На правах рукописи

Христиченко Михаил Юрьевич

Оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием с приложением в математической иммунологии

Специальность 1.2.2 —
«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва — 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук

Научный руководитель:	доктор физико-математических наук, доцент **Нечепуренко Юрий Михайлович**
Научный консультант:	доктор физико-математических наук, доцент **Бочаров Геннадий Алексеевич**
Официальные оппоненты:	**Гуревич Михаил Исаевич,** доктор физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», главный научный сотрудник **Вольперт Виталий Айзикович,** кандидат физико-математических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», директор междисциплинарного центра «Математическое моделирование в биомедицине»
Ведущая организация:	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Защита состоится 4 октября 2023 г. в 17:00 на заседании диссертационного совета 24.1.455.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук по адресу: 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ауд. 727.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИВМ РАН и на сайте https://www.inm.ras.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью учреждения, просьба направлять по адресу: 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ИВМ РАН, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.455.01.

Автореферат разослан «___» _____________ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.455.01, д. ф.-м. н. Бочаров Геннадий Алексеевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Математическое моделирование процессов развития вирусных инфекций в организме человека является быстро развивающейся областью прикладной математики. Изучение закономерностей формирования хронических инфекционных заболеваний и разработка подходов к их лечению были сформулированы как одно из основных направлений исследований в математической иммунологии в основополагающих работах Г.И. Марчука. В результате анализа устойчивости стационарных решений базовой модели инфекционного заболевания был предложен подход к выводу организма из хронического состояния путем обострения болезни, то есть перевода хронической формы в острую с последующим выздоровлением. Этот подход к изучению системы путем возмущения её динамики использовался в дальнейшем для математического анализа иммунных процессов при различных вирусных заболеваниях, в первую очередь — при инфекции вирусами иммунодефицита человека, характеризующейся хронической динамикой и летальным исходом.

В настоящее время в качестве компактных моделей динамики инфекционных заболеваний и иммунного ответа для сложных пространственно-распределенных биологических систем широко используются модели, представляющие собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Такие системы также называются системами с запаздыванием, системами с последействием, дифференциально-разностными системами. Обычно имеется несколько возможных вариантов динамики инфекционного заболевания, в том числе с высоким и низким количеством патогенов. Первый вариант соответствует хроническому заболеванию с низким уровнем иммунного ответа, а второй — состоянию выздоровевшего организма с иммунной памятью, которая поддерживается за счет антигенной стимуляции небольшой интенсивности. Такую альтернативность развития заболевания отражает мультистабильность соответствующей модели, то есть существование как минимум двух устойчивых стационарных либо периодических решений при одних и тех же значениях параметров. Для мультистабильных систем актуален поиск многокомпонентных воздействий, вызывающих максимальный отклик и переводящих систему из первого состояния во второе. Такие воздействия обычно ищут с помощью одного из двух подходов. Первый подход заключается в использовании затратных методов анализа чувствительности на основе детерминированного либо стохастического варьирования отдельных параметров модели или их комбинаций. Второй подход заключается в решении задач оптимального управления.

В диссертационной работе представлен оригинальный, существенно более эффективный подход к построению многокомпонентных воздействий, вызывающих максимальный отклик заданной динамической системы. Этот подход основан на оптимальных возмущениях, которые широко используют для описания механизма докритического ламинарно-турбулентного перехода в теории аэродинамической устойчивости для систем без запаздывания. Стоит отметить, что ранее понятия оптимального возмущения для систем с запаздыванием не существовало. В диссертационной работе впервые вводятся понятия оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и предлагаются методы вычисления таких возмущений.

Устойчивые стационарные и периодические решения моделей инфекционных заболеваний, сформулированных в виде систем с запаздыванием и использующихся в математической иммунологии, можно интерпретировать как хронические формы заболевания. Поэтому разработка эффективной терапии, основанной на оптимальных возмущениях, должна начинаться с поиска таких решений как функций ее параметров и анализа устойчивости этих состояний, то есть с бифуркационного анализа. В настоящее время наиболее известным и используемым на практике численным программным обеспечением для бифуркационного анализа систем обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздыванием является пакет DDE-BIFTOOL. Однако этот пакет, во-первых, является слишком универсальным и не учитывает специфику моделей динамики инфекционных заболеваний. Во-вторых, он ориентирован на классический анализ бифуркаций решения при варьировании одного скалярного параметра, а его использование требует значительной «ручной работы».

Таким образом, актуальной является задача создания вычислительной технологии, предназначенной для вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и для вычисления оптимальных возмущений стационарных и периодических решений, переводящих систему из одного устойчивого состояния в другое.

Целью диссертационной работы является разработка эффективной технологии для вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и вычисления для них многокомпонентных воздействий, основанных на оптимальных возмущениях.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработать методы вычисления стационарных и периодических решений систем с запаздыванием при фиксированных значениях параметров, анализа их устойчивости, трассировки стационарных решений по параметрам.
2. Разработать методы вычисления оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием.
3. Применить разработанные методы для анализа использующихся в математической иммунологии моделей инфекционных заболеваний, представляющих собой системы с запаздыванием.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Впервые вводятся понятия оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием.
2. Разработаны алгоритмы вычисления оптимальных возмущений. Сравнивается эффективность предложенных алгоритмов.
3. Разработана технология, включающая в себя методы вычисления всех стационарных решений систем с запаздыванием, анализа их устойчивости, исследования их зависимости от параметра, вычисления и анализа устойчивости периодических решений систем с запаздыванием. Также разработанная технология включает упомянутые выше алгоритмы вычисления оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием.
4. С помощью разработанной технологии выполнен анализ двух широко известных математических моделей вирусных инфекций: модели динамики экспериментальной инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита (далее модель LCMV) и модели Марчука-Петрова противовирусного иммунного ответа на инфекцию вирусами гепатита B (далее модель HBV). Впервые вычислены стационарные и периодические решения, соответствующие хро-

ническим формам заболевания. Впервые показано наличие у этих моделей свойств бистабильности и гистерезиса. На примере этих моделей выполнен анализ возможности использования оптимальных возмущений для перевода систем, описывающих инфекционное заболевание, из одного устойчивого стационарного или периодического решения в другое.

Научная и практическая значимость заключается в разработке методов, позволяющих, во-первых, эффективно находить стационарные и периодические решения моделей динамики инфекций и иммунного ответа, представляющих собой системы с запаздыванием, которые соответствуют различным хроническим формам заболевания. Во-вторых, разработанные методы позволяют эффективно вычислять оптимальные возмущения, позволяющие перевести систему из состояния, соответствующего хронической форме заболевания, в состояние здорового организма. **Практическая значимость** заключается в реализации предложенных методов в виде численного программного комплекса DEODAN (Delay Equations Optimal Disturbances ANalysis). Разработанные методы и их реализация в рамках пакета DEODAN были применены для анализа моделей LCMV и HBV. С помощью разработанных методов впервые удалось вычислить стационарные и периодические решения этих моделей, соответствующие хроническим формам заболеваний, и показать наличие у этих моделей важных для дальнейшей разработки эффективной терапии свойств бистабильности и гистерезиса.

Научная новизна:

1. Предлагается оригинальная технология, включающая в себя методы вычисления всех стационарных решений систем с запаздыванием при фиксированных значениях параметров, их трассировки по параметрам, анализа их устойчивости, вычисления периодических решений и анализа их устойчивости.
2. Вводятся определения оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием. Предлагаются методы вычисления оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием.
3. Впервые вычислены стационарные и периодические решения моделей LCMV и HBV, соответствующие различным хроническим

формам заболеваний, и впервые найдены условия существования свойств бистабильности, мультистабильности и гистерезиса у этих моделей.

Достоверность результатов, полученных в диссертации, обоснована теоретическим анализом предложенных методов, а также всесторонним численным исследованием этих методов на тестовых задачах, включающих в себя численные эксперименты с моделями LCMV и HBV.

Апробация работы. Автор лично докладывал основные результаты работы на научных семинарах и следующих международных и российских конференциях:

– 60-я, 61-я и 63-я всероссийские конференции МФТИ, Москва, Россия, 2017-2020;
– 17-й международный симпозиум по математической и вычислительной биологии «BIOMAT 2017», Москва, Россия, 2017;
– международная конференция «Аналитические и численные методы решения задач гидродинамики, математической физики и биологии», Москва, Россия, 2019;
– международная конференция «Mathematical modelling in biomedicine», Москва, Россия, 2019;
– международная конференция «Марчуковские чтения», Новосибирск, Россия, 2021;
– девятая международная конференция по дифференциальным и функционально-дифференциальным уравнениям, Москва, Россия, 2022;
– международная конференция «Bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology», Новосибирск, Россия, 2022.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 25 работ, из них 14 работ [1–14] — в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени кандидата наук. Из этих 14 работ 10 работ [1–5; 10–14] опубликованы в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science или Scopus.

Личный вклад. Соискатель участвовал в формулировке цели и задач исследования, разработке и анализе всех предложенных алгоритмов и планировании численных экспериментов. В работах [1–14] соискателем была выполнена программная реализация разработанных алгоритмов и выполнены все численные эксперименты с моделями LCMV и HBV. В работах [4; 7] соискателем было выполнено теоретическое и численное сравнение эффективности разработанных алгоритмов. В работах [8; 12] соискателем был разработан метод гарантированного вычисления всех стационарных решений модели LCMV и был разработан метод трассирования всех стационарных решений этой модели, который был обобщен соискателем на систему с дискретными запаздываниями общего вида в работе [9]. В работе [10] соискателем был разработан метод ньютоновского типа для уточнения приближенного периодического решения. В работе [5] соискателем были разработаны алгоритмы вычисления оптимального возмущения периодического решения.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав и заключения. Полный объём диссертации составляет 138 страниц, включая 34 рисунка и 29 таблиц. Список литературы содержит 61 наименование.

Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, формулируется цель, ставятся задачи работы, сформулированы научная новизна и практическая значимость представляемой работы.

Первая глава посвящена описанию рассматриваемых систем дифференциальных уравнений с запаздыванием. В *разделе 1.1* вводится общего вида система дифференциальных уравнений с дискретными (постоянными) запаздываниями вида

$$\frac{du}{dt}(t) = \mathcal{F}\left(u(t-\tau_0), \ldots, u(t-\tau_q), \mathbf{p}\right), \tag{1}$$

где $\mathcal{F}(v_0, v_1, \ldots, v_q, \mathbf{p})$ — рациональная n-компонентная вектор-функция векторных аргументов $v_0, v_1, \ldots, v_q, \mathbf{p}$, $\tau_0 = 0$, $0 < \tau_1 < \ldots < \tau_q$ — запаздывания, а $\mathbf{p}$ — вектор параметров модели, определяющих скорости различных биологических процессов. Делается предположение о существовании, единственности и неотрицательности решения задачи Коши для этой системы.

В *разделе 1.2* описываются две рассматриваемые широко известные модели динамики вирусных инфекций и иммунного ответа: модель динамики экспериментальной инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), и модель динамики инфекции, вызванной вирусами гепатита B (HBV). В *разделе 1.2.1* описана модель LCMV, представляющая собой систему вида (1) с $n = 4$ и $q = 2$. Описывается биологический смысл параметров модели и отмечается, что для этой модели доказано существование и единственность решения задачи Коши на любом конечном временном интервале. В *разделе 1.2.2* кратко описана модель HBV, представляющая собой калиброванную версию модели противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова. Эта модель представляет собой систему вида (1) с $n = 10$ и $q = 5$. Описывается биологический смысл параметров модели, приводятся значения параметров модели Марчука-Петрова, при которых модель описывает динамику инфекции, вызванной вирусом гепатита B. Отмечается, что для этой модели доказано существование и единственность решения задачи Коши на любом конечном временном интервале.

Вторая глава диссертации посвящена оптимальным возмущениям стационарных решений системы с запаздыванием вида (1). В *разделе 2.1* предлагается искать стационарные решения системы (1) путем решения системы алгебраических уравнений $\mathcal{G}(u,\mathbf{p}) = \mathcal{F}(u,\ldots,u,\mathbf{p}) = 0$ с помощью методов вычислительной алгебры, в частности реализованных в процедуре NSolve пакета Mathematica. Для модели LCMV такая система может быть успешно решена с помощью процедуры NSolve, однако для модели HBV при применении процедуры NSolve непосредственно к системе $\mathcal{G}(u,\mathbf{p}) = 0$ алгоритм возвращает пустое множество в качестве решения. Для того, чтобы избежать этого, необходимо выполнить предварительные преобразования, описанные в *разделе 2.1.2*.

В *разделе 2.2* предлагается метод анализа устойчивости стационарного решения системы (1). Исследование асимптотической устойчивости стационарного решения сводится к исследованию асимптотической устойчивости линеаризованной относительно этого решения системы. А оно в свою очередь сводится к решению нелинейной проблемы собственных значений с линейным и экспоненциальным вхождением спектрального параметра, и проверке того, что все найденные собственные значения лежат строго в левой полуплоскости. Эта проблема имеет, вообще говоря, бесконечное число собственных значений. Но для анализа устойчивости стационарного решения достаточно вычислить несколько ведущих собственных значений. Для этого нелинейная проблема собственных значений аппроксимируется рациональной проблемой собственных значений, которая, в свою очередь, сводится к полиномиальной. Ведущие собственные значения полиномиальной проблемы позволяют вычислить приближенные ведущие собственные значения исходной нелинейной проблемы, которые затем уточняются методом последовательных линейных проблем.

В *разделе 2.3* предлагается метод одновременного трассирования всех вещественных стационарных решений системы вида (1) вдоль рационально параметризованной кривой, заданной в пространстве параметров. Этот метод состоит из двух этапов. На первом этапе выбирается достаточно мелкая сетка в интервале варьирования параметра s этой кривой и вычисляются множества всех неотрицательных стационарных решений в каждом узле. На втором этапе выполняется соединение элементов найденных множеств, полученных для соседних узлов, с помощью трассирования от текущего узла к следующему путем численного решения задач Коши с помощью стандартной процедуры численного интегрирования, основанной на методах Рунге-Кутта. В результате работы метода получаются подмножества некоторой действительной алгебраической кривой, на которых стационарные решения являются однозначными функциями параметра s.

В *разделе 2.4* вводится определение оптимального возмущения стационарного решения системы с запаздыванием (1). Для вектора переменных $w(t)$ линеаризованной относительно стационарного решения системы вводится в рассмотрение следующее семейство локальных норм в момент времени t:

$$\|w\|_{D,\rho,t} = \left(\int\limits_{t-\tau_q}^{t} \left(\|Dw(\xi)\|_2^2 + \rho \|D\frac{dw}{d\xi}(\xi)\|_2^2 \right) d\xi \right)^{1/2}, \tag{2}$$

где D — заданная положительно определенная диагональная матрица порядка n, $\|.\|_2$ — вторая (евклидова) векторная норма, ρ — неотрицательный параметр. Под оптимальным возмущением $w_{\text{opt}}(t)$ стационарного решения системы (1) понимается решение линеаризованной системы, обеспечивающее максимальную амплификацию (подскок) локальной нормы (2) возмущения по сравнению с ее первоначальным значением.

Стоит отметить, что при построении оптимального возмущения наряду с выбором нормы, в которой проводится оптимизация, принципиальным является вопрос о том, из какого пространства функций, заданных в интервале $-\tau_q \le t \le 0$, берутся начальные значения. Для гарантированного существования максимума достаточно выбирать в качестве такого пространства линейную оболочку какого-либо конечного набора кусочно-непрерывных базисных функций.

В *разделах 2.5 — 2.7* предлагаются алгоритмы вычисления оптимального возмущения стационарного решения. В *разделе 2.5* предлагается базовый алгоритм, в котором сначала вычисляется максимальная амплификация

$$\Gamma(t) = \max_{w} \frac{\|w\|_{D,\rho,t}}{\|w\|_{D,\rho,0}} \tag{3}$$

локальной нормы решения линеаризованной системы, и находится $t = t_{\text{opt}}$, при котором функция $\Gamma(t)$ достигает максимального значения. Затем находится оптимальное возмущение

$$w_{\text{opt}} \in \arg\max_{w} \frac{\|w\|_{D,\rho,t_{\text{opt}}}}{\|w\|_{D,\rho,0}}.$$

Вычисление максимальной амплификации в рамках базового алгоритма сводится к вычислению с помощью сингулярного разложения максимальных сингулярных чисел матриц A_k, являющихся сеточным аналогом оператора перехода. Здесь k — номер узла равномерной сетки по времени с шагом δ. А вычисление оптимального возмущения сводится к вычислению с помощью сингулярного разложения отвечающего максимальному сингулярному числу правого сингулярного вектора матрицы $A_{k_{\text{opt}}}$, где $k_{\text{opt}} = [t_{\text{opt}}/\delta]$.

Так как размер матриц A_k растет при уменьшении шага сетки δ как $O(1/\delta)$, то для вычисления максимального сингулярного числа матрицы A_k и отвечающего ему правого сингулярного вектора предпочтительней использовать методы, не требующие в своей схеме явное формирование матрицы, а использующие только умножение матрицы на вектор. В качестве такого метода предлагается использовать метод Ланцоша, применяя его к матрице $A_k^T A_k$

для вычисления ее максимального собственного значения, корень из которого даст искомое сингулярное число, а собственный вектор матрицы $A_k^T A_k$, отвечающий ее максимальному собственному значению, — искомый сингулярный вектор. Модификация базового алгоритма, использующая метод Ланцоша, предложена в *разделе 2.6*.

Алгоритм последовательной максимизации, предложенный в *разделе 2.7*, принципиально отличается от базового алгоритма и его модификации, использующей метод Ланцоша, и представляет собой итерационный процесс, причем каждая итерация представляет собой последовательное выполнение двух шагов:

1. При фиксированном k вычисляется

$$\eta : \|A_k \eta\|_2 \to \max_{\eta}, \|\eta\|_2 = 1.$$

2. При фиксированном η вычисляется

$$k : \|A_k \eta\|_2 \to \max_{k}.$$

В *разделе 2.8* проводится оценка сложности предложенных алгоритмов вычисления оптимальных возмущений стационарных решений. Выполняется теоретическая оценка числа арифметических операций и ячеек памяти, необходимых каждому из трех алгоритмов, и выполняется сравнение времени работы реализации каждого из трех алгоритмов в рамках пакета DEODAN на примере модели LCMV. Для каждого из алгоритмов выводятся аналитические формулы главных членов суммарного числа арифметических операций и суммарного числа ячеек памяти.

Алгоритмом, наиболее точно вычисляющим оптимальные возмущения, является базовый алгоритм, однако для систем с достаточно большим количеством переменных он требует больше памяти и арифметических операций. Менее точной, но более эффективной является модификация этого алгоритма с использованием метода Ланцоша. Наименее затратным алгоритмом вычисления оптимального возмущения оказался алгоритм последовательной максимизации. Хотя алгоритм последовательной максимизации не гарантирует, вообще говоря, получения правильного результата во всех случаях, поскольку этот метод может сойтись к локальному максимуму, его тем не менее имеет смысл использовать при больших параметрических расчетах, выборочно контролируя результат с помощью одного из двух других алгоритмов.

Третья глава диссертации посвящена оптимальным возмущениям периодических решений системы с запаздыванием вида (1). В *разделе 3.1* предлагается метод вычисления таких решений. Периодическое решение ищется в окрестности линейно неустойчивого стационарного решения такого, что ведущее собственное значение линеаризованной относительно этого стационарного решения системы имеет ненулевую мнимую часть. Метод вычисления периодических решений состоит из трех этапов. Первый этап заключается в вычислении приближенного периодического решения методом установления. На втором этапе проводится оценка минимального периода приближенного периодического решения, основанная на разложении решения в ряд Фурье. На третьем этапе приближенное периодическое решение и приближенный минимальный период уточняются методом ньютоновского типа.

В *разделе 3.2* предлагается метод анализа устойчивости периодического решения системы с запаздыванием (1). Исследование асимптотической орбитальной устойчивости периодического решения $\phi(t)$ сводится к вычислению собственных значений оператора монодромии $\mathcal{M}$ линеаризованной относительно этого периодического решения системы и проверке, что все найденные собственные значения лежат внутри единичного круга, за исключением одного простого собственного значения, равного единице. Для численного анализа устойчивости найденного периодического решения необходимо построить сеточный аналог оператора монодромии. Так как размер матрицы монодромии, представляющей собой сеточный аналог оператора монодромии, растет при уменьшении шага сетки δ как $O(1/\delta)$, время, требуемое на явное формирование этой матрицы, будет значительно расти при уменьшении δ. Поэтому для вычисления собственных значений матрицы монодромии, которые являются приближенными собственными значениями оператора монодромии, предпочтительней использовать методы, которые не требуют в своей схеме явное формирование матрицы, а использующие только умножение матрицы на вектор. В диссертационной работе в качестве такого метода используется метод Стюарта.

В *разделе 3.3* вводится определение оптимального возмущения периодического решения систем с запаздыванием вида (1). Так же, как и для оптимальных возмущений стационарных решений, для вектора переменных линеаризованной относительно периодического решения системы вводится в рассмотрение семейство локальных норм в момент времени t вида (2). В отличие от максимальной амплификации (3) локальной нормы возмущения устойчивого стационарного решения, максимальная амплификация локальной нормы возмущения устойчивого периодического решения, вообще говоря, не достигает своего максимума при конечном t. Это происходит из-за того, что в оптимальном возмущении периодического решения присутствует незатухающая мода, отвечающая равному единице собственному значению оператора монодромии. Поэтому для периодического решения глобальное оптимальное возмущение не имеет смысла. Учитывая это, для периодических решений рассматриваются только возмущения, оптимальные в заданный момент времени.

Под возмущением устойчивого периодического решения системы (1), оптимальным в момент времени $t_* \geq 0$, понимается решение линеаризованной относительно периодического решения системы, на котором достигается максимальная амплификация локальной нормы (2) решения в момент времени t_* по сравнению с ее первоначальным значением.

В *разделе 3.4* предлагаются алгоритмы вычисления возмущения периодического решения, оптимального в заданный момент времени, являющиеся обобщением базового алгоритма вычисления оптимальных возмущений стационарных решений и его модификации, использующей метод Ланцоша.

Четвертая глава диссертации посвящена пакету DEODAN, в виде которого была реализована предложенная технология. Данный пакет разработан в среде MATLAB и состоит из двух типов функций: модельно независимых и модельно зависимых. Независимые от модели функции предназначены для вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем дифференциальных уравнений с дискретным запаздыванием вида (1). Эти функции описаны в *разделе 4.1*. Для их использования пользователю пакета необходимо создать функции, зависящие от модели, которые будут выполнять анализ конкретной модели. Эти функции описаны в *разделе 4.2*. Стоит отметить, что пакет DEODAN можно также использовать в открытой среде Octave.

Раздел 4.3 посвящен сравнению разработанного пакета программ DEODAN с наиболее совпадающим по функционалу пакетом DDE-BIFTOOL.

Оба пакета предназначены для бифуркационного анализа систем дифференциальных уравнений с запаздыванием. Основные преимущества пакета DEODAN заключаются в том, что, во-первых, он требует от пользователя существенно меньше ручной работы, так как вычисление и анализ стационарных и периодических решений выполняются в автоматическом режиме. Во-вторых, он позволяет вычислять оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и анализировать возможность перевода системы из одного состояния в другое с помощью таких возмущений.

Пятая глава диссертации посвящена полученным с помощью разработанных алгоритмов и программ результатов анализа моделей LCMV и HBV. В этой главе представлены вычисленные стационарные решения, как функции параметров моделей, периодические решения, анализ их устойчивости для моделей LCMV и HBV. В частности для моделей LCMV и HBV были впервые найдены значения параметров, при которых у этих моделей есть свойство бистабильности, заключающееся в том, что у модели есть два устойчивых стационарных или периодических решения, что показано на рисунках 1, 3. Также были впервые найдены значения параметров, при которых модель HBV обладает свойством гистерезиса, проявляющегося в различном поведении системы при одном и том же значении параметра, в случаях, когда к этому значению параметра мы приходим от большего и меньшего значений, что показано на рисунке 3.

Также были впервые найдены устойчивые периодические решения моделей HBV и LCMV, соответствующие хроническим формам заболеваний. Для модели LCMV такое решение показано на рисунке 4 черной линией.

В этой главе также представлены результаты вычисления оптимальных возмущений стационарных и периодических решений модели LCMV. Причем в качестве базисных функций для вычисления оптимальных возмущений использовались функции, качественно аппроксимирующие поведение препаратов в рамках однокамерных и двухкамерных фармакокинетических моделей. В частности для значения параметров, при которых у модели LCMV есть свойство бистабильности, показано, что малое по норме оптимальное возмущение позволяет перевести систему из одного устойчивого стационарного решения в другое. Это показано на рисунке 2.

Также было показано на примере модели LCMV, что малое по норме возмущение периодического решения, оптимальное в момент времени, равный наименьшему периоду решения, и вычисленное в момент минимальной вирусной нагрузки, позволяет перевести систему из устойчивого периодического решения в окрестность стационарного решения с нулевой вирусной нагрузкой. Это показано на рисунке 4.

В **заключении** диссертации приведены результаты работы.

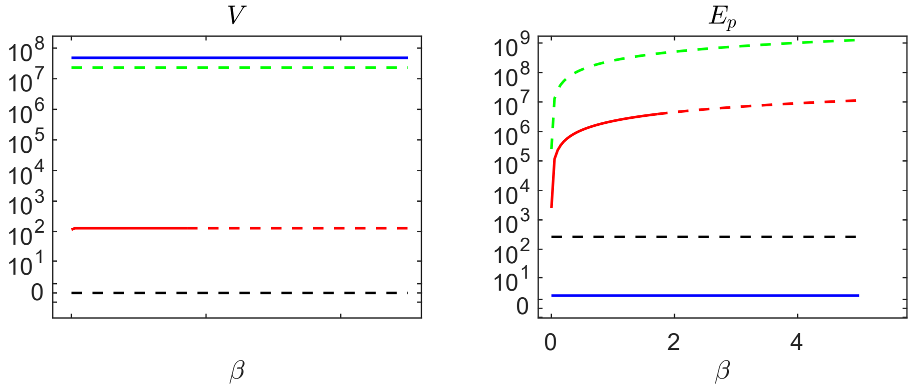

Рис. 1 — Зависимость концентраций вирусных частиц V и клеток-предшественников E_p в стационарных решениях от константы скорости репликации вирусных частиц β (сплошная линия — устойчивое решение, пунктирная — неустойчивое).

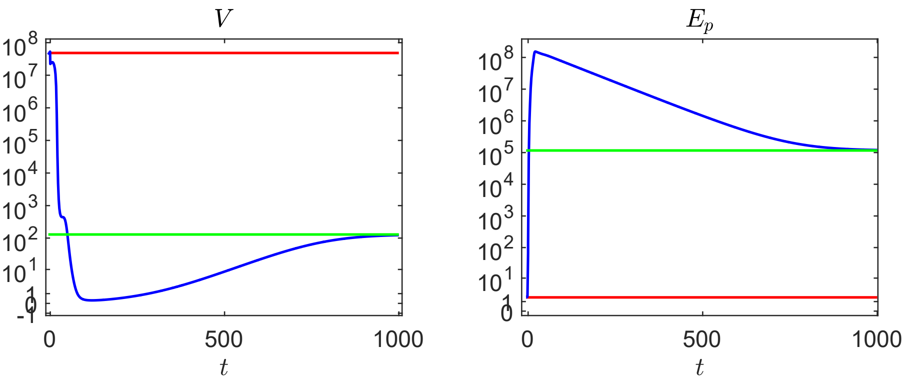

Рис. 2 — Воздействие оптимального возмущения: переход из устойчивого стационарного решения I (красная линия) в устойчивое стационарное решение II (зеленая линия).

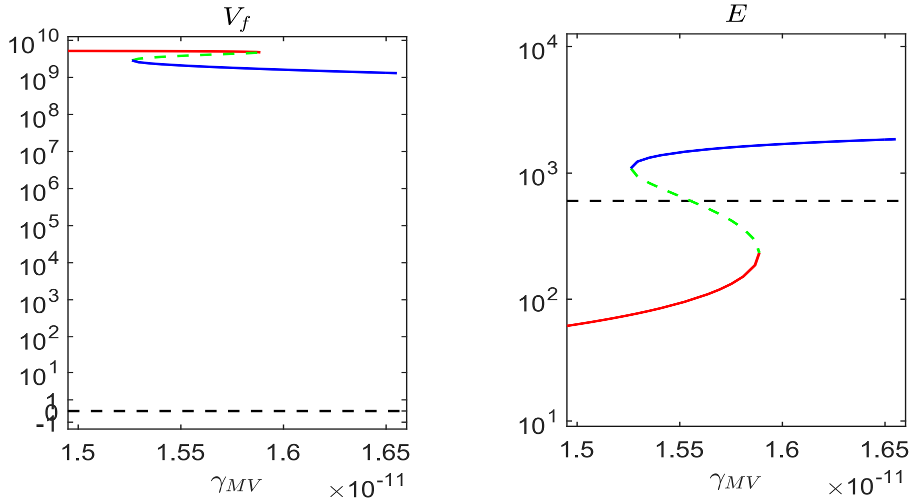

Рис. 3 — Зависимость концетраций вирусных частиц V_f и CD8$^+$ Т-лимфоцитов — киллеров E в стационарных решениях от константы скорости антигенной стимуляции макрофагов в лимфоузле γ_{MV} (сплошная линия — устойчивое решение, пунктирная — неустойчивое).

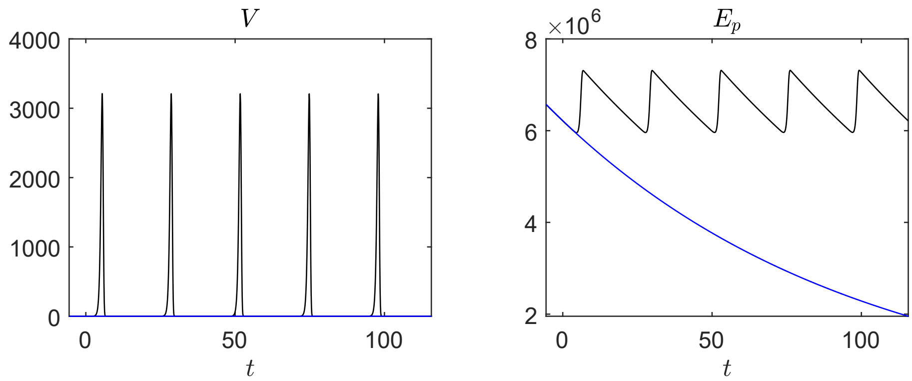

Рис. 4 — Периодическое решение $\phi(t)$ (черная линия) и оно же, возмущенное возмущением, оптимальным в момент времени T (синяя линия).

Заключение

Основные результаты работы состоят в следующем:

– Впервые было введено понятие оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием.
– Были предложены алгоритмы вычисления оптимальных возмущений и проведено сравнение эффективности предложенных алгоритмов.
– Была разработана технология, включающая в себя методы вычисления всех стационарных решений систем с запаздыванием, анализа

их устойчивости, исследования их зависимости от параметра, вычисления и анализа устойчивости периодических решений систем с запаздыванием. Разработанная технология также включает упомянутые выше алгоритмы вычисления оптимальных возмущений стационарных и периодических решений. Предложенная технология была реализована в виде программного комплекса DEODAN (Delay Equations Optimal Disturbances ANalysis).

– С помощью разработанной технологии для модели LCMV и модели HBV были впервые вычислены стационарные и периодические решения, соответствующие хроническим формам заболевания. Для этих моделей впервые было показано существование таких свойств, как бистабильность и гистерезис.
– Был выполнен анализ возможности использования оптимальных возмущений для перевода системы из одного устойчивого стационарного или периодического решения в другое. На примере модели LCMV было показано, что малое по норме оптимальное возмущение позволяет перейти из устойчивого стационарного решения, соответствующего хроническому заболеванию, в устойчивое стационарное решение, соответствующее состоянию здорового организма. Также на примере модели LCMV было показано, что малое по норме оптимальное возмущение устойчивого периодического решения, которое можно интерпретировать как хроническое заболевание, позволяет перевести систему в окрестность стационарного решения, соответствующего состоянию здорового организма.

Публикации автора по теме диссертации

1. Maximum response perturbation-based control of virus infection model with time-delays [Текст] / G. A. Bocharov [и др.] // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. – 2017. – Т. 32, № 5. – С. 275-291.

2. Optimal Perturbations of Systems with Delayed Independent Variables for Control of Dynamics of Infectious Diseases Based on Multicomponent Actions [Текст] / G. A. Bocharov [и др.] // Journal of Mathematical Sciences. – 2021. – Т. 253, № 5. – С. 618-641.

3. Optimal disturbances of bistable time-delay systems modeling virus infections [Текст] / G. A. Bocharov [и др.] // Doklady Mathematics. – Pleiades Publishing, 2018. – Т. 98, № 1. – С. 313-316.

4. *Nechepurenko, Yu. M.* Computation of optimal disturbances for delay systems [Текст] / Yu. M. Nechepurenko, M. Yu. Khristichenko // Computational Mathematics and Mathematical Physics. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 731-746.

5. *Khristichenko, M. Y.* Optimal disturbances for periodic solutions of time-delay differential equations [Текст] / M. Y. Khristichenko, Y. M. Nechepurenko // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. – 2022. – Т. 37, № 4. – С. 203-212.

6. Управление моделями вирусных инфекций с запаздывающими переменными на основе оптимальных возмущений [Текст] / Г. А. Бочаров [и др.] // Препринты Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН. – 2017. – № 52.

7. *Нечепуренко, Ю. М.* Разработка и исследование алгоритмов вычисления оптимальных возмущений для систем с запаздыванием [Текст] / Ю. М. Нечепуренко, М. Ю. Христиченко // Препринты Института прикладной математики им. МВ Келдыша РАН. – 2018. – № 120.

8. Анализ бистабильности моделей вирусных инфекций с запаздывающим аргументом [Текст] / Ю. М. Нечепуренко [и др.] // Препринты Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН. – 2019. – № 17. – С. 17-26.

9. Численный анализ стационарных решений систем с запаздывающим аргументом в математической иммунологии [Текст] / М. Ю. Христиченко [и др.] // Соврем. мат. Фундам. направл. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 686-703.

10. *Khristichenko, M. Yu.* Computation of periodic solutions to models of infectious disease dynamics and immune response [Текст] / M. Yu. Khristichenko, Yu. M. Nechepurenko // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. – 2021. – Т. 36, № 2. – С. 87-99.

11. Modelling chronic hepatitis B using the Marchuk-Petrov model [Текст] / M. Yu. Khristichenko [и др.] // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2021. – Т. 2099, № 1. – С. 012036.

12. Bistability analysis of virus infection models with time delays [Текст] / Yu. Nechepurenko [и др.] //Discrete & Continuous Dynamical Systems-S. – 2020. – Т. 13, № 9. – С. 2385-2401.

13. *Khristichenko, M. Y.* Dependence of optimal disturbances on periodic solution phases for time-delay systems [Текст] / M. Yu. Khristichenko, Yu. M. Nechepurenko, G.A. Bocharov //Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 89-98.

14. Numerical study of chronic hepatitis B infection using Marchuk-Petrov model [Текст] / M. Yu. Khristichenko [и др.] //Journal of Bioinformatics and Computational Biology. – 2023. – С. 234001.