

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.455.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА  
ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ МАТЕМАТИКИ ИМЕНИ Г. И. МАРЧУКА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_.

решение диссертационного совета от 04.10.2023 г. № 33

о присуждении Христиненко Михаилу Юрьевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием с приложением в математической иммунологии» по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» принята к защите «18» июля 2023 г., протокол № 31, диссертационным советом 24.1.455.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительной математики имени Г.И. Марчука Российской академии наук (ИВМ РАН), расположенного по адресу 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, приказ о создании диссертационного совета № 1356/нк от 15.12.2021, изменение состава согласно приказу Минобрнауки России № 1215/нк от 12.10.2022.

Соискатель Христиненко Михаил Юрьевич, 1997 года рождения, в 2019 году окончил магистратуру Московского физико-технического института (национального исследовательского университета) по направлению 03.04.01 «Прикладные математика и физика».

С 01.10.2019 по 30.09.2022 гг. обучался по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 02.06.01 «Компьютерные и информационные науки», соответствующему научной специальности 1.2.2 «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», по которой подготовлена диссертация в федеральном



государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук.

В настоящее время работает в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» на должности инженера (основное место работы), в федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук на должности младшего научного сотрудника (по совместительству), в федеральном государственном учреждении "Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук" на должности младшего научного сотрудника (по совместительству).

**Научный руководитель** – доктор физико-математических наук, доцент, **Нечепуренко Юрий Михайлович**, ведущий научный сотрудник Института вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук.

**Научный консультант** – доктор физико-математических наук, доцент, **Бочаров Геннадий Алексеевич**, ведущий научный сотрудник Института вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук.

Необходимость привлечения в качестве научного консультанта известного специалиста по моделям вирусных инфекций Бочарова Г.А. была вызвана тем, что научный руководитель Нечепуренко Ю.М. не является специалистом по моделям вирусных инфекций, в то время как диссертация посвящена не только разработке новых численных методов для систем дифференциальных уравнений с запаздыванием, но и численным экспериментам с моделями вирусных инфекций, являющимися такими системами. Результаты этих экспериментов представляют самостоятельный научный интерес и вошли в основные результаты работы. Идея всех этих экспериментов, выполненных соискателем самостоятельно, и иммунологическая интерпретация результатов принадлежат Бочарову Г.А. Таким образом, консультации Бочарова Г.А. дополнили консультации по вычислительной математике научного руководителя Нечепуренко Ю.М. и позволили соискателю выполнить диссертационную работу на более высоком



научном уровне и обеспечить ее практическую значимость. В соавторстве с научным консультантом и научным руководителем было опубликовано 10 научных статей и сделано 5 устных докладов на российских и международных конференциях.

**Официальные оппоненты:**

**Гуревич Михаил Исаевич**, доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,

**Вольперт Виталий Айзикович**, кандидат физико-математических наук, директор междисциплинарного центра «Математическое моделирование в биомедицине» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», в своем положительном заключении, подписанном доктором физико-математических наук, профессором, заведующим кафедрой вычислительной математики и компьютерных наук УрФУ **Пименовым Владимиром Германовичем** и утвержденном заместителем проректора по науке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доктором физико-математических наук, профессором, **Ивановым Алексеем Олеговичем**, указала, что работа соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», а её автор Христинченко Михаил Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ по теме диссертации:

1. Maximum response perturbation-based control of virus infection model with time-delays / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / 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 / M. Yu. Khristichenko [и др.] // *Journal of Bioinformatics and Computational Biology.* – 2023. – С. 234001.
15. Христиченко, М. Ю. Управление моделями вирусных инфекций на основе оптимальных возмущений / М. Ю. Христиченко // *Труды 60-й Всероссийской научной конференции МФТИ.* - Москва, 2017. – С. 183-184.
16. Христиченко, М. Ю. Анализ устойчивости стационарных состояний моделей динамики вирусных инфекций на примере



- модели ВЛХМ / М. Ю. Христинченко // Труды 61-й Всероссийской научной конференции МФТИ. - Москва, 2018. - С. 166-167.
17. Вычисление стационарных состояний моделей вирусных инфекций / М. Ю. Христинченко [и др.] // Аналитические и численные методы решения задач гидродинамики, математической физики и биологии: тезисы международной конференции. - Москва: ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, 2019. - С. 110-113.
  18. Computation of steady states of virus infection models / M. Yu. Khristichenko [и др.] // Mathematical modelling in biomedicine: abstracts of International Conference. - Moscow: Peoples' Friendship University of Russia, 2019. - С. 47-48.
  19. Оптимальные возмущения стационарных состояний моделей вирусных инфекций / М. Ю. Христинченко [и др.] // Аналитические и численные методы решения задач гидродинамики, математической физики и биологии: тезисы международной конференции. - Москва: ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, 2019. - С. 84-86.
  20. Optimal disturbances of steady states of viral infection models / M. Yu. Khristichenko [и др.] // Mathematical modelling in biomedicine: abstracts of International Conference. - Moscow: Peoples' Friendship University of Russia, 2019. - С. 49-50.
  21. Христинченко, М. Ю. Вычисление периодических решений систем с запаздыванием на примере модели ВЛХМ / М. Ю. Христинченко // Труды 63-й Всероссийской научной конференции МФТИ. 23–29 ноября 2020 года. Прикладная математика и информатика, Москва : МФТИ, 2020, С. 31-32.
  22. Chronic hepatitis B modelling within the Marchuk-Petrov model / M. Yu. Khristichenko [и др.] // Тезисы Международной конференции "Марчуковские научные чтения" . - Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, 2021. - С. 169.



23. Optimal disturbances of periodic solutions of viral infections models / M. Yu. Khristichenko [и др.] // Abstracts of International online workshop “Mathematical Modelling in Biomedicine” . - Moscow: RUDN University. - С. 28.
24. Computation and tracing of stationary solutions of Marchuk-Petrov model / M. Yu. Khristichenko [и др.] // Abstracts of The 9th International Conference on Differential and Functional Differential Equations. - Moscow, 2022. - С. 61-62.
25. Computation and tracing of periodic solutions of Marchuk-Petrov model / M. Yu. Khristichenko [и др.] // Abstracts of The Thirteenth International Multiconference “Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2022)”. Novosibirsk, 2022. - С. 212-213.

Из них 14 работ [1–14] — в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание учёно 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.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой исследований, проведенных в диссертации. **Гуревич Михаил Исаевич** является известным специалистом в области математического моделирования и разработки соответствующих программных комплексов. **Вольперт Виталий Айзикович** является известным специалистом в области математического моделирования в биологии и является известным специалистом в области систем с запаздыванием. Тематика диссертации соответствует области экспертизы ведущей организации.

На автореферат диссертационной работы поступил следующий отзыв:

1) отзыв от доктора физико-математических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории комбинаторных и вычислительных методов алгебры и логики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, Омский филиал Перцева Николая Викторовича.



### **Отзыв на автореферат положительный.**

**Диссертация посвящена** оригинальному подходу к построению многокомпонентных воздействий, вызывающих максимальный отклик и переводящих систему дифференциальных уравнений с запаздыванием, моделирующую динамику инфекционного заболевания и иммунного ответа, из состояния, соответствующего хроническому заболеванию, в состояние здорового организма. 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. Кроме того, в рамках диссертационной работы разработана оригинальная технология для вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и вычисления для них многокомпонентных воздействий, основанных на оптимальных возмущениях.

**Теоретическая значимость** работы заключается в разработанных методах, 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 модели динамики экспериментальной инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита (далее модель LCMV) и модели Марчука-Петрова противовирусного иммунного ответа на инфекцию вирусами гепатита В (далее модель 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** работы состоит в следующем:

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.

**Личный вклад соискателя.** 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.

На заседании **04 октября 2023 г.** диссертационный совет принял решение за разработку эффективных методов нелинейного анализа и моделирования для исследования динамики вирусных инфекций присудить **Христиненко Михаилу Юрьевичу** ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за 17, против 0, недействительных бюллетеней 0..

Председатель диссертационного совета

д. ф.–м. н.,

академик РАН

Тыртышников Евгений Евгеньевич

Ученый секретарь диссертационного совета

д. ф.–м. н.

Бочаров Геннадий Алексеевич

04.10.2023 г.

