

УДК 519.62

DOI: 10.22363/2413-3639-2025-71-1-159-175

EDN: VHWIQO

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВИЧ

П. С. СУРНИН¹, М. А. ШИШЛЕНИН¹, Г. А. БОЧАРОВ²

¹Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Россия

²Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия

Аннотация. Вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ) поражает иммунную систему и, тем самым, ослабляет защиту от других инфекций и некоторых типов рака, с которыми может справиться иммунная система здорового человека. Несмотря на применение препаратов высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), пока не существует методов, позволяющих добиться полного удаления ВИЧ из организма зараженного человека. Однако благодаря расширению доступа к средствам профилактики, диагностики и лечения ВИЧ с помощью ВААРТ, ВИЧ-инфекция перешла в категорию контролируемых хронических заболеваний. Для исследования кинетических механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции и развития персонализированных подходов к лечению на основе комбинированной иммунотерапии активно используются методы математического моделирования. Одной из центральных задач моделирования ВИЧ-инфекции является определение индивидуальных параметров реагирования иммунной системы при острой фазе развития ВИЧ-инфекции на основе решения обратных задач.

Для исследования кинетики процессов патогенеза ВИЧ-инфекции использовалась математическая модель из восьми обыкновенных дифференциальных уравнений, сформулированная Н. Т. Bank и др. [5]. Система уравнений модели описывает изменение численности четырех субпопуляций CD4+ Т-клеток и двух типов CD8+ Т-клеток. Особенностью данной модели является рассмотрение латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток, которые служат основным резервуаром вирусной популяции. Вирусная нагрузка на организм человека определяется совокупностью популяций инфекционных и неинфекционных вирусных частиц.

Проведено исследование обратной задачи идентификации параметров по данным острой фазы течения ВИЧ-инфекции. В частности, исследована идентифицируемость параметров и проведен анализ чувствительности от входных данных. Обратная задача сведена к задаче минимизации методом эволюционных центров.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, ВИЧ, иммунный ответ, система дифференциальных уравнений, обратная задача идентификации параметров, метод эволюционных центров.

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

Благодарности и финансирование. Работа П. С. Сурнина выполнена при поддержке Математического Центра в Академгородке, соглашение с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2022-281. Работа М. А. Шишленина выполнена в рамках госзадания ИМ СО РАН (тема № FWNF-2024-0001). Работа Г. А. Бочарова выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-11-00116, <https://rscf.ru/project/23-11-00116>).

Для цитирования: П. С. Сурнин, М. А. Шишленин, Г. А. Бочаров. Определение параметров математической модели иммунного ответа на ВИЧ // Современ. мат. Фундам. направл. 2025. Т. 71, № 1. С. 159–175. <http://doi.org/10.22363/2413-3639-2025-71-1-159-175>

ВВЕДЕНИЕ

Вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ) — это ретровирус, который заражает $CD4^+$ Т-хелперные клетки и макрофаги иммунной системы организма человека, вызывая системное заболевание, переходящее от острой фазы в хроническую. Хроническая фаза характеризуется развитием иммунодефицита, приводящего данное инфекционное заболевание к терминальной фазе синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

ВИЧ-инфекция и СПИД относятся к числу наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения в мире, затрагивающих людей всех демографических групп во всем мире [14]. Так, на сегодняшний день этот вирус унес 36.3 миллиона человеческих жизней [21]. Со времени обнаружения в 1987 г. первого россиянина, инфицированного ВИЧ, по 31 декабря 2021 г. общее число выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации (подтвержденных в иммунном блоке) достигло по предварительным данным 1 562 570. На 31 декабря 2021 г. в стране проживало 1 137 596 россиян с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, исключая 424 974 больных, умерших за весь период наблюдения (27,2%) [3]. Эпидемиология ВИЧ и проблемы общественного здравоохранения, такие как передача (динамика между хозяевами), остаются важными для изучения.

Несмотря на множество успешных мероприятий в области общественного здравоохранения и клинических вмешательств с момента первого выявления ВИЧ-инфицированных пациентов в 1981 году, лечения по-прежнему нет, и эпидемия ВИЧ/СПИДа продолжает расти. Применяемые методы лечения ВИЧ-инфекции используют средства высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [9], подавляющие процессы заражения и размножения вирусов, однако не приводящие к полноценному излечению, т. е. восстановлению функций иммунной системы. Важной задачей проводимых исследований являются эффективное использование и совершенствование антиретровирусных препаратов с целью снижения побочных эффектов, а также разработка принципиально новых подходов на основе методов иммунотерапии. Для их реализации необходимо более глубокое понимание поведения вирусной популяции внутри каждого хозяина, включая пути заражения, регуляция процессов иммунной защиты и эффекты лекарств.

При анализе механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции и решении задачи прогнозирования ее динамики с учетом индивидуального иммунного статуса пациента иммунологи и вирусологи сталкиваются целым рядом фундаментальных проблем. К ним относятся многовариантность режимов динамики патологических процессов, нелинейность регуляторных связей, гетерогенность и вариабельность популяций клеток врожденного и адаптивного иммунитета, мутация вирусов, формирование пула латентно-инфицированных клеток, в которых скрывается ВИЧ. Их исследование связано с разработкой и применением математических и компьютерных инструментов моделирования иммунных процессов. Математические модели могут помочь в количественной оценке параметров динамических физиологических и иммунологических процессов и соотнесении научных знаний об этих процессах с наблюдаемым поведением пациента.

Математическое моделирование ВИЧ-1 инфекции в организме человека является одним из главных направлений математической иммунологии [8, 10, 16, 20]. В работах [4, 6, 7, 19] разработаны модели ВИЧ-инфекции и исследованы задачи оптимального управления.

Целью данной работы является разработка новых подходов к изучению методами математического моделирования факторов иммунной защиты, определяющих наблюдаемые различия в течении и тяжести ВИЧ-инфекции по клиническим данным пациентов.

1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Для изучения динамики ВИЧ-инфекции исследована математическая модель из [5], которая является системой нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) и описывает важные механизмы патогенеза ВИЧ-инфекции, такие как роль Т-клеток памяти $CD4^+$ в формировании резервуара латентно инфицированных клеток, участие $CD4^+$ Т-хелперных клеток в генерации Т-клеток памяти $CD8^+$ и стимуляция антигенами, отличными от ВИЧ.

Выбранная модель [5] характеризуется рядом важных свойств, выделяющих ее среди других классов моделей, которые позже были включены в некоторые из них [18]. В частности, данная

математическая модель учитывает следующие клинически существенные особенности патогенеза инфекции:

- (1) роль CD4+ Т-клеток памяти как резервуара латентно инфицированных клеток,
- (2) участие активированных CD4+ Т-клеток в формировании ВИЧ-1 специфического ответа CD8+ Т-клеток киллеров и генерации клеток памяти,
- (3) влияние хронической иммунной активации.

При этом существенно, что модель калибрована на основе клинических данных за длительные периоды наблюдения.

Уравнения модели описывают популяционную динамику численности следующих компонент инфекционного процесса: клетки-мишени CD4+ Т-клетки (покоящиеся и активированные), зараженные клетки-мишени CD4+ Т-клетки (покоящиеся и активированные), ВИЧ-специфические цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты (эффекторы и клетки памяти). Моделируемые компоненты ВИЧ-инфекции перечислены в таб. 1.

ТАБ. 1. Моделируемые характеристики инфекции.

Состояние	Размерность	Описание
T_1	клетки/мкл-кровь	неинфицированные активированные CD4+ Т-клетки
T_2	клетки/мкл-кровь	неинфицированные покоящиеся CD4+ Т-клетки
I_1	клетки/мкл-кровь	инфицированные активированные CD4+ Т-клетки
I_2	клетки/мкл-кровь	инфицированные покоящиеся CD4+ Т-клетки
V_I	РНК копии/мл-плазма	инфекционный свободный вирус
V_{NI}	РНК копии/мл-плазма	неинфекционный свободный вирус
E_1	клетки/мкл-кровь	ВИЧ-специфические CD8+ Т-клетки эффекторы
E_2	клетки/мкл-кровь	ВИЧ-специфические CD8+ Т-клетки памяти

ТАБ. 1. Modeled infection characteristics.

State	Dimension	Description
T_1	cells/ml-blood	uninfected activated CD4+ T cells
T_2	cells/ml-blood	uninfected resting CD4+ T cells
I_1	cells/ml-blood	infected activated CD4+ T cells
I_2	cells/ml-blood	infected resting CD4+ T cells
V_I	RNA copies/ml-plasma	infectious free virus
V_{NI}	RNA copies/ml-plasma	noninfectious free virus
E_1	cells/ml-blood	HIV-specific CD8+ T cell effectors
E_2	cells/ml-blood	HIV-specific CD8+ memory T cells

Математическая модель описывается следующей системой ОДУ:

$$\dot{T}_1 = -d_1 T_1 - (1 - \xi_1(t)) k_1 V_I T_1 - \gamma_T T_1 + p_T \left(\frac{a_T V_I}{V_I + K_V} + a_A \right) T_2, \quad (1.1)$$

$$\dot{T}_2 = -d_2 T_2 - (1 - f \xi_1(t)) k_2 V_I T_2 + \gamma_T T_1 - \left(\frac{a_T V_I}{V_I + K_V} + a_A \right) T_2 + \lambda_T \frac{K_s}{V_I + K_S}, \quad (1.2)$$

$$\dot{I}_1 = -\delta I_1 + (1 - \xi_1(t)) k_1 V_I T_1 - \gamma_T I_1 + p_T \left(\frac{a_T V_I}{V_I + K_V} + a_A \right) I_2 - m E_1 I_1, \quad (1.3)$$

$$\dot{I}_2 = -d_2 I_2 + (1 - f \xi_1(t)) k_2 V_I T_2 + \gamma_T I_1 - \left(\frac{a_T V_I}{V_I + K_V} + a_A \right) I_2, \quad (1.4)$$

$$\dot{V}_I = (1 - \xi_2(t)) 10^3 N_T \delta I_1 - c V_I - 10^3 [(1 - \xi_1(t)) \rho_1 k_1 T_1 + (1 - f \xi_1(t)) \rho_2 k_2 T_2] V_I, \quad (1.5)$$

$$\dot{V}_{NI} = \xi_2(t) 10^3 N_T \delta I_1 - c V_{NI}, \quad (1.6)$$

$$\dot{E}_1 = \lambda_E + \frac{b_{E1} I_1}{I_1 + K_{b1}} E_1 - \frac{d_E I_1}{I_1 + K_d} E_1 - \delta_{E1} E_1 - \gamma_E \frac{T_1 + I_1}{T_1 + I_1 + K_\gamma} E_1 + \frac{p_E a_E V_I}{V_I + K_V} E_2, \quad (1.7)$$

$$\dot{E}_2 = \gamma_E \frac{T_1 + I_1}{T_1 + I_1 + K_\gamma} E_1 + \frac{b_{E2} K_{b2}}{E_2 + K_{b2}} E_2 - \delta_{E2} E_2 - \frac{a_E V_I}{V_I + K_V} E_2, \quad (1.8)$$

со следующими начальными условиями:

$$\begin{aligned} T_1(0) = T_1^0, \quad T_2(0) = T_2^0, \quad I_1(0) = I_1^0, \quad I_2(0) = I_2^0, \\ V_I(0) = V_I^0, \quad V_{NI}(0) = V_{NI}^0, \quad E_1(0) = E_1^0, \quad E_2(0) = E_2^0. \end{aligned} \quad (1.9)$$

Уравнения системы ОДУ (1.1)–(1.8) описывают изменения концентраций соответствующих характеристик инфекции.

Первое уравнение описывает динамику неинфицированных активированных CD4+ Т-клеток под действием процессов естественной гибели, заражения ВИЧ и перехода в состояние покоя, появления в результате активации покоящихся клеток, представленных соответствующими слагаемыми в правой части уравнения.

Второе уравнение для неинфицированных покоящихся CD4+ Т-клеток учитывает действие процессов естественной гибели, заражения ВИЧ, перехода активированных клеток в состояние покоя, активации покоящихся клеток и поступления клеток предшественников из тимуса, соответственно.

Третье уравнение описывает динамику инфицированных активно-продуцирующих ВИЧ CD4+ Т-клеток, обусловленную следующими процессами: естественная гибель, появление в результате заражения активированных CD4+ Т-клеток, переход в состояние покоя (латентной инфекции), активация латентно-инфицированных клеток и разрушение ВИЧ-специфическими эффекторными CD8+ Т-клетками.

Четвертое уравнение для латентно-инфицированных CD4+ Т-клеток описывает вклад процессов естественной гибели, появления в результате заражения покоящихся CD4+ Т-клеток, переход в активированное состояние.

Пятое уравнение описывает изменение концентрации инфекционных ВИЧ, определяемую процессами их размножения в активно-инфицированных клетках, естественной деградации, расхода на заражение активированных и покоящихся CD4+ Т-клеток.

Шестое уравнение описывает динамику неинфекционных вирусных частиц с учетом процессов размножения в активированных зараженных клетках под действием антиретровирусных препаратов, блокирующих процесс созревания инфекционных вирионов, и деградации вирусных частиц.

Динамика ВИЧ-специфических эффекторных CD8+ Т-клеток описывается седьмым уравнением, в правой части которого рассматривается вклад следующих процессов: поступление из тимуса, антиген-индуцированное деление, антиген-индуцированный апоптоз, естественная гибель, дифференцировка в CD8+ Т-клетки памяти, активация и деление покоящихся CD8+ Т-клеток памяти.

Динамика ВИЧ-специфических CD8+ Т-клеток памяти описывается последним уравнением, определяется процессами дифференцировки эффекторных CD8+ Т-клеток в клетки памяти, гомеостатической пролиферации CD8+ Т-клеток памяти, естественной гибели и антиген-индуцированной активацией CD8+ Т-клеток памяти.

Параметризация функций $\xi_1(t) = \epsilon_1 u(t)$ и $\xi_2(t) = \epsilon_2 u(t)$, описывающих эффект лечения, содержит параметры эффективности ϵ_1 и ϵ_2 , а также функцию управления $u(t)$, учитывающую фармакокинетику и фармакодинамику антиретровирусных препаратов. Параметры ϵ_1 и ϵ_2 задают относительную эффективность ингибитора обратной транскриптазы (RTI) и ингибитора протеазы (PI), соответственно. Функция управления (лечения) $u(t)$ ($0 \leq u(t) \leq 1$) описывает в единичном интервале обобщенный уровень антиретровирусных препаратов.

2. ОПИСАНИЕ ДАННЫХ И ПАРАМЕТРОВ

Математическая модель (1.1)–(1.8) использовалась нами для решения обратной задачи по клиническим данным острой фазы ВИЧ-инфекции и далее, в течение года, до начала антиретровирусной терапии, когда имеет место стабилизация динамики вирусной нагрузки (ВН). Данные были взяты из статьи [13]. В данной работе проведен детальный анализ динамики уровня вирусной нагрузки и Т-клеточного иммунитета у группы пациентов. В таб. 2 представлены клинические показатели вирусной нагрузки и CD4+ Т-клеток на миллилитр крови.

Для решения задачи Коши (1.1)–(1.9) необходимы значения параметров модели, которые взяты (в качестве референтного набора) из [5] и приведены в таб. 3.

ТАБ. 2. Значения показателей вирусной нагрузки ($\log_{10}$) и общее число CD4+ Т-клеток для группы пациентов P1–P4.ТАБ. 2. Viral load values ($\log_{10}$) and total CD4+ T cell counts for patient group P1–P4.

Период/Period	Сутки/Day	ВН P1	CD4 P1	ВН P2	CD4 P2	ВН P3	CD4 P3	ВН P4	CD4 P4
Преинфицирование/Preinfection	0	0.0	1200.0	0.0	750.0	0.0	650.0	0.0	610.0
0 Неделя/Week	11	5.89	890.0	5.8	610.0	5.95	450.0	3.9	695.0
1 Неделя/Week	18	7.96	600.0	7.0	450.0	7.3	300.0	5.9	450.0
2 Неделя/Week	25	6.3	420.0	5.98	290.0	6.9	480.0	6.1	605.0
3 Неделя/Week	32	5.91	550.0	4.9	620.0	4.1	550.0	4.0	580.0
4 Неделя/Week	39	5.87	520.0	3.95	590.0	3.9	470.0	3.95	560.0
6 Месяцев/Months	180	4.5	560.0	4.2	470.0	3.0	610.0	3.6	490.0
1 Год/Year	360	5.0	580.0	4.1	580.0	3.5	510.0	3.5	610.0

ТАБ. 3. Значения параметров для модели ВИЧ-инфекции.

Параметр	Значение	Параметр	Значение
d_1	0.02 сутки^{-1}	δ_{E1}	0.1 сутки^{-1}
δ	0.7 сутки^{-1}	p_T	1.2
d_2	0.005 сутки^{-1}	p_E	3
f	$0.34 \in [0, 1]$	b_{E2}	0.001
ϵ_2	$0 \in [0, 1]$	k_1	$10^{-5} \frac{\text{мл-плазма}}{\text{копии сутки}}$
a_A	0 сутки^{-1}	k_2	$10^{-9} \frac{\text{мл-плазма}}{\text{копии сутки}}$
a_T	0.008 сутки^{-1}	λ_T	$7 \frac{\text{мкл-кровь}}{\text{клетка}}$
a_E	0.1 сутки^{-1}	K_S	$10^5 \frac{\text{копии}}{\text{мкл-кровь}}$
γ_E	0.01 сутки^{-1}	N_T	$100 \frac{\text{копии мкл-кровь}}{\text{клетки мл-плазма}}$
δ_{E2}	0.005 сутки^{-1}	λ_E	$0.001 \frac{\text{клетки мл-плазма}}{\text{клетка}}$
ϵ_1	$0 \in [0, 1]$	K_γ	$10 \frac{\text{мкл-кровь}}{\text{клетки}}$
m	$0.01 \frac{\text{мкл-кровь}}{\text{клетки сутки}}$	K_{b1}	$0.1 \frac{\text{мкл-кровь}}{\text{клетки}}$
K_V	$100 \frac{\text{копии}}{\text{мл-плазма}}$	K_{b2}	$100 \frac{\text{клетки}}{\text{мкл-кровь}}$
γ_T	0.005 сутки^{-1}	K_d	$0.5 \frac{\text{клетки}}{\text{мкл-кровь}}$
c	13 сутки^{-1}	b_{E1}	0.3 сутки^{-1}
d_E	0.25 сутки^{-1}		

ТАБ. 3. Parameter values for the HIV infection model.

Parameter	Value	Parameter	Value
d_1	0.02 day^{-1}	δ_{E1}	0.1 day^{-1}
δ	0.7 day^{-1}	p_T	1.2
d_2	0.005 day^{-1}	p_E	3
f	$0.34 \in [0, 1]$	b_{E2}	0.001
ϵ_2	$0 \in [0, 1]$	k_1	$10^{-5} \frac{\text{ml-plasma}}{\text{copies day}}$
a_A	0 day^{-1}	k_2	$10^{-9} \frac{\text{ml-plasma}}{\text{copies day}}$
a_T	0.008 day^{-1}	λ_T	$7 \frac{\text{mcl-blood day}}{\text{cell}}$
a_E	0.1 day^{-1}	K_S	$10^5 \frac{\text{copies}}{\text{ml-plasma}}$
γ_E	0.01 day^{-1}	N_T	$100 \frac{\text{copies ml-blood}}{\text{cells ml-plasma}}$
δ_{E2}	0.005 day^{-1}	λ_E	$0.001 \frac{\text{cell}}{\text{ml-blood day}}$
ϵ_1	$0 \in [0, 1]$	K_γ	$10 \frac{\text{cells}}{\text{ml-blood}}$
m	$0.01 \frac{\text{ml-blood}}{\text{cells day}}$	K_{b1}	$0.1 \frac{\text{cells}}{\text{mcl-blood}}$
K_V	$100 \frac{\text{copies}}{\text{mcl-plasma}}$	K_{b2}	$100 \frac{\text{cells}}{\text{mcl-blood}}$
γ_T	0.005 day^{-1}	K_d	$0.5 \frac{\text{cells}}{\text{mcl-blood}}$
c	13 day^{-1}	b_{E1}	0.3 day^{-1}
d_E	0.25 day^{-1}		

3. АЛГОРИТМ ВЫБОРА НАЧАЛЬНОГО УСЛОВИЯ ДЛЯ ПРЯМОЙ ЗАДАЧИ

В первую неделю после заражения (фаза эклипса) обнаружить вирус в организме человека невозможно, но инфекционный процесс развивается и вирус взаимодействует с клетками иммунной системы. При задании начальных условий нами сделаны следующие предположения:

- $|V_I(0)| \leq 10^{-2}$, $V_{NI}(0) = 0$,
- $I_1(0) = 0$, $I_2(0) = 0$,
- $E_2(0) = 0$ (предполагается, что ВИЧ-специфические CD8+ Т-клетки памяти появляются после контакта с вирусом в организме).

В норме у здорового человека количество CD4+ Т-клеток находится диапазоне от 600 до 1200 клеток на мл крови. В математической модели ВИЧ-инфекции описаны четыре группы CD4+ Т-клеток, которые никак не разделены при анализе биологического материала, поэтому необходимо найти оптимальное значение начальных условий. В таб. 2 для каждого пациента содержится информация о CD4-клетках $\tilde{u}_1(t) = \log_{10}|u_1(t)|$ и вирусной нагрузке $u_2(t)$ в момент времени t . Для математической модели эти значения представляются как суммы $T_{CD4}(t) = T_1(t) + T_2(t) + I_1(t) + I_2(t)$ и $V_L(t) = V_I(t) + V_{NI}(t)$. Чтобы адекватно воспроизвести раннюю фазу динамики ВИЧ, начальное условие задачи Коши записано в виде:

$$\begin{aligned} T_1(0) &= T_{CD4}(0) \cdot \frac{100-p}{100}, & T_2(0) &= T_{CD4}(0) \cdot \frac{p}{100}, & I_1(0) &= 0, & I_2(0) &= 0, \\ V_I(0) &= v, & V_{NI}(0) &= 0, & E_1(0) &= \frac{\lambda_E}{\delta_{E1}}, & E_2(0) &= 0, \end{aligned} \quad (3.1)$$

где

$$p \in \{1, \dots, 99\}, \quad v \in \{10^{-2}, \dots, 10^{-15}\}.$$

Значения p , v берутся такими, чтобы значение $|\log_{10}|T_{CD4}(T)| - \tilde{u}_1(T)| + |\log_{10}|V_L(T)| - u_2(T)|$ было минимально. Функции $T_{CD4}(t)$ и $V_L(t)$ задаются после решения задачи Коши (1.1)–(1.8), (3.1) с параметрами из таб. 3 на временном интервале от 0 до T , который обозначает день, когда был обнаружен вирус. Из таб. 2 значение $T = 11$, что соответствует началу первой недели.

Для численного решения прямой задачи использовалась явная схема Рунге–Кутты пятого порядка [17]. Полученные значения начальных условий (1.9) представлены в таб. 4.

ТАБ. 4. Начальные условия для (P1)–(P4).

ТАБ. 4. Initial conditions for (P1)–(P4).

Пациент/Patient	T_1^0	T_2^0	I_1^0	I_2^0	V_1^0	V_2^0	E_1^0	E_2^0
P1	156.0	1044.0	0.0	0.0	1e-18	0.0	0.01	0.0
P2	158.0	592.0	0.0	0.0	1e-18	0.0	0.01	0.0
P3	156.0	494.0	0.0	0.0	1e-18	0.0	0.01	0.0
P4	146.0	464.0	0.0	0.0	1e-17	0.0	0.01	0.0

4. ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Для задачи (1.1)–(1.9) с начальными условиями из таб. 4 применен дисперсионный анализ чувствительности методом Соболя.

Метод Соболя [2] основан на исследовании дисперсии наблюдаемой переменной модели, обусловленной случайным выбором параметров модели. Идея заключается в том, что метод разбивает дисперсию выходных данных модели или системы на слагаемые, которые можно отнести к входным данным (параметры модели) или их комбинациям. Это помогает получить не только чувствительность интересующей переменной модели или функционала от нее к отдельному параметру, но и дает возможность количественно оценить совместное влияние и чувствительность от взаимодействия между параметрами.

Любую модель можно рассматривать как функцию $Y = f(\mathbf{X})$, где $\mathbf{X}$ — вектор d неопределенных входных данных модели $\{X_1, X_2, \dots, X_d\}$, а Y — скалярное значение, которое выдает модель. Предполагается, что входные данные независимо и равномерно распределены внутри единичного гиперкуба, т. е. $X_i \in [0, 1]$ для $i = 1, 2, \dots, d$. Это предположение не приводит к потере общности,

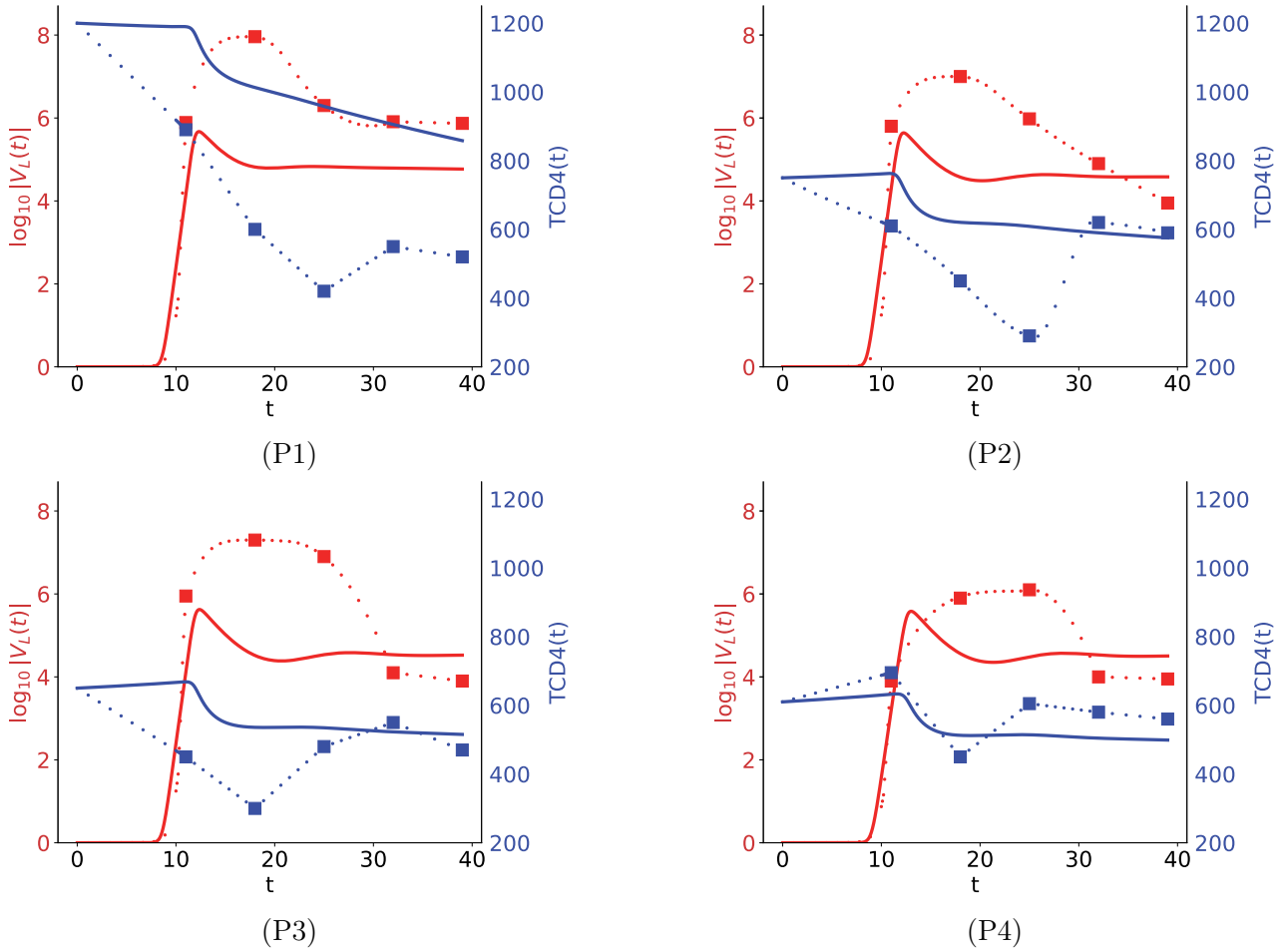


Рис. 1. Изображения (P1)–(P4) иллюстрируют решение прямой задачи с данными из таб. 3 и 4. Красный цвет соответствует вирусной нагрузке V_L , а синий T_{CD4} . Точки в форме квадратов описывают данные из таб. 2.

FIG. 1. Figures (P1)–(P4) illustrate the solution of the direct problem with the data from Tab. 3 and 4. The red color corresponds to the viral load V_L , and the blue color T_{CD4} . The square dots describe the data from Tab. 2.

поскольку любое входное пространство может быть преобразовано в единичный гиперкуб. Тогда $f(\mathbf{X})$ может быть разложено следующим образом:

$$Y = f_0 + \sum_{i=1}^d f_i(X_i) + \sum_{i<j}^d f_{ij}(X_i, X_j) + \dots + f_{1,2,\dots,d}(X_1, X_2, \dots, X_d),$$

где f_0 — константа, f_i — функции от X_i , f_{ij} — функции от X_i и X_j и т. д. Условием такого разложения является то, что все члены функциональной декомпозиции ортогональны:

$$\int_0^1 f_{i_1 i_2 \dots i_s}(X_{i_1}, X_{i_2}, \dots, X_{i_s}) dX_k = 0 \quad \text{для} \quad k = i_1, \dots, i_s.$$

Это приводит к следующим выражениям с условными математическими ожиданиями:

$$\begin{aligned} f_0 &= E(Y), \\ f_i(X_i) &= E(Y|X_i) - f_0, \\ f_{ij}(X_i, X_j) &= E(Y|X_i, X_j) - f_0 - f_i - f_j. \end{aligned}$$

Из данных соотношений следует, что f_i отражает эффект изменения только X_i (известный как основной эффект X_i), а f_{ij} отражает эффект изменения X_i и X_j одновременно, дополнительный к эффекту их индивидуальных вариаций. Это известно как взаимодействие второго порядка. Слагаемые более высокого порядка имеют аналогичные определения. Дополнительно предполагая, что $f(\mathbf{X})$ квадратично интегрируемо, функциональное разложение может быть возведено в квадрат и проинтегрировано, чтобы получить

$$\int f^2(\mathbf{X})d\mathbf{X} - f_0^2 = \sum_{s=1}^d \sum_{i_1 < \dots < i_s}^d \int f_{i_1 \dots i_s}^2 dX_{i_1} \dots dX_{i_s}.$$

Левая часть равна дисперсии Y , а члены правой части являются членами дисперсии, разложенными по множествам X_i . Учитывая это, приходим к выражениям для разложения величины дисперсии

$$\text{Var}(Y) = \sum_{i=1}^d V_i + \sum_{i < j}^d V_{ij} + \dots + V_{12\dots d},$$

где

$$V_i = \text{Var}_{X_i}(E_{\mathbf{X}_{\sim i}}(Y | X_i)),$$

$$V_{ij} = \text{Var}_{X_{ij}}(E_{\mathbf{X}_{\sim ij}}(Y | X_i, X_j)) - V_i - V_j$$

и т. д. Обозначение $X_{\sim i}$ указывает на набор всех переменных, кроме X_i . Приведенная выше декомпозиция дисперсии показывает, как дисперсия выходных данных модели может быть разложена на слагаемые, относящиеся к каждому входному параметру, а также эффекты взаимодействия между параметрами.

Индексы Соболя «упорядочены», при этом индексы первого порядка задаются выражением $S_i = \frac{V_i}{\text{Var}(Y)}$, характеризующим вклад в дисперсию выходной переменной или величину основного эффекта для параметра X_i . Таким образом, они измеряют эффект варьирования X_i отдельно, но усредненный по вариациям других входных параметров. Данный индекс чувствительности масштабируется величиной общей дисперсии, чтобы обеспечить следующую нормализацию:

$$\sum_{i=1}^d S_i + \sum_{i < j}^d S_{ij} + \dots + S_{12\dots d} = 1.$$

Используя индексы более высокого порядка, можно составить представление о важности каждой переменной при определении выходной дисперсии. Однако когда число переменных велико, это требует оценки $2^d - 1$ индексов, что может быть слишком трудоемким с точки зрения вычислений. По этой причине используется показатель, известный как *индекс общего эффекта*, или *индекс общего порядка*:

$$S_{T_i} = \frac{E_{\mathbf{X}_{\sim i}}(\text{Var}_{X_i}(Y | \mathbf{X}_{\sim i}))}{\text{Var}(Y)} = 1 - \frac{\text{Var}_{\mathbf{X}_{\sim i}}(E_{X_i}(Y | \mathbf{X}_{\sim i}))}{\text{Var}(Y)},$$

который измеряет вклад в выходную дисперсию параметра, включая все дисперсии, вызванные его взаимодействиями любого порядка с любыми другими входными переменными.

Для данной задачи были выбраны границы варьирования параметров следующим образом: если $q_0^i < 1.0$, то $[10^{-10}, 1.0]$, иначе $[10^{\lceil \log_{10}(q_0^i) \rceil - 4}, 10^{\lceil \log_{10}(q_0^i) \rceil + 4}]$. Также фиксировались параметры $f, \epsilon_1, \epsilon_2, a_A$, так как они отвечают за моделирование антиретровирусной терапии и иммунного ответа на инфекцию, не являющейся ВИЧ. При сэмпировании для пространства параметров использовался метод выборки квази-Монте-Карло, который использует последовательность с низким расхождением.

Анализ чувствительности проводился на интервале времени $(0, 39)$ с числом точек $N = 100$. Результаты метода сначала были усреднены на интервале для каждого уравнения в отдельности. Затем усреднялись значения для каждого уравнения разных случаев начальных условий (P1)–(P4). Конечный результат усреднения представлен на рис. 2.

Из гистограммы 2 видно, что наиболее чувствительными параметрами к изменению начальных данных являются m , отвечающий за интенсивность удаления I_1 иммунными эффекторными клетками E_1 , и параметр N_T , учитывающий количество копий РНК, полученных в ходе вирусного

почкования. В ходе решения обратной задачи на это обращено внимание с помощью фиксирования параметра m и уменьшения интервала варьирования параметра N_T .

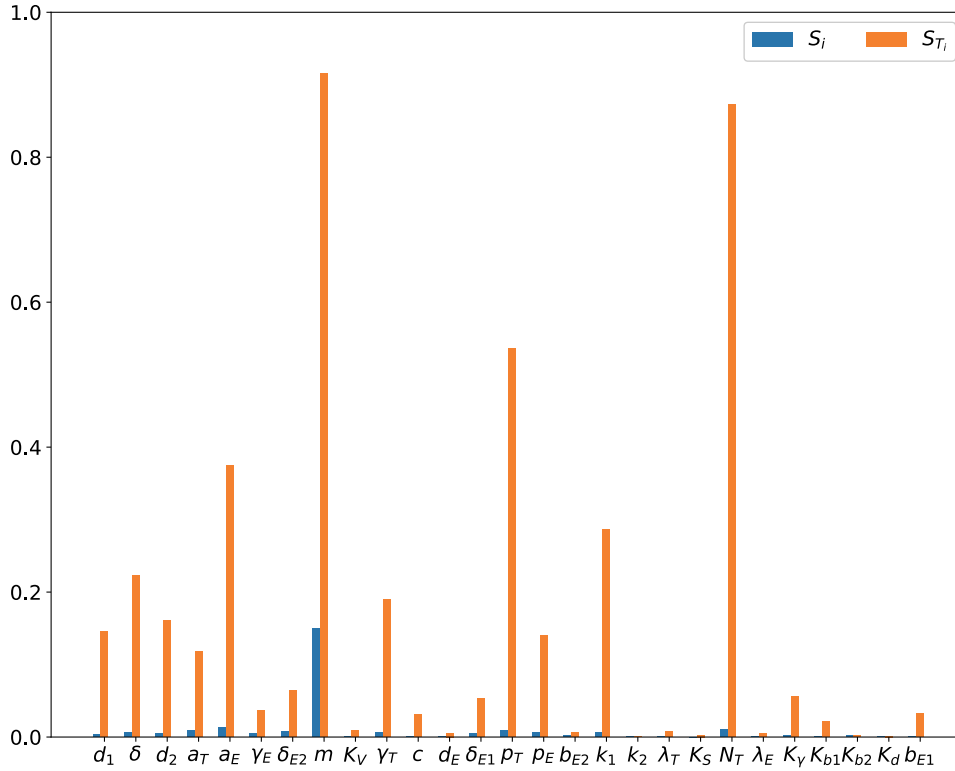


Рис. 2. Гистограмма иллюстрирует индекс общего порядка S_{T_i} и индекс первого порядка S_i для каждого параметра математической модели.

FIG. 2. The histogram illustrates the total order index S_{T_i} and the first-order index S_i for each parameter of the mathematical model.

5. ПОСТАНОВКА ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ

Обратная задача для системы (1.1)–(1.8), (3.1) заключается в идентификации параметров (перечисленных в таб. 3) по дополнительной информации [12]. При решении обратной задачи определялись следующие параметры: d_2 , a_T , c , N_T , λ_T .

Введем дополнительные функции z_1 и z_2 , которые описывают наблюдаемые переменные — CD4+ Т-клетки и вирусную нагрузку — в момент времени t при заданном векторе параметров q :

$$\begin{aligned} z_1(t; q) &= \log_{10}(|T_1(t; q) + T_2(t; q) + I_1(t; q) + I_2(t; q) + 1|), \\ z_2(t; q) &= \log_{10}(|V_I(t; q) + V_{NI}(t; q) + 1|). \end{aligned}$$

Дополнительно введем функции $\tilde{y}_1(t) = \log_{10} |y_1(t)|$ и $y_2(t)$, которые описывают значения CD4+ Т-клеток и вирусной нагрузки V_L в момент времени t . Для решения обратной задачи — для получения функций $y_1(t)$ и $y_2(t)$ по данным из таб. 2 — была проведена интерполяция. К данным CD4+ Т-клеток была применена линейная интерполяция, а к данным вирусной нагрузки квадратичная интерполяция.

Обратная задача состоит в том, чтобы найти в области допустимых значений параметров Q такой вектор параметров q , который бы для функционала $J(q)$ давал минимальное значение:

$$J(q) = \sum_{i=1}^{N_1} (\tilde{y}_1^i - z_1(t_1^i; q))^2 + \sum_{i=1}^{N_2} (y_2^i - z_2(t_2^i; q))^2 \rightarrow \min_{q \in Q}.$$

Выбор функционала соответствует предположению о лог-нормальности ошибок измерений.

6. ОПИСАНИЕ РАСЧЕТОВ

Данные в таб. 2 представлены с интервалом времени 7 дней, где значения могут расти или убывать. Нами предложено разбить отрезок времени $[0, 40]$ дней на 5 интервалов $i_1, \dots, i_5$. В каждом интервале будет решаться соответствующая обратная задача со своими начальными данными для системы ОДУ модели.

Для минимизации целевого функционала $J(q)$ использовался алгоритм эволюционных центров [15]. В качестве начального приближения q_0 использовался вектор, составленный из значений таб. 3. Применение априорной информации об искомом решении позволяет повысить устойчивость работы алгоритма и восстановления параметров и сильно сократить количество итераций [1, 11]. Область допустимых значений Q_i для каждого параметра q^i выбиралась так, что если $q^i < 1.0$, то $Q_i = [10^{-10}, 1.0]$, иначе $Q_i = [10^{\lceil \log_{10}(q_i) \rceil - 2}, 10^{\lceil \log_{10}(q_i) \rceil + 2}]$.

Алгоритм эволюционных центров является методом стохастической оптимизации, который сходится к точке глобального минимума с некоторой вероятностью. При решении оптимизационной задачи алгоритм работал при размере шага $\eta_{max} = 2$, количестве векторов для генерации центра масс $K = 7$, размере популяции $N = 20$. Для устойчивости алгоритма делался многократный рестарт и выбиралось минимальное по функционалу приближенное решение обратной задачи.

ТАБ. 5. Значения параметров, полученные в ходе решения обратной задачи для случаев (P1)–(P4).

ТАБ. 5. Parameter values obtained during the solution of the inverse problem for cases (P1)–(P4).

Параметр/Parameter	i_1	i_2	i_3	i_4	i_5
P1					
d_2	0.035	0.036	0.038	0.005	0.005
λ_T	7	7	7	210.5	7
N_T	100	1000	1000	1000	1000
c	13	0.1	2	2	2
a_T	0.008	0.008	0.008	0.002	0.002
P2					
d_2	0.035	0.005	0.063	0.005	0.149
λ_T	7	7	7	165	7
N_T	100	100	100	10	6
c	13	0.1	0.35	0.4	0.41
a_T	0.008	0.008	0.00125	0.00125	0.00175
P3					
d_2	0.055	0.00113	0.00035	0.005	0.033
λ_T	7	7	3127	17.5	7
N_T	100	227	50	150	175
c	13	0.1	0.13	5	13
a_T	0.008	0.008	0.0002	0.002	0.00195
P4					
d_2	0.005	0.0087	0.005	0.001	0.001
λ_T	13	7	583.5	7	9.5
N_T	100	5	5	10	11
c	13	0.05	0.05	8	9
a_T	0.008	0.05	0.05	0.04	0.00141

7. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕШЕНИЯ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ

Расчеты производились на языке программирования Julia. Оценки значений параметров модели, отражающие изменение интенсивности процессов в ходе развития инфекции для каждого из пациентов, представлены в таб. 5 и на рис. 4.

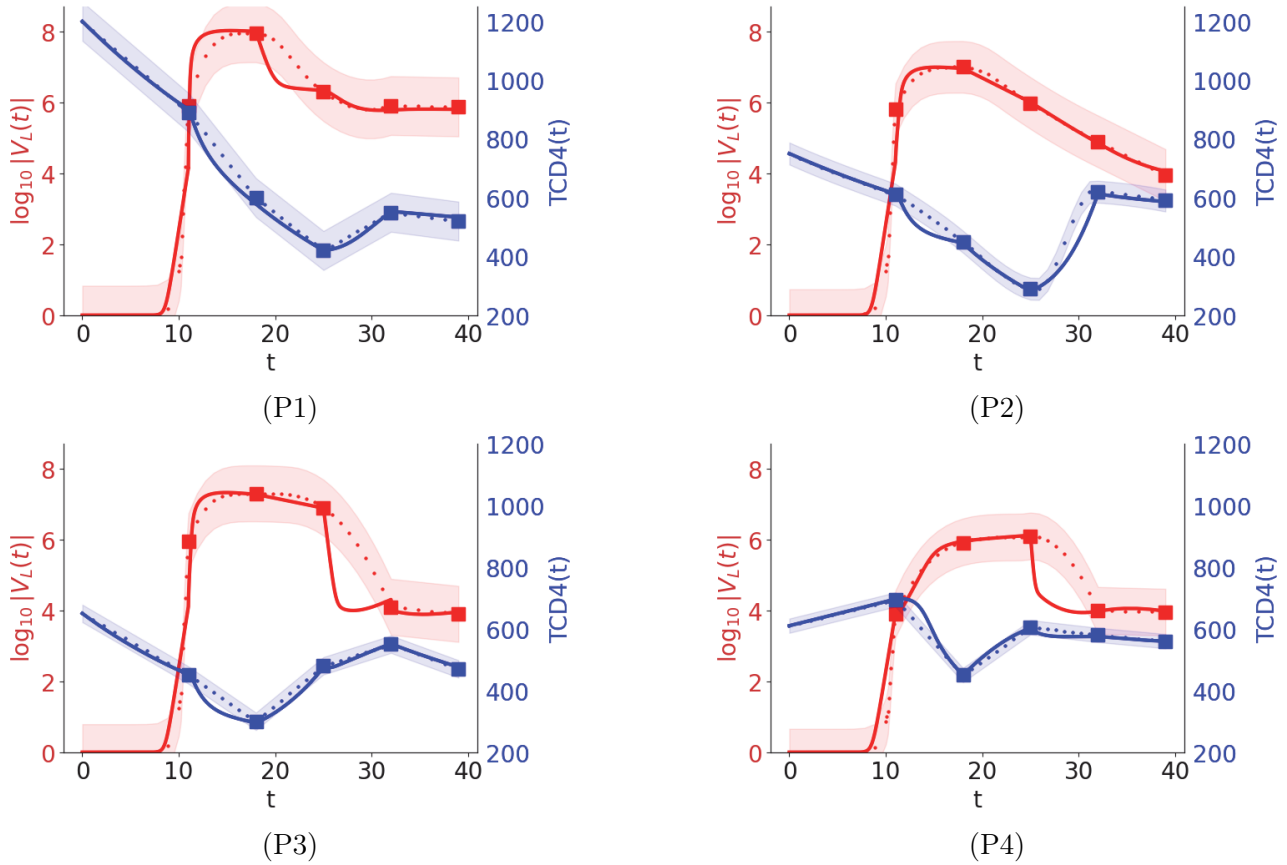


Рис. 3. Изображения (P1)–(P4) иллюстрируют работу алгоритма с данными из таб. 2. Красный цвет соответствует вирусной нагрузке V_L , а синий T_{CD4} .

FIG. 3. Figures (P1)–(P4) illustrate the algorithm's operation with the data from the Tab. 2. The red color corresponds to the viral load V_L , and the blue color to T_{CD4} .

ТАБ. 6. Погрешность измерений для случаев (P1)–(P4).

ТАБ. 6. Measurement error for cases (P1)–(P4).

$S_p \cdot t_\alpha$	P1	P2	P3	P4
T_{CD4}	66.4	37.49	28.35	23.26
$\log_{10} V_L $	0.83	0.73	0.79	0.66

Восстановленное решение по параметрам, найденным из решения обратной задачи, представлено на рис. 3. Доверительный интервал, учитывающий неопределенность, связанную с положением тренда, и возможность отклонения от этого тренда, задается со значением надежности $P = 0.95$. В таб. 6 представлены значения погрешностей измерений, где среднеквадратическая ошибка среднего арифметического $S_p = \sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n |x_i - \bar{x}|^2}$ при $n = 48$, а t_α — соответствующий коэффициент Стьюдента.

Как видно из графиков, решение хорошо описывает начальную фазу распространения вируса в организме человека, а дальше улавливает характерный профиль данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из важнейших задач моделирования ВИЧ-инфекции является определение индивидуальных параметров реагирования иммунной системы на инфекцию по измеряемым клиническим данным пациентов, в частности — вирусной нагрузке и концентрации CD4+ Т-клеток. Это важно для развития персонализированных подходов к терапии ВИЧ-инфекции.

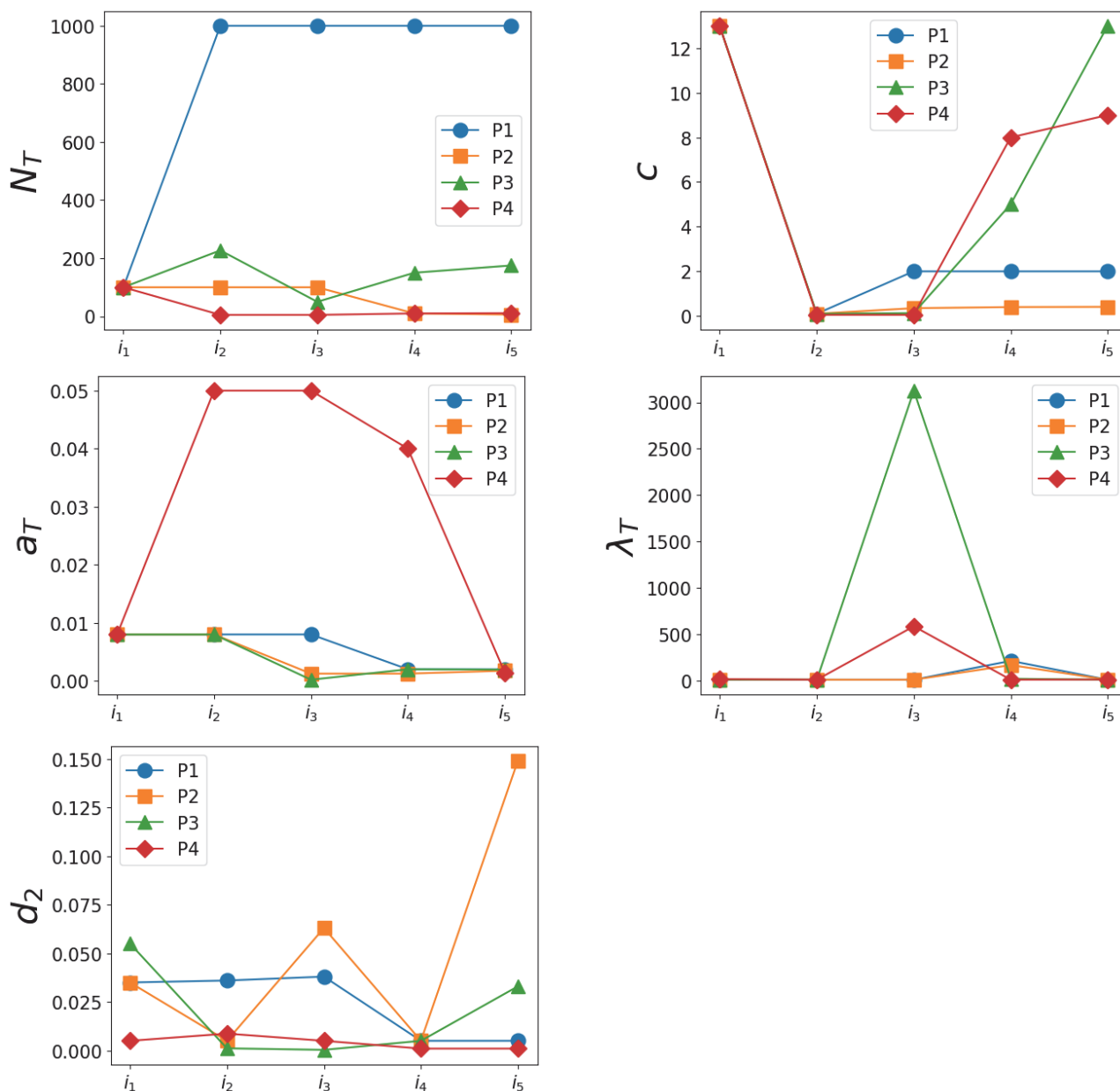


РИС. 4. Оценки значений параметров модели на различных фазах развития инфекции из таб. 5.

FIG. 4. Estimates of the values of the model parameters at different phases of infection development from Tab. 5.

Результаты идентификации параметров индивидуальной динамики ВИЧ-1 инфекции для четырех пациентов позволяют сформулировать следующие гипотезы об особенностях патогенеза у каждого из них:

- Скорость продукции вирусов N_T зараженными клетками у пациента P1 существенно выше, чем у остальных.
- Скорость нейтрализации свободных вирусов c имеет тенденцию к значительному росту у пациентов P3, P4, что может быть связано с развитием гуморального иммунного ответа — нейтрализующих антител.
- Скорость активации ВИЧ-инфицированных покоящихся CD4+ T-клеток вирусов a_T существенно выше у пациента P4, что может отражать повышенный уровень хронической иммунной активации.

- Скорость поступления наивных CD4⁺ Т-клеток λ_T из тимуса временно, но существенно, повышается у пациента P3.
- Скорость естественной гибели покоящихся CD4⁺ Т-клеток d_2 в среднем выше у пациентов P1, P2.

Следует отметить, что неполнота клинических данных, используемых для идентификации, не является ограничивающим фактором. Более детальные данные важны для уточнения оценок и доверительных интервалов для более широкого набора идентифицируемых параметров модели.

В данной работе предложен возможный подход к решению этой задачи, связанный с декомпозицией задачи приближения на более простые подзадачи на меньших временных интервалах. Его реализация связана с уточнением начального условия и параметров для системы ОДУ. Разработан метод оптимизации целевого функционала согласия данных и модели, который улавливает общий тренд. Отметим, что чувствительным к шумам в исходных данных и выбросам в исходных данных является не предложенный алгоритм решения, а математическая модель, основанная на обыкновенных дифференциальных уравнениях. Поэтому предварительно для параметров математической модели проводится анализ чувствительности методом Соболя, чтобы выявить параметры, наиболее чувствительные к изменению начальных данных. После интерполяции данных временной интервал разбивается на подынтервалы, где с помощью алгоритма эволюционных центров производится подбор параметров системы дифференциальных уравнений, гладкое решение которой проходило бы через исходные точки данных.

В дальнейшем планируется развитие компонент метода, которые помогут оценивать число латентно-инфицированных клеток и иммунного статуса пациентов. В целом, разработанный в данной работе подход к анализу параметров индивидуальной реакции пациентов на ВИЧ-инфекцию позволяет получить информацию об интенсивности вирусных и иммунных процессов и их вкладу в наблюдаемые различия динамики заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кабанихин С. И., Шишленин М. А. Об использовании априорной информации в коэффициентных обратных задачах для гиперболических уравнений // Тр. ИММ УрО РАН. — 2012. — 18, № 1. — С. 147–164.
2. Соболев И. М. Глобальные показатели чувствительности для изучения нелинейных математических моделей // Матем. модел. — 2005. — 17, № 9. — С. 43–52.
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. // Референс-Центр по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf> (дата обращения: 11.11.2024).
4. Banks H., Banks J., Link K., Rosenheim J., Ross C., Tillman K. Model comparison tests to determine data information content // Appl. Math. Lett. — 2015. — 43. — С. 10–18. — DOI: 10.1016/j.aml.2014.11.002.
5. Banks H. T., Davidian M., Hu S., Kepler G. M., Rosenberg E. S. Modelling HIV immune response and validation with clinical data // J. Biol. Dyn. — 2008. — 2, № 4. — С. 357–385. — DOI: 10.1080/17513750701813184.
6. Banks H., Flores K. B., Hu S., Rosenberg E., Buzon M., Yu X., Lichterfeld M. Immuno-modulatory strategies for reduction of HIV reservoir cells // J. Theor. Biol. — 2015. — 372. — С. 146–158. — DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.02.006.
7. Banks H., 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. — С. 109–117. — DOI: 10.1016/j.aml.2016.07.002.
8. Bocharov G., Chereshev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilaguet J., Martinez J., Meyerhans A. Human immunodeficiency virus infection: from biological observations to mechanistic mathematical modelling // Math. Model. Nat. Phenom. — 2012. — 7, № 5. — С. 78–104. — DOI: 10.1051/mmnp/20127507.
9. Gandhi R. T., Bedimo R., Hoy J. F., Landovitz R. J., Smith D. M. и др. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society — USA panel // JAMA. — 2023. — 329, № 1. — С. 63–84. — DOI: 10.1001/jama.2022.22246.
10. Jenner A. L., Aogo R. A., Davis C. L., Smith A. M., Craig M. Leveraging computational modeling to understand infectious diseases // Curr. Pathobiol. Rep. — 2020. — 8, № 4. — С. 149–161. — DOI: 10.1007/s40139-020-00213-x.

11. *Kabanikhin S., Shishlenin M.* Quasi-solution in inverse coefficient problems// J. Inverse Ill-Posed Probl. — 2008. — 16, № 7. — С. 317–357. — DOI: 10.1515/jiip.2008.043.
12. *Kabanikhin S., Shishlenin M.* Theory and numerical methods for solving inverse and illposed problems// J. Inverse Ill-Posed Probl. — 2019. — 27, № 3. — С. 453–456. — DOI: 10.1515/jiip-2019-5001.
13. *Kazer S. W., Aicher T. P., Muema D. M., Carroll S. L., Ordovas-Montanes J. u др.* Integrated single-cell analysis of multicellular immune dynamics during hyperacute HIV-1 infection// Nat. Med. — 2020. — 26, № 4. — С. 511–518. — DOI: 10.1038/s41591-020-0799-2.
14. *Landovitz R. J., Scott H., Deeks S. G.* Prevention, treatment and cure of HIV infection// Nat. Rev. Microbiol. — 2023. — 21. — С. 657–670. — DOI: 10.1038/s41579-023-00914-1.
15. *Mejía-de Dios J.-A., Mezura-Montes E.* A new evolutionary optimization method based on center of mass: performance and safety management// В сб.: «Decision Science in Action Theory and Applications of Modern Decision Analytic Optimisation». — Singapore: Springer, 2019. — С. 65–74. — DOI: 10.1007/978-981-13-0860-4_6.
16. *Perelson A. S., Ribeiro R. M.* Introduction to modeling viral infections and immunity// Immunol. Rev. — 2018. — 285. — С. 5–8. — DOI: 10.1111/imr.12700.
17. *Tsitouras C.* Runge–Kutta pairs of order 5(4) satisfying only the first column simplifying assumption// Comput. Math. Appl. — 2011. — 62, № 2. — С. 770–775. — DOI: 10.1016/j.camwa.2011.06.002.
18. *Vemparala B., Chowdhury S., Guedj J., Dixit N. M.* Modelling HIV-1 control and remission// npj Syst. Biol. Appl. — 2024. — 10, № 1. — 84. — DOI: 10.1038/s41540-024-00407-8.
19. *Wendelsdorf K., Dean G., Hu S., Nordone S., Banks H.* Host immune responses that promote initial HIV spread// J. Theor. Biol. — 2011. — 289. — С. 17–35. — DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.08.012.
20. *Zheltkova V., Argilaquet J., Peligero C., Bocharov G., Meyerhans A.* Prediction of PD-L1 inhibition effects for HIV-infected individuals// PLOS Computational Biology. — 2019. — 15, № 11. — e1007401. — DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007401.
21. HIV and AIDS// World Health Organization [электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 11.11.2024).

П. С. Сурнин

Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: p.surnin@internet.ru

М. А. Шишленин

Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: m.a.shishlenin@mail.ru

Г. А. Бочаров

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

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

UDC 519.62

DOI: 10.22363/2413-3639-2025-71-1-159-175

EDN: VHVIQO

Determination of the parameters of the mathematical model of the immune response to HIV

P. S. Surnin¹, M. A. Shishlenin¹, and G. A. Bocharov²

¹*Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

²*Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Abstract. Human immunodeficiency virus of type 1 (HIV) attacks the immune system and thereby weakens the defense against other infections and some types of cancer that the immune system of a healthy person can cope with. Despite the use of highly active antiretroviral therapy (HAART), there are no methods yet to completely eliminate HIV from the body of an infected person. However, due to the expansion of access to HIV prevention, diagnosis and treatment with HAART, HIV infection has moved into the category of controllable chronic diseases. Mathematical modeling methods are actively used to study the kinetic mechanisms of HIV pathogenesis and the development of personalized approaches to treatment based on combined immunotherapy. One of the central tasks of HIV infection modeling is to determine the individual parameters of the immune system response during the acute phase of HIV infection by solving inverse problems.

To study the kinetics of the pathogenesis of HIV infection, a mathematical model of eight ordinary differential equations formulated by Bank et al. [5] was used. The system of equations of the model describes the change in the number of four subpopulations of CD4+ T cells and two types of CD8+ T cells. A feature of this model is the consideration of latently infected CD4+ T cells, which serve as the main reservoir of the viral population. The viral load on the human body is determined by the combination of populations of infectious and noninfectious viral particles.

The inverse problem of parameter identification based on the data of the acute phase of HIV infection was studied. In particular, the identifiability of the parameters was studied and sensitivity analysis from the input data was performed. The inverse problem was reduced to a minimization problem using the evolutionary centers method.

Keywords: human immunodeficiency virus, HIV, immune response, system of differential equations, inverse problem of parameter identification, method of evolutionary centers.

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

Acknowledgments and funding. The work of P. S. Surnin was supported by the Mathematical Center in Akademgorodok, agreement with the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-15-2022-281. The work of M. A. Shishlenin was carried out within the framework of the state assignment of the SB RAS Institute of Mathematics (topic No. FWNF-2024-0001). The work of G. A. Bocharov was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-11-00116, <https://rscf.ru/project/23-11-00116>).

For citation: P. S. Surnin, M. A. Shishlenin, G. A. Bocharov, “Determination of the parameters of the mathematical model of the immune response to HIV,” *Sovrem. Mat. Fundam. Napravl.*, 2025, vol. 71, No. 1, 159–175. <http://doi.org/10.22363/2413-3639-2025-71-1-159-175>

REFERENCES

1. S. I. Kabanikhin and M. A. Shishlenin, “Ob ispol’zovanii apriornoy informatsii v koeffitsientnykh obratnykh zadachakh dlya giperbolicheskikh uravneniy” [On the use of a priori information in coefficient inverse



- problems for hyperbolic equations], *Tr. IMM UrO RAN* [Proc. IMM UB RAS], 2012, **18**, No. 1, 147–164 (in Russian).
2. I. M. Sobol', "Global'nye pokazateli chuvstvitel'nosti dlya izucheniya nelineynykh matematicheskikh modeley" [Global sensitivity measures for studying nonlinear mathematical models], *Matem. Model.* [Matem. Model.], 2005, **17**, No. 9, 43–52 (in Russian).
 3. "VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 31 dekabrya 2021 g." [HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2021] *Referens-Tsentr po monitoringu za VICH i VICH-assotsiirovannymi infektsiyami* [Reference Center for Monitoring HIV and HIV-Associated Infections]. Available online: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf> (accessed on Nov. 11, 2024).
 4. H. Banks, J. Banks, K. Link, J. Rosenheim, C. Ross, and K. Tillman, "Model comparison tests to determine data information content," *Appl. Math. Lett.*, 2015, **43**, 10–18, DOI: 10.1016/j.aml.2014.11.002.
 5. H. T. Banks, M. Davidian, S. Hu, G. M. Kepler, and E. S. Rosenberg, "Modelling HIV immune response and validation with clinical data," *J. Biol. Dyn.*, 2008, **2**, No. 4, 357–385, DOI: 10.1080/17513750701813184.
 6. H. Banks, K. B. Flores, S. Hu, E. Rosenberg, M. Buzon, X. Yu, and M. Lichterfeld, "Immuno-modulatory strategies for reduction of HIV reservoir cells," *J. Theor. Biol.*, 2015, **372**, 146–158, DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.02.006.
 7. H. Banks, S. Hu, and E. Rosenberg, "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.
 8. G. Bocharov, V. Chereshev, I. Gainova, S. Bazhan, B. Bachmetyev, J. Argilaguet, J. Martinez, and A. Meyerhans, "Human immunodeficiency virus infection: from biological observations to mechanistic mathematical modelling," *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2012, **7**, No. 5, 78–104, DOI: 10.1051/mmnp/20127507.
 9. R. T. Gandhi, R. Bedimo, J. F. Hoy, R. J. Landovitz, D. M. Smith et al., "Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society — USA panel," *JAMA*, 2023, **329**, No. 1, 63–84, DOI: 10.1001/jama.2022.22246.
 10. A. L. Jenner, R. A. Aogo, C. L. Davis, A. M. Smith, and M. Craig, "Leveraging computational modeling to understand infectious diseases," *Curr. Pathobiol. Rep.*, 2020, **8**, No. 4, 149–161, DOI: 10.1007/s40139-020-00213-x.
 11. S. Kabanikhin and M. Shishlenin, "Quasi-solution in inverse coefficient problems," *J. Inverse Ill-Posed Probl.*, 2008, **16**, No. 7, 317–357, DOI: 10.1515/jiip.2008.043.
 12. S. Kabanikhin and M. Shishlenin, "Theory and numerical methods for solving inverse and illposed problems," *J. Inverse Ill-Posed Probl.*, 2019, **27**, No. 3, 453–456, DOI: 10.1515/jiip-2019-5001.
 13. S. W. Kazer, T. P. Aicher, D. M. Muema, S. L. Carroll, J. Ordovas-Montanes et al., "Integrated single-cell analysis of multicellular immune dynamics during hyperacute HIV-1 infection," *Nat. Med.*, 2020, **26**, No. 4, 511–518, DOI: 10.1038/s41591-020-0799-2.
 14. R. J. Landovitz, H. Scott, and S. G. Deeks, "Prevention, treatment and cure of HIV infection," *Nat. Rev. Microbiol.*, 2023, **21**, 657–670, DOI: 10.1038/s41579-023-00914-1.
 15. J.-A. Mejía-de Dios and E. Mezura-Montes, "A new evolutionary optimization method based on center of mass: performance and safety management," In: *Decision Science in Action Theory and Applications of Modern Decision Analytic Optimisation*, Springer, Singapore, 2019, pp. 65–74, DOI: 10.1007/978-981-13-0860-4_6.
 16. A. S. Perelson and R. M. Ribeiro, "Introduction to modeling viral infections and immunity," *Immunol. Rev.*, 2018, **285**, 5–8, DOI: 10.1111/imr.12700.
 17. C. Tsitouras, "Runge–Kutta pairs of order 5(4) satisfying only the first column simplifying assumption," *Comput. Math. Appl.*, 2011, **62**, No. 2, 770–775, DOI: 10.1016/j.camwa.2011.06.002.
 18. B. Vemparala, S. Chowdhury, J. Guedj, and N. M. Dixit, "Modelling HIV-1 control and remission," *npj Syst. Biol. Appl.*, 2024, **10**, No. 1, 84, DOI: 10.1038/s41540-024-00407-8.
 19. K. Wendelsdorf, G. Dean, S. Hu, S. Nordone, and H. Banks, "Host immune responses that promote initial HIV spread," *J. Theor. Biol.*, 2011, **289**, 17–35, DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.08.012.
 20. V. Zheltkova, J. Argilaguet, C. Peligero, G. Bocharov, and A. Meyerhans, "Prediction of PD-L1 inhibition effects for HIV-infected individuals," *PLOS Computational Biology*, 2019, **15**, No. 11, e1007401, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007401.
 21. "HIV and AIDS," *World Health Organization*. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed on Nov. 11, 2024).

P. S. Surnin

Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

E-mail: p.surnin@internet.ru

M. A. Shishlenin

Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

E-mail: m.a.shishlenin@mail.ru

G. A. Bocharov

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

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