Dinamika stohastičkog modela interakcije ćelija imunog sistema sa česticama virusa KOVID-19

Vuk Vujović

RAF naučna tribina

Univerzitet Union
Računarski fakultet

Oktobar 2026.

Stohastički epidemiološki modeli

- U epidemiologiji zaraznih bolesti, matematičko modeliranje je alat sa velikim spektrom primene.
- Začetnikom matematičkog modeliranja širenja bolesti se smatra dansko-švajcarski fizičar Danijel Bernuli.
- Najšira klasifikacija matematičkih modela koji se koriste u epidemiologiji je na determinističke i stohastičke modele.
- Stohastički modeli predstavljaju uopštenja odgovarajućih determinističkih modela.
- Predavanje *Dinamika stohastičkog modela interakcije ćelija imunog sistema sa česticama virusa KOVID-19* bavi se primenom teorije stohastičkih diferencijalnih jednačina u epidemiologiji i imunologiji.

Stohastičke diferencijalne jednačine

- Realni sistemi, koji su predmet proučavanja različitih naučnih disciplina, su vrlo često podložni slučajnim uticajima, tako da se, u većini slučajeva, njihovo ponašanje ne može matematički precizno opisati determinističkim modelima. Da bi se taj nedostatak determinističkih modela prevazišao, razmatraju se stohastičke diferencijalne jednčine koje uključuju slučajne uticaje opisane pomoću belog šuma.
- Teorija stohastichčkih diferencijalnih jednačina počela je da se razvija u okviru teorije stohastičkih procesa 50-ih godina prošlog veka. Nezavisno jedan od drugog, ovu teoriju su razvili Josif Iljič Gihman i K. Ito. Danas je opšteprihvaćena terminologija koju je uveo Ito.
- Stohastičke diferencijalne jednachine nalaze primenu u mnogim disciplinama, uključujući pre svega inženjerstvo, ekonomiju, finansije, fiziku, biologiju, itd. Stohastički modeli sadrže „beli šum" koji predstavlja generalisani izvod Vinerovog procesa, tj. $\xi(t) = \dot{w}(t)$.

1. Osnovna stohastička diferencijalna jednačina

Najčešći oblik Itô-ove stohastičke diferencijalne jednačine je

$$dX(t) = b(t, X(t))\,dt + \sigma(t, X(t))\,dW(t)$$

gde je:

- $X(t)$ – stohastički proces,
- $b(t, X(t))$ – **drift** koeficijent,
- $\sigma(t, X(t))$ – koeficijent difuzije,
- $W(t)$ – standardno Braunovo kretanje.

Integralni oblik:

$$X(t) = X(0) + \int_0^t b(s, X(s))\,ds + \int_0^t \sigma(s, X(s))\,dW(s).$$

2. Stohastička diferencijalna jednačina sa kašnjenjem

Kod sistema sa kašnjenjem buduća dinamika zavisi i od **prethodnog stanja sistema**.

$$dX(t) = b(t, X(t), X(t-\tau))\,dt + \sigma(t, X(t), X(t-\tau))\,dW(t)$$

gde je $\tau > 0$ vreme kašnjenja.

Potrebno je zadati i početnu istoriju procesa:

$$X(t) = \varphi(t), \qquad t \in [-\tau, 0].$$

Osnovna ideja

Vrednost $X(t)$ ne zavisi samo od trenutnog stanja $X(t)$, već i od prethodnog stanja $X(t-\tau)$.

3. SDE sa Markovljevim prelazima

Neka je $r(t)$ Markovljev lanac sa konačnim skupom stanja

$$\mathcal{S} = \{1, 2, \ldots, m\}.$$

Tada sistem može menjati režim rada prema procesu $r(t)$:

$$\boxed{dX(t) = b(t, X(t), r(t))\, dt + \sigma(t, X(t), r(t))\, dW(t)}$$

Markovljev lanac opisan je matricom intenziteta

$$Q = (q_{ij})_{m \times m}.$$

Za malo $\Delta t > 0$ važi

$$\mathbb{P}\{r(t + \Delta t) = j \mid r(t) = i\} = q_{ij}\Delta t + o(\Delta t), \qquad i \neq j.$$

Interpretacija

Koeficijenti sistema menjaju se u zavisnosti od trenutnog Markovljevog režima $r(t)$.

4. SDE sa Levijevim skokovima

Ako sistem, pored kontinuiranih fluktuacija, može imati i **nagla skokovita menjanja**, koristi se model sa skokovima:

$$dX(t) = b(t, X(t^-))\,dt + \sigma(t, X(t^-))\,dW(t) + \int_{\mathbb{R}} \gamma(t, X(t^-), z)\,\widetilde{N}(dt, dz)$$

gde je:

- $X(t^-)$ – stanje neposredno pre trenutka t,
- $N(dt, dz)$ – Poasonova slučajna mera,
- $\widetilde{N}(dt, dz)$ – kompenzovana Poasonova mera,
- $\gamma(t, X, z)$ – veličina skoka,
- $\nu(dz)$ – Levijeva mera.

Kompenzovana mera je

$$\widetilde{N}(dt, dz) = N(dt, dz) - \nu(dz)\,dt.$$

Deterministički model interakcije virusa KOVID-19 i imunoloških ćelija

Y. Fadaei, F. A. Rihan, C. Rajivganthi

Immunokinetic Model for COVID-19 Patients, Complexity, 2022 (2022)

- Deterministički model

$$\begin{aligned} D^{\alpha}S(t) &= a_1 S(t)(1 - bS(t)) - d_{st}S(t)\mathcal{F}(S,T) - d_{sn}S(t)N(t) - d_1 S(t) \\ D^{\alpha}T(t) &= b_t + r\mathcal{G}(S)T(t) + e_1 N(t)S(t) - qT(t)S(t) - d_t T(t) \\ D^{\alpha}N(t) &= b_n + k\mathcal{G}(S)N(t) - d_{ns}N(t)S(t) - d_n N(t), \quad t \geq 0, \end{aligned} \tag{1}$$

  sa početnim uslovom: $S(0) = S_0,\ T(0) = T_0,\ N(0) = N_0$.
- Model prikazuje fenomene poput „iscrpljenja imuniteta" (***immune exhaustion***) i „produženog kovida" (***Long COVID***)
- $\mathcal{F}(S,T) = \frac{\left(\frac{T}{S}\right)^{\alpha}}{z+\left(\frac{T}{S}\right)^{\alpha}}$ - frakciona stopa "čišćenja" organizma od virusa,
- $\mathcal{G}(S) = \frac{S^n}{c_1+S^n}$ - stopa aktivacije T-ćelija i NK ćelija koja je izazvana prisustvom čestica virusa

- Parametri modela (1) su opisani na sledeći način:
  a_1 - replikaciona stopa virusa KOVID-19,
  $\frac{1}{b}$ - kapacitet, tj. maksimalan broj čestica virusa KOVID-19,
  d_{st} - stopa lize (uništavanja, razgradnje) virusa od strane $CD8^+$ T-ćelija,
  d_{sn} - stopa smrtnosti ćelija virusa uzrokovana od strane NK ćelija,
  d_1 - prirodna stopa smrtnosti ćelija virusa,
  b_t - stopa proliferacije (deobe) $CD8^+$ T-ćelija,
  r - stopa aktivacije $CD8^+$ T-ćelija,
  e_1 - stopa reprodukcije $CD8^+$ T-ćelija izvazvana lizom virusa od NK ćelija,
  q - stopa inaktivacije $CD8^+$ T-ćelija koja je izvazvana virusom,
  d_t - prirodna stopa smrtnosti T-ćelija,
  b_n - stopa proliferacije (deobe) NK ćelija,
  k - stopa aktivacije NK ćelija,
  d_{ns} - stopa inaktivacije NK ćelija,
  d_n - prirodna stopa smrtnosti NK ćelija.

Konstrukcija stohastičkog modela

- $r \to r + \sigma_1 \dot{w}_1$, $k \to k + \sigma_2 \dot{w}_2$, $\dot{w}_1$ i $\dot{w}_2$ Gausovi beli šumovi sa intenzitetima σ_1^2 i σ_2^2, respektivno

$$\begin{aligned}
dS(t) &= \Big[a_1(\xi(t))S(t)\left(1-b(\xi(t))S(t)\right) - d_{st}(\xi(t))S(t)\mathcal{F}(S,T) - d_{sn}(\xi(t))S(t)N(t) \\
&\quad - d_1(\xi(t))S(t)\Big]dt \\
dT(t) &= \Big[b_t(\xi(t)) + r(\xi(t))\mathcal{G}(S)T(t) + e_1(\xi(t))N(t)S(t) - q(\xi(t))T(t)S(t) \\
&\quad - d_t(\xi(t))T(t)\Big]dt + \sigma_1(\xi(t))\mathcal{G}(S)T(t)dw_1(t) \qquad (2) \\
dN(t) &= \left[b_n(\xi(t)) + k(\xi(t))\mathcal{G}(S)N(t) - d_{ns}(\xi(t))N(t)S(t) - d_n(\xi(t))N(t)\right]dt \\
&\quad + \sigma_2(\xi(t))\mathcal{G}(S)N(t)dw_2(t), \quad t \geq 0,
\end{aligned}$$

sa početnim uslovom

$$S(0) = S^0, T(0) = T^0, N(0) = N^0, \qquad (3)$$

- Lanac Markova $\xi = \{\xi(t), t \leq 0\}$ neprekidan zdesna, nezavisan od w_1 i w_2 i ergodičan.

Egzistencija i jedinstvenost globalnog rešenja

Teorema:

Za proizvoljan početni uslov (3), sistem (2) ima jedinstveno globalno rešenje $(S(t), T(t), N(t))$, za $t \geq 0$. Štaviše, rešenje ostaje u $\mathbb{R}^3_+$ sa verovatnoćom 1.

Definiše se oblast

$$\Theta = \{(S, N, T) \in \mathbb{R}^3_+ | 0 < S(t) \leq \frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1}, N > 0, T > 0\} \tag{4}$$

Teorema:

Oblast Θ je skoro izvesno pozitivno invarijantan skup za sistem (2), tj. ako je $(S^0, T^0, N^0) \in \Theta$ tada je

$$\mathbb{P}((S(t), T(t), N(t)) \in \Theta) = 1,$$

za proizvoljno $t \geq 0$.

Egzistencija stacionarne raspodele

Neka je $\mathcal{J} = \frac{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l \Lambda(l)}{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l u(l) \sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l v(l) \sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l b_t(l) \sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l b_n(l)}$, gde je :

- $\Lambda(l) = b_t(l) b_n(l) (d_t(l) - r(l))(d_n(l) - k(l))$,
- $u(l) = \frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1} q(l) + d_t(l) + \frac{\sigma_1^2(l)}{2}$
- $v(l) = \frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1} d_{ns}(l) + d_n(l) + \frac{\sigma_2^2(l)}{2}$.

Teorema:

Neka za parametre sistema (2) važi uslov $\mathcal{J} > 1$ kao i uslovi,

$$\hat{d}_t > \check{r}, \tag{5}$$
$$\hat{d}_n > \check{k}, \tag{6}$$
$$\check{e}_1 \check{b}_n < \hat{d}_{ns} \hat{b}_t, \tag{7}$$

Tada rešenje $(S(t), T(t), N(t)), t \geq 0$ sistema (2) ima jedinstvenu ergodičnu stacionarnu raspodelu u Θ za proizvoljnu početnu vrednost $(S^0, T^0, N^0) \in \Theta$.

Iskorenjivanje bolesti

Teorema:

Ukoliko važi uslov

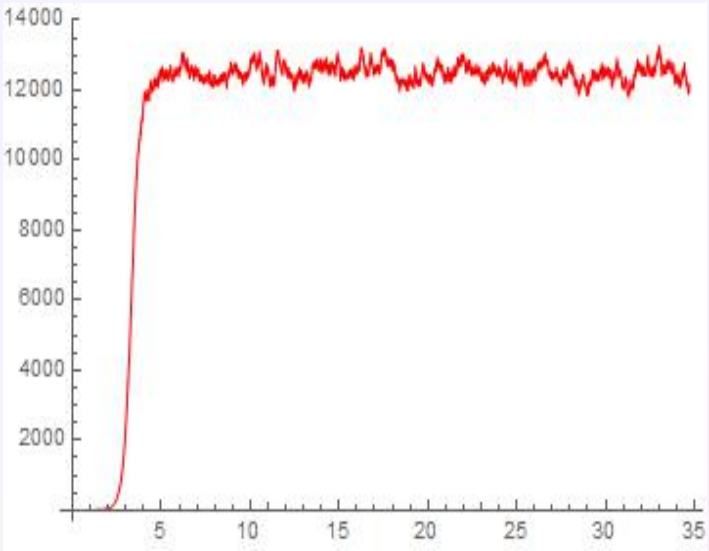
$$\sum_{k=1}^{\bar{M}} \pi_k \left(a_1(k) - d_1(k)\right) < 0, \tag{8}$$

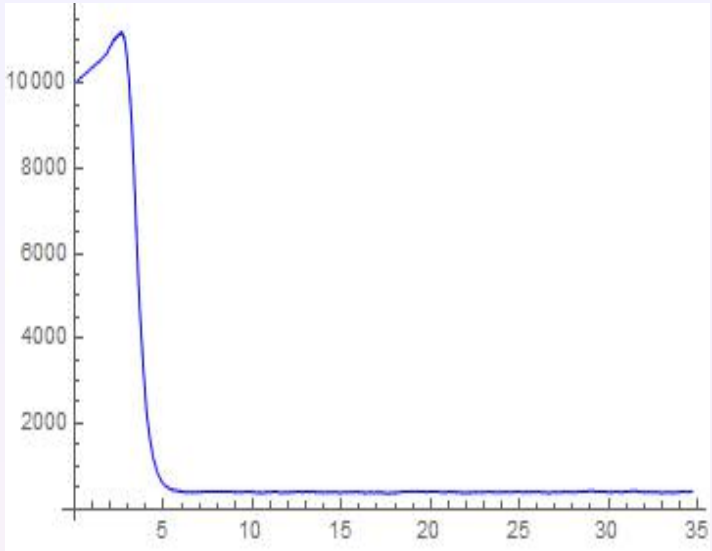
tada broj čestica virusa S sistema (2) skoro izvesno eksponencijalno teži nuli.

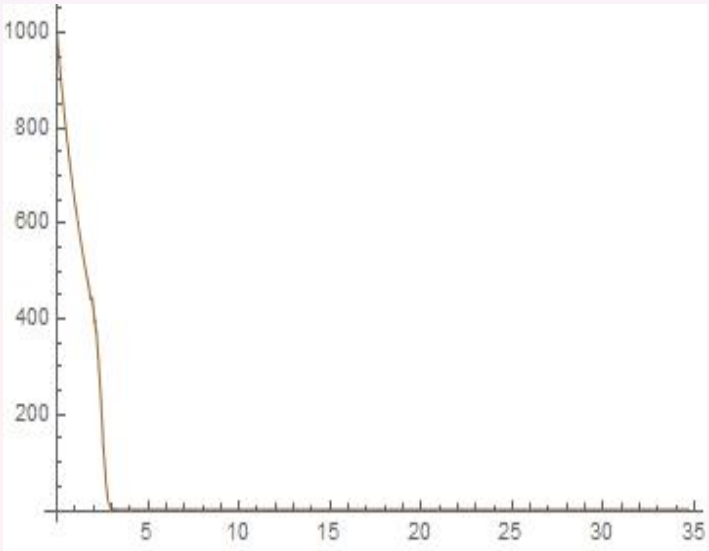
Primer

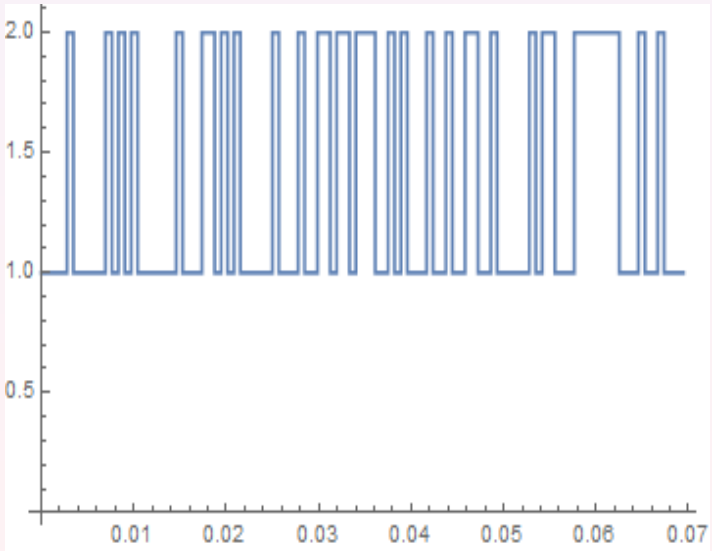
- Posmatraju se parametri imunog sistema pacijenata obolelih od virusa COVID-19 i procenjuje broj čestica virusa u krvi (kvantitativni PCR) koji su smešteni u bolnici u Minhenu.
- Lanac Markova sa dva stanja: $\mathbb{S} = \{1, 2\}$.
- Generatorska matrica:
$$\Gamma = \begin{bmatrix} -2 & 2 \\ 3 & -3 \end{bmatrix}.$$
- Stacionarna raspodela: $\pi = (\pi_1, \pi_2) = (0.6, 0.4)$.
- Jedinica vremena je $\Delta t = \frac{1}{24 \cdot 60}$ dan.
- Početni uslov
$$(S(0), T(0), N(0), r(0)) = \left(10^{-2}, 10^4, 10^3, 1\right). \tag{9}$$

Parametar	Jedinica	Vrednost 1	Vrednost 1
a_1	1/dan	**2.86**	**6.87**
b	ml/(RNA kopija)	e^{-9}	$e^{-9.9}$
d_{st}	1/dan	**0.0275**	**0.3**
d_{sn}	ml/ćelija (dan)	$1.2 \cdot e^{-11}$	$2 \cdot e^{-10}$
d_1	1/dan	**0.001**	**0.1**
b_t	ml/ćelija (dan)	**500**	**1500**
r	1/dan	**0.001**	**0.0021**
e_1	ml/(RNA kopija)	$2.1 \cdot e^{-5}$	$1.1 \cdot e^{-5}$
q	ml/(RNA kopija)	$1.1 \cdot e^{-10}$	$9.5 \cdot e^{-10}$
d_t	ml/ćelija (dan)	**0.03**	**0.8**
b_n	ćelija/ml (dan)	**100**	**84**
k	ćelija/ml (dan)	**0.002**	**0.017**
d_{ns}	ml/(RNA kopija) (dan)	$1.02 \cdot e^{-5}$	$1.02 \cdot e^{-4}$
d_n	1/dan	$4.2 \cdot e^{-2}$	$4.21 \cdot e^{-2}$
z	/	**0.01**	**0.1**
c_1	/	e^3	e^6
α	/	**0.95**	**0.98**
n	/	**2**	/
σ_1^2	/	**0.0002**	**0.0000001**
σ_2^2	/	**0.02**	**0.093**


14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
5
10
15
20
25
30
35


10000
8000
6000
4000
2000
5
10
15
20
25
30
35


1000
800
600
400
200
5
10
15
20
25
30
35


2.0
1.5
1.0
0.5
0.01
0.02
0.03
0.04
0.05
0.06
0.07

Hvala na pažnji!!!