

Краткие сообщения

УДК 519.6, 615.281.8, 578.828

ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССОМ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

И.П. Болодурин, Ю.П. Иванова

Рассмотрена методологическая проблема применения современных математических и информационных методов для управления восстановлением иммунной системы человека в целях увеличения продолжительности его жизни. Разработана и численно решена задача оптимального управления динамикой ВИЧ-инфекции на основе применения принципа максимума Л.С. Понтрягина для нелинейных систем с постоянным запаздыванием и негладкой правой частью. На основе программной реализации численного алгоритма приведены результаты моделирования динамики иммунной системы при использовании различных стратегий применения лекарственных средств. Путем преобразования базовой системы дифференциальных уравнений, проведено исследование влияния вторичных инфекционных заболеваний на динамику ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: негладкие нелинейные динамические системы с запаздыванием, оптимальное управление, математические модели ВИЧ-инфекции.

Введение

ВИЧ-инфекция представляет серьезную опасность, так как является одним из факторов, способствующих снижению численности человеческих популяций. Стремительный рост числа случаев ВИЧ-инфекции на всей территории России обуславливает необходимость изучения механизмов становления и развития данного вида инфекционного заболевания. Одним из подходов, направленных на изучение общей картины протекания заболевания, является математическое моделирование. Построение и исследование математических моделей заболеваний и процессов иммунной защиты, часто формулируемых в виде систем обыкновенных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами, вычисляемыми путем обработки статистических данных, является объектом научных исследований, развитых в работах Ж.И. Белла, Г.И. Марчука, Л.Н. Белых, Г.А. Бочарова, И.Б. Погожева, С.М. Зуева, А.А. Романюхи, В.В. Величенко и других ученых.

Разработанные математические модели иммунных механизмов при ВИЧ-инфекции [2–5] описывают столь сложную динамику иммунной системы человека и внедряющихся в нее вирусов, что позволяют выявлять количественные характеристики, определяющие течение и исход заболевания. В случае ВИЧ-инфекции одним из таких количественных показателей служит концентрация Т-клеток в крови, определяющая категории тяжести заболевания: первая – более 600 ед/мм³, вторая – 200-600 ед/мм³, третья, приводящая к летальному исходу на фоне развития синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), – менее 200 ед/мм³ [6].

В последнее время выработка гибкой программы лечения ВИЧ-инфекции, основанной на управлении функционированием иммунной системы, становится одной из важ-

нейших задач медицины. В связи с этим представляют интерес задачи оптимального управления иммунным ответом, где управления можно рассматривать как функции от времени, отражающие возможные фармакологические или физиологические воздействия на иммунный процесс с целью увеличения продолжительности жизни больному.

В данной статье рассматривается применение математических и информационных методов теории управления для выявления иммунологических закономерностей развития ВИЧ-инфекции на фоне вторичных инфекционных заболеваний и оценки эффективности антивирусной терапии ВИЧ-инфицированных больных, направленной на prolongation их жизни.

Статья состоит из трех самостоятельных разделов. В первом разделе представлено исследование закономерностей динамики иммунного ответа при ВИЧ-инфекции на фоне воздействия вторичных вирусных заболеваний. Во втором разделе осуществляется управление улучшением функционированием иммунной системы для увеличения продолжительности жизни больного путем минимизации количества вируса в организме и увеличения концентрации неинфицированных Т-клеток. В качестве средства поиска оптимальных управляющих воздействий и формирования оптимальной программы лечения предложен вычислительный метод, основанный на условиях оптимальности для негладких систем с постоянным запаздыванием в фазовых переменных, который позволяет на основе компьютерной реализации оперативно дать предварительное заключение об эффективности выбранной стратегии лечения. В третьем разделе представлены оптимальные программы лечения, описано их воздействие на организм, приведены рекомендации по выбору наиболее эффективных из них. В заключении сформулированы основные выводы и результаты работы.

1. Математическое моделирование ВИЧ-инфекции на фоне вторичного инфекционного заболевания

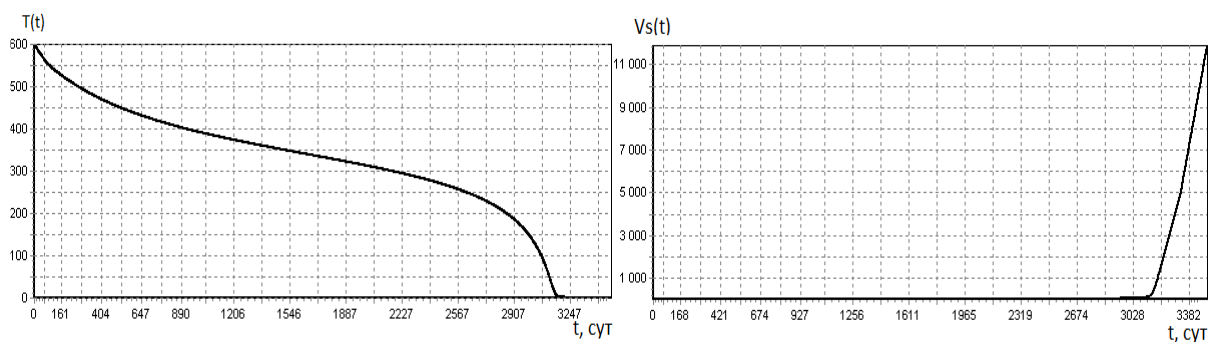
Для выявления количественных характеристик, существенных для динамики протекания ВИЧ-инфекции, в основу исследования положена модель, предложенная американскими математиками Д.Е. Киршнером и Г.Ф. Веббом, которая отражает основные механизмы взаимодействия иммунной системы и ВИЧ-инфекции [2–4]. В модели описываются процессы взаимодействия ВИЧ-инфекции ($V_S(t)$) с Т-лимфоцитами, переход Т-лимфоцитов под действием вируса из разряда неинфицированных Т-клеток ($T(t)$) в разряд Т-клеток, инфицированных вирусом иммунодефицита ($T_S(t)$). Модель, основанная на принципах функционирования как гуморальной так и клеточной иммунной системы организма человека, представлена нелинейной системой дифференциальных уравнений с полиномиальной правой частью, записанной в нормальной форме Коши

$$\begin{aligned} \dot{V}_S(t) &= \frac{\lambda_3}{C_S + V_S(t)} T_S(t) V_S(t) - k_{i_s} T(t) V_S(t) + \frac{G_S}{B + V_S(t)} V_S(t), \\ \dot{T}(t) &= S_T - \frac{S_2}{B_S + V_S(t)} V_S(t) - \mu_T T(t) + \frac{\lambda_1}{C_S + V_S(t)} T(t) V_S(t) - k_S T(t) V_S(t), \\ \dot{T}_S(t) &= k_S T(t) V_S(t) - \mu_{T_S} T_S(t) - \frac{\lambda_2}{C_S + V_S(t)} T_S(t) V_S(t). \end{aligned} \quad (1)$$

Подробное описание модели (1) изложено в работах [2–4].

На рисунке представлены результаты численного интегрирования модели (1), полученные методом Рунге-Кутты 4-го порядка, реализованного на языке Delphi. Интегриро-

вание проводилось на отрезке времени равном 3500 дней (≈ 10 лет) с начальными условиями $T(0)=600$ ед/мм³, $T_s(0)=0$ ед/мм³, $V_s(0)=10$ ед/мм³ при значениях параметров, представленных в работе [2].



Динамика здоровых Т-клеток и антигенов при ВИЧ-инфекции

Динамика изменения числа здоровых Т-клеток и антигенов при ВИЧ-инфекции, представленная на рисунке, хорошо согласуется с результатами клинических исследований ВИЧ [6]. Время жизни больного составило 3243 дня (≈ 9 лет). При этом время наступления последней стадии развития ВИЧ-инфекции – СПИДа составило 2860 дней.

Согласно клиническим исследованиям, продолжительность жизни после инфицирования ВИЧ обычно составляет 8–10 лет, однако в некоторых случаях она может не превышать даже и одного года [4]. Одной из причин снижения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных людей являются наличие вторичного вирусного заболевания, вероятность заражения которым при снижении иммунитета велика. По классификации стадий ВИЧ-инфекции, предложенной В.В. Покровским [6], как правило, время особой опасности заболевания вторичным вирусом совпадает с третьей стадией развития ВИЧ-инфекции, когда концентрация Т-клеток в крови менее 200 ед/мм³.

Для исследования динамики развития ВИЧ-инфекции на фоне вторичного заболевания рассмотрен синтез моделей стороннего вирусного заболевания, основная идея построения которой предложена в работе [5], и ВИЧ-инфекции, описанной системой (1). Уравнения динамики клеточных популяций, участвующих в иммунном ответе против вируса ВИЧ-инфекции на фоне вторичного заболевания, примут вид

$$\begin{aligned}
 \dot{T}(t) &= S_T - \frac{S_2}{B_S + V_S(t)} V_S(t) - \frac{S_3}{B_T + V_f(t)} V_f(t) - \mu_T T(t) + \frac{\lambda_1}{C_s + V_S(t)} T(t) V_S(t) + \\
 &+ \frac{\lambda_4}{C_f + V_f(t)} V_f(t) T(t) - k_S T(t) V_S(t), \\
 \dot{T}_S(t) &= k_S T(t) V_S(t) - \mu_{T_S} T_S(t) - \frac{\lambda_2}{C_s + V_S(t)} T_S(t) V_S(t), \\
 \dot{V}_S(t) &= \frac{\lambda_3}{C_s + V_S(t)} T_S(t) V_S(t) - k_{V_S} T(t) V_S(t) + \frac{G_S}{B + V_S(t)} V_S(t), \\
 \dot{M}(t) &= S_M - \frac{S_4}{B_M + V_f(t)} V_f(t) - \alpha_M M(t) - \beta M(t) V_f(t), \\
 \dot{I}(t) &= \beta M(t) V_f(t) - \alpha_I I(t) - k_I I(t) T(t), \quad \dot{V}_f(t) = p I(t) - k_{V_f} T(t) V_f(t).
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

В модели (2) $V_f(t)$ – клетки вируса, отличного от ВИЧ; $M(t)$ – клетки, подвергшиеся атаке со стороны вируса вторичного заболевания; $I(t)$ – клетки, пораженные вирусом вторичного заболевания. Параметры модели (2) – постоянные, положительные величины, часть значений которых определена в работах [2–4], а другая часть, представленная в табл. 1, получена в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели вторичного вирусного заболевания на данные субклинической формы его протекания.

В табл. 2 представлены количественные оценки численной реализации динамики развития ВИЧ-инфекции на фоне вторичного заболевания, присоединенного на поздних стадиях развития ВИЧ. Результаты численного интегрирования получены методом Рунге-Кутты 4-го порядка, реализованным на языке Delphi. Интегрирование проводилось на отрезке времени равном 3500 дней с начальными условиями $T(0)=T^*$ ед./мм³, $T_s(0)=T_s^*$ ед./мм³, $V_s(0)=V_s^*$ ед./мм³, $M(0)=0$ ед./мм³, $I(0)=0$ ед./мм³, $V_f(0)=10$ ед./мм³ при ранее рассматриваемых значениях параметров.

Таблица 1

Значения параметров модели инфекционного заболевания, отличного от ВИЧ

Обозначение	Параметр	Значение
P	Скорость воспроизводства вирусов, пораженной клеткой	0,08/день
k_{Vf}	Скорость уничтожения вируса здоровыми Т-клетками, вызванная иммунным ответом	0,00014 мм ³ /день
S_T, S_M	Естественная скорость размножения неинфицированных Т-клеток в отсутствие вируса	4 мм ³ день
μ_T, α_M	Естественная скорость смертности неинфицированных Т-клеток	0,005 /день
β	Скорость поражения клеток, подвергшихся атаке со стороны вируса	0,00015 мм ³ /день
α_I	Скорость естественной гибели клеток, пораженных вирусом	0,23 /день
k_I	Скорость уничтожения клеток, пораженных вирусом, в результате иммунного ответа	0,0004 мм ³ /день
S_3, S_4	Скорость уменьшения притока неинфицированных Т-клеток	2,8 мм ³ день
B_T, B_M	Коэффициент насыщения источника неинфицированных Т-клеток	13,8 / мм ³
λ_4	Скорость воспроизводства неинфицированных Т-клеток	0,025 / день
C_f	Коэффициент насыщения неинфицированных Т-клеток	47 /мм ³

Результаты численного интегрирования модели (2) показали, что динамика вторичного заболевания на начальных стадиях развития ВИЧ-инфекции не вызывает нарушений функционирования иммунной системы организма человека и не приводит к сокращению продолжительности жизни больного. При малых концентрациях ВИЧ-инфекции, несмотря на истощение популяции Т-клеток, происходит вторичный ответ на не-ВИЧ-антигены, приводящий к избавлению организма от вторичного заболевания.

Таблица 2

Количественные оценки динамики развития ВИЧ-инфекции
на фоне вторичного заболевания

T^* , ед/мм ³	T_s^* , ед/мм ³	V_s^* , ед/мм ³	Время жизни больного с ВИЧ-инфекцией, сут.		Время полного выздоровления от стороннего заболевания, сут.
			$Vf(0)=0$ ед/мм ³	$Vf(0)=10$ ед/мм ³	
500	9,8	11	2980	3033	48
400	9,8	15	2327	2403	66
300	9,9	21	1079	682	Выздоровление не наступает
200	9,9	33	379	179	Выздоровление не наступает

По результатам численного интегрирования модели (2), представленным в табл. 2, можно утверждать, что иммунная система на более поздних стадиях развития ВИЧ-инфекции не в состоянии эффективно справиться с вторичным заболеванием. Концентрация неинфицированных Т-клеток снижается (в то время как при отсутствии вторичного заболевания она была бы постоянной), количество вирусных клеток начинает с большей скоростью расти. Организм не в состоянии избавиться от вторичной инфекции, что приводит к тому, что больной ВИЧ-инфекцией погибает от вторичной инфекции, а не от вируса иммунодефицита в более ранние сроки.

Таким образом, как показали результаты моделирования, если организм ослаблен ВИЧ-инфекцией, то любая доза заражения другими вирусами на поздних стадиях приводит к повышению вирусной нагрузки ВИЧ и снижению иммунных показателей. Иммунная система в данном случае не в состоянии эффективно справиться с заболеванием, что требует своевременного лечебного вмешательства.

2. Формирование задачи оптимального управления динамикой ВИЧ-инфекции и реализация алгоритма оптимизации

Результаты, описывающие закономерности иммунного ответа при ВИЧ-инфекции, позволяют осуществлять управление улучшением ее функционирования. Управляемая модель построена на базе модели, предложенной Д.Е. Киршнером и Г.Ф. Веббом [2-4]. Модель описывает взаимодействие процессов размножения и нейтрализации вирусов ($V(t) = V_s(t) + V_r(t)$), чувствительных к воздействию лекарственных препаратов ($V_s(t)$) и резистентных к химиотерапии ($V_r(t)$); переход под действием вируса неинфицированных Т-клеток ($T(t)$) в разряд Т-клеток, инфицированных вирусом иммунодефицита, чувствительного к воздействию лекарственных препаратов ($T_s(t)$), и Т-клеток, инфицированных вирусом иммунодефицита, резистентного к химиотерапии ($T_r(t)$). В качестве управления, регулирующего интенсивность процессов иммунного ответа при ВИЧ-инфекции, выступают используемые при лечении препараты, приводящие к подавлению темпа поражения Т-клеток вирусом ВИЧ-инфекции ($u_1(t)$) и препараты, приводящие к снижению притока вируса из внешнего лимфоидного источника ($u_2(t)$).

Таким образом, управляемая модель динамики иммунной защиты при ВИЧ-инфекции описывается нелинейной системой дифференциальных уравнений с разрывной правой частью и запаздывающим аргументом

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= S_1 - \frac{S_2 V(t)}{B_s + V(t)} - \mu_r T(t) + \frac{\lambda_1 T(t-\tau)V(t-\tau)}{C+V(t)} - ((k_s - u_1(t))V_s(t) + k_r V_r(t))T(t), \\ \frac{dT_s(t)}{dt} &= (k_s - u_1(t))V_s(t)T(t) - \mu_{r_s} T_s(t) - \frac{\lambda_2 T_s(t)V(t)}{C+V(t)}, \quad \frac{dT_r(t)}{dt} = \\ &= k_r V_r(t)T(t) - \mu_{r_k} T_r(t) - \frac{\lambda_2 T_r(t)V(t)}{C+V(t)}, \\ \frac{dV_s(t)}{dt} &= \frac{(1-q)\lambda_3 T_s(t)V(t)}{C+V(t)} - k_v V_s(t)T(t) + \frac{(G_s - u_2(t))V_s(t)}{B+V(t)}, \quad \frac{dV_r(t)}{dt} = \\ &= \frac{\lambda_3 T_r(t)V(t)}{C+V(t)} + \frac{q\lambda_3 T_s(t)V(t)}{C+V(t)} - k_v V_r(t)T(t) + \frac{G_r(V(t))V_r(t)}{B+V(t)}. \end{aligned} \quad (3)$$

с начальными условиями

$$T(0) = T_0; \quad T_s(0) = T_{s0}; \quad T_r(0) = T_{r0}; \quad V_s(0) = V_{s0}; \quad V_r(0) = V_{r0}, \quad (4)$$

и фазовыми ограничениями

$$T(t) \geq 0; \quad T_s(t) \geq 0; \quad T_r(t) \geq 0; \quad V_s(t) \geq 0; \quad V_r(t) \geq 0, \quad (5)$$

где функции управления $u_1(t)$, $u_2(t)$ характеризуют скорость введения лекарственных препаратов и удовлетворяют ограничениям

$$0 \leq u_1(t) \leq b_1, b_1 < k_s; \quad 0 \leq u_2(t) \leq b_2, b_2 < G_s, \quad (6)$$

где $b_i > 0$, $i=1,2$ – максимальная доза лекарственных препаратов, вводимых в организм больного человека.

Наличие разрыва в правой части системы дифференциальных уравнений (3) связано с функцией

$$G_r(V(t)) = \begin{cases} 0, & V(t) < V^* \\ G_s, & V(t) > V^* \end{cases}, \quad (7)$$

учитывающей замещение чувствительного вируса резистентным при большой концентрации лекарственных препаратов, где V^* – пороговая концентрация вируса. Постоянное запаздывание $\tau > 0$ объясняется тем, что вирус, попадая в организм, проявляется не сразу, а спустя некоторый промежуток времени.

Для исследования закономерностей противоинойфекционной защиты предположим, что среди допустимых вариантов иммунной защиты реализуются те, которые минимизируют количество вируса в организме человека и максимизируют концентрацию неинфицированных Т-клеток за фиксированное время \hat{T} .

Тогда, в рамках построенной управляемой модели (3)-(7), выбор оптимального управления рассматривается как задача минимизации функционала $J(u)$ на временном отрезке $[0, \hat{T}]$

$$J(u) = \int_0^{\hat{T}} (l_1 V(t) - l_2 T(t)) dt \rightarrow \min, \quad (8)$$

где $l_i > 0, i = 1, 2$ – весовые коэффициенты, придающие значимость одному из критериев аддитивной свертки.

Для решения краевой задачи принципа максимума Понтрягина для негладких систем с постоянным запаздыванием, технология построения которой представлена в работе [1], использован метод множителей Лагранжа, основанный на сведении исходной непрерывной задачи оптимального управления к дискретной задаче. Для реализации численного алгоритма получены условия стационарности функции Лагранжа и условия дополняющей нежесткости, которым с необходимостью удовлетворяет оптимальный процесс. Для поиска оптимальных динамических траекторий и оптимального управления программно реализован алгоритм, основанный на итерационном методе, позволяющий получить численные результаты решения поставленной задачи.

3. Результаты численного моделирования

Количественные оценки программ лечения ВИЧ-инфекции получены с использованием среды Delphi. Численное моделирование проводилось на отрезке времени равном 3500 дней (10 лет) с начальными условиями $T(0)=600$ ед./мм³, $T_s(0)=0$ ед./мм³, $V_s(0)=10$ ед./мм³ при значениях параметров, представленных в работе [2] и величиной запаздывания 0,5 дней.

Результаты расчетов задачи оптимального управления (3)–(8) показали, что после заражения организма вирусом ВИЧ-инфекции при отсутствии лечебного вмешательства уровень неинфицированных Т-клеток держится почти на постоянном уровне (около 600 ед./мм³) в течение 2,5 месяцев. Через 2,5 года развития ВИЧ-инфекции уровень здоровых Т-клеток снижается до 400, что свидетельствует о развитии второй стадии болезни. Организм устает постоянно бороться с инфекцией и уже не в состоянии вырабатывать необходимое для организма количество здоровых Т-клеток. К восьмому году развития болезни уровень здоровых Т-клеток снижается ниже допустимой нормы (меньше 200 ед./мм³), что свидетельствует о последней стадии развития болезни – СПИД. Стадия эта длится недолго – около 1 года, – после чего человек умирает.

При применении лечебного препарата, приводящего к подавлению темпа поражения Т-клеток вирусом ВИЧ-инфекции, удастся продлить первую стадию развития болезни до трех месяцев и отодвинуть стадию наступления СПИДа до 11 лет, что подтверждает положительный эффект влияния лекарственного препарата, применять который необходимо с самого начала заболевания.

Применение лечебного препарата, приводящего к снижению притока вируса из внешнего лимфоидного источника, является не столь эффективным по отношению к предыдущему методу терапии, так как при применении препарата с начала заболевания отодвигает стадию наступления СПИДа до 10 лет.

При применении сразу двух препаратов с первого дня лечения позволит продлить первую стадию развития ВИЧ-инфекции, то есть удержать стабильный уровень здоровых Т-клеток на протяжении четырех месяцев и отодвинуть стадию наступления СПИДа до 14 лет.

Результаты расчетов показали, что значение функционала, определяющее количество вируса в организме человека, заметно уменьшается с применением лечебных препаратов, в то время как суммарный уровень неинфицированных Т-клеток на всем пери-

оде исследования, несмотря на применении различных методов терапии, остается стабильным.

Таким образом, анализируя все программы лечения, можно сделать вывод, что самая лучшая программа лечения ВИЧ-инфекции – это лечение с самого начала заболевания одновременно двумя препаратами. Рассмотренные программы лечения ВИЧ-инфекции, полученные при численной реализации алгоритмов оптимизации, приводят к результатам, которые допускают содержательную интерпретацию и не противоречат имеющимся фактическим данным.

Заключение

Работа посвящена методологической проблеме использования современных математических и информационных методов для управления иммунной системой человека при ВИЧ-инфекции. Полученные в ходе исследования модели программы лечения доказывают возможность эффективного использования математических методов теории управления при лечении ВИЧ-заболеваний. Результаты демонстрируют теоретическую возможность увеличения жизни больного за счет оптимизации программ лечения.

Рассмотренный в работе метод может быть положен в основу новых схем терапии ВИЧ-инфекции с учетом влияния вторичных заболеваний, так как компьютерная реализация модели способна оперативно дать предварительное заключение об их эффективности, подробностях воздействия на организм и рекомендации по их применению.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ, проект 12-01-31325.

Литература

1. Андреева, Е.А. Управление системами с последействием / Е.А. Андреева, В.Б. Колмановский, Л.Е. Шайхет. – М.: Наука, 1992. – 336 с.
2. Величенко, В.В. Возможности искусственного интеллекта и компьютерных технологий в построении программ лечения сложных иммунных заболеваний / В.В. Величенко, Д.А. Притыкин // *Фундаментальная и прикладная математика*. – М.: Открытые системы, 2009. Т. 15, № 5. – С. 21–42.
3. Величенко, В.В. Управление лечением СПИДа / В.В. Величенко, Д.А. Притыкин // *Автоматика и телемеханика*. – 2006. – № 3. – С. 166–185.
4. Величенко, В.В. Численные методы оптимального управления динамикой ВИЧ-инфекции / В.В. Величенко, Д.А. Притыкин // *Изв. РАН. Теория и системы управления*. – 2006. – № 6. – С. 53–64.
5. Куимов, В.И. Моделирование динамики ВИЧ-инфекции / В.И. Куимов, А.Н. Рапопорт // *Технологии Microsoft в теории и практике программирования*. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2010. – С. 237–240.
6. Покровский, В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции / В.В. Покровский – М.: Медицина, 1996. – 275 с.

Болодурина Ирина Павловна, д.т.н., профессор, зав. кафедрой прикладной математики, Оренбургский государственный университет (Оренбург, Российская Федерация), prmat@mail.osu.ru.

Иванова Юлия Петровна, к. ф.-м.н., ст. преподаватель кафедры прикладной математики, Оренбургский государственный университет (Оренбург, Российская Федерация), ulia_lugovskova@inbox.ru.

OPTIMUM CONTROL OF PROCESS OF APPLICATION OF ANTIVIRUS PREPARATIONS AT HIV INFECTION TREATMENT

I.P. Bolodurina, Orenburg State University (Orenburg, Russian Federation),

Yu.P. Ivanova, Orenburg State University (Orenburg Russian Federation)

The methodological problem of application of modern mathematical and information methods for management of restoration of immune system of the person for increase in duration of his/her life is considered. Developed and numerically solved the problem of optimum control by dynamics of HIV infection on the basis of application of the principle of a maximum of Pontryagin for nonlinear systems with continuous delay and rough right part. On the basis of program realization of numerical algorithm results of modeling of dynamics of immune system are given when using various strategy of application of medicines. By transformation of basic system of the differential equations, research of influence of secondary infectious diseases on dynamics of HIV infection is conducted.

Keywords: rough nonlinear dynamic systems with delay, optimum control, mathematical models of HIV infection.

References

1. Andreeva E.A., Kolmanovskii V.B., Shaikhet L.E. Upravleniye sistemami s posled-eystviem [Management of systems with aftereffect]. Moscow, Nauka, 1992. 336 p.
2. Velichenko V.V., Pritykin D.A. Vozmozhnosti iskusstvennogo intellekta i komputernix texnologii v postroenii programm lechenia slognix immunix zabolevanii [Possibilities of artificial intelligence and computer technologies in development of programs for treatment of difficult immune diseases]. Fundamental and applied mathematics. Moscow, izdatelskii dom Otkritie sistemi [open systems publishing house], 2009. Vol. 15, No. 5. P. 21-42.
3. Velichenko V.V., Pritykin D.A. Control of the medical treatment of AIDS // Automation and Remote Control. 2006. Vol. 67, No. 3. P. 493-511.
4. Velichenko V.V., Pritykin D.A. Chislennii metodi optimalnogo upravlenia dinamikoii VIT-infekciei [Numerical methods optimum control of dynamics HIV infection]. Izv. RAN. Teoria i sistemi upravlenia. [News RAS. Theory and systems control.]. 2006. No. 6. P. 53-64.
5. Kuimov V.I., Rapoport A.N. Modelirovanie dinamiki VIT-infekcii [Modeling of dynamics of HIV infection]. Texnologii Microsoft v teorii i praktike programmirovania [Microsoft Technologies in the theory and practice of programming]. Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod state university, 2010. P. 237-240.
6. Pokrovsk V.V. Ipedemiologia i profilaktika VIT-infekcii [Epidemiology and prevention of HIV infection]. Moscow, Medicine, 1996. 275 p.

Поступила в редакцию 1 октября 2013 г.