

الديناميكية الشمولية لفئة من نماذج الإصابة الفيروسية ذات التأخير الخلوي

عهود شكري عبدالرحمن الشهري

إشراف

د. أحمد محمد عليو

المستخلص

منذ العقد الماضي، احتلت دراسة سلوك فيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة (HIV) المسبب لمرض الإيدز (AIDS) محور الاهتمام في العديد من الأبحاث الطبية والرياضية. وتكمن خطورة الإصابة بهذا الفيروس انه يهاجم جهاز المناعة لجسم الإنسان وبالتالي تتعطل قدرة الجسم على مقاومة الأمراض والعدوى التي يتعرض لها الإنسان مما يتسبب في كثير من السرطانات والفيروسات الأخرى التي تؤدي بحياة المريض.

إن المغزى من هذه الرسالة هو اشتقاق بعض النماذج الرياضية المناسبة لوصف تفاعل فيروس HIV مع نوعين من خلايا الجهاز المناعي (الخلايا الليمفاوية CD4+T و الخلايا البلعومية Macrophages) ومن ثم دراسة التحليل الشمولي لهذه النماذج مع الأخذ في الاعتبار زمن التأخير والذي يصف الوقت الذي تستغرقه إصابة الخلية بالفيروس و وقت إنتاج الخلية المصابة لفيروسات جديدة. ثلاث صور لمعدل التصادم بين الفيروسات والخلايا السليمة يتم دراستها كل منها عبارة عن دالة غير خطية. عن طريق بناء دالة ليايونوف مناسبة ندرس الاستقرار الشمولي لنقاط الاتزان لهذه النماذج . وفيما يلي عرض لأبواب الرسالة وما تضمنته:

الباب الأول

في هذا الباب قمنا بعمل مقدمة شاملة لفيروس HIV ، تعريفه، تاريخه، دورة حياته في الجسم، أعراضه، كيفية انتقاله وكذلك طرق علاجه. ثم قدمنا شرحاً مفصلاً للنموذج الأساسي والذي يصف تفاعل الفيروس مع النوع الرئيسي من خلايا جهاز المناعة وهي الخلايا الليمفاوية وهو عبارة عن ثلاث معادلات تفاضلية عادية غير خطية. يليه تسلسل موجز للنماذج التي وُضعت بعد ذلك والسبب في وضعها. قدمنا أيضاً بعض المفاهيم الأساسية التي سوف نستخدمها في الرسالة.

الباب الثاني

قمنا باشتقاق نموذجين جديدين يصفان التفاعل بين فيروس HIV وجهاز المناعة، كل منهما يحتوي على خمس معادلات تفاضلية عادية غير خطية. تم بناء هذه النماذج على أساس أن الفيروس يهاجم نوعين من خلايا جهاز المناعة وهي الخلايا الليمفاوية والخلايا البلعومية. وبذلك فإن هذه النماذج ستكون أكثر دقة لوصف ديناميكية الفيروس من تلك النماذج التي تفترض أن الفيروس يهاجم نوع واحد من الخلايا وهي الخلايا الليمفاوية. في هذين النموذجين اعتبرنا أن معدل التصادم بين الفيروسات والخلايا السليمة غير خطي على صورة (Beddington-DeAnglis). في النموذج الأول تم إدراج نوعين من التأخير الزمني المنفصل، أما في النموذج الثاني قمنا بإدراج نوعين من زمن التأخير التوزيعي. قمنا بدراسة الخواص الأساسية لهذين النموذجين، مثل أن كل نموذج متوافق بيولوجياً، وإثبات أن لكل نموذج نقطتان اتزان إحداهما تمثل الحالة المصابة والاخرى تمثل الحالة غير المصابة. قمنا بدراسة الاستقرار الشمولي لنقطتي

الاتزان لكل نموذج باستخدام دالة ليابونوف، و قمنا بتعريف بارامتر R_0 والذي يتحكم في استقرار نقاط الاتزان و أثبتنا انه اذا كان اقل من الواحد فان نقطة الاتزان غير المصابة تكون مستقرة شمولياً وأنه إذا كان أكبر من الواحد فإن نقطة الاتزان المصابة تكون موجودة و مستقرة شمولياً. في نهاية هذا الباب قمنا بعمل محاكاة عددية للنموذج الأول و عرضنا بعض الرسومات التي توضح نتائجنا التحليلية مستخدمين في ذلك برنامج (MATLAB).

الباب الثالث

في هذا الباب قمنا باشتقاق نموذجين جديدين يصفان التفاعل بين فيروس HIV و نوعين من خلايا جهاز المناعة وهي الخلايا الليمفاوية والخلايا البلعومية. افترضنا أن معدل التصادم بين الفيروسات والخلايا السليمة غير خطي على صورة (Crowley-Martin) وهو يعتبر أعم من المعدل المستخدم في الباب الثاني. النموذج الأول يأخذ في الاعتبار زمن التأخير المنفصل، أما الثاني فيأخذ في الاعتبار زمن التأخير التوزيعي. قمنا بدراسة الخواص الأساسية لهذين النموذجين. تمت دراسة الاستقرار الشمولي لنقاط الاتزان باستخدام دالة ليابونوف، و قمنا أيضاً بتعريف بارامتر R_0 و أثبتنا أنه إذا كان أقل من الواحد فإن نقطة الاتزان غير المصابة تكون مستقرة شمولياً وأنه إذا كان أكبر من الواحد فان نقطة الاتزان المصابة تكون مستقرة شمولياً.

الباب الرابع

في هذا الباب اقترحنا نموذج عام وشامل يصف التفاعل بين فيروس HIV ونوعين من الخلايا وهي الخلايا الليمفاوية والخلايا البلعومية. تم وصف معدل التصادم بين الفيروسات والخلايا السليمة بدالة غير خطية في صورة عامة. تم إدراج نوعين من زمن التأخير التوزيعي، ثم دراسة الخواص الأساسية للنموذج. قمنا باشتقاق الشروط الكافية التي تضمن الاستقرار الشمولي لنقاط الاتزان ومن ثم بناء دالة ليابونوف التي تحقق ذلك الاستقرار.

Global dynamics of a class of viral infection models with intracellular delay

Ahoud Shukri Abdulrahman Alshehri

Advisor

Dr. Ahmed Mohamed Elaiw

Abstract

Over the last decade a tremendous effort has been made in developing mathematical models of the immunology dynamics under the attack of the human immunodeficiency virus (HIV) and under the influence of antiretroviral therapies. The purpose of this thesis is to propose a class of HIV dynamics models with time delay and study their global properties such as positive invariance properties, boundedness of the solutions and stability analysis of the steady states of the models. Studying such properties is important for understanding the associated characteristics of the HIV dynamics and guide for developing efficient anti-viral drug therapies. By constructing Lyapunov functionals and using LaSalle invariant principle, we establish the global stability of the steady states of the models. Now we present brief description about the thesis:

Chapter 1 presents a general background for the research addressed in this thesis. A brief background on immunology and how the virus interacts with the immune system is presented. We give an overview of some HIV mathematical models given in the literature. Model with discrete time delay and model with distributed time delay are also presented. Some basic concepts of ordinary differential equations (ODEs), and delayed differential equations (DDEs) are outlined.

In **Chapter 2**, we investigate the global properties of two HIV dynamics models. The models are 5- dimensional systems of DDEs that describe the interaction process of the HIV with two classes of target cells, CD4+ T cells and macrophages and take into account the time delay between the time the target cells contacted by the virus and the time the emission of infectious (matures) virus particles. In the

first model, two types of discrete time delays are incorporated. The second model incorporates two types of distributed time delays. The incidence rate of virus infection is given by the Beddington-DeAngelis functional response. The basic reproduction number R_0 is identified which completely determines the global dynamics of the models. By constructing suitable Lyapunov functionals, we have proven that if $R_0 \leq 1$ then the uninfected steady state is globally asymptotically stable (GAS), and if $R_0 > 1$ then the infected steady state exists and it is GAS.

In **Chapter 3**, we study the global stability of two mathematical models for HIV infection with Crowley- Martin functional response. The models describe the interaction of the HIV with two classes of target cells. Two types of discrete time delays are incorporated in the first model. The second model takes into account two types of distributed delays. The basic properties of these models are studied. Lyapunov functionals are constructed and LaSalle-type theorem is used to establish the global asymptotic stability of the uninfected and infected steady states of these models. We have proven that if the basic reproduction number $R_0 \leq 1$ then the uninfected steady state is GAS, and if $R_0 > 1$ then the infected steady state exists and it is GAS.

Chapter 4 is devoted to study the global stability of HIV infection model with two classes of target cells. We assume that the infection rate is given by a general nonlinear functional response. We have incorporated two types of distributed time delays into the model. We have established a set of conditions which are sufficient for the global stability of the steady states. Using Lyapunov functionals we have proven that if $R_0 \leq 1$, then the uninfected steady state is GAS, and if the infected steady state exists then it is GAS.