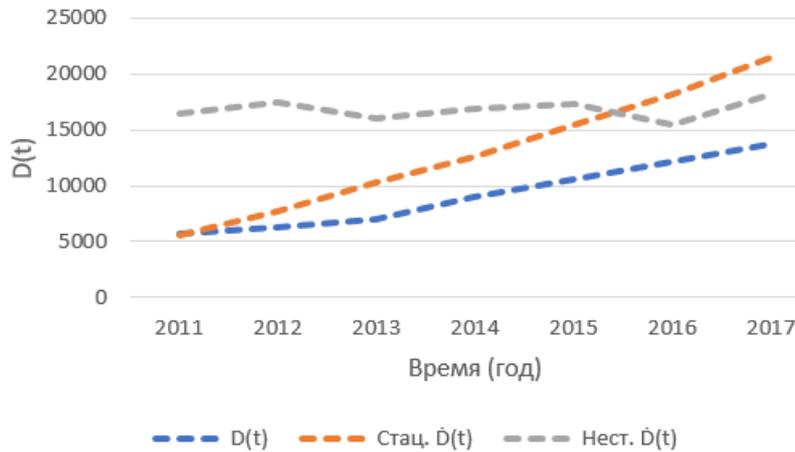


Рис. 3.9: Динамика $D(t)$, фактическая и рассчитанная траектории в интервале с 2011 по 2017 годы в стационарном случае и в случае обновленных значений $D(t)$

Графики фактических и прогнозируемых траекторий переменных модели изображены на рис. 3.6-3.9.

С 2011 по 2017 годы в прогнозах использовалось значение $\theta = 2$. График расчетных данных по инфицированной популяции почти идеально отображает фактические данные по инфицированной популяции. Средняя ошибка аппроксимации составляет 9,44%. Аналогичным образом, графики фактического и расчетного количества смертей имеют среднюю ошибку аппроксимации 37,31%.

3.3.4 Модельный прогноз на 2018-2021 гг.

Таблица 3.4: Фактические данные по малярии за 2018-2021 гг. и прогноз с использованием модели $CIRD$ и условия стационарности

Год	$C(t)$	$I(t)$	$R(t)$	$D(t)$	$\theta(t)$	$\hat{C}(t)$	$\hat{I}(t)$	$\hat{R}(t)$	$\hat{D}(t)$
2000	89042	44959	44083	399					
2001	113740	57879	55861	772	1				
2002	141624	72304	69320	1032	2				
2003	194307	99169	95138	1587	2				
2004	237535	121403	116132	1871	2				
2005	302593	154563	148030	2196	2				
2006	397581	202633	194948	2722	2				
2007	632810	320965	311845	3222	1				
2008	1116736	562891	553845	4037	1				
2009	1448677	728824	719853	4686	1				
2010	2109258	1059155	1050103	5158	2				
2011	2657577	1333274	1324303	5711	2				
2012	3217984	1613515	1604469	6285	2				
2013	3951284	1980202	1971082	7026	3				
2014	4490543	2249114	2241429	8961	3				
2015	5476201	2741367	2734834	10639	3				
2016	6176543	3090907	3085636	12226	4				
2017	6969195	3486613	3482582	13750	4				
2018	8032130	4017557	4014573	15352	4	7793878	3572965	4220914	16039
2019	8742512	4372265	4370247	16578	5	8677179	3693807	4983372	18937
2020	9634280	4817578	4816702	18093	5	9617200	3790828	5826372	22140
2021	10708856	5354428	5354428	19368	6	10610971	4038102	6572869	24976

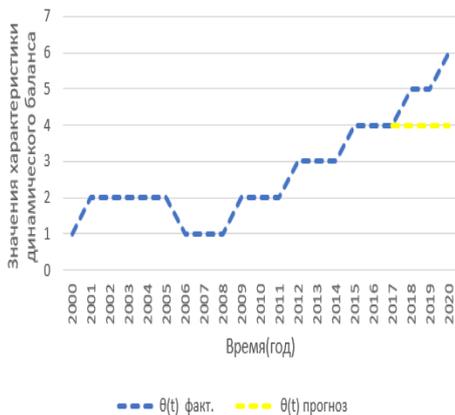


Рис. 3.10: Фактические и смоделированные значения характеристики динамического баланса $\theta(t)$ за период с 2000 по 2020 годы

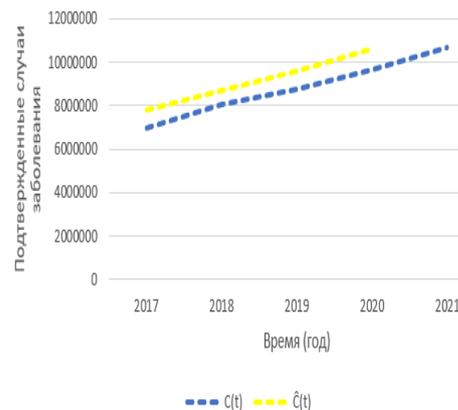


Рис. 3.11: Динамика $C(t)$, фактической и смоделированной траекторий в интервале с 2017 по 2021 годы

С 2018 по 2021 год в прогнозах использовалось значение $\theta = 4$ и предположение о незначительном убывании $r(t)$. Динамика характеристики динами-

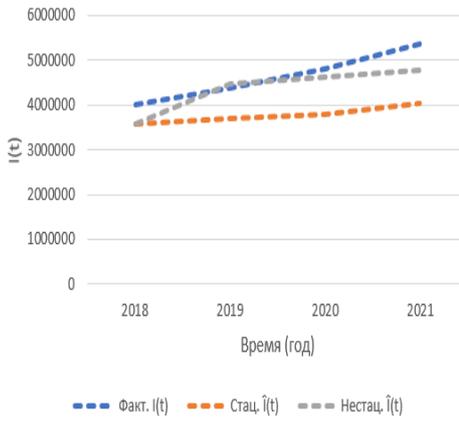


Рис. 3.12: Динамика $I(t)$, фактической и смоделированной траекторий в интервале с 2018 по 2021 годы, в стационарном и нестационарном случаях характеристики динамического баланса

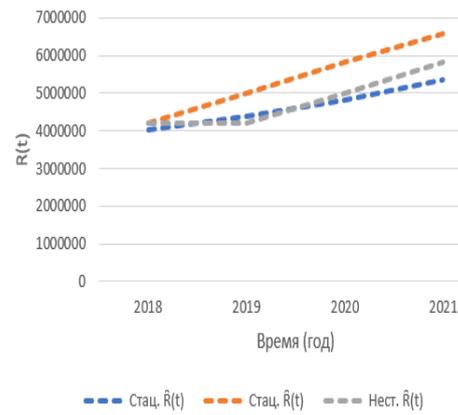


Рис. 3.13: Динамика $R(t)$, фактической и смоделированной траекторий в интервале с 2018 по 2021 годы, в стационарном и нестационарном случаях характеристики динамического баланса

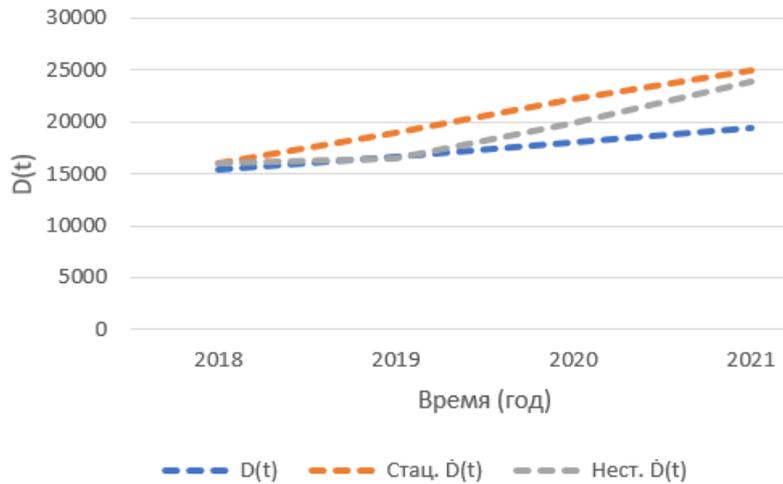


Рис. 3.14: Динамика $D(t)$, фактическая и рассчитанная траектории в интервале с 2018 по 2021 годы в стационарном случае и в случае обновленных значений $D(t)$

ческого баланса, а также фактические и прогнозные траектории основных переменных графически представлены на рис. 3.11-3.14. График расчетных данных по инфицированной популяции почти идеально отображает фактические данные по инфицированной популяции. Средняя ошибка аппроксимации составляет 18,12%. Аналогичным образом, графики фактического и расчетного количества смертей имеют среднюю ошибку аппроксимации 17,51%.

3.3.5 Модельный прогноз на 2021-2027 гг.

В этом разделе представлен прогноз малярии на следующие 5 лет. Данные для прогнозирования приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5: Фактические данные по малярии за 2021-2027 гг. и прогноз по модифицированной модели $CIRD$

Год	$C(t)$	$I(t)$	$R(t)$	$D(t)$	$\theta(t)$	$\hat{C}(t)$	$\hat{I}(t)$	$\hat{R}(t)$	$\hat{D}(t)$
2000	89042	44959	44083	399					
2001	113740	57879	55861	772	1				
2002	141624	72304	69320	1032	2				
2003	194307	99169	95138	1587	2				
2004	237535	121403	116132	1871	2				
2005	302593	154563	148030	2196	2				
2006	397581	202633	194948	2722	2				
2007	632810	320965	311845	3222	1				
2008	1116736	562891	553845	4037	1				
2009	1448677	728824	719853	4686	1				
2010	2109258	1059155	1050103	5158	2				
2011	2657577	1333274	1324303	5711	2				
2012	3217984	1613515	1604469	6285	2				
2013	3951284	1980202	1971082	7026	3				
2014	4490543	2249114	2241429	8961	3				
2015	5476201	2741367	2734834	10639	3				
2016	6176543	3090907	3085636	12226	4				
2017	6969195	3486613	3482582	13750	4				
2018	8032130	4017557	4014573	15352	4				
2019	8742512	4372265	4370247	16578	5				
2020	9634280	4817578	4816702	18093	5				
2021	10708856	5354428	5354428	19368	6	10708856	4983372	5725484	17940
2022						11671792	5826372	5845420	20975
2023						12552357	6572869	5979488	23662
2024						13317652	7500663	5816989	27002
2025						13936823	8387321	5549502	30194
2026						14383036	9188396	5194640	33078
2027						14635331	10171568	4463763	36618

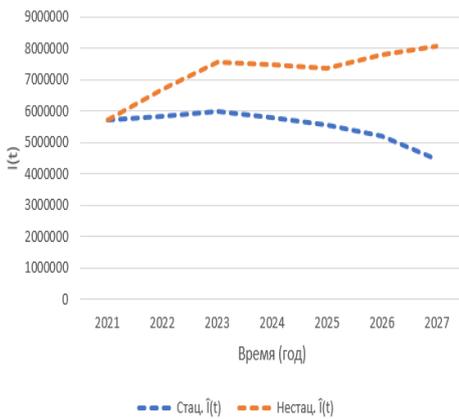


Рис. 3.15: Динамика $I(t)$, фактической и смоделированной траекторий в интервале с 2021 по 2027 годы, в стационарном случае и при обновленных значениях $I(t)$

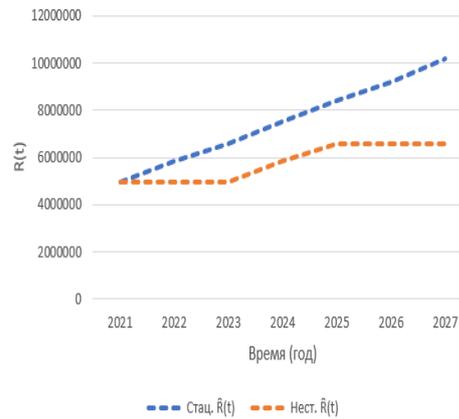


Рис. 3.16: Динамика $R(t)$, фактической и смоделированной траекторий в интервале с 2021 по 2027 годы, в стационарном случае и при обновленных значениях $R(t)$

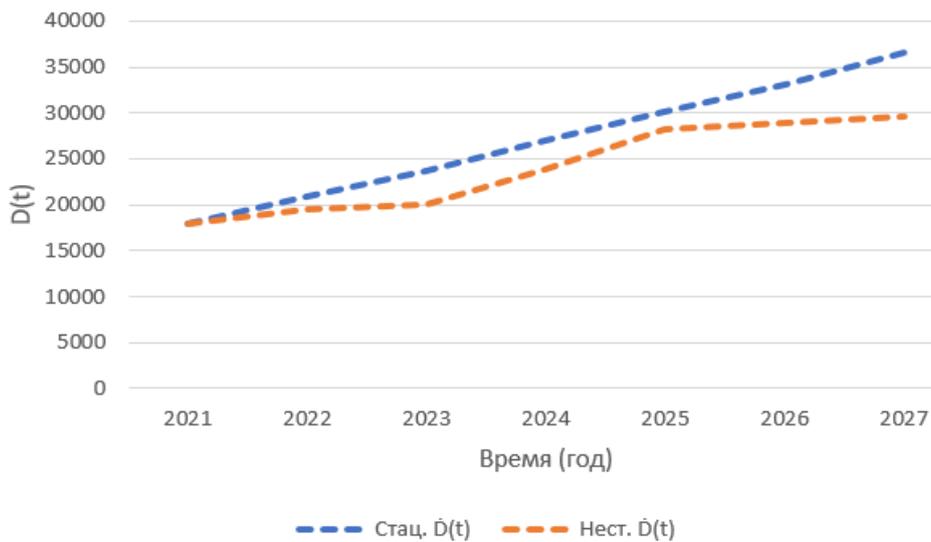


Рис. 3.17: Динамика $D(t)$, фактическая и рассчитанная траектории в интервале с 2021 по 2027 годы в стационарном случае и в случае обновленных значений $D(t)$

Моделирование проводилось одновременно с интервалами, используемыми для прогнозирования ситуации с малярией в течение следующих 5 лет (т.е. с 2022 по 2027 годы). Значения, полученные в прогнозах, приведены в таблице 3.5. Графики моделирования данных для числа выздоравливающих случаев $\hat{R}(t)$, активных случаев $\hat{I}(t)$ и число смертей $D(t)$ показаны на рис. 3.15, 3.16 и 3.17. Нестационарные данные также были представлены на графиках.

Результаты, полученные в области прогнозирования заболевания, показывают, что число выздоровевших значительно увеличивается, а число инфициро-

ванных снижается. Можно отметить, что заболевание может исчезнуть, если будут приняты профилактические меры борьбы с заболеванием.

3.4 Заключение к главе 3

В Главе 3 представлено две модели эпидемического процесса малярии и их применение на практике. Первая модель основана на классической модели SIR и модифицирована для описания процесса развития малярии в Сенегале в формате ежегодных данных. Основной особенностью модифицированной модели SIR в отличие от классического варианта является пригодной для моделирования на промежутках, длина которых (один год) значительно превышает продолжительность болезни. Прогнозные значения сравниваются с фактическими данными, представленными в интегрированной форме, для различных временных интервалов получены средние ошибки аппроксимации, на основании которых делается вывод о возможности применения модели для прогнозирования числа активных случаев и общего количества выздоровевших. Вторая модель основана на принципе динамического баланса эпидемиологического процесса и учитывает при построении прогнозов сгенерированные динамические тренды стохастических значений процентного прироста общего количества заболевших и предположения о стационарном или нестационарном характере изменения характеристики динамического баланса. Полученные для выбранных промежутков прогнозирования оценки демонстрируют более высокую точность прогнозов балансовой модели для оценки будущих значений активных случаев и размера выздоровевшей части популяции.

Глава 4

Коалиционная дифференциальная игра производителей вакцин

В главе предложена теоретико-игровая модель конкуренции и кооперации, включая частичную кооперацию производителей вакцин. Изучены различные варианты кооперации игроков (частичная и полная). Дифференциальная игра имеет бесконечную продолжительность. Для каждой возможной коалиции игроков определены прибыли и объемы производства ее членов. Проведен анализ устойчивости возможных коалиционных структур, а также коалиций, наиболее привлекательных для покупателей [9].

4.1 Модель

Рассмотрим модель рынка компаний — производителей вакцин (других производственных компаний), которые производят вакцины для борьбы с одним и тем же заболеванием, т.е. их вакцины являются взаимозаменяемыми. Обозначим через $N = \{1, 2, \dots, n\}$ множество компаний, у каждой из которых объем производства составляет $q_i(\cdot): [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^+$ [33]. Общий объем производства Q_i компании i на всем временном промежутке $[0, +\infty)$ равен

$$Q_i = \int_0^{+\infty} q_i(t) dt.$$

Предположим, что начальная цена вакцины задана: $p(0) = p_0$, и в любой момент времени t цена удовлетворяет дифференциальному уравнению:

$$\dot{p}(t) = s \left(a - b \sum_{i=1}^n q_i(t) - p(t) \right), \quad p(0) = p_0, \quad (4.1)$$

где a и b — положительные константы, при этом, $a > c$ и $a - bQ \geq 0$, $s > 0$ — параметр чувствительности цены к изменению. Динамика изменения цены (4.1)

учитывает, что рыночная цена не мгновенно адаптируется к изменениям рынка. Скорость изменения рыночной цены определяется разницей между текущей рыночной ценой и ценой, формируемой линейной функцией спроса, умноженной на заданную константу s . Константа s показывает чувствительность рынка к изменению цены. Также предполагается, что компании имеют квадратичную функцию производственных издержек:

$$C(q_i) = c_i q_i + \frac{1}{2} q_i^2,$$

где c_i — положительная константа для любого $i \in N$.

Прибыль компании i определяется функционалом

$$J_i(q_1, \dots, q_n) = \int_0^{+\infty} e^{-rt} \left(p(t)q_i(t) - c_i q_i(t) - \frac{1}{2} q_i^2(t) \right) dt, \quad (4.2)$$

где $r > 0$ — уровень дисконтирования, одинаковый для всех игроков.

Дифференциальная игра определяется множеством игроков N , функциями выигрышей игроков (4.2) и уравнением динамики (4.1), при этом, игрок $i \in N$ максимизирует функцию (4.2), выбирая стратегии $q_i(t)$. Обозначим через $Q(t) = \sum_{i=1}^n q_i(t)$ общий объём производства [33].

В качестве решения будем рассматривать равновесие по Нэшу в программных стратегиях (open-loop strategies).

Определение 4.1. *Равновесие по Нэшу — это набор стратегий*

$q^* = (q_1^*, q_2^*, \dots, q_n^*)$ *такой, что*

$$J_i(q_i^*, q_{-i}^*) \geq J_i(q_i, q_{-i}^*),$$

для любых $q_i \geq 0$ и \forall игрока $i \in N$.

В следующем разделе рассмотрим модификацию некооперативной дифференциальной игры, предположив, что игроки могут кооперироваться, т.е. формировать коалиции любых размеров, тем самым создавая коалиционные разбиения или структуры множества игроков N . Сделаем некоторые предположения о поведении игроков при формировании коалиционных структур:

1. Если сформирована коалиционная структура $\pi = \{B_1, \dots, B_m\}$, состоящая из m непустых подмножеств множества игроков, таких, что $B_i \cap B_j = \emptyset$ для любых $i \neq j$, и $\cup_{k=1}^m B_k = N$, тогда игроки, принадлежащие одной коалиции, максимизируют суммарную прибыль этой коалиции.

2. Коалиции B_1, \dots, B_m конкурируют на рынке, т.е. в некооперативной постановке принципом оптимальности является равновесие по Нэшу в игре m лиц.
3. Выигрыши игроков нетрансферабельны, т.е. каждый из игроков коалиции получает свой выигрыш в соответствии с функцией прибыли, заданной формулой (4.2).

4.2 Случай игры трех лиц с различными коалиционными структурами

В данном разделе сформулируем необходимые условия равновесий по Нэшу для описанной в предыдущем разделе дифференциальной игры и заданных коалиционных структурах. Результаты продемонстрированы для случая игры трех лиц, но при желании могут быть обобщены на случай произвольного числа игроков. При большом числе игроков количество коалиционных структур, которое определяется числом Белла рекуррентным образом, настолько велико, что представить условия для равновесия по Нэшу в общем случае не представляется возможным. Например, для пяти игроков число коалиционных структур равно 52, для семи — 877, для десяти — 115975.

4.2.1 Некооперативный вариант игры

Теорема 4.1. *В дифференциальной игре трех лиц, заданной функциями выигрышей игроков (4.2), уравнением динамики (4.1) и коалиционной структурой $\{\{i\}, \{j\}, \{k\}\}$, если равновесие по Нэшу в допустимых программных страте-*

гиях существует, то оно удовлетворяет системе:

$$\begin{aligned}
q_i(t) &= \frac{w_1 + w_3 + 3sbB_1B_2}{w_1 + w_3} \left(\frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \right. \\
&\quad \left. - \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} \right. \\
&\quad \left. + \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \right) e^{-w_1 t} + \frac{sbB_2B_3}{w_3} \\
&\quad + \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} - c_i, \\
q_j(t) &= \frac{w_1 + w_3 + 3sbB_1B_2}{w_1 + w_3} \left(\frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \right. \\
&\quad \left. - \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} \right. \\
&\quad \left. + \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \right) e^{-w_1 t} + \frac{sbB_2B_4}{w_3} \\
&\quad + \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} - c_j, \\
q_k(t) &= \frac{w_1 + w_3 + 3sbB_1B_2}{w_1 + w_3} \left(\frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \right. \\
&\quad \left. - \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} \right. \\
&\quad \left. + \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \right) e^{-w_1 t} + \frac{sbB_2(B_3 - B_4)}{w_3} \\
&\quad + \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} + \\
&\quad - sb \frac{c_i + c_j + c_k - 3a}{b(3r + 4s) + r + s} - c_k,
\end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned}
w_1 &= \frac{-2sb + r - \sqrt{\Delta}}{2}, \\
\Delta &= (4b^2 + 16b + 4)s^2 + (8rb + 4s)s + r^2, \\
w_3 &= bs + s + r, \\
B_1 &= b\left(r + \frac{4}{3}s\right) + \frac{r + s}{3},
\end{aligned}$$

$$B_2 = -\frac{1}{b(3r + 4s) + r + s},$$

$$B_3 = ((-3c_i + c_j + c_k + a)s - r(2c_i - c_j - c_k))b + (r + s)(a - c_i),$$

$$B_4 = ((c_i - 3c_j + c_k + a)s - r(c_i - 2c_j + c_k))b + (r + s)(a - c_j).$$

Выражение для цены при равновесии по Нэшу приведено в доказательстве теоремы.

Доказательство. При коалиционной структуре $\{\{i\}, \{j\}, \{k\}\}$ каждая компания индивидуально максимизирует свою прибыль, управляя объемом производства. Для нахождения равновесия по Нэшу в программных стратегиях воспользуемся принципом максимума Понтрягина. Гамильтониан игрока $i \in N$ имеет вид:

$$H_i(q, p, \lambda_i) = pq_i - c_i q_i - \frac{1}{2} q_i^2 + s(a - bQ - p)\lambda_i, \quad (4.3)$$

где λ_i — сопряженный множитель.

Максимизируя гамильтониан H_i по объему производства q_i , получаем уравнение:

$$p - c_i - q_i - sb\lambda_i = 0,$$

откуда выражаем q_i :

$$q_i = p - sb\lambda_i - c_i. \quad (4.4)$$

Система дифференциальных уравнений относительно λ_i , $i \in N$, и p записывается следующим образом:

$$\dot{\lambda}_i = r\lambda_i - \frac{\partial H_i}{\partial p} = -p + (r + s + sb)\lambda_i + c_i, \quad i \in N,$$

$$\dot{p} = -(snb + s)p + s^2 b^2 \sum_{i \in N} \lambda_i + sb \sum_{i \in N} c_i + sa.$$

Запишем систему из $n + 1 = 4$ дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \dot{p} = -(3sb + s)p + s^2 b^2 (\lambda_i + \lambda_j + \lambda_k) + sb(c_i + c_j + c_k) + sa, \\ \dot{\lambda}_i = -p + (sb + r + s)\lambda_i + c_i, \\ \dot{\lambda}_j = -p + (sb + r + s)\lambda_j + c_j, \\ \dot{\lambda}_k = -p + (sb + r + s)\lambda_k + c_k. \end{cases}$$

Перепишем эту систему дифференциальных уравнений в матричной форме:

$$\begin{pmatrix} \dot{p} \\ \dot{\lambda}_i \\ \dot{\lambda}_j \\ \dot{\lambda}_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -3sb - s & s^2b^2 & s^2b^2 & s^2b^2 \\ -1 & r + s + sb & 0 & 0 \\ -1 & 0 & r + s + sb & 0 \\ -1 & 0 & 0 & r + s + sb \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p \\ \lambda_i \\ \lambda_j \\ \lambda_k \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} sa + sb(c_i + c_j + c_k) \\ c_i \\ c_j \\ c_k \end{pmatrix}.$$

Найдем решение этой системы, т.е., λ_i , λ_j , λ_k и p . Для этого запишем характеристическое уравнение, соответствующее матрице системы дифференциальных уравнений. Характеристическое уравнение

$$\begin{vmatrix} -3sb - s - w & s^2b^2 & s^2b^2 & s^2b^2 \\ -1 & r + s + sb - w & 0 & 0 \\ -1 & 0 & r + s + sb - w & 0 \\ -1 & 0 & 0 & r + s + sb - w \end{vmatrix} = 0$$

имеет три корня w_1 , w_2 и w_3 , которые записываются в виде

$$w_{1,2} = \frac{-2sb + r \pm \sqrt{\Delta}}{2},$$

$$w_3 = bs + s + r,$$

где

$$\Delta = (4b^2 + 16b + 4)s^2 + (8rb + 4s)s + r^2.$$

Решения λ_i , λ_j , λ_k и p можно записать в виде:

$$\lambda_i(t) = -\frac{3B_1B_2}{w_1 + w_3}A_3e^{-w_1t} - \frac{3B_1B_2}{w_3 - w_2}A_4e^{w_2t} + A_2e^{w_3t} - \frac{B_2B_3}{w_3},$$

$$\lambda_j(t) = -\frac{3B_1B_2}{w_1 + w_3}A_3e^{-w_1t} - \frac{3B_1B_2}{w_3 - w_2}A_4e^{w_2t} + A_1e^{w_3t} - \frac{B_2B_4}{w_3},$$

$$\begin{aligned}
\lambda_k(t) &= B_5 B_6 (\lambda_i + \lambda_j - A_1 e^{w_3 t} + A_2 e^{w_3 t}) \\
&\quad + B_5 (B_7 + (B_8 + 4bB_9 + B_9)s \\
&\quad - (3b + 1)r^2 + (3bB_9 - B_9)r) A_3 e^{-w_1 t} \\
&\quad + B_5 (B_7 + (B_8 - 4bB_9 - B_9)s - (3b + 1)r^2 \\
&\quad - (3bB_9 + B_9)r) A_4 e^{w_2 t} - \frac{c_i + c_j + c_k - 3a}{(s(4b + 1) + r(3b + 1))}, \\
p(t) &= A_4 e^{w_2 t} + A_3 e^{-w_1 t} \\
&\quad + \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s},
\end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned}
B_1 &= b\left(r + \frac{4}{3}s\right) + \frac{r + s}{3}, \\
B_2 &= -\frac{1}{b(3r + 4s) + r + s}, \\
B_3 &= ((-3c_i + c_j + c_k + a)s - r(2c_i - c_j - c_k))b + (r + s)(a - c_i), \\
B_4 &= ((c_i - 3c_j + c_k + a)s - r(c_i - 2c_j + c_k))b + (r + s)(a - c_j), \\
B_5 &= -\frac{1}{2s^2 b^2 (s(4b + 1) + r(3b + 1))}, \\
B_6 &= s^3(8b^3 + 2b^2) + rs^2(6b^3 + 2b^2), \\
B_7 &= -s^2(16b^2 + 12b + 2), \\
B_8 &= -r(12b^2 + 14b + 3), \\
B_9 &= \sqrt{4s^2 b^2 + 8brs + 16bs^2 + r^2 + 4rs + 4s^2},
\end{aligned}$$

где A_1 , A_2 , A_3 и A_4 являются константами, определяемыми из начального и предельных условий: $p(0) = p_0$ и $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_i(t) = 0$, $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_j(t) = 0$ и $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_k(t) = 0$.

Из условия $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_i(t) = 0$ следует, что $A_2 = 0$ и $A_4 = 0$, а из условия $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_j(t) = 0$ следует, что $A_1 = 0$ и $A_4 = 0$, тогда

$$\lambda_i(t) = -\frac{3B_1 B_2}{w_1 + w_3} A_3 e^{-w_1 t} - \frac{B_2 B_3}{w_3},$$

$$\lambda_j(t) = -\frac{3B_1B_2}{w_1 + w_3}A_3e^{-w_1t} - \frac{B_2B_4}{w_3},$$

$$\lambda_k(t) = B_{10}A_3e^{-w_1t} - \frac{B_2B_5B_6(B_3 + B_4)}{w_3} - \frac{c_i + c_j + c_k - 3a}{(s(4b + 1) + r(3b + 1))},$$

где

$$B_{10} = -\frac{6B_1B_2B_5B_6}{w_1 + w_3} + B_5B_7 + B_5B_8s + B_5B_9s(4b + 1) - B_5r^2(3b + 1) + B_5B_9r(3b + 1),$$

тогда p можно записать в виде:

$$p(t) = A_3e^{-w_1t} + \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s}.$$

Учитывая начальное условие $p(0) = p_0$, находим константу

$$A_3 = \frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s) - ((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} + \frac{+a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s}.$$

Таким образом, после преобразований получаем:

$$p(t) = -\frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s}e^{-w_1t} + \frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s) + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s}e^{-w_1t} + \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s},$$

$$\lambda_i(t) = -\frac{3B_1B_2}{w_1 + w_3} \frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s}e^{-w_1t} + \frac{3B_1B_2}{w_1 + w_3} \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s}e^{-w_1t} + \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s}e^{-w_1t} - \frac{B_2B_3}{w_3},$$

$$\begin{aligned}
\lambda_j(t) &= -\frac{3B_1B_2}{w_1 + w_3} \frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \\
&+ \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \\
&+ \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} - \frac{B_2B_4}{w_3}, \\
\lambda_k(t) &= B_{10} \frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \\
&- B_{10} \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \\
&- \frac{B_2B_5B_6(B_3 - B_4)}{w_3} - \frac{c_i + c_j + c_k - 3a}{(s(4b + 1) + r(3b + 1))}.
\end{aligned}$$

Заменив λ_i и p их выражениями в уравнении (4.4), получим:

$$\begin{aligned}
q_i(t) &= \frac{w_1 + w_3 + 3sbB_1B_2}{w_1 + w_3} \left(\frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \right. \\
&+ \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \\
&- \left. \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \right) \\
&+ \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \\
&+ \frac{sbB_2B_3}{w_3} - c_i, \\
q_j(t) &= \frac{w_1 + w_3 + 3sbB_1B_2}{w_1 + w_3} \left(\frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \right. \\
&- \left. \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \right. \\
&+ \left. \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \right) \\
&+ \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} \\
&+ \frac{sbB_2B_4}{w_3} - c_j,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
q_k(t) = & (1 - sbB_{10}) \left(\frac{p_0(b(3r + 4s) + r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \right. \\
& - \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \\
& \left. + \frac{a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} e^{-w_1 t} \right) + \frac{sbB_2(B_3 - B_4)}{w_3} \\
& + \frac{((c_i + c_j + c_k + a)s + r(c_i + c_j + c_k))b + a(r + s)}{b(3r + 4s) + r + s} + \\
& - sb \frac{c_i + c_j + c_k - 3a}{b(3r + 4s) + r + s} - c_k,
\end{aligned}$$

где

$$1 - sbB_{10} = \frac{w_1 + w_3 + 3sbB_1B_2}{w_1 + w_3}.$$

Доказательство закончено. □

4.2.2 Кооперативный вариант игры

В этом разделе рассмотрим дифференциальную игру, описанную выше, когда все игроки из множества N объединяются в одну коалицию, т.е. в игре трех лиц коалиционная структура — $\{\{i, j, k\}\}$. Таким образом, этот вариант игры соответствует полной кооперации.

Теорема 4.2. *В дифференциальной игре с функциями выигрыша игрока (4.2) при заданной динамике изменения цены (4.1), когда сформирована коалиционная структура $\{\{1, 2, 3\}\}$, если равновесие по Нэшу в программных стратегиях существует, то равновесная стратегия игрока $i = 1, 2, 3$ удовлетворяет условиям:*

$$\begin{aligned}
q_i = & \frac{s + r - w_2}{3} A_1 e^{w_2 t} \\
& (3a - \sum_{j=1}^3 c_j)(6bs + s + r) + \left(\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^3 c_j - 2c_i \right) (3br + 6sb + r + s) \\
& + \frac{\quad}{3(3br + 6bs + r + s)},
\end{aligned}$$

где

$$w_2 = \frac{r - \sqrt{12brs + 24bs^2 + r^2 + 4rs + 4s^2}}{2},$$

$$A_1 = \frac{(3br + 6sb + r + s)(3p_0 - c_i - c_j - c_k)}{(3br + 6sb + r + s)(3bs + s + r - w_2)} - \frac{(3a - c_i - c_j - c_k)(3bs + s + r)}{(3br + 6sb + r + s)(3bs + s + r - w_2)}.$$

Доказательство. Воспользуемся принципом максимума Понтрягина. Гамильтониан коалиции $\{i, j, k\}$, действующей как один игрок, максимизирующий сумму прибылей игроков, имеет вид:

$$H_{i,j,k} = p(q_i + q_j + q_k) - (c_i q_i + c_j q_j + c_k q_k) - \left(\frac{1}{2} q_i^2 + \frac{1}{2} q_j^2 + \frac{1}{2} q_k^2 \right) + \lambda_{i,j,k} s(a - b(q_i + q_j + q_k) - p),$$

где $\lambda_{i,j,k}$ — сопряженный множитель, определяемый для коалиции $\{i, j, k\}$. Для простоты введем обозначение: $\lambda_{i,j,k} = \lambda$.

Максимизируя гамильтониан $H_{i,j,k}$ по объемам производств q_i , q_j и q_k , получаем систему уравнений:

$$\begin{aligned} p - c_i - q_i - sb\lambda &= 0, \\ p - c_j - q_j - sb\lambda &= 0, \\ p - c_k - q_k - sb\lambda &= 0, \end{aligned}$$

откуда находим q_i , q_j и q_k :

$$q_i = p - sb\lambda - c_i, \quad i = 1, 2, 3.$$

Система дифференциальных уравнений относительно λ и p записывается следующим образом:

$$\begin{aligned} \dot{\lambda} &= r\lambda - \frac{\partial H_{i,j,k}}{\partial p} = -3p + (r + s + 3sb)\lambda + c_i + c_j + c_k, \\ \dot{p} &= -(3sb + s)p + 3s^2 b^2 \lambda + sb(c_i + c_j + c_k) + sa. \end{aligned}$$

Перепишем последнюю систему, получаем:

$$\begin{cases} \dot{p} = -(3sb + s)p + 3s^2 b^2 \lambda + sb(c_i + c_j + c_k) + sa, \\ \dot{\lambda} = -3p + (r + s + 3sb)\lambda + c_i + c_j + c_k. \end{cases}$$

Запишем эту систему дифференциальных уравнений в матричной форме:

$$\begin{pmatrix} \dot{p} \\ \dot{\lambda} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -3sb - s & 3s^2b^2n \\ -3 & r + s + 3sb \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p \\ \lambda \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} sa + sb(c_i + c_j + c_k) \\ c_i + c_j + c_k \end{pmatrix}.$$

Найдем решение этой системы, т.е., λ и p . Для этого запишем характеристическое уравнение, соответствующее матрице системы дифференциальных уравнений, которое имеет вид:

$$\begin{vmatrix} -3sb - s - w & 3s^2b^2n \\ -3 & r + s + 3sb - w \end{vmatrix} = -w^2 + rw + (3sb + s)(s + r) + 3s^2b = 0.$$

Характеристическое уравнение имеет два корня:

$$w_{1,2} = \frac{r \pm \sqrt{\Delta}}{2},$$

где

$$\Delta = r^2 + 12sbr + 24bs^2 + 4s^2 + 4sr.$$

Так как $w_1 > w_2$, при этом, $w_1 > 0$, а $w_2 < 0$.

Получаем решение системы дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= A_2 e^{w_1 t} + A_1 e^{w_2 t} + \frac{3a - c_i - c_j - c_k}{3br + 6bs + r + s}, \\ p(t) &= \left(bs + \frac{s + r - w_1}{3} \right) A_2 e^{w_1 t} + \left(bs + \frac{s + r - w_1}{3} \right) A_1 e^{w_2 t} \\ &\quad + \frac{(3a - c_i - c_j - c_k)(3bs + s + r)}{9br + 18bs + 3r + 3s} + \frac{c_i + c_j + c_k}{3}, \end{aligned}$$

где A_1 и A_2 — константы, которые определяются из начального и предельного условий: $p(0) = p_0$ и $\lim_{x \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda(t) = 0$. Из условия $\lim_{x \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda(t) = 0$ следует, что $A_2 = 0$, тогда решение можно записать в виде:

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= A_1 e^{w_2 t} + \frac{3a - c_i - c_j - c_k}{3br + 6bs + r + s}, \\ p(t) &= \frac{3bs + s + r - w_2}{3} A_1 e^{w_2 t} + \frac{(3a - c_i - c_j - c_k)(3bs + s + r)}{9br + 18bs + 3r + 3s} \\ &\quad + \frac{c_i + c_j + c_k}{3}. \end{aligned}$$

Учитывая начальное условие $p(0) = p_0$, находим константу A_1 :

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{3p_0(3br + 6bs + s + r) - (3a - c_i - c_j - c_k)(3bs + s + r)}{(3br + 6bs + s + r)(3bs + s + r - w_2)} \\ &\quad - \frac{(3br + 6bs + s + r)(c_i + c_j + c_k)}{(3br + 6bs + s + r)(3bs + s + r - w_2)}. \end{aligned}$$

Подставляя константу A_1 в решение, получаем:

$$p(t) = \frac{3bs + s + r - w_2}{3} A_1 e^{w_2 t} + \frac{(3a - c_i - c_j - c_k)(3bs + s + r)}{9br + 18bs + 3r + 3s} + \frac{c_i + c_j + c_k}{3},$$

$$\lambda(t) = A_1 e^{w_2 t} + \frac{3a - c_i - c_j - c_k}{3br + 6bs + r + s}.$$

Подставляя λ в выражения равновесных объемов производств, получаем:

$$q_i = \frac{s + r - w_2}{3} A_1 e^{w_2 t} + \frac{(3a - \sum_{\ell=1}^3 c_\ell)(6bs + s + r)}{3(3br + 6bs + r + s)} + \frac{(c_j + c_k - 2c_i)(3br + 6sb + r + s)}{3(3br + 6bs + r + s)},$$

где $i \neq j$, $i \neq k$, $j \neq k$, $i, j, k \in \{1, 2, 3\}$. Доказательство закончено. \square

4.2.3 Случай частичной кооперации

В данном разделе рассмотрим случай, когда сформированное коалиционное разбиение состоит из двух коалиций, существует три таких структуры:

$\{\{i, j\}, \{k\}\}$, $\{\{i, k\}, \{j\}\}$ и $\{\{j, k\}, \{i\}\}$. Учитывая сложность формулировки теоремы, определяющей равновесие по Нэшу в явном виде в такой игре двух коалиций между собой, приведем формулировку теоремы для коалиционной структуры $\{\{i, j\}, \{k\}\}$ и получим условия для равновесия по Нэшу при этой структуре.

Теорема 4.3. *При коалиционной структуре $\{\{i, j\}, \{k\}\}$ в дифференциальной игре с функциями выигрыша игроков (4.2) при заданной динамике изменения цены (4.1), если существует равновесие по Нэшу в допустимых программных стратегиях, то оно определяется соответственно следующим образом:*

$$q_i = p - c_i - sb\lambda_{ij},$$

$$q_j = p - c_j - sb\lambda_{ij},$$

$$q_k = p - c_k - sb\lambda_k.$$

где p , λ_{ij} и λ_k являются решением системы дифференциальных уравнений

$$\dot{p} = -(3bs + s)p + 2s^2b^2\lambda_{ij} + s^2b^2\lambda_k + sb(c_i + c_j + c_k) + sa,$$

$$\dot{\lambda}_{ij} = -2p + (r + s + 2sb)\lambda_{ij} + c_i + c_j,$$

$$\dot{\lambda}_k = -p + (r + s + sb)\lambda_k + c_k$$

с начальными и граничными условиями: $p(0) = p_0$, $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_{ij}(t) = 0$ и $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_k(t) = 0$.

Доказательство. В коалиции $\{i, j\}$ компании максимизируют прибыль коалиции, управляя объемами производств q_i и q_j . Используем принцип максимума Понтрягина. Гамильтонианы для коалиций $\{i, j\}$ и $\{k\}$ имеют вид

$$H_{ij}(q_i, q_j, q_k, \lambda_{ij}, p) = p(q_i + q_j) - c_i q_i - c_j q_j - \frac{1}{2}(q_i^2 + q_j^2) + s(a - bQ - p)\lambda_{ij},$$

$$H_k(q_i, q_j, q_k, \lambda_k, p) = p q_k - c_k q_k - \frac{1}{2} q_k^2 + s(a - bQ - p)\lambda_k,$$

где λ_{ij} и λ_k — сопряженные множители для коалиций $\{i, j\}$ и $\{k\}$ соответственно.

Максимизируя гамильтониан H_{ij} по объемам производства q_i и q_j , а также H_k по объему производства q_k , получаем систему уравнений:

$$p - c_i - q_i - sb\lambda_{ij} = 0,$$

$$p - c_j - q_j - sb\lambda_{ij} = 0,$$

$$p - c_k - q_k - sb\lambda_k = 0,$$

решение которой есть

$$q_i = p - c_i - sb\lambda_{ij}, \quad (4.5)$$

$$q_j = p - c_j - sb\lambda_{ij}, \quad (4.6)$$

$$q_k = p - c_k - sb\lambda_k. \quad (4.7)$$

Запишем систему дифференциальных уравнений относительно λ_{ij} , λ_k и p :

$$\begin{aligned} \dot{p} &= -(3bs + s)p + 2s^2b^2\lambda_{ij} + s^2b^2\lambda_k + sb(c_i + c_j + c_k) + sa, \\ \dot{\lambda}_{ij} &= -2p + (r + s + 2sb)\lambda_{ij} + c_i + c_j, \\ \dot{\lambda}_k &= -p + (r + s + sb)\lambda_k + c_k. \end{aligned}$$

Перепишем эту систему в матричной форме:

$$\begin{pmatrix} \dot{p} \\ \dot{\lambda}_{ij} \\ \dot{\lambda}_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -3sb - s & 2s^2b^2 & s^2b^2 \\ -2 & r + s + 2sb & 0 \\ -1 & 0 & sb + r + s \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p \\ \lambda_{ij} \\ \lambda_k \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} sa + sb(c_i + c_j + c_k) \\ c_i + c_j \\ c_k \end{pmatrix}$$

Найдем λ_{ij} , λ_k и p , для этого напишем характеристическое уравнение, которое имеет вид:

$$\begin{vmatrix} -3sb - s - w & 2s^2b^2 & s^2b^2 \\ -2 & r + s + 2sb - w & 0 \\ -1 & 0 & sb + r + s - w \end{vmatrix} \\ = -(3sb + s + w)(w^2 - (2r + 3sb + 2s)w + (r + 2sb + s)(r + sb + s)) \\ + s^2b^2(5r + 6sb + 5s - 5w) = 0.$$

Трудно записать решение этого характеристического уравнения в общем виде в явной форме. Воспользовавшись, например, программным обеспечением *Matlab*, можно найти единственное подходящее решение уравнения и выразить решения системы дифференциальных уравнений через этот параметр и другие параметры системы. При решении системы дифференциальных уравнений используем начальное и граничные условия: $p(0) = p_0$, $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_{ij}(t) = 0$ и $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-rt} \lambda_k(t) = 0$. После нахождения решений подставляем λ_{ij} , λ_k и p в выражения (4.5), (4.6) и (4.7), получаем равновесные по Нэшу стратегии. \square

Замечание 4.1. *Условия для равновесия по Нэшу в случае коалиционных структур $\{\{i, k\}, \{j\}\}$ и $\{\{j, k\}, \{i\}\}$ находятся подобным образом. Решение системы дифференциальных уравнений из доказательства Теоремы 4.3 находилось авторами с помощью программы *Matlab*, что и делается в разделе 4.4, где рассмотрен численный пример.*

4.3 Устойчивость коалиционных структур

В нашей модели коалиционная структура задается экзогенно, т.е. игроки не участвуют «активным образом» в формировании коалиционной структуры. Но даже в случае, если структура задана, возникает проблема ее устойчивости. Под устойчивостью естественно понимать ту структуру, при которой ни одна фирма не хотела бы выйти из своей коалиции, чтобы присоединиться к другой, или стать индивидуальным игроком. Несмотря на то, что фирмы в коалиции выбирают стратегии, максимизируя прибыль этой коалиции, они могут сравнивать свои собственные прибыли в этих коалициях, чтобы принимать решения о том, какая коалиция для них предпочтительнее [5].

Дадим определение устойчивой коалиционной структуры, основанное на принципе равновесия по Нэшу, т.е. на том, что никому из игроков невыгодно в индивидуальном порядке отклоняться от устойчивой структуры, т.е. переходить в другие коалиции или становиться индивидуальным игроком.

Определение 4.2. Коалиционную структуру $\pi = \{B_1, \dots, B_m\}$ будем называть устойчивой в игре с нетрансферабельными полезностями, если для любого игрока $i \in N$ выполняется следующее неравенство:

$$J_i^\pi \geq J_i^{\pi'} \text{ для всех } B_j \in \pi \cup \emptyset, B_j \neq B(i).$$

Здесь J_i^π и $J_i^{\pi'}$ — выигрыши игрока i в игре при заданной коалиционной структуре π и π' соответственно, где $\pi' = \{B(i) \setminus \{i\}, B_j \cup \{i\}, \pi_{-B(i) \cup B_j}\}$, $B(i)$ — коалиция из структуры π , которой принадлежит игрок i .

4.4 Численный пример

Чтобы проиллюстрировать теоретические результаты, полученные в предыдущих разделах, рассмотрим вышеописанную дифференциальную игру между тремя компаниями из множества $N = \{i, j, k\}$. Предполагается, что компании могут образовывать любую коалиционную структуру: $\{\{i, j, k\}\}$ (кооперативный вариант), $\{\{i\}, \{j\}, \{k\}\}$ (некооперативный вариант), $\{\{i, j\}, \{k\}\}$, $\{\{i, k\}, \{j\}\}$ и $\{\{j, k\}, \{i\}\}$ (частично кооперативный вариант).

Используем следующие параметры для численного моделирования:

p_0	c_i	c_j	c_k	b	r	s	a	n
0.5	0.4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.5	0.7	3

Применяя Теоремы 3.1, 3.2 и 3.3, найдем равновесные цены и стратегии игроков $p(t)$, $q_i(t)$, $q_j(t)$ и $q_k(t)$ для всех коалиционных структур. Результат в виде графиков изображен на рис. 4.1.

Прибыли компаний i , j и k рассчитаны путем подстановки равновесных $p(t)$, $q_i(t)$, $q_j(t)$ и $q_k(t)$ из Теорем 4.3.1, 4.3.2 и 4.3.3 в функции прибыли компаний (4.2). Прибыли компаний приведены в таблице 4.1. Анализ полученных результатов показывает (см. таблицу 4.1), что для всех компаний предпочтительной является коалиционная структура $\{\{i, j, k\}\}$, поскольку выигрыши всех компаний больше при данной коалиционной структуре, чем при любой другой.

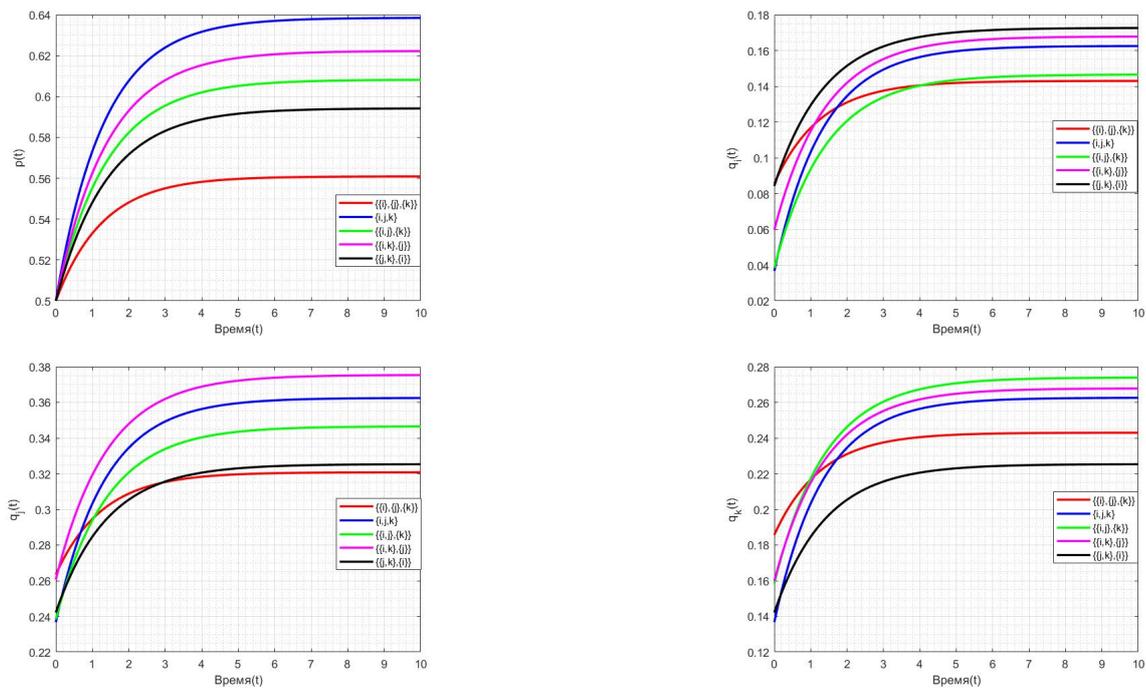


Рис. 4.1: Равновесные цены и объемы производств компаний для различных коалиционных структур

Таблица 4.1: Прибыль компаний при различных коалиционных структурах

	J_i	J_j	J_k
$\{\{i\}, \{j\}, \{k\}\}$	0.0346	0.1952	0.0993
$\{\{i, j, k\}\}$	0.0600	0.2593	0.1430
$\{\{i, j\}, \{k\}\}$	0.0460	0.2273	0.1237
$\{\{i, k\}, \{j\}\}$	0.0557	0.2473	0.1344
$\{\{j, k\}, \{i\}\}$	0.0467	0.2178	0.1123

Очевидно, что данная коалиционная структура является устойчивой в соответствии с определением 4.2, поскольку никому из игроков невыгодно отклоняться от данной коалиционной структуры, т.е. становиться индивидуальным игроком.

Анализ равновесных цен при различных коалиционных структурах показывает, что наименьшая цена формируется при полной конкуренции, т.е. при коалиционной структуре $\{\{i\}, \{j\}, \{k\}\}$. Значит, эта структура наиболее предпочтительна для покупателей, далее идут структуры $\{\{j, k\}, \{i\}\}$, $\{\{i, j\}, \{k\}\}$, $\{\{i, k\}, \{j\}\}$, $\{\{i, j, k\}\}$ в порядке возрастания цены. Что ожидаемо, коалиционная структура $\{\{i, j, k\}\}$ или полная кооперация — наименее предпочтительный сценарий для потребителей. В таблице 4.2 представлены предельные значения цен при различных коалиционных структурах. Конечно же, компаниям выгоднее иметь коалиционную структуру $\{\{i, j, k\}\}$, если говорить о выигрышах ком-

паний, а покупатели предпочитают конкуренцию, т.е. коалиционную структуру $\{\{i\}, \{j\}, \{k\}\}$, когда для них формируется наименьшая цена на рынке.

Таблица 4.2: Пределы равновесных цен $\bar{p} = \lim_{t \rightarrow \infty} p(t)$ для различных коалиционных структур

	$\{\{i\}, \{j\}, \{k\}\}$	$\{\{i, j, k\}\}$	$\{\{i, j\}, \{k\}\}$	$\{\{i, k\}, \{j\}\}$	$\{\{j, k\}, \{i\}\}$
\bar{p}	0.5609	0.6384	0.6081	0.6222	0.5941

4.5 Заключение к главе 4

В этой главе предложена модель конкуренции на рынке производителей вакцины или других товаров, когда цена на товар обладает свойством так называемой «памяти», т.е. динамически формируется не только спросом, а также предыдущим значением цены. Модель представляет собой дифференциальную игру бесконечной продолжительности, где стратегии игроков — объемы производств. Предполагается, что игроки-фирмы могут образовывать любые коалиции, т.е., не только гранд коалицию, но и коалиции меньшей размерности. В работе найдены равновесия по Нэшу в игре с заданной коалиционной структурой. В работе рассматривается случай нетрансферабельных полезностей, т.е. игроки не могут перераспределять выигрыши, полученные при кооперации. На численном примере демонстрируются полученные теоретические результаты, проводится анализ устойчивости коалиционных структур, делаются выводы о том, какие структуры являются предпочтительными для покупателей и фирм.

Заключение

Диссертационная работа посвящена математическому и теоретико-игровому моделированию процессов распространения малярии в популяции человека (а также популяции комара в главе 2), экономического взаимодействия компаний, производящих вакцины, а также созданию моделей прогнозирования заболеваемости малярией по имеющимся статистическим данным. В работе предложены эпидемиологические модели типа *SEIR* трансмиссивного заболевания, которым является малярия. Для каждой из представленных моделей (главы 1 и 2) исследована область допустимых значений, вычислено базовое репродуктивное число R_0 , определены некоторые точки равновесия (равновесие, когда заболевание отсутствует в популяции и эндемичная точка равновесия), проведен анализ устойчивости точек равновесия, проведено численное моделирование на основе полученных теоретических результатов, изучено влияние вакцинации на процесс распространения малярии в популяции человека.

В Главе 3 представлено две модели процесса распространения малярии для применения их на практике и построения прогнозов заболеваемости. Первая модель основана на классической модели *SIR* и модифицирована для описания процесса развития малярии в Сенегале в формате ежегодных данных. Вторая модель основана на принципе динамического баланса эпидемиологического процесса и учитывает при построении прогнозов сгенерированные динамические тренды стохастических значений процентного прироста общего количества заболевших и предположения о стационарном или нестационарном характере изменения характеристики динамического баланса. Последняя модель обычно используется для прогнозирования, когда имеются ежедневные, еженедельные или ежемесячные данные, т.е. промежуток времени между наблюдениями меньше, чем продолжительность заболевания. Но модифицированная модель была применена для ежегодных данных, и прогноз заболеваемости малярией, построенный по этим данным, оказался достаточно точным, в особенности, по сравне-

нию с прогнозом, сделанным по модифицированной модели *SIR*. Полученные для выбранных промежутков прогнозирования оценки демонстрируют более высокую точность прогнозов балансовой модели для оценки будущих значений активных случаев и размера выздоровевшей части популяции.

В главе 4 предложена модель конкуренции на рынке производителей вакцины или других товаров, когда цена на товар обладает свойством так называемой «памяти», т.е. динамически формируется не только спросом, а также предыдущим значением цены. Модель представляет собой дифференциальную игру бесконечной продолжительности, где стратегии игроков – объемы производств. Предполагается, что игроки-фирмы могут образовывать любые коалиции, т.е., не только гранд коалицию, но и коалиции меньшей размерности. В работе найдены равновесие по Нэшу в игре с заданной коалиционной структурой. В работе рассматривается случай нетрансферабельных полезностей, т.е. игроки не могут перераспределять выигрыши, полученные при кооперации. На численном примере демонстрируются полученные теоретические результаты, проводится анализ устойчивости коалиционных структур, делаются выводы о том, какие структуры являются предпочтительными для покупателей и фирм.

Список литературы

- [1] Александров А. Ю. Условия перманентности моделей динамики популяций с переключениями и запаздыванием // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2020. Т. 16. Вып. 2. С. 88–99. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.201>
- [2] Гусев В. В., Мазалов В. В. Устойчивые по Оуэну коалиционные разбиения в играх с векторными платежами // Математическая теория игр и ее приложения. 2018. Т. 10. В. 3. С. 3–23.
- [3] Захаров В. В., Балыкина Ю. Е. Прогнозирование динамики эпидемии коронавируса (COVID-19) на основе метода прецедентов // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2020. Т. 16. Вып. 3. стр. 249–259. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.303>
- [4] Захаров В.В., Балыкина Ю.Е. Балансовая модель эпидемии COVID-19 на основе процентного прироста // Информатика и автоматизация. 2021. Том 20, № 5, стр. 1034–1064.
- [5] Кондратьев М. А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний // Компьютерные исследования и моделирование. 2013 Т. 5. № 5 С. 863–882.
- [6] Ндиайе С. М., Захаров В. В. Две эпидемиологические модели малярии и их практическое применение // Математическая теория игр и ее приложения. 2023. Т. 15, Вып. 2, С. 33-52.
- [7] Ндиайе С. М., Парилина Е. М. Эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии. Ч. 1. Модель малярии без вакцинации // Вестник

Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика, Информатика, Процессы управления. 2022. Т. 18. Вып. 2. С. 263–277.

<https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2022.207>

- [8] Ндиайе С. М., Парилина Е. М. Эпидемическая модель малярии без вакцинации и при ее наличии. Ч. 2. Модель малярии с вакцинацией // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 10. Прикладная математика, Информатика, Процессы управления., 2022, т. 18, вып. 4, стр. 555–567.
- [9] Ндиайе С. М., Парилина Е. М. Коалиционная дифференциальная игра производителей вакцин // Математическая теория игр и ее приложения. (на рецензировании).
- [10] Соколов С. В., Соколова А. Л. Заболеваемость ВИЧ в России: анализ на основе модели эпидемии SIR // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2019. Т. 15. Вып. 4. С. 616–623.
<https://doi.org/10.21638/11702/spbu10.2019.416>
- [11] Aldila D., Seno H. A. Population dynamics model of mosquito-borne disease transmission, focusing on mosquitoes' biased distribution and mosquito repellent use // Bull. Math. Biol. 2019. Vol. 81. P. 4977–5008.
- [12] Allen L. J.S. A. A primer on stochastic epidemic models: Formulation, numerical simulation, and analysis // Infectious Disease Modelling. 2017. Vol. 2. No. 2. P. 128–142.
<https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.03.001>
- [13] Aliouche, H. The malaria parasite life cycle // News-Medical. 2022. Viewed 20 April 2023.
<https://www.news-medical.net/life-sciences/The-Malaria-Parasite-Life-Cycle.aspx>.
- [14] Aquilini E., Cova M. M., Mageswaran Sh. K. An Alveolata secretory machinery adapted to parasite host cell invasion // Nat Microbiol. 2021. Vol. 6. P. 425–434. doi : 10.1038/s41564-020-00854-z
- [15] Arquam M., Singh A., Cherifi H. Impact of seasonal conditions on vector-borne epidemiological dynamics // IEEE Access. 2020. Vol. 8. P. 94510–94525.

- [16] Aumann R. J., Dreze J. H. cooperative games with coalition structures // International Journal of Game Theory. 1974. Vol. 3. No. 4. P. 217–237.
- [17] Awel J. M., Iboi E. A., Gumel A. B. Insecticide resistance and malaria control: A genetic-epidemiology modeling approach // Mathematical Biosciences. 2020. Vol. 325(108368). <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108368>
- [18] Baygents G., Bani-Yaghoub M. A mathematical model to analyze spread of hemorrhagic disease in white-tailed deer population // Journal of Applied Mathematics and Physics. 2017. Vol. 5. No. 11. P. 2262–2280.
- [19] Benckroun H., Halsema A., Withagen C. When additional resource stocks reduce welfare // Journal of Environmental Economics and Management. 2010. Vol. 59. No. 1. P. 109–114.
- [20] Benckroun H., Breton M., Chaudhuri A. R. Mergers in nonrenewable resource oligopolies and environmental policies // European Economic Review. 2019. Vol. 111. P. 35–52.
- [21] Berck P. Optimal management of renewable resources with growing demand and stock externalities // Journal of Environmental Economics and Management. - 1981. Vol. 8. No 2. P. 105–117.
- [22] Bichara D. Étude de modèles épidémiologiques Stabilité, observation et estimation de paramètres // HAL theses. 2013. P. 07–11.
<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00841444/file/BicharaPhDThesis.pdf>
- [23] Brauer F., Castillo-Chavez C., Feng Zh. Mathematical models in epidemiology. Texts in Applied Mathematics (TAM, volume 69). 2019. Springer. 619 pp.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9828-9>
- [24] Britton T. Stochastic epidemic models: A survey // Mathematical Biosciences. 2010. Vol. 225. No. 1. P. 24–35.
- [25] Britton N. F. Infectious diseases // Essential Mathematical Biology. Springer-Verlag London, 2003.
- [26] Bushman M., Antia R., Udhayakumar V., de Roode J. C. Within-host competition can delay evolution of drug resistance in

malaria // PLoS Biol. 2018. Vol. 16. No. 8. Art. no. e2005712.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005712>

- [27] Byrne N. Urban malaria risk in sub-Saharan Africa: Where is the evidence? // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2007. Vol. 5. No. 2. P. 135-137.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2006.04.003>
- [28] Cai L., Tuncer N., Martcheva M. How does within-host dynamics affect population-level dynamics? Insights from an immuno-epidemiological model of malaria // *Mathematical Methods in the Applied Sciences*. 2017. Vol. 40. No. 18. P. 6424–6450.
- [29] Calistus N. Ng. The impact of temperature and decay in insecticide-treated net efficacy on malaria prevalence and control // *Mathematical Biosciences*. 2022. Vol. 355. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2022.108936>
- [30] Chander P., Tulkens H. The core of an economy with multilateral environmental externalities // *International Journal of Game Theory*. 1997. Vol. 26. P. 379–401.
- [31] Chang S. L., Piraveenan M., Pattison P., Prokopenko M. Game theoretic modelling of infectious disease dynamics and intervention methods // *Journal of Biological Dynamic*. 2020. Vol. 14, No. 1. P. 57–89.
<https://doi.org/10.1080/17513758.2020.1720322>
- [32] Cooper I., Mondal A. Antonopoulos C.G. A SIR model assumption for the spread of COVID-19 in different communities // *Chaos Solitons Fractals* 2020. Vol. 139 (110057).
- [33] Deissenberg C., Harti R. F. Optimal control and dynamic games applications in finance, management science and economics. Springer. Vol. 7. P. 1.7.
- [34] Diekmann O., Heesterbeek A. P., Roberts M. G. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models // *J. R. Soc. Interface*. 2010. Vol. 7. P. 873–885.
- [35] Dumont Y., Yatat–Djeumen I.V. Sterile insect technique with accidental releases of sterile females. Impact on mosquito-borne diseases control when

- viruses are circulating // *Mathematical Biosciences*. 2021. Vol. 343(108724).
<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2021.108724>
- [36] Fanelli D., Piazza F. Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France // *Chaos Solitons Fractals*. 2020. Vol. 134. No. 109761.
- [37] Fanokoa P. S., Telahigue I., Zaccour G. Buying cooperation in an asymmetric environmental differential game // *Journal of Economic Dynamics and Control*. 2011. Vol. 35. N. 6. P. 935–946.
- [38] Feng Z., Hernandez V. Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever // *Journal of Mathematical Biology*. 1997. Vol. 35. P. 523–544.
- [39] Fred B., Pauline V. D. D., Jianhong W. *Mathematical epidemiology // Mathematical Biosciences Subseries Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 2008.
[https://doi: 10.1007/978-3-540-78911-6](https://doi:10.1007/978-3-540-78911-6)
- [40] Ghakanyuy B. M., Teboh-Ewungkem M. I., Schneider K. A., Ngwa G. A. Investigating the impact of multiple feeding attempts on mosquito dynamics via mathematical models // *Mathematical Biosciences*. 2022. Vol. 350.
<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2022.108832>
- [41] Ghosha M., Lasharib A. A., and Li X.-Z. Biological control of malaria: A mathematical model // *Applied Mathematics and Computation*. Vol. 219. Issue 15. 2013. P. 7923-7939. <https://doi.org/10.1016/j.amc.2013.02.053>
- [42] Gómez-Hernández E. A., Ibargüen-Mondragón E. A two patch model for the population dynamics of mosquito-borne diseases // *J. Phys.: Conf. Serence Serie*. 2019. Vol. 1408. N. 1. Art. no. 012002.
- [43] Gubar E., Taynitskiy V., Fedyanin D., Petrov I. Hierarchical epidemic model on structured population: diffusion patterns and control policies. *Computation* 2022. Vol. 10. No. 31. <https://doi.org/10.3390/computation10020031>
- [44] Gurarie D., Karl S., Zimmerman P. A., King C. H. St. Pierre T. G., Davis T. M. E. Mathematical modeling of malaria infection with innate and adaptive immunity in individuals and agent-based communities // *PLoS ONE*. 2012. 7(3): e34040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034040>

- [45] Gusev V. V., Mazalov V. V. Potential functions for finding stable coalition structures // *Operations Research Letters*. 2019. Vol. 47. No. 6. P. 478–482.
- [46] Hong H., Wang N., Yang J. Implications of stochastic transmission rates for managing pandemic risks // *Review of Financial Studies*. 2021. No. 27218. <https://doi.org/10.1093/rfs/hhaa132>.
- [47] Hyman J. M., Li J. An intuitive formulation for the reproductive number for the spread of diseases in heterogeneous populations // *Mathematical Biosciences*. 2000. Vol. 167. No. 1. P. 65–86.
- [48] <https://statsandr.com/blog/covid-19-in-belgium/#more-sophisticated-models>.
- [49] Jones J. H. Notes on R_0 // Department of Anthropological Sciences. Stanford, CA, USA. 2007. Vol. 323. P. 1–19.
- [50] Kamgang J. C., Thron C. P. Analysis of malaria control measures' effectiveness using multistage vector model // *Bulletin of Mathematical Biology*. 2019. Vol. 81. No. 5. P. 4366–4411.
- [51] Kermack W. O., McKendrick A. G. Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics // The Royal Society. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character. 1927. Vol. 115, No. 772. P. 700-721. <http://www.jstor.org/stable/94815>
- [52] Kim M., Paini D., Jurdak R. Modeling stochastic processes in disease spread across a heterogeneous social system // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. Vol. 116. No. 2. P. 401–406.
- [53] Lashari A. A., Zaman G. Global dynamics of vector-borne diseases with horizontal transmission in host population // *Computers & Mathematics with Applications*. 2011. Vol. 61. No. 4. P. 745–754.
- [54] Lashari A. A., Aly Sh., Hattaf Kh., Zaman G., Jung, Il H., Li X. Zh. Presentation of malaria epidemics using multiple optimal controls // Junjie Wei. Vol. 2012. Article ID 946504. <https://doi.org/10.1155/2012/946504>

- [55] Layne S.P., Hyman J.M., Morens D.M., Taubenberger J.K. New coronavirus outbreak: Framing questions for pandemic prevention // *Science Translational Medicine*. 2020. Vol. 12(534). eabb1469.
- [56] Les nouvelles maladies infectieuses : quelles réalités, quels risques, quelles réponses?
<https://www.doctissimo.fr/sante/news/les-nouvelles-maladies-infectieuses-queelles-realites-quels-risques-queelles-reponses>
- [57] Lipsitch M., Cohen T., Cooper B., Robins J. M., Ma S., James L., Gopalakrishna G., Chew S. K., Tan C. C., Samore M. H., Fisman D., Murray M. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome // *Science*. 2003. Vol. 300. P. 1966-1970.
- [58] MacDonald G. Epidemiological basis of malaria control // *Bull World Health Organ*. 1956. Vol. 15. No. 3-5. P. 613-626.
- [59] Maliki O., Romanus N., Onyemegbulem B. A mathematical modelling of the effect of treatment in the control of malaria in a population with infected immigrants // *Applied Mathematics*. 2018. Vol. 9. P. 1238-1257.
- [60] Mandal M., Jana S., Nandi S., Khatua A., Adak S., Kar T.K. A model based study on the dynamics of COVID-19: Prediction and control // *Chaos Solitons Fractals*. 2020. vol. 136(109889).
- [61] Mandal S., Sarkar R. R., and Sinha S. Mathematical models of malaria - a review // *Malaria Journal*. 2011. Vol. 10. No. 202. doi: 10.1186/1475-2875-10-202
- [62] Martens W. J., Niessen L. W., Rotmans J., Jetten T.H., McMichael A.J. Potential impact of global climate change on malaria risk. // *Swine in Biomedical Research the International Symposium*. 1995. Vol. 103. No. 5. P. 458-464.
- [63] Mukhtar A. Y.A., Munyakazi J. B., Ouifki R. Assessing the role of human mobility on malaria transmission // *Mathematical Biosciences*. 2020. Vol. 320. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2019.108304>

- [64] Nadim Sh. Sk., Ghosh I., Martcheva M., Chattopadhyay J. Impact of venereal transmission on the dynamics of vertically transmitted viral diseases among mosquitoes // *Mathematical Biosciences*. 2020. Vol. 325(108366). <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108366>
- [65] Ndiaye S. M. Vector epidemic model of malaria with non constant-size population // *Contributions to Game Theory and Management*. 2022. vol. 15. P. 200–217.
- [66] Ndiaye S. M. Modélisation d'un système de pêche avec maladie // Bachelor Thesis. Supervisé par Lam M., Mansal F. 2017. P. 3–10.
- [67] Otunuga O.M. Ogunsolu M.O. Qualitative analysis of a stochastic SEITR epidemic model with multiple stages of infection and treatment // *Infectious Disease Modelling*. 2020. Vol. 5. P. 61–90.
- [68] Parilina E. M., Sedakov A. Stable Bank Cooperation for Cost Reduction Problem // *AUCO Czech Economic Review*. 2014. Vol. 8. No. 1. P. 7–25.
- [69] Parilina E. M., Sedakov A. Stable Coalition Structures in Dynamic Competitive Environment // *International Series in Operations Research and Management Science*. 2020. P. 381–385.
- [70] Qiu Z. Dynamical behavior of a vector-host epidemic model with demographic structure // *Computers & Mathematics with Applications*. 2008. Vol. 56. No. 12. P. 3118–3129.
- [71] Reziou A. Analyse de la stabilité globale par la mesure de Lozinskii d'un modèle épidémiologique de type SEIRS, Mémoire de master en mathématiques (Université Abou Berk Belkaid). 2006/2007.
- [72] Ross R. An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. — Part I // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1916. Vol. 92 No. 638. P. 204–230.
- [73] Sedakov A., Parilina E. M, Volobuev Y., Klimuk D. Existence of stable coalition structures in three-person games // *Contributions to Game Theory and Management*. 2013. Vol. 6. P. 403–422.

- [74] Sirbu A., Lorento V., Servedio V., Tria F. Opinion dynamics: models, extensions and external effects // *Physics and Society*. 2016. Vol. 5. P. 363–401.
- [75] Schmidt R., Waligora T. Influenza forecast: Case-based reasoning or statistics? In lecture notes in computer science, proceedings of the 11th international conference on knowledge-based intelligent information and engineering systems // *Vietri sul Mare*. 2007. Vol. 4692. P. 287–294.
- [76] Singh R.K., Rani M., Bhagavathula A.S., Sah R., Rodriguez-Morales A.J., Kalita H., Nanda C., Sharma S., Sharma Y.D., Rabaan A.A. Prediction of the COVID-19 pandemic for the top 15 affected countries: Advanced autoregressive integratedmoving average (ARIMA) model // *JMIR Public Health Surveill.* 2020. Vol. 6. e19115.
- [77] Smith D. L., Battle K. E., Hay S. I., Barker C. M., Scott T. W., McKenzie F. E. Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens // *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8. No. 4. Art. no. e1002588.
- [78] Sun F., Parilina E. M. Existence of stable coalition structures in four-person games // *Contributions to Game Theory and Management*. 2018. Vol. 11. P. 225–248.
- [79] Turner A., Jung C., Tan P., Gotika S., Mago V. A comprehensive model of spread of malaria in humans and mosquitos // *SoutheastCon 2015*. P. 1-6. <https://doi.org/10.1109/SECON.2015.7132968>.
- [80] Van den Driessche P. Reproduction numbers of infectious disease models // *Medicine and Infectious Diseases*. 2017. Vol. 2. P. 288–303.
- [81] Wan R., Boyce J. R. Non-renewable resource Stackelberg games // *A Journal of Resource, Energy and Environmental Economics*. 2013.
- [82] Wikipédia, online : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>
- [83] Wiwanitkit V. Unusual mode of transmission of dengue // *J. Infect. Dev. Ctries.* 2009. Vol. 4. P. 051–054. <https://doi.org/10.3855/jidc.145>
- [84] Wu J.T., Leung K., Leung G.M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: A modelling study // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 689–697.

- [85] Zakharov, V., Balykina, Y., Ilin, I., Tick, A. Forecasting a New Type of Virus Spread: A Case Study of COVID-19 with Stochastic Parameters // Mathematics. 2022. Vol. 10. No. 3725. <https://doi.org/10.3390/math10203725>
- [86] Zhang T., Ibrahim M. M., Kamran M. A., Naeem M., Malik M., Kim S., and Jung I. H. Impact of awareness to control malaria disease: a mathematical modeling approach // Modelling and Simulation of Complex Biological Systems. 2020. Art. ID 8657410. <https://doi.org/10.1155/2020/8657410>
- [87] Zhang T., Ma Y., Xiao X., Lin Y., Zhang X., Yin F., Li X. Dynamic bayesian network in infectious diseases surveillance: A simulation study // Scientific Reports. 2019. Vol. 9. No. 10376.

Приложение А. Справочные сведения о малярии, её лечении и противомаларийных вакцинах

Малярия — паразитарное заболевание, переносимое комарами. Обычно оно проявляется симптомами, подобными симптомам гриппа и может привести как серьезным осложнениям, так и к смерти больного. В тропических зонах смертность от малярии не идет ни в какое сравнение ни с одним другим заболеванием. В связи с этим, важной задачей является применение эффективных методов лечения, а также проведение существующих средств профилактики для населения, проживающего в районах, эндемичных по малярии. В то же время научные исследования направлены на разработку новых профилактических и лечебных методов, в том числе, вакцин, которые позволят искоренить это заболевание.

Малярия вызывается паразитом рода *Plasmodium*, который в основном передается от человека к человеку через укус комара, самки *Anopheles*. Плазмодий также может передаваться от матери к ребенку на поздних сроках беременности или, в исключительных случаях, при переливании крови.

Существует пять различных видов *Plasmodium*, способных инфицировать человека: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium knowlesi* [14]. Они различаются по географическому району, в котором они обитают, и по характеру симптомов, которые они вызывают.

1. *P. falciparum* является наиболее распространенным видом в мире и причиной большинства смертей, связанных с малярией. Однако его воздействие варьируется в зависимости от рассматриваемого региона: например, в 2018 году он стал причиной 99,7% предполагаемых случаев малярии в Африке, но только половина случаев приходится на его долю Юго-Восточной Азии.
2. *P. vivax* преобладает в Центральной и Южной Америке, где он является

причиной 75% случаев заболевания. Этот вид также присутствует в Азии и, в меньшей степени, в некоторых частях Африки. *P. vivax* значительно менее вирулентен, чем *P. falciparum*, но число смертей, связанных с ним, в последние годы увеличивается.

3. *P. ovale* встречается в основном в Западной Африке. Симптомы, которые он вызывает, обычно умеренные.
4. *P. malariae* присутствует во всем мире, но встречается редко.
5. *P. knowlesi* распространен среди обезьян. Но в течение последних нескольких лет он является причиной заболевания людей малярией в Юго-Восточной Азии. Трудно поддающийся диагностике, он вызывает потенциально серьезную опасность для лечения болезни.

О малярии говорят, что она стара как мир [82]. В папирусе, найденном в Луксоре за 15 столетий до нашей эры, упоминается об инфекции, которая очень напоминает приступ малярии. Анализ ДНК (ADN) тела Тутанхамона (родился около 1345 г., умер около 1327 г. до н.э.) показал, что на момент смерти он страдал малярией. Считается, что эта болезнь возникла в болотистых районах и районах с загрязненным воздухом, отсюда и название "малярия" происходящее от итальянского "mala aria" (плохой воздух). Болезнь долгое время свирепствовала в Европе, и нанесла ущерб, сравнимый с тем, который она наносит сегодня в Африке. В XVI веке начинается завоевание Нового Света и работорговля. Европейские работорговцы вывозят африканских рабов, больных малярией, в Америку. В 530 году испанский иезуит дон Франсиско Лопес обнаружил целебные свойства коры хинного дерева из Перу, уже используемого индейцами для лечения лихорадок, в виде порошка, привезенного в Европу. В 1820 году два французских фармацевта, Пеллетье и Кавенту, выделили хинин из коры хинного дерева, который стал первым эффективным лекарством от малярии. В 1880 году французский врач Альфонс Лаверан первым обнаружил под микроскопом в эритроцитах больных малярийного паразита *falciparum*. В 1897 году британец Рональд Росс также сделал важное открытие: малярия передается человеку через укус комара анофеля. До начала 20 века хинин оставался единственным противомаларийным препаратом. Хлорохин и другие синтетические противомаларийные препараты появились в начале 40-х годов. Параллельно

с этим для уничтожения анофеля массово опрыскивают инсектицидами места его обитания. В 1955 году, одержав первые победы над этой болезнью, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) запустила глобальную программу по искоренению малярии, но паразиты, вызывающие её, становились все более устойчивыми к лечению. В 2001 году Всемирная организация здравоохранения рекомендовала новую терапию, АКТ, которая заключается в сочетании препарата артемизинина, уже использовавшегося китайцами в четвертом веке, с одним или двумя другими противомалерийными препаратами. АКТ обладает высокой эффективностью, но уже в самом начале лечения в Азии возникла устойчивость к этой новой терапии.

Малярия, от которой ежегодно умирает более пятисот тысяч человек, является ведущим паразитарным заболеванием в мире [27]. В 2013 году от него пострадали 198 миллионов человек, большинство из которых проживают в бедных странах. Малярия поражает около сотни стран, особенно в тропических районах. Только на Африку приходится 90% случаев заболевания малярией, намного опережая Азию и Ближний Восток с более чем 20 миллионами случаев, при этом Нигерия и Демократическая Республика Конго несут самые тяжелые потери. К счастью, за последние десять лет смертность от малярии во всем мире, особенно в Африке, снизилась вдвое. Эти достижения объясняются несколькими факторами: профилактикой, раздачей противомоскитных сеток, распылением инсектицидов, профилактическим лечением беременных женщин и, прежде всего, лечением с помощью терапии АКТ (АСТ), на основе артемизинина, полученного из полыни однолетней, используемой в традиционной китайской медицине. Несмотря на то, что число заболевших детей также сократилось вдвое, дети по-прежнему являются основными жертвами этого заболевания. Каждую минуту от малярии умирает ребенок в возрасте до 5 лет. В 2013 году 79 из 88 стран, в которых свирепствует малярийный паразит, включили в свои программы здравоохранения новейшие лекарственные препараты АКТ (АСТ). Доступ к медицинской помощи и скрининг являются реальной проблемой в борьбе с этим заболеванием в Африке, 70% больных можно было бы лечить с помощью противомалерийных препаратов АКТ (АСТ), распространяемых в государственных медицинских учреждениях. Но поскольку большинство детей, страдающих лихорадкой, никогда не обращаются к врачам, только 26% из них получили АКТ (АСТ) в 2013 году. Акт (АСТ), комбинация артемизинина с од-

ним или двумя другими препаратами, как и его предшественники, сталкивается с адаптацией паразита. В последнее время случаи сопротивления препаратам АКТ (АСТ) появились в Камбодже, Лаосе, Таиланде, Мьянме, бывшей Бирме и Вьетнаме.

Жизненный цикл малярии описывает различные фазы развития и распространения этого инфекционного заболевания, переносимого комарами и вызываемого различными протистами, известными как плазмодий, и пять разновидностей плазмодия способны заражать людей; *Plasmodium falciparum*, как правило, вызывает наиболее тяжелые случаи инфекции. Заражение малярией у отдельных людей определяется несколькими факторами, такими как температура, климат, окружающая среда и т.д. В описании цикла малярии опущены некоторые детали. Стоит сказать, что заражение малярией в человеческой популяции начинается, когда спорозоиты попадают в кровотоки инфицированной самкой комара. Спорозоиты мигрируют в печень, и через некоторый период (иногда недели, а иногда и месяцы) они попадают в кровотоки в виде гаметоцитов, которые комар впервые получает при контакте с инфицированным человеком. Во время цикла развития у комара введенные гаметоциты становятся гаметами, которые сначала превращаются в зиготы, затем в подвижные оокинеты, которые проникают в кишечник комара и выделяют большое количество спорозоитов. Этот цикл может быть схематизирован в виде [62], приведенном на рис. 4.2.

В последние годы было проведено много научных исследований и достигнут прогресс в понимании взаимодействий "хозяин-паразит-переносчик" и их биологии. Однако стоит иметь в виду, что сложность жизненного цикла паразита, активные экологические и социальные взаимодействия, эволюционное применение лекарств и мер контроля, устойчивость паразита к лекарствам, непредвиденные последствия изменения климата и миграция населения между эндемичными и неэндемичными районами способствуют огромному распространению заболеваемости и смертности, к которой приводит это заболевание, что также ставит новые задачи перед исследователями и специалистами общественного здравоохранения.

Анофелесы, комары, которые обитают в тропической зоне, являются лишь переносчиком малярии, истинным виновником которой является паразит, который она переносит, плазмодий. Самка *Anopheles* кусает ночью, так как пи-

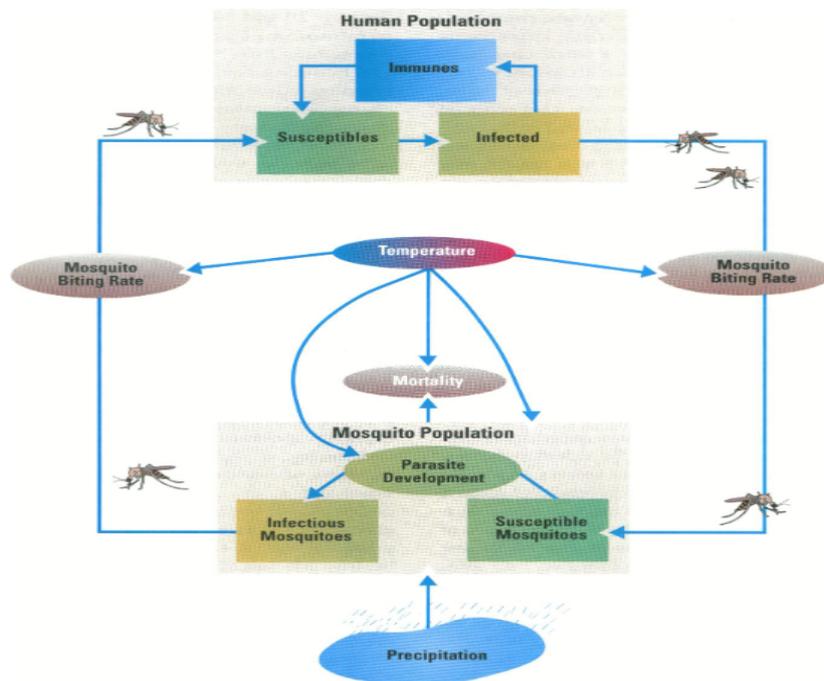


Рис. 4.2: Диаграмма основных процессов популяции и скорости распространения, участвующих в жизненном цикле малярийного паразита (рисунок заимствован из [62]).

тается человеческой кровью. Если ее жертва уже поражена, комар всасывает кровь многих паразитов. Попав в желудок комара, паразиты размножаются путем деления и мигрируют в слюнные железы. Во время укуса паразиты заражают через кровь новые жертвы. В организме человека плазмодий начинает фазу множественных мутаций: спорозоиты превращаются в трофозоиты, затем в шизонте, затем в мерозоиты, в конечном итоге в гаметоциты. Все эти метаморфозы позволяют ему избежать препятствий, создаваемых иммунной системой этих жертв. Первым пунктом назначения паразита является печень, до которой паразит добирается с кровотоком. Затем паразит инфицирует клетки печени и размножается до тех пор, пока клетки печени не разорвутся и не выпустят паразитов в кровь, вызывая первые симптомы озноба. Затем паразиты внедряются в эритроциты, быстро размножаются в них, вызывая их разрыв. Новое поколение плазмодия наполняет кровь, которую, в свою очередь, может высосать новый комар. Цикл завершен.

Разрыв эритроцитов вызывает приступ лихорадки продолжительностью в несколько часов, характерный для малярии: озноб, жар и пот сменяют друг друга. Эти вспышки лихорадки повторяются каждые два-три дня. В случае *plasmodium falciparum* малярия может поражать другие органы, такие как мозг, и прогрессирует до тяжелых и даже смертельных форм. Группы населения,

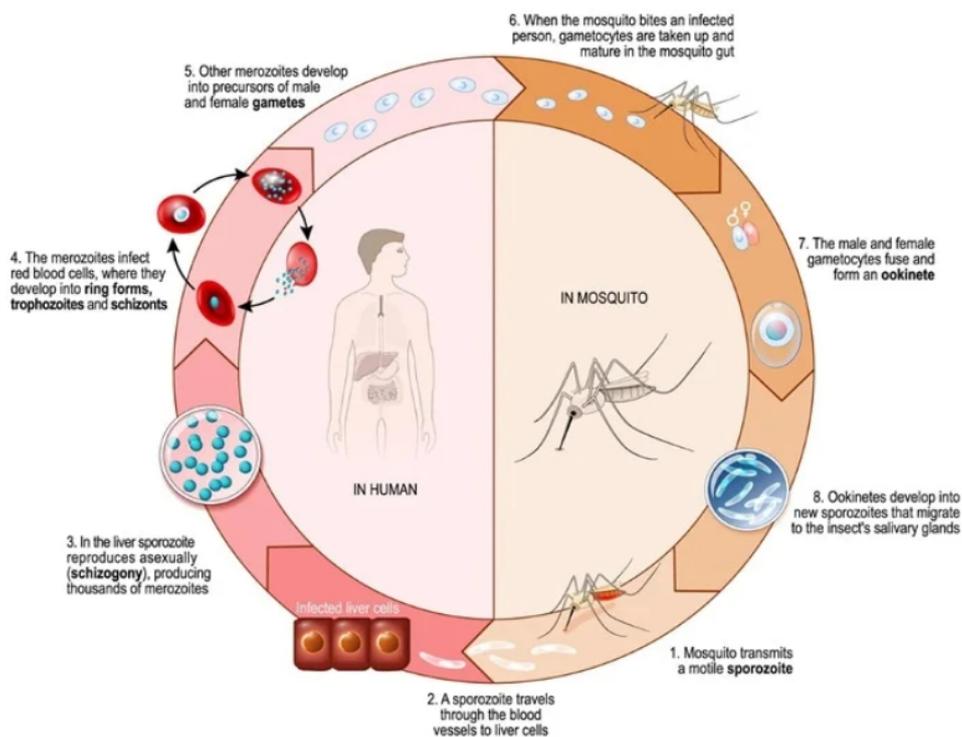


Рис. 4.3: Жизненный цикл малярийного паразита [86].

которые болели этим заболеванием несколько раз, становятся частично невосприимчивыми к нему. Маленькие дети с формирующейся иммунной защитой и беременные женщины с измененной иммунной системой во время беременности подвергаются наибольшему риску тяжелой малярии и даже смерти.

Анофель — комар, обитающий в регионах с теплым и умеренным климатом. Их насчитывается около 600 видов, 70 из которых могут передавать малярию. Большинство комаров-самцов в основном питаются нектаром цветов и фруктовыми соками и никогда не кусаются. Самке, со своей стороны, необходимо принимать кровяную пищу перед каждой кладкой яиц. Обычно комар живет от двух недель до месяца. Продолжительность его жизни зависит от климатических условий, и он спаривается только один раз. После спаривания запас сперматозоидов, отложившийся в организме самки, обеспечивает оплодотворение всех яйцеклеток. Она откладывает в среднем 90 яиц один раз в два-три дня. Обычно самка кусает ночью (от заката до рассвета). Яйца откладываются в стоячей или подвижной воде (может быть, в достаточно небольшой луже) в зависимости от вида. Из этих яиц вылупляются водные личинки, которые остаются горизонтально на поверхности воды. Эти личинки питаются одноклеточными водорослями. Их эволюция приведет к появлению взрослых летающих

насекомых. В зависимости от климатических условий продолжительность развития от яйцеклетки до взрослой стадии может варьироваться от одной до трех недель.

Чтобы проверить наличие малярии, достаточно нанести на полоску каплю крови, взятой с кончика пальца, с помощью такого быстрого тестера врачи могут действовать немедленно. Более точный, но более сложный диагноз под микроскопом позволяет определить тип и количество паразитов. При отсутствии лечения в течение 24 часов малярия, может перерасти в тяжелую или даже смертельную инфекцию. Малярийный паразит обычно устойчив к лечению одним препаратом. Наиболее эффективным методом лечения является комбинация нескольких препаратов на основе активного ингредиента артемизинина, известного китайской медицине более 2000 лет. Сочетание производного артемизинина с другими препаратами позволяет лучше противостоять паразиту. Это препараты терапии АКТ (АСТ). Они используются с начала 2000-х годов. В целом препараты АКТ (АСТ) хорошо переносятся, снижают передачу инфекции и обеспечивают излечение в течение трех дней. Тем не менее в последние годы наблюдается тревожная тенденция: появление случаев малярии, устойчивых к производным артемизинина. В основном такие случаи были зарегистрированы в Камбодже, Таиланде и Мьянме. Устойчивость к АКТ (АСТ) может представлять серьезную угрозу в эндемичных регионах, поскольку никакие другие противомаларийные препараты не будут доступны в течение как минимум пяти лет. Профилактика малярии в основном заключается в применении инсектицидов в домах и использовании обработанных противомоскитных сеток. С 2011 года химиотерапевтическая профилактика сезонной малярии для детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет также признана эффективным средством в Сахеле. Тот же тип химиотерапевтической профилактики, проводимой беременным женщинам, защищает мать и ребенка.

Исследования вакцин против малярии были отмечены разработкой вакцины против *P. falciparum* (*RTS,S* или *Mosquirix*), которая начинает внедряться и оцениваться в некоторых африканских странах. Эта вакцина нацелена на один из белков паразита, присутствующих на его поверхности во время предэритроцитарной фазы (спорозоит). При эффективности вакцины около 30% ее действие остается ограниченным: для того, чтобы вакцины были эффективными, антитела, вырабатываемые ими, должны присутствовать в крови в очень высокой

концентрации. Однако это происходит только в первые недели после вакцинации. Затем их уровень постепенно снижается и примерно через год становится недостаточно действенным.

Другие вакцины находятся в стадии разработки на очень ранних стадиях. Хотя не все рассматриваемые подходы позволяют разработать универсальную вакцину, они, тем не менее, должны дать новое представление об определяющих факторах противомаларийного иммунитета, что, в свою очередь, приведет к созданию лучших разработок вакцин. Среди них субъединичные вакцины, направленные на блокаду специфического белка паразита, такого как *RTS,S*. Одной из наиболее многообещающих вакцин является та, которая нацелена на белок *PfRH5*, позволяющий паразиту проникать и выживать в эритроцитах. Другие, предназначенные для беременных женщин, направлены на стимулирование реакции против паразитарных белков, нарушающих функционирование плаценты [82].

Более классическая вакцина, называемая "живой аттенуированной", — это *PfSPZ*. Она основана на инъекции, содержащей тысячи паразитов, ставших неактивными, чтобы побудить иммунитет вызвать интенсивную реакцию, особенно клеточную (опосредованную лимфоцитами TCD8). Однако этот многообещающий подход сталкивается с серьезной проблемой: паразиты, используемые для производства вакцины, должны быть изолированы от инфицированных комаров, а инъекция должна выполняться внутривенно, что затрудняет ее проведение в больших масштабах. Исходя из того же принципа, стратегия, сочетающая одновременную инъекцию живого паразита и противомаларийных препаратов, предполагает интересную модель для понимания иммунных механизмов, реализуемых человеческим организмом.

Наконец, вакцины разрабатываются на основе генетически модифицированных паразитов, у которых несколько ключевых белков были мутированы, чтобы сделать их неспособными проникать в клетки-мишени или размножаться в них. Они позволили бы рассмотреть возможность развития адаптированного иммунного ответа у хозяина.

Приложение Б. Определение базового репродуктивного числа

В данном разделе справочно описаны наиболее используемые способы определения базового репродуктивного числа.

Метод Андерсона и Мэй.

Число R_0 определяется по формуле:

$$R_0 = \beta CD,$$

где β — вероятность передачи заболевания;

C — количество контактов между инфицированным и здоровым человеком за единицу времени;

D — среднее время периода заразности.

Метод Бокха (1886 г.).

Пусть $F(a)$ — вероятность доживания индивида до возраста a , и $\beta(a)$ — рождаемость в популяции, тогда $\int_0^\infty \beta(a)F(a) da$ — число рождений, порожденных этим индивидом в течение его жизни.

Это определение, данное Бокхом для области демографии, может быть адаптировано к эпидемиологии [71].

Пусть $F(a)$ — вероятность заражения до возраста a (т. е. возраст инфекционности) и $\beta(a)$ — скорость передачи, тогда R_0 определяет количество вновь инфицированных:

$$R_0 = \int_0^\infty F(a)\beta(a) da.$$

Метод матрицы нового поколения (Next generation matrix method).

Рассматривается система:

$$\dot{x} = f(x),$$

где $x = (x_1, \dots, x_n)^T$ — состояние системы.

Популяция делится на n частей, количество особей в i -ой части определяется числом x_i . Под частями популяции понимаются ее подгруппы, например, восприимчивые инфицированные, вакцинированные и т.д.

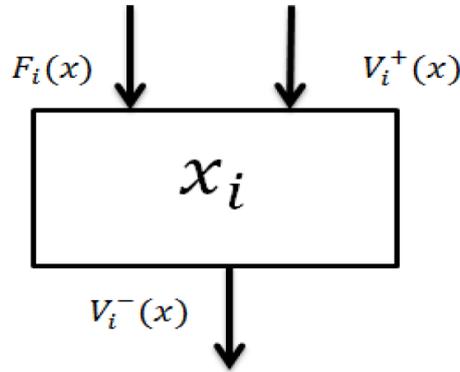


Рис. 4.4: Часть i популяции. Баланс входа и выхода

Проанализируем, что входит и выходит из каждой части (см. рис. 4.4):

1. Обозначим через $\mathcal{F}_i(x)$ скорость появления новых инфицированных.
2. $\mathcal{V}_i^+(x)$ обозначает входящий поток особей, которые приходят из других частей популяции по какой-либо другой причине (перемещение, восстановление и т.д.).
3. Обозначим через $\mathcal{V}_i^-(x)$ скорость тех, кто покидает i -ую часть популяции (например, смертность, изменение эпидемиологического статуса и т.п.).

Окончательно получаем:

$$\dot{x} = \mathcal{F}_i(x) + \mathcal{V}_i(x), \quad \mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^+(x) + \mathcal{V}_i^-(x).$$

Пусть X_S обозначает состояние без болезней, т.е. $X_S = \{x \in \mathbf{R}^n / x_i = 0 \quad i = 1, \dots, p\}$, где части популяции $1, \dots, p$ состоят из инфицированных или зараженных особей.

Сделаем следующие предположения:

1. $x \geq 0, \quad \mathcal{F}_i(x) \geq 0, \quad \mathcal{V}_i^+(x) \geq 0, \quad \mathcal{V}_i^-(x) \geq 0.$
2. Если $x_i = 0$, то $\mathcal{V}_i^-(x) = 0$. Если в определенной части популяции нет особей, из него ничего не выходит.

3. Если $i > p$, то $\mathcal{F}_i(x) = 0$. Части популяции с индексом больше p являются "неинфицированными".
4. Если $x \in X_S$, то $\mathcal{F}_i(x) = 0$ и $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$ для $i = 1, \dots, p$. Если в популяции нет носителей вируса, то могут появиться только новые "инфицированные".

Вычислим якобиан в точке равновесия без болезни x^* :

$$J(x^*) = D\mathcal{F}(x^*) + D\mathcal{V}(x^*),$$

где

$$D\mathcal{F}(x^*) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

и

$$D\mathcal{V}(x^*) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}.$$

При этом, $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j} \right]_{1 \leq i, j \leq p}$ и $V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} \right]_{1 \leq i, j \leq p}$.

Здесь $F \geq 0$ — положительно определенная матрица, у которой диагональные элементы положительны.

Тогда R_0 определяется следующим образом:

$$R_0 = \rho(-FV^{-1}),$$

где ρ — спектральный радиус.

Приложение С. База данных по малярии в Сенегале с 2000 по 2021 гг

Year	Suspected Cases	Tested cases	No. of infected	No. of deaths	No. of recovered
2021	2090743	2001032	536850	399	536451
2020	2100345	2012507	445313	373	444940
2019	2010398	2005860	354708	260	354448
2018	2096124	2090323	530944	555	530389
2017	2035693	2033022	395706	284	395422
2016	1559054	1552322	349540	325	349215
2015	1421221	1411390	492253	526	491727
2014	727918	702601	268912	500	268412
2013	867157	757697	366687	815	365872
2012	666101	555724	280241	649	279592
2011	633380	579223	274119	472	273647
2010	721687	661503	330331	553	329778
2009	584896	497716	165933	574	165359
2008	737694	487398	241926	741	241185
2007	1454660	587160	118332	1935	116397
2006	893682	674094	48070	1678	46392
2005	693651	543987	33160	1587	31573
2004	653098	384908	22234	1524	20710
2003	493087	243201	26865	1602	25263
2002	549027	320903	14425	1226	13199
2001	503486	340582	12920	1515	11405
2000	703491	470984	44959	1275	43684