

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Бифуркационный анализ мультистабильности и гистерезиса в модели ВИЧ-инфекции

И.В. Миронов^{1, 2}, М.Ю. Христинченко^{1, 3}, Ю.М. Нечепуренко^{1, 3}, Д.С. Гребенников^{2, 3}, Г.А. Бочаров^{2, 3} 

¹ Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук, Москва, Россия

 gbocharov@gmail.com

Аннотация. Инфекционное заболевание, вызванное вирусами иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1), остается серьезной угрозой здоровью людей. Существующий подход к лечению ВИЧ-1 основан на применении высокоактивной антиретровирусной терапии, имеющей побочные эффекты для здоровья и высокую стоимость. Для практической медицины актуальной является задача поиска методов функционального лечения, связанных с интенсификацией иммунного контроля размножения вирусов и заражения клеток-мишеней с последующим снижением уровня вирусной нагрузки и восстановления иммунного статуса. Исследования в области иммунотерапии ВИЧ-1 находятся на стадии концептуальной разработки в силу сложности совокупности процессов, регулирующих динамику инфекции и иммунного ответа. По этой причине чрезвычайно актуальным является использование методов математического моделирования динамики ВИЧ-1 инфекции для теоретического анализа возможностей снижения вирусной нагрузки путем воздействия на иммунную систему без применения антиретровирусной терапии. Целью исследования было изучение, во-первых, свойств би-, мультистабильности и гистерезиса на примере содержательной модели ВИЧ-1 инфекции, которая описывает важнейшие блоки процессов взаимодействия вирусов и организма человека, а именно: распространение инфекции в продуктивно и латентно зараженных клетках, появление мутантов и развитие Т-клеточного иммунного ответа, и, во-вторых, возможностей перевода клинической картины заболевания из более тяжелого состояния в более легкое. В данной работе проведен численный анализ условий существования стационарных решений математической модели ВИЧ-1 инфекции для наборов параметров, отвечающих фенотипически различным вариантам течения инфекционного заболевания. Для этого использованы разработанные авторами методы бифуркационного анализа моделей, представляющих собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений и дифференциальных уравнений с запаздыванием. В качестве бифуркационного параметра рассматривается константа скорости активации макрофагов. Определены области в пространстве параметров модели, в частности, для скорости активации клеток врожденного иммунитета (макрофагов), при которых имеют место свойства би-, мультистабильности и гистерезиса, и исследованы особенности кинетики перехода между устойчивыми положениями равновесия. В целом результаты бифуркационного анализа модели ВИЧ-1 инфекции формируют теоретическую основу для разработки комбинированных иммунотерапевтических воздействий для лечения ВИЧ-1. Результаты проведенного исследования модели ВИЧ-1 инфекции для параметров процессов, отвечающих разным фенотипам динамики заболевания (типичное, длительно не прогрессирующее и быстро прогрессирующее), указывают на то, что для эффективного функционального лечения больных ВИЧ-инфекцией требуется развитие персонализированного подхода, учитывающего как свойства популяции квазивидов ВИЧ-1, так и иммунный статус пациента.

Ключевые слова: математическая модель; ВИЧ-инфекция; обыкновенные дифференциальные уравнения; бифуркационный анализ; стационарные решения; бистабильность; мультистабильность; гистерезис; оптимальное управление.

Для цитирования: Миронов И.В., Христинченко М.Ю., Нечепуренко Ю.М., Гребенников Д.С., Бочаров Г.А. Бифуркационный анализ мультистабильности и гистерезиса в модели ВИЧ-инфекции. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):755-767. DOI 10.18699/VJGB-23-88

Bifurcation analysis of multistability and hysteresis in a model of HIV infection

I.V. Mironov^{1, 2}, M.Yu. Khristichenko^{1, 3}, Yu.M. Nechepurenko^{1, 3}, D.S. Grebennikov^{2, 3}, G.A. Bocharov^{2, 3} 

¹ Keldysh Institute of Applied Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

 gbocharov@gmail.com

Abstract. The infectious disease caused by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) remains a serious threat to human health. The current approach to HIV-1 treatment is based on the use of highly active antiretroviral therapy, which has side effects and is costly. For clinical practice, it is highly important to create functional cures that can enhance immune

control of viral growth and infection of target cells with a subsequent reduction in viral load and restoration of the immune status. HIV-1 control efforts with reliance on immunotherapy remain at a conceptual stage due to the complexity of a set of processes that regulate the dynamics of infection and immune response. For this reason, it is extremely important to use methods of mathematical modeling of HIV-1 infection dynamics for theoretical analysis of possibilities of reducing the viral load by affecting the immune system without the usage of antiviral therapy. The aim of our study is to examine the existence of bi-, multistability and hysteresis properties with a meaningful mathematical model of HIV-1 infection. The model describes the most important blocks of the processes of interaction between viruses and the human body, namely, the spread of infection in productively and latently infected cells, the appearance of viral mutants and the development of the T cell immune response. Furthermore, our analysis aims to study the possibilities of transferring the clinical pattern of the disease from a more severe state to a milder one. We analyze numerically the conditions for the existence of steady states of the mathematical model of HIV-1 infection for the numerical values of model parameters corresponding to phenotypically different variants of the infectious disease course. To this end, original computational methods of bifurcation analysis of mathematical models formulated with systems of ordinary differential equations and delay differential equations are used. The macrophage activation rate constant is considered as a bifurcation parameter. The regions in the model parameter space, in particular, for the rate of activation of innate immune cells (macrophages), in which the properties of bi-, multistability and hysteresis are expressed, have been identified, and the features characterizing transition kinetics between stable equilibrium states have been explored. Overall, the results of bifurcation analysis of the HIV-1 infection model form a theoretical basis for the development of combination immune-based therapeutic approaches to HIV-1 treatment. In particular, the results of the study of the HIV-1 infection model for parameter sets corresponding to different phenotypes of disease dynamics (typical, long-term non-progressing and rapidly progressing courses) indicate that an effective functional treatment (cure) of HIV-1-infected patients requires the development of a personalized approach that takes into account both the properties of the HIV-1 quasispecies population and the patient's immune status. Key words: mathematical model; HIV infection; ordinary differential equations; bifurcation analysis; stationary solutions; bistability; multistability; hysteresis; optimal control.

For citation: Mironov I.V., Khristichenko M.Yu., Nechepurenko Yu.M., Grebennikov D.S., Bocharov G.A. Bifurcation analysis of multistability and hysteresis in a model of HIV infection. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):755-767. DOI 10.18699/VJGB-23-88

Введение

Инфекционное заболевание человека, вызванное вирусами иммунодефицита первого типа (ВИЧ-1), остается серьезной угрозой здоровью людей во всем мире, с числом заражений и смертельных исходов от сопутствующих осложнений порядка 1.5×10^6 и 0.65×10^6 соответственно (Landovitz et al., 2023). Существующий подход к лечению ВИЧ-1 связан с постоянным применением средств высокоактивной антиретровирусной терапии (Gandhi et al., 2023), подавляющих различные стадии внутриклеточного цикла размножения вирусов и таким образом снижающих вирусную нагрузку в организме больного. Однако реализация антиретровирусной терапии характеризуется побочными эффектами для здоровья пациентов, прерыванием режима приема препаратов и высокой стоимостью лечения (Trickey et al., 2022). По этой причине актуальной стала задача поиска новых методов лечения (Rasmussen, Søgaard, 2018; Niessl et al., 2020), в том числе связанных с активацией иммунного контроля процессов размножения вирусов и заражения клеток-мишеней, включая физиологические механизмы обновления клеточного гомеостаза (Grossman et al., 2020), в рамках системного подхода в иммунологии (Ludewig et al., 2012, Villani et al., 2018). Исследования в области иммунотерапии ВИЧ-1 находятся на стадии концептуальной разработки в силу сложности совокупности процессов, регулирующих динамику инфекции и иммунного ответа (Landovitz et al., 2023). В этой связи использование методов математического моделирования динамики ВИЧ-1 инфекции является инструментом теоретического анализа возможностей снижения вирусной нагрузки путем воздействия на иммунную систему без применения антиретровирусной терапии (Bocharov et al., 2022).

Ранее нами было отмечено, что разработка математических моделей для описания и исследования динамики инфекционных заболеваний имеет одной из целей анализ характеристик чувствительности динамики к воздействиям различной природы, например, по отношению к возмущениям параметров регуляторных процессов или состояния системы в фазовом пространстве (Bocharov et al., 2021). Результаты моделирования позволяют перевести в рациональную плоскость проектирование комбинированных управляющих воздействий для коррекции неблагоприятного течения, в частности из области с высокой вирусной нагрузкой в область с низкой вирусной нагрузкой. Реализуемость соответствующих переходов определяется фундаментальными характеристиками моделируемой системы – наличием бистабильности и/или мультистабильности и гистерезиса. Так, бистабильность как возможность системы «вирус–организм человека» сосуществовать в двух устойчивых равновесных состояниях является основанием для поиска режимов функционального лечения вирусной инфекции путем перехода из хронического устойчивого стационарного состояния с более высокой вирусной нагрузкой в более благоприятное устойчивое стационарное состояние с пониженной вирусной нагрузкой за счет активации компонент иммунной системы. Наличие свойства гистерезиса у бифуркационных кривых динамической системы делает значимой предысторию, в частности, ту ветвь, на которой находится стационарное состояние системы при изменении бифуркационных параметров (Христиченко и др., 2022).

Исследования по математическому моделированию динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека активно развиваются в течение последних 30 лет (Perelson, Nel-

son, 1999; Nowak, May, 2000). Направления исследований достаточно полно представлены в обзоре (Bocharov et al., 2012). Главным образом работы сфокусированы на изучении кинетики инфекции при реализации антиретровирусной терапии на основе моделей малой размерности (Akin et al., 2020). Модели ВИЧ-1 инфекции, рассматривающие развитие противовирусного иммунного ответа, связаны также с решением задачи оценивания параметров инфекции по данным отдельных пациентов (Banks et al., 2017). Концептуальные аспекты динамики ВИЧ-1 инфекции, такие как мультистабильность и гистерезис, остаются недостаточно освещенными. Так, изучение стационарных состояний сводится к выяснению условий существования свободного от инфекции положения равновесия и состояния инфицированного организма в зависимости от параметров модели, комбинируемых в виде базового репродуктивного числа (Perelson, Nelson, 1999; Nowak, May, 2000).

Целью данного исследования было проведение математического анализа, во-первых, свойств би-, мультистабильности и гистерезиса для модели ВИЧ-1 инфекции, которая описывает важнейшие блоки процессов взаимодействия вирусов и организма человека для наборов параметров модели, отвечающих разным фенотипам динамики заболевания (типичное, длительно не прогрессирующее и быстро прогрессирующее), и, во-вторых, возможностей перевода режима течения заболевания из более тяжелого состояния в более легкое.

В задачи исследования входили бифуркационный анализ модели течения инфекционного заболевания ВИЧ-1 для определения областей значений параметров, в которых сосуществуют несколько положений равновесия, и изучение переходов между ними, которые характеризуются зависимостью от предыстории состояния системы «вирус–организм человека» (свойство гистерезиса). В качестве математической модели для исследования стационарных режимов динамики ВИЧ-1 инфекции и переходов между ними мы выбрали модель, в рамках которой:

- описывается вся кинетика инфекционного заболевания от заражения ВИЧ-1 до фазы СПИД;
- рассматривается достаточно полный спектр процессов развития инфекции и иммунного ответа;
- выполнена калибровка параметров модели, соответствующих различным фенотипам динамики инфекции;
- введено описание антиретровирусной терапии;
- рассмотрена задача расчета оптимальной антиретровирусной терапии с учетом побочных эффектов.

Ранее данная модель использовалась нами для разработки более полного описания иммунного ответа на ВИЧ-инфекцию, учитывающего нейроэндокринную регуляцию, в частности влияние гормонов (ТТГ, Т3, Т4) на иммунный ответ, и построение на ее основе оптимальной антиретровирусной терапии (Савинкова и др., 2019).

Настоящая работа состоит из четырех разделов. В разделе «Материалы и методы» описаны рассматриваемая математическая модель инфекции ВИЧ-1 и численные методы, используемые для анализа модели. В разделе «Результаты» приведены результаты исследования стационарных состояний системы путем их трассирования по параметрам модели и результаты анализа изменений

положения равновесия модели при терапевтических воздействиях, которые входят в правые части уравнений через слагаемые, описывающие заражение клеток-мишеней и размножение вирусов. Применение результатов работы для теоретической разработки новых подходов к лечению ВИЧ-1 рассмотрено в разделе «Обсуждение».

Материалы и методы

Определим основные понятия, которые будут нами использоваться в дальнейшем.

- Функциональное лечение ВИЧ-1 – подход к терапии хронической инфекции, связанный с активацией иммунного контроля процессов размножения вирусов и заражения клеток-мишеней, который позволяет не использовать антиретровирусные препараты.
- Би-(мульти)стабильность – свойство динамической системы иметь два (или более) устойчивых положения равновесия при одних и тех же значениях параметров.
- Гистерезис – свойство динамической системы, заключающееся в зависимости ее состояния от предыстории при изменении значений параметров, что можно использовать для перехода из одного стационарного состояния в другое путем варьирования параметров.

Математическая модель ВИЧ-инфекции

Рассматриваемая математическая модель ВИЧ-инфекции сформулирована в (Hadjiane et al., 2009) в виде системы из одиннадцати обыкновенных дифференциальных уравнений. Она описывает скорость изменения во времени следующих концентраций: вируса дикого типа V_1 , мутировавшего вируса V_2 , $CD4^+$ Т-клеток T , зараженных $CD4^+$ Т-клеток T_1 , зараженных мутировавшим вирусом $CD4^+$ Т-клеток T_2 , латентно зараженных Т-клеток T_{L1} , латентно зараженных мутировавшим вирусом Т-клеток T_{L2} , макрофагов M , зараженных макрофагов M_1 , зараженных мутировавшим вирусом макрофагов M_2 , цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов CTL . Система включает в себя три блока уравнений: блок $CD4^+$ Т-клеток, блок макрофагов и CTL , блок вирусов дикого типа и мутантов.

Блок $CD4^+$ Т-клеток состоит из уравнения

$$\frac{dT}{dt} = s_1 + \frac{p_1(V_1 + V_2)T}{V_1 + V_2 + S_1} - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \varphi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + rT \left[1 - \frac{T + T_1 + T_2 + T_{L1} + T_{L2}}{T_{max}} \right] - \delta_1 T, \quad (1)$$

где первый член описывает постоянный приток $CD4^+$ Т-клеток из тимуса, второй – антиген-индуцированное деление, третий – убыль вследствие заражения вирусами дикого типа и зараженными ими макрофагами 1-й популяции, четвертый – заражение мутировавшими вирусами и зараженными ими макрофагами 2-й популяции, пятый – гомеостатическую пролиферацию, шестой – апоптоз, следующие двух уравнений

$$\frac{dT_1}{dt} = (1 - u_1)\psi(k_1 V_1 + k_2 M_1)T + \alpha_1 T_{L1} - \delta_2 T_1 - k_3 T_1 CTL \quad (2)$$

и

$$\frac{dT_2}{dt} = \psi\varphi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + \alpha_1 T_{L2} - \delta_2 T_2 - k_3 T_2 CTL, \quad (3)$$

где первый член описывает прирост популяции за счет заражения вирионами и зараженными вирусами дикого типа

Таблица 1. Биологический смысл параметров модели и их допустимый диапазон значений

Параметр	Биологический смысл	Диапазон
s_1	Константа скорости образования новых неинфицированных CD4 ⁺ Т-клеток	5–36 mm ⁻³ d ⁻¹
s_2	Константа скорости образования новых макрофагов	0.03–0.015 mm ⁻³ d ⁻¹
s_3	Константа скорости образования новых цитотоксических Т-лимфоцитов	–
p_1	Константа скорости активации, обеспечивающая прирост CD4 ⁺ Т-клеток за счет иммунного ответа	0.01–5 d ⁻¹
p_2	Константа скорости активации, обеспечивающая прирост численности макрофагов	–
S_1	Константа насыщения	1–188 mm ⁻³
S_2	Константа насыщения	–
k_1	Константа скорости инфицирования CD4 ⁺ Т-клеток	10 ⁻⁸ –10 ⁻² mm ³ d ⁻¹
k_2	Константа скорости инфицирования CD4 ⁺ Т-клеток	10 ⁻⁶ mm ³ d ⁻¹
k_3	Константа скорости уничтожения инфицированных CD4 ⁺ Т-клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами	10 ⁻⁴ –1 mm ³ d ⁻¹
k_4	Константа скорости инфицирования макрофагов вирусами	4.7 · 10 ⁻⁹ –10 ⁻³ mm ³ d ⁻¹
k_5	Константа скорости уничтожения инфицированных макрофагов цитотоксическими Т-лимфоцитами	–
k_6	Константа скорости пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, связанная с текущим количеством инфицированных CD4 ⁺ Т-клеток	10 ⁻⁶ –10 ⁻³ mm ³ d ⁻¹
k_7	Константа скорости пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, связанная с текущим количеством инфицированных макрофагов	–
k_8	Константа скорости продукции вирусов инфицированными CD4 ⁺ Т-клетками	2.4 · 10 ⁻¹ –5 · 10 ² d ⁻¹
k_9	Константа скорости продукции вирусов инфицированными макрофагами	5 · 10 ⁻³ –3 · 10 ² d ⁻¹
k_{10}	Константа скорости уменьшения числа вирусов, связанная с расходом на инфицирование CD4 ⁺ Т-клеток	10 ⁻⁸ –10 ⁻² mm ³ d ⁻¹
k_{11}	Константа скорости уменьшения числа вирусов, связанная с инфицированием макрофагов	4.7 · 10 ⁻⁹ –10 ⁻³ mm ³ d ⁻¹
k_{12}	Константа скорости элиминации вирусов, связанная с иммунным ответом	–
δ_1	Константа скорости естественной гибели неинфицированных CD4 ⁺ Т-клеток	0.01–0.02 d ⁻¹
δ_2	Константа скорости естественной гибели инфицированных CD4 ⁺ Т-клеток	0.24–0.7 d ⁻¹
δ_3	Константа скорости естественной гибели латентно зараженных CD4 ⁺ Т-клеток	0.02–0.069 d ⁻¹
δ_4	Константа скорости естественной гибели макрофагов	0.005 d ⁻¹
δ_5	Константа скорости естественной гибели зараженных макрофагов	0.005 d ⁻¹
δ_6	Константа скорости естественной гибели цитотоксических Т-лимфоцитов	0.015–0.05 d ⁻¹
δ_7	Константа скорости естественной гибели вирусов	2.39–13 d ⁻¹
α_1	Константа активации латентно инфицированных CD4 ⁺ Т-клеток	–
ψ	Доля CD4 ⁺ Т-клеток, которые становятся продуктивно инфицированными, (1 – ψ) становятся латентно инфицированными	0.93–0.98
φ	Коэффициент, отвечающий за снижение приспособленности мутировавшего вируса к заражению и способности к репликации	0.1–0.9
r	Константа скорости роста количества неинфицированных CD4 ⁺ Т-клеток	0.03 d ⁻¹
T_{\max}	Максимальная концентрация CD4 ⁺ Т-клеток	1500–2000 mm ⁻³
μ	Доля вирусов, которая мутирует	3 · 10 ⁻⁵ –10 ⁻³
f_i	Коэффициент отношения эффективности действия лечения на макрофаги к эффективности действия лечения на CD4 ⁺ Т-клетки	0.34

или мутировавшими вирусами макрофагами, второй – переход латентно инфицированных клеток в продуктивно зараженные, третий – апоптоз, четвертый – уничтожение Т-киллерами, и следующих двух уравнений

$$\frac{dT_{L1}}{dt} = (1 - u_1)(1 - \psi)(k_1 V_1 + k_2 M_1)T - \alpha_1 T_{L1} - \delta_3 T_{L1} \quad (4)$$

и

$$\frac{dT_{L2}}{dt} = (1 - \psi)\varphi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T - \alpha_1 T_{L2} - \delta_3 T_{L2}, \quad (5)$$

где первый член описывает прирост популяции за счет заражения вирионами и зараженными вирусами дикого типа или мутировавшими вирусами макрофагами, второй – переход латентно инфицированных клеток в продуктивно зараженные, третий – апоптоз.

Блок макрофагов и CTL состоит из уравнения

$$\frac{dM}{dt} = s_2 + \frac{p_2(V_1 + V_2)M}{V_1 + V_2 + S_2} - (1 - f_1 u_1)k_4 V_1 M - \varphi k_4 V_2 M - \delta_4 M, \quad (6)$$

где первый член описывает постоянный приток клеток из костного мозга, второй – процесс активации макрофагов с возможностью их последующего деления вследствие хронического воспаления, вызванного ВИЧ-1 инфекцией, третий – заражение макрофагов вирусами дикого типа, четвертый – заражение макрофагов мутировавшими вирусами, пятый – апоптоз, следующих двух уравнений

$$\frac{dM_1}{dt} = (1 - f_1 u_1)k_4 V_1 M - \delta_5 M_1 - k_5 M_1 CTL \quad (7)$$

и

$$\frac{dM_2}{dt} = \varphi k_4 V_2 M - \delta_5 M_2 - k_5 M_2 CTL, \quad (8)$$

где первый член описывает прирост численности популяции за счет заражения макрофагов вирионами, второй – апоптоз, третий – уничтожение Т-киллерами, и уравнения

$$\frac{dCTL}{dt} = s_3 + k_6(T_1 + T_2)CTL + k_7(M_1 + M_2)CTL - \delta_6 CTL, \quad (9)$$

где первый член описывает постоянный приток клеток из тимуса, второй – клональную пролиферацию, индуцированную зараженными CD4⁺ Т-клетками, третий – клональную пролиферацию, индуцированную зараженными макрофагами, четвертый – апоптоз.

Блок вирусов дикого типа и мутантов состоит из двух уравнений:

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

и

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

где первый член описывает продукцию вирусов зараженными Т-клетками, второй – продукцию вирусов зараженными макрофагами, третий – продукцию вирионов зараженными Т-клетками вследствие мутаций, четвертый – продукцию вирионов зараженными макрофагами

вследствие мутаций, пятый – поглощение вирусов клетками при заражении клеток-мишеней, шестой – элиминацию вирусов системой врожденного иммунитета, седьмой – естественную гибель вирусов. Биологический смысл параметров системы и их допустимый диапазон из работы (Hadjiandreou et al., 2009) приведены в табл. 1.

Задача оптимального управления

В статье (Hadjiandreou et al., 2009) исследовалась возможность оптимизации режима введения ингибиторов протеазы (RDV) и обратной транскриптазы (ЗТС, ZDV), концентрации которых описываются следующими уравнениями одинаковой структуры:

$$\begin{aligned} C_i(t) = & C_i(t_i)e^{-k_e^i(t-t_i)} + \\ & + \frac{F_i D_i}{V_c^i} \frac{k_a^i}{k_a^i + k_e^i} \left[e^{-k_e^i(t-t_i)} - e^{-k_a^i(t-t_i)} \right] \quad (i = 1, 2, 3), \end{aligned} \quad (12)$$

где i – индекс препарата, t_i – время введения препаратов, D_i – доза введенного препарата, F_i – абсолютная биодоступность препарата, k_a^i – скорость всасывания препарата, $k_e^i = Cl_i/V_c^i$ – константа скорости элиминации препарата (Cl_i – скорость выведения, V_c^i – объем распределения препарата). Значения всех указанных выше параметров приведены в табл. 2.

Управляющие переменные u_1 и u_2 зависели от концентрации этих препаратов следующим образом:

$$\begin{aligned} u_1(t) = & \frac{(C_2(t)/IC_{50}^2) + (C_3(t)/IC_{50}^3)}{1 + (C_2(t)/IC_{50}^2) + (C_3(t)/IC_{50}^3)}, \\ u_2(t) = & \frac{C_1(t)}{C_1(t) + \omega IC_{50}^1}, \end{aligned}$$

где $C_i(t)$ – концентрация препарата i в плазме в момент времени t , IC_{50}^i – средняя концентрация этого препарата, обеспечивающая 50 % ингибирование процессов размножения вирусов. Параметр ω является коэффициентом пересчета между значением средней концентрации препарата, обеспечивающей 50 % ингибирование процессов размножения вирусов IC_{50} , полученным *in vitro*, и ее же значением, полученным *in vivo*. В расчетах использовалось значение $\omega = 1$. Целью оптимизации в исходной работе было достижение максимальной концентрации

Таблица 2. Значения параметров для уравнения фармакокинетики (12)

Параметр	RDV, C_1	ЗТС, C_2	ZDV, C_3
D [mg]	600	150	300
k_a [d ⁻¹]	2.4	12	12
Cl [L · d ⁻¹]	$1.48 \cdot 10^4$	$5.6 \cdot 10^2$	$2.69 \cdot 10^3$
V_c [L]	28.7	91	112
F	1.0	0.86	0.64
τ [d]	0.5	0.5	0.5
IC_{50} [mg · L ⁻¹]	0.11	0.34	0.13

CD4⁺ Т-клеток (переменная T системы (1–11)) при минимальном индексе побочного воздействия препаратов (Joly, Pinto, 2006)

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

где $\bar{e}_i = \frac{e_i}{\max_i e_i}$, $e_i = \sum_{j \in J_i} q_j h_{i,j}$.

Здесь J_i – множество побочных эффектов от препарата i , \bar{C}_i – средняя концентрация препарата i в стационарном состоянии при стандартной дозировке, т. е. в соответствии с правилами применения антиретровирусной терапии, e_i (\bar{e}_i) – величина (нормированная величина) побочного эффекта, вызванного препаратом i при стандартной дозировке, $h_{i,j}$ – частота проявления побочного эффекта j при воздействии препарата i при стандартной дозировке, а q_j – относительная величина побочного эффекта j , т. е. его «нежелательность».

Задача оптимального управления формулировалась как задача максимизации функционала, описывающего концентрацию CD4⁺ Т-лимфоцитов и выраженность побочных эффектов

$$\int_{t_0}^{t_f} [A_1 T - A_2 S_e] dt \rightarrow \max_{C_1, C_2, C_3}, \quad T \geq T_{AIDS}, \quad t_0 \leq t \leq t_f,$$

где $A_1 = 1$ и $A_2 = 1000$ – весовые коэффициенты, t_0 и t_f – временные границы оптимизации, а условие $T \geq T_{AIDS}$ не дает концентрации клеток опуститься ниже порога, соответствующего развитию СПИДа (200 клеток в 1 мм⁻³).

Было рассмотрено три набора значений параметров, соответствующих различным вариантам течения ВИЧ-инфекции: типичному течению (ТР), быстро прогрессирующему течению (RP) и долго не прогрессирующему течению (LNTP). Значения параметров в этих наборах приведены в табл. 3 и 4.

В статье (Hadjiandreou et al., 2009) был найден более эффективный режим введения препаратов, основанный на результатах оптимизации, по сравнению с традиционным режимом лечения на примере модели для параметров пациента с типичным течением ВИЧ-инфекции с начальной концентрацией CD4⁺ Т-клеток, равной 350 мм⁻³. Так, при традиционной методике лечения пациента удавалось удерживать концентрацию CD4⁺ Т-клеток выше порога СПИДа около 2500 дней, а с применением лечения, основанного на оптимизации режима введения антиретровирусных препаратов, – более 10000 дней, с более чем в 4 раза меньшим индексом побочного воздействия S_e .

Численные методы

Для численного интегрирования системы (1–11) мы использовали неявную схему второго порядка BDF2 (Hairer et al., 1987) на достаточно мелкой равномерной сетке, построенной в полуинтервале $t \geq 0$. Сходимость результатов по шагу сетки проверялась в ходе всех экспериментов, требующих интегрирования по времени. Для нахождения стационарных решений при заданных значениях параметров применялись методы символьных вычислений (Geddes

Таблица 3. Значения параметров модели (1–11), соответствующие типичному течению ВИЧ-инфекции (ТР)

Параметр	Значение	Параметр	Значение	Параметр	Значение
s_1	10 мм ⁻³ д ⁻¹	k_5	3·10 ⁻⁶ мм ³ д ⁻¹	δ_4	5·10 ⁻³ д ⁻¹
s_2	0.15 мм ⁻³ д ⁻¹	k_6	3.3·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	δ_5	5·10 ⁻³ д ⁻¹
s_3	5 мм ⁻³ д ⁻¹	k_7	6·10 ⁻⁹ мм ³ д ⁻¹	δ_6	0.015 д ⁻¹
ρ_1	0.16 д ⁻¹	k_8	5.37·10 ⁻¹ д ⁻¹	δ_7	2.39 д ⁻¹
ρ_2	0.15 д ⁻¹	k_9	2.85·10 ⁻¹ д ⁻¹	α_1	3·10 ⁻⁴ д ⁻¹
S_1	55.6 мм ⁻³	k_{10}	7.79·10 ⁻⁶ мм ³ д ⁻¹	ψ	0.97
S_2	188 мм ⁻³	k_{11}	10 ⁻⁶ мм ³ д ⁻¹	φ	0.9
k_1	3.87·10 ⁻³ мм ³ д ⁻¹	k_{12}	4·10 ⁻⁵ мм ³ д ⁻¹	r	0.03 д ⁻¹
k_2	10 ⁻⁶ мм ³ д ⁻¹	δ_1	0.02 д ⁻¹	T_{max}	1500 мм ⁻³
k_3	4.5·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	δ_2	0.28 д ⁻¹	μ	0.001
k_4	5.22·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	δ_3	0.05 д ⁻¹	f_i	0.34

Таблица 4. Значения параметров модели (1–11), различных при разных вариантах течения ВИЧ-инфекции

Параметр	RP	ТР	LNTP	Параметр	RP	ТР	LNTP
ρ_1	0.13 д ⁻¹	0.16 д ⁻¹	0.20 д ⁻¹	k_5	2.64·10 ⁻⁶ мм ³ д ⁻¹	3·10 ⁻⁶ мм ³ д ⁻¹	6.6·10 ⁻⁶ мм ³ д ⁻¹
ρ_2	0.1365 д ⁻¹	0.15 д ⁻¹	0.1638 д ⁻¹	k_6	2.9·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	3.3·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	3.63·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹
S_1	50.0 мм ⁻³	55.6 мм ⁻³	55.6 мм ⁻³	k_7	5.28·10 ⁻⁹ мм ³ д ⁻¹	6·10 ⁻⁹ мм ³ д ⁻¹	6.6·10 ⁻⁹ мм ³ д ⁻¹
S_2	169.2 мм ⁻³	188 мм ⁻³	188 мм ⁻³	k_{12}	3.52·10 ⁻⁵ мм ³ д ⁻¹	4·10 ⁻⁵ мм ³ д ⁻¹	4.4·10 ⁻⁵ мм ³ д ⁻¹
k_3	3.96·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	4.5·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	9.9·10 ⁻⁴ мм ³ д ⁻¹	r	0.03	0.03	0.072

et al., 1992), реализованные в процедуре NSolve пакета Mathematica. Для трассирования решений по параметрам (т. е. для исследования зависимости стационарных решений системы (1–11) от параметров) использовался оригинальный алгоритм, предложенный нами в (Nechepurenko et al., 2020). Исследование асимптотической устойчивости заданного стационарного состояния сводилось к вычислению собственных значений линеаризованной относительно этого состояния системы и проверке, что все найденные собственные значения лежат строго в левой полуплоскости. Для вычисления собственных значений мы применили стандартный QR-алгоритм (Golub, Van Loan, 1989).

Результаты

Бифуркационный анализ

В этом разделе представлены результаты исследования зависимости стационарных решений модели динамики ВИЧ-инфекции от скорости активации макрофагов p_2 , приводящей к их делению, при трех наборах значений остальных параметров (см. Материалы и методы). Ранее на примере математической модели вирусного гепатита В нами была показана ключевая роль в реализации различных режимов динамики гепатита параметра скорости активации врожденного иммунитета (Khristichenko et al.,

2023), аналогом которого в данной модели является p_2 . Параметр p_2 изменялся в интервале от 0.13 до 0.17. Диапазон варьирования параметра p_2 был выбран таким образом, чтобы содержать значения, которые соответствуют кинетике активации врожденного иммунитета при трех различных режимах течения заболевания (типичное, длительное не прогрессирующее и быстро прогрессирующее), приведенных в табл. 4.

Результаты трассирования приведены на рис. 1–3. Вертикальная оранжевая пунктирная линия указывает значение параметра p_2 , взятое из соответствующего набора параметров, сплошными линиями показаны устойчивые стационарные состояния, штриховой – неустойчивые; разные цвета обозначают различные стационарные состояния. Следует отметить, что ведущие собственные значения линеаризованных уравнений, отвечающих неустойчивым стационарным состояниям, во всех рассмотренных случаях были вещественными. Таким образом, устойчивые периодические решения, которые могли бы быть в окрестности неустойчивых стационарных состояний (Khristichenko, Nechepurenko, 2021), в рассмотренных случаях отсутствовали.

Бистабильность. Для типичного течения (см. рис. 1) видно, что бистабильность имеется при $0.138 < p_2 < 0.144$ (черная и зеленая линии) и при $0.147 < p_2 < 0.17$ (зеленая и фиолетовая линии). Для быстро прогрессирующего тече-

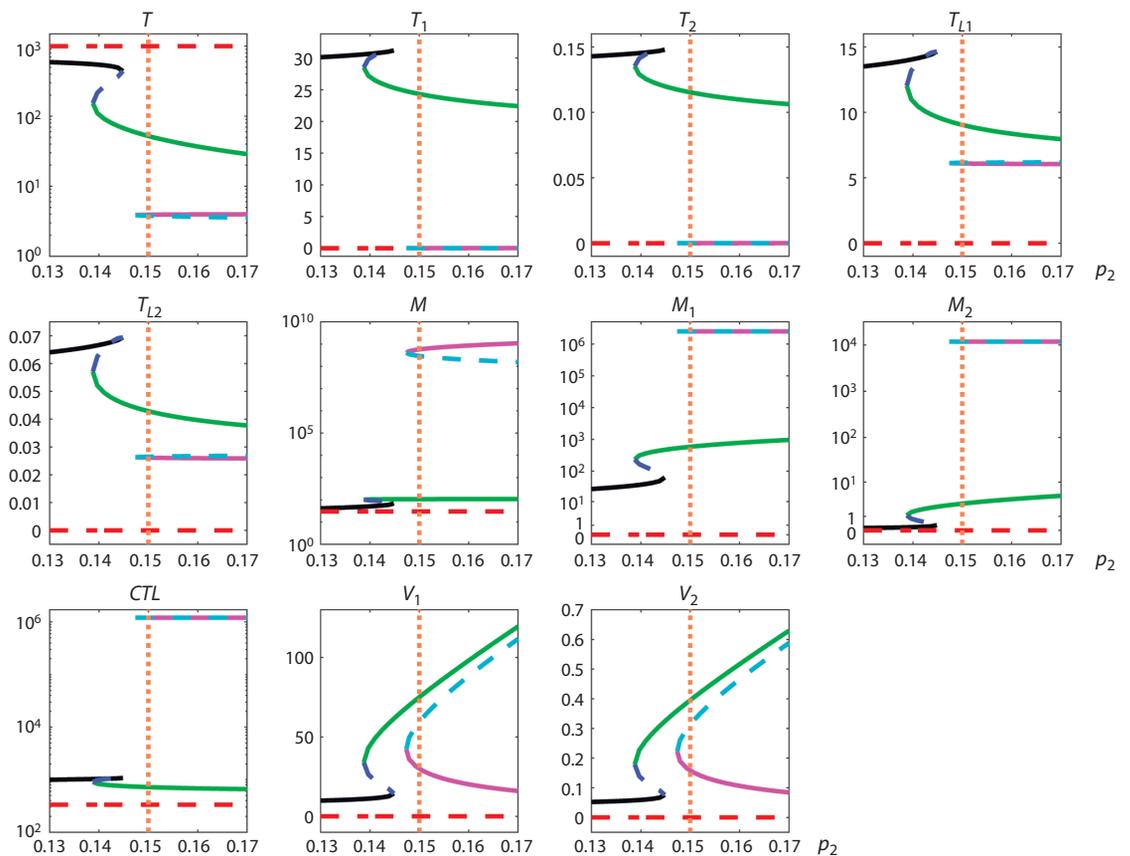


Рис. 1. Стационарные состояния при трассировании по параметру p_2 для типичного течения (ТР). Имеют место бистабильность и гистерезис.

Сплошными линиями обозначены устойчивые стационарные состояния, штриховыми – неустойчивые, разные цвета обозначают различные стационарные состояния. Вертикальная оранжевая пунктирная линия указывает значение параметра p_2 , соответствующее типичному прогрессирующему течению инфекции.

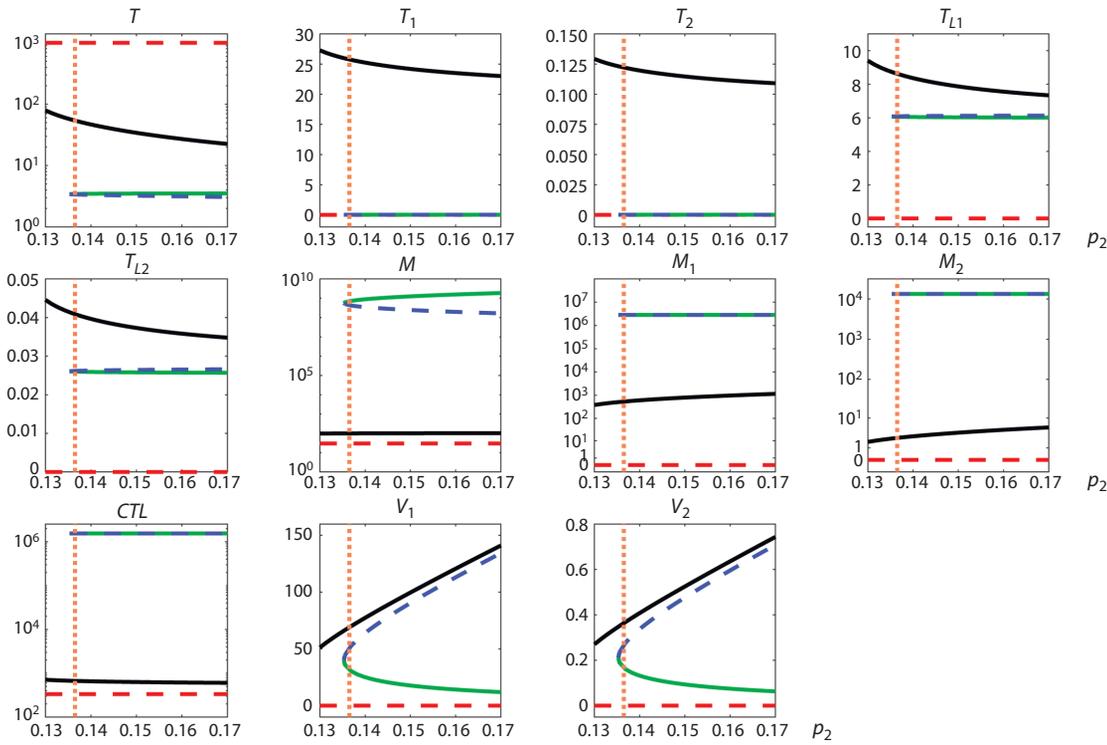


Рис. 2. Стационарные состояния при трассировании по p_2 для быстро прогрессирующего течения (RP). Имеет место бистабильность.

Сплошными линиями обозначены устойчивые стационарные состояния, штриховыми – неустойчивые, разные цвета обозначают различные стационарные состояния. Вертикальная оранжевая пунктирная линия указывает значение параметра p_2 , соответствующее быстро прогрессирующему течению инфекции.

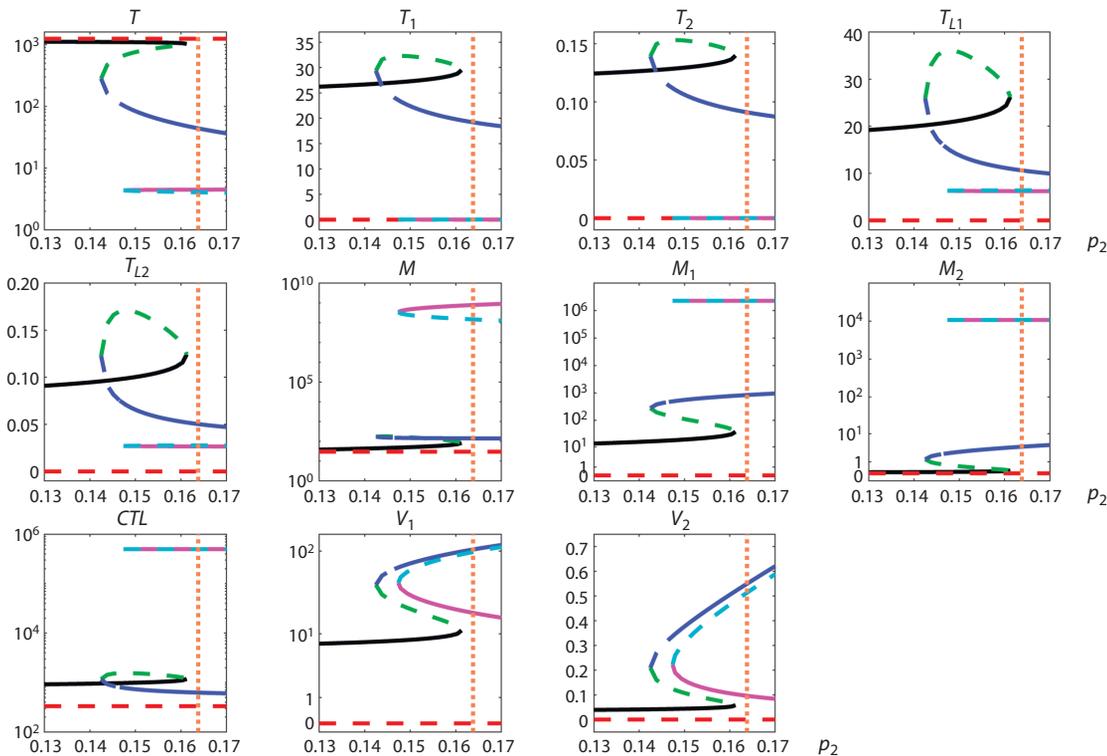


Рис. 3. Стационарные состояния при трассировании по p_2 для длительно не прогрессирующего течения (LTNP). Имеют место мультистабильность и гистерезис.

Сплошными линиями обозначены устойчивые стационарные состояния, штриховыми – неустойчивые, разные цвета обозначают различные стационарные состояния. Вертикальная оранжевая пунктирная линия указывает значение параметра p_2 , соответствующее длительно не прогрессирующему течению инфекции.

ния (см. рис. 2) бистабильность имеется при $0.135 < p_2 < 0.17$ (черная и зеленая линии). Для длительно не прогрессирующего течения (см. рис. 3) бистабильность имеется при $0.161 < p_2 < 0.17$ (синяя и фиолетовая линии). Наличие двух различных устойчивых стационарных состояний означает возможность более легкой либо более тяжелой формы заболевания у одного и того же пациента в зависимости от предыстории. Заметим, что для быстро прогрессирующего течения оба положения равновесия характеризуются истощением популяции $CD4^+$ Т-клеток, при этом макрофаги являются доминирующим источником вирусов. Для таких пациентов задача лечения становится более сложной, поскольку необходимо найти изменения параметров системы, при которых появится положение равновесия с более высоким уровнем $CD4^+$ Т-клеток.

В целом полученные оценки областей существования бистабильности вместе с характеристиками бифуркационных диаграмм показывают, что по мере увеличения тяжести инфекционного процесса, т.е. при переходе от длительных непрогрессоров к типичным прогрессорам и далее к быстрым прогрессорам, увеличивается интервал значений параметра активации клеток врожденного иммунитета, в котором имеет место бистабильность. При этом меняется также характер бифуркационных диаграмм. Эти особенности отклика организма ВИЧ-инфицированного пациента следует учитывать и использовать при проектировании режимов иммуномодулирующих воздействий.

Мультистабильность. Свойство мультистабильности, как показано на рис. 3, имеет место в случае длительно не прогрессирующего течения при $0.146 < p_2 < 0.161$ (черная, синяя и фиолетовая линии). Эти устойчивые стационарные состояния соответствуют различным по тяжести и

выраженности иммунного ответа формам течения болезни. Таким образом, спектр возможных устойчивых режимов динамики ВИЧ-1 инфекции более разнообразен у длительных непрогрессоров.

Гистерезис. Наличие свойства гистерезиса для данной модели продемонстрировано на рис. 1. В частности, поведение кривых показывает, что, если пациент, относящийся к типичным прогрессорам, изначально находился на нижней зеленой ветви при $p_2 = 0.14$, то для перехода на черную ветвь, характеризующую более высокой концентрацией Т-клеток и более низкой вирусной нагрузкой, достаточно уменьшить p_2 до значения, немного меньшего 0.138, что вызовет спонтанный переход в состояние, изображенное черной линией. После этого можно увеличить значение параметра p_2 до исходного, оставаясь на черной ветви.

Гистерезис также имеет место при длительно не прогрессирующем течении, что демонстрирует рис. 3. Состояние, изображенное синей линией, при $p_2 = 0.155$ устойчиво, однако теряет устойчивость при p_2 , меньшем 0.146, и при дальнейшем уменьшении значения параметра система из менее благоприятного состояния (зеленая ветвь) перейдет в устойчивое состояние с более высокой концентрацией $CD4^+$ Т-клеток и меньшей вирусной нагрузкой, изображенное черной сплошной линией. После этого можно вернуться к первоначальному значению параметра, оставаясь в этом устойчивом стационарном состоянии.

Практически важным является вопрос о кинетике перехода между различными стационарными состояниями при использовании свойства гистерезиса. Для типичного развития заболевания продемонстрирован переход из менее благоприятного состояния в более благоприятное для системы с гистерезисом (рис. 4). Для реализации пе-

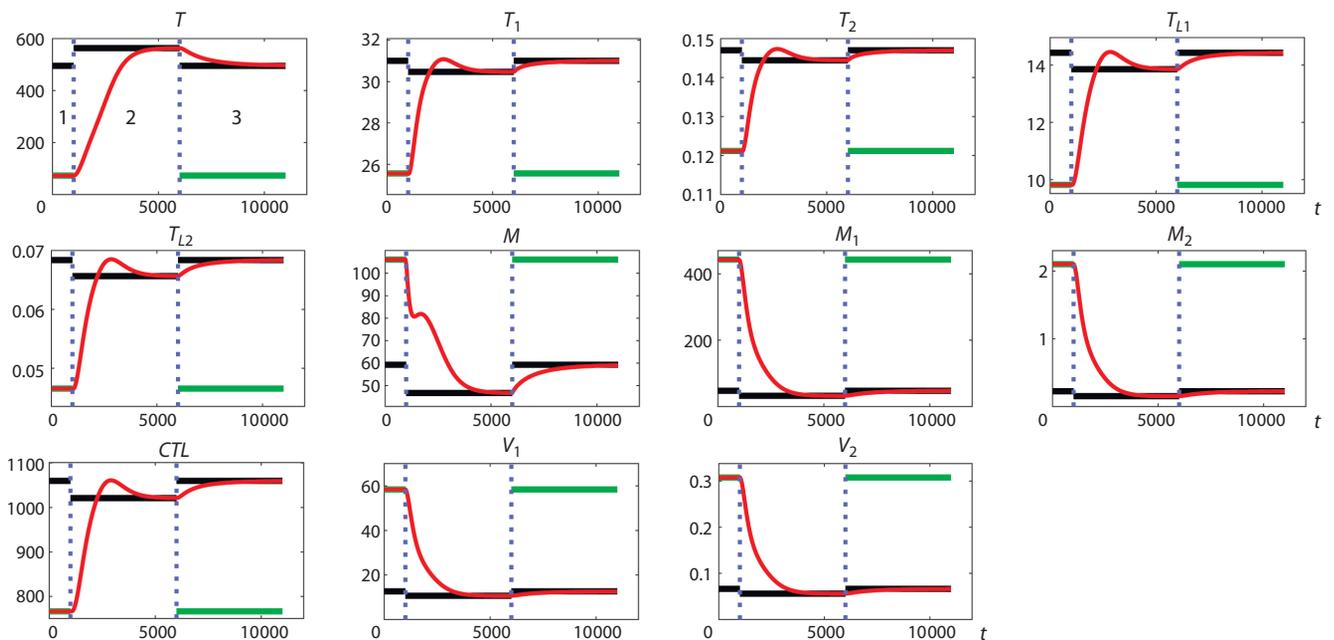


Рис. 4. Демонстрация кинетики перехода от менее благоприятного стационарного состояния к более благоприятному при наличии гистерезиса для типичного течения (ТР), где $p_2 = 0.143$ в областях 1 и 3 и $p_2 = 0.136$ в области 2.

Красной сплошной линией показана динамика переменных модели, синими вертикальными пунктирными – разбиение на области 1–3, горизонтальными сплошными линиями – устойчивые стационарные состояния переменных в этих областях. Здесь и на рис. 5–8 шкала по времени в сутках.

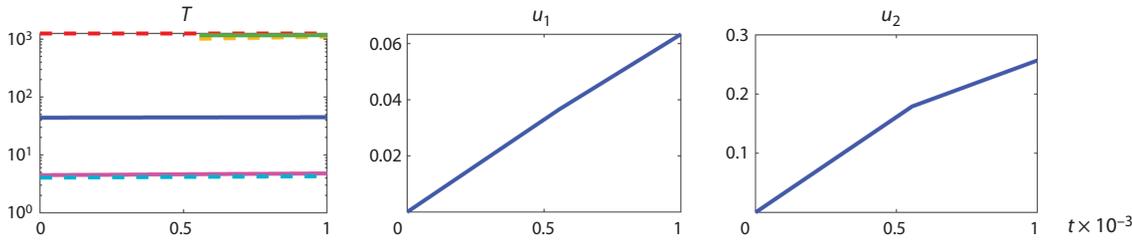


Рис. 5. Зависимости от времени t (в сутках) переменной T стационарного состояния и управляющих воздействий $u_1(t)$ и $u_2(t)$ при $0 \leq t \leq 0.001$ для длительно не прогрессирующего течения (LTNP).

Сплошные линии на графике $T(t)$ соответствуют устойчивым стационарным состояниям, штриховые – неустойчивым.

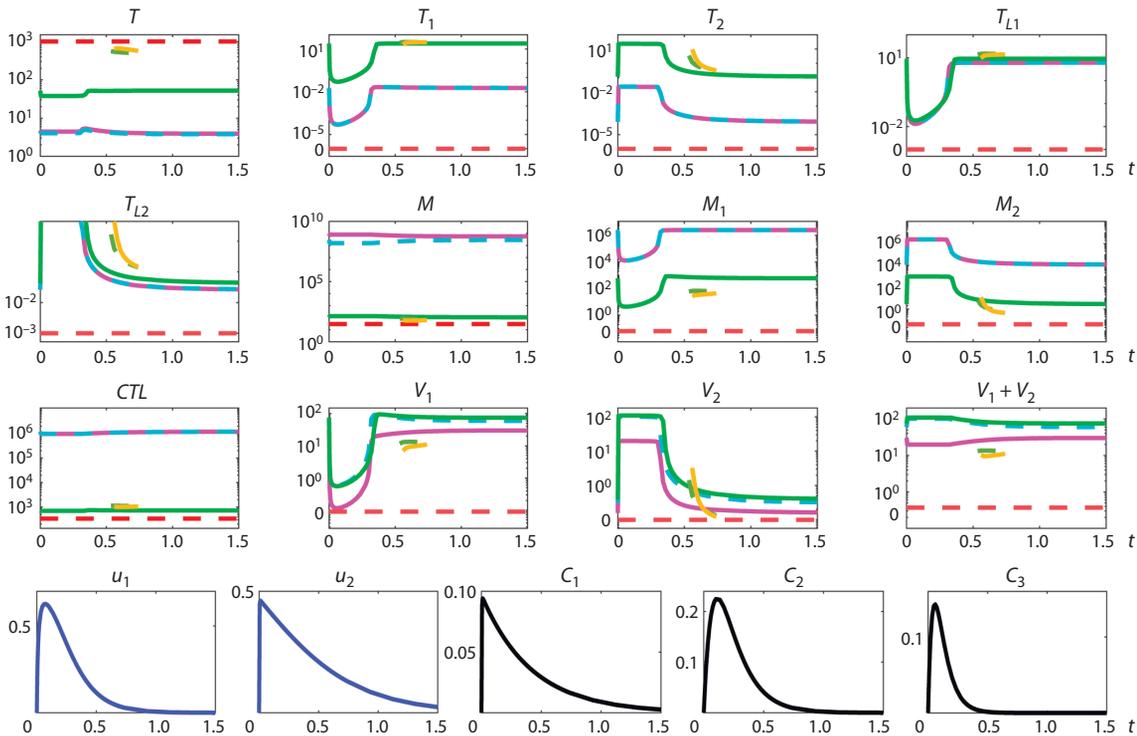


Рис. 6. Стационарные состояния и управляющие воздействия для типичного течения (ТР).

Здесь и на рис. 7 и 8: сплошными линиями обозначены устойчивые стационарные состояния, штриховыми – неустойчивые, различные цвета обозначают различные стационарные состояния.

рехода требуется около 5000 суток при неизменных значениях других параметров системы. Эти результаты обосновывают актуальность детального изучения таких переходов.

Изменение стационарных состояний при однократном введении препаратов

Представляют самостоятельный интерес изменения стационарных состояний системы при оптимальном управлении (Nadjiandreou et al., 2009). С этой целью мы исследовали зависимость положений равновесия от времени при терапевтических воздействиях $u_1(t)$, $u_2(t)$, которые входят в правые части уравнений модели через слагаемые, описывающие заражение клеток-мишеней и размножение вирусов. На рис. 5 видно появление двух новых стационарных состояний при $t > 0.0005$, т.е. изменение структуры фазового пространства модели.

Графики, демонстрирующие изменения стационарных состояний при введении препаратов RDV, ЗТС и ZDV, влияние которых моделируется с помощью функций $C_1(t)$, $C_2(t)$, $C_3(t)$ через переменные управления u_1 и u_2 , представлены на рис. 6–8. Введение препаратов осуществляется единовременно в момент времени $t = 0$, сплошной линией обозначены устойчивые стационарные состояния, а штриховой – неустойчивые; разные цвета обозначают различные стационарные состояния. Результаты расчета указывают, что по мере изменения значений управляющих переменных появляются и потом исчезают как устойчивые, так и неустойчивые положения равновесия. То есть применение методов оптимального управления приводит к изменению структуры фазового пространства модели.

Для всех трех вариантов течения вирусной инфекции для одной ветви стационарных решений имеет место снижение на коротком временном интервале значений пере-

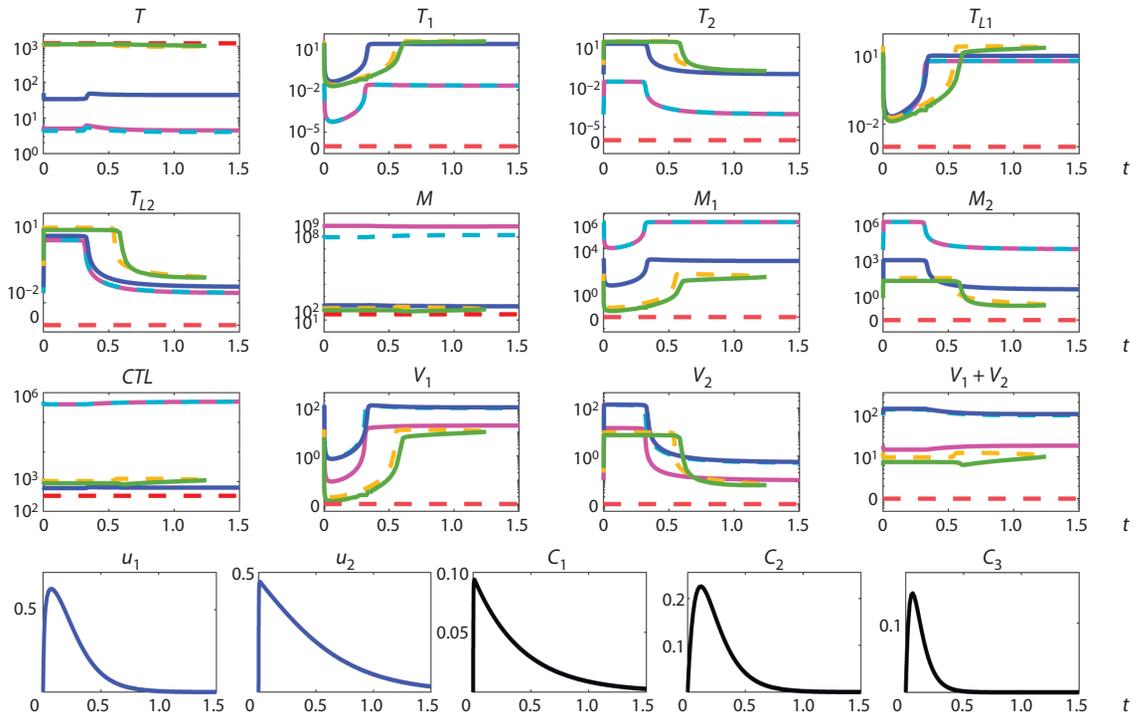


Рис. 7. Стационарные состояния модели и управляющие воздействия для длительно не прогрессирующего течения (LTNP).

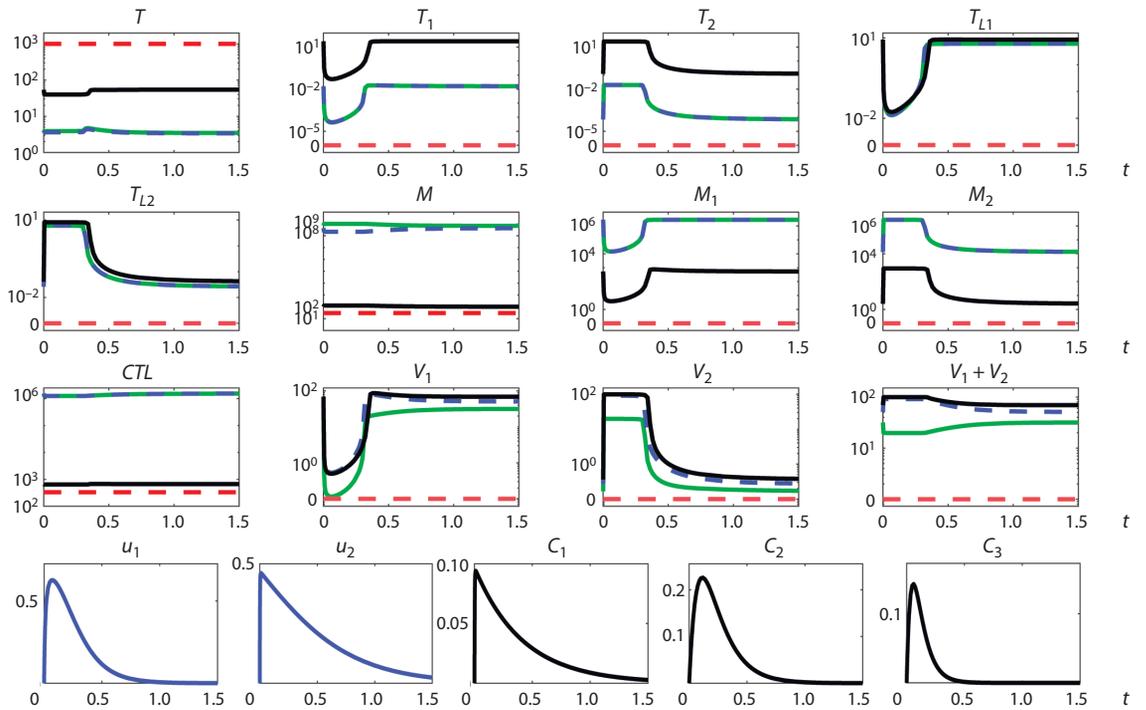


Рис. 8. Стационарные состояния модели и управляющие воздействия для быстро прогрессирующего течения (RP).

менных, характеризующих число $CD4^+$ Т-клеток, и повышение вирусной нагрузки за счет увеличения численности мутантов на фоне снижения стационарных концентраций вирусов дикого типа. На второй устойчивой ветви имеет место обратный процесс. При этом в случае длительно не прогрессирующего течения ВИЧ-1 появляется третья ветвь устойчивого положения равновесия, характери-

зующаяся низкой вирусной нагрузкой, т.е. отвечающая благоприятной динамике. Таким образом, воздействие оптимального управления на характеристики положений равновесия существенно зависит от варианта течения болезни (параметров системы) и окрестности положения равновесия, в котором находится пациент в случае бистабильности.

Таким образом, имеет место одинаковый качественный характер отклика на возмущение правых частей уравнений. Структура фазового пространства меняется, появляются, а потом, по мере ослабления управляющего воздействия, исчезают как устойчивые, так и неустойчивые стационарные состояния.

Обсуждение

Ситуация устойчивого сосуществования популяции ВИЧ-1 и иммунных процессов в организме человека в различных количественных соотношениях является принципиально важной для разработки новых стратегий терапии ВИЧ-1, относящихся к категории функционального лечения (Bocharov et al., 2022). По существу, речь идет о возможности перевода системы «патоген–организм человека» из клинически более тяжелого состояния в более легкое устойчивое состояние за счет активации механизмов иммунной защиты без дальнейшего применения антиретровирусных препаратов, блокирующих размножение вирусов. Наличие би- или мультистабильности свидетельствует о том, что путем возмущения соответствующей траектории системы в фазовом пространстве можно осуществить перевод инфекционного заболевания в более благоприятный режим. В качестве инструментов для построения соответствующего управления существуют как классические методы оптимального управления (Nadjandreou et al., 2009; Bocharov et al., 2015), так и предложенные нами ранее методы на основе оптимальных возмущений (Нечепуренко, Христиченко, 2019; Khristichenko, Nechepurenko, 2022). Вместе с тем возможна ситуация, когда для перевода системы в область би- или мультистабильности требуется изменение кинетических параметров биологических и физиологических процессов. Наличие гистерезиса позволяет разрабатывать подходы к лечению, заключающемуся во временном параметрическом сдвиге с последующим возвращением к исходным значениям измененных параметров. Выявленные нами свойства математической модели ВИЧ-1 инфекции, которая имеет достаточно типичную структуру, теоретически подтверждают потенциальную возможность соответствующих комбинированных иммунотерапевтических воздействий (Landovitz et al., 2023).

Полученные оценки областей существования бистабильности вместе с характеристиками бифуркационных диаграмм показывают, что по мере увеличения тяжести инфекционного процесса, т. е. при переходе от длительных непрогрессоров к типичным прогрессорам и далее к быстрым прогрессорам, увеличивается интервал значений параметра активации клеток врожденного иммунитета, в котором имеет место бистабильность. При этом меняется также характер бифуркационных диаграмм. Эти особенности отклика организма ВИЧ-инфицированного пациента следует учитывать и использовать при проектировании режимов иммуномодулирующих воздействий.

Нами показано, что воздействие оптимального управления на характеристики положений равновесия существенно зависит от фенотипа ВИЧ-1 инфекции (параметров системы) и окрестности того положения равновесия, в котором находится пациент в случае би- или мультистабильности.

Заключение

В данной работе проведен расчет и численный анализ стационарных состояний системы уравнений математической модели ВИЧ-1 инфекции для наборов параметров, отвечающих фенотипически различным вариантам течения инфекционного заболевания: типичному, длительно не прогрессирующему и быстро прогрессирующему. Результаты бифуркационного анализа модели ВИЧ-1 инфекции указывают на то, что для эффективного функционального лечения больных ВИЧ-инфекцией требуется развитие персонализированного подхода, учитывающего как свойства популяции квазивидов ВИЧ-1, так и иммунный статус пациента, и формируют теоретическую основу для разработки комбинированных иммунотерапевтических воздействий для лечения ВИЧ-1.

Список литературы / References

- Нечепуренко Ю.М., Христиченко М.Ю. Вычисление оптимальных возмущений для систем с запаздыванием. *Журн. вычислит. математики и мат. физики*. 2019;59(5):775-791. DOI 10.1134/S0044466919050120
[Nechepurenko Y.M., Khristichenko M.Y. Computation of optimal disturbances for delay systems. *Comput. Math. and Math. Phys.* 2019;59(5):731-746. DOI 10.1134/S0965542519050129]
- Савинкова А.А., Савинков Р.С., Бахметьев Б.А., Бочаров Г.А. Математическое моделирование и управление динамикой ВИЧ-инфекции. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина*. 2019;23(1):79-103. DOI 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103
[Savinkova A.A., Savinkov R.S., Bakhmetyev B.A., Bocharov G.A. Mathematical modeling and control of HIV infection dynamics taking into account hormonal regulation. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhy Narodov. Seriya Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2019;23(1):79-103. DOI 10.22363/2313-0245-2019-23-1-79-103 (in Russian)]
- Христиченко М.Ю., Нечепуренко Ю.М., Гребенников Д.С., Бочаров Г.А. Численный анализ стационарных решений систем с запаздывающим аргументом в математической иммунологии. *Соврем. математика. Фундам. направления*. 2022;68(4):686-703. DOI 10.22363/2413-3639-2022-68-4-686-703
[Khristichenko M.Yu., Nechepurenko Yu.M., Grebennikov D.S., Bocharov G.A. Numerical analysis of stationary solutions of systems with delayed argument in mathematical immunology. *Sovremennaya Matematika. Fundamental'nye Napravleniya = Contemporary Mathematics. Fundamental Directions*. 2022;68(4):686-703. DOI 10.22363/2413-3639-2022-68-4-686-703 (in Russian)]
- Akin E., Yeni G., Perelson A.S. Continuous and discrete modeling of HIV-1 decline on therapy. *J. Math. Biol.* 2020;81(1):1-24. DOI 10.1007/s00285-020-01492-z
- Banks H.T., Hu S., Rosenberg E. A dynamical modeling approach for analysis of longitudinal clinical trials in the presence of missing endpoints. *Appl. Math. Lett.* 2017;63:109-117. DOI 10.1016/j.aml.2016.07.002
- Bocharov G., Chereshev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilagué J., Martínez J., Meyerhans A. Human immunodeficiency virus infection: from biological observations to mechanistic mathematical modelling. *Math. Model. Nat. Phenom.* 2012;7(5):78-104. DOI 10.1051/mmnp/20127507
- Bocharov G., Kim A., Krasovskii A., Chereshev V., Glushenkova V., Ivanov A. An extremal shift method for control of HIV infection dynamics. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* 2015;30(1):11-25. DOI 10.1515/rnam-2015-0002
- Bocharov G.A., Nechepurenko Y.M., Khristichenko M.Y., Grebennikov D.S. Optimal perturbations of systems with delayed independent variables for control of dynamics of infectious diseases based on multicomponent actions. *J. Math. Sci.* 2021;253(5):618-641. DOI 10.1007/s10958-021-05258-w

- Bocharov G., Grebennikov D., Cebollada Rica P., Domenjo-Vila E., Casella V., Meyerhans A. Functional cure of a chronic virus infection by shifting the virus – host equilibrium state. *Front. Immunol.* 2022;13:904342. DOI 10.3389/fimmu.2022.904342
- Gandhi R.T., Bedimo R., Hoy J.F., Landovitz R.J., Smith D.M., Eaton E.F., Lehmann C., Springer S.A., Sax P.E., Thompson M.A., Benson C.A., Buchbinder S.P., Del Rio C., Eron J.J., Jr., Günthard H.F., Molina J.-M., Jacobsen D.M., Saag M.S. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2023;329(1):63-84. DOI 10.1001/jama.2022.22246
- Geddes K.O., Czapor S.R., Labahn G. Algorithms for Computer Algebra. Boston: Kluwer Academic, 1992
- Golub G.H., Van Loan C.F. Matrix Computations. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press, 1989
- Grossman Z., Singh N.J., Simonetti F.R., Lederman M.M., Douek D.C., Deeks S.G., Kawabe T., Bocharov G., Meier-Schellersheim M., Alon H., Chomont N., Grossman Z., Sousa A.E., Margolis L., Maldarelli F. “Rinse and replace”: boosting T cell turnover to reduce HIV-1 reservoirs. *Trends Immunol.* 2020;41(6):466-480. DOI 10.1016/j.it.2020.04.003
- Hadjiandreou M.M., Conejeros R., Wilson I. HIV treatment planning on a case-by-case basis. *Int. J. Bioeng. Life Sci.* 2009;3(8):387-396
- Hairer E., Nørsett S.P., Wanner G. Solving Ordinary Differential Equations I. Springer Series in Computational Mathematics. Vol. 8. Berlin: Springer, 1987. DOI 10.1007/978-3-662-12607-3
- Joly M., Pinto J.M. Role of mathematical modeling on the optimal control of HIV-1 pathogenesis. *AIChE J.* 2006;52(3):856-884. DOI 10.1002/aic.10716
- Khristichenko M.Y., Nечepуренко Y.M. Computation of periodic solutions to models of infectious disease dynamics and immune response. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* 2021;36(2):87-99. DOI 10.1515/rnam-2021-0008
- Khristichenko M.Y., Nечepуренко Y.M. Optimal disturbances for periodic solutions of time-delay differential equations. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* 2022;37(4):203-212. DOI 10.1515/rnam-2022-0017
- Khristichenko M., Nечepуренко Y., Grebennikov D., Bocharov G. Numerical study of chronic hepatitis B infection using Marchuk–Petrov model. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2023;21(2):2340001. DOI 10.1142/S0219720023400012
- Landovitz R.J., Scott H., Deeks S.G. Prevention, treatment and cure of HIV infection. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023;21(10):657-670. DOI 10.1038/s41579-023-00914-1
- Ludewig B., Stein J.V., Sharpe J., Cervantes-Barragan L., Thiel V., Bocharov G. A global “imaging” view on systems approaches in immunology. *Eur. J. Immunol.* 2012;42(12):3116-3125. DOI 10.1002/eji.201242508
- Nечepуренко Y., Khristichenko M., Grebennikov D., Bocharov G. Bistability analysis of virus infection models with time delays. *Discrete Cont. Dyn. Syst. - S.* 2020;13(9):2385-2401. DOI 10.3934/dcdss.2020166
- Niessl J., Baxter A.E., Mendoza P., Jankovic M., Cohen Y.Z., Butler A.L., Lu C.-L., Dubé M., Shimeliovich I., Gruell H., Klein F., Caskey M., Nussenzweig M.C., Kaufmann D.E. Combination anti-HIV-1 antibody therapy is associated with increased virus-specific T cell immunity. *Nat. Med.* 2020;26(2):222-227. DOI 10.1038/s41591-019-0747-1
- Nowak M.A., May R.M. Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology. Oxford: Oxford Univ. Press, 2000
- Perelson A.S., Nelson P.W. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Rev.* 1999;41(1):3-44. DOI 10.1137/S003614459835107
- Rasmussen T.A., Søgaard O.S. Clinical interventions in HIV cure research. In: Zhang L., Lewin S.R. (Eds.) HIV Vaccines and Cure. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1075. Singapore: Springer, 2018;285-318. DOI 10.1007/978-981-13-0484-2_12
- Trickey A., Zhang L., Gill M.J., Bonnet F., Burkholder G., Castagna A., Cavassini M., Cichon P., Crane H., Domingo P., Grabar S., Guest J., Obel N., Psychogiou M., Rava M., Reiss P., Rentsch C.T., Riera M., Schuettfort G., Silverberg M.J., Smith C., Stecher M., Sterling T.R., Ingle S.M., Sabin C.A., Sterne J.A.C. Associations of modern initial antiretroviral drug regimens with all-cause mortality in adults with HIV in Europe and North America: a cohort study. *Lancet HIV.* 2022;9(6):e404-e413. DOI 10.1016/S2352-3018(22)00046-7
- Villani A.-C., Sarkizova S., Hacohen N. Systems immunology: learning the rules of the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 2018;36(1):813-842. DOI 10.1146/annurev-immunol-042617-053035

ORCID ID

G.A. Bocharov orcid.org/0000-0002-5049-0656

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 22-71-10028.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.07.2023. После доработки 15.09.2023. Принята к публикации 19.09.2023.