

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора физико-математических наук Михаила Исаевича Гуревича 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.

Разработка подходов к терапии неблагоприятных форм течения инфекционных заболеваний и в особенности хронических форм есть одна из основных направлений медицины. Для того целесообразно использовать также и математическое моделирование, в том числе поиск возмущений состояния динамической системы путем анализа свойств чувствительности математической модели заболевания. В диссертационной работе Христинченко Михаила Юрьевича в качестве математических моделей заболеваний рассматриваются модели, представляющие собой системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и широко используемые в математической иммунологии. В диссертации впервые для задач математической иммунологии реализован подход к построению возмущений состояния динамической системы с запаздыванием, основанный на так называемых оптимальных возмущениях, обеспечивающих максимально возможную амплификацию (подскок) возмущения в заданной норме. Для анализа возможности применения такого подхода к разработке эффективных терапий в диссертации исследуется возможность перевода динамической системы из состояния, соответствующего хронической форме заболевания, в состояние здорового организма с помощью оптимальных возмущений.

Устойчивые стационарные и периодические решения моделей инфекционных заболеваний можно интерпретировать, как хронические формы заболевания. Поэтому поиск оптимальных возмущений, переводящих систему из одного состояния в другое, должен начинаться с поиска стационарных и периодических решений соответствующих моделей. Следовательно, актуальной является задача разработки технологии вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием, которой также посвящена диссертация.

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

Во введении описывается актуальность и цель исследований. Излагаются основные положения, выносимые на защиту, практическая и научная значимость работы и ее новизна.

В первой главе описываются 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 модель динамики экспериментальной инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ), и модель инфекции человека вирусами гепатита В, которые используются в качестве примеров для демонстрации разработанной технологии.

Вторая глава диссертации посвящена оптимальным возмущениям стационарных решений систем с запаздыванием. Предлагаются методы вычисления стационарных решений, анализа их устойчивости и исследования их зависимости от параметра модели, причем методы получения оценки устойчивости и зависимости от параметра имеют самостоятельный интерес. Вводится понятие оптимального возмущения стационарного решения системы с запаздыванием и предлагаются три метода его вычисления. Выполнена теоретическая оценка сложности каждого из трёх алгоритмов путём оценки главных членов числа арифметических операций. Выполнено сравнение практической эффективности алгоритмов на нескольких тестовых задачах с моделью ВЛХМ.

Третья глава диссертации посвящена оптимальным возмущениям периодических решений систем с запаздыванием. Предлагаются методы определения минимального периода, вычисления периодического решения и анализа его устойчивости. Вводится понятие оптимального возмущения периодического решения системы с запаздыванием и предлагаются два метода его вычисления.

В четвертой главе приводится описание пакета программ, в виде которого была реализована разработанная технология, и проводится сравнение разработанного пакета с близким по функционалу пакетом DDE-BIFTOOL.

Пятая глава посвящена результатам численных экспериментов с двумя рассматриваемыми моделями, полученным с помощью разработанных технологии и пакета программ. Продемонстрированы результаты вычисления стационарных решений этих моделей, исследования зависимости найденных стационарных решений и их устойчивости от параметров модели. Найдены области параметров моделей, при которых

у них есть свойства бистабильности и гистерезиса. Продемонстрированы результаты вычисления периодических решений моделей, соответствующих различным формам хронических заболеваний. Показана возможность перевода динамической системы, описываемой моделью, из неблагоприятного состояния в благоприятное с помощью оптимальных возмущений.

В заключение приведены основные результаты диссертационной работы.

Научная новизна заключается в том, что, во-первых, предложена технология, включающая в себя методы вычисления, анализа устойчивости, анализа зависимости от параметра стационарных решений системы с запаздыванием и вычисления и анализа устойчивости периодических решений таких систем. Во-вторых, впервые для систем с запаздыванием были введены понятия оптимальных возмущений стационарных и периодических решений и были предложены методы вычисления таких возмущений.

Следует отметить, что некоторые разработки автора могут иметь большое значение и в более широкой области исследования. В частности, хочется отметить предложенный метод численного получения алгебраической кривой.

Практическая и научная ценность работы. Научная ценность работы заключается в разработанной технологии, позволяющей вычислять стационарные и периодические решения моделей динамики инфекционных заболеваний и иммунного ответа, соответствующих хроническим формам заболеваний. Также разработанная технология позволяет вычислять оптимальные возмущения стационарных и периодических решений систем с запаздыванием. Практическая ценность работы заключается в разработке пакета программ, позволяющего выполнять анализ решений моделей динамики инфекционных заболеваний, представляющих собой системы с запаздыванием. Также практическая ценность заключается в предложенном подходе, реализованном в разработанных технологии и пакете программ, к анализу возможности построения эффективных терапий, основанных на оптимальных возмущениях.

Помимо этого разработанный пакет программ может быть успешно применен и в других областях, где возникают динамические системы с запаздыванием.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Обоснованность и достоверность результатов, полученных в диссертации, подтверждается строгим теоретическим анализом предложенных методов, а также

всесторонним численным исследованием этих методов на тестовых задачах с моделями математической иммунологии.

Замечания по работе

Работа Михаила Юрьевича не лишена некоторых незначительных огрехов.

1. В первой главе, например, на странице 12 стоило бы указать, почему из неотрицательности начального условия следует для данных систем неотрицательность решения.
2. Может быть для читателя, не знакомого с процедурой NSolve, стоило бы указать, что если для алгебраического уравнения (системы уравнений) нет решения в радикалах, то выдается численное решение.
3. При описании смысла формулы (2.22) произошла опечатка: вместо функций с ограниченной кусочно-непрерывной производной сказано, что допускаются кусочно-непрерывные функции. Как тогда интерпретировать квадрат производной в точках разрыва? Впрочем, для случая $\rho = 0$ такое допущение возможно.
4. Там же на стр. 31 сказано, что достаточно для гарантированного существования максимума достаточно полноты множества Q по соответствующей норме. При бесконечно-мерном банаховом пространстве единичная сфера полна, но не компактна. Фактически далее автор рассматривает линейные оболочки конечных наборов функций, так что сфера оказывается в конечном пространстве.
5. На стр. 57 видимо предполагается, что при $N_f = 1$ $L+t$ может принимать и отрицательные значения. Это не страшно, так как попадает тогда в область начального условия, но стоило бы о том сказать.

Общая оценка работы. Вышеуказанные замечания не снижают общей положительной оценки работы, которую можно охарактеризовать как прекрасное, законченное исследование, выполненное на высоком научном уровне. Результаты работы обладают научной новизной и большой научной и практической ценностью.

Научные положения и основные результаты диссертационной работы неоднократно докладывались на научных семинарах и международных и российских конференциях.

Результаты диссертации опубликованы в 25 работах, из них 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

опубликованы в научных изданиях, входящих в систему цитирования Web of Science или Scopus. Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

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

Официальный оппонент

Главный научный сотрудник ККПАЭ

НИЦ «Курчатовский институт»,

доктор физ.-мат. наук

Тел.: +7 (495) 196-9489

Gur.m@mail.ru



Гуревич Михаил Исаевич

12.09.2023

Подпись главного научного сотрудника ККПАЭ Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», доктора физ.-мат.наук Гуревича Михаила Исаевича заверяю

И.О. Главного ученого секретаря

НИЦ «Курчатовский институт»,

доктор военных наук



Чагрин Алексей Сергеевич

Адрес:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»),

123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

Телефон: +7 (499) 196-9539

Электронная почта: nrcki@nrcki.ru