УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ
ДЕПАРТМАН ЗА МАТЕМАТИКУ

Вук В. Вујовић

ДИНАМИКА НЕКИХ СТОХАСТИЧКИХ МОДЕЛА ШИРЕЊА БОЛЕСТИ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2023.

UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS
DEPARTMENT OF MATHEMATICS

Vuk V. Vujović

DYNAMICS OF SOME STOHASTIC MODELS OF DISEASE SPREAD

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	др Марија Крстић, ванредовни професор, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу
Наслов:	Динамика неких стохастичких модела ширења болести
Резиме:	Тема ове докторске дисертације је примена стохастичких диференцијалних једначина у моделирању ширења неких болести (болести зависности, инфективних и хематолошких болести). Полазећи од већ постојећих модела, стохастичким пертурбацијама се формира систем стохастичких диференцијалних једначина чија се динамика детаљно проучава. У том смеру, најпре се за сваки од разматраних модела показује егзистенција и јединственост позитивног решења, што је неопходно с обзиром на природу проблема који се посматра. Централни део рада односи се на динамичка својства разматраних модела: искорењивање или опстанак болести у популацији. Теоријски резултати су илустровани помоћу реалних података. Добијене симулације показују да конструисани модели и теоријски резултати добро описују реалност.
Научна област:	Математичке науке
Научна дисциплина:	Стохастичка анализа
Кључне речи:	Егзистенција и јединственост глобалног позитивног решења, ергодичка стационарна расподела, искорењивање болести , неперзистентност у средњем, перзистентност у средњем, стохастичке диференцијалне једначине, стохастички епидемиолошки модели, стохастички модели интеракције имунолошких и заражених ћелија, стохастичка стабилност, формула Итоа
УДК:	519.219:616-037 (043.3)
CERIF класификација:	P130: Функције, диференцијалне једначине

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Marija Krstić, PhD, associated professor at Faculty of Sciences and Mathematics, University of Niš
Title:	Dynamics of some stochastic models of disease spread
Abstract:	The topic of this doctoral dissertation is the application of stochastic differential equations in epidemiology in the modeling of the spread of some diseases (addiction, infectious and hematological diseases). Based on the existing deterministic models, by using appropriate stochastic perturbation, the system of stochastic differential equations is obtained. The dynamics of such stochastic models are studied throughout this dissertation. In that sense, bearing in mind the nature of the problem under consideration, for each of the obtained models the existence and uniqueness of a global positive solution is shown. The central part of the paper deals with the dynamical properties of the considered models: extinction or persistence of the disease in the population. To illustrate the obtained theoretical results, numerical illustrations with real life data are carried out. The obtained simulations show that the theoretical results coincide with real data.
Scientific Field:	Mathematics
Scientific Discipline:	Stochastic analysis
Key Words:	Ergodic stationary distribution, Existence and uniqueness of the global positive solution, Extinction of disease, Itôs Formula, Non-persistence in mean, Persistence in mean, Stability in Probability, Stochastic differential equations, Stochastic epidemic models, Stochastic models of the interaction of immune and infected cells
UDC:	519.219:616-037 (043.3)
CERIF Classification:	P130: Functions, differential equations

Прилог 4/1

ПРИРОДНО - МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ
НИШ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Редни број, **РБР**:	
Идентификациони број, **ИБР**:	
Тип документације, **ТД**:	Монографска
Тип записа, **ТЗ**:	Текстуални / графички
Врста рада, **ВР**:	Докторска дисертација
Аутор, **АУ**:	Вук В. Вујовић
Ментор, **МН**:	Марија С. Крстић
Наслов рада, **НР**:	Динамика неких стохастичких модела ширења болести
Језик публикације, **ЈП**:	Српски
Језик извода, **ЈИ**:	Српски / енглески
Земља публиковања, **ЗП**:	Србија
Уже географско подручје, **УГП**:	Србија
Година, **ГО**:	2023.
Издавач, **ИЗ**:	Ауторски репринт
Место и адреса, **МА**:	Ниш, Вишеградска 33.
Физички опис рада, **ФО**: (поглавља/страна/ цитата/табела/слика/графика/прилога)	150 страна / 22 графика
Научна област, **НО**:	Математичке науке
Научна дисциплина, **НД**:	Стохастичка анализа
Предметна одредница/Кључне речи, **ПО**:	Егзистенција и јединственост глобалног позитивног решења, ергодичка стационарна расподела, искорењивање болести , неперзистентност у средњем, перзистентност у средњем, стохастичке диференцијалне једначине, стохастички епидемиолошки модели, стохастички модели интеракције имунолошких и заражених ћелија, стохастичка стабилност, формула Итоа
УДК	519.219:616-037 (043.3)
Чува се, **ЧУ**:	Библиотека
Важна напомена, **ВН**:	

Извод, **ИЗ**:	Тема ове докторске дисертације је примена стохастичких диференцијалних једначина у моделирању ширења неких болести (болести зависности, инфективних и хематолошких болести). Полазећи од већ постојећих модела, стохастичким пертурбацијама се формира систем стохастичких диференцијалних једначина чија се динамика детаљно проучава. У том смеру, најпре се за сваки од разматраних модела показује егзистенција и јединственост позитивног решења, што је неопходно с обзиром на природу проблема који се посматра. Централни део рада односи се на динамичка својства разматраних модела: искорењивање или опстанак болести у популацији. Теоријски резултати су илустровани помоћу реалних података. Добијене симулације показују да конструисани модели и теоријски резултати добро описују реалност.
Датум прихватања теме, **ДП**:	18.04.2022.
Датум одбране, **ДО**:	уписује се накнадно руком
Чланови комисије, **КО**: Председник:	
Члан:	
Члан, ментор:	

Образац Q4.09.13 - Издање 1

Прилог 4/2

	ПРИРОДНО - МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ **НИШ**
	KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number, **ANO**:	
Identification number, **INO**:	
Document type, **DT**:	Monograph
Type of record, **TR**:	Textual / graphic
Contents code, **CC**:	Doctoral dissertation
Author, **AU**:	Vuk V. Vujović
Mentor, **MN**:	Marija S. Krstić
Title, **TI**:	Dynamics of some stochastic models of disease spread
Language of text, **LT**:	Serbian
Language of abstract, **LA**:	Serbian / English
Country of publication, **CP**:	Serbia
Locality of publication, **LP**:	Serbia
Publication year, **PY**:	2023
Publisher, **PB**:	Author’s reprint
Publication place, **PP**:	Niš, Višegradska 33.
Physical description, **PD**: (chapters/pages/ref./tables/pictures/graphs/appendixes)	150 pages / 22 graphs
Scientific field, **SF**:	Mathematics
Scientific discipline, **SD**:	Stochastic analysis
Subject/Key words, **S/KW**:	Ergodic stationary distribution, Existence and uniqueness of the global positive solution, Extinction of disease, Itôs Formula, Non-persistence in mean, Persistence in mean, Stability in Probability, Stochastic differential equations, Stochastic epidemic models, Stochastic models of the interaction of immune and infected cells
UC	519.219:616-037 (043.3)
Holding data, **HD**:	**Library**
Note, **N**:	

Abstract, **AB**:	The topic of this doctoral dissertation is the application of stochastic differential equations in epidemiology in the modeling of the spread of some diseases (addiction, infectious and hematological diseases). Based on the existing deterministic models, by using appropriate stochastic perturbation, the system of stochastic differential equations is obtained. The dynamics of such stochastic models are studied throughout this dissertation. In that sense, bearing in mind the nature of the problem under consideration, for each of the obtained models the existence and uniqueness of a global positive solution is shown. The central part of the paper deals with the dynamical properties of the considered models: extinction or persistence of the disease in the population. To illustrate the obtained theoretical results, numerical illustrations with real life data are carried out. The obtained simulations show that the theoretical results coincide with real data.
Accepted by the Scientific Board on, **ASB**:	April 18, 2022.
Defended on, **DE**:	
Defended Board, **DB**: President:	
Member:	
Member, Mentor:	

Образац Q4.09.13 - Издање 1

Предговор

Докторска дисертација *Динамика неких стохастичких модела ширења болести* бави се применом теорије стохастичких диференцијалних једначина у епидемиологији и имунологији. Различити случајни утицаји животне средине имају пресудну улогу на ширење и развој заразних болести, али се не могу описати помоћу детерминистичких модела. Из тог разлога, имајући у виду да животна средина значајно утиче на понашање популационих група и циркулацију заразних болести унутар истих, разматрани модели описани су различитим типовима стохастичких диференцијалних једначина, у зависности од тога на који начин је утицај средине укључен у њих. Актуелности теме докторске дисертације доприноси доскорашња ситуација са вирусом КОВИД-19 који је променио животе људи широм планете Земље, однევши преко 5,5 милиона живота у свету. Из тог разлога, суочавајући се са тежњом човечанства за контролисањем ширења разних епидемија, јавља се потреба за употребом математичких метода.

Да се ширење болести повинује законима који се могу математички описати уочено је у XVIII веку. Зачетником математичког моделирања ширења болести се сматра данско-швајцарски физичар Данијел Бернули[1] који је 1766. математичким моделом описао ширење малих богиња. Нешто касније и други физичари почели су да се баве математичким моделирањем ширења болести. Пре свих, издвајају се Андерсон Греј Макендрик[2] и Вилијам Огивли Кермак[3], који су представили једноставан детерминистички модел којим се успешно описује понашање већине, у то време, познатих епидемијских болести. У том моделу укупна популација је подељена у три класе: особе подложне болести (*susceptible*), заражене особе (*infected*) и опорављене особе (*recovered*). Овакав тип епидемиолошког модела назива се СИР епидемиолошки модел код кога је основна претпоставка да опорављене јединке стичу трајни имунитет на болест, тако да не могу да се поново заразе.

Поред ширења болести, у дисертацији се разматра и интеракција имунолошких ћелија организма са вирусним честицама и туморским ћелијама.

Вредности параметара епидемиолошких модела могу да варирају током времена на случајан начин због изложености великом броју непредвидивих фактора из окружења. Из тог разлога стохастички епидемиолошки модели дају реалну слику стварности. Посебно су значајни у случајевима када се ради са малим популацијама јер су код њих варијације параметара модела израженије. Због тога су у овој дисертацији параметри детерминистичких модела ширења

[1] *Daniel Bernoulli*
[2] *Anderson G. McKendrick*
[3] *William O. Kermack*

неких болести пертурбовани и формирани су стохастички модели. На пример, имајући у виду случајну природу контаката међу јединкама неке популације, може се претпоставити да су стопе заражавања или смртности случајне. Из тог разлога се стохастички модел формира пертурбовањем неке од њих. На тај начин се добија модел који не наслеђује еквилибријуме (положаје равнотеже) одговарајућег детерминистичког модела, па се у том случају одређују услови који треба да важе за параметре модела, тако да долази до искорењивања болести из популације. Такође, могу се одредити и услови који обезбеђују контролисани опстанак болести у популацији. Са истом мотивацијом, разматра се и понашање стохастичког модела око еквилибријума одговарајућег детерминистичког модела. Са друге стране, уколико се претпостави да су стохастичке пертурбације типа Гаусовог[4] белог шума и да су директно пропорционалне удаљености променљивих од њихових еквилибријумских вредности, добијају се стохастички модели који наслеђују еквилибријуме одговарајућих детерминистичких модела. Овакав приступ су представили и развили Едоардо Берета[5], Владимир Колмановски[6] и Леонид Шајхет[7] 1998. За овако формиране стохастичке моделе се испитује стабилност еквилибријума.

Теорија стабилности стохастичких диференцијалних једначина омогућава налажење довољних услова за параметре једначине, под којима је тривијални еквилибријум модела стабилан у неком смислу. У теорији стабилности постоји више метода за проучавање стабилности тривијалног решења стохастичких диференцијалних једначина. У дисертацији је коришћен метод који су Колмановски и Шајхет представили за различите типове стохастичких диференцијалних једначина, а заснива се на конструкцији функција и функционала Љапунова. Овај метод се заснива не методу који је 1892. развио руски математичар А. М. Љапунов[8] за испитивање стабилности обичних диференцијалних једначина.

Дисертација садржи резултате који су изложени у четири главе.

Прва глава је уводног карактера и у њој су наведени основни појмови и резултати теорије стохастичких процеса и стохастичких диференцијалних једначина. Наведен је и појам ергодичке стационарне расподеле као и услови под којима различити типови стохастичких диференцијалних једначина поседују ову расподелу.

У другој глави дисертације разматрају се стохастички модели ширења хепатитиса Ц са стадијумом изолације. Конструишу се три стохастичка модела, увођењем случајности типа Гаусовог белог шума у детерминистички модел који је представљен у [28].

Имајући у виду редослед излагања наведених модела, први је добијен пертурбовањем ефективне контактне стопе, што је и природна претпоставка, јер су путеви заражавања случајни. За тако формиран стохастички систем, најпре је показана егзистенција и јединственост глобалног решења. Потом се одређују

[4] *Carl F. Gauss*
[5] *Edoardo Beretta*
[6] *Vladimir B. Kolmanovskii*
[7] *Leonid Shaikhet*
[8] *Aleksandr M. Lyapunov*

услови за параметре модела под којима долази до искорењивања болести али и њеног опстанка у популацији. Теоријски резултати су илустровани примером са реалним параметрима. Резултати овог дела дисертације су објављени у раду [100].

Детерминистички модел који је представљен у [28] поседује два еквилибријума: еквилибријум без болести (тривијалан еквилибријум) и ендемски еквилибријум. У складу са тим, преостала два стохастичка система у овој глави су конструисана на следећи начин: претпоставља се да је детерминистички систем изложен стохастичким пертурбацијама типа Гаусовог белог шума, чији је интензитет директно пропорционалан разлици случајних процеса од вредности одговарајућих компонената наведених еквилибријума. За конструисане моделе се одређују услови под којима су еквилибријум без болести и ендемски еквилибријум стохастички стабилни. Теоријски резултати који се односе на ова два стохастичка модела су оригинални и публикованом раду [99].

Ширење хероинске зависности унутар популације се може упоредити са динамиком заразне болести. Из тог разлога трећа глава односи се на стохастички модел који описује ширење хероинске зависности. Стохастички систем се формира на бази детерминистичког који је представљен у [105], и то пертурбацијом стопе по којој се постаје хероински корисник. Применом одговарајућег функционала Љапунова долази се до услова које је неопходно да задовољавају коефицијенти система да би тривијалан еквилибријум био стохастички стабилан. Такође, испитано је и асимптотско понашање решења у околини ендемског еквилибријума. Глава је заснована на новим резултатима који су публиковани у [37].

У четвртом делу дисертације проучавају се стохастички модели интеракције имунолошких ћелија са зараженим ћелијама. Глава је подељена на три поглавља а сви резултати су нови, оригинални и необјављени.

У првом поглављу разматра се стохастички модел интеракције имунолошких и туморских ћелија. Полазећи од одговарајућег детерминистичког модела [82] за спонтану прогресију и регресију тумора, пертурбовањем стопе активације ћелија имунолошког система, конструише се одговарајући стохастички систем, за који је показано постојање ергодичке стационарне расподеле и особина неперзистентности у средњем. Да су теоријски резултати усаглашени са реалним подацима, илустровано је на примеру малигног Б-ћелијског лимфома.

Друго поглавље односи се на стохастички модел интеракције вируса КОВИД-19 и имунолошких ћелија. Карактеристика овог поглавља је да се поред утицаја Гаусовог белог шума, разматра и утицај обојеног или телеграфског шума. Његов утицај се манифестује случајним прелазима система из једног у неко друго стање. На пример, у случају инфекције КОВИД-19, степен заражавања зависи од броја имунизованих становника, типа соја који је доминантан, а то су све одређена стања у којима се нека популација налази. Стохастички модел се добија пертурбацијом стопа активације различитих типова имунолошких ћелија. За настали модел, доказује се егзистенција ергодичке стационарне расподеле и одређују се условима под којима долази до искорењивања болести.

Треће поглавље Главе 4, односи се на стохастички модел интеракције вируса хепатитиса Ц и имунолошког система. Разматрани модел узима у обзир време које је потребно да протекне од тренутка када вирус доспе у организам домаћина до момента када отпочне да се реплицује - период латенције (мировања) вируса. То се постиже увођењем временског кашњења. Мотивација за овакав приступ је оправдана јер особа не постаје преносилац болести одмах при уносу инфективне честице, већ је потребно да прође известан временски период. Као и за све моделе у дисертацији, и за овај модел је најпре показана егзистенција и јединственост глобалног позитивног решења а потом су одређени услови за параметре модела под којима долази до искорењивања вирусних честица.

У Закључку су изложени неки од отворених проблема и могући правци даљих истраживања.

Овим путем желим да се захвалим свом ментору др Марији Крстић, као и професору др Миљани Јовановић на несебичној помоћи и подршци коју су ми пружиле од почетка докторских студија па све до саме израде дисертације. Захваљујем и свом професору, др Марији Милошевић, на корисним саветима из области нумеричког решавања стохастичких диференцијалних једначина и њихове компјутерске симулације, као и професорима др Драгани Ваљаревић и др Јасмини Ђорђевић на саветима и примедбама које су допринеле побољшању квалитета ове дисертације. Такође, велику захвалност дугујем професору др Светлани Јанковић која ме је својим педагошким приступом усмерила на прави пут научног истраживања.

Посебну захвалност дугујем супрузи Кристини, родитељима Владану и Наташи и свима онима који су ме подржавали и веровали у мене и мој рад и имали неизмерно стрпљење. Овај рад посвећујем мојој Роси.

Садржај

Глава 1

Уводни појмови и резултати теорије стохастичких диференцијалних једначина

У овој глави су садржани неки од резултата теорије стохастичких процеса, као и теорије стохастичких диференцијалних једначина, који ће бити кори-71ени у наредним главама. Детаљнији резултати могу се пронаћи, на пример, у [34],[54],[85]. У Поглављу 1.1 се наводе основни елементи теорије стохастичких процеса као што су: мерљивост, сепарабилност, непрекидност, Марковско[9] својство, стационарност. Брауново[10] кретање (*Винеров*[11] *процес*) је један од најважнијих стохастичких процеса који представља основу за проучавање стохастичких диференцијалних једначина, па се из тог разлога Поглавље 1.2 односи на Брауново кретање и у њему су наведене његове најважније особине. Интеграл Итоа[12] и најважније особине тог интеграла, изложене су у Поглављу 1.3. У Поглављу 1.4 наведене су теореме егзистенције и јединствености решења стохастичких диференцијалних једначина Итоа, као и резултати који се односе на теорију стабилности ових једначина. У докторској дисертацији проучава се динамика неких стохастичких модела ширења болести. Имајући то у виду, потребно је за сваки од система најпре показати да позитивно и глобално решење. У ту сврху, за неке од поменутих модела користи се приступ помоћу $\mathbb{D}-$инваријантности, тако да су у оквиру овог поглавља наведени и основни резултати везани за тај појам. Поглавље 1.5, Одељак 1.5.2 и Поглавље 1.6 се односе на егзистенцију, јединственост и стабилност решења стохастичких функционалних диференцијалних једначина, стохастичких диференцијалних једначина са кашњењем и неутралних стохастичких функционалних диференцијалних једначина, респективно. Основни резултати везани за егзистенцију, јединственост и стабилност решења стохастичких диференцијалних једначина са прелазима Маркова дати су у Поглављу 1.7. Појам ергодичке стационарне расподеле, као и услови под којима различити типови стохастичких диферен-

[9] *Andrey Andreyevich Markov*
[10] *Robert Brown*
[11] *Norbert Wiener*
[12] *Kiyosi Itô*

цијалних једначина поседују ову расподелу, дати су у Поглављу 1.8, док су основни појмови популационе динамике презентовани у Поглављу 1.9. Поглавље 1.10 садржи неке елементарне неједнакости као и интегралну неједнакост Гронвал[13]-Белмана[14]. Ове неједнакости се примењују у доказивању главних резултата у наредним главама.

1.1 Основни појмови теорије стохастичких процеса

Стохастички процеси представљају колекцију временски уређених случајних променљивих. Користе се као математички модели којима се описују системи и појаве за које се сматра да се реализују на случајан начин, као на пример: број возила која прођу кроз раскрсницу у одређеном периоду, број посета неком веб сајту, број елемената у популацији, ширење заразних болести, итд. Стохастички процеси имају широку примену и у биоинформатици, финансијским тржиштима и данас популарном машинском учењу (*machine learning*).

Као последица наглог развоја науке и технике, али и њихове потребе за описивањем појава које се мењају са протоком времена, почетком прошлог века јављају се први зачеци опште теорије стохастичких процеса са циљем да се отклони недостатак класичне теорије вероватноћа којом таква врста појава није могла да се опише и детаљније проучи.

У наставку овог поглавља наведени су основни појмови теорије стохастичких процеса.

Случајне променљиве и стохастички процеси који се наводе у наставку су дефинисани на простору вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ са параметарским скупом $\mathcal{T} \subset \mathbb{R}$, при чему $\mathcal{T}$ може бити интервал облика $[0,\infty)$, $[0,T]$ или $[t_0,T] \subset [0,\infty)$, где параметар $t \in \mathcal{T}$ представља време.

Дефиниција 1.1.1 *Фамилија $X = \{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ случајних мерљивих функција $x(\omega,t) : (\Omega,\mathcal{F}) \to (\mathbb{R}^d, \mathcal{B})$ се назива стохастички процес са фазним простором $(\mathbb{R}^d, \mathcal{B})$ и параметарским скупом $\mathcal{T}$.*

Процес из претходне дефиниције назива се стохастички процес са вредностима у $\mathbb{R}^d$ или d-димензионалан процес. За свако фиксирано $t \in \mathcal{T}$ стохастички процес је случајна променљива. Како је случајна променљива функција од $\omega \in \Omega$ следи да је стохастички процес функција од два аргумента, тј. $\{x(t,\omega) | t \in \mathcal{T}, \omega \in \Omega\}$. Дакле, за фиксирано $t \in \mathcal{T}$, стохастички процес се своди на случајну променљиву $x(t) : \Omega \to \mathbb{R}^d$ која се назива *засек* стохастичког процеса у тренутку t. Са друге стране, за фиксирано $\omega \in \Omega$, стохастички процес постаје реална функција времена $x(t) : \mathcal{T} \to \mathbb{R}^d$, и назива се *трајекторија* или *реализација стохастичког процеса.*

Уколико је параметарски скуп $\mathcal{T}_1$ дискретан, на пример, $\mathcal{T}_1 = \{0,1,2,...\}$, тада се фамилија $\{x(t), t \in \mathcal{T}_1\}$ назива *стохастички процес са дискретним*

---
[13] *Thomas Hakon Gronwall*
[14] *Richard Ernest Bellman*

временом или *случајни низ.* Са друге стране, ако је $t \in \mathbb{R}$ онда се говори о *стохастичком процесу (у ужем смислу).*

У наставку ће бити разматрани искључиво процеси са непрекидним временом.

Стохастички процес одређује фамилију коначно-димензионалних функција расподела

$$F_{t_1,t_2,\ldots,t_n}(x_1,x_2,\ldots,x_n) = \mathbb{P}\{x(t_1) < x_1,\ldots,x(t_n) < x_n\},$$

при чему је $x_i \in \mathbb{R}^d$ и $t_i \in \mathcal{T},\ i = 1,2,\ldots,n,\ n \in \mathbb{N}$.

Да би се дефинисала мера $\mathbb{P}$ на простору Ω, фамилија коначно-димензионалних функција расподела $F_{t_1,t_2,\ldots,t_n}(x_1,x_2,\ldots,x_n)$ треба да задовољава следећа два услова:

- *услов симетрије*, тј. да за сваку пермутацију $(i_1,\ldots,i_n)$ скупа $\{1,\ldots,n\}$ важи

$$F_{t_{i_1},t_{i_2},\ldots,t_{i_n}}(x_1,x_2,\ldots,x_n) = F_{t_1,t_2,\ldots,t_n}(x_1,x_2,\ldots,x_n);$$

- *услов сагласности*, тј. да важи

$$F_{t_1,t_2,\ldots,t_{n-1},t_n}(x_1,x_2,\ldots,x_{n-1},+\infty) = F_{t_1,t_2,\ldots,t_{n-1}}(x_1,x_2,\ldots,x_{n-1}).$$

Фундаментална теорема Данијел[15]–Колмогорова[16] тврди да за сваку фамилију коначно-димензионалних функција расподела која задовољава услове симетрије и сагласности постоји простор вероватноћа $(\Omega,\mathcal{F},\mathbb{P})$ и стохастички процес $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ дефинисан на том простору коме одговара дата фамилија коначно-димензионалних функција расподела.

У одређивању вероватноћа догађаја описаних помоћу стохастичких процеса који су дефинисани на непребројивом параметарском скупу могу се јавити потешкоће. Да би се тај недостатак превазишао, уводи се појам *сепарабилности.*

Дефиниција 1.1.2 *Стохастички процес $X = \{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ је сепарабилан ако постоји пребројив скуп $S \subset \mathcal{T}$ (сепарант) и догађај $\Lambda \subset \Omega$ за који је $\mathbb{P}(\Lambda) = 0$, тако да се за произвољан затворен скуп $F \subset \mathbb{R}^d$ и произвољан отворен интервал $I \subset \mathcal{T}$ скупови*

$$\{\omega : x(\omega,t) \in F,\ t \in I\} \quad \text{и} \quad \{\omega : x(\omega,t) \in F,\ t \in I \cap S\}$$

разликују на подскупу од Λ.

Дуб[17] је показао да се несепарабилност процеса једноставно може превазићи комплетирањем простора вероватноћа. То се постиже додавањем σ-алгебри $\mathcal{F}$ свих подскупова догађаја чија је вероватноћа једнака нули. У циљу формулисања Дубове теореме о сепарабилности стохастичких процеса најпре се уводе појмови *стохастичке еквивалнентости*, *непрекидности* и *мерљивости* стохастичког процеса.

[15] *Daniel Wyler Stroock*
[16] *Andrey Kolmogorov*
[17] *Joseph Leo Doob*

Дефиниција 1.1.3 *Стохастички процеси* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *и* $\{\tilde{x}(t), t \in \mathcal{T}\}$, *дефинисани на истом простору вероватноће и са истим скупом стања, су стохастички еквивалентни ако је*

$$\mathbb{P}\{x(t) = \tilde{x}(t)\} = 1 \text{ за свако } t \in \mathcal{T}.$$

У том случају се каже да је један процес стохастичка модификација (верзија) другог.

Дефиниција 1.1.4 *Стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је мерљив ако је* $x(\omega, t)$ *мерљива функција у односу на* $\mathcal{B}_{\mathcal{T}} \times \mathcal{F}$, *где је* $\mathcal{B}_{\mathcal{T}}$ *Борелово* σ*-поље над* $\mathcal{T}$, *тј. за сваки Борелов скуп* B, *важи* $\{(t, \omega) : x(\omega, t) \in B\} \in \mathcal{B}_{\mathcal{T}} \times \mathcal{F}$.

Дефиниција 1.1.5 *Стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је стохастички непрекидан у тачки* $t_0 \in \mathcal{T}$ *ако за свако* $\varepsilon > 0$ *важи*

$$\mathbb{P}\{|x(t) - x(t_0)| > \varepsilon\} \to 0, \quad t \to t_0. \tag{1.1}$$

Стохастички процес је стохастички непрекидан на скупу $S \subseteq \mathcal{T}$ ако (1.1) важи за свако $t_0 \in S$. У наставку следи Дубова теорема.

Теорема 1.1.1 (Дуб, [11]) *За сваки стохастички непрекидан стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *постоји стохастички еквивалентан, сепарабилан и мерљив стохастички процес* $\{\tilde{x}(t), t \in \mathcal{T}\}$ *дефинисан на истом простору вероватноће и са истим скупом вредности.*

Стохастички процес $\{\tilde{x}(t), t \in \mathcal{T}\}$ из Теореме 1.1.1 се назива *сепарабилна* и *мерљива модификација* стохастичког процеса $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$.

Дефиниција 1.1.6 *Стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је непрекидан у средњем реда* p, *тј.* L_p*-непрекидан, у тачки* $t_0 \in \mathcal{T}$ *ако важи*

$$\mathbb{E}|x(t) - x(t_0)|^p \to 0, \quad t \to t_0. \tag{1.2}$$

Стохастички процес је L_p*-непрекидан* на скупу $S \subseteq \mathcal{T}$ ако (1.2) важи за свако $t_0 \in S$.

Дефиниција 1.1.7 *Стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је скоро извесно непрекидан на сегменту* $[a, b] \subset \mathcal{T}$ *ако су скоро све његове трајекторије непрекидне на* $[a, b]$, *тј. ако важи*

$$\mathbb{P}\{\omega : x(\omega, t) \text{ има прекид на } [a, b]\} = 0.$$

Довољне услове скоро извесне непрекидности стохастичког процеса даје следећа теорема, позната као критеријум Колмогорова.

Теорема 1.1.2 (Критеријум Колмогорова) *Стохастички процес* $\{x(t), t \geq 0\}$ *има скоро извесно непрекидну модификацију ако постоје позитивне константе* p, q *и* k, *тако да за свако* $T > 0$ *и свако* $0 \leq s, t \leq T$ *важи*

$$E|x(t) - x(s)|^p \leq k|t - s|^{1+q}.$$

Дефиниција 1.1.8 *Стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је процес реда* p *(*L^p*-процес) ако је* $\mathbb{E}|x(t)|^p < \infty$*, за свако* $t \in \mathcal{T}$*.*

Функција $K(s,t) = \mathbb{E}(x(s) - \mathbb{E}x(s))\mathbb{E}(x(t) - \mathbb{E}x(t)),\ s,t \in \mathcal{T}$ је *корелациона функција* стохастичког процеса $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$, при чему је $\mathbb{E}x(t) = (\mathbb{E}x_1(t), \mathbb{E}x_2(t), \ldots, \mathbb{E}x_d(t))$ математичко очекивање d-димензионалног стохастичког процеса $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$.

Дефиниција 1.1.9 *Стохастички процес другог реда* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је стационаран (у ужем смислу) ако за сваки избор параметара* $t_1, t_2, \ldots, t_n \in \mathcal{T}$ *и* $h \in \mathbb{R}$*, за које је* $t_1 + h, t_2 + h, \ldots, t_n + h \in \mathcal{T}$*, заједничка расподела за* $(x(t_1 + h), x(t_2 + h), \ldots, x(t_n + h))$ *не зависи од* h*.*

Дефиниција 1.1.10 *Стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је стационаран (у ширем смислу) ако за свако* $t \in \mathcal{T}$ *важи* $\mathbb{E}|x(t)|^2 < \infty$, $\mathbb{E}x(t) = a = const$ *и корелациона функција* $K(s,t)$ *зависи само од* $t - s$*.*

На датом простору вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ фамилија $\{\mathcal{F}_t, t \in \mathcal{T}\}$ под-σ-алгебри од $\mathcal{F}$ за коју важи $\mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}_t \subseteq \mathcal{F},\ s \leq t,\ s,t \in \mathcal{T}$, назива се *филтрација*. Ако је $\mathcal{T} = [0, \infty)$, тада је $\mathcal{F}_\infty = \sigma\{\cup_{t \geq 0} \mathcal{F}_t\}$.

Нека је $\mathcal{F}_{t-} = \sigma\{\cup_{s<t} \mathcal{F}_s\}$ σ-алгебра догађаја који претходе моменту $t > 0$ и нека је $\mathcal{F}_{t+} = \sigma\{\cap_{s>t} \mathcal{F}_s\}$ σ-алгебра догађаја који се дешавају непосредно после тренутка $t > 0$. Филтрација $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ је *непрекидна здесна* (*непрекидна слева*) ако за свако $t \geq 0$ важи $\mathcal{F}_t = \mathcal{F}_{t+}$ ($\mathcal{F}_t = \mathcal{F}_{t_-}$). За филтрацију се каже да је непрекидна ако је $\mathcal{F}_{t-} = \mathcal{F}_t = \mathcal{F}_{t+}$, за свако $t \geq 0$.

Филтрација $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ задовољава *уобичајене услове* ако је непрекидна здесна и $\mathcal{F}_0$ садржи све догађаје из $\mathcal{F}$ чија је вероватноћа нула. У наставку ће се подразумевати да филтрација задовољава уобичајене услове.

Дефиниција 1.1.11 *Стохастички процес* $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ *је* адаптиран *у односу на филтрацију* $\{\mathcal{F}_t, t \in \mathcal{T}\}$ *ако је за свако* $t \in \mathcal{T}$ *случајна променљива* $x(t)$ $\mathcal{F}_t$*-мерљива.*

Стохастички процес $\{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ адаптиран у односу на филтрацију $\{\mathcal{F}_t, t \in \mathcal{T}\}$ означава се са $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \in \mathcal{T}\}$.

За дати стохастички процес $X = \{x(t), t \in \mathcal{T}\}$, *природна филтрација* је она која је генерисана самим процесом, тј. $\mathcal{F}_t^X = \sigma\{x(s), s \leq t\}$ је најмања σ-алгебра у односу на коју је $x(s)$ мерљиво за свако $s \leq t$. Дакле, X је адаптиран у односу на филтрацију $\{\mathcal{F}_t^X, t \in \mathcal{T}\}$. Ако је $\tilde{X} = \{\tilde{x}(t), t \in \mathcal{T}\}$ модификација процеса X, тада је и $\tilde{X}$ адаптиран у односу на $\{\mathcal{F}_t^X, t \in \mathcal{T}\}$ ако $\mathcal{F}_0$ садржи све догађаје из $\mathcal{F}$ чија је вероватноћа нула.

Дефиниција 1.1.12 *Стохастички процес* $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ *је прогресивно мерљив ако за свако* $t \geq 0$ *и* $B \in \mathcal{B}^d$ *важи*

$$\{(s, \omega) : s \leq t,\ \omega \in \Omega,\ x(\omega, s) \in B\} \in \mathcal{B}([0,t]) \times \mathcal{F}_t,$$

при чему је $\mathcal{B}([0,t])$ *Борелово*[18] σ*-поље над* $[0,t]$*.*

[18] *Emile Borel*

Очигледно, сваки прогресивно мерљив стохастички процес $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ је мерљив и адаптиран у односу на филтрацију $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$. Поред тога, важе и следећа тврђења, међу којима се издвајају теореме Мејера[19].

Теорема 1.1.3 (Мејер, [59]) *Ако је стохастички процес $\{x(t), t \geq 0\}$ мерљив и адаптиран у односу на филтрацију $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$, тада он има прогресивно мерљиву модификацију.*

Теорема 1.1.4 (Мејер, [59]) *Ако је стохастички процес $\{x(t), t \geq 0\}$ адаптиран у односу на филтрацију $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ и непрекидан здесна или слева, тада он има прогресивно мерљиву модификацију.*

Дефиниција 1.1.13 *Стохастички процес $\{x(t), t \geq 0\}$ је процес Маркова ако је за свако $s < t$ и сваки Борелов скуп $B \in \mathcal{B}^d$*

$$\mathbb{P}\{x(t) \in B | \mathcal{F}_s\} = \mathbb{P}\{x(t) \in B | x(s)\}, \ \textit{скоро извесно.}$$

У наставку дисертације реч *скоро извесно* у неким формулацијама биће замењена скраћеницом *с.и.*

Дефиниција 1.1.14 *Стохастички процес $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ је мартингал у односу на филтрацију $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ ако је*

(i) $\mathbb{E}|x(t)| < \infty$;

(ii) $\mathbb{E}(x(t)|\mathcal{F}_s) = x(s)$ *скоро извесно, за* $0 \leq s < t$.

Дефиниција 1.1.15 *Случајна променљива $\tau : \Omega \to [0, \infty]$ се назива време заустављања филтрације $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$, ако важи $\{\omega : \tau(\omega) \leq t\} \in \mathcal{F}_t$ за свако $t \geq 0$.*

Дефиниција 1.1.16 *Нека је $X = \{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ непрекидан прогресивно мерљив процес и нека је τ време заустављања. Тада се процес $\{x(t \wedge \tau), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ назива заустављен процес од X.*

Тврђење које следи је варијанта познате Дубове теореме (*Doob martingale stopping theorem*).

Теорема 1.1.5 *Нека је $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ непрекидан мартингал и нека је τ време заустављања. Тада за свако $0 \leq s < t < \infty$ важи*

$$\mathbb{E}(x_{t\wedge\tau}|\mathcal{F}_s) = x_{s\wedge\tau}, \quad \textit{с.и.}$$

тј. заустављен процес $\{x(t \wedge \tau), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ је такође мартингал.

Дефиниција 1.1.17 *Непрекидан (непрекидан здесна) процес $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$, за који је $x(0) = 0$ скоро извесно, се назива локални мартингал ако постоји неопадајући низ времена заустављања $\{\tau_k, k \geq 1\}$ филтрације $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$, при чему је $\mathbb{P}\{\lim_{k\to\infty} \tau_k = \infty\} = 1$, такав да је $\{x(t \wedge \tau_k), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ мартингал за свако $k \geq 1$.*

[19] *Yves Meyer*

Дакле, сваки мартингал је и локални мартингал, док у општем случају обрат не мора да важи.

Са циљем да се наведе резултат који је познат као *строги закон великих бројеве за мартингале*, најпре се уводи појам квадратне варијације.

Дефиниција 1.1.18 *Нека је* $X = \{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ *непрекидан стохастички процес. Квадратна варијација процеса* X *је процес* $\langle X, X\rangle_t$ *дефинисан као*

$$\langle X, X\rangle_t(\omega) = \lim_{\triangle t_k \to 0} \sum_{t_k \leq t} |X_{t_{k+1}}(\omega) - X_{t_k}(\omega)|^2 \quad \textit{(у вероватноћи)},$$

при чему је $0 = t_1 < t_2 < \ldots < t_n = t$ *и* $\triangle t_k = t_{k+1} - t_k$.

Напомена 1.1.1 Код непрекидних мартингала појам квадратне варијације еквивалентан је појму предсказиве (*predictible*) варијације (видети [76]). Како се у дисертацији разматрају искључиво непрекидни мартингали, то ће се на даље користити појам квадратна варијација.

Теорема 1.1.6 (Строги закон великих бројева) *Нека* $X = \{x(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ *представља реалан непрекидан локални мартингал за који је* $x(0) = 0$. *Тада, ако је*

$$\lim_{t\to\infty} \langle X, X\rangle_t = \infty \ \textit{с.и.} \ \Rightarrow \ \lim_{t\to\infty} \frac{X_t}{\langle X, X\rangle_t} = 0 \quad \textit{с.и.},$$

и

$$\lim_{t\to\infty} \frac{\langle X, X\rangle_t}{t} < \infty \ \Rightarrow \ \lim_{t\to\infty} \frac{X_t}{t} = 0 \quad \textit{с.и.}$$

1.2 Винеров процес

Брауово кретање је природни феномен који је уочио шкотски ботаничар Роберт Браун 1827. године. Односи се на микроскопски видљива и насумична кретања малих честица које су садржане у поленовим зрнцима на површини течности. Овакав процес је најпре био предмет интересовања ботаничара, али су га Браун и неки физичари увели и у физику. Физичари су изградили прву квантитативну теорију која објашњава ово кретање. Поменута теорија кулминирала је радовима Алберта Ајнштајна[20], Маријана фон Смолуховског[21] и Пола Лангевина[22] 1920. године. Треба истаћи да је Алберт Ајнштајн још 1905. године поставио физичко-математички модел Брауновог кретања, али га није у потпуности математички описао. Његов тадашњи закључак био је да је хаотично кретање резултат сударања поленовог праха са молекулима воде и да при том судару честице полена и молекули воде имају исту кинетичку енергију.

Од 1920. године Брауново кретање постаје предмет интересовања математичара. Посебно треба истаћи радове Норберта Винера који је 1923. године увео строгу математичку формулацију Брауновог кретања. У његову част често

[20] *Albert Einstein*
[21] *Marian von Smoluchowski*
[22] *Paul Langevin*

се Брауново кретање назива и Винеров процес. Наравно, Брауново кретање је остало и предмет проучавања физичара, што се види у радовима Леонарда Саломона Орнштајна[23] и Џорџа Јуџина Уленбека[24]. Треба истаћи и Луја Башелијера[25], који је уз помоћ Брауновог кретања описао случајне промене цена акција 1900. године, па се из тог разлога сматра зачетником пробабилистичког приступа финансијама [106, 107].

На основу изложених чињеница, закључује се да Брауново кретање представља један од најважнијих случајних процеса, који има велику практичну примену, како у природним, тако и у друштвеним наукама.

Дефиниција 1.2.1 *Стохастички процес* $w = \{w(t), t \geq 0\}$ *је Винеров процес ако задовољава следеће услове:*

1. $w(0) = 0$, *скоро извесно;*
2. *има независне прираштаје, тј. за свако* $0 \leq t_0 < t_1 < \ldots < t_n$ *случајне променљиве* $w(t_0), w(t_1) - w(t_0), \ldots, w(t_n) - w(t_{n-1})$ *су независне;*
3. $w(t) - w(s) \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 |t-s|),\ 0 \leq s < t.$

Специјално, за $\sigma^2 = 1$, процес w је *стандардан Винеров процес.*

Поред Винеровог процеса, треба поменути и Гаусов процес којим се моделира велики број појава из биолошких, физичких, техничких и економских наука.

Дефиниција 1.2.2 *Стохастички процес* $\{x(t), t \geq 0\}$ *је Гаусов процес ако је свака линеарна комбинација његовог* n*-димензионалног засека* $(x(t_1), x(t_2), \ldots, x(t_n))$ *Гаусова случајна променљива, тј. ако је за свако* $n \in \mathbb{N},\ t_1, \ldots, t_n \geq 0$ *и* $\alpha_1, \ldots, \alpha_n \in \mathbb{R}$, *случајна променљива* $\sum_{i=1}^n \alpha_i x(t_i)$ *Гаусова.*

Може се доказати да је стохастички процес $\{w(t), t \geq 0\}$ Винеров ако и само ако је Гаусов и $\mathbb{E}w(t) = 0,\ K(s,t) = \sigma^2 \min\{s,t\},\ s,t \geq 0.$

Нека је $\sigma(w) = \{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ природна филтрација Винеровог процеса.

Винеров процес има много важних особина међу којима су издвојене следеће:

- Другог је реда, тј. $\mathbb{E}|w(t)|^2 < \infty$;
- Коначно димензионалне густине су: за $n \in \mathbb{N},\ 0 \leq t_1 < \ldots < t_n$ и $u_1, \ldots, u_n \in \mathbb{R}$
$$\begin{aligned} &f_n(t_1, \ldots, t_n; u_1, \ldots, u_n) \\ &\qquad = f_1(t_1; u_1) \cdot f_1(t_2 - t_1; u_2 - u_1) \cdot \ldots \cdot f_1(t_n - t_{n-1}; u_n - u_{n-1}); \end{aligned}$$
- Хомоген је процес Маркова;
- Средње квадратно је непрекидан;

[23] *Leonard Salomon Ornstein*
[24] *George Eugene Uhlenbeck*
[25] *Louis Bachelier*

- Скоро извесно је непрекидан, тј. скоро све његове трајекторије су непрекидне функције на $[0,\infty)$;

- Скоро све трајекторије су недиференцијабилне функције у свакој тачки;

- Процес $\{w(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ је мартингал;

- Скоро извесно је неограничене варијације и коначне средње-квадратне варијације на сваком сегменту $[a,b] \subset [0,\infty)$, тј. за произвољну константу $c \in \mathbb{R}$ и произвољну партицију $a = t_0 < t_1 < \ldots < t_n = b$ сегмента $[a,b]$ за коју $\max_{1\leq k\leq n}(t_k - t_{k-1}) \to 0$, $n \to \infty$, важи
$$\mathbb{P}\left\{\sum_{k=1}^{n} |w(t_k) - w(t_{k-1})| > c\right\} \to 1 \quad (\textit{средње-квадратно}),$$
$$\sum_{k=1}^{n} |w(t_k) - w(t_{k-1})|^2 \to \sigma^2(b-a) \quad (\textit{средње-квадратно});$$

- Може се дефинисати на интервалу $(-\infty, +\infty)$, при чему је $\mathbb{E}w(t) = 0$ и $K(s,t) = \frac{1}{2}(|t| + |s| - |t-s|)$. На тај начин се добијају независни Винерови процеси $\{w(t), t \geq 0\}$ и $\{w(-t), t \geq 0\}$ чије су трајекторије скоро извесно спојене у тачки $t = 0$.

Дефиниција 1.2.3 *Стохастички процес* $w = \{w(t), t \geq 0\} = \{(w_1(t), w_2(t), \ldots, w_m(t)), t \geq 0\}$ *је* m*-димензионалан Винеров процес ако испуњава следеће услове:*

- $w(0) = 0$, *скоро извесно;*

- *има независне прираштаје;*

- $w(t) - w(s) \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2(t-s)I)$, $0 \leq s < t$, *где је* I *јединична матрица реда* m.

Координате m-димензионалног Винеровог процеса су независни Винерови процеси. За m-димензионалан Винеров процес важе исте особине као за једнодимензионалан случај.

У физичким системима бели шум се најчешће описује стационарним процесом $\{\xi(t), t \geq 0\}$ који има очекивање нула и константну спектралну густину $S(\lambda) = S_0$, $\lambda \in \mathbb{R}$, при чему је $S(\lambda) = \frac{1}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty}\cos(\lambda t)K(\tau)d\tau$, где је $K(\tau)$ корелациона функција белог шума. Гаусов процес $\{\xi(t), t \geq 0\}$ се назива *Гаусов бели шум*. Реч ,,бели" у називу потиче из области радиотехнике и има смисла ако се има у виду да је за $\xi(t)$ спектрални састав непроменљив као и код беле светлости, док је реч ,,шум" више историјског карактера. Наиме, процеси овог типа су се најпре проучавали у радиотехници где су се јављали као шумови на линијама радиопредаје.

За Гаусов бели шум случајне променљиве $\xi(t)$ и $\xi(s)$ су међусобно некорелиране ако је $t \neq s$, чак и када су t и s врло блиске по вредности. Поред тога, дисперзија белог шума је $+\infty$, тако да овај процес у природи не постоји, али је погодна математичка апстракција за описивање појава које много варирају са преласком из једног стања у друго.

На крају треба истаћи да се Гаусов бели шум $\{\xi(t), t \geq 0\}$ може посматрати као уопштен стохастички процес који представља формалан извод Винеровог процеса, тачније $\xi(t) = \frac{dw(t)}{dt} = \dot{w}(t)$ и може се представити у интегралном облику као $w(t) = \int_0^t \xi(s)ds$.

1.3 Интеграл Итоа

Интеграл Итоа је један од најважнијих појмова у области стохастичке анализе. Назив је добио по јапанском математичару Кијоши Итоу који је увео појам стохастичког интеграла у односу на Винеров процес 1944. године. Мотив за његово увођење је налажење смисленог математичког концепта за диференцијалну једначину која у себи укључује стохастичке процесе, тј. давање математичког смисла изразу

$$\int_0^t x(s)dw(s),$$

где је X стохастички процес а w Брауново кретање. Притом, неограничене варијације Винеровог процеса, као и чињеница да скоро све његове трајекторије немају извод ни у једној тачки, су били рестриктивни услови приликом тадашњих покушаја интеграције у односу на Брауново кретање. Стохастички интеграл по Винеровом процесу није се могао дефинисати као Риман[26]–Стилтјесов[27] или Лебегов[28] интеграл. Међутим, захваљујући стохастичкој природи Винеровог процеса могуће је дефинисати стохастички интеграл и то за широку класу стохастичких процеса. Због тога, конструкција интеграла Итоа представља научни допринос у теоријској и примењеној математици.

1.3.1 Конструкција интеграла Итоа

Нека су све случајне променљиве и процеси који ће бити разматрани у наставку дефинисани на простору вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$.

Нека је $w = \{w(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ једнодимензионални стандардни Винеров процес адаптиран у односу на растућу фамилију под-σ-алгебри $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ σ-алгебре $\mathcal{F}$ при чему је $\mathcal{F}_t = \sigma\{w(s), s \leq t\}$, $\mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}_t, s \leq t$, и $w(t) - w(s)$ независно у односу на $\mathcal{F}_s$ за свако $s \leq t$.

За $0 \leq t_0 < T < \infty$ са $\mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ је означена класа стохастичких процеса $\varphi = \{\varphi(t), t \in [t_0, T]\}$ са следећим особинама:

1. φ је $\mathcal{B} \otimes \mathcal{F}$-мерљив;
2. φ је адаптиран у односу на фамилију $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$;
3. $\|\varphi\|^2 = \int_{t_0}^T \mathbb{E}|\varphi(t)|^2 dt < \infty$.

[26] *Bernhard Riemann*
[27] *Thomas Joannes Stieltjes*
[28] *Henri Lebesgue*

Простор $(\mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R}), \|\cdot\|)$ је Банахов[29] и у том простору се поистовећују φ и $\tilde{\varphi}$ ако је $\|\varphi - \tilde{\varphi}\| = 0$.

Нека важи претпоставка да су процеси φ и Винеров процес независни.

Дефиниција 1.3.1 *Стохастички процес $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ је степенасти процес ако постоји партиција $t_0 < t_1 < \ldots < t_n = T$, независна од w, тако да је*

$$\varphi(t) = \varphi(t_k) \quad \text{с.и.}, \quad t_k \leq t < t_{k+1}, \quad k = 0, 1, \ldots, n-1.$$

Дефиниција 1.3.2 *Нека је $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ степенасти стохастички процес. Случајна промењљива*

$$I(\varphi) = \int_{t_0}^{T} \varphi(t) dw(t) := \sum_{k=0}^{n-1} \varphi(t_k)(w(t_{k+1}) - w(t_k)),$$

назива се стохастички интеграл степенастог процеса φ у односу на Винеров процес w или интеграл Итоа.

Следећа теорема има кључну улогу у дефинисању интеграла Итоа за произвољан процес $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$.

Теорема 1.3.1 *Нека је $w = \{w(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ Винеров процес и нека је процес $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$. Тада:*

1. *постоји низ степенастих процеса $\{\varphi_n, n \in \mathbb{N}\}$ тако да*

$$\|\varphi - \varphi_n\|^2 = \int_{t_0}^{T} \mathbb{E}|\varphi(t) - \varphi_n(t)|^2 dt \to 0, \ n \to \infty;$$

2. *ако низ степенастих процеса $\{\varphi_n, n \in \mathbb{N}\}$ апроксимира φ у смислу да је $\|\varphi - \varphi_n\| \to 0$, $n \to \infty$ и ако је интеграл $I(\varphi_n)$ дефинисан као у Дефиницији 1.3.2 тада низ случајних промењљивих $\{I(\varphi_n), n \in \mathbb{N}\}$ конвергира у средње–квадратном смислу када $n \to \infty$;*

3. *ако су $\{\varphi_n, n \in \mathbb{N}\}$ и $\{\varphi'_n, n \in \mathbb{N}\}$ два низа степенастих процеса који апроксимирају φ, тада је*

$$\text{с.к.} \lim_{n \to \infty} I(\varphi_n) = \text{с.к.} \lim_{n \to \infty} I(\varphi'_n).$$

Интеграл Итоа $I(\varphi)$ може се дефинисати као средње-квадратна гранична вредност низа степенастих процеса $\{\varphi_n, n \in \mathbb{N}\}$, тј.

$$I(\varphi) = \int_{t_0}^{T} \varphi(t) dw(t) := \text{с.к.} \lim_{n \to \infty} \int_{t_0}^{T} \varphi_n(t) dw(t),$$

што је директна последица Теореме 1.3.1.

Неке од најважнијих особина интеграла Итоа наведене су у теореми која следи.

[29] $Stefan\,Banach$

Теорема 1.3.2 *Нека су $\varphi, \psi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ и $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$ произвољне константе. Тада је:*

1. *$I(\varphi)$ $\mathcal{F}_T$-мерљиво;*
2. *$\mathbb{E}I(\varphi) = 0$;*
3. *$I(\alpha\varphi + \beta\psi) = \alpha I(\varphi) + \beta I(\psi)$;*
4. *$\mathbb{E}|I(\varphi)|^2 = \int_{t_0}^{T} \mathbb{E}|\varphi(t)|^2 dt$ (стохастичка интегрална изометрија);*
5. *$\mathbb{E}[I(\varphi)I(\psi)] = \int_{t_0}^{T} \mathbb{E}[\varphi(t)\psi(t)]dt$.*

Интеграл Итоа се може дефинисати под слабијим условима од претходно наведених. Наиме, нека је $\mathcal{L}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ класа стохастичких процеса који су $\mathcal{B} \otimes \mathcal{F}$-мерљиви, адаптирани у односу на фамилију $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ и за које важи да је

$$P\left\{\int_{t_0}^{T} |\varphi(t)|^2 dt < \infty\right\} = 1.$$

На основу дефиниције класе $\mathcal{L}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ следи да је она шира у односу на класу $\mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$.

Може се доказати да за свако $\varphi \in \mathcal{L}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ постоји низ $\{\varphi_n, n \in \mathbb{N}\}$ из класе $\mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ тако да се интеграл Итоа процеса φ може дефинисати као

$$I(\varphi) = \lim_{n \to \infty} I(\varphi_n) \quad (\textit{у вероватноћи}).$$

У овом случају особине 1-3 Теореме 1.3.2 важе, док остале не важе. Интеграл Итоа процеса $\varphi \in \mathcal{L}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ задовољава следећу особину: за произвољне позитивне константе N и ε важи

$$\mathbb{P}\left\{\left|\int_{t_0}^{T} \varphi(t)dw(t)\right| > \varepsilon\right\} \leq \mathbb{P}\left\{\int_{t_0}^{T} |\varphi(t)|^2 dt > N\right\} + \frac{N}{\varepsilon^2}.$$

1.3.2 Неодређени интеграл Итоа

Да би се дефинисао неодређени стохастички интеграл Итоа најпре се наводи особина интеграла Итоа која служи као помоћно средство при његовом увођењу. Нека је $T > 0$ и $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$. Тада за све $0 \leq a < b \leq T$ функција $\{\varphi(t) | t \in [a, b]\} \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ и интеграл $\int_a^b \varphi(t)dw(t)$ је добро дефинисан. Под овим условима интеграл Итоа поседује следећу особину

$$\int_a^b \varphi(t)dw(t) + \int_b^c \varphi(t)dw(t) = \int_a^c \varphi(t)dw(t), \ 0 \leq a < b < c \leq T.$$

Дефиниција 1.3.3 *Нека је $I_{\{s<t\}}$, $t_0 \leq s < t < T$ индикатор скупа $[t_0, t]$. Неодређени интеграл Итоа процеса $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ је стохастички процес $X = \{x(t), t \in [t_0, T]\}$, при чему је*

$$x(t) := \int_{t_0}^{T} I_{\{s<t\}} \varphi(s)dw(s) = \int_{t_0}^{t} \varphi(s)dw(s), \quad t \in [t_0, T].$$

Неодређени стохастички интеграл Итоа поседује следеће особине:

1. $x(t)$ је $\mathcal{F}_t$-мерљиво за $t \in [t_0, T]$;
2. $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \in [t_0, T]\}$ има сепарабилну и мерљиву модификацију;
3. $x(t_0) = 0$ скоро извесно;
4. $x(t) - x(s) = \int_s^t \varphi(u) dw(u)$;
5. $\mathbb{E}x(t) = 0$;
6. $\mathbb{E}|x(t)|^2 = \int_{t_0}^t \mathbb{E}|\varphi(s)|^2 ds$;
7. процес $\{x(t), \mathcal{F}_t, t \in [t_0, T]\}$ је за $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ квадратно интеграбилан мартингал са квадратном варијацијом
$$\langle x, x \rangle_t = \int_{t_0}^t |\varphi(u)|^2 du;$$
8. процес X из Дефиниције 1.3.3 је скоро извесно непрекидан;
9. ако је τ време заустављања у односу на $\{\mathcal{F}_t, t \in [t_0, T]\}$, тада је за $\varphi \in \mathcal{M}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ стохастички процес
$$x(t \wedge \tau) = \int_{t_0}^{t \wedge \tau} \varphi(s) dw(s), \quad t \in [t_0, T],$$
мартингал у односу на $\{\mathcal{F}_t, t \in [t_0, T]\}$ и $\mathbb{E}x(t \wedge \tau) = 0$.

Неодређени интеграл Итоа се може дефинисати и за стохастичке процесе $\varphi \in \mathcal{L}_2([t_0, T]; \mathbb{R})$ имајући у виду Дефиницију 1.3.3. Тада је процес $X = \{x(t), \mathcal{F}_t, t \in [t_0, T]\}$ мерљив и скоро извесно непрекидан, док у општем случају, није мартингал. Међутим, процес X је локални мартингал, тј. $\{x(t \wedge \tau_n), \mathcal{F}_t, t \in [t_0, T]\}$ је мартингал, при чему је $\{\tau_n, n \in \mathbb{N}\}$ низ времена заустављања дефинисаних са
$$\tau_n = \inf_{t \in [t_0, T]} \left\{ \int_{t_0}^t |\varphi(s)|^2 ds \geq n \right\}.$$

1.3.3 Формула Итоа

Неодређени стохастички интеграл Итоа дефинисан је у претходном одељку. Природно се јавља потреба за решавањем овог интеграла, али његово израчунавање на основу дефиниције није ефективан начин. По аналогији са израчунавањем Риманових интеграла, где се за одређивање вредности интеграла примењују правила интегралног рачуна, у овом одељку ће се разматрати стохастичка верзија смене променљивих за решавање интеграла Итоа, тзв. *формула Итоа.* Ову формулу је први увео К. Ито 1944. године у радовима [32, 33], а уопштио је Мејер [60].

Без умањења општости надаље се претпоставља да је $t_0 = 0$. Најпре се уводи једнодимензионална формула Итоа која ће се у наставку уопштити на вишедимензионални случај.

Нека је $w = \{w(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ једнодимензионалан Винеров процес дефинисан на комплетном простору вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$. Нека су $a \in \mathcal{L}_1(\mathbb{R}_+; \mathbb{R})$ и $b \in \mathcal{L}_2(\mathbb{R}_+; \mathbb{R})$, што значи да су то мерљиви процеси, адаптирани у односу на фамилију $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$, при чему је, за свако $T > 0$,

$$\int_0^T |a(t)|dt < \infty \quad c.u., \qquad \int_0^T |b(t)|^2 dt < \infty \quad c.u.$$

Дефиниција 1.3.4 *Нека су $a \in \mathcal{L}_1(\mathbb{R}_+; \mathbb{R})$ и $b \in \mathcal{L}_2(\mathbb{R}_+; \mathbb{R})$. Једнодимензионалан стохастички процес $\{x(t), t \geq 0\}$, где је*

$$x(t) = x(0) + \int_0^t a(s)ds + \int_0^t b(s)dw(s), \quad t \geq 0, \tag{1.3}$$

се назива процес Итоа. Каже се да $x(t)$ има стохастички диференцијал $dx(t)$ за $t \geq 0$ облика

$$dx(t) = a(t)dt + b(t)dw(t).$$

Први интеграл у изразу (1.3) је Лебегов, док је други интеграл Итоа. Како су оба интеграла мерљива, $\mathcal{F}_t$-адаптирана и скоро извесно непрекидна, то и процес Итоа има исте особине. Очигледно, процес Итоа $\{x(t), t \geq 0\}$ и његов стохастички диференцијал $dx(t)$ се могу разматрати на било ком сегменту $[a, b] \subset \mathbb{R}$.

Теорема 1.3.3 (Формула Итоа) *Нека је $\{x(t), t \geq 0\}$ процес Итоа са стохастичким диференцијалом $dx(t) = a(t)dt + b(t)dw(t)$ и нека је $f : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ неслучајна функција са непрекидним парцијалним изводима $f'_t(t, x)$, $f'_x(t, x)$, $f''_{xx}(t, x)$. Тада је $\{f(t, x(t)), t \geq 0\}$ такође процес Итоа са стохастичким диференцијалом*

$$df(t, x(t)) = f'_t(t, x(t))dt + f'_x(t, x(t))dx(t) + \frac{1}{2} f''_{xx}(t, x(t))b^2(t)dt, \quad t \geq 0. \tag{1.4}$$

Израз (1.4) је познат као *Итова формула за стохастичко диференцирање.*

У наставку се наводи вишедимензионална формула Итоа. Из тог разлога потребно је најпре увести појам вишедимензионалног стохастичког диференцијала.

Дефиниција 1.3.5 *Нека је $w = \{w(t), \mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ m-димензионалан Винеров процес. Непрекидан и адаптиран d-димензионалан стохастички процес $\{x(t), t \geq 0\}$, при чему је $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \ldots, x_d(t))^{\boldsymbol{T}}$, је процес Итоа ако је облика*

$$x(t) = x(0) + \int_0^t a(s)ds + \int_0^t b(s)dw(s),$$

где је $a \in \mathcal{L}_1(\mathbb{R}_+; \mathbb{R}^d)$ и $b \in \mathcal{L}_2(\mathbb{R}_+; \mathbb{R}^{d\times m})$. Каже се да $\{x(t), t \geq 0\}$ има стохастички диференцијал $dx(t)$ за $t \geq 0$, при чему је

$$dx(t) = a(t)dt + b(t)dw(t).$$

Нека $C^{1,2}([0,\infty)\times\mathbb{R}^d;\mathbb{R})$ представља фамилију ненегативних реалних функција $V(t,x)$ са непрекидно-диференцијабилним парцијалним изводима првог реда по t и првог и другог реда по x. Уводе се следеће ознаке

$$V_t = \frac{\partial V}{\partial t}, \quad V_x = \left(\frac{\partial V}{\partial x_1}, \ldots, \frac{\partial V}{\partial x_d}\right),$$

$$V_{xx} = \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j}\right)_{d\times d} = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 V}{\partial x_1 \partial x_1} & \cdots & \frac{\partial^2 V}{\partial x_1 \partial x_d} \\ \vdots & & \\ \frac{\partial^2 V}{\partial x_d \partial x_1} & \cdots & \frac{\partial^2 V}{\partial x_d \partial x_d} \end{pmatrix}.$$

Теорема 1.3.4 (Вишедимензионална формула Итоа) *Нека је* $\{x(t), t\geq 0\}$ d*-димензионалан процес Итоа са стохастичким диференцијалом* $dx(t) = a(t)dt + b(t)dw(t)$ *и нека је* $V \in C^{1,2}([0,\infty)\times\mathbb{R}^d;\mathbb{R})$*. Тада је* $\{V(t,x(t)), t\geq 0\}$ *такође процес Итоа са стохастичким диференцијалом*

$$\begin{aligned} dV(t,x(t)) = &\Big[V_t(t,x(t)) + V_x(t,x(t))a(t) + \frac{1}{2}trace\left(b^T(t)V_{xx}(t,x(t))b(t)\right)\Big]dt \\ &+ V_x(t,x(t))b(t)dw(t), \quad t\geq 0. \end{aligned}$$

Из изложеног се закључује да је Итова формула користан резултат јер омогућава израчунавање стохастичког диференцијала произвољне функције која као аргумент има стохастички процес за који се претпоставља да поседује стохастички диференцијал.

1.4 Стохастичке диференцијалне једначине

Реални системи, који су предмет проучавања различитих научних дисциплина, су врло често подложни случајним утицајима. У већини случајева, њихово понашање се боље описује стохастичким моделима у односу на детерминистичке. Стохастички модели се могу описати помоћу стохастичких диференцијалних једначина које укључују случајне утицаје описане помоћу белог шума.

Теорија стохастичких диференцијалних једначина почела је да се развија у оквиру теорије стохастичких процеса 50-их година прошлог века. Независно један од другог, ову теорију су развили Јосиф Иљич Гихман[30] [18, 19] и К. Ито [29]–[32]. Данас је општеприхваћена терминологија коју је увео Ито.

Стохастичке диференцијалне једначине налазе примену у многим дисциплинама, укључујући пре свега инжењерство, економију, финансије, физику, биологију, итд. Стохастички модели садрже ,,бели шум" који представља генералисани извод Винеровог процеса, тј. $\xi(t) = \dot{w}(t)$, као што је већ поменуто у Поглављу 1.2.

Нека је промена стања неког система, чија је динамика описана стохастичким процесом $X = \{x(t), t\in[0,T]\}$, за временски период dt, задата следећом диференцијалном једначином

$$\dot{x}(t) = a(t,x(t)) + b(t,x(t))\xi(t), \quad t\in[0,T], \quad x(0) = x_0, \tag{1.5}$$

[30] *Iosif I. Gikhman*

где су $a : [0,T] \times \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^d, b : [0,T] \times \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^{d\times m}$ неслучајне Борелове функције.

С обзиром на поменуту везу између Гаусовог белог шума и Винеровог процеса, једначина (1.5) се може представити стохастичком диференцијалном једначином

$$dx(t) = a(t,x(t))dt + b(t,x(t))dw(t), \quad t \in [0,T], \quad x(0) = x_0, \tag{1.6}$$

при чему је $w = \{w(t), t \in [0,T]\}$ m-димензионалан Винеров процес, а x_0 је d-димензионална случајна променљива која је стохастички независна у односу на w.

Имајући у виду Дефиницију 1.3.5 стохастичког диференцијала, једначина (1.6) се може записати у еквивалентном интегралном облику на следећи начин

$$x(t) = x_0 + \int_0^t a(s,x(s))ds + \int_0^t b(s,x(s))dw(s), \quad t \in [0,T]. \tag{1.7}$$

Функције $a(t,x(t))$ и $b(t,x(t))$ су *коефицијенти једначине* (1.6), при чему се $a(t,x(t))$ назива *коефицијент преноса*, а $b(t,x(t))$ *коефицијент дифузије* или *расипања*.

Надаље ће се подразумевати да је $\mathcal{F}_t = \sigma\{x_0, w(s), 0 \le s \le t\}$.

Дефиниција 1.4.1 *Мерљив стохастички процес $X = \{x(t), t \in [0,T]\}$ је строго решење једначине (1.6) ако задовољава следеће услове:*

1. *$x(t)$ је $\mathcal{F}_t$-мерљиво за свако $t \in [0,T]$;*
2. *$\int_0^T |a(t,x(t))|dt < \infty$ с.и., $\int_0^T |b(t,x(t))|^2 dt < \infty$ с.и.;*
3. *$x(0) = x_0$ с.и.;*
4. *једначина (1.7) је задовољена скоро извесно за свако $t \in [0,T]$.*

Лебегов и Итов интеграл на десној страни једнакости (1.7) добро су дефинисани и скоро извесно непрекидни, због чега је и X скоро извесно непрекидан процес. То је директна последица особина 1 и 2 Дефиниције 1.4.1. Поред тога, оба интеграла су јединствена до стохастичке еквивалентности. У том случају, у складу са Теоремом 1.1.1 (теорема Дуба) , увек се претпоставља да се ради са мерљивом, сепарабилном и скоро извесно непрекидном модификацијом строгог решења.

Дефиниција 1.4.2 *Једначина (1.6) има јединствено строго решење ако за свака два строга решења x и $\tilde{x}$ важи*

$$\mathbb{P}\{x(t) = \tilde{x}(t), t \in [0,T]\} = 1.$$

У следећој теореми су дати довољни услови егзистенције и јединствености строгог решења једначине (1.6). Ради једноставности у изражавању, надаље ће се уместо термина строго решење користити само термин *решење*.

Теорема 1.4.1 *Нека је w m-димензионалан Винеров процес и x_0 случајна променљива, независна од w, за коју је $\mathbb{E}|x_0|^2 < \infty$. Нека су $a : [0,T] \times \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^d$, $b : [0,T] \times \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^m$ Борелове функције које задовољавају глобални Липшицов*[31] *услов и услов ограниченог раста, тј. постоји константа $L > 0$ тако да за свако $(t,x),(t,y) \in [0,T] \times \mathbb{R}^d$, важи*

$$|a(t,x) - a(t,y)| + |b(t,x) - b(t,y)| \leq L|x-y|, \tag{1.8}$$

$$|a(t,x)|^2 + |b(t,x)|^2 \leq L^2(1+|x|^2). \tag{1.9}$$

Тада постоји јединствено скоро извесно непрекидно решење једначине (1.6) са особином $\mathbb{E}\sup_{t\in[0,T]}|x(t)|^2 < \infty$. Поред тога, ако је $\mathbb{E}|x_0|^p < \infty, p \geq 2$, тада је $\mathbb{E}\sup_{t\in[0,T]}|x(t)|^p < \infty$.

Следећа теорема представља уопштење Теореме 1.4.1 у којој је униформни Липшицов услов замењен локалним Липшицовим условом.

Теорема 1.4.2 *Нека важи услов линеарног раста (1.9) и нека је Липшицов услов (1.8) замењен следећим локалним Липшицовим условом: за сваки цео број $n \geq 1$, постоји позитивна константа L_n таква да је за свако $t \in [0,T]$ и за свако x, $y \in \mathbb{R}^d$ за које је $|x| \vee |y| \leq n$,*

$$|a(t,x) - a(t,y)|^2 + |b(t,x) - b(t,y)|^2 \leq L_n|x-y|^2. \tag{1.10}$$

Тада постоји јединствено решење $x(t)$, $t \in [0,T]$, једначине (1.6) са особином $\mathbb{E}\sup_{t\in[0,T]}|x(t)|^2 < \infty$.

Дефиниција 1.4.3 *Нека је τ време заустављања филтрације $\mathcal{F}_t$ при чему је $0 \leq \tau \leq T < \infty$ скоро извесно. Тада се $\mathcal{F}_t$-адаптиран, непрекидан стохастички процес $\{x(t), 0 \leq t < \tau\}$ са вредностима у $\mathbb{R}^d$ назива локално решење једначине (1.7) ако је $x(0) = x_0$ и уколико постоји неопадајући низ $\{\tau_k\}_{k\geq 0}$ времена заустављања филтрације $\mathcal{F}_t$ тако да $0 \leq \tau_k \uparrow \tau$ скоро извесно и*

$$x(t) = x_0 + \int_0^{t\wedge\tau_k} a(s,x(s))ds + \int_0^{t\wedge\tau_k} b(s,x(s))dw(s),\ t \in [0,T), \quad \text{с.и.} \tag{1.11}$$

Поред тога, ако $\limsup_{t\to\tau}|x(t)| = \infty$ скоро извесно за $\tau < T < \infty$, тада је $x(t)$, $t \in [0,\tau]$ *максимално локално решење*, а τ је *време експлозије.*

Наредна теорема даје услов егзистенције и јединствености максималног локалног решења.

Теорема 1.4.3 *Нека важи локални Липшицов услов (1.10). Тада постоји јединствено максимално локално решење једначине (1.6).*

Решење стохастичке диференцијалне једначине може имати и глобално својство. За увођење појма глобалног решења, потребно је разматрати решење стохастичке диференцијалне једначине (1.6) на интервалу $[0,\infty)$, које задовољава почетни услов $x(0) = x_0$. Уколико претпоставке Теореме 1.4.1 и Теореме 1.4.2

---

[31] *Rudolf Lipschitz*

(теореме егзистенције и јединствености решења) важе на сваком коначном подинтервалу $[0,T]$ интервала $[0,\infty)$, тада једначина (1.6) има јединствено решење $x(t)$ на целом интервалу $[0,\infty)$. Решење које поседује ову особину назива се *глобално решење.*

У наставку овог поглавља је наведене су *Теореме упоређивања решења стохастичких диференцијалних једначине* и *Теорема упоређивања решења диференцијалних једначине*, које се могу наћи у [98] и [58], редом.

Разматрају се две једнодимензионалне стохастичке диференцијалне једначине:

$$dx(t) = a(t,x(t))dt + \sigma(t,x(t))dw(t), t \geq 0,$$

и

$$dy(t) = b(t,y(t))dt + \sigma(t,y(t))dw(t), t \geq 0,$$

са истим почетним условом $x(0) = y(0)$.

Теорема 1.4.4 *Нека важе следећа два услова:*
1) За произвољно $t \geq 0$, неједнакост

$$a(t,x) < b(t,y),$$

је задовољена за свако $(t,x) \in [0,\infty) \times \mathbb{R}$.
2) Постоји позитивна растућа функција $\varrho(u) : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}_+$ за коју је

$$\int_{\mathbb{R}_+} \varrho^{-2}(u)du = \infty,$$

тако да је испуњен услов

$$|\sigma(t,x) - \sigma(t,y)| \leq \varrho(|x-y|),$$

за свако $t \geq 0$, $x,y \in \mathbb{R}$. Тада је

$$x(t) \leq y(t) \ \textit{с.и.}$$

за свако $t \geq 0$.

Наводи се *експоненцијална мартингална неједнакост* која ће се користити у доказивању главних резултата.

Теорема 1.4.5 ([54]) *Нека је $b = (b_1,\ldots,b_m) \in \mathcal{L}^2(\mathbb{R}^+;\mathbb{R}^{1\times m})$, и нека су T, α, β произвољни позитивни бројеви. Тада важи*

$$\mathbb{P}\left\{\sup_{t\in[0,T]}\left[\int_0^t b(s)dw(s) - \frac{\alpha}{2}\int_0^t |b(s)|^2 ds\right] > \beta\right\} \leq e^{-\alpha\beta}. \tag{1.12}$$

На, крају, наводи се Теорема упоређивања решења за диференцијалне једначине [58].

Теорема 1.4.6 *Нека су $u(t)$ и $v(t)$ непрекидне функције на интервалу $[a,b]$ реалне праве $\mathbb{R}$ и диференцијабилне на $(a,b]$. Нека је $f : \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}$ непрекидно прескикавање и нека је*

$$u(a) < v(a),\ \frac{du}{dt} - f(t,u) < \frac{dv}{dt} - f(t,v) \ \textit{на}\ (a,b].$$

Тада је $u < v$ на $[a,b]$.

1.4.1 $\mathbb{D}$-инваријантност

За неке од примена стохастичких диференцијалних једначина важно је утврдити да ли стохастички модел који је њима описан има јединствено глобално позитивно решење. С обзиром на то да врло често коефицијенти система стохастичких диференцијалних једначина не задовољавају неки од услова Теореме 1.4.1 и Теореме 1.4.2 (теореме егзистенције и јединствености решења), у наставку се наводе теоријски резултати који се користе приликом доказивања позитивности и глобалног карактера решења стохастичких диференцијалних једначина у оваквим ситуацијама.

Разматра се d-димензионална стохастичка диференцијална једначина (1.6). Инфинитезимални оператор L придружен једначини (1.6) се дефинише на следећи начин

$$L=\frac{\partial}{\partial t}+\sum_{i=1}^{d} a_i(t,x)\frac{\partial}{\partial x_i}+\frac{1}{2}\sum_{i,j=1}^{d}\left[b^{\mathbf{T}}(t,x)b(t,x)\right]_{ij}\frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_i}. \tag{1.13}$$

Теорема 1.4.7 ($\mathbb{D}$-инваријантност Хасминског[32] [40]) *Нека су $\mathbb{D}$ и $\mathbb{D}_n$ отворени скупови у $\mathbb{R}^n$ тако да је*

$$\mathbb{D}_n \subseteq \mathbb{D}_{n+1},\ \mathbb{D}=\bigcup_n \mathbb{D}_n \ \text{ и } \overline{\mathbb{D}}_n \subseteq \mathbb{D}$$

и нека функције a и b задовољавају услове егзистенције и јединствености решења једначине (1.6) на сваком скупу $\{(t,x) : t>0, x\in\mathbb{D}_n\}$. Нека постоји ненегативна непрекидна функција $V : [0,T]\times\mathbb{D}\to\mathbb{R}_+$ која има непрекидне парцијалне изводе првог реда по t и првог и другог реда по x и задовољава $LV\le cV$ за неку позитивну константу c и $t>0$, $x\in\mathbb{D}$. Уколико

$$\inf_{t>0,x\in\mathbb{D}\setminus\mathbb{D}_n} V(t,x)\to\infty \text{ када } n\to\infty,$$

тада, за произвољно x_0 које не зависи од $\sigma(w)$, за које је $\mathbb{P}(x_0\in\mathbb{D})=1$, постоји јединствено Марковско, непрекидно у времену решење $x(t)$ једначине (1.6) за које је $x(0)=x_0$ и $x(t)\in\mathbb{D}$, за свако $t>0$, скоро извесно.

За решење стохастичке диференцијалне једначине (1.6) са датим почетним условом, важи следећа теорема:

Теорема 1.4.8 (Динкинова[33] формула) *Нека је τ време заустављања и нека је $\mathbb{E}[\tau|x_0]<\infty$. Тада је*

$$\mathbb{E}[h(x_\tau)|x_0]=h(x_0)+\mathbb{E}\left[\int_0^\tau L(h(x_t))dt|x_0\right],$$

где је L оператор дефинисан са (1.13), а h је два пута непрекидно диференцијабилна функција.

[32] *Rafail Z. Khasminskii*
[33] *Eugene Dynkin*

1.4.2 Стабилност стохастичких диференцијалних једначина

Руски математичар Александар Михаилович Љапунов је 1892. године увео концепт стабилности динамичких система, док је теорија стабилности решења стохастичких диференцијалних једначина почела да се развија шездесетих година прошлог века. Један од основих задатака ове теорије је да се омогући предвиђање понашања решења на бесконачном временском интервалу јер је мали број, како обичних, тако и стохастичких диференцијалних једначина, ефективно решив.

Метода Љапунова (*метод функције Љапунова, директна (друга) метода Љапунова*) стекла је велики значај и дала подстицај за модерни развој теорије стабилности динамичких система. Главна предност ове методе је у томе што за њену примену није потребно познавање решења једначине. Брзи развој теорије стохастичких диференцијалних једначина кренуо је пре скоро 80 година заслугом Итоа који је поставио основе стохастичког рачуна. Директна метода Љапунова развијала се у складу са приступом стохастичкој стабилности од стране бројних аутора. Данас је добро познато да се метод функције Љапунова може користити у проучавању различитих квалитативних и квантитавних својстава стохастичких диференцијалних једначина. Основне идеје методе Љапунова су побољшане, уопштене и проширене у више праваца.

Грубо говорећи, систем је стабилан ако сва његова решења која су у почетном тренутку била у близини положаја равнотеже остају у његовој близини са бесконачним протоком времена. Дакле, стабилност система подразумева неосетљивост система на мале промене почетних услова.

У наставку су наведене дефиниције и теореме за неке типове стабилности, које су проучаване у овој дисертацији. За детаље видети [21].

Нека за коефицијенте a и b једначине (1.6) важи да је

$$a(t,0)=0 \quad \text{и} \quad b(t,0)=0, \quad t\geq 0,$$

и за било који почетни услов $x(0)=x_0$ једначина (1.6) има јединствено глобално решење $x(t)=x(t;0,x_0)$. Тада једначина (1.6) има решење $x(t)\equiv 0$, $t\geq 0$, које одговара почетном услову $x(0)=0$. Ово решење се назива *тривијално решење* (*тривијалан еквилибријум*) стохастичке диференцијалне једначине (1.6).

Дефиниција 1.4.4 *Тривијално решење једначине (1.6) је стохастички стабилно или стабилно у вероватноћи ако за свако $\varepsilon\in(0,1)$ и $r>0$, постоји $\delta=\delta(\varepsilon,r,0)>0$ тако да је*

$$\mathbb{P}\{|x(t;0,x_0)|<r, t\geq 0\}\geq 1-\varepsilon,$$

кад год је $|x_0|<\delta$.

Дефиниција 1.4.5 *Тривијално решење једначине (1.6) је стохастички асимптотски стабилно ако је стохастички стабилно и ако за свако $\varepsilon\in(0,1)$, постоји $\delta=\delta(\varepsilon,r,0)>0$ тако да је*

$$\mathbb{P}\left\{\lim_{t\to\infty} x(t;0,x_0)=0\right\}\geq 1-\varepsilon,$$

кад год је $|x_0| < \delta$.

Дефиниција 1.4.6 *Тривијално решење једначине (1.6) је средње-квадратно стабилно ако за свако* $\varepsilon > 0$ *постоји* $\delta > 0$, *тако да кад год је* $|x_0|^2 < \delta$, *тада је* $\mathbb{E}|x(t;0,x_0)|^2 < \varepsilon$ *за свако* $t \geq 0$.

Дефиниција 1.4.7 *Тривијално решење једначине (1.6) је асимптотски средње-квадратно стабилно ако је средње-квадратно стабилно и уколико је*

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{E}|x(t;0,x_0)|^2 = 0.$$

Као и у претходном поглављу, нека је $C^{1,2}([0,\infty) \times \mathbb{R}^d; \mathbb{R}_+)$ фамилија свих ненегативних функција $V(t,x)$ са непрекидно-диференцијабилним парцијалним изводима првог реда по t и првог и другог реда по x. Јасно је да је за $V \in C^{1,2}([0,\infty) \times \mathbb{R}^d; \mathbb{R}_+)$,

$$LV(t,x) = V_t(t,x) + V_x(t,x)a(t,x) + \frac{1}{2} trace \left[b^{\mathbf{T}}(t,x)V_{xx}(t,x)b(t,x) \right],$$

при чему је L диференцијални оператор дефинисан у (1.13). Уколико је $V(t,0) = 0$, $t \geq 0$, тада се функција $V(t,x)$ назива *функција Љапунова.*

Следећа теорема даје услове стохастичке асимптотске стабилности тривијалног решења једначине (1.6) у терминима функције Љапунова.

Теорема 1.4.9 *Нека постоји ненегативна* $C^{1,2}([0,\infty) \times \mathbb{R}^d; \mathbb{R}_+)$ *функција* $V(t,x)$, *непрекидне функције* $c, d : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}_+$ *и позитивна константа* K *тако да је, за свако* $|x| < K$,

$$c(|x|) \leq V(t,x) \leq d(|x|).$$

(*i*) *Ако је* $LV \leq 0$, $|x| < K$, *тада је тривијално решење једначине (1.6) стохастички стабилно.*

(*ii*) *Ако постоји непрекидна функција* $f : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}_+$, *тако да је* $LV \leq -f(|x|)$, *тада је тривијално решење једначине (1.6) стохастички асимптотски стабилно.*

(*iii*) *Ако је*

$$\mathbb{E}LV(t,x) \leq -c_1\mathbb{E}|x|^2,$$

за $c_1 > 0$, *тада је тривијално решење једначине (1.6) асимптотски средње-квадратно стабилно.*

1.5 Стохастичке функционалне диференцијалне једначине

Стохастичке функционалне диференцијалне једначине се први пут помињу у радовима Ојлера[34], Бернулија, Лагранжа[35] и Лапласа[36] у XVIII веку. Ове једначине описују процесе чије понашање не зависи само од њиховог садашњег

[34] *Leonhard Euler*
[35] *Joseph − Louis Lagrange*
[36] *Pierre − Simon Laplace*

стања, већ и од прошлости. Системи ових једначина се примењују у моделирању процеса из физике, механике, економије, финансија, биологије, екологије, социологије, медицине итд.

Као и код других типова стохастичких једначина, код стохастичких функционалних диференцијалних једначина предмет проучавања су најчешће егзистенција и јединственост решења, њихова позитивност, неексплозија, стабилност, као и квалитативна и квантитативна својства решења.

Као и до сада, нека су све случајне променљиве и процеси дефинисани на простору вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ са филтрацијом $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ која задовољава уобичајене услове.

За фиксирано $\tau > 0$, нека је $C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d)$ фамилија непрекидних функција $\varphi : [-\tau, 0] \to \mathbb{R}^d$, са супремум-нормом дефинисаном са $||\varphi|| = \sup_{-\tau \leq \theta \leq 0} |\varphi(\theta)|$. Притом, $(C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d), || \cdot ||)$ је Банахов простор. Нека је $\mathcal{C} = C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d)$, а $\mathcal{D}$ простор свих $\mathcal{F}_0$-адаптираних случајних променљивих $\varphi \in \mathcal{C}$.

У овом поглављу се разматра стохастичка функционална диференцијална једначина облика

$$\begin{aligned} dx(t) &= f(t, x_t)\, dt + g(t, x_t)\, dw(t), \quad t \in [0, T], \\ x_0 &= \xi, \end{aligned} \tag{1.14}$$

при чему су функционали

$$f : [0, T] \times \mathcal{C} \to \mathbb{R}^d, \quad g : [0, T] \times \mathcal{C} \to \mathbb{R}^{d \times m}$$

Борел мерљиви, $\{x(t), 0 \leq t \leq T\}$ је d-димензионалан процес и $x_t = \{x(t + \theta), \theta \in [-\tau, 0]\}$ је стохастички процес из фамилије $\mathcal{C}$ и интерпретира се као прошлост стања у односу на тренутак t. Због зависности од прошлости, почетни услов се мора задати на читавом интервалу $[-\tau, 0]$, тј.

$$x_0 = \xi = \{\xi(\theta), \theta \in [-\tau, 0]\}, \tag{1.15}$$

при чему је ξ $\mathcal{F}_0$-мерљива случајна променљива из фамилије $\mathcal{C}$, за коју важи $\mathbb{E}||\xi||^2 < \infty$.

Дефиниција 1.5.1 *За d-димензионалан стохастички процес $\{x(t), t \in [-\tau, T]\}$ се каже да је решење једначине (1.14) ако је скоро извесно непрекидан, $\{x_t, t \in [0, T]\}$ је $\mathcal{F}_t$-адаптиран, $\int_0^T |f(t, x_t)|\, dt < \infty$ скоро извесно, $\int_0^T |g(t, x_t)|^2 dt < \infty$ скоро извесно, $x_0 = \xi$ скоро извесно и за свако $t \in [0, T]$, интегрални облик једначине (1.14) је задовољен скоро извесно.*

Дефиниција 1.5.2 *Решење $\{x(t), t \in [-\tau, T]\}$ једначине (1.14) је јединствено ако је било које друго решење $\{\tilde{x}(t), t \in [-\tau, T]\}$ стохастички еквивалентно том решењу, тј. ако је*

$$\mathbb{P}\{x(t) = \tilde{x}(t), t \in [-\tau, T]\} = 1.$$

Теорема која даје услове егзистенције и јединствености решења стохастичких функционалних диференцијалних једначина, може се наћи, на пример, у [54].

Теорема 1.5.1 *Ако за функционале f и g важе униформни Липшицов услов и услов линеарног раста, тј. ако постоји константа $K > 0$, тако да је*

$$|f(t,\varphi) - f(t,\psi)| \vee |g(t,\varphi) - g(t,\psi)| \le K||\varphi - \psi||,$$
$$|f(t,\varphi)| \vee |g(t,\varphi)| \le K(1 + ||\varphi||),$$

за свако $t \in [0,T]$ и $\varphi, \psi \in \mathcal{C}$, тада постоји јединствено, скоро извесно непрекидно решење $x(t)$ једначине (1.14). Уз то, ако је $\mathbb{E}||\xi||^p < \infty$ за $p \ge 2$, тада је $\mathbb{E}\sup_{-\tau \le t \le T} |x(t)|^p < \infty$.

Ако се претпостави да је $f(t,0) \equiv 0$ и $g(t,0) \equiv 0$, једначина (1.14) има решење $x(t) \equiv 0$ које одговара почетном услову $x_0 = 0$. Ово решење се назива *тривијално решење* стохастичке функционалне диференцијалне једначине (1.14).

1.5.1 Стабилност стохастичких функционалних диференцијалних једначина

У наставку су наведене дефиниције и теореме теорије стабилности стохастичких функционалних диференцијалних једначина, које се могу наћи, на пример, у [43]. Користећи се аналогијом са дефиницијама из Одељка 1.4.2, пре формулације главних резултата који се односе на стабилност овог типа једначина, наводе се дефиниције три основна типа стабилности за стохастичке функционалне диференцијалне једначине.

Дефиниција 1.5.3 *Тривијално решење једначине (1.14) је стохастички стабилно ако за свако $\varepsilon \in (0,1)$ и $r > 0$ постоји $\delta = \delta(\varepsilon, r, 0) > 0$, тако да је*

$$\mathbb{P}\{|x(t;\xi)| > r, t \ge 0\} \le \varepsilon,$$

за сваки почетни услов $\xi \in \mathcal{D}$ за који је $\mathbb{P}\{||\xi|| \le \delta\} = 1$.

Дефиниција 1.5.4 *Тривијално решење једначине (1.14) је средње-квадратно стабилно ако за свако $\varepsilon > 0$ постоји $\delta > 0$, тако да кад год је $\sup_{-\tau \le \theta \le 0} \mathbb{E}|\xi(\theta)|^2 < \delta$, тада је $\mathbb{E}|x(t;\xi)|^2 < \varepsilon$ за свако $t \ge 0$.*

Дефиниција 1.5.5 *Тривијално решење једначине (1.14) је асимптотски средње-квадратно стабилно ако је средње-квадратно стабилно и $\lim_{t\to\infty} \mathbb{E}|x(t;\xi)|^2 = 0$.*

Диференцијални оператор придружен једначини (1.14) се дефинише формулом

$$LV(t,\xi) = \limsup_{\Delta \to 0} \frac{\mathbb{E}_{t,\xi} V(t+\Delta, x_{t+\Delta}) - V(t,\xi)}{\Delta},$$

где је $x(s), s \ge t$ решење једначине (1.14) са почетним условом $x_t = \xi$, а $V(t,\xi)$ је функционал дефинисан за $t \ge 0$ и $\xi \in \mathcal{D}$.

У наставку ће класа функционала $V(t,\xi)$ бити редукована да би се одредио оператор L. Најпре, за $t \ge 0$ и функцију $\xi \in \mathcal{D}$, нека је $V(t,\xi) = V(t, \xi(0), \xi(\theta))$, $-\tau \le \theta \le 0$. Тада се дефинише функција

$$V_\xi(t,x) = V(t,\xi) = V(t,x_t) = V(t,x,x(t+\theta)), \; -\tau \le \theta \le 0,$$

где је $\xi = x_t$, $x = \xi(0) = x(t)$.

Нека је $C^{1,2}([0,\infty) \times \mathcal{D}; \mathbb{R}_+)$ фамилија функционала $V(t,\xi)$, тако да су, за свако $t \geq 0$ непрекидно-диференцијабилни први парцијални извод по t и први и други парцијални извод по x функције $V_\xi(t,x)$ и $V_\xi(t,0) = 0$. Тада је $V(t,\xi)$ *функционал Љапунова.* Применом оператора L, који је придружен једначини (1.14), добија се

$$LV(t,x_t) = \frac{\partial V_\xi(t,x)}{\partial t} + f^T(t,x_t)\frac{\partial V_\xi(t,x)}{\partial x} + \frac{1}{2} trace\left[g^{\mathbf{T}}(t,x_t)\frac{\partial^2 V_\xi(t,x)}{\partial x^2} g(t,x_t)\right].$$

Генерализацијом метода Љапунова из Одељка 1.4.2 на овај тип стохастичких једначина природно се долази до резултата који дају довољне услове асимптотске средње-квадратне стабилности и стабилности у вероватноћи тривијалног решења једначине (1.14) у терминима функционала Љапунова.

Теорема 1.5.2 *Нека постоји функционал $V(t,\xi) \in C^{1,2}([0,\infty) \times \mathcal{D}; \mathbb{R}_+)$ тако да је*

$$c_1 \mathbb{E}|x(t)|^2 \leq \mathbb{E}V(t,x_t) \leq c_2 \sup_{-\tau\leq\theta\leq 0} \mathbb{E}|x(t+\theta)|^2,$$
$$\mathbb{E}LV(t,x_t) \leq -c_3 \mathbb{E}|x(t)|^2,$$

за $c_i > 0$, $i = 1,2,3$. Тада је тривијално решење једначине (1.14) асимптотски средње-квадратно стабилно.

Теорема 1.5.3 *Нека постоји функционал $V(t,\xi) \in C^{1,2}([0,\infty) \times \mathcal{D}; \mathbb{R}_+)$ тако да је*

$$c_1|x(t)|^2 \leq V(t,x_t) \leq c_2 \sup_{-\tau\leq\theta\leq 0} |x(t+\theta)|^2 \quad \text{и} \quad LV(t,x_t) \leq 0,$$

$c_i > 0$, $i = 1,2$, за свако $\xi \in \mathcal{D}$ за које је $\mathbb{P}\{||\xi|| \leq \delta\} = 1$, где је $\delta > 0$ довољно мали број. Тада је тривијално решење једначине (1.14) стохастички стабилно.

1.5.2 Стохастичке диференцијалне једначине са кашњењем

Стохастичке диференцијалне једначине са кашњењем представљају специјалну али важну класу стохастичких функционалних диференцијалних једначина. Разматра се следећа *стохастичка диференцијална једначина са константним кашњењем* облика

$$dx(t) = F(t,x(t),x(t-\tau))dt + G(t,x(t),x(t-\tau))dw(t), \quad t \in [0,T], \qquad (1.16)$$

са почетним условом (1.15), где је $F : [0,T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^d$ и $G : [0,T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^{d\times m}$. Уколико се дефинишу функције $f(t,\xi) = F(t,\xi(0),\xi(-\tau))$ и $g(t,\xi) = G(t,\xi(0),\xi(-\tau))$, при чему је $(t,\xi) \in [0,T] \times C([-\tau,0]; \mathbb{R}^d)$, тада се једначина (1.16) може записати као једначина (1.14). Сходно томе, закључује се да Теорема егзистенције и јединствености решења 1.5.1 важи и за једначину (1.16). Нека функције F и G задовољавају локални Липшицов услов и услов линеарног раста. То значи да за сваки цео број $n \geq 1$ постоји позитивна константа K_n тако да је за свако $t \in [0,T]$ и свако $x, y, \bar{x}, \bar{y} \in \mathbb{R}^d$ за које је $|x| \vee |y| \vee |\bar{x}| \vee |\bar{y}| \leq n$, важи

$$|F(t,x,y) - F(t,\bar{x},\bar{y})|^2 \vee |G(t,x,y) - G(t,\bar{x},\bar{y})|^2 \leq K_n(|x-\bar{x}|^2 + |y-\bar{y}|^2) \quad (1.17)$$

и постоји константа $K > 0$ таква да за свако $(t,x,y) \in [0,T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^d$ важи

$$|F(t,x,y)|^2 \vee |G(t,x,y)|^2 \leq K(1 + |x|^2 + |y|^2). \quad (1.18)$$

Тада постоји јединствено решење једначине (1.16).

Услови (1.17) и (1.18) се могу ослабити. Наиме, на интервалу $[0,\tau]$ једначина (1.16) постаје

$$dx(t) = F(t, x(t), \xi(t-\tau))dt + G(t, x(t), \xi(t-\tau))dw(t)$$

са почетним условом $x(0) = \xi(0)$. Последња једначина представља стохастичку диференцијалну једначину без кашњења која има јединствено решење уколико услов линеарног раста (1.18) важи и ако су функције $F(t,x,y)$ и $G(t,x,y)$ локално Липшиц непрекидне само по x. Дакле, уколико је познато решење једначине $x(t)$ на интервалу $[0,\tau]$ тада исти аргумент (локална Липшиц непрекидност) важи и на интервалима $[\tau, 2\tau]$, $[2\tau, 3\tau]$, итд. Настављајући поступак добија се решење на целом интервалу $[-\tau, T]$. Изнета разматрања, обједињена су у следећој теореми.

Теорема 1.5.4 *Нека важи услов линеарног раста (1.18) и нека за сваки цео број $n \geq 1$ постоји константа K_n таква да је за свако $t \in [0,T]$, $y \in \mathbb{R}^d$ и $x, \bar{x} \in \mathbb{R}^d$ за које је $|x| \vee |\bar{x}| \leq n$,*

$$|F(t,x,y) - F(t,\bar{x},y)|^2 \vee |G(t,x,y) - G(t,\bar{x},y)|^2 \leq K_n|x-\bar{x}|^2. \quad (1.19)$$

Тада постоји јединствено решење стохастичке диференцијалне једначине са кашњењем (1.16).

Наредна теорема даје услов егзистенције и јединствености максималног локалног решења.

Теорема 1.5.5 *Нека важи локални Липшицов услов (1.19). Тада постоји јединствено максимално локално решење стохастичке диференцијалне једначине са кашњењем (1.16).*

Код неких процеса, да би се што реалније описао кумулативни ефекат историје процеса на његово садашње стање, користи се временски расподељено кашњење, које може бити коначно или бесконачно. Овакви модели су посебно погодни за разумевање, предвиђање понашања и контролу ширења епидемија. Увођење временски расподељеног кашњења у епидемиолошке моделе омогућава да се моделира време боравка у одређеном стању, на пример у инфективном стању [6]. Такође, овакви модели имају примену у описивању динамике популације [7]. Општи облик *стохастичке диференцијалне једначине са временски расподељеним коначним кашњењем* је

$$\begin{aligned} dx(t) = F\left(t, x_t, \int_{-\tau}^{0} k_1(s)x(t+s)ds, \dots, \int_{-\tau}^{0} k_r(s)x(t+s)ds\right)dt \\ + G\left(t, x_t, \int_{-\tau}^{0} k_1(s)x(t+s)ds, \dots, \int_{-\tau}^{0} k_r(s)x(t+s)ds\right)dw(t),\ t \geq 0, \end{aligned} \tag{1.20}$$

са почетним условом $x_0 = \xi = \{\xi(\theta), -\tau \leq \theta \leq 0\} \in L^p_{\mathcal{F}_0}((-\tau, 0]; \mathbb{R}^d)$[37], и $F : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^{d\times r} \to \mathbb{R}^d$, $G : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^{d\times r} \to \mathbb{R}^{d\times m}$. Функције $k_i \in L^1((-\tau, 0] ; \mathbb{R}_+)$[38], $i = 1, 2, \dots, r$ поседују својство $\int_{-\tau}^{0} k_i(s)ds = 1$ и називају се *језгро*.

1.6 Неутралне стохастичке функционалне диференцијалне једначине

У овом поглављу уводи се још једна класа стохастичких диференцијалних једначина које зависе од прошлих и садашњих вредности у којима се, поред непознатог процеса $\{x(t), t \geq 0\}$, под диференцијалом јавља и аргумент са кашњењем. Овакве једначине се називају *неутралне стохастичке функционалне диференцијалне једначине* или *неутралне стохастичке диференцијалне једначине са кашњењем.* Из тог разлога, многа тврђења која важе за стохастичке функционалне диференцијалне једначине и стохастичке диференцијалне једначине са кашњењем, успешно су проширена на класу неутралних стохастичких диференцијалних једначина (видети на пример [36, 49, 52, 54, 77]). Овај тип једначина су увели Колмановски и Мишкис[39] [42, 43], мотивисани системима из области хемијског инжењерства као и теоријом аероеластичности, тако да су примену ових једначина везали управо за наведене области. Од тада је теорија неутралних стохастичких диференцијалних једначина добијала све већу пажњу.

Неутрална стохастичка функционална диференцијална једначина је облика

$$d[x(t) - u(x_t)] = f(t, x_t)dt + g(t, x_t)dw(t), \quad t \in [0, T], \tag{1.21}$$

са почетним условом $x_0 = \xi = \{\xi(\theta), \theta \in [-\tau, 0]\}$, при чему су

$$\begin{aligned} f &: [0, T] \times C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d) \to \mathbb{R}^d, \\ g &: [0, T] \times C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d) \to \mathbb{R}^{d\times m}, \\ u &: [0, T] \times C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d) \to \mathbb{R}^d \end{aligned}$$

и $x_t = \{x(t+\theta), \theta \in [-\tau, 0]\} \in C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d)$.

---

[37] $L^p_{\mathcal{F}_0}(\Omega; \mathbb{R}^d)$ представља фамилију $\mathcal{F}_0-$мерљивих случајних променљивих ξ са вредностима у $\mathbb{R}^d$ за које је $\mathbb{E}|\xi|^2 < \infty$.

[38] $L^p([a, b]; \mathbb{R}^d)$ представља фамилију Борел мерљивих функција $h : [a, b] \to \mathbb{R}^d$ за које је $\int_a^b |h(t)|^p dt < \infty$.

[39] *Anatoliy Myshkis*

Наредна теорема, која се може наћи у [54], даје довољне услове егзистенције и јединствености решења једначине (1.21).

Теорема 1.6.1 *Ако за функционале f и g важе униформни Липшицов услов и услов линеарног раста, тј. ако постоји константа $K > 0$, тако да важи*

$$|f(t,\varphi)-f(t,\psi)|^2 \vee |g(t,\varphi)-g(t,\psi)|^2 \leq K||\varphi-\psi||^2,$$
$$|f(t,\varphi)|^2 \vee |g(t,\varphi)|^2 \leq K(1+||\varphi||^2),$$

за свако $t \in [0,T]$ и $\varphi,\psi \in C([-\tau,0];\mathbb{R}^d)$ и ако постоји константа $\kappa \in (0,1)$ тако да важи

$$|u(\varphi)-u(\psi)| \leq \kappa\|\varphi-\psi\|,$$

за свако $\varphi,\psi \in C([-\tau,0];\mathbb{R}^d)$ и $u(0)=0$, тада постоји јединствено, скоро извесно непрекидно решење $x(t)$ једначине (1.21). Поред тога, ако је $\mathbb{E}||\xi||^p < \infty$, за $p \geq 2$, тада је

$$\mathbb{E}\sup_{-\tau\leq t\leq T}|x(t)|^p < \infty.$$

Као и код осталих поменутих типова стохастичких диференцијалних једначина тврђење Теореме 1.6.1 важи и ако се глобални Липшицов услов замени слабијим локалним.

1.6.1 Стабилност неутралних стохастичких функционалних диференцијалних једначина

Довољни услови стабилности неутралних стохастичких функционалних диференцијалних једначина дати су у терминима функционала Љапунова (видети [43]) и они ће бити наведени у наставку кроз одговарајуће теореме.

Нека за коефицијенте једначине (1.21) важи: $f(t,0)\equiv 0$, $g(t,0)\equiv 0$ и $u(0)=0$. Тада једначина (1.21) има *тривијално решење* $x(t)\equiv 0$ са почетним условом $x_0 = 0$.

Као и у Поглављу 1.5, нека $\mathcal{D}$ означава простор свих $\mathcal{F}_0$-мерљивих функција $\xi \in \mathcal{C}$ и нека је испуњен услов:

$$|u(t,\xi)| \leq \int_0^\tau |\xi(-s)|dK(s), \quad \int_0^\tau dK(s) < 1. \tag{1.22}$$

Дефиниције 1.5.3, 1.5.4 и 1.5.5 се могу проширити и на једначину (1.21), па ће због тога овде бити изостављене.

Нека је $C^{1,2}([0,\infty)\times\mathcal{D};\mathbb{R}_+)$ фамилија функционала $V(t,\xi)$ за које функције $V_\xi(t,x)$ имају непрекидно-диференцијабилне парцијалне изводе првог реда по t и првог и другог реда по x за свако $t \geq 0$.

Теорема 1.6.2 *Нека постоји функционал $W : [0,\infty)\times\mathcal{D} \to \mathbb{R}_+$ који задовољава услов $\mathbb{E}W(t,x_t) \leq c_1 \sup_{-\tau\leq s\leq 0}\mathbb{E}|x_s|^2$. Нека $u(t,x_t)$ задовољава услов (1.22) и нека за функционал $V(t,x_t) \in C^{1,2}([0,\infty)\times\mathcal{D};\mathbb{R}_+)$*

$$V(t,x_t) = W(t,x_t) + |x(t)-u(t,x_t)|^2,$$

важе следеће оцене

$$\mathbb{E}V(0,x_0) \leq K_1 \sup_{-\tau\leq\theta\leq 0} \mathbb{E}|x(t+\theta)|^2,$$
$$\mathbb{E}LV(t,x_t) \leq -K_2\mathbb{E}|x(t)|^2,$$

где је $t \geq 0$ *и* $K_i > 0$, $i = 1,2$. *Тада је тривијално решење једначине (1.21) асимптотски средње-квадратно стабилно.*

Теорема 1.6.3 *Нека постоји функционал* $V(t,\xi) \in C^{1,2}([0,\infty)\times\mathcal{D};\mathbb{R}_+)$ *тако да је*

$$c_1|x(t)|^2 \leq V(t,x_t) \leq c_2||x_t||^2 \text{ и } LV(t,x_t) \leq 0,$$

за $c_i > 0$, $i = 1,2$ *и произвољно* $\xi \in \mathcal{D}$ *за које је* $\mathbb{P}\{||\xi|| \leq \delta\} = 1$, *где је* $\delta > 0$ *довољно мали број. Тада је тривијално решење једначине (1.21) стохастички стабилно.*

1.7 Стохастичке диференцијалне једначине са прелазима Маркова

С обзиром да се стохастичке диференцијалне једначине примењују у различитим областима науке и технике, за неке од примена је карактеристично да се системи који се описују помоћу њих мењају у складу са различитим законима у току неког временског периода и да у случајним моментима прелазе из једног режима на други.

На популационе системе осим Гаусовог белог шума у многим случајевима утиче и *обојени* или, такозвани, *телеграфски шум.* Његов утицај се манифестује случајним прелазом посматраног система из једног у неко друго стање, што зависи од фактора као што су, на пример, годишње доба, доба дана, итд. Ови прелази се моделирају помоћу ланаца Маркова са коначним бројем стања, што представља основну мотивацију за проучавање стохастичких диференцијалних једначина са прелазима Маркова. У радовима [53, 55, 56, 57, 109] су разматране стохастичке диференцијалне једначине без и са кашњењем, као и са прелазима Маркова.

Поред већ уведених ознака, нека $r = \{r(t), t \in [0,T]\}$ означава непрекидан здесна ланац Маркова дефинисан на датом простору вероватноћа, са коначним скупом стања $\mathbb{S} = \{1,2,...,N\}$ и генератором $\Gamma = (\gamma_{ij})_{N\times N}$ дефинисаним са

$$\mathbb{P}\{r(t+\Delta) = j|r(t) = i\} = \begin{cases} \gamma_{ij}\Delta + o(\Delta), & i \neq j, \\ 1 + \gamma_{ii}\Delta + o(\Delta), & i = j, \end{cases} \tag{1.23}$$

при чему је $\Delta > 0$, а $\gamma_{ij} \geq 0$ представља густину прелаза из стања i у стање j, када је $i \neq j$, док је

$$\gamma_{ii} = -\sum_{j\neq i} \gamma_{ij}.$$

Претпоставља се да је ланац Маркова r независан у односу на Винеров процес w. Притом је скоро свака трајекторија процеса r непрекидна здесна степенаста функција са коначним бројем скокова на интервалу $[0,T]$.

Разматра се следећа стохастичка диференцијална једначина са прелазима Маркова

$$dx(t) = f(t,x(t),r(t))dt + g(t,x(t),r(t))dw(t), \quad 0 \le t \le T, \tag{1.24}$$

$$x(0) = x_0 \in L^2_{\mathcal{F}_0}(\Omega;\mathbb{R}^d), \quad r(0) = r_0,$$

при чему су

$$f : [0,T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S} \to \mathbb{R}^d, \quad g : [0,T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S} \to \mathbb{R}^{d\times m}$$

Борелове функције.

Дефиниција 1.7.1 *Стохастички процес $\{x(t), 0 \le t \le T\}$ са вредностима у $\mathbb{R}^d$ је решење једначине (1.24) ако има следећа својства:*

(1) непрекидан је и $\mathcal{F}_t$ адаптиран;

(2) $\{f(t,x(t),r(t))\}_{0\le t\le T} \in \mathcal{L}_1([0,T];\mathbb{R}^d)$ и $\{g(t,x(t),r(t))\}_{0\le t\le T} \in \mathcal{L}_2([0,T];\mathbb{R}^{d\times m})$;

(3) једначина

$$x(t) = x(0) + \int_0^t f(s,x(s),r(s))ds + \int_0^t g(s,x(s),r(s))dw(s), \; 0 \le t \le T, \tag{1.25}$$

је задовољена са вероватноћом један.

Решење $\{x(t), 0 \le t \le T\}$ је јединствено ако за било које друго решење $\{\bar{x}(t), 0 \le t \le T)\}$ важи

$$\mathbb{P}\{x(t) = \bar{x}(t) \;\; \textit{за свако} \;\; 0 \le t \le T\} = 1.$$

Теорема 1.7.1 *Ако коефицијенти f и g једначине (1.24) задовољавају Липшицов услов и услов линеарног раста, тј. ако постоји константа $\bar{K}$ тако да за свако $x,y \in \mathbb{R}^d$, $t \in [0,T]$ и $i \in \mathbb{S}$ важи*

$$|f(t,x,i) - f(t,y,i)|^2 \vee |g(t,x,i) - g(t,y,i)|^2 \le \bar{K}|x-y|^2, \tag{1.26}$$

и ако постоји константа $K > 0$ тако да за свако $(t,x,i) \in [0,T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S}$ важи

$$|f(t,x,i)|^2 \vee |g(t,x,i)|^2 \le K(1+|x|^2), \tag{1.27}$$

тада постоји јединствено решење $\{x(t), t \in [0,T]\}$ једначине (1.24). Штавише, ако је $x(t)$ решење једначине (1.24) онда је

$$\mathbb{E}\big(\sup_{0\le t\le T} |x(t)|^2\big) \; \le (1+3\mathbb{E}|x_0|^2)e^{3KT(T+4)}, \tag{1.28}$$

тј. решење припада класи $\mathcal{M}_2([0,T];\mathbb{R}^d)$.

Као и у претходним поглављима и овде ће бити наведена теорема егзистенције и јединствености максималног локалног решења једначине (1.24).

Теорема 1.7.2 *Нека важи локални Липшицов услов: за сваки цео број* $k \geq 1$ *постоји константа* h_k *таква да је за свако* $t \in [0,T]$, $i \in \mathbb{S}$ *и* $x, y \in \mathbb{R}^d$ *за које је* $|x| \vee |y| \leq k$,

$$|f(t,x,i) - f(t,y,i)|^2 \vee |g(t,x,i) - g(t,y,i)|^2 \leq h_k|x-y|^2. \tag{1.29}$$

Тада постоји јединствено максимално локално решење стохастичке диференцијалне једначине са прелазима Маркова (1.24).

Теорема 1.7.3 *(Уопштена формула Итоа) Ако је* $V \in C^{1,2}([0,T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S}; \mathbb{R})$ *тада важи*

$$\begin{aligned} V(t,x(t),r(t)) = V(0,x(0),r(0)) &+ \int_0^t LV(s,x(s),r(s))ds \\ &+ \int_0^t V_x(s,x(s),r(s))g(s,x(s),r(s))dw(s) \\ &+ \int_0^t \int_R (V(s,x(s),i_0 + h(r(s),l)) - V(s,x(s),r(s)))\mu(ds,dl), \end{aligned} \tag{1.30}$$

за $0 \leq t \leq T$, *при чему је функција* h *дефинисана са*

$$h(i,j) = \begin{cases} j - i, & \text{за} \quad y \in \Delta_{ij}, \\ 0, & \text{иначе}, \end{cases} \tag{1.31}$$

$\mu(ds,dl) = \nu(ds,dl) - \mu(dl)$ *представља мартингалну меру,* ν *случајну Поасонову*[40] *меру,* μ *Лебегову меру на* $\mathbb{R}$, *док су* Δ_{ij} *узастопни, лево затворени, десно отворени интервали реалне праве.*

1.7.1 Стабилност стохастичких диференцијалних једначина са прелазима Маркова

У овом одељку се разматра ограниченост и стабилност решења стохастичких диференцијалних једначина са прелазима Маркова. У том циљу користиће се метод функције Љапунова (*директна (друга) метода Љапунова*).

Стабилност стохастичких диференцијалних једначина са прелазима Маркова била је предмет изучавања многих аутора који су директну методу Љапунова прилагодили стохастичким диференцијалним једначинама са прелазима Маркова (на пример: Мао [53, 55, 57], Мао и Шајхет [56], Шајхет [90], Јуан[41] и Мао [109]).

За коефицијенте једначине (1.24) уводе се следеће претпоставке: $f(t,0,i) \equiv 0$ и $g(t,0,i) \equiv 0$, за сваки уређени пар $(t,i) \in [0,\infty) \times \mathbb{S}$. Тада једначина (1.24) има *тривијално решење* $x(t) \equiv 0$ са почетним условом $x_0 = 0$. Нека је $r_0 \in \mathbb{S}$ почетно стање.

[40] *Simeon Denis Poisson*

[41] *Yuan Chenggui*

Пре навођења теореме која даје довољне услове асимптотске средње-квадратне стабилности тривијалног решења једначине (1.24) наводе се дефиниције различитих типова стабилности решења те једначине. Теорема и дефиниције се могу наћи у [57, 90].

Дефиниција 1.7.2 *Тривијално решење једначине (1.24) је стохастички стабилно или стабилно у вероватноћи, ако за свако* $\varepsilon \in (0,1)$ *и* $r > 0$ *постоји* $\delta = \delta(\varepsilon, r, 0) > 0$, *тако да је*

$$\mathbb{P}\{|x(t;0,i)| > r, t \geq 0\} \leq \varepsilon,$$

за сваки почетни услов $x(0;0,r_0) \in [0,\infty) \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S}$ *за који је* $|x(0;0,r_0)| < \delta$.

Дефиниција 1.7.3 *Тривијално решење једначине (1.24) је средње-квадратно стабилно ако за свако* $\varepsilon > 0$ *постоји* $\delta > 0$, *тако да кад год је* $|x(0;0,r_0)|^2 < \delta$, *тада је* $\mathbb{E}|x(t;0,i)|^2 < \varepsilon$, *за свако* $t \geq 0$ *и* $i \in \mathbb{S}$.

Дефиниција 1.7.4 *Тривијално решење једначине (1.24) је асимптотски средње-квадратно стабилно ако је средње-квадратно стабилно и* $\lim_{t\to\infty} \mathbb{E}|x(t;0,i)|^2 = 0$, *за свако* $t \geq 0$ *и* $i \in \mathbb{S}$.

Нека је $C^{1,2}([0,\infty) \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S}; \mathbb{R}_+)$ класа свих ненегативних функција $V(t,x,i)$ са непрекидно-диференцијабилним парцијалним изводима првог реда по t и првог и другог реда по x. За свако $x \in \mathbb{R}^d$, $i \in \mathbb{S}$ и $V \in C^{1,2}([0,\infty) \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S}; \mathbb{R}_+)$ оператор L се дефинише на следећи начин

$$\begin{aligned} LV(t,x,i) &= V_t(t,x,i) + V_x(t,x,i) f(t,x,i) \\ &\quad + \frac{1}{2} trace[g^{\mathbf{T}}(t,x,i) V_{xx}(t,x,i) g(t,x,i)] + \sum_{j=1}^{N} \gamma_{ij} V(t,x,j), \end{aligned}$$

при чему је

$$V_t(t,x,i) = \frac{\partial V(t,x,i)}{\partial t}$$

$$V_x(t,x,i) = \left(\frac{\partial V(t,x,i)}{\partial x_1}, \ldots, \frac{\partial V(t,x,i)}{\partial x_d} \right),$$

$$V_{xx}(x,i) = \left(\frac{\partial^2 V(x,i)}{\partial x_i \partial x_j} \right)_{d\times d}.$$

Теорема 1.7.4 *Ако постоји функција* $V \in C^{1,2}([0,\infty) \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{S}; \mathbb{R}_+)$ *и позитивне константе* c_1, c_2, λ_1 *такве да је*

$$c_1|x|^2 \leq V(t,x,i) \leq c_2|x|^2$$

и

$$LV(t,x,i) \leq -\lambda_1 |x|^2$$

за свако $x \in \mathbb{R}^d$, $t \geq 0$, $i \in \mathbb{S}$, *тада је тривијално решење једначине (1.24) асимптотски средње-квадратно стабилно.*

1.8 Ергодичка стационарна расподела

Нека је $X = \{x(t), t \in \mathcal{T}\}$ стохастички процес са вредностима у $\mathbb{R}^d$ који је дефинисан на простору вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$. У том случају $\sigma-$алгебра $\mathcal{F}_t = \sigma\{x(s), 0 \leq s \leq t\}$ представља историју процеса до тренутка t укључујући и тај тренутак. Прецизније, $\mathcal{F}_t$ садржи све информације о процесу за временски период $0 \leq s \leq t$. Већ је у Дефиницији 1.1.13 речено да се процес X назива процес Маркова уколико за свако $0 \leq s \leq t < \infty$ и за све Борелове скупове $B \in \mathcal{B}$ важи

$$\mathbb{P}(x(t) \in B|\mathcal{F}_s) = \mathbb{P}(x(t) \in B|x(s)) \quad с.и.$$

Вероватноћа прелаза процеса Маркова је функција $\mathbb{P}(s, x; t, B)$ дефинисана на $0 \leq s \leq t < \infty$, $x \in \mathbb{R}$, $B \in \mathcal{B}$, са следећим особинама:

1. $\mathbb{P}(s, x(s); t, B) = \mathbb{P}(x(t) \in B|x(s))$;
2. $\mathbb{P}(s, x; t, \cdot)$ је вероватносна мера на фамилији Борелових скупова $\mathcal{B}$;
3. $\mathbb{P}(s, \cdot; t, B)$ је Борел мерљива функција;
4. $\mathbb{P}(s, x; t, B) = \int_{\mathbb{R}} \mathbb{P}(r, y; t, B)\mathbb{P}(s, x; r, dy)$.

Особина 4 представља познате *једначине Чепмен*[42]*-Колмогорова.*

Својство Маркова у терминима вероватноћа прелаза може се исказати као $\mathbb{P}(x(t) \in B|\mathcal{F}_s) = \mathbb{P}(s, x(s); t, B)$. Из тог разлога оправдано је записати $\mathbb{P}(x(t) \in B|x(s) = x) = \mathbb{P}(s, x; t, B)$, што заправо представља вероватноћу да ће процес бити у скупу B у тренутку t, под условом да је у тренутку s, $s \leq t$, био у стању x. Процес Маркова је *временски хомоген* (у односу на t) уколико је вероватноћа прелаза $\mathbb{P}(s, x; t, B)$ стационарна, тј.

$$\mathbb{P}(s + u, x; t + u, B) = \mathbb{P}(s, x; t, B),\ 0 \leq s \leq t < \infty,\ x \in \mathbb{R},\ B \in \mathcal{B}.$$

У том случају је вероватноћа прелаза функција која зависи од x, B и разлике временских тренутака $t - s$, јер је $\mathbb{P}(s, x; t, A) = \mathbb{P}(0, x; t - s, B)$. На основу изложеног, јасно је $\mathbb{P}(0, x; t, B) = \mathbb{P}(x; t, B)$. У општем случају, нека $\mathbb{P}(x; t, \cdot)$ означава вероватноћу дефинисану на следећи начин

$$\mathbb{P}(x; t, B) = \mathbb{P}(x(t) \in B|x(0) = x),$$

за произвољан Борелов скуп $B \in \mathcal{B}$.

Стохастичка диференцијална једначина има стационарну расподелу $\pi(\cdot)$ уколико постоји вероватноћа $\pi(\cdot)$ дефинисана на мерљивом простору $(\mathbb{R}^d, \mathcal{B})$, тако да је

$$\lim_{t \to \infty} \mathbb{P}(x; t, B) = \pi(B), \quad \text{за свако } x \in \mathbb{R}^d.$$

Стационарна расподела за процес Маркова је заправо вероватносна мера π на простору $\mathbb{R}^d$ за коју важи следећа једнакост

$$\int_{\mathbb{R}^d} \mathbb{P}(x; t, B)\pi(dx) = \pi(B). \tag{1.32}$$

[42] *Sydney Chapman*

У наставку ће бити изложени теоријски резултати Хасминског [40] који се користе приликом доказивања резултата везаних за стационарну расподелу различитих типова стохастичких диференцијалних једначина.

1.8.1 Егзистенција ергодичке стационарне расподеле за стохастичке диференцијалне једначине

Нека је дат комплетан простор вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ са филтрацијом $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ која задовољава уобичајне услове. Нека су $w_i(t)$, $1 \leq i \leq d$, независна Браунова кретања дефинисана на $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$. Нека је $\mathbb{R}^d_+ = \{x = (x_1, x_2, \ldots, x_d) \in \mathbb{R}^d : x_i > 0, 1 \leq i \leq d\}$. Ова претпоставка важи и у теоријским резултатима о егзистенцији ергодичке стационарне расподеле за једначине са кашњењем и прелазима Маркова, па се из тог разлога неће понављати.

Претпоставља се да је $X = \{x(t), t \geq 0\}$ хомоген процес Маркова у E_d (d-димензионалан Еуклидов простор) и да задовољава стохастичку диференцијалну једначину

$$dx(t) = f(x(t))dt + \sum_{r=1}^{d} g_r(x(t))dw_r(t). \tag{1.33}$$

Дифузиона матрица процеса X дата је са $A(x) = (a_{ij}(x))$, $i, j = 1, \ldots, d$, при чему је $a_{ij}(x) = \sum_{k=1}^{d} g_k^i(x) g_k^j(x)$.

Следећа лема даје услове под којима једначина (1.33) има ергодичку стационарну расподелу.

Лема 1.8.1 *[40] Процес Маркова X има јединствену ергодичку стационарну расподелу $\pi(\cdot)$ уколико постоји ограничен домен $D \subset \mathbb{R}^d$ са глатком границом ∂D и*

(A.1) у домену D и некој његовој околини најмања сопствена вредност дифузионе матрице $A(x)$ није у околини нуле;

(A.2) уколико је $z \in \mathbb{R}^d / D$ тада је средње време τ, за које трајекторија која полази из z достиже скуп D, коначно и $\sup_{z \in K} \mathbb{E}^z \tau < \infty$ за било који компактан подскуп $K \in \mathbb{R}^d$.

Нека је $f(x)$ интеграбилна функција у односу на меру $\pi(\cdot)$. Тада за свако $x \in \mathbb{R}^d$ важи

$$\mathbb{P}\left\{\lim_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t f(x(s))ds = \int_{\mathbb{R}^d} f(x)\pi(dx)\right\} = 1.$$

Напомена 1.8.1 *Ако важи претпоставка (A.1) значи да постоји позитиван број M такав да је $\sum_{i,j=1}^{d} a_{ij}(x)\xi_i\xi_j \geq M|\xi|$, $x \in K$, $\xi \in \mathbb{R}^d$. Са друге стране, ако се покаже да постоји ненегативна $C^2(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}_+)-$ функција V таква да је $LV \leq 0$ за свако $x \in \mathbb{R}^d \backslash D$, тада важи и претпоставка (A.2).*

Напомена 1.8.2 *Услови (A.1) и (A.2) из Леме 1.8.1 представљају различите варијанте еквивалентних довољних услова за егзистенцију јединствене ергодичке стационарне расподеле који углавном произилазе из услова уведених* *у [40]. У складу са тим, у раду [113], Напомена 3.2, аутори су показали да се услов (А.1) из Леме 1.8.1 може заменити слабијим условом: постоји $i \in \{1, 2, \dots, d\}$ и позитивна константа κ тако да је*

$$a_{ii}(x) \geq \kappa, \quad \textit{за свако} \quad x \in D \subset \mathbb{R}^d. \tag{1.34}$$

1.8.2 Егзистенција ергодичке стационарне расподеле за стохастичке диференцијалне једначине са кашњењем

Нека је $X = \{x(t), t \geq 0\}$ регуларан временски хомоген процес Маркова који припада простору $\mathcal{C} = C([-\tau, 0]; \mathbb{R}^d)$ и задовољава следећу стохастичку диференцијалну једначину са кашњењем

$$dx(t) = f(t, x(t), x(t-\tau))dt + g(t, x(t))dw(t), \quad t \geq 0, \tag{1.35}$$

са почетним условом $x_0 = \xi = \{\xi(\theta) : -\tau \leq \theta \leq 0\} \in \mathcal{C}$, где $w = \{w(t), t \geq 0\}$ представља d-димензионално стандардно Брауново кретање које је дефинисано на комплетном простору вероватноће $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$. У наставку следи формулација леме која се користи да би се доказало постојање стационарне расподеле за једначине са кашњењем.

Лема 1.8.2 *[111] Процес Маркова X има јединствену ергодичку стационарну расподелу $\pi(\cdot)$ уколико постоји ограничен домен $D \subset \mathbb{R}^d$ са глатком границом ∂D и*

(Б.1) постоји позитиван број M такав да је $\sum_{i,j=1}^{d} a_{ij}(x)\xi_i\xi_j \geq M|\xi|$, $x \in D$, $\xi \in \mathbb{R}^d$;

(Б.2) постоји ненегативна $C^2(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}_+)$–функција V таква да је $LV \leq 0$ за свако $x \in \mathbb{R}^d \backslash D$.

Напомена 1.8.3 *Као и у Напомени 1.8.2, услов (Б.1) може бити замењен условом:*

(Б.3) постоји $i \in \{1, 2, \dots, d\}$ и позитивна константа κ тако да је

$$a_{ii}(x) \geq \kappa, \quad \textit{за свако} \quad x \in D \subset \mathbb{R}^d.$$

1.8.3 Егзистенција ергодичке стационарне расподеле за стохастичке диференцијалне једначине са прелазима Маркова

Нека је $\{(x(t), r(t)), t \geq 0\}$ дифузиони процес Маркова који задовољава једначину

$$dx(t) = f(x(t), r(t))dt + g(x(t), r(t))dw(t), \quad t \geq 0, \tag{1.36}$$

са почетним условом

$$x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^d, \quad r(0) = r_0 \in \mathbb{S},$$

при чему су

$$f:\mathbb{R}^d\times\mathbb{S}\to\mathbb{R}^d,\quad g:\mathbb{R}^d\times\mathbb{S}\to\mathbb{R}^{d\times m},$$

Борелове функције, $x(t)$ је d-димензионалан процес док је w d–димензионално Брауново кретање. Нека је $A(x,k)=g(x,k)\cdot g^{\mathbf{T}}(x,k)=(a_{ij}(x,k))$, $i,j=1,\ldots,d$, дифузиона матрица процеса $\{(x(t),r(t)),t\geq 0\}$. Ако је $V(\cdot,k)$ произвољна два пута непрекидно-диференцијабилна функција, диференцијални оператор L, који је придружен једначини (1.36), дефинише се на следећи начин

$$L(x,k)=\sum_{i=1}^{d}f_i(x,k)\frac{\partial V(x,k)}{\partial x_i}+\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{d}a_{ij(x,k)}\frac{\partial^2 V(x,k)}{\partial x_i\partial x_j}+\sum_{l=1}^{N}\gamma_{kl}V(x,l),\ k\in\mathbb{S}.$$

У наставку следи формулација леме која се користи да би се доказала егзистенција стационарне расподеле за стохастичке диференцијалне једначине са прелазима Маркова.

Лема 1.8.3 *[111] Уколико су следећи услови задовољени:*

(Ц.1) $\gamma_{ij}>0$, *за свако* $i\neq j$;

(Ц.2) за свако $k\in\mathbb{S}$ *матрица* $A(x,k)=(a_{ij}(x,k))$, $i,j=1,\ldots,d$, *је симетрична и за неку константу* $\lambda\in(0,1]$ *важи*

$$\lambda|\zeta|^2\leq(A(x,k)\zeta,\zeta)\leq\lambda^{-1}|\zeta|^2,\ \text{за свако}\ x\in\mathbb{R}^d,\ \zeta\in\mathbb{R}^d, \tag{1.37}$$

(Ц.3) постоји непразан отворен скуп $\mathcal{D}$ *са компактним затворењем такав да за свако* $k\in\mathbb{S}$ *постоји ненегативна функција* $V:\mathcal{D}^c\to\mathbb{R}$ *која је два пута непрекидно диференцијабилна и за неко* $\theta>0$ *важи да је* $LV(x)<-\theta$, *за свако* $(x,k)\in\mathcal{D}^c\times\mathbb{S}$, *тада је процес* $\{(x(t),r(t)),t\geq 0\}$ *позитивно рекурентан и ергодичан. Наиме, постоји јединствена стационарна расподела* $\pi(\cdot,\cdot)$ *таква да за сваку Борел мерљиву функцију* $\varphi:\mathbb{R}^d\times\mathbb{S}\to\mathbb{R}$, *која задовољава услов* $\sum_{k\in\mathbb{S}}\int_{\mathbb{R}^d}|\varphi(x,k)|\pi(dx,k)<\infty$, *важи*

$$\mathbb{P}\left\{\lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t\varphi(x(s),r(s))ds=\sum_{k\in\mathbb{S}}\int_{\mathbb{R}^d}|\varphi(x,k)|\pi(dx,k)\right\}=1.$$

Напомена 1.8.4 *И за стохастичке диференцијалне једначине са прелазима Маркова се у доказу егзистенције стационарне расподеле услов (Ц.2) може заменити условом*
(Ц.4) Постоји $i\in\{1,2,\ldots,d\}$ *и позитивна константа* κ *тако да је*

$$a_{ii}(x)\geq\kappa,\quad \text{за свако}\quad x\in D\subset\mathbb{R}^d.$$

1.9 Основни појмови популационе динамике

Главни резултати ове дисертације се односе на ширење различитих заразних болести међу људском популацијом. У зависности од тога какав утицај та болест има на људе, популација се дели на подкласе, на пример, подложних некој болести, инфицираних, опорављених и слично. Од интереса је испитати динамику броја људи у свакој од тих подкласа. Из тог разлога се у овом поглављу уводе основни појмови популационе динамике који ће касније бити разматрани за сваки од модела појединачно.

Нека је $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ комплетан простор вероватноћа са филтрацијом $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ која задовољава уобичајене услове. Нека $N(t)$ представља величину посматране популације у тренутку $t \geq 0$ и нека је почетни број јединки у популацији $N(0) = N_0 > 0$ скоро извесно.

Дефиниција 1.9.1 *До локалног истребљења популације долази ако за број јединки у популацији $N(t), t \geq 0$, важи да је*

$$\lim_{t\to\infty} N(t) = 0 \quad \text{с.и.}$$

Дефиниција 1.9.2 *Популација је неперзистентна у средњем ако за број јединки у популацији $N(t), t \geq 0$, важи да је*

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t N(s)\, ds = 0 \quad \text{с.и.}$$

Дефиниција 1.9.3 *Популација је стохастички слабо перзистентна у средњем ако за број јединки у популацији $N(t), t \geq 0$, важи да је*

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t N(s)\, ds > 0 \quad \text{с.и.}$$

Дефиниција 1.9.4 *Популација је стохастички постојана ако за произвољно $\varepsilon \in (0,1)$ постоје позитивне константе $\beta = \beta(\varepsilon)$ и $M = M(\varepsilon)$ тако да за број јединки у популацији $N(t), t \geq 0$, важи да је*

$$\mathbb{P}\left\{\liminf_{t\to\infty} N(t) \geq \beta\right\} \geq 1-\varepsilon \quad \text{и} \quad \mathbb{P}\left\{\liminf_{t\to\infty} N(t) \leq M\right\} \geq 1-\varepsilon.$$

На основу претходних дефиниција може се закључити да из стохастичке постојаности популације следи њена стохастичка слаба перзистентност у средњем. Обрнуто не важи.

1.10 Елементарне, интегралне и неједнакости са математичким очекивањем

Приликом доказивања главних резултата користиће се неке елементарне неједнакости, А-Г неједнакост, интегрална неједнакост Гронвал–Белмана и Хелдера[43] као и неједнакост Јенсена[44].

[43] *Otto Hölder*
[44] *Johan Jensen*

Елементарне неједнакости које ће бити наведене могу се наћи у [62]. Нека су $a, b \in \mathbb{R}$ и $\varepsilon > 0$. Тада:

$$(a+b)^2 \leq 2a^2 + 2b^2; \tag{1.38}$$
$$\pm 2ab \leq a^2 + b^2; \tag{1.39}$$
$$|ab| \leq \varepsilon a^2 + \frac{1}{\varepsilon} b^2. \tag{1.40}$$

За произвољне ненегативне реалне бројеве $x_1, x_2, \ldots, x_n$, неједнакост

$$\frac{x_1 + x_2 + \ldots + x_n}{n} \leq \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \ldots \cdot x_n} \tag{1.41}$$

се назива *неједнакост између аритметичке и геометријске средине* или скраћено *А-Г неједнакост*.

За потребе даљег разматрања биће наведена само једна од верзија *Гронвал–Белманове неједнакости*, с обзиром на то да постоји више верзија. Доказ наведене неједнакости се може наћи у [54].

Теорема 1.10.1 *Нека је $T > 0$ и $c \geq 0$. Нека је $u(\cdot)$ Борелова ограничена ненегативна функција дефинисана на $[0, T]$ и нека је $v(\cdot)$ ненегативна интеграбилна функција на $[0, T]$. Ако је*

$$u(t) \leq c + \int_0^t v(s)u(s)ds, \quad t \in [0, T],$$

тада је

$$u(t) \leq c\, e^{\int_0^t v(s)ds}, \quad t \in [0, T].$$

У наставку се наводи *интегрална Хелдерова неједнакост.*

Теорема 1.10.2 *Нека су бројеви $p, q \in (1, \infty)$ такви да је $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$. Нека су $f, g : [a, b] \to \mathbb{R}$ непрекидне функције. Тада је*

$$\int_a^b |f(t)g(t)|dt \leq \left(\int_a^b |f(t)|^p dt \right)^{\frac{1}{p}} \left(\int_a^b |g(t)|^q dt \right)^{\frac{1}{q}}.$$

Једна од најпознатих неједнакости за математичко очекивање, која ће бити коришћена у дисертацији је *Јенсенова неједнакост.*

Теорема 1.10.3 *Нека је $g = g(x)$ конвексна Борелова функција и X случајна промењлива за коју је $E|X| < \infty$. Тада је*

$$g(EX) \leq Eg(X).$$

Глава 2

Стохастички модели преношења хепатитиса Ц са стадијумом изолације

Хепатитис Ц припада групи инфективних болести које погађају јетру. Откривен је 1989. године када је установљено да је изазван ХЦВ вирусом. Велики број заражених особа живи са болешћу без сазнања да су инфицирани. Из тог разлога, за хепатитис Ц се користи израз ,,тиха епидемија”, јер је код неких особа потребно да прође доста времена да би симптоми болести постали видљиви.

До сада је познато да постоји шест генотипова вируса хепатитиса Ц. Статистике показују да је овим вирусом инфицирано око 3% светске популације. Хепатитис Ц се најчешће преноси са једне особе на другу путем крви, тако да спада у групу болести које се преносе путем крви (*bloodborne diseases*), заједно са хепатитисом Б и ХИВ вирусом, или путем телесних течности (на пример, дељењем игала током интравенског узимања дроге, приликом трудноће или приликом порођаја са инфициране мајке на бебу). Раније се хепатитис Ц често преносио приликом трансфузије или трансплантације органа. Такође, тетовирање или пирсинг тела у неадекватним условима, дељење личних хигијенских средстава (четкица за зубе, прибор за бријање) који могу доћи у контакт са крвљу инфициране особе, су неки од начина преношења инфекције.

Хепатитис Ц изазива акутне симптоме у 15% случајева. Симптоми су најчешће благи и нејасни укључујући смањење апетита, умор, мучнину, итд. У мањем броју случајева могу се као симптоми јавити жутица или жута беоњача. Код 85% особа које су акутно оболеле од хепатитиса Ц не долази до елиминације вируса и тако оболеле особе постају хронично заражене. Процењује се да око 170 милиона особа широм света, а око 100 000 у Србији, имају хронични хепатитис Ц.

Рано откриће хроничне ХЦВ инфекције и успостављање коректне дијагнозе и терапије даје наду за успешан опоравак. Терапија је прилагођена сваком пацијенту у зависности од стадијума у коме се болест налази, нивоа виремије, као и од општег стања пацијента (узраст, воља пацијента за опоравком, итд.). За сада не постоји вакцина против хепатитиса Ц. На вакцинама се увелико ради и већ се дошло до охрабрујућих резултата, у смислу њеног открића.

У епидемиологији заразних болести, математичко моделирање је алат са великим спектром примене у које спада предвиђање тока ширења инфекције, али и мера за сузбијање ширења заразе, као што су: фармаколошки третман, имунизација, карантин, социјална дистанца и хигијенске мере. Практична употреба математичких модела зависи од тога колико реално могу да опишу преношење болести. Да би сами модели били разумљивији за тумачење ширем кругу научника неопходно је да буду што једноставнији, а да опет одговоре на бројна питања везана за саму болест.

Најшира класификација математичких модела који се користе у епидемиологији је на детерминистичке и стохастичке моделе. Први модели који су се јавили у епидемиологији, а описивали су ширење туберкулозе, богиња и рубеола, били су детерминистички. У детерминистичким моделима укупна популација се дели у класе, при чему се свака од класа налази у одређеној фази епидемије (акутна фаза болести, хронична фаза болести, итд.). Модели су представљени системима диференцијалних једначина, а решење најчешће представља функцију времена и зависи од почетних услова. Са друге стране, стохастички модели су задати системима стохастичких диференцијалних једначина различитог типа. Овако задати модели укључују демографску и варијабилност животне средине и од посебног су значаја за популације са малим бројем елемената.

И детерминистички и стохастички модели имају примену у проучавању ширења заразних болести. Већ је речено да стохастички модели имају посебан значај у моделирању ширења болести у малобројним популацијама, док се код бројнијих популација углавном користе детерминистички модели. Стохастички модели такође дају одговор на питања као што су време трајања епидемије и колика је вероватноћа да болест прерасте у епидемију. Дакле, може се рећи да стохастички модели представљају уопштења одговарајућих детерминистичких модела.

Са друге стране, стохастички модели могу постати математички веома сложени, па самим тим и тешки за праћење динамике болести. Уз све потешкоће праћења и интерпретације добијених резултата, с обзиром на чињеницу да је релативно мали број људи заражен хепатитисом Ц, у овој глави ће се помоћу стохастичких модела разматрати динамика ширења хепатитиса Ц.

Полазећи од детерминистичког модела који је проучаван у [28], у овој глави су конструисана три стохастичка модела. У Поглављу 2.1 представљен је детерминистички модел који служи као основа за конструкцију стохастичких модела. Нови резултати, публиковани у [99] и [100], су изложени у Поглављима 2.2 и 2.3, при чему су теоријски резултати илустровани нумеричким симулацијама са реалним подацима.

2.1 Уводни појмови и резултати

Математички модели су користан апарат за интерпретацију динамике инфекције хепатитисом Ц. Године 1998. аутори рада [70] конструисали су математички модел који испитује утицај терапије помоћу интерферона-α (ИФН-α) у лечењу хепатитиса Ц. Закључак је да присуство ИФН-α у крви спречава даљу репродукцију вириона у хепатоцитима. Касније је Дахари[45] са сарадницима [8] моделирао примарну инфекцију хепатитисом Ц и показао да одређени типови интерферона ослабљују продукцију вируса током ране акутне фазе. Неки од модела [73, 74] формулисани су на такав начин да прате кинетику опадања вирулентности током давања антивирусне терапије. Сви наведени математички модели описани су помоћу система диференцијалних једначина. Њихов значај је у томе што помажу бољем разумевању динамике вируса *in vivo*, као и сам утицај антивирусне терапије.

Поред наведених модела, постоје математички модели који описују ширење хепатитиса Ц кроз популацију у епидемиолошком смислу. У многим епидемиолошким моделима је укупна популација подељена у класе, које представљају различите стадијуме болести. На пример, уколико се популација дели у три класе јединки: подложни болести S, заражени I и опорављени R, задат је популарни СИР епидемиолошки модел. Популацију инфицираних могу представљати акутно и хронично оболели [12]. У циљу контролисаног ширења хепатитиса Ц кроз популацију примењују се различите епидемиолошке мере, као што су медицински третмани или карантин за особе са видљивим симптомима. На тај начин се долази до стадијума изолације (видети [28, 39]). За разлику од СИР модела, у коме се претпоставља да опорављене особе стичу трајни имунитет на болест, код неких модела се узима у обзир да може доћи до поновне инфекције (*реинфекција*) [14]. Класа реинфицираних особа такође може бити подељена на класу акутних и хроничних. Аутори радова [44, 84] су, узимајући ову чињеницу у обзир, формулисали адекватне математичке моделе.

У наставку ће укратко бити представљен детерминистички модел који су у [28] разматрали Имран[46] и остали. Они су формулисали СИРС епидемиолошки модел на такав начин да су заражене особе у тренутку t подељене на три класе: акутно оболели $A(t)$, хронично оболели $C(t)$ и изоловане особе $Q(t)$, па су на тај начин добили модел где се укупна популација у тренутку t, $N(t)$, поред заражених појединаца, састоји и од подложних $S(t)$ и опорављених $R(t)$ особа.

За разматрани модел уводе се следеће претпоставке:

- Π је број новорођенчади (сматра се да су подложна инфекцији),
- све инфициране особе развијају акутну фазу хепатитиса Ц по стопи λ,
- појединци из све три инфективне класе су способни да пренесу болест,
- заражени појединци из акутне фазе прелазе у хроничну фазу болести по стопи ξ или се опораве природним путем по стопи κ,
- особе које су хронично заражене хепатитисом Ц могу се опоравити од болести по стопи ψ или прећи у изоловану фазу по стопи α,
- све изоловане особе се могу опоравити по стопи γ, а појединци из опорављене класе постају подложне особе током времена по стопи ω,

[45] *Harel Dahari*
[46] *Mudassar Imran*

- сви појединци могу умрети природним путем по стопи смртности μ, док од болести могу умрети само заражене особе, па су из тог разлога δ_a, δ_c и δ_q стопе смртности акутно оболелих, хронично оболелих или особа које се налазе у карантину, редом.

Детерминистички модел, који је представљен у [28], дат је системом диференцијалних једначина облика

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= \Pi + \omega R - (\lambda + \mu)S(t)\\
\frac{dA(t)}{dt} &= \lambda S(t) - (\xi+\kappa+\mu+\delta_a)\, A(t)\\
\frac{dC(t)}{dt} &= \xi A(t) - (\alpha+\psi+\mu+\delta_c)\, C(t)\\
\frac{dQ(t)}{dt} &= \alpha C(t) - (\gamma+\mu+\delta_q)\, Q(t)\\
\frac{dR(t)}{dt} &= \kappa A(t) + \psi C(t) + \gamma Q(t) - (\omega+\mu)\, R(t),\ t \geq 0,
\end{aligned} \tag{2.1}$$

са почетним условом:

$$S(0)=S^0,\ A(0)=A^0,\ C(0)=C^0,\ Q(0)=Q^0,\ R(0)=R^0.$$

У систему (2.1), $\lambda = \lambda(t)$ представља функцију која се назива *стопа инфекције*, даје информацију о стопи по којој подложне особе када ступе у контакт са инфицираном особом постану акутно оболеле и дефинисана је као $\lambda = \lambda(t) = \beta \left[\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\right]$, $t \geq 0$, при чему је:
β - ефективна контактна стопа,
η - модификациони параметар за инфективност акутних особа и
ζ - модификациони параметар за инфективност особа које су у изолацији.
Другим речима, функција λ представља стопу преношења хепатитиса Ц. За модификационе параметре η и ζ уводи се претпоставка, да је због заразности хепатитиса Ц, природно претпоставити да је $\eta > 1$ а $\zeta < 1$.

На основу конструкције стопе инфекције у систему (2.1), примећује се да инфективне особе преносе хепатитис Ц различитим интензитетима у зависности од тога у ком стадијуму болести се налазе. Дакле, $\lambda(t)$ је функција која зависи од $A(t)$, $C(t)$, $Q(t)$ и $N(t)$.

Сви поменути параметри су ненегативне константе.

Као што је напоменуто у раду [28], систем (2.1) има ненегативно решење за произвољни почетни услов $(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) \in \mathbb{R}^5_+$ и то решење припада области

$$\mathcal{G} = \left\{(S, A, C, Q, R) \in \mathbb{R}^5 : 0 \leq S+A+C+Q+R \leq \frac{\Pi}{\mu}\right\}. \tag{2.2}$$

Веома важну улогу у свим епидемиолошким моделима, у смислу ширења или сузбијања инфекције, има величина која се назива *репродукциони број* (*reproduction number*) $\mathcal{R}_0$. Репродукциони број се интерпретира као просечан број нових случајева инфекције у популацији где је свака особа подложна, а које је заразила једна особа из класе инфицираних особа. За разматрани детерминистички систем (2.1) репродукциони број је дат са

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\left(\eta k_2 k_3 + \xi k_3 + \zeta\alpha\xi\right)}{k_1 k_2 k_3}, \tag{2.3}$$

где су

$$k_1 = \xi + \kappa + \mu + \delta_a, \quad k_2 = \alpha + \psi + \mu + \delta_c, \quad k_3 = \gamma + \mu + \delta_q.$$

Овај број одређује број еквилибријума система (2.1). Прецизније, ако је $\mathcal{R}_0 < 1$, тада систем (2.1) има само *тривијалан еквилибријум* (*disease − free equilibrium*) $E^0 = (S_0, A_0, C_0, Q_0, R_0) = \left(\frac{\Pi}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right)$, који представља стање без болести у популацији. У [28] је показано да је у случају $\mathcal{R}_0 < 1$, E^0 локално асимптотски стабилан еквилибријум, а иначе је нестабилан. Са друге стране, ако је $\mathcal{R}_0 \geq 1$, поред тривијалног, модел (2.1) има и *позитиван* (*ендемски*) *еквилибријум* (*endemic equilibrium*) $E^* = (S^*, A^*, C^*, Q^*, R^*)$, чије су координате:

$$S^* = \frac{1}{\lambda^*}\frac{k_1 k_2}{\xi}C^*, \quad A^* = \frac{k_2}{\xi}C^*, \quad Q^* = \frac{\alpha}{k_3}C^*, \quad R^* = \frac{1}{k_4}\left(\frac{k_1 k_2}{\xi} + \psi\right)C^*,$$

при чему је $k_4 = \omega + \mu$. Овај еквилибријум одражава стање у популацији када је болест присутна.

Сви горе поменути радови баве се детерминистичким моделима. Међутим, с обзиром на чињеницу да се хепатитис Ц шири углавном људском популацијом, варијабилност и непредвидивост које се манифестују кроз случајни контакт између две особе, реалније се описују стохастичким моделима. Тако су, у раду [28] аутори формулисали стохастички епидемиолошки модел који описује ширење хепатитиса Ц користећи непрекидан ланац Маркова и упоредили су динамику детерминистичког и стохастичког модела. Помоћу ланца Маркова описали су случајне прелазе између класа здравих, заражених и опорављених особа.

Са биолошке и епидемиолошке тачке гледишта, случајни контакти могу се описати и помоћу Итовог или Стратоновичевог[47] стохастичког интеграла. Међутим, Стратоновичевом интегралу недостаје важно својство које поседује Итов интеграл, а то је да „нема поглед у будућност”. У многим практичним применама интеграл Стратоновича има информације само о прошлим догађајима, па је из тог разлога Итова интерпретација много природнија. Дакле, на основу детерминистичког модела представљеног у [28], конструише се стохастички модел коришћењем система стохастичких диференцијалних једначина типа Итоа.

2.2 Стохастички модел преношења хепатитиса Ц

У овом поглављу предмет разматрања је динамика стохастичког модела преношења хепатитиса Ц. На самом почетку описана је мотивација за увођење стохастичког модела, а затим су доказане егзистенција и јединственост глобалног позитивног решења. Након тога, добијени су услови за параметре модела

[47] *Ruslan L. Stratonovich*

када долази до искорењивања хепатитиса Ц из популације, као и услови под којима је решење стохастичког система перзистентно у средњем. На крају су приказане нумеричке симулације које потврђују добијене теоријске резултате. Добијени оригинални резултати објављени су у раду [100].

2.2.1 Мотивација и конструкција стохастичког модела

Као што је већ речено, вирус хепатитиса Ц се у организам може унети на различите и, у неким случајевима, непредвидиве начине. Како је хепатитис Ц болест најчешће без видљивих симптома, може се сматрати да се заражавање дешава приликом случајног контакта са инфицираном особом. Зато је важно испитати како присуство оваквих случајних контаката, који доводе до ширења заразе, утичу на динамику модела ширења хепатитиса Ц. Да би се описала оваква врста случајности прелази се на конструкцију и разматрање одговарајућег стохастичког модела.

Како су путеви заражавања непредвидиви, природно је претпоставити да је ефективна контактна стопа β случајна. Из тог разлога се ова стопа може стохастички пертурбовати Гаусовим белим шумом, тј.

$$\beta \to \beta + \sigma \dot{w}(t),$$

при чему је σ произвољан реалан број који представља интензитет шума (интензитет утицаја животне средине), а $w = \{w(t), t \geq 0\}$ је стандардни Винеров процес дефинисан на комплетном простору вероватноћа $(\Omega, \mathcal{F}, P)$ са филтрацијом $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ која задовољава уобичајене услове. На тај начин добија се стохастички пертурбован систем система (2.1) за ширење хепатитиса Ц, који је представљен на следећи начин

$$\begin{aligned}
dS(t) &= \left[\Pi + \omega R - \left(\beta \frac{\eta A(t) + C(t) + \zeta Q(t)}{N(t)} + \mu\right) S(t)\right] dt \\
&\quad - \sigma S(t) \frac{\eta A(t) + C(t) + \zeta Q(t)}{N(t)} dw(t) \\
dA(t) &= \left[\beta \frac{\eta A(t) + C(t) + \zeta Q(t)}{N(t)} S(t) - k_1 A(t)\right] dt \\
&\quad + \sigma S(t) \frac{\eta A(t) + C(t) + \zeta Q(t)}{N(t)} dw(t) \\
dC(t) &= (\xi A(t) - k_2 C(t)) dt \\
dQ(t) &= (\alpha C(t) - k_3 Q(t)) dt \\
dR(t) &= (\kappa A(t) + \psi C(t) + \gamma Q(t) - k_4 R(t)) dt, \ t \geq 0,
\end{aligned} \tag{2.4}$$

са почетним условом

$$S(0) = S^0, A(0) = A^0, C(0) = C^0, Q(0) = Q^0, R(0) = R^0. \tag{2.5}$$

2.2.2 Егзистенција и јединственост глобалног решења

Нека је $\mathbb{R}^5_+ = \{x \in \mathbb{R}^5, x_i > 0,\ 1 \leq i \leq 5\}$ и нека $\mathbb{D}$ представља област

$$\mathbb{D} = \left\{(S, A, C, Q, R) \in \mathbb{R}_5^+, S + A + C + Q + R \leq \frac{\Pi}{\mu}\right\}. \tag{2.6}$$

Компоненте вектора (S, A, C, Q, R) описују број особа разматраних популационих група. Из тог разлога, како је реч о величини популација, природно је разматрати само оно решење система (2.4) за које не долази до експлозије током времена и које је позитивно. Ако коефицијенти једначине задовољавају услов линеарног раста и локални Липшицов услов тада стохастичка диференцијална једначина има јединствено глобално решење за произвољну почетну вредност [54]. Како коефицијенти система (2.4) задовољавају локални Липшицов услов, постоји јединствено максимално локално решење система (2.4). Следећа теорема показује да је решење разматраног система глобално. Линија доказа ослања се на идеју коришћену у раду [91], а за закључак теореме користи се Теорема 1.4.7.

Теорема 2.2.1 *За произвољан почетни услов* $(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) \in \mathbb{D}$ *постоји јединствено, непрекидно, Марковско глобално решење* $(S(t), A(t), C(t), Q(t), R(t))$, $t \geq 0$, *система (2.4) и ово решење је инваријантно у односу на област* $\mathbb{D}$ *са вероватноћом* 1.

Доказ. Као што је већ наглашено, коефицијенти система (2.4) су локално Липшиц непрекидни у области $\mathbb{D}$, за произвољан почетни услов $(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) \in \mathbb{D}$. На основу Теореме 1.4.3 то значи да постоји јединствено максимално локално решење $(S(t), A(t), C(t), Q(t), R(t))$ за $t \in [0, \tau(\mathbb{D})]$, при чему $\tau(\mathbb{D})$ представља случајно време првог изласка тог решења из области $\mathbb{D}$. Да би се показало да је ово решење глобално, треба доказати да је $\tau(\mathbb{D}) = \infty$ скоро извесно.

За природан број n дефинишу се области $\mathbb{D}_n$ на следећи начин

$$\begin{aligned}\mathbb{D}_n = \Bigg\{(S, A, C, Q, R) : {}& e^{-n} < S < \frac{\Pi}{\mu} - e^{-n}, e^{-n} < A < \frac{\Pi}{\mu} - e^{-n}, e^{-n} < C < \frac{\Pi}{\mu} - e^{-n},\\ & e^{-n} < Q < \frac{\Pi}{\mu} - e^{-n}, e^{-n} < R < \frac{\Pi}{\mu} - e^{-n},\\ & S + A + C + Q + R < \frac{\Pi}{\mu}\Bigg\}.\end{aligned}$$

Уводи се функција $V \in C^2(\mathbb{D}, \mathbb{R}_+)$ на следећи начин

$$\begin{aligned}V(S, A, C, Q, R) = {}& S - \ln S + \frac{\Pi}{\mu} - A - \ln\left(\frac{\Pi}{\mu} - A\right) + \frac{\Pi}{\mu} - C - \ln\left(\frac{\Pi}{\mu} - C\right)\\ & + C - \ln C + Q - \ln Q + R - \ln R.\end{aligned}$$

Имајући у виду неједнакост $u - 1 - \ln u \geq 0$, $u > 0$, за $(S, A, C, Q, R) \in \mathbb{D}$, важи $V(S, A, C, Q, R) \geq 6$. Применом оператора L на функцију $V(S, A, C, Q, R)$

добија се

$$
\begin{aligned}
LV(S,A,C,Q,R)=&\frac{S-1}{S}(\Pi+\omega R-(\lambda+\mu)S)+\left(-1+\frac{1}{\frac{\Pi}{\mu}-A}\right)(\lambda S-k_1A)\\
&+\left(-1+\frac{1}{\frac{\Pi}{\mu}-C}\right)(\xi A-k_2C)+\frac{C-1}{C}(\xi A-k_2C)\\
&+\frac{Q-1}{Q}(\alpha C-k_3Q)+\frac{R-1}{R}(\kappa A+\psi C+\gamma Q-k_4R)\\
&+\frac{1}{2}\sigma^2\left(\frac{\eta A+C+\zeta Q}{N}\right)^2+\frac{S^2\sigma^2}{2\left(\frac{\Pi}{\mu}-A\right)^2}\left(\frac{\eta A+C+\zeta Q}{N}\right)^2\\
=&\Pi+\omega R-\lambda S-\mu S-\frac{\Pi}{S}-\omega\frac{R}{S}+\lambda+\mu-\lambda S+k_1A+\frac{\lambda S}{\frac{\Pi}{\mu}-A}-\frac{k_1A}{\frac{\Pi}{\mu}-A}\\
&-\xi A+k_2C+\frac{\xi A}{\frac{\Pi}{\mu}-C}-\frac{k_2C}{\frac{\Pi}{\mu}-C}+\xi A-k_2C-\xi\frac{A}{C}+k_2+\alpha C-k_3Q\\
&-\alpha\frac{C}{Q}+k_3+\kappa A+\psi C+\gamma Q-k_4R-\kappa\frac{A}{R}-\psi\frac{C}{R}-\gamma\frac{Q}{R}+k_4\\
&+\frac{1}{2}\sigma^2\left(\frac{\eta A+C+\zeta Q}{N}\right)^2+\frac{S^2\sigma^2}{2\left(\frac{\Pi}{\mu}-A\right)^2}\left(\frac{\eta A+C+\zeta Q}{N}\right)^2,
\end{aligned}
$$

где су константе k_i, $i=1,2,3,4$, дефинисане у Поглављу 2.1. Како решење система (2.4) припада области $\mathbb{D}$, уколико се у последњем изразу занемаре неки непозитивни чланови, а имајући у виду да важи неједнакост $\lambda\leq\beta$, закључује се да важи следећа оцена

$$
\begin{aligned}
LV(S,A,C,Q,R)\leq&\,\Pi+\xi+2\beta+\mu+k_2+k_3+k_4+\frac{\Pi}{\mu}(k_1+\kappa+\psi+\alpha)+\sigma^2\\
=&\,6c,
\end{aligned}
$$

где је $c=\frac{1}{6}\left(\Pi+\xi+2\beta+\mu+k_2+k_3+k_4+\frac{\Pi}{\mu}(k_1+\kappa+\psi+\alpha)+\sigma^2\right)$.

Јасно је да је $LV(S,A,C,Q,R)\leq c\,V(S,A,C,Q,R)$, јер је $V(S,A,C,Q,R)\geq 6$ за $(S,A,C,Q,R)\in\mathbb{D}$ и $\inf_{(S,A,C,Q,R)\in\mathbb{D}\setminus\mathbb{D}_n}V(S,A,C,Q,R)>5n+1$ за $n\in\mathbb{N}$.

Нека је $W(t,S,A,C,Q,R)=e^{-ct}V(S,A,C,Q,R)$ функција дефинисана на $[0,\infty)\times\mathbb{D}$. Тада је

$$
LW(t,S,A,C,Q,R)=e^{-ct}(-cV(S,A,C,Q,R)+LV(S,A,C,Q,R))\leq 0.
$$

Нека $\tau_n=\min\{t,\tau(\mathbb{D}_n)\}$, $n\in\mathbb{N}$, представља низ времена заустављања за фиксирано $t\in[0,\infty)$. Применом Теореме 1.4.8 (Динкинова формула) добија се

$$
\begin{aligned}
\mathbb{E}W(&\tau_n,S(\tau_n),A(\tau_n),C(\tau_n),Q(\tau_n),R(\tau_n))\\
&=\mathbb{E}W(0,S(0),A(0),C(0),Q(0),R(0))\\
&\quad+\mathbb{E}\left[\int_0^{\tau_n}LW(u,S(u),A(u),C(u),Q(u),R(u))du\right]
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
&\le \mathbb{E}W(0, S(0), A(0), C(0), Q(0), R(0)) \\
&= \mathbb{E}V(S(0), A(0), C(0), Q(0), R(0)) \\
&= \mathbb{E}V(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) \\
&= V(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0).
\end{aligned}
$$

Потребно је показати да је $\mathbb{P}(\tau(\mathbb{D}) < t) = 0$. Како је

$$
\begin{aligned}
\mathbb{E}&\left[e^{c(t-\tau_n)}V(S(\tau_n), A(\tau_n), C(\tau_n), Q(\tau_n), R(\tau_n))\right] \\
&\qquad = \mathbb{E}\left[e^{ct}W(\tau_n, S(\tau_n), A(\tau_n), C(\tau_n), Q(\tau_n), R(\tau_n))\right] \\
&\qquad \le e^{ct}V(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0),
\end{aligned}
\tag{2.7}
$$

с обзиром да је $\mathbb{D}_n \subset \mathbb{D}$, следи да је

$$
\begin{aligned}
0 &\le \mathbb{P}(\tau(\mathbb{D}) < t) \le \mathbb{P}(\tau(\mathbb{D}_n) < t) \\
&= \mathbb{P}(\tau_n < t) \\
&= \mathbb{E}(\mathbf{1}_{\{\tau_n < t\}}) \\
&\le \mathbb{E}\left[e^{c(t-\tau(\mathbb{D}_n))}\frac{V(S(\tau(\mathbb{D}_n)), A(\tau(\mathbb{D}_n)), C(\tau(\mathbb{D}_n)), Q(\tau(\mathbb{D}_n)), R(\tau(\mathbb{D}_n)))}{\inf_{(S,A,C,Q,R)\in\mathbb{D}\setminus\mathbb{D}_n} V(S(t), A(t), C(t), Q(t), R)}\mathbf{1}_{\{\tau_n<t\}}\right] \\
&\le e^{ct}\frac{V(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0)}{\inf_{(S,A,C,Q,R)\in\mathbb{D}\setminus\mathbb{D}_n} V(S(t), A(t), C(t), Q(t), R(t))} \\
&\le e^{ct}\frac{V(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0)}{5n+1} \to 0, \quad n \to \infty,
\end{aligned}
$$

за свако $(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) \in \mathbb{D}$ и за свако фиксирано $t \ge 0$. Дакле, $\mathbb{P}(\tau(\mathbb{D}) < t) = 0$ за $(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) \in \mathbb{D}$, $t \ge 0$, тако да је $\mathbb{P}(\tau(\mathbb{D}) = \infty) = 1$. Овим је показано својство инваријантности решења $(S(t), A(t), C(t), Q(t), R(t))$, $t \ge 0$. $\diamondsuit$

2.2.3 Искорењивање болести

У овом одељку разматрају се услови које би требало да задовољавају параметри модела (2.4), који доводе до искорењивања хепатитиса Ц из популације, што је од великог значаја за превенцију и контролу преношења болести.

Теорема 2.2.2 *Нека је $(S(t), A(t), C(t), Q(t), R(t))$, $t \ge 0$, решење система (2.4) са почетним условом (2.5). Нека је*

$$
\sigma^2 > \frac{\beta^2\Pi^2}{2\bar{C}^2\mu^2},
\tag{2.8}
$$

где је $\bar{C} = \min\{\mu + \delta_a, \mu + \delta_c, \mu + \delta_q, \omega + \mu\}$. Тада је,

$$
\limsup_{t\to\infty} \frac{\ln(A(t) + C(t) + Q(t) + R(t))}{t} < 0 \quad \text{с.и.}
$$

тј. $A(t)$, $C(t)$, $Q(t)$ и $R(t)$ скоро извесно експоненцијално теже нули, када $t \to \infty$. Штавише,

$$
\lim_{t\to\infty} A(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} C(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} Q(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} R(t) = 0 \quad \text{с.и.}
$$

и

$$\lim_{t\to\infty} S(t) = \frac{\Pi}{\mu} \quad c.u.$$

Доказ. Нека је функција $P(t) = A(t) + C(t) + Q(t) + R(t)$, $t \geq 0$. Применом формуле Итоа на функцију $\ln P(t)$ добија се

$$\begin{aligned}
d\ln P(t) = &\bigg\{\frac{1}{P(t)}[\lambda S(t) - (\xi+\kappa+\mu+\delta_a)A(t) + \xi A(t) - (\alpha+\psi+\mu+\delta_c)C(t) \\
&- (\gamma+\mu+\delta_q)Q(t) + \alpha C(t) + \kappa A(t) + \psi C(t) + \gamma Q(t) - (\omega+\mu)R(t)] \\
&- \frac{\sigma^2}{2P^2(t)}\left(\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\right)^2\bigg\}dt + \frac{\sigma S(t)(\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t))}{P(t)N(t)}dw_t \\
= &\left\{\frac{1}{P(t)}[\lambda S(t) - (\mu+\delta_a)A(t) - (\mu+\delta_c)C(t) - (\mu+\delta_q)Q(t) - (\omega+\mu)R(t)]\right. \\
&\left.- \frac{\sigma^2}{2P^2(t)}\left(\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\right)^2\right\}dt + \frac{\sigma S(t)(\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t))}{P(t)N(t)}dw_t \\
\leq &\left\{\beta S(t)\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{P(t)N(t)} - \frac{\sigma^2}{2}\left(\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{P(t)N(t)}\right)^2\right. \\
&\left.- (\mu+\min\{\delta_a,\delta_c,\delta_q,\omega\})\frac{A(t)+C(t)+Q(t)+R(t)}{P(t)}\right\}dt \\
&+ \frac{\sigma S(t)(\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t))}{P(t))N(t)}dw_t \\
\leq &\left\{\frac{\beta\Pi(\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t))}{\mu P(t)N(t)} - \bar{C} - \frac{\sigma^2}{2}\left(\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{P(t)N(t)}\right)^2\right\}dt \qquad (2.9) \\
&+ \frac{\sigma S(t)(\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t))}{P(t)N(t)}dw_t,
\end{aligned}$$

где је $\bar{C} = \mu+\min\{\delta_a,\delta_c,\delta_q,\omega\}$. Уводи се ознака $y(t) = \frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{P(t)N(t)}$. Функција $H(y) = -\frac{\sigma^2}{2}y^2 + \frac{\beta\Pi}{\mu}y - \bar{C}$ достиже своју максималну вредност $\frac{\beta^2\Pi^2}{2\sigma^2\mu^2} - \bar{C}$. На основу (2.9) следи да је

$$d\ln P(t) \leq \left(\frac{\beta^2\Pi^2}{2\sigma^2\mu^2} - \bar{C}\right)dt + \frac{\sigma S(t)(\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t))}{P(t)N(t)}dw_t.$$

Дељењем обе стране у последњој неједнакости са t, а затим интеграцијом добијеног израза у границама од 0 до t, следи

$$\frac{\ln P(t) - \ln P(0)}{t} \leq \frac{\beta^2\Pi^2}{2\sigma^2\mu^2} - \bar{C} + \frac{1}{t}\int_0^t \frac{\sigma S(r)(\eta A(r)+C(r)+\zeta Q(r))}{P(r)N(r)}dw_r.$$

Уколико се на мартингал $\bar{M}(t) = \int_0^t \frac{\sigma S(r)(\eta A(r)+C(r)+\zeta Q(r))}{P(r)N(r)}dw_r$ примени Теорема 1.1.6 (Строги закон великих бројева за мартингале) добија се

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{\ln P(t)}{t} \leq -\left(\bar{C} - \frac{\beta^2\Pi^2}{2\sigma^2\mu^2}\right) < 0 \quad c.u.,$$

на основу услова (2.8). Дакле,

$$\lim_{t\to\infty} A(t) = \lim_{t\to\infty} C(t) = \lim_{t\to\infty} Q(t) = \lim_{t\to\infty} R(t) = 0 \quad c.u.$$

Да би се показало да је $\lim_{t\to\infty} S(t) = \frac{\Pi}{\mu}$, полази се од збира свих једначина система (2.4), тј.

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}(S(t)+A(t)+C(t)+Q(t)+R(t)) &= \Pi-\mu(S(t)+A(t)+C(t)+Q(t)+R(t))\\ &\quad -(\delta_a A(t)+\delta_c C(t)+\delta_q Q(t)).\end{aligned}$$

Решавањем последње једначине, која је линеарна диференцијална једначина првог реда, добија се

$$\begin{aligned}S(t)+A(t)+C(t)+Q(t)+R(t) &= e^{-\mu t}\Big[S(0)+A(0)+C(0)+Q(0)+R(0)\\ &\quad +\int_0^t (\Pi-(\delta_a A(r)+\delta_c C(r)+\delta_q Q(r)))e^{\mu r}dr\Big].\end{aligned} \tag{2.10}$$

Израчунавањем граничне вредности леве и десне стране једначине (2.10) када $t\to\infty$ и применом Лопиталовог[48] правила, важи

$$\begin{aligned}\lim_{t\to\infty} S(t) &= \lim_{t\to\infty}\left(\frac{N(0)+\int_0^t(\Pi-(\delta_a A(r)+\delta_c C(r)+\delta_q Q(r)))e^{\mu r}dr}{e^{\mu t}}\right)\\ &\quad -\lim_{t\to\infty}(A(t)+C(t)+Q(t)+R(t))\\ &= \lim_{t\to\infty}\frac{N(0)}{e^{\mu t}} + \lim_{t\to\infty}\frac{\int_0^t(\Pi-(\delta_a A(r)+\delta_c C(r)+\delta_q Q(r)))e^{\mu r}dr}{e^{\mu t}}\\ &= \lim_{t\to\infty}\frac{\Pi}{\mu}\cdot\frac{e^{\mu t}-1}{e^{\mu t}} - \lim_{t\to\infty}\frac{\int_0^t(\delta_a A(r)+\delta_c C(r)+\delta_q Q(r))\,e^{\mu r}dr}{e^{\mu t}}\\ &= \frac{\Pi}{\mu} - \lim_{t\to\infty}\frac{(\delta_a A(t)+\delta_c C(t)+\delta_q Q(t))\,e^{\mu t}}{\mu e^{\mu t}}\\ &= \frac{\Pi}{\mu}.\end{aligned}$$

Дакле, $\lim_{t\to\infty} S(t) = \frac{\Pi}{\mu}$ скоро извесно, чиме је доказ Теореме 2.2.2 завршен. $\diamondsuit$

Напомена 2.2.1 Уколико је интензитет белог шума довољно велики, тако да је услов (2.8) задовољен, долази до искорењивања болести. Закључак је да велики интензитет белог шума има позитиван ефекат, почев од смањења броја инфицираних особа, па до тоталне елиминације хепатитиса Ц из популације. Практично, то би значило да откриће вакцине може да допринесе смањењу броја новоинфицираних особа, јер би се вакцина схватила као ,,велики шум”, с обзиром на чињеницу да се на њој још ради.

[48] *Guillaume F. Antoine, marquis de L'Hospital*

2.2.4 Перзистентност у средњем

У овом одељку, у фокусу испитивања је одређивање услова под којима болест перзистира. Стохастичка перзистентност се неформално може схватити као својство које указује да одређена популациона група неће изумрети током времена са вероватноћом један, и у овом случају то би била популација инфицираних особа.

У наставку се, због једноставнијег записа, уводи ознака $\langle h(t)\rangle = \frac{1}{t}\int_0^t h(s)ds$.

Теорема 2.2.3 *Нека важе услови*

$$\frac{\Pi^2}{\mu^2} > \frac{\bar{C}^2}{k_1}, \tag{2.11}$$

$$\frac{\beta^2}{2k_1} < \sigma^2 < \frac{\beta^2\Pi^2}{2\mu^2\bar{C}^2}, \tag{2.12}$$

где је $\bar{C} = \mu + \min\{\delta_a, \delta_c, \delta_q, \omega\}$. *Тада су популације инфективних особа* A, C *и* Q *перзистентне у средњем, односно*

$$\liminf_{t\to\infty}\langle A(t)\rangle \geq 1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2 k_1} > 0 \quad с.и., \tag{2.13}$$

$$\liminf_{t\to\infty}\langle C(t)\rangle \geq \frac{\xi}{k_2}\left(1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2 k_1}\right) > 0 \quad с.и., \tag{2.14}$$

$$\liminf_{t\to\infty}\langle Q(t)\rangle \geq \frac{\alpha\xi}{k_2 k_3}\left(1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2 k_1}\right) > 0 \quad с.и. \tag{2.15}$$

Доказ. Применом формуле Итоа на функцију $A - \ln A$ добија се

$$\begin{aligned}
d(A(t)-&\ln A(t))\\
&= \left[\beta\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}S(t) - k_1A(t) - \beta\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\cdot\frac{S(t)}{A(t)}\right.\\
&\qquad\left. + k_1 + \frac{\sigma^2}{2}\left(\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\right)^2\left(\frac{S(t)}{A(t)}\right)^2\right]dt\\
&\quad + \sigma\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\cdot\frac{S(t)(A(t)-1)}{A(t)}dw(t) \qquad (2.16)\\
&\geq \left\{-\beta\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\cdot\frac{S(t)}{A(t)} + \frac{\sigma^2}{2}\left(\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\right)^2\left(\frac{S(t)}{A(t)}\right)^2\right.\\
&\qquad\left. - k_1A(t) + k_1\right\}dt + \sigma\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\cdot\frac{S(t)(A(t)-1)}{A(t)}dw(t).
\end{aligned}$$

Уводи се ознака $y(t) = \frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\cdot\frac{S(t)}{A(t)}$. Функција $g(y) = \frac{\sigma^2}{2}y^2 - \beta y + k_1$ достиже своју минималну вредност $k_1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2}$ за $y = \frac{\beta}{\sigma^2}$. На основу (2.16) следи

$$\begin{aligned}
d(A(t)-&\ln A(t))\\
&\geq \left(k_1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2} - k_1A(t)\right)dt + \sigma\frac{\eta A(t)+C(t)+\zeta Q(t)}{N(t)}\cdot\frac{S(t)(A(t)-1)}{A(t)}dw(t).
\end{aligned}$$

Интеграцијом обе стране последње неједнакости од 0 до t и дељењем са t добија се

$$\frac{A(t)-A(0)}{t}-\frac{\ln A(t)-\ln A(0)}{t}\geq\left(k_1-\frac{\beta^2}{2\sigma^2}\right)-k_1\langle A(t)\rangle+\frac{M_1(t)}{t}, \qquad (2.17)$$

при чему је $M_1(t)=\sigma\int_0^t \frac{\eta A(r)+C(r)+\zeta Q(r)}{N(r)}\cdot\frac{S(r)(A(r)-1)}{A(r)}dw(r)$ локалан, непрекидан, средње-квадратно интеграбилан мартингал и $M_1(0)=0$. Квадратна варијација мартингала $M_1(t)$ је ограничена, па због тога важи $\limsup_{t\to\infty}\frac{\langle M_1,M_1\rangle_t}{t}\leq\frac{\sigma^2\Pi^2}{\mu^2}$ скоро извесно. На основу Теореме 1.1.6 (Строги закон великих бројева за мартингале) важи $\lim_{t\to\infty}\frac{M_1(t)}{t}=0$ скоро извесно.

Неједнакост (2.17) може се представити на следећи начин

$$\langle A(t)\rangle\geq\frac{1}{k_1}\left(k_1-\frac{\beta^2}{2\sigma^2}+\frac{\ln A(t)-\ln A(0)}{t}-\frac{A(t)-A(0)}{t}+\frac{M_1(t)}{t}\right). \qquad (2.18)$$

Логаритмовањем неједнакости $0<A(t)\leq\frac{\Pi}{\mu}$, која важи због ограничености решења, добија се $-\infty<\ln A(t)\leq\ln\frac{\Pi}{\mu}$. Према томе, $\lim_{t\to\infty}\frac{A(t)}{t}=0$ и $\lim_{t\to\infty}\frac{\ln A(t)}{t}=0$. Израчунавањем граничне вредности леве и десне стране (2.18) добија се релација (2.13).

Интеграцијом од 0 до t леве и десне стране треће једначине система (2.4) добија се

$$C(t)-C(0)=\xi\int_0^t A(s)ds-k_2\int_0^t C(s)ds.$$

Уколико се обе стране последње једнакости поделе са t, важи

$$\frac{C(t)-C(0)}{t}=\xi\langle A(t)\rangle-k_2\langle C(t)\rangle.$$

Сличним расуђивањем, следи

$$\frac{Q(t)-Q(0)}{t}=\alpha\langle C(t)\rangle-k_3\langle Q(t)\rangle.$$

Применом услова (2.13), на основу две последње једнакости, директно следе релације (2.14) и (2.15). $\diamondsuit$

Напомена 2.2.2 На основу Теореме 2.2.3 може се закључити да је инфективна популација (акутно инфицирани, хронично инфицирани, као и особе које су инфициране хепатитисом Ц и изоловане су) перзистентна уколико важе услови (2.11) и (2.12). Може се показати да је и класа опорављених особа $R(t)$ такође перзистентна уколико важе услови Теореме 2.2.3. Заправо, на основу

$$\frac{R(t)-R(0)}{t}=\kappa\langle A(t)\rangle+\psi\langle C(t)\rangle+\gamma\langle Q(t)\rangle-k_4\langle R(t)\rangle,$$

као последица оцена (2.13), (2.14) и (2.15), следи

$$\liminf_{t\to\infty}\langle R(t)\rangle\geq\frac{1}{k_4}\left(1-\frac{\beta^2}{2\sigma^2k_1}\right)\left(\kappa+\frac{\psi\xi}{k_2}+\frac{\gamma\alpha\xi}{k_2k_3}\right)>0 \quad с.и. \qquad (2.19)$$

На основу израчунатих граничних вредности (2.13)–(2.15) и (2.19), закључак је да број заражених и опорављених особа унутар разматране популације перзистира под условима (2.11) и (2.12). Узимајући у обзир дефиницију СИРС модела, према којој опорављена особа поново постаје подложна, закључује се да постоји стални прираштај у групи подложних особа, па самим тим болест и даље циркулише међу особама одређене популације, што је одлика перзистентности.

2.2.5 Нумеричке симулације

Да би се илустровали теоријски резултати добијени у овом поглављу, у наставку су приказане нумеричке симулације урађене на основу података из реалног живота о преношењу хепатитиса Ц, који су преузети из рада [28]. Параметри разматраног модела имају следеће вредности:

$$\begin{aligned}&\kappa = 0.2,\ \mu = \frac{1}{21900},\ \xi = 0.7,\ \omega{=}0.95,\ \alpha = 0.15,\ \gamma = 0.18,\ \psi{=}0.05,\\ &\delta_a{=}0.000233,\ \delta_c{=}0.00233,\ \delta_q{=}0.001667,\ \eta{=}0.5,\ \zeta{=}0.1.\end{aligned} \tag{2.20}$$

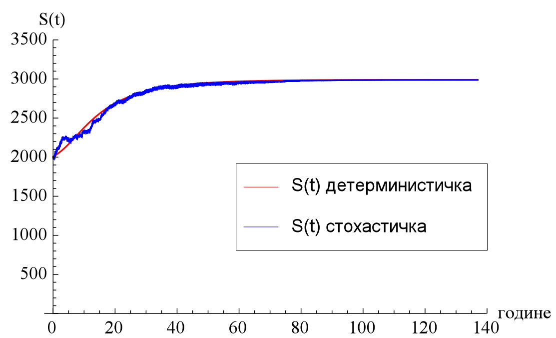
У симулацијама је $\Delta t = \frac{1}{365}$ године.

Случај 1. У циљу проучавања ефекта шума на систем (2.4), у зависности од његовог интензитета, нека је $\beta = 0.1369$ и $\Pi = 0.12$ док остали параметри система (2.4) имају вредности као у (2.20). За овакав избор параметара репродукциони број има вредност $\mathcal{R}_0 = 0.645427 < 1$.

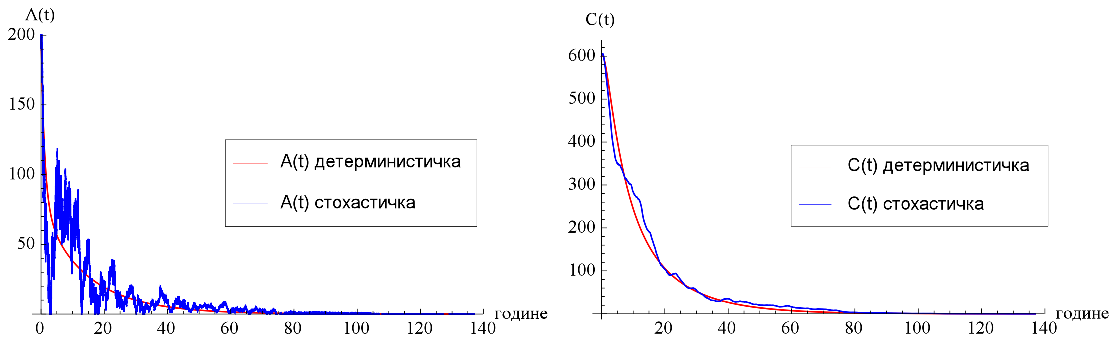
Нека је почетни услов

$$(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) = (2000, 200, 600, 120, 100). \tag{2.21}$$

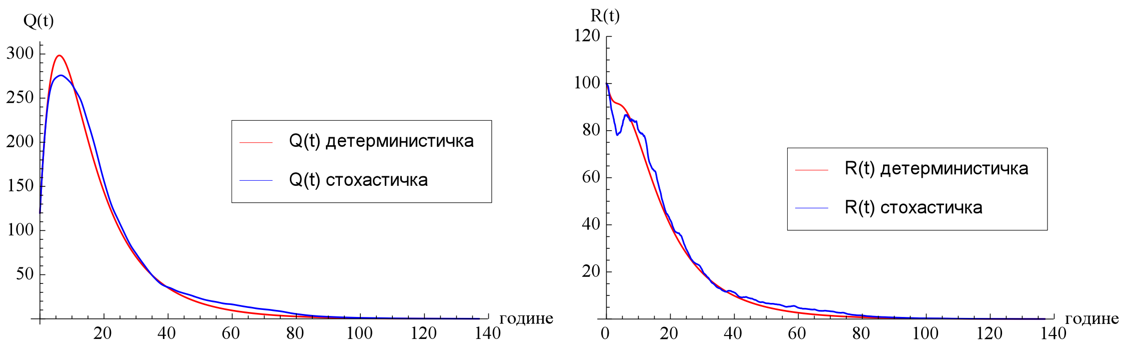
За ове вредности параметара и интензитет шума $\sigma^2 = 0.02$ услов (2.8) Теореме 2.2.2 је задовољен.



Слика 2.1: Детерминистичка и стохастичка трајекторија броја особа подложних заражавању од хепатитиса Ц за системе (2.1) и (2.4), са параметрима (2.20), $\beta = 0.1369$, $\Pi = 0.12$, $\sigma^2 = 0.02$ и почетним условом (2.21).



Слика 2.2: Детерминистичка и стохастичка трајекторија броја акутно инфицираних особа (лево) и хронично инфицираних особа (десно) за системе (2.1) и (2.4), са параметрима (2.20), $\beta = 0.1369$, $\Pi = 0.12$, $\sigma^2 = 0.02$ и почетним условом (2.21).



Слика 2.3: Детерминистичка и стохастичка трајекторија броја изолованих особа (лево) и опорављених особа (десно) за системе (2.1) и (2.4), са параметрима (2.20), $\beta = 0.1369$, $\Pi = 0.12$, $\sigma^2 = 0.02$ и почетним условом (2.21).

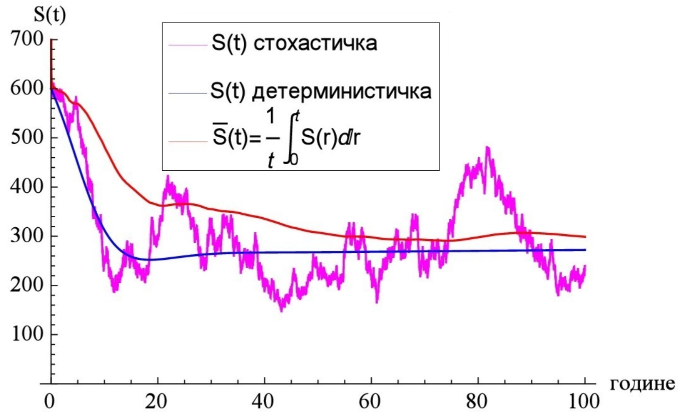
На Сликама 2.1–2.3 се примећује да долази до искорењивања болести, јер трајекторије решења једначина које описују класу инфицираних и опорављених особа теже нули. Такође, график решења подложне популације тежи ка укупном броју становника.

Случај 2. У овом случају циљ је да се нумеричком симулацијом илуструје перзистентност у средњем система (2.4). Нека параметри модела имају вредности као у (2.20), док је стопа заражавања већа $\beta = 0.5703$, с обзиром на епидемиолошку ситуацију у популацији и $\Pi = 1$.

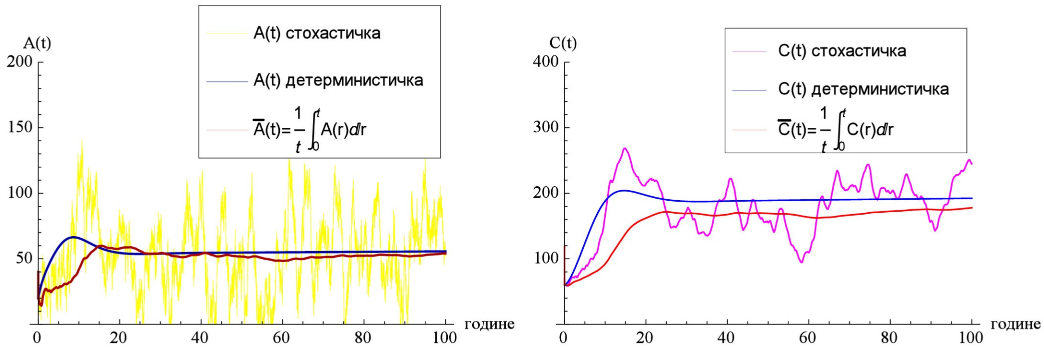
Нека је дат почетни услов

$$(S^0, A^0, C^0, Q^0, R^0) = (600, 20, 60, 12, 10). \tag{2.22}$$

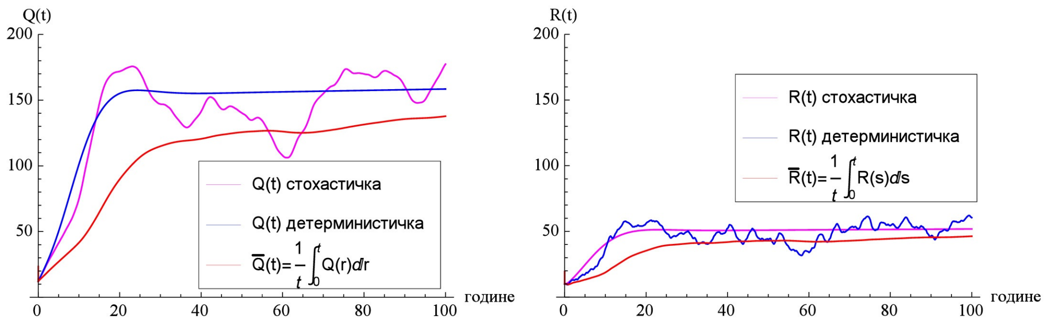
На основу (2.12) је $0.180634 = \frac{\beta^2}{2k_1} < \sigma^2 < 2.7989 \cdot 10^{11}$. Нека је $\sigma^2 = 0.1905$. Тада је, на основу Теореме 2.2.3, систем (2.4) перзистентан у средњем, што значи да се болест одржава у популацији. Нумеричке симулације у овом случају приказане су на Сликама 2.4–2.6.



Слика 2.4: Детерминистичка и стохастичка трајекторија броја особа подложних заражавању од хепатитиса Ц за системе (2.1) и (2.4), са параметрима (2.20), $\Pi = 1$, $\beta = 0.5703$, $\sigma^2 = 0.1905$ и почетним условом (2.22).

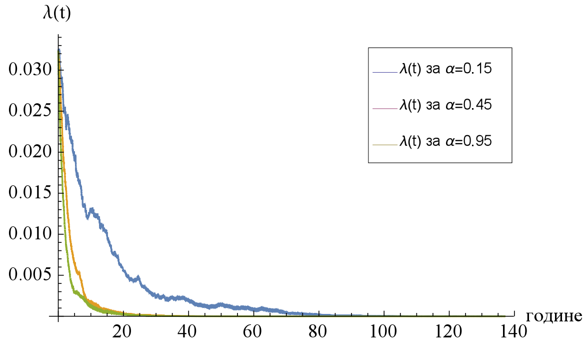


Слика 2.5: Детерминистичка и стохастичке трајекторије броја акутно инфицираних особа (лево) и хронично инфицираних особа (десно) за системе (2.1) и (2.4), са параметрима (2.20), $\Pi = 1$, $\beta = 0.5703$, $\sigma^2 = 0.1905$ и почетним условом (2.22).



Слика 2.6: Детерминистичка и стохастичке трајекторије броја изолованих особа (лево) и опорављених особа (десно) за системе (2.1) и (2.4), са параметрима (2.20), $\Pi = 1$, $\beta = 0.5703$, $\sigma^2 = 0.1905$ и почетним условом (2.22).

Напомена 2.2.3 У овом поглављу пертурбована је ефективна контактна стопа β и испитано је понашање добијеног стохастичког модела. Међутим, још један важан параметар, који има индиректан утицај на функцију стопе инфекције $\lambda(t)$ је параметар α, који представља стопу изолације хронично инфицираних особа. Уколико параметар α има већу вредност, тада се на основу четврте једначине система (2.4) закључује да већи број особа из класе хронично оболелих $C(t)$ прелази у класу особа које су у изолацији $Q(t)$.



Слика 2.7: Стопа инфекције $\lambda(t)$ за различите вредности параметра α.

Када вредност параметра α расте, тада је потребно мање времена да би се функција $\lambda(t)$ приближила нули (Слика 2.7), јер именилац функције $\lambda(t)$ узима већу вредност с обзиром на повећан број особа које су изоловане. Дакле, са порастом вредности параметра α, смањује се време потребно за истребљење хепатитиса Ц. Другим речима, све док утицај средине не буде довољно велики (на пример откриће вакцине, антивиротика који у потпуности елиминише вирус и слично), изолација инфицираних особа је битна и ефикасна стратегија коју треба користити за контролу ширења болести. Изолацијом особа са симптомима хепатитиса Ц смањује се и ефективна контактна стопа β, чиме се болест држи под контролом.

2.3 Стабилност стохастичког модела преношења хепатитиса Ц

У овом поглављу испитује се стабилност два стохастичка модела који описују ширење хепатитиса Ц са стадијумом изолације. Модели су добијени увођењем случајних пертурбација типа Гаусовог белог шума у детерминистички систем (2.1).

За оба стохастичка модела, избором погодне функције Љапунова, испитује се стабилност у вероватноћи одговарајућег еквилибријума. Теоријски резултати су илустровани нумеричким симулацијама са реалним подацима.

2.3.1 Модел који наслеђује еквилибријум без болести

У овом поглављу се у детерминистички модел (2.1) уводе пертурбације типа Гаусовог белог шума чији је интензитет пропорционалан разлици случајних процеса $S(t)$, $A(t)$, $C(t)$, $Q(t)$, $R(t)$ и вредности одговарајућих компоненти еквилибријума E^0. Дакле, претпоставља се да случајност утиче на одступање решења од еквилибријума. Предност овакве конструкције је у томе што стохастички систем наслеђује еквилибријум детерминистичког система (2.4).

Стохастички модел ширења хепатитиса Ц је облика

$$\begin{aligned} dS(t) &= [\Pi+\omega R(t)-(\lambda+\mu)S(t)]\,dt+\sigma_1\left(S(t)-\frac{\Pi}{\mu}\right)dw_1(t)\\ dA(t) &= [\lambda S(t)-k_1A(t)]\,dt+\sigma_2A(t)dw_2(t)\\ dC(t) &= [\xi A(t)-k_2C(t)]\,dt+\sigma_3C(t)dw_3(t)\\ dQ(t) &= [\alpha C(t)-k_3Q(t)]\,dt+\sigma_4Q(t)dw_4(t)\\ dR(t) &= [\kappa A(t)+\psi C(t)+\gamma Q(t)-k_4R(t)]\,dt+\sigma_5R(t)dw_5(t),\ t\geq 0, \end{aligned} \tag{2.23}$$

са почетним условом

$$S(0)=S_0,\ A(0)=A_0,\ C(0)=C_0,\ Q(0)=Q_0,\ R(0)=R_0, \tag{2.24}$$

где су k_j, $j=1,2,3,4$, константе дефинисане у Поглављу 2.1. Са $w_i=\{w_i(t),t \geq 0\}$, $i=1,2,\dots,5$, су означена независна Браунова кретања, док су σ_i, $i=1,2,\dots,5$, интензитети белог шума.

Као што је већ напоменуто, за испитивање динамике епидемиолошког модела, неопходно је најпре показати да систем има јединствено, глобално, позитивно решење. Следећом теоремом показује се да решење система (2.23) има наведена својства. Поступак који се примењује сличан је доказу Теореме 2.2.1. Нека $\mathbb{D}$ представља област

$$\mathbb{D}=\{(S,A,C,Q,R)\colon (S,A,C,Q,R)\in\mathbb{R}^5_+\}, \tag{2.25}$$

где је $\mathbb{R}^5_+=\{x\in\mathbb{R}^5, x_i>0,\ 1\leq i\leq 5\}$.

Теорема 2.3.1 *За произвољан почетни услов* $(S_0,A_0,C_0,Q_0,R_0)\in\mathbb{D}$ *постоји јединствено, непрекидно, Марковско глобално решење* $(S(t),A(t),C(t),Q(t),R(t))$, $t\geq 0$, *система (2.23) и ово решење је инваријантно у односу на област* $\mathbb{D}$ *са вероватноћом* 1.

Доказ. Коефицијенти система (2.23) су локално Липшиц непрекидни у области $\mathbb{D}$, за произвољан почетни услов $(S_0,A_0,C_0,Q_0,R_0)\in\mathbb{D}$. На основу Теореме 1.4.3 то значи да постоји јединствено максимално локално решење на интервалу $t\in[0,\tau(\mathbb{D})]$, при чему $\tau(\mathbb{D})$ представља случајно време првог изласка стохастичког процеса $\{(S(t),A(t),C(t),Q(t),R(t)),t\geq 0\}$ из области $\mathbb{D}$. Да би се показало да је ово решење глобално, треба доказати да је $\tau(\mathbb{D})=\infty$ скоро извесно.

За природан број n дефинишу се области $\mathbb{D}_n$ на следећи начин

$$\begin{aligned}\mathbb{D}_n=\Big\{(S,A,C,Q,R):\ & e^{-n}<S<e^n, e^{-n}<A<e^n, e^{-n}<C<e^n,\\ & e^{-n}<Q<e^n, e^{-n}<R<e^n\Big\}.\end{aligned}$$

Дефинише се функција $V\in C^2(\mathbb{D},\mathbb{R}_+)$ на следећи начин

$$V(S,A,C,Q,R)=S+A-\ln A+C-\ln C+Q-\ln Q+R-\ln R.$$

Имајући у виду неједнакост $u-1-\ln u \geq 0$ за $u>0$ добија се да је $V(S,A,C,Q,R) \geq 4$ за $(S,A,C,Q,R) \in \mathbb{D}$.

Применом оператора L на функцију $V(S,A,C,Q,R)$ добија се

$$LV(S,A,C,Q,R) = \Pi+\omega R-(\lambda+\mu)S+\frac{A-1}{A}(\lambda S-k_1A)+\frac{C-1}{C}(\xi A-k_2C) \\ +\frac{Q-1}{Q}(\alpha C-k_3Q)+\frac{R-1}{R}(\kappa A+\psi C+\gamma Q-k_4R)+\frac{1}{2}\sum_{i=2}^{5}\sigma_i^2.$$

С обзиром на то како су дефинисане константе k_j, за $j=1,2,3,4$, као и област $\mathbb{D}$, ако се занемаре непозитивни чланови, следи

$$LV(S,A,C,Q,R) \leq -(\mu+\delta_a)A-(\mu+\delta_c)C-(\mu+\delta_q)Q-\mu R+4c \leq 4c,$$

где је $c=\frac{1}{4}\left(\Pi+k_1+k_2+k_3+k_4+\frac{1}{2}\sum_{i=2}^{5}\sigma_i^2\right)$.

Како је $V(S,A,C,Q,R) \geq 4$ за $(S,A,C,Q,R) \in \mathbb{D}$, то је $LV(S,A,C,Q,R) \leq cV(S,A,C,Q,R)$ и $\inf_{(S,A,C,Q,R)\in\mathbb{D}\setminus\mathbb{D}_n} V(S,A,C,Q,R) > 3e^n$, за $n \in \mathbb{N}$.

Нека је $W(t,S,A,C,Q,R) = e^{-ct}V(S,A,C,Q,R)$ функција дефинисана на $[0,\infty)\times\mathbb{D}$. Тада је

$$LW(t,S,A,C,Q,R) = e^{-ct}(-cV(S,A,C,Q,R)+LV(S,A,C,Q,R)) \leq 0.$$

Нека је $\tau_n = \min\{t,\tau(\mathbb{D}_n)\}$, $n \in \mathbb{N}$, низ времена заустављања за фиксирано $t \in [0,\infty)$. Остатак доказа сличан је доказу Теореме 2.2.1, па ће из тог разлога бити изостављен. $\diamondsuit$

У наставку се одређују услови које би требало да задовољавају коефицијенти система (2.23) који обезбеђују искорењивање хепатитиса Ц из популације. У теоријском смислу, за елиминацију хепатитиса Ц довољно је да еквилибријум система (2.23), који карактерише стање када болест није присутна унутар одређене популације, буде стохастички стабилан.

Увођењем нове променљиве $X = S-\frac{\Pi}{\mu}$ систем (2.23) се трансформише у систем који има тривијалан еквилибријум тако да се добија систем

$$\begin{aligned}
dX(t) &= \left[\omega R(t)-(\lambda+\mu)X(t)-\lambda\frac{\Pi}{\mu}\right]dt+\sigma_1X(t)dw_1(t)\\
dA(t) &= \left[\lambda X(t)+\lambda\frac{\Pi}{\mu}-k_1A(t)\right]dt+\sigma_2A(t)dw_2(t)\\
dC(t) &= [\xi A(t)-k_2C(t)]\,dt+\sigma_3C(t)dw_3(t)\\
dQ(t) &= [\alpha C(t)-k_3Q(t)]\,dt+\sigma_4Q(t)dw_4(t)\\
dR(t) &= [\kappa A(t)+\psi C(t)+\gamma Q(t)-k_4R(t)]\,dt+\sigma_5R(t)dw_5(t),\ t\geq 0,
\end{aligned} \tag{2.26}$$

са почетним условом

$$X(0)=S_0-\frac{\Pi}{\mu},\ A(0)=A_0,\ C(0)=C_0,\ Q(0)=Q_0,\ R(0)=R_0. \tag{2.27}$$

Очигледно да је стохастичка стабилност еквилибријума E^0 система (2.23) еквивалентна стохастичкој стабилности тривијалног еквилибријума система (2.26).

Многи проблеми који се односе на стабилност еквилибријума нелинеарног стохастичког система своде се на испитивање стабилности решења придруженог линеаризованог система. Из тог разлога разматра се линеарни облик система (2.26). За одређивање линеарног облика нелинеарног система примењује се процедура слична процедури која је описана у [89] и назива се *метода линеаризације система.* Како су коефицијенти дифузије система (2.26) линеарне функције, линеаризација ће се примењивати само на коефицијенте преноса прве две једначине (коефицијенти преноса осталих једначина су линеарне функције). У том смислу, нека је

$$
\begin{aligned}
f^1(X,A,C,Q,R) &= \omega R - \mu X - \beta \frac{\eta A + C + \zeta Q}{X + \frac{\Pi}{\mu} + A + C + Q + R}\left(X + \frac{\Pi}{\mu}\right),\\
f^2(X,A,C,Q,R) &= \beta \frac{\eta A + C + \zeta Q}{X + \frac{\Pi}{\mu} + A + C + Q + R}\left(X + \frac{\Pi}{\mu}\right) - k_1 A.
\end{aligned}
\tag{2.28}
$$

Функције $f^i(X,A,C,Q,R)$, $i=1,2$, дате са (2.28) су непрекидно–диференцијабилне по X,A,C,Q и R. Развојем ових функција у Тејлоров[49] ред, добија се

$$
\begin{aligned}
f^i(X,A,C,Q,R) = f^i\,(0,0,0,0,0) &+ (f^i)'_X\,(0,0,0,0,0)\,X + (f^i)'_A\,(0,0,0,0,0)\,A\\
&+ (f^i)'_C\,(0,0,0,0,0)\,C + (f^i)'_Q\,(0,0,0,0,0)\,Q\\
&+ (f^i)'_R\,(0,0,0,0,0)\,R + o(X,A,C,Q,R),\ i=1,2,
\end{aligned}
$$

где је $o(X,A,C,Q,R)$ бесконачна мала величина степена већег од један. На тај начин се добија линеаризовани систем система (2.26), облика

$$
\begin{aligned}
d\tilde{X}(t) &= \left[-\mu\tilde{X}(t) - \beta\left(\eta\tilde{A}(t) + \tilde{C}(t) + \zeta\tilde{Q}(t)\right) + \omega\tilde{R}(t)\right]dt + \sigma_1\tilde{X}(t)dw_1(t)\\
d\tilde{A}(t) &= \left[\beta\left(\eta\tilde{A}(t) + \tilde{C}(t) + \zeta\tilde{Q}(t)\right) - k_1\tilde{A}(t)\right]dt + \sigma_2\tilde{A}(t)dw_2(t)\\
d\tilde{C}(t) &= \left[\xi\tilde{A}(t) - k_2\tilde{C}(t)\right]dt + \sigma_3\tilde{C}(t)dw_3(t)\\
d\tilde{Q}(t) &= \left[\alpha\tilde{C}(t) - k_3\tilde{Q}(t)\right]dt + \sigma_4\tilde{Q}(t)dw_4(t)\\
d\tilde{R}(t) &= \left[\kappa\tilde{A}(t) + \psi\tilde{C}(t) + \gamma\tilde{Q}(t) - k_4\tilde{R}(t)\right]dt + \sigma_5\tilde{R}(t)dw_5(t),\ t \geq 0,
\end{aligned}
\tag{2.29}
$$

са почетним условом

$$
\tilde{X}(0) = S_0 - \frac{\Pi}{\mu},\ \tilde{A}(0) = A_0,\ \tilde{C}(0) = C_0,\ \tilde{Q}(0) = Q_0,\ \tilde{R}(0) = R_0. \tag{2.30}
$$

У наставку се разматра асимптотска средње–квадратна стабилност система (2.29) помоћу одговарајуће функције Љапунова.

[49] *Brook Taylor*

Теорема 2.3.2 *Нека за произвољан почетни услов (2.30) параметри система (2.29) задовољавају услов $\mathcal{R}_0 < 1$ и*

$$2\beta\eta+\hat{a}\xi+\beta\zeta<2k_1, \tag{2.31}$$

$$\alpha+\hat{a}\beta\left(1+\frac{\zeta}{2}\right)<2k_2, \tag{2.32}$$

$$\alpha+\beta\zeta\left(1+\frac{\hat{a}}{2}\right)<2k_3, \tag{2.33}$$

$$\beta\eta<k_1+k_2, \tag{2.34}$$

$$\sigma_1^2 < 2\mu, \tag{2.35}$$

$$\sigma_2^2<2k_1-\left(2\beta\eta+\hat{a}\xi+\beta\zeta\right), \tag{2.36}$$

$$\sigma_3^2<2k_2-\left(\alpha+\hat{a}\beta\left(1+\frac{\zeta}{2}\right)\right), \tag{2.37}$$

$$\sigma_4^2<2k_3-\left(\alpha+\beta\zeta\left(1+\frac{\hat{a}}{2}\right)\right), \tag{2.38}$$

$$\sigma_5^2 < 2k_4, \tag{2.39}$$

при чему је $\hat{a}$ позитивна константа таква да је

$$\hat{a}>\frac{2(\beta+\xi)}{k_1+k_2-\beta\eta}. \tag{2.40}$$

Тада је тривијално решење система (2.29) асимптотски средње-квадратно стабилно.

Доказ. Приликом доказивања теореме, најпре се разматрају једначине система (2.29) по промењљивим $\tilde{A}(t)$, $\tilde{C}(t)$ и $\tilde{Q}(t)$ јер су независне од промењљивих $\tilde{X}(t)$ и $\tilde{R}(t)$.

Нека је $V(\tilde{A},\tilde{C},\tilde{Q}) = \tilde{A}^2+\tilde{C}^2+\tilde{Q}^2+a\tilde{A}\tilde{C}$ функција Љапунова, при чему је a позитивна константа која ће касније бити изабрана. Применом оператора L који је придружен систему (2.29), добија се

$$\begin{aligned}LV=&-\left(2k_1-2\beta\eta-a\xi-\sigma_2^2\right)\tilde{A}^2-\left(2k_2-a\beta-\sigma_3^2\right)\tilde{C}^2-\left(2k_3-\sigma_4^2\right)\tilde{Q}^2\\&+\left(2\beta+2\xi-a\left(k_1+k_2-\beta\eta\right)\right)\tilde{A}\tilde{C}+2\beta\zeta\tilde{A}\tilde{Q}+\left(2\alpha+a\beta\zeta\right)\tilde{Q}\tilde{C}.\end{aligned}$$

Уколико се константа a изабере као $\hat{a}$ које је дато условом (2.40), при чему је позитивност овог броја гарантована условом (2.34) и коришћењем елементарне неједнакости (1.39), добија се

$$\begin{aligned}LV\leq&-\left(2k_1-(2\beta\eta+\hat{a}\xi+\beta\zeta)-\sigma_2^2\right)\tilde{A}^2-\left(2k_2-\left(\alpha+\hat{a}\beta\left(1+\frac{\zeta}{2}\right)\right)-\sigma_3^2\right)\tilde{C}^2\\&-\left(2k_3-\left(\alpha+\beta\zeta\left(1+\frac{\hat{a}}{2}\right)\right)-\sigma_4^2\right)\tilde{Q}^2.\end{aligned}$$

Услови (2.31)–(2.34) и (2.36)–(2.38) гарантују да су изрази у заградама који множе $\tilde{A}^2,\tilde{C}^2,\tilde{Q}^2$ позитивни, чиме је доказано да су решења $\tilde{A}(t),\tilde{C}(t)$ и $\tilde{Q}(t)$ система (2.29) за $t\geq 0$ асимптотски средње–квадратно стабилна.

У наставку доказа показаће се да су решења $\tilde{X}(t)$ и $\tilde{R}(t)$ система (2.29) асимптотски средње–квадратно стабилна. Користиће се Дефиниција 1.4.7 и чињеница да су решења $\tilde{A}(t), \tilde{C}(t)$ и $\tilde{Q}(t)$ система (2.29) асимптотски средње–квадратно стабилна. Посматра се једначина

$$d\tilde{R}(t)=\Big[\kappa\tilde{A}(t)+\psi\tilde{C}(t)+\gamma\tilde{Q}(t)-k_4\tilde{R}(t)\Big]\,dt+\sigma_5\tilde{R}(t)dw_5(t),\ t\geq 0, \tag{2.41}$$

са почетним условом $\tilde{R}(0)=R_0$. Како су $\tilde{A}(t), \tilde{C}(t)$ и $\tilde{Q}(t)$ асимптотски средње–квадратно стабилна решења, то на основу Дефиниције 1.4.7 постоје временски тренуци T_1, T_2 и T_3 тако да за $\varepsilon > 0$ важи: $\mathbb{E}\tilde{A}^2(t) < \varepsilon$ за свако $t \geq T_1$, $\mathbb{E}\tilde{C}^2(t) < \varepsilon$ за свако $t \geq T_2$ и $\mathbb{E}\tilde{Q}^2(t) < \varepsilon$ за свако $t \geq T_3$. Према томе, постоји тренутак $T = \max\{T_1, T_2, T_3\}$ тако да за $\varepsilon > 0$ и свако $t \geq T$ важи

$$\max\{\mathbb{E}\tilde{A}^2(t), \mathbb{E}\tilde{C}^2(t), \mathbb{E}\tilde{Q}^2(t)\} < \varepsilon. \tag{2.42}$$

Једначина (2.41) је стохастичка линеарна диференцијална једначина чије је решење за $t \geq T$ дато следећим изразом

$$\tilde{R}(t)=e^{-\left(k_4+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-T)}e^{\sigma_5(w_5(t)-w_5(T))}\tilde{R}_0(T)+\int_T^t e^{-\left(k_4+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-s)}e^{\sigma_5(w_5(t)-w_5(s))}\cdot f(s)ds,$$

при чему је $f(s) = \kappa\tilde{A}(s) + \psi\tilde{C}(s) + \gamma\tilde{Q}(s), s \geq T$. Израчунавањем очекивања $\mathbb{E}\tilde{R}^2(t)$, применом неједнакости (1.38), као и Теореме 1.10.3 (Јенсенова неједнакост), добија се

$$\begin{aligned}\mathbb{E}\tilde{R}^2(t) &\leq 2e^{-2\left(k_4+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-T)}\mathbb{E}\left[\tilde{R}_0^2(T)e^{2\sigma_5(w_5(t)-w_5(T))}\right]\\ &\quad+2\int_T^t e^{-2\left(k_4+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-s)}\mathbb{E}\left[e^{2\sigma_5(w_5(t)-w_5(s))}\cdot f^2(s)\right]ds,\ t\geq T.\end{aligned}$$

Како су $w_i = \{w_i(t), t \geq 0\}$, $i = 1, 2, \dots, 5$, независна Браунова кретања са независним прираштајима, и имајући у виду дефиницију квадратне варијације Винеровог процеса, следи

$$\begin{aligned}\mathbb{E}\tilde{R}^2(t) &\leq 2e^{-2\left(k_4+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-T)}\mathbb{E}\tilde{R}_0^2(T)\cdot e^{4\frac{\sigma_5^2}{2}(t-T)}\\ &\quad+2\int_T^t e^{-2\left(k_4+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-s)}e^{4\frac{\sigma_5^2}{2}(t-T)}\cdot\mathbb{E}f^2(s)ds,\ t\geq T.\end{aligned} \tag{2.43}$$

Применом неједнакости $(a + b + c)^2 \leq 3a^2 + 3b^2 + 3c^2$ и имајући у виду оцену (2.42) функција $f^2(s), s \geq T$, у (2.43) се може оценити на следећи начин

$$f^2(s) \leq c(\varepsilon),$$

где је $c(\varepsilon) = 3\varepsilon^2\left(\kappa^2 + \psi^2 + \gamma^2\right)$. Као последица последње оцене израз (2.43) постаје

$$\begin{aligned}\mathbb{E}\tilde{R}^2(t) &\leq 2e^{-2\left(k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-T)}\mathbb{E}\tilde{R}_0^2(T)+2e^{-2\left(k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}\right)t}\int_T^t e^{2\left(k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}\right)s}c(\varepsilon)ds\\ &= 2e^{-2\left(k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-T)}\mathbb{E}\tilde{R}_0^2(T)+\frac{1-e^{-2\left(k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}\right)(t-T)}}{k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}}c(\varepsilon).\end{aligned} \tag{2.44}$$

Израчунавањем граничне вредности у (2.44) када $t \to \infty$, и имајући у виду услов (2.39), закључује се да

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{E}\tilde{R}^2(t) = 0,$$

одакле следи да је решење $\tilde{R}(t), t \geq 0$, асимптотски средње–квадратно стабилно. Како су решења $\tilde{A}(t), \tilde{C}(t), \tilde{Q}(t), \tilde{R}(t), t \geq 0$, асимптотски средње–квадратно стабилна, то се сличим поступком, као у случају доказа за $\tilde{R}(t)$, добија

$$\mathbb{E}\tilde{X}^2(t) \leq 2e^{-2\left(\mu - \frac{\sigma_1^2}{2}\right)(t-T)}\mathbb{E}\tilde{X}_0^2(\bar{T}) + \frac{1 - e^{-2\left(\mu-\frac{\sigma_1^2}{2}\right)(t-T)}}{\mu - \frac{\sigma_1^2}{2}} c_1(\varepsilon), \ t \geq T,$$

при чему је $T = \max\{T_1, T_2, T_3, T_4\}$ где је T_4 временски тренутак за који је $\mathbb{E}\tilde{X}^2(t) < \varepsilon$ за свако $t \geq T_4$ и $\varepsilon > 0$, док се тренуци T_1, T_2 и T_3 односе на решења $\tilde{A}(t), \tilde{C}(t)$ и $\tilde{Q}(t), t \geq 0$, редом, као што је већ поменуто. Константа $c_1(\varepsilon)$ у овом случају има облик $c_1(\varepsilon) = 4\varepsilon^2\left(\beta^2(\eta^2 + 1 + \zeta^2) + \omega^2\right)$. На основу услова (2.35) следи

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{E}\tilde{X}^2(t) = 0,$$

одакле следи да је решење $\tilde{X}(t), t \geq 0$, асимптотски средње–квадратно стабилно. $\diamondsuit$

Степен нелинеарности система (2.26) већи је од један. На основу познатих резултата (видети [87]-[89]), сви услови који су садржани у формулацији Теореме 2.3.2 представљају довољне услове за стохастичку стабилност тривијалног решења система (2.29), што је еквивалентно чињеници да је под истим условима еквилибријум E^0 система (2.23) стохастички стабилан. Из тог разлога, наредни резултат је дат без доказа.

Теорема 2.3.3 *Нека за параметре система (2.23) важе сви услови Теореме 2.3.2, за произвољан почетни услов (2.24). Тада је еквилибријум E^0 система (2.23) стохастички стаабилан.*

Напомена 2.3.1 Услов (2.34) Теореме 2.3.2 има практичан смисао који се огледа у следећем. Функција $\lambda(t)$, која представља јачину инфекције, зависи директно пропорционално од ефективне контактне стопе β. Уколико β не премаши вредност дату условом (2.34) може се очекивати постепен пад броја оболелих, јер је $\lambda(t)$ последично мање, што указује на то да са протоком времена долази до искорењивања болести.

2.3.2 Стохастички модел који наслеђује ендемски еквилибријум детерминистичког модела

У овом одељку разматра се још једна стохастичка верзија детерминистичког модела (2.1). Претпоставља се да је репродукциони број $\mathcal{R}_0 > 1$ са циљем да се обезбеди егзистенција ендемског еквилибријума E^* система (2.1). Овај еквилибријум описује стање када је хепатитис Ц присутан у популацији али не долази до неограниченог раста броја заражених.

Уколико се претпостави, са истом мотивацијом као у претходном одељку, да је систем изложен стохастичким пертурбацијама типа Гаусовог белог шума чији је интензитет директно пропорционалан разлици случајних процеса S, A, C, Q и R од компоненти ендемског еквилибријума S^*, A^*, C^*, Q^* и R^*, респективно, добија се стохастички систем

$$\begin{aligned}
dS(t) &= [\Pi + \omega R(t) - (\lambda+\mu)S(t)]\,dt + \sigma_1\,(S(t)-S^*)\,dw_1(t)\\
dA(t) &= [\lambda S(t) - k_1 A(t)]\,dt + \sigma_2\,(A(t)-A^*)\,dw_2(t)\\
dC(t) &= [\xi A(t) - k_2 C(t)]\,dt + \sigma_3\,(C(t)-C^*)\,dw_3(t)\\
dQ(t) &= [\alpha C(t) - k_3 Q(t)]\,dt + \sigma_4\,(Q(t)-Q^*)\,dw_4(t)\\
dR(t) &= [\kappa A(t) + \psi C(t) + \gamma Q(t) - k_4 R(t)]\,dt + \sigma_5\,(R(t)-R^*)\,dw_5(t),\ \ t\geq 0,
\end{aligned} \tag{2.45}$$

са почетним условом

$$S(0)=s_0,\ A(0)=a_0,\ C(0)=c_0,\ Q(0)=q_0\,, R(0)=r_0, \tag{2.46}$$

где су $w_i = \{w_i(t), t \geq 0\}$ $i = 1, 2, \ldots, 5$, независна Браунова кретања и σ_i представљају интензитете шумова процеса w_i, $i = 1, 2, \ldots, 5$.

У наставку се одређују довољни услови за коефицијенте система (2.45) који обезбеђују стохастичку стабилност ендемског еквилибријума. Из тог разлога, у систем (2.45) се уводе нове променљиве $u=S-S^*$, $x=A-A^*$, $y=C-C^*$, $z=Q-Q^*$, $v=R-R^*$ и добија се стохастички систем

$$\begin{aligned}
du(t) &= \Big[\Pi + \omega(v(t)+R^*)\\
&\qquad -\Big(\beta\frac{\eta(x(t)+A^*)+y(t)+C^*+\xi(z(t)+Q^*)}{u(t)+S^*+x(t)+A^*+y(t)+C^*+z(t)+Q^*+v(t)+R^*}+\mu\Big)\Big]dt\\
&\qquad +\sigma_1 u(t)dw_1(t)\\
dx(t) &= \Big[\beta\frac{\eta(x(t)+A^*)+y(t)+C^*+\xi(z(t)+Q^*)}{u(t)+S^*+x(t)+A^*+y(t)+C^*+z(t)+Q^*+v(t)+R^*} - k_1(x(t)+A^*)\Big]dt\\
&\qquad +\sigma_2 x(t)dw_2(t)\\
dy(t) &= [\xi(x(t)+A^*) - k_2(y(t)+C^*)]\,dt + \sigma_3 y(t)dw_3(t)\\
dz(t) &= [\alpha(y(t)+C^*) - k_3(z(t)+Q^*)]\,dt + \sigma_4 z(t)dw_4(t)\\
dv(t) &= [\kappa(x(t)+A^*) + \psi(y(t)+C^*) + \gamma(z(t)+Q^*) - k_4(v(t)+R^*)]\,dt + \sigma_5 v(t)dw_5(t),
\end{aligned} \tag{2.47}$$

са почетним условом

$$u(0)=s_0-S^*,\ x(0)=a_0-A^*,\ y(0)=c_0-C^*,\ z(0)=q_0-Q^*,\ v(0)=r_0-R^*. \tag{2.48}$$

Стохастичка стабилност тривијалног решења система (2.47) еквивалентна је стохастичкој стабилности ендемског еквилибријума система (2.45).

Пре него што буде показана стабилност тривијалног решења система (2.47), са истом мотивацијом као и у Одељку 2.3.1, најпре се разматра његов линеаризовани облик. Поступак линеаризације је аналоган оном у Одељку 2.3.1, при чему су функције

$$\begin{aligned}F^1(u,x,y,z,v)&=\Pi+\omega(v+R^*)\\&\quad-\Big(\beta\frac{\eta(x+A^*)+y+C^*+\xi(z+Q^*)}{u+S^*+x+A^*+y+C^*+z+Q^*+v+R^*}+\mu\Big)(u+S^*)\\F^2(u,x,y,z,v)&=\beta\frac{\eta(x+A^*)+y+C^*+\xi(z+Q^*)}{u+S^*+x+A^*+y+C^*+z+Q^*+v+R^*}\\&\quad-k_1(x+A^*),\end{aligned}$$

нелинеарне, тако да је потребно извршити само њихову линеаризацију.

Коришћењем нотације као у [28], уводи се ознака $Y=\frac{k_2}{\xi}+1+\frac{\alpha}{k_3}+\frac{1}{k_4}\left(\frac{k_1k_2}{\xi}+\psi\right)$, тако да се компоненте ендемског еквилибријума могу записати на следећи начин:

$$C^*=\frac{\mathcal{R}_0-1}{Y}S^*,\ A^*=\frac{k_2}{\xi}\frac{\mathcal{R}_0-1}{Y}S^*,\ Q^*=\frac{\alpha}{k_3}\frac{\mathcal{R}_0-1}{Y}S^*,\ R^*=\frac{1}{k_4}\left(\frac{k_1k_2}{\xi}+\psi\right)\frac{\mathcal{R}_0-1}{Y}S^*.$$

Такође, важи да је

$$N^*=S^*+A^*+C^*+Q^*+R^*=\frac{\mathcal{R}_0-1}{Y}S^*\left[\frac{k_2}{\xi}+1+\frac{\alpha}{k_3}+\frac{1}{k_4}\left(\frac{k_1k_2}{\xi}+\psi\right)\right]+S^*=\mathcal{R}_0S^*.$$

Имајући у виду све ознаке, као и да је $\lambda^*=\beta\frac{\eta A^*+C^*+\zeta Q^*}{S^*+A^*+C^*+Q^*+R^*}$, линеаризовани систем система (2.47) је облика

$$\begin{aligned}d\tilde{u}(t)&=\Bigg[-\left(\mu+(\mathcal{R}_0-1)\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right)\tilde{u}(t)+\frac{\lambda^*-\beta\eta}{\mathcal{R}_0}\tilde{x}(t)+\frac{\lambda^*-\beta}{\mathcal{R}_0}\tilde{y}(t)+\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}\tilde{z}(t)\\&\qquad+\left(\omega+\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right)\tilde{v}(t)\Bigg]dt+\sigma_1\tilde{u}(t)dw_1(t)\\d\tilde{x}(t)&=\left[\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}(\mathcal{R}_0-1)\tilde{u}(t)-\left(\frac{\lambda^*-\beta\eta}{\mathcal{R}_0}+k_1\right)\tilde{x}(t)-\frac{\lambda^*-\beta}{\mathcal{R}_0}\tilde{y}(t)-\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}\tilde{z}(t)-\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\tilde{v}(t)\right]dt\\&\qquad+\sigma_2\tilde{x}(t)dw_2(t)\\d\tilde{y}(t)&=[\xi\tilde{x}(t)-k_2\tilde{y}(t)]\,dt+\sigma_3\tilde{y}(t)dw_3(t)\\d\tilde{z}(t)&=[\alpha\tilde{y}(t)-k_3\tilde{z}(t)]\,dt+\sigma_4\tilde{z}(t)dw_4(t)\\d\tilde{v}(t)&=[\kappa\tilde{x}(t)+\psi\tilde{y}(t)+\gamma\tilde{z}(t)-k_4\tilde{v}(t)]\,dt+\sigma_5\tilde{v}(t)dw_5(t),\end{aligned}\tag{2.49}$$

са почетним условом

$$\tilde{u}(0)=s_0-S^*,\ \tilde{x}(0)=a_0-A^*,\ \tilde{y}(0)=c_0-C^*,\ \tilde{z}(0)=q_0-Q^*,\ \tilde{v}(0)=r_0-R^*.\tag{2.50}$$

У наставку се разматрају довољни услови асимптотске средње-квадратне стабилности система (2.49).

Теорема 2.3.4 *Нека параметри система (2.49), за произвољан почетни услов (2.50), задовољавају услове*

$$\beta\zeta<\lambda^*<\beta<\beta\eta,\tag{2.51}$$

$$\omega(\mu + k_1 + \lambda^*) < 2(\lambda^*(k_1 + 2\mu) + \mu(k_1 + \mu)), \tag{2.52}$$

$$2\kappa(\mu + k_1 + \lambda^*)(2.5\alpha + \xi) < \psi\omega\lambda^* + 4k_2\kappa(\mu + k_1 + \lambda^*), \tag{2.53}$$

$$5\kappa\alpha(\mu + k_1 + \lambda^*) < 10\kappa k_3(\mu + k_1 + \lambda^*) + \gamma\omega\lambda^*, \tag{2.54}$$

$$\gamma + \psi < 2k_4, \tag{2.55}$$

$$\mathcal{R}_0 > \max\{1, \mathcal{A}, \mathcal{B}, \mathcal{C}, \mathcal{D}, \mathcal{E}, \mathcal{F}\}, \tag{2.56}$$

$$\sigma_1^2 < 2\left(\mu - \frac{\omega}{2} - a^*\frac{\beta(1-\zeta) + \lambda^*(3 - 2\mathcal{R}_0)}{2\mathcal{R}_0}\right), \tag{2.57}$$

$$\sigma_2^2 < 2\left(\kappa + \mu + \delta_a - a^*\frac{\beta(1-\zeta)}{2\mathcal{R}_0}\right), \tag{2.58}$$

$$\sigma_3^2 < 2\left(k_2 - \frac{\xi}{2} - \frac{a^*\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0} + 2.5\alpha + b^*\psi}{2}\right), \tag{2.59}$$

$$\sigma_4^2 < \frac{5k_3 - 2.5\alpha - \left(a^*\frac{(\lambda^*-\beta\zeta)}{\mathcal{R}_0} + b^*\gamma\right)}{2.5}, \tag{2.60}$$

$$\sigma_5^2 < \frac{2b^*k_4 - \left(b^*(\gamma + \psi) + \frac{\omega}{2} + a^*\frac{\lambda^*}{2\mathcal{R}_0}\right)}{b^*}, \tag{2.61}$$

при чему су $\mathcal{A}, \mathcal{B}, \mathcal{C}, \mathcal{D}, \mathcal{E}, \mathcal{F}, a^*$ *и* b^* *позитивне константе дефинисане са*

$$\mathcal{A} = \frac{2\beta\eta}{\mu + k_1 + 2\lambda^*},$$

$$\mathcal{B} = \frac{\beta\eta(2\mu - \omega) + (\mu + k_1)((1-\zeta)\beta + 3\lambda^*)}{(2\mu - \omega)(\mu + k_1 + \lambda^*) + 2\lambda^*(\mu + k_1)},$$

$$\mathcal{C} = \frac{2\beta\eta(\mu + \kappa + \delta_a) + \beta(1-\zeta)(\mu + k_1)}{2(\mu + k_1 + \lambda^*)(\mu + \kappa + \delta_a)},$$

$$\mathcal{D} = \frac{2\kappa(2k_2 - (2.5\alpha + \xi))\beta\eta + \psi\beta\eta\omega + (\mu + k_1))(\psi\lambda^* + 2\kappa(\beta - \lambda^*))}{2\kappa(2k_2 - (2.5\alpha + \xi))(\mu + k_1 + \lambda^*) + \psi\omega\lambda^*},$$

$$\mathcal{E} = \frac{\beta(\gamma\eta\omega - 2\kappa\zeta(\mu + k_1)) + (\mu + k_1)(\gamma + 2\kappa)\lambda^* + 2\kappa\beta\eta(5k_3 - 2.5\alpha)}{2\kappa(5k_3 - 2.5\alpha)(\mu + k_1 + \lambda^*) + \gamma\omega\lambda^*},$$

$$\mathcal{F} = \frac{\beta\eta\omega(\kappa + 2k_4 - (\gamma + \psi)) + \lambda^*(\mu + k_1)(2k_4 - (\gamma + \kappa + \psi))}{\omega(\lambda^*(2k_4 - (\gamma + \psi)) + \kappa(\mu + k_1 + \lambda^*))},$$

$$a^* = \frac{k_1 + \mu}{k_1 + \mu + \lambda^* - \frac{\beta\eta}{\mathcal{R}_0}}, \tag{2.62}$$

$$b^* = \frac{a^*\left(\omega + \frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right) - \omega}{2\kappa}. \tag{2.63}$$

Тада је тривијалан еквилибријум система (2.49) асимптотски средње-квадратно стабилан.

Доказ. За доказ ове теореме користи се функција Љапунова облика

$$V(\tilde{u}, \tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}, \tilde{v}) = \frac{(\tilde{u} + \tilde{x})^2}{2} - a\tilde{u}\tilde{x} + \tilde{y}^2 + 2.5\tilde{z}^2 + b\tilde{v}^2,$$

где су a и b позитивне константе које ће накнадно бити погодно изабране. Функција V је позитивна за $a \in (0,2)$ што је гарантовано условом (2.56). Применом оператора L на функцију V добија се следећа једнакост

$$\begin{aligned}LV=&-\tilde{u}^2\left[\left(\mu-\frac{\sigma_1^2}{2}\right)+a\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}(\mathcal{R}_0-1)\right]-\tilde{x}^2\left[\left(k_1-\frac{\sigma_2^2}{2}\right)-a\frac{\beta\eta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right]-2\tilde{y}^2\left[k_2-\frac{\sigma_3^2}{2}\right]\\&-5\tilde{z}^2\left[k_3-\frac{\sigma_4^2}{2}\right]-2\tilde{v}^2b\left[k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}\right]-\tilde{u}\tilde{y}a\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}+\tilde{u}\tilde{z}a\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}+\tilde{u}\tilde{v}\left[\omega+a\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right]\\&+\tilde{x}\tilde{y}\left[2\xi+a\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right]-\tilde{x}\tilde{z}a\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}+\tilde{v}\tilde{x}\left[\omega+2kb-a\left(\omega+\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right)\right]+5\alpha\tilde{y}\tilde{z}\\&+\tilde{u}\tilde{x}\left[a\left(k_1+\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}+\mu+\frac{\mathcal{R}_0-1}{\mathcal{R}_0}\lambda^*\right)-(k_1+\mu)\right]+2b\psi\tilde{y}\tilde{v}+2b\gamma\tilde{z}\tilde{v}.\end{aligned}$$

Да би се елиминисали изрази у заградама који стоје уз $\tilde{u}\tilde{x}$ и $\tilde{v}\tilde{x}$, константе a и b се бирају као a^* и b^*, тј. као у (2.62) и (2.63), респективно. На тај начин се добија

$$\begin{aligned}LV=&-\tilde{u}^2\left[\left(\mu-\frac{\sigma_1^2}{2}\right)+a^*\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}(\mathcal{R}_0-1)\right]-\tilde{x}^2\left[\left(k_1-\frac{\sigma_2^2}{2}\right)-a^*\frac{\beta\eta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right]-2\tilde{y}^2\left[k_2-\frac{\sigma_3^2}{2}\right]\\&-5\tilde{z}^2\left[k_3-\frac{\sigma_4^2}{2}\right]-2\tilde{v}^2b^*\left[k_4-\frac{\sigma_5^2}{2}\right]-\tilde{u}\tilde{y}a^*\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}+\tilde{x}\tilde{y}\left[2\xi+a^*\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right]\\&+\tilde{u}\tilde{z}a^*\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}+\tilde{u}\tilde{v}\left[\omega+a^*\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right]-\tilde{x}\tilde{z}a^*\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}+5\alpha\tilde{y}\tilde{z}+2b^*\psi\tilde{y}\tilde{v}+2b^*\gamma\tilde{z}\tilde{v}.\end{aligned}$$

Применом елементарне неједнакости (1.39) долази се до следеће оцене

$$\begin{aligned}LV\le&-\tilde{u}^2\left[\mu-\frac{\omega}{2}+a^*\left(\frac{\lambda^*}{\mathcal{R}_0}(\mathcal{R}_0-1)-\frac{\beta-\lambda^*}{2\mathcal{R}_0}-\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{2\mathcal{R}_0}-\frac{\lambda^*}{2\mathcal{R}_0}\right)-\frac{\sigma_1^2}{2}\right]\\&-\tilde{x}^2\left[k_1-\xi-\frac{a^*}{2}\left(\frac{\lambda^*-\beta\zeta}{\mathcal{R}_0}+\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}\right)-\frac{\sigma_2^2}{2}\right]\\&-\tilde{y}^2\left[2\left(k_2-\frac{\xi}{2}\right)-\left(a^*\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}+2.5\alpha+b^*\psi\right)-\sigma_3^2\right]\\&-\tilde{z}^2\left[5\left(k_3-\frac{\alpha}{2}\right)-\left(a^*\frac{(\lambda^*-\beta\zeta)}{\mathcal{R}_0}+b^*\gamma\right)-2.5\sigma_4^2\right]\\&-\tilde{v}^2\left[2b^*\left(k_4-\frac{\gamma+\psi}{2}\right)-\left(\frac{\omega}{2}+a^*\frac{\lambda^*}{2\mathcal{R}_0}\right)-b^*\sigma_5^2\right]\\=&-\tilde{u}^2\left[\mu-\frac{\omega}{2}-a^*\frac{\beta(1-\zeta)+\lambda^*(3-2\mathcal{R}_0)}{2\mathcal{R}_0}-\frac{\sigma_1^2}{2}\right]\\&-\tilde{x}^2\left[\kappa+\mu+\delta_a-a^*\frac{\beta(1-\zeta)}{2\mathcal{R}_0}-\frac{\sigma_2^2}{2}\right]\\&-\tilde{y}^2\left[2\left(k_2-\frac{\xi}{2}\right)-\left(a^*\frac{\beta-\lambda^*}{\mathcal{R}_0}+2.5\alpha+b^*\psi\right)-\sigma_3^2\right]\\&-\tilde{z}^2\left[5\left(k_3-\frac{\alpha}{2}\right)-\left(a^*\frac{(\lambda^*-\beta\zeta)}{\mathcal{R}_0}+b^*\gamma\right)-2.5\sigma_4^2\right]\\&-\tilde{v}^2\left[2b^*\left(k_4-\frac{\gamma+\psi}{2}\right)-\left(\frac{\omega}{2}+a^*\frac{\lambda^*}{2\mathcal{R}_0}\right)-b^*\sigma_5^2\right].\end{aligned}$$

Имајући у виду услове (2.51)–(2.61), сви изрази у заградама који множе $\tilde{u}^2$, $\tilde{x}^2$, $\tilde{y}^2$, $\tilde{z}^2$ и $\tilde{v}^2$ су позитивни, чиме је доказ у целости завршен. $\diamondsuit$

Већ је наглашено да су довољни услови за асимптотску средње–квадратну стабилност тривијалног решења линеаризованог система уједно и довољни услови за стохастичку стабилност тривијалног решења полазног система, уколико је степен нелинеарности већи од 1.

Дакле, на основу претходно доказаних резултата у овом одељку, довољни услови за стохастичку стабилност ендемског еквилибријума система (2.45) су дати следећом теоремом.

Теорема 2.3.5 *Нека параметри система (2.45) задовољавају све услове Теореме 2.3.4, за произвољан почетни услов (2.46). Тада је ендемски еквилибријум E^* система (2.45) стохастички стабилан.*

2.3.3 Нумеричке симулације и закључци

Да би се илустровали теоријски резултати добијени у Одељцима 2.3.1 и 2.3.2, користи се нумеричка симулација за системе (2.23) и (2.45) добијена на основу реалних података који се могу наћи у [28] и [61].

Услов (2.34) Теореме 2.3.3, даје горњу границу ефективне контактне стопе β. Имајући у виду како је дефинисана функција јачине инфекције λ, вредност параметра β има значајан утицај на њену вредност. Уколико β има малу вредност, јачина заражавања хепатитисом Ц би била у паду.

За потребе нумеричке симулације, параметри система (2.23) имају следеће вредности:

$$\begin{aligned} &\Pi=0.12,\ \gamma=0.18,\ \kappa=0.2,\ \omega=0.95,\ \mu=\frac{1}{21900},\ \xi=0.7,\ \alpha=0.15,\ \psi=0.05,\\ &\delta_a=0.000233,\ \delta_c=0.00233,\ \delta_q=0.001667,\ \eta=1.1,\ \zeta=0.1,\ \beta=0.1369, \end{aligned} \tag{2.64}$$

на основу којих је вредност репродукционог броја $\mathcal{R}_0=0.737<1$. Почетни услов је

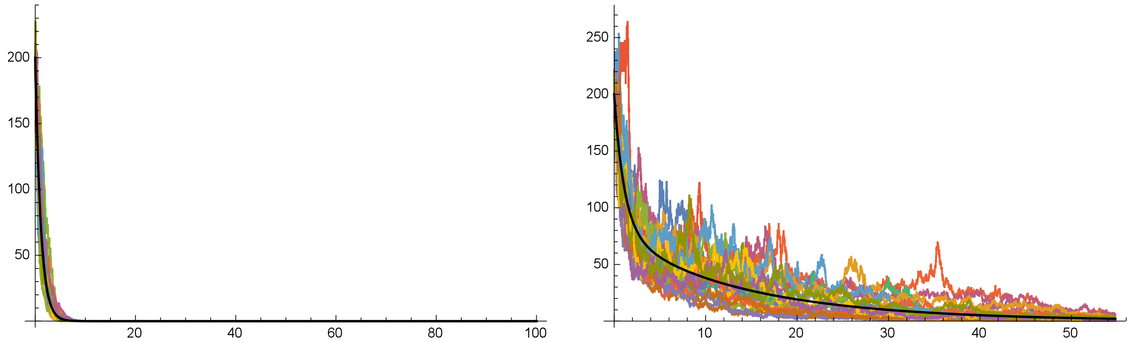
$$S_0=2\,000,\ A_0=200,\ C_0=600,\ Q_0=120,\ R_0=100, \tag{2.65}$$

док је јединица времена кроз цео пример један дан.

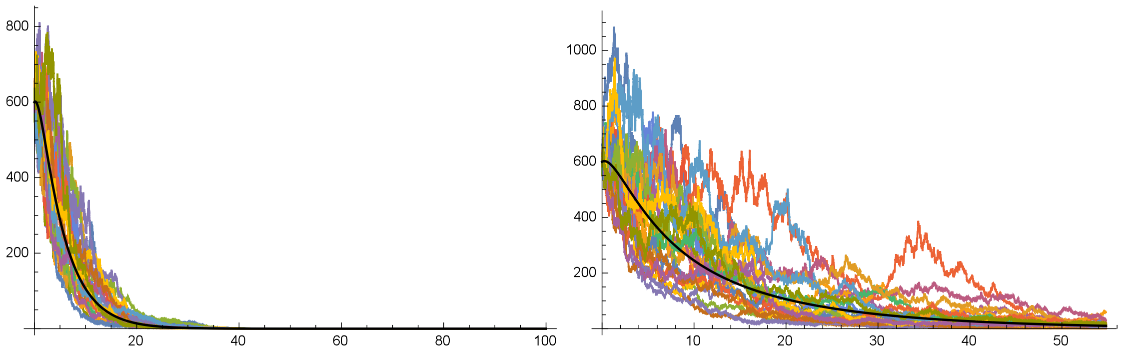
На основу услова (2.35)–(2.39) Теореме 2.3.3, могу се изабрати следеће вредности за интензитете шумова

$$\sigma_1^2=0.00009,\ \sigma_2^2=0.102,\ \sigma_3^2=0.0169,\ \sigma_4^2=0.06,\ \sigma_5^2=0.005. \tag{2.66}$$

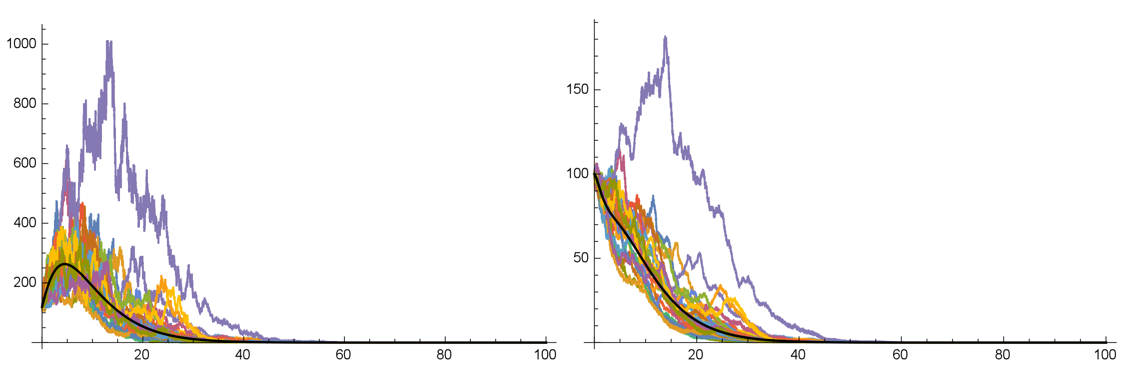
Параметри (2.64) и (2.66) задовољавају све услове Теореме 2.3.3, што значи да је еквилибријум $E^0=\left(\frac{\Pi}{\mu},0,0,0,0\right)$ система (2.23) стохастички стабилан, тј. под овим условима може се очекивати искорењивање хепатитиса Ц из популације, док број подложних особа тежи количнику $\frac{\Pi}{\mu}$. Графици на Сликама 2.8–2.11, потврђују добијене услове за одсуство болести у популацији.



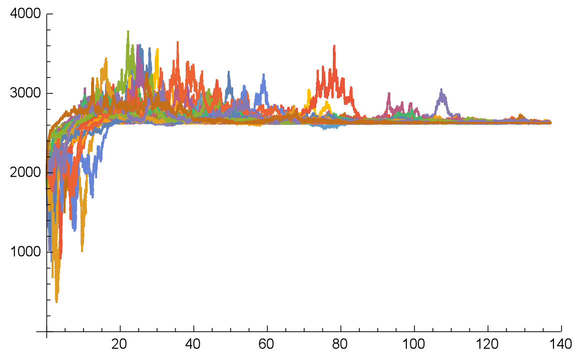
Слика 2.8: Детерминистичка (црна линија) и 25 стохастичких трајекторија броја акутно инфицираних особа за системе (2.1) и (2.23) са параметрима (2.64), (2.66) и почетним условом (2.65).



Слика 2.9: Детерминистичка (црна линија) и 25 стохастичких трајекторија броја хронично инфицираних особа за системе (2.1) и (2.23) са параметрима (2.64), (2.66) и почетним условом (2.65).



Слика 2.10: Детерминистичка (црна линија) и 25 стохастичких трајекторија броја изолованих особа (лево) и опорављених особа (десно) за системе (2.1) и (2.23) са параметрима (2.64), (2.66) и почетним условом (2.65).



Слика 2.11: Стохастичке трајекторије (25) броја особа подложних заражавању од хепатитиса Ц за систем (2.23) са параметрима (2.64), интензитетима шума (2.66) и почетним условом (2.65).

Са друге стране, уколико се повећа вредност ефективне контактне стопе β, инфекција постаје јача и тада ће хепатитис Ц бити присутан у популацији. Уколико параметри система имају вредност

$$\Pi=1,\ \gamma=0.01,\ \kappa=0.05,\ \omega=0.01,\ \mu=0.0077,\ \xi=0.0001,\ \alpha=0.005,\ \psi=0.0001,$$
$$\delta_a=0.00003,\ \delta_c=0.00002,\ \delta_q=0.0000269,\ \eta=1.5,\ \zeta=0.1,\ \beta=0.5703, \tag{2.67}$$

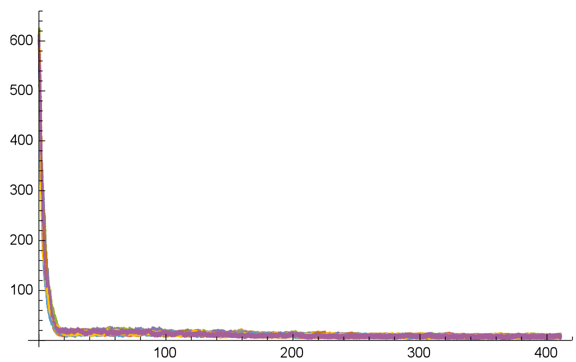
добија се $\mathcal{R}_0=9.128>1$, што гарантује егзистенцију ендемског еквилибријума E^* система (2.45). У овом случају, нека је почетни услов

$$s_0=600,\ a_0=20,\ c_0=60,\ q_0=12,\ r_0=10. \tag{2.68}$$

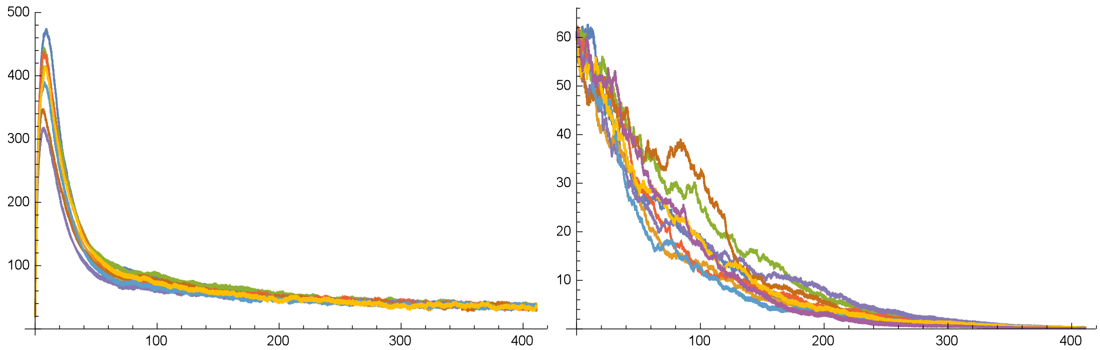
На основу услова (2.57)–(2.61) Теореме 2.3.5 нека је

$$\sigma_1^2=0.00936,\ \sigma_2^2=0.0001569,\ \sigma_3^2=0.000688414,\ \sigma_4^2=0.000988279,\ \sigma_5^2=0.0000679. \tag{2.69}$$

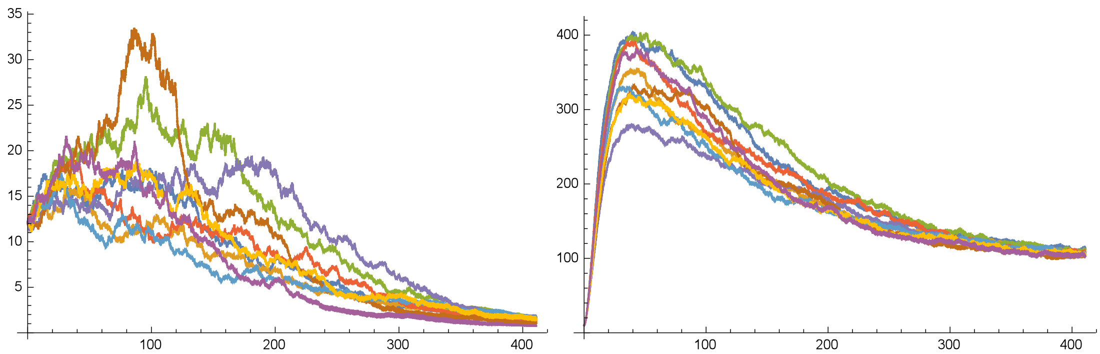
Сви услови Теореме 2.3.5 важе. Према томе, очекује се да ће решење система (2.45) тежити ендемском еквилибријуму $E^*=(10.1468, 35.0085, 0.3398, 2.00677, 106.339)$, што значи да ће хепатитис Ц бити присутан у популацији. Овакво стање у популацији јасно се види на сликама (2.12)-(2.14).



Слика 2.12: Стохастичке трајекторије (10) броја особа подложних заражавању од хепатитиса Ц за систем (2.45) са параметрима (2.67), интензитетима шума (2.69) и почетним условом (2.68).



Слика 2.13: Стохастичке трајекторије (10) броја акутно инфицираних особа (лево) и хронично инфицираних особа (десно) за систем (2.45) са параметрима (2.67), интензитетима шума (2.69) и почетним условом (2.68).



Слика 2.14: Стохастичке трајекторије (10) броја изолованих особа (лево) и опорављених особа (десно) за систем (2.45) са параметрима (2.67), интензитететима шума (2.69) и почетним условом (2.68).

Напомена 2.3.2 Услови за перзистентност у средњем у [100] једноставнији су од услова за стохастичку стабилност који су добијени у [99]. Има смисла упоредити ове услове јер оба теоријска резултата описују ситуацију у популацији када је болест присутна.

Са друге стране, трајекторије у [99] брже дођу у положај карактеристичан за искорењивање болести него у [100], иако су услови у [99] доста сложенији од услова из [100].

Глава 3

Стохастички модел ширења хероинске зависности

Болести зависности су честе болести које су изазване претераном употребом алкохола, дрога, цигарета, али и игара на срећу, лекова, хране, интернета, итд. Зависност се развија током времена и по данашњим критеријумима представља хроничну и релапсирајућу болест, која подразумева промене у функционисању мозга и тела. Попут дијабетеса, рака и срчаних болести, зависност је узрокована комбинацијом бихевиоралних, психолошких, еколошких и биолошких фактора. Генетски фактори такође представљају факторе ризика. Последице нелечене зависности често укључују друге поремећаје физичког и менталног здравља који захтевају медицинску помоћ. Ако се временом не лечи, зависност постаје тежа, онеспособљава и угрожава живот.

Зависност од дрога је болест која утиче на мозак и понашање особе и доводи до немогућности контроле употребе легалних или илегалних дрога и лекова. Зависност од дрога може почети експерименталном употребом дроге у друштвеним ситуацијама. Посебно, код опоида, зависност почиње коришћењем лекова.

Хероин је једна од илегалних дрога, добијена из морфина, која изазива високи степен зависности. Морфин представља природну супстанцу добијену екстракцијом из семена посебне врсте опијумског мака [65]. Иако је број корисника хероина у односу на светску популацију прилично низак, од 2007. године примећен је константни пораст броја особа које су почеле да га користе. Процењено је да око 23% особа које су пробале хероин, постану зависне од њега [93].

Уздржавати се од коришћења хероина је једини начин да се успешно спречи развој зависности. Да би се то постигло научници су развили разне програме који се користе као превенција против злоупотребе дрога у породици, школи и другим друштвеним групама. Различити едукативни програми засновани на истраживању [66] успешно умањују рану употребу хероина. Из тог разлога правовремена превенција је најбољи начин спречавања настанка хероинске зависности.

Као и друге хроничне болести, зависност се може лечити. Низ третмана, укључујући психотерапију и лекове, су ефикасна помоћ пацијентима да престану да користе хероин и врате се стабилном и продуктивном животу [67]. Иако психотерапијски и фармаколошки третмани могу дати позитивне резултате уколико се спроводе самостално, истраживања показују да је за неке особе интегрисање обе врсте третмана најефикаснији приступ [68].

С обзиром на актуелност теме, бројни су математички модели који се баве проучавањем ширења хероинске зависности. У складу са тим, најпре су, Мектинтош[50] и Стјуарт[51] [50] конструисали експоненцијални модел, илуструјући како се употреба хероина шири на епидемијски начин. Касније су, Вајтова[52] и Комиски[53] [105] разматрале модел ширења хероинске зависности описан помоћу обичних диференцијалних једначина, базиран на принципима математичке епидемилогије. Њихов циљ је био да истраже на шта треба усмерити превенцију и лечење да би се добили максимални резултати. Овај модел су додатно испитали Мулоне[54] и Стран[55] [64]. Показали су да је ендемски еквилибријум модела, представљен у [105], глобално асимптотски стабилан. Жудња за конзумацијом и рецидив (поновна употреба хероина после лечења) могу се јавити недељама и месецима од када су апстиненцијалне тегобе нестале. Из тог разлога, аутори радова [23] и [48] су увели у епидемиолошки модел, који је базиран на обичним диференцијалним једначинама, временски расподељено кашњење. Такође имали су на уму и време које је потребно да дође до рецидива, након паузе у конзумирању хероина. Поред детерминистичких модела, у литератури се разматрају стохастички епидемиолошки модели са временски расподељеним кашњењем, на пример у радовима [5] и [97]. У наставку се разматрају ефекти два временски расподељена кашњења у модификованом Вајт–Комиски математичком моделу који је сличан популарном СИР епидемиолошком моделу о коме је било речи у Глави 2.

У овој глави представљени су нови резултати који су публиковани у [37]. Предмет разматрања је стабилност стохастичког хероинског модела са два временски расподељена кашњења. Прецизније, у детерминистички модел који описује динамику развоја хероинске зависности, уводи се случајна пертурбација која описује у којој мери животна средина може да утиче да особа почне да користи хероин. Користећи одговарајући функционал Љапунова, добијени су услови стабилности еквилибријума који описује стање у популацији када нема хероинских корисника. Са друге стране, помоћу погодног функционала Љапунова, разматра се и асимптотско понашање решења система у околини еквилибријума детерминистичког модела који карактерише присуство корисника хероина и повећање њиховог броја у популацији. Теоријски резултати су илустровани реалним подацима и односе се на број корисника хероина у САД од 01.01.2014. Показано је да конструисан стохастички модел добро апроксимира реалност.

---

[50] *Douglas R. Macktintosh*

[51] *Gordon T. Stewart*

[52] *Emma White*

[53] *Catherine Comiskey*

[54] *Giuseppe Mulone*

[55] *Brian Straughan*

3.1 Мотивација и конструкција стохастичког модела

Детаљне информације о детерминистичком моделу, који описује динамику развоја хероинске зависности и који представља основу за конструкцију стохастичког модела, могу бити пронађене у раду [105] чији су аутори Вајтова и Комиски. Оне су конструисале математички модел који описује динамику развоја хероинске зависности, а који се базира на моделу ширења заразних болести. Разлог за то је чињеница да је ширење хероинске зависности у популацији врло слично ширењу заразних болести. Сходно томе, укупан број високо-ризичне популације у тренутку $t \geq 0$, у ознаци $N(t)$, подељен је у три различите класе: подложне особе $S(t)$, корисници хероина који нису на лечењу $U_1(t)$ и корисници хероина који су на лечењу $U_2(t)$, при чему је корисник хероина свака особа која злоупотребљава хероин или је зависна од њега.

У радовима [23] и [48] формулисан је модификован Вајт–Комиски хероински модел са једним временски расподељеним кашњењем. Временско кашњење се уводи да се опише време које прође од завршетка рехабилитације особе која је користила хероин до поновног коришћења хероина. Да би модел био што реалнији Фанг[56] и остали су у раду [16] узели у обзир додатно временско кашњење које је повезано са временом потребним за подложног појединца да постане хероински зависник. Претпоставља се да су оба кашњења коначна и независна.

Детерминистички модел који описује динамику развоја хероинске зависности, који је разматран у раду [16], има следећи облик

$$
\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= \Lambda - \beta S(t)\int_0^{h_1} f(\tau)e^{-(\mu+\delta_1+p)\tau}U_1(t-\tau)d\tau - \mu S(t), \\
\frac{dU_1(t)}{dt} &= \beta S(t)\int_0^{h_1} f(\tau)e^{-(\mu+\delta_1+p)\tau}U_1(t-\tau)d\tau - (\mu+\delta_1+p)U_1(t) \\
&\quad + p\int_0^{h_2} g(\tau)e^{-(\mu+\delta_2)\tau}U_1(t-\tau)d\tau, \\
\frac{dU_2(t)}{dt} &= p\,U_1(t) - (\mu+\delta_2)U_2(t) - p\int_0^{h_2} g(\tau)e^{-(\mu+\delta_2)\tau}U_1(t-\tau)d\tau, \ t \geq 0,
\end{aligned}
\tag{3.1}
$$

са почетним условом

$$S(0)=S^0,\ U_1(\theta)=\varphi(\theta),\ U_2(0)=U_2^0,\ \theta \in [-h,0],\ h = \max\{h_1,h_2\}.$$

Параметри модела (3.1) су позитивне величине које имају следеће значење:

Λ - број појединаца у разматраној популацији који улазе у популацију осетљивих,
β - стопа по којој се постаје корисник хероина,
p - стопа по којој корисници хероина започињу лечење,
δ_1 - стопа смртних исхода корисника хероина који нису на лечењу, насталих услед конзумирања хероина, као и стопа спонтаног престанка уношења хероина,

[56] *Bin Fang*

δ_2 - стопа смртних исхода корисника који су на лечењу, насталих услед конзумирања хероина, као и стопа успешног ,,излечења",
μ - природна стопа смртности подложне популације.

У раду [16] аутори су претпоставили да је прво временско кашњење време потребно да особа постане хероински корисник и то је параметар који узима вредности из коначног интервала $[0, h_1]$, $h_1 > 0$. Отуда, члан који одговара инциденци, за коју се у овом случају претпоставља да је билинеарна, представља јачину инфекције и има облик $\beta S(t)\int_0^{h_1} f(\tau)e^{-(\mu+\delta_1+p)\tau}U_1(t-\tau)d\tau$. Функција f представља густину расподеле инфективности корисника хероина код подложних особа. За функцију f се претпоставља да је ненегативна, непрекидна и да задовољава услов $\int_0^{h_1} f(\tau)d\tau = 1$. Члан $e^{-(\mu+\delta_1+p)\tau}$ представља вероватноћу да ће подложна особа преживети све фазе од тренутка када први пут конзумира хероин до момента када постане зависник од хероина, а који може да изврши утицај и на друге особе из свог окружења да почну да користе хероин.

Друго време кашњења описује време које је потребно да корисник хероина на рехабилитацији поново постане нелечени корисник и узима вредности из коначног интервала $[0, h_2]$. И за функцију g се претпоставља да је ненегативна, непрекидна и да задовољава услов $\int_0^{h_2} g(\tau)d\tau = 1$. Вероватноћа да ће особа преживети од тренутка када отпочне са лечењем зависности до тренутка када се врати поновном коришћењу хероина је $e^{-(\mu+\delta_1)\tau}$. Из тог разлога члан $p\int_0^{h_2} g(\tau)e^{-(\mu+\delta_2)\tau}U_1(t-\tau)d\tau$ представља број корисника хероина на лечењу који се могу вратити у класу корисника хероина који нису на лечењу.

Систем (3.1) има јединствено, ненегативно решење $(S(t), U_1(t), U_2(t))$ за свако $t \geq 0$. Решења система су такође и ултимативно униформно ограничена у конусу Γ, који има следећи облик

$$\Gamma = \left\{ (S, U_1, U_2) \in X \mid S + U_1 + U_2 \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\},$$

где је $X = \mathbb{R}_+ \times C([-h, 0], \mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}_+$ и $C([-h, 0], \mathbb{R}_+)$ Банахов простор непрекидних пресликавања интервала $[-h, 0]$ на $\mathbb{R}_+$ са супремум нормом $||\varphi|| = \sup_{-h\leq\theta\leq 0} |\varphi(\theta)|$.

Ради краћег записивања и лакшег израчунавања, аутори у раду [16] уводе ознаке

$$F(\tau) = f(\tau)e^{-(\mu+\delta_1+p)\tau}, \quad G(\tau) = g(\tau)e^{-(\mu+\delta_2)\tau},$$

при чему важе следеће претпоставке:
1. $F(\tau)$ и $G(\tau)$ су непрекидне функције на $[0, h]$,
2. $F(\tau) \geq 0$, $G(\tau) \geq 0$ за свако $0 \leq \tau \leq h$ и

$$\int_0^{h_1} F(\tau)d\tau = a, \quad \int_0^{h_2} G(\tau)d\tau = b. \tag{3.2}$$

Јасно је да је $0 < a, b < 1$. Репродукциони број $\mathcal{R}_0$ у хероинском епидемиолошком моделу (3.1) представља очекивани број нових корисника хероина у подложној популацији које је изазвао један корисник хероина и једнак је

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\frac{\beta\Lambda a}{\mu}}{\mu + \delta_1 + p(1-b)}.$$

Модел (3.1) има два еквилибријума: E_0 и E^*. Тривијалан еквилибријум $E_0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$ одражава одсуство корисника хероина у популацији. Он је глобално асимптотски стабилан уколико је $\mathcal{R}_0 < 1$. Са друге стране, ендемски еквилибријум карактерише стање у популацији када је присутно ширење хероинске зависности и има облик $E^* = (S^*, U_1^*, U_2^*)$. Компоненте овог еквилибријума су

$$S^* = \frac{\Lambda}{\mu}\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \quad U_1^* = \frac{\mu}{\beta a}(\mathcal{R}_0 - 1), \quad U_2^* = \frac{p\,(1-b)\mu(\mathcal{R}_0 - 1)}{\beta\, a(\mu + \delta_2)}.$$

Еквилибријум E^* је локално асимптотски стабилан уколико је $\mathcal{R}_0 > 1$.

Узроци који доводе до зависности од хероина међу припадницима популације су различити. Међутим, истраживања су показала да комбинација узрока, у првом реду генетских, физичких и еколошких, доводе до објашњења како појединац постаје корисник хероина. Зато је исправно и природно претпоставити да је стопа по којој се постаје корисник хероина β случајна величина. Да би се описала ова врста случајности користи се стохастички модел. Такав модел укључује све факторе животне средине који могу довести до тога да особа постане хероински корисник. Сходно томе, може се конструисати стохастички модел, у чијој је основи детерминистички модел (3.1), да би се испитало како наведени узроци утичу на ширење хероинске зависности. Прецизније, под претпоставком да ће се случајна природа међусобних контаката међу људима испољити кроз коефицијент β, добија се следећи стохастички систем,

$$\begin{aligned}
dS(t) &= \Big[\Lambda - \beta S(t)\int_0^{h_1} F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau - \mu S(t)\Big]dt - \sigma S(t)U_1(t)dw_t, \qquad (3.3)\\
dU_1(t) &= \Big[\beta S(t)\int_0^{h_1} F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau - (\mu+\delta_1+p)U_1(t) + p\int_0^{h_2} G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau\Big]dt\\
&\quad + \sigma S(t)U_1(t)dw_t,\\
dU_2(t) &= \Big[p\,U_1(t) - (\mu+\delta_2)U_2(t) - p\int_0^{h_2} G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau\Big]dt, \ t \geq 0,
\end{aligned}$$

са почетним условом

$$S(0) = S^0, \ U_1(\theta) = \varphi(\theta), \ U_2(0) = U_2^0, \ \theta \in [-h, 0], \ h = \max\{h_1, h_2\}, \qquad (3.4)$$

где уз претходно описане параметре, $\sigma > 0$ представља интензитет шума, $w = \{w_t, t \geq 0\}$ је стандардан Винеров процес и $\mathcal{D}$ је простор $\mathcal{F}_0$-адаптираних функција $\varphi \in \Gamma$.

3.2 Егзистенција, јединственост и ограниченост позитивног решења

Ради испитивања динамике модела (3.3), најпре се показује позитивност и глобалан карактер решења. Коефицијенти система (3.3) не задовољавају услов линеарног раста, иако су локално Липшиц непрекидни. Из тог разлога решење система (3.3) може експлодирати у коначном времену. Да до експлозије ипак не долази, показано је следећом теоремом.

Теорема 3.2.1 *За произвољан почетни услов (3.4) из $\mathcal{D}$, систем (3.3) има јединствено глобално решење $(S(t),\, U_1(t), U_2(t))$, за $t \geq 0$. Штавише, решење остаје у конусу Γ са вероватноћом 1.*

Доказ. На почетку доказа, посматра се локално решење $(S(t), U_1(t), U_2(t))$ система (3.3) за $t \in [0, \tau_\varepsilon)$, где τ_ε представља време експлозије. Увођењем смене $u(t) = \ln S(t)$, $v(t) = \ln U_1(t)$, $z(t) = \ln U_2(t)$ и применом формуле Итоа, систем (3.3) се трансформише у систем

$$\begin{aligned} du(t) &= \Big[\frac{\Lambda}{e^{u(t)}} - \beta \int_0^{h_1} F(\tau) e^{v(t-\tau)} d\tau - \mu - \frac{\sigma^2 e^{2u}}{2}\Big] dt - \sigma e^{v(t)} dw_t, \qquad (3.5)\\ dv(t) &= \Big[\beta e^{u(t)-v(t)} \int_0^{h_1} F(\tau) e^{v(t-\tau)} d\tau - (\mu + \delta_1 + p) + \frac{p}{e^{v(t)}} \int_0^{h_2} G(\tau) e^{v(t-\tau)} d\tau\Big] dt \\ &\quad + \sigma e^{u(t)} dw_t, \\ dz(t) &= \Big[p\, e^{u(t)-z(t)} - (\mu + \delta_2) - \frac{p}{e^{z(t)}} \int_0^{h_2} G(\tau) e^{v(t-\tau)} d\tau\Big] dt,\ t \geq 0, \end{aligned}$$

са почетним условом $u(0) = \ln S^0$, $v(\theta) = \ln \varphi(\theta)$, $\theta \in [-h, 0]$, $h = \max\{h_1, h_2\}$ и $z(0) = \ln U_2^0$. Коефицијенти система (3.5) задовољавају локални Липшицов услов, па, самим тим, на основу Теореме 1.5.5 постоји јединствено локално решење $(u(t), v(t), z(t))$ за $t \in [0, \tau_\varepsilon)$. На основу формуле Итоа закључује се да је и $(S(t), U_1(t), U_2(t)) = (e^{u(t)}, e^{v(t)}, e^{z(t)})$ јединствено, позитивно локално решење система (3.5) за $t \in [0, \tau_\varepsilon)$ са почетним условом (3.4).

Нека

$$N(t) = S(t) + U_1(t) + U_2(t)$$

означава укупан број високоризичне људске популације у тренутку t. Сабирањем свих једначина система (3.3) добија се

$$\frac{dN(t)}{dt} = \Lambda - \mu N(t) - \delta_1 U_1(t) - \delta_2 U_2(t).$$

Како је решење система (3.3) позитивно за $t \in [0, \tau_\varepsilon)$, то важи да је

$$\frac{dN(t)}{dt} < \Lambda - \mu N(t).$$

На основу Теореме 1.4.6 (Теорема упоређивања за диференцијалне једначине), важи

$$N(t) < \frac{\Lambda}{\mu} + \left(S^0 + \varphi(0) + U_2^0 - \frac{\Lambda}{\mu}\right) e^{-\mu t},\ t \in [0, \tau_\varepsilon).$$

Како је за $\theta \in [-h, 0]$, $h = \max\{h_1, h_2\}$, $(S^0, \varphi(\theta), U_2^0) \in \mathcal{D}$, то је $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ за $t \in [0, \tau_\varepsilon)$ скоро извесно. Дакле, решење система (3.3), поред својства локалне позитивности, поседује и особину локалне ограничености.

Због своје сложености, у наставку ће систем (3.3) бити поједностављен редуковањем, с обзиром на чињеницу да се из треће једначине система може израчунати

$$U_2(t) = p \int_0^{h_2} g(\tau) \int_{t-\tau}^{t} e^{-(\mu+\delta_2)(t-s)} U_1(s) ds\, d\tau > 0,\ t \geq 0,$$

при чему је

$$U_2(0) = p\int_0^{h_2} g(\tau)\int_{-\tau}^0 e^{(\mu+\delta_2)s}\, U_1(s)ds\, d\tau.$$

Имајући у виду да је $U_2(t)$ потпуно одређено са $U_1(t)$, за $t \geq -h$, то је довољно анализирати систем (3.3) без треће једначине, тј. систем

$$\begin{aligned} dS(t) &= \Big[\Lambda - \beta S(t)\int_0^{h_1} F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau - \mu S(t)\Big]dt - \sigma S(t)U_1(t)dw_t, \qquad (3.6)\\ dU_1(t) &= \Big[\beta S(t)\int_0^{h_1} F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau - (\mu+\delta_1+p)U_1(t) + p\int_0^{h_2} G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau\Big]dt\\ &\quad + \sigma S(t)U_1(t)dw_t,\ t \geq 0, \end{aligned}$$

са почетним условом

$$S(0) = S^0,\ U_1(\theta) = \varphi(\theta),\ \theta \in [-h, 0],\ h = \max\{h_1, h_2\}. \qquad (3.7)$$

Да би се показало да је решење система (3.6) $(S(t), U_1(t))$, за $t \geq 0$, са почетним условом (3.7), глобално потребно је доказати да је $\tau_\varepsilon = \infty$ скоро извесно.

Нека је $k_0 > 0$ довољно велики број тако да се вредности S^0 и $\varphi(\theta), \theta \in [-h, 0]$, налазе унутар интервала $\left[\frac{1}{k_0}, \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{1}{k_0}\right]$. За произвољан цео број $k \geq k_0$ дефинише се време заустављања

$$\tau_k = \inf\left\{t \in [0, \tau_\varepsilon) : S(t) \notin \left(\frac{1}{k}, \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{1}{k}\right) \text{ или } U_1(t) \notin \left(\frac{1}{k}, \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{1}{k}\right)\right\},$$

при чему, $\emptyset$ означава празан скуп и важи да је $\inf\emptyset = \infty$.

Очигледно, τ_k расте када $k \to \infty$. Нека је $\tau_\infty = \lim_{k\to\infty}\tau_k$. Тада је $\tau_\infty \leq \tau_\varepsilon$ скоро извесно.

Уколико је $\tau_\infty = \infty$ скоро извесно, тада је $\tau_\varepsilon = \infty$ скоро извесно и $(S(t), U_1(t)) \in \overline{\Gamma}$ скоро извесно за $t \geq 0$, где је

$$\overline{\Gamma} = \left\{(S, U_1) \in X \mid S(t) + U_1(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}\right\}.$$

На основу изложеног, неопходно је показати да је $\tau_\infty = \infty$ скоро извесно. Уколико ово тврђење не би било тачно, тада би постојао пар позитивних константи $T > 0$ и $\varepsilon \in (0, 1)$ таквих је да $\mathbb{P}\{\tau_\infty \leq T\} > \varepsilon$. Тада, постоји цео број $k_1 \geq k_0$, тако да је

$$\mathbb{P}\{\tau_\infty \leq T\} \geq \varepsilon \text{ за свако } k \geq k_1. \qquad (3.8)$$

Дефинише се функција $V \in C^2(\mathbb{R}^2_+, \mathbb{R}_+)$ на следећи начин

$$V(S, U_1) = \frac{1}{S} + \frac{1}{\frac{\Lambda}{\mu} - S} + \frac{1}{U_1} + \frac{1}{\frac{\Lambda}{\mu} - U_1}.$$

Ради једноставнијег записа уводе се ознаке

$$I_1(t) = \int_0^{h_1} F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau,\ I_2(t) = \int_0^{h_2} G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau.$$

Применом формуле Итоа на функцију V добија се

$$dV(S,U_1)=LV(S,U_1)dt+\sigma SU_1\left(\frac{1}{S^2}-\frac{1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-S)^2}-\frac{1}{U_1^2}+\frac{1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}\right)dw_t,$$

при чему је LV облика

$$\begin{aligned}LV(S,U_1)=&-\frac{\Lambda}{S^2}+\frac{\beta I_1+\mu}{S}+\frac{\Lambda-\mu S}{(\frac{\Lambda}{\mu}-S)^2}-\frac{\beta SI_1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-S)^2}+\frac{\sigma^2U_1^2}{S}+\frac{\sigma^2S^2U_1^2}{(\frac{\Lambda}{\mu}-S)^3}+\frac{\mu+\delta_1+p}{U_1}-\frac{pI_2}{U_1^2}\\&-\frac{\beta SI_1}{U_1^2}+\frac{\beta SI_1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}-\frac{(\mu+\delta_1+p)U_1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}+\frac{pI_2}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}+\frac{\sigma^2S^2U_1^2}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^3}+\frac{\sigma^2S^2}{U_1}.\end{aligned}$$

Уколико се у претходној једнакости занемаре неки непозитивни чланови, добија се

$$\begin{aligned}LV(S,U_1)\le&\frac{\beta I_1+\mu}{S}+\frac{\mu}{\frac{\Lambda}{\mu}-S}+\frac{\mu+\delta_1+p}{U_1}+\frac{\beta SI_1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}-\frac{(\mu+\delta_1+p)U_1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}\\&+\frac{pI_2}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}+\frac{\sigma^2U_1^2}{S}+\frac{\sigma^2S^2U_1^2}{(\frac{\Lambda}{\mu}-S)^3}+\frac{\sigma^2S^2U_1^2}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^3}+\frac{\sigma^2S^2}{U_1}.\end{aligned}$$

Имајући у виду да је $S+U_1\le\frac{\Lambda}{\mu}$ на $[0,\tau_k)$, закључује се да је $S\le\frac{\Lambda}{\mu}-U_1$ и $U_1\le\frac{\Lambda}{\mu}-S$. Применом елементарне неједнакости $\frac{x}{1+x^2}\le\frac{1}{2}$ добија се

$$\begin{aligned}LV(S,U_1)\le&\frac{2\beta I_1+\mu+2\sigma^2U_1^2}{S}+\frac{\mu+\delta_1+p+2\sigma^2S^2}{U_1}+\frac{\mu}{\frac{\Lambda}{\mu}-S}\\&+\frac{pI_2-(\mu+\delta_1+p)U_1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}+pU_1.\end{aligned}$$

Како је $S(t)\le\frac{\Lambda}{\mu}$ и $U_1(t)\le\frac{\Lambda}{\mu}$ за $t\in[0,\tau_k)$, важи

$$\begin{aligned}2\beta I_1&=2\beta\int_0^{h_1}F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau\le2\beta\frac{\Lambda}{\mu}\int_0^{h_1}F(\tau)d\tau=\frac{2\beta\Lambda a}{\mu},\\pI_2&=p\int_0^{h_2}G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau\le p\frac{\Lambda}{\mu}\int_0^{h_2}G(\tau)d\tau=p\,b\frac{\Lambda}{\mu},\end{aligned}$$

тако да

$$\begin{aligned}LV(S,U_1)\le&\frac{\frac{2\beta\Lambda a}{\mu}+\mu+2\sigma^2(\frac{\Lambda}{\mu})^2}{S}+\frac{\mu+\delta_1+p+2\sigma^2(\frac{\Lambda}{\mu})^2}{U_1}+\frac{\mu}{\frac{\Lambda}{\mu}-S}\\&+\frac{p\,b\frac{\Lambda}{\mu}-(\mu+\delta_1+p)U_1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}+p\frac{\Lambda}{\mu}.\end{aligned}$$

Како је $pb\le\mu+\delta_1+p$ за $t\in[0,\tau_k)$, то је

$$\begin{aligned}LV(S,U_1)\le&\frac{\frac{2\beta\Lambda a}{\mu}+\mu+2\sigma^2(\frac{\Lambda}{\mu})^2}{S}+\frac{\mu+\delta_1+p+2\sigma^2(\frac{\Lambda}{\mu})^2}{U_1}\\&+\frac{\mu}{\frac{\Lambda}{\mu}-S}+\frac{\mu+\delta_1+p}{\frac{\Lambda}{\mu}-U_1}+\frac{p\Lambda}{\mu}.\end{aligned}$$

Нека је $K_1 = \max\left\{\frac{2\beta\Lambda a}{\mu} + \mu + 2\sigma^2(\frac{\Lambda}{\mu})^2, \mu+\delta_1+p+2\sigma^2(\frac{\Lambda}{\mu})^2\right\}$ и $K_2 = \frac{p\Lambda}{\mu}$. Тада је

$$\begin{aligned} dV(S,U_1) \leq & (K_1 V(S,U_1)+K_2)dt \\ & +\sigma S U_1\left(\frac{1}{S^2}-\frac{1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-S)^2}-\frac{1}{U_1^2}+\frac{1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1)^2}\right)dw_t. \end{aligned} \tag{3.9}$$

Интеграцијом израза (3.9) од 0 до $\tau_k \wedge T$, следи

$$\begin{aligned} & V(S(\tau_k\wedge T), U_1(\tau_k\wedge T)) \\ & \quad \leq V(S^0, \varphi(0)) + \int_0^{\tau_k\wedge T}(K_1 V(S(z),U_1(z))+K_2)dz \\ & \quad\quad +\sigma\int_0^{\tau_k\wedge T} S(z)U_1(z)\left(\frac{1}{S^2(z)}-\frac{1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-S(z))^2}-\frac{1}{U_1^2(z)}+\frac{1}{(\frac{\Lambda}{\mu}-U_1(z))^2}\right)dw_z. \end{aligned}$$

Израчунавањем очекивања добија се

$$\begin{aligned} & \mathbb{E}V(S(\tau_k\wedge T), U_1(\tau_k\wedge T)) \\ & \quad\quad \leq V(S^0, \varphi(0)) + \int_0^{T}(K_1 \mathbb{E}V(S(\tau_k\wedge z),U_1(\tau_k\wedge z))+K_2)dz. \end{aligned}$$

Теорема 1.10.1 (неједнакост Гронвал-Белмана) имплицира

$$\mathbb{E}V(S(\tau_k\wedge T), U_1(\tau_k\wedge T)) \leq [V(S^0,\varphi(0))+K_2 T]e^{K_1 T}. \tag{3.10}$$

Дефинише се догађај $\Omega_k = \{\tau_k \leq T\}$ за $k \geq k_1$. На основу (3.8) добија се $\mathbb{P}(\Omega_k) \geq \varepsilon$. Очигледно да за $\omega \in \Omega_k$ бар једном $S(\tau_k,\omega)$ или $U_1(\tau_k,\omega)$ узима вредност $\frac{1}{k}$ или $\frac{\Lambda}{\mu}-\frac{1}{k}$. Због тога је

$$V(S(\tau_k),U_1(\tau_k)) \geq \left(k+\frac{1}{\frac{\Lambda}{\mu}-\frac{1}{k}}\right).$$

На основу (3.8) и (3.10) следи

$$\begin{aligned} \infty > \left[V(S^0,\varphi(0))+K_2 T\right] e^{K_1 T} & \geq \mathbb{E}[I_{\Omega_k(\omega)}V(S(\tau_k),U_1(\tau_k))] \\ & \geq \varepsilon\left(k+\frac{1}{\frac{\Lambda}{\mu}-\frac{1}{k}}\right), \end{aligned}$$

где I_{Ω_k} означава индикатор догађаја Ω_k. Када $k\to\infty$ добија се

$$\infty > \left[V(S^0,\varphi(0))+K_2 T\right] e^{K_1 T} \geq \infty,$$

што доводи до контрадикције, тако да је $\tau_\infty = \infty$ скоро извесно. Коначно, како је показано да важи $(S(t),U_1(t)) \in \overline{\Gamma}$, то је $(S(t),U_1(t),U_2(t)) \in \Gamma$ за $t \geq 0$ и $\limsup_{t\to\infty} N(t) = \frac{\Lambda}{\mu}$, чиме је тврђење доказано. $\diamondsuit$

3.3 Стабилност еквилибријума без корисника хероина

У овом поглављу се одређују услови за коефицијенте система (3.6) под којима је еквилибријум $E_0' = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0\right)$ стохастички стабилан, као и под којима решење система (3.6) конвергира у средњем ка E_0'. Увођењем смене

$$x = S - \frac{\Lambda}{\mu}, \quad y = U_1,$$

систем (3.6) се центрира око $E_0' = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0\right)$ и постаје

$$\begin{aligned} dx(t) &= \left[-\beta\left(x(t)+\frac{\Lambda}{\mu}\right)\int_0^{h_1} F(\tau)y(t-\tau)d\tau - \mu x(t)\right]dt - \sigma\left(x(t)+\frac{\Lambda}{\mu}\right)y(t)dw_t, \qquad (3.11)\\ dy(t) &= \left[\beta\left(x(t)+\frac{\Lambda}{\mu}\right)\int_0^{h_1} F(\tau)y(t-\tau)d\tau - (\mu+\delta_1+p)y(t) + p\int_0^{h_2} G(\tau)y(t-\tau)d\tau\right]dt \\ &\quad + \sigma\left(x(t)+\frac{\Lambda}{\mu}\right)y(t)dw_t, \ t \geq 0, \end{aligned}$$

са почетним условом $x(0)=S^0-\frac{\Lambda}{\mu}$, $y(\theta)=\varphi(\theta)$, $\theta\in[-h,0]$, где је $h=\max\{h_1,h_2\}$.

Да би се испитала стохастичка стабилност тривијалног еквилибријума E_0' система (3.6), испитаће се стохастичка стабилност тривијалног решења система (3.11). Линеаризован систем система (3.11) има облик

$$\begin{aligned} dX(t) &= \left[-\beta\frac{\Lambda}{\mu}\int_0^{h_1} F(\tau)Y(t-\tau)d\tau - \mu X(t)\right]dt - \sigma\frac{\Lambda}{\mu}Y(t)dw_t, \qquad (3.12)\\ dY(t) &= \left[\beta\frac{\Lambda}{\mu}\int_0^{h_1} F(\tau)Y(t-\tau)d\tau - (\mu+\delta_1+p)Y(t) + p\int_0^{h_2} G(\tau)Y(t-\tau)d\tau\right]dt \\ &\quad + \sigma\frac{\Lambda}{\mu}Y(t)dw_t, \ t \geq 0. \end{aligned}$$

У наставку су добијени услови за коефицијенте система који обезбеђују асимптотску средње-квадратну стабилност тривијалног решења линеаризованог система (3.12).

Теорема 3.3.1 *Нека параметри система (3.12) задовољавају услов $\mathcal{R}_0 < 1$ и нека је*

$$\sigma^2 < \frac{2\mu^2}{\Lambda^2}\left(\mu + \delta_1 + p\,(1-b)\right)(1-\mathcal{R}_0)\,. \qquad (3.13)$$

Тада је тривијално решење система (3.12) асимптотски средње-квадратно стабилно.

Доказ. Да би се показала асимптотска средње-квадратна стабилност тривијалног решења система (3.12) неопходно је конструисати одговарајући функционал Љапунова за наведени систем. Посматра се функција Љапунова $V_1(X,Y)$ која има следећи облик

$$V_1(X,Y) = \frac{1}{2}\left(X^2 + AY^2\right),$$

где је A позитивна константа која ће бити изабрана у наставку доказа. Применом оператора L, добија се

$$LV_1 = -\mu X^2 - \left[A\left(\mu+\delta_1+p-\frac{\sigma^2\Lambda^2}{2\mu^2}\right)-\frac{\sigma^2\Lambda^2}{2\mu^2}\right]Y^2-\frac{\beta\Lambda}{\mu}X\int_0^{h_1}F(\tau)Y(t-\tau)d\tau$$
$$+A\frac{\beta\Lambda}{\mu}Y\int_0^{h_1}F(\tau)Y(t-\tau)d\tau+ApY\int_0^{h_2}G(\tau)Y(t-\tau)d\tau.$$

Очигледно, на основу Теореме 3.2.1 важи да је $X(t)\leq 0$ за $t\geq 0$ и $Y(t)\geq 0$ за $t\geq -h$. Користећи елементарну неједнакост $\pm 2xy\leq \varepsilon x^2+\frac{y^2}{\varepsilon}$, $\varepsilon>0$, и (3.2) добија се

$$LV_1 \leq -\left(\mu-\varepsilon\frac{\beta\Lambda a}{2\mu}\right)X^2-\left[A\left(\mu+\delta_1+p-\frac{\beta\Lambda a}{2\mu}-\frac{pb}{2}-\frac{\sigma^2\Lambda^2}{2\mu^2}\right)-\frac{\sigma^2\Lambda^2}{2\mu^2}\right]Y^2$$
$$+\left(A+\frac{1}{\varepsilon}\right)\frac{\beta\Lambda}{2\mu}\int_0^{h_1}F(\tau)Y^2(t-\tau)d\tau+\frac{1}{2}Ap\int_0^{h_2}G(s)Y^2(t-\tau)d\tau,$$

при чему је ε позитивна константа која ће касније бити изабрана. Функционал V_2 треба одабрати тако да се елиминишу чланови који садрже кашњење, тј.

$$V_2(t) = \left(A+\frac{1}{\varepsilon}\right)\frac{\beta\Lambda}{2\mu}\int_0^{h_1}F(\tau)\int_{t-\tau}^{t}Y^2(s)dsd\tau+\frac{1}{2}Ap\int_0^{h_2}G(\tau)\int_{t-\tau}^{t}Y^2(s)dsd\tau.$$

Коначно,

$$\begin{aligned}LV &= LV_1+LV_2\\ &\leq -\left(\mu-\varepsilon\frac{\beta\Lambda a}{2\mu}\right)X^2\\ &\quad-\left[A\left(\mu+\delta_1+p\,(1-b)-\frac{\beta\Lambda a}{\mu}-\frac{\sigma^2\Lambda^2}{2\mu^2}\right)-\frac{1}{2}\left(\frac{\beta\Lambda a}{\varepsilon\mu}+\frac{\sigma^2\Lambda^2}{\mu^2}\right)\right]Y^2.\end{aligned}$$

Да би се постигло да израз у загради који множи X^2 буде позитиван, константа ε се бира да задовољава услов $0<\varepsilon<\frac{2\mu^2}{\beta\Lambda a}$. Слично, позитивност израза у загради који множи Y^2 гарантована је условом (3.13) уколико константа A задовољава неједнакост

$$A>\frac{\frac{\beta\Lambda a}{\varepsilon\mu}+\frac{\sigma^2\Lambda^2}{\mu^2}}{2\left(\mu+\delta_1+p\,(1-b)-\frac{\beta\Lambda a}{\mu}-\frac{\sigma^2\Lambda^2}{2\mu^2}\right)}.$$

Стога се, на основу Теореме 1.5.2, закључује да је тривијално решење система (3.12) асимптотски средње-квадратно стабилно. $\diamondsuit$

Да би се у теореми која следи извео закључак о стохастичкој стабилности тривијалног еквилибријума система (3.3), потребно је приметити да ако $U_1(t)$ тежи нули са протоком времена тада и $U_2(t)$ такође тежи нули.

На основу сличних разматрања, као и у претходној глави (видети Одељак 2.3.1), наредни резултат дат је без доказа, јер су довољни услови за асимптотску средње–квадратну стабилност тривијалног решења линеаризованог система уједно и довољни услови за стохастичку стабилност тривијалног решења полазног система, уколико је степен нелинеарности система већи од 1.

Теорема 3.3.2 *Нека параметри система (3.3) задовољавају услов (3.13). Тада је еквилибријум E_0 система (3.3) стохастички стабилан.*

Наредна теорема описује други тип конвергенције решења система (3.6) ка еквилибријуму E_0'. У случају када је $\mathcal{R}_0$ довољно блиско броју 1, теорема, која је дата у наставку, даје већи интервал за σ^2 у односу на услов (3.13).

Теорема 3.3.3 *Нека је $(S(t), U_1(t)), t \geq 0$, решење система (3.6) са почетним условом (3.7) и нека важе услови $\mathcal{R}_0 < 1$ и*

$$\sigma^2 < \frac{2\mu^3}{\Lambda^2}\Big(1 + \frac{\mu+\delta_1+p\,(1-b)}{2\mu+\delta_1+p}(1-\mathcal{R}_0)\Big). \tag{3.14}$$

Тада је

$$\lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t S(r)dr = \frac{\Lambda}{\mu} \quad \text{и} \quad \lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t U_1(r)dr = 0 \quad \text{с.и.}$$

Доказ. Дефинише се функционал Љапунова $V = V_1 + AV_2 + V_3$, при чему су

$$V_1(S,U_1) = S - \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{\Lambda}{\mu}\ln\frac{S}{\frac{\Lambda}{\mu}} + U_1 \quad \text{и} \quad V_2(S,U_1) = \frac{1}{2}\Big(S - \frac{\Lambda}{\mu} + U_1\Big)^2.$$

Позитивна константа A и функционал V_3 биће касније изабрани. Применом оператора L на V_1 и V_2, респективно, добија се

$$\begin{aligned}
LV_1 &= -\mu\frac{(S-\frac{\Lambda}{\mu})^2}{S} - (\mu+\delta_1+p)U_1 + \beta\frac{\Lambda}{\mu}\int_0^{h_1}F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau \\
&\quad + p\int_0^{h_2}G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau + \frac{\sigma^2}{2}\frac{\Lambda}{\mu}U_1^2 \\
&\leq -\frac{\mu^2}{\Lambda}\Big(S-\frac{\Lambda}{\mu}\Big)^2 - (\mu+\delta_1+p)U_1 + \beta\frac{\Lambda}{\mu}\int_0^{h_1}F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau \\
&\quad + p\int_0^{h_2}G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau + \frac{\sigma^2}{2}\frac{\Lambda}{\mu}\Big(S-\frac{\Lambda}{\mu}\Big)^2, \\
LV_2 &= -\mu\Big(S-\frac{\Lambda}{\mu}\Big)^2 - (\mu+\delta_1+p)U_1^2 + (2\mu+\delta_1+p)\Big(\frac{\Lambda}{\mu}-S\Big)U_1 \\
&\quad + p\,U_1\int_0^{h_2}G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau - p\left(\frac{\Lambda}{\mu}-S\right)\int_0^{h_2}G(\tau)U_1(t-\tau)d\tau \\
&\leq -\mu\Big(S-\frac{\Lambda}{\mu}\Big)^2 - (\mu+\delta_1+p)U_1^2 + (2\mu+\delta_1+p)\Big(\frac{\Lambda}{\mu} - S\Big)U_1 \\
&\quad + \frac{p\,bU_1^2}{2} + \frac{p}{2}\int_0^{h_2}G(\tau)U_1^2(t-\tau)d\tau.
\end{aligned}$$

Да би се елиминисали чланови који садрже кашњење, уводи се функционал

$$\begin{aligned}
V_3(t) &= \beta\frac{\Lambda}{\mu}\int_0^{h_1}F(\tau)\int_{t-\tau}^t U_1(s)ds\,d\tau + p\int_0^{h_2}G(\tau)\int_{t-\tau}^t U_1(s)ds\,d\tau \\
&\quad + A\frac{p}{2}\int_0^{h_2}G(\tau)\int_{t-\tau}^t U_1^2(s)ds\,d\tau.
\end{aligned}$$

Применом формуле Итоа следи да је

$$dV(t) = LV(t)dt + \sigma\frac{\Lambda}{\mu}U_1(t)dw_t,$$

где је

$$\begin{aligned} LV \le & -\left(\frac{\mu^2}{\Lambda} - \frac{\Lambda}{\mu}\frac{\sigma^2}{2} + A\mu\right)\left(S - \frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 - \left(\mu + \delta_1 + p\,(1-b) - \frac{\beta\Lambda a}{\mu} - A\frac{\Lambda}{\mu}(2\mu + \delta_1 + p)\right)U_1 \\ & - A(\mu + \delta_1 + p\,(1-b))U_1^2. \end{aligned}$$

Да би се елиминисао члан који множи U_1 константа A узима вредност која је дата са $A = \frac{\mu}{\Lambda}(1 - R_0)\frac{\mu + \delta_1 + p\,(1-b)}{2\mu + \delta_1 + p}$. Као последица таквог одабира, добија се оцена

$$dV(t) \le \left(-K_1\left(S(t) - \frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 - K_2U_1^2(t)\right)dt + \sigma\frac{\Lambda}{\mu}U_1(t)dw_t, \tag{3.15}$$

где су $K_1 = (\frac{\mu^2}{\Lambda} - \frac{\Lambda\sigma^2}{2\mu} + A\mu)$ и $K_2 = A(\mu + \delta_1 + p\,(1-b))$. Позитивност константе K_1 обезбеђена је условом (3.14). Интеграцијом неједнакости (3.15) од 0 до t и дељењем обе стране са t добија се

$$\frac{V(t) - V(0)}{t} \le -\frac{K_1}{t}\int_0^t\left(S(r) - \frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 dr - \frac{K_2}{t}\int_0^t U_1^2(r)dr + \frac{M(t)}{t}, \tag{3.16}$$

где је $M(t) = \int_0^t \sigma\frac{\Lambda}{\mu}U_1(r)dw_r$ локални мартингал, $M(0) = 0$ и $\limsup_{t\to\infty}\frac{\langle M,M\rangle_t}{t}$ $\le \sigma^2\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^4 < \infty$ скоро извесно. Применом Теореме 1.1.6 (Строги закон великих бројева за мартингале), добија се $\lim_{t\to\infty}\frac{M(t)}{t} = 0$ скоро извесно.

Применом Теореме 1.10.2 (Хелдерова неједнакост) на (3.16) и израчунавањем граничне вредности када $t \to \infty$, добија се

$$\lim_{t\to\infty}\left[K_1\left(\frac{1}{t}\int_0^t\left(S(r) - \frac{\Lambda}{\mu}\right)dr\right)^2 + K_2\left(\frac{1}{t}\int_0^t U_1(r)dr\right)^2\right] \le 0 \quad c.u.,$$

чиме је доказ завршен. $\diamondsuit$

Напомена 3.3.1 *Уколико важи* $1 - \frac{\mu(2\mu + \delta_1 + p)}{(\mu + \delta_1 + p\,(1-b))(\mu + \delta_1 + p)} < \mathcal{R}_0 < 1$, *тада Теорема 3.3.3 даје шири интервал за* σ^2 *за који решење система (3.6) конвергира ка еквилибријуму* E_0 *него Теорема 3.3.2.*

3.4 Асимптотско понашање решења стохастичког система око позитивног еквилибријума детерминистичког система

Приликом проучавања ширења хероинске зависности, важно је испитати и случај када је употреба хероина присутна у популацији, што заправо представља реалност у свакодневници. У детерминистичком моделу [16] аутори су показали да је ендемски еквилибријум глобално асимптотски стабилан када је $\mathcal{R}_0 > 1$. Стохастички систем (3.6), који је добијен описаном пертурбацијом система (3.1), није наследио ендемски еквилибријум одговарајућег детерминистичког система већ само тривијалан. Из тог разлога се у наставку проучава асимптотско понашање решења стохастичког система (3.6) око ендемског еквилибријума редукованог детерминистичког система (3.1). За добијене услове, решење система (3.6) осцилира око ендемског еквилибријума $\bar{E}^* = (S^*, U_1^*)$ што са практичног становишта значи да је хероинска зависност присутна међу становницима одређене популације.

Теорема 3.4.1 *Нека је $(S(t), U_1(t)), t \geq 0$, решење система (3.6) са почетним условом (3.7) и нека важе услови $\mathcal{R}_0 > 1$ и*

$$\sigma^2 < \frac{2}{\frac{\Lambda}{\mu^2} U_1^*}. \tag{3.17}$$

Тада је

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{1}{t}\mathbb{E}\int_0^t \left(S(r) - \frac{S^*}{1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}U_1^*\sigma^2}\right)^2 dr \leq \frac{\left(\frac{U_1^* S^*}{1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}U_1^*\sigma^2} + \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\right)S^*}{2\frac{\mu^2}{\Lambda}\left(1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}U_1^*\sigma^2\right)}\sigma^2. \tag{3.18}$$

Нека важи и услов

$$b < \frac{\delta_1 + p}{3p}. \tag{3.19}$$

Тада је

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{1}{t}\mathbb{E}\int_0^t (U_1(r) - C_1 U_1^*)^2 dr \leq \left[C_2(S^* + U_1^*)^2\frac{\Lambda}{2\mu^2} + C_1(1-A)U_1^{*2}\right]\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2, \tag{3.20}$$

ако важи:
(I)

$$\mu > \delta_1 + p\,(1-b) \tag{3.21}$$

и
(i)

$$\mathcal{R}_0 > \frac{2\mu}{\mu - \delta_1 - p\,(1-b)}, \tag{3.22}$$

$$\frac{\mu + \delta_1 + p\,(1-b) + \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2}{\mu + 2\delta_1 + 2p - 4p\,b + \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2} < A < 1, \tag{3.23}$$

$$C_1 = \frac{A(\mu+2\delta_1+2p-4p\,b) - (\mu+\delta_1+p\,(1-b))}{P}, \tag{3.24}$$

$$C_2 = \frac{A(\mu+2p\,b) - (\mu+\delta_1+p\,(1-b))}{P}, \tag{3.25}$$

$$P = A\left[\mu+2\delta_1+2p-4p\,b+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2\right] - \left[\mu+\delta_1+p\,(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2\right];$$

или

(*ii*)

$$\frac{3\mu - 2p\,b}{2\,(\mu - \delta_1 - p\,(1-b))} < \mathcal{R}_0 < \frac{2\mu}{\mu - \delta_1 - p(1-b)}, \tag{3.26}$$

$$\max\left\{\frac{\mu+\delta_1+p(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2}{\mu+2\delta_1+2p-4pb+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2}, \frac{2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-3\mu-\delta_1-p(1-b)}{2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-3\mu+2pb}\right\} < A < 1, \tag{3.27}$$

при чему је C_1 *дефинисано у (3.24) и*

$$C_2 = \frac{A\,[2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p\,(1-b))-3\mu+2pb]-[2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-3\mu-\delta_1-p(1-b)]}{P}; \tag{3.28}$$

или

(*iii*)

$$1 < \mathcal{R}_0 < \frac{3\mu - 2p\,b}{2\,(\mu - \delta_1 - p\,(1-b))}, \tag{3.29}$$

док константа A *задовољава услов (3.23),* C_1 *је дефинисано у (3.24) и* C_2 *као у (3.28);*

(*II*)

$$\mu \le \delta_1 + p\,(1-b)\,, \tag{3.30}$$

A *задовољава услов (3.23), док су* C_1 *и* C_2 *дефинисане као у (3.24) и (3.28), респективно.*

Доказ. Нека је функција $V_1 \in C^2(\mathbb{R}^2_+, \mathbb{R}_+)$ дефинисана са

$$V_1(S,U_1) = S - S^* - S^* \ln\frac{S}{S^*} + U_1 - U_1^* - U_1^* \ln\frac{U_1}{U_1^*}.$$

Ненегативност ове функције следи из својства функције $\Psi(u) = u - 1 - \ln u \ge 0$, за $u > 0$. Имајући у виду да је $\Lambda = \beta S^* U_1^*\,a + \mu\,S^*$ и $(\mu + \delta_1 + p)U_1^* = \beta S^* U_1^* a + p\,b\,U_1^*$, добија се

$$\begin{aligned} LV_1 = {}& -\mu\frac{(S-S^*)^2}{S} + \beta S^* U_1^* \int_0^{h_1} F(\tau)\Big[2 - \frac{S^*}{S} + \frac{U_1(t-\tau)}{U_1^*} - \frac{S}{S^*}\cdot\frac{U_1(t-\tau)}{U_1}\Big] d\tau \\ & + p\,U_1^* \int_0^{h_2} G(\tau)\Big[1 - \frac{U_1(t-\tau)}{U_1} + \frac{U_1(t-\tau)}{U_1^*}\Big] d\tau - (\mu+\delta_1+p)U_1 + \frac{\sigma^2}{2}(S^* U_1^2 + U_1^* S^2). \end{aligned}$$

Да би се елиминисали изрази који садрже кашњење, уводи се функционал V_2 облика

$$\begin{aligned} V_2(t) = {}& \beta S^* U_1^* \int_0^{h_1} F(\tau) \int_{t-\tau}^{t} \left(\frac{U_1(s)}{U_1^*} - 1 - \ln\frac{U_1(s)}{U_1^*}\right) ds d\tau \\ & + p U_1^* \int_0^{h_2} G(\tau) \int_{t-\tau}^{t} \left(\frac{U_1(s)}{U_1^*} - 1 - \ln\frac{U_1(s)}{U_1^*}\right) ds d\tau. \end{aligned}$$

Сабирањем функционала V_1 и V_2 дефинише се нови функционал Љапунова $V = V_1 + V_2$ за који је

$$
\begin{aligned}
LV =& -\mu\frac{(S-S^*)^2}{S}\\
&+\beta S^* U_1^* \int_0^{h_1} F(\tau)\Big[1-\frac{S^*}{S}-\frac{S}{S^*}\cdot\frac{U_1(t-\tau)}{U_1}+1-\ln\frac{U_1}{U_1^*}+\ln\frac{U_1(t-\tau)}{U_1^*}\Big]d\tau\\
&+p\,U_1^*\int_0^{h_2} G(\tau)\Big[1-\frac{U_1(t-\tau)}{U_1}-\ln\frac{U_1}{U_1^*}+\ln\frac{U_1(t-\tau)}{U_1^*}\Big]d\tau+\frac{\sigma^2}{2}\left(S^* U_1^2+U_1^* S^2\right),
\end{aligned}
$$

при чему се користи једнакост $[\beta S^* a-(\mu+\delta_1+p\,(1-b))]\,U_1^*=0$. Како је $-\Psi(u)\leq 0$ и $U_1(t)\leq\frac{\Lambda}{\mu}$, $t\geq 0$, добија се

$$
\begin{aligned}
LV \leq& -\frac{\mu^2}{\Lambda}(S-S^*)^2+\frac{\sigma^2}{2}U_1^* S^2+\frac{\sigma^2}{2}S^*\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\\
&+\beta S^* U_1^*\int_0^{h_1}F(\tau)\Big[1-\frac{S^*}{S}+\ln\frac{S^*}{S}+\ln\frac{S}{S^*}-\frac{S}{S^*}\cdot\frac{U_1(t-\tau)}{U_1}+1+\ln\frac{U_1(t-\tau)}{U_1}\Big]d\tau\\
&+p\,U_1^*\int_0^{h_2}G(\tau)\Big[1-\frac{U_1(t-\tau)}{U_1}+\ln\frac{U_1(t-\tau)}{U_1}\Big]d\tau\\
\leq& -\left(\frac{\mu^2}{\Lambda}-\frac{\sigma^2}{2}U_1^*\right)\left(S-\frac{S^*}{1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}\,U_1^*\,\sigma^2}\right)^2+\left(\frac{U_1^* S^*}{1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}\,U_1^*\sigma^2}+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\right)S^*\frac{\sigma^2}{2}. \quad (3.31)
\end{aligned}
$$

Према томе,

$$
\begin{aligned}
dV(t)\leq&\left[-\left(\frac{\mu^2}{\Lambda}-\frac{\sigma^2}{2}U_1^*\right)\left(S(t)-\frac{S^*}{1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}\,U_1^*\sigma^2}\right)^2+M_\sigma\right]dt \quad (3.32)\\
&+\sigma\left(S^*\,U_1(t)-U_1^* S(t)\right)dw_t,
\end{aligned}
$$

где је $M_\sigma=\left(\frac{U_1^*\,S^*}{1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}\,U_1^*\,\sigma^2}+(\frac{\Lambda}{\mu})^2\right)S^*\frac{\sigma^2}{2}$. Интеграцијом неједнакости (3.32) од 0 до t и израчунавањем очекивања добија се

$$
0\leq\mathbb{E}V(t)\leq V(0)-\Big(\frac{\mu^2}{\Lambda}-\frac{\sigma^2}{2}U_1^*\Big)\mathbb{E}\int_0^t\Big(S(r)-\frac{S^*}{1-\frac{\Lambda}{2\mu^2}\,U_1^*\sigma^2}\Big)^2 dr+M_\sigma\,t.
$$

Коначно, уколико се обе стране у последњем изразу поделе са t и ако се израчуна гранична вредност када $t\to\infty$, тада се израз (3.18) директно добија применом услова (3.17), чиме је завршен први део доказа.

На основу (3.31) следи да је

$$
LV\leq-\frac{\mu^2}{\Lambda}\,(S-S^*)^2+\frac{\sigma^2}{2}\,(S^*+U_1^*)\Big(\frac{\Lambda}{\mu}\Big)^2,
$$

одакле се израчунавањем математичког очекивања добија

$$
0\leq\mathbb{E}V(t)\leq V(0)-\frac{\mu^2}{\Lambda}\mathbb{E}\int_0^t\left(S(r)-S^*\right)^2 dr+\frac{\sigma^2}{2}\,(S^*+U_1^*)\Big(\frac{\Lambda}{\mu}\Big)^2 t.
$$

Коначно, закључак је

$$
\limsup_{t\to\infty}\frac{1}{t}\mathbb{E}\int_0^t\left(S(r)-S^*\right)^2 dr\leq\frac{\sigma^2}{2}\,(S^*+U_1^*)\,\frac{\Lambda^3}{\mu^4}. \quad (3.33)
$$

Заменом $x = S-S^*$ и $y = U_1-U_1^*$ у систем (3.6) и коришћењем релације $\Lambda = \beta S^* U_1^* a + \mu S^*$, добија се следећи систем

$$\begin{aligned} dx(t) &= [-(\mu+\beta U_1^* a)\,x(t)-\beta x(t) I_1(t)-\beta S^* I_1(t)]dt \\ &\quad -\sigma\,(x(t)+S^*)(y(t)+U_1^*)\,dw_t, \\ dy(t) &= [\beta U_1^* a x(t)-(\mu+\delta_1+p)y(t)+\beta x(t) I_1(t)+\beta S^* I_1(t)+p\,I_2(t)]dt \\ &\quad +\sigma\,(x(t)+S^*)(y(t)+U_1^*)\,dw_t, \end{aligned} \tag{3.34}$$

са почетним условом $x(0) = S^0 - S^*$, $y(\theta) = \varphi(\theta) - U_1^*$, $\theta \in [-h, 0]$, при чему су уведене ознаке $I_1(t) = \int_0^{h_1} F(\tau) y(t-\tau) d\tau$, $I_2(t) = \int_0^{h_2} G(\tau) y(t-\tau) d\tau$.

Уводи се функција Љапунова $V_3 \in C^2(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}_+)$

$$V_3(x, y) = x^2 + Ay^2 + Bxy,$$

при чему су A и B позитивне константе које ће бити одређене касније. Функција V_3 је позитивна уколико за A и B важи $A > \frac{B^2}{4}$. Тада је

$$\begin{aligned} LV_3 &= -[2\mu+(2-B)\beta U_1^* a]x^2 - 2A(\mu+\delta_1+p)y^2 + (B-2)\beta x^2 I_1 + (B-2)\beta S^* x I_1 \\ &\quad +(2A-B)\beta S^* y I_1 + Bp\,x I_2 + 2Ap\,y I_2 + (2A-B)\beta x y I_1 \\ &\quad +[(2A-B)\beta U_1^* a - B(2\mu+\delta_1+p)]xy + (1+A-B)\sigma^2 (x+S^*)^2 (y+U_1^*)^2. \end{aligned}$$

Да би се елиминисали неки од чланова у последњој једнакости који садрже интеграл I_1 потребно је изабрати да је $2A = B$. На основу $A > \frac{B^2}{4}$ и $2A = B$ закључује се да је $A \in (0, 1)$. Стога је

$$\begin{aligned} LV_3 &= -2[\mu+(1-A)\,\beta U_1^* a]\,x^2 - 2A(\mu+\delta_1+p)y^2 - 2(1-A)\,\beta x^2 I_1 - 2(1-A)\,\beta S^* x I_1 \\ &\quad + 2A\,p\,x I_2 + 2A\,p\,y I_2 - 2A\,(2\mu+\delta_1+p)\,xy + (1-A)\sigma^2\,(x+S^*)^2\,(y+U_1^*)^2. \end{aligned}$$

Како је $-S^* < x = S - S^* \leq \frac{\Lambda}{\mu} - S^*$ и $-U_1^* < y = U_1 - U_1^* \leq \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*$, то важи да је

$$|x| \leq \max\left\{S^*, \frac{\Lambda}{\mu} - S^*\right\} \quad \text{и} \quad |y| \leq \max\left\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\right\}. \tag{3.35}$$

На основу (3.35) и елементарне неједнакости (1.39) следи да је

$$\begin{aligned} LV_3 &\leq \Big[-2\mu - 2\,(1-A)\beta U_1^* a + 2\beta a(1-A)\max\Big\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\Big\} + (1-A)\beta S^* a \\ &\quad + ApB + A(2\mu+\delta_1+p)\Big]x^2 - A(\delta_1 + p\,(1-b))y^2 + (1-A)\beta S^* \int_0^{h_1} F(\tau) y^2(t-\tau) d\tau \\ &\quad + 2Ap \int_0^{h_2} G(\tau) y^2(t-\tau) d\tau + (1-A)\sigma^2 (x+S^*)^2 (y+U_1^*)^2. \end{aligned}$$

У циљу елиминисања чланова са кашњењем, уводи се функционал

$$V_4(t) = (1-A)\,\beta S^* \int_0^{h_1} F(\tau) \int_{t-\tau}^t y^2(s) ds\, d\tau + 2Ap \int_0^{h_2} G(\tau) \int_{t-\tau}^t y^2(s) ds\, d\tau.$$

За функционал $W = V_3 + V_4$ добија се

$$
\begin{aligned}
LW \leq &\Big[A\Big(2\beta U_1^* a - 2\beta a \max\Big\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\Big\} - \beta S^* a + p\, b + 2\mu + \delta_1 + p\Big) \\
&\quad -2\mu - 2\beta U_1^* a + \beta S^* a + 2\beta a \max\Big\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\Big\}\Big] x^2 \\
&\quad - \Big[A(\delta_1 + p\,(1-b) + \beta S^* a - 2p\, b) - \beta S^* a\Big] y^2 \qquad (3.36) \\
&\quad + (1-A)\,\sigma^2 (x + S^*)^2\,(y + U_1^*)^2.
\end{aligned}
$$

(I) Нека важи услов (3.21).

(i) Услов (3.22) имплицира да је $\max\Big\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\Big\} = U_1^*$ и (3.36) постаје

$$
\begin{aligned}
LW \leq &[A(\mu + 2p\, b) - \mu + \delta_1 + p\,(1-b)]\, x^2 - [A(\mu + 2\delta_1 + 2p - 4p\, b) - (\mu + \delta_1 + p(1-b))] y^2 \\
&+ (1-A)\sigma^2 (x + S^*)^2\,(y + U_1^*)^2.
\end{aligned}
$$

Применом формуле Итоа на функцију W следи

$$
dW(t) = LW(t)dt - 2\,\sigma(1-A)x(t)(x(t) + S^*)(y(t) + U_1^*)\, dw_t. \qquad (3.37)
$$

Интеграцијом једнакости (3.37) од 0 до t, повратком на променљиве S и U_1, израчунавањем очекивања и применом последње неједнакости добија се

$$
\begin{aligned}
0 \leq &\mathbb{E}W(t) \\
\leq &W(0) + [A(\mu + 2p\, b) - \mu + \delta_1 + p\,(1-b)]\mathbb{E}\int_0^t (S(r) - S^*)^2 dr \\
&+ (1-A)\sigma^2 \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 \int_0^t \mathbb{E}U_1^2(r) dr \\
&- [A(\mu + 2\delta_1 + 2p - 4p\, b) - (\mu + \delta_1 + p\,(1-b))]\, \mathbb{E}\int_0^t (U_1(r) - U_1^*)^2\, dr \\
= &W(0) + [A(\mu + 2p\, b) - \mu + \delta_1 + p\,(1-b)]\, \mathbb{E}\int_0^t (S(r) - S^*)^2\, dr \qquad (3.38) \\
&+ C_1(1-A)U_1^{*2} \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 \sigma^2 t \\
&- \Big[A\Big(\mu + 2\delta_1 + 2p - 4p\, b + \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 \sigma^2\Big) - \Big(\mu + \delta_1 + p\,(1-b) + \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 \sigma^2\Big)\Big] \\
&\times \mathbb{E}\int_0^t (U_1(r) - C_1 U_1^*)^2 dr,
\end{aligned}
$$

при чему је константа C_1 дефинисана у (3.24).

Имајући у виду да важи услов (3.19), тада је

$$
\frac{\mu + \delta_1 + p\,(1-b) + \left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2 \sigma^2}{\mu + 2\delta_1 + 2p - 4p\, b + (\frac{\Lambda}{\mu})^2 \sigma^2} > \frac{\mu + \delta_1 + p\,(1-b)}{\mu + 2\delta_1 + 2p - 4p\, b} > \frac{\mu - \delta_1 - p\,(1-b)}{\mu + 2p\, b}.
$$

Услов (3.23) обезбеђује позитивност израза у заградама који множе $(S-S^*)^2$ и $(U_1-U_1^*)^2$. Егзистенција константе A, дате изразом (3.23), следи на основу (3.19). Уколико се обе стране неједнакости (3.38) поделе са t, израчунавањем граничне вредности када $t\to\infty$ и коришћењем (3.33), добија се (3.20), при чему је константа C_2 дата са (3.25).

(ii) Услов $\mathcal{R}_0<\frac{2\mu}{\mu-\delta_1-p\,(1-b)}$ гарантује да је $\max\left\{U_1^*,\frac{\Lambda}{\mu}-U_1^*\right\}=\frac{\Lambda}{\mu}-U_1^*$. На основу $x+S^*\le\frac{\Lambda}{\mu}$, неједнакост (3.36) постаје

$$\begin{aligned}
&LW(t)\\
&\le[A(2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-3\mu+2pb)-2\mathcal{R}_0\,(\mu-\delta_1-p(1-b))+3\mu+\delta_1+p(1-b)]\,x^2\\
&\quad-[A(\mu+2\delta_1+2p-4p\,b)-(\mu+\delta_1+p\,(1-b))]\,y^2+(1-A)\,\sigma^2\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2(y+U_1^*)^2.
\end{aligned}$$

Интеграцијом израза (3.37) од 0 до t, израчунавањем очекивања и применом последње неједнакости, добија се да је

$$\begin{aligned}
0\le\;&\mathbb{E}W(t)\le W(0)\\
&+[A(2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-3\mu+2pb)-(2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-3\mu-\delta_1-p(1-b))]\\
&\quad\times\mathbb{E}\int_0^t(S(r)-S^*)^2dr+C_1(1-A)U_1^{*2}\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2t\\
&-\left[A\left(\mu+2\delta_1+2p-4pb+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2\right)-\left(\mu+\delta_1+p(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2\right)\right]\\
&\quad\times\mathbb{E}\int_0^t(U_1(r)-C_1U_1^*)^2dr,
\end{aligned}$$

при чему је константа C_1 дата изразом (3.24). Услов (3.27) обезбеђује да је израз у загради који множи $\mathbb{E}\int_0^t(U_1(r)-C_1U_1^*)^2dr$ позитиван, док је егзистенција константе $A\in(0,1)$ обезбеђена условом (3.29). Неједнакости (3.26) и (3.27) гарантују да је израз у загради који множи $\mathbb{E}\int_0^t(S(r)-S^*)^2dr$ позитиван. Егзистенција броја $\mathcal{R}_0$ у (3.26) следи на основу услова (3.19) и (3.21) који имплицирају да је $\mu>2p\,b$.

Уколико се обе стране последње неједнакости поделе са t, преласком на граничну вредност када $t\to\infty$ и коришћењем (3.33) добија се (3.20), при чему је константа C_2 дефинисана изразом (3.28).

(iii) Уколико важе услови (3.21) и (3.29) тада је $\max\left\{U_1^*,\frac{\Lambda}{\mu}-U_1^*\right\}=\frac{\Lambda}{\mu}-U_1^*$. За константу A, дату изразом (3.23), оцена (3.20) важи са бројевима C_1 и C_2 датим изразима (3.24) и (3.28), респективно.

(II) Нека је задовољен услов (3.30). Тада је $\max\left\{U_1^*,\frac{\Lambda}{\mu}-U_1^*\right\}=\frac{\Lambda}{\mu}-U_1^*$. Израчунавањем оператора LW и коришћењем неједнакости $x+S^*\le\frac{\Lambda}{\mu}$ на основу (3.36), аналогно као у претходним случајевима, добија се

$$
\begin{aligned}
0 \le \mathbb{E}W(t) \le W(0)&\\
+\Big[A\Big(&-2\mathcal{R}_0(\delta_1+p(1-b)-\mu)-3\mu+2pb\Big)+2\mathcal{R}_0(\delta_1+p(1-b)-\mu)+3\mu+\delta_1+p(1-b)\Big]\\
&\times \mathbb{E}\int_0^t (S(r)-S^*)^2 dr + C_1(1-A)U_1^{*\,2}\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2 t\\
-\Bigg[A&\left(\mu+2\delta_1+2p-4p\,b+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2\right)-\left(\mu+\delta_1+p\,(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2\right)\Bigg]\\
&\times \mathbb{E}\int_0^t (U_1(r)-C_1U_1^*)^2 dr.
\end{aligned}
$$

Услов (3.23) гарантује да је израз у загради који множи $(U_1(r)-C_1U_1^*)^2$ позитиван. Истовремено, за ма које $A<1$ израз у загради који множи $(S(r)-S^*)^2$ је такође позитиван. Слично као у претходним случајевима, закључује се да (3.20) важи са константама C_1 и C_2 датим у (3.24) и (3.28), респективно. $\diamondsuit$

Аутори у раду [16] наглашавају чињеницу да како је b вероватноћа прелаза из класе особа које се лече од хероинске зависности у класу нелечених особа, то је дуготрајан третман корисна мера у контроли ширења коришћења хероина. Пракса је показала да је ова вероватноћа велика, па је из тог разлога услов (3.19) ограничавајући. Да би се овај услов ослабио, посматра се систем (3.34) у неутралном облику, тј.

$$
\begin{aligned}
dx(t) &= [-(\mu+\beta U_1^* a)x(t)-\beta x(t)I_1(t)-\beta S^* I_1(t)]\,dt - \sigma\,(x(t)+S^*)\,(y(t)+U_1^*)\,dw_t,\\
d\left(y(t)+p\int_0^{h_2}G(\tau)\int_{t-\tau}^t y(s)ds\,d\tau\right)&\\
&= [\,\beta U_1^* a x(t)-(\mu+\delta_1+p\,(1-b))y(t)+\beta x(t)I_1(t)+\beta S^* I_1(t)]dt\\
&\quad +\sigma\,(x(t)+S^*)(y(t)+U_1^*)\,dw_t,\ t\ge 0,
\end{aligned}
$$

са почетним условом $x(0)=S^0-S^*$, $y(\theta)=\varphi(\theta)-U_1^*$, $\theta\in[-h,0]$, где је $I_1(t) = \int_0^{h_1} F(\tau)y(t-\tau)d\tau$.

Теорема 3.4.2 *Нека је $(S(t),U_1(t)), t\ge 0$, решење система (3.6) са почетним условом (3.7) и нека важе услови $\mathcal{R}_0>1$ и (3.17). Нека је*

$$
h_2 < \frac{\delta_1+p\,(1-b)}{p\,b(3\mu+2\delta_1+2p\,(1-b))}. \tag{3.39}
$$

Тада (3.20) важи ако је:
(I)

$$
\mu > \delta_1+p\,(1-b) \tag{3.40}
$$

и
(i)

$$
\mathcal{R}_0 > \frac{2\mu}{\mu-\delta_1-p\,(1-b)}, \tag{3.41}
$$

$$\frac{\mu+\delta_1+p\,(1-b)+(\frac{\Lambda}{\mu})^2\sigma^2}{\mu+2\delta_1+2p(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2-(3\mu+2\delta_1+2p(1-b))pbh_2}<A<1, \tag{3.42}$$

$$C_1=\frac{A[\mu+2\delta_1+2p\,(1-b)-(3\mu+2\delta_1+2p\,(1-b))p\,bh_2]-(\mu+\delta_1+p\,(1-b))}{D}, \tag{3.43}$$

$$C_2=\frac{A\mu(1+p\,bh_2)-(\mu-\delta_1-p\,(1-b))}{D}, \tag{3.44}$$

$$D = A\left[\mu+2\delta_1+2p\,(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2-(3\mu+2\delta_1+2p\,(1-b))p\,bh_2\right] \tag{3.45}$$

$$-\left[\mu+\delta_1+p\,(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2\right];$$

(ii)

$$\frac{3\mu+\delta_1+p\,(1-b)}{2\,(\mu-\delta_1-p\,(1-b))}<\mathcal{R}_0<\frac{2\,\mu}{\mu-\delta_1-p\,(1-b)}, \tag{3.46}$$

$$\max\{M,N\}<A<1, \tag{3.47}$$

при чему је

$$M=\frac{\mu+\delta_1+p\,(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2}{\mu+2\delta_1+2p\,(1-b)+\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right)^2\sigma^2-(3\mu+2\delta_1+2p\,(1-b))p\,bh_2},$$

$$N=\frac{2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p\,(1-b))-(3\mu+\delta_1+p\,(1-b))}{2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p\,(1-b))-\mu(3-p\,bh_2)},$$

C_1 *је дефинисано као у (3.43) и*

$$C_2=\frac{F}{D}, \tag{3.48}$$

$$F=A[2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-\mu(3-pbh_2)] \tag{3.49}$$

$$-[2\mathcal{R}_0(\mu-\delta_1-p(1-b))-(3\mu+\delta_1+p(1-b))];$$

(iii)

$$1<\mathcal{R}_0<\frac{\mu(3-p\,bh_2)}{2\,(\mu-\delta_1-p\,(1-b))}, \tag{3.50}$$

константа A *задовољава услов (3.42),* C_1 *је дефинисано као у (3.43) и* C_2 *као у (3.48);*
(iv)

$$\frac{\mu(3-p\,bh_2)}{2\,(\mu-\delta_1-p\,(1-b))}<\mathcal{R}_0<\frac{3\mu+\delta_1+p\,(1-b)}{2\,(\mu-\delta_1-p\,(1-b))}, \tag{3.51}$$

константа A *задовољава услов (3.42),* C_1 *је дефинисано као у (3.43) и* C_2 *као у (3.48); (II)*

$$\mu \leq \delta_1 + p\,(1-b)\,, \tag{3.52}$$

тада важи услов (3.42), док су C_1 и C_2 дате изразима (3.43) и (3.48), респективно.

Доказ. Дефинише се функционал $C^{1,2}([0,\infty)\times\mathbb{R}^2_+,\mathbb{R}_+)$ на следећи начин

$$W(t,x,y) = x^2 + A\left[y + p\int_0^{h_2} G(\tau)\int_{t-\tau}^{t} y(s)ds\,d\tau\right]^2 + Bx\left[y + p\int_0^{h_2} G(\tau)\int_{t-\tau}^{t} y(s)ds\,d\tau\right],$$

где су A и B позитивне константе које ће касније бити изабране. Функционал W је позитиван уколико константе A и B задовољавају услов $A > \frac{B^2}{4}$. Применом оператора L на W, добија се

$$\begin{aligned}
LW =& -(2\mu + (2-B)\beta U_1^* a)x^2 - 2A\,(\mu+\delta_1+p\,(1-b))y^2 + (B-2)\beta x^2 I_1 + (B-2)\beta S^* x I_1\\
&+ (2A-B)\beta xy I_1 + (2A-B)\beta S^* y I_1 + [2A\beta U_1^* a - B(2\mu+\delta_1+p\,(1-b)+\beta U_1^* a)]xy\\
&+ [(2A-B)p\,\beta(x+S^*)I_1 - 2Ap\,(\mu+\delta_1+p\,(1-b))\,y]\int_0^{h_2} G(\tau)\int_{t-\tau}^{t} y(s)dsd\tau\\
&+ [2Ap\,\beta U_1^* a - B(\mu+\beta U_1^* a)p\,]\,x\int_0^{h_2} G(\tau)\int_{t-\tau}^{t} y(s)ds\,d\tau\\
&+ (1+A-B)\sigma^2(x+S^*)^2(y+U_1^*)^2\,.
\end{aligned}$$

Слично као у доказу Теореме 3.4.1, да би се елиминисао што већи број чланова у последњој једнакости који садрже интеграл I_1, потребно је изабрати да је $2A = B$. На основу $A > \frac{B^2}{4}$ и $2A = B$ важи да је $A \in (0,1)$. Тада је,

$$\begin{aligned}
LW =& -2\,(\mu + (1-A)\beta U_1^* a)\,x^2 - 2A\,(\mu+\delta_1+p\,(1-b))\,y^2 - 2(1-A)\,\beta x^2 I_1\\
&- 2(1-A)\,\beta S^* x I_1 - 2A(2\mu+\delta_1+p\,(1-b))\,xy + (1-A)\sigma^2(x+S^*)^2\,(y+U_1^*)^2\\
&- 2Ap\,((\mu+\delta_1+p\,(1-b))\,y + \mu x)\int_0^{h_2} G(\tau)\int_{t-\tau}^{t} y(s)ds\,d\tau.
\end{aligned}$$

Применом неједнакости (3.35), елементарне неједнакости (1.39) и чињенице да је $\tau \leq h_2$, следи

$$\begin{aligned}
LW \leq& -\Big[2(\mu+(1-A)\beta U_1^* a) - (1-A)\beta a\max\Big\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\Big\} - (1-A)\beta S^* a - Apbh_2\mu\\
&\quad - A\,(2\mu+\delta_1+p\,(1-b))\Big]x^2 + Ap\,(2\mu+\delta_1+p\,(1-b))\int_0^{h_2} G(\tau)\int_{t-\tau}^{t} y^2(s)ds\,d\tau\\
&- [A\,(\delta_1+p\,(1-b)) - (1-A)\beta S^* a - A\,(\mu+\delta_1+p\,(1-b))p\,bh_2]y^2\\
&+ (1-A)\sigma^2(x+S^*)^2(y+U_1^*)^2.
\end{aligned}$$

Да би се елиминисали чланови са кашњењем уводи се функционал

$$V_2(t) = Ap\,(2\mu+\delta_1+p\,(1-b))\int_0^{h_2} G(\tau)\int_{t-\tau}^{t}(s-t+\tau)y^2(s)ds\,d\tau.$$

Тада се, за функционал $Q = W + V_2$, добија

$$\begin{aligned}
&LQ \\
&\le \Big[-A\Big(2\beta U_1^* a - 2\beta a \max\Big\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\Big\} - \beta S^* a + 2\mu + \delta_1 + p\,(1-b) + \mu p\, b h_2\Big) \\
&\quad + 2\mu + 2\beta U_1^* a - \beta S^* a - 2\beta a \max\Big\{U_1^*, \frac{\Lambda}{\mu} - U_1^*\Big\}\Big] x^2 + (1-A)\sigma^2 (x+S^*)^2\,(y+U_1^*)^2 \\
&\quad - \Big[A\,(\mu + 2\delta_1 + 2p\,(1-b) - (3\mu + 2\delta_1 + 2p\,(1-b))p\, b h_2) - (\mu + \delta_1 + p\,(1-b))\Big] y^2.
\end{aligned}$$

Даља дискусија је слична са доказом Теореме 3.4.1 па ће из тог разлога детаљи бити изостављени. $\diamondsuit$

3.5 Пример и напомене

Тинејџерске године су обично период експериментисања са разним изазовима, без обзира на родитељски утицај. Из тог разлога оправдана је забринутост родитеља адолесцената да не постану зависни од дроге (метамфетамин, екстази, хероин) [25]. Наведене чињенице представљају разлог због чега Национално анкетирање о употреби дрога и здрављу[57] прикупља информације о недозвољеним употребама наркотика за становнике Сједињених Америчких Држава (САД) са 12 или више година. Ова група људи представљаће општу популацију у овом примеру. Средњи број година који треба да протекне за злоупотребу хероина, имајући у виду када се догодила прва употреба, је 8.5, година а 9.7 година је потребно да протекне да би се развила зависност [108].

У складу са овим чињеницама, уколико се 01.01.2014. изабере као почетни тренутак за овај пример, у групи подложних особа су сви становници САД са 12 и више година који су користили хероин бар једном у животу од 2004. до 2012., али нису постали зависни. Број подложних појединаца S^0 израчунава се као збир броја особа које су први пут користиле хероин али које нису постале зависне, за сваку годину од 2004. до 2012. године. На пример, у 2004. години било је 118 000 особа које су у току протекле године први пут конзумирале хероин [47]. Ако се претпостави да 14% особа које су први пут користиле хероин (не укључујући злоупотребу) остају корисници хероина, број подложних особа за 2004. годину се добија када се израчуна 86% од 118 000. Тада је број подложних особа на дан 01.01.2014. године $S^0 = 1\,032\,860$.

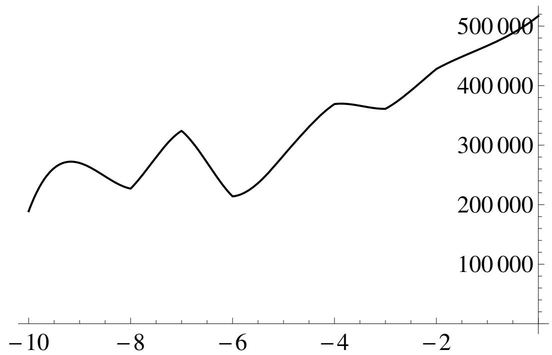
Број појединаца у општој популацији који се придружују подложној популацији за 2013. годину (број особа које су у току претходне године први пут пробале хероин) је $\Lambda = 169\,000$ [47].

Систем (3.1) има два кашњења. Прво време кашњења се користи да опише време које је потребно да подложна особа постане корисник хероина. Имајући у виду да средњи број година од прве употребе хероина па до поновног конзумирања хероина (у међувремену, особа није користила хероин) износи 8.5 година за злоупотребу хероина и 9.7 година за зависност [108], нека је период кашњења $h_1 = 10$ година.

[57] $National\,Survey\,on\,Drug\,Use\,and\,Health\,(NSDUH)$

Друго време кашњења h_2 користи се да се опише време које је неопходно да корисник хероина након лечења (у току трајања третмана за одвикавање корисници хероина су у апстиненцији) поново постане нелечени хероински зависник. Стопа рецидива међу зависницима од хероина је изузетно висока. Студије су показале да стопа рецидива међу зависницима током прва 3 месеца апстиненције достиже високих 90% [24], па се према томе претпоставља да је $h_2 = 0.25$ година. Тада је $h = \max\{h_1, h_2\} = 10$ година.

Почетни услов $U_1(\theta) = \varphi(\theta)$, при чему је $\theta \in [-10, 0]$, представља временску функцију броја хероинских корисника који нису на лечењу. Ту популацију заправо чине особе узраста 12 и више година које су биле зависне од хероина или су га злоупотребљавале у периоду од 2003. до 2013. године. Из тог разлога се почетни услов $U_1(\theta) = \varphi(\theta)$ добија интерполацијом вредности које су преузете из Слике 6 рада [47]. За дати скуп тачака конструише се одговарајућа крива (види Слику 3.1).



Слика 3.1: Почетни услов $U_1(\theta) = \varphi(\theta)$, $\theta \in [-10, 0]$.

Функција $f(\tau)$, $\tau \in [0, 10]$ представља расподелу случајне промењиве која описује време које је потребно да појединац, под утицајем неког хероинског корисника, почне да користи хероин или постане зависник од хероина. На Слици 3 из [108] приказани су подаци колики проценат особа током наведеног периода (10 година) злоупотребљава хероин или постане зависна од њега, након прве употребе хероина. Базирано на тим подацима, добијена је одговарајућа функција расподеле. На Слици 3.2 (лево) приказани су подаци са Слике 3 [108] и график одговарајуће функције расподеле. Овај график одговара графику функције расподеле одсечене Вејбулове[58] расподеле на интервалу $[0, 10]$ са параметрима $(0.25, 1.3)$. Коначно,

$$f(\tau) = \begin{cases} \frac{0.36688 e^{-0.912263\, \tau^{0.35}}}{\tau^{0.65}}, & 0 < \tau \leq 10, \\ 0, & \text{иначе}, \end{cases}$$

и $a = 0.768237$.

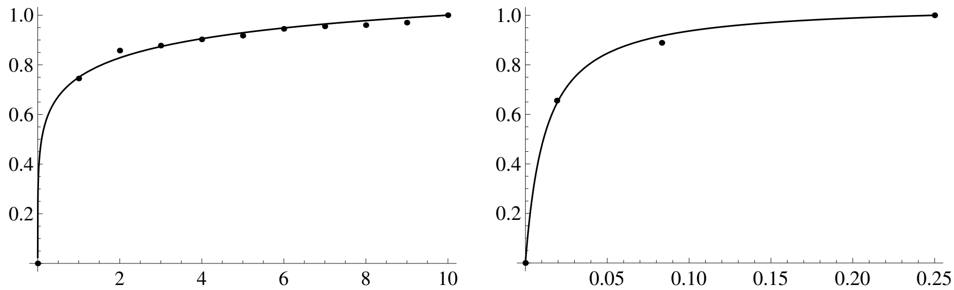
Функција $g(\tau)$, $\tau \in [0,\ 0.25]$ представља расподелу случајне промењиве која описује време које је потребно да протекне рехабилитованом кориснику хероина да би се исти вратио поновном конзумирању хероина. Као што је већ речено, на основу истраживања из рада [24], чак 90% корисника хероина се након прва три месеца од апстиненције врати поновном конзумирању. Од тог броја бар

[58] *Waloddi Weibull*

59% [63] лечених корисника отпочне да користи хероин током прве недеље, док у року од месец дана тај податак износи око 80% [26]. Ови подаци упоређени су са двоструко одсеченом Кошијевом[59] расподелом на интервалу $[0, 0.25]$ са параметрима $(-0.011,\ 0.005)$ и приказани су на Слици 3.2 (десно). Дакле,

$$g(\tau) = \begin{cases} \frac{490.83}{1+4000(0.011+\tau)^2}, & 0 < \tau \leq 0.25, \\ 0, & \text{иначе}, \end{cases}$$

и $b = 0.997409$.



Слика 3.2: Функција расподеле одсечене Вејбулове расподеле на интервалу $[0, 10]$ са параметрима $(0.25, 1.3)$ (лево) и функција расподеле двострано одсечене Кошијеве расподеле на интервалу $[0, 0.25]$ са параметрима $(-0.011, 0.005)$ (десно)

Код великог обима популације инциденцни члан би требало да има додатни члан за N који је сакривен унутар дефиниције за β. Из тог разлога, Хеткот[60] [22] уводи инциденцни члан $\tilde{\beta}$ дефинишући га као средњи број адекватних контаката по особи по јединици времена, па је за инфективну особу шанса да оствари такав контакт са подложном особом $\frac{S}{N}$. Од особа које пробају хероин, скоро свака четврта, апроксимативно 24%, постаће зависна [69], па је $\tilde{\beta} = 0.24$. Множењем са бројем корисника хероина који нису на третману добија се стандардна инциденца $\tilde{\beta}\frac{S}{N}\int_0^{h_1} F(\tau)U_1(t-\tau)d\tau$, а затим, поређењем са билинеарном инциденцом, закључује се да ефективна контактна стопа мора бити $\beta = \frac{\tilde{\beta}}{N} = \frac{0.24}{1\,032\,860+517\,000+526\,000}$, где је $517\,000$ број корисника хероина који нису на третману, док је $526\,000$ хероинских корисника на третману за 2013. годину [47].

Поред разноврсних лекова, терапије и подршке заједнице, лечење зависности захтева и потпуну промену у начину живота корисника хероина. Истраживачи су приметили да постоји вид спонтане ремисије међу зависницима, мада се донедавно сматрало да је проценат таквих опоравака веома мали (5-15%) и безначајан [103], на пример 5%. Са друге стране, наглашава се да је стопа рецидива за зависнике од хероина јако висока 90%, што значи да је стопа излечења мања од 10% [24], на пример 7%. Како је стопа смртности за нелечене хероинске кориснике $2-3\%$ на годишњем нивоу [96], на пример 2.5%, закључује се да је стопа смртности за кориснике хероина који су под третманом 1% (природно је претпоставити да је стопа смртности корисника

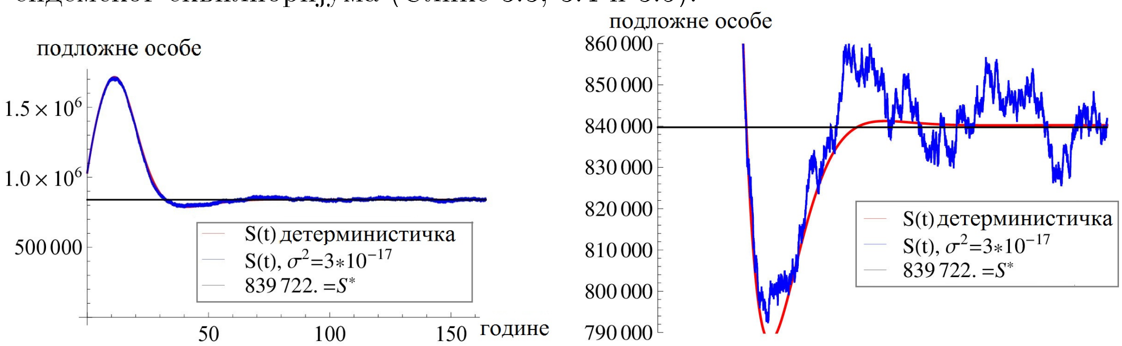
[59] *Augustin – Louis Cauchy*
[60] *Herbert W. Hethcote*

који су на лечењу мања од стопе смртности особа које користе хероин али нису на лечењу). Дакле, $\delta_1 = 0.05 + 0.025 = 0.075$ и $\delta_2 = 0.07 + 0.01 = 0.08$.

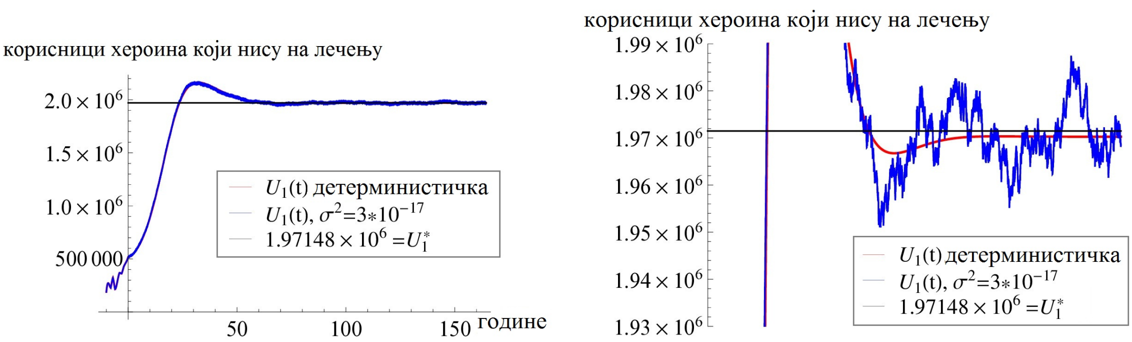
Surgeon General извештај о алкохолу, дрогама и здрављу [94] наглашава да тек свака десета особа са поремећајем у коришћењу адиктивних супстанци прима било какав третман, па се из тог разлога претпоставља да је вредност параметра $p = 0.08$.

Стопа смртности у САД за 2013. годину била је 8.21 на 1 000 особа [95]. Са друге стране стопа смртности до које је дошло на неприродан начин мања је за 10% од стопе смрти од свих узрока услед којих долази до губитка живота [81]. Из наведених података, закључује се да је природна стопа смртности μ подложне популације 7.389 особа на 1 000 становника.

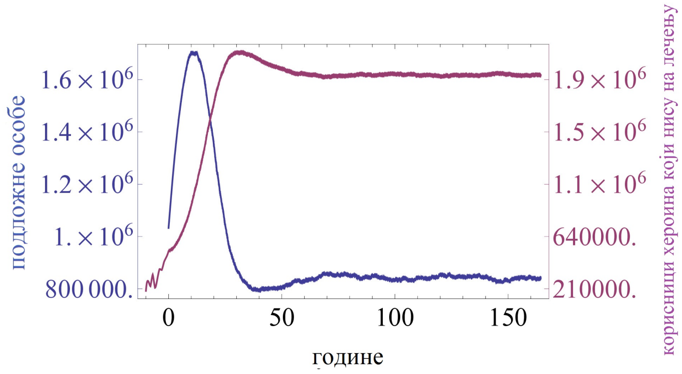
Ако се за параметре система (3.6) узму вредности добијене у овом поглављу, тада је ендемски еквилибријум $\bar{E}^* = (839\,722, 1\,971\,480)$, репродукциони број $\mathcal{R}_0 = 27.2374$ и $\frac{\Lambda}{\mu} = 2.28718 \cdot 10^7$. Да би се решење система (3.3) током времена кретало око еквилибријума $\bar{E}^*$ редукованог детерминистичког система (3.6), на основу услова (3.17) бели шум би требао да има интензитет $\sigma^2 < 3.27734 \cdot 10^{-16}$. У овом случају, како је $\frac{\delta_1 + p}{3p} = 0.645833 < b$, услов (3.19) Теореме 3.4.1 није испуњен. Са друге стране, важи да је $h_2 = 0.25 < 5.45973$ и услови (3.39) и (II) Теореме 3.4.2 су задовољени. То значи да решење система (3.6) флуктуира око ендемског еквилибријума (Слике 3.3, 3.4 и 3.5).



Слика 3.3: График редукованог детерминистичког система (3.1) и стохастичка трајекторија у средњем пет решења система (3.6) која представља број подложних особа у САД са почетним датумом 1.1.2014.

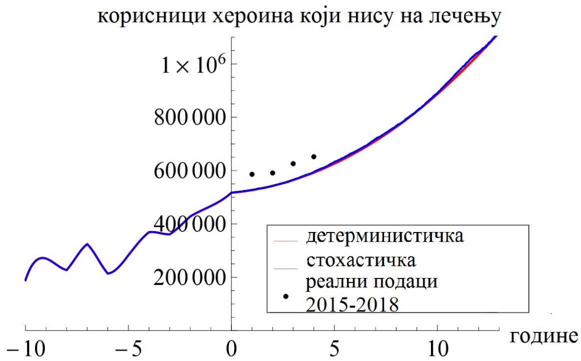


Слика 3.4: График редукованог детерминистичког система (3.1) и стохастичка трајекторија у средњем пет решења система (3.6) која представља број корисника хеороина који нису на лечењу у САД са почетним датумом 1.1.2014.



Слика 3.5: Стохастичка трајекторија у средњем пет решења система (3.6) која представља број подложних особа и корисника хероина који нису на лечењу у САД са почетним датумом 1.1.2014.

У складу са подацима из овог поглавља, $U_1(4)$ узима вредност 592 604 за редукован детерминистички систем (3.1), и вредност 594 591 за стохастички (3.6) на дан 01.01.2018. (Слика 3.6). На основу [27], код 618 000 особа је регистрована је зависност од хероина за исту годину.



Слика 3.6: Реални подаци и стохастичка трајекторија броја корисника хероина који нису на лечењу.

Разматрани модел добро апроксимира стварне податке и приказује неке алармантне податке за будућност. Број људи који користе хероин је велики. Уколико се не предузму неке интензивне мере за сузбијање зависности, са превенцијом у првом реду, број људи који користе хероин, а самим тим и хероинских зависника, наставиће да расте.

Глава 4

Стохастички модели интеракције ћелија имуног система са зараженим ћелијама

Имунолошки (имунски, имуни) систем је комплексан механизам сачињен од органа, ћелија и протеина који, штитећи здраве ћелије, брани организам од инфекција и тумора. Функционалан имунолошки систем може да разликује здраве ћелије од нежељених супстанци - антигена (алерген, патогени микроорганизам, туморска ћелија). Уколико се детектује нежељена супстанца активира се имунолошки одговор у циљу заштите организма од страних супстанци.

Постоје бројне компоненте имунолошког система. У оквиру ове главе од значаја су:

1) Ћелије убице (*natural killer cells*, НК) - *лимфоцити.* Имају улогу да препознају и униште ћелију заражену специфичним антигеном. То значи да ћелија убица (специјализована за тај антиген) директно убија тај антиген.

2) Б и Т-лимфоцити - представљају део стеченог имунитета који се формира након контакта са одређеним антигеном. Они су посебно важни у одбрани организма од инфекција и тумора.

3) Ћелије за лов (*hunting cells*) - *макрофаги.* Њихов задатак је да ,,лове" антигене и да их прикажу ћелијама убицама које су специјализоване за њихово уништавање. Оне су део урођеног имунитета чији је задатак универзална заштита организма од антигена. За разлику од ћелија убица, овај тип ћелија није специфичан ни за један антиген.

Одговор имунолошког система се односи на процес који започиње када антиген уђе у организам човека. Тада имунолошки систем прима сигнал о нападу стране супстанце, што резултира активацијом имунолошких органа који луче лимфоците за одбрану. Б-лимфоцити при контакту са антигеном стварају антитела која представљају специјалне протеине специфичне за одређени антиген. Антитела учествују у имунолошком одговору тако што, везујући се за страни антиген, маркирају исти за уништење од стране ћелија имунолошког система. Т-лимфоцити, за разлику од Б-лимфоцита, директно учествују у уништавању страног антигена и називају се *цитотоксични Т-лимфоцити (ЦТЛ).*

Кључну улогу у контроли процеса инфекције игра стечени имунолошки одговор који може бити: *хуморалан* (заснован на активности Б-ћелија) и *ћелијски* (заснован на активности цитотоксичних Т-лимфоцита). Истраживања су показала да је хуморалан имунолошки одговор активнији од ћелијског имунолошког одговора.

Људи се рађају са *урођеним имунитетом* чији је одговор неспецифичан (универзалан). При контакту са антигеном развија се специфичан имуни одговор у виду антитела и антиген специфичних цитотоксичних ћелија које директно уништавају антиген. По уништењу антигена исте ћелије задржавају способност меморисања датог антигена, што може трајати доживотно.

Тумор подразумева обољење настало неконтролисаном и убрзаном деобом ћелија неког ткива и може бити доброћудан (бенигни) и злоћудан (малигни). Тумор има антигене који се налазе на његовој површини или су отпуштени у крвоток. За препознавање и уништавање туморских ћелија примарно су одговорни цитотоксични Т-лимфоцити. За разлику од ЦТЛ ћелија, НК ћелије не могу препознати антиген, али ипак разликују туморске ћелије од здравих ћелија и директно их уништавају. Управо због тога се њихов механизам назива природним јер није изазван специфичним антигеном. Хуморалан имунолошки одговор не може спречити раст тумора.

Вируси су инфективне честице чији животни циклус зависи од ћелија домаћина. Људи су стално изложени различитим вирусима али су последице инфекције различите код различитих индивидуа. Исходи интеракције вирус-домаћин зависе од пута инфекције, заразности вируса као и карактеристика домаћина, понајпре, урођеног и стеченог имунитета. Домаћин има многобројне антивирусне механизме којима се штити од настанка вирусног обољења. Патогени попут хепатитиса Ц и КОВИД-19 имају могућност перзистирања у облику *хроничне* или *латентне инфекције* код домаћина са или без акутног настанка симптома болести. Међутим, исти могу имати последице када је домаћинов имуни систем ослабљен.

За описивање утицаја различитих вирусних инфекција на домаћина (човека) користе се различити математички модели, у зависности од тога да ли само имунолошке ћелије уништавају заражене, или и заражене могу да униште имунолошке ћелије. У том смислу, примењују се предатор-плен или модели компетиције.

Најједноставнији детерминистички модел динамике заражених и незаражених ћелија је представљен системом обичних диференцијалних једначина који описује динамику три типа ћелија: неинфициране ћелије, инфициране ћелије и вирусне честице. Примери таквих модела су модели ширења вируса хумане имунодефицијенције (ХИВ) [38], КОВИД-19 [78, 79], хепатитиса Б (ХБВ) [110], хепатитиса Ц [9, 80]. У неким истраживањима аутори разматрају латентну инфекцију и описују њен механизам ширења. Тако, на пример, Ванг[61] и остали [?] су одредили репродукциони број и проучили асимптотску стабилност ендемских еквилибријума модела ХИВ-а са латентном инфекцијом узимајући у обзир два временска кашњења: време које је потребно да вирус доспе у крвоток и време које је потребно за репликацију вируса. Вен[62] и остали [104] су

[61] *Xia Wang*
[62] *Qingzhi Wen*

проучавали динамику преноса ХИВ вируса са вирусне честице на ћелију и са латентно заражене ћелије на здраву ћелију. Пан[63] и остали [72] су конструисали модел ширења инфекције хепатитисом Ц који разматра путеве преноса инфекције, ширења са вируса на ћелију и са инфициране ћелије на здраву ћелију.

Поменути резултати су послужили као мотивација за ову главу, у циљу формулисања стохастичких модела и анализирања интеракције ћелија имунолошког система са зараженим ћелијама. У Поглављу 4.1 разматра се стохастички модел за спонтану регресију и прогресију тумора. Стохастички модел динамике вируса и имонолошког система човека у случају инфекције вирусом КОВИД-19 је проучаван у Поглављу 4.2. У Поглављу 4.3 представљен је стохастички модел којим се описује интеракција имунолошког система човека и честица вируса хепатитиса Ц. За сваки од разматраних модела најпре је показана егзистенција и јединственост глобалног позитивног решења, као и да наведени системи под одређеним условима поседују јединствену ергодичку стационарну расподелу. Такође, одређени су услови за коефицијенте система под којима долази до искорењивања болести из разматране популације, али и услови за које су неки од разматраних система неперзистентни у средњем.

4.1 Стохастички модел интеракције туморских и имуних ћелија

Тумор (рак, карцином) је и даље један од водећих узрока смрти широм света. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО) у 2015. години је око 9 милиона смртних случајева узроковано раком, а модели предвиђања указују да ће до 2030. године бити скоро 21.4 милиона оболелих, док ће број умрлих порасти на 13.5 милиона. Ови бројеви сугеришу да све стратегије лечења тумора (операција, зрачење, хормонска терапија, виротерапија, хемотерапија, а од недавно и имунотерапија) имају своје недостатке.

Имунотерапија је недавно одобрена за лечење многих врста тумора. Циљ имунотерапије је повећање ефикасности имунолошког система у борби против туморских ћелија. То се може постићи на два начина. Први начин укључује терапију усмерену на антитела која би директно нападала ћелије тумора. Други је да се појача активност имунолошког система, на пример вакцинама.

У медицинским аналима постоји феномен који је потпуно необјашњив али реалан. Дешава се да се појаве пацијенти са узнапредовалим стадијумом тумора који је ван сваке могућности излечења, па се из тог разлога не задржавају на лечењу. Неки од њих се након пет до седам година касније појављују без болести. Ради се о спонтаној ремисији, тј. стању у коме су знаци и симптоми тумора скоро или потпуно одсутни. Овакво понашање тумора наводи на помисао да то ипак није увек фатална болест. Сходно томе, интеракцији између тумора и организма треба посветити посебну пажњу.

Математички модели интеракције туморских ћелија са ћелијама имунолошког система омогућавају да се прикаже имунолошки одговор, тј. начин на

[63] *Sonjoy Pan*

који имунолошке ћелије домаћина прелазе из стања мировања у ћелије за лов и како комуницирају са ћелијама тумора. Овакав вид интеракције често се описује предатор-плен моделом. Поред тога што ови модели описују како имунолошке ћелије лове и убијају туморске ћелије, они омогућавају и процену величине популације туморских али и имунолошких ћелија. Због тога се детерминистички предатор-плен модели користе за описивање интеракције тумора и ћелија имунолошког система (ЦТЛ и НК ћелије), као на пример Лотка[64]-Волтера[65] једначине (видети [2, 3, 17, 41, 83], на пример). Кузњецов[66] и Тејлор[67] [46] су се бавили проучавањем интеракције између цитотоксичних Т-лимфоцита и имуногенетског тумора користећи петодимезионалан систем диференцијалних једначина. Са друге стране, постоји извесно временско кашњење у фази митозе, због тога што је туморским ћелијама потребно одређено време сазревања да би ушле у процес *пролиферације (умножавања)*. Овај феномен се много боље описује диференцијалним једначина са кашњењем (на пример [17, 83]).

Саркар[68] и остали [82] су развили детерминистички модел за спонтану регресију и прогресију тумора који је базиран на интеракцији између имунолошких (ЦТЛ и макрофаги) и туморских ћелија, који се такође заснива на предатор-плен моделу. Улогу предатора имају ћелије имунолошког система које се јављају у два облика: *ћелије за лов* и *мирујуће ћелије.* Ћелије за лов апсорбују туморске ћелије, једу их и ослобађају супстанце који активирају Т-лимфоците у мировању (мирујуће ћелије) који координишу контранапад. Мирујуће ћелије не могу убити туморске ћелије, али се претварају у макрофаге, почињу да се размножавају и ослобађају супстанце које даље стимулишу ћелије у мировању.

Детерминистички модел, представљен у [82], конструисан је на основу следећих претпоставки. Туморске ћелије уништавају се брзином која је пропорционална броју туморских ћелија и ћелија за лов. Мирујуће ћелије се претварају у ћелије за лов било директним контактом са њима или контактом са цитокинима које производе ћелије за лов. Такође, сматра се да уколико се једном ћелија конвертује из мирујуће у ћелију за лов, она се никада не враћа у фазу мировања. Ћелије за лов умиру са константном стопом у јединици времена. Све ћелије у мировању и ћелије тумора богате су хранљивим материјама и у фази су деобе (митозе). Туморске ћелије и ћелије у мировању имају логистички раст. У моделу фигуришу два различита капацитета (*carrying capacity*) и то за туморске ћелије и мирујуће ћелије.

Узимајући у обзир изложене претпоставке, формиран је следећи детерминистички предатор-плен модел [82], којим је описана динамика Т-ћелија (ћелија за лов и мирујућих ћелија) и туморских ћелија

$$\frac{dM(t)}{dt} = q + rM(t)\left(1 - \frac{M(t)}{k_1}\right) - \alpha M(t)N(t)$$

[64] *Alfred J. Lotka*

[65] *Vito Volterra*

[66] *Vladimir A. Kuznetsov*

[67] *Mark A. Taylor*

[68] *Ram Rup Sarkar*

$$
\begin{aligned}
\frac{dN(t)}{dt} &= \beta N(t)Z(t) - d_1 N(t) \qquad (4.1)\\
\frac{dZ(t)}{dt} &= sZ(t)\left(1 - \frac{Z(t)}{k_2}\right) - \beta N(t)Z(t) - d_2 Z(t),\ t \geq 0,
\end{aligned}
$$

са почетним условом

$$M(0) = M^0, N(0) = N^0, Z(0) = Z^0, \tag{4.2}$$

у коме $M(t)$, $N(t)$ и $Z(t)$ означавају редом број туморских ћелија, ћелија за лов и мирујућих ћелија у тренутку t. Параметри модела су позитивне константе које имају следећа значења:

q - фактор конверзије (претварања) здравих ћелија у малигне ћелије,

r и s - стопе раста туморских ћелија и мирујућих ћелија, респективно,

k_1 и k_2 - максимални број туморских и мирујућих ћелија, респективно,

d_1 и d_2 - природне стопе смртности ћелија за лов и мирујућих ћелија, респективно,

α - стопа уништења туморских ћелија приликом њихове интеракције са ћелијама за лов,

β - стопа претварања (конверзије) мирујућих ћелија у ћелије за лов.

4.1.1 Мотивација и конструкција стохастичког модела

Код готово сваке особе свакодневно долази до малигне трансформације здравих ћелија у туморске. Међутим, захваљујући активацији имунолошког система не долази до развоја тумора код сваког појединца. Исход интеракције тумора и имунолошког система зависи од више фактора као што су: карактеристике самог тумора (врста тумора, врста ткива које је захваћено тумором, позиција тумора, степен прокрвљености туморског ткива), доступности и количине хранљивих материја, стварања одређених хемикалија (ензима и цитокина) који поспешују ширење и раст тумора. Утицај на исход интеракције има и стање самог организма у коме се развија тумор (старост, морбидитет, услови спољне средине, ухрањеност и генетске предиспозиције), стање имунолошког система (урођене и стечене имунодефицијенције) и услови животне и радне средине. Имајући у виду све наведено, развој тумора представља врло комплексан и мултифакторијалан процес базиран на принципу случајности услед индивидуалних различитости наведених фактора. Самим тим, како је туморско-имунолошка интеракција заснована на реакцији имунолошких ћелија за лов, које настају из претходно мирујућих ћелија при контакту са тумором, природно је претпоставити да је стопа активације мирујућих ћелија случајна. Стога се, у моделу (4.1), пертурбовањем стопе β Гаусовим белим шумом, добија стохастички систем

$$
\begin{aligned}
dM(t) &= \left[q + rM(t)\left(1 - \frac{M(t)}{k_1}\right) - \alpha M(t)N(t)\right] dt\\
dN(t) &= [\beta N(t)Z(t) - d_1 N(t)]\, dt + \sigma N(t)Z(t)dw(t) \qquad (4.3)\\
dZ(t) &= \left[sZ(t)\left(1 - \frac{Z(t)}{k_2}\right) - \beta N(t)Z(t) - d_2 Z(t)\right] dt - \sigma N(t)Z(t)dw(t),\ t \geq 0,
\end{aligned}
$$

са почетним условом

$$M(0)=M_0, N(0)=N_0, Z(0)=Z_0. \tag{4.4}$$

У систему (4.3) σ је позитивна реална константа која представља интензитет Гаусовог белог шума и $w=\{w(t), t\geq 0\}$ представља стандардно Брауново кретање.

У наставку су садржани нови, необјављени резултати.

4.1.2 Егзистенција и јединственост глобалног решења

Имајући у виду чињеницу да $M(t)$ представља број туморских ћелија у тренутку t, док $N(t)$ и $Z(t)$ представљају број ћелија за лов и мирујућих ћелија, то се, као и у претходним поглављима, разматрају само позитивна решења система (4.3). У наставку ће се показати да је област

$$\Gamma=\{(M,N,Z)\in\mathbb{R}^3_+ | M\leq B, N+Z\leq \bar{B}\},$$

при чему је $B=\frac{1}{2}\left(k_1+\frac{\sqrt{k_1}\sqrt{k_1r+4q}}{\sqrt{r}}\right)$ и $\bar{B}=\frac{k_2s}{4\min\{d_1,d_2\}}$, позитивно инваријантна за стохастички систем (4.3) под претпоставком да је $(M_0,N_0,Z_0)\in\Gamma$.

Теорема 4.1.1 *За произвољан почетни услов* $(M_0,N_0,Z_0)\in\Gamma$ *постоји јединствено позитивно решење* $(M(t),N(t),Z(t)), t\geq 0$, *система (4.3) које остаје у* Γ *са вероватноћом 1.*

Доказ. Коефицијенти система (4.3) су локално Липшиц непрекидни за произвољан почетни услов (4.4). На основу Теореме 1.4.3 то значи да постоји јединствено локално решење $(M(t),N(t),Z(t))$ система (4.3) за $t\in[0,\tau_\rho)$, при чему τ_ρ представља тренутак експлозије. Да би се показало да је ово решење глобално, треба доказати да је $\tau_\rho=\infty$ скоро извесно.

Дефинише се време заустављања τ^* на следећи начин

$$\tau^*=\inf\{t\in[0,\tau_\rho) : M(t)\leq 0 \,\vee\, N(t)\leq 0 \,\vee\, Z(t)\leq 0\},$$

при чему је $\inf\emptyset=\infty$ (као и обично $\emptyset$ означава празан скуп). Очигледно је $\tau^*\leq\tau_\rho$. Према томе, уколико се покаже да је $\tau^*=\infty$ скоро извесно, тада је $\tau_\rho=\infty$ и решење система (4.3) је позитивно за $t\geq 0$.

Уколико се претпостави супротно, тј. да је $\tau^*<\infty$, тада постоји $T>0$ тако да је $\mathbb{P}(\tau^*<T)>0$. Дефинише се функција $V\in C^2(\mathbb{R}^3_+,\mathbb{R})$

$$V(M,N,Z)=\ln M+\ln N+\ln Z.$$

Применом формуле Итоа на функцију V, за сваки догађај $\omega\in\{\tau^*<T\}$ и $t\in[0,\tau^*)$ добија се

$$dV(t)=LV(t)dt+\sigma(Z(t)-N(t))dw(t),$$

при чему је

$$\begin{aligned}LV(M,N,Z)&=\frac{q}{M}+r-\frac{rM}{k_1}-\alpha N+\beta Z-d_1+s-\frac{sZ}{k_2}-\beta N-d_2-\frac{\sigma^2}{2}\left(Z^2+N^2\right)\\&\geq K(M,N,Z),\end{aligned}$$

где је $K(M,N,Z) = -d_1 - d_2 - \frac{rM}{k_1} - (\alpha+\beta)N - \frac{s}{k_2}Z - \frac{\sigma^2}{2}(Z^2+N^2)$. На основу добијене оцене за LV, следи

$$dV(M(t),N(t),Z(t)) \geq K(M(t),N(t),Z(t))dt - \sigma(N(t)-Z(t))dw(t). \tag{4.5}$$

Интеграцијом израза (4.5) у границама од 0 до t добија се

$$\begin{aligned} V(M(t),N(t),Z(t)) \geq & V(M_0,N_0,Z_0) + \int_0^t K(M(u),N(u),Z(u))du \\ & - \int_0^t \sigma\left(N(u)-Z(u)\right)dw(u). \end{aligned} \tag{4.6}$$

На основу дефиниције τ^* је $M(\tau^*)N(\tau^*)Z(\tau^*) = 0$. Из тог разлога је

$$V(M(\tau^*),N(\tau^*),Z(\tau^*)) = -\infty.$$

Тада је

$$\begin{aligned} -\infty = V(M(\tau^*),N(\tau^*),Z(\tau^*)) \geq V(M_0,N_0,Z_0) + & \int_0^{\tau^*} K(M(u),N(u),Z(u))du \\ & - \int_0^{\tau^*} \sigma\left(N(u)-Z(u)\right)dw(u) > -\infty, \end{aligned} \tag{4.7}$$

што доводи до контрадикције. Према томе, $\tau^* = \infty$ скоро извесно.

Нека је $(M_0,N_0,Z_0) \in \Gamma$. Како је $(M(t),N(t),Z(t))$ позитивно за $t \in [0,\tau_\rho)$ то је

$$dM(t) \leq \left(q + rM(t)\left(1 - \frac{M(t)}{k_1}\right)\right)dt,\ t \in [0,\tau_\rho).$$

Нека је $X(t)$ партикуларно решење Рикатијеве[69] диференцијалне једначине

$$dX(t) = \left(q + rX(t)\left(1 - \frac{X(t)}{k_1}\right)\right)dt,\ t \geq 0,$$

са почетним условом $X(0) = M_0$, облика

$$X(t) = \frac{k_1}{2} + \frac{\sqrt{k_1(k_1r+4q)}\tanh\left[\tanh^{-1}\left[\frac{2M_0\sqrt{rk_1(k_1r+4q)} - \sqrt{k_1^3r(k_1r+4q)}}{k_1(k_1r+4q)}\right] + \frac{\sqrt{r(k_1r+4q)}}{2\sqrt{k_1}}t\right]}{2\sqrt{r}}.$$

Имајући у виду да је

$$\lim_{t\to\infty} X(t) = B,$$

где је $B = \frac{1}{2}\left(k_1 + \frac{\sqrt{k_1}\sqrt{k_1r+4q}}{\sqrt{r}}\right)$, и да је функција $X(t)$, $t \geq 0$, монотоно растућа, закључује се да је $X(t) \leq B$, $t \geq 0$. На основу Теореме 1.4.6 (Теорема упоређивања за диференцијалне једначине), следи да је

$$M(t) \leq X(t) \leq B \text{ за } t \geq 0.$$

[69] *Jacopo F. Riccati*

Са друге стране, за $W(t)=N(t)+Z(t)$, $t\in[0,\tau_\rho)$, важи

$$dW(t)\leq\left(-\min\{d_1,d_2\}W(t)+sZ-\frac{sZ^2}{k_2}\right)dt\leq\left(-\min\{d_1,d_2\}W(t)+\frac{k_2s}{4}\right)dt,$$

због чињенице да функција $f(x)=-\frac{s}{k_2}x^2+sx$ достиже свој максимум у тачки $\frac{k_2}{2}$ који износи $f_{\max}=\frac{k_2s}{4}$.

Посматра се линеарна диференцијална једначина

$$dY(t)=\left(-\min\{d_1,d_2\}Y(t)+\frac{k_2s}{4}\right)dt,\ t\geq 0,$$

са почетним условом $Y(0)=N_0+Z_0$, која има партикуларно решење

$$Y(t)=\left(N_0+Z_0-\frac{k_2s}{4\min\{d_1,d_2\}}\right)e^{-\min\{d_1,d_2\}t}+\frac{k_2s}{4\min\{d_1,d_2\}}.$$

За $t\geq 0$, под претпоставком $(M_0,N_0,Z_0)\in\Gamma$, важи $Y(t)\leq\frac{k_2s}{4\min\{d_1,d_2\}}$. Применом Теореме 1.4.6 (Теорема упоређивања за диференцијалне једначине), закључује се да је

$$W(t)\leq\frac{k_2s}{4\min\{d_1,d_2\}},\ t\geq 0,$$

односно $N(t)+Z(t)\leq\frac{k_2s}{4\min\{d_1,d_2\}}:=\bar{B}$, за $t\geq 0$, чиме је показано да је $\tau_\rho=\infty$. $\diamondsuit$

4.1.3 Егзистенција стационарне расподеле

У овом одељку се одређују услови под којима постоји интеракција ћелија тумора и имунолошког система, што указује на присуство болести. Из тог разлога је постојање ергодичке стационарне расподеле важно динамичко својство. Ова расподела омогућава боље разумевање понашања стохастичког система око ендемског еквилибријума. Ергодичност система (4.3) се показује на основу резултата теорије Хасминског [40], а базира се на конструкцији одговарајуће функције Љапунова.

Теорема 4.1.2 *Ако је*

$$q+\frac{rk_1}{4}<\frac{rB}{k_1}+\alpha\bar{B}, \tag{4.8}$$

$$\left(\frac{rB}{k_1}+\alpha\bar{B}\right)\left(q+\frac{rk_1}{4}\right)<\alpha(d_1-\beta\bar{B}), \tag{4.9}$$

$$\sigma^2<\frac{2s}{k_2}, \tag{4.10}$$

$$\beta<d_1, \tag{4.11}$$

$$F<Q, \tag{4.12}$$

где су F и Q позитивне константе одређене са

$$F = \frac{(d_2 - s)^2 k_2}{4s} + \min\{d_1, d_2\}, \tag{4.13}$$

$$Q = 2q\left(\sqrt[3]{\frac{\alpha(d_1 - \beta\bar{B})}{\left(\frac{rB}{k_1} + \alpha\bar{B}\right)\left(q + \frac{rk_1}{4}\right)}} - 1\right), \tag{4.14}$$

тада је решење $(M(t), N(t), Z(t))$, $t \geq 0$, система (4.3) позитивно рекурентно и има јединствену ергодичку стационарну расподелу у Γ за произвољну почетну вредност $(M_0, N_0, Z_0) \in \Gamma$.

Доказ. Дифузиона матрица система (4.3) има следећи облик

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma^2 N(t)^2 Z^2(t) & -\sigma^2 N(t)^2 Z^2(t) \\ 0 & -\sigma^2 N(t)^2 Z^2(t) & \sigma^2 N(t)^2 Z^2(t) \end{pmatrix}.$$

Дефинише се ограничен отворен подскуп од Γ на следећи начин

$$D_\varepsilon = \left\{(M, N, Z) \in \Gamma \ : \varepsilon < M < B - \varepsilon,\ \varepsilon < N < \bar{B} - \varepsilon,\ \varepsilon < Z < \bar{B} - \varepsilon\right\},$$

где је $\varepsilon \in (0, 1)$. За произвољно $(M, N, Z) \in D_\varepsilon$, за на пример, $i = 3$, важи

$$a_{33}(M, N, Z) = \sigma^2 N^2(t) Z^2(t) > \sigma^2 \varepsilon^4,$$

чиме је показан услов (*A.1*) Леме 1.8.1, на основу Напомене 1.8.2. Дакле, да би се показала теорема потребно је још проверити услов (*A.2*) Леме 1.8.1, односно конструисати ненегативну функцију $V \in C^2(\Gamma, [0, \infty))$, са особином $LV(M, N, Z) \leq -1$ за произвољно $(M, N, Z) \in \Gamma \setminus D_\varepsilon$. У ту сврху, најпре се дефинише функција V_1 на следећи начин

$$V_1 = -c_1 \ln M + c_2 M,$$

при чему ће позитивне константе c_1 и c_2 бити накнадно одређене. Применом формуле Итоа, добија се

$$\begin{aligned} LV_1 &= -c_1 \frac{q}{M} - c_1 r + \frac{c_1 r}{k_1} M + c_1 \alpha M + c_2 q + c_2 r M - \frac{c_2 r}{k_1} M^2 - c_2 \alpha M N \\ &\leq -c_1 \frac{q}{M} + c_1 \left(\frac{r}{k_1} B + \alpha\bar{B}\right) + c_2 \left(q + \frac{rk_1}{4}\right) - c_2 \alpha M N. \end{aligned}$$

Нека је V_2 функција

$$V_2 = N - \frac{c_3}{N} + Z - \ln(\bar{B} - (N + Z)),$$

где је c_3 позитивна константа која ће бити погодно изабрана у наставку доказа. Функција V_2 је непрекидна и тежи ∞ када се (M, N, Z) приближава граници области Γ. Из тог разлога V_2 достиже минималну вредност у тачки $(\tilde{M}, \tilde{N}, \tilde{Z})$

која припада унутрашњости области Γ. Сходно томе, дефинише се ненегативна функција

$$\tilde{V}_2 = V_2 - V_2(\tilde{M}, \tilde{N}, \tilde{Z}).$$

Применом формуле Итоа на функцију $\tilde{V}_2$, имајући у виду да $(M, N, Z) \in \Gamma \setminus D_\varepsilon$, мајорирањем квадратних функција $f_1(Z) = -(s-d_2)Z - \frac{s}{k_2}Z^2$ и $f_2(Z) = sZ - \frac{s}{k_2}Z^2$ њиховим максималним вредностима, добија се

$$\begin{aligned}
L\tilde{V}_2 &= \beta NZ - d_1 N + \frac{c_3\beta Z}{N} - \frac{c_3 d_1}{N} - \frac{c_3\sigma^2 Z^2}{N} - (s-d_2)Z - \frac{s}{k_2}Z^2 - \beta NZ \\
&\quad - \frac{d_1 N + d_2 Z}{\bar{B} - (N+Z)} + \frac{sZ - \frac{s}{k_2}Z^2}{\bar{B} - (N+Z)} \\
&\le -\frac{c_3(d_1 - \beta\bar{B})}{N} + \frac{(d_2-s)^2 k_2}{4s} + \frac{1}{\bar{B}-(N+Z)}\left(-\min\{d_1, d_2\}(N+Z) + \frac{k_2 s}{4}\right) \\
&= -\frac{c_3(d_1 - \beta\bar{B})}{N} + \frac{(d_2-s)^2 k_2}{4s} + \min\{d_1, d_2\}.
\end{aligned}$$

Дефинише се функција U_1 на следећи начин

$$U_1 = V_1 + \tilde{V}_2.$$

Применом оператора L на функцију U_1 и коришћењем елементарне неједнакости (1.41) добије се следећа оцена

$$\begin{aligned}
LU_1 &\le -3\sqrt[3]{c_1 c_2 c_3 q\alpha(d_1 - \beta\bar{B})} + c_1\left(\frac{rB}{k_1} + \alpha\bar{B}\right) + c_2\left(q + \frac{rk_1}{4}\right) \\
&\quad + \frac{(d_2-s)^2 k_2}{4s} + \min\{d_1, d_2\}. \qquad (4.15)
\end{aligned}$$

Уколико се у (4.15) константама c_1, c_2 и c_3 доделе вредности $c_1 = \frac{q}{\frac{rB}{k_1} + \alpha\bar{B}}$, $c_2 = \frac{q}{q + \frac{rk_1}{4}}$ и $c_3 = \left(\frac{2}{3}\right)^3$, тада важи следећа оцена за LU_1

$$\begin{aligned}
LU_1 &\le -2q\left(\sqrt[3]{\frac{\alpha(d_1 - \beta\bar{B})}{\left(\frac{rB}{k_1} + \alpha\bar{B}\right)\left(q + \frac{rk_1}{4}\right)}} - 1\right) + \frac{(d_2-s)^2 k_2}{4s} + \min\{d_1, d_2\} \\
&= -Q + F,
\end{aligned}$$

где су Q и F позитивне константе дате са (4.14) и (4.13), редом. Позитивност константе Q гарантована је условом (4.9). Треба напоменути да је функција V_1 позитивна функција уколико је $c_1 < c_2$. Овакав однос међу константама c_1 и c_2 обезбеђен је условом (4.8). Самим тим и функција U_1 је позитивна.

У наставку доказа, уводи се функција U_2 на следећи начин

$$U_2 = M + N + Z - \ln N - \ln Z.$$

Применом формуле Итоа, добија се

$$
\begin{aligned}
LU_2 = & q+rM-\frac{r}{k_1}M^2-\alpha MN+\beta NZ-d_1N-\beta Z+d_1+sZ-\frac{sZ^2}{k_2} \\
& -\beta NZ-d_2Z-s+\frac{sZ}{k_2}+\beta N+d_2+\frac{\sigma^2Z^2}{2}+\sigma^2N^2 \\
= & q+rM-\frac{r}{k_1}M^2-\alpha MN-d_1N+d_1-s+\beta N+d_2+\sigma^2N^2 \\
& -\left(\frac{s}{k_2}-\frac{\sigma^2}{2}\right)Z^2+\left(\left(1+\frac{1}{k_2}\right)s-(\beta+d_2)\right)Z.
\end{aligned}
$$

Имајући у виду да је $(M,N,Z)\in\Gamma\setminus D_\varepsilon$, услове (4.10) и (4.11), занемаривањем неких непозитивних чланова и мајорирањем квадратне функције по Z, $f_3(Z)=-\left(\frac{s}{k_2}-\frac{\sigma^2}{2}\right)Z^2+\left(\left(1+\frac{1}{k_2}\right)s-(\beta+d_2)\right)Z$, њеним максимумом следи

$$
LU_2\leq q+\frac{rk_1}{4}-(d_1-\beta)N+\frac{\left(s\left(1+\frac{1}{k_2}\right)-(\beta+d_2)\right)^2}{4\left(\frac{s}{k_2}-\frac{\sigma^2}{2}\right)}-s+d_1+d_2+\frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2}.
$$

Коначно, дефинише се ненегативна функција $U\in C^2(\Gamma,\mathbb{R}_+)$ на следећи начин

$$
U(M,N,Z)=\bar{K}U_1+U_2,
$$

где је $\bar{K}$ позитивна константа која ће бити накнадно одређена. Применом формуле Итоа на функцију U добија се,

$$
\begin{aligned}
LU & \leq-\bar{K}Q+\bar{K}F+q+\frac{rk_1}{4}-s+d_1+d_2+\frac{\left(s\left(1+\frac{1}{k_2}\right)-(\beta+d_2)\right)^2}{4\left(\frac{s}{k_2}-\frac{\sigma^2}{2}\right)}+\frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2} \\
& =-\bar{K}Q+\bar{K}F+A, \qquad (4.16)
\end{aligned}
$$

при чему је $A=q+\frac{rk_1}{4}-s+d_1+d_2+\frac{\left(s\left(1+\frac{1}{k_2}\right)-(\beta+d_2)\right)^2}{4\left(\frac{s}{k_2}-\frac{\sigma^2}{2}\right)}+\frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2}$. Уколико у (4.16) позитивна константа $\bar{K}$ задовољава услов

$$
\bar{K}\geq\frac{A+1}{Q-F},
$$

при чему је позитивност за $\bar{K}$ гарантована условом (4.12), тада је

$$
LU\leq-1,
$$

што значи да је услов (*A.2*) Леме 1.8.2 испуњен. Овим је доказ завршен.$\diamondsuit$

4.1.4 Неперзистентност у средњем

Уколико број туморских ћелија, мирујућих ћелија и ћелија за лов тежи нули, онда се организам налази у стању ремисије, односно, фази одсуства болести.

Смањење броја туморских ћелија и ћелија за лов указује на смањену активност тумора, што води ка излечењу. У фази потпуног излечења, када нема туморских ћелија, функција мирујућих ћелија је незначајна, па и њихов број постепено тежи ка нули. У том случају се каже да је решење система (4.3) неперзистентно у средњем, а услове под којима наведени систем поседује то својство даје следећа теорема.

Теорема 4.1.3 *Нека параметри система (4.3) задовољавају услове*

$$d_1 > \bar{B}\beta, \tag{4.17}$$

$$\frac{\beta^2}{2d_1} < \sigma^2 < \frac{2d_1}{\bar{B}^2}, \tag{4.18}$$

за произвољан почетни услов (4.4). Тада је решење $(M(t), N(t), Z(t)), t \geq 0$, *система (4.3) неперзистентно у средњем, тј.*

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{1}{t} \left[\frac{r}{k_1} \int_0^t M^2(s)ds + \left(d_1 - \frac{\sigma^2 \bar{B}^2}{2} \right) \int_0^t N^2(s)ds + \frac{s}{k_2} \int_0^t Z^2(s)ds \right] = 0 \ \textit{с.и.}$$

Доказ. Дефинишу се функције $V_i \in C^2(\Gamma, \mathbb{R}), i = 1, 2, \dots, 5$, на следећи начин

$$V_1(M) = M, \quad V_2(N) = N, \quad V_3(N) = \frac{1}{2}N^2, \quad V_4(N) = \ln N, \quad V_5(Z) = Z.$$

Како $(M(t), N(t), Z(t)) \in \Gamma, t \geq 0$, применом формуле Итоа добија се

$$LV_1 = q + rM\left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha MN \leq q + rM - \frac{r}{k_1}M^2 \leq q + rB - \frac{r}{k_1}M^2.$$

Слично, примена диференцијалног оператора L на V_2, даје

$$LV_2 = \beta NZ - d_1 N \leq -(d_1 - \beta\bar{B})N,$$

при чему услов (4.17) гарантује да је израз у загради који множи N позитиван. Јасно је да важи да је

$$LV_3 = \beta N^2 Z - d_1 N^2 + \frac{1}{2}\sigma^2 N^2 Z^2 \leq \beta\bar{B}^2 N - \left(d_1 - \frac{1}{2}\sigma^2\bar{B}^2\right) N^2,$$

при чему је израз $d_1 - \frac{1}{2}\sigma^2\bar{B}^2$ позитиван, имајући у виду услов (4.18).

Применом формуле Итоа на V_4, добија се

$$LV_4 = \beta Z - d_1 - \frac{1}{2}\sigma^2 Z^2 \leq \frac{\beta^2}{2\sigma^2} - d_1 = -\left(d_1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2}\right).$$

Последња оцена следи из чињенице да квадратна функција $f(Z) = \beta Z - \frac{1}{2}\sigma^2 Z^2$ достиже своју максималну вредност $\frac{\beta^2}{2\sigma^2}$ у тачки $\frac{\beta}{\sigma^2}$. Коначно,

$$LV_5 = sZ\left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - \beta NZ - d_2 Z \leq sZ - \frac{s}{k_2}Z^2 \leq s\bar{B} - \frac{s}{k_2}Z^2.$$

Посматра се функција $U(\mathbf{X})$, $\mathbf{X}=(M,N,Z)$, која је дефинисана са

$$U(\mathbf{X}) = V_1 + aV_2 + V_3 + dV_4 + V_5,$$

где су a и d ненегативне константе која ће касније бити изабране. На основу претходних оцена следи

$$\begin{aligned} LU \le &\left(q + rB + s\bar{B} - d\left(d_1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2}\right)\right) - \frac{r}{k_1}M^2 - \left(d_1 - \frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2}\right)N^2 - \frac{s}{k_2}Z^2 \\ &+ \left(\beta\bar{B}^2 - a\left(d_1 - \beta\bar{B}\right)\right)N. \end{aligned}$$

Очигледно је да се избором $d = \frac{q+rB+s\bar{B}}{d_1 - \frac{\beta^2}{2\sigma^2}}$ елиминише слободан члан у последњем изразу, при чему је позитивност константе d обезбеђена условом (4.17). Са друге стране, ако је $a = \frac{\beta\bar{B}^2}{d_1-\beta\bar{B}}$, при чему услов (4.17) гарантује позитивност константе a, добија се

$$LU \le -\frac{r}{k_1}M^2 - \left(d_1 - \frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2}\right)N^2 - \frac{s}{k_2}Z^2.$$

Коначно,

$$dU(t) \le \left[-\frac{r}{k_1}M^2(t) - \left(d_1 - \frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2}\right)N^2(t) - \frac{s}{k_2}Z^2(t)\right]dt + \sigma Z(t)\left(N^2(t)+d\right)dw(t). \tag{4.19}$$

Интеграцијом неједнакости (4.19) од 0 до t и дељењем са t, добија се

$$\frac{U(t)-U(0)}{t} \le \frac{1}{t}\int_0^t \left[-\frac{r}{k_1}M^2(s) - \left(d_1 - \frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2}\right)N^2(s) - \frac{s}{k_2}Z^2(s)\right]ds + \frac{\bar{H}(t)}{t}, \tag{4.20}$$

где је $\bar{H}(t) = \int_0^t \sigma(N^2(s)+d)Zdw(s)$ локалан непрекидан мартингал за који је $\bar{H}(0)=0$ и $\limsup_{t\to\infty}\frac{\langle\bar{H},\bar{H}\rangle_t}{t} \le \sigma^2\bar{B}^2(\bar{B}^2+d)^2 < \infty$ скоро извесно. На основу Теореме 1.1.6 (Строги закон великих бројева) је $\lim_{t\to\infty}\frac{\bar{H}(t)}{t} = 0$. Израчунавањем граничне вредности када $t\to\infty$ у (4.20) добија се

$$\limsup_{t\to\infty}\frac{1}{t}\left[\frac{r}{k_1}\int_0^t M^2(s)ds + \left(d_1 - \frac{\sigma^2\bar{B}^2}{2}\right)\int_0^t N^2(s)ds + \frac{s}{k_2}\int_0^t Z^2(s)ds\right] = 0 \quad c.u.$$

чиме је доказ завршен. $\diamondsuit$

4.1.5 Нумеричке симулације

Да би се илустровали добијени теоријски резултати и увидео њихов биолошки значај, разматра се динамика инвазивно малигног Б–ћелијског лимфома (*B Lymphoma/Leukemic cells* (*BCL*1)). Сви параметри који се користе у нумеричкој симулацији су реални подаци који се могу се наћи у [3, 41, 82] и референцама цитираним у њима.

Треба нагласити да прикупљање клиничких информација за потребе математичког моделирања представља велики изазов, посебно када су у питању модели онкоимунологије и онкоимунотерапије. Разлог је ограничен приступ клинички релевантним подацима. Такође, сложеност информација које обухватају туморске, имуне и органске системе на молекуларном, ћелијском и ткивном нивоу такође представљају једну од баријера. Чак и под претпоставком да су такве информације доступне и даље их је тешко укључити, у смислу значења вредности параметара. То значи да би моделе требало конструисати на основу доступности параметара и њихове смислене интерпретације, што није тривијалан задатак.

За потребе нумеричке симулације решења система (4.3), а због наведеног образложења [51], користиће се експерименталне оцене вредности неких параметара. Са друге стране, поједини параметри имају и реалну вредност која је добијена на основу анализе тумором захваћене слезине химерских мишева.

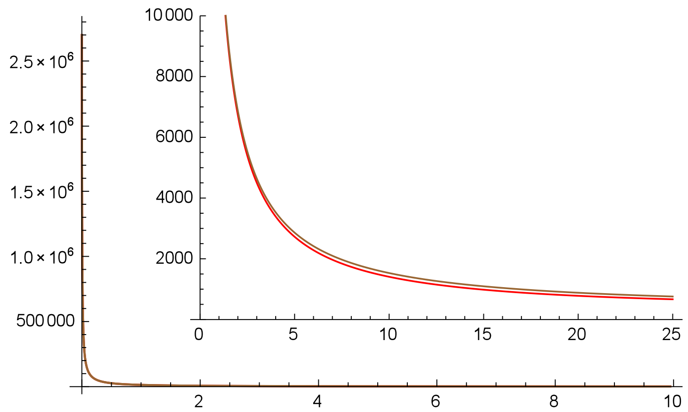
Нека параметри модела имају следеће вредности:

$$\begin{aligned} &k_1 = 3.3 \cdot 10^2 \, \textit{ћелија}, && k_2 = 0.5 \cdot 10^5 \, \textit{ћелија}, && q = 10 \, \textit{ћелија/дан}, \\ &r = 0.0185 \, \textit{ћелија/дан}, && s = 0.0245 \, \textit{ћелија/дан}, && \beta = 6.2 \cdot 10^{-9} \, \textit{ћелија/дан}, \\ &\alpha = 1.101 \cdot 10^{-7} \, \textit{ћелија/дан}, && d_1 = 0.0412 \, \textit{ћелија/дан}, && d_2 = 0.03 \, \textit{ћелија/дан}, \end{aligned} \tag{4.21}$$

и нека је јединица времена $\triangle t = \frac{1}{24 \cdot 60}$ дан. Тада је услов (4.17) Теореме 4.1.3 задовољен. На основу услова (4.18), а имајући у виду вредности параметара (4.21), важи да је, за $4.66505 \cdot 10^{-16} < \sigma^2 < 7.90711 \cdot 10^{-10}$, решење система (4.3) неперзистентно у средњем. Нека је за потребе симулације $\sigma^2 = 18.429 \cdot 10^{-14}$. Почетна вредност је

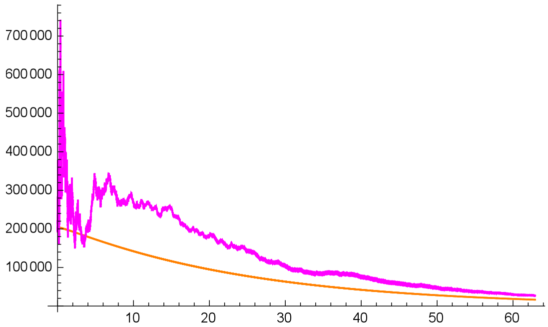
$$M_0 = 2.7 \cdot 10^6, \;\; N_0 = 2.04 \cdot 10^5, \;\; Z_0 = 5.33 \cdot 10^6. \tag{4.22}$$

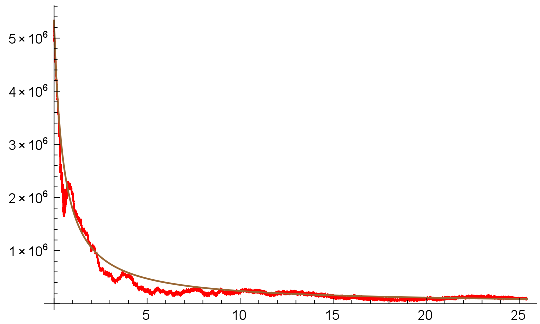
Трајекторије броја туморских ћелија $M(t), t \geq 0$, система (4.3) приказане су на Слици 4.1.



Слика 4.1: Детерминистичка (црвена) и стохастичка (браон) трајекторија броја туморских ћелија система (4.3) са почетном вредношћу (4.22) и параметрима (4.21), $\sigma^2 = 18.429 \cdot 10^{-14}$.

На Слици 4.2 су приказане трајекторије броја ћелија за лов $N(t), t \geq 0$, и мирујућих ћелија $Z(t), t \geq 0$, система (4.3).





Слика 4.2: Детерминистичке и стохастичке трајекторије броја Т-ћелија: ћелија за лов (лево) и мирујућих ћелија (десно) система (4.3) са почетном вредношћу (4.22) и параметрима (4.21), $\sigma^2 = 18.429 \cdot 10^{-14}$.

На основу изложених нумеричких симулација закључује се да по започињању лечења малигнитета применом имунотерапије код оболелих се просечно након 10-ог дана региструје пад броја туморских ћелија. Упоредо с тим, ћелије имунолошког система такође смањују активност, с обзиром на то да се број туморских ћелија смањује, па самим тим и стимулација ћелија имунолошког система. Најпре се региструје смањење броја ћелија за лов око 25-ог дана по започињању лечења, а потом, око 60-ог дана и смањење броја мирујућих ћелија.

4.2 Стохастички модел интеракције вируса КОВИД-19 и имуних ћелија

КОВИД-19 је пандемијска болест незапамћених размера чије ширење је однело животе читавих породица. Сваки континент је био захваћен овом веома заразном болешћу, са око милион пријављених случајева у више од 200 земаља широм света.

Како је утврђено, КОВИД-19 је новији облик инфекције корона вирусом изазван већ познатим тешким акутним респираторним синдромом САРС- КоВ-2 ($SARS - CoV - 2$). Многи лекари, фармацеути, биолози, хемичари и математичари покушавају да проуче понашање вируса КОВИД-19, који је потекао из града Вухан у Кини. Како се вирус шири међу људима директним контактом, препоруке епидемиолога у смислу сузбијања ширења вируса, пре појаве вакцине, односиле су се на држање физичке дистанце, ношење маски, хигијену руку али и на забрану већих окупљања. Са појавом вакцина, ове препоруке су релаксираније, али вирус је и даље присутан у људској популацији и има тенденцију да постане ендемска болест, пре свега у државама које имају високу стопу вакцинисаног становништва, али и развијен природни имунитет на болест.

Са друге стране, КОВИД-19 је и даље непредвидив вирус који мутира док се шири, тако да је за анализирање ширења инфекције, ефекта механизама превенције и управљања вирусом од значаја математички приступ, тј. математичко моделирање. Бројни модели се користе за описивање ширења пандемије

КОВИД-19, као што су модификовани епидемиолошки СИР, СЕИР, СИРС модели. Сврха ових модела је да се предвиди број заражених вирусом КОВИД-19, али и оптерећење на одељењима за изолацију и јединицама интензивне неге. Модели се конструишу на такав начин да узимају у обзир различите сценарије како контролисати брзо ширење вируса. Овде се пре свега мисли на различите видове контроле у различитим земљама, на пример, карантин, ,,закључавање" (*lockdown*) у Кини или само ношење заштитних маски. Рецимо, Ванг[70] и остали [101] су развили СЕИР модел за прогнозу напредовања епидемије у Вухану, који укључује превенцију и контролне мере за координацију епидемије. Нестерук[71] [71] је проучавао СИР модел за контролу пандемије која је изазвана поменутим вирусом. До услова који треба да важе за коефицијенте проучаваног детерминистичког модела за динамику преношења вируса КОВИД-19 унутар одређене популације да би еквилибријум без болести био стабилан, што указује на истребљење болести, дошли су Јовановић и остали у раду [35]. У истом раду, конструисан је стохастички епидемиолошки модел, за који се дошло до услова за искорењивање болести али и њену перзистентност. Да би представиле преношење вируса КОВИД-19 што реалнијим стохастичким моделом, Ђорђевић и Јовановић су у раду [13] узеле у обзир временско (константно) кашњење којим су описале период инкубације вируса. У разматрани модел укључиле су стационаран Поасонов[72] процес, за моделирање природних катастрофа које могу утицати на преношење болести. Коначно, путем неопрекидног ланца Маркова са коначним бројем стања, описале су промену вредности параметара модела у зависности од фактора спољашње средине. Међутим, до сада, са практичног становишта, није пронађен начин ефикасне контроле вируса. За потребе моделирања динамике ширења вируса КОВИД-19 користе се и фракционе диференцијалне једначине ([1, 71, 92], на пример).

Сви поменути модели, у својој основи, укључују начине преношења вируса. Међутим, за боље разумевање који чиниоци могу да имају утицај на израженост симптома, напредовање болести код вирусом контаминираних плућа и респираторног система, потребно је размотрити интеракцију вируса и ћелија имунолошког система. У раду [15], Фадај[73] и остали представљају модел базиран на фракционим диференцијалним једначинама. Овај модел приказује и феномене попут ,,исцрпљења имунитета" (*immune exhaustion*) и ,,продуженог ковида" (*Long COVID*). Током времена, како су Т-ћелије стално стимулисане вирусним честицама, оне се исцрпљују и губе функцију одстрањивања заражених ћелија. Тај феномен је описан као исцрпљење имунитета. Са друге стране, продужени ковид дефинисан је као присуство знакова и симптома који се развијају током или након инфекције КОВИД-19 и трају дуже од 12 недеља. Неки од симптома продуженог ковида су: кратак дах, лупање срца, депресија и анксиозност, бол или стезање у грудима, итд.

Детерминистички модел који описује одговор имунолошког система на вирус

[70] *Huwen Wang*
[71] *Igor Nesteruk*
[72] *Siméon D. Poisson*
[73] *Yasin Fadaei*

КОВИД-19 код инфицираних пацијената има следећи облик

$$
\begin{aligned}
D^{\alpha}S(t) &= a_1S(t)(1-bS(t)) - d_{st}S(t)\mathcal{F}(S,T) - d_{sn}S(t)N(t) - d_1S(t)\\
D^{\alpha}T(t) &= b_t + r\mathcal{G}(S)T(t) + e_1N(t)S(t) - qT(t)S(t) - d_tT(t)\\
D^{\alpha}N(t) &= b_n + k\mathcal{G}(S)N(t) - d_{ns}N(t)S(t) - d_nN(t),\ t\geq 0,
\end{aligned}
\tag{4.23}
$$

са почетним условом:

$$S(0)=S_0,\ T(0)=T_0,\ N(0)=N_0.$$

Извод $D^{\alpha}=\frac{d^{\alpha}}{dt^{\alpha}}$ представља фракциони извод у Капуто[74] смислу. У једначинама датог система фигуришу три групе ћелија: честице вируса КОВИД-19, ћелије урођеног имунолошког система, тј. ћелије убице (*natural killer*, у наставку НК ћелије) и ћелије стеченог имунитета, тј. цитотоксичне $CD8^+$ Т-ћелије, чији су бројеви у тренутку t означени са $S(t), N(t)$ и $T(t)$, редом. Параметри модела (4.23) су описани на следећи начин:
a_1 - репликациона стопа вируса КОВИД-19,
$\frac{1}{b}$ - капацитет, тј. максималан број честица вируса КОВИД-19,
d_{st} - стопа лизе (уништавања, разградње) вируса од стране $CD8^+$ Т-ћелија,
d_{sn} - стопа смртности ћелија вируса узрокована од стране НК ћелија,
d_1 - природна стопа смртности ћелија вируса,
b_t - стопа пролиферације (деобе) $CD8^+$ Т-ћелија,
r - стопа активације $CD8^+$ Т-ћелија,
e_1 - стопа репродукције $CD8^+$ Т-ћелија изазвана лизом вируса од НК ћелија,
q - стопа инактивације $CD8^+$ Т-ћелија која је изазвана вирусом,
d_t - природна стопа смртности Т-ћелија,
b_n - стопа пролиферације (деобе) НК ћелија,
k - стопа активације НК ћелија,
d_{ns} - стопа инактивације НК ћелија,
d_n - природна стопа смртности НК ћелија.

Сви поменути параметри су ненегативне константе. Претпоставке модела су следеће:
− број инфицираних ћелија и честица вируса је једнак,
− број честица вируса у одсуству имунолошког одговора или слабог имунолошког одговора има логистички раст,
− НК и $CD8^+$ Т-ћелије су ћелије које уништавају честице вируса. При уласку у организам вирус изазива почетну активацију НК ћелија и $CD8^+$ Т-ћелија,
− укупан број НК ћелија се смањује код пацијената након одређеног броја сусрета са честицама вируса.

Функција $\mathcal{F}(S,T)=\frac{\left(\frac{T}{S}\right)^{\alpha}}{z+\left(\frac{T}{S}\right)^{\alpha}}$, где је z степени коефицијент који се односи на лизу вируса Т-ћелијама и α фракциона моћ уништења вируса, представља фракциону стопу ,,чишћења” организма од вируса захваљујући активацији Т-ћелија и ова форма базирана је на закону Пилис[75]-Радинскаја[76] [75]. Са друге

[74] *Michele Caputo*
[75] *Lisette de Pillis*
[76] *Radunskaya E. Ami*

стране, функција $\mathcal{G}(S) = \frac{S^n}{c_1+S^n}$, где је c_1 степени коефицијент који се односи на репродукцију НК-ћелија и n ред Михаелис[77]-Ментена,[78] представља модификован Михаелис-Ментенов члан за активацију Т-ћелија и НК ћелија која је изазвана присуством честица вируса, а у моделу (4.23) се претпоставља да је $n = 2$, док је извод реда α, где је $0 < \alpha \leq 1$. Треба нагласити да је начин реаговања имунолошког система представљен Михаелис-Ментеновом динамиком која је прилагођена одговору имунолошког система на вирус КОВИД-19. Овакав облик динамике се углавном користи у математичким моделима којима се описује динамика неких типова тумора. Такви математички модели описују и ефекат засићења имунолошког одговора [41], тј. стања када имунолошки систем не може више да реагује на присуство страних агенаса попут туморских ћелија, вируса (на пример КОВИД-19) и других патогена.

У случају модела [15] којим се описује ширење вируса КОВИД–19, репродукциони број $\mathcal{R}_0$ је дефинисан као очекивани број секундарних инфекција у популацији подложних особа које настају од једне индивидуе током њеног целог инфективног периода и једнак је $\mathcal{R}_0 = \frac{a_1 d_t d_n}{d_1}$.

4.2.1 Мотивација и конструкција стохастичког модела

Пут преношења вируса КОВИД-19 може бити директан или индиректан. Под директним преношењем се подразумева ширење болести са заражене на незаражену особу, најчешће путем аеросола (кијање, кашљање) или директним контактом (руковање). Индиректни пут преношења подразумева додир са предметима или површинама које су биле у непосредној близини заражене особе.

У зависности од актуелног соја вируса постоје варијације у степену ширења вируса, тежини клиничке слике и исхода болести. *Делта сој* КОВИД-19 показао је висок степен заразности, тежу клиничку слику, а самим тим, и већи морбидитет и морталитет. За разлику од њега, *омикрон сој* вируса имао је лакшу клиничку слику и мањи морталитет али је заразност вирусом била већа. Исход инфекције зависи, са једне стране од вируленције (степен заразности) и концентрације вирусних честица, а са друге стране од отпорности организма, имунолошког стања, старости и општег стања организма зараженог.

У зависности од варијација у соју вируса, различитог протока вируса (мере изолације и превенције вируса) као и степена имунитета популације (број имунизованих особа и оболелих особа) резултат интеракције вируса и популације може бити различит. Када се говори о међусобном заражавању, треба имати у виду и тенденцију ка сезонским осцилацијама у ширењу корона вируса. Како се већина људских респираторних вирусних инфекција појављује зими, очекује се, да ће се према овом обрасцу понашати и вирус КОВИД-19. Такође, приметан је повећан број заражених након годишњих одмора, што одговара периоду касног лета и ране јесени.

До сада је разматран утицај белог шума на епидемиолошке моделе који су неизоставно изложени његовом дејству. У овом поглављу, поред утицаја белог,

[77] *Leonor Michaelis*
[78] *Menten L. Maud*

посматра се и утицај другог типа шума, тзв. обојеног или телеграфског шума, о коме је било речи у Поглављу 1.7.

Нека је $\xi = \{\xi(t), t \geq 0\}$ непрекидан здесна ланац Маркова дефинисан над датим простором вероватноћа, са коначним скупом стања $\mathbb{S} = \{1, 2, ..., \bar{M}\}$ и генератором $\Gamma = (\gamma_{ij})_{\bar{M}\times\bar{M}}$ дефинисаним са

$$\mathbb{P}\{\xi(t+\Delta) = j | \xi(t) = i\} = \begin{cases} \gamma_{ij}\Delta + o(\Delta), & i \neq j, \\ \\ 1 + \gamma_{ii}\Delta + o(\Delta), & i = j, \end{cases}$$

при чему је $\Delta > 0$. У последњем изразу $\gamma_{ij} \geq 0$ је вероватноћа прелаза из стања i у стање j када је $i \neq j$, док је

$$\gamma_{ii} = -\sum_{j \neq i} \gamma_{ij}.$$

Дефиниција 4.2.1 *[20] Ланац Маркова је ергодичан ако је вероватноћа прелаза из произвољног стања у свако друго стање позитивна (не обавезно у једном кораку).*

На основу Дефиниције 4.2.1, значење појма ергодичност се огледа у својству да за било која два стања $i, j \in \mathbb{S}$ постоје стања $i_1, i_2, \ldots, i_k \in \mathbb{S}$, таква да је $\gamma_{i,i_1}\gamma_{i_1,i_2}\cdots\gamma_{i_k,j} > 0$. Под овим условом ланац Маркова ξ има јединствену стационарну расподелу $\pi = (\pi_1, \pi_2, ...\pi_{\bar{M}})$ која може бити одређена као решење једначине

$$\pi\Gamma = 0,$$

при чему важе услови $\sum_{h=1}^{\bar{M}} \pi_h = 1$ и $\pi_h > 0$ за свако стање $h \in \mathbb{S}$.

Имајући у виду да на начин преношења вируса, као и на исход инфекције вирусом КОВИД-19, утиче сој вируса, годишње доба, степен имунизације, актуелне епидемиолошке мере, то је пут и брзина преношења вируса одраз одређеног стања у коме се популација налази. Врста шума који се примењује за увођење случајности у оваквим реалним ситуацијама је обојени шум. Њиме су задата стања у којима се може налазити разматрана популација. У највећем броју ситуација прелазак из једног стања у коме се налази популација у друго стање представља процес без меморије, а време чекања до преласка у ново стање је експоненцијално расподељено. Из тог разлога се случајна стања у коме се популација (средина) налази могу моделирати помоћу непрекидног ланца Маркова са коначним бројем стања.

Имајући у виду да се имуне ћелије активирају у контакту са честицама вируса, а заражавање вирусом је непредвидиво ако се узме у обзир случајност међусобних контаката међу људима, то се у овом поглављу претпоставља да су стопе активације $CD8^+$ Т-лимфоцита и НК ћелија, r и k, респективно, пертурбоване Гаусовим белим шумом, односно $r \to r + \sigma_1\dot{w}_1$, $k \to k + \sigma_2\dot{w}_2$. Из свега наведеног, у наставку се разматра тродимензионалан стохастички систем са прелазима Маркова, облика

$$dS(t) = \Big[a_1(\xi(t))S(t)\,(1 - b(\xi(t))S(t)) - d_{st}(\xi(t))S(t)\mathcal{F}(S,T) - d_{sn}(\xi(t))S(t)N(t)$$

$$
\begin{aligned}
&\qquad -d_1(\xi(t))S(t)\Big]dt\\
dT(t) =& \Big[b_t(\xi(t))+r(\xi(t))\mathcal{G}(S)T(t)+e_1(\xi(t))N(t)S(t)-q(\xi(t))T(t)S(t)\\
&\qquad -d_t(\xi(t))T(t)\Big]dt+\sigma_1(\xi(t))\mathcal{G}(S)T(t)dw_1(t) \qquad (4.24)\\
dN(t) =& [b_n(\xi(t))+k(\xi(t))\mathcal{G}(S)N(t)-d_{ns}(\xi(t))N(t)S(t)-d_n(\xi(t))N(t)]dt\\
&\qquad +\sigma_2(\xi(t))\mathcal{G}(S)N(t)dw_2(t),\ t\geq 0,
\end{aligned}
$$

са почетним условом

$$S(0)=S^0, T(0)=T^0, N(0)=N^0, \qquad (4.25)$$

где су w_1 и w_2 независни стандардни Винерови процеси, ланац Маркова ξ независан од њих и ергодичан, а σ_1 и σ_2 интензитети белих шумова.

Интеракција ћелија имуног система и честица вируса која је описана системом (4.24) може се објаснити на следећи начин: нека се популација на почетку налази у стању $u \in \mathbb{S}$, тј. $\xi(0)=u$. Ланац Маркова (самим тим и популација) борави у том стању до случајног тренутка τ_1, тако да број ћелија имунолошког система и честица вируса задовољавају следећи систем

$$
\begin{aligned}
dS(t) =& \Big[a_1(u)S(t)(1-b(u)S(t))-d_{st}(u)S(t)\mathcal{F}(S,T)-d_{sn}(u)S(t)N(t)-d_1(u)S(t)\Big]dt\\
dT(t) =& [b_t(u)+r(u)\mathcal{G}(S)T(t)+e_1(u)N(t)S(t)-q(u)T(t)S(t)-d_t(u)T(t)]dt\\
&\qquad +\sigma_1(u)\mathcal{G}(S)T(t)dw_1(t)\\
dN(t) =& [b_n(u)+k(u)\mathcal{G}(S)N(t)-d_{ns}(u)N(t)S(t)-d_n(u)N(t)]dt\\
&\qquad +\sigma_2(u)\mathcal{G}(S)N(t)dw_2(t),\ 0\leq t\leq \tau_1.
\end{aligned}
$$

Ради разумљивије илустрације, нека је систем до случајног тренутка τ_1 описивао динамику имуног система и честица вируса под условом да је у популацији доминантан *делта* сој вируса КОВИД-19. У тренутку τ_1 ситуација у популацији се мења и нека постаје доминантан *омикрон* сој. Ланац Маркова прелази у друго стање, на пример v, а динамика разматране популације описује се следећим системом

$$
\begin{aligned}
dS(t) =& \Big[a_1(v)S(t)(1-b(v)S(t))-d_{st}(v)S(t)\mathcal{F}(S,T)-d_{sn}(v)S(t)N(t)-d_1(v)S(t)\Big]dt\\
dT(t) =& [b_t(v)+r(v)\mathcal{G}(S)T(t)+e_1(v)N(t)S(t)-q(v)T(t)S(t)-d_t(v)T(t)]dt\\
&\qquad +\sigma_1(v)\mathcal{G}(S)T(t)dw_1(t)\\
dN(t) =& [b_n(v)+k(v)\mathcal{G}(S)N(t)-d_{ns}(v)N(t)S(t)-d_n(v)N(t)]dt\\
&\qquad +\sigma_2(v)\mathcal{G}(S)N(t)dw_2(t),\ \tau_1\leq t\leq \tau_2.
\end{aligned}
$$

Овакав систем је предмет проучавања до неког случајног тренутка τ_2 када се поново мења епидемиолошка ситуација у разматраној популацији, као последица присуства, на пример *ламбда* соја. Након тога, ланац Маркова, а самим тим и систем, прелази у неко друго стање, итд. Промена соја утиче на вредности параметара модела.

У наставку су садржани нови, необјављени резултати.

У овом поглављу се, ради једноставнијег записивања, за произвољан вектор $v = (v(1), v(2), ..., v(\bar{M}))$ користе ознаке $\hat{v} = \min_{k \in \mathbb{S}} v(k)$ и $\check{v} = \max_{k \in \mathbb{S}} v(k)$.

4.2.2 Егзистенција и јединственост глобалног решења

С обзиром да $S(t), T(t)$ и $N(t), t \geq 0$, у систему (4.24), представљају број честица вируса, цитотоксичних $CD8^{+}$ Т-лимфоцита и број НК ћелија, редом, природно је разматрати само позитивна глобална решења система (4.24).

Теорема 4.2.1 *За произвољан почетни услов (4.25), систем (4.24) има јединствено глобално решење $(S(t), T(t), N(t))$, за $t \geq 0$. Штавише, решење остаје у $\mathbb{R}^3_+$ са вероватноћом 1.*

Доказ. Како су коефицијенти система (4.24) локално Липшиц непрекидни за произвољан почетни услов (4.25) у $\mathbb{R}^3_+$, то на основу Теореме 1.7.2 постоји јединствено локално решење $(S(t), T(t), N(t))$ система (4.25) за $t \in [0, \tau_\varepsilon)$, где τ_ε представља време експлозије. Да би се показало да је решење глобално, потребно је доказати да је $\tau_\varepsilon = \infty$ скоро извесно.

Нека је $k_0 > 0$ довољно велики број тако да су вредности S^0, T^0 и N^0 унутар интервала $\left[\frac{1}{k_0}, k_0\right]$. За произвољан цео број $k \geq k_0$, дефинише се време заустављања

$$\tau_k = \inf\left\{t \in [0, \tau_\varepsilon) : S(t) \notin \left(\frac{1}{k}, k\right) \text{ или } T(t) \notin \left(\frac{1}{k}, k\right) \text{ или } N(t) \notin \left(\frac{1}{k}, k\right)\right\},$$

при чему је, као и до сада $\inf \emptyset = \infty$.

Када $k \to \infty$ тада τ_k расте. Нека је $\tau_\infty = \lim_{k \to \infty} \tau_k$. Тада је $\tau_\infty \leq \tau_\varepsilon$ скоро извесно. Уколико је $\tau_\infty = \infty$ скоро извесно, тада је $\tau_\varepsilon = \infty$ и $(S(t), T(t), N(t)) \in \mathbb{R}^3_+$ скоро извесно за $t \geq 0$. Дакле, довољно је показати да је $\tau_\infty = \infty$ скоро извесно. Уколико ово тврђење не би било тачно, тада би постојао пар позитивних константи $T > 0$ и $\varepsilon \in (0, 1)$ таквих је да $\mathbb{P}\{\tau_\infty \leq T\} > \varepsilon$. Због тога, постоји цео број $k_1 \geq k_0$, тако да је

$$\mathbb{P}\{\tau_\infty \leq T\} \geq \varepsilon \text{ за свако } k \geq k_1. \tag{4.26}$$

У наставку се дефинише функција $V \in C^2(\mathbb{R}^3_+, \mathbb{R}_+)$ као

$$V(S, T, N) = S - 1 - \ln S + A(T - 1 - \ln T) + N - 1 - \ln N,$$

где је A позитивна константа која ће бити погодно изабрана. Применом формуле Итоа добија се

$$dV(S, T, N) = LV(S, T, N)dt + A\sigma_1(\xi)(T-1)\mathcal{G}(S)dw_1 + A\sigma_2(\xi)(N-1)\mathcal{G}(S)dw_2,$$

при чему је

$$LV(S, T, N) = \left(1 - \frac{1}{S}\right)[a_1(\xi)S(1 - b(\xi)S) - d_{st}(\xi)S\mathcal{F}(S, T) - d_{sn}(\xi)SN - d_1(\xi)S]$$

$$
\begin{aligned}
&+A\left(1-\frac{1}{T}\right)[b_t(\xi)+r(\xi)\mathcal{G}(S)T+e_1(\xi)NS-q(\xi)TS-d_t(\xi)T]\\
&+\left(1-\frac{1}{N}\right)[b_n(\xi)+k(\xi)\mathcal{G}(S)N-d_{ns}(\xi)NS-d_n(\xi)N]\\
&+\frac{A}{2}\sigma_1^2(\xi)\mathcal{G}^2(S)+\frac{1}{2}\sigma_2^2(\xi)\mathcal{G}^2(S)\\
=\,&a_1(\xi)S-a_1(\xi)b(\xi)S^2-d_{st}(\xi)S\mathcal{F}(S,T)-d_{sn}(\xi)SN-d_1(\xi)S\\
&-a_1(\xi)+a_1(\xi)b(\xi)S+d_{st}(\xi)\mathcal{F}(S,T)+d_{sn}(\xi)N+d_1(\xi)\\
&+Ab_t(\xi)+Ar(\xi)\mathcal{G}(S)T+Ae_1(\xi)NS-Aq(\xi)TS-Ad_t(\xi)T-A\frac{b_t(\xi)}{T}\\
&-Ar(\xi)\mathcal{G}(S)-Ae_1(\xi)\frac{NS}{T}+Aq(\xi)S+Ad_t(\xi)+\frac{A}{2}\sigma_1^2(\xi)\mathcal{G}^2(S)\\
&+b_n(\xi)+k(\xi)\mathcal{G}(S)N-d_{ns}(\xi)SN-d_n(\xi)N-\frac{b_n(\xi)}{N}\\
&-k(\xi)\mathcal{G}(S)+d_{ns}(\xi)S+d_n(\xi)+\frac{1}{2}\sigma_2^2(\xi)\mathcal{G}^2(S).
\end{aligned}
$$

Уколико се занемаре неки непозитивни чланови добија

$$
\begin{aligned}
LV(S,T,N) \le\,& d_{st}(\xi)+d_1(\xi)+b_n(\xi)+d_n(\xi)+A(b_t(\xi)+d_t(\xi))+A\frac{\sigma_1^2(\xi)}{2}+\frac{\sigma_2^2(\xi)}{2}\\
&+(a_1(\xi)+a_1(\xi)b(\xi)+d_{ns}(\xi)+Aq(\xi))S+(d_{sn}(\xi)+k(\xi))\,N+Ar(\xi)T\\
&+(Ae_1(\xi)-(d_{ns}(\xi)+d_{sn}(\xi)))SN\\
\le\,& \check{d}_{st}+\check{d}_1+\check{b}_n+\check{d}_n+A(\check{b}_t+\check{d}_t)+A\frac{\check{\sigma}_1^2}{2}+\frac{\check{\sigma}_2^2}{2}+\left(\check{a}_1+\check{a}_1\check{b}+\check{d}_{ns}+A\check{q}\right)S\\
&+\left(\check{d}_{sn}+\check{k}\right)N+A\check{r}T+(A\check{e}_1-(\hat{d}_{ns}+\hat{d}_{sn}))SN\\
\le\,& K_1+K_2(S+AT+N)
\end{aligned}
$$

где су $K_1=\check{d}_{st}+\check{d}_1+\check{b}_n+\check{d}_n+A(\check{b}_t+\check{d}_t)+A\frac{\check{\sigma}_1^2}{2}+\frac{\check{\sigma}_2^2}{2}$ и $K_2=\max\Big\{\check{a}_1+\check{a}_1\check{b}+\check{d}_{ns}+A\check{q},\check{d}_{sn}+\check{k},\check{r}\Big\}$ при чему се константа A бира тако да се анулира израз у загради уз SN, тј. $A=\frac{\hat{d}_{ns}+\hat{d}_{sn}}{\check{e}_1}$.

Користећи неједнакост $x<2(x-1-\ln x+1)$, $x>0$, а имајући у виду како је дефинисана функција $V(S,T,N)$, последња оцена за $LV(S,T,N)$ постаје

$$
\begin{aligned}
LV(S,T,N)&\le K_1+2K_2(S-1-\ln S+A(T-1-\ln T)+N-1-\ln N+2+A)\\
&=K_1+2K_2(2+A)+2K_2V(S,T,N).
\end{aligned}
$$

Тада је,

$$
\begin{aligned}
dV(S,T,N)&=LV(S,T,N)+A\sigma_1(\xi)(T-1)\mathcal{G}(S)dw_1+\sigma_2(\xi)(N-1)\mathcal{G}(S)dw_2\\
&\le(K_1+2K_2(2+A)+2K_2V(S,T,N))dt\\
&\quad+A\sigma_1(\xi)(T-1)\mathcal{G}(S)dw_1+\sigma_2(\xi)(N-1)\mathcal{G}(S)dw_2. \qquad (4.27)
\end{aligned}
$$

Интеграцијом израза (4.27) од 0 до $\tau_k\wedge T$, следи

$$V(S(\tau_k\wedge T),T(\tau_k\wedge T),N(\tau_k\wedge T))$$

$$
\begin{aligned}
&\leq V(S_0,T_0,N_0)+\int_0^{\tau_k\wedge T}(K_1+2K_2(2+A)+2K_2V(S,N,T))dz \\
&\quad + A\sigma_1(\xi)\int_0^{\tau_k\wedge T}(T-1)\mathcal{G}(S)dw_1 + \sigma_2(\xi)\int_0^{\tau_k\wedge T}(N-1)\mathcal{G}(S)dw_1.
\end{aligned}
$$

Израчунавањем очекивања добија се

$$
\begin{aligned}
&\mathbb{E}V(S(\tau_k\wedge T),T(\tau_k\wedge T),N(\tau_k\wedge T)) \\
&\leq V(S_0,T_0,N_0) \\
&\quad+\int_0^T(K_1+2K_2(2+A)+2K_2EV(S(\tau_k\wedge T),T(\tau_k\wedge T),N(\tau_k\wedge T))))dz \\
&= V(S_0,T_0,N_0)+(K_1+2K_2(2+A))T \\
&\quad+2K_2\int_0^T(EV(S(\tau_k\wedge T),T(\tau_k\wedge T),N(\tau_k\wedge T)))dz.
\end{aligned}
$$

Теорем 1.10.1 (Неједнакост Гронвал-Белмана) имплицира

$$
\mathbb{E}V(S(\tau_k\wedge T),T(\tau_k\wedge T),N(\tau_k\wedge T))\leq[V(S_0,T_0,N_0)+(K_1+2K_2(2+A))T]e^{2K_2T}. \tag{4.28}
$$

Дефинише се догађај $\Omega_k=\{\tau_k\leq T\}$ за $k\geq k_1$. На основу (4.26), добија се $\mathbb{P}(\Omega_k)\geq\varepsilon$. Очигледно за $\omega\in\Omega_k$, бар један од $S(\tau_k,\omega)$, $T(\tau_k,\omega)$ или $N(\tau_k,\omega)$ која узима вредност $\frac{1}{k}$ или k, тако да је

$$
V(S(\tau_k),T(\tau_k),N(\tau_k))\geq(k-1-\ln k)\vee\left(\frac{1}{k}-1-\ln\frac{1}{k}\right).
$$

На основу (4.28) и последњег израза

$$
\begin{aligned}
\infty>[V(S_0,T_0,N_0)+(K_1+2K_2(2+A))T]\,e^{2K_2T}&\geq\mathbb{E}[I_{\Omega_k(\omega)}V(S(\tau_k),T(\tau_k),N(\tau_k))] \\
&\geq\varepsilon\left[(k-1-\ln k)\vee\left(\frac{1}{k}-1-\ln\frac{1}{k}\right)\right],
\end{aligned}
$$

где I_{Ω_k} означава индикатор догађаја Ω_k. Када $k\to\infty$, добија се

$$
\infty>[V(S_0,T_0,N_0)+(K_1+2K_2(2+A))T]\,e^{2K_2T}\geq\infty,
$$

што доводи до контрадикције, одакле је $\tau_\infty=\infty$ скоро извесно, чиме је тврђење доказано. $\diamondsuit$

На основу Теореме 4.2.1 може се показати да је област

$$
\Theta=\{(S,N,T)\in\mathbb{R}_+^3|0<S(t)\leq\frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1},N>0,T>0\} \tag{4.29}
$$

инваријантна за систем (4.24).

Теорема 4.2.2 *Област* Θ *је скоро извесно позитивно инваријантан скуп за систем (4.24), тј. ако је* $(S^0, T^0, N^0) \in \Theta$ *тада је*

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

за произвољно $t \geq 0$.

Доказ. Нека је $(S^0, N^0, T^0) \in \Theta$. Прва једначина система (4.24) је диференцијална једначина за коју важи

$$dS(t) \leq (\check{a}_1 S(t) - \hat{a}_1 \hat{b} S^2(t))dt, \ t \geq 0.$$

Једначина

$$dX(t) = (\check{a}_1 - \hat{a}_1 \hat{b} X(t))X(t)dt, \ t \geq 0,$$

са почетним условом $X(0) = S_0$, има решење

$$X(t) = \frac{1}{\frac{\check{a}_1 - \hat{a}_1 \hat{b} S_0}{S_0} e^{-\check{a}_1 t} + \frac{\hat{b}\hat{a}_1}{\check{a}_1}}, \ t \geq 0,$$

за које, имајући у виду претпоставку $S^0 \in \Theta$, важи следећа оцена

$$X(t) \leq \frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1}, \ t \geq 0.$$

На основу Теореме 1.4.6 (Теорема упоређивања за диференцијалне једначине) следи да је

$$S(t) \leq \frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1}, \ t \geq 0.$$

чиме је доказ завршен.$\diamondsuit$

4.2.3 Егзистенција стационарне расподеле

У овом одељку одређују се довољни услови за егзистенцију стационарне расподеле система (4.24). Егзистенција стационарне расподеле указује на присуство болести у будућности у зависности од интензитета белог шума. То значи да стохастички систем осцилира око ендемског еквилибријума одговарајућег детерминистичког система.

У наставку се, због једноставнијег означавања, користи ознака

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

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

Теорема 4.2.3 *Нека за параметре система (4.24) важи услов $\mathcal{J} > 1$ као и услови,*

$$\hat{d}_t > \check{r}, \tag{4.30}$$

$$\hat{d}_n > \check{k}, \tag{4.31}$$

$$\check{e}_1\check{b}_n < \hat{d}_{ns}\hat{b}_t. \tag{4.32}$$

Тада решење $(S(t), T(t), N(t)), t \geq 0$ система (4.24) има јединствену ергодичну стационарну расподелу у Θ за произвољну почетну вредност $(S^0, T^0, N^0) \in \Theta$.

Доказ. Дифузиона матрица система (4.24) има следећи облик

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_1^2(k)\mathcal{G}^2(S)T^2(t) & \sigma_1(k)\sigma_2(k)\mathcal{G}^2(S)T(t)N(t) \\ 0 & \sigma_1(k)\sigma_2(k)\mathcal{G}^2(S)T(t)N(t) & \sigma_2^2(k)\mathcal{G}^2(S)T^2(t) \end{pmatrix}.$$

Претпоставка $\gamma_{ij} > 0$ за $i \neq j$, из Одељка 4.2.1, имплицира да је услов (*Ц.1*) из Леме 1.8.3 задовољен. Са друге стране, посматра се следећи ограничен отворен подскуп скупа Θ

$$D_\epsilon = \left\{(S,T,N) \in \Theta\ : \epsilon < S < \frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1} - \epsilon,\ \epsilon < T < \frac{1}{\epsilon},\ \epsilon < N < \frac{1}{\epsilon}\right\},$$

где је $\epsilon \in (0,1)$. За уређену тројку $(S,T,N) \in \Theta \backslash D_\epsilon$ и на пример $i = 3$ важи

$$a_{33}(S,T,N) = \sigma_2^2(\xi(t))\mathcal{G}^2(S)T^2(t) \geq \frac{\hat{\sigma}_2^2\epsilon^{n+2}}{c_1 + \left(\frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1} - \epsilon\right)^n}$$

одакле следи да је задовољен услов (*Ц.4*) из Напомене 1.8.4 који је еквивалентан услову (*Ц.2*) из Леме 1.8.3.

Остаје да се провери да ли важи и услов (*Ц.3*). Дефинише се функција

$$V_1(S,T,N) = -\bar{c}_1 \ln T - \bar{c}_2 \ln N + \bar{c}_3 T + \bar{c}_4 N,$$

где су $\bar{c}_1$, $\bar{c}_2$, $\bar{c}_3$ и $\bar{c}_4$ позитивне константе које ће у наставку доказа бити погодно изабране.

За функцију $V_1(S,T,N,l)$ важи

$$\liminf_{l \to +\infty,\, (S,T,N) \in \Theta \backslash U_l} V_1(S,T,N,l) = +\infty,$$

при чему је $U_l = \left(\frac{1}{l}, \frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1} - \frac{1}{l}\right) \times \left(\frac{1}{l}, l\right) \times \left(\frac{1}{l}, l\right)$. Функција $V_1(S,T,N,l)$ је непрекидна на $\bar{U}_l \times \mathbb{S}$ и тежи ∞ када се (S,T,N,l) приближава граници $\Theta \times \mathbb{S}$. Из тог разлога, постоји тачка $(\bar{S}, \bar{T}, \bar{N}, \bar{l})$ у унутрашњости $\Theta \times \mathbb{S}$ у којој функција $V_1(S,T,N,l)$ достиже минималну вредност. Сходно томе, у наставку се разматра ненегативна функција $\bar{V}_1 \in C^2(\Theta \times \mathbb{S}, \mathbb{R}_+)$ одређена изразом

$$\bar{V}_1(S,T,N,l) = V_1(S,T,N,l) - V_1(\bar{S}, \bar{T}, \bar{N}, \bar{l}).$$

Применом уопштене формуле Итоа на функцију $\bar{V}_1$, коришћењем чињенице да је $\mathcal{G}(S) \leq 1$ и занемаривањем неких непозитивних чланова, добија се

$$\begin{aligned}
L\bar{V}_1(S,T,N) =& -\frac{\bar{c}_1 b_t(l)}{T} - \bar{c}_1 r(l)\mathcal{G}(S) - \bar{c}_1 e_1(l)\frac{SN}{T} + \bar{c}_1 q(l) S + \frac{1}{2}\bar{c}_1\sigma_1^2(l)\mathcal{G}^2(S) \\
& - \frac{\bar{c}_2 b_n(l)}{N} - \bar{c}_2 k(l)\mathcal{G}(S) + \bar{c}_2 d_{ns}(l) S + \bar{c}_2 d_n(l) + \frac{1}{2}\bar{c}_2\sigma_2^2(l)\mathcal{G}^2(S) \\
& + \bar{c}_3 r(l)\mathcal{G}(S) T + \bar{c}_3 e_1(l) NS - \bar{c}_3 q(l) TS - \bar{c}_3 d_t(l) T + \bar{c}_4 b_n(l) \\
& - \bar{c}_4 d_n(l) N + \bar{c}_4 k(l)\mathcal{G}(S) N + c_1 d_t(l) + \bar{c}_3 b_t(l) - \bar{c}_4 d_{ns}(l) NS \\
\leq & -\frac{\bar{c}_1 b_t(l)}{T} - \frac{\bar{c}_2 b_n(l)}{N} - \bar{c}_3(d_t(l) - r(l))T - \bar{c}_4(d_n(l) - k(l))N + \bar{c}_3 b_t(l) \\
& + \bar{c}_1\left(\frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1} q(l) + d_t(l) + \frac{1}{2}\bar{c}_1\sigma_1^2(l)\right) + \bar{c}_2\left(\frac{\check{a}_1}{\hat{b}\hat{a}_1} d_{ns}(l) + d_n(l) + \frac{1}{2}\bar{c}_1\sigma_2^2(l)\right) \\
& + (\bar{c}_3 e_1(l) - \bar{c}_4 d_{ns}(l)) NS + \bar{c}_4 b_n(l).
\end{aligned}$$

Коришћењем неједнакости (1.41) важи следећа оцена

$$\begin{aligned}
L\bar{V}_1(S,T,N) \leq & -4\sqrt[4]{b_t(l) b_n(l)(d_t(l) - r(l))(d_n(l) - k(l))\bar{c}_1\bar{c}_2\bar{c}_3\bar{c}_4} \\
& + \bar{c}_1 u(l) + \bar{c}_2 v(l) + \bar{c}_3 b_t(l) + \bar{c}_4 b_n(l) + (\bar{c}_3 e_1(l) - \bar{c}_4 d_{ns}(l)) NS \\
= & B_0(l) + (\bar{c}_3 e_1(l) - \bar{c}_4 d_{ns}(l)) NS,
\end{aligned}$$

при чему је $B_0(l) = -4\sqrt[4]{b_t(l) b_n(l)(d_t(l) - r(l))(d_n(l) - k(l))\bar{c}_1\bar{c}_2\bar{c}_3\bar{c}_4} + \bar{c}_1 u(l) + \bar{c}_2 v(l)$ $+ \bar{c}_3 b_t(l) + \bar{c}_4 b_n(l)$. Нека је $(\omega(1), \omega(2), ..., \omega(\bar{M}))^{\mathbf{T}}$ решење следећег Поасоновог система

$$\Gamma\omega = \sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l B_0(l) \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} - B_0,$$

при чему је $B_0 = (B_0(1), B_0(2), \ldots, B_0(\bar{M}))^{\mathbf{T}}$. Одабиром константи $\bar{c}_1$, $\bar{c}_2$, $\bar{c}_3$ и $\bar{c}_4$ у изразу за $L\bar{V}_1$ на следећи начин

$$\bar{c}_1 = \frac{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l \Lambda(l)}{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l u(l)},\ \bar{c}_2 = \frac{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l \Lambda(l)}{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l v(l)},\ \bar{c}_3 = \frac{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l \Lambda(l)}{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l b_t(l)},\ \bar{c}_4 = \frac{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l \Lambda(l)}{\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l b_n(l)},$$

имајући у виду услов (4.32) и применом диференцијалног оператора L на функцију $\bar{V}_1 + \omega(l)$ добија се следећа оцена

$$\begin{aligned}
L(\bar{V}_1 + \omega(l)) \leq & B_0(l) + \sum_{j \in \mathbb{S}} \gamma_{lj}\omega(j) \\
= & \sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l B_0(l) \\
= & -4\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi(l)\Lambda(l)\left(\sqrt[4]{\mathcal{J}} - 1\right).
\end{aligned}$$

Нека су $V_2 = S,\ V_3 = N,\ V_4 = T$ функције Љапунова. Применом оператора L на дате функције важе следеће оцене,

$$\begin{aligned} LV_2 &= a_1(l)S - a_1(l)b(l)S^2 - d_{st}(l)S\mathcal{F}(S,T) - d_{sn}(l)SN - d_1(l)S \\ &\leq (a_1(l) - d_1(l))S - a_1(l)b(l)S^2 - d_{sn}(l)SN \\ &\leq (\check{a}_1 - \hat{d}_1)S - \hat{a}_1\hat{b}S^2 - \hat{d}_{sn}SN, \end{aligned}$$

затим

$$\begin{aligned} LV_3 &= b_n(l) + k(l)\mathcal{G}(S)N - d_{ns}(l)NS - d_n(l)N \\ &\leq b_n(l) - (d_n(l) - k(l))N - d_{ns}(l)NS \\ &\leq \check{b}_n - (\hat{d}_n - \check{k})N - \hat{d}_{ns}NS, \end{aligned}$$

као и

$$\begin{aligned} LV_4 &= b_t(l) + r(l)\mathcal{G}(S)T + e_1(l)NS - q(l)TS - d_t(l)T \\ &\leq b_t(l) + e_1(l)NS - (d_t(l) - r(l))T \\ &\leq \check{b}_t + \check{e}_1NS - (\hat{d}_t - \check{r})T. \end{aligned}$$

Нека је $V_5 = V_2 + V_3 + aV_4$. Позитивна константа a биће касније одређена. Применом оператора L на V_5, а имајући у виду оцене за LV_2, LV_3 и LV_4, добија се

$$\begin{aligned} LV_5 &\leq (\check{a}_1 - \hat{d}_1)S - \hat{a}_1\hat{b}_1S^2 + \check{b}_n - (\hat{d}_n - \check{k})N + a\check{b}_t - a(\check{d}_t - \hat{r})T - (\hat{d}_{ns} + \hat{d}_{sn} - a\check{e}_1)NS \\ &= (\check{a}_1 - \hat{d}_1)S - \hat{a}_1\hat{b}_1S^2 + \check{b}_n - (\hat{d}_n - \check{k})N + a\check{b}_t - a(\check{d}_t - \hat{r})T, \end{aligned}$$

при чему последња једнакост важи уз одабир позитивне константе a у облику $a = \frac{\hat{d}_{ns} + \hat{d}_{sn}}{\check{e}_1}$. Полином

$$p(S,T,N) = -\hat{a}_1\hat{b}_1S^2 + (\check{a}_1 - \hat{d}_1)S - (\hat{d}_n - \check{k})N - a(\check{d}_t - \hat{r})T + \check{b}_n + a\check{b}_t$$

има реалне и водеће негативне коефицијенте, што значи да постоји позитиван број H тако да је

$$p(S,T,N) \leq H,$$

што имплицира да је

$$LV_5 \leq H.$$

Коначно, дефинише се ненегативна функција $V \in C^2(\Theta \times \mathbb{S}, \mathbb{R}_+)$ одређена изразом

$$V(S,T,N,l) = Q\bar{V}_1 + V_5.$$

Применом формуле Итоа на функцију V добија се,

$$\begin{aligned} LV &\leq -4Q\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l \Lambda(l) \left(\sqrt[4]{\mathcal{J}} - 1\right) + H \\ &= -Q\Pi + H, \end{aligned} \tag{4.33}$$

где је

$$\Pi = 4\sum_{l=1}^{\bar{M}} \pi_l \Lambda(l) \left(\sqrt[4]{\mathcal{J}} - 1\right) > 0.$$

Уколико се константа Q у (4.33) изабере тако да важи

$$Q \geq \frac{F+1}{\Pi},$$

тада је,

$$LV \leq -1,$$

за произвољно $(S,T,N) \in \Theta \backslash D_\epsilon$, чиме је теорема у потпуности доказана. $\diamondsuit$

4.2.4 Искорењивање болести

Важан задатак у епидемиологији је како се може утицати на динамику болести са циљем да се болест искорени на дужи временски период. У овом одељку дати су услови за коефицијенте система (4.24) који гарантују искорењивање болести.

Теорема 4.2.4 *Уколико важи услов*

$$\sum_{k=1}^{\bar{M}} \pi_k \left(a_1(k) - d_1(k)\right) < 0, \tag{4.34}$$

тада број честица вируса S система (4.24) скоро извесно експоненцијално тежи нули.

Доказ. Применом формуле Итоа на $\ln S(t)$ добија се

$$\begin{aligned} d\ln S(t) &= \Big[a_1(\xi) - a_1(\xi)b(\xi)S - d_{st}(\xi)\mathcal{F}(S,T) - d_{sn}(\xi)N - d_1(\xi)\Big]dt \\ &\leq \Big[a_1(\xi) - d_1(\xi)\Big]dt. \end{aligned} \tag{4.35}$$

На основу ергодичког својства ланца Маркова ξ важи,

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t (a_1(\xi(t)) - d_1(\xi(t)))dt = \sum_{k=1}^{\bar{M}} \pi_k \left(a_1(k) - d_1(k)\right). \tag{4.36}$$

Интеграцијом израза $d\ln S$ у границама од 0 до t добија се,

$$\ln S(t) - \ln S(0) \leq \int_0^t (a_1(\xi(s)) - d_1(\xi(s)))ds. \tag{4.37}$$

Имајући у виду да важи услов (4.34), као и (4.35) и (4.36), следи да је

$$\limsup_{t\to\infty} \frac{\ln S(t)}{t} \leq \sum_{k=1}^{\bar{M}} \pi_k \left(a_1(k) - d_1(k)\right) < 0. \; c.u.$$

чиме је доказ завршен.$\diamondsuit$

Напомена 4.2.1 Добијени услов (4.34) указује на однос између репликационе стопе честица вируса и стопе њихове природне смрти. Уколико је стопа природне смрти честица вируса већа од његове репликацине стопе, што заправо сугерише услов (4.27), тада долази до искорењивања болести.

4.3 Стохастички модел интеракције вируса хепатитиса Ц и имуног система

Као што је описано у Глави 2, хепатитис Ц је запаљење јетре изазвано хепатитис Ц вирусом. Овај вирус може изазвати како акутан тако и хроничан хепатитис различите јачине, од благог до озбиљног доживотног обољења уз последичну цирозу јетре и карцином.

Ћелијски имуни одговор је важан у опоравку од акутне инфекције. Студије о акутном хепатитису Ц показују да је активација $CD8^+$ Т-ћелија ћелијског одговора повезана са спонтаним опоравком. Међутим, улога ћелијског имуног одговора на развој хроничне болести је предмет даљег испитивања. Досадашња истраживања показала су да током хроничне инфекције ћелијски имуни одговор подстиче уништавање ћелија јетре као последицу уништавања заражених ћелија. Успешно излечење акутне инфекције захтева координисану функцију урођеног имунитета, пре свега НК-ћелија, као и стеченог имунитета у виду Т-ћелија. Такође, стварање неутралишућих ћелија потпомаже опоравак и спречава настанак хроничне инфекције.

Цитотоксичне ћелије контролишу репликацију вируса директним уништењем инфицираних ћелија и стварањем цитокина који смањују вирусну репликацију. Немогућност излечења хепатитис Ц инфекције настаје због кашњења имуног одговора. Могући механизми који доводе до развоја хроничне хепатитис Ц инфекције су неспособност НК-ћелија и Т-ћелија да униште вирус као и неуспешна продукција цитокина што има за последицу губитак контроле над вирусом. Континуирана репликација вируса доводи до уништења инфицираних ћелија и запаљенског одговора који доводи до цирозе јетре.

У овом поглављу представљен је најпре детерминистички модел, на основу кога је конструисан стохастички модел, којим се описује ширење вируса који изазива хепатитис Ц као и имуни одговор заражене особе. Идеја за резултате који ће бити изложени у наставку овог поглавља је рад [112] у коме је описан детерминистички модел са кашњењем за вирусну инфекцију хепатитисом Ц, са Бедингтон–ДеАнгелис функционалним одговором. У Одељку 4.3.1 изложени су уводни појмови и резултати из [112], док су нови непубликовани резултати, изложени у Одељку 4.3.2.

4.3.1 Уводни појмови и резултати

Велики број процеса у природи, али и у човековом организму, укључује временско кашњење. Самим тим, модели који узимају у обзир ефекат временског кашњења реалније описују процесе и појаве из свакодневног живота него модели без кашњења. Као што је већ напоменуто, временско кашњење представља временски период који протекне између узрока неког догађаја и његове реализације. Увођење временског кашњења у епидемиолошке моделе повећава степен њихове реалности, јер свакако особа не постаје преносилац заразе у тренутку уноса инфективног агенса, већ је потребно да прође одређени временски период који се назива *период инкубације*. Временско кашњење може бити константно и временски зависно, а који тип кашњења ће бити уведен зависи од процеса који се моделира.

Ђао[79] и остали [112] су конструисали детерминистички модел којим се описује заражавање вирусом хепатитиса Ц, али у условима *in vivo*. Другим речима, аутори су, кроз овај модел, покушали да опишу реакцију имунолошког система човека на вирус хепатитиса Ц. Систем којим се то описује има следећи облик

$$\begin{aligned}
dT(t) &= (\Lambda - dT(t) - f(T(t), V(t)))dt,\\
dT^*(t) &= [e^{-s\tau} f(T(t-\tau), V(t-\tau)) - \delta T^*(t) - pY(t)T^*(t)]dt,\\
dV(t) &= (N\delta T^*(t) - cV(t) - qA(t)V(t))dt,\\
dY(t) &= (\beta T^* Y(t) - \gamma Y(t))dt,\\
dA(t) &= (gA(t)V(t) - bA(t))dt,\ t \geq 0
\end{aligned} \tag{4.38}$$

са почетним условом:

$$T(\theta) = \psi_1(\theta),\ T^*(0) = T^{*0},\ V(\theta) = \psi_2(\theta),\ Y(0) = Y^0,\ A(0) = A^0,\ \theta \in [-\tau, 0]. \tag{4.39}$$

Промењљиве $T(t)$, $T^*(t)$ и $V(t)$ означавају број неинфицираних ћелија, инфицираних ћелија и слободних честица вируса, у тренутку t, редом. Λ представља број репликованих неинфицираних ћелија које изумиру по стопи d. Функција $f(T(t), V(t)) = \frac{kT(t)V(t)}{1+k_1T(t)+k_2V(t)}$, $k_1, k_2 \geq 0$ је број нових инфективних вириона у јединици времена, што се у литератури означава као функција инциденције и у овом моделу је задата је у виду Бедингтон[80]–ДеАнгелис[81] функционалног одговора (видети [4, 10]). Неинфициране ћелија постају инфициране по стопи k. Инфициране ћелије умиру природном смрћу по стопи δ. Такође, инфициране ћелије садрже честице вируса, па самим тим доприносе броју слободних честица вируса, што је описано чланом $N\delta T^*$. Стопа смртности слободних честица вируса је c.

Након вирусне инфекције, имунолошки одговор човека је универзалан и има за циљ да елиминише или контролише болест. Као што је било речи у уводном излагању Главе 4, цитотоксични Т-лимфоцити (ЦТЛ) играју кључну улогу у антивирусној одбрани нападајући инфективне честице. Динамика Т-лимфоцита је представљена четвртом по реду једначином система (4.38). Та једначина описује ЦТЛ одговор, тј. промену броја Т-лимфоцита за одређени временски период. То значи да члан pYT^* у другој једначини система представља јачину ЦТЛ имунолошког одговора, јер се број слободних честица вируса умањује за ту вредност. Цитотоксични Т-лимфоцити се продукују према стопи β. Коначно, Т-лимфоцити изумиру по стопи γ.

Имунолошки одговор човека уз помоћ антитела постиже се Б-лимфоцитима. Б-лимфоцити имају кључну улогу у превенцији и регулисању тока инфекције. У циљу испитивања јако сложене интеракције између вируса који је у сталном процесу репликације, незаражених ћелија и различитих типова имунолошког одговора (ЦТЛ одговор и антиген-антитело имуни одговор) уводи се и пета једначина система, у којој $A(t)$ представља број антитела у тренутку t. Сходно томе, члан qAV у трећој једначини система описује за колико се умањује

[79] *Yingying Zhao*
[80] *John Beddington*
[81] *Donald DeAngelis*

број слободних честица вируса у реакцији са антителима. Јачина имунолошког одговора антителима дата је са gAV и пропорционална је броју антитела и честица вируса. Антитела изумиру по стопи b.

Уколико би се игнорисао ефекат унутар–ћелијског кашњења то би значило да имунолошки одговор наступа одмах, чим вирус зарази ћелију. Међутим, унутар–ћелијско кашњење може значајно да утиче на динамику инфекције. Из тог разлога, аутори су у [112] претпоставили да продукција нових честица вируса у тренутку t зависи од концентрације вируса и инфицираних ћелија у тренутку $t-\tau$. Од тренутка $t-\tau$ до t честице вируса и инфициране ћелије ће преживети по стопи $e^{-s\tau}$. Из тог разлога се $e^{-s\tau}$ назива стопа преживљавања инфицираних ћелија и честица вируса током перода латенције. Треба нагласити да $\frac{1}{s}$ представља просечан животни век заражених ћелија. Дакле, временско кашњење τ у овом случају представља период латенције, тј. период који описује време између уласка вируса у циљну ћелију (у овом случају хепатоцит) и продукције нових вирусних честица (репликација вируса). Како је период латенције познат за случај вируса хепатитиса Ц, то је природно у овом случају претпоставити да је временско кашњење константно.

У раду [112] аутори доказују да је решење детерминистичког система позитивно, ултимативно ограничено и налази се у позитивно инваријантној области

$$\Gamma = \Big\{(T,T^*,V,Y,T)\in\mathcal{C}^+\times\mathbb{R}_+\times\mathcal{C}^+\times\mathbb{R}_+\times\mathbb{R}_+ : \|T\|\le\frac{\Lambda}{d}+1, T^*\le\frac{\Lambda}{d_1}+1,$$
$$\|V\|\le\frac{N\delta\Lambda}{cd_1}+1, Y\le\frac{\beta Nk\delta\Lambda^2}{pcdd_1d_2}e^{-st}+1, A\le\frac{gN\delta\Lambda}{qd_1d_3}+1\Big\},$$

где је $d_1=\min\{\delta,d\}$, $d_2=\min\{\gamma,\delta\}$ и $d_3=\min\{c,b\}$. За $\tau>0$ са $\mathcal{C}^+ = \mathcal{C}([-\tau,0],\mathbb{R}_+)$ означен је Банахов простор непрекидних пресликавања интервала $[-\tau,0]$ у $\mathbb{R}_+$ са супремум нормом $\|\psi\|=\sup_{-\tau\le\theta\le 0}|\psi(\theta)|$ где су функције $\psi\in\mathcal{C}=\mathcal{C}([-\tau,0],\mathbb{R})$.

С обзиром на то да до природне смрти, како вируса, тако и имунолошких ћелија, долази на случајан начин, оправдано је претпоставити да су природне стопе смртности случајне, тј. $d\to d+\sigma_1\dot{w}_1(t)$, $\delta\to\delta+\sigma_2\dot{w}_2(t)$, $c\to c+\sigma_3\dot{w}_3(t)$, $\gamma\to\gamma+\sigma_4\dot{w}_4(t)$ и $b\to b+\sigma_5\dot{w}_5(t)$. На тај начин се добија следећи систем стохастичких диференцијалних једначина

$$\begin{aligned}
&dT(t)=(\Lambda-dT(t)-f(T(t),V(t)))dt-\sigma_1T(t)dw_1(t),\\
&dT^*(t)=[e^{-s\tau}f(T(t-\tau),V(t-\tau))-\delta T^*(t)-pY(t)T^*(t)]dt-\sigma_2T^*(t)dw_2(t),\\
&dV(t)=(N\delta T^*(t)-cV(t)-qA(t)V(t))dt+NT^*(t)\sigma_2dw_2(t)-\sigma_3V(t)dw_3(t),\\
&dY(t)=(\beta T^*Y(t)-\gamma Y(t))dt-\sigma_4Y(t)dw_4(t),\\
&dA(t)=(gA(t)V(t)-bA(t))dt-\sigma_5A(t)dw_5(t),\quad \tau>0, t\ge 0,
\end{aligned}\tag{4.40}$$

где су $w_i=\{w_i(t),t\ge 0\}$ независна Браунова кретања и σ_i, за $i=1,2,\ldots,5$, су интензитети белих шумова. Почетни услов система (4.40) дат је са

$$T(\theta)=\varphi_1(\theta),\ T^*(0)=T_0^*,\ V(\theta)=\varphi_2(\theta),\ Y(0)=Y_0,\ A(0)=A_0,\ \theta\in[-\tau,0],\tag{4.41}$$

при чему су $\varphi_i\in\mathcal{D}$ за $i=1,2$, где је $\mathcal{D}$ простор $\mathcal{F}_0$-адаптираних функција из $\mathbb{D}$,

$$\mathbb{D}=\{(T,T^*,V,Y,T)\in\mathcal{C}^+\times\mathbb{R}_+\times\mathcal{C}^+\times\mathbb{R}_+\times\mathbb{R}_+\}.\tag{4.42}$$

4.3.2 Егзистенција и јединственост позитивног решења

Како компоненте T, T^*, V, Y и A модела (4.40) представљају број здравих ћелија, ћелија имунолошког система и честица вируса, природно је претпоставити да су то позитивне величине. У циљу асимптотске анализе система (4.40) први корак је показати да је решење система јединствено, позитивно и глобално, што је представљено следећим резултатом.

Теорема 4.3.1 *За произвољан почетни услов (4.41) постоји јединствено, непрекидно, Марковско глобално решење* $(T(t), T^*(t), V(t), Y(t), A(t)), t \geq -\tau$ *система (4.40) и ово решење је инваријантно у односу на област* $\mathbb{D}$ *са вероватноћом* 1.

Скица доказа. Теорема се доказује пратећи линију доказа Теореме 2.3.1. За природан број n дефинише се област $\mathbb{D}_n$ на следећи начин

$$\mathbb{D}_n = \Big\{(T, T^*, V, Y, A) : e^{-n} < T < e^n, e^{-n} < T^* < e^n, e^{-n} < V < e^n, \\ e^{-n} < Y < e^n, e^{-n} < A < e^n\Big\}.$$

Систем (4.40) има јединствено решење до времена заустављања $\tau(\mathbb{D}_n)$.

Дефинише се функционал $V \in C^{1,2}([0, \infty) \times \mathbb{D}, \mathbb{R}_+)$ као

$$V(t, T, T^*, V, Y, A) = e^{-s\tau}T + T - \ln T + T^* + V + Y + A + e^{-s\tau}\int_{t-\tau}^{t} f(T(s), V(s))ds,$$

где је област $\mathbb{D}$ дата са (4.42).

За $(t, T, T^*, V, Y, A) \in [0, \infty) \times \mathbb{D}$, применом неједнакости $u - 1 - \ln u \geq 0$ за $u > 0$, важи $V(t, T, T^*, V, Y, A) \geq e^{-s\tau}$.

Такође, $\inf_{(t,T,T^*,V,Y,A)\in([0,\infty)\times\mathbb{D})\setminus\mathbb{D}_n} V(t, T, T^*, V, Y, A) > \frac{11}{2}e^n$ за $n \in \mathbb{N}$.

Остатак доказа сличан је доказу Теореме 2.3.1 и из тог разлога овде ће бити изостављен.

4.3.3 Искорењивање болести и неперзистентност у средњем

Теорема 4.3.2 *Уколико за произвољан број* $\varepsilon \in (0, 1)$ *важи услов*

$$\sigma_2^2 > \frac{\delta^2}{2(1-\varepsilon)\left(c + \frac{\sigma_3^2}{2}\right)}, \tag{4.43}$$

тада број слободних честица вируса и антитела система (4.40) скоро извесно експоненцијално тежи нули. Штавише, под истим условом важи и

$$\lim_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t T(s)ds = \frac{\lambda}{d} \quad \text{с.и.} \tag{4.44}$$

Доказ. Како је за произвољан почетни услов (4.41) решење система (4.40) позитивно, тада важи следећа оцена

$$dT(t) \le (\lambda - dT(t))dt - \sigma_1 T(t)dw_1(t).$$

Нека је

$$dX(t) = (\lambda - dX(t))dt - \sigma_1 X(t)dw_1(t), \tag{4.45}$$

линеарна стохастичка диференцијална једначина са почетним условом $X(\theta) = \varphi_1(\theta)$, $\theta \in [-\tau, 0]$. На основу Теореме 1.16 из [45], где су функције $S(x) = \lambda - dx$ и $\sigma(x) = -\sigma_1 x$, једначина (4.45) има стационарно решење чија је густина

$$\begin{aligned}\pi(x) &= \frac{1}{G \cdot \sigma^2(x)} \cdot e^{2\int_0^x \frac{S(t)}{\sigma^2(t)}dt}\\ &= \frac{1}{G \cdot \sigma_1^2 x^2} \cdot e^{2\int_0^x \frac{\lambda - dt}{\sigma_1^2 t^2}dt}\\ &= Fx^{-2-\frac{2d}{\sigma_1^2}} e^{-\frac{2\lambda}{\sigma_1^2 x}},\end{aligned}$$

за свако $x \in (0, \infty)$, при чему је константа $F = \left(\frac{2\lambda}{\sigma_1^2}\right)^{1+\frac{2d}{\sigma_1^2}} \Gamma^{-1}\left(1 + \frac{2d}{\sigma_1^2}\right)$, док је G реалан број који је одређен као

$$\begin{aligned}G &= \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sigma^2(x)} \cdot e^{2\int_0^x \frac{S(t)}{\sigma^2(t)}dt} dx\\ &= \int_0^{\infty} \frac{1}{\sigma_1^2 x^2} \cdot e^{2\int_0^x \frac{\lambda - dt}{\sigma_1^2 t^2}dt} dx\\ &= \frac{1}{2\pi}\Gamma\left(1 + \frac{2d}{\sigma_1^2}\right)\left(\frac{2\lambda}{\sigma_1^2}\right)^{-\frac{2d}{\sigma_1^2}}\end{aligned}$$

и $\int_0^\infty \pi(x)dx = 1$.

Нека је $X(t), t \ge 0$, решење једначине (4.45) са почетним условом $X(\theta) = \varphi_1(\theta)$, $\theta \in [-\tau, 0]$. На основу Теореме 1.4.4 (Теорема упоређивања за стохастичке диференцијалне једначине) важи да је

$$T(t) \le X(t), \ t \ge 0, \ \textit{c.u.}$$

Такође,

$$\int_0^\infty x\pi(x) = EX = \frac{\lambda}{d}.$$

Са друге стране, на основу Леме 1.8.1 је

$$\lim_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t X(s)ds = \int_0^\infty x\pi(x) \ \textit{c.u.}$$

Коначно, имајући у виду Теорему 1.4.4 (Теорема упоређивања за стохастичке диференцијалне једначине), добија се да је

$$\lim_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t T(s)ds \le \lim_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t X(s)ds = \frac{\lambda}{d} \ \textit{c.u.} \tag{4.46}$$

Даље, применом формуле Итоа на $\ln V$ добија се

$$\begin{aligned} d\ln V(t) = &\left[N\delta\frac{T^*(t)}{V(t)} - N^2\left(\frac{T^*(t)}{V(t)}\right)^2\cdot\frac{\sigma_2^2}{2} - qA(t) - \left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)\right]dt + N\frac{T^*(t)}{V(t)}\sigma_2 dw_2(t)\\ &-\sigma_3 dw_3(t)\\ \leq &\left[N\delta\frac{T^*(t)}{V(t)} - N^2\left(\frac{T^*(t)}{V(t)}\right)^2\cdot\frac{\sigma_2^2}{2} - \left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)\right]dt + N\frac{T^*(t)}{V(t)}\sigma_2 dw_2(t)\\ &-\sigma_3 dw_3(t). \end{aligned}$$

Тада је

$$\begin{aligned} \frac{\ln V(t)}{t} \leq &\frac{\ln V(0)}{t} + \frac{1}{t}\int_0^t \left[N\delta\frac{T^*(r)}{V(r)} - N^2\left(\frac{T^*(r)}{V(r)}\right)^2\cdot\frac{\sigma_2^2}{2} - \left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)\right]dr\\ &+\frac{M_1(t)}{t} + \frac{M_2(t)}{t}, \end{aligned} \tag{4.47}$$

где су $M_1(t) = \int_0^t N\frac{T^*(s)}{V(s)}\sigma_2 dw_2(s)$ и $M_2(t) = \int_0^t \sigma_3 dw_3(s)$ реални непрекидни локални мартингали за које је $M_1(0) = M_2(0) = 0$. За мартингал $M_2(t)$ важи $\limsup_{t\to\infty}\frac{\langle M_2, M_2\rangle_t}{t} \leq \sigma_3^2 < \infty$ скоро извесно. Применом Теореме 1.1.6 (Строги закон великих бројева за мартингале) добија се $\lim_{t\to\infty}\frac{M_2(t)}{t} = 0$ скоро извесно. Да би се оценио мартингал $M_1(t)$ у наставку доказа користиће се Теорема 1.4.5 (Експоненцијална мартингална неједнакост), тј.

$$\mathbb{P}\left\{\sup_{0\leq t\leq n}\left[M_1(t) - \frac{\alpha}{2}\int_0^t\left(N\frac{T^*(s)}{V(s)}\sigma_2\right)^2 ds\right] > \beta\right\} \leq e^{-\alpha\beta},$$

при чему је $n \geq 1$ произвољан цео број а α и β произвољни бројеви који ће погодно бити изабрани у наставку. Нека је $\varepsilon \in (0,1)$ произвољан број. Уколико се позитивни бројеви α и β изаберу као $\alpha = \varepsilon$ и $\beta = \frac{2\ln n}{\varepsilon}$, тада важи

$$\mathbb{P}\left\{\sup_{0\leq t\leq n}\left[M_1(t) - \frac{\varepsilon}{2}\int_0^t\left(N\frac{T^*(s)}{V(s)}\sigma_2\right)^2 ds\right] > \frac{2\ln n}{\varepsilon}\right\} \leq \frac{1}{n^2}.$$

С обзиром на то да ред $\sum_{n=1^\infty}\frac{1}{n^2}$ конвергира, на основу Борел-Кантелијеве[82] леме следи да постоји $\Omega_0 \subset \Omega$ при чему је $P(\Omega_0) = 1$, тако да се за свако $\omega \in \Omega_0$ може наћи цео број $n_0(\omega)$, за $n \geq n_0(\omega)$ и $t \in [n-1, n]$ тако да важи

$$\sup_{0\leq t\leq n}\left[M_1(t) - \frac{\varepsilon}{2}\int_0^t\left(N\frac{T^*(s)}{V(s)}\sigma_2^2\right)^2 ds\right] \leq \frac{2\ln n}{\varepsilon},$$

одакле је

$$M_1(t) \leq \frac{2\ln n}{\varepsilon} + \frac{\varepsilon}{2}\int_0^t\left(N\frac{T^*(s)}{V(s)}\sigma_2\right)^2 ds. \tag{4.48}$$

[82] *Francesco P. Cantelli*

Заменом (4.48) у (4.47), добија се следећа релација,

$$\frac{\ln V(t)}{t}\leq\frac{\ln V(0)}{t}+\frac{1}{t}\int_0^t\left[N\delta\frac{T^*(r)}{V(r)}-\frac{1-\varepsilon}{2}N^2\left(\frac{T^*(r)}{V(r)}\right)^2\cdot\sigma_2^2-\left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)\right]dr$$
$$+\frac{2\ln n}{t\varepsilon}+\frac{M_2(t)}{t}.$$

Нека је за фиксирано t у последњој неједнакости $x=N\frac{T^*(r)}{V(r)}$. Функција $f(x) =-\frac{(1-\varepsilon)\sigma_2^2}{2}x^2+\delta x-\left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)$ достиже своју максималну вредност $\frac{\delta^2}{2(1-\varepsilon)\sigma_2^2}-\left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)$ за $x=\frac{\delta}{(1-\varepsilon)\sigma_2^2}$. Тада, важи следећа оцена

$$\frac{\ln V(t)}{t}\leq\frac{\ln V(0)}{t}+\frac{1}{t}\int_0^t\left[\frac{\delta^2}{2(1-\varepsilon)\sigma_2^2}-\left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)\right]dt+\frac{2\ln n}{t\varepsilon}+\frac{M_2(t)}{t},$$

односно

$$\frac{\ln V(t)}{t}\leq\frac{\ln V(0)}{t}+\left[\frac{\delta^2}{2(1-\varepsilon)\sigma_2^2}-\left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c\right)\right]+\frac{2\ln n}{t\varepsilon}+\frac{M_2(t)}{t}. \tag{4.49}$$

Израчунавањем граничне вредности у (4.49), имајући у виду услов (4.43), важи

$$\limsup_{t\to\infty}\frac{\ln V(t)}{t}\leq-\left(\frac{\sigma_3^2}{2}+c-\frac{\delta^2}{2(1-\varepsilon)\sigma_2^2}\right)<0, \tag{4.50}$$

односно $\lim_{t\to\infty}V(t)=0$ скоро извесно.

У наставку доказа, биће показано да је $\lim_{t\to\infty}A(t)=0$ скоро извесно. Применом формуле Итоа на $\ln A$ система (4.40) следи

$$d(\ln A(t))=\left(gV(t)-b-\frac{\sigma_5^2}{2}\right)dt-\sigma_5 dw_5(t). \tag{4.51}$$

Интеграцијом (4.51) од 0 до t добија се

$$\ln A(t)=\ln A(0)+g\int_0^t V(s)ds-\int_0^t\left(b+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)dt+M_3(t),$$

при чему је $M_3(t)=\int_0^t\sigma_5 dw_5(s)$ реалан непрекидан локалан мартингал за који је $M_3(0)=0$. Очигледно, $\limsup_{t\to\infty}\frac{\langle M_3,M_3\rangle_t}{t}\leq\sigma_5^2<\infty$ скоро извесно. На основу Теореме 1.1.6 (Строги закон великих бројева за мартингале) следи $\lim_{t\to\infty}\frac{M_3(t)}{t} =0$ скоро извесно. Уколико се обе стране последње једнакости поделе са t и израчуна се гранична вредност добијеног израза, када $t\to\infty$, добија се

$$\lim_{t\to\infty}\frac{\ln A(t)}{t}=g\langle V(t)\rangle-\left(b+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)+\lim_{t\to\infty}\frac{\ln A(0)}{t}+\lim_{t\to\infty}\frac{M_3(t)}{t}.$$

Како искорењивање слободних честица вируса имплицира њихову неперзистентност у средњем, важи да је $\lim_{t\to\infty}\langle V(t)\rangle=0$, што заједно са чињеницом да је $\lim_{t\to\infty}\frac{M_3(t)}{t}=0$ скоро извесно, имплицира

$$\lim_{t\to\infty}\frac{\ln A(t)}{t}=-\left(b+\frac{\sigma_5^2}{2}\right)<0,$$

одакле следи закључак да је $\lim_{t\to\infty}A(t)=0$ скоро извесно.$\diamondsuit$

Напомена 4.3.1 У циљу оздрављења, тј. искорењивања болести потребна је потпуна елиминација честица вируса из организма зараженог, како би дошло до регенерације јетре и потпуног опоравка. Истовремено, са смањењем броја честица вируса у организму, опада и синтеза антитела јер изостаје стимулација имунолошког система у одсуству вируса. Као последица тога број антитела тежи нули код опорављених пацијената. Међутим, услед хроничног карактера инфекције хепатитисом Ц, у организму оболелог постоји стално присуство малог броја инфицираних ћелија у којима честице вируса опстају и током времена потенцијално обнављају клиничку слику болести. Са друге стране, број неинфицираних ћелија тежи количнику броја новостворених и изумрлих ћелија. То представља природан процес код човека јер је то одражај хомеостазе у организму, односно равнотеже између броја створених и умирућих ћелија, која је поремећена у стањима инфекција, у овом случају хепатитис Ц.

Закључак

У овој докторској дисертацији разматрана је примена стохастичких диференцијалних једначина у описивању еволуције болести (болести зависности, инфективних и хематолошких болести). Полазећи од већ утврђеног детерминистичког модела, стохастичким пертурбацијама типа Гаусовог белог или телеграфског шума, формира се систем стохастичких диференцијалних једначина чија се динамика детаљно проучава. У том смислу, најпре се за сваки од разматраних модела показује егзистенција и јединственост позитивног решења, што је неопходно с обзиром на природу проблема који се посматра. Централни део рада односи се на динамичка својства разматраних модела: искорењивање или опстанак болести у популацији. Добијени теоријски резултати илустровани су одговарајућим примерима.

У Глави 2 се разматрају три стохастичка модела ширења хепатитиса Ц, при чему се у обзир узима и класа особа које су у изолацији. У Глави 3 се разматра стохастички хероински модел, који укључује два временски расподељена кашњења. Прво време кашњења описује време које је потребно да особа преживи све фазе од тренутка када отпочне да користи хероин па до стадијума када постане хероински зависник, док друго време кашњења описује време које је потребно да хероински зависник који крене на третман поново постане нелечени корисник хероина. Оба времена кашњења су коначна. У Глави 4 се разматрају стохастички модели интеракције компоненти имунолошког система човека и ћелија тумора, честица вируса КОВИД-19 или хепатитиса Ц. Модел који описује интеракцију вируса хепатитиса Ц и имуног система укључује временско кашњење којим се описује период латенције вируса.

Кроз дисертацију је више пута истакнуто да стохастички модели представљају уопштење детерминистичких и да реалније описују ширење заразних болести, с обзиром на то да укључују утицај непредвидивих фактора средине. Међутим, и овакав приступ има своје недостатке, тако да би превазилажење тих недостатака био правац даљих истраживања. Наиме, како се пертурбацијом неког параметра детерминистичког модела, нпр. $\mu(t)$, Гаусовим белим шумом добија $\mu(t) = \mu + \sigma\frac{dw(t)}{dt}$, при чему је средња вредност за $\mu(t)$ на интервалу $[0, T]$ дата са

$$\bar{\mu} = \frac{1}{T}\int_0^T \mu(t)dt = \mu + \sigma\frac{w(T)}{T} \sim \mathcal{N}\left(\mu, \frac{\sigma^2}{T}\right),$$

то значи да дисперзија за $\bar{\mu}$ тежи бесконачности када T тежи 0. Овај недостатак приказаног приступа у формирању стохастичких модела се може превазићи тако што би се параметри посматрали као *средње–повратни* ($mean - reverting$) процеси, а класичан процес овог типа је *Орнштајн-Уленбеков процес*, тако да би важило да је

$$d\mu(t) = \theta(\widetilde{\mu} - \mu(t))dt + \sigma d\omega(t),$$

где је $\widetilde{\mu}$ асимптотска средња вредност за $\mu(t)$, θ брзина реверзије, а σ^2 интензитет шума. Овако формиран процес има дисперзију која тежи 0 када $T \to 0$ па се на овакав начин може превазићи поменути недостатак у формирању стохастичких модела из ове дисертације.

Такође, неке промене у животној средини, као што су природне катастрофе (земљотреси, поплаве, вукланске ерупције) али и епидемијске болести (КОВИД–19, САРС, денга, ебола) могу да изазову нарушавање непрекидности решења одговарајућег математичког модела. Овај недостатак се може превазићи увођењем скокова у стохастичку диференцијалну једначину којима се ти модели описују, као на пример у [13].

Литература

[1] I. A. Baba and B. A. Nasidi, *Fractional-order epidemic model for the dynamics of novel COVID-19*, Alexandria Engineering Journal, 60 (2021) 537–548.

[2] S. Banerjee, *Immunotherapy with interleukin-2: a study based on mathematical modeling,* International Jornal of Applied Mathematics and Computer Science, 18 (3) (2008) 389–398.

[3] S. Banerjee and R. R. Sarkar, *Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of malignant tumor growth,* Biosystems, 91 (1) (2008) 268–288.

[4] J.R. Beddington, *Mutual interference between parasites or predators and its effect on searching efficiency,* Journal of Animal Ecology, 44 (1) (1975) 331–340.

[5] E. Beretta, V. Kolmanovskii, L. Shaikhet, *Stability of epidemic model with time delays influenced by stochastic perturbations*, Mathematics and Computers in Simulation (Special issue *Delay Systems*), 45 (1998) 269–277.

[6] K.B. Blyuss, Y.N. Kyrychko, *Stability and bifurcations in an epidemic model with varying immunity period,* Bulletin of mathematical biology, 72 (2) (2010) 490–505.

[7] L.S. Dai, *Nonconstant periodic solutions in predatorprey systems with continuous time delay,* Mathematical Biosciences, 53 (1–2) (1981) 149–157.

[8] H. Dahari, R.M. Ribeiro, A.S. Perelson, *Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy,* Hepatology, 46 (1) 2007 16–21.

[9] H. Dahari, A. Loa, R. Ribeiroa, A. Perelson, *Modeling hepatitis C virus dynamics: liver regeneration and critical drug efficacy,* Journal of theoretical biology, 247 (2) (2007) 371-381.

[10] D.L. DeAngelis, R.A. Goldstein, R.V. ONeill, *A model for trophic interaction Ecology*, Ecological Society of America, 56 (4) (1975) 881–892.

[11] J. L. Doob, *Stochastic processes*, John Wiley, New York, 1953.

[12] I. K. Dontwi, N. K. Frempong, D.E. Bentil, I. Adetunde, E. Owusu-Ansah, *Mathematical modeling of Hepatitis C Virus transmission among injecting drug users and the impact of vaccination*, American Journal of Scientific and Industrial Research, 1 (1) (2010) 41-46.

[13] J. Djordjević, B. Jovanović, *Dynamical analysis of a stochastic delayed epidemic model with lévy jumps and regime switching*, Journal of the Franklin Institute, 360 (2) (2023) 1252–1283.

[14] E.H. Elbasha, *Model for hepatitis C virus transmissions*, Mathematical biosciences and engineering, 10 (4) (2013) 1045–1065.

[15] Y. Fadaei, F. A. Rihan, C. Rajivganthi, *Immunokinetic Model for COVID-19 Patients*, Complexity, 2022 (2022), https://doi.org/10.1155/2022/8321848

[16] B. Fang, X. Li, M. Martcheva, L. Cao, *Global Stability for a Heroin Model with Two Distributed Delay*, Discrete & Continuous Dynamical Systems-B, 19 (3) (2014) 715-733.

[17] M. Galach, *Dynamics of the tumor-immune system competition-the effect of time delay*, International Journal of Applied Mathematics and Computer Science, 13 (3) (2003) 395–406.

[18] I. I. Gikhman, *Certain differential equations with random functions*, Ukrainian Mathematical Journal, 2 (3) (1950) 45–69. (In Russian)

[19] I. I. Gikhman, *On the theory of differential equations of random processes*, Ukrainian Mathematical Journal, 2 (4) (1950) 37–63. (In Russian)

[20] C. M. Grinstead, J. L. Snell, *Introduction to Probability: Second Revised Edition*, American Mathematical Society, 1997.

[21] R.Z. Has'minskij, *Stochastic Stability of Differential Equations*, Sijthoof & Noordhoof, Aplohen aan der Rijn, The Nederlands, 1980.

[22] H.W. Hethcote, *The mathematics of infectious diseased*, Society for Industrial and Applied Mathematics Review, 42 (4) (2000) 599–653.

[23] G. Huang, A. Liu, *A note on global stability for a heroin epidemic model with distributed time delay*, Applied Mathematics Letters, 26 (7) (2013) 687-691.

[24] https://www.addictions.com/heroin/what-is-the-heroin-relapse-rate/

[25] https:// www.betterhealth.vic.gov.au

[26] https://drugabuse.com/library/opiate-relapse/

[27] https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids/opioid-overdose-crisis five

[28] M. Imran, M. Hassan, M. Dur-E-Ahmad, A. Khan, *A comparison of a deterministic and stochastic model for Hepatitis C with an isolation stage*, Journal of Biological Dynamics, 7 (1) (2013) 276-301.

[29] K. Itô, *Stochastic integrals*, Proceedings of the Imperial Academy, 20 (8) (1944) 519–524.

[30] K. Itô, *On a stochastic integral equation*, Proceedings of the Imperial Academy, 22 (1–4) (1946) 32–35.

[31] K. Itô, *On stochastic differential equations*, American Mathematical Society, 4 (1951) 1–51.

[32] K. Itô, *On a formula concerning stochastic differentials*, Nagoya Mathematical Journal, 3 (1951) 55–65.

[33] K. Itô, *On a formula of stochastic differentials*, Mathematika, Sbornik perevodov inost. statei, 3 (1959) 131–141.

[34] S. Janković, M. Jovanović, *Analytic Approximations of Solutions to Stochastic Differential Equations*, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, 2008.

[35] B. Jovanović, J. Djordjević, J. Manojlović, N. Šuvak, *Analysis of stability and sensitivity of deterministic and stochastic models for the spread of the new corona virus SARS-COV-2*, Filomat, 35 (3) (2021) 1045–1063.

[36] M. Jovanović, S. Janković, *Neutral stochastic functional differential equations with additive perturbations*, Applied Mathematics and Computation, 213 (2009) 370–379.

[37] M. Jovanović, V. Vujović, *Stability of Stochastic Heroin Model with Two Distributed Delays*, Discrete & Continuous Dynamical Systems - Series B, 25 (7) (2020) 2407–2432.

[38] C. Kang, H. Miao, X. Chen, *Global stability analysis for a delayed HIV infection model with general incidence rate and cell immunity*, Engineering Letters, 24 (4) (2016) 392-398.

[39] A. Khan, S. Sial, M. Imran, *Transmission Dynamics of Hepatitis C with Control Strategies,* Journal of Computational Medicine, 2014 (2014), http://dx.doi.org/10.1155/2014/654050

[40] R. Khasminskii, *Stochastic stability of differential equations*, A Monographs and Textbooks on Mechanics of Solids and Fluids, 7 (1980)

[41] D. Kirschner, J. C. Panetta, *Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction*, Journal of Mathematical Biology, 37 (3) (1998) 235–252.

[42] V. Kolmanovskii, A. Myshkis, *Applied Theory of Functional Differential Equations*, Kluwer Academic Publishers, Norwell, 1992.

[43] V.B. Kolmanovskii, V.R. Nosov, *Stability of Functional Differential Equations*, Academic press, 1986.

[44] M. Kretzschmar, L. Wiessing, *Modelling the transmission of hepatitis C in injecting drug users*, Monographs, 143 (2004)

[45] Y.A. Kutoyants, *Statistical Inference for Ergodic Diffusion Processes*, Springer, London, UK, 2004.

[46] V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor et al., *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis*, Bulletin of Mathematical Biology, 56 (2) (1994) 295–321

[47] R.N. Lipari, A. Hughes, *The NSDUH Report: Trends in Heroin Use in the United States: 2002 to 2013*, Substance Abuse and Menthal Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, (2015) 1–11

[48] J. Liu, T. Zhang, *Global behaviour of a heroin epidemic model with distributed delays*, Applied Mathematics Letters, 24 (10) (2011) 1685–1692.

[49] K. Liu, X. Xia, *On the exponential stability in mean square of neutral stochastic functional differential equations*, Systems & Control Letters, 37 (4) (1999) 207–215.

[50] D. R. Mackintosh, G. T. Stewart, *A mathematical model of a heroin epidemic: Implications for control policies*, Journal of Epidemiology and Community Health, 33 (4) (1979) 299–304.

[51] G. E. Mahlbacher, K. C. Reihmer, H. B. Frieboes, *Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions*, Journal of Theoretical Biology, 469 (2019) 47–60.

[52] X. Mao, *Razumikhin-type theorems on exponential stability of neutral stochastic functional differential equations*, SIAM Journal on Mathematical Analysis, 28 (2) (1997) 389–401.

[53] X. Mao, *Stability of stochastic differential equations with Markovian switching*, Stochastic processes and their applications, 79 (1) (1999) 45–67.

[54] X. Mao, *Stochastic Differential Equations and Applications*, Horvood, Chichester, UK, 2007 (Second edition).

[55] X. Mao, A. Matasov, A.B. Piunovskiy, *Stochastic differential delay equation with Markovian switching*, Bernoulli, (2000) 73–90.

[56] X. Mao, L. Shaikhet, *Delay-dependent stability criteria for stochastic differential delay equations with Markovian switching*, Stability and control: Theory and applications, 3 (2) (2000) 87–101.

[57] X. Mao, C. Yuan, *Stochastic Differential Equations with Markovian Switching*, Imperical college press, 2006.

[58] A. McNabb, *Comparison theorems for differential equations*, Journal of mathematical analysis and applications, 119 (1-2) (1986) 417–428.

[59] P. A. Meyer, *Probability and potentials*, Blaisdell, Waltham, 1966.

[60] P. A. Meyer, *Un cours sur les intégrales stochastiques*, Lecture Notes in Mathematics, 511 (1976) 245–398.

[61] N. B. Mitrović, *Epidemiološke karakteristike hepatitis C virusne infekcije u Srbiji*, Univerzitet u Beogradu, (2015)

[62] D.S. Mitrinović, J.E. Pecharić, A.M. Fink, *Inequalities Involving Functions and Their Integrals and Derivatives*, Kluwer Academic Publishers, 1991.

[63] S. Mosel, *Heroin relapse*, "https://drugabuse.com/library/heroin-relapse/"

[64] G. Mulon, B. Straugham, *A note on heroin epidemics*, Mathematical Biosciences, 218 (2) (2009) 138–141.

[65] *Epidemiologic Trends in Drug Abuse-Proceedings of the Community Epidemiology Work Group*, National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, January 2012.

[66] *Drugs, Brains and Behaviour: The Science of Addiction*, National Insti- tute on Drug Abuse, Aviable from: https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/preface

[67] *Drug Facts*, National Institute on Drug Abuse, Aviable from: https://teens.drugabuse.gov/sites/default/files/drugfacts-heroin-10-14.pdf

[68] *Heroin: What are the treatments for heroin use disorder?*, National Institute on Drug Abuse, Aviable from: https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/heroin/overview

[69] E. Patterson, *Can you get addicted to Heroin after first use?*, Aviable from: https://drugabuse.com/library/heroin-first-time-use/

[70] A. U. Neumann, N. P. Lam, H. Dahari, D. R. Gretch, T. E. Wiley, T. J. Layden, and A. S. Perelson, *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-α therapy*, Science, 282 (5386) (1998) 103–107.

[71] I. Nesteruk, *Statistics-based predictions of coronavirus epidemic spreading in mainland China*, Innovative Biosystems and Bioengineering, 4 (1) (2020) 13-18.

[72] S. Pan, S.P. Chakrabarty, *Threshold dynamics of HCV model with cell-to-cell transmission and a non-cytolytic cure in the presence of humoral immunity*, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 61 (2018) 180-197.

[73] A. S. Perelson, *Modelling viral and immune system dynamics*, Nature reviews immunology, 2 (1) (2002) 28–36

[74] A. S. Perelson, E. Herrmann, F. Micol, S. Zeuzem, *New kinetic models for the hepatitis C virus,* Hepatology, 42 (4) (2005) 749–754.

[75] L.G. de Pillis, A.E. Radunskaya, C.L. Wiseman, *A validated mathematical model of cell mediated immune response to tumor growth*, Cancer research, 65 (17) (2005) 7950–7958.

[76] P. Proter, *Stochastic integration and differential equations*, Springer Verlag, New York, 1990.

[77] J. Randjelović, S. Janković, *On the pth moment exponential stability criteria of neutral stochastic functional differential equations*, Journal of mathematical analysis and applications, 326 (1) (2007) 266–280.

[78] F.A. Rihan, G.Velmurugan, *Dynamics and Sensitivity of Fractional-Order Delay Differential Model for Coronavirus (COVID-19) Infection*, Progress in Fractional Differentiation and Applications, 7 (1) (2021) 43-61.

[79] F. Rihan, H. Alsakaji, *Dynamics of a stochastic delay differential model for COVID-19 infection with asymptomatic infected and interacting peoples: Case study in the UAE*, Results in Physics, 28 (2021) 104658.

[80] F.A. Rihan, A.A Arafa, R. Rakkiyappan, C. Rajivganthi, Y. Xu, *Fractional-order delay differential equations for thedynamics of hepatitis C virus infection with IFN-atreatment*, Alexandria Engineering Journal, 60 (5) (2021) 4761-4774.

[81] S. Rushing, J. McKinley, *Non-natural death trends in the United States*, On the risk, 32 (4) (2016)

[82] R.R.Sarkar, S.Banerjee, *Cancer self remission and tumor stability a stochastic approach*, Mathematical Biosciences, 196 (1) (2005) 65-81.

[83] R. R. Sarkar, S. Banerjee, *A time delay model for control of malignant tumor growth*, Third National Conference on Nonlinear Systems and Dynamics, 1 (2006) 1–5

[84] N. Scott, M. Hellard , E.S. McBryde, *Modeling hepatitis C virus transmission among people who inject drugs: Assumptions, limitations and future challenges*, Virulence, 7(2) (2016) 201-208.

[85] L. Shaikhet, *Ljapunov Functionals and Stability of Stochastic Functional Differential Equations*, Springer, 2013.

[86] L. Shaikhet, *Some new aspects of Ljapunov type theorems for stochastic differential equations of neutral type*, SIAM Journal on Control and Optimization, 48 (7) (2010) 4481–4499.

[87] L. Shaikhet, *Stability in probability of nonlinear stochastic hereditary systems*, Dynamic Systems and Applications, 4 (2) (1995) 199–204.

[88] L. Shaikhet, *Stability in probability of nonlinear stochastic systems with delay*, Mathematical Notes, 57 (1-2) (1995) 103–106.

[89] L. Shaikhet, *Stability of a positive point of equilibrium of one nonlinear system with aftereffect and stochastic perturbations*, Dynamic Systems and Applications, 17 (1) (2008) 235–253.

[90] L. Shaikhet, *Stability of stochastic hereditary systems with Markov switching*, Theory of stochastic processes, 2 (18) (1996) 180–184.

[91] H. Schurz and K. Tosun, *Stochastic asymptotic stability of SIR model with variable diffusion rates*, Journal of Dynamics and Differential Equations, 27 (1) (2014) 69–82.

[92] H. Singh, H. M. Srivastava, Z. Hammouch and K. S. Nisar, *Numerical simulation and stability analysis for the fractional-order dynamics of COVID-19*, Results in Physics, 20 (2021) 103722

[93] Substance Abuse and Mental Health Services Administration, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13–4795, *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, (2013)

[94] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US) and Office of the Surgeon General (US), *Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health,* US Department of Health and Human Services, November 2016.

[95] Statista, 2015, Aviable from: https://www.statista.com/

[96] M. Szalavitz, *The Washington Post: Five myths about heroin*, (2016).

[97] E. Tornatore, S. M. Buccellato, P. Vetro, *Stability of a stochastic SIR system*, Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 354 (2005) 111–126.

[98] T. Yamada, *On a comparison theorem for solutions of stochastic differential equations and its applications*, Journal of Mathematics of Kyoto University, 13– 3 (1973) 497–512.

[99] V. Vujović, M. Krstić, *Stability of Stochastic Model for Hepatitis C Transmission with an Isolation Stage*, Filomat, 34 (14) (2020) 4795–4809.

[100] V. Vujović, *Influence of environmental fluctuations on Hepatitis C transmission*, Mathematics and Computers in Simulation, 191 (2022) 203–218. (Vuk Vujović, *Corrigendum to Influence of environmental fluctuations on Hepatitis C transmission* [Math. Comput. Simulation 191 (2022) 203-218], Mathematics and Computers in Simulation, 2023, ISSN 0378-4754)

[101] H. Wang, Z. Wang, Y. Dong, et al. *Phase-adjusted estimation of the number of coronavirus disease 2019 cases in Wuhan, China,* Cell discovery, 6 (1) (2020) 1–8.

[102] Y. Wang, K. Qi, D. Jiang, *An HIV latent infection model with cell-to-cell transmission and stochastic perturbation*, Chaos, Solitons & Fractals, 151 (2021) 111215

[103] D. Waldorf, P. Biernacki, *Natural Recovery from Heroin Addiction: A Review of the Incidence Literature*, Journal of Drug Issues, 9 (2) (1979) 281–289.

[104] Q. Wen, J. Lou, *The global dynamics of a model about HIV-1 infection in vivo*, Ricerche di matematica, 58 (1) (2009) 77-90.

[105] E. White, C. Comiskey, *Heroin Epidemics, Treatment and ODE Modelling*, Mathematical biosciences, 208 (1) (2007) 312–324.

[106] N. Wiener, *Differential spaces*, Journal of Mathematical Physics, 2 (1923) 131–174.

[107] N. Wiener, *The homogeneous chaos*, American Journal of Mathematics, 60 (1930) 897–936.

[108] L.T. Wu, G.E. Woody, C. Yang, P. Mannelli, D.G. Blazer, *Differences in onset and abuse/dependence episodes between prescription opioids and heroin: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*, Substance abuse and rehabilitation, 2 (2011) 77.

[109] C. Yuan, X. Mao, *Asymptotic stability and boundedness of stochastic differential equations with Markovian switching*, Stochastic Processes and their Applications, 103 (2) (2003) 277–291.

[110] N. Yousfi, K. Hattaf, A. Tridane, *Modeling the adaptative immune response in HBV infection*, Journal of mathematical biology, 63 (5) (2011) 933-957.

[111] X. Zhang, R. Yuan, *The existence of stationary distribution of a stochastic delayed chemostat model*, Applied Mathematics Letters, 93 (2019) 15–21.

[112] Y. Zhao, Z. Xu, *Global dynamics for a delayed hepatitis C virus infection model, Electronic Journal of Differential Equations*, Electronic Journal of differential equations, 132 (2014) 1–18.

[113] C. Zhu, G. Yin, *Asymptotic prorerties of hybrid diffusion systems*, SIAM Journal on Control and Optimization, 46 (4) (2007) 1155–1179.

Биографија

Вук Вујовић рођен је 20.10.1989. године у Лесковцу. Основну школу "Вук Караџић" и Медицинску школу у Лесковцу завршио је као носилац Вукове диоломе.

Основне академске студије уписао је 2008. године на департману за математику Природно–математичког факултета у Нишу, које је завршио 2011. године. Исте године је уписао мастер академске студије на Природно-математичком факултету у Нишу, студијски програм математика, које је завршио 2013. године са просечном оценом 9.21. Мастер рад на тему карактеристичних кривих и површи у хиберболичкој геометрији одбранио је у августу 2013. године под менторством проф. др Милана Златановића.

Докторске академске студије на Природно–математичком факултету у Нишу уписао је 2014. године. Све испите предвиђене наставним планом и програмом докторских академских студија на студијском програму математика положио је са просечном оценом 9.75.

Досадашње радно искуство везано је за извођење наставе математике у Железничко техничкој школи и Војној гимназији у Београду.

Библиографија научних радова

Вук Вујовић је, самостално или у коауторству, публиковао три научна рада у часописима који су на *SCI* листи:

- M. Jovanović, V. Vujović, *Stability of Stochastic Heroin Model with Two Distributed Delays, Discrete & Continuous Dynamical Systems - Series B*, 25 (7), (2020), 2407-2432 **(M22)**
- V. Vujović, M. Krstć, *Stability of stochastic model for Hepatitis C with an isolation stage, Filomat*, 34 (14), 2020, 4795-4809. **(M22)**
- V. Vujović, *Influence of environmental fluctuations on Hepatitis C transmission*, Mathematics and Computers in Simulation, 191 (2022) 203–218. **(M21)**

Аутор је учесник следећих међународних конгреса и конференција:

- Први конгрес младих математичара, 03 - 05. Октобар, 2019, Нови Сад, Србија,

  Предавање: *Стохастички хероински модел*

- Први сусрет математичара Србије и Црне Горе, 11 - 14. Октобар, 2019, Будва, Црна Гора,

  Предавање: *Утицај белог шума на стохастички хероински модел са два временски расподељена кашњења*

- Modern Stochastics: Theory and Applications V, June 1-4, 2021, Kyiv, Ukraine,

  Предавање: *Stochastic Hepatitis C model − persistence of disease*

- International Conference of Young Mathematicians, June 3-5 , 2021, Kyiv, Ukraine,

  Предавање: *Stochastic Hepatitis C model with an isolation stage*

- 8th European Congress of Mathematics, June 20 - 26 , 2021., Portorož, Slovenia,

  Предавање: *Stochastic Hepatitis C model − conditions for disease extin − ction*

- 26th International Conference on Difference Equations and Applications, July 26-30, 2021., Sarajevo, Bosnia and Herzegovina,

  Предавање: *Dynamical behavior of the stochastic Hepatitis C model.*

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ДИНАМИКА НЕКИХ СТОХАСТИЧКИХ МОДЕЛА ШИРЕЊА БОЛЕСТИ

која је одбрањена на Природно – математичком факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 26.06.2023.

Потпис аутора дисертације:

Вујовић Вук

Вук В. Вујовић

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов дисертације:

ДИНАМИКА НЕКИХ СТОХАСТИЧКИХ МОДЕЛА ШИРЕЊА БОЛЕСТИ

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу,** истоветан штампаном облику.

У Нишу, 26.06.2023.

Потпис аутора дисертације:

Вујовић Вук

Вук В. Вујовић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ДИНАМИКА НЕКИХ СТОХАСТИЧКИХ МОДЕЛА ШИРЕЊА БОЛЕСТИ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. **Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)**

У Нишу, 26.06.2023.

Потпис аутора дисертације:

Вујовић Вук

Вук В. Вујовић