

مطالعه یک مدل مرتبه کسری برای بررسی اثر درمان دارویی بر کنترل اچ‌آی‌وی

افشین بابائی* و فاطمه یزدانی پرائی

چکیده. در این مقاله، یک مدل ریاضی از مرتبه کسری برای مطالعه کنترل شیوع عفونت اچ‌آی‌وی ارائه می‌شود. برای این منظور، عدد شیوع مدل را با روش ماتریس نسل بعدی به دست می‌آوریم و با استفاده از آن، پایداری نقطه تعادل مدل را مورد مطالعه قرار می‌دهیم. عدد شیوع R_0 نقشی اساسی در تعیین انتشار یا عدم انتشار اچ‌آی‌وی دارد. طوری که اگر نقطه تعادل بدون عفونت به طور موضعی مجانبی پایدار باشد، عفونت از بین جمعیت سلول‌های $CD4^+T$ پاک می‌شود. در ادامه ارتباط بین تغییرات عدد شیوع و مقادیر پارامتر درمان را به ازای چند مقدار مختلف از مرتبه مدل، بررسی می‌کنیم. همچنین تاثیر پارامتر درمان را بر جمعیت سلول‌های دستگاه ایمنی بدن و ویروس اچ‌آی‌وی مورد ارزیابی قرار می‌دهیم. سرانجام، تغییرات یکی از پارامترها را شبیه‌سازی می‌کنیم که نشان‌دهنده میزان تولید ویروس توسط سلول‌های آلوده‌ی فعال است. برای حل مدل مرتبه کسری، از روش پیشگو-اصلاح‌گر آدامز استفاده خواهد شد.

۱. مقدمه

اولین سندرم نقص ایمنی اکتسابی^۱ (ایدز) در سال ۱۹۸۱ میلادی گزارش شد و دو سال بعد، ویروس نقص ایمنی بدن^۲ (اچ‌آی‌وی) به عنوان عاملی که باعث ایجاد بیماری ایدز می‌شود شناخته شد [۱]. اچ‌آی‌وی یک لنتی‌ویروس^۳ (عضوی از خانواده رتروویروس^۴) است که سلول‌های $CD4^+T$ را در معرض آلودگی قرار می‌دهد. سلول‌های $CD4^+T$ از اجزای مهم سیستم ایمنی بدن به حساب می‌آیند [۲]. اگرچه اچ‌آی‌وی سلول‌های دیگر را نیز آلوده می‌کند، اما بیشترین آسیب را در این دسته از سلول‌ها سبب می‌شود. بنابراین سلول نمی‌تواند عملکرد درستی در سیستم ایمنی بدن داشته باشد و به یک کارخانه ویروس تبدیل می‌شود و تا زمان مرگش به تولید نسخه‌های متعدد اچ‌آی‌وی می‌پردازد. علاوه بر این، عفونت اچ‌آی‌وی باعث کاهش سلول‌های $CD4^+T$ در فرد بیمار می‌شود. با چنین سطح پایینی از سلول‌های $CD4^+T$ ، بدن نسبت به سایر عفونت‌ها نیز آسیب‌پذیر می‌شود [۳].

در حال حاضر داروهای ضد رتروویروس به طور گسترده برای درمان اچ‌آی‌وی مورد استفاده قرار می‌گیرد. درمان ضد رتروویروسی استاندارد، ترکیبی از حداقل سه داروی ضد رتروویروس مثل مهارکننده‌های پروتازاز^۵، مهارکننده‌های نسخه‌بردار

عبارات و کلمات کلیدی: اچ‌آی‌وی، سلول $CD4^+T$ ، مدل کسری، عدد شیوع، پایداری.

دبیرتخصصی رابط: صغری نوبختیان

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۱

<http://dx.doi.org/10.22108/msci.2023.135451.1535>

¹acquired immune deficiency syndrome ²human immunodeficiency virus ³Lentivirus ⁴Retrovirus ⁵Protease

معکوس و مهارکننده‌های فیوژن^۶ می‌باشد. این داروها بار ویروسی اچ‌آی‌وی را سرکوب می‌کنند و به کمتر از ۵۰ نسخه در میلی‌لیتر می‌رسانند [۴]. توسعه داروهایی که علیه اچ‌آی‌وی مؤثر هستند، نمونه‌ای درخشان است از این‌که چگونه درک اصول اولیه پیدایش این عفونت، منجر به توسعه دارو برای مبارزه با بیماری شده است. همچنین اصول درمان این عفونت به دلیل درک روزافزون دانشمندان از نحوه پویایی تکثیر اچ‌آی‌وی، به‌طور همزمان گسترش یافته است [۵].

با توجه به اهمیت ایدز، این بیماری موضوع مطالعات بسیاری در زمینه‌های مختلف علمی از جمله ریاضیات شده است، به‌طوری‌که مدل‌های ریاضی به‌کار رفته برای نشان دادن پویایی اچ‌آی‌وی، در دهه‌های اخیر به‌طور چشم‌گیری افزایش یافته است. این مدل‌ها برای فهم بهتر پویایی عفونت اچ‌آی‌وی مؤثر هستند. به‌ویژه، مدل‌های ساده اچ‌آی‌وی در ایجاد درک مناسب از این بیماری و راهبردهای مختلف درمان دارویی که علیه آن استفاده می‌شود، نقش مهمی ایفا می‌کنند. در سال ۱۹۸۹ میلادی، پیرلسن^۷ یک مدل ساده برای عفونت اچ‌آی‌وی ایجاد کرد [۶]. پیرلسن، کیرچنر^۸ و بوئر^۹ در سال ۱۹۹۳ میلادی این مدل را گسترش دادند و برخی از رفتارهای آن را بررسی نمودند [۷]. این مدل در زمینه مدل‌سازی عفونت اچ‌آی‌وی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است چرا که بسیاری از مدل‌های دیگر ارائه شده در این مورد، برگرفته از این مدل هستند [۵، ۸، ۹]. به‌طور کلی تعداد زیادی از کارهای انجام شده در حوزه مدل‌سازی اچ‌آی‌وی، به مدل‌سازی با استفاده از معادلات دیفرانسیل مرتبه صحیح و یا تاخیری محدود شده است [۵، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱].

مفهوم حساب کسری، که تعمیمی از مشتق و انتگرال مرتبه صحیح به مرتبه غیر صحیح می‌باشد، اولین بار توسط لابینیتز^{۱۰} در سال ۱۶۹۵ میلادی مطرح شد [۱۲]. به‌تازگی، حساب کسری در زمینه‌های مختلف علوم و مهندسی مورد استفاده قرار گرفته است [۱۳، ۱۴، ۱۵]. به‌طور خاص، در سال‌های اخیر به معادلات دیفرانسیل کسری، به‌عنوان یک شاخه مهم از حساب کسری، توجه زیادی شده است. بسیاری از نتایج به‌دست آمده در مورد وجود، یکتایی و پایداری جواب‌های معادلات دیفرانسیل به کمک این مفهوم حاصل شده است [۱۶، ۱۷، ۱۸]. همچنین به‌تازگی کاربرد معادلات دیفرانسیل کسری در مهندسی، فیزیک و زیست‌شناسی بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱۳، ۱۹]. از طرفی این دسته از معادلات دیفرانسیل به‌عنوان یک جایگزین، به‌ویژه برای معادلات دیفرانسیل مرتبه صحیح غیرخطی در نظر گرفته می‌شوند [۲۰]. در چندین مورد نشان داده شده است که مدل‌سازی با استفاده از معادلات دیفرانسیل کسری دارای مزیت بیشتری نسبت به مدل‌سازی مرتبه صحیح در سامانه‌های زیستی است [۲۱، ۲۲، ۲۳]. دلیل اصلی این است که معادلات دیفرانسیل کسری به‌طور طبیعی با سیستم‌های دارای حافظه مرتبط هستند که در بیشتر سامانه‌های زیستی وجود دارد [۲۴]. در [۲۱] برخی از انواع عفونت اچ‌آی‌وی معرفی شده و خاصیت پایداری مدل‌های مربوطه بررسی شده‌اند. دینگ^{۱۱} و یه^{۱۲} [۲۲، ۲۳] مدل‌هایی از پویایی اپیدمی اچ‌آی‌وی را ارائه می‌دهند که تحت درمان رتروویروسی بسیار فعال قرار دارند و بروز مقاومت دارویی در طی دوره درمان را بررسی می‌کنند.

در این مقاله یک مدل کسری غیرخطی از عفونت سلول‌های $CD4^+T$ ارائه می‌شود. این مدل بر تعاملات بین سلول‌های $CD4^+T$ سالم، به‌طور نهفته آلوده، به‌طور فعال آلوده و ویروس اچ‌آی‌وی در طول دوره درمان تمرکز می‌کند. در بخش دوم، مدل مورد نظر را فرمول‌بندی می‌کنیم. در بخش سوم، نشان می‌دهیم مدل دارای یک جواب منحصربه‌فرد نامنفی است. در بخش چهارم، به تعیین عدد شیوع بیماری پرداخته و وجود و پایداری نقطه تعادل مدل را بررسی می‌کنیم. در بخش پنجم، جواب عددی مدل معرفی شده را با به‌کارگیری روش پیشگو-اصلاح‌گر آدامز می‌یابیم. سرانجام در بخش پنجم نتیجه‌گیری کلی را ارائه می‌دهیم.

⁶Fusion ⁷Perelson ⁸Kirschner ⁹Boer ¹⁰Leibniz ¹¹Ding ¹²Ye

۲. فرمول‌بندی کسری مدل عفونت اچ‌ای‌وی تحت درمان

تعاریف مختلفی در خصوص مشتق کسری وجود دارد. در این مقاله، مدل مدنظر بر پایه مشتق کسری کاپوتو^{۱۳} فرمول‌بندی می‌شود.

تعریف ۱.۲. فرض کنید که $n \in \mathbb{N}$. مشتق کسری کاپوتو از مرتبه $n - 1 < \alpha < n$ برای تابع $f(t)$ به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n - \alpha)} \int_0^t \frac{f^{(n)}(\tau)}{(t - \tau)^{\alpha + 1 - n}} d\tau.$$

در این مقاله، مدل پیشنهادی شامل چهار متغیر می‌باشد: غلظت سلول‌های $CD4^+T$ سالم، $T(t)$ ، غلظت سلول‌های $CD4^+T$ به‌طور نهفته آلوده، $L(t)$ ، غلظت سلول‌های $CD4^+T$ به‌طور فعال آلوده، $I(t)$ ، و غلظت ویروس اچ‌آی‌وی آزاد در خون، $V(t)$.

پارامترهای مدل را به این صورت تعریف می‌کنیم:

s نرخ تولید سلول‌های $CD4^+T$ از پیش‌سازهای در مغز استخوان و غده تیموس^{۱۴} است. μ_{TL} نشان‌دهنده نرخ مرگ و میر سلول‌های سالم (به‌طور نهفته آلوده) است. T_{max} حداکثر جمعیت سلول‌های $CD4^+T$ در خون می‌باشد ($\mu_{TL}T_{max} > s$). r نرخ رشد جمعیت سلول‌های $CD4^+T$ را نشان می‌دهد ($r > \mu_{TL}$). N تعداد ویروس آزاد تولید شده توسط سلول‌های به‌طور فعال آلوده است. k نرخ آلوده شدن سلول‌های $CD4^+T$ توسط ویروس اچ‌آی‌وی می‌باشد. a_L نرخ است که به ازای آن، سلول‌های به‌طور نهفته آلوده، فعال می‌شوند. μ_I و μ_V به ترتیب نشان‌دهنده نرخ مرگ و میر سلول‌های به‌طور فعال آلوده و ویروس اچ‌آی‌وی آزاد در خون می‌باشند. $u \in [0, 1]$ پارامتر کنترل است که غلظت داروی مهارکننده آنزیم فیوژن را نشان می‌دهد.

به این ترتیب با توجه به متغیرها و پارامترهای تعریف شده در فوق، مدل به صورت زیر فرمول‌بندی می‌شود:

$$(1.2) \quad \begin{cases} D_t^\alpha T = \frac{s}{1+V} - \mu_{TL}T + rT(1 - \frac{T+L+I}{T_{max}}) - (1-u)kTV, \\ D_t^\alpha L = (1-u)kTV - a_LL - \mu_{TL}L, \\ D_t^\alpha I = a_LL - \mu_I I, \\ D_t^\alpha V = N\mu_I I - (1-u)kTV - \mu_V V, \end{cases}$$

که $0 < \alpha \leq 1$ و عبارت $\frac{s}{1+V}$ بیان‌گر میزان تولید سلول‌های $CD4^+T$ جدید است، به‌علاوه $(1 - \frac{T+L+I}{T_{max}})$ رشد لجستیکی سلول‌های $CD4^+T$ سالم و kTV میزان بروز عفونت از این سلول‌ها را توصیف می‌کند. همچنین $(1-u)k$ میزان بروز عفونت در حضور دارو را نشان می‌دهد.

مدل (۱.۲) دارای نقایصی است، زیرا سمت چپ دستگاه دارای بعد $(time)^{-\alpha}$ است در حالی‌که سمت راست دارای بعد $(time)^{-1}$ می‌باشد. این عدم سازگاری ابعاد دستگاه را می‌توان از نظر ریاضی اصلاح کرد [۴]. پس شکل صحیح مدل

¹³Caputo ¹⁴Thymus

(۱.۲) به صورت زیر است:

$$(۲.۲) \quad \begin{cases} D_t^\alpha T = \frac{s^\alpha}{1+V} - \mu_{TL}^\alpha T + r^\alpha T \left(1 - \frac{T+L+I}{T_{\max}^\alpha}\right) - (1-u)k^\alpha TV, \\ D_t^\alpha L = (1-u)k^\alpha TV - a_L^\alpha L - \mu_{TL}^\alpha L, \\ D_t^\alpha I = a_L^\alpha L - \mu_I^\alpha I, \\ D_t^\alpha V = N^\alpha \mu_I^\alpha I - (1-u)k^\alpha TV - \mu_V^\alpha V. \end{cases}$$

۳. وجود و نامنفی بودن جواب

مجموعه $\mathbb{R}_+^4 = \{x \in \mathbb{R}_+^4 | x \geq 0\}$ را در نظر می‌گیریم و فرض می‌کنیم $x(t) = (T(t), L(t), I(t), V(t))^T$ برای اثبات قضیه اصلی، به قضیه مقدار میانگین تعمیم یافته [۲۶] و نتیجه آن نیازمندیم.

قضیه ۱.۳. [۲۶] فرض کنید $f(t) \in C[a, b]$ و برای $0 < \alpha \leq 1$ ، $D_a^\alpha f(t) \in C(a, b)$ باشد. آنگاه داریم:

$$f(t) = f(a) + (D_a^\alpha f)(\xi)(t-a)^\alpha,$$

که در آن به ازای هر $a < \xi \leq t, t \in (a, b)$.

نتیجه ۲.۳. فرض کنیم $f(t) \in C[a, b]$ و برای $0 < \alpha \leq 1$ ، $D_a^\alpha f(t) \in C(a, b)$. اگر به ازای هر $t \in (a, b)$ $D_a^\alpha f(t) \geq 0$ باشد، آنگاه $f(t)$ بر $[a, b]$ نازولی است و اگر به ازای هر $t \in (a, b)$ ، $D_a^\alpha f(t) \leq 0$ باشد، آنگاه $f(t)$ بر $[a, b]$ ناصعودی است.

قضیه ۳.۳. مدل (۲.۲) دارای یک جواب منحصر به فرد نامنفی $x(t) = (T(t), L(t), I(t), V(t))^T$ به ازای $t \geq 0$ است. به علاوه، متغیرهای $T(t)$ ، $L(t)$ و $I(t)$ به واسطه پارامتر T_{\max}^α کراندار هستند.

اثبات. با توجه به [۲۷]، قضیه ۱.۳ و تبصره ۲.۳ [۲۰۳] جواب دستگاه (۲.۲) در بازه $(0, +\infty)$ وجود دارد و یکتا است. برای اثبات نامنفی بودن جواب، کافی است نشان دهیم جواب در ناحیه \mathbb{R}_+^4 قرار دارد. از دستگاه (۲.۲) به دست می‌آوریم:

$$\begin{cases} D_t^\alpha T|_{T=0} = \frac{s^\alpha}{1+V} \geq 0, \\ D_t^\alpha L|_{L=0} = k^\alpha TV(1-u) \geq 0, \\ D_t^\alpha I|_{I=0} = a_L^\alpha L \geq 0, \\ D_t^\alpha V|_{V=0} = N^\alpha \mu_I^\alpha I \geq 0. \end{cases}$$

با توجه به روابط بالا و بنابر نتیجه ۲.۳، جواب در \mathbb{R}_+^4 قرار دارد. از دستگاه (۲.۲) داریم:

$$D_t^\alpha T_{tot} = \frac{s^\alpha}{1+V} - \mu_{TL}^\alpha T + r^\alpha T \left(1 - \frac{T_{tot}}{T_{\max}^\alpha}\right) - \mu_{TL}^\alpha L - \mu_I^\alpha I,$$

که در آن:

$$T_{tot} = T + L + I.$$

مرگ و میر نهفته سلول‌های به‌طور فعال آلوده بیشتر از مرگ و میر سلول‌های سالم (به‌طور نهفته آلوده) اتفاق می‌افتد، یعنی $\mu_I^\alpha > \mu_{TL}^\alpha$. بنابراین خواهیم داشت:

$$D_t^\alpha T_{tot} = \frac{s^\alpha}{1+V} - \mu_{TL}^\alpha T_{tot} + r^\alpha T \left(1 - \frac{T_{tot}}{T_{max}^\alpha}\right).$$

از این‌رو، در $T_{tot} = T_{max}^\alpha$ داریم:

$$D_t^\alpha T_{tot}|_{T_{tot}=T_{max}^\alpha} < \frac{s^\alpha}{1+V} - \mu_{TL}^\alpha T_{max}^\alpha < 0.$$

بدین ترتیب طبق نتیجه ۲.۳، عفونت اچ‌آی‌وی کل جمعیت سلول‌های $CD4^+T$ ، یعنی T_{tot} ، و در نتیجه متغیرهای $T(t)$ ، $L(t)$ و $I(t)$ ، به‌واسطه T_{max}^α کران‌دار می‌باشند. □

۴. وجود و پایداری نقطه تعادل بدون عفونت

برای به‌دست آوردن نقطه تعادل بدون عفونت^{۱۵}، هر یک از معادله‌های دستگاه (۲.۲) را برابر صفر قرار می‌دهیم:

$$(1.4) \quad \begin{cases} D_t^\alpha T = 0, \\ D_t^\alpha L = 0, \\ D_t^\alpha I = 0, \\ D_t^\alpha V = 0. \end{cases}$$

چون هدف یافتن نقطه تعادل بدون عفونت است، پس داریم:

$$L = I = V = 0.$$

بنابراین، با حل دستگاه (۱.۴)، نقطه تعادل بدون عفونت مدل (۲.۲) به‌صورت زیر حاصل می‌شود:

$$(2.4) \quad E_0 = (T_0, 0, 0, 0) = \left(\frac{T_{max}^\alpha}{r^\alpha} (r^\alpha - \mu_{TL}^\alpha + \sqrt{(r^\alpha - \mu_{TL}^\alpha)^2 + \frac{4r^\alpha s^\alpha}{T_{max}^\alpha}}), 0, 0, 0 \right).$$

از این‌رو نقطه تعادل بدون عفونت وجود دارد. اکنون عدد شیوع^{۱۶} R_0 را برای مدل (۲.۲) محاسبه می‌کنیم. عدد شیوع عفونت اچ‌آی‌وی، بیان‌گر میزان عفونت ثانویه‌ی ناشی از یک سلول T آلوده در یک سلول T بدون عفونت، در طول دوره‌ی عفونت می‌باشد. این عدد را با استفاده از روش ماتریس نسل دوم^{۱۷} [۲۸] می‌یابیم. برای یافتن این عدد ابتدا ماتریس‌های F و V را از دستگاه (۲.۲) به‌صورت زیر به‌دست می‌آوریم:

$$F(E_0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & (1-u)k^\alpha T_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V(E_0) = \begin{pmatrix} a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha & 0 & 0 \\ -a_L^\alpha & \mu_I^\alpha & 0 \\ 0 & -N^\alpha \mu_I^\alpha & \mu_V^\alpha + (1-u)k^\alpha T_0 \end{pmatrix}.$$

¹⁵free infected equilibrium ¹⁶reproduction number ¹⁷next generation matrix

عدد شیوع R_0 ، شعاع طیفی ماتریس FV^{-1} است که ماتریس نسل دوم نام دارد، و به صورت زیر حاصل می‌شود:

$$(3.4) \quad R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{(u-1)k^\alpha T_0 a_L^\alpha N^\alpha \mu_I^\alpha}{\mu_I^\alpha (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha) ((u-1)k^\alpha T_0 - \mu_V^\alpha)}.$$

تعریف ۱.۴. مقدار دلتای چندجمله‌ای $P(\lambda) = \lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C$ به شکل زیر تعریف می‌شود [۲۹]:

$$D(p) = - \begin{vmatrix} 1 & A & B & C & 0 \\ 0 & 1 & A & B & C \\ 3 & 2A & B & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 2A & B & 0 \\ 0 & 0 & 3 & 2A & B \end{vmatrix} = 18ABC + (AB)^2 - 4CA^3 - 4B^3 - 27C^2.$$

قضیه ۲.۴. اگر $R_0 < 1$ ، آنگاه نقطه تعادل بدون عفونت E_0 ، به طور موضعی مجانبی پایدار^{۱۸} است.

اثبات. ماتریس ژاکوبین^{۱۹} دستگاه (۲.۲) را در نقطه E_0 می‌یابیم:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu_{TL}^\alpha + r^\alpha - \frac{2r^\alpha T_0}{T_{max}^\alpha} & -\frac{r^\alpha T_0}{T_{max}^\alpha} & -\frac{r^\alpha T_0}{T_{max}^\alpha} & -s^\alpha - (1-u)k^\alpha T_0 \\ 0 & -a_L^\alpha - \mu_{TL}^\alpha & 0 & (1-u)k^\alpha T_0 \\ 0 & a_L^\alpha & -\mu_I^\alpha & 0 \\ 0 & 0 & N^\alpha \mu_I^\alpha & -\mu_V^\alpha - (1-u)k^\alpha T_0 \end{pmatrix}.$$

نقطه تعادل بدون عفونت E_0 به طور موضعی مجانباً پایدار است هرگاه همه مقادیر ویژه λ از ماتریس ژاکوبین $J(E_0)$ در شرط زیر صدق کنند [۳۰]:

$$(4.4) \quad |\arg(\lambda)| > \frac{\alpha\pi}{4}.$$

معادله مشخصه ماتریس ژاکوبین $J(E_0)$ را می‌یابیم:

$$\det(J(E_0) - \lambda I) = 0,$$

$$(5.4) \quad P(\lambda) = \left(\lambda + \mu_{TL}^\alpha - r^\alpha + \frac{2r^\alpha T_0}{T_{max}^\alpha} \right) (\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C) = 0.$$

به وضوح یکی از مقادیر ویژه به صورت زیر می‌باشد:

$$\lambda = r^\alpha - \mu_{TL}^\alpha - \frac{2r^\alpha T_0}{T_{max}^\alpha} = -\sqrt{(r^\alpha - \mu_{TL}^\alpha)^2 + \frac{4r^\alpha s^\alpha}{T_{max}^\alpha}} < 0.$$

با تقسیم چندجمله‌ای مشخصه بر عبارت $\lambda + \mu_{TL}^\alpha - r^\alpha + \frac{2r^\alpha T_0}{T_{max}^\alpha}$ از رابطه (۵.۴) نتیجه می‌شود:

$$(6.4) \quad (\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C) = 0.$$

¹⁸locally asymptotically stable ¹⁹Jacobian

ضرایب معادله مشخصه (۶.۴) به صورت زیر حاصل می‌شوند:

$$\begin{aligned} A &= a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha + \mu_I^\alpha + \mu_V^\alpha + (1-u)k^\alpha T_0, \\ B &= \mu_I^\alpha (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha) + (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha + \mu_I^\alpha)(\mu_V^\alpha + (1-u)k^\alpha T_0), \\ C &= \mu_I^\alpha (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha)(\mu_V^\alpha + (1-u)k^\alpha T_0) - (1-u)k^\alpha T_0 a_L^\alpha N^\alpha \mu_I^\alpha. \end{aligned}$$

اگر $D(p) > 0$ ، بنا به قاعده روث-هورویتز^{۲۰} [۳۱] شرط لازم و کافی برای برقراری رابطه (۴.۴) این است که:

$$(۷.۴) \quad A > 0, C > 0, AB > C.$$

اکنون سه شرط فوق را برای معادله (۶.۴) بررسی می‌کنیم. واضح است که $A > 0$ و $B > 0$. به علاوه اگر $R_0 < 1$ ، آن‌گاه $C > 0$.

حال به بررسی شرط سوم می‌پردازیم. داریم:

$$\begin{aligned} AB - C &= (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha + \mu_I^\alpha + \mu_V^\alpha + (1-u)k^\alpha T_0) \\ &\times (\mu_I^\alpha (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha) + (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha + \mu_I^\alpha)(\mu_V^\alpha + (1-u)k^\alpha T_0)) \\ &- (\mu_I^\alpha (a_L^\alpha + \mu_{TL}^\alpha)(\mu_V^\alpha + (1-u)k^\alpha T_0) - (1-u)k^\alpha T_0 a_L^\alpha N^\alpha \mu_I^\alpha) > 0. \end{aligned}$$

بنابراین شرط (۷.۴) برقرار است. از این رو تمام مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین $J(E_0)$ در رابطه $|\arg(\lambda)| > \frac{\alpha\pi}{\rho}$ صدق می‌کنند، در نتیجه نقطه تعادل بدون عفونت E_0 برای $\alpha \in [0, 1)$ به طور موضعی مجانبی پایدار است. □

۵. شبیه‌سازی عددی

در این بخش، نتایج عددی حاصل از مدل مرتبه کسری (۲.۲) را شرح می‌دهیم. برای این منظور دستگاه (۲.۲) را با به‌کارگیری روش پیشگو-اصلاحگر آدامز^{۲۱} [۳۲] و با استفاده از نرم‌افزار متلب حل می‌کنیم. شرایط اولیه را به صورت زیر فرض می‌کنیم:

$$T(0) = 904, L(0) = 0.034, I(0) = 0.0042, V(0) = 0.049.$$

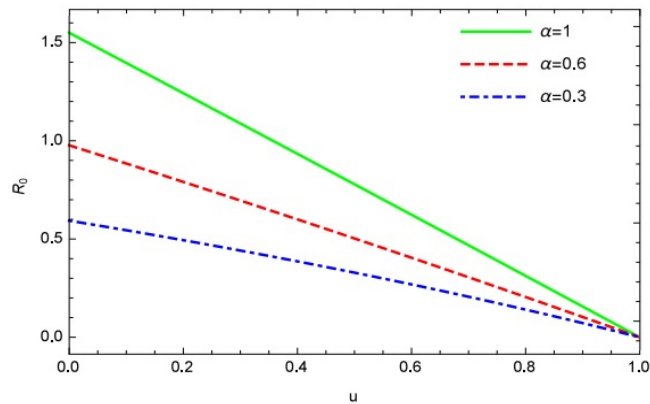
همچنین برای پارامترهای دستگاه (۲.۲) مقادیر زیر را در نظر می‌گیریم [۲۵]:

$$\begin{aligned} s &= 10, r = 0.03, T_{max} = 1500, k = 2/4 \times 10^{-5}, a_L = 3 \times 10^{-3}, \mu_{TL} = 0.02, \\ \mu_I &= 0.24, \mu_V = 2/4. \end{aligned}$$

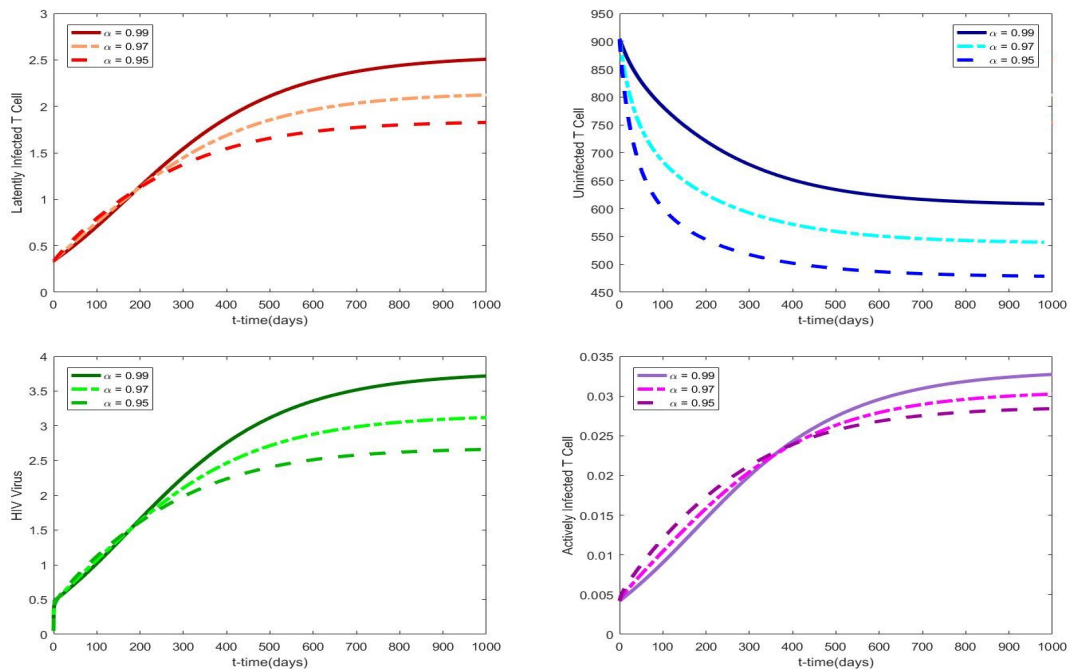
شکل ۱ نمودار کنترل-شیوع را برای برخی از مقادیر پارامتر α نشان می‌دهد. با توجه به قضیه ۲.۴ می‌دانیم که برای دستگاه (۲.۲)، اگر عدد شیوع $R_0 < 1$ ، ویروس از بین می‌رود. همچنین اگر $R_0 > 1$ ، عفونت اچ‌آی‌وی باقی مانده و شدت می‌گیرد. طبق این شکل، در حالتی که $\alpha = 1$ ، به ازای $0 \leq u \leq 0.35$ مقدار $R_0 > 1$ و عفونت شیوع می‌یابد و به ازای سایر مقادیر پارامتر کنترل، $R_0 < 1$ و این یعنی عفونت ریشه‌کن می‌شود. اما زمانی که $\alpha = 0.6$ و $\alpha = 0.3$ ، به ازای همه مقادیر $0 \leq u \leq 1$ ، $R_0 < 1$ که به معنی مهار شدن عفونت می‌باشد. همچنین، می‌توان نتیجه گرفت برای مقادیر متعدد پارامتر α ، وقتی میزان استفاده از دارو به منظور جلوگیری از تولید عفونت جدید بیشتر شده و به مقدار یک نزدیکتر می‌شود، مقدار عدد شیوع کاهش یافته و به صفر نزدیکتر می‌گردد. اما برای مقادیر کوچکتر α ، این کاهش سریعتر اتفاق می‌افتد و

²⁰ Routh-Hurwitz ²¹ Adams Predictor-Corrector

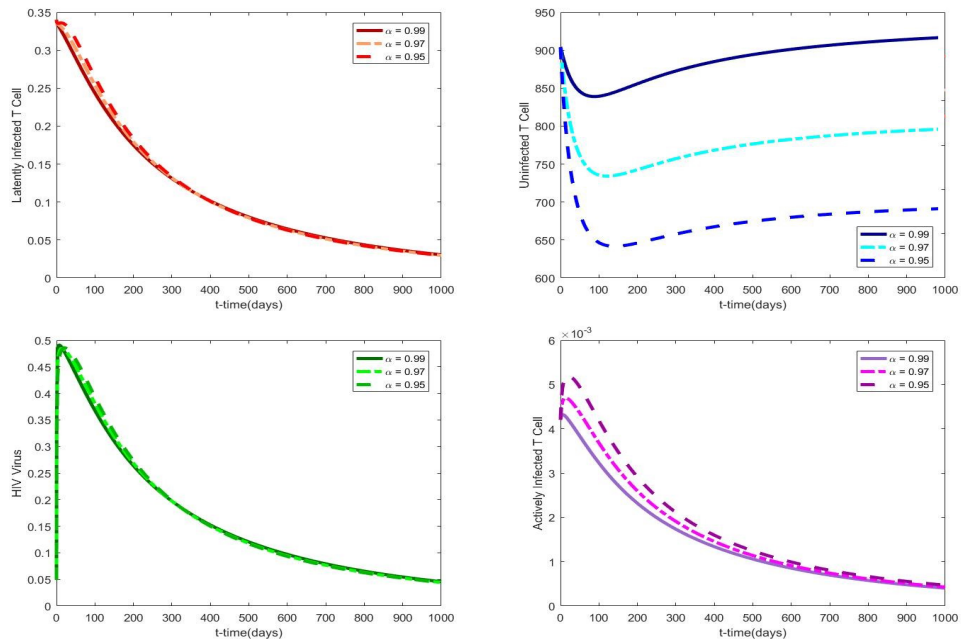
R_0 زودتر به صفر می‌رسد. به علاوه دیده می‌شود که هرچه مرتبه مشتق کسری کوچکتر می‌شود، عفونت با مقدار کمتری از دارو از بین می‌رود، از این رو هزینه درمان نیز کاهش می‌یابد.



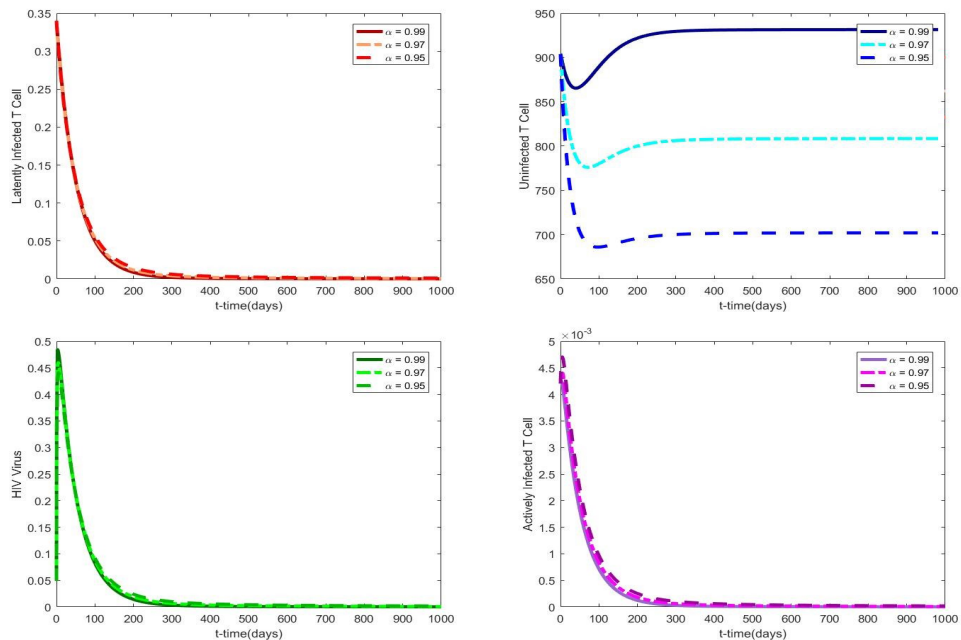
شکل ۱. تغییرات عدد شیوع به ازای $u \in [0, 1]$ و برای چند مقدار مختلف مرتبه‌ی مشتق کسری.



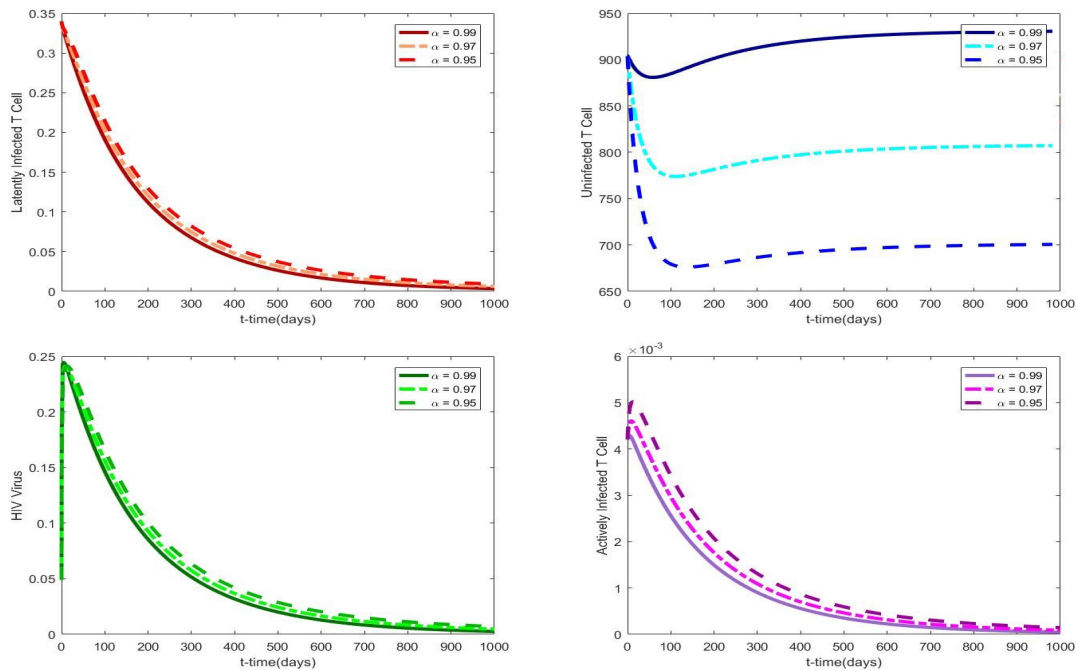
شکل ۲. جواب مدل کسری (۲.۲) به ازای $u = 0$ و $N = 1200$ و مقادیر مختلف α .



شکل ۳. جواب مدل کسری (۲.۲) به ازای $u = 0.4$ ، $N = 1200$ و مقادیر مختلف α .



شکل ۴. جواب مدل کسری (۲.۲) به ازای $u = 0.9$ ، $N = 1200$ و مقادیر مختلف α .



شکل ۵. جواب مدل کسری (۲.۲) به ازای $u = 0$ ، $N = 600$ و مقادیر مختلف α .

با توجه به شکل‌های ۲، ۳ و ۴ مشاهده می‌شود که به ازای هر سه مقدار $\alpha = 0.95, 0.97, 0.99$ وقتی $u = 0$ ، سلول‌های سالم، روند کاهشی دارند، و سایر سلول‌ها، به همراه ویروس، روند افزایشی. اما با تحت کنترل قرار گرفتن عفونت و افزایش پارامتر کنترل، یعنی $u = 0.4, 0.9$ این روند تغییر می‌کند به طوری که سلول‌های سالم افزایش پیدا می‌کنند، اما سلول‌های آلوده و بار ویروسی کاهش می‌یابند. علاوه بر این ملاحظه می‌شود که وقتی $u = 0.9$ سیستم به سمت نقطه تعادل E همگرا می‌شود.

نقطه تعادل بدون عفونت برای $\alpha = 0.95, 0.97, 0.99$ ، به ترتیب به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\begin{cases} E_0 = (931.646, 0, 0, 0), \\ E_0 = (808.732, 0, 0, 0), \\ E_0 = (702.145, 0, 0, 0). \end{cases}$$

از طرفی مقدار عددی R_0 به ازای $N = 600$ و $N = 1200$ ، به صورت زیر حاصل می‌شود:

$$\begin{cases} R_0 = 0.923901, \alpha = 0.99, \\ R_0 = 0.904901, \alpha = 0.97, \\ R_0 = 0.886232, \alpha = 0.95. \end{cases} \quad \begin{cases} R_0 = 1.53346, \alpha = 0.99, \\ R_0 = 1.50135, \alpha = 0.97, \\ R_0 = 1.46977, \alpha = 0.95. \end{cases}$$

بنا بر مطالب فوق، در شرایطی که هیچ کنترلی بر بیماری اعمال نشود، یعنی $u = 0$ و به ازای هر سه مقدار در نظر گرفته شده برای α ، اگر $N = 1200$ ، آن‌گاه $R_0 > 1$ و در نتیجه نقطه تعادل E_0 ناپایدار است. به علاوه اگر $N = 600$ ، آن‌گاه

۱ < R_0 و طبق قضیه ۲.۴ نقطه تعادل E پایدار است. در شکل ۵ نیز دیده می‌شود که در این حالت، دستگاه به نقطه تعادل غیر عفونی همگرا می‌گردد.

۶. نتیجه‌گیری کلی

در این مقاله، یک مدل مرتبه کسری غیرخطی برای عفونت اچ‌آی‌وی در طول دوره درمان فرمول‌بندی شد. عدد شیوع مدل محاسبه و سپس به بررسی پایداری نقطه تعادل بدون عفونت پرداخته شد. در ادامه شرط کافی برای پایداری نقطه تعادل بدون عفونت E_0 بر پایه عدد شیوع R_0 ارائه گردید. همچنین، نمودار شیوع-کنترل به ازای مقادیری از مرتبه مشتق کسری α رسم گردید و مشاهده شد که با افزایش پارامتر کنترل و کاهش مرتبه مشتق کسری، عدد شیوع به مقادیر کمتر از یک کاهش می‌یابد. از دیدگاه همه‌گیری، این مطلب نشان می‌دهد که تغییر در α منجر به یک تغییر در وضعیت بیمار می‌شود. در نهایت برای یافتن جواب عددی مدل معرفی شده، روش عددی پیشگو-اصلاحگر آدامز مورد استفاده قرار گرفت. نتایج حاصل نشان می‌دهد که با افزایش پارامتر کنترل، میزان سلول‌های سالم افزایش یافته و میزان سلول‌های به‌طور نهفته آلوده، سلول‌های به‌طور فعال آلوده و ویروس اچ‌آی‌وی، کاهش می‌یابند. مشاهده می‌کنیم که در دو حالت حضور پارامتر درمان و عدم حضور آن، تفاوت معناداری در میزان سلول‌های دستگاه ایمنی بدن و ویروس آزاد در خون وجود دارد. همچنین ملاحظه می‌کنیم که برای مقادیر مختلف مرتبه مشتق کسری، با کاهش پارامتر N ، عدد شیوع به کمتر از یک کاهش می‌یابد که به معنی از بین رفتن عفونت می‌باشد. بنابراین مشاهده می‌کنیم که نتایج به‌دست آمده از لحاظ زیستی منطقی است. به‌طور کلی پیشرفت اچ‌آی‌وی از فردی به فرد دیگر متفاوت است. از طرفی، مرتبه مشتق کسری می‌تواند متناسب با داده‌های واقعی و با توجه به پیشرفت بیماری در افراد مختلف مبتلا به اچ‌آی‌وی متفاوت باشد. بنابراین با انتخاب شاخص کسری بر اساس داده‌های واقعی، یک مدل قابل اعتمادتر به‌دست می‌آید. در نتیجه پزشک می‌تواند با به‌کارگیری اطلاعات به‌دست آمده از مدلی با مناسب‌ترین شاخص کسری، دوز مناسب دارو و نحوه درمان را برای بیماران مختلف توصیه کند.

مراجع

- [1] K. Alcorn, A. Poppa and M. Nicholson, *HIV and AIDS Treatments Directory*, NAM, (1999).
- [2] R. Goldsby, T. Kiudt, B. Osborae and J. Kuby, *Immunology*, New York, (2003).
- [3] M. Sande and P. Volberding, *The Medical Management of AIDS*, (No. Ed. 4), WB Saunders (1999).
- [4] C. M. Pinto and A. R. Carvalho, A latency fractional order model for HIV dynamics, *J. Comput. Appl. Math.*, **312** (2017) 240–256.
- [5] X. Zhou, X. Song and X. Shi, A differential equation model of HIV infection of $CD4^+$ T-cells with cure rate, *J. Math. Anal. Appl.*, **342** (2008) 1342–1355.
- [6] A. S. Perelson, *Modeling the interaction of the immune system with HIV*, Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology, Lecture Notes in Biomath., **83**, Springer, Berlin, 1989 350–370.
- [7] A. S. Perelson, D. E. Kirschner and R. De Boer, Dynamics of HIV infection of $CD4^+$ T-cells, *Math. Biosci.*, **114** (1993) 81–125.
- [8] L. Wang and M. Y. Li, Mathematical analysis of the global dynamics of a model for HIV infection of $CD4^+$ T-cells, *Math. Biosci.*, **200** (2006) 44–57.

- [9] R. V. Culshaw and S. Ruan, A delay-differential equation model of HIV infection of cells, *Mathematical Biosciences*, **165** (2000) 27–39
- [10] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard and D. D. Ho, HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time, *Science*, **271** (1996) 1582–1586.
- [11] P. W. Nelson and A. S. Perelson, Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection, *Math. Biosci.*, **179** (2002) 73–94.
- [12] Y. Zhou, *Basic theory of fractional differential equations*, World Scientific Publishing, Co. Pte. Ltd., Hackensack, NJ, 2014.
- [13] A. A. Kilbas, H. M. Srivastava and J. J. Trujillo, *Theory and applications of fractional differential equations*, North-Holland Mathematics Studies, **204**, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 2006.
- [14] K. S. Miller and B. Ross, *An introduction to the fractional calculus and fractional differential equations*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1993.
- [15] A. Oustaloup, *La derivation non entiere: theorie*, Synthese et Applications, (Non-Integer Derivation: Theory, Synthesis and Applications), Editions Hermes, Paris, 1995.
- [16] R. W. Ibrahim and S. Momani, On the existence and uniqueness of solutions of a class of fractional differential equations, *J. Math. Anal. Appl.*, **334** (2007) 1–10.
- [17] Y. Li, T. Q. Chen and I. Podlubny, Stability of fractional-order nonlinear dynamic systems: Lyapunov direct method and generalized Mittag-Leffler stability, *Comput. Math. Appl.*, **59** (2010) 1810–1821.
- [18] M. Stojanovic, Existence-uniqueness result for a nonlinear n -term fractional equation, *J. Math. Anal. Appl.*, **353** (2009) 244–255.
- [19] Hilfer, R. (Ed.). (2000). Applications of Fractional Calculus in Physics (Vol. 35, No. 12, pp. 1200–1205), Singapore: world scientific.
- [20] S. Abbas, M. Benchohra, G. M. N’Gurkata and B. A. Slimani, Darboux problem for fractional-order discontinuous hyperbolic partial differential equations in Banach algebras, *Complex Var. Elliptic Equ.*, **57** (2012) 337–350.
- [21] A. R. M. Carvalho and C. M. A. Pinto, Emergence of drug-resistance in HIV dynamics under distinct HAART regimes, *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.*, **30** (2016) 207–226.
- [22] Y. Ding and H. Ye, A fractional-order differential equation model of HIV infection of $CD4^+$ T-cells., *Math. Comput. Modelling*, **50** (2009) 386–392.
- [23] H. Ye and Y. Ding, Nonlinear dynamics and chaos in a fractional-order HIV model, *Mathematical Problems in Engineering*, **2009** (2009) 1–12.
- [24] K. Diethelm, N. J. Ford, A. D. Freed and Y. Luchko, Algorithms for the fractional calculus: a selection of numerical methods, *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.*, **194** (2005) 743–773.
- [25] D. Kirschner, S. Lenhart and S. Serbin, Optimal control of the chemotherapy of HIV, *J. Math. Biol.*, **35** (1997) 775–792.
- [26] Z. M. Odibat and N. T. Shawagfeh, Generalized Taylor’s formula, *Appl. Math. Comput.*, **186** (2007) 286–293.
- [27] W. Lin, Global existence theory and chaos control of fractional differential equations, *J. Math. Anal. Appl.*, **332** (2007) 709–726.
- [28] P. Van Den Driessche and P. Watmough, Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosci.*, **180** (2002) 29–48.

- [29] A. G. Radwan, K. Moaddy and S. Momani, Stability and non-standard finite difference method of the generalized Chua's circuit, *Comput. Math. Appl.*, **62** (2011) 961–970.
- [30] C. H. Kou, Y. Yan and J. Liu, Stability analysis for fractional differential equations and their applications in the models of HIV-1 infection, *CMES Comput. Model. Eng. Sci.*, **39** (2009) 301–317.
- [31] E. Ahmed, A. M. A. El-Sayed and H. A. A. El-Saka, On some Routh-Hurwitz conditions for fractional differential equations and their applications in Lorenz, Rossler, Chua and Chen systems, *Phys. Lett. A*, **358** (2006) 1–4.
- [32] K. Diethelm, N. J. Ford and A. D. Freed, A predictor-corrector approach for the numerical solution of fractional differential equations, *Nonlinear Dynam.*, **29** (2002) 3–22.

افشین بابائی

گروه ریاضی کاربردی، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران.

babaei@umz.ac.ir

افشین بابائی متولد خردادماه ماه ۱۳۶۰ در شهر رشت است. وی در سال ۱۳۷۹ وارد مقطع کارشناسی رشته ریاضی کاربردی دانشگاه گیلان شد و در سال ۱۳۸۴ وارد مقطع کارشناسی ارشد رشته ریاضی کاربردی در دانشگاه علم و صنعت ایران شد. در سال ۱۳۸۷ دوره دکتری در گرایش آنالیز عددی را در دانشگاه علم و صنعت ایران و تحت نظر دکتر عبدالله شیدفر آغاز و در سال ۱۳۹۱ از پایان نامه خود دفاع نمود. وی از سال ۱۳۹۱ تا کنون عضو هیات علمی دانشگاه مازندران است.



فاطمه یزدانی پرائی

گروه ریاضی کاربردی، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران.

fatemehyp.9094@gmail.com

فاطمه یزدانی پرائی متولد سال ۱۳۷۲ در شهر ساری است. وی در سال ۱۳۹۱ وارد مقطع کارشناسی رشته ریاضیات و کاربردها در دانشگاه علم و فناوری مازندران (دانشگاه علم و صنعت بهشهر) و در سال ۱۳۹۵ وارد مقطع کارشناسی ارشد رشته ریاضی کاربردی دانشگاه مازندران شد.



Studying a fractional order model to investigate the effect of drug treatment on HIV control

Afshin Babaei* and Fatemeh Yazdani Peraei

Abstract: In this paper, a fractional order model is presented to study the effect of the drug therapy on the control of HIV infection. For this purpose, we calculate the reproduction number of the model with the next generation operator method and by using that, we study the stability of equilibrium point. Reproduction number R_0 plays an important role in spreading or non-spreading of HIV. So that, if $R_0 < 1$, the infection-free equilibrium point is locally asymptotically stable and the infection is cleared from the $CD4^+T$ -cell population. In the res, we analyze the relationship between the reproduction number and the therapy parameter values, for some different values of the order of model. Also, we evaluate the effect of the therapy parameter on the immune system cells and HIV virus population. Finally, we simulate the variations of one of the parameters that show the amount of virus production by actively infected cells. Adams predictor-corrector method will be used to solve the fractional order model.

Keywords: HIV, $CD4^+$ cell, Fractional model, Reproduction number, Stability.

Afshin Babaei

Department of Applied Mathematics, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Email: babaei@umz.ac.ir

Fatemeh Yazdani Peraei

Department of Applied Mathematics, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Email: fatemehyp.9094@gmail.com

Communicated by Soghra Nobakhtian.

Article Type: Research Paper.

Received: 18/10/2022, Accepted: 31/01/2023.

*Corresponding author.