

استقرار نماذج ديناميكا فيروس نقص المناعة المكتسبة مع اختلاف فعالية العلاج في الخلايا المستهدفة المتعاونة

اسم الطالبة: ندى أحمد المعلم

اسم المشرف: الاستاذ الدكتور: أحمد محمد عليو

المستخلص

اتجهت انظار الكثير من الباحثين في الرياضيات إلى اشتقاق و دراسة بعض النماذج الرياضية لوصف بعض الظواهر البيولوجية والبيئية خلال السنوات الاخيرة. ومع اكتشاف فيروس نقص المناعة البشرية الذي يصيب الإنسان وخطره الكبير ودوره الرئيسي في انتشار الأوبئة القاتلة والإيدز بدأت العديد من المحاولات لوضع نماذج رياضية تصف تفاعل فيروس نقص المناعة البشرية مع الجهاز المناعي داخل جسم المصاب وتحت تأثير العلاج. إن التحليل الرياضي لهذه النماذج له عدة فوائد منها (i) من الممكن استخدام هذه النماذج لاختبار عدة حالات وتقديم رؤى وإجابات للعديد من الأسئلة والتي يصعب الاجابة عليها عن طريق الدراسات والتجارب المعملية ، (ii) تقديم استراتيجيات وخطط للتشخيص والعلاج وتصميم أدوية تقوم بتقليل الفيروسات من الجسم وبأعلى كفاءة ممكنه وبأقل التكاليف والذي يرفع من معدل متوسط عمر الشخص المصاب ، (iii) تقدير قيم البارامترات والتي تتحكم في عملية انتشار العدوى والتقليل من الحمل الفيروسي في جسم المصاب. إحدى أهم هذه النماذج هي النماذج التي تعتمد على نوعين من الخلايا المستهدفة مع الأخذ بالاعتبار العدوى المزمنة طويلة الأجل تحت تأثير العلاج. النموذج الأساسي للخلايا المستهدفة وهي (CD4⁺ T) والخلايا البالعة، تحت تأثير العلاج ومع الأخذ بالاعتبار نوعين من الخلايا المصابة قصيرة الأجل والمزمنة طويلة الأجل تم افتراضه بسبعة معادلات تفاضلية غير خطية ، مع العلم بأن جميع الدراسات السابقة لم تقم بدراسة التحليل الرياضي لهذا النموذج.

إن المغزى من هذه الرسالة هو اشتقاق وتحليل بعض النماذج الرياضية المناسبة والتي تصف تفاعل فيروس نقص المناعة البشرية مع نوعين من الخلايا السليمة (CD4⁺ T) والخلايا البالعة في الإنسان، مع الأخذ في الاعتبار التفريق في كفاءة العلاج بين هذين النوعين. هذه النماذج بعضها تم وصفه معادلات تفاضلية عادية والبعض الآخر تم إدراج زمن التأخير الخلوي المنقطع و التوزيعي والذي يصف الزمن المستغرق لإصابة الخلية بالفيروس والزمن اللازم لإنتاج فيروسات جديدة من الخلية المصابة. و تمت دراسة بعض من الصور المختلفة لمعدل التصادم بين فيروس نقص المناعة البشرية والخلايا السليمة كل منها عبارة عن دالة غير خطية. وأيضا قمنا بدراسة نماذج أخرى

مع الأخذ في الاعتبار المقاومة المناعية للجسم والمتمثلة في الأجسام المضادة الحيوية (الاستجابة الهرمونية). حيث تمت دراسة الخصائص الأساسية لهذه النماذج مثل إن حلول النماذج تكون غير سالبة ومحدودة، ودراسة الاستقرار الشمولي لنقاط الاتزان عن طريق بناء دالة ليايبنوف مناسبة . وتم اشتقاق وتعريف بارامتر وهو R_0 والذي يتحكم في استقرار نقاط الاتزان. ثم أثبتنا أنه إذا كان $R_0 \leq 1$ فإن نقاط الاتزان غير المصابة تكون مستقرة شمولياً ، وإذا كان $R_0 > 1$ (أو نقطة الاتزان المصابة موجودة) فإن نقاط الاتزان المصابة تكون مستقرة استقراراً شمولياً. ثم قمنا بعمل محاكاة عددية وعرضنا بعض الرسومات التي توضح التوافق بين النتائج النظرية والعددية مستخدمين في ذلك برنامج (MATLAB). لتوضيح أهمية دراستنا قمنا بدراسة تأثير نوعين من الخلايا السليمة المستهدفة على ديناميكية الحلول واختيار العلاج، وأيضاً دراسة تأثير الخلايا المصابة المزمنة طويلة الأجل على ديناميكية الحلول وعلى اختيار العلاج أيضاً. هذه الدراسات تساعدنا على تحديد أقل جرعة من العلاج لإزالة الفيروس من جسم المصاب وشفاءه بدقة أفضل وتحقيق الكفاءة المطلوبة بأقل التكاليف.

Differential Drug Efficacy in Co-circulating Target Cells

By: Nada Ahmed Solayman Almuallem

Supervised By Dr. Ahmed Mohamed Elaiw

Abstract

During the recent years, 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. There are many benefits from mathematical modelling and analysis of HIV dynamics including: (i) they can be used to test different conditions and provide new insights into questions that cannot be answered by clinical or experimental studies, (ii) they can improve diagnosis and treatment strategies in the highest efficiency at the lowest possible cost, and with minimum of side effects, which raise the hopes of patients infected with HIV, (iii) they can be used to estimate key parameter values that control the infection process or reduce the viral load in the body of patient with HIV. The basic and global properties of the HIV infection models, such as positivity (or non-negativity), boundedness (or ultimate boundedness) of the solutions of the model and stability analysis of the equilibria which are the most important features of mathematical models that gives us a detailed information and enhances our understanding about the HIV dynamics. Most of the HIV dynamics models presented in the literature are based on the assumption that, the HIV classes attacks one class of target cells which is CD4+T cells. Other models assume that there are two cells models of target cells, that are CD4+T cells and macrophages. However, most of these two target macrophages. assume that the antiviral drugs have the same drug efficacy on both CD4+T cells and macrophages. Moreover, these models did not differentiate between the short-lived infected cells and long-lived infected cells. The purpose of this thesis is to propose a class of HIV dynamics models with two classes

of target cells, CD4+T cells and macrophages under the effect of treatment, and study their basic and global properties. The models take into account both short-lived infected cells and long-lived different. chronically infected cells. In the two types of target cells, the drug efficacy is assumed to be

Since the immune response plays an important role in controlling the HIV infection, therefore, we consider the humoral immune response in the HIV dynamics models.

Actually, there exists a latent period between the moment when the virus contacts the uninfected cells and the moment when the infected cells become active to produce infectious HIV particles. To incorporate this latent period into the models, we present the HIV infection models as a delay differential equations (DDEs). The time delay is given by discrete time delay or distributed time delay. We show that the delay plays the same role of antiviral treatment. Therefore, our results give us some suggestions on new drugs to prolong the increase the intracellular delay period.

For all models, we define the basic reproduction number, R_0 which determines whether or not an infection can be established. The global asymptotic stability is established using suitable Lyapunov functions and applying LaSalle's invariance principle. We prove that if $R_0 < 1$, then the infection-free equilibrium is globally asymptotically stable (GAS), and if $R_0 > 1$ (or endemic equilibrium exists), then the endemic equilibrium is GAS. We consider several forms of the incidence rate of infection, such as bilinear incidence, saturated incidence, Beddington-DeAngelis incidence, Crowley-Martin incidence and general incidence. We establish a set of conditions on the general functions which are sufficient to prove the global stability of the equilibria of the models. We present some examples and perform numerical simulations in order to illustrate the dynamical behavior. We show that the numerical results are consistent with the theoretical results. The effect of two types of target cells and the effect of presence of long-lived chronically infected cells on the dynamic and control of HIV infection are also studied. Our results show that more accurate treatment can be designed using our proposed models.