DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410 Published by Vesnu Publications

Journal of Health System Research Vol. 17, No. 1, Spring

Received: 17.08.2020 Accepted: 10.01.2021 Published: 04.04.2021

How Human Immunodeficiency Virus Works in the Human Body and the Effect of Treatment Using a Mathematical Model

Najmeh Akbari[1], Rasoul Asheghi[2], Maryam Nasirian[3]

Original Article

Abstract

Background: Infectious diseases, including acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), have affected human societies today, and no cure has yet been found. The disease is caused by a virus that infects the immune system. Our goal is to establish a relationship between mathematics and the impact of the virus on the immune system.

Methods: In this study, several mathematical models have been studied and their relationship with the function of the HIV virus has been investigated. In these models, the contamination of immune cells, virus proliferation, production of infected cells, and the role of cellular and humoral immune systems in reducing cell proliferation have been considered.

Findings: Studies show that the process of infection of immune cells and macrophages with the virus and even treatment to control the disease can also be mathematically illustrated. After writing the mathematical model and analyzing the model in manual and computer forms, one could find important parameters in reducing or increasing the speed of this disease and controlling it, in addition to reducing the spread of the disease and delaying the deaths.

Conclusion: In order to better analyze this disease, all the effective factors in the model can be introduced and expressed as a broad mathematical model, but with the increase of these factors, it will be much more difficult to analyze them. However, by assuming some factors of the model to be constant, it will be easier. The purpose of this article is to simplify the process and mathematical modeling of AIDS and its general understanding for those interested in modeling.

Keywords: HIV virus; Immune system; Infectious diseases; Mathematical model treatment

Citation: Akbari N, Asheghi R, Nasirian M. **How Human Immunodeficiency Virus Works in the Human Body and the Effect of Treatment Using a Mathematical Model.** J Health Syst Res 2021; 17(1): 70-9.

.

1- PhD Candidate, Department of Mathematics, Faculty of Mathematics, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Mathematics, Faculty of Mathematics, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center AND Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Maryam Nasirian; Associate Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center AND Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Email: maryamnasirian@who-hivhub.org

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410 Published by Vesnu Publications

بیان نحوه عملکرد ویروس نقص ایمنی انسانی در بدن انسان و تأثیر درمان با استفاده از مدل ریاضی

نجمه اکبری[۱]، رسول عاشقی[۲]، مریم نصیریان[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری‌های عفونی از جمله ایدز (Acquired Immune Deficiency Syndrome یا AIDS)، امروزه جوامع بشری را درگیر کرده و کماکان هیچ درمانی برای آن یافت نشده است. این بیماری توسط ویروس نقص ایمنی انسانی (Human immunodeficiency virus یا HIV) ایجاد می‌شود که سیستم ایمنی بدن را درگیر می‌کند. هدف از انجام پژوهش حاضر، ساده‌سازی فرایند و مدل‌سازی ریاضی بیماری ایدز و فهم کلی از آن برای علاقمندان به مدل‌سازی بود.

روش‌ها: در این مطالعه، چندین مدل ریاضی از نوع قطعی یا ایستا (بدون در نظر گرفتن شانس و تصادف در مقادیر پارامترهای ورودی) شرح داده شد و ارتباط آن با عملکرد HIV بررسی گردید. در این مدل‌ها، به نوعی آلوده کردن سلول‌های ایمنی، تکثیر ویروس، تولید سلول‌های آلوده و نقش سیستم ایمنی سلولی و هومورال در کاهش تکثیر سلول مورد توجه قرار گرفت.

یافته‌ها: روند آلوده شدن سلول‌های ایمنی و ماکروفاژ با ویروس و حتی درمان برای کنترل این بیماری را نیز می‌توان به فرم ریاضی به تصویر کشید. پس از نوشتن مدل ریاضی و تحلیل مدل به فرم دستی و کامپیوتری، می‌توان شاخص‌های مهم در کاهش یا افزایش سرعت این بیماری را یافت و با کنترل آن، سطح گسترش بیماری را کاهش داد و منجر به مرگ دیرهنگام شخص شد. به منظور تحلیل هرچه بهتر این بیماری، می‌توان تمامی عوامل مؤثر را در مدل وارد کرد و به صورت یک مدل ریاضی گسترده بیان نمود، اما با افزایش آن عوامل، به مراتب تحلیل آن‌ها مشکل‌تر خواهد شد که با ثابت فرض کردن برخی عوامل مدل ساده‌تر خواهد شد.

نتیجه‌گیری: به منظور درک بهتر تأثیر HIV بر سیستم ایمنی و ایجاد عفونت در بدن انسان و همچنین، تأثیر درمان بر کنترل این عفونت، می‌توان از مدل‌های ریاضی استفاده نمود. به این ترتیب، قبل از انجام هرگونه اقدامات درمانی، می‌توان با استفاده از مدل‌های ریاضی مشخص کرد که کدام درمان در کنترل عفونت تأثیرگذارتر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ویروس نقص ایمنی انسانی؛ سیستم ایمنی؛ بیماری عفونی؛ مدل ریاضی؛ درمان

ارجاع: اکبری نجمه، عاشقی رسول، نصیریان مریم. **بیان نحوه عملکرد ویروس نقص ایمنی انسانی در بدن انسان و تأثیر درمان با استفاده از مدل ریاضی.** مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۴۰۰؛ ۱۷ (۱): ۷۹-۷۰

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۵/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۱۰/۲۱ تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۱/۱۵

مقدمه

ایدز یا سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS یا Acquired Immune Deficiency Syndrome) برای اولین بار در سال ۱۹۸۱ توسط مرکز کنترل و پیشگیری بیماری گزارش شد. بیماری ایدز یک بیماری همه‌گیر جهانی است که در حال حاضر شیوع آن در حال افزایش می‌باشد. بر طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، تا پایان سال ۲۰۱۸، ۳۷/۹ میلیون نفر در جهان با ویروس نقص ایمنی انسانی (Human immunodeficiency virus یا HIV) زندگی می‌کنند و ۷۷۰ هزار مورد مرگ ناشی از HIV رخ داده است (۱). این بیماری توسط ویروسی به نام HIV که از طریق شیر مادر، خون و ترشحات به خصوص ترشحات تناسلی انتقال می‌یابد، ایجاد می‌شود (۳، ۲). مراحل عفونت HIV به سه مرحله عفونت حاد، مرحله نهفتگی، مرحله ایدز تقسیم می‌شود. مرحله حاد حدود ۲ تا ۴ هفته پس از ورود ویروس به بدن رخ می‌دهد که نشان دهنده پاسخ اولیه سیستم ایمنی به ویروس می‌باشد. در این مرحله که بین یک تا دو هفته طول می‌کشد، حدود ۹۰ درصد از مبتلایان مجموعه‌ای از علایم شبه آنفلونزا مانند تب و لرز، درد مفصل، خستگی، کاهش وزن و... را تحت عنوان سندرم حاد رتروویروسی تجربه می‌کنند. سپس فرد مبتلا وارد مرحله نهفتگی (بدون علایم بالینی) که بین ۳ تا بیش از ۲۰ سال (با میانه ۱۰ سال و میانگین ۸ سال) طول می‌کشد، می‌شود. لازم به ذکر است که فاصله زمانی بین ورود ویروس به بدن تا زمان تشخیص بیماری توسط آزمایشگاه (وجود مقدار کافی پادتن ترشح شده در خون)، دوره پنجره گفته می‌شود. این دوره اغلب در حدود ۲ تا ۱۲ هفته طول می‌کشد، اما در صورت ابتلای فرد به بیماری خودایمنی و یا هپاتیت B، ممکن است طولانی‌تر شود. در صورتی که فرد مبتلا در مرحله نهفتگی هیچ درمانی دریافت نکند و به مرور زمان تعداد سلول‌های $CD4^{+}T$ کاهش یابد و به کمتر از ۲۰۰ سلول در هر میکرولیتر برسد، فرد وارد مرحله سوم یا ایدز خواهد شد. در این

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه ریاضی، دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه ریاضی، دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری و گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده مسؤول: مریم نصیریان؛ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری و گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: maryamnasirian@who-hivhub.org

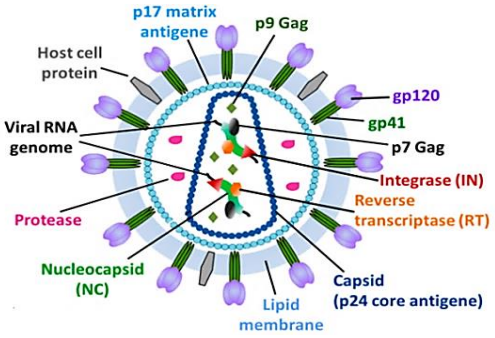
[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]
[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

مرحله، به دنبال تضعیف شدید سیستم ایمنی، عفونت‌های فرصت‌طلب در بدن فعال و سرانجام منجر به مرگ بیمار می‌شوند (۴). در پژوهش حاضر، ابتدا ساختار ویروس HIV و عملکرد آن در ایجاد عفونت در بدن و همچنین، تأثیر درمان شرح داده شد. سپس مدل‌های ریاضی مرتبط، با ذکر مثال‌های کاربردی بیان گردید.

روش‌ها

ساختار ویروس HIV: ویروس HIV یک لنتی ویروس (دارای دوره نهفته طولانی و ایجادکننده بیماری مزمن و کشنده) از خانواده رتروویروس‌ها با دو نوع ۱ و ۲ است. بیشتر موارد بیماری ایدز به دنبال ابتلای افراد به نوع ۱ می‌باشد. در ایران نیز اغلب موارد ثبت شده مبتلایان، از نوع ۱ می‌باشد (۳، ۲). ویروس HIV یک ویریون (ذره کامل ویروس با پوشش پروتئین به نام کپسید و هسته اسید نوکلئیک که به مجموع آن نوکلئوکپسید می‌گویند) کروی است. در هسته ویریون، دو قطعه ریبوز نوکلئیک اسید (Ribonucleic acid یا RNA) همسان متصل به پروتئین‌های نوکلئوکپسید قرار دارد. اصلی‌ترین پروتئین کپسید، P24 می‌باشد که با اندازه‌گیری میزان آن، می‌توان عفونت اولیه HIV را تشخیص داد. همچنین، به همراه RNA، سه آنزیم رتروویروسی ضروری، پروتئاز، ترانس کریپتاز معکوس و اینتگراز وجود دارد. در ساختمان این ویروس، پوششی از جنس پروتئین، لیپید و گلیکوپروتئین مشاهده می‌شود که کپسید را احاطه کرده است. پروتئین‌های زیر این پوشش، پروتئین‌های ماتریکسی نامیده می‌شوند. این پروتئین‌ها رشته‌های گلیکوپروتئین که از غشای دو لایه چربی می‌گذرند را نگه می‌دارند. گلیکوپروتئین‌های gp120 و gp41 نقش مهمی در آلوده شدن سلول‌های سالم به عفونت HIV ایفا می‌نمایند. گلیکوپروتئین gp120 به گیرنده CD_4^+T سلول T متصل و باعث ورود ویروس به سلول‌های T می‌گردد. گلیکوپروتئین gp41، نقشی اساسی در همجوشی (Fusion) غشای سلولی دارد و باعث نفوذ ویروس به داخل سلول هدف می‌شود (شکل ۱).

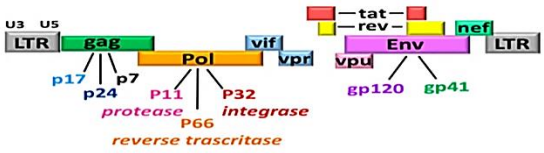
شکل ۲ توالی ژنوم ویروس HIV را نشان می‌دهد. این ژنوم دارای ۳ ژن ساختاری به نام‌های pol، gag و env و ۶ ژن تنظیمی به نام‌های nef، vif، vpu، tat، rev و vpr می‌باشد که عملکرد آن‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است.



شکل ۱. نمایش میکروسکوپی ساختار ویروس

Human immunodeficiency virus (HIV) (۵)

این ۹ ژن توسط توالی بلند Long terminal repeat (LTR) از دو طرف محاصره شده است. نواحی LTR می‌تواند از یک طرف به پروتئین‌های میزبان و از طرف دیگر به پروتئین‌های محصول ژن‌های تنظیمی ویروس متصل شود. بنابراین، RNA ژنومی HIV که حدود ۹/۲ کیلوباز طول دارد، در ناحیه انتهایی توالی بلند با ژنوم میزبان آمیخته می‌شود (۴).



شکل ۲. نمایش توالی ژنوم ویروس

Human immunodeficiency virus (HIV) (۵)

چگونگی ورود ویروس HIV به سلول‌های هدف و ایجاد عفونت: این ویروس به اجزای سیستم ایمنی بدن مانند سلول‌های لنفوسیت با گیرنده $CD4^+T$، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک حمله و آن‌ها را آلوده می‌کند و از بین می‌برد.

جدول ۱. عملکرد ژن‌های ویروس Human immunodeficiency virus (HIV) (۵)

ژن	عملکرد
Pol	نامگذاری آنزیم‌های پروتئاز، اینتگراز و ترانس کریپتاز معکوس
Gag	ساخت پروتئین‌های کپسید، ماتریکس و نوکلئوکپسید شکستن پروتئین ۵۵ کیلودالتونی (واحد شمارش پروتئین) به پلی‌پپتیدهای P24، P15 و P17 به کمک عمل پروتئاز حاصل از ژن pol
Env	ساخت پوشش ویروس
Tat	افزایش نسخه‌برداری از ویروس تا ۱۰۰ برابر
Rev	تولید و برش RNA و شکل‌گیری mRNA در فرایند نسخه‌برداری
Nef	کمک به فرار ویروس از حملات سیستم ایمنی
Vif	کمک به عفونت‌زایی ویروس
Vpu	کمک به تولید ویروس جدید و خارج شدن آن از سلول
Vpr	فعال‌کننده فرایند نسخه‌برداری

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

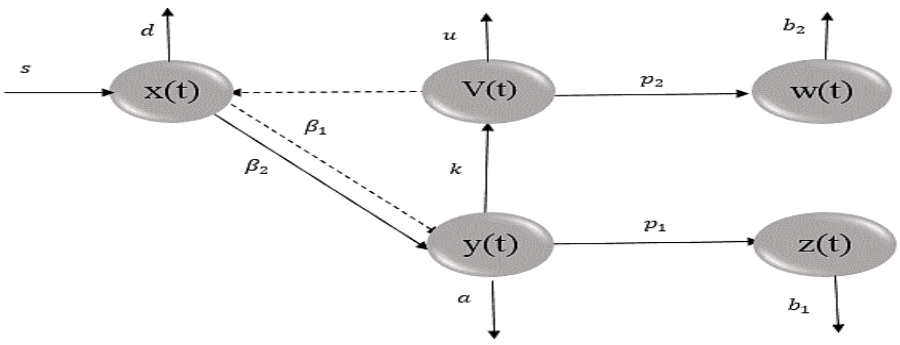
هنگامی که ویروس وارد بدن شود، از طریق گیرنده gp120 که بر روی پوشش ویروس وجود دارد، به گیرنده‌های CD_4^+T سلول میزبان متصل می‌شود. سپس یک تغییر شکل فضایی در gp120 رخ می‌دهد تا ویروس بتواند به گیرنده‌های کموکاینی (نوعی از پروتئین‌های سیستوکین) از جمله CXCR4 و CCR5 که به عنوان کورسپتورهای (گیرنده سلول) ویروس محسوب می‌شوند، متصل گردد. ویروس HIV بسته به نوع کموکاین، اغلب سلول‌های T (با استفاده از CXCR4) و ماکروفاژها (با استفاده از CCR5) را آلوده می‌کند. پس از این اتصال، gp41 موجب همجوشی بین سطح ویروس و سلول می‌شود. این امر منجر به ورود کپسید ویروس به داخل سلول و نفوذ محتویات ژنتیکی به همراه آنزیم‌های آن به سیتوپلاسم سلول می‌شود. در سیتوپلاسم سلول، با وجود آنزیم ترانس کریپتاز، از روی RNA ویروس، DNA ساخته می‌شود که به کمک آنزیم اینتگراز وارد ژنوم سلول میزبان می‌شود و به صورت یک پرووویروس نهفته در سلول میزبان باقی می‌ماند که با هر بار تقسیم سلول میزبان، پرووویروس نیز تقسیم می‌گردد و به این ترتیب، سلول‌های آلوده جدیدی تولید می‌شود. در واقع، مدت زمانی که سلول میزبان به ویروس آلوده است، اما به صورت فعال پروتئین‌های ویروسی را تولید نمی‌کند، همان دوره نهفتگی (دوره بدون علایم بالینی) می‌باشد (۶).

به دنبال ورود یک عامل عفونی به بدن فرد مبتلا به HIV و ایجاد التهاب، عوامل نسخه‌برداری سیستم ایمنی جهت از بین بردن آن عفونت فعال می‌شوند. در این میان، نسخه‌برداری از پرووویروس در داخل ژنوم سلول میزبان نیز انجام می‌شود. به این ترتیب که mRNA (یک گروه مهم از RNA جهت پلی‌پپتید) وارد سیتوپلاسم می‌شود و با استفاده از عوامل مؤثر پروتئین‌ساز، پروتئین‌ها را تولید می‌کند. این پروتئین‌ها با استفاده از آنزیم پروتئاز تکه‌تکه و پروتئین‌های ضروری ویروس ساخته می‌شود و در نهایت، ذرات ویروسی از سلول جوانه می‌زنند و خارج می‌شود. ممکن است تغییراتی (جهش) در توالی DNA ویروس‌های جدید رخ دهد و ویروس‌های جوانه زده از سلول آلوده ساختار ژنتیکی متفاوتی با ویروس اولیه داشته باشند. این موضوع یکی از موانع پیش روی محققان جهت کشف درمان قطعی و ریشه‌کن کردن این ویروس در بدن انسان است (۴).

تاکنون دو فرایند برای گسترش عفونت ویروسی در سلول‌های میزبان شناخته شده است. در یک فرایند، ویروس با سطح غشایی سلول تماس پیدا می‌کند و وارد سلول می‌شود و پس از آلوده کردن سلول و مکانیزم‌های درون سلولی، باعث متلاشی شدن سلول آلوده و تولید ذرات ویروسی جدید می‌شود که این ذرات با برخورد احتمالی با سلول‌های دیگر، آن‌ها را آلوده می‌کند. همچنین، ویروس می‌تواند با انتقال مستقیم از تماس یک سلول آلوده با یک سلول سالم، توسط یک فرایند گسترش، سلول به سلول منتشر شود. این مکانیسم‌های ترکیبی انتشار، به منظور تکثیر مداوم ویروس و آلوده کردن بقیه سلول‌ها کمک‌کننده است. لازم به ذکر است که انتقال ویروس از طریق تماس سلول به سلول، مکانیزم قوی‌تر و حساس‌تری دارد؛ به طوری که نه تنها انتشار سریع ویروس را تسهیل می‌کند (به دلیل مخفی شدن ویروس در سلول)، بلکه اثر خنثی‌کنندگی پادتن‌ها و مهارکننده‌های ویروسی را کاهش می‌دهد. همچنین، انتقال ویروس از طریق تماس سلول به سلول، می‌تواند باعث عفونت‌های متعدد در سلول‌های T شود و به مراتب کارایی درمان ضد ویروسی را کاهش دهد (۸، ۷).

درمان بیماری: به دلیل جهش‌های موجود در ویروس HIV، محققان هنوز موفق به کشف درمان قطعی برای از بین بردن کامل ویروس در بدن نشده‌اند. درمان‌های دارویی فعلی تنها درمان نگهدارنده می‌باشند؛ به این معنی که می‌توانند پیشرفت بیماری را متوقف نمایند و در نتیجه، طول عمر فرد بیمار را افزایش دهند. این درمان‌ها شامل داروهای ضد رتروویروسی است که آنزیم‌های مورد نیاز برای تکثیر ویروس را مهار می‌کنند. یکی از این مهارکننده‌ها، مهارکننده ورودی (Entry inhibitors) می‌باشد که با تعامل مستقیم بین ویروس و سلول، مانع از ورود ویروس به سلول می‌شود. مهارکننده اینتگراز، توانایی آنزیم اینتگراز را از بین می‌برد و مانع از اتصال ویروس به سلول میزبان می‌شود. مهارکننده نسخه‌بردار معکوس (Reverse-transcriptase inhibitors یا RTIs) عمل آنزیم نسخه‌بردار معکوس را مسدود می‌کند و مانع از تکثیر ویروس می‌شود. مهارکننده پروتئاز با مسدود کردن آنزیم پروتئاز، مانع از تولید ویروس‌های عفونی از سلول آلوده می‌شود (۱۱-۹، ۴).

مدل ریاضی عفونت HIV: در دهه‌های اخیر، تعدادی مدل دینامیکی درون سلولی از نوع قطعی یا ایستا (بدون در نظر گرفتن شانس و تصادف در مقادیر پارامترهای ورودی) با توصیف واکنش بین ویروس HIV و سلول‌های میزبان و همچنین، فهم دینامیک این عفونت و اثرپذیری درمان طراحی شده‌اند (۲۰-۱۲). اولین مدل‌ها توسط Merrill (۲۱) و Anderson و May (۲۲) بیان گردید. در این مدل‌ها، هر جامعه آماری به صورت یک متغیر حالت (متغیر تشکیل دهنده سیستم دینامیک در زمان t که با آن «حالت» سیستم را می‌توان بررسی و رفتار آینده آن را پیش‌بینی کرد) در نظر گرفته می‌شود؛ به طوری که هیچ دو جامعه با هم اشتراک نداشته باشد. همان‌گونه که در شکل ۳ نشان داده شده است، x(t)، y(t)، v(t)، z(t) و w(t) به ترتیب تعداد سلول‌های سالم، سلول‌های آلوده، ویروس، سلول‌های لنفوسیت T (بیانگر ایمنی سلولی) و سلول‌های لنفوسیت B (بیانگر ایمنی هومورال) در زمان t می‌باشد.



شکل ۳. مدل ریاضی عملکرد ویروس Human immunodeficiency virus (HIV) در بدن

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

پیکان‌ها بیان‌کننده انتقال اعضای یک جامعه به جامعه دیگر و پیکان‌های رو به بیرون نیز بیانگر مرگ است. پیکان‌های منقطع در شکل ۳ نشان دهنده ورود ویروس به داخل سلول و آلوده شدن آن با نرخ β_1 است. به طور مثال، پس از ورود ویروس به سلول‌های x(t)، این سلول‌ها آلوده و به y(t) منتقل می‌شوند. از طرف دیگر، تماس یک سلول سالم و یک سلول آلوده، سبب منتقل شدن عفونت ویروسی و افزایش جمعیت سلول‌های آلوده خواهد شد. بر اساس شکل ۳، s میزان تولید سلول‌های سالم، d نرخ مرگ و میر سلول‌های سالم، β_1 نرخ آلودگی سلول از طریق تماس ویروس با سلول، β_2 نرخ آلودگی سلول از طریق انتقال آلودگی سلول به سلول، a نرخ مرگ و میر سلول‌های آلوده، u نرخ مرگ ویروس، k میانگین تعداد ذرات ویروس تولید و آزاد شده توسط هر سلول آلوده، p_1 نرخ از بین رفتن سلول‌های آلوده توسط لنفوسیت‌های T، p_2 نرخ کشته شدن ویروس توسط لنفوسیت‌های B، b_1 میزان مرگ و میر لنفوسیت‌های T، b_2 میزان مرگ لنفوسیت‌های B، c_1 نرخ بلوغ لنفوسیت‌های T جدید در تیموس و c_2 نرخ برانگیخته شدن لنفوسیت‌های جدید B توسط آنتی‌ژن می‌باشد.

فرایندی که در شکل ۳ به تصویر کشیده شده است را می‌توان در رابطه ۱ به فرم ریاضی نمایش داد. بدین ترتیب، با بررسی دینامیکی این پارامترها، می‌توان روند تغییرات آن‌ها را با مدل ریاضی و به صورت معادلات دیفرانسیل پیش‌بینی نمود.

رابطه ۱

$$\frac{dx}{dt} = s - dx - \frac{\beta_1 e^{-m\tau} x(t-\tau)v(t-\tau)}{(1+\alpha v(t-\tau))} + \beta_2 e^{-m\tau} x(t)v(t),$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\beta_1 e^{-m\tau} x(t-\tau)v(t-\tau)}{(1+\alpha v(t-\tau))} + \beta_2 e^{-m\tau} x(t-\tau)v(t-\tau) - ay(t) - p_1 y(t)z(t),$$

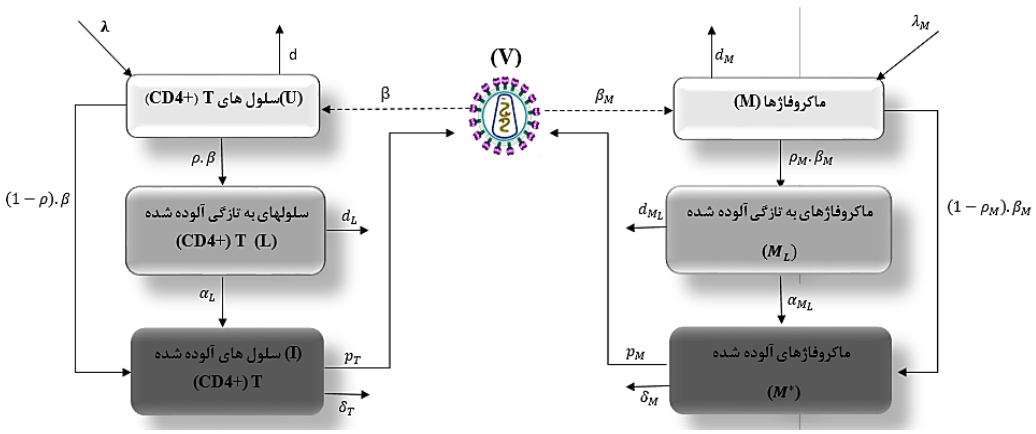
$$\frac{dv}{dt} = ky(t) - uv(t) - p_2 v(t)w(t),$$

$$\frac{dz}{dt} = c_1 y(t)z(t) - b_1 z(t),$$

$$\frac{dw}{dt} = c_2 v(t)w(t) - b_2 w(t),$$

این مدل ریاضی HIV با در نظر گرفتن هر دو نوع انتقال، ورود مستقیم ویروس به سلول و انتقال ویروس از طریق تماس سلول آلوده به سلول سالم و همچنین، عملکرد هر دو سیستم ایمنی سلولی و هومورال پیشنهاد شده است. در این مدل، نرخ عفونت به صورت تابع اشباع (α) در نظر گرفته شده است. τ زمان بین ورود ویروس به یک سلول و تولید ذرات ویروسی جدید و $e^{-m\tau}$ احتمال زنده ماندن سلول در بازه زمانی $t-\tau$ تا τ است (۲۳).

مدل ریاضی تأثیر درمان بر عفونت HIV: تاکنون مدل‌های ریاضی مختلفی به منظور بررسی تأثیر درمان بر عفونت HIV طراحی شده است. یکی از این مدل‌ها در سال ۲۰۱۶ توسط Dorratoltaj و همکاران بیان گردید (۲۴). در این مدل، توانایی ویروس HIV در آلوده کردن هردو دسته از سلول‌های CD_4^+T و ماکروفاژها لحاظ شد. در این مدل دو حالت «آلودگی تازه سلول» و «آلودگی در گذشته و توانمندی سلول آلوده در تولید ویروس» در نظر گرفته شده است. همان‌گونه که در شکل ۴ نشان داده شده است، U(t)، M(t) و I(t) به ترتیب تعداد سلول‌های CD_4^+T سالم، تازه آلوده شده، آلوده شده در قبل با توانایی تولید ویروس جدید می‌باشد. همچنین، M(t)، $M_L(t)$ و M*(t) سلول‌های ماکروفاژ سالم، تازه آلوده شده، آلوده شده در قبل با توانایی تولید ویروس جدید است. V(t) ویروس HIV در زمان t، λ میزان تولید سلول‌های سالم CD_4^+T، β نرخ عفونی شدن سلول‌های CD_4^+T، d نرخ مرگ و میر سلول‌های سالم CD_4^+T، ρ نسبت تعداد سلول‌های سالم CD_4^+T که تازه آلوده شده‌اند، α_L نرخ فعال شدن سلول‌های تازه آلوده شده CD_4^+T به سلول‌هایی که می‌توانند ویروس تولید کنند، d_L نرخ مرگ سلول‌های تازه آلوده شده CD_4^+T، δ_L نرخ مرگ سلول‌های فعال CD_4^+T که می‌توانند ویروس تولید کنند، λ_M میزان تولید ماکروفاژهای سالم، a نرخ تکثیر ماکروفاژها، β_M نرخ عفونی شدن ماکروفاژهای سالم، d_M نرخ مرگ ماکروفاژهای سالم، ρ_M نسبت تعداد ماکروفاژهایی که تازه آلوده شده‌اند، α_M نرخ فعال شدن ماکروفاژهای تازه آلوده شده به ماکروفاژهای آلوده‌ای که می‌توانند ویروس تولید کنند، d_{ML} نرخ مرگ ماکروفاژهای تازه آلوده شده، δ_M نرخ مرگ ماکروفاژهای فعال که می‌توانند ویروس تولید کنند، ρ_T نرخ تولید ویروس از سلول‌های فعال CD_4^+T، ρ_M نرخ تولید ویروس از ماکروفاژهای فعال و c نرخ مرگ ویروس است. پیکان‌های رو به بیرون نشان دهنده مرگ اعضای آن جامعه و پیکان‌های یک طرفه بیان‌کننده نرخ تولید اولیه آن سلول‌ها می‌باشد.



شکل ۴. مدل ریاضی عملکرد ویروس Human immunodeficiency virus (HIV) و تأثیر درمان (۲۲)

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]
[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

مدل ریاضی منطبق با شکل ۴ در رابطه دیفرانسیل ۲ نشان داده شده است.

رابطه ۲

$$\frac{dU}{dt} = \lambda - (1-\varepsilon_{FRI})\beta U(t)V(t) - dU(t),$$
$$\frac{dL}{dt} = \rho(1-\varepsilon_{FRI})\beta U(t)V(t) - \alpha_L L(t) - d_L L(t),$$
$$\frac{dI}{dt} = (1-\rho)(1-\varepsilon_{FRI})\beta U(t)V(t) + \alpha_L L(t) - \delta_L I(t),$$
$$\frac{dM}{dt} = \lambda_M + aM\left(\frac{M_{max}}{M+M_L+M^*}\right) - (1-\varepsilon_{FRI})\beta_M M(t)V(t) - d_M M(t),$$
$$\frac{dM_L}{dt} = \rho_M(1-\varepsilon_{FRI})\beta_M M(t)V(t) - \alpha_M M_L(t) - d_{M_L} M_L(t),$$
$$\frac{dM^*}{dt} = (1-\rho_M)(1-\varepsilon_{FRI})\beta_M M(t)V(t) + \alpha_M M_L(t) - \delta_M M^*(t),$$
$$\frac{dv}{dt} = (1-\varepsilon_{PI})p_T I(t) + (1-\varepsilon_{PI})p_M M^*(t) - cv(t),$$

در این مدل ریاضی، از کلاس‌های مختلفی از داروهای ضد ویروسی استفاده شده که در رابطه ۳ نشان داده شده است که در آن، ε_{FI} مهارکننده ورودی است که مانع ورود ویروس به سلول می‌شود، ε_{RI} مهارکننده آنزیم نسخه‌بردار معکوس، ε_{II} مهارکننده اینتگراز و ε_{PI} نشانگر مهارکننده پروتئاز می‌باشد که با مسدود کردن آنزیم پروتئاز، مانع از تولید ویروس‌های عفونی از سلول آلوده می‌شود. مقادیر این مهارکننده‌ها در فاصله صفر تا ۱ تعریف می‌شوند که صفر مشخص‌کننده مقاوم بودن بیماری و مؤثر نبودن دارو و ۱ نشانگر تأثیرپذیری ۱۰۰ درصدی درمان دارویی است.

رابطه ۳ $$(1-\varepsilon_{FRT}) = (1-\varepsilon_{FI})(1-\varepsilon_{RI})(1-\varepsilon_{II})$$

یافته‌ها

در این بخش، نتایج کاربرد دو مدل شرح داده شده در قسمت قبل با دو مثال نشان داده خواهد شد.

مثال کاربردی مدل ریاضی عفونت HIV: در این مثال، با وارد کردن دو دسته مقادیر عددی به جای پارامترهای رابطه ۱، (جدول ۲) نحوه پیش‌بینی مدل بررسی گردید (شکل ۵).

شکل ۵، بخش «الف» بر اساس مقادیر اول جدول ۲ رسم شده و بیان می‌کند که هنوز ویروس گسترش نیافته است. به عبارت دیگر، سلول‌های ایمنی سالم x(t) رو به رشد می‌باشد و در نهایت، به رشد ثابت خواهد رسید. ویروس v(t) رو به کاهش و به دنبال آن، سلول‌های آلوده y(t) سیر نزولی خواهند داشت تا به حالت پایدار صفر برسند. بنابراین، سیستم ایمنی سلولی z(t) تا زمانی که سلول‌های آلوده نزولی است، سیر نزولی پیدا می‌کند. این فرضیه برای سیستم ایمنی هومورال w(t) نیز وجود دارد؛ به طوری که با کاهش رشد ویروس، سیر نزولی پیدا می‌کند و در نهایت، هر دو ایمنی سلولی و هومورال به صفر می‌رسند و از بین خواهند رفت.

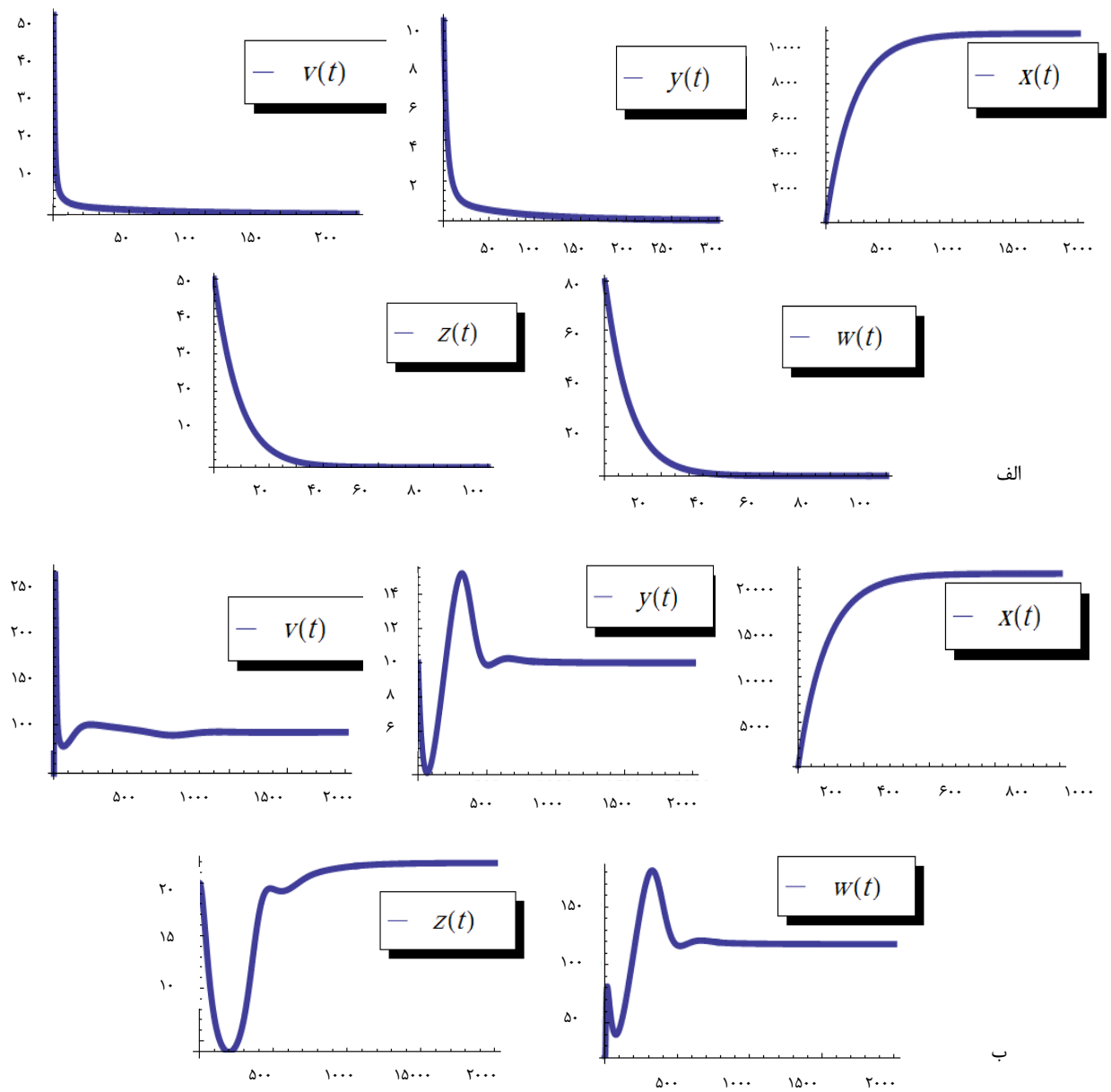
بخش «ب» بر اساس مقادیر دوم جدول ۲ رسم شده است و نشان می‌دهد که سلول‌های ایمنی سالم x(t) رو به رشد می‌باشد و در نهایت، به رشد ثابت خواهد رسید. ویروس v(t) سیر نوسانی دارد و این سیر نوسانی ادامه می‌یابد تا به حالت پایدار ۱۰۰ برسد. به دنبال آن، سلولهای آلوده y(t) نیز سیر نوسانی خواهند داشت و به حالت پایدار تقریبی ۱۰ خواهند رسید. افزایش و نوسان سلول‌های آلوده، بر روی سیستم ایمنی سلولی z(t) تأثیرگذار خواهد بود؛ به طوری که تا حدی که سلول‌های آلوده افزایش دارد، رو به رشد است و با کاهش آن‌ها سیر نزولی پیدا می‌کند و در نهایت، به حالت پایدار تقریبی ۲۰ خواهد رسید.

جدول ۲. مقادیر پارامترهای رابطه ۱

پارامترها	واحد	دسته اول مقادیر	دسته دوم مقادیر	منبع
R_0	–	< ۱	> ۱	۲۳
s	cells. ml/day	۵۰	۱۰۰	فرضی
d	1/day	۰/۰۰٤٦	۰/۰۰٤٦	۲۵
β_1	ml.virion/day	۰/۰۰۰۰۰۰٤۸	۰/۰۰۰۰۰۰٤۸	۲۵
β_2	ml virion/day	۰/۰۰۰۰۰۰٤۷	۰/۰۰۰۰۰۰٤۷	۲۵
α	–	۰/۰۱	۰/۰۱	فرضی
m	–	۱/۳۹	۱/۳۹	۲۵
τ	day	۰/۵	۰/۵	۲۵
a	1/day	۰/۰۱۵	۰/۰۰۸	فرضی
p_1	cells. ml/day	۰/۰۰۵	۰/۰۰۱	۲٦
k	cells. virion/ day	۱/۱۳٤۹	۱۱/۳٤۹	۲۵
u	1/day	۰/۵	۰/۰۵	۲۵
p_2	cells. ml/day	۰/۰۱	۰/۰۱	۲٦
c_1	cells. ml/day	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	فرضی
b_1	1/day	۰/۱۲	۰/۰۲	فرضی
c_2	cells. virion/ day	۰/۰۰۰٦	۰/۰۰۱۳	۲٦
b_2	1/day	۰/۱۲	۰/۱۲	فرضی

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]



شکل ۵. مدل ریاضی ویروس Human immunodeficiency virus (HIV) در دو حالت R0 < ۱ (الف) و R0 > ۱ (ب)

مقدار R_0 در بدن در نظر گرفته شده است؛ به این معنی که سلول‌های بدن یک جامعه هستند و وارد شدن ویروس و آلوده شدن سلول ایمنی، حکم یک بیمار را دارد. از این‌رو، R_0 برای عفونت ویروسی آن جامعه و اپیدمی شدن عفونت در کل بدن در نظر گرفته می‌شود.

این فرضیه برای سیستم ایمنی هومورال w(t) نیز با افزایش و کاهش ویروس در شکل قابل مشاهده می‌باشد و در نهایت، به حالت پایدار تقریبی ۱۲۰ خواهد رسید.

مثال کاربردی مدل ریاضی تأثیر درمان بر عفونت HIV: در این مثال، با وارد کردن مقادیر عددی به جای پارامترهای رابطه ۲ (جدول ۳) نحوه پیش‌بینی مدل بررسی گردید (شکل ۶).

شکل ۶ بخش «الف»، بیانگر رشد سلول‌های سالم CD^+_4 با میزان اولیه ۱۰۰ و فاکتور درمان و بدون درمان است که بعد از مدتی به نزدیک صفر می‌رسد. به عبارت دیگر، بیماری وارد فاز ایدز می‌شود. بخش «ب» روند نزولی رشد سلول‌های نهفته به ویروس را با میزان اولیه ۵۰ را نشان می‌دهد و بیان می‌کند که درمان تأثیر زیادی روی این سلول‌ها ندارد. بخش «ج» رشد سریع سلول‌های آلوده CD^+_4 را با میزان اولیه ۲۵ با فاکتور درمان و بدون درمان نشان می‌دهد. بخش «د» سیر نزولی رشد سلول‌های سالم ماکروفاژ را با مقدار اولیه ۲۰۰ نشان می‌دهد و بعد از مدتی تقریباً به صفر می‌رسد و با درمان روند کندتری دارد.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]
[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

جدول ۲. مقادیر پارامترهای رابطه ۱

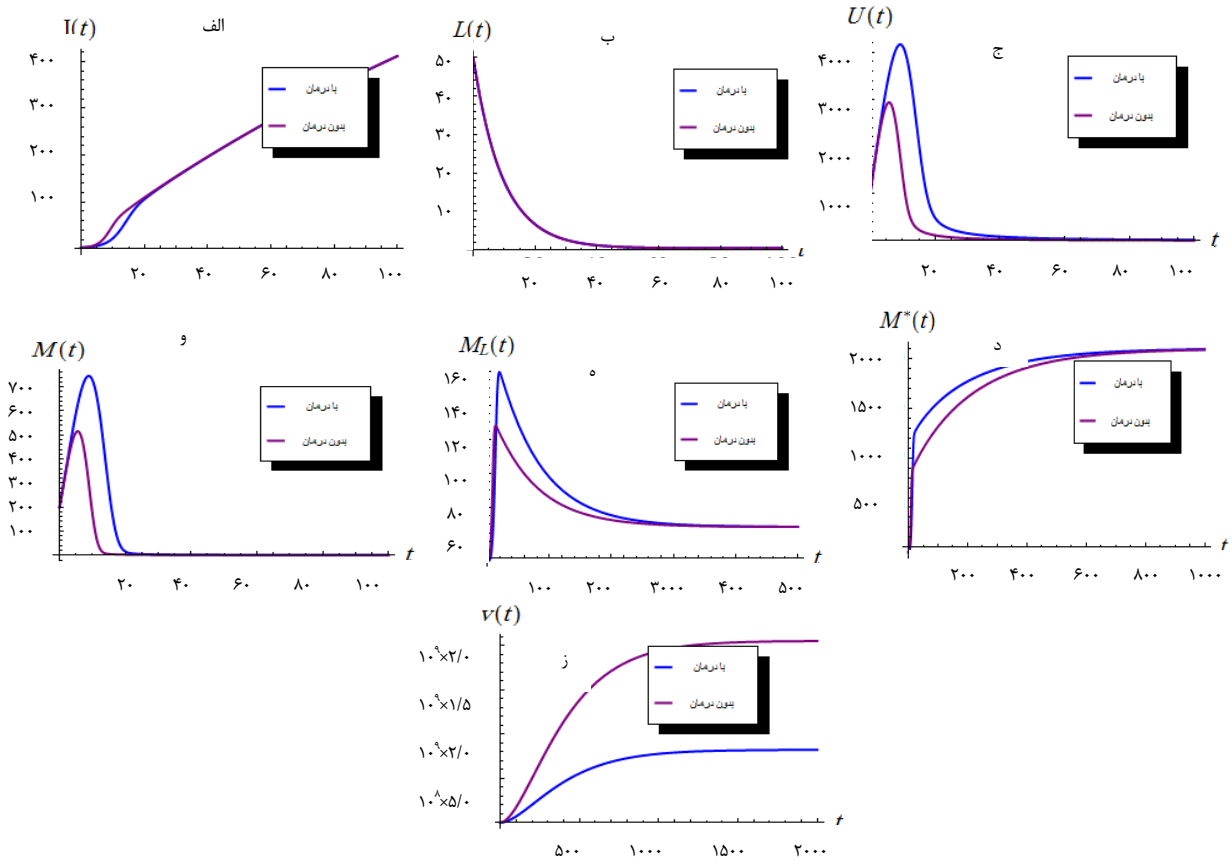
پارامترها	واحد	مقادیر ۱	منبع
λ_m, λ	cells. ml/day	۱۰ ،۵۰	۲۷
d, d_L,δ_L,d_M, d_{M_L},δ_M,c,	۱/day	۰/۰۰٤٦	۲۵
β_m, β	ml. virion/day	۰/۱ ،۰/۰۰۰۰۰۰٤۸	۲۵ ،۲۸
α_L ,α_M	1/day	۰/۱ ،۰/۰۱	۲۹
a	–	۰/۱	فرضی
M_{max}	–	۱۰۰۰	فرضی
ρ ρ_M,	1/day	۰/۰۰۱ ،۰/۱	۳۰
ε_{PI} ε_{PI},	1/day	۰/۱ ،۰/٦	فرضی
p_T p_M,	1/day	۸۵۰ ،۱۰۰	۳۰

بخش «ه» سیر صعودی و سپس نزولی سلول‌های ماکروفاژ نهفته به ویروس را با تأثیر درمان و مقدار اولیه ۵۰ بیان می‌کند. بخش «و» بیانگر رشد سریع سلول‌های آلوده ماکروفاژ با مقدار اولیه ۵۰ و فاکتور درمان می‌باشد. بخش «ز» تکثیر بسیار سریع ویروس در بدن را با مقدار اولیه ۱۲۰۰ نشان می‌دهد؛ به طوری که درمان رشد سریع آن را می‌تواند تا مدتی به تعویق بیندازد، اما در نهایت بیماری وارد مرحله ایدز می‌شود.

بحث

در پژوهش حاضر، عملکرد ویروس HIV در بدن با زبان ریاضی شرح داده شد که با بررسی دینامیکی آن، می‌توان پیش‌بینی‌هایی انجام داد. بر این اساس، دو مدل ریاضی نشان داده شد که در مدل اول، ویروس HIV و آلوده شدن سلول‌های لنفوسیت T به دو روش ویروس به سلول و سلول به سلول و عملکرد سیستم ایمنی سلولی و هومورال بیان گردید و در مدل دوم، آلوده شدن دو نوع سلول T و ماکروفاژ با ورود ویروس به آن‌ها عنوان شد و اثر درمان برای کنترل این بیماری در مدل مورد بررسی قرار گرفت.

با محاسبات ریاضی می‌توان نرخ بازتولید در مدل‌های مورد بحث را یافت و با تحلیل نرخ بازتولید، می‌توان پارامترهای کلیدی برای کاهش یا افزایش ابتلا به این بیماری را تشخیص داد و با کنترل آن‌ها به نرخ مطلوب رسید. مدل ریاضی وقتی به واقعیت نزدیک می‌شود که تمامی عوامل مؤثر در گسترش بیماری در آن در نظر گرفته شود، اما از آن‌جایی که بررسی دینامیکی مدل ریاضی با متغیر و پارامترهای بسیار زیاد، مشکل و در عمل غیر ممکن است، می‌توان با ثابت در نظر گرفتن برخی عوامل، مدل را ساده و امکان بررسی دینامیکی ساده‌تر آن را فراهم کرد.



شکل ۶. مقایسه مدل ویروس Human immunodeficiency virus (HIV) در حضور و عدم حضور درمان

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]
[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

به طور مثال، در مدل‌های Joshi (۳۱) و Kirschner و Webb (۳۲)، مدلی تنها با بررسی اثرپذیری ویروس بر سلول‌های T بیان شد که به دلیل فقدان سلول‌های آلوده T، سیستم ایمنی، سلول‌های ماکروفاژ و گونه‌های مختلف ویروس به واقعیت نزدیک نیست. در مدل‌های مذکور می‌توان متغیر حالت ویروس را به دو متغیر حالت برای ویروس‌های عفونی و غیر عفونی (ویروس‌های مهارکننده فعالیت آنزیم پروتئاز) تقسیم نمود. همچنین، با توجه به زمان ورود ویروس و دوره نهفتگی آن در سلول، می‌توان متغیری برای سلول‌های آلوده‌ای که هنوز قدرت تولید ویروس را ندارند، بیان کرد. مدل Wodarz، تعداد لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (Cytotoxic T cell یا CTL) را به دو دسته پیش‌سازه‌ها (CTLp) که قدرت فعالیت علیه ویروس ندارند و سلول‌های مؤثر (CTLe) که پس از فعال شدن پیش‌سازه‌ها قابلیت فعالیت ضد ویروسی پیدا می‌کنند، تقسیم نمود (۳۳). همچنین، در عملکرد مدل‌سازی ویروس HIV، می‌توان فعال شدن سیستم ایمنی شامل سیستم ایمنی سلولی و هومورال و تمام فرایند درون سلولی از جمله سلول‌های سالم، تازه آلوده شده، آلوده قدیمی، CD_4^+T و ماکروفاژها را در نظر گرفت. حتی در این مدل‌ها می‌توان ویروس را که به دو شکل ویروس‌های بالغ عفونی‌کننده و ویروس‌های نابالغ بدون قابلیت آلوده‌کنندگی وجود دارند و طرق مختلف جهش‌های ویروسی را نیز وارد کرد. از طرف دیگر، نرخ تولید انواع سلول‌های ایمنی، نرخ مرگ و نرخ عفونی شدن می‌تواند با توجه به داده‌های واقعی به صورت غیر خطی بیان گردد. نرخ تکثیر سلول‌ها که به روش میتوز انجام می‌شود، می‌تواند به صورت لجستیک بیان شود. تمامی این عوامل در کنار هم می‌تواند یک مدل ریاضی واقع‌گرایانه بیان کند، اما از آن‌جایی که روش تحلیلی در این دسته معادلات بسیار پیچیده و اغلب غیر ممکن است، در برخی موارد دسته‌ای از این عوامل ثابت فرض می‌شود که منجر به بروز درصدی از خطا در برآوردها و پیش‌بینی‌ها می‌گردد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به دست آمده، می‌توان با استفاده از مدل‌های ریاضی، به درک بهتری از تأثیر ویروس HIV بر سیستم ایمنی بدن انسان و مکانسیم عفونت‌زایی آن دست یافت. همچنین، با درک عمیق و سلولی از مکانسیم تأثیرگذاری درمان‌ها بر کنترل و جلوگیری از گسترش این عفونت، می‌توان مناسب‌ترین درمان را انتخاب نمود. با توجه به گسترش روزافزون دانش بشر و پیدایش درمان‌های جدید، مدل‌سازی ویروس HIV باید به‌روزرسانی شود تا درمانگران بتوانند بیشترین بهره را از نتایج آن ببرند.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از پایان‌نامه با شماره ۹۰۱۰۸۲۰می‌باشد. بدین وسیله از تمامی عزیزان و همچنین، استادان بخش ایمنی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. World Health Organization. Global Health Observatory data repository [Online]. [cited 2013]; Available from: URL: https://apps.who.int/gho/data/node.main
2. van der Kuyl AC, Cornelissen M. Identifying HIV-1 dual infections. Retrovirology 2007; 4: 67.
3. Baraz L, Hutoran M, Blumenzweig I, Katzenellenbogen M, Friedler A, Gilon C, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vif binds the viral protease by interaction with its N-terminal region. J Gen Virol 2002; 83(Pt 9): 2225-30.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology e-book. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2014.
5. Musumeci D, Riccardi C, Montesarchio D. G-Quadruplex Forming Oligonucleotides as Anti-HIV Agents. Molecules 2015; 20(9): 17511-32.
6. Pier GB, Lyczak JB, Wetzler LM. Immunology, infection, and immunity. Washington, DC: ASM Press; 2004.
7. Zhang C, Zhou S, Groppelli E, Pellegrino P, Williams I, Borrow P, et al. Hybrid spreading mechanisms and T cell activation shape the dynamics of HIV-1 infection. PLoS Comput Biol 2015; 11(4): e1004179.
8. Sattentau Q. Avoiding the void: Cell-to-cell spread of human viruses. Nat Rev Microbiol 2008; 6(11): 815-26.
9. Bai Y, Xue H, Wang K, Cai L, Qiu J, Bi S, et al. Covalent fusion inhibitors targeting HIV-1 gp41 deep pocket. Amino Acids 2013; 44(2): 701-13.
10. Metifiot M, Marchand C, Pommier Y. HIV integrase inhibitors: 20-year landmark and challenges. Adv Pharmacol 2013; 67: 75-105.
11. Wensing AM, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: Raising the barrier to resistance. Antiviral Res 2010; 85(1): 59-74.
12. Garnett GP. An introduction to mathematical models in sexually transmitted disease epidemiology. Sex Transm Infect 2002; 78(1): 7-12.
13. Chubb MC, Jacobsen KH. Mathematical modeling and the epidemiological research process. Eur J Epidemiol 2010; 25(1): 13-9.
14. Caetano MA, Yoneyama T. Short and long period optimization of drug doses in the treatment of AIDS. An Acad Bras Cienc 2002; 74(3): 379-92.
15. Perelson AS. Modelling viral and immune system dynamics. Nat Rev Immunol 2002; 2(1): 28-36.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]

16. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996; 271(5255): 1582-6.
17. Perelson AS, Nelson PW. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. SIAM review 1999; 41(1): 3-44.
18. Perelson AS, Ribeiro RM. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. BMC Biol 2013; 11: 96.
19. Pontesilli O, Kerkhof-Garde S, Notermans DW, Foudraine NA, Roos MT, Klein MR, et al. Functional T cell reconstitution and human immunodeficiency virus-1-specific cell-mediated immunity during highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1999; 180(1): 76-86.
20. Culshaw RV, Ruan S. A delay-differential equation model of HIV infection of CD4(+) T-cells. Math Biosci 2000; 165(1): 27-39.
21. Merrill SJ. A model of the stimulation of B-cells by replicating antigen-I. Math Biosci 1978; 41(1-2): 125-41.
22. Anderson RM, May RM. Complex dynamical behaviour in the interaction between HIV and the immune system. In: Goldbeter A, Editor. Cell to Cell Signalling. Cambridge, MA: Academic Press; 1989. p. 335-49.
23. Lin J, Xu R, Tian X. Threshold dynamics of an HIV-1 model with both viral and cellular infections, cell-mediated and humoral immune responses. Math Biosci Eng 2018; 16(1): 292-319.
24. Dorratoltaj N, Ciupe S, Eubank S, Borrow P, Pellegrino P, Williams I, et al. Mathematical modeling of HIV viral dynamics and immune response during Antiretroviral treatment interruptions. F1000Research 2016; 5.
25. Wang J, Guo M, Liu X, Zhao Z. Threshold dynamics of HIV-1 virus model with cell-to-cell transmission, cell-mediated immune responses and distributed delay. Appl Math Comput 2016; 291: 149-61.
26. Wang J, Pang J, Kuniya T, Enatsu Y. Global threshold dynamics in a five-dimensional virus model with cell-mediated, humoral immune responses and distributed delays. Appl Math Comput 2014; 241: 298-316.
27. Nelson PW, Murray JD, Perelson AS. A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay. Math Biosci 2000; 163(2): 201-15.
28. Culshaw RV, Ruan S, Spiteri RJ. Optimal HIV treatment by maximising immune response. J Math Biol 2004; 48(5): 545-62.
29. Rong L, Perelson AS. Modeling HIV persistence, the latent reservoir, and viral blips. J Theor Biol 2009; 260(2): 308-31.
30. Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45(5): 483-93.
31. Joshi HR. Optimal control of an HIV immunology model. Optimal control applications and methods 2002; 23(4): 199-213.
32. Kirschner DE, Webb GF. Immunotherapy of HIV-1 infection. J Biol Syst 1998; 6(01): 71-83.
33. Wodarz D. Modeling T cell responses to antigenic challenge. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2014; 41(5): 415-29.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.22122/jhsr.v17i1.1410]