

## ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ ФУНКЦИЙ УПРАВЛЕНИЯ В ЗАДАЧЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Д. С. ГРЕБЕННИКОВ<sup>1,2,3</sup>, А. И. ЛЫФЕНКО<sup>4</sup>, А. М. ТИМОХИН<sup>3</sup>, Р. С. САВИНКОВ<sup>1,2,3</sup>,  
Г. А. БОЧАРОВ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Отделение Московского центра фундаментальной и прикладной математики в ИВМ РАН, Москва,  
Россия

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

**Аннотация.** Математическое моделирование активно используется для исследования механизмов развития инфекции вирусами иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1). Современная терапия ВИЧ-1 инфекции состоит в регулярном использовании на протяжении всей жизни нескольких противовирусных препаратов, однако её применение сопряжено с побочными эффектами разной степени выраженности вследствие токсичности, взаимодействия препаратов, формирования резистентности, а также высокой стоимости. Математические модели ВИЧ-1 инфекции и методы оптимального управления могут быть использованы для построения эффективных режимов применения нескольких антиретровирусных препаратов с учетом иммунного статуса пациентов, инфицированных ВИЧ-1. В данной работе выполнена идентификация параметров фармакодинамики препаратов на основе построенной нами ранее стохастической модели процессов, определяющих размножение вирусов в зараженной клетке, и изучена с помощью модели системной динамики ВИЧ-1 инфекции эффективность стандартной терапии для различных режимов течения ВИЧ-1 инфекции. Результаты исследования указывают на необходимость учета различий в отклике организма на терапию по критерию эффективности, что актуализирует задачу подбора индивидуальных схем терапии с помощью методов оптимального управления на основе физиологически обоснованных моделей ВИЧ-1 инфекции.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, ВИЧ, идентификация параметров, фармакодинамика, стохастическая модель, оптимальное управление.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности и финансирование.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-11-00116, «Моделирование внутриклеточной репликации ВИЧ и стандартной терапии» — секции 2, 3, 5) и частично поддержана Отделением Московского центра фундаментальной и прикладной математики в ИВМ РАН (соглашение с Минобрнауки России № 075-15-2025-347, «Идентификация параметров фармакодинамики антиретровирусных препаратов» — секция 4).

**Для цитирования:** Д. С. Гребенников, А. И. Лыфенко, А. М. Тимохин, Р. С. Савинков, Г. А. Бочаров. Параметризация функций управления в задаче моделирования терапии ВИЧ-инфекции // Современная математика. Фундаментальные направления. 2025. Т. 71, № 4. С. 585–603, DOI: [10.22363/2413-3639-2025-71-4-585-603](https://doi.org/10.22363/2413-3639-2025-71-4-585-603).

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Математические модели и методы активно используются для исследования механизмов развития инфекции вирусами иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) [5, 16]. Современная терапия ВИЧ-1 инфекции состоит в регулярном использовании на протяжении всей жизни нескольких противовирусных препаратов. Это позволяет снизить вирусную нагрузку, частично восстановить иммунный статус (уровень  $CD4^+$  Т-лимфоцитов). Препараты, специфически действующие на стадии размножения ВИЧ-1, называются антиретровирусными, а терапия на их основе — антиретровирусной. Под стандартной терапией понимается стандарт лечения ВИЧ-инфекции на основе комбинации не менее трех действующих веществ, минимум два из которых отличаются своим механизмом. Соответствующая терапия называется антиретровирусной (АРТ). Однако применение АРТ сопряжено с побочными эффектами разной степени выраженности вследствие токсичности, взаимодействия препаратов, формирования резистентности, а также высокой стоимости [10]. Эти факторы определяют сложность задачи разработки универсальных схем терапии, особенно в рамках режима временно (структурно или аналитически) прерываемой терапии [8].

Математические модели ВИЧ-1 инфекции и методы оптимального управления могут быть использованы для построения эффективных режимов применения нескольких антиретровирусных препаратов с учетом иммунного статуса ВИЧ-1 инфицированных пациентов [4, 12]. Для решения соответствующих задач в основном применяются классические методы на основе принципа максимума Понтрягина [2], а также подходы к управлению ВИЧ-процессом формализуемым в виде антагонистической дифференциальной игры двух лиц (теория управления Красовского) [1, 6].

Общей особенностью постановок соответствующих задач является рассмотрение управляющих функций без прямой связи с фармакокинетикой антивирусных препаратов. Важный шаг в развитии фармакокинетически обоснованного определения функций управления является работа [7], в которой предложены параметризации функций управления через концентрации антивирусных препаратов. Исследование задачи стабилизации вирусной нагрузки для ВИЧ-1 инфекции с учетом фармакокинетики препаратов было выполнено в работе [15]. Однако фармакодинамика, т. е. внутриклеточное действие препаратов, лишь феноменологически связана с процессами влияния на жизненный цикл ВИЧ-1. Целью нашей работы является:

- идентификация по экспериментальным данным параметров фармакодинамики препаратов на основе построенной нами ранее модели процессов, определяющих размножение вирусов в зараженной клетке;
- исследование с помощью уточненной модели эффективности стандартной терапии в случае различных по кинетике режимов течения ВИЧ-1 инфекции.

В следующем разделе 2 нами описана постановка задачи управления ВИЧ-1 инфекцией для данной модели. В разделе 3 рассмотрена модель размножения ВИЧ-1 в клетке, на основе которой в разделе 4 проводится идентификация параметров фармакодинамики для трех антивирусных препаратов. В разделе 5 проведено исследование эффективности стандартной терапии для различных вариантов динамики ВИЧ-1 инфекции.

## 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ УПРАВЛЕНИЯ В ЗАДАЧЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Модель ВИЧ-инфекции, рассматривая в данной работе, описывает популяционную динамику вирусов (дикого типа и мутантов) и клеточных компонент иммунной системы (макрофагов и  $CD4^+$  Т-клеток, незараженных и зараженных, а также  $CD8^+$  Т-клеток эффекторов, уничтожающих зараженные клетки). Вектор-функция переменных модели  $\mathbf{Y}$  описывает концентрацию вирусов дикого типа  $V_1$ , мутировавших вирусов  $V_2$ , резистентных к противовирусным препаратам, неинфицированных  $CD4^+$  Т-лимфоцитов  $T$ , продуктивно инфицированных  $CD4^+$  Т-лимфоцитов вирусами дикого типа  $T_1$ , латентно-инфицированных  $CD4^+$  Т-лимфоцитов вирусами дикого типа

|             |                                                                                                                                                                          |             |                                                 |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|
| $a_{1,1}$   | $-k_{10}Y_3 - (k_{11} + k_{12})Y_8 - \delta_7$                                                                                                                           | $a_{1,4}$   | $(1 - \mu)k_8$                                  |
| $a_{1,6}$   | $\mu\varphi k_8$                                                                                                                                                         | $a_{1,9}$   | $(1 - \mu)k_9$                                  |
| $a_{1,10}$  | $\mu\varphi k_9$                                                                                                                                                         | $a_{2,2}$   | $-k_{10}Y_3 - (k_{11} + k_{12})Y_8 - \delta_7$  |
| $a_{2,4}$   | $\mu k_8$                                                                                                                                                                | $a_{2,6}$   | $(1 - \mu)\varphi k_8$                          |
| $a_{2,9}$   | $\mu k_9$                                                                                                                                                                | $a_{2,10}$  | $(1 - \mu)\varphi k_9$                          |
| $a_{3,3}$   | $\frac{p_1(Y_1 + Y_2)}{Y_1 + Y_2 + S_1} - k_1(Y_1 + \varphi Y_2) - k_2(Y_9 + \varphi Y_{10}) + r\left(1 - \frac{Y_3 + Y_4 + Y_5 + Y_6 + Y_7}{T_{max}}\right) - \delta_1$ |             |                                                 |
| $a_{4,3}$   | $\psi(k_1Y_1 + k_2Y_9)$                                                                                                                                                  | $a_{4,4}$   | $-\delta_2 - k_3Y_{11}$                         |
| $a_{4,5}$   | $\alpha_1$                                                                                                                                                               | $a_{5,3}$   | $(1 - \psi)(k_1Y_1 + k_2Y_9)$                   |
| $a_{5,5}$   | $-\alpha_1 - \delta_3$                                                                                                                                                   | $a_{6,3}$   | $\varphi\psi(k_1Y_2 + k_2Y_{10})$               |
| $a_{6,6}$   | $-\delta_2 - k_3Y_{11}$                                                                                                                                                  | $a_{6,7}$   | $\alpha_1$                                      |
| $a_{7,3}$   | $(1 - \psi)\varphi(k_1Y_1 + k_2Y_{10})$                                                                                                                                  | $a_{7,7}$   | $-\alpha_1 - \delta_3$                          |
| $a_{8,8}$   | $\frac{p_2(Y_1 + Y_2)}{Y_1 + Y_2 + S_2} - k_4Y_1 - \varphi k_4Y_2 - \delta_4$                                                                                            | $a_{9,8}$   | $k_4Y_1$                                        |
| $a_{9,9}$   | $-\delta_5 - k_5Y_{11}$                                                                                                                                                  | $a_{10,8}$  | $\varphi k_4Y_2$                                |
| $a_{10,10}$ | $-\delta_5 - k_5Y_{11}$                                                                                                                                                  | $a_{11,11}$ | $k_6(Y_4 + Y_6) + k_7(Y_9 + Y_{10}) - \delta_6$ |

ТАБ. 1. Ненулевые элементы матрицы  $\mathbf{A}(\mathbf{Y}(t))$ .ТАБ. 1. Nonzero elements of the matrix  $\mathbf{A}(\mathbf{Y}(t))$ .

$T_{L1}$ , продуктивно инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов мутировавшими вирусами  $T_2$ , латентно-инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов мутировавшими вирусами  $T_{L2}$ , неинфицированных макрофагов  $M$ , продуктивно инфицированных макрофагов вирусами дикого типа  $M_1$ , продуктивно инфицированных макрофагов мутировавшими вирусами  $M_2$ , и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов  $E$ :

$$\mathbf{Y}(t) = [V_1(t), V_2(t), T(t), T_1(t), T_{L1}(t), T_2(t), T_{L2}(t), M(t), M_1(t), M_2(t), E(t)]^T.$$

Математическая модель динамики ВИЧ-инфекции под действием терапии на основе антиретровирусных препаратов имеет вид:

$$\frac{d}{dt}\mathbf{Y}(t) = \mathbf{S}(t) + \mathbf{A}(\mathbf{Y}(t)) \cdot \mathbf{Y}(t) + \mathbf{B}(\mathbf{Y}(t)) \cdot \mathbf{U}(t),$$

$$\mathbf{S}(t) = [0, 0, s_1, 0, 0, 0, 0, s_2, 0, 0, s_3]^T,$$

$$\mathbf{A}(\mathbf{Y}) = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & \dots & a_{1,11} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & \dots & a_{2,11} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{11,1} & a_{11,2} & \dots & a_{11,11} \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{B}(\mathbf{Y}) = \begin{bmatrix} 0 & -(1 - \mu)k_8Y_4 - f_2(1 - \mu)k_9Y_9 \\ 0 & -\mu k_8Y_4 - f_2\mu k_9Y_9 \\ (k_1Y_1 + k_2Y_9)Y_3 & 0 \\ -\psi(k_1Y_1 + k_2Y_9)Y_3 & 0 \\ -(1 - \psi)(k_1Y_1 + k_2Y_9)Y_3 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ f_1k_4Y_1Y_8 & 0 \\ -f_1k_4Y_1Y_8 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Уравнения, задаваемые матрицей  $\mathbf{A}(\mathbf{Y})$  с элементами, зависящими от переменных состояния, описывают процессы взаимодействия между популяцией вирусов и компонентами иммунной системы, а задаваемые матрицей  $\mathbf{B}(\mathbf{Y})$  — содержат описание механизмов влияния антиретровирусных препаратов.

Динамика заболевания реализуется под влиянием антиретровирусной терапии, которая действует на процессы заражения клетки и созревания вирусов и параметризуется введением 2-х компонентной управляющей функции

$$\mathbf{U}(t) = [u_1(t), u_2(t)]^T.$$

Функции управления  $u_1, u_2$  зависят от концентраций ингибиторов обратной транскриптазы ЗТС и AZT:  $u_1(t) = u_1(C_{3TC}(t), C_{AZT}(t))$ , а также ингибитора протеазы RTV:  $u_2(t) = u_2(C_{3TC}(t), C_{AZT}(t), C_{RTV}(t))$ .

На основе данной модели ставится задача оптимального управления, т. е. режима прерываемого введения трех антивирусных препаратов на отрезке времени  $[t_0, t_f]$ , разбитом на подмножества  $[t_k, t_{k+1}]$ ,  $k = 0, 1, \dots, K-1$ ,  $t_K = t_f$ , для функционала

$$J(\mathbf{Y}(\cdot), \mathbf{U}(\cdot)) = \int_{t_0}^{t_f} (w_T Y_3(t) - w_{SE} S_E(t)) dt.$$

Целью построения оптимального управления является максимизация данного функционала, что связано с ростом числа CD4+ Т-клеток иммунной системы  $Y_3(t)$  и снижением уровня побочных эффектов  $S_E(t)$  в моменты времени  $t$ . Управляющие функции  $\mathbf{U} = \mathbf{U}(\mathbf{C}(t))$  зависят от количества антивирусных препаратов  $\mathbf{C}(t)$  на основе некоторых параметризаций. Искомое управление ищется в рамках принципа максимума Понтрягина:

$$J(\mathbf{Y}(\cdot), \mathbf{U}(\cdot)) \Rightarrow \max \quad s.t. \quad d\mathbf{Y}/dt = \mathbf{S} + \mathbf{A}(\mathbf{Y})\mathbf{Y} + \mathbf{B}(\mathbf{Y})\mathbf{U}(t), \quad \mathbf{Y}(t) \in \mathbb{R}_+^{11}, \quad \mathbf{U}(t) \in \mathbb{R}_+^2,$$

который сводится к задаче конечномерной оптимизации в многомерном пространстве моментов введения препаратов  $t_k$  и их начальных доз  $c_l^k, l \in \{1, 2, 3\}, k = 0, 1, \dots, K-1$ :

$$\max_{\substack{c_1^k, c_2^k, c_3^k \\ t \in [t_k, t_{k+1}]}} J(t_f, \mathbf{C}), \quad \mathbf{C}(t) = [c_1(t), c_2(t), c_3(t)].$$

Центральным элементом в переходе от задачи оптимального управления к задаче выбора доз и моментов введения препаратов является определение параметризаций, задающих зависимость функций управления от этих параметров  $\mathbf{U} = \mathbf{U}(\mathbf{C}(t))$ . Для этого нами используется детальная биохимическая модель размножения ВИЧ-1 в инфицированной клетке.

### 3. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ РЕПЛИКАЦИИ ВИЧ

Моделирование действия антиретровирусных препаратов основано на модификации модели внутриклеточной репликации ВИЧ [13, 14]. Схема процессов модели, на которые воздействуют лекарственные препараты, рассматриваемые в данной работе, представлена на рис. 1. Цикл внутриклеточной репликации состоит из ранних стадий инфицирования клетки, приводящих к встраиванию вирусной ДНК в хромосому клетки, и поздних стадий репликации вируса, приводящих к появлению и созреванию новых вирусных частиц. К ранним стадиям относятся: заражение свободными вирусными частицами  $[V_{free}]$ , которые переходят в связанное с рецепторами на мембране клетки состояние  $[V_{bound}]$ , распаковка из них молекул вирусной РНК  $[RNA_{cor}]$ , которая превращается в вирусную ДНК  $[DNA_{cor}]$  (процесс обратной транскрипции), которая затем проникает в ядро клетки  $[DNA_{nuc}]$  и интегрируется в хромосому  $[DNA_{int}]$ . К финальным процессам относятся: созревание отпочковавшихся новых вирусных частиц  $[V_{bud}]$  в полноценные вирусные частицы  $[V_{mat}]$ , которые способны инфицировать другие клетки. Действие первого типа препаратов (ингибиторы обратной транскрипции, RTIs) заключается в уменьшении скорости обратной транскрипции  $k_{RT}$ , второго типа препаратов (ингибиторы протеазы, PIs) — в уменьшении скорости созревания  $k_{mat}$ . В работе рассматриваются три препарата: два ингибитора обратной транскрипции (ЗТС, AZT), один ингибитор протеазы (RTV). Детерминистическая версия модели состоит из 24 обыкновенных дифференциальных уравнений с 51 параметром (постоянными коэффициентами), стохастическая — в виде марковской цепи из 51 процесса (событий, приводящих к изменению значений переменных модели). Переменные внутриклеточной модели, используемые в дальнейшем для моделирования фармакодинамики лекарств:

$$\mathbf{X}(t) = [[V_{free}](t), \dots, [DNA_{int}](t), \dots, [V_{bud}](t), [V_{mat}](t)]^T.$$

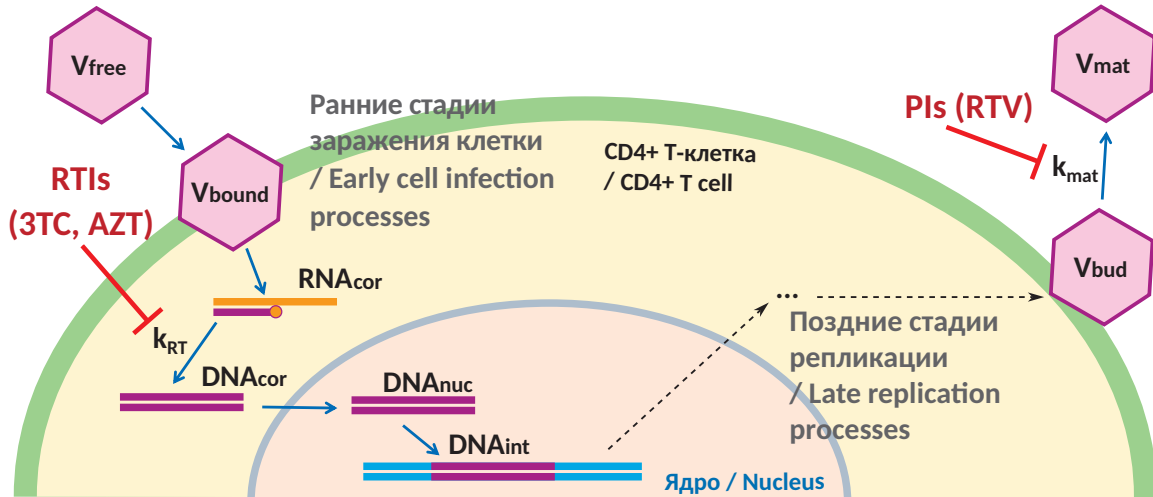


Рис. 1. Схема процессов модели внутриклеточной репликации ВИЧ. На схеме представлены переменные модели и процессы, относящиеся к ранним стадиям инфицирования клетки, а также созревание новых вирусных частиц. Т-образными стрелками обозначено действие двух типов лекарств: ингибиторы обратной транскрипции (RTIs) уменьшают скорость обратной транскрипции  $k_{RT}$ , ингибиторы протеазы (PIs) уменьшают скорость созревания вирусных частиц  $k_{mat}$ . Адаптировано из [13].

FIG. 1. Schematic diagram of the processes in the HIV intracellular replication model. The diagram shows the model variables and processes related to the early stages of cell infection, as well as the maturation of new viral particles. The T-shaped arrows indicate the action of two types of drugs: reverse transcription inhibitors (RTIs) reduce the rate of reverse transcription  $k_{RT}$  and protease inhibitors (PIs) reduce the rate of viral particle maturation  $k_{mat}$ . Adapted from [13].

В дальнейшем для расчета эффективности лекарств потребуется вычисление распределений вероятности переменных в определенный момент времени. Для аппроксимации распределений можно использовать ансамбль большого числа реализаций марковской цепи, который можно получить численно с помощью методов Монте-Карло [13]. С другой стороны, эволюция совместного распределения вероятностей состояния переменных модели на основе марковской цепи с дискретным пространством состояний и непрерывным временем определяется основным кинетическим уравнением (уравнениями Колмогорова):

$$\frac{d\mathbf{P}(\mathbf{x}, t)}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{P}(\mathbf{x}, t),$$

где  $\mathbf{P}(\mathbf{x}, t) = P(\mathbf{X}(t) = \mathbf{x})$  — вероятность того, что переменные модели  $\mathbf{X}(t)$  принимают значения  $\mathbf{x}$  в момент времени  $t$ ,  $\mathbf{A}$  — матрица переходов, связанная с интенсивностями процессов марковской цепи. Если число состояний, которые могут принимать  $m$  переменных модели, ограничено (целые значения от 0 до  $n - 1$ ), то задача сводится к решению  $n^m$  обыкновенных дифференциальных уравнений. Для дальнейших расчетов ранних стадий заражения клетки малым числом вирусных частиц система составляет  $6^6$  уравнений. Использование основного кинетического уравнения по сравнению с расчетом ансамбля реализаций марковской цепи предпочтительно с точки зрения скорости вычислений и гладкости функционала невязки между решением модели и экспериментальными данными для надежного решения задачи идентификации параметров.

Для программной реализации численных расчетов использовались пакеты на языке *Julia*. Для решения детерминистических моделей ВИЧ-инфекции и внутриклеточной репликации ВИЧ использовался пакет *DifferentialEquations*. Для численного решения стохастической версии модели на основе марковской цепи методами Монте-Карло использовался пакет *JumpProcesses*. Для расчета эволюции распределения вероятностей состояния переменных стохастической версии модели

с помощью основного кинетического уравнения использовался пакет *FiniteStateProjection*. Для решения задачи идентификации параметров внутриклеточной фармакодинамики по экспериментальным данным использовались алгоритмы нелинейной оптимизации, реализованные в пакете *OptimizationNLopt*.

#### 4. ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ

**4.1. Ингибиторы обратной транскрипции.** Для описания действия ингибиторов обратной транскрипции (ЗТС, АЗТ) на скорость обратной транскрипции  $k_{RT}$  использовалась следующая параметризация:

$$k_{RT}^*(C_{ЗТС}, C_{АЗТ}) = k_{RT} \frac{1}{1 + \left(\frac{C_{ЗТС}}{[IC50_{ЗТС}]}\right)^{m_{ЗТС}}} \frac{1}{1 + \left(\frac{C_{АЗТ}}{[IC50_{АЗТ}]}\right)^{m_{АЗТ}}}, \quad (4.1)$$

где  $C_i$  — внутриклеточные концентрации  $i$ -го препарата,  $[IC50_i]$  — значение концентрации  $i$ -го препарата, при которой исходная скорость  $k_{RT}$  снижается на 50% (при применении только одного препарата),  $m_i$  — значение параметра функции Хилла для  $i$ -го препарата;  $i \in \{ЗТС, АЗТ\}$ .

Для идентификации значений параметров в уравнении (4.1) использовались экспериментальные данные по эффективности препаратов из статьи [9]. Данные представляют собой кривые эффективности, то есть зависимости эффективности лекарства в подавлении вирусного размножения от концентрации используемого препарата (при монотерапии). Под эффективностью ингибитора обратной транскриптазы  $i$  с концентрацией  $C_i$  понимается величина

$$\Phi_{eff}(C_i) = 1 - \frac{\Phi_{inf}(C_i)}{\Phi_{inf}(0)}, \quad \Phi_{inf} = P([DNA_{int}](t = T) > 0), \quad (4.2)$$

выражающаяся через функционал от решения модели  $\Phi_{inf} = \Phi_{inf}(C_i)$ , равный вероятности инфицирования клетки, то есть доле инфицированных клеток в культуре. Вероятность инфицирования клетки оценивается с помощью стохастической версии модели на основе марковской цепи как вероятность интеграции в хромосому клетки как минимум одной вирусной ДНК за цикл репликации длительностью  $T = 36$  ч.

В культуре клеток отдельная клетка может быть инфицирована разным числом вирусных частиц  $[V_{free}](t = 0)$ , которое может быть описано распределением Пуассона:

$$[V_{free}](0) \sim Poisson(a). \quad (4.3)$$

При значении параметра распределения Пуассона  $a = 0,8$ , вероятность продуктивного инфицирования клеток  $\Phi_{inf}(0) \approx 0,3$ , что соответствует условиям экспериментального метода, детали которого приводятся в статье [18] (без добавления лекарственных препаратов используемое в эксперименте количество вирусных частиц приводило к заражению приблизительно 30% клеток-мишеней в культуре клеток).

В работе [9] показано, что совместное действие препаратов ЗТС и АЗТ осуществляется независимо, что позволяет параметризовать их совместное действие в виде произведения функций Хилла, как это сделано в уравнении (4.1).

**4.2. Ингибитор протеаз.** Для описания действия ингибитора протеазы (RTV) на скорость созревания  $k_{mat}$  использовалась следующая параметризация:

$$k_{mat}^*(C_{RTV}) = k_{mat} \frac{1}{1 + \left(\frac{C_{RTV}}{[IC50_{RTV_1}]}\right)^{m_{RTV_1}}} \frac{1}{1 + \left(\frac{C_{RTV}}{[IC50_{RTV_2}]}\right)^{m_{RTV_2}}}, \quad (4.4)$$

где  $C_{RTV}$  — внутриклеточная концентрация RTV,  $[IC50_{RTV_1}]$ ,  $[IC50_{RTV_2}]$ ,  $m_{RTV_1}$ ,  $m_{RTV_2}$  — значения параметров произведения двух функций Хилла, подходящего для описания кривой эффективности препарата RTV, характеризующейся наличием двух фаз [17].

Для идентификации значений параметров в уравнении (4.4) использовались экспериментальные данные по эффективности RTV из статьи [9]. Для оценки эффективности ингибитора протеазы использовалась процедура, состоящая из двух стадий: первый этап (трансфекции), на котором добавлялось лекарство, в результате чего часть произведенных клетками вирусных частиц

оказывалась не созревшей, и второй этап инфицирования этими вирусами культуры клеток-мишеней для оценки доли инфицированных клеток.

Таким образом, на первом этапе оценивалась доля полноценных созревших вирусных частиц  $\varepsilon(C_{RTV})$ , которые были сгенерированы при концентрации лекарства  $C_{RTV}$ :

$$\varepsilon(C_{RTV}) = \frac{\Phi_{total}(C_{RTV})}{\Phi_{total}(0)}, \quad \Phi_{total} = \int_0^T k_{mat}[V_{bud}](t)dt, \quad (4.5)$$

где используется функционал  $\Phi_{total} = \Phi_{total}(C_{RTV})$ , означающий суммарное количество произведенных за цикл репликации полноценных вирусных частиц, оцениваемый по решению детерминистической версии модели с фиксированным референсным начальным условием  $[V_{free}(0)] = 4$ .

На втором этапе оценивалась эффективность препарата через долю инфицированных клеток-мишеней, так же как и для ингибиторов обратной транскриптазы, по формуле (4.2), однако с другим начальным условием стохастической версии модели:

$$[V_{free}](0) \sim Poisson(a \cdot \varepsilon(C_{RTV})), \quad (4.6)$$

где  $a = 0,8$ , а  $\varepsilon(C_{RTV})$  определяется уравнением (4.5), что позволяет учесть то, что только полноценные созревшие вирусные частицы способны инфицировать клетки-мишени.

**4.3. Параметризация функций управления.** Задача идентификации параметров внутриклеточной фармакодинамики  $i$ -го препарата  $\mathbf{p}_i$  по экспериментальным кривым эффективности монотерапии ставилась как задача минимизации функционала квадратичных отклонений  $\Phi_{LS}^{(i)}$ :

$$\hat{\mathbf{p}}_i = \arg \max_{\substack{\mathbf{p}_i \\ p_{ij} > 0}} \Phi_{LS}^{(i)}(\mathbf{p}_i) = \sum_{k=1}^{n_{obs}^{(i)}} \left( \Phi_{eff}(C_{i,k}) - \Phi_{eff}^{exp}(C_{i,k}) \right)^2,$$

где  $\hat{\mathbf{p}}_i$  — точечная оценка параметров,  $\Phi_{eff}(C_{i,k})$  и  $\Phi_{eff}^{exp}(C_{i,k})$  — предсказанное моделью и наблюдаемое в экспериментах (медианное) значение эффективности препарата  $i$  с концентрацией  $C_{i,k}$ , соответственно.

Результаты идентификации параметров модели эффективности монотерапии для каждого из трех препаратов представлены в таб. 2 и на рис. 2. Оценка неопределенности значений параметров, связанной с уровнем изменчивости экспериментальных данных, была выполнена методом параметрического бутстрепа. Анализ ансамбля кривых эффективности различных препаратов в клетках разных пациентов из статьи [9] позволяет предположить, что величины  $\ln \left( \Phi_{eff}^{exp}(C_{i,k}) \right)^{-1}$  имеют нормальное распределение с дисперсией 0,085<sup>2</sup> для фиксированной  $C_{i,k}$ . Задача оптимизации решалась повторно для различных кривых эффективности, сэмплированных из указанного распределения. В качестве интервальной оценки параметров приводятся 95%-е доверительные интервалы, рассчитанные как 2,5% и 97,5% перцентили полученных в рамках бутстрепа значений параметров. Полученные распределения параметров фармакодинамики ЗТС и AZT близки к нормальным и симметричным относительно точечной оценки, а распределения и интервальные оценки параметров препарата RTV — менее симметричны. Кривая эффективности ЗТС приближается не очень точно в области высоких концентраций препарата, что, при необходимости, можно устранить с помощью перехода к бифазовой параметризации в виде произведения двух функций Хилла с четырьмя параметрами, как это сделано для препарата RTV. Относительная неопределенность (отношение ширины доверительных интервалов к точечной оценке) значений параметров  $[IC50_i]$  (связанных с расположением центра кривой эффективности), в основном, меньше, чем для параметров  $m_i$  (связанных с формой кривой), за исключением параметров  $[IC50_{RTV_1}]$  и  $m_{RTV_1}$ , связанных с параметризацией формы кривой в области высоких концентраций препарата.

На основе идентифицированной по экспериментальным данным модели внутриклеточной фармакодинамики препаратов можно получить функции управления  $u_1, u_2$ , использующиеся в модели системной динамики ВИЧ-инфекции, представленной в разделе 2. Функция  $u_1$  описывает влияние совместного действия препаратов на вероятность инфицирования клеток вирусными

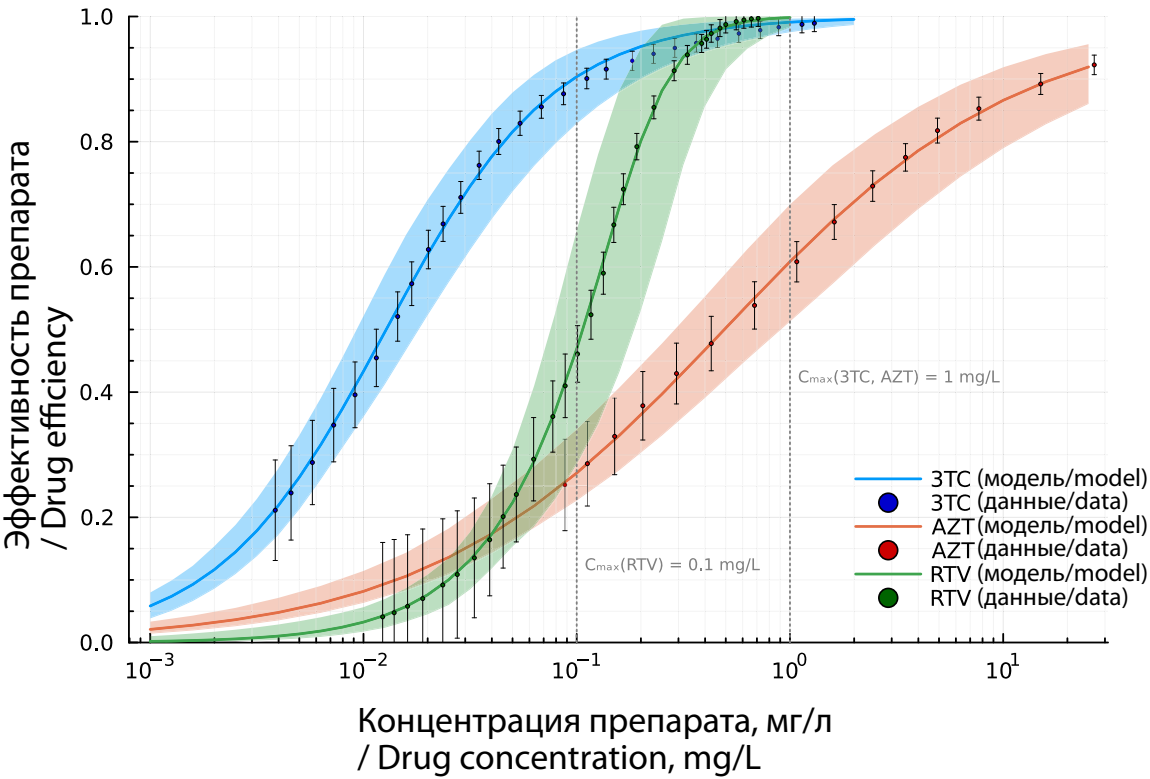


Рис. 2. Результат идентификации параметров модели внутриклеточной фармакодинамики по кривым эффективности монотерапии для трех препаратов (ЗТС, АЗТ, РТВ). Предсказания модели представлены значениями функционала  $\Phi_{eff}(C_i)$ , соответствующими точечным оценкам параметров (сплошные линии) и 95%-м доверительным интервалам (полупрозрачные области). Для экспериментальных данных приведены медианные значения и оценка их неопределенности (стандартное отклонение), рассчитанные по оцифрованным данным из статьи [9]. Вертикальными линиями обозначены максимальные значения концентрации препаратов в крови согласно данным фармакокинетики из статьи [7]. Точечные и интервальные оценки параметров представлены в таб. 2.

FIG. 2. Result of identifying the parameters of the intracellular pharmacodynamics model based on the monotherapy efficiency curves for three drugs (3TC, AZT, RTV). The model predictions are represented by the values of the  $\Phi_{eff}(C_i)$  functional corresponding to the point estimates of the parameters (solid lines) and 95% confidence intervals (translucent areas). For the experimental data, the median values and their uncertainty estimate (standard deviation) are presented, calculated using the digitized data from [9]. The vertical lines indicate the maximum values of drug concentrations in the blood according to the pharmacokinetic data from [7]. Point and interval estimates of the parameters are presented in Tab. 2.

| Параметр / Parameter                | $[IC50_{3TC}]$ | $[IC50_{AZT}]$ | $[IC50_{RTV_1}]$ | $[IC50_{RTV_2}]$ |
|-------------------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| Точечная оценка / Point estimate    | 0,004          | 0,064          | 0,17             | 0,029            |
| 95%-й д. интервал / 95% c. interval | (0,003, 0,005) | (0,035, 0,093) | (0,09, 0,3)      | (0,023, 0,043)   |
| Параметр / Parameter                | $m_{3TC}$      | $m_{AZT}$      | $m_{RTV_1}$      | $m_{RTV_2}$      |
| Точечная оценка / Point estimate    | 1,09           | 0,62           | 2,17             | 1,27             |
| 95%-й д. интервал / 95% c. interval | (0,92, 1,28)   | (0,52, 0,7)    | (1,2, 5,4)       | (0,73, 1,65)     |

ТАБ. 2. Точечные и интервальные оценки параметров внутриклеточной фармакодинамики.  
TAB. 2. Point and interval estimates of intracellular pharmacodynamic parameters.

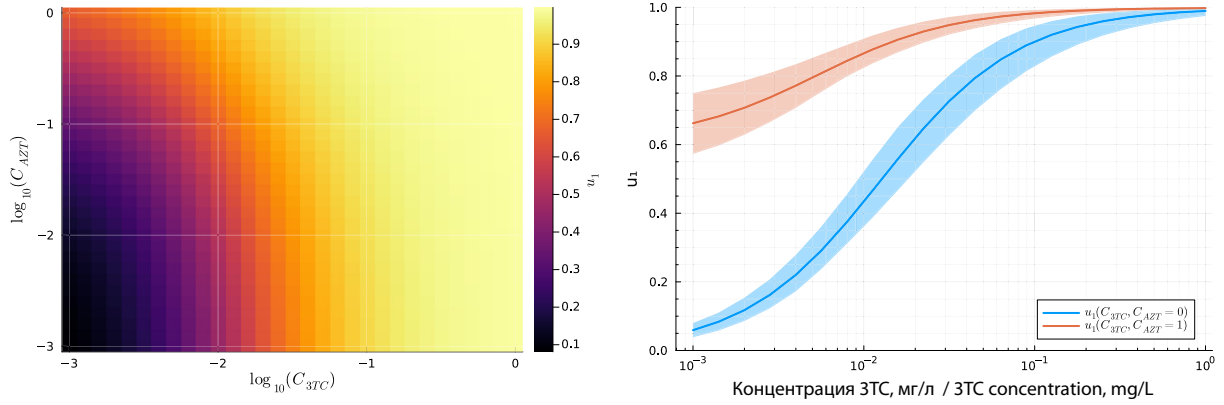


Рис. 3. Иллюстрация предсказанных значений управляющей функции  $u_1$  для разных концентраций препаратов ЗТС и AZT, варьируемых в пределах наблюдаемых в крови концентраций при стандартном приеме лекарств. Справа приводится диапазон неопределенности (95%-е доверительные области) для отдельных кривых, связанный с бутстреп-распределением фармакодинамических параметров.

FIG. 3. Illustration of predicted values of the control function  $u_1$  for different concentrations of 3TC and AZT, varying within the range of observed blood concentrations during standard drug therapy. The uncertainty range (95% confidence intervals) for individual curves, associated with the bootstrap distribution of the pharmacodynamic parameters, is shown on the right.

частицами, а функция  $u_2$  — влияние на количество произведенной инфицированной клеткой новых полноценных вирусных частиц. Функция  $u_1$ , таким образом, зависит от концентраций ингибиторов обратной транскриптазы ЗТС и AZT:  $u_1 = u_1(C_{3TC}, C_{AZT})$ . В исходной работе [7] предполагалось, что функция  $u_2$  зависит только от концентрации ингибитора протеазы RTV, однако, как видно из схемы процессов внутриклеточной репликации (рис. 1), на количество созревших вирусных частиц должны влиять оба типа препаратов. Таким образом, в данной работе  $u_2 = u_2(C_{3TC}, C_{AZT}, C_{RTV})$ . Значения  $u_1, u_2$  рассчитываются следующим образом:

$$u_1(C_{3TC}, C_{AZT}) = 1 - \frac{\Phi_{inf}(C_{3TC}, C_{AZT})}{\Phi_{inf}(0, 0)}, \quad u_2(C_{3TC}, C_{AZT}, C_{RTV}) = 1 - \frac{\Phi_{total}(C_{3TC}, C_{AZT}, C_{RTV})}{\Phi_{total}(0, 0, 0)}, \quad (4.7)$$

где, как и ранее, функционал  $\Phi_{inf} = \Phi_{inf}(C_{3TC}, C_{AZT})$ , означающий вероятность инфицирования клетки под действием лекарств, рассчитывается с помощью стохастической версии модели, а функционал  $\Phi_{total} = \Phi_{total}(C_{3TC}, C_{AZT}, C_{RTV})$ , означающий суммарное число созревших за цикл репликации вирусных частиц под действием лекарств, рассчитывается на основе детерминистической версии модели.

Иллюстрация предсказанных моделью значений управляющих функций  $u_1, u_2$  от концентраций трех лекарственных препаратов представлена на рис. 3-4. Совместная терапия ингибиторами обратной транскриптазы приводит к эффективному снижению вероятности инфицирования клеток вирусными частицами (рис. 3). На рис. 4 показаны зависимости  $u_2$  для нескольких случаев: монотерапия препаратом RTV (слева) и препаратом ЗТС (справа), а также добавление по одному других препаратов или добавление одновременно двух других препаратов в концентрации, равной  $C_{max}/2$  для данного лекарства. Комбинация нескольких препаратов позволяет достичь полного подавления размножения вирусных частиц в инфицированной клетке.

## 5. Модельная оценка эффективности стандартной терапии

Для оценки эффективности стандартной терапии были использованы уравнения фармакокинетики  $C_i(t)$  рассматриваемых препаратов  $i \in \{3TC, AZT, RTV\}$  из работы [7], описывающие

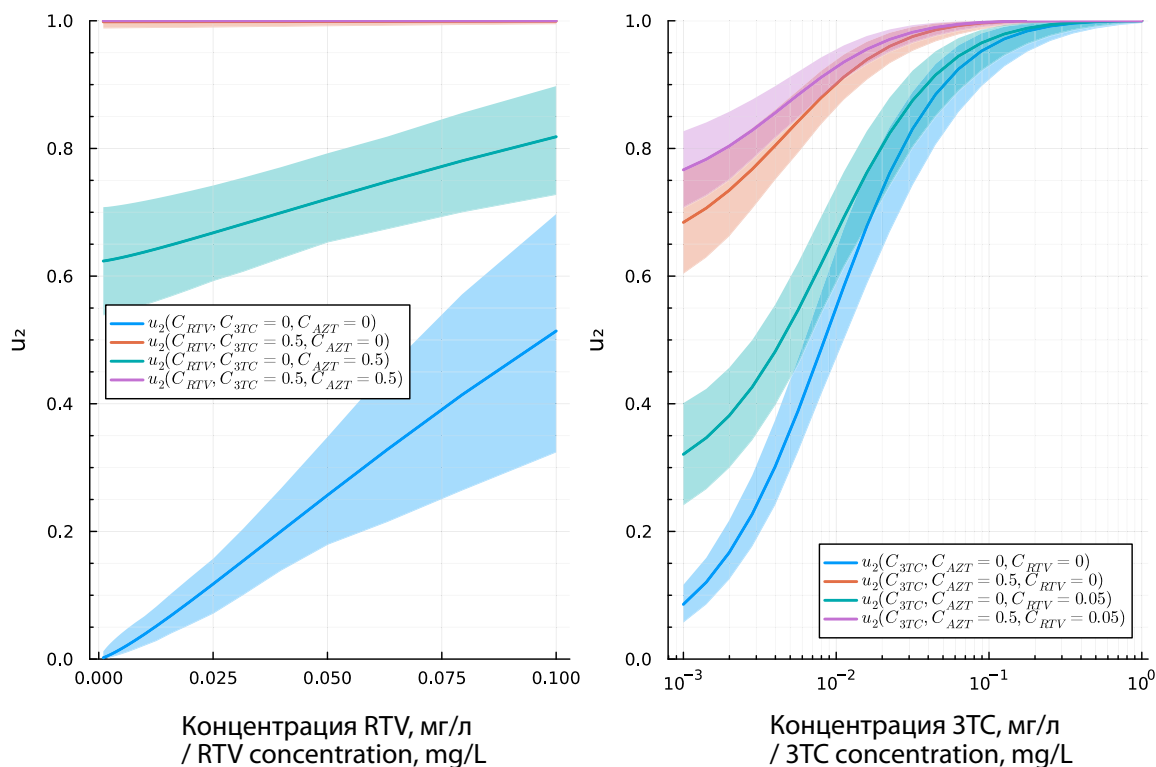


Рис. 4. Иллюстрация предсказанных значений управляющей функции  $u_2$  для разных концентраций трех лекарственных препаратов, варьируемых в пределах наблюдаемых в крови концентраций при стандартном приеме лекарств. Полупрозрачные диапазоны соответствуют 95%-м доверительным областям значений  $u_2$ , связанным с бутстреп-распределением фармакодинамических параметров.

FIG. 4. Illustration of predicted values of the control function  $u_2$  for different concentrations of three drugs, varying within the range of observed blood concentrations during standard drug therapy. The translucent ranges correspond to the 95% confidence intervals of the  $u_2$  values associated with the bootstrap distribution of the pharmacodynamic parameters.

концентрацию препаратов в крови на интервале  $t_l < t < t_{l+1}$  между их приемом:

$$C_i(t) = C_i(t_l)e^{-k_e^i(t-t_l)} + \frac{F_i D_i}{V_c^i} \frac{k_a^i}{k_a^i - k_e^i} \left( e^{-k_e^i(t-t_l)} - e^{-k_a^i(t-t_l)} \right), \quad (5.1)$$

где  $t_l$  — время  $l$ -го по счету приема  $i$ -го препарата с дозой  $D_i$ ,  $F_i$  — абсолютная биодоступность,  $k_a^i$  — скорость абсорбции,  $k_e^i = Cl_i/V_c^i$  — константа скорости выведения  $i$ -го препарата, выражающаяся через клиренс  $Cl_i$  и объем распределения  $V_c^i$ ,  $C_i(t_0) = 0$ . Параметры модели для трех лекарств приведены в работе [7] и соответствуют рекомендациям по приему этих лекарств, препараты принимаются дважды в день со стандартными дозами  $D_i$ . Кинетика концентраций препаратов в крови  $C_i(t)$  в течение первых суток приема вместе с соответствующими значениями эффективности препаратов (управляющих функций  $u_1(t)$ ,  $u_2(t)$ ), предсказанными внутриклеточной фармакодинамической моделью, показана на рис. 5.

Течение ВИЧ-1 инфекции отличается разнообразием вариантов динамики (фенотипов инфекции), которые отражают отличия в иммунном статусе пациентов, эффективности контроля вирусной нагрузки, и скорости развития иммунодефицита. Эти различия проявляются и в отклике на лечебные воздействия, однако количественные характеристики и их связь с различиями в параметрах взаимодействия системы «ВИЧ — организм хозяина» могут быть изучены только с помощью математических моделей [19].

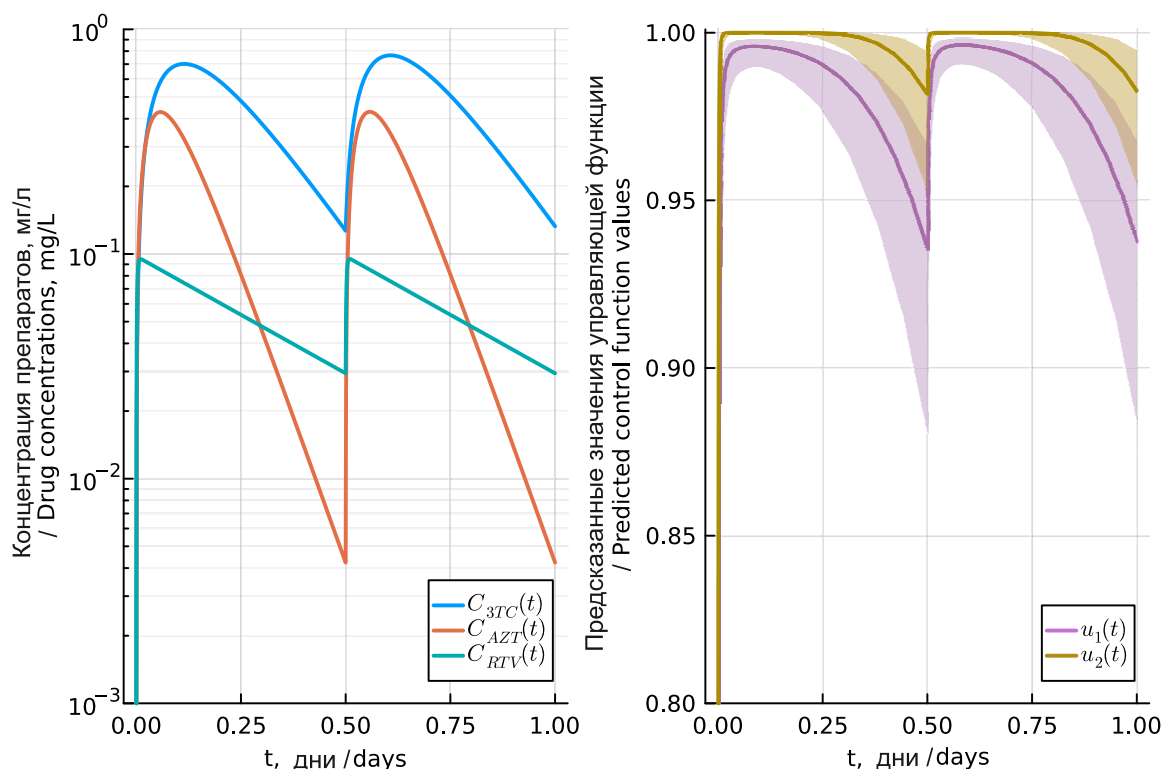


РИС. 5. Слева: кинетика концентраций препаратов в крови  $C_i(t)$  в течение первых суток приема. Справа: соответствующие значения эффективности препаратов (управляющих функций  $u_1(t)$ ,  $u_2(t)$ ), предсказанные внутриклеточной фармакодинамической моделью. Для значений управляющих функций указаны 95%-е доверительные области, связанные со степенью неопределенности фармакодинамических параметров.

FIG. 5. Left: kinetics of drug concentrations in the blood  $C_i(t)$  during the first day of therapy. Right: corresponding values of drug efficiency (control functions  $u_1(t)$ ,  $u_2(t)$ ), predicted by the intracellular pharmacodynamic model. 95% confidence intervals associated with the degree of uncertainty of the pharmacodynamic parameters are shown for the control function values.

Стандартный режим применения антиретровирусных препаратов не учитывает индивидуальных различий в течении инфекции у ВИЧ-инфицированных, которое может отклоняться от стандартного в сторону быстрого (категория быстрых прогрессоров) до медленного (категория непрогрессоров). С использованием модели системной динамики ВИЧ-1 инфекции нами исследованы характеристики эффективности по критериям снижения вирусной нагрузки ( $Y_1 + Y_2$ ), повышения уровня Т-клеток ( $Y_3$ ) и выраженности побочных эффектов  $S_E$  для данных трех вариантов динамики инфекции. Данным трем вариантам (фенотипам) течения инфекции соответствуют различающиеся наборы параметров модели [7]. В численных расчетах, представленных ниже, терапия начинается на стадии хронической инфекции при снижении уровня Т-клеток ниже 350 клеток на  $\text{мм}^3$  (момент времени  $t_{start}$ ). Считаем, что продолжение терапии целесообразно, пока уровень Т-клеток поддерживается выше критического порога — 200 клеток на  $\text{мм}^3$  (момент времени  $t_{end}$ ). Для оценки меры снижения вирусной нагрузки на протяжении применения терапии  $T_{exp} = t_{end} - t_{start}$  используется функционал интегральной вирусной нагрузки  $V_{AUC}(\mathbf{Y}(\mathbf{C})) = \int_{t_{start}}^{t_{end}} (Y_1(t) + Y_2(t)) dt$ . Интегральная выраженность побочных эффектов при неизменном (стандартном) режиме применения препаратов пропорциональна длительности терапии  $T_{exp}$ .

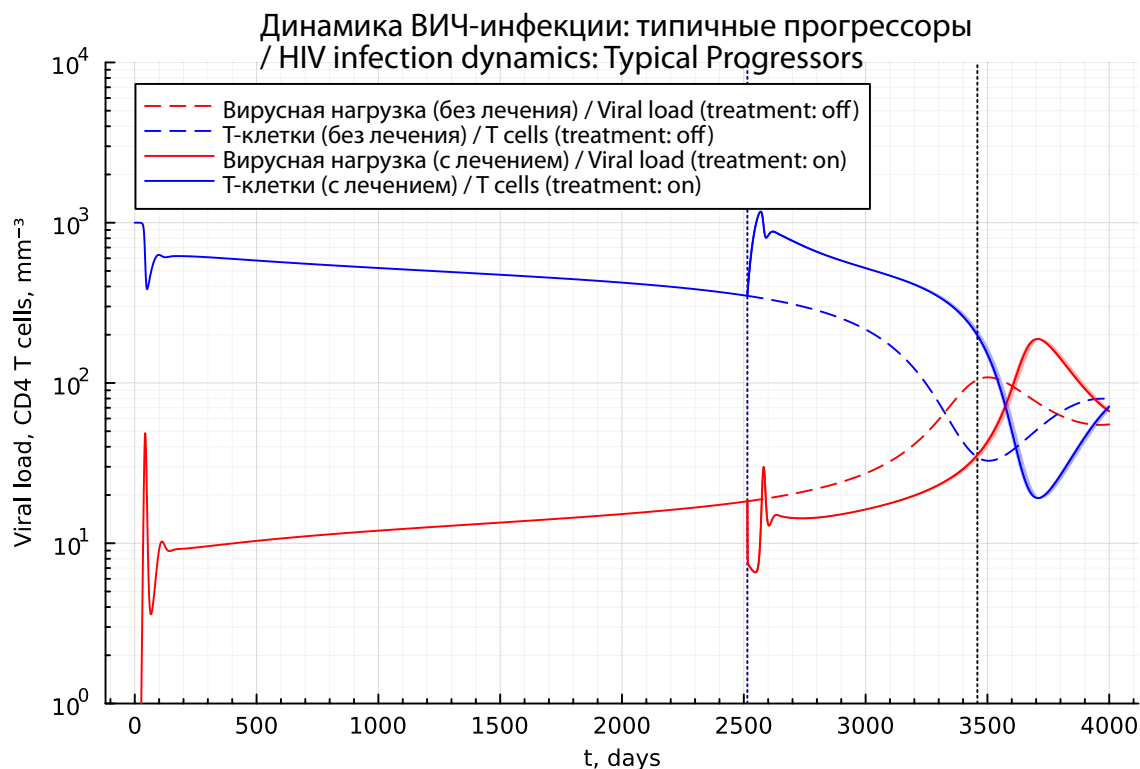


Рис. 6. Динамика ВИЧ-инфекции у типичных прогрессоров (уровень Т-клеток и вирусной нагрузки). Начало терапии  $t_{start}$  обозначено темно-синей пунктирной линией. Момент времени  $t_{end}$ , когда терапия перестает быть целесообразной, показан черной пунктирной линией. Доверительные области, связанные с неопределенностью параметров фармакодинамики, представлены полупрозрачными трубками.

FIG. 6. HIV infection dynamics for typical progressors (T-cell and viral load levels). The start of therapy,  $t_{start}$ , is indicated by the dark blue dotted line. The point in time,  $t_{end}$ , when therapy is no longer feasible, is shown by the black dotted line. Confidence regions associated with the uncertainty of the pharmacodynamic parameters are represented by translucent tubes.

**5.1. Динамика инфекции у типичных прогрессоров.** Динамика ВИЧ-инфекции у типичных прогрессоров показана на рис. 6. Стандартный режим терапии позволяет поддерживать уровень Т-клеток выше необходимого уровня со сниженной вирусной нагрузки в течение  $T_{exp} = 944$  суток. Интегральная вирусная нагрузка за период  $T_{exp}$  составляет  $17,1 \cdot 10^3$  частиц·сутки/мм<sup>3</sup>, без терапии она составляла бы  $35,1 \cdot 10^3$  частиц·сутки/мм<sup>3</sup>.

**5.2. Динамика инфекции у быстрых прогрессоров.** Динамика ВИЧ-инфекции у быстрых прогрессоров показана на рис. 7. Стандартный режим терапии позволяет поддерживать уровень Т-клеток выше необходимого уровня со сниженной вирусной нагрузки в течение  $T_{exp} = 922$  суток. Интегральная вирусная нагрузка за период  $T_{exp}$  составляет  $15,8 \cdot 10^3$  частиц·сутки/мм<sup>3</sup>, без терапии она составляла бы  $24,9 \cdot 10^3$  частиц·сутки/мм<sup>3</sup>.

**5.3. Динамика инфекции у непрогрессоров.** Динамика ВИЧ-инфекции у непрогрессоров показана на рис. 8. Стандартный режим терапии позволяет поддерживать уровень Т-клеток выше необходимого уровня со сниженной вирусной нагрузки в течение  $T_{exp} = 158$  суток. Интегральная вирусная нагрузка за период  $T_{exp}$  составляет  $6,7 \cdot 10^3$  частиц·сутки/мм<sup>3</sup>, без терапии она составляла бы  $14,3 \cdot 10^3$  частиц·сутки/мм<sup>3</sup>.

В таб. 3 представлена сравнительная таблица характеристик эффективности терапии для трех фенотипов инфекции. Видно, что наибольшее снижение интегральной вирусной нагрузки реализуется у непрогрессоров, однако период стандартной терапии, позволяющий поддерживать

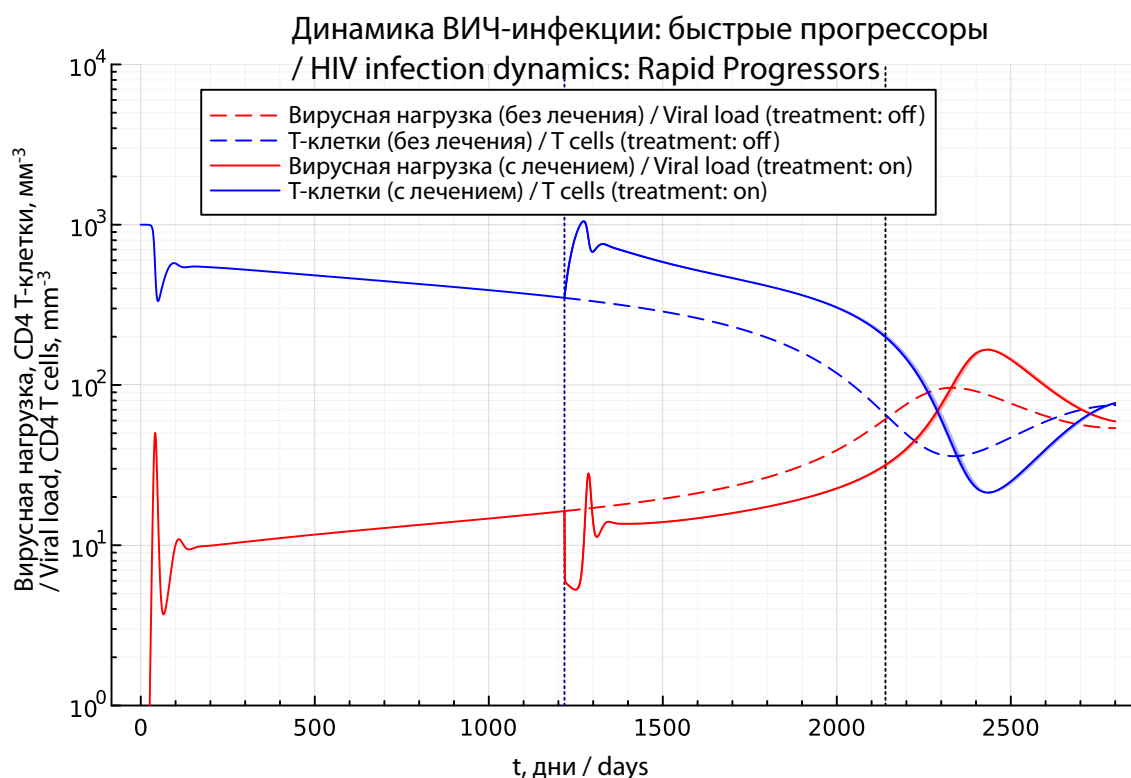


РИС. 7. Динамика ВИЧ-инфекции у быстрых прогрессоров (уровень Т-клеток и вирусной нагрузки). Начало терапии  $t_{start}$  обозначено темно-синей пунктирной линией. Момент времени  $t_{end}$ , когда терапия перестает быть целесообразной, показан черной пунктирной линией. Доверительные области, связанные с неопределенностью параметров фармакодинамики, представлены полупрозрачными трубками.

FIG. 7. HIV infection dynamics for rapid progressors (T-cell and viral load levels). The start of therapy,  $t_{start}$ , is indicated by the dark blue dotted line. The point in time,  $t_{end}$ , when therapy is no longer feasible, is shown by the black dotted line. Confidence regions associated with the uncertainty of the pharmacodynamic parameters are represented by translucent tubes.

|                          | Типичные прогрессоры<br>/ Typical progressors | Быстрые прогрессоры<br>/ Rapid progressor | Непрогрессоры<br>/ Nonprogressors |
|--------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
| $T_{exp}$ , сутки (days) | 944 (935, 959)                                | 922 (916, 932)                            | 158 (157, 160)                    |
| $V_{AUC}(C)/V_{AUC}(0)$  | 0,49 (0,48, 0,49)                             | 0,63 (0,626, 0,639)                       | 0,47 (0,46, 0,48)                 |

ТАБ. 3. Характеристики эффективности стандартной терапии для трех фенотипов инфекции. В скобках указаны 95%-е доверительные интервалы.

ТАБ. 3. Efficiency characteristics of standard therapy for three infection phenotypes. 95% confidence intervals are shown in parentheses.

концентрацию Т-клеток выше критического уровня, составляет всего 5 месяцев. Для быстрых прогрессоров, напротив, стандартный режим терапии приводит к наименьшему снижению интегральной вирусной нагрузки, однако позволяет поддерживать уровень Т-клеток выше необходимого 2,5 года. Более эффективное воздействие стандартного режима терапии наблюдается у типичных прогрессоров, с большим снижением вирусной нагрузки и более долгим поддержанием концентрации Т-клеток выше критического уровня.

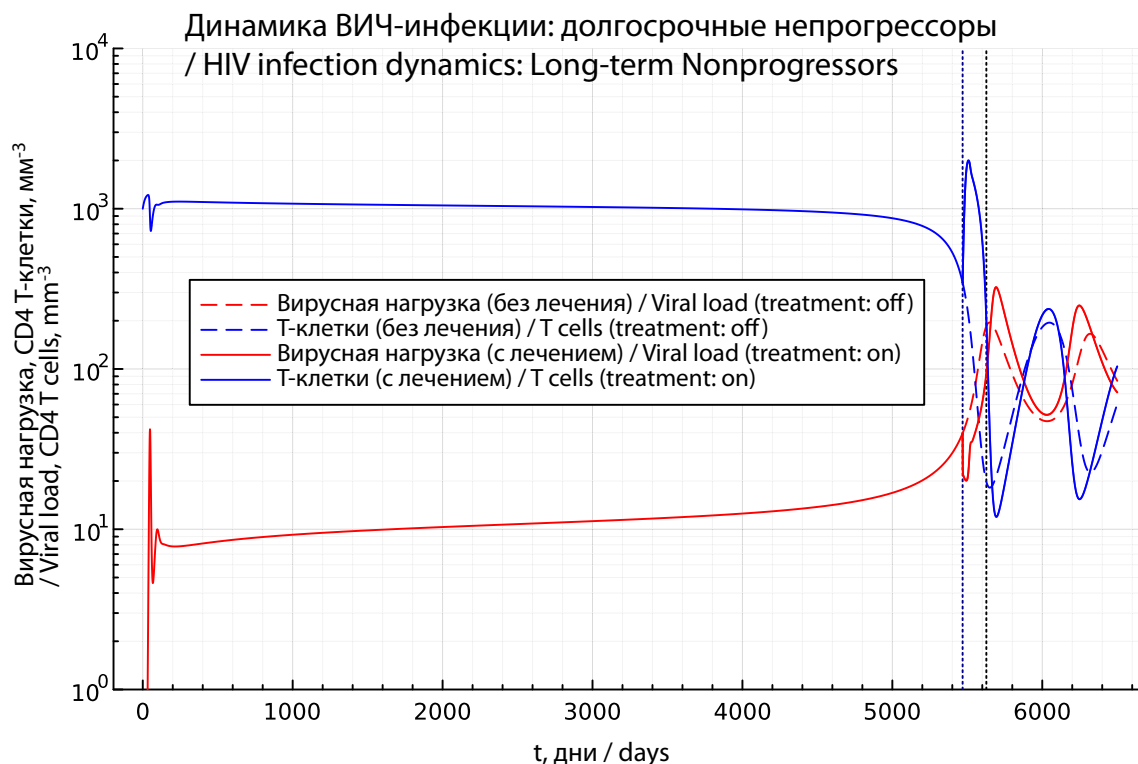


Рис. 8. Динамика ВИЧ-инфекции у непрогрессоров (уровень Т-клеток и вирусной нагрузки). Начало терапии  $t_{start}$  обозначено темно-синей пунктирной линией. Момент времени  $t_{end}$ , когда терапия перестает быть целесообразной, показан черной пунктирной линией. Доверительные области, связанные с неопределенностью параметров фармакодинамики, малы и визуально не различимы.

FIG. 8. HIV infection dynamics for nonprogressors (T-cell and viral load levels). The start of therapy,  $t_{start}$ , is indicated by the dark blue dotted line. The point in time,  $t_{end}$ , when therapy is no longer feasible, is shown by the black dotted line. Confidence regions associated with the uncertainty of the pharmacodynamic parameters are small and not visually distinguishable.

## 6. ВЫВОДЫ

Актуальной задачей для лечения ВИЧ-1 инфекции является разработка персонализированных подходов к схемам применения антиретровирусных и иммуномодулирующих препаратов [11, 16]. В силу сложности и нелинейности процессов взаимодействия ВИЧ-1 и организма человека, необходимо построение механизменных моделей, учитывающих физические, химические и биологические процессы, опосредующие данное взаимодействие.

В представленной работе впервые была выполнена идентификация параметров для функций, описывающих действие антиретровирусных препаратов внутри клетки. Для этого использовалась разработанная нами модель внутриклеточного размножения ВИЧ-1. Применение полученных параметризаций в модели системной динамики ВИЧ-1 инфекции позволило определить целесообразность использования стандартного режима антиретровирусной терапии в случае, когда динамика инфекционного заболевания качественно отличается от стандартной.

Для типичных прогрессоров стандартный режим терапии на основе трех рассмотренных противовирусных препаратов (ЗТС, AZT, RTV) с использованием идентифицированных параметров фармакодинамики позволяет поддерживать уровень CD4<sup>+</sup> Т-клеток выше критического, равного 200 клеток/мм<sup>3</sup>, в течение 944 суток, таким образом отодвигая время наступления фазы СПИД на 2,7 два года с начала терапии, одновременно снижая при этом уровень интегральной вирусной нагрузки в 2 раза.

Для быстрых прогрессоров стандартный режим терапии на основе трех рассмотренных противовирусных препаратов (ЗТС, AZT, RTV) с использованием идентифицированных параметров фармакодинамики позволяет поддерживать уровень CD4+ Т-клеток выше критического в течение 922 суток, таким образом отдаляя время наступления фазы СПИД на 2,6 года, одновременно снижая при этом уровень интегральной вирусной нагрузки в 1,6 раза.

Для непрогрессоров стандартный режим терапии на основе трех рассмотренных противовирусных препаратов (ЗТС, AZT, RTV) с использованием идентифицированных параметров фармакодинамики позволяет поддерживать уровень CD4+ Т-клеток выше критического в течение 158 суток, таким образом отдаляя время наступления фазы СПИД почти на полгода, одновременно снижая при этом уровень интегральной вирусной нагрузки в более чем в два раза.

Таким образом, результаты моделирования позволяют сделать вывод о том, что рассмотренный режим терапии оказывается наиболее эффективным для пациентов с неблагоприятным фенотипом динамики ВИЧ-инфекции. Анализ чувствительности модели ВИЧ-инфекции показал, что возможная вариабельность величин параметров фармакодинамики рассмотренных препаратов слабо влияет на изменчивость траекторий модели, т. е. динамику течения инфекции. Это свидетельствует о том, что используемая в стандартной терапии дозировка препаратов выбрана таким образом, чтобы их действие было в области максимальной эффективности процесса подавления соответствующих стадий размножения вируса. Можно предположить, что следствием этого могут быть побочные эффекты, уровень которых может быть снижен путем разработки персонализированных режимов терапии с другими концентрациями антиретровирусных препаратов.

Результаты исследования указывают на необходимость учета различий в отклике организма на терапию по критерию эффективности и выраженности побочных эффектов. В целом, это актуализирует задачу подбора индивидуальных схем терапии с помощью методов оптимального управления на основе физиологически обоснованных моделей ВИЧ-1 инфекции в сочетании с корректным описанием фармакокинетики и фармакодинамики антивирусных препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ким А. В., Иванов А. В. Об управлении математической моделью динамики ВИЧ на основе субоптимальных игровых сценариев прерывистой антиретровирусной терапии// Аграр. вестн. Урала. — 2018. — 171, № 4. — С. 17–24.
2. Adams B. M., Banks H. T., Kwon H. D., Tran H. T. Dynamic multidrug therapies for hiv: optimal and sti control approaches// Math. Biosci. Eng. — 2004. — 1, № 2. — С. 223–241. — DOI: [10.3934/mbe.2004.1.223](https://doi.org/10.3934/mbe.2004.1.223).
3. Ali N., Chohan M. I., Ali S. u dp. Analysis of optimal control problem of HIV-1 model of engineered virus// Int. J. Adv. Appl. Sci. — 2019. — 6, № 5. — С. 44–49. — DOI: [10.21833/ijaas.2019.05.008](https://doi.org/10.21833/ijaas.2019.05.008).
4. Attarian A., Tran H. An optimal control approach to structured treatment interruptions for HIV patients: a personalized medicine perspective// Appl. Math. — 2017. — 8. — С. 934–955. — DOI: [10.4236/am.2017.87074](https://doi.org/10.4236/am.2017.87074).
5. Bocharov G., Chereshev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilaguet J., Martinez J., Meyerhans A. Human immunodeficiency virus infection: from biological observations to mechanistic mathematical modelling// Math. Model. Nat. Phenom. — 2012. — 7, № 5. — С. 78–104. — DOI: [10.1051/mmnp/20127507](https://doi.org/10.1051/mmnp/20127507).
6. Bocharov G., Kim A. V., Krasovskii A., Chereshev V. A., Glushenkova V., Ivanov A. An extremal shift method for control of HIV infection dynamics// Russ. J. Numer. Anal. Math. Model. — 2015. — 30, № 1. — С. 11–25. — DOI: [10.1515/rnam-2015-0002](https://doi.org/10.1515/rnam-2015-0002).
7. Hadjiandreou M., Conejeros R., Wilson I. HIV treatment planning on a case-by-case basis// Int. J. Bioeng. Life Sci. — 2009. — 3, № 8. — С. 387–396. — DOI: [10.5281/zenodo.1071055](https://doi.org/10.5281/zenodo.1071055).
8. Jain A., Canepa G. E., Liou M. L., Fledderman E. L., Chapoval A. I., Xiao L., Mukherjee I., Balogun B. M., Huaman-Vergara H., Galvin J. A., Kumar P. N., Bordon J., Conant M. A., Boyle J. S. Multiple treatment interruptions and protecting HIV-specific CD4 T cells enable durable CD8 T cell response and viral control// Front. Med. (Lausanne). — 2024. — 11. — 1342476. — DOI: [10.3389/fmed.2024.1342476](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1342476).
9. Jilek B. L., Zarr M., Sampah M. E., Rabi S. A., Bullen C. K., Lai J., Shen L., Siliciano R. F. A quantitative basis for antiretroviral therapy for HIV-1 infection// Nat. Med. — 2012. — 18. — С. 446–451. — DOI: [10.1038/nm.2649](https://doi.org/10.1038/nm.2649).
10. Nuwagaba J., Li J. A., Ngo B., Sutton R. E. 30 years of HIV therapy: current and future antiviral drug targets// Virology. — 2025. — 603. — 110362. — DOI: [10.1016/j.virol.2024.110362](https://doi.org/10.1016/j.virol.2024.110362).

11. *Rasi G., Emili E., Conway J. M., Cotugno N., Palma P.* Mathematical modeling and mechanisms of HIV latency for personalized anti latency therapies// NPJ Syst Biol Appl. — 2025. — 11, № 1. — 64. — DOI: [10.1038/s41540-025-00538-6](https://doi.org/10.1038/s41540-025-00538-6).
12. *Rosenberg E. S., Davidian M., Banks H. T.* Using mathematical modeling and control to develop structured treatment interruption strategies for HIV infection// Drug Alcohol Depend. — 2007. — 88, Suppl. 2. — C. S41–51. — DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2006.12.024](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.024).
13. *Sazonov I., Grebennikov D., Meyerhans A., Bocharov G.* Markov chain-based stochastic modelling of HIV-1 life cycle in a CD4 T Cell// Mathematics. — 2021. — 9. — 2025. — DOI: [10.3390/math9172025](https://doi.org/10.3390/math9172025).
14. *Shcherbatova O., Grebennikov D., Sazonov I., Meyerhans A., Bocharov G.* Modeling of the HIV-1 life cycle in productively infected cells to predict novel therapeutic targets// Pathogens. — 2020. — 9. — 255. — DOI: [10.3390/pathogens9040255](https://doi.org/10.3390/pathogens9040255).
15. *Tretyakova R. M., Meyerhans A., Bocharov G. A.* A drug pharmacodynamics and pharmacokinetics based approach towards stabilization of HIV infection dynamics// Russ. J. Numer. Anal. Math. Model. — 2015. — 30, № 5. — C. 299–310. — DOI: [10.1515/rnam-2015-0027](https://doi.org/10.1515/rnam-2015-0027).
16. *Vemparala B., Chowdhury S., Guedj J., Dixit N. M.* Modelling HIV-1 control and remission// NPJ Syst. Biol Appl. — 2024. — 10, № 1. — 84. — DOI: [10.1038/s41540-024-00407-8](https://doi.org/10.1038/s41540-024-00407-8).
17. *Di Veroli G. Y., Fornari C., Goldlust I., Mills G., Koh S. B., Bramhall J. L., Richards F. M., Jodrell D. I.* An automated fitting procedure and software for dose-response curves with multiphasic features// Sci. Rep. — 2015. — 5. — 14701. — DOI: [10.1038/srep14701](https://doi.org/10.1038/srep14701).
18. *Zhang H., Zhou Y., Alcock C., Kiefer T., Monie D., Siliciano J., Li Q., Pham P., Cofrancesco J., Persaud D. u dp.* Novel single-cell-level phenotypic assay for residual drug susceptibility and reduced replication capacity of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1// J. Virology. — 2004. — 78. — C. 1718–1729. — DOI: [10.1128/jvi.78.4.1718-1729.2004](https://doi.org/10.1128/jvi.78.4.1718-1729.2004).
19. *Zheltkova V., Argilaquet J., Peligero C., Bocharov G., Meyerhans A.* Prediction of PDL1 inhibition effects for HIV-infected individuals// PLoS Comput. Biol. — 2019. — 15, № 11. — e1007401. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1007401](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007401).

Д. С. Гребенников

Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия

Отделение Московского центра фундаментальной и прикладной математики в ИВМ РАН, Москва, Россия

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

E-mail: [dmitry.ew@gmail.com](mailto:dmitry.ew@gmail.com), ПИНЦ SPIN-код: 2896-3314, ПИНЦ AuthorID: [982157](https://orcid.org/982157), ResearcherID: [I-4310-2018](https://orcid.org/I-4310-2018), Scopus: [56841562500](https://orcid.org/56841562500), ORCID: [0000-0002-7315-193X](https://orcid.org/0000-0002-7315-193X)

А. И. Лыфенко

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: [lyfenko2006@mail.ru](mailto:lyfenko2006@mail.ru), ResearcherID: [JMQ-0460-2023](https://orcid.org/JMQ-0460-2023), ORCID: [0000-0002-8042-9389](https://orcid.org/0000-0002-8042-9389)

А. М. Тимохин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

E-mail: [data.sup@yandex.ru](mailto:data.sup@yandex.ru)

Р. С. Савинков

Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия

Отделение Московского центра фундаментальной и прикладной математики в ИВМ РАН, Москва, Россия

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

E-mail: [dr.savinkov@yandex.ru](mailto:dr.savinkov@yandex.ru), ПИНЦ SPIN-код: 4812-4638, ПИНЦ AuthorID: [1071800](https://orcid.org/1071800), ResearcherID: [N-5539-2018](https://orcid.org/N-5539-2018), Scopus: [57189699479](https://orcid.org/57189699479), ORCID: [0000-0002-7404-8766](https://orcid.org/0000-0002-7404-8766)

Г. А. Бочаров

Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия

Отделение Московского центра фундаментальной и прикладной математики в ИВМ РАН, Москва, Россия

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

E-mail: [g.bocharov@inm.ras.ru](mailto:g.bocharov@inm.ras.ru), ПИИЦ SPIN-код: 8503-1588, ПИИЦ AuthorID: 5118, ResearcherID: T-1322-2017, Scopus: 6701431415, ORCID: 0000-0002-5049-0656

DOI: [10.22363/2413-3639-2025-71-4-585-603](https://doi.org/10.22363/2413-3639-2025-71-4-585-603)

EDN: [MBJBVA](https://edn.ras.ru/MBJBVA)

UDC 517.929, 517.958

Research article

## Parameterization of control functions in the problem of modeling HIV infection therapy

D. S. Grebennikov<sup>1,2,3</sup>, A. I. Lyfenko<sup>4</sup>, A. M. Timokhin<sup>3</sup>, R. S. Savinkov<sup>1,2,3</sup>,  
and G. A. Bocharov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Branch of Moscow Center of Fundamental and Applied Mathematics at INM RAS, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
(Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Abstract.** Mathematical modeling is actively used to study the mechanisms of human immunodeficiency virus of type 1 (HIV-1) infection. Current HIV-1 therapy involves the regular, lifelong use of multiple antiviral drugs. However, this therapy is associated with varying degrees of side effects due to toxicity, drug interactions, resistance development, and high cost. Mathematical models of HIV-1 infection and optimal control methods can be used to develop effective regimens for applying multiple antiretroviral drugs, taking into account the immune status of HIV-1-infected patients. In this study, we identify the pharmacodynamic parameters of drugs based on a previously constructed stochastic model of the processes that determine viral replication in infected cells. We also study the efficiency of standard therapy for various HIV-1 infection regimens using a system dynamics model. The results of the study indicate the need to take into account differences in the body's response to therapy based on the criterion of efficiency, which actualizes the task of selecting individual therapy regimens using optimal control methods based on physiologically approved models of HIV-1 infection.

**Keywords:** mathematical modeling, HIV, parameter identification, pharmacodynamics, stochastic model, optimal control.

**Conflict-of-interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Acknowledgments and funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-11-00116, “Modeling of intracellular HIV replication and standard therapy” — sections 2, 3, 5) and was partially supported by the Moscow Center for Fundamental and Applied Mathematics at the Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences (agreement No. 075-15-2025-347 with the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, “Identification of pharmacodynamic parameters of antiretroviral drugs” — section 4).

**For citation:** D. S. Grebennikov, A. I. Lyfenko, A. M. Timokhin, R. S. Savinkov, G. A. Bocharov, “Parameterization of control functions in the problem of modeling HIV infection therapy,” *Contemporary Mathematics. Fundamental Directions*, 2025, Vol. 71, No. 4, 585–603, DOI: [10.22363/2413-3639-2025-71-4-585-603](https://doi.org/10.22363/2413-3639-2025-71-4-585-603).



## REFERENCES

1. A. V. Kim and A. V. Ivanov, “Ob upravlenii matematicheskoy model’yu dinamiki VICH na osnove suboptimal’nykh igrovyykh stsensariy preryvisty antiretrovirusnoy terapii” [On the control of a mathematical model of HIV dynamics based on suboptimal game scenarios of intermittent antiretroviral therapy], *Agrar. Vestn. Urala* [Agrar. Ural Bull.], 2018, **171**, No. 4, 17–24 (in Russian).
2. B. M. Adams, H. T. Banks, H. D. Kwon, and H. T. Tran, “Dynamic multidrug therapies for hiv: optimal and sti control approaches,” *Math. Biosci. Eng.*, 2004, **1**, No. 2, 223–241, DOI: [10.3934/mbe.2004.1.223](https://doi.org/10.3934/mbe.2004.1.223).
3. N. Ali, M. I. Chohan, S. Ali et al., “Analysis of optimal control problem of HIV-1 model of engineered virus,” *Int. J. Adv. Appl. Sci.*, 2019, **6**, No. 5, 44–49, DOI: [10.21833/ijaas.2019.05.008](https://doi.org/10.21833/ijaas.2019.05.008).
4. A. Attarian and H. Tran, “An optimal control approach to structured treatment interruptions for HIV patients: a personalized medicine perspective,” *Appl. Math.*, 2017, **8**, 934–955, DOI: [10.4236/am.2017.87074](https://doi.org/10.4236/am.2017.87074).
5. G. Bocharov, V. Chereshev, I. Gainova, S. Bazhan, B. Bachmetyev, J. Argilaguet, J. Martinez, and A. Meyerhans, “Human immunodeficiency virus infection: from biological observations to mechanistic mathematical modelling,” *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2012, **7**, No. 5, 78–104, DOI: [10.1051/mmnp/20127507](https://doi.org/10.1051/mmnp/20127507).
6. G. Bocharov, A. V. Kim, A. Krasovskii, V. A. Chereshev, V. Glushenkova, and A. Ivanov, “An extremal shift method for control of HIV infection dynamics,” *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.*, 2015, **30**, No. 1, 11–25, DOI: [10.1515/rnam-2015-0002](https://doi.org/10.1515/rnam-2015-0002).
7. M. Hadjiandreou, R. Conejeros, and I. Wilson, “HIV treatment planning on a case-by-case basis,” *Int. J. Bioeng. Life Sci.*, 2009, **3**, No. 8, 387–396, DOI: [10.5281/zenodo.1071055](https://doi.org/10.5281/zenodo.1071055).
8. A. Jain, G. E. Canepa, M. L. Liou, E. L. Fledderman, A. I. Chapoval, L. Xiao, I. Mukherjee, B. M. Balogun, H. Huaman-Vergara, J. A. Galvin, P. N. Kumar, J. Bordon, M. A. Conant, and J. S. Boyle, “Multiple treatment interruptions and protecting HIV-specific CD4 T cells enable durable CD8 T cell response and viral control,” *Front. Med. (Lausanne)*, 2024, **11**, 1342476, DOI: [10.3389/fmed.2024.1342476](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1342476).
9. B. L. Jilek, M. Zarr, M. E. Sampah, S. A. Rabi, C. K. Bullen, J. Lai, L. Shen, and R. F. Siliciano, “A quantitative basis for antiretroviral therapy for HIV-1 infection,” *Nat. Med.*, 2012, **18**, 446–451, DOI: [10.1038/nm.2649](https://doi.org/10.1038/nm.2649).
10. J. Nuwagaba, J. A. Li, B. Ngo, and R. E. Sutton, “30 years of HIV therapy: current and future antiviral drug targets,” *Virology*, 2025, **603**, 110362, DOI: [10.1016/j.virol.2024.110362](https://doi.org/10.1016/j.virol.2024.110362).
11. G. Rasi, E. Emili, J. M. Conway, N. Cotugno, and P. Palma, “Mathematical modeling and mechanisms of HIV latency for personalized anti latency therapies,” *NPJ Syst Biol Appl.*, 2025, **11**, No. 1, 64, DOI: [10.1038/s41540-025-00538-6](https://doi.org/10.1038/s41540-025-00538-6).
12. E. S. Rosenberg, M. Davidian, and H. T. Banks, “Using mathematical modeling and control to develop structured treatment interruption strategies for HIV infection,” *Drug Alcohol Depend.*, 2007, **88**, Suppl. 2, S41–51, DOI: [10.1016/j.drugalcdep.2006.12.024](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.024).
13. I. Sazonov, D. Grebennikov, A. Meyerhans, and G. Bocharov, “Markov chain-based stochastic modelling of HIV-1 life cycle in a CD4 T Cell,” *Mathematics*, 2021, **9**, 2025, DOI: [10.3390/math9172025](https://doi.org/10.3390/math9172025).
14. O. Shcherbatova, D. Grebennikov, I. Sazonov, A. Meyerhans, and G. Bocharov, “Modeling of the HIV-1 life cycle in productively infected cells to predict novel therapeutic targets,” *Pathogens*, 2020, **9**, 255, DOI: [10.3390/pathogens9040255](https://doi.org/10.3390/pathogens9040255).
15. R. M. Tretyakova, A. Meyerhans, and G. A. Bocharov, “A drug pharmacodynamics and pharmacokinetics based approach towards stabilization of HIV infection dynamics,” *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.*, 2015, **30**, No. 5, 299–310, DOI: [10.1515/rnam-2015-0027](https://doi.org/10.1515/rnam-2015-0027).
16. B. Vemparala, S. Chowdhury, J. Guedj, and N. M. Dixit, “Modelling HIV-1 control and remission,” *NPJ Syst. Biol. Appl.*, 2024, **10**, No. 1, 84, DOI: [10.1038/s41540-024-00407-8](https://doi.org/10.1038/s41540-024-00407-8).
17. G. Y. Di Veroli, C. Fornari, I. Goldlust, G. Mills, S. B. Koh, J. L. Bramhall, F. M. Richards, and D. I. Jodrell, “An automated fitting procedure and software for dose-response curves with multiphasic features,” *Sci. Rep.*, 2015, **5**, 14701, DOI: [10.1038/srep14701](https://doi.org/10.1038/srep14701).
18. H. Zhang, Y. Zhou, C. Alcock, T. Kiefer, D. Monie, J. Siliciano, Q. Li, P. Pham, J. Cofrancesco, D. Persaud et al., “Novel single-cell-level phenotypic assay for residual drug susceptibility and reduced replication capacity of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1,” *J. Virology*, 2004, **78**, 1718–1729, DOI: [10.1128/jvi.78.4.1718-1729.2004](https://doi.org/10.1128/jvi.78.4.1718-1729.2004).
19. V. Zheltkova, J. Argilaguet, C. Peligero, G. Bocharov, and A. Meyerhans, “Prediction of PDL1 inhibition effects for HIV-infected individuals,” *PLoS Comput. Biol.*, 2019, **15**, No. 11, e1007401, DOI: [10.1371/journal.pcbi.1007401](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007401).

D.S. Grebennikov

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia  
Branch of Moscow Center of Fundamental and Applied Mathematics at INM RAS, Moscow, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

E-mail: [dmitry.ew@gmail.com](mailto:dmitry.ew@gmail.com), eLIBRARY SPIN-code: 2896-3314, eLIBRARY AuthorID: [982157](#),  
ResearcherID: [I-4310-2018](#), Scopus: [56841562500](#), ORCID: [0000-0002-7315-193X](#)

A.I. Lyfenko

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

E-mail: [lyfenko2006@mail.ru](mailto:lyfenko2006@mail.ru), ResearcherID: [JMQ-0460-2023](#), ORCID: [0000-0002-8042-9389](#)

A.M. Timokhin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

E-mail: [data.sup@yandex.ru](mailto:data.sup@yandex.ru)

R.S. Savinkov

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia  
Branch of Moscow Center of Fundamental and Applied Mathematics at INM RAS, Moscow, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

E-mail: [dr.savinkov@yandex.ru](mailto:dr.savinkov@yandex.ru), eLIBRARY SPIN-code: 4812-4638, eLIBRARY AuthorID: [1071800](#),  
ResearcherID: [N-5539-2018](#), Scopus: [57189699479](#), ORCID: [0000-0002-7404-8766](#)

G.A. Bocharov

Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia  
Branch of Moscow Center of Fundamental and Applied Mathematics at INM RAS, Moscow, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

E-mail: [g.bocharov@inm.ras.ru](mailto:g.bocharov@inm.ras.ru), eLIBRARY SPIN-code: 8503-1588, eLIBRARY AuthorID: [5118](#),  
ResearcherID: [T-1322-2017](#), Scopus: [6701431415](#), ORCID: [0000-0002-5049-0656](#)