

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
DEPARTMAN ZA
MATEMATIKU I INFORMATIKU



Sanja Teodorović

Analiza matematičkih modela
u raznim oblastima medicine
i srodnim naukama

- Master rad -

Mentor:

Prof. dr Arpad Takači

Novi Sad, decembar 2014. godina

Sadržaj

Predgovor.....	4
1. Uvod.....	7
1.1. Matematičko modeliranje.....	7
2. Istorijat matematičkog modeliranja.....	10
3. Opšti matematički modeli epidemija.....	12
3.1. Klasifikacija matematičkih modela epidemija.....	12
3.2. Osnovne veličine u matematičkim modelima epidemija.....	14
4. Klasični (SIR) modeli.....	18
4.1. Klasičan epidemiološki model.....	19
4.2. Klasičan endemski model.....	23
4.3. Procena graničnih vrednosti korišćenjem klasičnih modela.....	27
5. MSEIR modeli.....	28
5.1. MSEIR model u kojem se veličina populacije eksponencijalno menja.....	29
6. Virus HIV.....	31
6.1. Najjednostavniji dinamički model virusa HIV.....	34
6.2. Model virusa HIV koji uključuje postojanje ćelija koje proizvode virus.....	35
6.3. Analiza matematičkih modela virusa HIV.....	38
6.4. Modeli terapije lekovima.....	43
6.4.1. RT inhibitori.....	43
6.4.2. Inhibitori proteaze.....	46
6.4.2.1. Nesavršeni inhibitori proteaze.....	48
6.4.2.1.1. Pacijenti koji se ne nalaze u kvazi stabilnom stanju.....	50
6.4.2.1.2. Zavisnost opadajuće krive od efikasnosti terapije.....	51
6.4.3. Kombinovana terapija.....	52
6.5. Vreme generacije virusa.....	54
6.6. Modeli virusa HIV u zavisnosti od ćelija na koje deluje.....	56
6.6.1. Model koji uključuje više vrsta ćelija meta.....	56
6.6.2. Model koji uključuje virus zarobljen u folikularnim ćelijama.....	58
6.6.3. Model koji uključuje aktivaciju latentno inficiranih ćelija.....	59

6.6.4. Model koji uključuje i ćelije dugog životnog veka i latentno inficirane ćelije.....	60
Zaključak.....	62
Rečnik često korišćenih pojmova	64
Opšti matematički modeli epidemija.....	64
Virus HIV	66
Literatura.....	69
Biografija	71
Ključna dokumentacija	72
Key documentation	76

Predgovor

U toku osnovnih studija oblast matematičkog modeliranja je obrađena u smislu da su studenti upoznati sa činjenicom da se uz pomoć matematičkih modela, formiranih na različite načine, mogu predstaviti pojave u prirodi iz brojnih oblasti. U okviru predavanja studentima su prikazani unapred postavljeni i svetski poznati modeli. Isti su objašnjeni i, u nekim slučajevim, analizirani. Modeli koji su bili sastavni deo predavanja na osnovnim kursevima nisu obuhvatali modeliranje pojava iz oblasti medicine, tj. matematički modeli epidemija (bolesti), koji se navode u daljem radu, nisu obrađivani.

Cilj ovog master rada je pokazati na koji način se, korišćenjem matematičkih alata kao što su obične diferencijalne jednačine i sistemi istih, može pristupiti, najpre, postavljanju problema koji opisuje pojavu i ponašanje neke bolesti u okviru populacije, a zatim i njegovoj analizi. Počevši od najjednostavnijih modela, kako epidemija tako i virusa HIV, čitalac rada uvodi se u materiju, dok mu se u nastavku, toku rada, razjašnjavaju matematički modeli ovih fenomena, odnosno njihov uticaj na rešavanje problema.

Rad se sastoji iz šest poglavlja.

U prvom, uvodnom, poglavlju dati su neki osnovni podaci o modeliranju uopšte, kao i o matematičkom modeliranju. U ovom poglavlju korišćena je literatura [2, 4, 5, 9].

Drugo poglavlje predstavlja istorijat matematičkog modeliranja, od njegovog nastanka do danas. U ovom delu navedeno je nekoliko naučnika, pre svega matematičara, čiji su radovi svetski poznati i predstavljaju temelj na kome se razvijala oblast matematičkog modeliranja epidemija. Drugim rečima, dela navedenih autora predstavljaju početak, uvod i osnov, svih radova koji se formiraju, analiziraju i praktično koriste u sadašnjosti. Literatura upotrebljena za izradu ovog poglavlja je [1, 2, 3, 6].

U trećem poglavlju detaljno su objašnjene sve one veličine koje mogu da se koriste u formiranju matematičkih modela epidemija. Naime, kao što je navedeno i u velikom broju radova koji se

bave ovom temom, vrlo jednostavnim vremensko-zavisnim funkcijama predstavljene su klase populacije, na čijem ponašanju, poznatom iz stvarnog života, se zasniva i formiranje modela. Takođe su predstavljene i objašnjene neke granične veličine, stope i konstante, na osnovu čijih vrednosti, dobijenih ili izračunatih u praksi, može da se posmatra i tok, tj. ponašanje, epidemije (videti [1, 2, 3, 6, 10]).

U četvrtom poglavlju obrađene su dve vrste osnovnih i najčešćih modela epidemija, u zavisnosti od vremena trajanja istih. Dat je, verovatno, najpoznatiji epidemiološki SIR model, za koji je pretpostavka da epidemija u kratkom vremenskom roku deluje na populaciju, i njegova modifikacija, endemski SIR model, koji s druge strane pretpostavlja duži vek trajanja epidemije. Pomenuti modeli su postavljeni, analizirano je njihovo formiranje i ponašanje, i na osnovu teorema preuzetih iz literature, objašnjeno je kako se, u zavisnosti od promene datih parametara, efekat epidemije na populaciju menja u toku vremena. Relevantni podaci, na kojima se zasniva ovo poglavlje, su preuzeti iz [1, 2, 3, 6, 10].

Peto poglavlje bavilo se manje poznatim i, na određen način, proširenim MSEIR modelom. Naime, ovaj model je, za razliku od prethodna dva navedena, kao osnovne pretpostavke koristio postojanje svih klasa epidemije, koje teorijski postoje, a takođe je i pretpostavljeno da populacija nije konstanta veličina. Ovakvim pretpostavkama, formiranje modela se značajno približilo realnoj predstavi ponašanja epidemije u okviru populacije. Iako ovaj model nije posebno analiziran, naveden je u radu sa ciljem da bi se čitalac upoznao sa njegovim postojanjem i načinima na koji se opštost i nepreciznost prethodno navedenog, SIR, modela može rešiti. U ovom poglavlju korišćen je rad [2].

Šesto poglavlje bavilo se isključivom matematičkim modeliranjem pojave virusa HIV. Navedeno je nekoliko različitih modela, pri čemu je u svakom sledećem datom, složenost modela rasla u zavisnosti od korišćenih parametara i pretpostavki. Svaki od modela je detaljno objašnjen, pokazana je njegova veza sa stvarnim ponašanjem organizma zaraženog HIV-om, razmotreni su početni uslovi, a takođe je i analiziran. Neki od modela, pre svega modeli koji su navedeni pri kraju poglavlja, nisu dodatno i detaljno analizirani, jer su navedeni sa svrhom da se pokaže kako dodatne pretpostavke utiču na složenost, ali i na približavanje modela stvarnom, prirodnom,

opisu ponašanja virusa i mogućnosti da se isti iskoristi u odstranjivanju ove bolesti iz organizma. U izradi ovog poglavlja korišćena je literatura [7, 9].

Zahvaljujem se svom mentoru, profesoru dr Arpadu Takači, na pruženoj pomoći i savetima, a takođe se zahvaljujem i prof. dr Dušanki Perišić i prof. dr Ivani Štajner-Papuga. Zahvaljujem se svojoj porodici i prijateljima za pruženu podršku i razumevanje.

Novi Sad, decembar 2014. godine

Sanja Teodorović

1. Uvod

Kako bi se objasnilo matematičko modeliranje i neki osnovni podaci o istom, u ovom poglavlju korišćena je sledeća literatura: Hethcote H.W. „The Mathematics of Infectious Diseases“, Magdić D. „Uvod u matematičko modeliranje“, Marić V. i Budinčević M. „Diferencijalne i diferencne jednačine“ i Takači A. „Skripta za matematičko modeliranje“.

Tokom godina, iako se broj medicinskih istraživanja svakodnevno povećava i iako je oblast medicine značajno napredovala, bolesti se i dalje razvijaju, javljaju se nova oboljenja i čak se i dešava da se ponovo pojavljuju stare zaraze koje su, u decenijama ranije, ostavljale katastrofalne posledice.

Situacija je takva da standardna istraživanja, u polju medicine, više nisu dovoljna i koriste se i znanja iz drugih prirodnih nauka kako bi se prodrlo u srž problema.

1.1. Matematičko modeliranje

Modeliranje, kao jedan od mogućih načina da se formuliše i objasni problem koji nastaje u svakodnevnom životu, se primenjuje u onim situacijama kada, iz nekog razloga, takav problem ne može da se reši u stvarnosti.

Model [9], iako ne može da obuhvati sve karakteristike stvarnog stanja u prirodi, predstavlja onu apstrakciju koja je dovoljna za dalju procenu rešenja, tj. omogućava da se na pojednostavljen način sagleda realan problem.

Matematičko modeliranje je metod kojim se opisuje realan sistem, uz pomoć različitih matematičkih alata, pri čemu se takav model dalje koristi za analizu, projektovanje i optimizaciju pomenutog sistema. Najjednostavnije rečeno, matematičko modeliranje omogućava spajanje matematike sa drugim prirodnim naukama, odnosno upotrebu matematike u istim.

Matematički modeli mogu se posmatrati kao (videti [4]):

- 1) linearni i nelinearni;

- 2) deterministički i stohastički (ovakva podela se posmatra u odnosu na vrstu promenljivih koje se koriste u modelu):
 - deterministički modeli su oni kod kojih je skup vrednosti promenljivih tačno određen prethodnim vrednostima, dok je za stohastičke modele karakteristično da se ponašanje sistema ne može unapred predvideti, već se samo mogu predvideti verovatnoće promena određenih vrednosti;
- 3) statistički i dinamički:
 - razlika između ova dva modela ogleda u tome da su u statističkim modelima vrednosti parametara konstantne, dok, kod dinamičkih, promena parametara zavisi od promene vremena, tj. modeli se najčešće prikazuju kao sistemi diferencijalnih jednačina;
- 4) diskretni i kontinuirani (ovakva podela se posmatra u odnosu na način na koji se stanje modela menja u toku vremena):
 - diskretni modeli opisuju ono stanje sistema koje se menja samo u pojedinim tačkama u vremenu, dok se kod kontinualnih, kao što i naziv modela kaže, stanje menja kontinualno u vremenu, a sve ovo se posmatra u odnosu na ponašanje promenljivih;
- 5) deduktivni, induktivni i „plivajući“:
 - rešenja deduktivnih modela zasnivaju se na teorijskom zaključivanju, rešenja induktivnih na merenjima, odnosno zaključivanju na osnovu eksperimentalnih vrednosti, dok se rešenja „plivajućih“ modela zasnivaju se na proceni očekivanih odnosa između promenljivih.

Prilikom formiranja matematičkog modela treba voditi računa da on bude dovoljno jednostavan kako bi se mogao rešiti, ali takođe se mora voditi računa da on dovoljno realno opisuje problem koji se pokušava modelirati, kako bi rešenje bilo što precizniji prikaz stvarne situacije.

Diferencijalne jednačine se često koriste u matematičkom modeliranju i to uglavnom iz razloga što se na ovaj način opisuju različite (prirodne) pojave. Naime, poznato je da izvod $y'(x)$, zapisan drugačije u obliku $\frac{dy}{dx}$, predstavlja promenu funkcije $y(x)$ u zavisnosti od promene promenljive x , što je takođe i jedan od osnovnih načina da se predstave prirodni zakoni. U velikom broju slučajeva, na navedeni način se upravo prikazuje promena određenog parametra u zavisnosti od vremena, kao što će u ovom radu i biti pokazano.

Za matematičke modele smatra se da su ispravno postavljeni (da istinski prikazuju određenu pojavu u prirodi ili drugde) ukoliko zadovoljavaju sledeće uslove (videti [5]):

1. rešenje početnog problema postoji,
2. rešenje početnog problema je jedinstveno,
3. rešenje početnog problema neprekidno zavisi od početnih uslova.

Matematički modeli [2], čak i oni najprimitivniji, postali su važan metod za izučavanje pojave zaraznih bolesti. Za razliku od medicinskih istraživanja, gde se testiranje vrši na živim subjektima i nije uvek praktično, matematičko modeliranje pruža mogućnost korišćenja računarskih simulacija i eksperimentalnih testiranja teorija. Na ovaj način, dolazi se do kvantitativnih zaključaka, i to uz pomoć specifičnih pitanja i njihovih odgovora. Postoji i mogućnost promene različitih parametara i detaljnog proučavanja posledica koje to uzrokuje. Na osnovu dobijenih informacija, takođe je moguća i procena ključnih podataka.

Modeli ove vrste bave se analizom širenja i kontrole infekcija, ali i predviđanjem kada i kako će epidemija da se završi. Formiranje modela, omogućilo je da mnoge pretpostavke, promenljive i parametri budu razjašnjeni. Takođe su dobijeni i rezultati kao što su granične vrednosti određenih promenljivih, osnovni podaci o reprodukciji, kontaktima u populaciji i brojni drugi.

2. Istorijat matematičkog modeliranja

Ubrzan razvoj matematičkih modela epidemija može se dovesti u vezu sa sve većom potrebom za teorijskom proverom podataka, ubrzanim razvojem računara i sposobnošću istih za obradu velike količine podataka u malom vremenskom periodu. Takođe od velikog značaja je i činjenica da je upotrebom matematičkih modela gotovo u potpunosti eliminisana potreba za eksperimentalnim istraživanjima na živim bićima. U nastavku su navedeni neki od istorijski značajnih naučnika, koji su se bavili upravo temom matematičkog modeliranja različitih bolesti. Podaci koji se navode preuzeti su iz literature i to iz: Caldwell J. i Ng D.K.S „Mathematical Modelling“, Hethcote H.W. „The Mathematics of Infectious Diseases“, Jones D.S. i Sleeman B.D. „Differential Equations and Mathematical Biology“ i Miklós F. „Dinamical Models in Biology“.

Oblast matematičkog modeliranja počela je da se razvija još u XVIII veku, i to radom Danijela Bernulija¹, švajcarskog lekara, fizičara i matematičara. Naime, Bernuli je već 1760. godine, nakon istraživanja i izučavanja infekcije velikih boginja, uspeo da postavi i reši matematički model koji se bavio upravo ovim fenomenom (navedeno u [1, 2, 6]). Ipak, smatra se da se istinski razvoj epidemioloških determinističkih modela pojavio tek u XX veku.

Nakon ponovnog izbivanja epidemije malih boginja, 1906. godine, Hamer² je, u pokušaju da razume i objasni ovaj događaj, formulisao i analizirao svoj diskretan matematički model [2]. Ovaj model smatra se prekretnicom u oblasti matematičkog modeliranja, jer predstavlja prvi u kome je pretpostavljeno da učestalost epidemije, odnosno broj novih slučajeva obolelih u jedinici vremena, zavisi od proizvoda koncentracija osetljivih i infektivnih.

Kako se Ser Ronald Ros³, engleski lekar, prvenstveno bavio istraživanjem rasprostranjenosti i kontrole širenja malarije, upravo je on 1911. godine razvio model diferencijalnih jednačina kojim je analizirana ova epidemija (videti [2]).

Konačno 1926. godine, Kermak⁴ i Mekendrik⁵ objavljuju svoj rad, tj. epidemiološki model, u kome dolaze do značajnog zaključka za oblast matematičkog modeliranja uopšte. Naime, upravo

¹ Daniel Bernoulli (1700–1782) [17]

² William Hamer (1862–1936) [17]

³ Sir Ronald Ross (1857–1932) [17]

⁴ William Ogilvy Kermack (1898–1970) [17]

ova dva naučnika su ustanovila da je osnovni uslov da se epidemija dogodi, da broj osetljivih bude veći od nekog konačnog broja, odnosno kritične tačke (dato u [2, 3, 6]).

Nakon ovih, navedenih radova, brzina razvoja matematičkog modeliranja u oblasti epidemija, raste eksponencijalno brzo. Počevši od sredine XX veka, pa do danas, formulisani su, matematički analizirani i primenjeni, brojni modeli koji se bave izučavanjem različitih infektivnih bolesti.

Najnoviji modeli, u svoj domen istraživanja, između ostalog, uključuju i aspekte kao što su pasivni imunitet, postepeni gubitak imuniteta, socijalno i polno mešanje među grupama, vakcinaciju, karantin, različite lekove, ali i brojne druge aspekte (videti [2, 6]).

Posebni modeli [2, 6] formulišu se za bolesti kao što su: različite vrste boginja – male⁶, velike⁷, ovčije⁸, zatim difteriju⁹, malariju¹⁰, besnilo¹¹, gonoreju¹², herpes¹³, sifilis¹⁴, kao i za verovatno jednu od najvećih bolesti XX i XXI veka, HIV, odnosno SIDU.

Matematički modeli koji izučavaju zarazne bolesti mogu se posmatrati kao epidemiološki i kao endemski (navedeno u [2]). Epidemiološki modeli se koriste za opisivanje iznenadnog i brzog izbijanja epidemija – epidemija koje traju ne duže od godinu dana, dok endemski modeli proučavaju bolesti čije se delovanje proteže kroz duži vremenski period.

⁵ Anderson Gray McKendrick (1876–1943) [17]

⁶ bolest uzrokovana virusom; naučno ime: Rubeola [15]

⁷ bolest uzrokovana virusom Variola [15]

⁸ bolest uzrokovana virusom Varicella – zoster virus (VZV); naučno ime Varicella [15]

⁹ bolest uzrokovana bakterijom *Corynebacterium diphtheriae* [15]

¹⁰ bolest koju prenosi parazit *Plasmodium* spp.; bolest se prenosi usled ujeda od strane komarca [15]

¹¹ bolest uzrokovana virusom *Lyssavirus rabies*; bolest se prenosi usled ujeda od strane zaražene životinje [15]

¹² bolest uzrokovana bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* bacteria; polno prenosiva bolest [15]

¹³ bolest uzrokovana virusima *Herpes simplex virus* (HSV), i to virusima HSV-1 i HSV-2 [15]

¹⁴ bolest uzrokovana mikroorganizmom *Treponema pallidum*; polno prenosiva bolest [15]

3. Opšti matematički modeli epidemija

U ovom poglavlju dati su i opisani pojmovi i parametri koji se koriste u formiranju i analizi ponašanja matematičkih modela epidemija. Navedene veličine, njihovi nazivi i oznake, preuzete su direktno iz literature, dok su objašnjenja data indirektno – razjašnjena su uz pomoć literature. Za opis opštih matematičkih modela epidemija i parametara koji se upotrebljavaju, korišćena je sledeća literatura: Caldwell J. i Ng D.K.S „Mathematical Modelling“, Hethcote H.W. „The Mathematics of Infectious Diseases“, Jones D.S. i Sleeman B.D. „Differential Equations and Mathematical Biology“, Miklós F. „Dinamical Models in Biology“ i Takači A. i Mijatović D. „Mathematical and Simulation Models in Anylogic Program“.

3.1. Klasifikacija matematičkih modela epidemija

Klasifikacija epidemioloških modela može se vršiti na osnovu grupa, odnosno klasa, u koje se raspoređuju osobe iz populacije u zavisnosti od njihove „reakcije“ na infekciju. Bitno je naglasiti da u slučaju ovog rada, svaka osoba može da se nalazi samo u jednoj od navedenih klasifikacionih grupa, odnosno ne posmatra se „osetljivost“ osobe u odnosu na neku drugu bolest.

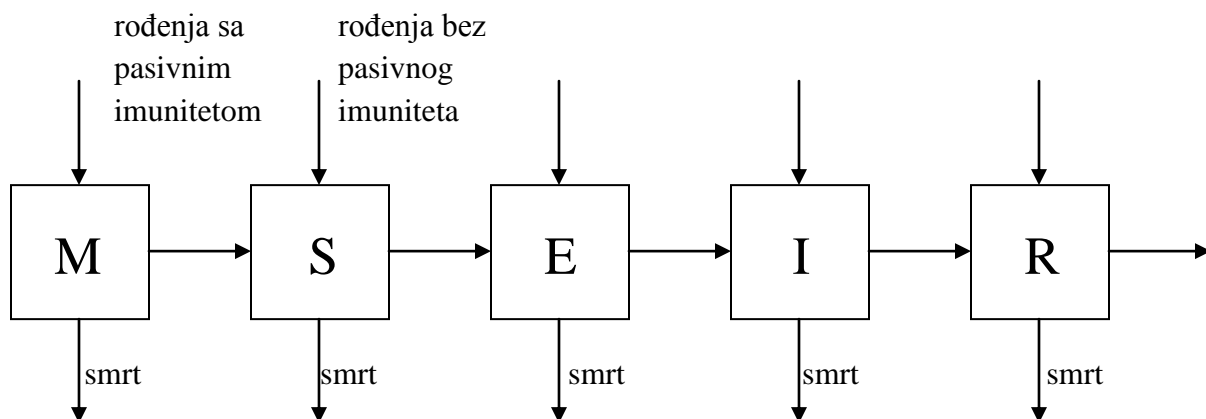
Na ovaj način se razlikuje pet osnovnih grupa i to:

- M grupa [2]: osobe koje pripadaju ovoj grupi poseduju pasivni imunitet, odnosno ovoj grupi pripadaju uglavnom deca (novorođenčad) koja su svoj imunitet stekla rođenjem, ukoliko im je majka za vreme trudnoće bila inficirana spornom bolešću;
- S grupa [1, 2, 3, 6, 10]: osobe koje su osetljive na bolest čine ovu grupu, tj. čine je one osobe za koje postoji opravdana i realna mogućnost da se zaraze bolešću; u ovu grupu najčešće spada cela populacija, koja je do momenta uvođenja bolesne osobe u populaciju zdrava;
- E grupa [2]: ovu grupu predstavljaju osobe koje se nalaze u latentnom periodu, tj. zaražene su, ali ne još uvek i zarazne, pa se još smatra i da su izložene bolesti; razlog za postojanje ove grupe populacije može da leži kako u karakteristikama same bolesti, tako i u genetskim predispozicijama osobe o kojoj se govori;

- I grupa [1, 2, 3, 6, 10]: grupa sačinjena od osoba koje su zaražene i zarazne, tj. imaju mogućnost da prenesu bolest drugima – da druge osobe iz populacije učine zaraženim;
- R klasa [1, 2, 3, 6, 10]: poslednja grupa, grupa onih osoba koje su se od bolesti oporavile, odnosno osoba koje su nakon završetka zaraznog perioda stekle trajni imunitet od sporne bolesti; ova grupa je još poznata i pod nazivom odstranjena grupa, s obzirom da u nju, u slučaju nekih modela, spadaju i oni koji su umrli te su na taj način odstranjeni iz populacije.

Primeru radi, a kao što je već rečeno, ukoliko je žena, za vreme trudnoće, bila zaražena nekom infektivnom bolešću, tada dete, rođeno pod ovim uslovima stiče privremeni, odnosno pasivni imunitet, te pripada klasi M. Nakon što majčina antitela napuste organizam deteta, ono prelazi u klasu S, klasu u kojoj se već nalaze sve one osobe osetljive na bolest. Takođe, važno je napomenuti da, bebe majki koje nisu bile zaražene nikakvom bolešću u trudnoći, automatski po rođenju ulaze u klasu S. U slučaju adekvatnog kontakta, kontakta između osetljive i infektivne individue dovoljnog da se infekcija prenese, osetljivi prelazi u klasu E, tj. u klasu onih koji su zaraženi, ali još uvek ne i zarazni, tj. još uvek nemaju mogućnost da drugu osobu iz populacije učine zaraženom. Nakon završetka latentnog perioda, osoba ulazi u klasu I, odnosno sada pripada grupi onih koji su zarazni u smislu da mogu da prenose bolest drugima, osetljivima. Po završetku infektivnog perioda, individua prelazi u klasu R, klasu oporavljenih.

Grafički prikaz ponašanja infekcije, u zavisnosti od grupa populacije, dat je na Slici 3.1 (videti [2]). Kao što se vidi sa slike, osim prelazom iz jedne grupe u drugu, svaka grupa se može „napustiti“ u slučaju da osoba iz date grupe umre.



Slika 3.1 – Grafički prikaz ponašanja infekcije

Izbor klasa populacije koje se koriste u odgovarajućem matematičkom modelu, zavisi, kako od karakteristika same bolesti koja se modeluje, tako i od svrhe modela. Pasivno imuna klasa M i klasa izloženih E često se zanemaruju zbog svog umanjenog značaja u interakciji između osetljivih i zaraženih, kao i radi pojednostavlivanja modela. Takođe, podaci koji se prikupe posmatrajući samo grupe osetljivih, infektivnih i oporavljenih, više su nego dovoljni za izvođenje nekih opštih zaključaka.

Korišćenjem navedenih grupa, razlikuju se modeli kao što su MSEIR, MSEIRS, SEIR, SEIRS, SIR, SEI, SEIS, SI, SIS i drugi, gde se SI i SIS smatraju najjednostavnijim, ili bar najmanje složenim modelima, dok SIR model predstavlja verovatno najosnovniji matematički model epidemija.

Kao što se može i pretpostaviti, dati nazivi matematičkih modela predstavljaju svojevrsne skraćenice, odnosno slova predstavljaju početna slova naziva grupa koje se koriste u odgovarajućem modelu na engleskom jeziku.

Na primer, kada se govori o tumačenju naziva modela, razlika između MSEIR i MSEIRS modela ogleda se u različitom imunitetu koji osobe stiču nakon preležane bolesti: u MSEIR modelu, osoba stiče trajni imunitet, dok u MSEIRS modelu, osoba stiče samo privremeni imunitet i nakon nekog određenog (konačnog) vremena, ista osoba ponovo stiče mogućnost da se zarazi bolešću, odnosno vraća se u klasu S .

3.2. Osnovne veličine u matematičkim modelima epidemija

Formulacija matematičkog modela zahteva definisanje potrebne terminologije, odnosno definisanje određenih promenljivih i parametara koji će se koristiti u datom modelu.

Bitno je napomenuti da u cilju formiranja realističnog modela infekcije, u model je potrebno uključiti i vremensku i starosnu komponentu, t i a , respektivno. Naime, starosna komponenta, potrebna je s obzirom na to da je poznato je da se grupe iste i slične starosne dobi mešaju heterogeno, rizik ka infekciji može zavistiti od uzrasta, programi vakcinacije se obično fokusiraju na određene starosne grupe, a takođe su i epidemiološki podaci često specifični za određene

grupe, u zavisnosti od godina starosti. Međutim, struktura koja uključuje grupe različite starosne dobi neće biti uključena u ovom radu.

U svakoj od grupa populacije, potrebno je poznavati broj osoba koje se u njoj nalaze, kao i udeo koji takve osobe zauzimaju u ukupnoj populaciji.

Ako se sa N obeleži veličina populacije, razlikuju se:

- $M(t)$ i $m(t) = \frac{M(t)}{N}$ - broj pasivno-imunih osoba i frakcija populacije u toj grupi u trenutku t , ili pasivno-imana frakcija (dato u [2]);
- $S(t)$ - broj osetljivih osoba u trenutku t (videti [1, 2, 3, 6, 10]), ali i $s(t) = \frac{S(t)}{N}$ udeo, odnosno frakcija, populacije koja se nalazi u grupi osetljivih u trenutku t , ili, jednom rečju, osetljiva frakcija (dato u [2]);
- $E(t)$ i $e(t) = \frac{E(t)}{N}$ - broj osoba izloženih bolesti i udeo populacije među istima, u trenutku t , ili izložena frakcija (dato u [2]);
- $I(t)$ i $i(t) = \frac{I(t)}{N}$ - analogno prethodnom, broj infektivnih osoba (videti [1, 2, 3, 6, 10]) i udeo populacije u klasi infektivnih u trenutku t - infektivna frakcija (dato u [2]);
- $R(t)$ i $r(t) = \frac{R(t)}{N}$ - broj oporavljenih osoba (videti [1, 2, 3, 6, 10]) i frakcija ukupne populacije među oporavljenima, u trenutku t (oporavljena frakcija) (dato u [2]).

Jednostavno se zaključuje da, u okviru matematičkog modela koji pretpostavlja da su osobe u populaciji podeljene u svih pet osnovnih grupa, a na osnovu pretpostavke da osoba u datom trenutku može da se nalazi isključivo u jednoj grupi, važi:

$$M(t) + S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N.$$

Drugim rečima, broj osoba u populaciji jednak je zbiru broja osoba po klasama populacije (kao što je navedeno u [1, 2, 3, 6, 10]), bez obzira koje klase su izabrane da budu korišćene u datom modelu.

Neka je sa β označen broj adekvatnih kontakata u jedinici vremena, pri čemu se pod kontaktom ovakvog tipa, a kao što je već ranije pomenuto, smatra onaj kontakt koji je dovoljan da se bolest prenese sa zarazne na osetljivu osobu. Tada je sa $\beta i = \beta \frac{I}{N}$ definisan prosečan broj kontakata jednog osetljivog sa inficiranima, u jedinici vremena, odnosno sa $\frac{\beta I}{N} S = \beta N i s$ je definisan broj novih slučajeva zaraznih u jedinici vremena, usled $S(t)$ osetljivih (videti [1, 2]).

U matematičkim modelima čije se definisanje vrši preko izraza u obliku običnih diferencijalnih jednačina, a kada je populacija podeljena u svih pet osnovnih grupa populacije, osnovna pretpostavka je da se prelasci iz grupa M, E i I u naredne grupe, S, I, i R, respektivno, vrše pomoću izraza δM , εE i γI , koji se nazivaju stope prelaza. Na ovaj način, definišu se $1/\delta$, $1/\varepsilon$ i $1/\gamma$, koji respektivno predstavljaju srednju vrednost trajanja pasivnog imuniteta, srednju vrednost latentnog perioda i srednju vrednost trajanja infekcije (videti [1, 2]).

Pored osnovnih veličina, potrebno je još definisati i tri granične veličine. Razlikuju se: osnovni broj reprodukcije (R_0), kontaktni broj (σ) i zamenski broj (R) (dato u [2]).

Osnovni broj reprodukcije R_0 se definiše kao prosečan broj onih koji se zaraze bolešću kada se u populaciji koju čine isključivo osetljive osobe, pojavi jedna infektivna individua, pri čemu se ova pojava naziva invazija bolesti. Drugim rečima, osnovni broj reprodukcije (stopa ili odnos), se smatra kvantitativnom granicom koja određuje kada će epidemija da se proširi kroz populaciju, odnosno kada će epidemija da zahvati populaciju. U opštem slučaju važi da je $R_0 > 1$.

Bitno je napomenuti da se implicitno pretpostavlja da se inficirana osoba, za vreme trajanja svog infektivnog perioda, nalazi u populaciji i da se sa osobama iz populacije meša na isti način na koji bi to činile i individue u okviru same populacije, odnosno bez odudaranja u šablonima ponašanja.

S druge strane, kontaktni broj σ , se definiše kao prosečan broj adekvatnih kontakata koje ostvari bilo koja zarazna osoba za vreme trajanja svog infektivnog perioda.

Konačno, zamenski broj R , se definiše kao prosečan broj sekundarnih infekcija, odnosno onih infekcija, koje zaista proizvede bilo koja zarazna osoba za vreme trajanja svog infektivnog perioda.

Važno je primetiti da su u početnom trenutku, u trenutku kad epidemija tek počinje da se širi kroz populaciju, sve tri granične veličine, R_0 , σ i R , jednake.

Iako je R_0 definisan samo za početan trenutak, trenutak kad nastupa invazija bolesti, σ i R su definisani za svaki trenutak. U velikom broju modela, kontaktni broj σ je konstantan za vreme perioda širenja infekcije kroz populaciju, te je takođe jednak osnovnom broju reprodukcije R_0 , pa se stoga, u tim slučajevima, ove dve veličine koriste naizmenično. Međutim, postoje i oni modeli u kojima je kontaktni broj manji od osnovnog broja reprodukcije i to su slučajevi kada se, nakon invazije bolesti, pojavljuju osobe čija je sposobnost prenošenja infekcije, iz različitih razloga, manja, te svi kontakti nisu i adekvatni. Dalje, kako je zamenski broj, definisan kao broj

sekundarnih infekcija nakon invazije, on je uvek i manji od osnovnog broja reprodukcije, jer je veći broj populacije već zaražen, odnosno manji broj osoba ima mogućnost da se zarazi. Takođe, nakon invazije osetljiva frakcija mora biti manja od 1, te svaki adekvatni kontakt istovremeno predstavlja i novi slučaj, odnosno zamenski broj je uvek manji od kontaktnog broja. Kombinacijom datih opažanja, dolazi se do zaključka da je:

$$R_0 \geq \sigma \geq R,$$

gde je bitno naglasiti da jednakost važi u samom trenutku invazije bolesti.

Drugim rečima, osnovni broj reprodukcije, R_0 , je najveća od tri navedene veličine, jer u početnom trenutku najveći broj osoba (cela populacija umanjena za jednog infektivnog) ima mogućnost da se zarazi. U svim sledećim trenucima, s obzirom na to da je koncentracija osetljivih umanjena za broj onih koji su se već zarazili, manji broj ljudi ima sposobnost da postane zarazno u kontaktu sa inficiranom osobom. Dalje, kako se kontaktni broj definiše kao broj adekvatnih kontakata, a adekvatni kontakt kao dovoljan ali ne i potreban uslov za stvaranje inficirane osobe, ne postoji garancija da će i svaki od tih kontakata proizvesti po jednu novu inficiranu osobu. Imajući u vidu upravo rečeno, zamenski broj koji se definiše kao upravo broj onih koji će se i nakon adekvatnog kontakta sigurno zaraziti – broj sekundarnih infekcija, uvek mora biti manji ili jednak kontaktnom broju.

4. Klasični (SIR) modeli

U nastavku ovog poglavlja biće data, objašnjena i analizirana dva matematička modela epidemija, poznata pod nazivom SIR. Uzimajući u obzir da matematički modeli epidemija mogu biti epidemiološki ili endemski, kao što je ranije navedeno, upravo ova činjenica predstavljaće osnovnu razliku između navedenih modela.

Literatura koja je korišćena kako bi se formulisali i pojasnili ovi modeli je sledeća: Caldwell J. i Ng D.K.S „Mathematical Modelling“, Hethcote H.W. „The Mathematics of Infectious Diseases“, Jones D.S. i Sleeman B.D. „Differential Equations and Mathematical Biology“, Miklós F. „Dinamical Models in Biology“ i Takači A. i Mijatović D. „Mathematical and Simulation Models in Anylogic Program“.

SIR modeli predstavljaju klasične i najprimitivnije, tj. najjednostavnije matematičke modele koji se bave ispitivanjem pojma epidemije, koristeći ranije datu klasifikaciju modela. Naziv modela potiče iz engleskog jezika i formiran je kao skraćenica klasa kojima pripadaju osobe iz populacije, odnosno S je skraćenica za Susceptibles (osetljive), I za Infectives (zarazne) i R za Removed (oporavljene ili odstranjene).

Iako je ova vrsta modela jednostavna, ipak pruža značajan uvid u dinamiku zaraznih bolesti.

Osnovne pretpostavke SIR modela su (navedene u [2, 6, 11]):

- (i) ukupna veličina populacije je konstantna, tj. broj ljudi u populaciji se ne menja i ne postoji poznat uticaj epidemije na broj ljudi u okviru populacije;
- (ii) populacija je homogeno zamešana, odnosno verovatnoća da se ma koje dve osobe sretnu je jednaka za svake dve osobe;
- (iii) svaka osoba koja se zarazi, nakon nekog određenog vremena prelazi u klasu oporavljenih – odstranjenih (osoba ili stekne imunitet, ili umre), tj. osoba iz klase inficiranih može da pređe samo i isključivo u klasu odstranjenih i ne može da se vrati u klasu osetljivih.

SIR model je specijalni slučaj MSEIR modela, pri čemu su pasivno imuna klasa M i izložena klasa E zanemarene.

4.1. Klasičan epidemiološki model

Koristeći ranije definisanu notaciju i parametre, klasičan, odnosno SIR epidemiološki model, definiše se na sledeći način, pri čemu su u model uključene i početne vrednosti (dato u [2]):

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta IS}{N}, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I, & R(0) &= R_0 \geq 0.\end{aligned}\tag{4.1}$$

U datom modelu veličine $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$ predstavljaju broj osetljivih, infektivnih i oporavljenih u trenutku t , respektivno.

Kako se smatra da je vremenski period epidemije relativno kratak, s obzirom da se radi o epidemiološkom modelu, u model nisu uključeni podaci o rođenju i smrti individua, odnosno vitalne dinamike su zanemarene.

Deljenjem datih diferencijalnih jednačina u (4.1) sa konstantom koja predstavlja ukupnu veličinu populacije N , dobijene su sledeće jednačine:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta is, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ \frac{di}{dt} &= \beta is - \gamma i, & i(0) &= i_0 \geq 0,\end{aligned}\tag{4.2}$$

a važi i $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$, gde su $s(t)$, $i(t)$ i $r(t)$ frakcije populacije u svakoj od klasa, tj. u klasama osetljivih, infektivnih i oporavljenih, respektivno.

Ovako dobijen model, dat sa (4.2), predstavlja osnovni SIR model (što je i navedeno u [1, 2, 3, 6, 10]).

Analiza modela:

Sve tri jednačine datog sistema (4.2) predstavljaju promenu frakcije populacije u određenoj klasi. Prva jednačina objašnjava kako se udeo osetljivih smanjuje i to upravo za one koji postaju infektivni, pri čemu je udeo infektivnih proporcionalan broju kontakata osetljivih i od ranije infektivnih, što je dato sa βis . Kako se frakcija osetljivih smanjuje, tako se frakcija infektivnih uvećava i to je opisano u drugoj jednačini. Međutim, frakcija infektivnih se i sama umanjuje i to za broj onih koji su se oporavili, što je opisano sa γi .

Lako se može proveriti da sistem diferencijalnih jednačina u (4.2) zadovoljava osnovnu pretpostavku (i). Naime, sabiranjem sve tri jednačine dobija se:

$$\frac{ds}{dt} + \frac{di}{dt} + \frac{dr}{dt} = (s + i + r)'_t = 0,$$

i važi:

$$s(t) + i(t) + r(t) = 1,$$

jer je to zagarantovano modelom (4.2). Dalje sledi da, jednostavnom smenom promenljivih po definiciji, važi:

$$\frac{S(t)}{N} + \frac{I(t)}{N} + \frac{R(t)}{N} = 1,$$

odnosno

$$S(t) + I(t) + R(t) = N.$$

Ispunjenost uslova (ii) se posmatra po automatizmu, naročito uzimajući u obzir da prilikom formiranja modela nisu korišćenje verovatnoće kontakta dve osobe iz ma bilo koje dve grupe.

S druge strane, zadovoljavanje pretpostavke (iii) može se uvideti iz prve jednačine sistema (4.2.) u kojoj se jasno vidi da se koncentracija osetljivih ne uvećava za broj onih koji su napustili grupu oporavljenih.

Iako je dati model relativno jednostavan, on daje najosnovniju i najintuitivniju predstavu o ponašanju bolesti u prirodi. Drugim rečima, odgovarajućim matematičkim alatima je opisano da jednostavan adekvatni kontakt osetljive i infektivne osobe može da stvori novu infektivnu osobu, što i odgovara intuitivnoj predstavi. Takođe je pokazano da u zavisnosti od različitih karakteristika same bolesti i individue o kojoj je reč, osoba prestaje da bude zarazna, što je opisano stopom prelaza iz grupe I u grupu R, odnosno srednjom vrednošću trajanja infekcije.

Iz prve jednačine sistema uviđa se da je $\frac{ds}{dt} < 0$, jer su sve vrednosti parametara pozitivne – predstavljaju frakciju određene klase (broj osoba u odnosu na ukupnu populaciju) i stopu njihovih kontakata, pa uz negativnu vrednost cela jednačina postaje negativna. Na osnovu ovoga se može zaključiti da funkcija $s(t)$ opada. Drugim rečima, važi:

$$s(0) > s(t_1) > s(t_2) > \dots > s(t),$$

za $0 < t_1 < t_2 < \dots < t$, odnosno broj osetljivih u populaciji opada u toku vremena (videti [2, 3, 6, 10]).

Kako je $s(t)$ monotono opadajuća i ograničena funkcija (iz nenegativnosti sledi da je ograničena sa nulom), mora biti i konvergentna, tj. kad $t \rightarrow \infty$, $s(t)$ teži u graničnu vrednost, pa $s(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} s(t)$ postoji (dato u [2, 3, 10]).

Iz druge jednačine sistema može se pokazati da je $\frac{di}{dt} < 0$, ako je $\beta s < \gamma$. Naime, kako važi da je $\frac{di}{dt} = \beta is - \gamma i = i(\beta s - \gamma)$, gde je $i(t)$ nenegativna funkcija, pod ovim uslovima je i $\frac{di}{dt} < 0$.

Dodatno, ako je $\beta s(0) < \gamma$, tada je i $\frac{di}{dt} < 0$ za svako t , odnosno epidemija nestaje, nakon nekog određenog vremenskog perioda. Na ovaj način se uvodi granična veličina $\frac{\gamma}{\beta}$, koja predstavlja vrednost koju početni broj osetljivih mora da pređe da bi epidemija počela da se širi kroz populaciju, što se često poistovećuje sa osnovnim brojem reprodukcije (videti [2]).

Na osnovu treće jednačine sistema, primećuje se da $r(t)$ monotono raste, ali se takođe, iz osnovne pretpostavke da je totalna populacija konstantna i da sve osobe iz populacije pripadaju jednoj od tri klase, može zaključiti da je $r(t) \leq 1$. Dakle, funkcija $r(t)$ je monotona i ograničena, te je stoga i konvergentna, pa i $r(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} r(t)$ postoji. Kako postoje granične vrednosti i za funkciju $s(t)$ i za funkciju $r(t)$, mora postojati i za funkciju $i(t)$, tj. $i(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t)$ takođe postoji (što je pokazano i u [2, 3, 10]).

Trougao T , u si faznoj ravni¹⁵, dat sa:

$$T = \{(s, i): s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\} \quad (4.3)$$

je dobro definisan, matematički i epidemiološki. Trougao je pozitivno invarijantan i postoje jedinstvena rešenja u T , za sva pozitivna vremena (preuzeto iz [2]).

U slučaju ovog modela, kontaktni broj je dat sa $\sigma = \frac{\beta}{\gamma}$, odnosno posmatra se kao kontaktna stopa β u jedinici vremena pomnožena sa prosečnim periodom trajanja infekcije $\frac{1}{\gamma}$. Ovako definisan kontaktni broj tumači se kao prosečan broj adekvatnih kontakata zaraznog za vreme trajanja svog zaraznog perioda. U početnom trenutku, $t = 0$, zamenski broj jednak je proizvodu kontaktnog broja i početnog udela populacije u broju osetljivih, tj. $R = \sigma s_0$ (videti [2]).

Teorema: Kao što se u [2] navodi, neka je $(s(t), i(t))$ rešenje sistema (4.2), koje se nalazi u T . Ako je $\sigma s_0 \leq 1$, tada $i(t)$ opada do nule, kada $t \rightarrow \infty$. Ako je $\sigma s_0 > 1$, tada $i(t)$ najpre raste do

¹⁵ Fazni sistem je vizuelni prikaz određenih karakteristika pojedinih vrsta diferencijalnih jednačina; koordinatni sistem gde ose predstavljaju dve promenljive (bilo koji par promenljivih); dvodimenzionalni slučaj opšteg n -dimenzionalnog prostora

svoje maksimalne vrednosti $i_{max} = i_0 + s_0 - \frac{1}{\sigma} - \frac{\ln \sigma s_0}{\sigma}$, a zatim opada do nule, kad $t \rightarrow \infty$. Osetljiva frakcija $s(t)$ je opadajuća funkcija i granična vrednost s_∞ je jedinstven koren u tački $(0, \frac{1}{\sigma})$ jednačine

$$i_0 + s_0 - s_\infty + \frac{\ln(\frac{s_\infty}{s_0})}{\sigma} = 0. \quad (4.4)$$

Tipične putanje u T date su na Slici 4.1 (preuzeto iz [2, 3, 6]), dok su rešenja u zavisnosti od vremena, data na Slici 4.2 (preuzeta iz [2]).

Postulati koje postavlja teorema su dobro definisani sa epidemiološke strane. Naime, kada broj infektivnih opadne - epidemije više nema, odnosno, nakon nekog određenog vremena zarazna osoba gubi mogućnost da stvara više od jedne infektivne osobe, s obzirom na to da je dovoljan broj ljudi stekao imunitet – a o tome govori i $\sigma s_0 \leq 1$ u [2]. Ili, drugačije rečeno, uzimajući u obzir da je sa σs_0 predstavljen zamenski broj, broj sekundarnih infekcija usled kontakta sa zaraznom osobom, a $s(t)$ je opadajuća funkcija, u svakom sledećem trenutku broj sekundarnih infekcija je sve manji, pa i stvara sve manje infektivnih osoba, odnosno epidemija gubi na svojoj snazi. U suprotnom, uslov $\sigma s_0 > 1$ objašnjava slučaj kada infektivna osoba može da zarazi veću grupu ljudi, tj. broj inficiranih i infektivnih se povećava i dolazi do epidemije. Brzina kojom se ovo dešava, zavisi od same bolesti i od njenih karakteristika, što je i pokazano u [2]. Naime, opet, s obzirom na to da je $s(t)$ opadajuća funkcija, zamenski broj u toku vremena opada, ali da bi opao mora prvo da dostigne vrednost 1 i upravo u tom trenutku najveći broj ljudi u okviru populacije biva inficiran i tad se dostiže i_{max} . Nakon ovoga, ovaj broj ponovo počinje da opada ka nuli i epidemija gubi na snazi.

Dalje, već je pokazano da je $s(t)$ opadajuća funkcija, ali je takođe i poznato da je $s(\infty)$ pozitivna vrednost. Epidemija počinje da gubi na snazi onog trenutka kad vrednost $s(t)$ padne ispod vrednosti $1/\sigma$, odnosno kad zamenski broj dobije vrednost $R = \sigma s(t) < 1$.

Kako je i_0 , odnosno početni broj infektivnih, zanemarljivo mali – obično jednak 1, može se zanemariti, pa se stoga (4.4) može posmatrati kao:

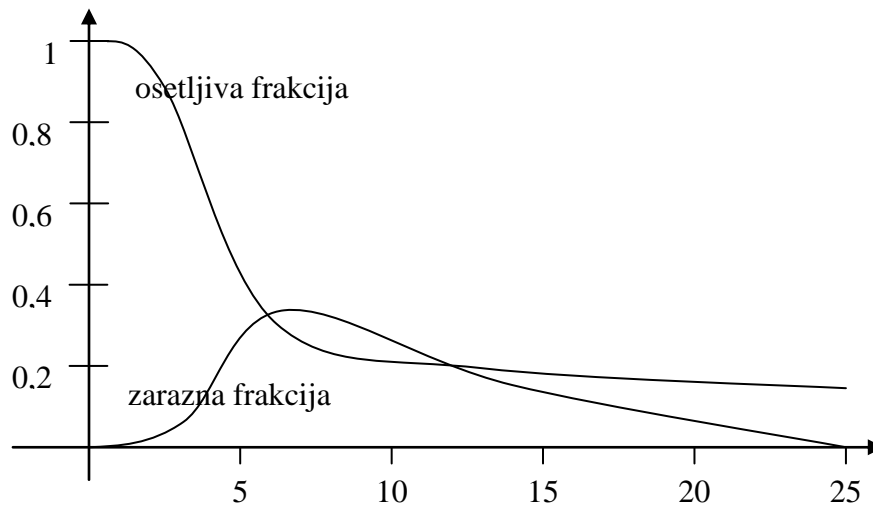
$$s_0 - s_\infty + \frac{\ln \frac{s_\infty}{s_0}}{\sigma} = 0$$

$$\frac{\ln \frac{s_\infty}{s_0}}{\sigma} = s_\infty - s_0$$

$$\frac{\ln \frac{s_0}{s_\infty}}{\sigma} = s_0 - s_\infty$$

$$\sigma = \frac{\ln \frac{s_0}{s_\infty}}{s_0 - s_\infty}.$$

Dakle, kako je s_0 početna vrednost frakcije osetljivih, a s_∞ konačna vrednost frakcije istih, i kako se obe ove vrednosti mogu dobiti eksperimentalno, lako se može izračunati kontaktni broj.



Slika 4.2 – Rešenje klasičnog SIR epidemiološkog modela

za $\sigma = 3$ i $\frac{1}{\gamma} = 3$ dana

4.2. Klasičan endemski model

Klasičan endemski model je modifikacija poznatog SIR modela, pri čemu se modifikacija ogleda u tome da se u formiranju ovog matematičkog modela koriste vitalne dinamike osoba iz populacije, tj. koriste se vrednosti koje predstavljaju broj rođenih i broj umrlih, s obzirom na to da se pretpostavlja da epidemija traje duži vremenski period. Drugim rečima, klasičan endemski model se, koristeći ranije datu notaciju, navodi na način, takođe dat u [2]:

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \mu S - \frac{\beta IS}{N}, \quad S(0) = S_0 \geq 0,$$

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0 \geq 0,\end{aligned}\tag{4.5}$$

gde je, kao što je ranije utvrđeno, $S(t) + I(t) + R(t) = N$.

Primeti se da je model (4.5) sličan modelu (4.1), što je i logično s obzirom na to da je model (4.5) modifikacija modela (4.1). Razlika između ova dva modela ogleda se u tome što, u upravo datom modelu, broj osetljivih raste rađanjem novih osoba, stopom μN , dok broj osoba u klasama osetljivih, infektivnih i oporavljenih opada stopama μS , μI , i μR , respektivno, odnosno iz klasa se odstranjuju oni koji su umrli. $\frac{1}{\mu}$ je promenljiva takva da predstavlja prosečan životni vek osoba unutar populacije. Veličina populacije i u ovom slučaju ostaje konstantna, jer je pretpostavka da je broj umrlih jednak broju rođenih.

Deljenjem diferencijalnih jednačina u (4.5) konstantom koja predstavlja ukupnu populaciju N , dobija se novi sistem (videti [2]):

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta is + \mu - \mu s, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ \frac{di}{dt} &= \beta is - (\gamma + \mu)i, & i(0) &= i_0 \geq 0,\end{aligned}\tag{4.6}$$

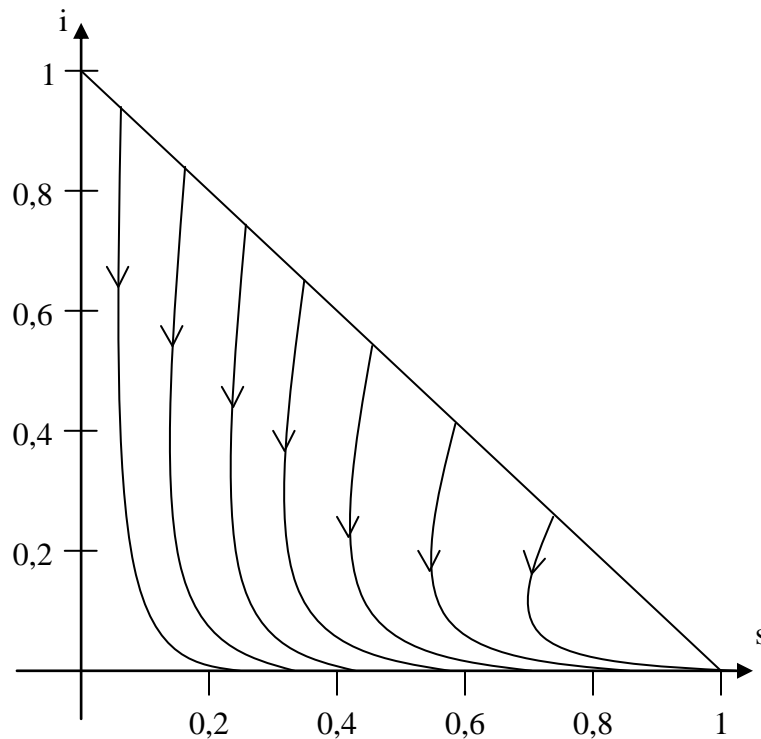
gde je $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$.

Trougao T već je definisan sa (4.3) i, kao i ranije, dobro je definisan (što je i pokazano u [2]).

U klasičnom endemskom modelu, kontaktni broj σ jednak je osnovnom broju reprodukcije R_0 , u svakom trenutku t , jer se koristi pretpostavka da, nakon invazije, nema novih klasa osetljivih, ni infektivnih. Osnovni broj reprodukcije definiše se kao proizvod kontaktne stope β i prosečnog perioda infekcije, pri čemu se u obzir uzimaju i smrtni slučajevi, odnosno prosečan period infekcije je dat sa $\frac{1}{\gamma + \mu}$. Drugim rečima, osnovni broj reprodukcije je predstavljen sa $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$ (preuzeto iz [2]).

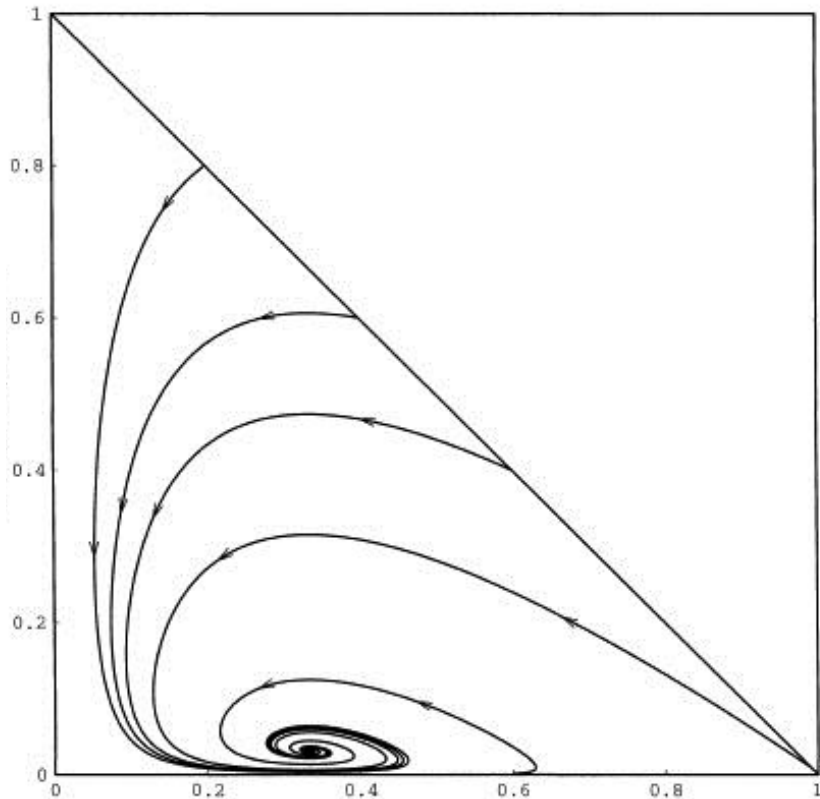
Teorema: Kao što je i navedeno u [2], neka je $(s(t), i(t))$ rešenje (4.6) koje pripada trouglu T . Ako je $\sigma \leq 1$ ili $i_0 = 0$, tada putanje rešenja koja počinju u T prilaze ekvilibrijumu u kome nema bolesti, a koji je dat sa $s = 1$ i $i = 0$. Ako je $\sigma > 1$, tada sve putanje rešenja, sa $i_0 > 0$, prilaze endemskom ekvilibrijumu, datom sa $s_e = \frac{1}{\sigma}$ i $i_e = \frac{\mu(\sigma - 1)}{\beta}$.

Slika 4.3 (navedena u [2]) i Slika 4.4 (preuzeta direktno iz [2]) prikazuju mogućnosti date u teoremi.



Slika 4.3 – Fazni portret za klasičan SIR endemski model u slučaju kada je $\sigma = 0,5$

Naime, ako je $R_0 = \sigma \leq 1$, tada je zamenski broj $R = \sigma s < 1$, kada je $i_0 > 0$, pa funkcija koja predstavlja frakciju infektivnih opada do nule. Nakon nekog konačnog vremena i funkcija data za oporavljenu frakciju opada do nule, s obzirom da ljudi umiru. Zaključak je da, nakon nekog konačnog vremena, a s obzirom na rođenja novih individua, broj osetljivih poraste, pa se dobija stanje $s(t) = 1, i(t) = 0$, pri čemu epidemije više nema (dato u [2]).



Slika 4.4 – Fazni portret za klasičan SIR endemski model

za $\sigma = 3$, $\frac{1}{\gamma} = 3$ dana i $\frac{1}{\mu} = 60$ dana

U suprotnom slučaju, kada je $R_0 = \sigma > 1$, početna frakcija zaraznih i_0 je zanemarljivo mala, dok je s_0 velika vrednost. Kako je $\sigma s_0 > 1$, u toku vremena, funkcija frakcije osetljivih opada, a funkcija frakcije zaraznih raste sve do neke maksimalne vrednosti, nakon čega i sama počinje da opada. Međutim, kako je infektivna frakcija strogo pozitivna vrednost, odnosno nikada nije jednaka nuli, nakon nekog vremena stvaraju se uslovi za pojavu (izbijanje) nove epidemije. Ovaj proces se ponavlja sve dok se putanje približavaju endemskom ekvilibrijumu koji je dat u teoremi navedenoj u [2].

4.3. Procena graničnih vrednosti korišćenjem klasičnih modela

Izučavanjem navedenih matematičkih modela, otkrivaju se pojedine pravilnosti koje su ispunjene u slučaju svih matematičkih modela epidemija.

Posmatrajući SIR epidemiološki model, uočavaju se zakonitosti koje prate graničnu veličinu σs_0 , veličinu koja određuje u kom trenutku će epidemija zahvatiti populaciju, a takođe se otkrivaju i bitne pojedinosti i vrednosti maksimalne infektivne frakcije i_{max} , kao i konačne (finalne) osetljive frakcije s_∞ , što je sve opisano u datoj teoremi.

Sa druge strane, istraživanje endemskog SIR modela, objašnjava $R_0 = \sigma$ kao prag koji određuje kada bolest postaje endemska, daje obrazloženje zašto je infektivni zamenski broj $\sigma s_e = 1$ u endemskoj ravnotežnoj tački, a takođe i razjašnjava zavisnost infektivne frakcije i_e od različitih parametara.

5. MSEIR modeli

Ovo poglavlje posvećeno je takozvanom MSEIR modelu, matematičkom modelu epidemija za koji je karakteristična upotreba svih ranije navedenih klasa populacije u slučaju kada je ista zahvaćena epidemijom. Iako model u nastavku nije detaljno analiziran, njegovo postojanje je navedeno kako bi se uvidele razlike u formulaciji i objašnjenju između jednostavnih i opštih SIR modela i ovakvog, proširenog.

Podaci koji su korišćeni, kako bi se postavio MSEIR model, preuzeti su iz literature i to iz: Hethcote H.W. "The Mathematics of Infectious Diseases".

Poznato je da se klasični SIR modeli, zasnivaju na pretpostavci da je veličina populacije konstantna veličina, odnosno da se veličina populacije ne menja u toku vremena, čime se gubi na opštosti rešenja. Međutim, ovakva pretpostavka nije realna. Naime, konstantna veličina populacije nije odgovarajuća u slučaju kada broj rođenih ne odgovara broju umrlih ili kada su smrtni slučajevi uzrokovani epidemijom značajni, što najčešće i jesu slučajevi.

Poznati su brojni događaji u istoriji u kojima su zarazne bolesti imale ogroman uticaj na veličinu populacije. Na primer, u XIV veku, crna kuga je uzrokovala pad broja populacije za čak 25%; SIDA, i pored svih medicinskih inovacija, i u sadašnjosti uzrokuje promenu strukture populacije u podsaharskoj Africi; zarazne bolesti, kao što su male boginje, u kombinaciji sa niskim stepenom uhranjenosti još uvek uzrokuju prevremene smrti u nerazvijenim zemljama.

Modeli sa promenljivom veličinom populacije su teži za matematičku analizu, s obzirom na to da se veličina populacije mora posmatrati kao dodatna promenljiva definisana novim diferencijalnim jednačinama. U nastavku se posmatra MSEIR model kod kojeg se veličina populacije eksponencijalno menja.

MSEIR modeli su takođe matematički modeli koji proučavaju epidemije, pri čemu je populacija podeljena u svih pet osnovnih klasa po kojima se i klasifikuje ova vrsta matematičkih modela.

5.1. MSEIR model u kojem se veličina populacije eksponencijalno menja

Formulacija MSEIR modela, koja će biti data u nastavku, je odgovarajuća za one bolesti za koje je karakterističan direktan prenos. Takve bolesti su na primer: male boginje, rubeola, zauške i brojne druge. Druga karakteristika epidemija, koje se predstavljaju ovakvim modelima, je da su to one infekcije kod kojih određena osoba, nakon što se oporavi od bolesti, stiče trajni imunitet i ne postoji mogućnost da se ponovo zarazi istom bolešću. Svrha izučavanja ovih modela je otkriti uslove u kojima se epidemija širi i uslove u kojima epidemija nestaje.

Neka je stopa rođenja obeležena sa b , a stopa smrti sa d . Koristeći ovu notaciju, veličina populacije $N(t)$ se može definisati kao $N' = (b - d)N$ (navedeno u [2]), pri čemu se, kao što je navedeno, u obzir uzima razlika broja rođenih i broja umrlih. Dakle, zaključuje se da populacija raste, ostaje konstantna ili opada, u zavisnosti od toga da li je prirodni priraštaj, $q = b - d$, pozitivan, nula ili negativan, respektivno.

Broj ljudi u odgovarajućim klasama modela obeležen je ranije datom notacijom $M(t)$, $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$ i $R(t)$, a udeo populacije u datim klasama, odnosno odgovarajuće frakcije date su, ponovo, kao što je već navedeno, sa $m(t)$, $s(t)$, $e(t)$, $i(t)$ i $r(t)$. Stopa rođenja bS takva je da odgovara novorođenčadima čije majke su osetljive, dok stopa rođenja $b(N - S)$ odgovara onima čije majke su za vreme trudnoće bile inficirane, te su svom detetu prenele pasivni imunitet.

Dalje, stopa kojom osobe napuštaju klasu pasivno imunih data je sa δM , stopa kojom osobe napuštaju klasu izloženih sa ϵE i stopa kojom osobe napuštaju klasu zaraznih sa γI .

Adekvatan kontakt je, kao što je ranije definisano, onaj kontakt koji je dovoljan za prenos bolesti sa zarazne osobe na osetljivu. Neka je kontaktna stopa β , prosečan broj adekvatnih kontakata po osobi po jedinici vremena, pa je tada snaga infekcije data sa $\lambda = \beta i$ (dato u [2]), i predstavlja prosečan broj kontakata sa infektivnom osobom u jedinici vremena. Tada je učestalost epidemije, broj novih slučajeva u jedinici vremena, jednaka $\lambda S = \beta i S = \frac{\beta SI}{N}$, odnosno učestalost epidemije je broj kontakata infektivne osobe sa osetljivim osobama iz S u jedinici vremena.

Sistem diferencijalnih jednačina za MSEIR model sa promenljivom populacijom, definiše se na sledeći način (videti [2]):

$$\frac{dM}{dt} = b(N - S) - (\delta + d)M,$$

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= bs + \delta M - \frac{\beta SI}{N} - dS, \\
\frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - (\varepsilon + d)E, \\
\frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - (\gamma + d)I, \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - dR, \\
\frac{dN}{dt} &= (b - d)N.
\end{aligned} \tag{5.1}$$

U datom modelu moguće je izvršiti određene izmene, pri čemu se on značajno pojednostavljuje. Naime, date diferencijalne jednačine se transformišu u diferencijalne jednačine u kojima su promenljive frakcije klasa i to tako što se date jednačine podele veličinom populacije N . Takođe se i eliminiše diferencijalna jednačina koja definiše frakciju osetljivih time što se uvede da važi: $s = 1 - m - e - i - r$. Koriste se i promene u označavanju, odnosno uzima se da je $b = d + q$, a βi se menja oznakom za snagu infekcije λ . Na ovaj način sistem običnih diferencijalnih jednačina dobija sledeći oblik (dato u [2]):

$$\begin{aligned}
\frac{dm}{dt} &= (d + q)(e + i + r) - \delta m, \\
\frac{de}{dt} &= \lambda(1 - m - e - i - r) - (\varepsilon + d + q)e, \\
\frac{di}{dt} &= \varepsilon e - (\gamma + d + q)i, \\
\frac{dr}{dt} &= \gamma i - (d + q)r.
\end{aligned} \tag{5.2}$$

Odgovarajući domen je definisan sa [2]:

$$\mathfrak{D} = \{(m, e, i, r): m \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, m + e + i + r \leq 1\}. \tag{5.3}$$

Domen je definisan tako da sve putanje rešenja ostaju u tom skupu i rešenja postoje za svaki trenutak t , dakle, model je matematički i epidemiološki dobro definisan (pokazano u [2]).

Iako ovaj matematički model nije posebno analiziran, njegova svrha u ovom radu je da se pokaže koliko se, uvođenjem novih klasa populacije i pretpostavke da se veličina populacije menja, sistem komplikuje i biva teži za rešavanje. Uvođenjem dodatnih pretpostavki, situacija bi se još značajnije promenila i vremenom bi se došlo u situaciju kad bi sistem verovatno bio i nerešiv.

6. Virus HIV

HIV¹⁶ (virus humane imunodefijencije) je virus iz grupe lentivirusa¹⁷, čije je prisustvo osnovni uslov za pojavljivanje bolesti zvane SIDA¹⁸. Ova bolest uzrokuje stanje organizma takvo da dolazi do progresivnog pada imunog sistema, odnosno, usled prisustva ove bolesti, povećava se mogućnost napredovanja različitih infekcija i tumora (objašnjeno u [12, 13, 14]).

HIV inficira različite ćelije u imunom sistemu organizma čoveka i to ćelije kao što su T ćelije¹⁹, makrofage²⁰ i dendritske ćelije²¹. Naročito osetljive ćelije na prisustvo HIV-a su takozvane CD4⁺ T ćelije, pri čemu osetljivost ovih ćelija karakteriše pad njihove koncentracije, usled infekcije HIV-om. Nakon što koncentracija CD4⁺ T ćelija opadne ispod neke kritične vrednosti, gubi se imunitet i telo postaje bitno osetljivije na brojne druge infekcije (dato u [7, 12, 14]).

Klasifikacija

HIV pripada rodu *Lentivirus*, odnosno deo je familije *Retroviridae* ([13]).

Razlikuju se dve vrste HIV-a: HIV-1 i HIV-2. HIV-1 je onaj vid HIV-a koji je virulentniji²² i infektivniji²³ i odgovoran je za većinu globalnih infekcija ovom vrstom virusa. Sa druge strane, HIV-2 je manje zarazan, i njegovo širenje je uglavnom ograničeno na oblast Zapadne Afrike (videti [13]).

Građa HIV virusa

Virus HIV je približno sfernog oblika, poluprečnika od oko 60 nm. Jezgro virusa sastoji se iz dva molekula RNK²⁴, proteina p7, kao i enzima reverzne transkriptaze²⁵, proteaze²⁶ i integraze²⁷, koji

¹⁶ Human immunodeficiency virus (HIV)

¹⁷ Lentivirusi su podgrupa retrovirusa, odnosno to su oni retrovirusi koje karakteriše spora replikacija. U grupu retrovirusa spadaju oni virusi koji su sposobni da iz RNK sintetišu DNK [17]

¹⁸ Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

¹⁹ T ćelije ili T limfociti su posebna vrsta limfocita, belih krvnih zrnaca, koje imaju centralnu ulogu u održavanju imuniteta organizma [17]

²⁰ Makrofage su ćelije koje nastaju deobom monocita, tj. najvećih leukocita – belih krvnih zrnaca. Makrofage doprinose i urođenom i prilagodljivom imunitetu [17]

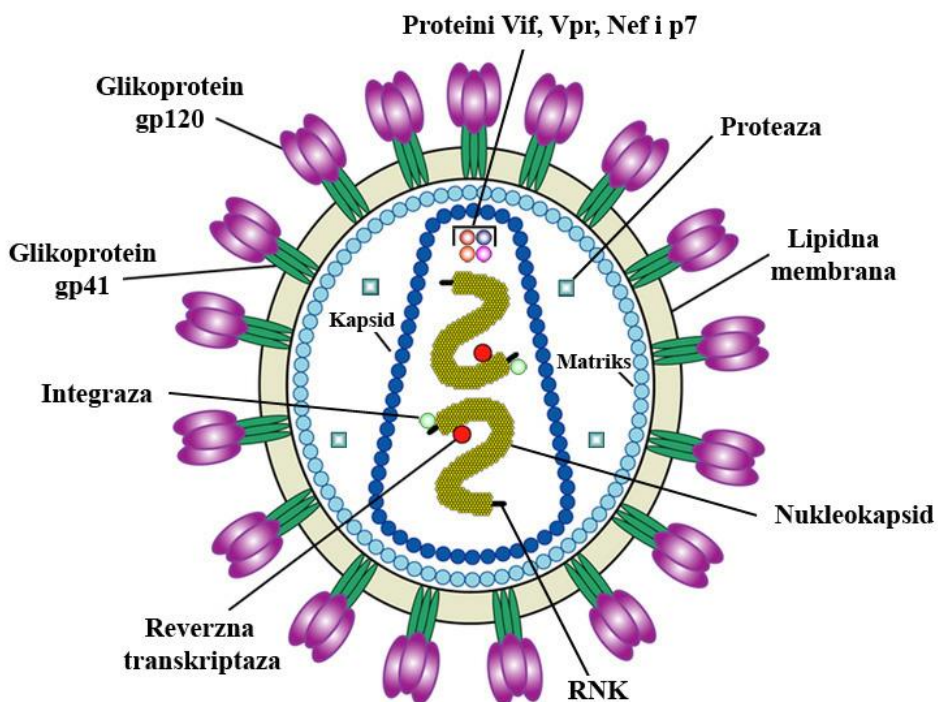
²¹ Dendritske ćelije su ćelije koje sadrže antigene i osnovna funkcija im je da procesuiraju antigene i prezentuju na površini ćelija [17]

²² Virulentnost virusa označava sposobnost virusa da utiče na stopu mortaliteta usled infekcije i/ili sposobnost virusa da napadne tkivo organizma [17]

²³ Infektivnost virusa označava sposobnost virusa da zarazi organizam [17]

²⁴ Ribonukleinska kiselina (RNK) je tip molekula koji se sastoji od dugih kovalentno vezanih nukleotida, jedinica nukleinskih kiselina [17]

imaju presudnu ulogu u životnom ciklusu virusa. Ovako popunjeno jezgro je ograničeno kapsidom²⁸ koji čine proteini p24. Oko kapsida nalazi se matriks koji je izgrađen iz proteina p17. Sa spoljne strane matriksa, nalazi se dvoslojni lipidni omotač (membrana), koji potiče iz ćelije u kojoj je virus nastao. U omotaču se nalazi 70 kompleksnih proteina, pri čemu svaki sadrži tri molekula glikoproteina gp120 i tri molekula glikoproteina gp41, koji su od naročite važnosti u postupku ulaska virusa u ćeliju (predstavljeno u [12, 13, 14]). Građa virusa HIV prikazana je na Slici 6.1 (preuzeta sa [13]).



Slika 6.1 – Građa virusa HIV

Životni ciklus HIV virusa

Infekcija neke ćelije virusom HIV započinje vezivanjem glikoproteina gp120, koji se nalazi u lipidnoj membrani, sa CD4⁺ receptorom. Ovom prilikom dolazi do određenih promena koje

²⁵ Reverzna transkriptaza (RT) je enzim koji iz RNK generiše komplementarnu DNK. RT je enzim koji je zaslužan za replikaciju retrovirusa [17]

²⁶ Proteaza je svaki enzim koji regulište proteolizu, odnosno započinje katabolizam proteina [17]

²⁷ Integraza je enzim proizveden od strane retrovirusa, koji omogućava da se genetski materijal integriše u DNK inficirane ćelije [17]

²⁸ Kapsid je proteinska ljuska virusa [17]

omogućavaju spajanje membrana virusa i ćelije domaćina, a nakon spajanja, kapsid virusa ulazi u citoplazmu ćelije. Da bi se započeo životni ciklus HIV-a, RNK mora biti pretvorena u DNK, a to je moguće uz prisustvo enzima reverzne transkriptaze. Novonastala DNK koja prenosi virusne gene²⁹, uz pomoć enzima integraze, ulazi u ćelijski genom³⁰. U procesima transkripcije i translacije, virusna DNK dalje proizvodi virusne proteine, koji služe za formiranje novih partikula virusa (kao što je navedeno u [12, 14]).

Tok infekcije

Tok infekcije virusom HIV može se podeliti u nekoliko faza (dato u [12]):

1. akutna faza – započinje nakon što virus HIV dospe u organizam; virus napada veliki broj CD4⁺ T limfocita i brzo se razmnožava; usled ovoga dolazu do smrti limfocita, odnosno uvećava se broj partikula virusa, a smanjuje se broj ćelija u krvi; simptomi koji se najčešće javljaju su: temperatura, glavobolja, bol u grlu i otečenost limfnih čvorova; simptomi najčešće prestaju nakon 2 do 4 nedelje;
2. faza serokonverzije – započinje aktiviranjem ćelija imunog sistema, koje se bore protiv virusa; aktiviraju se i obrazuju određeni limfociti koji imaju mogućnost da ubiju čestice virusa, pri čemu koncentracija virusa opada;
3. faza asimptomatske infekcije – karakteriše je odsustvo simptoma bolesti i traje, u proseku, 10 godina; u toku ove faze konstantno se menjaju brojevi ćelija virusa i CD4⁺ ćelija, usled borbe imunog sistema sa infekcijom, u toku vremena, dolazi do slabljenja imunog sistema i tada se javljaju i prvi simptomi;
4. faza SIDE – karakteriše je nemogućnost imunog sistema da se izbori sa bilo kakvom infekcijom; uzrok smrti kod osoba zaraženih SIDOM su najčešće infekcije sa kojima se, inače, zdrave osobe lako izbore.

U nastavku su dati neki od mnogobrojnih matematičkih modela virusa HIV. Nazivi i oznake za promenljive su preuzeti iz literature, dok su modeli objašnjeni u konsultaciji sa literaturom. Najvećim delom korišćeni su podaci iz: Perelson A.S., Kirschner D.E. i De Boer R. „Dynamics

²⁹ Gen je fizička i funkcionalna jedinica nasleđivanja, koja prenosi naslednu poruku iz generacije u generaciju [17]

³⁰ Genom je skup gena koje sadrži jedna haploidna ćelija [17]

od HIV Infection of CD4+ T Cells“ i Perelson A.S. i Nelson P.W. „Mathematical Analysis of HIV-I Dynamics in Vivo“.

6.1. Najjednostavniji dinamički model virusa HIV

Postoje brojni matematički modeli koji opisuju ponašanje virusa HIV, polazeći od različitih pretpostavki. Model dat u nastavku, smatra se najjednostavnijim.

Promena koncentracije virusa u organizmu čoveka, u toku vremena, može se opisati jednačinom datom u [8]:

$$\frac{dV}{dt} = P - cV, \quad (6.1)$$

gde je P nepoznata funkcija koja opisuje proizvodnju virusa i zavisi od različitih faktora, c je konstanta koja se naziva konstanta odumiranja ćelija virusa, dok je V koncentracija virusa. Dakle, kao što je navedeno u jednačini, koncentracija virusa se uvećava nekom funkcijom P , koja zavisi od karakteristika bolesti, osobe koja joj je izložena i dr, a umanjuje se za onu količinu virusa koja je iz organizma nestala, najčešće zbog upotrebe nekog leka.

Ako se pretpostavi da se koristi lek takav da u potpunosti blokira proizvodnju virusa, odnosno ako se pretpostavi da je $P = 0$, tada gore navedeni model, (6.1), implicira da koncentracija virusa, V , opada eksponencijalno, što se može i pokazati.

Naime, ako se u jednačini (6.1) pretpostavi da je $P = 0$, dobija se obična diferencijalna jednačina:

$$\frac{dV}{dt} = 0 - cV = -cV,$$

koja se dalje rešava i daje rezultat:

$$\frac{dV}{V} = -cdt,$$

$$\ln V = -ct,$$

$$V(t) = V_0 e^{-ct},$$

gde se za početni trenutak, $t = 0$, smatra trenutak kada je počela primena terapije, tj. upravo onaj trenutak pre upotrebe medikamenata, pa sledi da je početni uslov dat sa: $V(0) = V_0$.

Uočava se da se pacijent, pre primene terapije, nalazi u takozvanom kvazi – stabilnom stanju (videti [8]) u kom je $\frac{dV}{dt} = 0$, odnosno u kom se koncentracija virusa, u toku vremena, ne menja. Ako ova jednačina važi, a na osnovu praktično poznate konstante c i početne koncentracije virusa V_0 , moguće je izračunati stopu proizvodnje virusa pre primene terapije, i ona iznosi: $P = cV_0$.

Navedena izračunavanja zasnivaju se na pretpostavci da lek u potpunosti blokira proizvodnju virusa, odnosno zasnivaju se na pretpostavci da je koncentracija virusa, nakon primene leka, eksponencijalno opadajuća funkcija. Pored praktičnih nedostataka ove pretpostavke, i teoretski je poznato da ovo nije moguće, jer lek ne može u potpunosti i u istom trenutku da blokira apsolutno sav virus, koji se nalazi u telu čoveka.

Dodatno, ovako postavljen model definisan je isključivo jednom diferencijalnom jednačinom pri čemu se ne posmatra nijedna druga promenljiva osim koncentracije virusa, te su dobijeni podaci neprecizni i nepotpuni. Kako bi se ovo rešilo, model se dalje modifikuje.

6.2. Model virusa HIV koji uključuje postojanje ćelija koje proizvode virus

Virus HIV posebno utiče na one ćelije koje imaju sposobnost da prenose CD4 ćelijski protein, ali takođe utiče i na sve druge receptore koji se nazivaju koreceptori³¹. Ćelije koje su osetljive na prisustvo HIV-a nazivaju se ćelije mete. Najveća i najčešća meta HIV infekcije su takozvane CD4⁺ T ćelije, a ove ćelije su takve da, nakon što se inficiraju, imaju mogućnost da proizvode nove čestice virusa (navedeno u [7, 8, 12, 13, 14]). Dakle, kako bi se pratilo ponašanje T ćelija, u matematički model HIV infekcije uvode se parametri koji opisuju koncentraciju neinficiranih ćelija meta, T , i inficiranih ćelija meta, T^* .

Koristeći navedene veličine, uvodi se jednačina iz [7, 8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T, \quad (6.2)$$

gde s predstavlja stopu kojom se proizvode nove ćelije mete, iz izvora u telu, čije poreklo nema uticaj na ponašanje jednačine, niti modela, a ovom stopom se uvećava broj ćelija meta. U slučaju

³¹ Koreceptor je receptor na površini ćelije koji vezuje signalni molekul sa primarnim receptorom da bi se obezbedilo prepoznavanje i da bi se započeo biološki proces. [17]

ove jednačine pretpostavlja se da nove ćelije mete nastaju razmnožavanjem iz već postojećih ćelija, pa je p prosečna stopa razmnožavanja, a T_{max} je ona koncentracija ćelija meta, u kojoj se razmnožavanje zaustavlja. Dalje, i T ćelije, ćelije mete, kao i sve ostale ćelije u ljudskom organizmu, imaju svoj životni vek, pa je d_T stopa mortaliteta T ćelija, odnosno broj ćelija meta se umanjuje ovom stopom. Dakle, data jednačina objašnjava promenu broja neinficiranih ćelija meta u toku vremena.

Kao što je već rečeno, u prisustvu HIV-a, T ćelije postaju zaražene. Najjednostavniji i najčešći metod kojim može da se modelira infekcija T ćelija HIV-om je dodavanje izraza kVT u izraz (6.2), pri čemu k predstavlja konstantu infekcije.

Da bi širenje virusa kroz telo uopšte bilo moguće, potrebno je da ćelije HIV-a i T ćelije dođu u kontakt, a može se pretpostaviti da je verovatnoća da se ovo dogodi proporcionalna proizvodu njihovih koncentracija. Dakle, pretpostavlja se da do infekcije dolazi usled delovanja virusa koncentracije V , na nezaražene ćelije mete, koncentracije T , što uzrokuje umanjene broja zdravih ćelija meta, stopom $-kVT$, odnosno dolazi do nastanka zaraženih T ćelija, stopom kVT .

Modeli koji se ovde posmatraju zasnivaju se na pretpostavci da date veličine predstavljaju koncentraciju virusa, odnosno neinficiranih ćelija meta, samo i strogo u krvi bolesne osobe. Međutim, infekcija nije strogo ograničena na krv, nego se, upravo suprotno, većina ovih T ćelija nalazi u limfoidnom tkivu, ali se data činjenica zanemaruje. Dostupni podaci istraživanja pokazuju da je koncentracija T ćelija u krvi reprezentativni podatak, odnosno da je pretpostavka opravdana i da je model u kojem se ista koristi moguć (videti [7, 8]).

Diferencijalne jednačine koje definišu promene nezaraženih i zaraženih T ćelija, kao i koncentraciju virusa, nakon uvedenih zapažanja, date su u [7, 8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - kVT, \quad (6.3)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^*, \quad (6.4)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV. \quad (6.5)$$

U datim jednačinama koristi se pretpostavka da su stope mortaliteta limfocita po neinficiranoj i inficiranoj ćeliji konstantne i obeležavaju se sa d_T i δ , respektivno ([8]). Ova pretpostavka može se posmatrati i kao verovatnoća da ćelija nestane iz organizma u trenutku t , koja je data

eksponencijalnom distribucijom sa prosečnim životnim vekom nezaraženih ćelija $1/d_T$, tj. zaraženih ćelija $1/\delta$.

Zaključuje se da jednačina (6.3) predstavlja promenu broja nezaraženih ćelija meta, odnosno data jednačina pokazuje da se broj ovih ćelija povećava usled njihove proizvodnje i razmnožavanja, a smanjuje odumiranjem i infekcijom. Sa druge strane, (6.4) opisuje kako se menja koncentracija inficiranih ćelija, odnosno objašnjava kako se njihov broj uvećava kad se T ćelije zaraze, tj. smanjuje se kad zaražene ćelije odumru.

Razumno bi bilo da se izraz koji predstavlja razmnožavanje ćelija promeni na $pT(1 - \frac{T+T^*}{T_{max}})$, zbog prisustva i nezaraženih i zaraženih T ćelija, međutim, udeo zaraženih ćelija je dovoljno mali da može biti zanemaren, pa stoga i ova korekcija može biti zanemarena (dato u [7, 8]).

Konačno, usled prisustva virusa proizvode se upravo zaražene ćelije, pa se pretpostavlja da zaražene ćelije proizvedu N variola za vreme svog životnog veka (videti [8]). Dakle, jednačina (6.5) objašnjava promenu koncentracije virusa, pri čemu se ona povećava proizvodnjom novih variola, a smanjuje lečenjem.

U datoj diferencijalnoj jednačini, jednačini (6.5), zanemarena je činjenica da usled infekcije ćelije dolazi do smanjenja koncentracije virusa. Naime, svaki put kada se ćelija zarazi, makar jedna variola mora da nastani istu, i stoga bi izrazu (6.5) trebalo dodati izraz $-kVT$. U proučavanju konstante c kod pacijenata koji imaju različit broj ćelija meta u svom organizmu, nije pronađena nikakva statistički važna zavisnost od broja T ćelija. Dakle, došlo se do zaključka da je izraz kVT zanemarljivo mali u odnosu na izraz cV (navedeno u [8]). Takođe, ako je T konstantna vrednost, ili bar približno konstantna, može se definisati nova konstanta c i to tako da važi $c' = c + kT$, gde se u obzir uzima i smanjenje koncentracije virusa usled infekcije. Iz svih navedenih razloga opravdana je pretpostavka da se u izraz (6.5) ne doda izraz $-kVT$ (videti [8]). Pored ovog izraza, postoji mogućnost dodavanja i drugih, ako se u obzir uzmu ćelijske populacije kao što su crvena krvna zrnca, monociti i druge. Međutim, sve dok promene na ovim populacijama nisu od presudnog značaja, moguće je smatrati ih konstantama i moguće ih je predstaviti izrazima tipa $k_1[\text{crvena krvna zrnca}] + k_2[\text{monociti}] + \dots$, koji su svakako obuhvaćeni konstantom c .

Dakle, ako se za razliku od prethodnog poglavlja, gde je posmatrana isključivo koncentracija virusa nezavisno od drugih parametara, posmatraju još i određene ćelije u organizmu čoveka na

koje virus ima uticaj, sistem koji opisuje ponašanje virusa HIV dodatno se modifikuje i daje podatke koji dovode u vezu koncentraciju virusa sa pomenutim ćelijama, kao i ponašanje takvih ćelija usled delovanja virusa. Ovako postavljen sistem jeste precizniji od prethodnog, ali i njega je moguće modifikovati sa ciljem jasnijih i tačnijih rezultata, o čemu će biti reči u nekim od narednih poglavlja.

6.3. Analiza matematičkih modela virusa HIV

Kao što je već napomenuto, pre primene terapije, koncentracija virusa je relativno konstantna veličina i važi $dV/dt = 0$ (videti [8]). Posmatranjem ove činjenice, uz jednačinu (6.5), dobija se da važi:

$$N\delta T_0^* = cV_0, \quad (6.6)$$

gde indeks 0 predstavlja vrednost određene promenljive u kvazi-stabilnom stanju, tj. u onom stanju u kom se pacijent nalazio pre primene tretmana, odnosno indeks 0 predstavlja početnu vrednost date veličine. Pod pretpostavkom da su N , δ i c konstantne veličine, kao što je rečeno u [8], uz činjenicu da je V relativno konstantno, tj. da njena promena u toku vremena iznosi 0, može se zaključiti, na osnovu (6.6), da je pre primene tretmana lekovima i T^* konstantna veličina. Ako je T^* konstantno, mora da važi da je $\frac{dT^*}{dt} = 0$, pa je:

$$kV_0T_0 = \delta T_0^*, \quad (6.7)$$

što se može dobiti iz jednačine (6.4).

U opštem slučaju i u praksi, kod pacijenata zaraženih HIV-om se ne meri koncentracija zaraženih ćelija T^* . Međutim, ono što se meri i što se pažljivo posmatra su koncentracija T ćelija i koncentracija virusa, pa je razumno pretpostaviti da su ove veličine poznate. Kako su $CD4^+$ T ćelije najosetljivije na HIV infekciju, smatra se da njihov broj, u kvazi-stabilnom stanju, predstavlja početni broj zdravih ćelija meta, T_0 . Dalje, rešavanjem jednačine (6.7), takođe se može odrediti i T_0^* , tj. početni broj zaraženih ćelija meta. Na ovaj način dobijeni su svi početni uslovi svih veličina koje učestvuju u jednačinama (6.3) – (6.5) i, važno je pomenuti da, ovi početni uslovi važe pre primene terapije.

Posmatranjem jednačina (6.6) i (6.7) uviđa se da je uslov da bi se V i T^* nalazile u kvazi-stabilnom stanju dat sa:

$$NkT_0 = c, \quad (6.8)$$

Do uslova datog sa (6.8) se dolazi na sledeći način: iz jednačine (6.7) poznato je da je $\delta T_0^* = kV_0T_0$, pa ako se u jednačini (6.6) izraz δT_0^* zameni izrazom iz (6.7), dobija se da jednačina $NkV_0T_0 = cV_0$ koja kad se dalje podeli sa V_0 predstavlja uslov dat sa (6.8).

U daljem radu se ovaj uslov često koristi.

Obzervacijom jednačine uslova kvazi-stabilnog stanja, može se izvesti zaključak da, ukoliko se kod dva ili više pacijenata javi različito početno stanje T_0 , neki od parametara N , k ili c takođe moraju da se razlikuju, što je i logično jer nijedne dve osobe ne mogu da boluju od neke bolesti na isti način. Takođe, iz date jednačine se još može zaključiti da tada i progresiju bolesti, koju karakteriše smanjeni broj zdravih ćelija meta, prati povećanje vrednosti N ili k , u toku vremena.

Ako se uzmu u obzir sve prethodno korišćene pretpostavke, tj. pretpostavke da su T , T^* i V veličine konstantne u toku vremena pre primene terapije, može se konstruisati model koji opisuje stanje u organizmu pre lečenja. Ovakav model dat je sa:

$$\begin{aligned} T_0 &= \frac{c}{Nk}, \\ T_0^* &= \frac{cV_0}{N\delta}, \\ V_0 &= \frac{sN}{c} + \frac{p - d_T}{k} - \frac{pc}{Nk^2T_{max}}. \end{aligned} \quad (6.9)$$

U daljem radu često će se koristiti pretpostavka da je $T = const. = T_0$, međutim V i T^* će se menjati u skladu sa (6.4) i (6.5).

Drugim rečima, korišćenjem uslova da je $T = T_0$ dobija se novi sistem dat u [8]:

$$\begin{aligned} \frac{dT^*}{dt} &= kT_0V - \delta T^*, \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta T^* - cV. \end{aligned} \quad (6.10)$$

Na osnovu sistema, može se nacrtati fazni dijagram (Slika 6.2) (preuzeta iz [8]), čijim se posmatranjem uviđa da jednačine $\frac{dT^*}{dt} = 0$ i $\frac{dV}{dt} = 0$ definišu prave date sa:

$$V = \frac{\delta}{kT_0} T^*,$$

$$V = \frac{N\delta}{c} T^*, \quad (6.11)$$

koje se ili seku u početnoj tački (Slika 6.2, a) i b)), kada je $c > NkT_0$ tj. $c < NkT_0$, ili se podudaraju (Slika 6.2, c)), ako je $c = NkT_0$ (analizirano u [8]).

U opštem slučaju, kada važi da je $c \neq NkT_0$, početna tačka je fiksna³² tačka ako je $c > NkT_0$, odnosno početna tačka je sedlasta³³, ako je $c < NkT_0$ (takođe analizirano u [8]). Ovo opažanje se može pokazati izračunavanjem karakterističnih vrednosti početne tačke.

Naime, postupak izračunavanja karakterističnih vrednosti navodi se u nastavku.

Iz linearne algebre je poznato da važi:

$$\begin{bmatrix} T^{*'} \\ V' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T^* \\ V \end{bmatrix},$$

gde su a, b, c i d konstante, a V i T^* su nepoznati parametri sistema. Množenjem datih matrica dobija se sistem

$$\begin{aligned} aT^* + bV &= T^{*'} \\ cT^* + dV &= V'. \end{aligned}$$

Ako se na ovaj način posmatra sistem (6.10) uviđa se da je:

$$\begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\delta & kT_0 \\ N\delta & -c \end{bmatrix},$$

Neka je ovako dobijena matrica obeležena sa A . Tada je:

$$|\lambda E - A| = \begin{vmatrix} \lambda + \delta & -kT_0 \\ -N\delta & \lambda + c \end{vmatrix} = (\lambda + \delta)(\lambda + c) - kT_0N\delta = \lambda^2 + \delta\lambda + c\lambda + \delta c - kT_0N\delta.$$

Dakle, karakteristična jednačina sistema (6.10) je data sa:

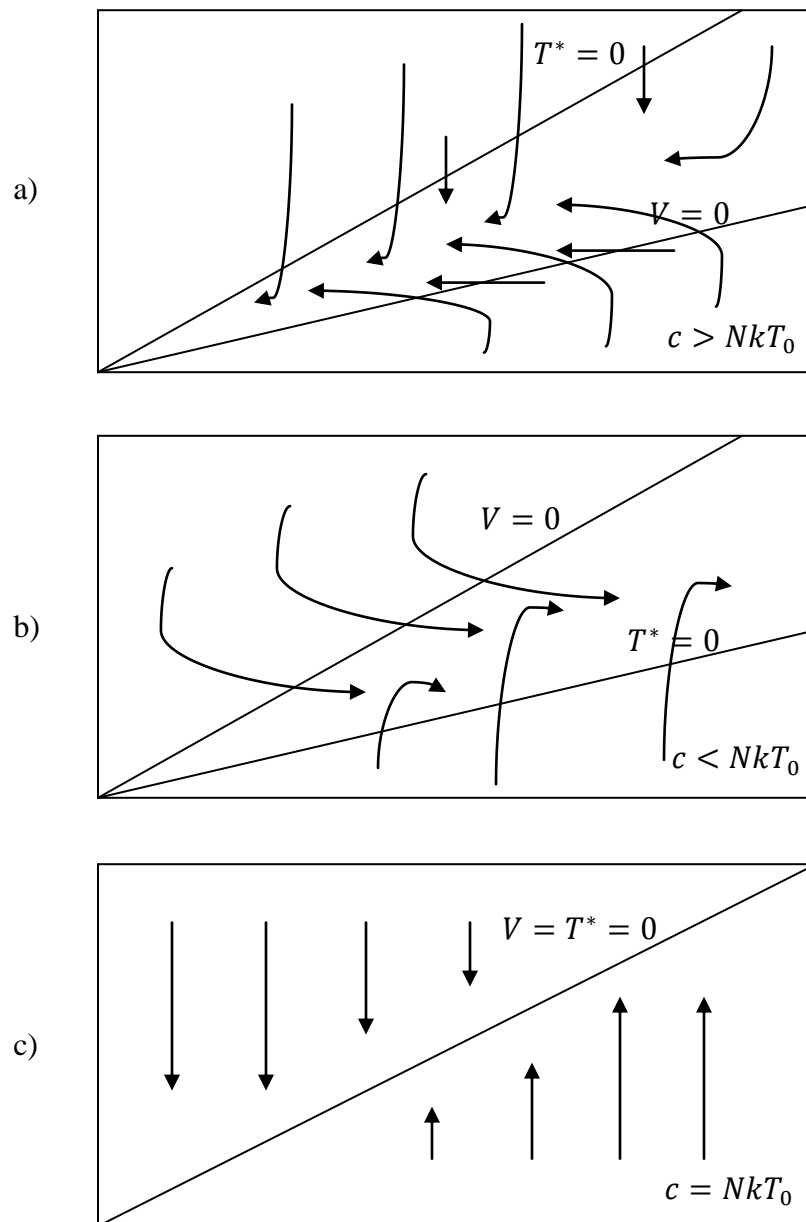
$$\lambda^2 + (\delta + c)\lambda + \delta(c - NkT_0) = 0,$$

a njena rešenja se dobijaju rešavanjem ove kvadratne jednačine i iznose:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\frac{\delta + c}{2} + \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta(c - NkT_0)}, \\ \lambda_2 &= -\frac{\delta + c}{2} - \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta(c - NkT_0)}. \end{aligned} \quad (6.12)$$

³² Fiksna tačka ili nepokretna tačka funkcije je tačka u kojoj se funkcija preslikava u samu sebe. x je fiksna tačka funkcije f ako i samo ako je $f(x)=x$. [17]

³³ Sedlasta tačka je tačka domena funkcije takva da je stacionarna, ali nije lokalni ekstrem. [17]



Slika 6.2 – Fazni portreti
u zavisnosti od vrednosti konstante c

U zavisnosti od odnosa konstante c i proizvoda NkT_0 , posmatranjem datih karakterističnih vrednosti, razlikuju se slučajevi navedeni u [8]:

- $c < NkT_0$ – karakteristične vrednosti su različitog znaka, odnosno $\lambda_1 > 0$, a $\lambda_2 < 0$, pa sledi da je početna tačka sedlasta, odnosno koncentracija virusa raste do neograničeno velike vrednosti;
- $c > NkT_0$ – obe karakteristične vrednosti, i λ_1 i λ_2 , su negativne, $\lambda_1, \lambda_2 < 0$, a ovo se tumači na taj način da će, nakon nekog konačnog vremena, koncentracija virusa opasti na vrednost nula. Ovako postavljen uslov implicira da je konstanta c veća od brzine proizvodnje virusa. Drugim rečima, ukoliko u toku vremena koncentracija virusa opadne na nulu, teorija predviđa da do infekcije, u pravom smislu, neće ni doći.

Postoje brojni slučajevi, medicinski primeri, kada se infekcija nije proširila kroz populaciju, odnosno kada se osoba koja je bila u direktnom kontaktu sa bolešću nije zarazila. Naime, prilike u kojima su medicinski radnici bili u kontaktu sa HIV pozitivnom osobom, pri čemu im se čak i dogodilo da se ubodu iglom koja je prethodno kontaminirana, opravdavaju upravo ovaj teorijski zaključak.

Međutim, bitno je napomenuti da u realnosti, kada se osoba zarazi nekim virusom i koncentracija virusa poraste toliko da je veća od neke konačne, granične, vrednosti, izuzetno su retki, čak i zanemarljivo retki, slučajevi u kojima virus spontano nestaje iz organizma.

- U slučaju kada je $c = NkT_0$, dve prave u faznoj ravni se podudaraju i postoji ravnotežna linija sa karakterističnim vrednostima $\lambda_1 = -(\delta + c)$ i $\lambda_2 = 0$. Drugim rečima, nijedna tačka sama za sebe nije stabilna, već je čitava linija skup mogućih ravnotežnih tačaka. Ova višestrukost ravnotežne tačke pruža mogućnost održavanja parametara T^* i V na nekim pozitivnim i konačnim vrednostima.

Dakle, u ovom poglavlju je pokazano, najpre, kako se navedene veličine ponašaju pre primene terapije, odnosno izračunate su početne vrednosti datih parametara. U nastavku je pokazano kako se dati parametri menjaju, odnosno kako se međusobno ponašaju, u zavisnosti od brzine „odumiranja“ virusa i brzine nastanka novih zaraženih ćelija.

6.4. Modeli terapije lekovima

Pacijenti zaraženi HIV-om mogu se lečiti različitim medikamentima. Sa ciljem smanjivanja koncentracije virusa u krvi, pacijenti mogu biti lečeni RT inhibitorima^{34,35}, inhibitorima proteaze³⁶, ili kombinacijom i jednih i drugih (videti [8, 12]). Postoje razvijeni matematički modeli koji opisuju uticaj koji sve tri vrste lečenja imaju na bolest.

6.4.1. RT inhibitori

Kao što je navedeno, osnovni model koji opisuje zarazu HIV-om predstavljen je jednačinama (6.3) – (6.5):

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kVT,$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^*,$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV.$$

RT inhibitor je lek koji se koristi u lečenju HIV-a, takav da blokira infekciju [16], te stoga utiče na konstantu k i smanjuje njegovu vrednost. U prisustvu savršenog inhibitora pretpostavlja se da ova konstanta dobija vrednost $k = 0$ ([8]), odnosno novonastale ćelije mete ne postaju zaražene usled kontakta sa virusom, pa prethodni model dobija novi oblik:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T, \quad (6.13)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = -\delta T^*, \quad (6.14)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV. \quad (6.15)$$

U datom modelu, kao što je navedeno, promena broja ćelija meta ne zavisi od koncentracije virusa. Iz ovoga sledi da se, pod uslovom da koncentracija virusa ne utiče na promenu

³⁴ Inhibitor je molekul koji se vezuje za enzim i umanjuje njegovu aktivnost, čime može da se ubije patogen ili ispravi metabolička nepravilnost [17]

³⁵ RT inhibitor umanjuje aktivnost reverzne transkriptaze [17]

³⁶ Inhibitor proteaze sprečava replikaciju virusa, selektivno se vezujući za virusnu proteazu [17]

parametara koji karakterišu dinamiku T ćelija, T ćelije u toku vremena oporavljaju i organizam se vraća u stanje u kojem je bio pre nastupanja infekcije.

Rešavanjem jednačine (6.14) dobija se izraz $T^*(t) = T_0^* e^{-\delta t}$, koji predstavlja pad broja zaraženih ćelija meta, usled delovanja inhibitora. Takođe, može se pokazati i da koncentracija virusa eksponencijalno opada, što je opisano jednačinom iz [8]: $V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{N\delta T_0^*}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct})$, koja se dobija rešavanjem jednačina (6.15).

Ako se pretpostavi da se organizam nalazi u kvazi-stabilnom stanju, poznato je da važe izrazi $T_0^* = \frac{kV_0 T_0}{\delta}$ i $NkT_0 = c$, te se može takođe pokazati da važi i:

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{N\delta \frac{kV_0 T_0}{\delta}}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct})$$

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{NkV_0 T_0}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct})$$

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{cV_0}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct})$$

$$V(t) = \frac{V_0}{c-\delta} \left((c-\delta)e^{-ct} + c(e^{-\delta t} - e^{-ct}) \right)$$

$$V(t) = \frac{V_0}{c-\delta} (ce^{-ct} - \delta e^{-ct} + ce^{-\delta t} - ce^{-ct})$$

tj. dobija se jednačina:

$$V(t) = \frac{V_0}{c-\delta} [ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}]. \quad (6.16)$$

Na osnovu dobijene formule može se zaključiti da, pod dejstvom savršenog RT inhibitora, koncentracija virusa opada, što dalje uzrokuje i pad koncentracije zaraženih ćelija.

Navedeni sistem, u kome su obične diferencijalne jednačine rešene, daje primer ponašanja matematičkog modela virusa HIV u slučaju kada je korišćeni lek u potpunosti delotvoran, te su i dobijene veličine eksponencijalno opadajuće.

Pretpostavka da RT inhibitor savršeno deluje i da u potpunosti potiskuje virus je naivna i nerealna i potrebno je izvršiti određene modifikacije u modelu datom sa (6.13) – (6.15).

Korigovan model, koji preciznije objašnjava delovanje RT inhibitora, dat je sledećim sistemom iz [8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - (1 - \eta_{RT}) kVT, \quad (6.17)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = (1 - \eta_{RT})kVT - \delta T^*, \quad (6.18)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV, \quad (6.19)$$

pri čemu je sa η_{RT} obeležena efikasnost RT inhibitora, odnosno obeležena je numerička vrednost koja opisuje koliko je inhibitor delotvoran.

Ako je $\eta_{RT} = 1$, smatra se da je inhibitor 100% efikasan, dok s druge strane, ako je $\eta_{RT} = 0$, smatra se da inhibitor nema nikakav značajan uticaj na infekciju.

Ako se pretpostavi da važi $T = const. = T_0$ i ako se ova pretpostavka upotrebi u (6.18) i (6.19) ove jednačine postaju linearne i mogu se rešiti. Karakteristične vrednosti sistema dobijaju se kada se reši ovaj homogeni linearni sistem i to na sledeći način:

$$\begin{bmatrix} T^{*'} \\ V' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \dot{a} & \dot{b} \\ \dot{c} & \dot{d} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T^* \\ V \end{bmatrix}$$

$$\dot{a}T^* + \dot{b}V = T^{*'}$$

$$\dot{c}T^* + \dot{d}V = V'$$

$$A = \begin{bmatrix} \dot{a} & \dot{b} \\ \dot{c} & \dot{d} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\delta & (1 - \eta_{RT})kT_0 \\ N\delta & -c \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} |\lambda E - A| &= \begin{vmatrix} \lambda + \delta & -(1 - \eta_{RT})kT_0 \\ -N\delta & \lambda + c \end{vmatrix} = (\lambda + \delta)(\lambda + c) - (1 - \eta_{RT})kT_0N\delta \\ &= \lambda^2 + (\delta + c)\lambda + \delta(c - (1 - \eta_{RT})kT_0N), \end{aligned}$$

pa su karakteristične vrednosti:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta[c - (1 - \eta_{RT})NkT_0]}.$$

Ako se ponovo pretpostavi da se pacijent nalazi u kvazi-stabilnom stanju, tada važi da je $NkT_0 = c$ i karakteristične vrednosti dobijaju oblik:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\eta_{RT}\delta c}. \quad (6.20)$$

Dopuštanjem da važi da je $c = \epsilon\delta$, gde je $\epsilon > 0$, lako se pokazuje da je $(\delta + c)^2 \geq 4\delta c$, pa kako je $0 < \eta_{RT} \leq 1$, dve karakteristične vrednosti su realne, negativne i različite. Dakle, kad $t \rightarrow \infty$, T^* i V teže u nulu (pokazano u [8]).

Ovaj zaključak se zasniva na pretpostavci da T ostaje konstantno u toku vremena, što nije realna pretpostavka. U stvarnosti, sa smanjenjem koncentracije virusa, broj $CD4^+$ T ćelija se povećava, kako je pokazano u kliničkim studijama, što je i logično jer u trenutku borbe organizma sa

bolešću imuni sistem čoveka mora da jača. Drugim rečima, da bi dati model u potpunosti opisao realno stanje, η_{RT} bi trebao da bude značajno veći od neke pozitivne kritične vrednosti, i tek tada bi došlo do potpune eliminacije virusa iz organizma.

6.4.2. Inhibitori proteaze

Inhibitori proteaze su takvi lekovi da omogućavaju proizvodnju neinficiranih čestica virusa iz inficiranih ćelija. Međutim, i pored upotrebe ovakvih inhibitora, one čestice koje su bile zarazne pre tretmana, ostaju zarazne i nakon tretmana (videti [8, 16]). Na osnovu upravo iznetog, može se zaključiti da se u formiranju odgovarajućeg matematičkog modela koriste veličine takve da opisuju dve vrste čestica (variola). Prva grupa, grupa variola koja je nastala pre primene inhibitora, označava se sa V_I i ona predstavlja onaj deo populacije virusa na koji inhibitori nisu uticali i ne utiču, te stoga ostaju zarazne (dato u [8]). Drugu grupu, u oznaci V_{NI} , predstavljaju variole, deo populacije virusa, koje su nastale nakon upotrebe inhibitora i nisu zarazne (takođe dato u [8]). Sa V se, kao i ranije, obeležava ukupna koncentracija virusa i važi $V = V_I + V_{NI}$.

Nakon upotrebe 100%-nog inhibitora proteaze, osnovni model dat sa (6.3) – (6.5) biva modifikovan i dobija sledeći oblik iz [8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kV_I T, \quad (6.21)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kV_I T - \delta T^*, \quad (6.22)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = -cV_I, \quad (6.23)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = N\delta T^* - cV_{NI}. \quad (6.24)$$

Iz datog modela jasno se vidi da inficirane variole utiču na koncentraciju i zdravih i zaraženih ćelija meta, kao i na svoju sopstvenu, dok neinficirane variole nemaju uticaj na druge parametre, osim na promenu svoje koncentracije.

Pre primene terapije, početno stanje populacije virusa predstavljeno je u [8] sa: $V_{NI}(0) = 0$ i $V_I(0) = V_0$, odnosno sve variole u početku su inficirane, jer nema delovanja leka koji bi ih učinio neinficiranima. Rešavanjem diferencijalne jednačine (6.23) dobija se jednačina koja opisuje

ponašanje zaraženih čestica virusa, odnosno dobija se $V_I(t) = V_0 e^{-ct}$. Na osnovu svega navedenog, može se zaključiti da kad koncentracija zaraženih čestica virusa opada, koncentracija nezaraženih ćelija meta raste, odnosno u toku vremena se organizam vraća u ono stanje u kom se nalazio pre nego što se zarazio virusom.

Pretpostavlja se da ubrzo nakon upotrebe inhibitora koncentracija neinficiranih T ćelija postaje konstantna, odnosno važi $T = const. = T_0$. Korišćenjem ove pretpostavke i izraza dobijenog za V_I , obična diferencijalna jednačina koja opisuje T^* , jednačina (6.22), može se rešiti i tada se dobija jednačina iz [8]:

$$T^*(t) = T^*(0)e^{-\delta t} + \frac{kV_0T_0}{(\delta - c)}(e^{-ct} - e^{-\delta t}). \quad (6.25)$$

Pod pretpostavkom da se parametar T^* nalazi u kvazi-stabilnom stanju, odnosno ako se pretpostavi da važi $T^*(0) = \frac{kV_0T_0}{\delta}$ i ako se upotrebi prethodno dobijena jednačina, takođe se dobija:

$$\begin{aligned} T^*(t) &= \frac{kV_0T_0}{\delta} e^{-\delta t} + \frac{kV_0T_0}{(\delta - c)} (e^{-ct} - e^{-\delta t}) \\ T^*(t) &= kV_0T_0 \left(\frac{e^{-\delta t}}{\delta} + \frac{e^{-ct} - e^{-\delta t}}{\delta - c} \right) \\ T^*(t) &= kV_0T_0 \left(\frac{(\delta - c)e^{-\delta t} + \delta(e^{-ct} - e^{-\delta t})}{\delta(\delta - c)} \right) \\ T^*(t) &= kV_0T_0 \left(\frac{\delta e^{-\delta t} - ce^{-\delta t} + \delta e^{-ct} - \delta e^{-\delta t}}{\delta(\delta - c)} \right). \end{aligned}$$

Drugim rečima, izraz koji opisuje promenu koncentracije zaraženih ćelija meta konačno je dat sa:

$$T^*(t) = kV_0T_0 \left[\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{\delta(c - \delta)} \right]. \quad (6.26)$$

Zamenom ovog, konačnog, izraza za $T^*(t)$ u diferencijalnu jednačinu koja opisuje promenu V_{NI} , jednačinu (6.24), dobija se linearna jednačina koja zavisi od vremena, odnosno dobija se:

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = N\delta kV_0T_0 \left[\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{\delta(c - \delta)} \right] - cV_{NI}.$$

Rešavanjem ove obične diferencijalne jednačine, dobija se izraz [8]:

$$V_{NI}(t) = \frac{cV_0}{c - \delta} \left[\frac{c}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right], \quad (6.27)$$

u kojem je korišćen kvazi-stabilan uslov, $NkT_0 = c$.

Konačno, sabiranjem jednačina koje opisuju zaražene i nezaražene čestice virusa, dobija se da je ukupna koncentracija virusa data sa:

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{cV_0}{c - \delta} \left[\frac{c}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right]. \quad (6.28)$$

Korišćenjem analize nelinearne regresije³⁷ na stvarnim podacima pacijenata, moguće je odrediti konstantu odumiranja ćelija virusa c i stopu mortaliteta zaraženih ćelija δ (videti [8]).

Zaključuje se da je dati model na izvesno dobar način prikazuje pravo stanje u prirodi, jer daje širok spektar parametara koji se koriste, posmatraju i mere, što je napredak u odnosu na prethodne slučajeve. Date diferencijalne jednačine sistema su rešene i pokazuju ponašanje svakog od navedenih parametara. Međutim, kao i u prethodnim slučajevima, radi lakšeg računanja isti je delimično pojednostavljen, te nije u potpunosti realan.

U nastavku je pokazano ponašanje sistema u zavisnosti od dodatnih uslova, tj. u zavisnosti od toga da li su inhibitori proteaze savršeno efikasni, što je u potpunosti nerealan slučaj, ili nisu savršeno efikasni, što otežava precizno izračunavanje, odnosno može se govoriti samo o procenama ponašanja datih parametara.

6.4.2.1. Nesavršeni inhibitori proteaze

Iako je prethodno pretpostavljeno suprotno, inhibitori proteaze nisu savršeni lekovi, tj. nemaju potpun uticaj na virus.

Neka je sa η_{PI} obeležena efikasnost inhibitora proteaze, odnosno neka ova konstanta predstavlja delotvornost inhibitora proteaze u blokiranju infektivnih variola. Tada se sistem (6.21) – (6.25) može modifikovati i predstaviti sledećim oblikom iz [8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - kV_I T, \quad (6.29)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kV_I T - \delta T^*, \quad (6.30)$$

³⁷ Regresione metode su statističke metode koje procenjuju kako se menja jedna promenljiva usled promene druge promenljive. Regresiona analiza primenjuje se u istraživanju kvantitativnog slaganja varijacija između dve ili više pojava. Regresiona analiza može biti linearna i nelinearna. [17]

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI})N\delta T^* - cV_I, \quad (6.31)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI}N\delta T^* - cV_{NI}, \quad (6.32)$$

odnosno, u slučaju ovog modela uzima se u obzir broj variola na koji inhibitor ima uticaj.

Ovako postavljen model analizira se samo uz pretpostavku da je $T = const. = T_0$.

Pod pretpostavkom da se sistem nalazi u stabilnom stanju, odnosno da važi $c = NkT_0$, rešava se dvodimenzionalni sistem diferencijalnih jednačina koje predstavljaju promene na za T^* i V_I .

Rešavanjem jednačina (6.30) i (6.31) dobijaju se jednačine iz [8]:

$$T^*(t) = \frac{V_0 k T_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \left[\frac{\lambda_2 + c\eta_{PI}}{\lambda_1 + \delta} e^{\lambda_1 t} - \frac{\lambda_1 + c\eta_{PI}}{\lambda_2 + \delta} e^{\lambda_2 t} \right], \quad (6.33)$$

$$V_I(t) = \frac{V_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \left[(\lambda_2 + c\eta_{PI}) e^{\lambda_1 t} - (\lambda_1 + c\eta_{PI}) e^{\lambda_2 t} \right], \quad (6.34)$$

gde su λ_1 i λ_2 predstavljene izrazom iz [8]:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{c + \delta}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(c + \delta)^2 - 4\eta_{PI}\delta c}. \quad (6.35)$$

Karakteristične vrednosti dobijene u ovom slučaju identične su onima koje se dobijaju u slučaju korišćenja RT inhibitora, dakle, ove karakteristične vrednosti su takođe realne, negativne i jedinstvene.

Kada se izrazi (6.33) i (6.34) upotrebe u izrazu (6.32), i kada se tako dobijena diferencijalna jednačina reši, sledi, na osnovu [8], da je:

$$V_{NI}(t) = \frac{N\eta_{PI}\delta k T_0 V_0}{\lambda_2 - \lambda_1} = \left[\frac{\lambda_2 + c\eta_{PI}}{(\lambda_1 + \delta)(\lambda_1 + c)} e^{\lambda_1 t} - \frac{\lambda_1 + c\eta_{PI}}{(\lambda_2 + \delta)(\lambda_2 + c)} e^{\lambda_2 t} - \left(\frac{\lambda_2 + c\eta_{PI}}{(\lambda_1 + \delta)(\lambda_1 + c)} + \frac{\lambda_1 + c\eta_{PI}}{(\lambda_2 + \delta)(\lambda_2 + c)} \right) e^{-ct} \right] \quad (6.36)$$

Ovaj izraz se može pojednostaviti, kao u [8], ako se primeti da je ispunjeno:

$$\lambda^2 + (c + \delta)\lambda + \eta_{PI}\delta c = 0,$$

odnosno, ako se obeleži:

$$c\delta = \frac{(\lambda_i + \delta)(\lambda_i + c)}{1 - \eta_{PI}}, \quad i = 1, 2.$$

Korišćenjem prethodnog izraza kao smene, (6.36) može da se posmatra kao:

$$V_{NI}(t) = \frac{V_0 \eta_{PI}}{1 - \eta_{PI}} \left[\frac{(\lambda_2 + c\eta_{PI}) e^{\lambda_1 t} - (\lambda_1 + c\eta_{PI}) e^{\lambda_2 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} - e^{-ct} \right]. \quad (6.37)$$

Kao i u prethodnom slučaju, sabiranjem izraza koji opisuju zaražene i nezaražene čestice virusa, dobija se ukupna koncentracija virusa, odnosno:

$$V(t) = \frac{V_0}{1 - \eta_{PI}} \left[\frac{(\lambda_2 + c\eta_{PI})e^{\lambda_1 t} - (\lambda_1 + c\eta_{PI})e^{\lambda_2 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} - \eta_{PI}e^{-ct} \right]. \quad (6.38)$$

Pod uslovom da je efikasnost tretmana η_{PI} približno ili upravo jednaka 1, izraz $1 - \eta_{PI}$ može izazvati problem u rešavanju, s obzirom na to da deljivost nulom nije moguća. Ovaj problem se može zaobići korišćenjem uslova za stabilno stanje $NkT_0 = c$ ili korišćenjem karakteristične jednačine, pri čemu se izraz $1 - \eta_{PI}$ označava sa $\frac{(\lambda_1 + c)(\lambda_1 + \delta)}{\delta c}$.

6.4.2.1.1. Pacijenti koji se ne nalaze u kvazi stabilnom stanju

Nije uvek moguće pretpostaviti da uslov kvazi-stabilnog stanja važi. Drugim rečima, ukoliko se pretpostavi da važi $c \neq NkT_0$, dobijaju se u potpunosti drugačija rešenja od onih dobijenih u prethodnom poglavlju.

U ovom slučaju, izraz za karakterističnu jednačinu je predstavljen sa:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(\delta - c)^2 + 4(1 - \eta_{PI})NkT_0\delta}.$$

Do bifurkacije³⁸ se dolazi kada je:

$$c = NkT_0(1 - \eta_{PI}) \text{ tj. } \eta_{PI} = 1 - \frac{c}{NkT_0}.$$

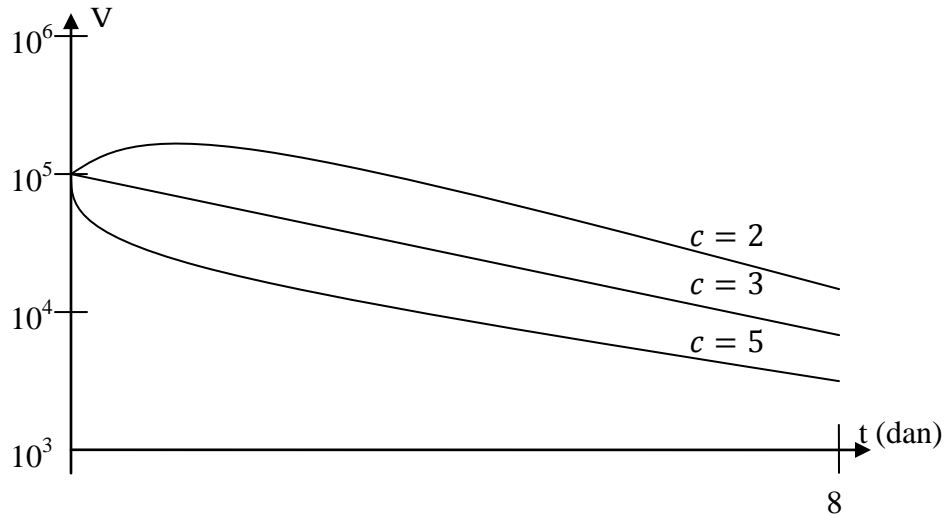
U zavisnosti od efikasnosti inhibitora, razlikuju se slučajevi iz [8]:

- $\eta_{PI} > 1 - \frac{c}{NkT_0}$ – obe karakteristične vrednosti su negativne i predviđa se da će koncentracija virusa u organizmu opasti na vrednost nula;
- $\eta_{PI} < 1 - \frac{c}{NkT_0}$ – virus nastavlja da se razmnožava, usled toga što terapija ne deluje.

Primeti se da, ako je $\eta_{PI} = 1$, a s obzirom na to da karakteristični koreni imaju vrednosti $\lambda_1 = -c$, $\lambda_2 = -\delta$ i $\lambda_3 = -c$, virus u potpunosti biva eliminisan iz organizma.

Opadanje koncentracije virusa, u slučaju kada je $c \geq NkT_0$, i rast nakon primene terapije, kada je $c < NkT_0$, jasno je prikazan na Slici 6.3 (preuzeta iz [8]).

³⁸ Bifurkacija je pojava u kojoj dolazi do kvantitativnih promena jednačine, ali ne i do kvalitativnih promena iste [17]



Slika 6.3 – Predviđanje opadanja koncentracije virusa u prisustvu 100% efikasnog inhibitora (za $NkT_0 = 2.56 \frac{1}{\text{dan}}$ i $c < NkT_0$)

6.4.2.1.2. Zavisnost opadajuće krive od efikasnosti terapije

Jednostavno i logično se zaključuje da, sa povećanjem efikasnosti terapije, opada koncentracija virusa.

Najveća karakteristična vrednost iz izraza (6.35) data je sa:

$$\lambda_1 = -\frac{c + \delta}{2} + \frac{c + \delta}{2} \sqrt{1 - \frac{4\delta c \eta_{PI}}{(\delta + c)^2}}$$

Pod pretpostavkom da je $c \gg \delta$, dobija se približna vrednost [8]:

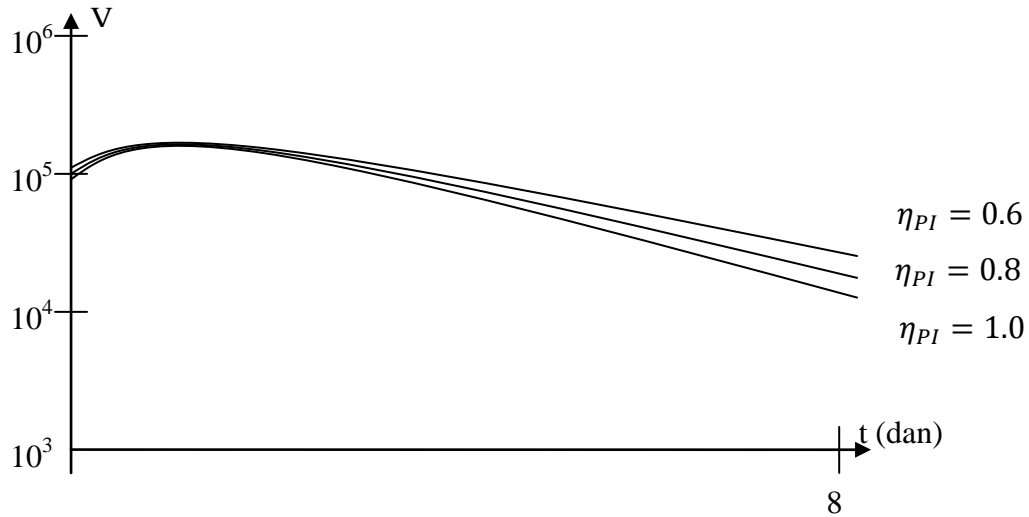
$$\lambda_1 \sim -\frac{c + \delta}{2} + \frac{c + \delta}{2} \left(1 - \frac{2\delta c \eta_{PI}}{(\delta + c)^2} + \dots\right),$$

odnosno

$$\lambda_1 \sim -\frac{c + \delta}{2} + \frac{c + \delta}{2} - \frac{c + \delta}{2} \frac{2\delta c \eta_{PI}}{(\delta + c)^2} = 0 - \frac{\delta c \eta_{PI}}{c + \delta}$$

$$\lambda_1 \sim -\frac{\delta c \eta_{PI}}{c + \delta} \sim -\delta \eta_{PI}$$

Kao što je i prikazano na Slici 6.4 (preuzeta iz [8]), početna kriva opadanja koncentracije virusa, nakon upotrebe terapije, zavisi od proizvoda stope mortaliteta zaraženih ćelija, δ , i efikasnosti terapije, η_{PI} .



Slika 6.4 – Predviđanje opadanja koncentracije virusa u zavisnosti od efikasnosti inhibitora

6.4.3. Kombinovana terapija

Sa ciljem smanjenja koncentracije virusa, odnosno sa ciljem potpune blokade virusa, često se koristi kombinovana terapija. Ovakva terapija napada virus u dve međusobno nezavisne tačke, a karakteriše je upotreba i RT inhibitora i inhibitora proteaze.

U prisustvu oba inhibitora, a za $T = const. = T_0$, osnovni model ima sledeći oblik iz [8]:

$$\frac{dT^*}{dt} = (1 - \eta_{RT})kV_I T_0 - \delta T^*, \quad (6.42)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI})N\delta T^* - cV_I, \quad (6.43)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI}N\delta T^* - cV_{NI}, \quad (6.44)$$

gde su η_{RT} i η_{PI} veličine koje karakterišu efikasnost RT i inhibitora proteaze, respektivno. Kao što se vidi iz modela, RT inhibitor utiče na promenu broja zaraženih ćelija meta, dok inhibitor

proteaze utiče na promenu koncentracije virusa, odnosno na broj inficiranih i neinficiranih variola.

Ako su oba inhibitora 100% efikasna, tada oni imaju vrednost 1, pa model ima pojednostavljen oblik:

$$\frac{dT^*}{dt} = -\delta T^*, \quad (6.45)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = -cV_I, \quad (6.46)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = N\delta T^* - cV_{NI}, \quad (6.47)$$

a rešenja datih diferencijalnih jednačina se dobijaju u nastavku.

Broj inficiranih ćelija meta dat je sa:

$$dT^* = -\delta T^* dt$$

$$\frac{dT^*}{T^*} = -\delta dt$$

$$\ln T^* = -\delta t$$

$$T^*(t) = T^*(0)e^{-\delta t},$$

a kako je $T^*(0) = \frac{kV_0T_0}{\delta}$, tada je:

$$T^*(t) = \frac{kV_0T_0}{\delta} e^{-\delta t}.$$

Broj infektivnih variola dobijen je iz:

$$dV_I = -cV_I dt$$

$$\frac{dV_I}{V_I} = -c dt$$

$$\ln V_I = -ct$$

$$V_I(t) = V_I(0)e^{-ct}$$

$$V_I(t) = V_0e^{-ct},$$

dok je broj neinfektivnih variola dat sa [8]:

$$V_{NI}(t) = \frac{N\delta T^*(0)}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}].$$

Ako se pretpostavi da se pacijent nalazi u kvazi-stabilnom stanju poznato je da važi $T^*(0) = \frac{kV_0T_0}{\delta}$ i $NkT_0 = c$, pa se može izračunati ukupna koncentracija virusa, kao zbir zaraznih i nezaraznih variola, kao u nastavku:

$$V(t) = V_I(t) + V_{NI}(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{N\delta T^*(0)}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}]$$

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{N\delta \frac{kV_0 T_0}{\delta}}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}]$$

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{cV_0}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}]$$

$$V(t) = V_0 \left[e^{-ct} + \frac{c(e^{-\delta t} - e^{-ct})}{c - \delta} \right]$$

$$V(t) = V_0 \left[\frac{e^{-ct}(c - \delta) + c(e^{-\delta t} - e^{-ct})}{c - \delta} \right]$$

$$V(t) = V_0 \left[\frac{ce^{-ct} - \delta e^{-ct} + ce^{-\delta t} - ce^{-ct}}{c - \delta} \right]$$

$$V(t) = V_0 \left[\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{c - \delta} \right]$$

Kao što je ranije spomenuto, RT inhibitori utiču na smanjeno pojavljivanje, odnosno nastanak, zaraženih ćelija meta, dok inhibitori proteaze deluju tako da novonastale variole u organizmu dalje nisu zarazne. Ove dve činjenice prikazane su u datom sistemu pri formiranju matematičkog modela. Pretpostavkom da su oba inhibitora 100% efikasna, koja opet nije u potpunosti realna, sistem je pojednostavljen i dobijena je mogućnost da se isti izračuna. Kao rezultat dobijeno je da su i koncentracija zaraženih ćelija meta i virusa opadajuće veličine, što je cilj kojem medicina teži, ali je u stvarnosti još uvek prilično nedostižan.

6.5. Vreme generacije virusa

U interesu brojnih medicinskih istraživanja je da se odrede svi načini koji omogućavaju brzo razmnožavanje virusa, a sve sa ciljem određivanja vremena potrebnog da se virus generiše.

Vreme generisanja HIV-a se definiše kao vreme potrebno da populacija virusa zarazi dovoljan broj ćelija da bi virus mogao dalje da se razmnožava, na osnovu [8, 16]. U nastavku se proučava uticaj koji populacija variola V_0 ima na pacijenta sa $T = const. = T_0$ zdravih ćelija meta. Prosečno vreme potrebno da populacija virusa koncentracije V_0 generiše nove variole koncentracije V_0 , naziva se vreme generisanja i označava se sa T_g (videti [8]).

Pretpostavlja se da, inicijalno, koncentracija $V_{NI}(0)$ nezaraženih čestica virusa ne postoji (dato u [8]). Drugim rečima, potrebno je izračunati vreme potrebno da se iste kreiraju. Dakle, pre kreiranja ovih čestica važi: $\frac{dV_{NI}}{dt} = N\delta T^*$, $V_{NI}(0) = 0$, što sledi iz ranijih navoda. Takođe, pretpostavlja se da u trenutku $t = 0$ ne postoje inficirane ćelije mete, kao što je rečeno u [8], pa se prati njihov nastanak.

Dakle, $T^*(0) = 0$, a iz (6.25) sledi da je:

$$T^*(t) = \frac{kT_0V_0}{c - \delta}(e^{-\delta t} - e^{-ct}). \quad (6.39)$$

U svakom trenutku t , prosečan broj variola koje se proizvedu iz početnih V_0 variola, dat je sa V_{NI} .

Ako je $P(t)$ verovatnoća da se variola proizvede u trenutku t , onda je ona definisana sa $P(t) = V_{NI}(t)/V_0$ [8]. Gustina verovatnoće nastanka virusa u trenutku t data je sa $p(t) = dP/dt$, pa je prosečno vreme, potrebno da se proizvede virus, definisano sa:

$$\begin{aligned} T_g &= \int_0^\infty tp(t)dt = \int_0^\infty t \frac{dP}{dt} dt = \int_0^\infty t \frac{\frac{dV_{NI}}{V_0}}{dt} dt = \frac{1}{V_0} \int_0^\infty t \frac{dV_{NI}}{dt} dt = \\ &= \frac{1}{V_0} \int_0^\infty t dV_{NI} = \frac{1}{V_0} \int_0^\infty t N \delta T^* dt. \end{aligned} \quad (6.40)$$

Ako se iskoristi izraz za $T^*(t)$ dat u (6.39), ako se dalje upotrebi uslov za kvazi-stabilno stanje $NkT_0 = c$ i ako se konačno integrali (6.40) dobija se:

$$\begin{aligned} T_g &= \frac{1}{V_0} \int_0^\infty t N \delta T^* dt = \frac{1}{V_0} \int_0^\infty t N \delta \frac{kT_0V_0}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) dt = \\ &= \frac{1}{V_0} \int_0^\infty t \delta \frac{cV_0}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) dt = \frac{1}{V_0} \delta \frac{cV_0}{c - \delta} \int_0^\infty t (e^{-\delta t} - e^{-ct}) dt = \\ &= \frac{c\delta}{c - \delta} \left[\int_0^\infty t e^{-\delta t} dt - \int_0^\infty t e^{-ct} dt \right] = \left. \begin{array}{l} u = t \quad du = dt \\ dv = e^{-\delta t} dt \quad -\frac{1}{\delta} e^{-\delta t} = v \end{array} \right| = \\ &= \frac{c\delta}{c - \delta} \left[\left(-\frac{t}{\delta} e^{-\delta t} \Big|_0^\infty + \frac{1}{\delta} \int_0^\infty e^{-\delta t} dt \right) - \left(-\frac{t}{c} e^{-ct} \Big|_0^\infty + \frac{1}{c} \int_0^\infty e^{-ct} dt \right) \right] = \\ &= \frac{c\delta}{c - \delta} \left[\left(0 + 0 - \frac{1}{\delta^2} e^{-\delta t} \Big|_0^\infty \right) - \left(0 + 0 - \frac{1}{c^2} e^{-ct} \Big|_0^\infty \right) \right] = \\ &= \frac{c\delta}{c - \delta} \left[\left(0 + \frac{1}{\delta^2} \right) - \left(0 + \frac{1}{c^2} \right) \right] = \frac{c\delta}{c - \delta} \left(\frac{1}{\delta^2} - \frac{1}{c^2} \right) = \frac{c\delta}{c - \delta} \left(\frac{c^2 - \delta^2}{\delta^2 c^2} \right) = \end{aligned}$$

$$= \frac{c\delta}{c-\delta} \left(\frac{(c-\delta)(c+\delta)}{c^2\delta^2} \right) = \frac{c+\delta}{c\delta} = \frac{c}{c\delta} + \frac{\delta}{c\delta},$$

odnosno, konačno važi:

$$T_g = \frac{1}{\delta} + \frac{1}{c}. \quad (6.41)$$

Data jednačina (6.41) objašnjava se na sledeći način:

U životnom ciklusu HIV-a, variole su ili slobodne u organizmu ili unutar ćelija. Vreme generisanja virusa je upravo suma prosečnog životnog veka, koji variole provedu kao slobodne, označenog sa $1/c$, i prosečnog životnog veka onih inficiranih ćelija, koje su vezane za druge ćelije, u oznaci $1/\delta$ (videti [8]).

6.6. Modeli virusa HIV u zavisnosti od ćelija na koje deluje

Poznato je da $CD4^+$ T ćelije ne moraju biti i jedine ćelije mete u organizmu, već postoje i druge koje su osetljive na HIV (objašnjeno u literaturi [8, 12, 13, 14]). U nastavku su dati primeri nekih matematičkih modela, kod kojih se razlikuju ćelije na koje HIV virus ima uticaj.

6.6.1. Model koji uključuje više vrsta ćelija meta

Ako se sa M obeleži populacija ćelija meta koje nisu $CD4^+$ T, a koje su osetljive na infekciju i to konstantnom stopom k_M , dobija se sledeći model iz [8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - kVT, \quad (6.48)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^*, \quad (6.49)$$

$$\frac{dM}{dt} = s_M - d_M M - k_M VM, \quad (6.50)$$

$$\frac{dM^*}{dt} = k_M VM - \mu_M M^*, \quad (6.51)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* + p_M M^* - cV. \quad (6.52)$$

Primeti se da su u model (6.48) – (6.52) uvedene dve nove obične diferencijalne jednačine koje opisuju promenu zaraženih i nezaraženih ćelija meta koje nisu CD4⁺ T ćelije.

U ovom slučaju, M^* obeležava koncentraciju onih ćelija koje su inficirane i pritom su dugog životnog veka, i za njih se pretpostavlja da proizvode virus kontinuirano stopom p_M po ćeliji, odnosno da ubijaju virus stopom μ_M po ćeliji. Ove ćelije karakteriše još i kreiranje iz konstantnog izvora stopom s_M , odnosno nestajanje konstantnom stopom d_M (dato u [8]).

Kao i u prethodnim slučajevima, i ovde se pretpostavlja da se pacijent nalazi u stanju u kom se nalazio pre primene terapije, tj. pretpostavlja se da važi $t = 0$, $\frac{dV}{dt} = 0$, $\frac{dT^*}{dt} = 0$ i $\frac{dM^*}{dt} = 0$, pa je tada:

$$\begin{aligned} T_0^* &= \frac{kV_0T_0}{\delta}, \\ M_0^* &= \frac{k_MV_0M_0}{\mu_M}, \\ N\delta T_0^* + p_M M_0^* &= cV_0. \end{aligned} \quad (6.53)$$

Ako su oba inhibitora i RT i inhibitor proteaze 100% efikasni, tada je za $t > 0$, $k = k_M = 0$ i sve čestice koje virus proizvede nisu zarazne. Dakle, nakon primene terapije posmatra se novi sistem dat sa:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T, \quad (6.54)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = -\delta T^*, \quad (6.55)$$

$$\frac{dM}{dt} = s_M - d_M M, \quad (6.56)$$

$$\frac{dM^*}{dt} = -\mu_M M^*, \quad (6.57)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = -cV_I, \quad (6.58)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = N\delta T^* + p_M M^* - cV_{NI}. \quad (6.59)$$

Kako se izrazi za T i M razdvajaju od izraza koji utiču na dinamiku virusa, potrebno je pretpostaviti njihovu konstantnost nakon primene terapije (videti [8]).

Jednačine koje opisuju dinamiku virusa su date linearnim funkcijama, pa se jednostavno, kao i do sada, dolazi do sledećih rešenja iz [8]:

$$T^*(t) = T_0^* e^{-\delta t}, \quad (6.60)$$

$$M^*(t) = M_0^* e^{-\mu_M t}, \quad (6.61)$$

$$V_I(t) = V_0 e^{-ct}, \quad (6.62)$$

$$V_{NI}(t) = \frac{N\delta T_0^*}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}] + \frac{pM_0^*}{c - \mu_M} [e^{-\mu_M t} - e^{-ct}]. \quad (6.63)$$

Ako se iskoriste jednačine (6.53), dobijene nakon pretpostavke o kvazi-stabilnosti, (6.63) može da se zapiše u obliku:

$$\begin{aligned} V_{NI}(t) &= \frac{N\delta \frac{kV_0 T_0}{\delta}}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}] + \frac{cV_0 - N\delta T_0^*}{c - \mu_M} [e^{-\mu_M t} - e^{-ct}] \\ V_{NI}(t) &= \frac{NkV_0 T_0}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}] + \frac{cV_0 - N\delta \frac{kV_0 T_0}{\delta}}{c - \mu_M} [e^{-\mu_M t} - e^{-ct}] \\ V_{NI}(t) &= \frac{NkV_0 T_0}{c - \delta} [e^{-\delta t} - e^{-ct}] + \frac{V_0(c - NkT_0)}{c - \mu_M} [e^{-\mu_M t} - e^{-ct}] \\ V_{NI}(t) &= V_0 \left[\frac{NkT_0}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} (e^{-\mu_M t} - e^{-ct}) \right], \end{aligned} \quad (6.64)$$

pa je ukupna koncentracija virusa data sa:

$$\begin{aligned} V(t) &= V_I(t) + V_{NI}(t) = V_0 e^{-ct} + V_0 \left[\frac{NkT_0}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} (e^{-\mu_M t} - e^{-ct}) \right] \\ V(t) &= V_0 \left[e^{-ct} + \frac{NkT_0}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} (e^{-\mu_M t} - e^{-ct}) \right] \\ V(t) &= V_0 \left[e^{-ct} + \frac{NkT_0}{c - \delta} e^{-\delta t} - \frac{NkT_0}{c - \delta} e^{-ct} + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} e^{-\mu_M t} - \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} e^{-ct} \right] \\ V(t) &= V_0 \left[\left(1 - \frac{NkT_0}{c - \delta} - \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} \right) e^{-ct} + \frac{NkT_0}{c - \delta} e^{-\delta t} + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} e^{-\mu_M t} \right]. \end{aligned} \quad (6.65)$$

6.6.2. Model koji uključuje virus zarobljen u folikularnim ćelijama

Do sada navedeni modeli su samo neki od modela u kojima se koristi kombinovana terapija, a razumni su sa biološkog aspekta.

U medicinskim krugovima, poznato je činjenica da HIV može da ostane zarobljen na površini folikularnih ćelija, ćelija koje se nalaze u limfoidnom tkivu, pa HIV tada može biti oslobođen i sa ovih površina (objašnjeno u [8, 12, 13, 14]).

Ako se sa V_L obeleži koncentracija ovako zarobljenih variola, onda se izvorom virusa može smatrati oslobađanje istih. Ove variole karakteriše stopa degradacije, obeležena sa μ_{VL} , i stopa njihovog oslobađanja, u oznaci p_M (videti [8]). Ako se dalje zanemari mogućnost da ove variole ponovo postanu zarobljene na površini ćelije, dobija se, na osnovu [8]:

$$\frac{dV_L}{dt} = -(\mu_{VL} + p_M)V_L. \quad (6.66)$$

Primeti se da, ako je $V_L = M^*$ i $\mu_M = \mu_{VL} + p_M$, tada model sa inficiranim ćelijama kratkog životnog veka, $CD4^+$ T, kao i model koji predviđa oslobađanje zarobljenih variola, posledično daje iste jednačine kao i model sa ćelijama dugog životnog veka. Drugim rečima, važe ista predviđanja za $V(t)$ kao u (6.65).

6.6.3. Model koji uključuje aktivaciju latentno inficiranih ćelija

Još jedan od alternativnih modela je onaj koji se zasniva na aktivaciji latentno inficiranih ćelija, čija se koncentracija obeležava sa L . Za formiranje ovog modela potrebno je pretpostaviti da T^* raste konstantnom stopom k , dok se latentno inficirane ćelije proizvode konstantnom stopom fk , za $f < 1$. Za latentno zaražene ćelije takođe se pretpostavlja da im je stopa mortaliteta δ_L , da se aktiviraju za stopu a , pa je tada totalna stopa gubitka ćelija izražena sa $\mu_L = a + \delta_L$. Na osnovu ovih pretpostavki, važi model iz [8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kVT, \quad (6.67)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT + aL - \delta T^*, \quad (6.68)$$

$$\frac{dL}{dt} = fkVT - \mu_L L, \quad (6.69)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV. \quad (6.70)$$

Ponovo, upotrebljavajući pretpostavke da su RT i inhibitor proteaze 100% efikasni, i da se pacijent nalazi u kvazi-stabilnom stanju (za $t > 0$, $k = 0$, a za $t = 0$, $\frac{dT^*}{dt} = 0$, $\frac{dL}{dt} = 0$, $\frac{dV}{dt} = 0$), dobija se da važi:

$$V = V_0[Ae^{-\delta t} + Be^{-\mu_L t} + (1 - A - B)e^{-ct}], \quad (6.71)$$

gde su parametri A i B dati iz [8]:

$$A = \frac{c\mu_L}{(\mu_L + af)(c - \delta)} \left(1 - \frac{af}{\delta - \mu_L}\right),$$

$$B = \frac{af\delta c}{(\mu_L + af)(c - \mu_L)(\delta - \mu_L)}.$$

Upotreba ovako dobijenog modela na stvarnim podacima pacijenata omogućava da se odrede δ i μ_L , ali ne i da se odrede preostali parametri koji definišu A i B .

Na osnovu istraživanja pokazano je da ovaj model i model koji koristi ćelije dugog životnog veka daju ista predviđanja, ali i da im se rezultati razlikuju ako se upotrebe neki dodatni ekperimentalni podaci (videti [8]).

6.6.4. Model koji uključuje i ćelije dugog životnog veka i latentno inficirane ćelije

Poslednji model koji se analizira je model koji uključuje, kako latentno inficirane ćelije, tako i ćelije dugog životnog veka. Ovakav model ima sledeći oblik, na osnovu [8]:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kVT, \quad (6.72)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT + aL - \delta T^*, \quad (6.73)$$

$$\frac{dL}{dt} = fkVT - \mu_L L, \quad (6.74)$$

$$\frac{dM}{dt} = s_M - d_M M - k_M VM, \quad (6.75)$$

$$\frac{dM^*}{dt} = k_M VM - \mu_M M^*, \quad (6.76)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* + p_M M^* - cV, \quad (6.77)$$

a rešavanjem ovog sistema, dobija se izraz za ukupnu koncentraciju virusa iz [8]:

$$V(t) = V_0[Ae^{-\delta t} + Be^{-\mu_L t} + Ce^{-\mu_M t} + (1 - A - B - C)e^{-ct}], \quad (6.78)$$

gde su:

$$A = \frac{NkT_0}{c - \delta} \left(1 - \frac{af}{\delta - \mu_L}\right),$$

$$B = \frac{af\delta NkT_0}{\mu_L(\delta - \mu_L)(c - \mu_L)},$$

$$C = \frac{c - NkT_0 \left(1 + \frac{af}{\mu_L}\right)}{c - \mu_M}.$$

Ponovo su korišćene pretpostavke da se pacijent pre primene tretmana nalazio u kvazi-stabilnom stanju, kao i da su inhibitori 100% efikasni.

Dalje, takođe je pretpostavljeno da je data frekvencija inficiranih ćelija i to izrazom koji je proporcionalan izrazu $I(t) \equiv T^*(t) + L(t)$.

Rešavanjem (6.72) – (6.77) dobija se da je, po navodima iz [8]:

$$I(t) = \frac{kV_0T_0}{\delta} \left[\left(1 - \frac{af}{\delta - \mu_L}\right) e^{-\delta t} + \frac{f\delta}{\mu_L} \left(1 + \frac{a}{\delta - \mu_L}\right) e^{-\mu_L t} \right].$$

Ovako postavljen model doneo je veliku nadu i optimizam, jer je pretpostavljao mogućnost potpunog uništenja virusa u organizmu. Međutim, ostalo je još da se dodatno analizira njegovo ponašanje.

Kao što je i prikazano u poglavljima 6.6.1 – 6.6.4 modeli koji opisuju ponašanje virusa HIV u organizmu čoveka uvek se mogu dodatno modifikovati, a jedan od načina je i posmatranje različitih ćelija na koje isti ima uticaj. Dodavanjem promenljivih u sistem, isti se značajno komplikuje, tj. postaje komplikovaniji za rešavanje, ali na taj način matematički model sve približnije opisuje stvarno i realno ponašanje virusa HIV. U ovim, komplikovanijim, prikazima zanemaruju se sve ranije pretpostavke koje su služile za lakše računanje i time se proširuje izučavanje delovanja virusa, odnosno podaci do kojih se dolazi ovakvim metodama su realniji i tačniji.

Zaključak

Matematika je prirodna nauka, koja osim prostog sabiranja i oduzimanja pruža mogućnost za izračunavanje daleko komplikovanijih zadataka i izrazito je primenjiva. Kao što je u ovom radu i pokazano, uz pomoć različitih matematičkih alata moguće je prodreti u srž problema koji nas svakodnevno okružuju.

Formulisanje matematičkih modela je vršeno tako da se što približnije predstavi realna situacija i realno ponašanje bolesti u nekoj populaciji, a najčešće su korišćene obične diferencijalne jednačine, kao i sistemi istih, iz prostog razloga što pružaju mogućnost da se opiše promena određene veličine (parametra) u toku vremena, što je za ovaj rad bilo od naročito značaja.

Rešavanjem običnih diferencijalnih jednačina, odnosno sistema običnih diferencijalnih jednačina kojima su matematički modeli bili predstavljeni, omogućeno je da se opišu i analiziraju sve one promene i svi oni faktori koji su karakteristični za neku bolest. Pritom, ovakva analiza pružila je mogućnost vršenja teorijskog izučavanja bolesti i predviđanja mogućih ishoda, bez potrebe za eksperimentalnim istraživanjem na ljudima.

U radu su prikazani neki osnovni, a i neki malo složeniji matematički modeli, preuzeti iz literature, kojima je predstavljeno ponašanje epidemije u okviru neke populacije, kao i ponašanje virusa HIV u organizmu zaražene osobe. Poseban osvrt dat je upravo na ove probleme, iz razloga što i pored svih inovacija na polju medicine i nauke uopšte, bolest kao što je HIV i dalje uzrokuje veliku smrtnost u populaciji stanovništva Zemlje.

Osnovna ideja ovog rada je bila da se prikaže način na koji se pojave u prirodi, naročito u medicini, mogu predstaviti uz pomoć različitih matematičkih jednakosti i kako se na osnovu pravila koja važe u matematici može izučavati ponašanje bolesti u realnoj situaciji.

Opšti zaključak, koji može da se izvede na osnovu rada, je da matematičkim modeliranjem epidemija i virusa HIV može značajno da se doprinese rešavanju ovih problema. Naime, promenom parametara koji se koriste, kao i sužavanjem pretpostavki, može se doći do formiranja

modela takvih da, gotovo u potpunosti, prikazuju realnu situaciju. Rešavanjem ovako postavljenih modela, uz eventualna merenja nekih osnovnih parametara na pacijentima, mogu se ustanoviti određene pravilnosti i šabloni koji bi, eventualno, pomogli izlečenju pacijenata. Međutim, a s obzirom na to da navedeni modelu poseduju određena ograničenja, zaključuje se da postoji mogućnost dodatnog poboljšanja istih.

Bitno je još i napomenuti da napredak u formiranju matematičkih modela nije i jedini potreban. Naime, da bi modeli epidemija i HIV-a doprineli rešavanju problema, od ključnog značaja je napredak u medicini, jer modeli i ne mogu biti formirani bez ključnih podataka ponašanja bolesti, lekova koji se koriste u cilju ozdravljenja i podataka o organizmu i ponašanja unutar organizma čoveka.

Dodatno, moje lično mišljenje je da je oblast primenjene matematike izuzetno korisna i široka oblast i da je potrebno uložiti dodatne napore kako bi se studenti Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu više upoznali sa ovom oblašću.

Rečnik često korišćenih pojmova

Opšti matematički modeli epidemija

A

Adekvatan kontakt – kontakt, između osetljive i zarazne osobe, dovoljan da se osetljiva osoba zarazi bolešću, odnosno kontakt dovoljan da se bolest prenese kroz populaciju; broj adekvatnih kontakata u jedinici vremena označava se sa β .

E

E grupa (klasa) – jedna od grupa po kojoj se mogu klasifikovati matematički modeli epidemija; ovu grupu čine one osobe koje se nalaze u tzv. latentnom periodu, odnosno ovoj grupi pripadaju osobe koje su zaražene spornom bolešću, ali nisu i zarazne, tj. nemaju mogućnost da prenesu bolest drugima; osobe koje pripadaju ovog grupi nazivaju se izložene osobe; broj osoba iz populacije koje pripadaju grupi E, u trenutku t , označava se sa $E(t)$.

I

I grupa (klasa) – jedna od grupa po kojoj se mogu klasifikovati matematički modeli epidemija; ovu grupu čine one osobe koje su zaražene i zarazne, tj. imaju mogućnost da prenesu bolest drugima; osobe koje pripadaju ovog grupi nazivaju se zarazne (infektivne) osobe; broj osoba iz populacije koje pripadaju grupi I, u trenutku t , označava se sa $I(t)$.

Infektivna frakcija (udeo) – frakcija ukupne populacije u grupi I (grupi infektivnih); udeo populacije koji se nalazi u grupi I, u trenutku t , označava se sa $i(t)$.

Invazija bolesti – pojava kada se u populaciju, koju čine isključivo osetljive osobe, uvede jedna infektivna osoba.

Izložena frakcija (udeo) – frakcija ukupne populacije u grupi E (grupi izloženih); udeo populacije koji se nalazi u grupi E, u trenutku t , označava se sa $e(t)$.

K

Kontaktni broj – prosečan broj adekvatnih kontakata koje ostvari zarazna osoba za vreme trajanja svog infektivnog perioda; kontaktni broj označava se sa σ .

M

M grupa (klasa) – jedna od grupa po kojoj se mogu klasifikovati matematički modeli epidemija; ovu grupu čine one osobe koje poseduju pasivni imunitet, odnosno ovoj grupi pripadaju deca (novorođenčad) koja su svoj imunitet stekla ukoliko im je majka, za vreme trudnoće, bila zaražena spornom bolešću; osobe koje pripadaju ovog grupi nazivaju se pasivno-imune osobe; broj osoba iz populacije koje pripadaju grupi M, u trenutku t , označava se sa $M(t)$.

O

Oporavljena frakcija (udeo) – frakcija ukupne populacije u grupi R (grupi oporavljenih); udeo populacije koji se nalazi u grupi R, u trenutku t , označava se sa $r(t)$.

Osetljiva frakcija (udeo) – frakcija ukupne populacije u grupi S (grupi osetljivih); udeo populacije koji se nalazi u grupi S, u trenutku t , označava se sa $s(t)$.

Osnovni broj reprodukcije – prosečan broj onih koji se zaraze bolešću, kada se u populaciju, koji čine isključivo osetljive osobe, uvede jedna infektivna osoba; kvantitativna mera koja određuje kada će bolest da se proširi kroz populaciju, odnosno kada će epidemija da zahvati populaciju; osnovni broj reprodukcije označava se sa R_0 .

P

Pasivno-imuna frakcija (udeo) – frakcija ukupne populacije u grupi M (grupi pasivno-imunih); udeo populacije koji se nalazi u grupi M, u trenutku t , označava se sa $m(t)$.

R

R grupa (klasa) – jedna od grupa po kojoj se mogu klasifikovati matematički modeli epidemija; ovu grupu čine osobe koje su se od bolesti oporavile, odnosno ovoj grupi pripadaju osobe koje su nakon završetka zaraznog perioda stekle trajni imunitet; osobe koje pripadaju ovog grupi nazivaju se oporavljene osobe; broj osoba iz populacije koje pripadaju grupi R, u trenutku t , označava se sa $R(t)$.

S

S grupa (klasa) – jedna od grupa po kojoj se mogu klasifikovati matematički modeli epidemija; ovu grupu čine one osobe koje su osetljive na bolest, odnosno ovoj grupi pripadaju osobe koje

imaju mogućnost da se spornom bolešću zaraze; osobe koje pripadaju ovog grupi nazivaju se osetljive osobe; broj osoba iz populacije koje pripadaju grupi S, u trenutku t , označava se sa $S(t)$.

SIR model – matematički model epidemija koji pretpostavlja da je populacija podeljena u tri grupe, grupu osetljivih (S), grupu infektivnih (I) i grupu oporavljenih (R).

Snaga infekcije – prosečan broj kontakata sa infektivnom osobom u jedinici vremena.

Stope prelaza – konstantne vrednosti koje opisuju kontakte osoba iz jedne grupe populacije sa drugom, odnosno prelazi iz jedne grupe u drugu; stope prelaza koje opisuju prelaz iz grupa M, E i I, u grupe S, I i R, respektivno, označavaju se sa δ , ε i γ .

U

Učestalost epidemije – broj novih slučajeva zaraženih u jedinici vremena.

Z

Zamenski broj – prosečan broj sekundarnih infekcija, odnosno prosečan broj onih koji se zaraze bolešću u kontaktu sa jednom infektivnom osobom za vreme trajanja čitavog perioda epidemije; zamenski broj označava se sa R .

Virus HIV

B

Broj čestica koje zaražene ćelije mete proizvede za vreme trajanja svog životnog veka – označava se sa N .

Ć

Ćelije mete – ćelije u organizmu čoveka koje su posebno osetljive na virus.

E

Efikasnost inhibitora – efikasnost inhibitora je numerička veličina koja određuje koliko je neki lek (inhibitor) delotvoran na smanjivanje koncentracije virusa; efikasnost inhibitora obeležava se sa η , pri čemu se indeks u ovoj veličini menja u zavisnosti od vrste inhibitora koji se koristi.

K

Koncentracija virusa – količina virusa koja se u datom trenutku nalazi u organizmu zaražene osobe; koncentracija virusa se označava sa $V(t)$.

Koncentracija infektivnih (zaraznih) čestica virusa – koncentracija infektivnih čestica virusa je koncentracija onih variola koje su bile zaražene pre upotrebe pojedinih lekova (inhibitora proteaze), te stoga ostaju zarazne i nakon primene tretmana; koncentracija infektivnih čestica virusa označava se sa $V_I(t)$.

Koncentracija inficiranih (zaraženih) ćelija meta – koncentracija onih ćelija meta koje su se zarazile bolešću; koncentracija ovih ćelija zavisi od vremena; koncentracija zaraženih ćelija meta se označava sa $T^*(t)$, $M^*(t)$ ili $L^*(t)$, u zavisnosti od vrste ćelija meta, pri čemu je sa $T^*(t)$ obeležena koncentracija inficiranih CD4+ T ćelija koje su najosetljivije na prisustvo HIV-a.

Koncentracija neinfektivnih (nezaraznih) čestica virusa – koncentracija neinfektivnih čestica virusa je koncentracija onih variola koje su nastale nakon upotrebe pojedinih lekova (inhibitora proteaze), te stoga lek utiče na njih i nisu više zarazne; koncentracija neinfektivnih čestica virusa označava se sa $V_{NI}(t)$.

Koncentracija neinficiranih (zdravih) ćelija meta – koncentracija onih ćelija meta koje se još uvek nisu zarazile bolešću; koncentracija ovih ćelija zavisi od vremena; koncentracija zdravih ćelija meta se označava sa $T(t)$, $M(t)$ ili $L(t)$, u zavisnosti od vrste ćelija meta, pri čemu je sa $T(t)$ obeležena koncentracija neinficiranih CD4+ T ćelija koje su najosetljivije na prisustvo HIV-a.

Konstanta infekcije – konstanta infekcije vezuje se uz koncentraciju nezaraženih ćelija meta i koncentraciju virusa, odnosno predstavlja odnos koji virus ima na zdrave ćelije mete; koncentracije infekcije označava se sa k , pri čemu se indeks u ovoj veličini menja u zavisnosti od ćelija na koje se stopa odnosi.

Konstanta odumiranja ćelija virusa – konstanta koja se „vezuje“ uz koncentraciju virusa, odnosno utiče na njeno smanjivanje; konstanta odumiranja ćelija virusa se označava sa c .

Kvazi-stabilno stanje – stanje organizma zaraženog virusom HIV pre početka primene terapije lečenja.

M

Maksimalna koncentracija ćelija meta – koncentracija ćelija meta u kojoj se njihovo razmnožavanje zaustavlja; maksimalna koncentracija se označava sa T_{max} .

S

Stopa mortaliteta inficiranih ćelija meta – stopa mortaliteta inficiranih ćelija je definisana kao brzina kojom ove ćelije odumiru (nestaju); stopa mortaliteta inficiranih ćelija se označava se δ , pri čemu se indeks u ovoj veličini menja u zavisnosti od vrste ćelija meta na koje se stopa odnosi.

Stopa mortaliteta zdravih ćelija – stopa mortaliteta zdravih ćelija je definisana kao brzina kojom ove ćelije odumiru (nestaju); stopa mortaliteta zdravih ćelija se označava se d , pri čemu se indeks u ovoj veličini menja u zavisnosti od vrste ćelija meta na koje se stopa odnosi.

Stopa proizvodnje novih ćelija meta – brzina kojom se proizvode nove ćelije mete iz nekog izvora u telu; stopa proizvodnje se označava sa s , pri čemu se indeks u ovoj veličini menja u zavisnosti od vrste ćelija meta na koje se stopa odnosi.

V

Vreme generisanja virusa – vreme generisanja virusa definiše se kao vreme potrebno da populacija virusa zarazi dovoljan broj ćelija da se omogući dalje razmnožavanje virusa; vreme generisanja virusa se označava sa T_g .

Literatura

- [1] Caldwell J. and Ng D.K.S
Mathematical Modelling
Kluwer academic publishers, 2004
- [2] Hethcote H.W.
The Mathematics of Infectious Diseases
Siam review, Volume 42, Number 4, December 2000
- [3] Jones D.S. and Sleeman B.D.
Differential Equations and Mathematical Biology
Chapman & Hall/CRC, 2003
- [4] Magdić D.
Uvod u matematičko modeliranje
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Katedra za modeliranje, optimiranje i automatizaciju,
<http://www.ptfos.unios.hr/joomla/modeli/images/files/prezentacije/Uvod%20u%20matematičko%20modeliranje.pdf>
- [5] Marić V. i Budinčević M.
Diferencijalne i diferencne jednačine
Prirodno-matematički fakultet, Departman za matematiku i informatiku u Novom Sadu, 2005
- [6] Miklós F.
Dinamical Models in Biology
Academic Press, 2001
- [7] Perelson A.S., Kirschner D.E. and De Boer R.
Dynamics od HIV Infection of CD4+ T Cells
Theoretical division, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, 1992
- [8] Perelson A.S. and Nelson P.W.
Mathematical Analysis of HIV-I Dynamics in Vivo
Siam review, Volume 41, Number 1, March 1999

- [9] Takači A.
Skripta za matematičko modeliranje
Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Departman za matematiku i informatiku, 2006
- [10] Takači A. i Mijatović D.
Mathematical and Simulation Models in Anylogic Program
University of Novi Sad, Faculty of Science, Department of Mathematics and Informatics, ebook, 2011
- [11] Teodorović S.
Neke diferencijalne jednačine sa primenama u biologiji
Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Departman za matematiku i informatiku, 2012
- [12] http://www.bionet-skola.com/w/HIV_virus
(17.06.2014.)
- [13] <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV>
(17.06.2014.)
- [14] <http://www.biolozi.net/upload/RETROVIRUSI.pdf>
(17.06.2014.)
- [15] <http://www.medterms.com>
(17.06.2014.)
- [16] <http://www.sciencedaily.com>
(17.06.2014.)
- [17] <http://www.wikipedia.org>
(16.11.2014.)

Biografija



Sanja Teodorović rođena je 29. avgusta 1988. godine u Novom Sadu. Osnovnu školu "Vasa Stajić" završila je u Novom Sadu 2003. godine, sa prosečnom ocenom 5,00 i „Vukovom diplomom“. Gimnaziju „Jovan Jovanović Zmaj“ u Novom Sadu, prirodno-matematički smer, završila je školske 2006/2007 godine, sa prosečnom ocenom 5,00, „Vukovom diplomom“ i „Zmajevom poveljom“.

Školske 2007/2008 upisala je osnovne akademske studije na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu, Departmana za matematiku i informatiku, odsek za matematiku, na studijskom programu Matematičar-inženjer matematike. Dana 04.10.2012. godine diplomirala je sa prosečnom ocenom 8,19 i stekla stručni naziv Diplomirani matematičar.

Školske 2012/2013 upisala je master studije primenjene matematike na istom fakultetu. Zaključno sa septembarskim ispitnim rokom 2013. godine, položila je sve ispite predviđene nastavnim planom i programom sa prosečnom ocenom 8,25.

Ključna dokumentacija

UNIVERZITET U NOVOM SADU PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumentacije:

TD

Monografska dokumentacija

Tip zapisa:

TZ

Tekstualni štampani materijal

Vrsta rada:

VR

Master rad

Autor:

AU

Sanja Teodorović

Mentor:

MN

Prof. dr Arpad Takači, redovni profesor

Naslov rada:

NR

Analiza matematičkih modela u raznim oblastima medicine i srodnim naukama

Jezik publikacije:

Srpski (latinica)

JP

Jezik izvoda: sr/en

JI

Zemlja publikacije: Republika Srbija

ZP

Uže geografsko područje: AP Vojvodina

UGP

Godina: 2014

GO

Izdavač: Autorski reprint

IZ

Mesto i adresa: Novi Sad, Departman za matematiku i informatiku, Prirodno-matematički fakultet
Trg Dositeja Obradovića br. 4

MA

Fizički opis rada: 6/71/261/0/2/7/0

(broj poglavlja/ strana/ lit.citata/ tabela/ slika/ grafika/ priloga)

FO

Naučna oblast: Matematika

NO

Naučna disciplina: Matematičko modeliranje

ND

Predmetna odrednica/Ključne reči:

matematički model, epidemija, HIV, medicina, sistem, obicne diferencijalne jednačine

PO/UDK

Čuva se:

Biblioteka departmana za matematiku i informatiku, Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića br. 4, Novi Sad

ČU

Važna napomena:

/

VN

Izvod:

U radu se analiziraju matematički modeli iz različitih oblasti medicine, biologije i drugih srodnih nauka, a poseban osvrt dat je na analizu virusa HIV.

U uvodu su date osnovne definicije i teoreme potrebne za rad. Takođe su objašnjeni i neki osnovni pojmovi koji su korišćeni u daljem radu.

U radu su dati primeri matematičkih modela koji opisuju različite epidemije i pod različitim uslovima.

Posebno je obrađeno nekoliko različitih modela virusa HIV, kao i nekoliko različitih vrsta lečenja istog.

IZ

Datum prihvatanja teme od strane NN veća:

DP

Datum odbrane:

DO

Članovi komisije:

(Naučni stepen/ ime i prezime/ zvanje/ fakultet)

KO

Predsednik:

Prof. dr Dušanka Perišić, redovni profesor,
Prirodno-matematički fakultet u Novom
Sadu, Departman za matematiku i
informatiku

Mentor:

Prof. dr Arpad Takači, redovni profesor,
Prirodno-matematički fakultet u Novom
Sadu, Departman za matematiku i
informatiku

Član:

Prof. dr Ivana Štajner-Papuga, vanredni
profesor, Prirodno-matematički fakultet u
Novom Sadu, Departman za matematiku i
informatiku

Key documentation

UNIVERSITY OF NOVI SAD

FACULTY OF SCIENCE

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

DT

Monograph type

Type of record:

TR

Printed text

Content code:

CC

MSc thesis

Author:

AU

Sanja Teodorović

Mentor:

MN

Arpad Takači, Ph.D., full professor

Title:

TI

Mathematical Model Analysis in Different
Areas of Medicine and Science

Language of text:

Serbian (Latin)

LT

Language of abstract: en/sr

LA

Country of publication: Republic of Serbia

CP

Locality of publication: AP Vojvodina

LP

Publication year: 2014

PY

Publisher: Author's reprint

PU

Publication place: Novi Sad, Department of Mathematics and Informatics, Faculty of Science, Trg Dositeja Obradovića no. 4

PP

Physical description: 6/71/261/0/2/7/0

(chapter/ pages/ literature/ tables/ pictures/
graphs/appendix)

PD

Scientific field: Mathematics

SF

Scientific discipline: Mathematical modelling

SD

Key words:

mathematical model, epidemics, HIV, medicine, system, ordinary differential equations

UC

Holding data:

Library of Department of Mathematics and Informatics, Faculty of Science, Trg Dositeja Obradovića no. 4, Novi Sad

HD

Note:

/

N

Abstract:

In this paper we analyzed mathematical models from various fields of medicine, biology and other sciences, and also a special emphasis was given to the analysis of the HIV virus.

In the introduction, some basic definitions and theorems required for further work were given. Some basic terms that are used in further work are also explained.

The paper gave examples of mathematical models that describe the various epidemics and under different conditions.

In particular, a number of different models of HIV virus were given, as well as several different types of treatment thereof.

AB

Accepted on Scientific Board on:

AS

Defended:

DE

Thesis Defend Board:

(degree/name/surname/title/faculty)

KO

Chairman:

Dušanka Perišić, Ph.D., full professor,
Faculty of Science in Novi Sad, Department
of Mathematics and Informatics

Mentor:

Arpad Takači, Ph.D., full professor, Faculty
of Science in Novi Sad, Department of
Mathematics and Informatics

Member:

Ivana Štajner-Papuga, Ph.D., associate
professor, Faculty of Science in Novi Sad,
Department of Mathematics and Informatics