

Реконструкция иммунного ответа по реальным клиническим данным с помощью адаптивного по времени метода оптимизации в математической модели острой фазы ВИЧ-инфекции

Гайнова И.^{1*}

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

*gajnova@math.nsc.ru

Ключевые слова: острая фаза ВИЧ-инфекции; иммунный ответ; математическая модель; задача идентификации параметров; адаптивный по времени метод оптимизации

Мотивация и цель: Математическое моделирование динамики иммунной системы является основополагающим компонентом иммунологических исследований. Хотя передовые экспериментальные методы значительно улучшили анализ иммунной функции, математическое моделирование продолжает играть решающую роль в клинических приложениях, особенно в разработке индивидуальных стратегий лечения патологических процессов, таких как бактериальные/вирусные инфекции или рост опухолей [1, 2]. Хорошо известно, что физиологические параметры различаются у разных людей. Задача идентификации параметров для математических моделей часто включает решение нелинейных и некорректно поставленных задач, что делает их особенно сложными для решения с помощью численных методов. Следовательно, разработка надежных и эффективных методов оценки параметров имеет важное значение для интеграции в математические модели индивидуальных данных пациента, что позволяет создавать действительно персонализированные стратегии лечения.

Методы и алгоритмы: В докладе представлен новый вычислительный алгоритм, основанный на методе адаптивного уточнения сетки по времени в задаче идентификации параметров для модели, сформулированной в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) [3–6]. Рассматривается модель из трех ОДУ, основанная на базовой трехкомпонентной модели острой фазы ВИЧ-инфекции, протекающей без лечения, в которую включен зависящий от времени новый компонент, интегрированный в третье уравнение [7]. Математическая модель связывает неинфицированные Т-клетки, инфицированные Т-клетки и популяцию вируса. Кроме того, в уравнение для вируса включен четвертый компонент, описывающий эффективность иммунного ответа, опосредованного цитотоксическими Т-клетками. Клинические данные пациентов были взяты из работы [8]. Решается задача идентификации параметров для системы ОДУ с иммунным ответом, используя клинические данные четырех пациентов без лечения, с помощью адаптивного по времени алгоритма оптимизации, который локально мельчит временную сетку в зависимости от ошибки в реконструированной функции иммунного ответа (см. [7]).

Более точно, адаптивный метод означает, что сначала мы оцениваем зависящую от времени функцию иммунного ответа на начальной временной сетке, основываясь на нескольких известных значениях наблюдаемых функций. Затем временная сетка локально уточняется (мельчится) в точках, где ошибка в реконструированной зависимой от времени функции иммунного ответа достигает своих максимальных значений. Функция иммунного ответа впоследствии пересчитывается на уточненной временной сетке, повышая разрешение там, где это наиболее необходимо. Отметим, что в адаптивном по времени алгоритме реконструированная функция иммунного ответа, зависящая от времени, и данные измерений, взятые из [6], интерполируются с предыдущей сетки на новую, уточненную временную сетку.

Результаты и выводы: Численные эксперименты демонстрируют эффективность предложенного адаптивного метода оптимизации в реконструкции функции иммунного ответа в острой фазе ВИЧ-инфекции с использованием клинических данных, специфичных для каждого пациента. Данный адаптивный градиентный метод при локальном мельчении сетки по времени показывает улучшение результатов вычислений по сравнению со стандартным методом сопряженных градиентов, применяемым на равномерной временной сетке.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках темы государственного задания Института математики им. С.Л. Соболева СО РАН (№ FWNF-2026-0005).

A time-adaptive optimization approach for reconstructing immune response in a mathematical model of acute HIV infection using clinical data

Gainova I.^{1*}

¹ Sobolev Institute of Mathematics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

*gajnova@math.nsc.ru

Key words: acute phase of HIV infection; immune response; mathematical model; parameter identification problem; time-adaptive optimization approach

Motivation and Aim: The mathematical modeling of immune dynamics is a foundational component of immunological research. Although advanced experimental methods have significantly enhanced the analysis of immune function, mathematical modeling continues to play a crucial role in clinical applications – especially in tailoring individualized treatment strategies for pathological processes such as bacterial/viral infections or tumor growth [1, 2]. It is well established that physiological parameters differ across individuals. Parameter identification problem for mathematical models frequently involves solution of nonlinear and ill-posed problems, making them particularly challenging to address through numerical methods. Consequently, developing robust and efficient parameter estimation methods is essential for integrating patient-specific data into mathematical models, thereby enabling truly personalized treatment strategies.

Methods and Algorithms: The paper presents a new computational algorithm based on the local time-adaptive optimization method (adaptive method) which refines locally the time-mesh depending on the error in the reconstructed time-dependent function [3–6]. We formulate the problem as a parameter identification problem for a system of ordinary differential equations which includes new component, namely, immune response function, integrated into the third equation of the classical three-equation HIV model [7, 8].

More precisely, the adaptive method means that first we estimate the time-dependent immune response function on a coarse initial time grid, based on several known values of the observable functions (clinical data). The time grid is then locally refined at points where the error in the reconstructed time-dependent immune response function reaches its maximal values. The immune response function is subsequently recomputed on the refined time mesh, enhancing the resolution where it is most needed. It is noted that in the time-adaptive algorithm reconstructed time-dependent immune response function and measured data are interpolated from the previous to the new refined time-mesh.

Conclusion: Numerical experiments demonstrate the effectiveness of the proposed adaptive method in reconstructing the immune response function during the acute phase of HIV infection, using patient-specific clinical data.

Computational results show improvement of reconstruction of immune response function using the local time-adaptive mesh refinement method compared to the standard conjugate gradient method applied on a uniform time mesh.

Funding: The study is performed under the state assignment of the Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (project FWNF-2026-0005).

Список литературы/References

1. Bocharov G., Chereshnev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilaguet J., Martinez J. and Meyerhans A. Human Immunodeficiency Virus Infection: from Biological Observations to Mechanistic Mathematical Modelling, *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 7(5), 78–104, 2012.
2. Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans A. Mathematical Immunology of Virus Infections, *Springer/Nature* 2018. ISBN 978-3-319-72317-4.
3. Beilina L., Eriksson M., Gainova I. Time-adaptive determination of drug efficacy in mathematical model of HIV infection, *Differential Equations and Dynamical Systems*, 32(1), 313–347, 2024. doi 10.1007/s12591-021-00572-w
4. Beilina L., Klibanov M.V., Approximate global convergence and adaptivity for Coefficient Inverse Problems, *Springer, New York*, 2012.
5. Beilina L. and Gainova I. Time-adaptive FEM for distributed parameter identification in biological models, *Applied Inverse Problems, Springer Proceedings in Mathematics & Statistics*, 48, pp.37–50, 2013.
6. Beilina L. and Gainova I. Time-adaptive FEM for distributed parameter identification in mathematical model of HIV infection with drug therapy, *Inverse Problems and Applications, Springer Proceedings in Mathematics & Statistics*, 120, pp.111–124, 2015.
7. Beilina L., Gainova I., Bocharov G. A time-adaptive optimization approach for reconstructing immune response in a mathematical model of acute HIV infection using clinical data. Preprint, 2025. doi: 10.48550/arXiv.2508.13123
8. Kazer S.W., Aicher T.P., Muema D.M., et al. Integrated single-cell analysis of multicellular immune dynamics during hyperacute HIV-1 infection, *Nature Medicine*, 26:511–518, 2020.