

УДК: 519.6;614.4

## **Математическая модель пространственного распространения трансмиссивного заболевания**

**Говорухин В.Н.\*<sup>1</sup>, Загребнева А.Д.†<sup>2</sup> Карташев В.В.‡<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия*

<sup>2</sup>*Донской государственный технический университет, г. Ростов-на-Дону, Россия*

<sup>3</sup>*Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия*

**Аннотация.** Предложена и исследована динамическая математическая модель распространения на плоскости трансмиссивного заболевания. Модель представляет собой систему четырёх дифференциальных уравнений в частных производных, её переменными являются плотности популяций здоровых и инфицированных переносчиков и резервуара возбудителя болезни. Изучен простейший случай пространственно-однородного распределения популяций, найдены стационарные режимы, получены условия их устойчивости. Показано, что достаточно интенсивное применение таких профилактических мер, как истребление переносчиков заболевания, лечение инфицированных особей, предотвращение контакта с переносчиком заболевания приводит к устойчивости стационарного режима с отсутствием болезни. Предложена схема численного анализа нестационарной математической модели, учитывающей пространственную неоднородность распределения популяций. С помощью вычислительных экспериментов исследованы различные стратегии применения инсектицидов в пространстве для профилактики трансмиссивных заболеваний. В результате сформулированы следующие рекомендации: наиболее эффективным является локализованное применение инсектицидов; обработку следует проводить вблизи источника размножения переносчиков заболевания, создавая барьер между источником и резервуаром возбудителя; для каждого количества инсектицидов существует свой оптимальный размер области обработки. Полученные результаты могут быть использованы для обоснования мероприятий по ограничению распространения дирофиляриоза, когда переносчиками заболевания является популяция комаров, а резервуаром – популяция собак.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, эпидемиология, трансмиссивные заболевания, дирофиляриоз, стратегии профилактики трансмиссивных болезней.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Трансмиссивные заболевания – это группа болезней, вызываемые различными возбудителями и передающиеся кровососущими членистоногими, и характеризующиеся сложными механизмами развития и распространения. Малярия, лихорадка Западного Нила, дирофиляриоз наносят существенный вред здоровью людей и животных. Наиболее

---

\*vngovoruhin@sfedu.ru

†anna.zagrebneva@gmail.com

‡vkrt@yandex.ru

распространены подобные болезни в регионах с тропическим и субтропическим климатом, но в последние годы наблюдается их всплеск и на Юге России, в частности, резко выросло количество случаев заболеваний дирофиляриозом [1, 2]. Для анализа механизмов развития и сценариев распространения трансмиссивных заболеваний, а также разработки стратегий и методов предупреждения и борьбы с ними, эффективными оказываются методы математического моделирования, см. книгу [3] и ссылки в ней.

В настоящее время накоплен большой опыт в построении и анализе математических моделей распространения трансмиссивных заболеваний. Примеры таких исследований даны в [4, 5] и цитируемых в этих работах статьях. Возможные области использования аппарата математического моделирования включают как анализ развития заболевания у зараженной особи [6], так и изучение механизмов заражения [7], пространственного [8] и популяционного распространения болезни [9, 10]. Наибольшее количество работ посвящено описанию малярии [11, 12] и лихорадки Западного Нила [13, 14], что объясняется широким распространением и опасностью этих болезней. Для математического моделирования используется аппарат отображений и дифференциальных уравнений, а при описании происходящих процессов – различные уровни детализации. Результативность многих из перечисленных математических исследований была подтверждена натурными наблюдениями и экспериментами, что позволило предложить эффективные способы профилактики болезней и борьбы с переносчиками заболеваний [15]. Перечисленные математические подходы могут применяться и при моделировании других трансмиссивных заболеваний, в частности, дирофиляриоза.

В представленной работе разработана и исследована достаточно простая модель распространения трансмиссивного заболевания описывающая взаимодействие переносчиков и резервуара возбудителей болезней с механизмом распространения аналогичным развитию дирофиляриоза среди животных Юга России [1, 2]. Переносчиком заболевания являются комары, а возбудителями нематоды рода *Dirofilaria*. С помощью построенной модели предпринята попытка анализа различных стратегий использования инсектицидов в пространстве, выбора наиболее эффективной из них. Статья построена следующим образом: в первом разделе на примере дирофиляриоза предложена математическая модель распространения трансмиссивного заболевания в популяции, состоящей из двух видов (переносчика и резервуара заболевания); второй раздел посвящён аналитическому исследованию простейшего случая – развития болезни, без учета пространственных перемещений особей; в третьем разделе приведены результаты вычислительных экспериментов с пространственно-распределённой моделью, на основе которых даны общие рекомендации по проведению такой профилактической меры, как истребление переносчиков заболевания. В заключении обсуждаются полученные результаты и направления дальнейших исследований.

## ОПИСАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Построение представленной математической модели основано на механизме распространения дирофиляриоза [16]. Заражение дирофиляриозом происходит через укусы кровососущих инфицированных комаров, а источником заражения комаров являются инвазированные собаки, а также дикие плотоядные животные. Упрощенно процесс распространения болезни можно представить в виде циклической последовательности следующих этапов: 1) укус инфицированным насекомым здорового животного (попадание при укусе в его организм микрофилярий – личинок паразита); 2) развитие личинки в организме зараженного животного, размножение паразита, появление микрофилярий, гибель животного; 3) укус насекомым больного животного,

развитие личинки в организме насекомого-переносчика, переход к первому пункту. Похожие схемы распространения болезни реализуются при развитии малярии, лихорадки Западного Нила и других трансмиссивных болезней. Отметим, что все стадии этой упрощенной схемы, в свою очередь, состоят из различных этапов, сложны, и достаточно продолжительны во времени. В рамках предложенной модели мы эти частные эффекты не учитываем.

Определим взаимодействие между двумя популяциями, одна из которых является только переносчиком инфекции, а вторая – её резервуаром и жертвой. При разработке модели сделан ряд предположений и упрощений: процессы воспроизводства популяций не описываются, а задаются функциями-источниками; все процессы в системе происходят непрерывно по времени и одновременно; плотности резервуара возбудителей и переносчиков заболевания достаточно велики и непрерывны в пространстве; особи перемещаются в пространстве диффузно (случайно). Предполагается, что на переносчиков заболевание не оказывает влияния.

**Таблица 1.** Параметры математической модели

Параметр	Описание
$a(t, \mathbf{x})$	функция-источник популяции вида-резервуара
$b(t, \mathbf{x})$	функция-источник популяции вида-переносчика
$c$	коэффициент смертности здоровой популяции вида-резервуара
$d$	коэффициент смертности инфицированной популяции вида-резервуара
$f(t, \mathbf{x})$	функция-смертности переносчиков заболевания
$\alpha$	коэффициент заражения здоровой популяции вида-резервуара от инфицированных переносчиков заболевания
$\beta$	коэффициент заражения популяции переносчиков от инфицированной популяции вида-резервуара
$\gamma$	коэффициент излечения инфицированной популяции вида-резервуара
$\delta_N$	коэффициент диффузии популяции вида-резервуара
$\delta_M$	коэффициент диффузии популяции вида-переносчика

В качестве переменных модели выбраны: плотность распределения популяции вида-резервуара возбудителя болезни  $N_T = N_H + N_I$ , разделяющаяся на плотности здоровых  $N_H$  и инфицированных  $N_I$  особей; плотность распределения переносчиков заболевания  $M_T = M_H + M_I$ , также разделяющаяся на плотности здоровой  $M_H$  и инфицированной  $M_I$  популяции. Используя эти соотношения при моделировании мы рассматриваем уравнения для величин  $N_T, N_I, M_T, M_I$ , а две другие величины выражаются как  $N_H = N_T - N_I$  и  $M_H = M_T - M_I$ . Распространение болезни на двумерном ареале будем описывать следующей системой дифференциальных уравнений в частных производных:

$$\begin{cases} \dot{N}_T = a(t, \mathbf{x}) - c(N_T - N_I) - dN_I + \delta_N \Delta N_T, \\ \dot{N}_I = \alpha(N_T - N_I)M_I - dN_I - \gamma N_I + \delta_N \Delta N_I, \\ \dot{M}_T = b(t, \mathbf{x}) - f(t, \mathbf{x})M_T + \delta_M \Delta M_T, \\ \dot{M}_I = \beta(M_T - M_I)N_I - f(t, \mathbf{x})M_I + \delta_M \Delta M_I. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь  $\mathbf{x} = (x, y)$  – декартовы координаты,  $\Delta$  – оператор Лапласа,  $t$  – время, а точка обозначает дифференцирование по  $t$ . Функции  $b(t, \mathbf{x})$  и  $a(t, \mathbf{x})$  описывают процессы рождаемости в популяциях переносчиков и носителей болезни соответственно, а  $f(t, x)$  определяет коэффициент смертности переносчиков болезни в момент времени  $t$  в точке

ареала с координатами  $x$ . Остальные величины в (1) – положительные параметры, смысл которых описан в таблице 1. Отметим, что значения практически всех параметров модели могут также зависеть от  $t$  и  $x$ , но в рамках нашего рассмотрения предполагается, что наиболее изменчива функция смертности переносчиков заболевания  $f(t, x)$ . Это связано с сильной зависимостью смертности комаров от времени года, влажности, воздействия репелентов и других факторов, что отражено в (1).

При анализе модели (1) нами принимались значения параметров исходя из величин скорости распространения насекомых, частота заражения и др., полученных экспериментально и приведенных в работах [9, 5]. В условиях Юга России значения параметров отличаются, но в работе проводится качественное исследование распространения болезни, что позволяет использовать эти оценочные значения.

### ПРОСТРАНСТВЕННО-ОДНОРОДНЫЙ СЛУЧАЙ

Рассмотрим простейшую ситуацию, не учитывающую пространственную неоднородность распределение плотностей популяций в пространстве, т.е. систему (1) при значениях параметров  $\delta_N = \delta_M = 0$ . При таких условиях (1) представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений и является точечной моделью, в которой плотности распределения  $N_T, N_I, M_T, M_I$  зависят только от времени. Система (1) имеет два стационарных решения:

$$\left( N_T^{(1)}, N_I^{(1)}, M_T^{(1)}, M_I^{(1)} \right) = \left( \frac{a}{c}, 0, \frac{b}{f}, 0 \right) \quad (2)$$

$$\left( N_T^{(2)}, N_I^{(2)}, M_T^{(2)}, M_I^{(2)} \right) = \left( \frac{\alpha\beta ab + (\gamma + d) f (\beta a + (d - c) f)}{\beta (\alpha b d + c f (d + \gamma))}, \right. \\ \left. \frac{\alpha\beta ab - (d + \gamma) c f^2}{\beta (\alpha b d + c f (d + \gamma))}, \frac{b}{f}, \frac{\alpha\beta ab - (d + \gamma) c f^2}{\alpha f (\beta a + d f)} \right). \quad (3)$$

Стационарный режим (2) соответствует состоянию свободному от болезни (численности заражённых особей равны нулю). Величины  $N_T^{(1)}, M_T^{(1)}$  всегда положительны, а решение (2) является устойчивым при

$$\alpha\beta ab - (d + \gamma) c f^2 < 0. \quad (4)$$

Легко показать, что при выполнении условия (4) все собственные числа линеаризованной в окрестности равновесия (2) системы имеют отрицательную действительную часть.

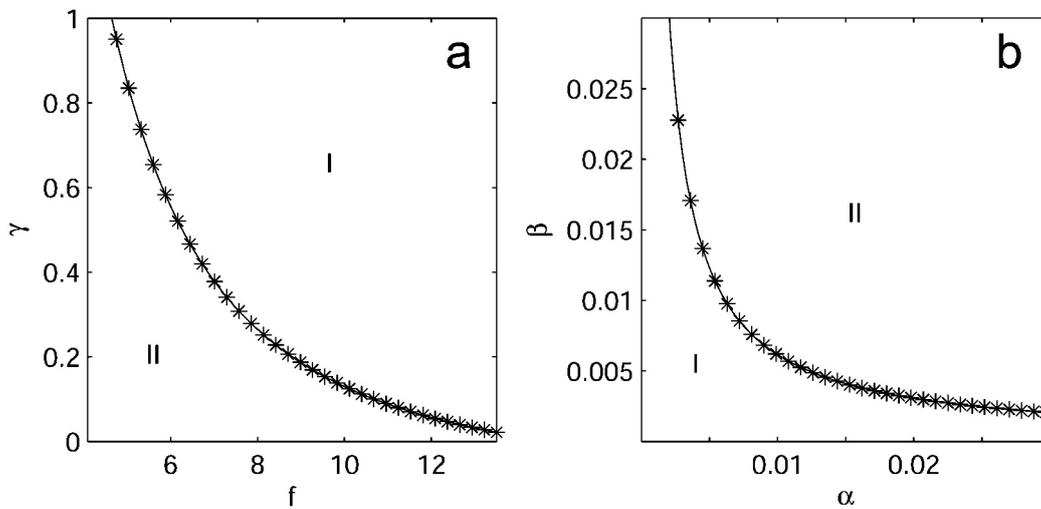
Равновесие (3) соответствует состоянию, когда численности инфицированных особей и переносчиков заболевания имеют некоторое постоянное значение. При выполнении условия (4) координаты равновесия находятся в не имеющей биологического смысла области ( $N_I^{(2)}, M_I^{(2)}$  отрицательны), но оно не является аттрактором для начальных данных из области  $\Pi : \{N_T > 0, N_I > 0, M_T > 0, M_I > 0\}$ . Равенство

$$\alpha\beta ab = (d + \gamma) c f^2 \quad (5)$$

определяет в пространстве параметров гиперповерхность, соответствующую бифуркации пересечения семейств равновесий (2) и (3) и смены ими устойчивости. При этом, равновесие (3) находится на границе области  $\Pi$  и оба равновесия нейтральны. В общем виде анализ условия (5) громоздок, и мы ограничимся численным построением бифуркационных кривых на плоскости двух параметров при следующих фиксированных

значениях:

$$\alpha = 0.2, \beta = 0.2, \gamma = 0.3, a = 0.3, b = 20, c = 0.01, d = 0.11, f = 0.3. \quad (6)$$



**Рис. 1.** Бифуркационные кривые равновесий (2) и (3): **a** – на плоскости параметров  $(f, \gamma)$ ; **b** – на плоскости параметров  $(\alpha, \beta)$ . I – область устойчивости равновесия (2) и существования (3) в не биологической области; II – область неустойчивости (2) и устойчивости (3).

На рисунке 1 на плоскостях двух параметров изображены бифуркационные кривые. Римской цифрой I обозначена область в которой равновесие (2) устойчиво, а стационарный режим (3) с болезнью находится в области фазового пространства, не имеющей биологического смысла. Символом II обозначена область неустойчивости режима без болезни и устойчивого состояния постоянного уровня заболеваемости.

Проанализируем, как профилактические меры по предотвращению распространения заболевания влияют на устойчивость равновесий модели. Профилактика трансмиссивных заболеваний может проводиться с помощью следующих мер: а) истребление переносчиков заболевания, например, обработка инсектицидами мест размножения комаров с целью снижения их численности; б) выявление заболевания и лечение инфицированных особей популяции-резервуара, например, в случае дирофиляриоза, проведение дегельминтизации носителей заболевания в весенне-летний период; в) предотвращение контакта переносчиков заболевания с особями популяции-резервуара, например, использование репеллентов или препаратов, уничтожающих личиночные стадии паразита непосредственно после заражения. Рассмотрим подробнее, каждое из направлений а)–в) в рамках предложенной модели. Возможным способом профилактики также может быть биологический контроль популяции переносчиков болезни, но его рассмотрение требует значительной модернизации математической модели.

В терминах модели первому направлению – истреблению переносчиков заболевания соответствует увеличение коэффициента смертности  $f$ . Из условия (4) следует, что если смертность переносчиков заболевания больше критического значения  $f^* = \sqrt{\alpha\beta ab / (d + \gamma) c}$ , то состояние свободное от болезни становится устойчивым. Рассмотрев рисунок 1, также, можно убедиться, что при увеличении значения коэффициента  $f$  равновесие свободное от болезни становится устойчивым, а равновесие с болезнью теряет устойчивость и теряет биологический смысл.

Проведению лечения инвазированных особей популяции-резервуара соответствует увеличению коэффициента излечения инфицированной популяции вида-резервуара  $\gamma$ .

На рисунке 1 можно видеть, что при увеличении значения параметра  $\gamma$ , так же как и при проведении первой профилактической меры, равновесие свободное от болезни становится устойчивым, а равновесие с болезнью теряет устойчивость.

Описать третье направление профилактических мероприятий – предотвращение контакта переносчиков заболевания с их носителями, можно уменьшая значения коэффициентов  $\alpha$  и  $\beta$ , задающих соответственно частоту встречи здорового потенциального носителя заболевания с инфицированным переносчиком и частоту встречи инфицированного носителя заболевания с переносчиком. Обратимся к рисунку 1. Видно, что при уменьшении  $\alpha$  и  $\beta$  равновесие без болезни становится устойчивым.

Таким образом, в рамках предложенной модели все основные профилактические меры по распространению трансмиссивных заболеваний являются эффективными. Их применение приводит к тому, что стационарное положение равновесия без болезни становится устойчивым. То есть, даже простейшая модель (1), не учитывающая многие факторы и процессы, корректно описывает основные возможные исходы распространения трансмиссионных заболеваний и методы их профилактики.

При анализе простейшей модели мы ограничились рассмотрением равновесий и их устойчивости. Это объясняется тем, что именно они полностью определяют поведение системы – из всех начальных данных устанавливается устойчивое при выбранных значениях параметров равновесие системы.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-РАСПРЕДЕЛЕННОЙ МОДЕЛИ

Естественно предположить, что распространение трансмиссивных болезней и их профилактика сильно зависит от пространственных координат, что объясняется неоднородностью в распределении природных популяций по ареалу обитания. Причины таких неоднородностей могут быть самыми разными – от неоднородностей распределения ресурсов в пространстве до возникновения когерентных структур. В данном разделе рассмотрен простейший случай пространственной неоднородности – наличие разнесённых в пространстве источников популяций переносчиков заболевания и её резервуара. Для математического описания используется предложенная выше математическая модель (1). Цель исследования – с помощью вычислительных экспериментов предложить рекомендации по наиболее эффективному проведению профилактической меры по распространению инвазионных заболеваний – истреблению переносчиков заболевания.

### 1. Описание вычислительного эксперимента

В качестве ареала обитания популяций резервуара возбудителя и переносчиков заболевания рассмотрим прямоугольную область  $\Omega = X \times Y = [x_1, x_2] \times [y_1, y_2]$  с периодическими краевыми условиями на границах области  $\Omega$ :

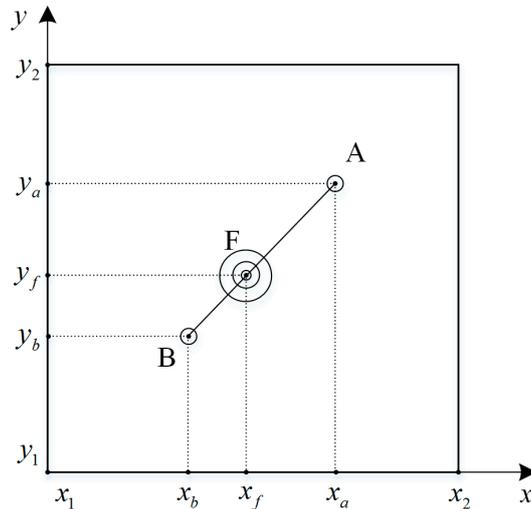
$$\begin{aligned} N_T|_{x=x_1} = N_T|_{x=x_2}, N_I|_{x=x_1} = N_I|_{x=x_2}, M_T|_{x=x_1} = M_T|_{x=x_2}, M_I|_{x=x_1} = M_I|_{x=x_2}, \\ N_T|_{y=y_1} = N_T|_{y=y_2}, N_I|_{y=y_1} = N_I|_{y=y_2}, M_T|_{y=y_1} = M_T|_{y=y_2}, M_I|_{y=y_1} = M_I|_{y=y_2} \end{aligned} \quad (7)$$

Рассмотрены следующие пространственно-неоднородные и стационарные во времени функции, описывающие воспроизводство популяций резервуара возбудителей  $a(x, y)$  и переносчиков заболевания  $b(x, y)$ :

$$a(x, y) = C_a e^{-\frac{1}{2R_a}((x-x_a)^2+(y-y_a)^2)}, b(x, y) = C_b e^{-\frac{1}{2R_b}((x-x_b)^2+(y-y_b)^2)}. \quad (8)$$

Данные функции являются многомерными обобщениями Гауссовой функции и представляют собой колоколообразную поверхность. Максимум воспроизводства

популяции резервуара возбудителей заболевания, т.е. вершина "колокола" соответствующего функции  $a(x, y)$ , находится в точке  $(x_a, y_a)$ , которую в дальнейшем будем называть точкой  $A$ . Максимум воспроизводства популяции переносчиков заболевания расположен в точке  $(x_b, y_b)$ , в дальнейшем точка  $B$  (см. рис. 2). В вычислительных экспериментах  $A$  и  $B$  находились достаточно далеко от границы. Это выполнено для того, чтобы минимизировать влияние граничных условий (7) на результаты вычислительных экспериментов.



**Рис. 2.** Схема расположения ареалов размножения и стратегии применения инсектицидов в области  $\Omega = [x_1, x_2] \times [y_1, y_2]$ :  $A$  – центр размножения популяции резервуара возбудителя болезни;  $B$  – центр размножения популяции переносчиков заболевания;  $F$  – центр обработки инсектицидами, лежит на прямой  $AB$ .

Константы  $R_a$  и  $R_b$  влияют на ширину "колоколов" и отвечают за размер областей воспроизводства популяций резервуара возбудителей и переносчиков заболевания. В вычислительных экспериментах  $R_a$  и  $R_b$  выбраны так, что в достаточно удалённых областях от точек  $A$  и  $B$  популяции практически не воспроизводятся. Константы  $C_a$  и  $C_b$  задают высоту "колоколов" и определяют максимальные скорости воспроизводства популяций. Выбор таких функций (8) мотивируется тем, что обычно популяции локализуются в местах с наилучшими условиями для существования. Например в случае дирофиляриоза, для переносчиков заболевания комаров такими условиями является наличие водоёмов, а для резервуара возбудителей собак – наличие укрытий и пищи. Для функций (8) такими областями являются окрестности точек  $A$  и  $B$ .

Рассмотрим одну из мер по снижению уровня заболеваемости – сокращение численности переносчиков заболевания. Примером данного действия является применения инсектицидов. В терминах модели осуществить данную профилактическую меру можно увеличивая значения функции смертности переносчиков заболевания  $f(x, y)$ . Пусть  $f(x, y)$  состоит из двух слагаемых:

$$f(x, y) = f_D + f_I(x, y), \tag{9}$$

где первое слагаемое  $f_D$  отвечает за естественную смертность популяции, а второе  $f_I(t, x, y)$  – за уничтожение переносчиков заболевания инсектицидами.

Для анализа эффективности борьбы с распространением трансмиссивного

заболевания использовались общие по ареалу численности резервуара

$$\langle N_T \rangle = \int_{\Omega} N_T d\Omega, \quad \langle N_I \rangle = \int_{\Omega} N_I d\Omega$$

и переносчиков заболевания

$$\langle M_T \rangle = \int_{\Omega} M_T d\Omega, \quad \langle M_I \rangle = \int_{\Omega} M_I d\Omega.$$

Наиболее эффективной будем принимать стратегию, которая максимизирует величину  $\langle N_T \rangle$ .

Все вычислительные эксперименты с моделью (1), (7), (8) проводились для области  $\Omega = [0, 30] \times [0, 30]$  и при следующих фиксированных значениях параметров:

$$\begin{aligned} C_a = 100, R_a = 0.1, x_a = 17, y_a = 17, C_b = 40000, R_b = 0.1, \\ x_b = 13, y_b = 13, c = 0.01, d = 0.11, f = 0.3, \alpha = 0.2, \\ \beta = 0.2, \gamma = 0.3, \delta_N = 0.1, \delta_M = 0.15, f_D = 0.3. \end{aligned} \quad (10)$$

В рамках модели локальное применение инсектицидов было описано с помощью многомерной обобщённой Гауссовой функции  $f_I(x, y)$  в (9):

$$f_I(x, y) = C_f e^{-\frac{1}{2R_f}((x-x_f)^2 + (y-y_f)^2)}, \quad (11)$$

представляющую собой колокообразную поверхность. Коэффициент  $R_f$  – отвечает за размер области интенсивного применения инсектицидов, чем больше  $R_f$ , тем больше соответствующая территория. Коэффициент  $C_f$  является нормирующим, он определяет высоту "колокола" и наибольшую степень нарушения жизнедеятельности переносчиков заболевания в результате дезинсекции. Интенсивность обработки максимальна в точке  $(x_f, y_f)$ , которую далее будем обозначать точкой  $F$  и называть центром обработки (см. рис. 2), и уменьшается при удалении от него.

Для подсчёта количества используемых инсектицидов введём меру:  $I = \int_{\Omega} f_I(x, y) d\Omega$ . Нами были рассмотрены два случая, соответствующие разному количеству средств дезинсекции:

(А) малое количество ( $I = 0.2618$ , что соответствует  $f_I(x, y) = const = 2.91 \cdot 10^{-4}$ );

(В) большое ( $I = 10.4720$ ,  $f_I(x, y) = const = 0.0116$ ).

Численное решение нестационарной задачи (1), (7), (8), (9), (11) строилось с использованием разностного метода прямых. В прямоугольной области  $\Omega = [x_1, x_2] \times [y_1, y_2]$  вводилась равномерная сетка  $\{(x_i, y_j) = (x_1 + ih_x, y_1 + jh_y), i = 0 \dots n_x - 1, j = 0 \dots n_y - 1\}$  с шагом  $h_x = (x_2 - x_1) / (n_x - 1)$  по оси  $X$  и шагом  $h_y = (y_2 - y_1) / (n_y - 1)$  по оси  $Y$ , состоящая из  $n_x \times n_y$  узлов. Обозначим  $N_{T i,j}(t) = N_T(t, x_i, y_j)$ ,  $N_{I i,j}(t) = N_I(t, x_i, y_j)$ ,  $M_{T i,j}(t) = M_T(t, x_i, y_j)$ ,  $M_{I i,j}(t) = M_I(t, x_i, y_j)$  – значения плотностей в узлах сетки. Для аппроксимации пространственных производных в (1) использовались центральные разности, что позволило свести задачу к решению задачи Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) на больших временах до установления стационарного режима. Аппроксимация системы (1) во внутренних узлах сетки при  $i = 1 \dots n_x - 2, j = 1 \dots n_y - 2$  имеет вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{N}_{T i,j} = a(x_i, y_j) - c(N_{T i,j} - N_{I i,j}) - d N_{I i,j} + \\ \delta_N \frac{(N_{T i+1,j} - 2N_{T i,j} + N_{T i-1,j})}{h_x^2} + \delta_N \frac{(N_{T i,j+1} - 2N_{T i,j} + N_{T i,j-1})}{h_y^2}, \\ \dot{N}_{I i,j} = \alpha(N_{T i,j} - N_{I i,j}) M_{I i,j} - d N_{I i,j} - \gamma N_{I i,j} + \\ \delta_N \frac{(N_{I i+1,j} - 2N_{I i,j} + N_{I i-1,j})}{h_x^2} + \delta_N \frac{(N_{I i,j+1} - 2N_{I i,j} + N_{I i,j-1})}{h_y^2}, \\ \dot{M}_{T i,j} = b(x_i, y_j) - f(x_i, y_j) M_{T i,j} + \\ \delta_M \frac{(M_{T i+1,j} - 2M_{T i,j} + M_{T i-1,j})}{h_x^2} + \delta_M \frac{(M_{T i,j+1} - 2M_{T i,j} + M_{T i,j-1})}{h_y^2}, \\ \dot{M}_{I i,j} = \beta(M_{T i,j} - M_{I i,j}) N_{I i,j} - f(x_i, y_j) M_{I i,j} + \\ \delta_M \frac{(M_{I i+1,j} - 2M_{I i,j} + M_{I i-1,j})}{h_x^2} + \delta_M \frac{(M_{I i,j+1} - 2M_{I i,j} + M_{I i,j-1})}{h_y^2}. \end{array} \right.$$

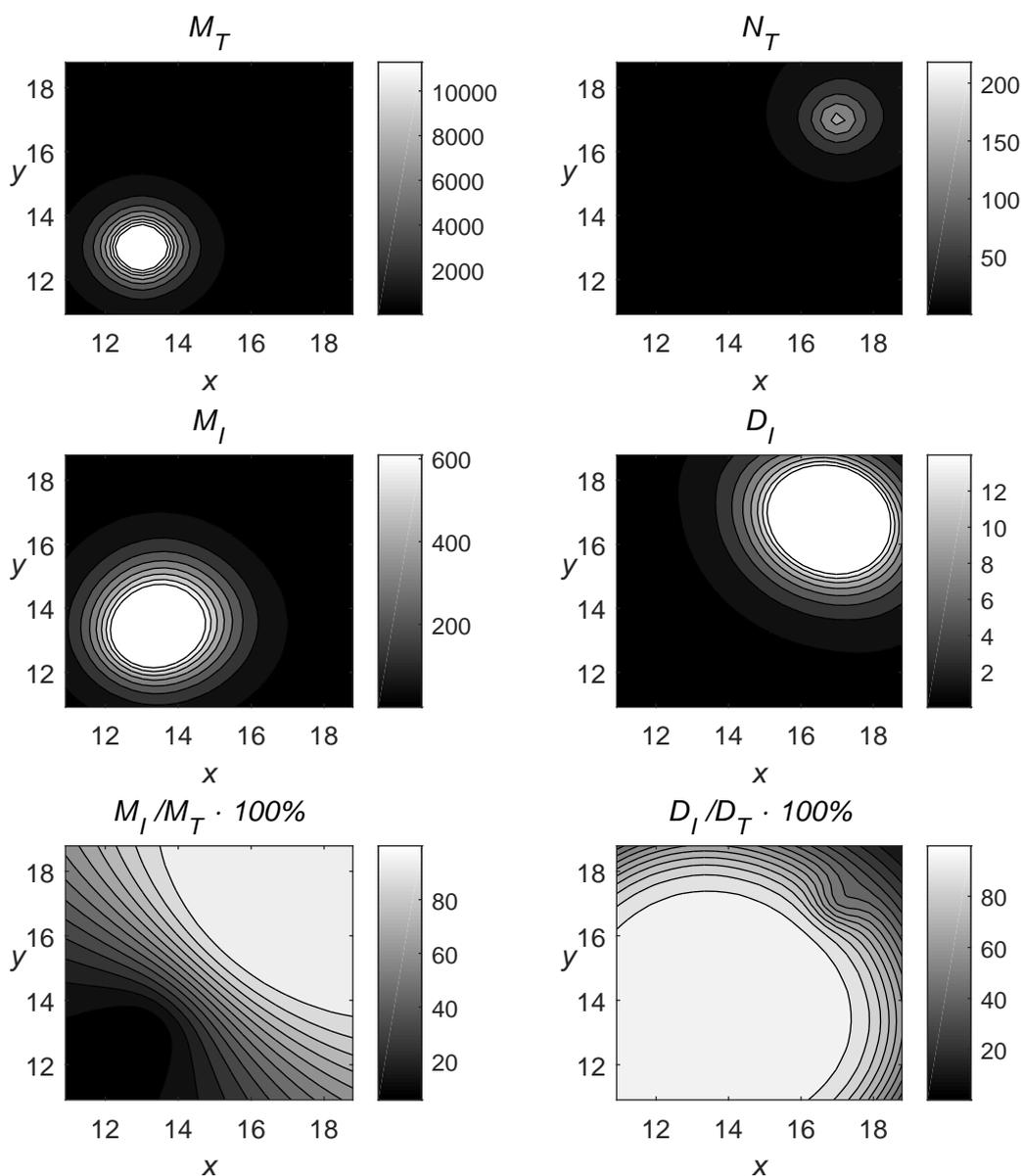
Здесь  $a(x_i, y_j)$  и  $b(x_i, y_j)$  – значения функции-источника популяции вида-резервуара и вида-переносчика (8) в узлах сетки;  $f(x_i, y_j)$  – значение функции-смертности переносчиков заболевания. При построении численного приближения (1) во внешних узлах сетки учитывались периодические краевые условия (7). Полученная система  $4 \times n_x \times n_y$  ОДУ относительно значений  $N_T, N_I, M_T, M_I$  в узлах сетки численно проинтегрирована методом Рунге-Кутты четвертого-пятого порядка RK45 с контролем точности и автоматическим выбором шага. В расчётах в основном принималось  $n_x = n_y = 100$ , а правильность вычислений контролировалась сравнением с результатами, полученными при  $n_x = n_y = 150$  и  $n_x = n_y = 200$ . Данным параметрам расчета отвечают системы ОДУ больших размерностей. Наиболее часто используемой и наименьшей по размерности сетке, состоящей из  $100 \times 100$  узлов, соответствует система из 40000 уравнений. Расчетные программы были реализованы на языке C++ с использованием технологии OpenMP. Расчеты проводились на высокопроизводительном вычислительном кластере "Блохин" ЮФУ. Анализ и визуализация результатов проводилась в среде MATLAB.

## 2. Свободное распространение болезни

Рассмотрим динамику популяций при свободном распространении трансмиссивного заболевания, то есть, при  $f_I(x, y) \equiv 0$  в (9). Это позволяет представить масштабы заражения и использовать полученные результаты для сравнения эффективности мер борьбы с распространением заболевания. При выбранных значениях параметров (10) на больших временах устанавливается стационарный режим, представленный на рисунке 3. Общая численность популяции резервуара  $\langle N_T \rangle$  равна 1343, а доля инфицированной популяции резервуара составляет приблизительно  $\langle N_I \rangle / \langle N_T \rangle = 36.79\%$ . Эти значения отмечены на рисунках 4 и 5 жирными линиями.

## 3. Равномерная обработка инсектицидами

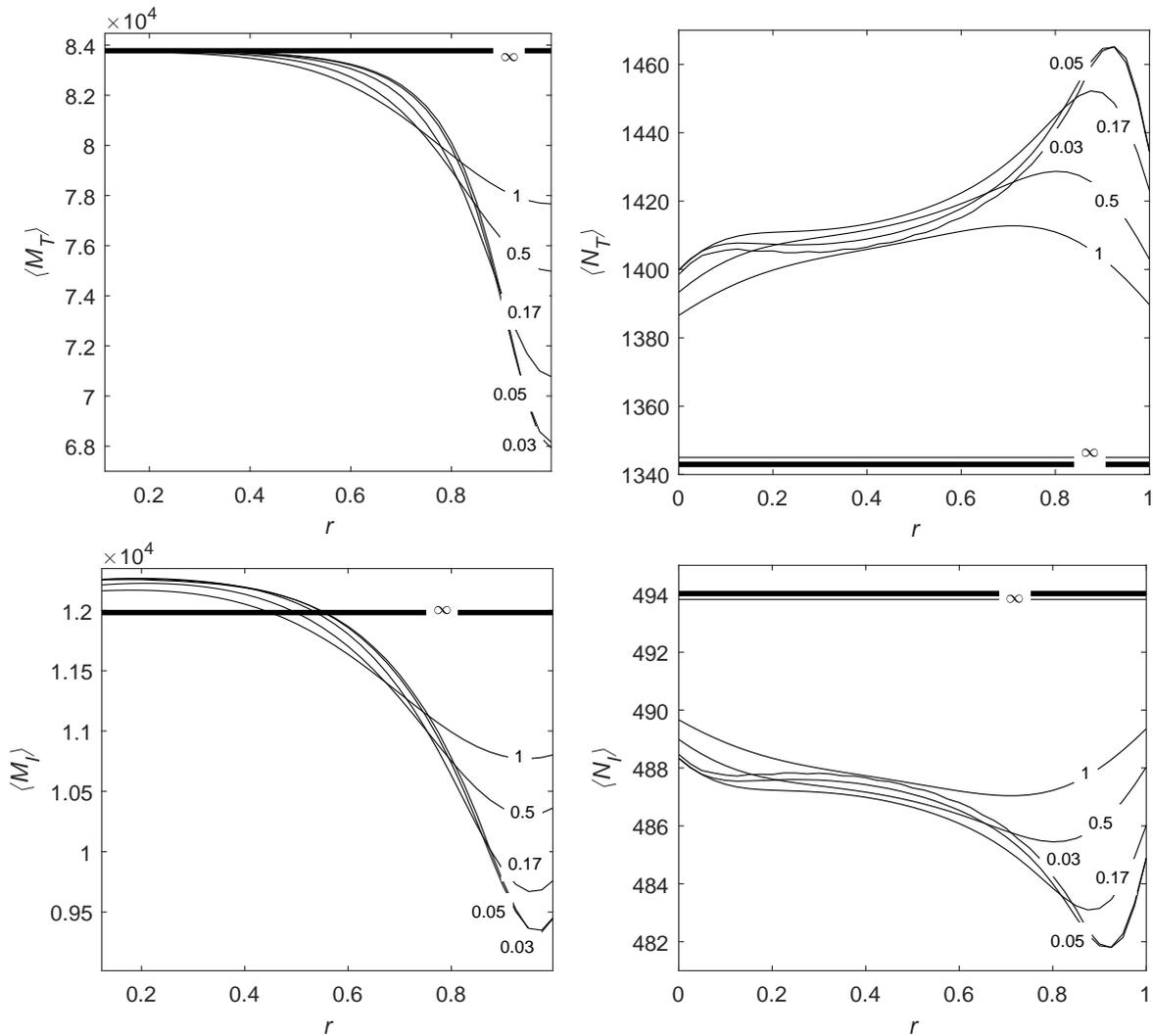
В этой серии численных экспериментов принималось  $f(x, y) = const$  со значениями, соответствующими случаям (А) и (В), то есть заданное количество инсектицидов распределялось равномерно по ареалу. Общие по пространству численности переносчиков заболевания  $\langle M_T \rangle, \langle M_I \rangle$  и резервуара  $\langle N_T \rangle, \langle N_I \rangle$  отвечающие этим двум случаям представлены соответственно на рисунках 4 и 5 линиями  $R_f = \infty$ . Общая численность популяции резервуара и доля инфицированной популяции резервуара приблизительно равны для обоих случаев (для случая (А)  $\langle N_T \rangle = 1345$ ,



**Рис. 3.** Установившийся режим в случае свободного распространения болезни для  $\Omega = [0, 30] \times [0, 30]$  и значений параметров (10). Представлены распределения плотностей переносчиков заболевания  $M_T$ ,  $M_I$ , резервуара болезни  $N_T$ ,  $N_I$ , и процентного соотношения инфицированных популяций  $M_I/M_T \cdot 100\%$ ,  $N_I/N_T \cdot 100\%$ .

$\langle N_I \rangle / \langle N_T \rangle = 36.72\%$ ; для случая (B)  $\langle N_T \rangle = 1425$ ,  $\langle N_I \rangle / \langle N_T \rangle = 34.09\%$ ). Согласно проведённым вычислительным экспериментам, равномерная обработка меньшим количеством средств дезинсекции практически не воздействовала на распространение заболевания. Использование большего количества инсектицидов привело к увеличению численности популяции резервуара на 6.11% и уменьшению доли инфицированной популяции на 2.7% по сравнению со свободным распространением болезни.

Ясно, что при увеличении количества используемых средств дезинсекции, возрастает эффективность метода. Тем не менее, применение большого количества химикатов и по всей области является небезопасным, поскольку потенциально может навредить и

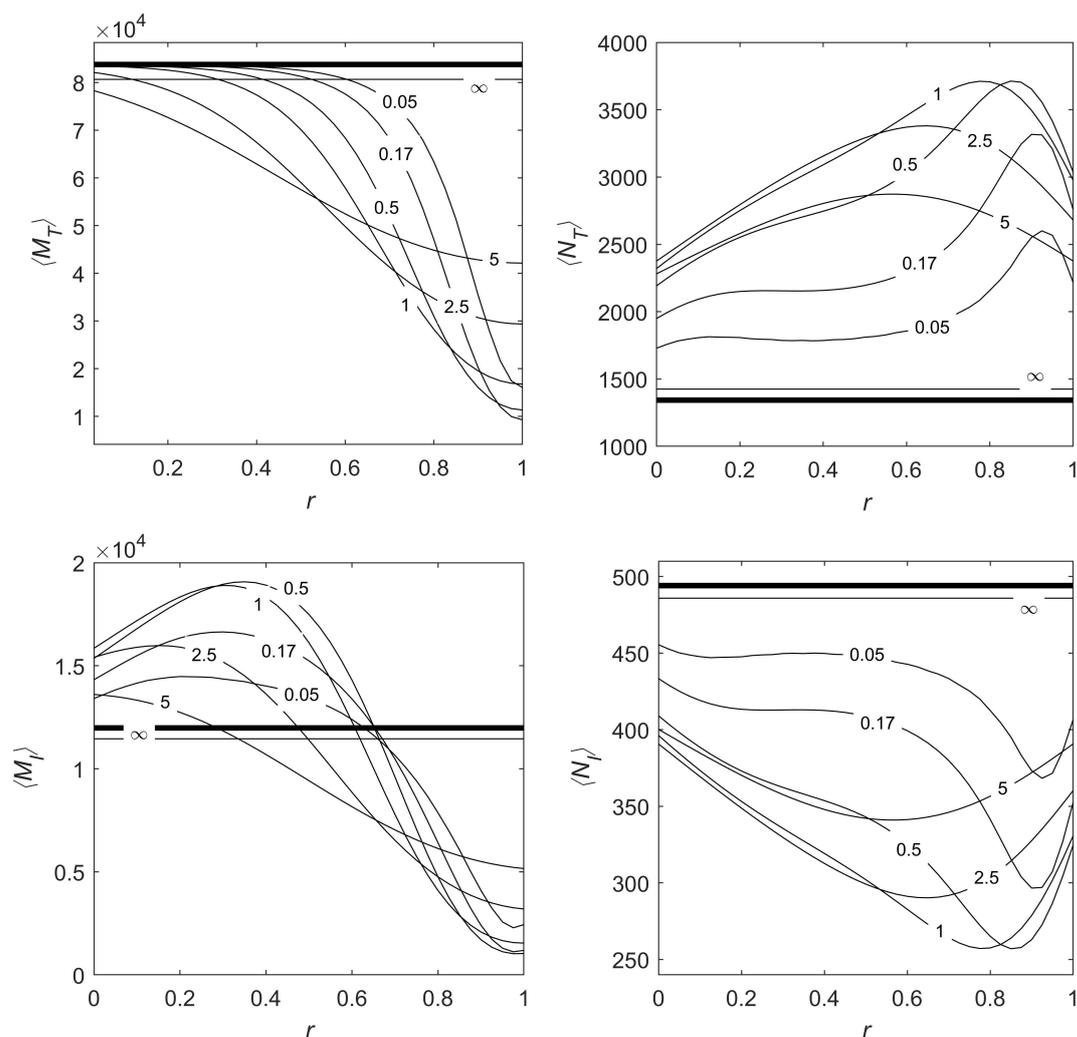


**Рис. 4.** Результаты применения различных стратегий обработки малым количеством инсектицидов (случай (A),  $I = 0.2618$ ).  $\langle M_T \rangle$ ,  $\langle M_I \rangle$ ,  $\langle N_T \rangle$ ,  $\langle N_I \rangle$  – общие численности переносчиков заболевания и резервуара возбудителей;  $r$  – местоположение центра обработки инсектицидами  $F$  на прямой  $AB$ , см. (12). На линиях указаны значения коэффициента  $R_f$ , отвечающего за размер области интенсивной обработки инсектицидами (11), толстая линия – свободное распространение болезни.

другим живым существам и таким образом нанести непоправимый вред экосистеме. Поэтому имеет смысл рассмотреть другие, более эффективные стратегии использования инсектицидов и выявить наиболее оптимальные из них.

#### 4. Локальная обработка инсектицидами

Естественным способом оптимизации применения инсектицидов является локализация области их распыления, что связано с неоднородностями в распределении природных популяций по ареалу обитания. При этом, возникает ряд важных вопросов ответ на которые не очевиден. Во первых, не ясно, где лучше всего проводить локальную обработку инсектицидами – в месте размножения переносчиков или в месте скопления резервуара заболевания. Второй важный вопрос – каковыми должны быть область локальной обработки и функция распределения инсектицидов в них. Ответы на



**Рис. 5.** Результаты применения различных стратегий обработки большим количеством инсектицидов (случай (В),  $I = 10.4720$ ).  $\langle M_T \rangle$ ,  $\langle M_I \rangle$ ,  $\langle N_T \rangle$ ,  $\langle N_I \rangle$  – общие численности переносчиков заболевания и резервуара возбудителей;  $r$  – местоположение центра обработки инсектицидами  $F$  на прямой  $AB$ , см. (12). На линиях указаны значения коэффициента  $R_f$ , отвечающего за размер области обработки инсектицидами (11), толстая линия – свободное распространение болезни.

поставленные вопросы в самой общей постановке трудны, но в частных случаях их можно получить с помощью вычислительного эксперимента с моделью (1), результаты которого и представлены в этом разделе.

В численных экспериментах дезинсекционная обработка описывалась обобщённой многомерной Гауссовой функцией (11) с максимумом в точке  $F$ , что соответствует круговому распылению средств дезинсекции из этой точки. Для изучения зависимости эффективности профилактических мер от площади их локализованного применения будем варьировать коэффициент  $R_f$  в формуле (11) при использовании постоянного количества инсектицидов. Для этого найдём нормирующий коэффициент  $C_f$  для каждого

$R_f$  исходя из условия:

$$I = \int_{y_1}^{y_2} \int_{x_1}^{x_2} C_f e^{-\frac{1}{2R_f} ((x-x_f)^2 + (y-y_f)^2)} dx dy = const.$$

Для выяснения зависимости эффективности профилактических мер от места применения инсектицидов будем перемещать центр  $F$  по прямой  $AB$ , соединяющей центры воспроизводства источника резервуара  $A$  и переносчиков заболевания  $B$ . Введём нормированную величину

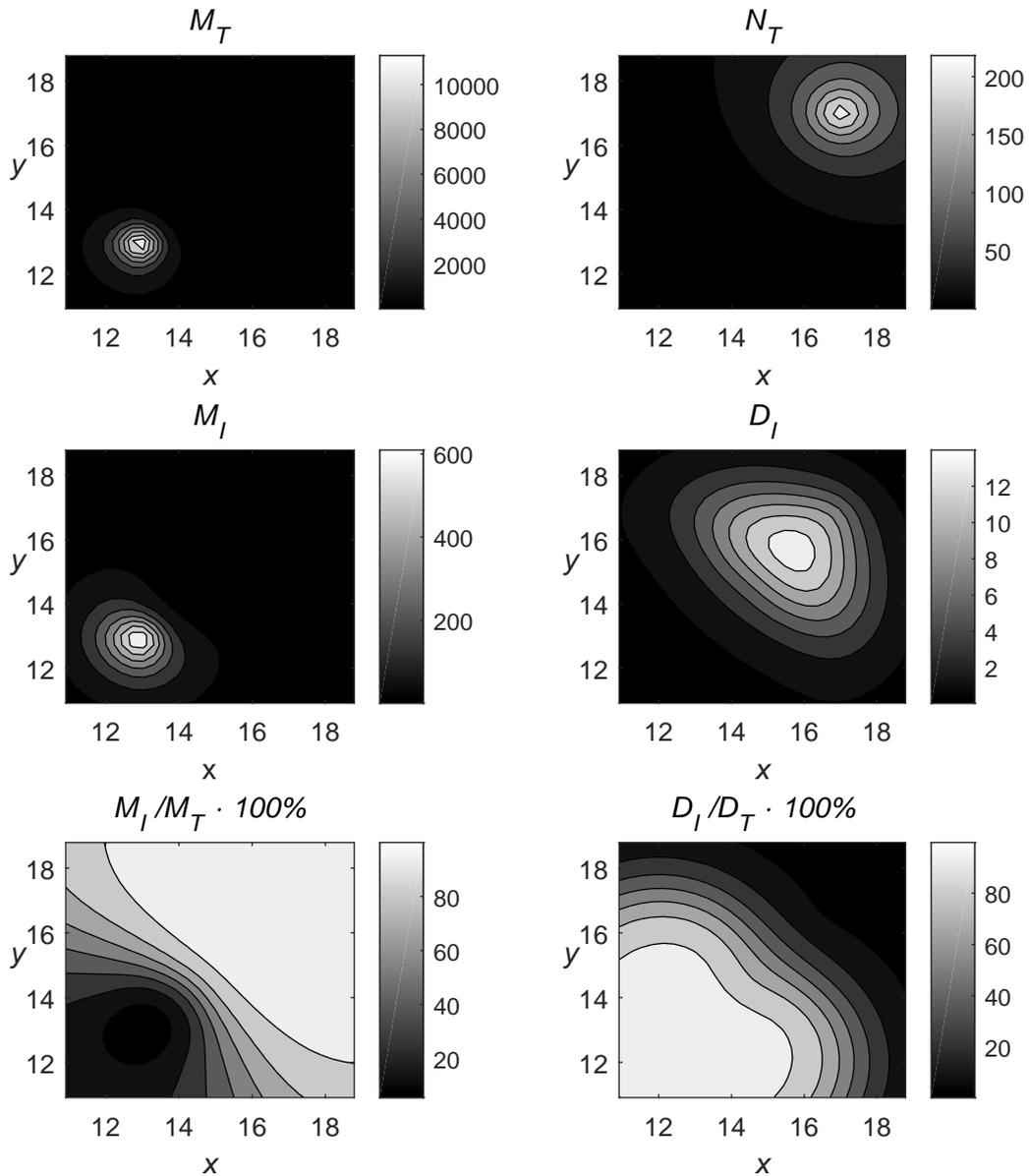
$$r = \frac{1}{|AB|} \sqrt{(x_f - x_a)^2 + (y_f - y_a)^2}, \quad (12)$$

показывающую, местоположение центра  $F$  на прямой  $AB$ :  $r = 0$  – центр  $F$  совпадает с центром источника  $A$ , т.е. центром резервуара возбудителя заболевания,  $r = 1$  – центр  $F$  совпадает с центром размножения переносчиков заболевания  $B$ .

Сравним эффективность равномерной и локальной обработки инсектицидами. Будем использовать количество средств дезинсекции равное количеству, используемому в вычислительных экспериментах при равномерной обработке в случаях (А) и (В). Оптимальной будем считать стратегию, обеспечивающую максимум общей численности популяции резервуара возбудителей болезни  $\langle N_T \rangle$ . На рисунках 4 и 5 представлены результаты вычислений на установление (до реализации стационарного режима), соответствующие различным стратегиям. На рисунках изображены значения общей по пространству численности резервуара возбудителей  $\langle N_T \rangle$ ,  $\langle N_I \rangle$  и переносчиков заболевания  $\langle M_T \rangle$ ,  $\langle M_I \rangle$  в зависимости от местоположения центра  $F$  на прямой  $AB$  (величина  $r$  по оси абсцисс) и размера территории обработки инсектицидами (указанные на линиях значения коэффициента  $R_f$ ). Жирные линии соответствует свободному распространению болезни, линии  $R_f = \infty$  – равномерному распределению инсектицидов.

Основываясь на результатах вычислительных экспериментов для случая (А), можно утверждать, что при малом количестве инсектицидов оптимальным является концентрированное их применение с небольшим  $R_f = 0.03$  вблизи ( $r = 0.925$ ) источника размножения переносчиков заболевания (см. линию для  $R_f = 0.03$  при  $r = 0.925$  на рис. 4). В этом случае общая численность популяции резервуара равна  $\langle N_T \rangle = 1465$ , а доля инфицированной популяции резервуара составила  $\langle N_I \rangle / \langle N_T \rangle = 32.88$  %. Первый показатель увеличился на 9.08 % по сравнению со свободным распространением болезни, а второй понизился на 3.91 %. Напомним, что при равномерной обработке малым количеством инсектицидов данные показатели изменились на 0.15 % и 0.07 % соответственно, что говорит о том, что локализованная обработка во много раз эффективнее равномерной (более чем в 50 раз).

В случае (В), то есть, большего количества средств дезинсекции, напротив, оптимальной стратегией является обработка с большим  $R_f = 0.5$ , но также вблизи источника размножения переносчиков заболевания (линия  $R_f = 0.5$  при  $r = 0.85$  на рис. 5). Общая численность резервуара возбудителей заболевания в этом случае увеличилась на 176.47 % по сравнению со свободным распространением болезни и составила  $\langle N_T \rangle = 3713$ . Доля инфицированной популяции резервуара понизилась на 28.86 % и равна  $\langle N_I \rangle / \langle N_T \rangle = 6.93$  %. Как и в случае малого количества инсектицидов, локализованная обработка инсектицидами оказалась более чем в 10 раз эффективнее равномерной.



**Рис. 6.** Установившиеся стационарные распределения популяций, соответствующие оптимальной стратегии локализованного применения инсектицидов для случая (В). Значения параметров области локализованной обработки  $f_D = 0.3$ ,  $R_f = 0.5$ ,  $C_f = 10/3$ ,  $x_f = 13.6$ ,  $y_f = 13.6$ . На рисунках изображены распределение плотностей переносчиков заболевания  $M_T$ ,  $M_I$ , резервуара  $N_T$ ,  $N_I$ , и процентного соотношения инфицированных популяций  $M_I/M_T \cdot 100\%$ ,  $N_I/N_T \cdot 100\%$ .

На рисунке 6 дано распределение в пространстве плотностей переменных  $M_T$ ,  $M_I$ ,  $N_T$ ,  $N_I$  установившегося стационарного режима для оптимальной стратегии в случае (В). Сравнивая распределения, представленные на рисунках 3 и 6, легко убедиться в значительной эффективности оптимальной стратегии. Это выражается в общем увеличении  $N_T$  по всему ареалу, росте площади области с минимальным уровнем заболевания, уменьшении значений  $M_T$  и  $N_I$ . Кроме того, локализованное применение инсектицидов приводит к изменению распределения популяций в пространстве.

Таким образом, выбор наилучшего положения и размера области локализованной обработки, позволяет повысить эффективность этой профилактической меры на порядок. Результаты экспериментов (см. рис. 4 и 5) демонстрируют, что локализованную обработку лучше проводить вблизи источника воспроизводства переносчиков заболевания, но не в его эпицентре, а с отклонением в сторону максимальной концентрации особей популяции резервуара болезни. Это можно интерпретировать как создание барьера между источниками воспроизводства двух популяций. Для каждого количества инсектицидов существует свой оптимальный размер области обработки. Естественно, с увеличением количества используемых средств дезинсекции повышается эффективность метода.

Поскольку переносчики заболевания являются единственным способом заражения, то, может показаться, что минимизация его роли в передаче заболевания должна сократить новые случаи инфицирования и всегда повышать эффективность в борьбе с заболеванием. Однако, вычислительные эксперименты показывают, что это не всегда так. Например, при использовании большего количества инсектицидов общая численность переносчиков заболевания  $\langle M_T \rangle$  принимает минимальные значения при размере области обработки соответствующему коэффициенту  $R_f = 0.17$  в центре источника размножения переносчиков заболевания  $B$  (линия  $R_f = 0.17$  при  $r = 1$  на рис. 5). В этом случае общая численность популяции резервуара  $\langle N_T \rangle = 2758$ , а доля инфицированной популяции резервуара составляет  $\langle N_I \rangle / \langle N_T \rangle = 12.77\%$ . Эти показатели значительно хуже, чем те, которые были получены при оптимальных значениях параметров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе упрощенного механизма передачи дирофиляриоза предложена математическая модель, описывающая распространение трансмиссивного заболевания для двух популяций: её резервуара и переносчика. Модель представляет собой систему дифференциальных уравнений в частных производных типа реакция-диффузия.

В простейшем случае, не учитывающем пространственные перемещения особей, модель исследована и аналитически, и численно. Показано, что в этом случае существуют два стационарных режима: первое соответствует состоянию системы без болезни, второе – с болезнью. Проведён линейный анализ устойчивости и получены условия устойчивости стационарного состояния равновесия, свободного от болезни. Показано, что такие стандартные меры профилактики трансмиссивных заболеваний, как уничтожение переносчиков заболевания, выявление заболевания на ранних сроках и лечение, использование репеллентов для предотвращения контакта с переносчиками заболевания, приводят к потере устойчивости состояния с болезнью и установлению состояния свободного от болезни.

Найдено численное решение пространственно-распределённой модели. С помощью численных экспериментов исследована наиболее распространённая профилактическая мера по предупреждению распространения трансмиссивных заболеваний – уничтожение их переносчиков. В ходе исследования рассмотрены следующие стратегии применения инсектицидов: равномерная обработка и локализованная обработка с различными размерами и положением областей дезинсекции и степенью интенсивности. Полученные результаты позволили сформулировать следующие общие рекомендации по применению инсектицидов для профилактики распространения трансмиссивных заболеваний:

- 1) наиболее эффективным является локализованное применение инсектицидов;
- 2) обработку лучше проводить вблизи источника размножения переносчиков заболевания, но создавая барьер между источником и резервуаром возбудителя;
- 3) для каждого количества инсектицидов существует свой оптимальный размер области

локализованной обработки; 4) локализованная обработка во много раз эффективнее равномерной, оптимально подобранный размер и местоположение области обработки повышают эффективность профилактической меры в десятки и сотни раз.

В статье предложена простейшая модель, цель которой была описать механизмы распространения болезни на популяционном уровне. Она не учитывает многие процессы в развитии болезни, например, такие как размножение и созревание возбудителей болезни в зараженных особях. Естественно предположить, что эти факторы могут оказывать существенное влияние и на динамику распространения заболевания в популяции. Учет этих эффектов предусмотрен в дальнейших наших исследованиях. Кроме того с помощью построенной модели мы планируем исследовать другие меры профилактики трансмиссивных заболеваний, например, выявление и лечение болезни на ранних стадиях, использование репеллентов и др. Другим направлением совершенствования модели будет изучение влияния климатических и сезонных факторов, которые несомненно очень важны при распространении трансмиссивных болезней. Авторы надеются, что предложенные модель и подходы к её анализу могут быть применены для изучения распространения многих других трансмиссивных болезней, помимо диروفилариоза.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-01-00453 "Мультистабильные пространственно-временные сценарии в популяционных системах".

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kartashev V., Batashova I., Kartashov S., Ermakov A., Mironova A., Kuleshova Y., Piyasov B., Kolodiy I., Klyuchnikov A., Ryabikina E., Babicheva M., Levchenko Y., Pavlova R., Pantchev N., Morchón R., Simón F. Canine and human dirofilariosis in the Rostov Region (Southern Russia). *Veterinary Medicine International*. 2011. V. 2011. Article ID 685713.
2. Kartashev V., Tverdokhlebova T., Korzan A., Vedenkov A., Simón L., González-Miguel J., Morchón R., Siles-Lucas M., Simón F. Human subcutaneous/ocular dirofilariasis in the Russian Federation and Belarus, 1997-2013. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015. V. 33. P. 209–211.
3. Diekmann O., Heesterbeek H., Britton T. *Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics*. Princeton University Press, 2012. 502 p.
4. Gutierrez J.B., Galinski M.R., Cantrell S., Voit E.O. From within host dynamics to the epidemiology of infectious disease: Scientific overview and challenges. *Mathematical Biosciences*. 2015. V. 270. P. 143–155.
5. Robertson S.L., Caillouët K.A. A host stage-structured model of enzootic West Nile virus transmission to explore the effect of avian stage-dependent exposure to vectors. *Journal of Theoretical Biology*. 2016. V. 399. P. 33–42.
6. Gulbudak H., Cannataro V.L., Tuncer N., Martcheva M. Vector-Borne Pathogen and Host Evolution in a Structured Immuno-Epidemiological System. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2017. V. 79. № 2. P. 325–355.
7. Сергиев В.П., Орлов В.С., Боев Б.В., Гринченко С.Н., Сабгайда Т.П. Математическое моделирование тропической малярии. *Паразитология*. 1995. Т. 29. № 3. С. 159–166.
8. Lewis M., Renclawowicz J., van den Driessche P. Traveling Waves and Spread Rates for a West Nile Virus Model. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2006. V. 68. P. 3–23.
9. Chitnis N., Cushing J.M., Hyman J.M. Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 2006. V. 67. № 1. P. 24–45.

10. Burli C., Harbrecht H., Odermatt P., Sayasone S., Chitnis N. Mathematical analysis of the transmission dynamics of the liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Journal of Theoretical Biology*. 2018. V. 439. P. 181–194.
11. Ngwa G.A., Shu W.S. A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito populations. *Mathematical and Computer Modelling*. 2000. V. 32. № 7–8. P. 747–763.
12. Okuneye K., Gumel A.B. Analysis of a temperature- and rainfall-dependent model for malaria transmission dynamics. *Mathematical Biosciences*. 2017. V. 287. P. 72–92.
13. Wonham M.J., De-Camino-Beck T., Lewis M.A. An epidemiological model for West Nile virus: Invasion analysis and control applications. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2004. V. 271. № 1538. P. 501–507.
14. Shyu Y.-C., Chien R.-N., Wang F.-B. Global dynamics of a West Nile virus model in a spatially variable habitat. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2018. V. 41. P. 313–333.
15. Mohammed-Awel J., Zhao R., Numfor E., Lenhart S. Management strategies in a malaria model combining human and transmission-blocking vaccines. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*. 2017. V. 22. № 3. P. 977–1000.
16. Акбаев Ш.М. *Паразитология и инвазионные болезни животных*. М.: Колос, 2009. 776 с.

Рукопись поступила в редакцию 01.04.2018.

Дата опубликования 27.11.2018.