



**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ**  
**ORIGINAL ARTICLE. IMMUNOLOGY. ALLERGOLOGY**

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
И УПРАВЛЕНИЕ ДИНАМИКОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ  
С УЧЕТОМ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

**А.А. Савинкова<sup>1</sup>, Р.С. Савинков<sup>1,2</sup>, Б.А. Бахметьев<sup>3</sup>, Г.А. Бочаров<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Институт вычислительной математики имени Г.И. Марчука»  
Российской академии наук, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского ФИЦ  
Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

*Цель.* Проблема эффективного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов является важной задачей клинической вирусологии и иммунологии из-за высокой стоимости препаратов, наличия побочных эффектов и необходимости строгого соблюдения расписания приема препаратов для пациентов. Поэтому актуальной является задача разработки новых подходов к оптимизации режимов применения антиретровирусной терапии для снижения стоимости лечения и для улучшения качества жизни пациентов. Поставленные задачи решаются для проверки гипотезы о том, что система терапевтических прерываний при лечении ВИЧ-инфекции может дать лучшие результаты (как продолжительность и комфорт жизни пациента, так и необходимость в меньшем количестве препаратов) в сравнении с регулярным приемом препаратов в стандартных дозах.

*Методы.* В данной работе проведено построение расширенной версии математической модели иммунного ответа при ВИЧ-инфекции (предложенной Nadjiandreou et al., 2009) для учета гормональной регуляции иммунного ответа и воздействия на течение болезни антиретровирусных препаратов, калибровка параметров полученной модели для соответствия реальным закономерностям течения заболевания и поиск оптимальной стратегии лечения. Модель сформулирована в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, а оптимизация лечения моделировалась в рамках подхода на основе структурированных перерывов в терапии методами имитации отжига и симплекс-метода. Модель и методы оптимизации реализованы на языке C++.

*Результаты.* В работе показано, что при лечении ВИЧ-инфицированных можно существенно (до 3 раз) снизить общее количество медикаментов одновременно с увеличением продолжительности периода с высоким качеством жизни (уменьшить интенсивность побочных эффектов) на всем протяжении антиретровирусной терапии.

**Выводы.** Использование математических моделей и методов оптимизации открывает возможность для реализации персонализированных подходов к терапии ВИЧ-инфекции с учетом побочных эффектов, гормонального статуса пациентов и стоимости лекарств.

**Ключевые слова:** иммунология, математическое моделирование, ВИЧ, биоинформатика

*Автор, ответственный за переписку:* Бочаров Геннадий Алексеевич, д.ф.-м.н., в.н.с. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института вычислительной математики имени Г.И. Марчука» Российской академии наук.  
E-mail: bocharov@m.inm.ras.ru  
ORCID: 0000-0002-5049-0656

**Для цитирования:**

Савинкова А.А., Савинков Р.С., Бахметьев Б.А., Бочаров Г.А. Математическое моделирование и управление динамикой ВИЧ-инфекции с учетом гормональной регуляции // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 1. С. 79—103. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103.

**For citation:**

Savinkova A.A., Savinkov R.S., Bakhmetyev B.A., Bocharov G.A. (2019). Mathematical modeling and control of HIV infection dynamics taking into account hormonal regulation. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (1), 79—103. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103.

Инфекция вирусами иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ) представляет собой хроническое системное заболевание [1, 14]. Для исследования механизмов патогенеза и поиска эффективных методов лечения инфекции используются разнообразные подходы, включая экспериментальное и математическое моделирование. В основе математических моделей динамики ВИЧ-инфекции лежит рассмотрение взаимодействия ВИЧ и различных звеньев иммунитета [1]. В то же время патологические процессы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, выходят за рамки иммунопатологических реакций, делая необходимым рассмотрение регуляторных связей с другими физиологическими системами. Поэтому актуальным является одновременное моделирование сразу нескольких подсистем организма с учетом их взаимодействия. В настоящей работе на основе модели иммунного ответа при ВИЧ-инфекции, учитывающей побочные эффекты действия антиретровирусных препаратов [2], разрабатывается обобщенная модель динамики гормональной регуляции иммунного ответа при ВИЧ-инфекции. В исходной модели описывается динамика неинфицированных и зараженных Т-клеток (CD4+ Т-лимфоцитов) и макрофагов, латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток, Т-киллеров (CD8+ Т-лимфоцитов) и вирусных частиц двух конкурирующих типов — дикого типа и мутантов. В расширенной модели учитывается динамика тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Данные гормоны добавлены в систему уравнений, поскольку они оказывают существенное влияние на регуляцию процессов иммунного ответа [1]. Проведена калибровка модели по реальным данным [3]. Исследована чувствительность гормонального

блока модели к вариациям параметров. Показано, что расширенная модель позволяет разрабатывать оптимальные режимы антиретровирусной терапии с учетом эндокринной регуляции иммунофизиологических процессов в организме человека при ВИЧ-инфекции.

### **ДИНАМИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

ВИЧ-инфекция — заболевание, связанное с инфицированием клеток иммунной системы, приводящее к развитию иммуносупрессии. Основной мишенью вируса ВИЧ являются CD4+ Т-клетки, обеспечивающие регуляцию иммунного ответа организма на многие как смертельно опасные, так и условно-патогенные инфекции. Жизненный цикл ВИЧ в сочетании с иммунопатофизиологическими реакциями приводит к уменьшению количества этих клеток, развитию иммунодефицита и неспособности организма защитить себя против этих инфекций.

После заражения организма ВИЧ происходит быстрый рост вирусной нагрузки и сопутствующее снижение количества CD4+ Т-клеток. Иммунная система реагирует на ВИЧ-инфекцию уничтожением зараженных клеток и вирусных частиц, что приводит к уменьшению количества вирусных частиц и частичному восстановлению численности CD4+ Т-клеток. Все это происходит в течении первых 3—4-х недель заболевания. В последующие несколько лет (обычно около восьми) уровень CD4+ Т-клеток медленно понижается. Вирус заражает все больше CD4+ Т-клеток и макрофагов и, следовательно, его количество медленно увеличивается. Более того, часть зараженных CD4+ Т-клеток становится латентно-инфицированными клетками, которые потом, спустя длительное время, могут активироваться

и начать воспроизводить вирус. В итоге, когда иммунная система разрушается функционально и структурно, происходит стремительный рост вирусной популяции. Это связано со снижением численности незараженных CD4+ Т-клеток ниже порога в  $200 \text{ мм}^{-3}$ , отмечающего начало последней стадии заболевания — СПИДа. Продолжительность жизни пациентов, у которых диагностирован СПИД, может составить лишь около года (рис. 1).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 1.1. Исходная модель ВИЧ-инфекции и Т-клеточного ответа

Рассмотрим исходную модель ВИЧ-инфекции, приведенную в статье «Планирование лечения ВИЧ на основе индивидуального подхода» [2]. В этой модели можно выделить три блока процессов:

- 1) заражение здоровых клеток и размножение вируса (рис. 2),
- 2) иммунный ответ организма (рис. 3),
- 3) мутации вирусов (рис. 4).

В целом, данную модель можно представить в виде схемы, изображенной на рисунке 5.

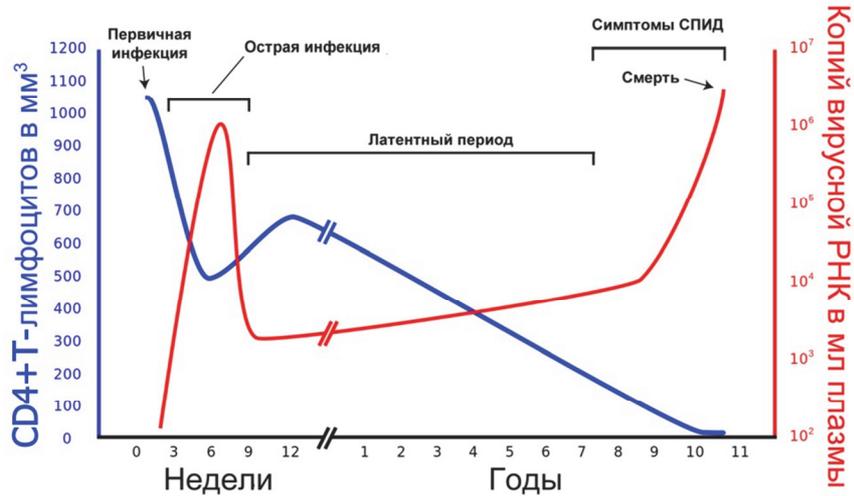
#### Переменные модели, описывающие динамику ВИЧ-инфекции

$T$	— CD4+ неинфицированные Т-клетки;
$T_1$	— CD4+ Т-клетки, инфицированные вирусом дикого типа (чувствительным к лекарствам);
$T_2$	— CD4+ Т-клетки, инфицированные мутировавшим вирусом (устойчивым к лекарствам);
$TL_1$	— латентно-инфицированные CD4+ Т-клетки, зараженные вирусом дикого типа;
$TL_2$	— латентно-инфицированные CD4+ Т-клетки, зараженные мутировавшим вирусом;
$V_1$	— вирус дикого типа (чувствительный к лекарствам);
$V_2$	— мутировавший вирус (устойчивый к лекарствам);
$M$	— неинфицированные макрофаги;
$M_1$	— макрофаги, инфицированные вирусом дикого типа;
$M_2$	— макрофаги, инфицированные мутировавшим вирусом;
$CTL$	— CD8+ Т лимфоциты (киллеры).

#### Параметры уравнений модели

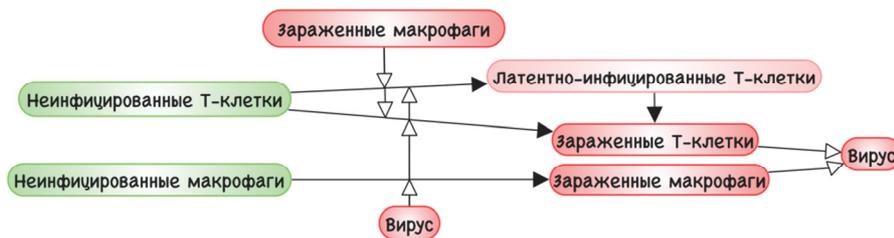
$s_1, s_2, s_3$	— скорость поступления новых CD4+ Т-клеток, макрофагов и CD8+ Т-киллеров, соответственно;
$p_1, p_2$	— скорость образования новых CD4+ Т-клеток и макрофагов вследствие развития противовирусного иммунного ответа;
$\delta_1, \delta_2, \delta_3$	— скорость естественной смерти неинфицированных, инфицированных и латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток;
$k_1, k_2$	— скорость заражения CD4+ Т-клеток вирусом и инфицированными макрофагами;
$T_{\max}$	— максимальная концентрация CD4+ Т-клеток;
$R$	— скорость деления CD4+ Т-клеток;
$\Psi$	— доля зараженных CD4+ Т-клеток, ставших «активно»-инфицированной популяцией, остальные $(1 - \Psi)$ Т-клетки переходят в латентно-инфицированную популяцию;
$\alpha_0$	— скорость активации латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток;
$k_3, k_5$	— скорость уничтожения инфицированных CD4+ Т-клеток и макрофагов CD8+ Т-клетками;
$k_4$	— скорость заражения макрофагов вирусом;
$\delta_4, \delta_5$	— скорость естественной гибели неинфицированных и инфицированных макрофагов;
$k_6, k_7$	— скорость пролиферации CD8+ Т-клеток пропорционально текущему количеству инфицированных CD4+ Т-клеток и макрофагов;
$\delta_6, \delta_7$	— скорость естественной гибели CD8+ Т-клеток и вирусных частиц;
$k_8, k_9$	— скорость образования новых вирусов в инфицированных CD4+ Т-клетках и макрофагах;
$\mu$	— вероятность мутации вируса (из $V_1$ в $V_2$ и наоборот);
$k_{10}, k_{11}$	— скорость потери вирусных частиц вследствие гибели зараженных CD4+ Т-клеток и макрофагов;
$k_{12}$	— скорость уничтожения вируса макрофагами;
$\phi$	— доля мутировавших вирусных частиц, способных к инфицированию и репликации;
$u_1, u_2$	— эффективность ингибитора обратной транскрипции (ИОТ) и ингибитора протеазы (ИП); $u_1, u_2 \in [0, 1]$ ;
$f_1, f_2$	— степень воздействия ИОТ и ИП на макрофаги.

Значения параметров приведены в таблице 1.



**Рис. 1.** Динамика ВИЧ-инфекции /  
**Fig. 1.** Dynamics of HIV infection

Источник / Source: Epstein F.H., Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A.S. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection // New England Journal of Medicine, 1993. 328 (5), 327—335



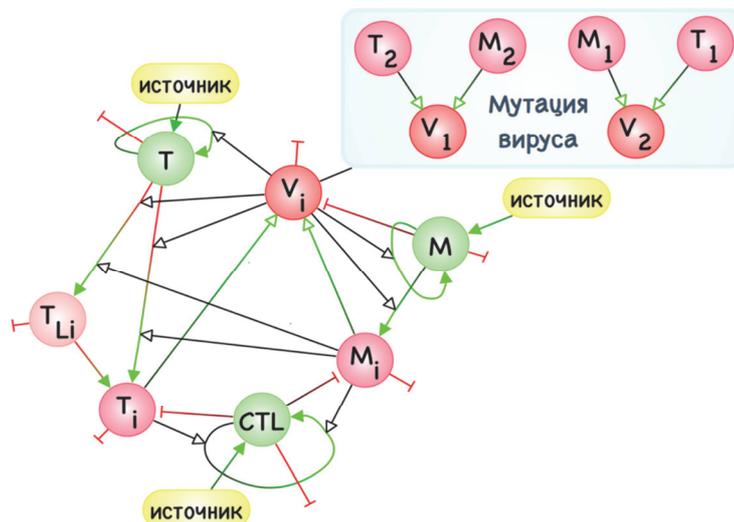
**Рис. 2.** Заражение клеток мишеней /  
**Fig. 2.** Infection of target cells



**Рис. 3.** Компоненты иммунного ответа /  
**Fig. 3.** Components of the immune response



**Рис. 4.** Мутация вируса и образование квазивидов /  
**Fig. 4.** Mutation of the virus and the formation of quasi-species



**Рис. 5.** Схематичное представление модели.  $i = 1, 2$  / **Fig. 5.** Schematic representation of the model.  $i = 1, 2$

Таблица 1 / Table 1

**Значения параметров, используемых в модели [2] / Values of parameters in the model [2]**

Параметр / Parameter	Значение / Volume	Единицы / Units
$s_1$	10	клеток*мм <sup>-3</sup> день <sup>-1</sup>
$s_2$	0.15	клеток*мм <sup>-3</sup> день <sup>-1</sup>
$s_3$	5	клеток*мм <sup>-3</sup> день <sup>-1</sup>
$\rho_1$	0.16	день <sup>-1</sup>
$\rho_2$	0.15	день <sup>-1</sup>
$S_1$	55.6	вирионов*мм <sup>-3</sup>
$S_2$	188	вирионов*мм <sup>-3</sup>
$k_1$	$3.87 \cdot 10^{-3}$	мм <sup>3</sup> вирионов <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_2$	$1 \cdot 10^{-6}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_3$	$4.5 \cdot 10^{-4}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_4$	$5.22 \cdot 10^{-4}$	мм <sup>3</sup> вирионов <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_5$	$3 \cdot 10^{-6}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_6$	$3.3 \cdot 10^{-4}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_7$	$6 \cdot 10^{-9}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_8$	$5.37 \cdot 10^{-1}$	день <sup>-1</sup>
$k_9$	$2.85 \cdot 10^{-1}$	день <sup>-1</sup>
$k_{10}$	$7.79 \cdot 10^{-6}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_{11}$	$1 \cdot 10^{-6}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$k_{12}$	$4 \cdot 10^{-5}$	мм <sup>3</sup> клеток <sup>-1</sup> день <sup>-1</sup>
$\delta_1$	0.02	день <sup>-1</sup>
$\delta_2$	0.28	день <sup>-1</sup>
$\delta_3$	0.05	день <sup>-1</sup>
$\delta_4$	$5 \cdot 10^{-3}$	день <sup>-1</sup>
$\delta_5$	$5 \cdot 10^{-3}$	день <sup>-1</sup>
$\delta_6$	0.015	день <sup>-1</sup>
$\delta_7$	2.39	день <sup>-1</sup>
$\alpha_0$	$3 \cdot 10^{-4}$	день <sup>-1</sup>
$\psi$	0.97	—
$\phi$	0.9	—
$r$	0.03	день <sup>-1</sup>
$T_{max}$	1500	клеток*мм <sup>-3</sup>
$\mu$	0.001	—
$f_i$	0.34	—

## 1.2. Гормональный блок модели

К описанной в статье системе уравнений были добавлены уравнения динамики тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы (Т3, Т4), уравнение состояния щитовидной железы и уравнение динамики белка gp120. Схема гормонального блока модели приведена на рисунке 6.

Уравнение динамики концентрации гормона ТТГ имеет вид:

$$\frac{dTSH}{dt} = s_4 \left( 1 - \frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\max}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\max})} \right) - \beta_1 TSH. \quad (1)$$

В правой части уравнения слагаемое  $s_4 \left( 1 - \frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\max}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\max})} \right)$  описывает скорость поступления ТТГ в организм, где  $s_4$  — константа скорости выработки ТТГ в гипофизе без учета влияния Т4 и Т3, а член  $\frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\max}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\max})}$  описывает ингибирование тиреотропного гормона гормонами Т4 и Т3;  $T4_{\max}$ ,  $T3_{\max}$  — значения гормонов Т4 и Т3, при которых полностью подавляется выработка ТТГ [5]. Второе слагаемое  $\beta_1 TSH$  описывает скорость выведения ТТГ из организма.

Уравнение динамики концентрации гормона Т4:

$$\frac{dT4}{dt} = \alpha_3 THR - \alpha_4 T4 - \beta_2 T4, \quad (2)$$

где  $\alpha_3 THR$  описывает поступление Т4 из щитовидной железы,  $\alpha_4 T4$  — расход Т4 на формирование Т3,  $\beta_2 T4$  — выведение гормона Т4 из организма.

Уравнение динамики концентрации гормона Т3:

$$\frac{dT3}{dt} = \alpha_5 THR + \alpha_4 T4 - \beta_3 T3 \quad (3)$$

описывает поступление Т3 из щитовидной железы ( $\alpha_5 THR$ ), преобразование Т4 в Т3 ( $\alpha_4 T4$ ), а слагаемое  $\beta_3 T3$  — выведение гормона Т3 из организма.

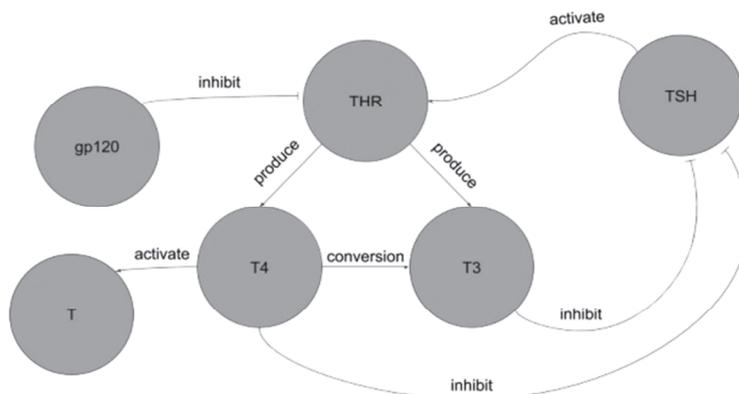
Уравнение

$$\frac{dTHR}{dt} = \alpha_6 \left( \frac{TSH}{TSH_{\text{norm}}} - THR \right) - \beta_4 V^* THR \quad (4)$$

описывает состояние щитовидной железы, где значение 0 переменной  $THR$  соответствует полному отсутствию функций щитовидной железы, значение 1 — нормальному функционированию щитовидной железы. Слагаемое

$$\alpha_6 \left( \frac{TSH}{TSH_{\text{norm}}} - THR \right)$$

отражает гомеостатическую регуляцию, приводящую состояние к 1 при нормальном уровне ТТГ и при отсутствии внешних факторов,  $\beta_4 V^* THR$  описывает процесс угнетения активности щитовидной железы белком gp120 [7—9].



**Fig. 6.** Scheme of the hormonal block model / **Рис. 6.** Схема гормонального блока модели

Уравнение

$$\frac{dV^*}{dt} = \alpha_7 \delta_7 (V_1 + V_2) - \beta_5 V^* \quad (5)$$

описывает концентрацию белка gp120, где слагаемое  $\alpha_7 \delta_7 (V_1 + V_2)$  учитывает поступление новых молекул белка gp120 из разрушенных вирионов, а  $\beta_5 V^*$  — выведение gp120 из организма.

Гормон T4 обладает иммуномодулирующим действием, поддерживая в крови уровень CD4+ Т-клеток и усиливая их пролиферацию при появлении в организме чужеродных антигенов [6, 10]. С учетом этого уравнение динамики Т-клеток в модели можно обобщить в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} = & s_1 + \frac{p_1(V_1 + V_2)T}{V_1 + V_2 + S_1} \left( 1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \\ & - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + \\ & + rT \left( 1 - \frac{T + T_1 + T_2 + T_{L1} + T_{L2}}{T_{\text{max}}} \right) \left( 1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \delta_1 T. \quad (6) \end{aligned}$$

На рисунке 6 представлена схема взаимодействия компонентов гормонального блока модели.

Таким образом, полная система уравнений модели ВИЧ-инфекции с учетом гормональной регуляции имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} = & s_1 + \frac{p_1(V_1 + V_2)T}{V_1 + V_2 + S_1} \left( 1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \\ & - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + \\ & + rT \left( 1 - \frac{T + T_1 + T_2 + T_{L1} + T_{L2}}{T_{\text{max}}} \right) \left( 1 + \frac{T4}{T4_{\text{norm}}} \right) - \delta_1 T \quad (7) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_1}{dt} = & (1 - u_1) \psi(k_1 V_1 + k_2 M_1)T + \\ & + \alpha_0 T_{L1} - \delta_2 T_1 - k_3 T_1 CTL \quad (8) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_2}{dt} = & \psi \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + \\ & + \alpha_0 T_{L2} - \delta_2 T_2 - k_3 T_2 CTL \quad (9) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{L1}}{dt} = & (1 - u_1)(1 - \psi)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \\ & - \alpha_0 T_{L1} - \delta_3 T_{L1} \quad (10) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{L2}}{dt} = & (1 - \psi) \phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T - \\ & - \alpha_0 T_{L2} - \delta_3 T_{L2} \quad (11) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} = & s_2 + \frac{p_2(V_1 + V_2)M}{V_1 + V_2 + S_2} - (1 - f_1 u_1) k_4 V_1 M - \\ & - \phi k_4 V_2 M - \delta_4 M \quad (12) \end{aligned}$$

$$\frac{dM_1}{dt} = (1 - f_1 u_1) k_4 V_1 M - \delta_5 M_1 - k_5 M_1 CTL \quad (13)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \phi k_4 V_2 M - \delta_5 M_2 - k_5 M_2 CTL \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dCTL}{dt} = & s_3 + k_6 (T_1 + T_2) CTL + \\ & + k_7 (M_1 + M_2) CTL - \delta_6 CTL \quad (15) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} = & (1 - u_2)(1 - \mu) k_8 T_1 + (1 - f_2 u_2)(1 - \mu) k_9 M_1 + \\ & + \mu \phi k_8 T_2 + \mu \phi k_9 M_2 - (k_{10} T + k_{11} M) V_1 - \\ & - k_{12} V_1 M - \delta_7 V_1 \quad (16) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dV_2}{dt} = & (1 - \mu) \phi k_8 T_2 + (1 - \mu) \phi k_9 M_2 + (1 - u_2) \mu k_8 T_1 + \\ & + (1 - f_2 u_2) \mu k_9 M_1 - (k_{10} T + k_{11} M) V_2 - \\ & - k_{12} V_2 M - \delta_7 V_2 \quad (17) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dTSH}{dt} = & s_4 \left( 1 - \right. \\ & \left. - \frac{\alpha_1 T4 + \alpha_2 T3}{\alpha_1 \max(T4, T4_{\text{max}}) + \alpha_2 \max(T3, T3_{\text{max}})} \right) - \\ & - \beta_1 TSH \quad (18) \end{aligned}$$

$$\frac{dT4}{dt} = \alpha_3 THR - \alpha_4 T4 - \beta_2 T4 \quad (19)$$

$$\frac{dT3}{dt} = \alpha_5 THR + \alpha_4 T4 - \beta_3 T3 \quad (20)$$

$$\frac{dTHR}{dt} = \alpha_6 \left( \frac{TSH}{TSH_{\text{norm}}} - THR \right) - \beta_4 V^* THR \quad (21)$$

$$\frac{dV^*}{dt} = \alpha_7 \delta_7 (V_1 + V_2) - \beta_5 V^* \quad (22)$$

По литературным данным можно оценить следующие постоянные (табл. 2) и зависящие от времени (рис. 7) параметры гормонального блока модели:  $s_4$ ;  $\alpha_3$ ;  $\alpha_4$ ;  $\beta_2$ ;  $\alpha_5$  [3; 4].

$$\alpha_3(t) = 0,1733 \cdot T4_{\text{норм}}(t) \text{ (мЕд/(л \cdot \text{день}))}$$

$$\alpha_4(t) = (\beta_3 \cdot T3_{\text{норм}}(t) - \alpha_5(t)) / T4_{\text{норм}}(t) \text{ (1/ \text{день})}$$

$$\alpha_5(t) = 0,25\alpha_3(t) \text{ (мЕд/(л \cdot \text{день}))}$$

$$\beta_2(t) = 0,1733 - \alpha_4(t) \text{ (1/ \text{день})}$$

$$s_4(t) = \frac{\beta_1 \cdot TSH_{\text{норм}}(t) \cdot (\alpha_1 T4_{\text{max}} + \alpha_2 T3_{\text{max}})}{(\alpha_1(T4_{\text{max}} - T4_{\text{норм}}(t)) + \alpha_2(T3_{\text{max}} - T3_{\text{норм}}(t)))}$$

(мЕд/(л \cdot \text{день}))

На рисунке 8 приведены нормальные значения гормонов, соответствующие медиане (красная линия) и крайевым значениям синего диапазона.

На рисунке 9 представлены результаты расчетов модели по динамике показателей гормонального статуса в норме, а также при ВИЧ-инфекции без лечения и под действием антиретровирусной терапии с учетом изменения параметров гормонального блока в зависимости от возраста. Расчеты показывают, что при вирусной инфекции и отсутствии лечения уровень ТТГ повышен относительно нормального, в то время как уровни Т3 и Т4 понижены. После начала лечения с применением антиретровирусных препаратов уровни гормонов приближаются к их нормальным значениям. Полученные результаты показывают, что динамика изменений перемен-

ных модели соответствует ожидаемой (при лечении параметры модели изменяются в сторону нормальных показателей), что говорит о корректном направлении развития модели.

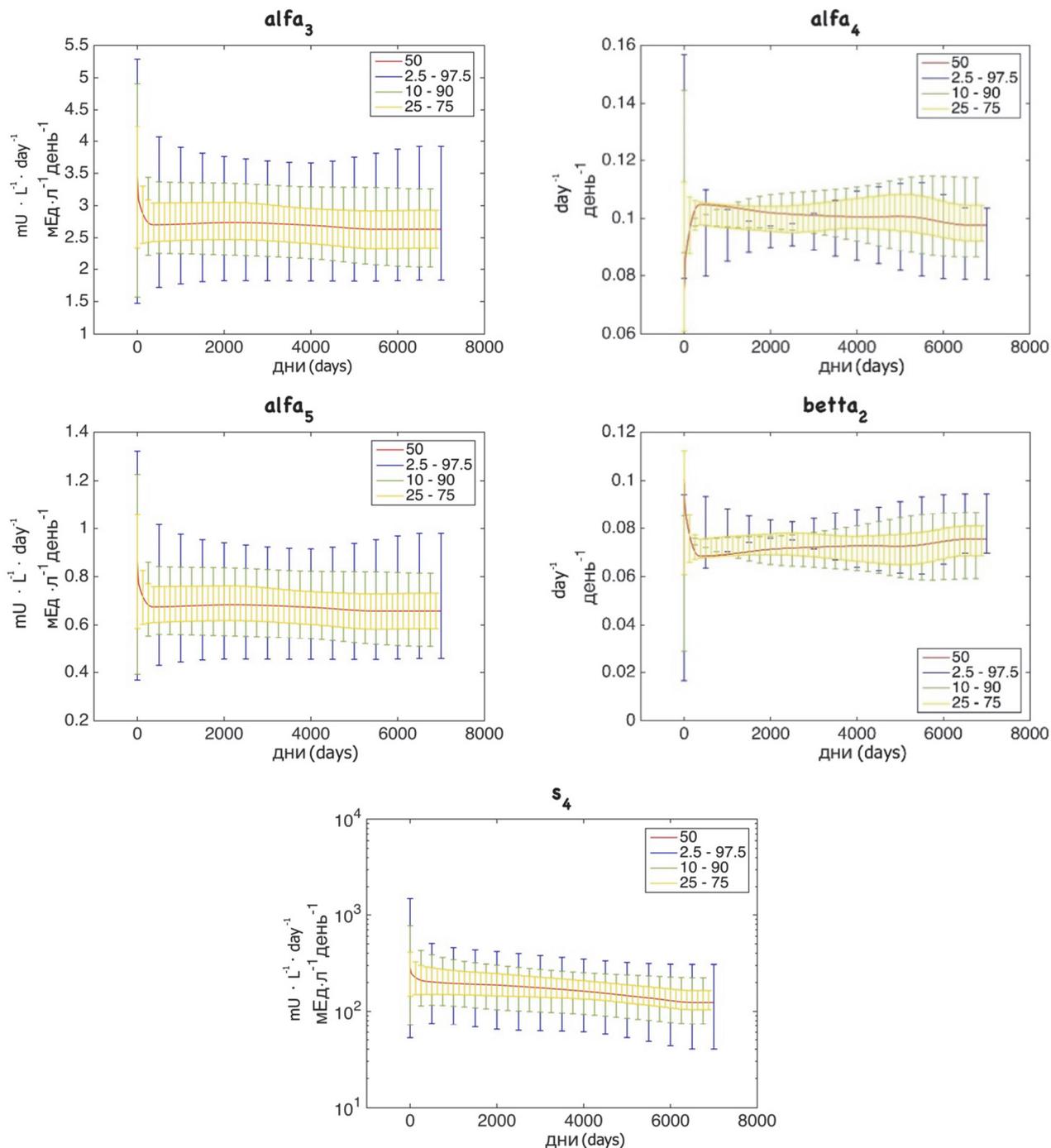
**Начальные условия, описывающие заражение здорового человека, из работы [2]**

$T(0)$	= 1000 клеток/мм <sup>3</sup> ,
$M(0)$	= 30 клеток/мм <sup>3</sup> ,
$CTL(0)$	= 333 клеток/мм <sup>3</sup> ,
$V_1(0)$	= 0.001 вирионов/мм <sup>3</sup> ,
$V_2(0)$	= 0 вирионов/мм <sup>3</sup> ,
$T_{L1}$	= 0 клеток/мм <sup>3</sup> ,
$T_{L2}$	= 0 клеток/мм <sup>3</sup> ,
$M_1$	= 0 клеток/мм <sup>3</sup> ,
$M_2$	= 0 клеток/мм <sup>3</sup> ,
$TSH$	= Зависит от возраста на момент $t = 0$ (рис. 8) [3], мЕд/л
$T4$	= Зависит от возраста на момент $t = 0$ (рис. 8) [3], мЕд/л
$T3$	= Зависит от возраста на момент $t = 0$ (рис. 8) [3], мЕд/л
$THR$	= 1,
$V^*$	= 0, мЕд/мм <sup>3</sup>

Таблица 2 / Table 2

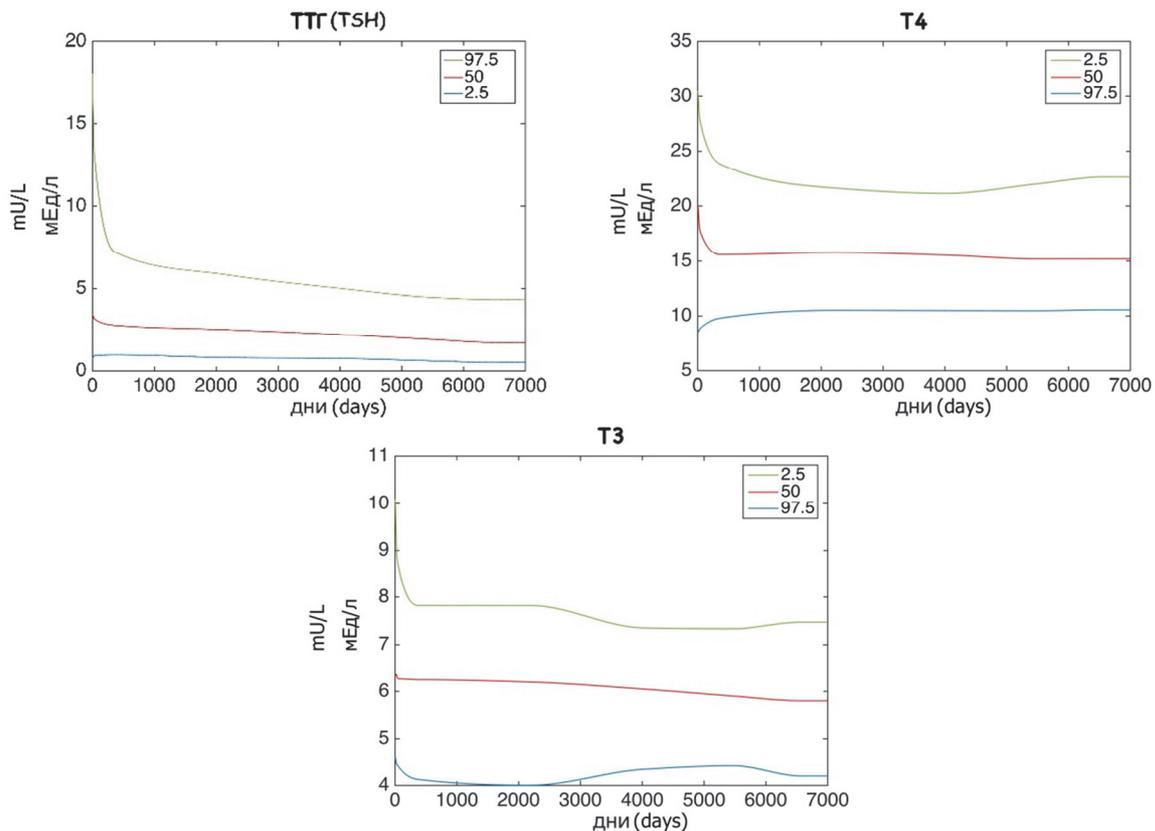
**Значения параметров модели, не зависящих от возраста / Values of model parameters that are not dependent on age**

Параметр (Parameter)	Значение (Value)	Единицы измерения (Units)	Примечание (Notes)
$\alpha_1, \alpha_2$	1	—	Требуется дальнейшее уточнение данных параметров
$T4_{\text{max}}$	26.50—61.75	мЕд/л	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра
$T3_{\text{max}}$	12.50—18.25	мЕд/л	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра
$\beta_1$	49.9	1/день	По литературным данным, диапазон возможных значений составляет 66.5—49.9 1/день
$\beta_3$	0.370	1/день	
$\alpha_6$	10	1/день	
$\beta_4$	1	мм <sup>3</sup> /мЕд	
$\alpha_7$	1	мЕд мм <sup>3</sup> /(вирионов л)	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра
$\beta_5$	1	1/день	Требуется дальнейшее уточнение данного параметра



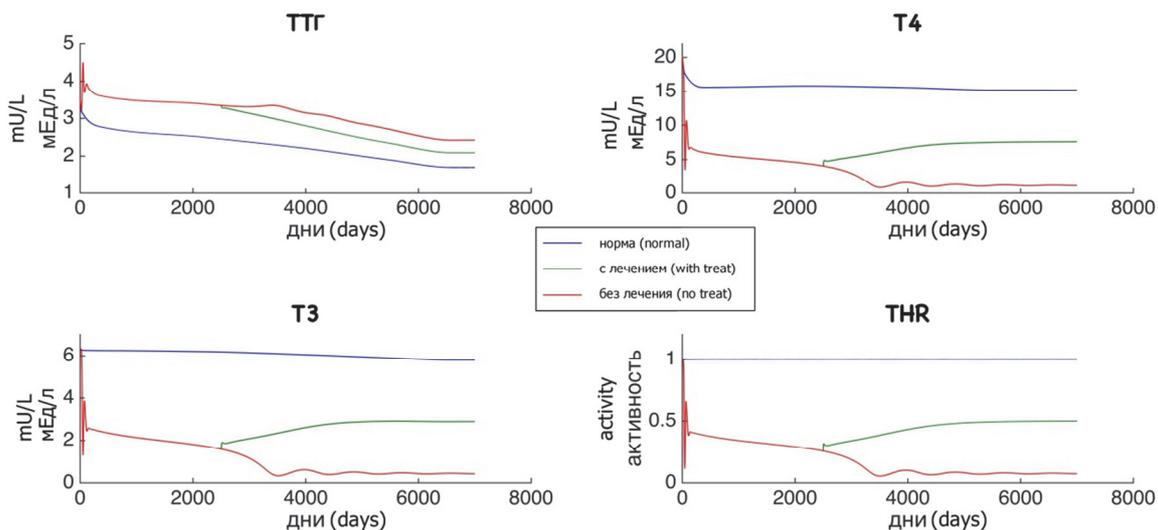
**Рис. 7.** Зависимость параметров гормонального гомеостаза модели от возраста и диапазоны их допустимых значений, распределенных по частоте появления в популяции: желтый диапазон — 50%, зеленый — 30%, синий — 15%

**Fig. 7.** The dependence of the parameters of the hormonal homeostasis of the model on the age and the ranges of their allowable values distributed by the frequency of appearance in the population: yellow range — 50%, green — 30%, blue — 15%



**Рис. 8.** Нормальные значения гормонов, соответствующие медиане и крайевым значениям синего диапазона параметров (рис. 7)

**Fig. 8.** Normal values of hormones corresponding to the median and edge values of the blue range of parameters (Fig. 7)



**Рис. 9.** Результаты расчетов по динамике показателей гормонального статуса с помощью модели ВИЧ без лечения и при антиретровирусной терапии

**Fig. 9.** Results of calculations of indicators of hormonal status dynamics using HIV model without treatment and with antiretroviral therapy

### 1.3. Оценка чувствительности модели к параметрам уравнений гормонального блока

Важнейшим компонентом математического моделирования является исследование влияния различных параметров на динамику инфекции ВИЧ. Соответствующие характеристики исследуются в рамках задачи параметрической чувствительности модели. Для исследования чувствительности уравнения (7)—(22) можно представить в виде системы уравнений:

$$\frac{dy_i}{dt} = f_i(k, y), \quad i = \overline{1, 16},$$

где  $k = (k_1, k_2, \dots, k_m)$  — параметры системы,  $y = (y_1, y_2, \dots, y_{16})$  — переменные модели ( $T, M, CTL$  и т.д.).

Тогда абсолютные коэффициенты чувствительности (рис. 10—12)

$$\beta_{ij} = \frac{\partial y_i}{\partial k_j}, \quad i = \overline{1, 16}, \quad j = 1, 2, \dots, m \quad (23)$$

можно получить решением системы уравнений:

$$\frac{d\beta_{ij}}{dt} = \frac{\partial f_i}{\partial k_j} + \sum_{l=1}^{16} \beta_{il} \frac{\partial f_i}{\partial y_l}, \quad i = \overline{1, 16}, \quad j = 1, 2, \dots, m.$$

Относительные коэффициенты чувствительности можно найти по формуле:

$$\tilde{\beta}_{ij} = \frac{\beta_{ij} \varepsilon k_j^0}{y_i^0}, \quad i = \overline{1, 16}, \quad j = 1, 2, \dots, m, \quad (24)$$

где  $k_j^0$  — значения параметров  $k_j$ , использующиеся в модели;  $y_i^0$  — значения  $y_i$  при  $k_j^0$ ;  $\varepsilon$  — процентное отклонение значения параметра.

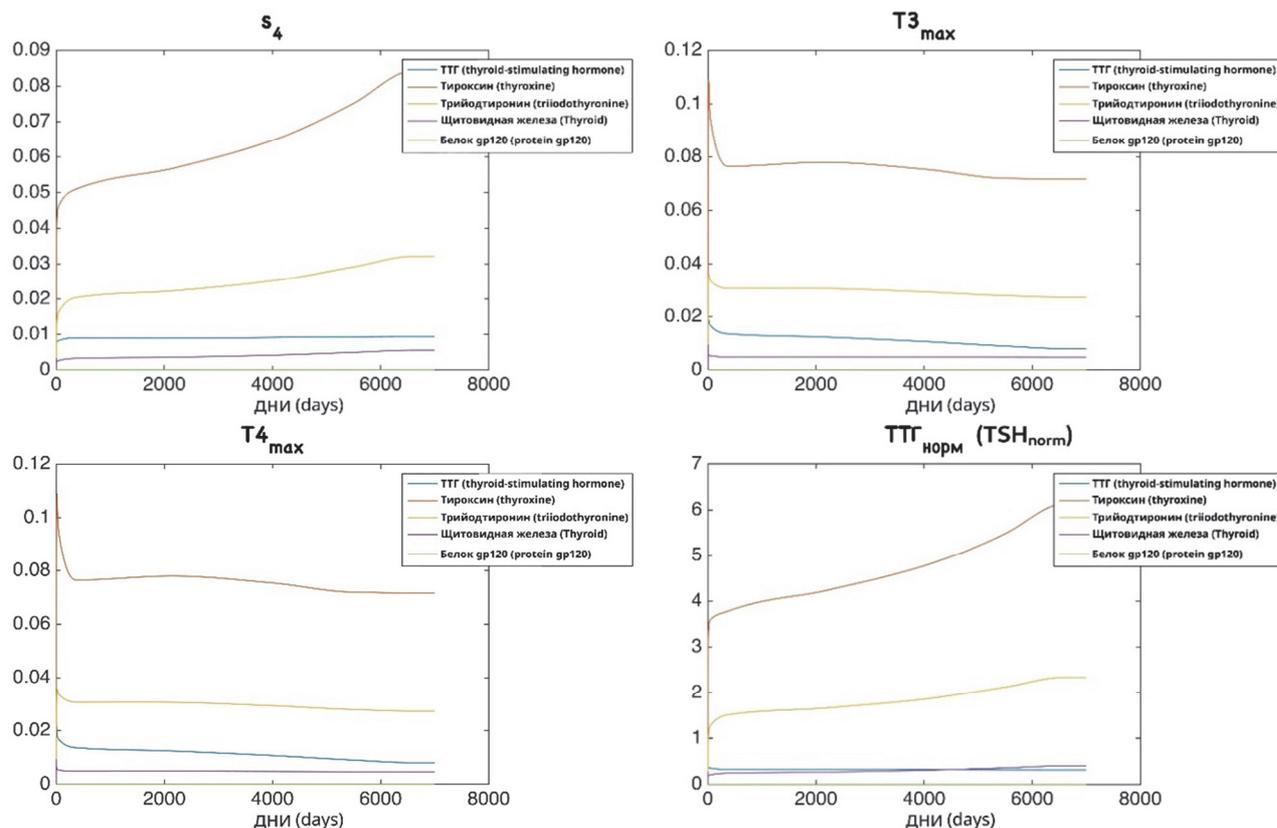
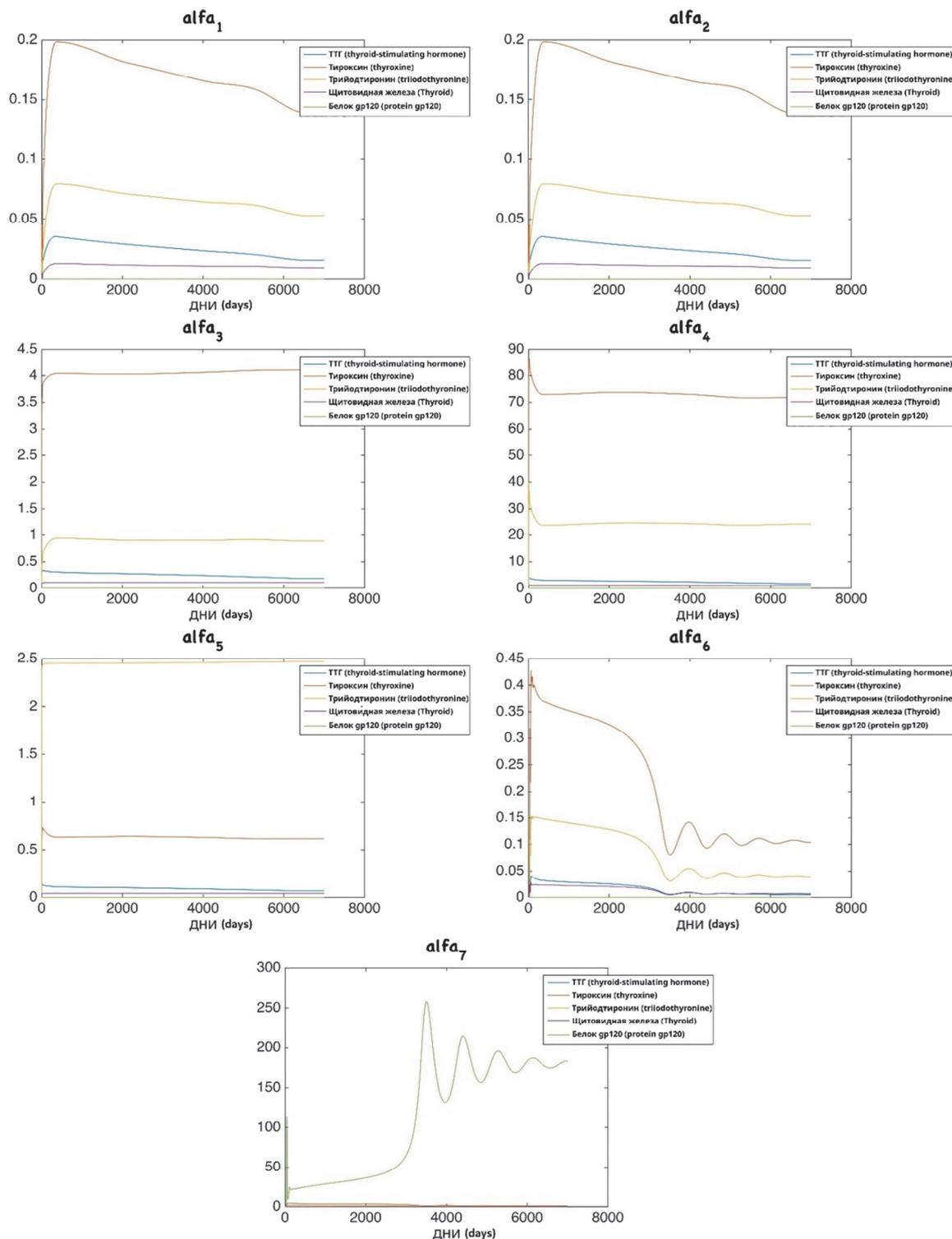


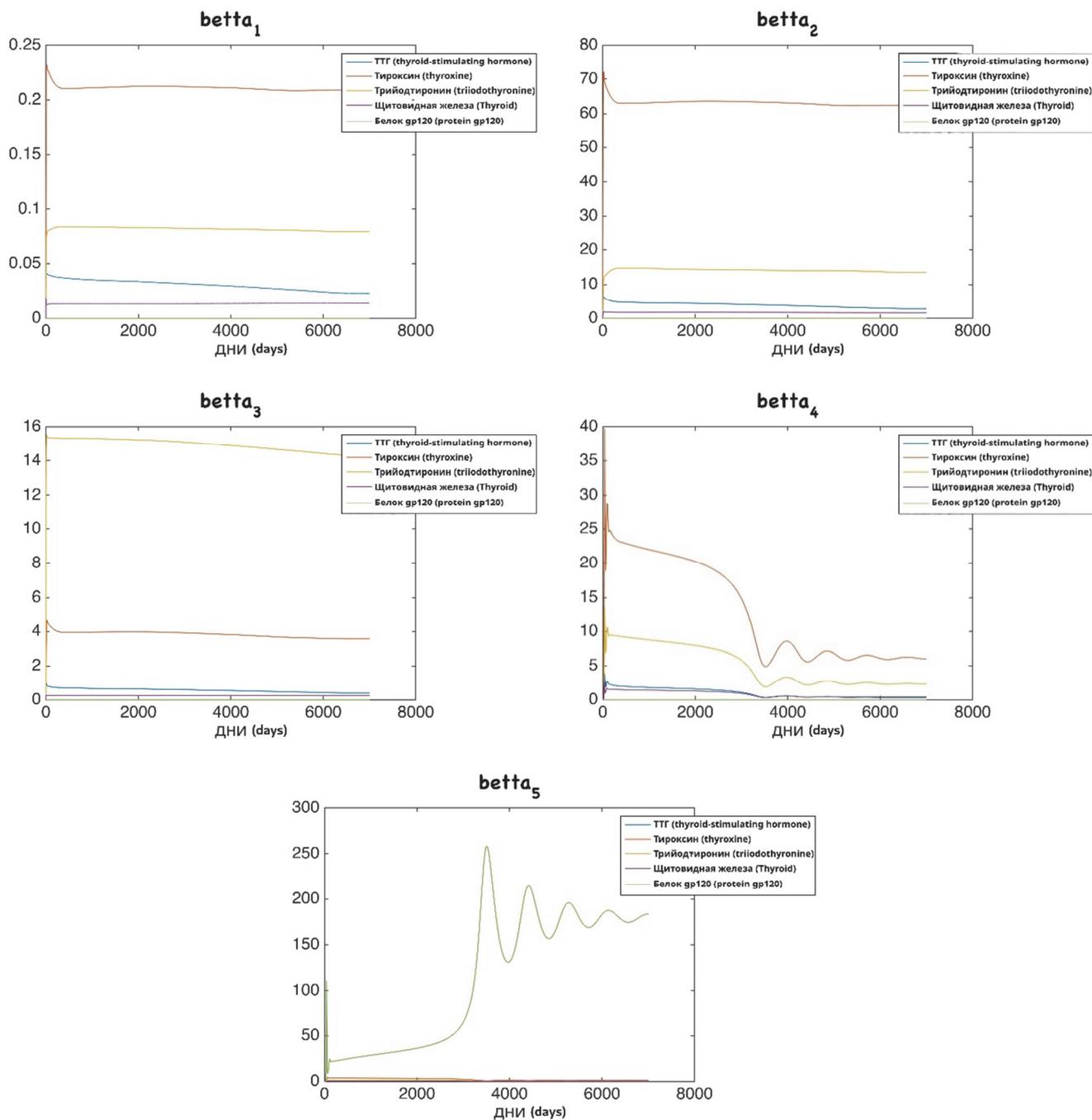
Рис. 10. Динамика абсолютных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам  $s_4, T3_{\max}, T4_{\max}, TSH_{\text{норм}}$

Fig. 10. Dynamics of absolute sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to parameters  $s_4, T3_{\max}, T4_{\max}, TSH_{\text{норм}}$



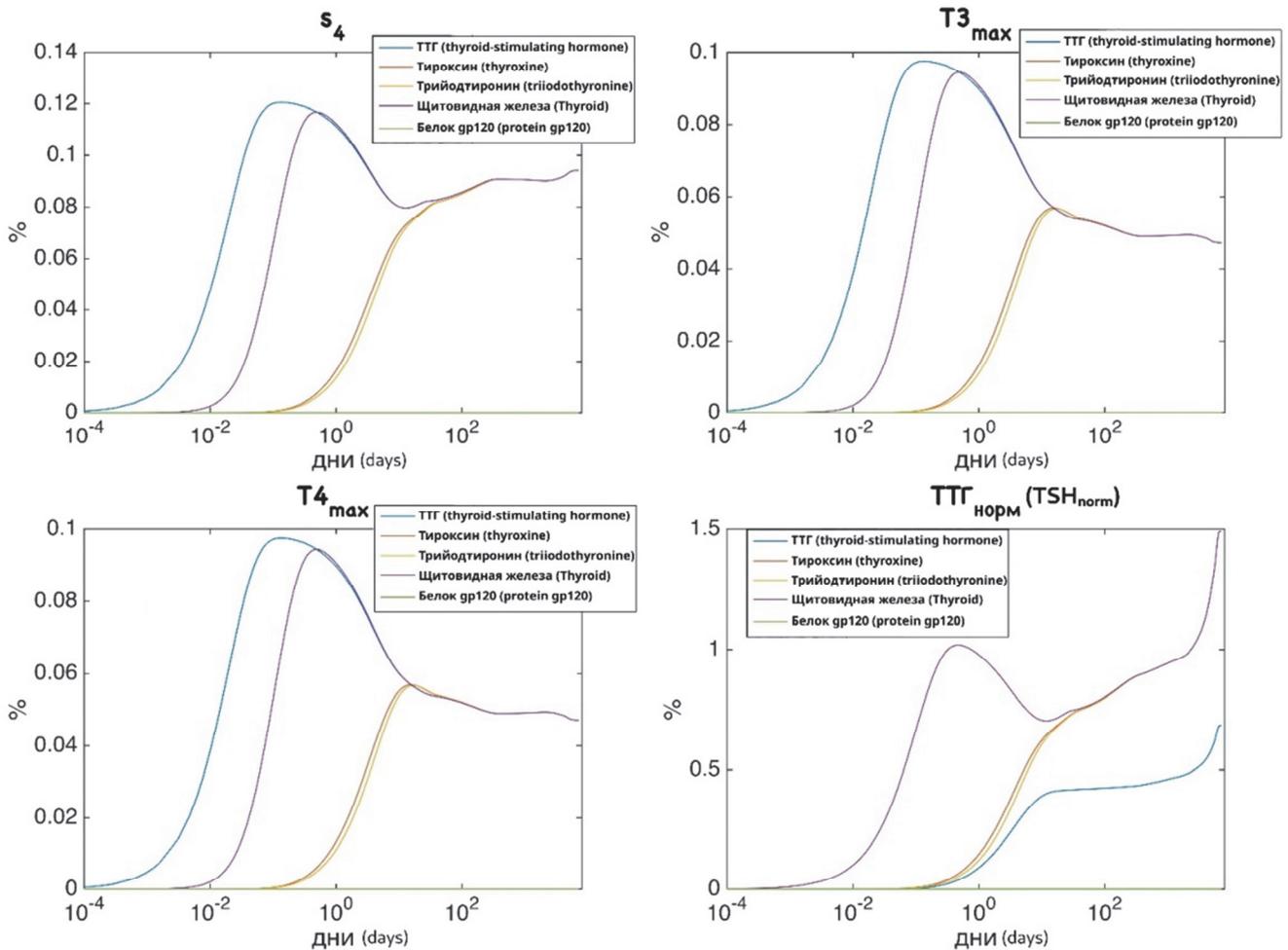
**Рис. 11.** Динамика абсолютных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$ . Чувствительность к параметрам  $\alpha_6$  и  $\alpha_7$  вычислена при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

**Fig. 11.** Dynamics of absolute sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to the parameters  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$ . Sensitivity to the parameters  $\alpha_6$  and  $\alpha_7$  was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body



**Рис. 12.** Динамика абсолютных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам  $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ . Чувствительность к параметрам  $\beta_4$  и  $\beta_5$  вычислена при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

**Fig. 12.** Dynamics of the absolute sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to the parameters  $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ . Sensitivity to the parameters  $\beta_4$  and  $\beta_5$  was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body



**Рис. 13.** Динамика относительных коэффициентов чувствительности уравнений (18)—(22) к параметрам  $s_4, T3_{max}, T4_{max}, TSH_{norm}$ .  $\epsilon = 10\%$

**Fig. 13.** Dynamics of the relative sensitivity coefficients of equations (18)—(22) to the parameters  $s_4, T3_{max}, T4_{max}, TSH_{norm}$ .  $\epsilon = 10\%$

Из графиков, представленных на рисунках 13—15, видно, что модель наиболее чувствительна к следующим параметрам гормональной регуляции —  $\beta_2, \beta_3, \beta_4$  и  $\beta_5$ ; достаточно чувствительна к параметрам  $\alpha_1, \alpha_4$  и  $\alpha_7$ ; и почти не чувствительна к параметрам  $s_4, T3_{max}, T4_{max}, TSH_{norm}, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5, \alpha_6$  и  $\beta_1$ .

#### 1.4. Управление динамикой ВИЧ-инфекции

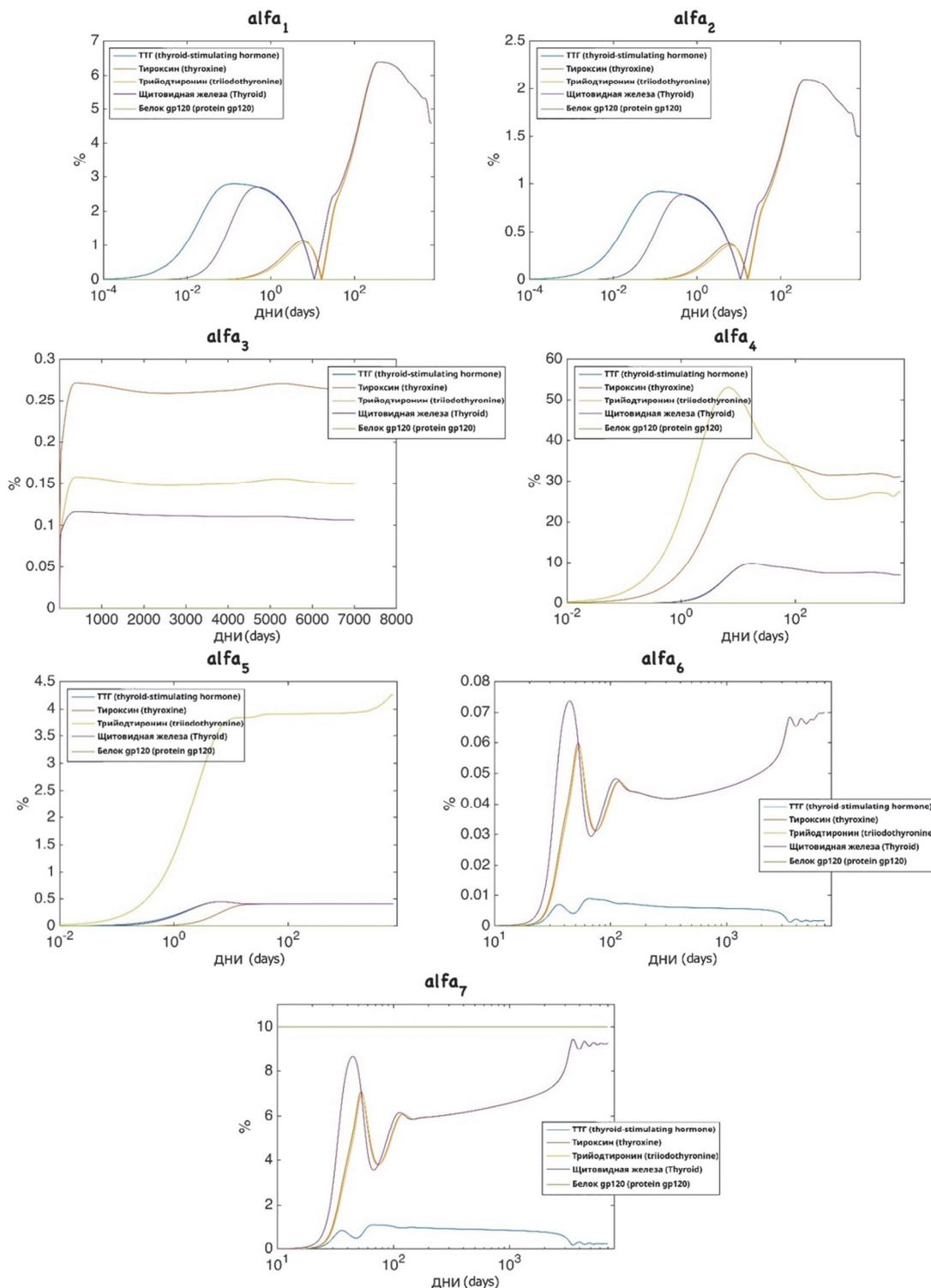
Математические модели открывают возможность построения оптимальных режимов лечения динамикой ВИЧ-инфекции путем решения задачи оптимального управления. Управление осущест-

вляется по аналогии с работой [2] через функции  $u_1$  и  $u_2$ , зависящие от концентрации и эффективности антиретровирусных препаратов следующим образом:

$$u_1(t) = \frac{(C_2(t) / IC_{50}^2) + (C_3 / IC_{50}^3)}{1 + (C_2(t) / IC_{50}^2) + (C_3 / IC_{50}^3)} \quad (25)$$

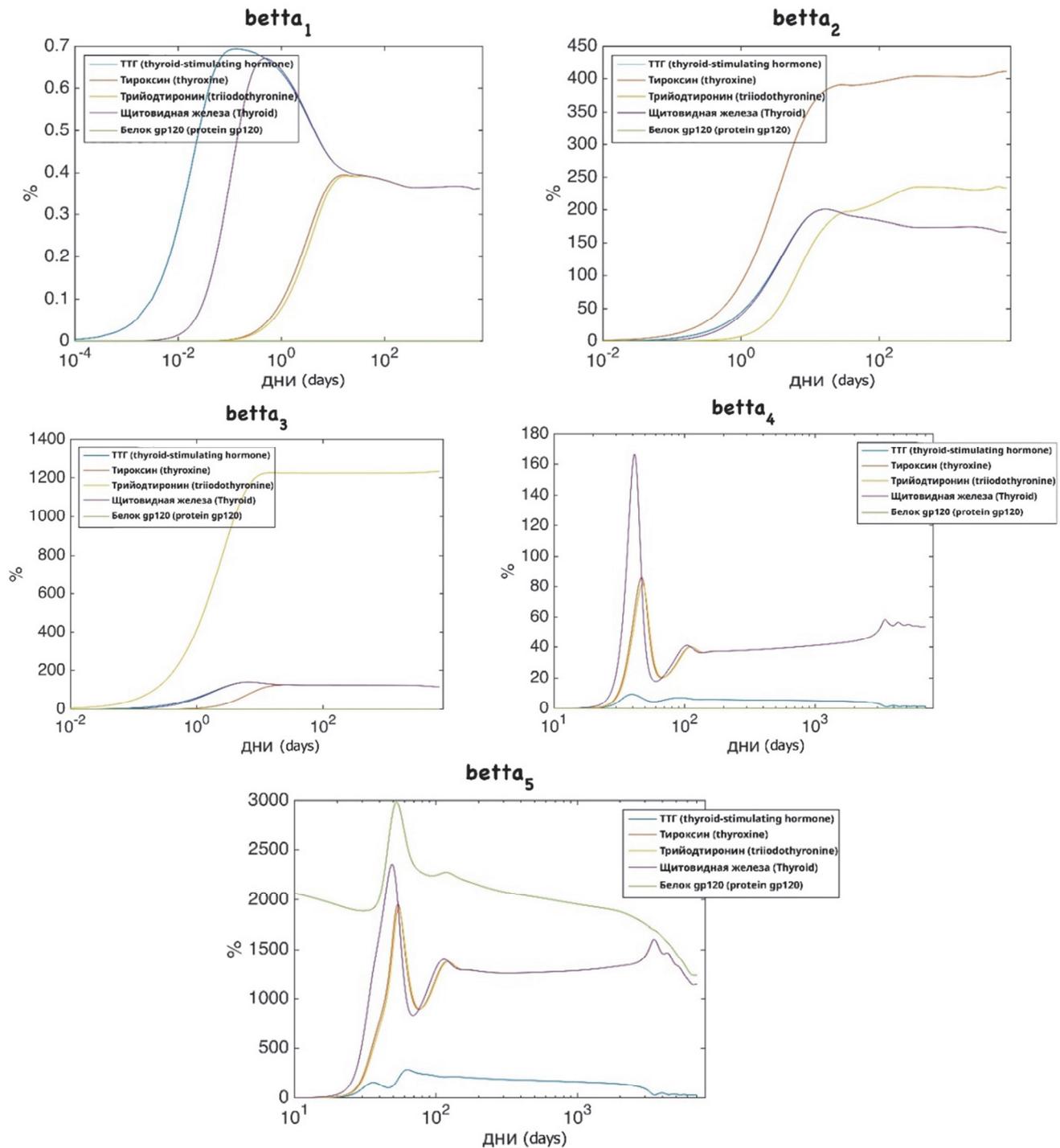
$$u_2(t) = \frac{C_1(t)}{C_1(t) + IC_{50}^1} \quad (26)$$

где  $u_1(t), u_2(t) \in [0, 1]$  — эффективности ингибитора обратной транскриптазы (ИОТ) и ингибитора протеазы (ИП) соответственно,  $C_i(t)$  и  $IC_{50}^i$  — концентрация в плазме и пороговая (полумаксимального ингибирования) концентрация препаратов соответственно [11].



**Рис. 14.** Динамика относительных коэффициентов чувствительности уравнений (12)—(16) к параметрам  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$ .  $\varepsilon = 10\%$ . Чувствительность к параметрам  $\alpha_6$  и  $\alpha_7$  посчитана при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

**Fig. 14.** The dynamics of the relative sensitivity coefficients of equations (12)—(16) to the parameters  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$ .  $\varepsilon = 10\%$ . Sensitivity to the parameters  $\alpha_6$  and  $\alpha_7$  was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body



**Рис. 15.** Динамика относительных коэффициентов чувствительности уравнений (12)—(16) к параметрам  $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ ,  $\varepsilon = 10\%$ . Чувствительность к параметрам  $\beta_4$  и  $\beta_5$  посчитана при наличии вирусной нагрузки, но без лечения. Для остальных параметров чувствительность посчитана для здорового организма

**Fig. 15.** Dynamics of the relative sensitivity coefficients of equations (12)—(16) to the parameters  $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ ,  $\varepsilon = 10\%$ . Sensitivity to the parameters  $\beta_4$  and  $\beta_5$  was calculated in the presence of viral load, but without treatment. For the remaining parameters, the sensitivity is calculated for a healthy body

Рассмотрим три препарата:

- ◆ ИП: RDV (равидасвир)
- ◆ ИОТ: ЗТС и ZDV (зидовудин и ламивудин)

В соответствии с фармакокинетической моделью их концентрации, в свою очередь, зависят от дозы следующим образом:

$$C_i(t) = C_i(t_l)e^{-k_e^i(t-t_l)} + \frac{F_i D_i}{V_C^i} \frac{k_\alpha^i}{k_\alpha^i - k_e^i} \left( e^{-k_e^i(t-t_l)} - e^{-k_\alpha^i(t-t_l)} \right),$$

$$i \in N, l \in n, t_l < t < t_{l+1} \quad (27)$$

где  $i$  — индекс препарата,  $t_l$  — время введения дозы  $D_i$ ,  $Cl_i$  — объемная скорость выведения препарата  $i$ ,  $V_C^i$  — объем распределения препарата  $i$ ,  $F_i$  — абсолютная биологическая доступность препарата  $i$ ,  $k_e^i = Cl_i / V_C^i$  — константа скорости выведения препарата  $i$ ,  $k_\alpha^i$  — константа скорости абсорбции препарата  $i$ ,  $C_i(t_0) = 0$ ,  $Cl_i$ ,  $V_C^i$ ,  $k_\alpha^i > 0$ ,  $t_{l+1} - t_l = \tau$  — время между введениями препаратов.

Значения фармакокинетических параметров приведены в таблице 3 [2].

## 2. ИНДЕКС ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ

Оптимальная стратегия лечения включает в себя успешный контроль уровня вирусной нагрузки и CD4+ Т-лимфоцитов. Не менее важной характеристикой является интенсивность побочных эффектов лекарств, и пренебрежение ими может существенно сказаться на состоянии пациента. Этот аспект антиретровирусной тера-

пии был детально изучен и математически параметризован в работе, результаты которой мы используем ниже [2]. В таблице 4, показаны побочные эффекты трех наиболее распространенных препаратов: RDV, ЗТС и ZDV. В этой таблице также указаны частота появления побочного эффекта среди пациентов и его относительная величина («нежелательность»).

Индекс побочного действия препаратов можно представить как функцию от времени, зависящую также от концентраций используемых препаратов, относительных величин побочных эффектов и их частот появления в популяции в соответствии с работой [2]:

$$S_e(t) = \sum_{i=1}^N \bar{e}_i \frac{C_i(t)}{\bar{C}_i}, \quad (28)$$

$$\bar{e}_i = \frac{e_i}{\max(e_i)} \quad i \in N, \quad (29)$$

$$e_i = \sum_{j \in J_i}^{i \in N} (q_j \cdot h_{ij}) \quad i \in N, \quad (30)$$

где  $S_e(t)$  — индекс побочного действия препаратов,  $J_i$  — набор побочных эффектов, относящихся к препарату  $i$ ,  $C_i(t)$  — концентрация препарата  $i$  в момент времени  $t$ ,  $\bar{C}_i$  — средняя концентрация препарата  $i$  в стационарном состоянии при стандартной дозе,  $\bar{e}_i(e_i)$  — величина (нормализованная величина) побочного действия препарата  $i$  при стандартной дозе,  $h_{ij}$  — частота появления в популяции побочного эффекта  $j$  при приеме препарата  $i$ : 0, 0.05, 0.15, 0.6 — не зарегистрирован, < 5%, 5—15%, > 15%;  $q_j$  — относительная величина побочного эффекта, т.е его «нежелательность»: 0.1, 0.2, 0.3 — слабо нежелателен, нежелателен, сильно нежелателен.

Таблица 3 / Table 3

Значения параметров фармакокинетической и фармакодинамической модели (25)—(27) [2] / Parameter values PK/PD model (25)—(27) [2]

Параметр (Parameter)	RDV, $C_1$	ЗТС, $C_2$	ZDV, $C_3$
$D$ [мг]	600	150	300
$k_\alpha$ [день <sup>-1</sup> ]	2.4	12	12
$Cl$ [л · день <sup>-1</sup> ]	$1.48 \cdot 10^4$	$5.6 \cdot 10^2$	$2.69 \cdot 10^3$
$V_C$ [л]	28.7	91	112
$F$	1.0	0.86	0.64
$\tau$ [день]	1/2	1/2	1/2
$IC_{50}$ [мг · л <sup>-1</sup> ]	0.11	0.34	0.13

Побочные эффекты препаратов RDV, ЗТС, ZDV /  
Side effects of drugs RDV, ЗТС, ZDV

Побочный эффект (Side effect)	RDV	ЗТС	ZDV	Нежелательность (Undesirability)
Анемия	·	·	×	**
Лейкопения	·	·	×	**
Нейтропения	·	□	×	**
Тромбоцитопения	·	·	·	**
↑ Щелочной фосфатазы	·	+	+	**
↑ Амилазы (поджелудочная железа)	·	·	+	**
↑ Билирубина (печень)	·	·	·	**
↑ Холестерола	×	+	+	***
↑ Креатинина (почки)	□	+	+	**
↑ Глюкозы (сахар в крови)	+	+	+	***
↑ Работы печени	□	·	×	**
↑ Триглицеридов	×	+	+	**
Боль в животе	□	□	×	**
Изменение вкуса	×	+	□	*
Анорексия	□	□	×	**
Боль в суставах	·	□	×	**
Озноб	·	□	×	*
Запор	·	+	·	*
Депрессия	·	□	·	*
Диарея	×	×	×	***
Головокружение	□	□	□	**
Усталость	×	×	□	**
Жар	·	□	×	**
Головная боль	□	×	×	**
Бессонница	·	□	□	*
Недомогание	□	×	×	**
Нарушение менструального цикла	×	+	+	*
Миалгия (боль в мышцах)	□	□	×	**
Тошнота	×	×	×	***
Почечнокаменная болезнь	+	+	+	**
Неврологические симптомы	□	·	·	***
Невропатия	·	□	·	**
Панкреатит	·	□	+	***
Парестезия	×	+	·	**
Сыпь	·	□	×	***
Судороги	+	+	+	*
Рвота	×	□	□	***

Примечание: Побочный эффект наблюдается более чем у 15% пациентов (×), у 5—15% (·), меньше чем у 5% пациентов (□), не зарегистрирован вовсе (+). Побочный эффект считается сильно нежелательным (\*\*\*), нежелательным (\*\*), слабо нежелательным (\*).

Note: A side effect is observed in more than 15% of patients (×), in 5—15% (·), less than in 5% of patients (□), not registered at all (+). A side effect is considered highly undesirable (\*\*\*), undesirable (\*\*), slightly undesirable (\*).

### 3. СТРУКТУРИРОВАННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕРЫВАНИЯ

Одна из проблем, которая имеет место при лечении ВИЧ-инфекции, состоит в том, что наряду с вирусом, изначально попавшим в организм (вирус дикого типа) и поддающимся лечению, вследствие мутаций также образуется некоторое количество вируса, устойчивого к лекарствам. В результате при подавлении лекарствами популяции вируса дикого типа устойчивые к лекарствам вирусы-мутанты начинают более эффек-

тивно размножаться, нивелируя эффект от терапии. Решить эту проблему отчасти помогает особый режим лечения, так называемые структурированные терапевтические прерывания (СТП), когда на протяжении всего лечения чередуются периоды приема (ON) и «неприема» (OFF) лекарств. При правильном подборе длительности каждого отдельно взятого периода можно держать под контролем не только вирусы дикого типа, но и мутировавшие, устойчивые к лекарствам, вирусы.

#### 4. ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

Теперь можно поставить задачу о подборе оптимального режима лечения, т.е. такого режима введения трех антиретровирусных препаратов, при котором

- ◆ не будет наступать СПИД в течении длительного времени после начала заболевания,
- ◆ количество незараженных CD4+ Т-клеток в организме будет как можно больше,
- ◆ побочное воздействие лекарств будет минимальным.

Математически задачу можно сформулировать по аналогии с [2] следующим образом:

$$\max_{t_{OnOff}^k, C_1^k, C_2^k, C_3^k} J(t_f, t_{OnOff}, C_1, C_2, C_3), \quad (31)$$

$$J(t_f, t_{OnOff}, C_1, C_2, C_3) = \int_{t_0}^{t_f} (A_1 T(t) - A_2 S_e(t)) dt,$$

$$T(t) \geq T_{СПИД},$$

где  $t_{OnOff} = (t_{OnOff1}, t_{OnOff2}, t_{OnOff3})$  — 3 вектора, которые содержат начало и конец каждого периода приема соответствующего лекарства (вектора ON/OFF-периодов).  $C_i^k$ ,  $i = 1, 2, 3$  — средние концентрации, соответствующие  $k$ -му вектору ON/OFF-периодов  $t_{OnOff}^k$ ;  $t_0$  — время начала лечения,  $t_f$  — время окончания лечения,  $T(t)$  — количество неинфицированных Т-клеток в момент времени  $t$ ; находится из системы уравнений (7)—(22);  $S_e(t)$  — индекс побочного действия препаратов в момент времени  $t$  (уравнение (28));  $T_{СПИД}$  — пороговое количество CD4+ Т-клеток в крови, при котором ВИЧ-инфекция переходит в терминальную фазу СПИД.

Обозначим через  $A_1, A_2$  веса для уравнивания шкал Т-клеток и индекса побочного действия; поскольку, как показывают характерные данные,  $T(t)$  имеет порядок  $10^2$ — $10^3$ , а  $S_e(t)$  — примерно  $10^{-1}$ , то  $A_1 = 1$  мм<sup>3</sup>/клетку и  $A_2 = 1000$  (т.е. оптимизируемый функционал является безразмерной величиной).

##### Основные предложения, используемые при оптимизации терапии

- ◆ Лечение начинается на 2500 день после начала инфекции, при  $T \approx 600$  клеток мм<sup>-3</sup> и продолжается до 8000-го дня заболевания.
- ◆ Средняя концентрация  $C_i$  принимает некоторое фиксированное значение во время ON-

периодов (одинаковое для всех периодов) и  $C_i = 0$  во время OFF-периодов,  $i = 1, 2, 3$ .

- ◆ Каждый ON/OFF-период длится от 10 до 150 дней.

Поиск оптимального режима лечения осуществляется через подбор оптимального вектора ON/OFF-периодов. Численная реализация задачи осуществлялась с использованием языка C++. При решении системы уравнений (7)—(22) использовался метод Хойна второго порядка точности [12]. Оптимизация по вектору ON/OFF-периодов выполнялась с помощью метода имитации отжига [13].

Для поиска оптимального решения были использованы два метода оптимизации: метод имитации отжига и симплекс-метод. Для метода отжига были выполнены 1000 итераций, для симплекс-метода — 3000 итераций (6000 решений). Время вычислений составило, соответственно, 30 минут и 3 часа. Метод отжига нашел решение, при котором фаза СПИДа наступает после 7500 дней, в то время как решение симплекс-метода показало результат в 4858 дней. Данные результаты свидетельствуют о существенном преимуществе метода имитации отжига перед симплекс-методом.

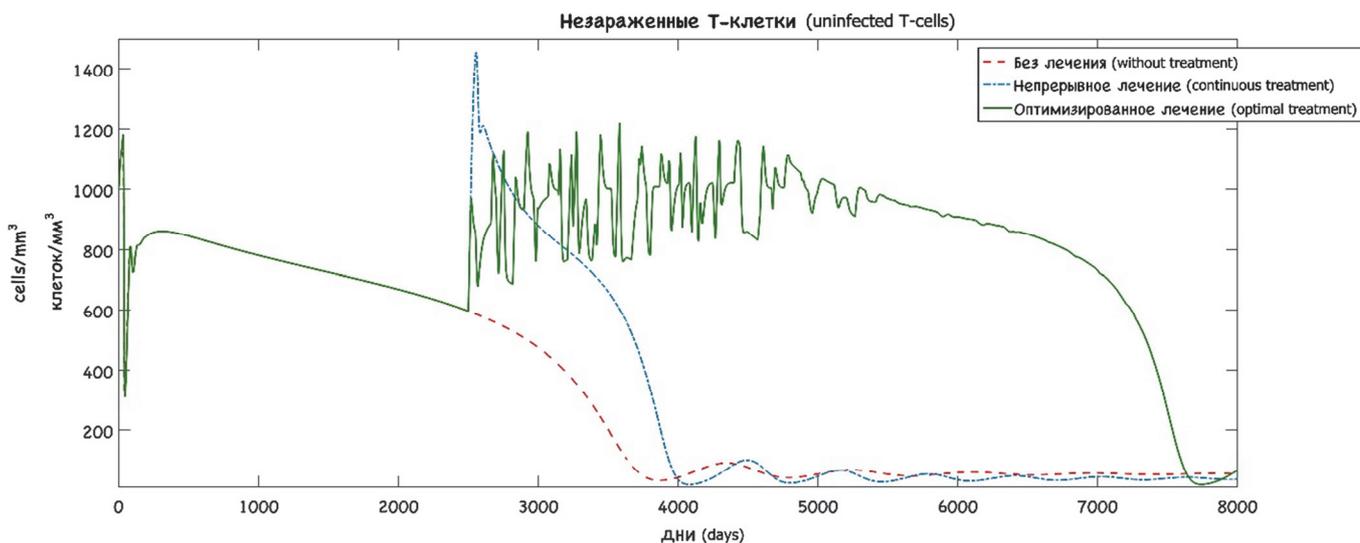
#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты оптимизации времен введения антиретровирусных препаратов приведены на рисунках 16—18.

Было также проведено построение оптимального режима лечения без применения структурных терапевтических прерываний. Для этого, весь расчетный период, начиная с 2500-го дня, был разбит на отрезки по 0.5 года. Для каждого отрезка стохастически выполнялся поиск оптимальных доз используемых препаратов. Критерий оптимизации был скорректирован следующим образом: целевой функционал имел вид,

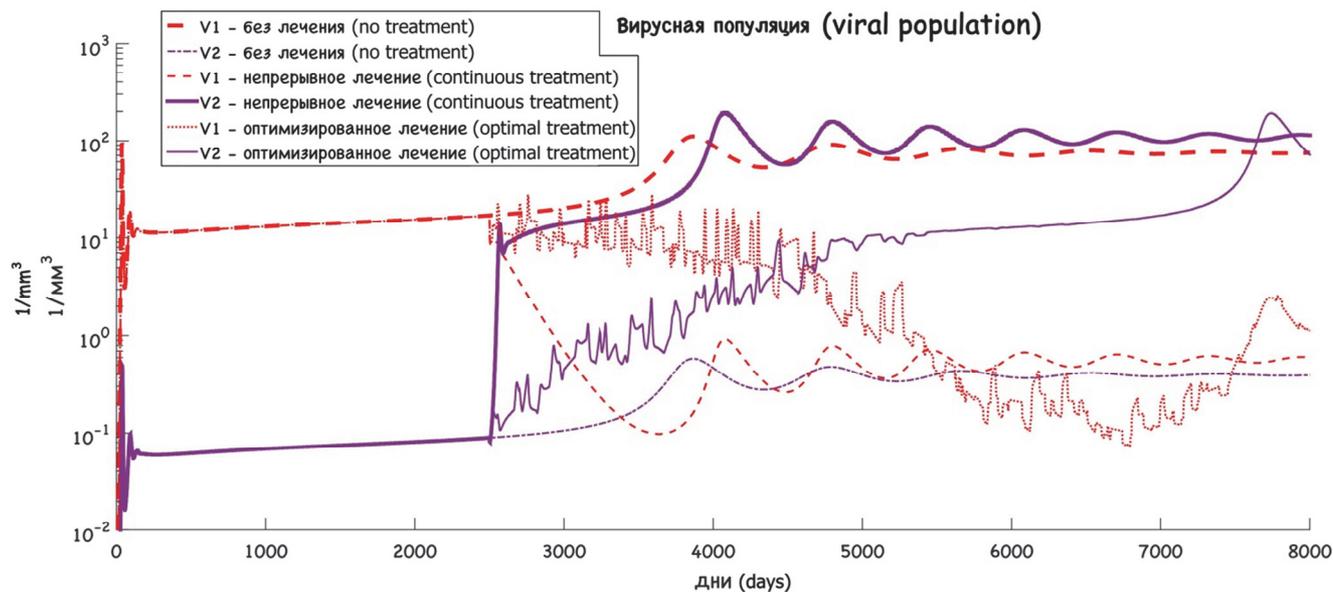
$$\max(Time_{T>300} + A_1 T_{average} - A_2 S_{average}),$$

где  $Time_{T>300}$  — срок, в течение которого уровень CD4+ Т-клеток превышает пороговое значение,  $T_{average}$  — среднее арифметическое число здоровых Т-клеток,  $S_{average}$  — среднее арифметическое значение побочных эффектов.



**Рис. 16.** Динамика численности здоровых CD4+ Т-клеток при оптимальном лечении, непрерывном лечении и при отсутствии лечения

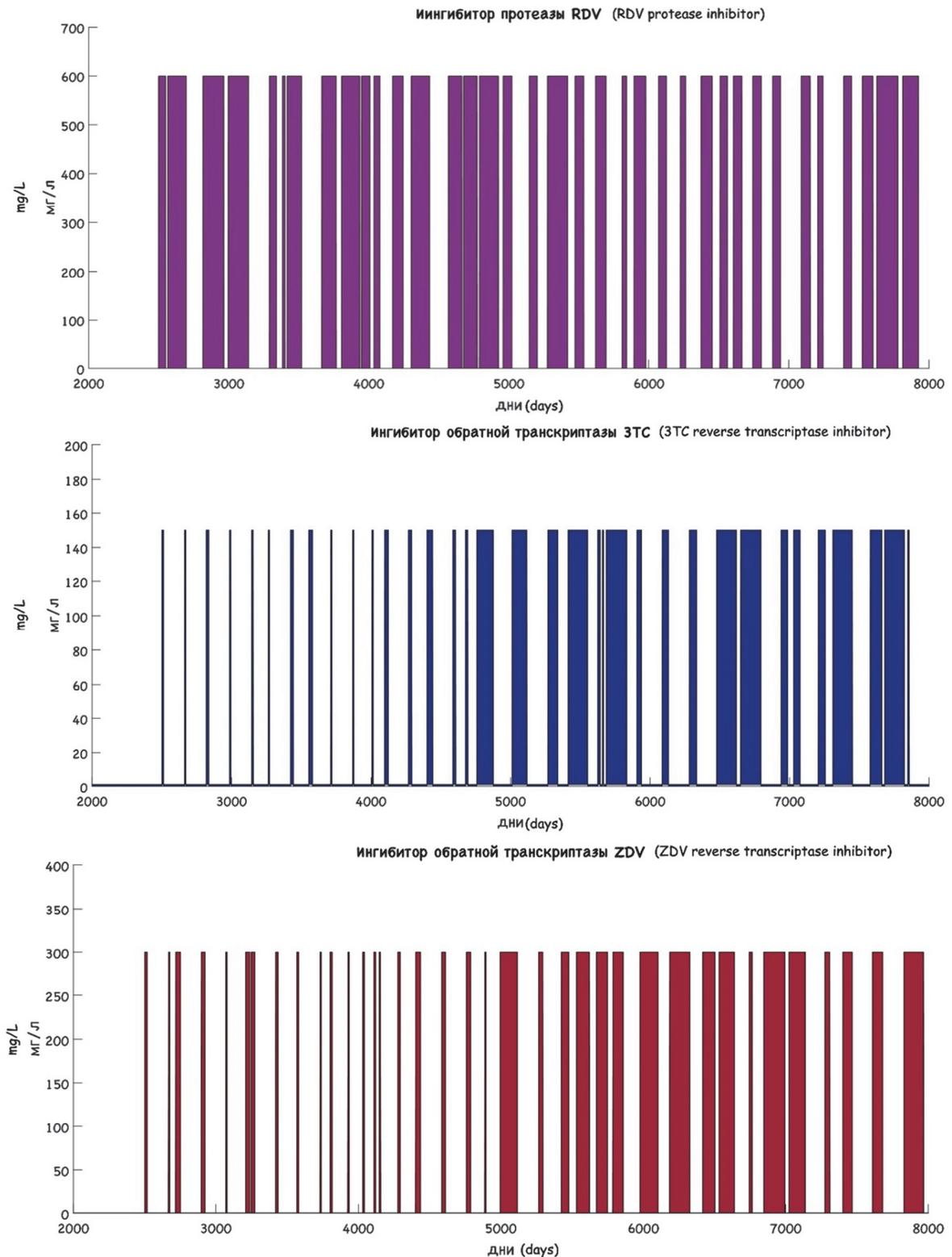
**Fig. 16.** Dynamics of healthy CD4 + T cells with optimal treatment, continuous treatment and no treatment



**Рис. 17.** Динамика популяции вирусных частиц, соответствующая популяциям CD4+ Т-клеток на рисунке 16:  
 $V_1$  — вирус дикого типа (чувствительный к моделируемым препаратам),  
 $V_2$  — мутировавший вирус (устойчивый к медикаментозному воздействию)

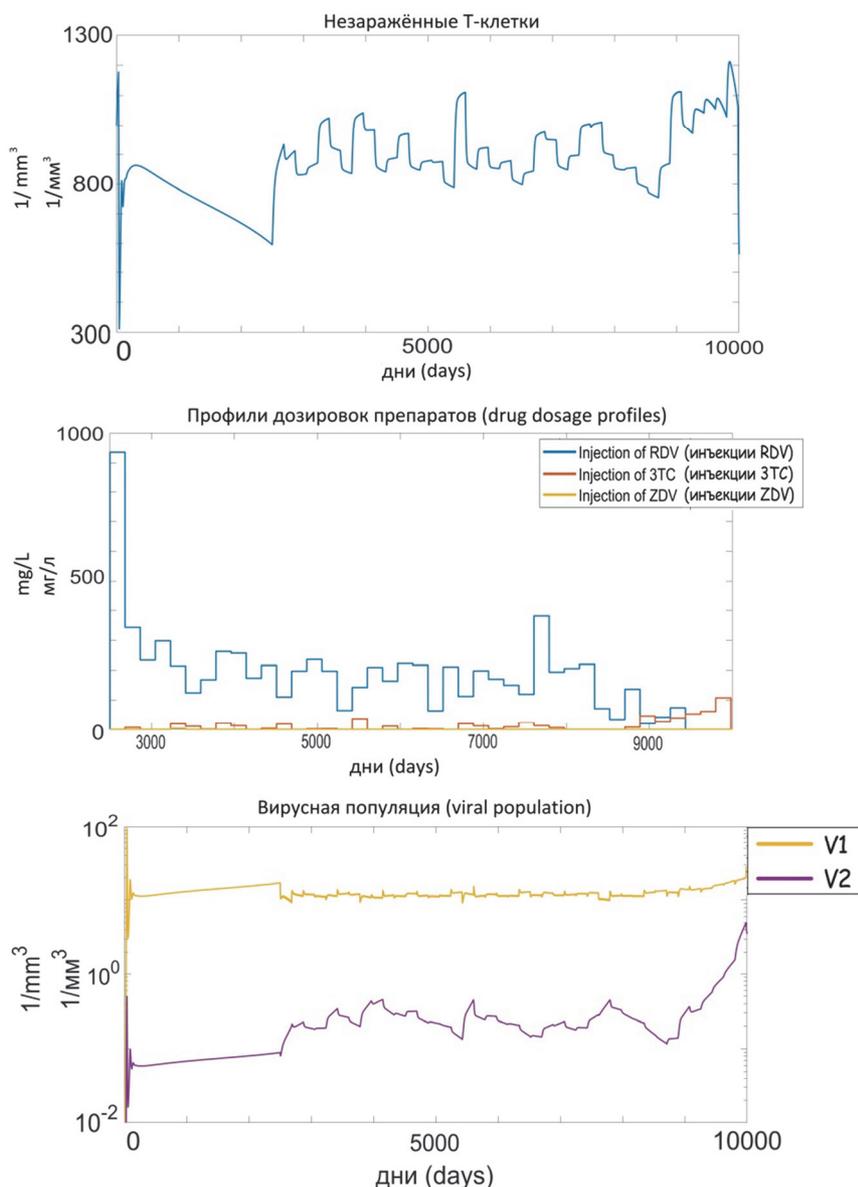
**Fig. 17.** Dynamics of the population of viral particles corresponding to populations of CD4 + T cells in Figure 16:

$V_1$  is a wild-type virus (sensitive to simulated drugs),  
 $V_2$  is a mutated virus (resistant to medication effects)



**Рис. 18.** Профили концентраций антиретровирусных препаратов  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  при оптимальном режиме введения

**Fig. 18.** Profiles of concentrations of antiretroviral drugs  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  with optimal administration.



**Рис. 19.** Динамика Т-клеток, оптимальные профили дозирования RDV, 3ТС и ZDV и изменение вирусной нагрузки при оптимальном режиме введения препаратов

**Fig. 19.** T-cell dynamics, optimal dosage profiles of RDV, 3TC and ZDV viral load dynamics for optimal dosage regimen

Такая целевая функция соответствует следующим требованиям: максимизация продолжительности жизни пациента и балансировка качества жизни и нагрузки на организм в виде побочных эффектов. На рисунке 19 приведен график изменения численности здоровых Т-клеток, доз антиретровирусных препаратов и вирусной нагрузки при найденном оптимальном режиме терапии. Заметим, что для найденного режима

уровень  $\text{CD4}^+$  Т-клеток не опускается на всем протяжении лечения ниже 700 клеток на  $\text{mm}^3$ ; использование препаратов на единицу времени сокращено на ~70% для RDV, ~90% для 3ТС, а препарат ZDV был использован в количествах менее 1% от стандартной дозы; уровень побочных эффектов был снижен до ~0.22 (по отношению к самому «вредному» препарату при стандартной дозе).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из рисунков 16, 17, структурированные терапевтические прерывания позволяют эффективно контролировать и чувствительный, и устойчивые к лекарствам вирусы, снижая на два порядка уровень вирусной нагрузки, продлевая в два раза длительность хронической фазы инфекции. Кроме того, СТП снижают негативную нагрузку лекарств на организм, что позволяет пациенту легче переносить терапию подобными препаратами.

## ВЫВОДЫ

В результате исследования нами была построена расширенная модель иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию, учитывающая влияние заболевания на динамику некоторых (ТТГ, Т3, Т4) гормонов и, соответственно, влияние этих гормонов на иммунный ответ, а также оценены некоторые параметры соответствующих уравнений. Проведена оценка чувствительности модели к параметрам гормонального блока.

Показана возможность построения оптимального режима лечения ВИЧ-инфекции с помощью трех антиретровирусных препаратов, при котором не допускается перехода ВИЧ-инфекции в СПИД в течение заданного периода времени после начала заболевания. При этом режиме суммарная величина побочных эффектов минимальна, а количество незараженных CD4+ Т-клеток поддерживается на как можно большем уровне.

Разработанный алгоритм оптимизации режима введения антиретровирусных препаратов можно применять к поиску режимов лечения не только на основе антиретровирусной терапии, но и в комбинации с иммуномодулирующими препаратами. Это открывает возможность реализации персонализированных подходов к терапии ВИЧ-инфекции с учетом побочных эффектов и стоимости лекарств.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.



© Савинкова А.А., Савинков Р.С., Бахметьев Б.А., Бочаров Г.А., 2019  
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

**Финансирование.** Исследования в данной работе проводились при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 17-01-00636) и Министерства образования и науки РФ по Программе повышения конкурентоспособности РУДН «5-100» среди ведущих мировых научно-образовательных центров на 2016—2020 гг.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Черешнев В.А., Бочаров Г.А., Ким А.В., Бажан С.И., Гайнова И.А., Красовский А.Н., Шмагель Н.Г., Иванов А.В., Сафронов М.А., Третьякова Р.М.* Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ-инфекции. М.—Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2016. 230 с.
2. *Marios M. Hadjiandreou, Raul Conejeros, Ian Wilson.* HIV treatment planning on a case-by-case basis. World Academy of Science, Engineering and Technology. Vol. 3. 2009-08-25.
3. *Klaus Kapelari, Christine Kirchlechner, Wolfgang Högl, Katharina Schweitzer, Irene Virgolini, Roy Monaco.* Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study // BMC Endocrine Disorders 27 November 2008.
4. *Розен В.Б.* Основы эндокринологии: Учебник. 3-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1994. 384 с.
5. *Кеттайл В.М., Арки Р.А.* Патофизиология эндокринной системы. Пер с англ. СПб.—М.: Невский диалект; Издательство «БИНОМ», 2001. 336 с.
6. *Усова Н.Н.* Йодсодержащие тиреоидные гормоны и их влияние на нервную систему // Медицинские новости. 2012. № 4.
7. *Забелина В.Д.* [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2000. Т. 45, № 4. С. 10—14.
8. *Семенова И.Н.* // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35, № 2. С. 41—56.
9. *Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Брамермана.* М.: Медицина, 2000. 432 с.
10. *Васильева Е.М., Баканов М.И.* // Биомед. химия. 2005. Т. 51. Вып. 6. С. 581—602.
11. *Panos Macheras, Athanassios Iliadis.* Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. Springer, Heidelberg, 2006.
12. *Süli Endre, Mayers David.* An Introduction to Numerical Analysis. Cambridge University Press, 2003.
13. *Kirkpatrick S., Gelatt Jr. C.D., Vecchi M.P.* Optimization by Simulated Annealing // Science. 1983. 220 (4598): 671—680.
14. *Славянская Т.А., Сепиашивили Р.И.* Роль цитокинов в иммунопатологии. Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6. № 2. С. 42.

Поступила 16.01.2019

Принята 14.03.2019

## MATHEMATICAL MODELING AND CONTROL OF HIV INFECTION DYNAMICS TAKING INTO ACCOUNT HORMONAL REGULATION

A.A. Savinkova<sup>1</sup>, R.S. Savinkov<sup>1,2</sup>, B.A. Bakhmetyev<sup>3</sup>, G.A. Bocharov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education  
“Peoples’ Friendship University of Russia”, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Department of Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms  
of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

**Abstract.** *Aims:* The problem of effective treatment of HIV-infected patients is an important task of clinical virology and immunology due to the high cost of drugs, the presence of side effects and the need for strict adherence to the schedule of drug intake for patients. Therefore, the urgent task is to develop new approaches to optimize the use of antiretroviral therapy to reduce the cost of treatment and to improve the quality of life for patients. The tasks are addressed to test the hypothesis that the system of therapeutic interruptions in the treatment of HIV infection can give better results (both the duration and comfort of the patient’s life, and the need for fewer drugs) compared with regular medication in standard doses.

*Methods:* In this work, an extended version of the mathematical model of the immune response in HIV infection (proposed in Hadjiandreou et al., 2009) was constructed to take into account the hormonal regulation of the immune response and the impact of antiretroviral drugs on the course of the disease, the calibration of the parameters of the resulting model to match the actual trends of the disease and the search for an optimal treatment strategy. The model is formulated as a system of ordinary differential equations. The therapy optimization is modeled following the structured treatment interruption approach using the methods of simulated annealing and the simplex method. The mathematical model and optimization methods are implemented in C++.

*Results:* It has been shown that in treating HIV-infected patients, it is possible to significantly (up to 3 times) reduce the total amount of required medications simultaneously with an increase in the duration of the period with a high quality of life (due to reducing the intensity of side effects) during antiretroviral therapy.

*Conclusion:* The use of mathematical models and optimization methods opens up the possibility for the implementation of personalized approaches to the treatment of HIV infection, taking into account the side effects, the hormonal status of patients and the cost of drugs.

**Key words:** immunology, mathematical modeling, HIV, bioinformatics

*Corresponding author:* Bocharov Gennady Alekseevich, Doctor of Physics and Mathematics, Leading Researcher, Marchuk Institute of Numerical Mathematics of RAS, Moscow, Russia

E-mail: bocharov@m.inm.ras.ru

ORCID: 0000-0002-5049-0656

### REFERENCES

1. Chereshnev V.A., Bocharov G.A., Kim A.V., Bazhan S.I., Gaynova I.A., Krasovsky A.N., Shmagel N.G., Ivanov A.V., Safronov M.A., Tretyakov R.M. Introduction to the tasks of modeling and managing the dynamics of HIV infection. Moscow; Izhevsk: Institute for Computer Studies, 2016.
2. Marios M. Hadjiandreou, Raul Conejeros, Ian Wilson. HIV treatment planning on a case-by-case basis. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. Vol. 3. 2009-08-25.
3. Klaus Kapelari, Christine Kirchlechner, Wolfgang Högl, Katharina Schweitzer, Irene Virgolini, Roy Moncayo. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocrine Disorders* 27 November 2008.
4. Rosen V.B. Basics of Endocrinology: Textbook. 3rd ed. Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1994. 384 p.
5. William M. Kettayl, Ronald A. Arches. Pathophysiology of the endocrine system. Per from English. SPb.; M.: Nevsky dialect; Publishing house “BINOM”, 2001. 336 p.

6. Usova N.N. Iodine-containing thyroid hormones and their effect on the nervous system. *Medical news*. 2012. № 4.
7. Zabelina V.D. [and others]. *Problems of endocrinology*. 2000. Vol. 45, No 4. P. 10—14.
8. Semenyenya I.N. *Successes fiziol. sciences*. 2004. V. 35, No 2. P. 41—56.
9. Diseases of the thyroid gland. Ed. L.I. Bramerman. Moscow: Medicine, 2000. 432 p.
10. Vasilyeva E.M., Bakanov M.I. *Biomed. chemistry*. 2005. Vol. 51, No. 6. P. 581—602.
11. Panos Macheras, Athanassios Iliadis. *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*. Springer, Heidelberg, 2006.
12. Süli Endre, Mayers David (2003). Cambridge University Press.
13. Kirkpatrick S., Gelatt Jr C.D., Vecchi M.P. (1983). Optimization by Simulated Annealing. *Science*. 220 (4598): 671—680.
14. Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I. Role of Cytokines in Immunopathology. *Allergology and Immunology*. 2005. Vol. 6, No 2. P. 42.



© A.A. Savinkova, R.S. Savinkov, B.A. Bakhmetyev, G.A. Bocharov, 2019  
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 16.01.2019  
Accepted 14.03.2019