



تحلیل رفتار ویروس کرونا در بدن فرد مبتلا به کمک سیستم‌های دینامیکی

رضا چهارپاشلو^(۱) و احسان لطفعلی قصاب^(۱)

^(۱) گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی جندی شاپور دزفول، دزفول، ایران.

دبیر مسئول: علی رضا فخارزاده جهرمی

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۹/۱۴

چکیده: به طور کلی فرایند انتشار هر ویروس در بدن انسان شامل پنج مرحله است که شامل الصاق ویروس^a به سلول میزبان، نفوذ^b، آماده‌سازی برای تکثیر^c، تکثیر^d و انتشار^e می‌باشد. با این حال ویروس‌های متفاوت دارای سیکل زندگی متفاوتی هستند. در این مقاله به مدل‌سازی رفتار ویروس کرونا در بدن هر فرد مبتلا و تحلیل رفتار این ویروس در بدن فرد با استفاده از سیستم‌های دینامیکی می‌پردازیم که برای این امر به مطالعه دینامیک رقابت تکاملی بین استراتژی ویروس کرونا و سلول‌های ایمنی بدن بخصوص لنفوسیت‌های B و T می‌پردازیم.

واژه‌های کلیدی: سیستم‌های دینامیکی، تعادل، نفوذ، تکثیر، انتشار، لنفوسیت B، لنفوسیت T

رده‌بندی ریاضی: 54E50; 54A20; 47H10

^a Virus

^b Penetrate

^c Uncoating

^d Replication

^e Release

مقدمه ۱

کروناویروس‌ها عضو خانواده ویروسی کرونا ویریده بوده و دارای یک ژنوم آر‌ان‌ای دو رشته‌ای ساده هستند. هنگامی که آر‌ان‌ای این ویروس‌ها در سلول میزبان رها می‌شود، مستقیم به سمت ریبوزوم‌های متصل به شبکه آندوپلاسمی زبر می‌رود و دیگر احتیاجی ندارد جهت رونویسی وارد هسته سلول شود و به‌طور مستقیم و توسط ریبوزوم‌های سلول‌های جاندار میزبان، آنتی‌ژن‌های خود را می‌سازد. افرادی که هم‌زمان دارای بیماری دیگری باشند، افراد مسن و کودکان مبتلا به بیماری‌های قلبی، بیشتر در معرض خطر ابتلا به کروناویروس‌ها هستند. معمولاً شدت سرماخوردگی که کروناویروس عامل آن باشد بیشتر است.

^۱ نویسنده مسئول مقاله

کرونا ویروس‌ها، پس از رایونوویروس‌ها بزرگ‌ترین عامل ابتلا به سرماخوردگی هستند و بیشتر در زمستان و بهار باعث سرماخوردگی می‌شوند. اگرچه کروناویروس‌ها بیشتر در حیوانات دیده می‌شوند، اما هفت نوع از آن‌ها دستگاه تنفسی بدن انسان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تشخیص این که علت بیماری، کروناویروس‌ها باشند یا خیر کمی مشکل است، چرا که آن‌ها برخلاف رایونوویروس‌ها به سختی در آزمایشگاه رشد و نمو می‌کنند. ساختار این ویروس از دو لایه تشکیل شده است؛ مواد ژنتیکی در مرکز ویروس هستند و لایه بیرونی آن را تاج‌های پروتئینی تشکیل داده‌اند پس از ورود به سلول میزبان، ذره ویروس بدون پوشش شده و ژنوم آن وارد سیتوپلاسم سلول می‌شود کروناویروس‌ها همیشه از یک گونه حیوان به گونه دیگری منتقل شده است. این ویروس برای انتقال آسان‌تر ممکن است تکامل یا جهش ژنتیکی پیدا کند و موجب بیماری سخت‌تری شود.

ویروس کرونا از نوع ویروس‌های لایتیک می‌باشد. یعنی این ویروس به سلول‌های بدن می‌چسبد، بعد از این که راه نفوذی به درون سلول پیدا کرد شروع به تکثیر درون سلول می‌کند و برای این کار از غشا پروتئینی سلول تغذیه می‌کند، آن چنان تکثیر می‌شود و از غشا پروتئینی تغذیه می‌کند تا غشا را پاره کرده و در نهایت منجر به مرگ سلول میزبان می‌شود و با خارج شدن از سلول ویروس‌های تازه تکثیر شده به سمت دیگر سلول‌های بدن می‌روند. در این هنگام سیستم ایمنی بدن با استفاده از لئوسیت‌های B و T به مقابله با ویروس می‌پردازد اما در اغلب موارد مشاهده گردیده که سطح تولید لئوسیت‌های بدن در هنگام مواجهه با این بیماری کاهش یافته است.

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در زمینه انتشار ویروس‌ها انجام شده است. کومبز^۲ انتشار ویروس‌ها در بدن را با در نظر گرفتن پارامترهای سرعت تکثیر ویروس، سرعت رشد مرگ سلول‌ها در یک واحد زمانی و تعداد تخمینی ویروس‌های تولید شده در داخل سلول در طول عمر سلول میزبان، که به آن سائز برست^۳ می‌گویند، مورد مطالعه قرار داد، [۲]. گیل کریست^۴ و همکاران با استفاده از مدل ساختاری عمر^۵، سرعت تکثیر ویروس‌ها را مورد مطالعه قرار دادند، [۳]. نلسون^۶ و همکاران، نیز از همین مدل ساختار عمر برای مطالعه تأثیر عوامل مختلفی که باعث می‌شوند سرعت انتشار ویروس و هم‌چنین سرعت مرگ سلول‌ها در بیماری ایدز ثابت نباشند استفاده نمود، [۶]. در مرجع [۵]، کوماروا^۷ استراتژی‌های مناسب برای جلوگیری از تکثیر و شیوع ویروس‌های لایتیک و بادینگ را مورد مطالعه قرار داد. او برای این منظور از معادلات اویلر-لوتکا^۸ برای تحلیل تأثیر جمعیت سلول‌های مستعد آلودگی و از معادلات واکنشی دیفیوژن^۹ برای تحلیل اثر پادتن‌ها در انتشار ویروس‌ها استفاده نمود. از معایب مدل اویلر-لوتکا آن است که این مدل تنها زمانی کاراست که درصد سلول‌های سالم به مقدار قابل توجهی زیاد باشد. از این‌رو در این مقاله برای برطرف کردن این مشکل، به‌جای استفاده از معادلات اویلر-لوتکا، مدل ریاضی دیگری را با در نظر گرفتن دوره یک بیماری ویروسی و استراتژی انتشار آن ویروس ارائه می‌دهیم. این مقاله از شش بخش تشکیل شده است. در بخش اول مقدمه و تاریخچه مربوط به کار معرفی شده است. بخش دوم به تحلیل و بررسی مدل می‌پردازیم. در بخش سوم نشان می‌دهیم که جواب‌های این مدل همگی مثبت و کراندارند. در بخش چهارم، تعادل و پایداری این مدل مورد بررسی قرار می‌گیرد. در بخش پنجم، به بررسی عملکرد ویروس کرونا در بدن و تقابل آن با سلول‌های ایمنی بدن می‌پردازیم. در بخش ششم نیز نتیجه‌گیری کار قرار داده شده است. مشابه مدلی که در این مقاله ارائه می‌کنیم پیشتر مدلی برای بررسی رقابت بین ویروس‌های لایتیک و بادینگ در بدن وجود داشته است [۵]. حال در این مقاله به تقابل بین لئوسیت‌های بدن با کرونا ویروس می‌پردازیم. خاطر نشان می‌شود که در بدن هر انسان دو نوع لئوسیت به نام‌های لئوسیت B و T وجود دارد، که لئوسیت‌های B در بدن در نقش پادتن ظاهر می‌شوند و لئوسیت‌های T با چسبیدن به سلول‌های آلوده آن‌ها را نابود می‌کنند.

۲ مدل بندی ریاضی

در سال‌های اخیر مدل ساختاری عمر، در پژوهش‌های انجام شده روی دینامیک بیماری ایدز مورد توجه محققان قرار گرفته است، [۳، ۶، ۷]. در این مقاله با الگو برداری و ایجاد تغییراتی در مدلی که رانگ [۷]، برای بیماری اچ آی وی (HIV) به کار برده، مدلی جهت به‌دست آوردن تخمین مناسب از جمعیت سلول‌های آلوده به کرونا ویروس به‌دست می‌آوریم. در ذیل پارامترهای این مدل را معرفی می‌کنیم.

a نشان‌دهنده عمر آلودگی سلول است یا به عبارت دیگر مدت زمانی است که سلول آلوده شده است.

$T(t)$ نشان‌دهنده چگالی سلول‌های مستعد در معرض آلودگی ویروسی در زمان t است.

$V_B(t)$ چگالی لئوسیت‌های B تولید شده در زمان t می‌باشد.

$V_L(t)$ چگالی لئوسیت‌های T تولید شده در زمان t است.

$T_B^*(t, a)$ چگالی ویروس‌های کشته شده در زمان t می‌باشد که توسط لئوسیت‌های B کشته شده‌اند.

$T_L^*(t, a)$ چگالی سلول‌های آلوده با عمر آلودگی a در زمان t است که توسط لئوسیت‌های T از بین می‌روند.

²Coombs

³Burst size

⁴Gilchrist

⁵Age-structured model

⁶Nelson

⁷Komarova

⁸Euler-Lotka Equation

⁹Reaction Diffusion Equation

$A(t)$ چگالی ویروس‌های کرونا در زمان t است.

از آنجایی که بین لنفوسیت‌های بدن و ویروس کرونا نوعی رقابت ایجاد می‌شود؛ در این بخش با توجه به پارامترهایی که در بالا توضیح دادیم، یک مدل ریاضی برای توصیف این رقابت دینامیکی بین ویروس کرونا و لنفوسیت‌های بدن به صورت زیر ارائه می‌دهیم:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = H - d_T T(t) - \beta_B T(t) V_B(t) - \beta_L T(t) V_L(t), \\ \frac{\partial T_B^*(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial T_B^*(t, a)}{\partial a} = -d_{T_B^*}(a) T_B^*(t, a), \\ \frac{\partial T_L^*(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial T_L^*(t, a)}{\partial a} = -d_{T_L^*}(a) T_L^*(t, a), \\ \frac{dV_B(t)}{dt} = \int_{\tau_B}^{\tau_B^*} \gamma_B(a) T_B^*(t, a) da - d_V V_B(t) - \eta_B V_B(t) A(t), \\ \frac{dV_L(t)}{dt} = \int_{\tau_L}^{\tau_L^*} \gamma_L(a) T_L^*(t, a) da - d_V V_L(t) - \eta_L V_L(t) A(t), \\ \frac{dA(t)}{dt} = p(V_B(t) + V_L(t)) A(t) - d_A A(t) - \eta_B V_B(t) A(t) - \eta_L V_L(t) A(t). \end{array} \right. \quad (1.2)$$

که در آن β_B و β_L به ترتیب نشان‌دهنده سرعت از بین بردن ویروس‌ها توسط لنفوسیت‌های B و T هستند. ضرایب $\gamma_B(a)$ و $\gamma_L(a)$ به ترتیب بیان‌گر سرعت تولید لنفوسیت‌های B و T در بدن در مدت زمان a است. ضرایب τ_B و τ_L به ترتیب بیان‌گر مدت زمانی است که طول می‌کشد تا سلول‌های آلوده توسط لنفوسیت‌های B و T در بدن نابود شوند. ضریب p سرعت فعال‌سازی پادتن‌هاست و ضرایب η_B و η_L نیز به ترتیب سرعت غلبه ویروس کرونا بر لنفوسیت‌های B و T هستند.

فرض کنید ویروس و عفونت در زمان $t = 0$ در بدن شناسایی شود و در زمان $t \in [-\tau^*, 0)$ هیچ‌گونه ویروس و عفونتی در بدن وجود نداشته باشد. به عبارت دیگر آلودگی ویروسی در لحظه $t = 0$ بلافاصله بعد از شناسایی ویروس رخ دهد در این صورت داریم:

$$T_B^*(0, a) = 0 = T_L^*(0, a), \quad \forall a > 0. \quad (2.2)$$

سلول‌های آلوده با عمر آلودگی صفر شروع به ایجاد عفونت‌های جدید می‌کنند که چگالی سلول‌های آلوده که با لنفوسیت‌های B و T با عمر آلودگی صفر در زمان t از بین می‌روند به صورت زیر بدست می‌آیند:

$$T_B^*(t, 0) = \beta_B T(t) V_B(t), \quad T_L^*(t, 0) = \beta_L T(t) V_L(t). \quad (3.2)$$

با توجه به آن چه گفته شد می‌توان مسأله مقدار مرزی زیر را برای دینامیک لنفوسیت‌های B در نظر گرفت.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial T_B^*(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial T_B^*(t, a)}{\partial a} = -d_{T_B^*} T_B^*(t, a), \\ T_B^*(t, 0) = \beta_B T(t) V_B(t), \\ T_B^*(0, a) = 0, \quad \forall a > 0. \end{array} \right. \quad (4.2)$$

با حل مسأله فوق به روش مشخصه‌ها داریم:

$$T_B^*(t, a) = \begin{cases} \beta_B T(t-a) V_B(t-a) e^{-\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi}, & t \geq a, \\ 0, & t < a. \end{cases} \quad (5.2)$$

به طور مشابه $T_L^*(t, a)$ را نیز می‌توان به صورت زیر بدست آورد.

$$T_L^*(t, a) = \begin{cases} \beta_L T(t-a) V_L(t-a) e^{-\int_0^a d_{T_L^*}(\xi) d\xi}, & t \geq a, \\ 0, & t < a. \end{cases} \quad (6.2)$$

با جای گذاری روابط (۵.۲) و (۶.۲) در رابطه (۱.۲) و با در نظر گرفتن فرض $V_B(t) = \circ$ و $V_L(t) = \circ$ برای هر $t \in [-\tau^*, \circ)$ داریم:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= H - d_T T(t) - \beta_B T(t) V_B(t) - \beta_L T(t) V_L(t), \\ \frac{dV_B(t)}{dt} &= \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi} \beta_B T(t-a) V_B(t-a) da - d_V V_B(t) - \eta_B V_B(t) A(t), \\ \frac{dV_L(t)}{dt} &= \int_{\tau_L}^{\tau^*} \gamma_L(a) e^{-\int_0^a d_{T_L^*}(\xi) d\xi} \beta_L T(t-a) V_L(t-a) da - d_V V_L(t) - \eta_L V_L(t) A(t), \\ &= \frac{dA(t)}{dt} = p(V_B(t) + V_L(t)) A(t) - d_A A(t) - \eta_B V_B(t) A(t) - \eta_L V_L(t) A(t). \end{aligned} \right. \quad (۷.۲)$$

در ادامه این مقاله به بررسی دینامیک این سیستم می پردازیم.

۳ کرانداری و مثبت بودن جواب های سیستم

فرض کنید $X = C([- \tau^*, \circ], \mathbb{R}^4)$ یک فضای باناخ از توابع پیوسته با نرم سوپریمم باشد. با توجه به تئوری اساسی FDE که در منبع [۴] به آن اشاره شده است، می توان نتیجه گرفت که یک جواب یکتای $(T(t), V_B(t), V_L(t), A(t))$ برای دستگاه معادلات (۷.۲) با شرایط اولیه $(T(\theta), V_B(\theta), V_L(\theta), A(\theta)) \in X$ وجود دارد. با در نظر گرفتن تعریف بیولوژی که برای هر یک از توابع $T(\theta), V_B(\theta), V_L(\theta), A(\theta)$ ارائه شده است می توان شرایط اولیه زیر را برای این توابع به صورت زیر در نظر گرفت.

$$\left\{ \begin{aligned} T(\theta) &\geq \circ, & V_B(\theta) &= \circ, & V_L(\theta) &= \circ, & A(\theta) &\geq \circ, & \forall \theta \in [-\tau^*, \circ), \\ T(\circ) &> \circ, & V_B(\circ) &> \circ, & V_L(\circ) &> \circ, & A(\circ) &> \circ. \end{aligned} \right. \quad (۱.۳)$$

با توجه به مدل (۷.۲) و شرایط اولیه ارائه شده در (۱.۳) برای این مدل، قضیه زیر ارائه می شود.

قضیه ۱.۳. فرض کنید $(T(t), V_B(t), V_L(t), A(t))$ جواب دستگاه (۷.۲) باشد که در شرایط اولیه (۴.۲) صدق می کند. در این صورت $T(t), V_B(t), V_L(t), A(t)$ برای هر $t \geq \circ$ نامنفی و کراندار هستند.

اثبات. با توجه به معادلات اول و سوم در دستگاه معادلات (۷.۲) داریم:

$$T(t) = T(\circ) e^{-\int_0^t (d_T + \beta_B V_B(\xi) + \beta_L V_L(\xi)) d\xi} + \int_0^t H e^{-\int_0^t (d_T + \beta_B V_B(\xi) + \beta_L V_L(\xi)) d\xi} d\eta > \circ, \quad (۲.۳)$$

$$A(t) = A(\circ) e^{\int_0^t [pV_B(\xi) + pV_L(\xi) - d_A - \eta_B V_B(\xi) - \eta_L V_L(\xi)] d\xi} > \circ. \quad (۳.۳)$$

حال برای هر $t > \circ$ نشان می دهیم $V_B(t) > \circ$ است. به برهان خلف فرض کنید $t_1 > \circ$ چنان موجود باشد که $V_B(t_1) = \circ$ و همچنین $V_B(t)$ برای هر $t \in [\circ, t_1)$ مثبت باشد. در این صورت داریم:

$$\frac{dV_B(t_1)}{dt} = \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi} \beta_B T(t_1 - a) V_B(t_1 - a) da > \circ. \quad (۴.۳)$$

رابطه (۴.۳) ایجاب می کند که $V_B(t)$ در یک همسایگی از سمت چپ t_1 منفی است و این تناقض است. از این رو $V_B(t)$ برای هر $t > \circ$ مثبت است. به طور مشابه می توان اثبات نمود برای هر $t > \circ$ نیز $V_L(t)$ مثبت است.

اکنون به اثبات کرانداری این پارامترها می پردازیم. قرار می دهیم

$$\begin{aligned} \bar{\gamma}_B &:= \max_{a \in [\tau_B, \tau^*]} \gamma_B(a) & \bar{\gamma}_L &:= \max_{a \in [\tau_L, \tau^*]} \gamma_L(a), \\ \bar{\gamma} &:= \max\{\bar{\gamma}_B, \bar{\gamma}_L\}, & \eta &:= \min\{\eta_B, \eta_L\} \\ d_{T^*} &:= \min\left\{ \min_{a \in [\tau_B, \tau^*]} d_{T_B^*}(a), \min_{a \in [\tau_L, \tau^*]} d_{T_L^*}(a) \right\} \end{aligned}$$

حال تابع G را به صورت زیر تعریف می‌کنیم

$$G(t) = \bar{\gamma} \int_{\tau_B}^{\tau^*} e^{-d_{T^*} a} T(t-a) da + V_B(t) + V_L(t) + \frac{\eta}{p} A(t). \quad (۵.۳)$$

با توجه به این که جواب‌های سیستم (۷.۲) نامنفی هستند، داریم:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= H\bar{\gamma} \int_{\tau_B}^{\tau^*} e^{-d_{T^*} a} da - d_T \bar{\gamma} \int_{\tau_B}^{\tau^*} e^{-d_{T^*} a} T(t-a) da \\ &= -\bar{\gamma} \int_{\tau_B}^{\tau^*} e^{-d_{T^*} a} [\beta_B T(t-a) V_B(t-a) + \beta_L T(t-a) V_L(t-a)] da \\ &\quad + \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi} \beta_B T(t-a) V_B(t-a) da + d_V V_B(t) - \eta_B V_B(t) A(t) \\ &\quad + \int_{\tau_L}^{\tau^*} \gamma_L(a) e^{-\int_0^a d_{T_L^*}(\xi) d\xi} \beta_L T(t-a) V_L(t-a) da + d_V V_L(t) - \eta_L V_L(t) A(t) \\ &\quad + \eta(V_B(t) + V_L(t)) A(t) - \frac{d_A \eta}{p} A(t) - \frac{\eta \eta_B}{p} V_B(t) A(t) - \frac{\eta \eta_L}{p} V_L(t) A(t) \\ &\leq \bar{\gamma} \int_{\tau_B}^{\tau^*} e^{-d_{T^*} a} da - d_T \bar{\gamma} \int_{\tau_B}^{\tau^*} e^{-d_{T^*} a} T(t-a) da - d_V V_B(t) - d_V V_L(t) - \frac{d_A \eta}{p} A(t) \\ &\leq Q - dG(t) \end{aligned} \quad (۶.۳)$$

که در آن $Q = H\bar{\gamma} \int_{\tau_B}^{\tau^*} e^{-d_{T^*} a} da > 0$ و نیز $d = \min\{d_T, d_V, d_A\} > 0$ است. از این رو

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq \frac{Q}{d},$$

و این ایجاب می‌کند که G کراندار است از این رو با توجه به نحوه تعریف G در رابطه ۵.۳ می‌توان نتیجه گرفت که $V_L(t), V_B(t), T(t)$ و $A(t)$ نیز کراندار هستند. \square

۴ تعادل و پایداری سیستم

کمیت‌های $R_B^{(1)}, R_B^{(0)}, R_L^{(1)}, R_L^{(0)}$ را به صورت زیر در نظر می‌گیریم

$$R_B^{(0)} = \frac{\beta_B H K_B}{d_V d_T}, \quad R_L^{(0)} = \frac{\beta_L H K_L}{d_V d_T}, \quad (۱.۴)$$

$$R_B^{(1)} = R_B^{(0)} - \sigma_B, \quad R_L^{(1)} = R_L^{(0)} - \sigma_L. \quad (۲.۴)$$

که در آن

$$K_B = \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi} da, \quad K_L = \int_{\tau_L}^{\tau^*} \gamma_L(a) e^{-\int_0^a d_{T_L^*}(\xi) d\xi} da, \quad (۳.۴)$$

$$\sigma_B = \frac{\beta_B d_A}{d_T(p - \eta_B)}, \quad \sigma_L = \frac{\beta_L d_A}{d_T(p - \eta_L)}.$$

در این جا عبارت $e^{-\int_0^a dT_B^* \xi d\xi}$ نشان دهنده احتمال زنده ماندن سلول آلوده پس از برخورد با لنفوسیت B با طول عمر آلودگی a است. کمیت K_B تعداد کل لنفوسیت های B تکثیر شده در طول عمر یک سلول دلخواه آلوده به این ویروس را نشان می دهد. کمیت K_B سایز برست (سرعت تکثیر ویروس، سرعت رشد مرگ سلول ها در یک واحد زمانی و تعداد تخمینی ویروس های تولید شده در داخل سلول در طول عمر سلول میزبان) 1° لنفوسیت B است. به طور مشابه، K_L به عنوان سایز برست لنفوسیت T در نظر گرفته می شود. کمیت $\frac{1}{d_V}$ طول عمر یک لنفوسیت B در غیاب پادتن است. $\frac{H}{d_T}$ چگالی سلول های سالم در محیط است و در نهایت، β_B سرعت پاک سازی توسط لنفوسیت B در نظر گرفته شده است. با توجه به تفسیر بیولوژی که برای کمیت های اشاره شده در بالا ارائه گردید می توان نشان داد که یک لنفوسیت B با ورود به محیطی که چگالی سلول های سالم آن $\frac{H}{d_T}$ است، باعث پاک سازی $\beta_B \frac{H}{d_T d_V}$ سلول آلوده می شود. با پاک سازی $\beta_B \frac{K_B H}{d_T d_V}$ سلول آلوده سرعت پاک سازی بالا رفته و در نهایت سرعت پاک سازی توسط لنفوسیت B در غیاب پادتن کمیت $R_B^{(0)}$ است که در رابطه (۱.۴) تعریف شده است. به طور مشابه، $R_L^{(0)}$ نیز سرعت پاک سازی لنفوسیت T در غیاب پادتن است. حال اگر پادتنی در محیط باشد که سرعت پاک سازی آن برای لنفوسیت B، σ_B باشد در این صورت سرعت پاک سازی لنفوسیت B با حضور این پادتن در محیط همان کمیت $R_B^{(1)}$ است که در رابطه (۲.۴) تعریف شده است. به طور مشابه، $R_L^{(1)}$ نیز سرعت پاک سازی لنفوسیت T در محیط با حضور پادتنی است که سرعت پاک سازی آن برای این لنفوسیت σ_L می باشد.

حال نقاط تعادل سیستم (۷.۲) را بررسی می کنیم. قرار می دهیم

$$T^{(0)} := \frac{H}{d_T}.$$

در این صورت می توان مشاهده کرد که $E_0 = (T^{(0)}, 0, 0, 0)$ همواره نقطه تعادل آزاد آلودگی در سیستم (۷.۲) است. با در نظر گرفتن شرایطی خاص می توان نقاط تعادل دیگری را نیز برای سیستم (۷.۲) در نظر گرفت که در ادامه به تعدادی از آن ها به طور خلاصه اشاره می شود.

۱) اگر $R_B^{(0)} > 1$ باشد در این صورت $E_{10} = (T^{(10)}, V_B^{(10)}, 0, 0)$ یک نقطه تعادل برای سیستم (۷.۲) است که در آن کمیت های $T^{(10)}$ و $V_B^{(10)}$ به صورت زیر تعریف می شوند،

$$T^{(10)} = \frac{d_V}{K_B \beta_B}, \quad V_B^{(10)} = \frac{d_T}{\beta_B} (R_B^{(0)} - 1). \quad (4.4)$$

۲) اگر $R_L^{(0)} > 1$ باشد در این صورت $E_{01} = (T^{(01)}, 0, V_L^{(01)}, 0)$ یک نقطه تعادل برای سیستم (۷.۲) است که در آن کمیت های $T^{(01)}$ و $V_L^{(01)}$ به صورت زیر تعریف می شوند،

$$T^{(01)} = \frac{d_V}{K_L \beta_L}, \quad V_L^{(01)} = \frac{d_T}{\beta_L} (R_L^{(0)} - 1). \quad (5.4)$$

۳) اگر $R_B^{(0)} = R_L^{(0)} > 1$ باشد در این صورت نامتناهی نقطه تعادل برای سیستم (۷.۲) به فرم $\hat{E} = (\hat{T}, \hat{V}_B, \hat{V}_L, 0)$ موجود است که در آن \hat{T} ، \hat{V}_B و \hat{V}_L به صورت زیر می باشند،

$$\hat{T} = \frac{d_V}{K_B \beta_B}, \quad \beta_B \hat{V}_B + \beta_L \hat{V}_L = d_T (R_B^{(0)} - 1). \quad (6.4)$$

۴) اگر $R_B^{(1)} > 1$ و $p > \eta_B$ باشد در این صورت $E_{20} = (T^{(20)}, V_B^{(20)}, 0, A^{(20)})$ یک نقطه تعادل برای سیستم (۷.۲) است که در آن کمیت های $T^{(20)}$ ، $V_B^{(20)}$ و $A^{(20)}$ به صورت زیر تعریف می شوند،

$$T^{(20)} = \frac{H}{d_T (1 + \sigma_B)}, \quad V_B^{(20)} = \frac{d_A}{p - \eta_B}, \quad A^{(20)} = \frac{d_V}{\eta_B (1 + \sigma_B)} (R_B^{(1)} - 1). \quad (7.4)$$

۵) اگر $R_B^{(1)} > 1$ و $p > \eta_B$ باشد در این صورت $E_{02} = (T^{(02)}, V_B^{(02)}, 0, A^{(02)})$ یک نقطه تعادل برای سیستم (۷.۲) است که در آن کمیت های $T^{(02)}$ ، $V_B^{(02)}$ و $A^{(02)}$ به صورت زیر تعریف می شوند،

$$T^{(02)} = \frac{H}{d_T (1 + \sigma_L)}, \quad V_L^{(02)} = \frac{d_A}{p - \eta_L}, \quad A^{(02)} = \frac{d_V}{\eta_L (1 + \sigma_L)} (R_L^{(1)} - 1). \quad (8.4)$$

۶) نقطه $E_{\tau\tau} = (T^{(\tau\tau)}, V_B^{(\tau\tau)}, V_L^{(\tau\tau)}, A^{(\tau\tau)})$ که در آن

$$T^{(\tau\tau)} = \frac{H(\eta_L - \eta_B)}{d_T(R_B^{(\circ)}\eta_L - R_L^{(\circ)}\eta_B)}, \quad A^{(\tau\tau)} = \frac{d_V(R_L^{(\circ)} - R_B^{(\circ)})}{R_B^{(\circ)}\eta_L - R_L^{(\circ)}\eta_B}, \quad (9.4)$$

$$V_B^{(\tau\tau)} = \frac{d_T(\frac{H}{T^{(\tau\tau)}d_T} - \lambda - \sigma_L)\sigma_B}{\beta_B(\sigma_B - \sigma_L)}, \quad V_L^{(\tau\tau)} = \frac{d_T(\frac{H}{T^{(\tau\tau)}d_T} - \lambda - \sigma_B)\sigma_L}{\beta_B(\sigma_L - \sigma_B)},$$

نقطه تعادل مثبت برای سیستم (۷.۲) است هرگاه یکی از شرایط زیر رخ دهد.

$$(VI-1) \quad \sigma_B > \sigma_L, \quad \eta_L > \eta_B, \quad R_L^{(\circ)} > R_B^{(\circ)},$$

$$R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_L)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}) > R_L^{(\circ)} > R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_B)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}).$$

$$(VI-2) \quad \sigma_B > \sigma_L, \quad \eta_L < \eta_B, \quad R_L^{(\circ)} < R_B^{(\circ)},$$

$$R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_B)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}) > R_L^{(\circ)} > R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_L)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}).$$

$$(VI-3) \quad \sigma_B < \sigma_L, \quad \eta_L > \eta_B, \quad R_L^{(\circ)} > R_B^{(\circ)},$$

$$R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_B)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}) > R_L^{(\circ)} > R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_L)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}).$$

$$(VI-4) \quad \sigma_B < \sigma_L, \quad \eta_L < \eta_B, \quad R_L^{(\circ)} < R_B^{(\circ)},$$

$$R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_L)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}) > R_L^{(\circ)} > R_B^{(\circ)}\frac{\eta_L}{\eta_B} + (\lambda + \sigma_B)(\lambda - \frac{\eta_L}{\eta_B}).$$

حال به بررسی پایداری این نقاط تعادل می‌پردازیم. خاطر نشان می‌شود که هرگاه سرعت پاک‌سازی لئوسیت‌های B و T کمتر از یک باشد در این صورت جمعیت لئوسیت‌های B و T وقتی $t \rightarrow \infty$ به سمت صفر میل می‌کنند.

قضیه ۱.۴. نقطه تعادل $E_0 = (\frac{H}{d_T}, \circ, \circ, \circ)$ به‌طور سرتاسری مجانب پایدار^{۱۱} است هرگاه $R_L^{(\circ)} < \lambda$ و $R_B^{(\circ)} < \lambda$ باشد.

اثبات. فرض کنید E_0 نقطه تعادل موضعی برای سیستم (۷.۲) باشد. ابتدا سیستم (۷.۲) را در نقطه تعادل E_0 خطی‌سازی کرده و به‌صورت زیر در نظر می‌گیریم

$$\begin{cases} \frac{du_1(t)}{dt} = -d_T u_1(t) - \beta_B \frac{H}{d_T} u_2(t) - \beta_L \frac{H}{d_T} u_3(t), \\ \frac{du_2(t)}{dt} = \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-\int_a^{\tau^*} d_{T_B^*}(\xi) d\xi} \beta_B \frac{H}{d_T} u_2(t-a) - d_V u_2(t), \\ \frac{du_3(t)}{dt} = \int_{\tau_L}^{\tau^*} \gamma_L(a) e^{-\int_a^{\tau^*} d_{T_L^*}(\xi) d\xi} \beta_L \frac{H}{d_T} u_3(t-a) - d_V u_3(t), \\ \frac{du_4(t)}{dt} = -d_A u_4(t). \end{cases} \quad (10.4)$$

¹¹Globally Asymptotically Stable

معادله مشخصه برای این سیستم خطی را نیز می‌توان به صورت زیر در نظر گرفت،

$$J_0(\lambda) = \begin{vmatrix} \lambda + d_T & \beta_B \frac{H}{d_T} & \beta_L \frac{H}{d_T} & 0 \\ 0 & \lambda + d_V + \beta_B \frac{H}{d_T} \bar{K}_B(\lambda) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + d_V + \beta_L \frac{H}{d_T} \bar{K}_L(\lambda) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + d_A \end{vmatrix} \quad (11.4)$$

که در آن

$$\bar{K}_B(\lambda) = \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-(\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi + \lambda a)} da, \quad \bar{K}_L(\lambda) = \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_L(a) e^{-(\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi + \lambda a)} da \quad (12.4)$$

بدیهی است که $\lambda_1 = -d_T < 0$ و $\lambda_2 = -d_A < 0$ دو مقدار ویژه برای این سیستم هستند و مقادیر ویژه دیگر نیز با استفاده از روابط زیر بدست می‌آیند،

$$\lambda + d_V = \beta_B \frac{H}{d_T} \bar{K}_B(\lambda), \quad (13.4)$$

و

$$\lambda + d_V = \beta_L \frac{H}{d_T} \bar{K}_L(\lambda). \quad (14.4)$$

روابط (۱۳.۴) و (۱۴.۴) به ترتیب معادلند با

$$\frac{\lambda}{d_V} + 1 = R_B^{(0)} \frac{\bar{K}_B(\lambda)}{K_B}, \quad (15.4)$$

و

$$\frac{\lambda}{d_V} + 1 = R_L^{(0)} \frac{\bar{K}_L(\lambda)}{K_L}. \quad (16.4)$$

حال با توجه به فرضیات قضیه نشان می‌دهیم قسمت حقیقی همه ریشه‌های معادلات (۱۵.۴) و (۱۶.۴) منفی هستند. به خلاف، فرض کنید که ریشه معادله (۱۵.۴) بوده و $x \geq 0$ باشد. در این صورت،

$$|\bar{K}_B(\lambda)| \leq \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) \left| e^{-(\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi + \lambda a)} \right| da \leq \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-(\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi + \lambda a)} da = K_B. \quad (17.4)$$

حال با در نظر گرفتن فرض $R_B^{(0)} < 1$ داریم:

$$\left| \frac{\lambda}{d_V} + 1 \right| \geq 1, \quad \left| R_L^{(0)} \frac{\bar{K}_L(\lambda)}{K_L} \right| < 1, \quad (18.4)$$

که متناقض با رابطه (۱۵.۴) می‌باشد. از این رو قسمت حقیقی تمام ریشه‌های معادله (۱۵.۴) منفی است. به طور مشابه با در نظر گرفتن فرض $R_L^{(0)} < 1$ می‌توان نشان داد که قسمت حقیقی همه ریشه‌های معادله (۱۶.۴) نیز منفی هستند. از این رو با توجه به [۴]، نقطه E_0 به طور موضعی مجانب پایدار است.

اکنون باید نشان دهیم E_0 به طور سرتاسری مجانب پایدار است. برای این منظور کفایت نشان دهیم که E_0 به طور سرتاسری جاذب^{۱۲} است. با توجه به این که تمام جواب‌های سیستم (۷.۲) مثبت هستند، داریم:

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= H - d_T T(t) - \beta_B T(t) V_B(t) - \beta_L T(t) V_L(t), \\ &\leq H - d_T T(t). \end{aligned} \quad (19.4)$$

¹² Attractive

رابطه (۱۹.۴) ایجاب می‌کند،

$$\limsup T(t) \leq \frac{H}{d_T}. \quad (۲۰.۴)$$

حال توابع $R_B^{(\circ)}(\varepsilon)$ و $R_L^{(\circ)}(\varepsilon)$ را به صورت زیر تعریف می‌کنیم،

$$R_B^{(\circ)}(\varepsilon) = \frac{\beta_B(H + \varepsilon)K_B}{d_V d_T}, \quad R_L^{(\circ)}(\varepsilon) = \frac{\beta_L(H + \varepsilon)K_L}{d_V d_T}. \quad (۲۱.۴)$$

فرض کنید ε مقداری به اندازه کافی کوچک باشد به طوری که $R_B^{(\circ)}(\varepsilon)$ و $R_L^{(\circ)}(\varepsilon)$ در روابط زیر صدق کنند،

$$R_L^{(\circ)}(\varepsilon) < 1, \quad R_B^{(\circ)}(\varepsilon) < 1.$$

با توجه به رابطه (۲۰.۴) می‌توان مشاهده کرد که $t^* > 0$ به گونه‌ای موجود است که،

$$T(t) \leq \frac{H + \varepsilon}{d_T}, \quad t \geq t^*. \quad (۲۲.۴)$$

بنابراین داریم،

$$\begin{aligned} \frac{dV_B(t)}{dt} &\leq \frac{H + \varepsilon}{d_T} \int_{\tau_B}^{t^*} \gamma_B(a) e^{-\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi} \beta_B V_B(t-a) da - d_V V_B(t), \\ \frac{dV_L(t)}{dt} &\leq \frac{H + \varepsilon}{d_T} \int_{\tau_L}^{t^*} \gamma_L(a) e^{-\int_0^a d_{T_L^*}(\xi) d\xi} \beta_L V_L(t-a) da - d_V V_L(t). \end{aligned} \quad (۲۳.۴)$$

اکنون سیستم خطی زیر را در نظر می‌گیریم،

$$\begin{cases} \frac{dw_\gamma(t)}{dt} \leq \frac{H + \varepsilon}{d_T} \int_{\tau_B}^{t^*} \gamma_B(a) e^{-\int_0^a d_{T_B^*}(\xi) d\xi} \beta_B w_\gamma(t-a) da - d_V w_\gamma(t), \\ \frac{dw_\gamma(t)}{dt} \leq \frac{H + \varepsilon}{d_T} \int_{\tau_L}^{t^*} \gamma_L(a) e^{-\int_0^a d_{T_L^*}(\xi) d\xi} \beta_L w_\gamma(t-a) da - d_V w_\gamma(t). \end{cases} \quad (۲۴.۴)$$

قابل توجه است که هر دو رابطه سیستم (۲۴.۴) مشابه روابط دوم و سوم در سیستم (۱۰.۴) هستند که در آن‌ها $H + \varepsilon$ جایگزین H شده است. بنابراین معادله مشخصه رابطه (۲۴.۴) نیز حاصل ضرب دو معادله به فرم (۱۵.۴) و (۱۶.۴) است که در آن $H + \varepsilon$ جایگزین H می‌شود. بنابراین، به طور مشابه، می‌توان نشان داد که قسمت حقیقی همه مقادیر ویژه سیستم (۲۴.۴) نیز منفی هستند. با توجه به این که سیستم (۲۴.۴) خطی است لذا جواب بدیهی سیستم (۲۴.۴) به طور سرتاسری مجانب پایدار است. حال با توجه به قضیه مقایسه‌ای^{۱۳} [۸] می‌توان نتیجه گرفت که،

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (V_B(t) + V_L(t))^T = (0, 0).$$

در خاتمه معادلات اول و آخر سیستم (۷.۲) را به شکل یک سیستم به صورت زیر در نظر می‌گیریم،

$$\begin{cases} \frac{dw_\gamma(t)}{dt} = H - d_T w_\gamma(t), \\ \frac{dw_\gamma(t)}{dt} = -d_A w_\gamma(t). \end{cases} \quad (۲۵.۴)$$

¹³Comparison Theorem

بدیهی است که همه جواب های این سیستم به $(\frac{H}{d_T}, \circ)$ میل می کنند. با توجه به قضیه مجانبی سیستم های زمان-پایا^{۱۴}، [۱]، می توان مشاهده کرد هر جواب مثبت $(T(t), V_B(t), V_L(t), A(t))$ برای سیستم (۷.۲) در روابط زیر صدق می کند،

$$\lim_{t \rightarrow \infty} A(t) = \circ, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = \frac{H}{d_T}.$$

بنابراین

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (T(t), V_B(t), V_L(t), A(t)) = (\frac{H}{d_T}, \circ, \circ, \circ).$$

این بدان معناست که E به طور سرتاسری جاذب است. □

قضیه ۲.۴. فرض کنید $R_B^{(\circ)} > 1$ و $R_B^{(\circ)} > R_L^{(\circ)}$ است. هرگاه $p \leq \eta_B$ یا این که $p > \eta_B$ و $R_B^{(1)} < 1$ باشد. در این صورت نقطه تعادل E_1 به صورت موضعی پایدار مجانبی است. همچنین هرگاه $R_B^{(\circ)} < R_L^{(\circ)}$ یا این که $p > \eta_B$ و $R_B^{(1)} > 1$ باشد در این صورت نقطه E_1 ناپایدار است.

اثبات. سیستم خطی سازی شده (۷.۲) را در نقطه تعادل E_1 به صورت زیر در نظر می گیریم،

$$\begin{cases} \frac{du_1(t)}{dt} = -d_T u_1(t) - \beta_B V_B^{(1^{\circ})} u_1(t) - \beta_B T^{(1^{\circ})} u_2(t) - \beta_L T^{(1^{\circ})} u_3(t), \\ \frac{du_2(t)}{dt} = \int_{\tau_B}^* \gamma_B(a) e^{-\int_a^t d_{T_B}^*(\xi) d\xi} [\beta_B V_B^{(1^{\circ})} u_1(t-a) + \beta_B T^{(1^{\circ})} u_2(t-a)] da - d_V u_2(t) - \eta_B V_B^{(1^{\circ})} u_4(t), \\ \frac{du_3(t)}{dt} = \int_{\tau_L}^* \gamma_L(a) e^{-\int_a^t d_{T_L}^*(\xi) d\xi} \beta_L T^{(1^{\circ})} u_3(t-a) da - d_V u_3(t), \\ \frac{du_4(t)}{dt} = (p - \eta_B) V_B^{(1^{\circ})} u_4(t) - d_A u_4(t). \end{cases} \quad (۲۶.۴)$$

معادله مشخصه برای این سیستم خطی به صورت زیر است،

$$\begin{vmatrix} \lambda + d_T + \beta_B V_B^{(1^{\circ})} & \beta_B T^{(1^{\circ})} & \beta_L T^{(1^{\circ})} & \circ \\ -\beta_B V_B^{(1^{\circ})} \bar{K}_B(\lambda) & \lambda + d_V - \beta_B T^{(1^{\circ})} \bar{K}_B(\lambda) & \circ & \eta_B V_B^{(1^{\circ})} \\ \circ & \circ & \lambda + d_V - \beta_L T^{(1^{\circ})} \bar{K}_L(\lambda) & \circ \\ \circ & \circ & \circ & \lambda + d_A - (p - \eta_B) V_B^{(1^{\circ})} \end{vmatrix} = \circ. \quad (۲۷.۴)$$

با محاسبه دقیق می توان مشاهده کرد که یکی از مقادیر ویژه برای سیستم (۲۶.۴) به صورت زیر است،

$$\lambda_1 = -d_A + (p - \eta_B) V_B^{(1^{\circ})} = \frac{d_A}{\sigma_B} (R_B^{(1)} - 1). \quad (۲۸.۴)$$

بدیهی است که اگر $p \leq \eta_B$ یا این که $R_B^{(1)} < 1$ باشد در این صورت $\lambda_1 < \circ$ است. اما در صورتی که $R_B^{(1)} > 1$ باشد در این صورت $\lambda_1 > \circ$ خواهد بود. مقادیر ویژه دیگر برای سیستم (۲۶.۴) از روابط زیر حاصل می شوند.

$$\lambda + d_V = \beta_L T^{(1^{\circ})} \bar{K}_L(\lambda), \quad (۲۹.۴)$$

9

$$(\lambda + d_T)(\lambda + d_V) + (\lambda + d_V) \beta_B V_B^{(1^{\circ})} - (\lambda + d_T) \beta_B T^{(1^{\circ})} \bar{K}_B(\lambda) = \circ. \quad (۳۰.۴)$$

رابطه (۲۹.۴) معادل است با

$$\frac{\lambda}{d_V} + 1 = \frac{R_L^{(\circ)} \bar{K}_L(\lambda)}{R_B^{(\circ)} K_L}. \quad (۳۱.۴)$$

با استدلالی مشابه آنچه برای معادله (۱۵.۴) ارائه گردید می‌توان نشان داد که هرگاه $R_B^{(\circ)} > R_L^{(\circ)}$ باشد در این صورت قسمت حقیقی همه ریشه‌های معادله (۲۹.۴) منفی هستند.

حال نشان می‌دهیم که قسمت حقیقی همه ریشه‌های معادله (۳۰.۴) نیز منفی هستند. معادله (۳۰.۴) معادل است با

$$(\lambda + d_T)(\lambda + d_V) + (\lambda + d_V)d_T(R_B^{(\circ)} - 1) - (\lambda + d_T)d_V \frac{\bar{K}_B(\lambda)}{K_B} = 0. \quad (۳۲.۴)$$

معادله (۳۲.۴) را نیز می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد،

$$(\lambda + d_T R_B^{(\circ)}) \left(\frac{\lambda}{d_V} + 1 \right) = (\lambda + d_T) \frac{\bar{K}_B(\lambda)}{K_B}. \quad (۳۳.۴)$$

فرض کنید $\lambda = x + iy$ یک ریشه معادله (۳۳.۴) باشد. به فرض خلاف که $x \geq 0$ باشد. در این صورت با استفاده از این که $R_B^{(\circ)} > 1$ است، داریم:

$$|\lambda + d_T R_B^{(\circ)}| > |\lambda + d_T|, \quad \left| \frac{\lambda}{d_V} + 1 \right| \geq 1, \quad \left| \frac{\bar{K}_B(\lambda)}{K_B} \right| \leq 1. \quad (۳۴.۴)$$

بنابراین

$$\left| (\lambda + d_T R_B^{(\circ)}) \left(\frac{\lambda}{d_V} + 1 \right) \right| > \left| (\lambda + d_T) \frac{\bar{K}_B(\lambda)}{K_B} \right|, \quad (۳۵.۴)$$

و این در تناقض با رابطه (۳۳.۴) است. بنابراین اگر $R_B^{(\circ)} > 1$ باشد، آنگاه قسمت حقیقی همه ریشه‌های معادله (۳۳.۴) منفی هستند. لذا در حالتی که $R_B^{(\circ)} > 1$ و $R_L^{(\circ)} > R_B^{(\circ)}$ است و یکی از شرایط زیر نیز رخ دهد

۱. $p \leq \eta_B$ باشد.

۲. $p > \eta_B$ و $R_B^{(1)} < 1$ باشد.

در این صورت قسمت حقیقی همه ریشه‌های معادله (۲۷.۴) منفی هستند و از این رو نقطه E_1 به صورت موضعی مجانب پایدار است. اما اگر $p > \eta_B$ و $R_B^{(1)} > 1$ باشد در این صورت $\lambda_1 > 0$ خواهد بود و این ایجاب می‌کند که E_1 ناپایدار است. در حالتی که $R_B^{(\circ)} < R_L^{(\circ)}$ باشد تابع ψ را به صورت زیر تعریف می‌کنیم،

$$\psi(\lambda) = \frac{\lambda}{d_V} + 1 - \frac{R_L^{(\circ)} \bar{K}_L(\lambda)}{R_B^{(\circ)} K_L}. \quad (۳۶.۴)$$

در این صورت

$$\psi(0) = 1 - \frac{R_L^{(\circ)}}{R_B^{(\circ)}} < 0. \quad (۳۷.۴)$$

از طرف دیگر

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \psi(\lambda) = \infty,$$

بنابراین $\lambda^* > 0$ به گونه‌ای موجود است که $\psi(\lambda^*) = 0$ است و این بدان معنی است که معادله مشخصه (۲۷.۴) دارای ریشه مثبت است. لذا E_1 ناپایدار است. \square

مشابه قضیه ۲.۴ می توان قضیه زیر را برای لئوسیت های T، در حالتی که ویروسی در محیط یافت نشود، ارائه داد.

قضیه ۳.۴. فرض کنید $R_L^{(0)} > R_B^{(0)}$ و $R_L^{(1)} > 1$. هرگاه $p \leq \eta_L$ یا این که $p > \eta_L$ و $R_L^{(1)} < 1$ ، در این صورت نقطه تعادل E_0 به صورت موضعی پایدار مجانبی است. همچنین هرگاه $R_L^{(0)} < R_B^{(0)}$ یا این که $p > \eta_L$ و $R_L^{(1)} > 1$ ، در این صورت نقطه E_0 ناپایدار است.

در قضیه زیر پایایی E_2 را مورد بررسی قرار می دهیم. در این راستا شرایطی را مورد مطالعه قرار می دهیم که تحت آن شرایط لئوسیت B حتی با حضور ویروس در محیط نیز ریشه کن نشده و به حیات خود ادامه می دهد.

قضیه ۴.۴. فرض کنید $p > \eta_B$ و $R_B^{(1)} > 1$. هرگاه

$$R_L^{(0)} < 1 + \sigma_B \frac{\eta_L}{\eta_B} (R_B^{(1)} - 1), \quad (38.4)$$

در این صورت نقطه تعادل E_2 به صورت موضعی مجانب پایدار است اما در صورتی که

$$R_L^{(0)} > 1 + \sigma_B \frac{\eta_L}{\eta_B} (R_B^{(1)} - 1), \quad (39.4)$$

در این صورت نقطه تعادل E_2 ناپایدار است.

اثبات. ابتدا توجه شود که شرایط $p > \eta_B$ و $R_B^{(1)} > 1$ ایجاب می کند که $R_B^{(0)} > 1$. اکنون سیستم خطی سازی شده (۷.۲) را در نقطه E_2 به صورت زیر در نظر می گیریم،

$$\begin{cases} \frac{du_1(t)}{dt} = -d_T u_1(t) - \beta_B V_B^{(\tau^*)} u_1(t) - \beta_B T^{(\tau^*)} u_1(t) - \beta_L T^{(\tau^*)} u_1(t), \\ \frac{du_2(t)}{dt} = \int_{\tau_B}^{\tau^*} \gamma_B(a) e^{-\int_a^{\tau^*} d_{T_B}^{(\varepsilon)} d\varepsilon} [\beta_B V_B^{(\tau^*)} u_1(t-a) - \beta_B T^{(\tau^*)} u_2(t-a)] da - d_V u_2(t) - \eta_B A^{(\tau^*)} u_2(t) - \eta_B V_B^{(\tau^*)} u_2(t), \\ \frac{du_3(t)}{dt} = \int_{\tau_L}^{\tau^*} \gamma_L(a) e^{-\int_a^{\tau^*} d_{T_L}^{(\varepsilon)} d\varepsilon} [\beta_L T^{(\tau^*)} u_3(t-a)] da - d_V u_3(t) - \eta_L A^{(\tau^*)} u_3(t), \\ \frac{du_4(t)}{dt} = (p - \eta_B) A^{(\tau^*)} u_4(t) + (p - \eta_L) A^{(\tau^*)} u_4(t) + (p - \eta_B) V_B^{(\tau^*)} u_4(t) - d_A u_4(t). \end{cases}$$

معادله مشخصه برای این سیستم خطی به صورت زیر می باشد،

$$J_{\tau^*}(\lambda) = \begin{vmatrix} \lambda + d_T + \beta_B V_B^{(\tau^*)} & \beta_B T^{(\tau^*)} & \beta_L T^{(\tau^*)} & 0 \\ -\beta_B V_B^{(\tau^*)} \bar{K}_B(\lambda) & \lambda + d_V + \eta_B A^{(\tau^*)} - \beta_B T^{(\tau^*)} \bar{K}_B(\lambda) & 0 & \eta_B V_B^{(\tau^*)} \\ 0 & 0 & \lambda + d_V + \eta_L A^{(\tau^*)} - \beta_L T^{(\tau^*)} \bar{K}_L(\lambda) & 0 \\ 0 & -(p - \eta_B) A^{(\tau^*)} & -(p - \eta_L) A^{(\tau^*)} & \lambda + d_A - (p - \eta_B) V_B^{(\tau^*)} \end{vmatrix} = 0. \quad (41.4)$$

ریشه های معادله (۴۱.۴)، توسط روابط زیر تعیین می شوند،

$$\lambda + d_V + \eta_L A^{(\tau^*)} - \beta_L T^{(\tau^*)} \bar{K}_L(\lambda) = 0, \quad (42.4)$$

و

$$\begin{vmatrix} \lambda + d_T + \beta_B V_B^{(\tau^*)} & \beta_B T^{(\tau^*)} & 0 \\ -\beta_B V_B^{(\tau^*)} \bar{K}_B(\lambda) & \lambda + d_V + \eta_B A^{(\tau^*)} - \beta_B T^{(\tau^*)} \bar{K}_B(\lambda) & \eta_B V_B^{(\tau^*)} \\ 0 & -(p - \eta_B) A^{(\tau^*)} & \lambda + d_A - (p - \eta_B) V_B^{(\tau^*)} \end{vmatrix} = 0 \quad (43.4)$$

معادله (۴۲.۴) معادل است با این که،

$$\lambda + d_V + \frac{\eta_L}{\eta_B} \frac{d_V}{1 + \sigma_B} (R_B^{(1)} - 1) = R_L^{(0)} \frac{d_V}{1 + \sigma_B} \frac{\bar{K}_L(\lambda)}{K_L}. \quad (44.4)$$

معادله (۴۴.۴) را نیز می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد،

$$\frac{1 + \sigma_B}{d_V} \lambda + 1 + \sigma_B + \frac{\eta_L}{\eta_B} (R_B^{(1)} - 1) = R_L^{(\circ)} \frac{\bar{K}_L(\lambda)}{K_L}. \quad (45.4)$$

فرض کنید $\lambda = x + iy$ یک ریشه برای معادله (۴۵.۴) باشد. نشان می‌دهیم که $x < 0$ به خلاف فرض کنید $x \geq 0$. در این صورت سمت چپ معادله (۴۵.۴) در رابطه زیر صدق می‌کند،

$$\geq 1 + \sigma_B + \frac{\eta_L}{\eta_B} (R_B^{(1)} - 1) \left| \frac{1 + \sigma_B}{d_V} \lambda + 1 + \sigma_B + \frac{\eta_L}{\eta_B} (R_B^{(1)} - 1) \right|, \quad (46.4)$$

و همچنین سمت راست رابطه (۴۵.۴) نیز در رابطه زیر صدق می‌کند،

$$\left| R_L^{(\circ)} \frac{\bar{K}_L(\lambda)}{K_L} \right| \leq R_L^{(\circ)}. \quad (47.4)$$

با توجه به فرض (۳۸.۴) می‌توان مشاهده کرد که دو نامساوی بالا متناقض هستند. بنابراین فرض باطل می‌شود و از این رو $x < 0$. به عبارت دیگر قسمت حقیقی تمام ریشه‌های معادله (۴۵.۴) منفی هستند. حال ریشه‌های معادله (۴۳.۴) را مورد بررسی قرار می‌دهیم. معادله (۴۳.۴) معادل است با

$$\lambda + \lambda[(\lambda + d_T)(\lambda + d_V \eta_B A^{(\circ)}) + \beta_B V_B^{(\circ)}(\lambda + d_V + \eta_B A^{(\circ)}) - \beta_B T^{(\circ)} \bar{K}_B(\lambda) d_T] + \eta_B V_B^{(\circ)}(p - \eta_B) A^{(\circ)}(\lambda + d_T + \beta_B V_B^{(\circ)}) = 0. \quad (48.4)$$

به طور معادل داریم:

$$\left(1 + \frac{\sigma_B}{\frac{\lambda}{d_T} + 1} \right) \left(\frac{1 + \sigma_B}{d_V R_B^{(\circ)}} \lambda + 1 \right) + \frac{d_A}{\lambda} \left(1 - \frac{1}{R_B^{(\circ)}} \right) \left(1 + \frac{\sigma_B}{\frac{\lambda}{d_T} + 1} \right) = \frac{\bar{K}_B(\lambda)}{K_B}. \quad (49.4)$$

فرض کنید $\lambda = x + iy$ یک ریشه برای معادله (۴۹.۴) است. به فرض خلاف که $x \geq 0$. در این صورت با توجه به فرض $R_B^{(1)} > 1$ می‌توان مشاهده کرد که سمت راست معادله (۴۹.۴) در رابطه زیر صدق می‌کند،

$$\left| \frac{\bar{K}_B(\lambda)}{K_B} \right| \leq 1, \quad (50.4)$$

و سمت چپ رابطه (۴۹.۴) نیز در رابطه زیر صدق می‌کند،

$$\left| \left(1 + \frac{\sigma_B}{\frac{\lambda}{d_T} + 1} \right) \left(\frac{1 + \sigma_B}{d_V R_B^{(\circ)}} \lambda + 1 \right) + \frac{d_A}{\lambda} \left(1 - \frac{1}{R_B^{(\circ)}} \right) \left(1 + \frac{\sigma_B}{\frac{\lambda}{d_T} + 1} \right) \right| > \left| \left(1 + \frac{\sigma_B}{\frac{\lambda}{d_T} + 1} \right) \left(\frac{1 + \sigma_B}{d_V R_B^{(\circ)}} \lambda + 1 \right) \right| > 1. \quad (51.4)$$

از آن‌جا که برقراری روابط (۵۰.۴) و (۵۱.۴) در تناقض با رابطه (۴۹.۴) است، از این رو فرض باطل می‌شود و $x < 0$. از این نتیجه می‌شود که قسمت حقیقی تمام ریشه‌های معادله (۴۹.۴) منفی هستند. بنابراین E_T به صورت موضعی مجانب پایدار است. فرض کنید

$$\psi(\lambda) = \frac{1 + \sigma_B}{d_V} \lambda + 1 + \sigma_B + \frac{\eta_L}{\eta_B} (R_B^{(1)} - 1) - R_L^{(\circ)} \frac{\bar{K}_L(\lambda)}{K_L}. \quad (52.4)$$

در این صورت

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \psi(\lambda) = \infty.$$

از طرف دیگر با در نظر گرفتن (۳۹.۴) داریم:

$$\psi(0) = 1 + \sigma_B + \frac{\eta_L}{\eta_B} (R_B^{(1)} - 1) - R_L^{(\circ)} < 0. \quad (53.4)$$

با توجه به روابط (۵۲.۴) و (۵۳.۴) می‌توان نتیجه گرفت که ثابت $\lambda^* > 0$ به گونه‌ای موجود است که $\psi(\lambda^*) = 0$ و این بدین معنی است که حداقل یکی از مقادیر ویژه معادله (۴۵.۴) مثبت است و از این رو نقطه تعادل E_T ناپایدار است. \square

مشابه قضیه ۴.۴ می‌توان قضیه زیر را برای لنفوسیت T در شرایطی که ویروسی در محیط موجود است ارائه داد.

قضیه ۵.۴. فرض کنید $p > \eta_L$ و $R_L^{(1)} > 1$ باشد. هرگاه

$$R_B^{(0)} < 1 + \sigma_L + \frac{\eta_B}{\eta_L}(R_L^{(1)} - 1), \tag{۵۴.۴}$$

باشد در این صورت نقطه تعادل $E_{0,2}$ به صورت موضعی مجانب پایدار است. اما در صورتی که

$$R_B^{(0)} > 1 + \sigma_L + \frac{\eta_B}{\eta_L}(R_L^{(1)} - 1), \tag{۵۵.۴}$$

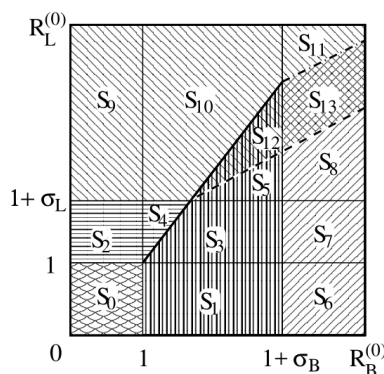
باشد در این صورت نقطه تعادل $E_{0,2}$ ناپایدار است.

در جدول ۱ شرایط وجود و پایداری نقاط تعادل مورد مطالعه قرار گرفته است. همان‌طور که مشاهده می‌شود هرگاه $p < \eta_B$ و $p < \eta_L$ باشد در این صورت سه نقطه تعادل $E_0, E_{0,1}$ و $E_{1,0}$ که پایداری آن‌ها وابسته به $R_B^{(0)}$ و $R_L^{(0)}$ است، می‌توانند به صورت موضعی مجانب پایدار باشند. هرگاه $R_B^{(0)} > 1$ و $R_L^{(0)} > 1$ ، آن‌گاه نقطه تعادل $E_{1,0}$ به صورت موضعی مجانب پایدار است. لازم به ذکر است که در این حالت ویروس‌ها نقشی در دینامیک لنفوسیت‌ها در درازمدت ندارند. این به این دلیل است که هرگاه p به اندازه کافی کوچک باشد ($p < \eta_L$ و $p < \eta_B$)، در این صورت ویروس‌های جدید تولید شده تأثیری در خنثی‌سازی لنفوسیت‌های T و B ندارند. در ادامه این بخش حالت‌هایی که $p > \eta_B$ یا $p > \eta_L$ هستند را نیز مورد بررسی قرار می‌دهیم.

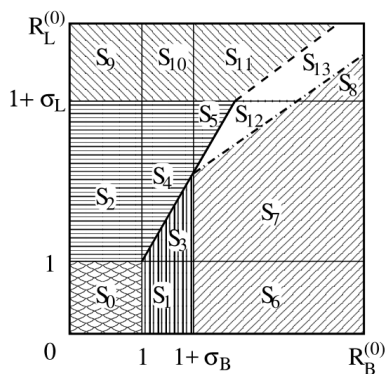
جدول ۱: شرایط وجود و پایداری نقطه تعادل

Equilibrium	existence	L.A.S
E_0	Always	$R_B^{(0)} < 1$ and $R_L^{(0)} < 1$
$E_{1,0}$	$R_B^{(0)} > 1$	$R_B^{(0)} > R_L^{(0)}$ and $\{p < \eta_B, \text{ or } p > \eta_B \text{ and } R_B^{(1)} < 1\}$
$E_{0,1}$	$R_L^{(0)} > 1$	$R_L^{(0)} > R_B^{(0)}$ and $\{p < \eta_L, \text{ or } p > \eta_L \text{ and } R_L^{(1)} < 1\}$
$E_{0,2}$	$p > \eta_B, R_B^{(1)} > 1$	$R_L^{(0)} < R_B^{(0)} \frac{\eta_L}{\eta_B} + (1 + \sigma_B)(1 - \frac{\eta_L}{\eta_B})$
$E_{1,2}$	$p > \eta_L, R_L^{(1)} > 1$	$R_L^{(0)} > R_B^{(0)} \frac{\eta_L}{\eta_B} + (1 + \sigma_L)(1 - \frac{\eta_L}{\eta_B})$

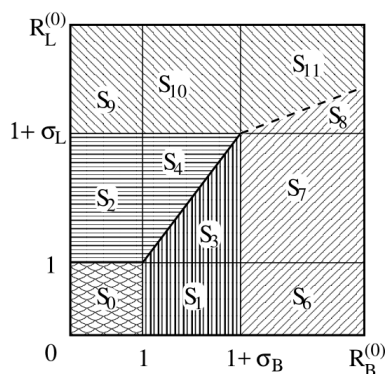
در شکل‌های ۳-۹ به ترتیب دیاگرام‌هایی برای هر یک از حالت‌های $\eta_B > \eta_L, \eta_B = \eta_L$ و $\eta_B < \eta_L$ ارائه شده است.



شکل ۱: الف)



شکل ۲: (ب)



شکل ۳: (ج)

در صورتی که $\eta_B > \eta_L$ باشد در هر یک از شرایط الف) $\sigma_B > \sigma_L$ ؛ ب) $\sigma_B < \sigma_L$ ؛ ج) $\sigma_B = \sigma_L$. مناطق پایداری $(S_i; i = 1, 2, \dots, 13)$ برای نقاط تعادل $(E_{ij}; i, j = 0, 1, 2)$ با توجه به پارامترهای $R_B^{(0)}$ و $R_L^{(0)}$ به ترتیب در شکل‌های الف، ب، ج، مشخص است.

در شکل ۳ پایداری نقاط تعادل که پیش از این به آن‌ها اشاره شده است، در حالتی که $\eta_B > \eta_L$ است مورد مطالعه قرار گرفته است. به‌عنوان مثال در شکل ۳ الف)، در حالتی که $\sigma_B > \sigma_L$ است، ناحیه‌های مربوط به پایداری نقاط تعادل $(E_{ij}; i, j = 0, 1, 2)$ با توجه به $R_B^{(0)}$ و $R_L^{(0)}$ توسط $(S_i; i = 1, 2, \dots, 13)$ نشان داده شده است. در این شکل

۱) خط مورب پیرنگ در وسط ربع دایره $R_L^{(0)} - R_B^{(0)}$ نشان‌دهنده نقاطی است که $R_L^{(0)} = R_B^{(0)}$ می‌باشد.

۲) خطی که با نقطه و خط تیره مشخص است نشان‌دهنده نقاطی است که

$$R_L^{(0)} = R_B^{(0)} \frac{\eta_L}{\eta_B} + (1 + \sigma_B) \left(1 - \frac{\eta_L}{\eta_B}\right),$$

می‌باشد.

۳) خطی که با خط تیره متمایز شده است مجموعه نقاطی است که

$$R_L^{(0)} = R_B^{(0)} \frac{\eta_L}{\eta_B} + (1 + \sigma_L) \left(1 - \frac{\eta_L}{\eta_B}\right),$$

می‌باشد.

۴) در ناحیه‌هایی که با خطوط عمودی هاشور خورده‌اند (S_1, S_3, S_5) نقطه تعادل E_0 به صورت موضعی پایدار است.

(۵) در ناحیه‌هایی که با خطوط مورب از جنوب غربی به شمال شرقی هاشور خورده‌اند (S_6, S_7, S_8)، E_{20} به صورت موضعی مجانب پایدار است.

(۶) در ناحیه‌هایی که توسط خطوط مورب از شمال غرب به جنوب شرقی هاشور خورده‌اند (S_9, S_{10}, S_{11}) نقطه تعادل E_{20} به صورت موضعی مجانب پایدار است.

(۷) در ناحیه‌هایی که با خطوط افقی هاشور خورده‌اند (S_4, S_5)، نقطه تعادل E_{20} به صورت موضعی پایدار است.

در قسمت‌هایی که نواحی هاشور خورده باهم هم‌پوشانی دارند بیش از یک نقطه موضعا مجانب پایدار وجود دارد. در زیر این نواحی را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

(۸) در ناحیه S_{12} هر دو نقطه تعادل E_{10} و E_{20} به طور موضعی مجانب پایدار هستند.

(۹) در ناحیه S_{13} هر دو نقطه تعادل E_{20} و E_{22} به طور موضعی مجانب پایدار هستند.

قابل توجه است که در هر دو ناحیه اشاره شده در بالا (S_{12}, S_{13}) نقطه تعادل مثبت E_{22} نیز وجود دارد ولی لزوماً پایدار نیست. در ناحیه S_0 ، نقطه تعادل E_0 به صورت موضعی مجانب پایدار است. در جدول ۲ وجود و پایایی نقاط تعادل در نواحی مختلف شکل ۳ (الف) مورد توجه قرار گرفته است.

در شکل ۳ (ب) در حالتی که $\sigma_B < \sigma_L$ است، وجود و پایایی نقاط تعادل مورد بررسی قرار گرفته است. همان‌طور که در این شکل مشخص است، وجود و پایایی نقاط تعادل در همه مناطق به جز در نواحی S_5, S_{12} و S_{13} مشابه شکل ۳ (الف) است. همان‌طور که مشاهده می‌شود در این شکل، در نواحی S_{12} و S_{13} هیچ نقطه تعادل پایداری به صورت قطعی وجود ندارد فقط ممکن است نقطه تعادل E_{22} تحت شرایطی در این نواحی پایدار باشد. در جدول ۳ وجود و پایایی نقاط تعادل در نواحی مختلف شکل ۳ (ب) مورد بررسی قرار گرفته است. در شکل ۳ (ج) وجود و پایایی نقاط تعادل در حالتی که $\sigma_B = \sigma_L$ است مورد مطالعه قرار گرفته است. با مقایسه شکل ۳ (ج) با اشکال ۳ (الف) و ۳ (ب) درمی‌یابیم که در شکل ۳ (ج) نواحی S_5, S_{12} و S_{13} حذف شده است. در نواحی دیگر نیز نقاط تعادل و پایداری آن‌ها مشابه دو حالت قبل است.

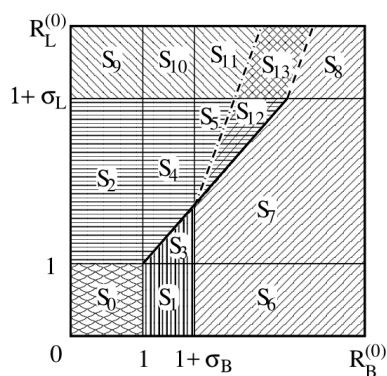
جدول ۲: نواحی پایداری نقاط تعادل مرتبط شکل ۳ (الف)

Region	existence	L.A.S	Possibly S.
S_0	E_0	E_0	—
S_1	E_0, E_{10}	E_{10}	—
S_2	E_0, E_{01}	E_{01}	—
S_3	E_0, E_{10}, E_{01}	E_{10}	—
S_4	E_0, E_{01}, E_{10}	E_{01}	—
S_5	$E_0, E_{01}, E_{10}, E_{02}$	E_{10}	—
S_6	E_0, E_{10}, E_{20}	E_{20}	—
S_7	$E_0, E_{10}, E_{01}, E_{20}$	E_{20}	—
S_8	$E_0, E_{10}, E_{01}, E_{20}, E_{02}$	E_{20}	—
S_9	E_0, E_{01}, E_{02}	E_{02}	—
S_{10}	$E_0, E_{01}, E_{10}, E_{02}$	E_{02}	—
S_{11}	$E_0, E_{01}, E_{10}, E_{02}, E_{20}$	E_{02}	—
S_{12}	$E_0, E_{01}, E_{10}, E_{02}, E_{22}$	E_{10}, E_{02}	E_{22}
S_{13}	$E_0, E_{10}, E_{01}, E_{20}, E_{02}, E_{22}$	E_{20}, E_{02}	E_{22}

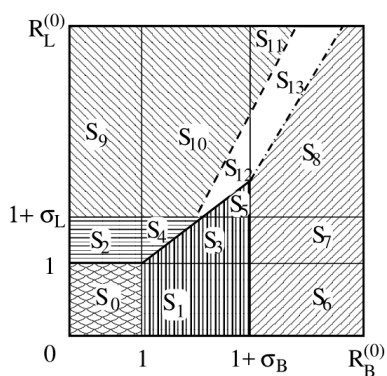
در شکل ۶ وجود و پایداری نقاط تعادل را در حالتی که $\eta_B < \eta_L$ است، مورد بررسی قرار گرفته است. همان‌طور که مشخص است، این شکل کاملاً با شکل ۳ متقارن است و جدول‌های آن نیز در تقارن با جدول‌های ۲ و ۳ می‌باشند. در شرایطی که $\eta_B = \eta_L$ فرض شود در این صورت در هیچ ناحیه‌ای نقطه تعادل E_{22} وجود ندارد. همچنین نواحی S_{12} و S_{13} نیز وجود ندارند. وضعیت نقاط تعادل در ناحیه‌های دیگر نیز برای شکل ۹ (الف) مشابه شکل ۳ (الف) و شکل ۹ (ب) مشابه شکل ۳ (ب) و شکل ۹ (ج) مشابه شکل ۳ (ج) است.

جدول ۳: نواحی پایداری نقاط تعادل متناظر با شکل ۳ (ب)

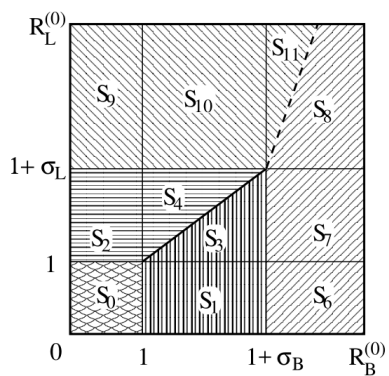
Region	existence	L.A.S	Possibly S.
S_5	$E_0, E_{01}, E_{10}, E_{20}$	E_{01}	—
S_{12}	$E_0, E_{01}, E_{10}, E_{20}, E_{22}$	—	E_{22}
S_{13}	$E_0, E_{10}, E_{01}, E_{20}, E_{02}, E_{22}$	—	E_{22}



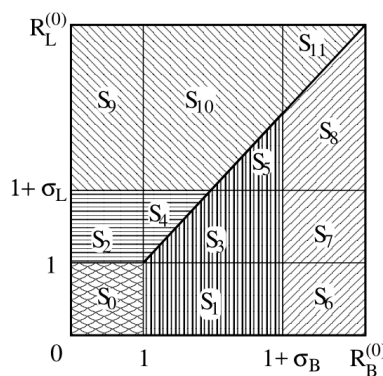
شکل ۴: (الف)



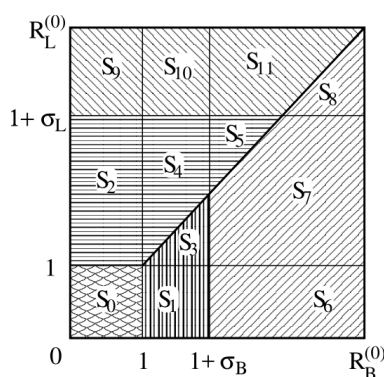
شکل ۵: (ب)



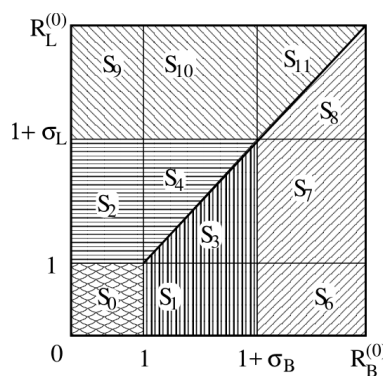
شکل ۶: (ج)



شکل ۷: (الف)



شکل ۸: (ب)



شکل ۹: (ج)

با توجه به تحلیلی که روی نمودارهای بالا انجام شد می‌توان مشاهده کرد که اگر $p < \min\{\eta_B, \eta_L\}$ باشد، در این صورت ویروسی در محیط ساخته نمی‌شود و دینامیک مدل (۷.۲) توسط پارامترهای سرعت نابودی لئوسیت‌ها یعنی $R_B^{(0)}$ و $R_L^{(0)}$ تعیین می‌شود و نتایج زیر حاصل می‌شود.

• اگر $R_B^{(0)} > \max\{1, R_L^{(0)}\}$ باشد در این صورت استراتژی لئوسیت‌های B مفیدتر از استراتژی لئوسیت‌های T است.

• اگر $R_L^{(0)} > \max\{1, R_B^{(0)}\}$ باشد در این صورت استراتژی لئوسیت‌های T مفیدتر است.

• اگر $\max\{R_L^{(0)}, R_B^{(0)}\} < 1$ باشد هیچکدام از دو استراتژی پیروز نمی‌شود. زیرا هر دو آن‌ها مغلوب ویروس خواهند شد.

هرگاه $p > \eta_B$ یا $p > \eta_L$ در این صورت ویروس بر دینامیک مدل (۷.۲) اثر می‌گذارد و از این‌رو پارامترهای $R_B^{(1)}$ و $R_L^{(1)}$ در یک رقابت تکاملی تاثیرگذار هستند و لذا نتایج زیر حاصل می‌شود.

• هرگاه $p > \max\{\eta_B, \eta_L\}$ و $\max\{R_L^{(0)}, R_B^{(0)}\} < 1$ رفتار دینامیکی مدل تنها به پارامترهای $R_B^{(0)}$ و $R_L^{(0)}$ وابسته است.

• هرگاه $R_B^{(1)} > 1$ یا $R_L^{(1)} > 1$ در این صورت ویروس بر دینامیک سیستم تاثیرگذار هستند و در این حالت یکی از نقاط تعادل $E_{0,2}$ یا $E_{2,0}$ یا $E_{2,2}$ پایدار خواهند بود.

با توجه به شکل ۹ می‌توان مشاهده کرد در صورتی که $\eta_B = \eta_L$ باشد در این حالت تسلط نفوسیت‌های B و T با توجه به پارامترهای $R_B^{(0)}$ و $R_L^{(0)}$ تعیین می‌شود. بدون در نظر گرفتن این که $p > \min\{\eta_B, \eta_L\}$ یا $p < \min\{\eta_B, \eta_L\}$ باشد، در این حالت زمانی که $R_B^{(0)} > \max\{1, R_L^{(0)}\}$ است نقاط تعادل $E_{0,1}$ ، $E_{1,0}$ یا $E_{2,0}$ به صورت موضعی مجانب پایدار هستند و این ایجاب می‌کند که نفوسیت‌های B به حیات خود ادامه می‌دهند. به طور مشابه اگر $R_L^{(0)} > \max\{1, R_B^{(0)}\}$ باشد در این صورت نقاط $E_{0,1}$ یا $E_{2,0}$ به صورت موضعی مجانب پایدار هستند.

۵ نتیجه‌گیری

در این مقاله مدل ریاضی رقابت نفوسیت‌های B و T در بدن در برخورد با ویروس کرونا مورد مطالعه قرار گرفت. در راستای این پژوهش مدل (۷.۲) را برای بررسی رقابت تکاملی بین نفوسیت‌های B و T معرفی نموده و رفتار دینامیکی آن را مورد تحلیل قرار دادیم. برای این منظور نقطه تعادل E_0 را به عنوان یک نقطه سرتاسری مجانب پایدار برای این مدل به طور خاص بررسی کرده و همچنین پایداری نقاط تعادل $E_{0,1}$ ، $E_{1,0}$ ، $E_{2,0}$ و $E_{2,0}$ را مورد مطالعه قرار دادیم. قابل توجه است که در غیاب پادتن‌ها، پایداری موضعی نقاط تعادل ذکر شده در بالا به ترتیب وابسته به سرعت نابودی پایه‌ای برای این دونوع نفوسیت یعنی پارامترهای $R_B^{(0)}$ و $R_L^{(0)}$ است. این در حالی است که در حضور پادتن‌ها، پارامترهای $R_B^{(1)}$ و $R_L^{(1)}$ تاثیرگذار هستند. در ادامه شرایط پایداری این نقاط ارائه گردیده است:

• هرگاه $R_B^{(0)} < 1$ و $R_L^{(0)} < 1$ باشد در این صورت به صورت موضعی E_0 مجانب پایدار است.

• هرگاه $R_B^{(0)} > 1$ و $R_L^{(0)} > R_B^{(0)}$ باشد در این صورت $E_{1,0}$ به صورت موضعی مجانب پایدار است.

• هرگاه $R_L^{(0)} > 1$ و $R_L^{(0)} > R_B^{(0)}$ باشد در این صورت $E_{0,1}$ به صورت موضعی پایدار است.

ولی اگر $p > \eta_B$ یا $p > \eta_L$ آنگاه پادتن بر رفتار دینامیکی مدل تاثیر می‌گذارد که در این مقاله پایداری نقاط تعادل در این حالت با استفاده از ظرفیت خنثی‌سازی پادتن‌ها بررسی شده است.

هرگاه $\eta_L > \eta_B$ یا $\eta_B > \eta_L$ در این صورت نقاط تعادل مثبت در بعضی از مناطق صفحه اتفاق می‌افتد همچنین در بعضی از مناطق ممکن است دو نقطه پایدار اتفاق بیفتد به طور مثال بر اساس تحلیلی که روی شکل ۳ انجام شد، داریم

• در منطقه $S_{1,2}$ دو نقطه تعادل $E_{0,1}$ و $E_{2,0}$ به صورت موضعی پایدار هستند.

• در منطقه $S_{1,3}$ دو نقطه تعادل $E_{2,0}$ و $E_{2,2}$ به صورت موضعی پایدار هستند.

قدردانی: این مقاله مستخرج از طرح پژوهشی به شماره قرارداد ۷_۳۹۶_۲_۱_۴۰ در دانشگاه صنعتی جندی شاپور دزفول می‌باشد.

فهرست منابع

- [1] Castillo-Chaves, C. and Thieme, H. R., (1995). Asymptotically autonomous epidemic models. *Mathematical population dynamics: analysis of heterogeneity*. 33-50.
- [2] Coombs, D., (2003). Optimal viral production. *Bull. Math. Biol.* **65**. 1003-1023. doi: 10.1016/S0092-8240(03)00056-9.

- [3] Gilchrist, M. A., Coombs, D. and Perelson, A. S., (2004). Optimizing within-host viral fitness: infected cell lifespan and virion production rate. *J. Theor. Biol.* **229**. 281-288. doi: 10.1016/j.jtbi.2004.04.015.
- [4] Hale, J. K and Verduyn Lunel, S. M., (1993). Introduction to functional differential equations. *New York:Springer-Verlag*. doi:10.1007/978-1-4612-4342-7
- [5] Komarava, N. L., (2007). Viral reproductive strategies: how can lytic viruses be evolutionarily competitive? . *J. Theor. Biol.* **249**. 766-784. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.09.013.
- [6] Nelson, P. W., Gilchrist, M. A., Coombs, D., Hyman, J. M. and Perelson, A. S., (2004). An age-structured model of HIV infection that allows for variation in the production rate of viral particles and the death rate of productively infected cells. *Math. Biosci. Eng.* **1**. 267-288. doi: 10.3934/mbe.2004.1.267.
- [7] Rong, L., Feng, Z. and Perelson, A. S., (2007). Mathematical analysis of age-structured HIV-1 dynamics with combination antiretroviral therapy. *J. Appl. Math.* **67**. 731-756. doi:10.1137/060663945.
- [8] Smith, H.L., 1995. Monotone dynamical systems: an introduction to the theory of competitive and cooperative systems: an introduction to the theory of competitive and cooperative systems (No. 41). *American Mathematical Soc.*.doi: <https://doi.org/10.1090/surv/041>



Analysis of the behavior of the corona virus in the body of an infected person with the help of dynamic systems

Reza Chaharpashlou⁽¹⁾ ¹⁵and Ehsan Lotfali Ghasab⁽¹⁾

⁽¹⁾ Department of Mathematics, Jundi-Shapur University of Technology, Dezful, Iran.

Communicated by: Ali Reza Fakharzadeh Jahromi

Received: 5 December 2022

Accepted: 25 September 2023

Abstract: In general, the process of the spread of any virus in the human body consists of five stages, which include attachment of the virus to the host cell, penetration, preparation for reproduction, reproduction and propagation. However, different viruses have different life cycles. In this article, we will model the behavior of the coronavirus in the body of each affected person and analyze the behavior of this virus in the body using dynamic systems. For this purpose, we study the dynamics of the evolutionary competition between the strategy of the coronavirus and the body's immune cells, especially lymphocytes T and B.

Keywords: Dynamic Systems, the balance, infiltrate, reproduction, release, lymphocyte T, lymphocyte B.



©2024 Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. This article is an open-access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

¹⁵Corresponding author

E-mail addresses: (E. Lotfali ghasab) e.l.ghasab@gmail.com, (R. Chaharpashlou) chaharpashlou@jsu.ac.ir