

## СТАБИЛИЗАЦИЯ ВИЧ-МОДЕЛИ НА ОСНОВЕ ЧЕТВЕРТОГО ВАРИАНТА ЯВНЫХ РЕШЕНИЙ ОБОБЩЕННЫХ УРАВНЕНИЙ РИККАТИ

А. В. КИМ,

доктор физико-математических наук, руководитель группы,

Институт математики и механики Уральского отделения Российской академии наук

(620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 16; e-mail: avkim@imm.uran.ru),

Н. А. АНДРЮШЕЧКИНА,

доцент, заведующая кафедрой,

Уральский государственный аграрный университет

(620075, г. Екатеринбург, ул. К. Либкнехта, д. 42; e-mail: nadia-andr@mail.ru),

М. Ю. НОВИКОВ,

аспирант, Институт математики и механики Уральского отделения Российской академии наук

(620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 16; e-mail: nm0105@ya.ru)

**Ключевые слова:** ВИЧ-модель, стабилизация, системы дифференциальных уравнений с запаздыванием.

В статье рассматривается вопрос построения управления с обратной связью на основе аналитического конструирования регуляторов для систем с последствием, стабилизирующего математическую ВИЧ-модель. В настоящем исследовании рассматривается классическая модель процесса распространения ВИЧ-инфекции в организме человека, которая описывается системой функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием. Используются положения теории аналитического конструирования регуляторов, которая предлагает различные варианты синтеза управляющего воздействия на систему. Найдено шесть вариантов явных решений обобщенных уравнений Риккати, на основе которых может быть построено стабилизирующее управление. Тем не менее в научной литературе численное моделирование и стабилизация ВИЧ-моделей рассматривается, как правило, только первыми тремя методами. Исследуется вопрос численного моделирования стабилизирующего воздействия на ВИЧ-модель четвертым вариантом явных решений с помощью разработанных компьютерных алгоритмов и программ. Приведены результаты компьютерного моделирования ВИЧ-динамики как без управления, так и с управляющим воздействием на систему. Полученные данные могут использоваться в дальнейших исследованиях, связанных с конструированием управления на основе пятого и шестого вариантов решения обобщенных уравнений Риккати, а также для анализа ВИЧ-динамики при различных начальных параметрах.

## STABILIZATION OF THE HIV MODEL WITH DELAY BASED ON FOURTH VARIANT OF EXPLICIT SOLUTIONS OF GENERALIZED RICCATI EQUATIONS

A. V. KIM,

doctor of physics and mathematics sciences, professor,

Russian Academy of Science, Ural branch, Institute of Mathematics and Mechanics

(16 S. Kovalevskaya str., 620990, Ekaterinburg; e-mail: avkim@imm.uran.ru),

N. A. ANDRUSHECHKINA,

associate professor, head of the department,

Ural State Agrarian University

(42 K. Liebknecht str., 620075, Ekaterinburg; e-mail: nadia-andr@mail.ru),

M. Yu. NOVIKOV,

postgraduate student, Russian Academy of Science, Ural branch, Institute of Mathematics and Mechanics

(16 S. Kovalevskaya str., 620990, Ekaterinburg; e-mail: nm0105@ya.ru)

**Keywords:** HIV-model, computational immunology, stabilization, differential equations with delay.

The problem of constructing feedback control, stabilizing of the HIV model based on the theory of analytical design of regulators for systems with delay is considered in this article. The model is described by a system of functional differential equations. A stabilizing control is constructed basing on the method of explicit solutions of Generalized Riccati Equations of the theory of analytical constructing regulator for systems with delays. Currently, six variants of explicit solutions to Generalized Equations of Riccati used for stabilization of systems with aftereffect are identified. However, in the scientific literature, numerical modelling and stabilization of HIV models is discussed only by the first three methods. Numerical modelling of the stabilizing effect based on the fourth option explicit solutions to Generalized Equations of Riccati is considered in this article. A computer program for performing the necessary calculations was developed. The obtained data can be used in further research related to the design control based on the fifth and sixth variants of the solution of the Generalized Riccati Equations, as well as for the analysis HIV dynamics at different initial parameters.

Положительная рецензия представлена Д. Б. Бергом, доктором физико-математических наук, профессором Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина.

### Цель и методика исследований

Исследование динамики и закономерностей развития вирусных инфекций, в том числе ВИЧ, представляет собой область, в которой активно используются методы математического и компьютерного моделирования иммунологических процессов [1]. Основополагающие принципы данной области прикладной математики были заложены академиком Гурием Ивановичем Марчуком в серии его монографий «Математические модели в иммунологии» и нашли свое развитие в работах его учеников. Вирус иммунодефицита человека первого типа является одним из сложнейших для понимания по причине разнообразного характера течения заболевания и динамики процесса. Исследователи отмечают, что «в случае ВИЧ-инфекции взаимодействие возбудителя и хозяина является сложным динамическим явлением, в реализацию которого, так или иначе, вовлекаются практически все системы организма, хотя их роль в развитии ВИЧ-инфекции неравноценна» [9, с. 14]. К тому же вариативность ВИЧ может приводить к возникновению лекарственной устойчивости [10, 11]. Таким образом, для построения адекватной математической модели и стабилизирующего воздействия необходимы междисциплинарные исследования биологов, математиков и специалистов в области компьютерных наук [2, 3, 7, 8].

Рассматривается математическая модель, описывающая ВИЧ-динамику, которая представляет собой систему линейных дифференциальных уравнений с запаздыванием. Теория аналитического конструирования управления для систем с последствием [5] позволяет построить управляющее воздействие и исследовать его стабилизирующие свойства.

В данном исследовании мы использовали классическую модель распространения ВИЧ-инфекции в организме человека [12]:

$$\begin{cases} \dot{T}(t) = s - dT - kVT \\ \dot{T}^*(t) = kVT - \delta T^* - d_x ET^* \\ \dot{V}(t) = N\delta T^* - cV \\ \dot{E}(t) = pT^*(t - \tau) - d_E U \end{cases} \quad (1),$$

где  $T(t)$  – количество незараженных Т-клеток (целевых клеток),

$T^*(t)$  – количество зараженных клеток,

$V(t)$  – количество свободных вирусных клеток,

$E(t)$  – иммунный ответ, количество эффекторных клеток,

$s$  – источник здоровых клеток,

$d$  – смертность здоровых клеток,

$p$  – скорость активации эффекторных клеток,

$k$  – скорость инфицирования,

$b$  – смертность инфицированных клеток,

$d_x$  – эффективность иммунного ответа,

$N$  – количество вирусных частиц, полученных с одной инфицированной клетки,

$c$  – клиренс вирусных клеток,

$d_E$  – смертность эффекторных клеток,

$\tau$  (запаздывание) – время, которое требуется организму для распознавания инфекции,

$U$  – лекарственное стимулирование иммунного ответа.

В данной модели  $T^*(t - \tau)$  описывает запаздывание между моментом инфицирования и распознавания инфицированных клеток цитотоксичными CD8+Т клетками. Включение механизма запаздывания в модель позволяет с большей точностью описывать вирусную нагрузку по сравнению с моделями без последствия. Регулирование ВИЧ-динамики может осуществляться за счет лекарственного усиления иммунного ответа: в этом случае  $U$  является управляющим параметром  $u(t)$ .

Значения параметров системы (1) установлены в следующие значения [4]:

$$T(0) = T_0, T^*(0) = 0, V(0) = V_0, E(0) = 0, \varphi \in [-\tau, 0],$$

$$T_0 = 10, T_0^* = 0, V_0 = 10^{-6}, E_0 = 0.1, s = 0.103, \\ d = 0.01025, p = 1.473, c = 0.557, b = 0.514, d_x = 0.812,$$

$$N = 2500, d_E = 1.618, \tau = 16.05, \bar{V} = 82.0407,$$

$$\bar{T}^* = 0.0356, \bar{E} = 0.0324, \bar{T} = 0.3603$$

Модель может быть представлена в матричной форме следующим образом:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + A_\tau x(t - \tau) + Bu(t), \quad (2)$$

$$\text{где } A = \begin{bmatrix} -0.0455 & 0 & -0.1759 & 0 \\ 0.0355 & -0.9471 & 0.1759 & -0.0824 \\ 0 & 70 & -13 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.1 \end{bmatrix}, A_\tau = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.3 & 0 & 0 \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}. \quad (3)$$

Задача состоит в построении такого управляющего воздействия, которое будет минимизировать вирусное воздействие на организм.

### Алгоритм вычисления

Четвертому варианту явных решений ОУР соответствует управление с обратной связью:

$$u(x, y(\cdot)) = -N^{-1}B^T \left[ Px + \int_{-\tau}^0 e^{-(PK - A^T - C_1)(s+\tau)} PA_\tau y(s) ds \right],$$

где матрица  $P$  является решением матричного экспоненциального уравнения:

$$PA + A^T P + e^{-(PK - A^T - C_1)\tau} PA_\tau + A_\tau^T P e^{-(PK - A^T - C_1)^T \tau} + \\ + \int_{-\tau}^0 \varphi_2(v) dv + C_3 + C_0 = PKP,$$

где  $C_0, C_2, C_3$  – произвольные симметричные  $n \times n$  матрицы,  $C_1$  – произвольная  $n \times n$  матрица,  $\varphi_1(s) \equiv \varphi_3(s, v) \equiv 0$  при  $-\tau \leq s, v \leq 0$ ,  $\varphi_2(s)$  – произвольная симметричная матрица с кусочно-непрерывными на  $[-\tau, 0]$  элементами.

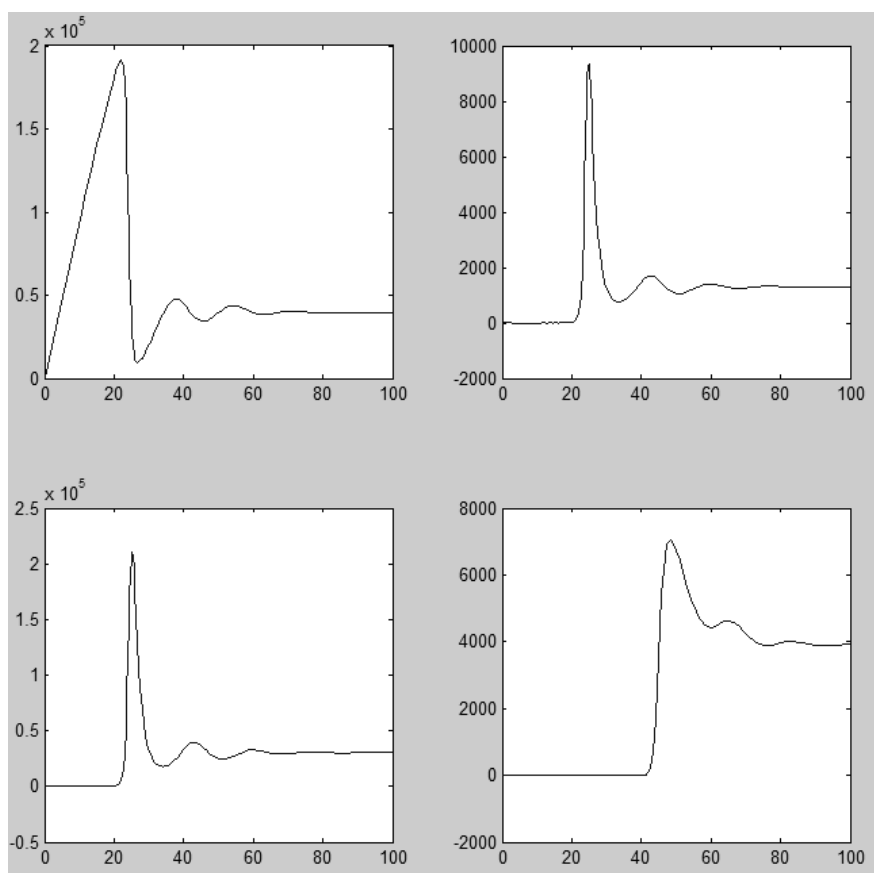


Рис. 1. Траектория системы без управляющего воздействия  
Fig. 1. The trajectory of the system without control action

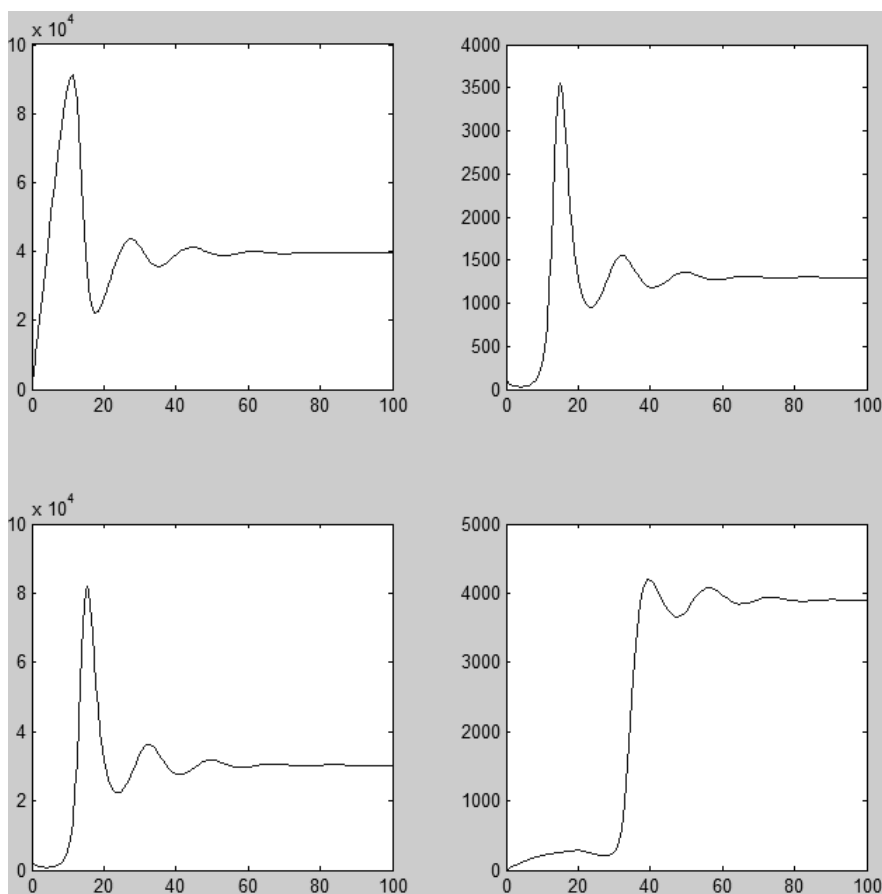


Рис. 2. Траектория системы под воздействием управления  
Fig. 2. The trajectory of the system under control

### Результаты исследований

Моделирование ВИЧ-динамики без управления показывает, что в начальный период количество здоровых клеток растет, с наступлением некоторого значения начинается резкое снижение их численности вследствие повышения вирусной нагрузки. Иммуный ответ возникает спустя некоторое время (таким образом, возникает эффект латентного периода). Далее за период до 100 дней состояние становится стабильным: при этом вирусная нагрузка остается на постоянном, высоком уровне, а иммунный ответ постепенно снижается, что не позволяет бороться с болезнью эффективно.

Моделирование системы под воздействием управления отражает снижение вирусной нагрузки и уси-

ление иммунного ответа, что приводит к уменьшению численности зараженных клеток.

### Выводы. Рекомендации

Таким образом, управление с обратной связью, построенное на основе четвертого варианта явных решений ОУР, стабилизирует процесс распространения ВИЧ в организме человека. При этом характеристики управления стремятся к некоторым ненулевым значениям. Управление поддерживает процесс репликации ВИЧ в организме человека в определенном стационарном состоянии. С целью сравнения различных вариантов построения управления и их воздействия на ВИЧ-динамику следует продолжить исследования в части численного моделирования управлений в соответствии с пятым и шестым вариантами явных решений ОУР.

### Литература

1. Балабаев Т. Ф. Моделирование и прогнозирование ВИЧ-инфекции: методология, перспективы // Вестник КазНМУ. 2013. № 4-1.
2. Басси Б. Э., Лебедев К. А. О математической модели влияния несоблюдения профилактических мер по предупреждению распространения ВИЧ/СПИДа среди гетерогенного населения // Науч. журн. КубГАУ – Scientific Journal of KubSAU. 2015. № 108.
3. Болодурина И. П., Иванова Ю. П. Оптимальное управление процессом применения антивирусных препаратов при лечении ВИЧ-инфекции // Вестник ЮУрГУ. Сер. Вычислительная математика и информатика. 2013. № 4.
4. Кабанихин С. И., Криворотко О. И., Мортъе А., Воронов Д. А., Ермоленко Д. В. Численный алгоритм оценки параметров математической модели динамики ВИЧ инфекции CD4+ Т-клеток // Сибирский науч. мед. журн. 2016. Т. 36. № 1.
5. Квон В. Х., Ким А. В., Кормышев В. М., Пименов В. Г., Солодушкин С. И. Аналитическое конструирование и синтез регуляторов для систем с последствием. Екатеринбург : Изд-во Уральского федерального университета, 2010.
6. Ким А. В., Сафронов М. А., Кормышев В. М. Стабилизация модели распространения ВИЧ-инфекции в организме человека // Аграрный вестник Урала. 2013. № 11.
7. Корноушенко Ю. М., Тузиков А. А., Кисель М. И., Андрианов А. В. Методы компьютерного моделирования для разработки новых лекарственных препаратов против ВИЧ-1 // Наука и инновации. 2017. № 167.
8. Огбан Г. И., Лебедев К. А. Математическая модель динамики распространения ВИЧ-инфекции без лечения // Науч. журн. КубГАУ – Scientific Journal of KubSAU. 2015. № 110.
9. Черешнев В. А., Бочаров Г. А., Ким А. В., Бажан С. И., Гайнова И. А., Красовский А. Н., Шмагель Н. Г., Иванов А. В., Сафронов М. А., Третьякова Р. М. Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ-инфекции. М.; Ижевск : Ин-т компьютерных исследований, 2016. 236 с.
10. Чибилев В. А., Куликов А. Ю., Ягудина Р. И. Фармакоэкономическое моделирование применения препаратов антиретровирусной терапии при лечении ВИЧ-инфекции // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013. № 2.
11. Arts E. J., Hazuda D. J. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2(4) (2012), p. a007161.
12. 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. EDP Math. Model. Nat. Phenom. Vol. 7. No. 2. 2012. P. 1–29.

### References

1. Balabayev T. F. Modeling and forecasting of HIV-infection: methodology and perspectives // Bulletin of KazNMU. 2013. No. 4-1.
2. Bassey B. E., Lebedev K. A. On mathematical model of the impact of non-compliance with preventive measures for the prevention of the spread of HIV/AIDS among heterogeneous population. // Scientific Journal of KubSAU. 2015. No. 108.

3. Bolodurina I. P., Ivanova Yu. P. Optimum control of process of application of antivirus preparations at HIV infection threatment // Bulletin of the SUSU. Ser. Computational mathematics and computer science. 2013. No. 4.
4. Kabanikhin S. I., Krivorotko O. I., Mortier A., Voronov D. A., Yermolenko D. V. A numerical algorithm of parameter estimation for dynamic model for HIV infection of DC4+ T cells // The Siberian scientific medical journal. 2016. Vol. 36. No. 1.
5. Kwon V. H., Kim A. V., Kormyshev V. M., Pimenov V. G., Solodushkin S. I. Analytical design and synthesis of controllers for systems with aftereffect. Ekaterinburg : Publishing house of the Ural Federal University, 2010.
6. Kim A. V., Safronov M. A., Kormyshev V. M. Stabilization of the model of HIV infection in the human body // Agrarian Bulletin of the Urals. 2013. No. 11.
7. Karnaushenko Y. M., Tuzikov A. A., Kisel M. I., Andrianov A. V. Computer simulation Methods to develop new drugs against HIV-1 // Science and innovations. 2017. No. 167.
8. Ogban G. I., Lebedev K. A. Mathematical model of the dynamics of HIV infection without threatment // Scientific Journal of KubSAU. 2015. No. 110.
9. Chereshev V. A., Bocharov G. A., Kim A. V., Bazhan S. I., Gainova I. A., Krasovskii A. N., Shmagel N. G., Ivanov A.V., Safronov M. A., Tretyakov, R. M. Introduction to problems of modeling and controlling the dynamics of HIV infection. M.: Izhevsk : Institute of computer science, 2016. 236 p.
10. Chibilyaev V. A., Kulikov A. Yu., Yagudina R. I. Pharmacoeconomic modeling of antiretroviral drugs use during threatment of HIV infection // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2013. No. 2.
11. Arts E. J., Hazuda D. J. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2(4) (2012), p. a007161.
12. 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. EDP Math. Model. Nat. Phenom. Vol. 7. No. 2. 2012. P. 1–29.