الاستقرار الشمولي لنماذج ديناميكا الإصابة بفيروس كورونا

إعداد

عبدالله بن جميل عايد الصاعدي الحربي

إشراف:

أ. د. أحمد محمد عليو

أ. د. عاطف ضعافي حوباني

المستخلص

في هذه الأطروحة تمت دراسة وتحليل مجموعة من النماذج الرياضية لفيروس كورونا مع الأخذ في الاعتبار وجود الخلايا المصابة الكامنة والنمو اللوجستي للخلايا الطلائية السليمة. جميع النماذج الرياضية المقترحة تعطى إما بواسطة نظام من المعادلات التفاضلية ذات زمن التأخير أو بواسطة نظام من المعادلات الجزئية المقرونة بالشروط الابتدائية والحدية المناسبة. تم القيام بهذه الدارسة من خلال النقاط التالية: (1) تم الأخذ في الاعتبار نوعين من معدلات الإصابة الفيروسية وهما معدل الإصابة شبه الخطي (**Bilinear**) ومعدل الإصابة العام (**General**). (2) تم الأخذ في الاعتبار كلاً من الخلايا المصابة الكامنة (وهي خلايا مصابة تحتوي على الفيروس، ولكن لا تنتج فيروسات إلا بعد أن تصبح خلايا نشطة) والخلايا المصابة النشطة المنتجة للفيروسات. (3) تم الأخذ في الاعتبار أربعة أنواع مختلفة من أزمنة التأخير المنفصل والتوزيعي. أزمنة التأخير هذه هي أولاً: زمن التأخير اللازم لتكوين الخلايا الطلائية المصابة الكامنة. ثانياً: زمن التأخير اللازم لتكوين الخلايا الطلائية المصابة النشطة. ثالثاً: زمن التأخير اللازم للخلايا الكامنة لكي تصبح نشطة. أخيراً: زمن التأخير اللازم لنضوج فيروس كورونا. (4) لما للاستجابة المناعية من أهمية في مقاومة الجسم للأمراض تم الأخذ في الاعتبار نوعين من الاستجابة المناعية: الاستجابة المناعية الخلطية والاستجابة المناعية بواسطة الخلايا القاتلة (**CTLs**). (5) بما أن الانتشار (**Diffusion**) ميزة متأصلة في الأنظمة الحيوية تم دراسة نموذج انتشاري تفاعلي لفيروس الكورونا.

قمنا بدراسة الخواص الأساسية لكل النماذج والتي تشمل إثبات أن الحلول تكون غير سالبة ومحدودة، وذلك لإثبات أنها مقبولة بيولوجياً. تم حساب جميع نقاط الاتزان لكل نموذج وتحديد الشروط اللازمة لهذه النقاط حتى تكون موجودة. في حالة النماذج العامة التي تصف الإصابة بفيروس كورونا تم وضع عدد من الشروط الكافية والتي تحدد الوجود والاستقرار الشمولي لنقاط الاتزان. تم اثبات الاستقرار الشمولي لنقاط الاتزان لكل نموذج عن طريق بناء دوال ليابونوف (**Lyapunov**) مناسبة وتطبيق مبدأ لازال الثبوتي (**LaSalle's invariance principle**). قمنا بإجراء المحاكاة العددية لتوضيح وتأكيد النتائج النظرية واستخلاص بعض الاستنتاجات المهمة. تم إيضاح أن زمن التأخير يلعب نفس الدور المهم الذي تقوم به العلاجات المضاد للفيروسات. تم نشر نتائج هذه الأطروحة مجلات مصنفة ذات معامل تأثير عالي الجودة (**ISI**).

الكلمات المفتاحية: كورونا، المناعة الخلطية، المناعية بواسطة الخلايا القاتلة (**CTL**)، زمن التأخير، الاستقرار الشمولي.

Global stability of coronavirus infection dynamics models

By
Abdullah Jameel A. Alsaedi

Supervised by
Prof. Ahmed Mohamed Elaiw
Prof. Aatef Hobiny

Abstract

In this thesis, we formulate and analyze a class of coronavirus disease 2019 (COVID-19) dynamics models with latent infection and logistic growth of healthy epithelial cells. These models are given by delay differential equations (DDEs) or by systems of partial differential equations (PDEs) with suitable initial and boundary conditions. In this study, we consider the following: (i) Two forms of viral incidence rate of infection, bilinear incidence and general incidence. (ii) Two classes of infected cells, latent infected cells and active infected cells. (iii) Four mixed (distributed/discrete) time delays are involved, delay in the formation of latent infected epithelial cells, delay in the formation of active infected epithelial cells, delay in the activation of latent infected epithelial cells, and maturation delay of new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) particles. (iv) Two types of immune response, which mainly depend on B Lymphocytes and Cytotoxic T Lymphocytes (CTLs). CTLs kill the viral-infected cells (CTL immune response), while B cells produce antibodies to neutralize viruses (humoral or antibody immune response). (v) Diffusion which is an inherent feature of biological systems.

For each of our proposed models, we study the basic properties of the models including the nonnegativity and boundedness of solutions; which indicate that the models are biologically acceptable. Further, we compute all steady states and determining their existence conditions which depend on threshold parameters. In case of general incidence we establish a set of conditions on the general functions which are sufficient to prove the existence and global stability of all steady states of the model. We prove the global stability of the steady states by constructing suitable Lyapunov functions and applying LaSalle's invariance principle (LIP). We preform some numerical simulations to illustrate the obtained theoretical results and draw some important conclusions. We have shown that the delay plays the same significant role of antiviral treatments. The outcomes of this thesis are published in several ISI International Journals.

Keywords: SARS-CoV-2; humoral immunity; CTL immunity; time delay; global stability.