

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата физико-математических наук Вольперта Виталия Айзиковича на диссертационную работу Христинченко Михаила Юрьевича «Оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием с приложением в математической иммунологии», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Христинченко Михаила Юрьевича посвящена поиску многокомпонентных воздействий, переводящих модель динамики инфекционного заболевания и иммунного ответа из устойчивого стационарного или периодического решения, соответствующего хронической форме заболевания в устойчивое решение, соответствующее состоянию здорового организма.

В диссертационной работе в качестве моделей инфекционных заболеваний и иммунного ответа рассматриваются модели, представляющие собой системы дифференциальных уравнений с запаздыванием и широко используемые в настоящее время в математической иммунологии. В диссертации предлагается оригинальный подход к поиску многокомпонентных воздействий, переводящих модель из одного решения в другое. Этот подход основан на так называемых оптимальных возмущениях. Тема диссертации является актуальной, так как поиск таких воздействий может использоваться в рамках анализа возможности разработки эффективной терапии, переводящее больного из состояния хронического заболевания в здоровое состояние при минимизации доз лекарственных препаратов для минимизации их побочных негативных действий на организм.

Поиск многокомпонентных воздействий, основанный на оптимальных возмущениях должен начинаться с поиска устойчивых стационарных и периодических решений модели, соответствующих либо хроническим заболеваниям, либо состоянию здорового организма. Поэтому также актуальной является разработка технологии вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием, которой также посвящена диссертационная работа.

Структура и содержание работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав и заключения.

Во введении обоснована актуальность темы исследований, изложена цель работы, описаны задачи, которые необходимо было решить для достижения цели, обоснованы научная и практическая значимость исследования и его новизна.

Первая глава посвящена описанию моделей, представляющих собой системы дифференциальных уравнений с дискретными (постоянными) запаздываниями, для

которых разработана технология вычисления и анализа стационарных и периодических решений и вычисления для них оптимальных возмущений. Описаны две широко используемые в математической иммунологии модели, представляющие собой такие системы и используемые в качестве примеров для демонстрации эффективности разработанной технологии: модель динамики инфекции, вызванной вирусом лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ), и математическая модель противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова, калиброванная таким образом, чтобы она моделировала динамику вируса гепатита В.

Во второй главе предлагаются методы вычисления и анализа устойчивости стационарных решений систем с запаздыванием и анализа зависимости таких решений от параметров системы. Вводится понятие оптимального возмущения стационарного решения системы с запаздыванием и предлагаются алгоритмы вычисления таких возмущений. Проводится сравнение эффективности предложенных алгоритмов вычисления оптимального возмущения.

В третьей главе предлагаются методы вычисления и анализа устойчивости периодических решений систем с запаздыванием. Вводится понятие возмущения периодического решения, оптимального в заданный момент времени, и предлагаются алгоритмы вычисления такого возмущения, являющиеся обобщением алгоритмов вычисления оптимального возмущения стационарного решения. Проводится сравнение времён работы реализации предложенных алгоритмов.

Четвёртая глава посвящена краткому описанию разработанного в рамках диссертационной работы пакета программ DEODAN. В этом пакете реализована разработанная технология вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и вычисления для них оптимальных возмущений. Также в этой главе выполнено сравнение пакета DEODAN с известным близким по функционалу пакетом DDE-BIFTOOL.

Пятая глава посвящена полученным с помощью разработанных технологии и пакета программ результатам анализа рассматриваемых моделей. Вычислены устойчивые стационарные и периодические решения моделей, соответствующие различным хроническим формам заболевания. Показано наличие у рассматриваемых моделей свойств бистабильности и гистерезиса. Показано, что оптимальное возмущение позволяет перейти из устойчивого стационарного решения, соответствующего хронической форме заболевания, в устойчивое стационарное решение, соответствующее состоянию здорового организма. Показано, что оптимальное возмущение позволяет перейти из устойчивого периодического решения, соответствующего хронической форме заболевания, в

окрестность стационарного решения, соответствующего состоянию здорового организма. Также исследована зависимость оптимального возмущения периодического решения от фазы этого решения.

В заключении описаны основные результаты работы.

Научная новизна. Предложена технология, включающая в себя методы вычисления, анализа устойчивости, исследования зависимости от параметра стационарных и периодических решений систем с запаздыванием. Впервые введены понятия оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием, переводящих систему из одного состояния в другое, и предложены алгоритмы вычисления таких возмущений. Впервые для моделей ВЛХМ и Марчука-Петрова найдены условия существования свойств бистабильности и гистерезиса.

Практическая и научная ценность работы. Практическая ценность работы состоит в предложенном подходе поиска многокомпонентных воздействий, переводящих модель, представляющую собой систему с запаздыванием, из устойчивого решения, соответствующего хронической форме заболевания, в решение, соответствующее здоровому организму. Также практическая ценность состоит в разработанном пакете программ. Научная ценность состоит в предложенных методах, позволяющих вычислять стационарные и периодические решения моделей динамики инфекционных заболеваний и иммунного ответа, соответствующих различным формам хронических заболеваний и исследовать возможность перехода между найденными решениями.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов обеспечивается использованием обоснованных методов и строгого математического аппарата, а также численным исследованием разработанных методов на тестовых численных экспериментах с двумя широко известными в математической иммунологии моделями.

Замечания по работе:

1. Хотя модели, представленные в работе, были ранее изучены в литературе, было бы полезно объяснить в тексте диссертации биологический смысл этих уравнений. Математическое моделирование биологических проблем не может сводиться к формальному изучению некоторых свойств решений. Биологические выводы, интерпретации и рекомендации подразумевают понимание и обоснование модели.
2. В работе проводится сравнение разработанного программного обеспечения с пакетом DDE-BIFTOOL. Представляется, что имеются и другие пакеты для вычисления и анализа решений дифференциальных уравнений с запаздыванием.

Я рекомендовал бы более подробно прокомментировать возможные отличия разработанных программ от имеющихся.

3. Значения параметров в биологических моделях могут находиться в широком диапазоне, они могут сильно варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, физиологических и/или экспериментальных условий. Представляется уместным обсудить в работе насколько основные выводы чувствительны к выбору параметров.
4. Глава 4 содержит части численных программ, которые было бы более естественно перенести в дополнение.
5. Представляется, что выбор оптимального возмущения устойчивой стационарной точки может быть связан с максимальным собственным значением и соответствующим собственным вектором близлежащей неустойчивой точки, так как начальное условие должно находиться вне области притяжения устойчивой точки. Было бы интересно понять, есть ли между ними связь.
6. Небольшое редакционное замечание к заключению: "... показано, что малое по норме оптимальное возмущение позволяет перейти из устойчивого стационарного решения ...". Поскольку стационарное решение является устойчивым, то малое возмущение остается в области устойчивости. Формулировка должна быть уточнена.

Общая оценка работы. Стоит отметить, что вышеуказанные недостатки не снижают общей положительной оценки работы в целом и не уменьшают ценности основных теоретических и практических результатов исследования. Работа выполнена на высоком научном уровне, а ее результаты представляют научную ценность.

Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации.

Научные положения и результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на международных конференциях.

Результаты диссертации опубликованы в 14 работах 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 опубликованы в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science или Scopus.

Считаю, что диссертация отвечает всем квалификационным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор **Христиненко**

Михаил Юрьевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Официальный оппонент,

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", математического института
им. С.М. Никольского

Vit. Volpert

Вольперт Виталий
Айзикович

«_16_» _08_ 2023 г.

Подпись сотрудника РУДН Вольперта В.А. удостоверяю

Ученый секретарь ученого совета РУДН



Курылев
Константин
Петрович

«_16_» _08_ 2023 г.