

ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМУЩЕНИЯ СТАЦИОНАРНЫХ И ПЕРИОДИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ СИСТЕМ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ¹⁾

© 2024 г. Ю.М. Нечепуренко^{1,*}, М.Ю. Христиченко^{1,2}, Г.А. Бочаров^{1,3},
Д.С. Гребенников^{1,3}

¹119333 Москва, ул. Губкина, 8, Ин-т вычисл. математики им. Г.И. Марчука РАН, Россия

²123098 Москва, пл. Академика Курчатова, 1, НИЦ «Курчатовский институт», Россия

³119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, ПМГМУ, Россия

*e-mail: yumnech@yandex.ru

Поступила в редакцию —.—.2020 г.

Переработанный вариант —.—.2020 г.

Принята к публикации —.—.2020 г.

Данная работа посвящена оптимальным возмущениям стационарных и периодических решений систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, их вычислению и использованию в математической иммунологии. Кратко описываются необходимые для этого оригинальные методы вычисления самих стационарных и периодических решений и трассирования их по параметрам системы, и методы вычисления для этих решений оптимальных возмущений. Работа описанных методов демонстрируется на примере известной модели противовирусного иммунного ответа Марчука–Петрова со значениями параметров, отвечающими инфекции, вызванной вирусами гепатита В.

Библ. 43. Фиг. 19. Табл. 5.

Ключевые слова: дифференциальные уравнения с запаздыванием, стационарные решения, периодические решения, устойчивость, оптимальные возмущения, модель Марчука–Петрова, гепатит В.

DOI: заполняется редколлегией.

1. ВВЕДЕНИЕ

В основополагающих работах Г.И. Марчука [1, 2] было предложено использовать для исследования динамики инфекционных заболеваний и иммунного ответа модели, представляющие собой системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Такие модели нашли широкое применение в математической иммунологии [3].

Динамика инфекционных заболеваний человека чрезвычайно разнообразна и включает в себя различные хронические формы. Изучение закономерностей формирования хронических форм инфекционных заболеваний и разработка возможных подходов к их лечению являются одними из основных направлений исследований в математической иммунологии. В рамках моделей динамики инфекционных заболеваний, представляющих собой системы

¹⁾ Данное исследование совершено при поддержке гранта Российского Научного Фонда номер 22-11-00025.

дифференциальных уравнений с запаздыванием, хроническим формам соответствуют устойчивые стационарные и периодические решения с высокой концентрацией патогенов, а разработка терапий сводится к поиску многокомпонентных воздействий, выводящих модель из областей притяжения таких решений.

В некоторых случаях помимо устойчивого стационарного либо периодического решения с высокой концентрацией патогенов, у модели при тех же значениях параметров может быть устойчивое стационарное либо периодическое решение с низкой концентрацией патогенов. Такое решение соответствует состоянию выздоровевшего организма с иммунной памятью, которая поддерживается за счет антигенной стимуляции небольшой интенсивности. Говорят, что модель обладает свойством бистабильности (или мультистабильности), если устойчивых решений два (больше чем два) [4]. Для моделей обладающих свойством би- или мультистабильности при поиске многокомпонентных воздействий, выводящих модель из области притяжения решения, соответствующего хронической форме заболевания, ищут воздействия переводящие модель в окрестность решения, соответствующего состоянию здорового организма. Обычно такие воздействия ищут одним из трех способов. Первый способ заключается в использовании затратных методов анализа чувствительности на основе детерминированного или стохастического варьирования параметров модели [5, 6], второй — в решении задач оптимального управления [7–9], третий — в вычислении оптимальных возмущений начальных функций [10–12].

Оптимальные возмущения являются многокомпонентными воздействиями, вызывающими максимальный отклик, и позволяют переводить модель из одного устойчивого стационарного или периодического решения в другое. Оптимальные возмущения были впервые введены в рассмотрение в теории гидродинамической устойчивости для систем без запаздывания и широко используются для описания обходного сценария ламинарно–турбулентного перехода (см., например, работы [13–18] и их библиографии). Для устойчивых стационарных и периодических решений моделей, представляющих собой системы с запаздыванием, понятие оптимального возмущения было впервые предложено авторами данной работы в [10].

Анализ возможности построения терапий хронических заболеваний на основе оптимальных возмущений требует решения следующих задач:

- вычисление стационарных и периодических решений при фиксированном значении параметров модели;
- анализ устойчивости вычисленных стационарных и периодических решений;
- анализ зависимости стационарных и периодических решений и их устойчивости от параметров модели (бифуркационный анализ) для поиска областей в пространстве параметров, где модель обладает свойством би- или мультистабильности;
- вычисление оптимальных возмущений устойчивых стационарных и периодических решений, переводящих систему из одного устойчивого решения в другое.

Данная работа посвящена описанию предложенной и использованной авторами в работах [10–12, 19–28] технологии, включающей оригинальные численные методы решения всех перечисленных выше задач для систем дифференциальных уравнений с постоянными запаздываниями и реализованной в виде программного комплекса DEODAN (Delay Equations Optimal Disturbances ANalysis).

Предложенная технология была, в частности, применена к следующим известным моделям математической иммунологии:

- модели динамики инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита [29] (далее модель LCMV);
- модели динамики инфекции вирусом гепатита В, которая является калиброванной версией модели противовирусного иммунного ответа Марчука-Петрова [2, 30] (далее модель HBV);
- модели динамики инфекции, вызванной вирусами SARS-CoV-2 [31] (далее модель COVID-19).

Для этих моделей с помощью описываемой технологии были впервые вычислены стационарные и периодические решения, соответствующие хроническим формам заболевания различной тяжести. Показано, что модели HBV и LCMV обладают свойством бистабильности, а модель HBV обладает еще и свойством гистерезиса, то есть состояние этой модели при варьировании параметров может зависеть от предыстории изменения значений этих параметров. Было показано, что с помощью оптимальных возмущений можно выводить эти модели из областей притяжения устойчивых стационарных и периодических решений, соответствующих хроническим формам заболевания, и переходить в решения, соответствующее состоянию выздоровевшего организма. В данной работе мы продемонстрируем результаты применения описываемой технологии к модели HBV.

Работа имеет следующую структуру. В разделе 2 вводится в рассмотрение система дифференциальных уравнений с постоянными запаздываниями общего вида. В разделе 3 кратко описываются методы вычисления стационарных решений такой системы, анализа их устойчивости и анализа их зависимости от параметров системы. В разделе 4 кратко описаны методы вычисления периодических решений и анализа их устойчивости. В разделе 5 вводятся понятия оптимальных возмущений стационарных и периодических решений, и описываются методы их вычисления. В разделе 6 кратко описывается пакет программ DEODAN, в виде которого реализована предложенная технология. В разделе 7 приводятся и обсуждаются результаты анализа модели HBV. В разделе 8 подводятся итоги данной работы.

Всюду далее $[.]$ означает целую часть действительного числа, $\|.\|_2$ — вторую норму матрицы или вектора, I — единичную матрицу порядка, понятного из контекста, $\otimes$ — знак Кронекерова произведения.

2. СИСТЕМЫ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Системы дифференциальных уравнений с постоянными запаздываниями, которые в настоящее время широко используются в качестве моделей динамики инфекционных заболеваний и иммунного ответа, имеют вид

$$\frac{du}{dt}(t) = \mathcal{F}(u(t - \tau_0), \dots, u(t - \tau_q), \mathbf{p}), \quad (2.1)$$

где $\mathcal{F}(v_0, v_1, \dots, v_q, \mathbf{p})$ — рациональная n -компонентная векторная функция векторных аргументов $v_0, v_1, \dots, v_q$ и $\mathbf{p}$, $\tau_0 = 0, 0 < \tau_1 < \dots < \tau_q$ — запаздывания, а $\mathbf{p}$ — вектор параметров модели, определяющих скорости различных биологических процессов.

Пусть далее $C[t_1, t_2]$, где $t_1 < t_2$, означает линейное пространство непрерывных n -компонентных векторных функций вида

$$f : [t_1, t_2] \rightarrow \mathbf{R}^n$$

с кусочно-непрерывными производными, имеющими разрывы только первого рода. Через $\mathbf{R}_+$ будем обозначать множество вещественных неотрицательных чисел, а через $C_+[t_1, t_2]$ — подмножество неотрицательных функций из $C[t_1, t_2]$. Здесь и далее под неотрицательной векторной функцией мы будем понимать векторную функцию, компоненты которой принимают только неотрицательные значения. Будем предполагать, что при любой начальной функции $u^0 \in C_+[-\tau_q, 0]$ на любом конечном временном интервале $0 \leq t \leq t_{\max}$ решение задачи Коши для системы (2.1) существует, единственно и неотрицательно. А именно, найдется единственная функция $u \in C_+[-\tau_q, t_{\max}]$, которая удовлетворяет уравнению (2.1) при $0 < t < t_{\max}$ и совпадает с u^0 в интервале $-\tau_q \leq t \leq 0$.

Для численного интегрирования системы (2.1) будем использовать неявную схему второго порядка BDF2 [32]

$$\frac{1.5u_k - 2u_{k-1} + 0.5u_{k-2}}{\delta} = \mathcal{F}(u_k, u_{k-m_1}, \dots, u_{k-m_q}, \mathbf{p}), \quad k \geq 1, \quad (2.2)$$

на равномерной сетке

$$\{\delta k : k = -m_q + 1, -m_q + 2, \dots\}, \quad (2.3)$$

построенной в интервале $(-\tau_q, \infty)$ с шагом $\delta > 0$, где $m_j = \lceil \tau_j / \delta \rceil$ — дискретные аналоги запаздываний τ_j .

3. СТАЦИОНАРНЫЕ РЕШЕНИЯ СИСТЕМ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

3.1. Вычисление

Стационарные решения системы (2.1) при заданных значениях параметров являются решениями системы алгебраических уравнений

$$\mathcal{G}(u, \mathbf{p}) = \mathcal{F}(\underbrace{u, \dots, u}_{q+1}, \mathbf{p}) = 0, \quad (3.1)$$

где $\mathcal{F}$ — рациональная функция, фигурирующая в правой части системы уравнений (2.1). Будем предполагать, что при фиксированных значениях параметров, имеющих биологический смысл, адекватная модель инфекционного заболевания вида (2.1) может иметь лишь конечное число стационарных решений.

Для численного решения систем алгебраических уравнений в настоящее время используют методы вычислительной алгебры [33], которые также называют методами символьных вычислений. В частности такие методы реализованы в процедуре NSolve пакета Mathematica. Эта процедура основана на вычислении базиса Гребнера с использованием мономиального упорядочения и теоретически позволяет получить аппроксимацию решений произвольной системы алгебраических уравнений.

Из приближенных решений, полученных в результате применения процедуры NSolve к системе (3.1), отбираются вещественные неотрицательные. Если какое-либо из таких приближенных решений $u = \bar{u}$ имеет недостаточно малую невязку, то делается попытка уточнить его несколькими шагами метода ньютоновского типа:

$$\bar{u}^{new} = \bar{u} - \alpha \left(\frac{\partial \mathcal{G}}{\partial u}(\bar{u}, \mathbf{p}) \right)^{-1} \mathcal{G}(\bar{u}, \mathbf{p}),$$

где α — скалярный параметр, значение которого выбирается так, чтобы минимизировать невязку.

3.2. Анализ устойчивости

Пусть n -компонентный вектор $\bar{u}$ является стационарным решением системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом вида (2.1). Тогда рациональная функция $\mathcal{F}(v_0, v_1, \dots, v_q, \mathbf{p})$ непрерывно дифференцируема в окрестности $(\bar{u}, \bar{u}, \dots, \bar{u}, \mathbf{p})$ и анализ устойчивости этого стационарного решения сводится к анализу устойчивости нулевого решения, уравнений (2.1), линеаризованных относительно стационарного решения:

$$\frac{dw}{dt}(t) = \sum_{j=0}^q L_j w(t - \tau_j), \quad (3.2)$$

где

$$L_j = \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial v_j}(\bar{u}, \dots, \bar{u}, \mathbf{p})$$

являются постоянными квадратными матрицами порядка n , а w — отклонение от стационарного решения. Стационарное решение $\bar{u}$ асимптотически устойчиво, если любое решение вида

$$w(t) = \tilde{u} e^{\lambda t} \quad (3.3)$$

системы (3.2), где λ — комплексное число, а $\tilde{u}$ — постоянный n -компонентный ненулевой вектор, монотонно убывает при $t \rightarrow \infty$, то есть когда вещественная часть любого такого λ является отрицательной. Подставив (3.3) в (3.2), получим следующую нелинейную проблему собственных значений:

$$A(\lambda) \tilde{u} = 0, \quad (3.4)$$

где

$$A(\lambda) = \lambda I - \sum_{j=0}^q L_j e^{-\lambda \tau_j}.$$

Таким образом, исследование асимптотической устойчивости стационарного решения $\bar{u}$ сводится к решению нелинейной проблемы собственных значений (3.4) и проверке, что все найденные собственные значения лежат строго в левой полуплоскости.

Алгоритмы, позволяющие решить полную нелинейную проблему собственных значений вида (3.4), неизвестны. Более того, эта проблема имеет, вообще говоря, бесконечное число собственных значений. Однако, для анализа устойчивости стационарного решения достаточно вычислять несколько ведущих собственных значений этой проблемы. Эти ведущие собственные значения предлагается вычислять методом последовательных линейных проблем [34]. Для вычисления начальных приближений для этого метода, предполагая, что искомые собственные значения малы по абсолютной величине, исходная нелинейная проблема (3.4) аппроксимируется рациональной проблемой собственных значений для пучка

$$\tilde{A}(\mu) = \frac{1.5 - 2\mu^{-1} + 0.5\mu^{-2}}{\delta} I - \sum_{j=0}^q \mu^{-m_j} L_j,$$

которая, в свою очередь, сводится к полиномиальной. Здесь δ — положительный достаточно малый параметр аппроксимации, а $\mu = e^{\delta\lambda}$.

3.3. Исследование зависимости от параметра

Пусть в пространстве значений вектора параметров $\mathbf{p}$ задана некоторая гладкая рационально параметризуемая кривая $\mathbf{p}(s)$, не имеющая самопересечений. Через σ будем обозначать интервал варьирования параметра s , который будем предполагать замкнутым. Рассмотрим задачу нахождения стационарных решений системы (3.1) как однозначных функций параметра s . Введем обозначение $S(s, u) = \mathcal{G}(u, \mathbf{p}(s))$ и рассмотрим множество

$$\{(s, u) : S(s, u) = 0, s \in \sigma, u \geq 0\}. \quad (3.5)$$

Будем предполагать для простоты, что равенству

$$f(s, u) = \det \left(\frac{\partial S}{\partial u}(s, u) \right) = 0$$

может удовлетворять лишь конечное число точек множества (3.5). Задача состоит в том, чтобы разбить это множество на подмножества вида

$$C = \{(s, u(s)) : s \in \sigma_C\}, \quad (3.6)$$

на которых $f(s, u) \neq 0$ и, следовательно, справедливо равенство

$$\frac{du}{ds} = - \left(\frac{\partial S}{\partial u} \right)^{-1} \frac{\partial S}{\partial s}, \quad (3.7)$$

и точки, в которых $f(s, u) = 0$. Здесь $u(s)$ — однозначная неотрицательная вещественно-аналитическая функция переменного s , определенная в некотором подинтервале $\sigma_C \subset \sigma$.

Построение подмножеств вида (3.6) начинается с вычисления полных наборов

$$\mathcal{U}(s^k) = \{u_j^k : j = 1, \dots, d^k\}, \quad (3.8)$$

попарно различных неотрицательных решений системы $S(s, u) = 0$ в узлах сетки $s^1 < \dots < s^N$, заданной в интервале σ . Здесь s^1 — начало интервала σ , а s^N — конец, d^k — число попарно различных решений системы (3.1), найденных методом, описанным в подразделе 3.1. Будем предполагать, что сетка по s выбрана настолько мелкой, что каждое из подмножеств вида (3.6), которые необходимо построить, содержит хотя бы одну точку вида (s^k, u_j^k) . Кроме того, будем предполагать, что во всех таких точках $f(s, u) \neq 0$.

Найденные наборы вида (3.8) соединяются с использованием стандартной процедуры численного интегрирования ode45, основанной на методах Рунге-Кутты [36]. Эта процедура применяется для трассирования стационарных решений по параметру из точек (s_k, u_j^k) ($k = 1, \dots, N - 1$) в направлении возрастания значений параметра путем численного решения задач Коши для системы (3.7) с начальными значениями $u(s_k) = u_j^k$. Интегрирование останавливается, если параметр достигает заданного финального значения s_{k+1} , либо, если в процессе интегрирования обнаруживается, что $f(s, u(s)) = 0$ на траектории интегрирования. Затем используется оригинальная процедура уточнения одного числового множества другим для установления соответствия между конечными точками траекторий, достигших финальных значений параметра, и стационарными точками, найденными методом вычислительной алгебры при тех же значениях параметра. После этого, задачи Коши решаются для системы (3.7) в направлении убывания значений параметра из точек (s_k, u_j^k) , до которых не дошла ни одна из траекторий. В заключение, траектории построенные в интервалах между соседними узлами склеиваются в подмножества вида (3.6).

4. ПЕРИОДИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ СИСТЕМ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

4.1. Вычисление

Из теории бифуркационного анализа [37] нелинейных динамических систем, зависящих от параметра, известно, что если система, линеаризованная относительно одного из стационарных решений, имеет комплексно-сопряженную пару ведущих (с максимальной вещественной частью) собственных значений с ненулевыми мнимыми частями, которая с ростом значения параметра переходит из левой полуплоскости в правую, то стационарное решение теряет устойчивость и значение параметра, при котором происходит потеря устойчивости называется точкой бифуркации Андронова-Хопфа. Причем при значении параметра, большем чем точка бифуркации может появиться устойчивое периодическое решение. Поэтому периодическое решение ищется в окрестности каждого неустойчивого стационарного решения, линеаризованная относительно которого система имеет ведущее собственное значение с ненулевой мнимой частью.

Предлагаемый метод вычисления периодического решения применяется к системе (2.2) для вычисления его приближенных значений в первых m_q узлах сетки (2.3) и его приближенного наименьшего сеточного периода K . Точность найденного приближенного периодического решения и его наименьшего сеточного периода оценивается с помощью следующего

функционала невязки:

$$\frac{\left(\sum_{k=-m_q+1}^0 h_k \|D(u_{K+k} - u_k)\|_2^2 dt \right)^{1/2}}{\left(\sum_{k=-m_q+1}^0 h_k \|Du_k\|_2^2 dt \right)^{1/2}}, \quad (4.1)$$

где $h_{-m_q+1} = h_0 = \delta/2$ и $h_k = \delta$ при $-m_q + 2 \leq k \leq 1$, а D — диагональная матрица n -го порядка, диагональными элементами которой являются величины, обратные компонентам вектора стационарного решения $\bar{u}$, в окрестности которого ищется периодическое решение. Метод состоит из трех этапов.

Первый этап заключается в вычислении приближенного периодического решения методом установления. В качестве начальной выбирается сеточная функция

$$u_k = \bar{u} + \xi \text{Real}(\mu^k z), \quad k = -m_q + 1, \dots, 0, \quad (4.2)$$

где $\mu = e^{\delta\lambda}$, λ — ведущее собственное значение системы, линеаризованной относительно стационарного решения $\bar{u}$, z — отвечающий этому собственному значению нормированный собственный вектор, ξ — некоторая положительная величина (параметр метода). В качестве начального приближения наименьшего сеточного периода выбирается $K = \lceil 2\pi/|\text{Imag}(\lambda)\delta| \rceil$. Метод установления состоит из подэтапов, каждый из которых представляет собой интегрирование системы (2.2) на $N_e K$ шагов (N_e — натуральное число, параметр метода). Работа метода установления продолжается до тех пор пока либо не будет достигнуто некоторое заданное максимальное число подэтапов $N_{f, \max}$ (натуральное число, параметр метода), либо пока абсолютная величина относительного изменения за один подэтап вариации некоторой компоненты вектора u (далее будем обозначать ее через V), то есть величина

$$\frac{|\text{var}V_i - \text{var}V_{i-1}|}{\text{var}V_i}$$

не станет меньше чем некоторая положительная величина θ_V (параметр метода), где $\text{var}V_i$ — разность между максимальным и минимальным значениями V на i -ом подэтапе. Будем предполагать, что всего выполнено N_f подэтапов метода установления, то есть решение рассчитано во всех узлах сетки (2.3) вплоть до узла с номером $N_f N_e K$.

На втором этапе оценивается наименьший сеточный период приближенного периодического решения. Этот этап состоит из трех подэтапов. Первый подэтап заключается в сокращении слева интервала $[(N_f - 1)N_e K, N_f N_e K]$ таким образом, чтобы длина полученного интервала $[L, N_f N_e K]$ была приближенным сеточным периодом, при котором невязка приближенного периодического решения была минимальной. На втором подэтапе наименьший сеточный период оценивается на основе разложения решения в дискретный ряд Фурье. Приближенный наименьший сеточный период полагается равным наименьшему общему сеточному периоду гармоник, с абсолютными величинами коэффициентов не меньшими заданной пороговой величины (параметр метода), умноженной на максимальную из абсолютных величин коэффициентов гармоник. На третьем подэтапе найденный приближенный наименьший сеточный период корректируется путем минимизации невязки (4.1) при небольшом варьировании этого сеточного периода.

Третий этап заключается в попеременном уточнении начальных значений приближенной периодической сеточной функции и ее приближенного наименьшего сеточного периода, полученных в результате первых двух этапов. Сначала, при фиксированном наименьшем сеточном периоде K выполняется один шаг метода ньютоновского типа, предназначенного для решения уравнения

$$G(y_0; K) = y_K - y_0 = 0$$

относительно y_0 , где

$$y_K = (H \otimes D)x_K, \quad x_K = (u_K^T, u_{K-1}^T, \dots, u_{K-m_q+1}^T)^T, \quad H = \text{diag}(\delta/2, \delta, \dots, \delta, \delta/2),$$

а x_K находится путем решения задачи Коши для системы (2.2) с начальным значением x_0 . После этого корректируется наименьший сеточный период как это делалось на втором этапе. Затем снова делается шаг метода ньютоновского типа и так далее. Итерационный процесс останавливается, если норма невязки $\|G(y_0^{new}; K^{new})\|_2 / \|y_0\|_2$ не превосходит заданного значения tol_{NM} либо если выполнено некоторое заданное максимальное число шагов N_{NM} (параметры метода).

Шаг метода ньютоновского типа имеет следующий вид:

$$y_0^{new} = y_0 - \alpha \Delta,$$

где

$$\Delta = J^{-1}G(y_0; K), \quad J = \frac{\partial G}{\partial y_0}(y_0; K),$$

а α — скалярный параметр, значение которого выбирается так, чтобы минимизировать $\|G(y_0^{new}; K)\|_2$. Ньютоновский шаг Δ вычисляется путем решения системы линейных уравнений с матрицей Якоби J и правой частью $G(y_0; K)$ методом GMRES с заданными максимальным числом шагов N_{LS} и пороговым отношением нормы невязки системы к норме ее правой части tol_{LS} (параметры метода). Сама матрица Якоби при этом не вычисляется, а используется приближенное умножение ее на заданный вектор на основе направленной разности.

4.2. Анализ устойчивости

Пусть непрерывно дифференцируемая векторная функция ϕ является периодическим решением системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом вида (2.1) и функция $\mathcal{F}(v_0, v_1, \dots, v_q, \mathbf{p})$ непрерывно дифференцируема в окрестности $(\phi(t), \phi(t - \tau_1), \dots, \phi(t - \tau_q), \mathbf{p})$ при любом фиксированном t из интервала $0 \leq t \leq T$, где T — наименьший период функции ϕ . Анализ устойчивости заданного периодического решения сводится к исследованию устойчивости непрерывных решений линеаризованных уравнений

$$\frac{dw}{dt}(t) = \sum_{j=0}^q L_j(t)w(t - \tau_j), \quad (4.3)$$

где

$$L_j(t) = \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial v_j}(\phi(t - \tau_0), \dots, \phi(t - \tau_q), \mathbf{p})$$

являются квадратными матрицами порядка n , периодически зависящими от t с периодом T .

Согласно теории устойчивости периодических решений систем с запаздыванием [38] устойчивость периодического решения определяется спектром оператора монодромии M системы (4.3). Так как система (2.1) является автономной, у оператора монодромии M имеется собственное значение, равное единице. Если это собственное значение является простым и единственным собственным значением, по модулю равным 1, а все остальные собственные значения лежат внутри единичного круга, то периодическое решение является асимптотически орбитально устойчивым. Таким образом, исследование асимптотической орбитальной устойчивости периодического решения $\phi(t)$ сводится к вычислению собственных значений оператора монодромии 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. Для этого мы дискретизируем систему (4.3) с помощью неявной схемы BDF2 (2.2). После дискретизации и несложных преобразований эта система принимает вид:

$$x_k = M_k x_{k-1}, \quad (4.4)$$

где

$$x_k = \begin{pmatrix} w_k \\ \vdots \\ w_{k-m_q+1} \end{pmatrix}, \quad M_k = \begin{pmatrix} M_{11}^{(k)} & \dots & M_{1m_q}^{(k)} \\ \vdots & & \vdots \\ M_{m_q1}^{(k)} & \dots & M_{m_qm_q}^{(k)} \end{pmatrix}. \quad (4.5)$$

Матрица M_k в (4.5) является блочной, блочного порядка m_q с блоками порядка n . Все блоки этой матрицы нулевые, кроме поддиагональных блоков $M_{j+1,j}^{(k)} = I$ ($j = 1, \dots, m_q - 1$) и $q + 2$ блоков $M_{11}^{(k)}, M_{12}^{(k)}, M_{1m_q}^{(k)}, j = 1, \dots, q$, стоящих в первой блочной строке.

Сеточным аналогом оператора монодромии является матричное произведение

$$\Pi_K = M_K \dots M_2 M_1, \quad (4.6)$$

где $K = [T/\delta]$, а T — наименьший период рассматриваемого приближенного периодического решения ϕ . Так как значения m_q и K растут при уменьшении шага сетки δ как $O(1/\delta)$, затраты на вычисление матрицы Π_K будут значительно расти при уменьшении δ . Поэтому для вычисления собственных значений матрицы Π_K , которые являются приближенными собственными значениями оператора монодромии, предпочтительней использовать методы, которые не требуют в своей схеме явный вид матрицы, а используют только умножение матрицы на вектор. В качестве такого метода предлагается использовать метод Стюарта [39], позволяющий вычислять заданное число максимальных по абсолютной величине собственных значений.

5. ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМУЩЕНИЯ ДЛЯ СИСТЕМ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

5.1. Определение

Под оптимальным возмущением понимается решение линеаризованных уравнений рас пространения возмущений, на котором достигается максимальная амплификация (подскок)

нормы решения по сравнению с ее начальным значением. Для формального определения оптимальных возмущений стационарных и периодических решений систем с запаздыванием введем семейство локальных норм в момент времени t для векторов переменных уравнений (3.2) и (4.3):

$$\|w\|_{D,\rho,t} = \left(\int_{t-\tau_q}^t \left(\|Dw(\xi)\|_2^2 + \rho \left\| D \frac{dw}{d\xi}(\xi) \right\|_2^2 \right) d\xi \right)^{1/2}, \quad (5.1)$$

где D — заданная положительно определенная диагональная матрица порядка n , ρ — неотрицательный параметр. Далее для краткости мы будем называть (5.1) L_2 -нормой при $\rho = 0$ и W_2^1 -нормой при $\rho = 1$.

Под оптимальным возмущением $w_{\text{opt}}(t)$ устойчивого стационарного решения $\bar{u}$ будем понимать решение линеаризованной системы (3.2), обеспечивающее максимальную амплификацию локальной нормы (5.1) возмущения по сравнению с ее начальным значением, то есть такое решение $w(t)$, на котором достигается максимум величины

$$\max_{t \geq 0} \frac{\|w\|_{D,\rho,t}}{\|w\|_{D,\rho,0}}. \quad (5.2)$$

В отличие от максимальной амплификации локальной нормы возмущения устойчивого стационарного решения, максимальная амплификация локальной нормы возмущения устойчивого периодического решения, вообще говоря, не достигает своего максимума при конечном t , поскольку 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 вводится понятие возмущения, оптимального в заданный момент времени. Если этот момент времени понятен из контекста либо его значение не принципиально, то такое возмущение мы будем называть оптимальным, не указывая в какой момент времени оно является оптимальным.

Под возмущением устойчивого периодического решения системы (2.1), оптимальным в момент времени $t_* \geq 0$, понимается решение линеаризованной системы (4.3), на котором достигается максимальная амплификация локальной нормы (5.1) решения в момент времени t_* по сравнению с ее начальным значением, то есть такое ненулевое решение $w(t) = w_{\text{opt},t_*}(t)$, на котором достигается максимум величины

$$\frac{\|w\|_{D,\rho,t_*}}{\|w\|_{D,\rho,0}}. \quad (5.3)$$

Оптимальное возмущение стационарного или периодического решения по определению является некоторым решением линейной системы (3.2) или линейной системы (4.3) соответственно и, следовательно, полностью определяется своим значением в интервале $-\tau_q \leq t \leq 0$. Поэтому, при построении оптимального возмущения наряду с выбором нормы, в которой проводится оптимизация, принципиальным является вопрос о том, из какого пространства функций, заданных в интервале $-\tau_q \leq t \leq 0$, мы берем начальные функции. Это пространство функций $[-\tau_q, 0] \rightarrow \mathbf{R}^n$ мы далее будем обозначать через $\mathcal{Q}$. В качестве $\mathcal{Q}$ будем выбирать линейную оболочку конечного набора базисных функций, что гарантирует существование максимума величин (5.2) и (5.3).

Начальные функции найденных оптимальных возмущений мы будем нормировать в локальной L_2 -норме и использовать для возмущения начальных функций соответствующих стационарных и периодических решений исходной нелинейной системы (2.1), выбирая

$$u(t) = \bar{u} + \varepsilon \tilde{w}_{\text{opt}}(t) \quad (5.4)$$

при $-\tau_q \leq t \leq 0$ в случае стационарного решения и

$$u(t) = \phi(t) + \varepsilon \tilde{w}_{\text{opt}, t_*}(t) \quad (5.5)$$

в случае периодического решения. Здесь $\tilde{w}_{\text{opt}}(t)$ и $\tilde{w}_{\text{opt}, t_*}(t)$ означают нормированные оптимальные возмущения стационарного и периодического решения соответственно, а ε — вещественный параметр. Варьируя абсолютную величину этого параметра, можно увеличивать или уменьшать начальное возмущение. В зависимости же от его знака, заданная компонента решения при $t = 0$ либо начинает возрастать, либо убывать с ростом t по сравнению с той же компонентой невозмущенного решения.

5.2. Методы вычисления

Для вычисления оптимального возмущения в рамках предложенных методов линейная система (3.2) и линейная система (4.3) дискретизируются с помощью схемы BDF2 (2.2) на сетке (2.3). Полученные после дискретизации системы могут быть записаны в виде (4.4), (4.5) причем, в случае стационарного решения матрица $M_k \equiv M$.

Сеточный аналог локальной нормы (5.1) определим следующим образом:

$$\|Hx_k\|_2, \quad (5.6)$$

где $H = P \otimes D$, P — верхний треугольный фактор разложения Холецкого матрицы

$$\frac{1}{\delta} \begin{pmatrix} \delta^2/2 + \rho & -\rho & & & & \\ -\rho & \delta^2 + 2\rho & -\rho & & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & & \\ & & -\rho & \delta^2 + 2\rho & -\rho & \\ & & & -\rho & \delta^2/2 + \rho \end{pmatrix}$$

порядка m_q .

Тогда, сеточным аналогом максимальной амплификации нормы возмущения в фиксированный момент времени $t = \delta k$ будет

$$\Gamma_k = \max_{x_0 \in \text{span}(Q) \setminus \{0\}} \frac{\|H\Pi_k x_0\|_2}{\|Hx_0\|_2}. \quad (5.7)$$

Здесь Q — матрица, столбцы которой образуют базис в сеточном аналоге подпространства Q , $\text{span}(Q)$ означает линейную оболочку столбцов матрицы Q , а Π_k матричное произведение (4.6). После несложных преобразований эту формулу можно привести к следующему виду:

$$\Gamma_k = \|A_k\|_2,$$

где

$$A_k = H\Pi_k Q \tilde{R}^{-1}, \quad (5.8)$$

а $\tilde{R}^{-1}$ — треугольная матрица фигурирующая в QR-разложении $HQ = \tilde{Q}\tilde{R}$.

Для вычисления оптимальных возмущений стационарных решений было предложено три метода: базовый метод, модификация базового метода и метод последовательной максимизации. В рамках первых двух методов сначала вычисляется k_{opt} , при котором достигается максимум величины Γ_k , а потом вычисляется начальное значение x_0^{opt} сеточного аналога оптимального возмущения по формуле $x_0^{\text{opt}} = Q\tilde{R}^{-1}\eta^{\text{opt}}$, где η^{opt} — правый сингулярный вектор матрицы $A_{k_{\text{opt}}}$, отвечающий ее максимальному сингулярному числу. Причем, в базовом методе для k от 1 до достаточно большого k_{max} (параметр алгоритма) по формулам $B_0 = Q\tilde{R}^{-1}$, $B_k = MB_{k-1}$ последовательно вычисляются матрицы B_k с одновременным вычислением матриц $A_k = HB_k$ и их вторых норм. Правый сингулярный вектор η^{opt} вычисляется на основе сингулярного разложения матрицы $A_{k_{\text{opt}}}$ [40]. В модификации базового метода нормы матриц A_k и правый сингулярный вектор η^{opt} матрицы $A_{k_{\text{opt}}}$ вычисляются с помощью метода Ланцоша [41] без формирования соответствующих матриц.

Метод последовательной максимизации представляет собой итерационный процесс, каждая итерация которого состоит из максимизации $\|A_k\eta\|_2$ сначала методом Ланцоша по η при фиксированном k и условии $\|\eta\|_2 = 1$ (ищется правый сингулярный вектор матрицы A_k , отвечающий ее максимальному сингулярному числу), затем по k при фиксированном η (последовательно вычисляются векторы η_k по формулам $\eta_0 = Q\tilde{R}^{-1}\eta$, $\eta_k = M\eta_{k-1}$ и находится k , при котором $\|H\eta_k\|_2$ достигает максимума).

Для вычисления возмущения периодического решения, оптимального в заданный момент времени, было предложено два метода, аналогичных базовому методу и его модификации, предложенных для вычисления оптимальных возмущений стационарных решений. В базовом методе начальное значение сеточного аналога возмущения, оптимального в заданном узле k , вычисляется путем вычисления матрицы (5.8), где сомножители матричного произведения (4.6) зависят от k , и вычисления на основе сингулярного разложения ее правого сингулярного вектора, отвечающего максимальному сингулярному числу. В модификации базового метода правый сингулярный вектор, отвечающий максимальному сингулярному числу матрицы (5.8), вычисляется с помощью метода Ланцоша без формирования этой матрицы.

6. ПАКЕТ ПРОГРАММ DEODAN

Описанная технология вычисления и анализа стационарных и периодических решений систем с запаздыванием, и вычисления для них оптимальных возмущений была реализована в виде пакета программ DEODAN (Delay Equations Optimal Disturbances ANalysis). Этот пакет разработан в среде MATLAB и состоит из двух типов функций: модельно независимых и модельно зависимых. Модельно независимые функции применимы к любой системе вида (2.1) и решают для такой системы следующие задачи:

Solver: решение задачи Коши;

SComputation: вычисление стационарных решений;

SStability: анализ устойчивости стационарного решения;

Stracing: анализ зависимости стационарных решения от параметра;

SOptDistComputation: вычисление оптимального возмущения стационарного решения;

PComputation: вычисление периодического решения;

PStability: анализ устойчивости периодического решения;

POptDistComputation: вычисление оптимального возмущения периодического решения.

Для анализа конкретной модели при помощи модельно независимых функций пользователю необходимо создать модельно зависимые функции, в том числе, вызывающие модельно независимые функции. В начале каждой такой модельно зависящей функции задаются параметры соответствующих модельно независимых функций. В название модельно зависимой функции входит после нижнего подчеркивания название модели, для анализа которой эта функция предназначена. Список модельно зависимых функций и их назначение приведен ниже:

GetPar_*: задание значений параметров модели;
RHS_*: задание правой части уравнений модели;
LatexNames_*: задание названия параметров модели в формате LaTeX;
INTEGR_*: численное решение задачи Коши;
SAnalysis_*: вычисление и анализ устойчивости стационарных решений модели при фиксированных значениях параметров модели;
STrace_*: анализ зависимости стационарных решений и их устойчивости от параметров модели;
SOptDist_*: вычисление оптимальных возмущений для заданного устойчивого стационарного решения модели;
PAnalysis_*: вычисление и анализ устойчивости периодического решения модели при фиксированных значениях параметров модели;
POptDist_*: вычисление оптимальных возмущений для заданного устойчивого периодического решения модели.

Пакет DEODAN является открытым пакетом. Его последнюю версию можно скачать по ссылке <https://github.com/khristichenko-myu/DEODAN> и использовать не только в среде MATLAB, но и в среде Octave.

7. РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном разделе приведены результаты анализа математической модели противовирусного иммунного ответа Марчука–Петрова, детально описанной в работах [2, 30], со значениями параметров, отвечающими инфекции человека вирусами гепатита В. Модель представляет собой систему, состоящую из десяти дифференциальных уравнений с пятью постоянными

запаздываниями:

$$\begin{aligned}
1) \quad \frac{d}{dt}V_f(t) &= \nu C_V(t) + nb_{CE}C_V(t)E(t) - \gamma_{VF}V_f(t)F(t) - \\
&\quad - \gamma_{VM}V_f(t) - \gamma_{VC}V_f(t) [C^0 - C_V(t) - m(t)], \\
2) \quad \frac{d}{dt}C_V(t) &= \sigma V_f(t) [C^0 - C_V(t) - m(t)] - \\
&\quad - b_{CE}C_V(t)E(t) - b_mC_V(t), \\
3) \quad \frac{d}{dt}m(t) &= b_{CE}C_V(t)E(t) + b_mC_V(t) - \alpha_m m(t), \\
4) \quad \frac{d}{dt}M_V(t) &= \gamma_{MV}M^0V_f(t) - \alpha_M M_V(t), \\
5) \quad \frac{d}{dt}H_E(t) &= b_H^E[\xi(m)\rho_H^E M_V(t - \tau_H^E)H_E(t - \tau_H^E) - \\
&\quad - M_V(t)H_E(t)] - b_p^{H_E}M_V(t)H_E(t)E(t) + \\
&\quad + \alpha_H^E(H_E^0 - H_E(t)), \\
6) \quad \frac{d}{dt}E(t) &= b_p^E[\xi(m)\rho_E M_V(t - \tau_E)H_E(t - \tau_E)E(t - \tau_E) - \\
&\quad - M_V(t)H_E(t)E(t)] - \\
&\quad - b_{EC}C_V(t)E(t) + \alpha_E(E^0 - E(t)), \\
7) \quad \frac{d}{dt}H_B(t) &= b_H^B[\xi(m)\rho_H^B M_V(t - \tau_H^B)H_B(t - \tau_H^B) - \\
&\quad - M_V(t)H_B(t)] - b_p^{H_B}M_V(t)H_B(t)B(t) + \\
&\quad + \alpha_H^B(H_B^0 - H_B(t)), \\
8) \quad \frac{d}{dt}B(t) &= b_p^B[\xi(m)\rho_B M_V(t - \tau_B)H_B(t - \tau_B)B(t - \tau_B) - \\
&\quad - M_V(t)H_B(t)B(t)] + \alpha_B(B^0 - B(t)), \\
9) \quad \frac{d}{dt}P(t) &= b_p^P\xi(m)\rho_P M_V(t - \tau_P)H_B(t - \tau_P)B(t - \tau_P) + \\
&\quad + \alpha_P(P^0 - P(t)), \\
10) \quad \frac{d}{dt}F(t) &= \rho_F P(t) - \gamma_{FV}F(t)V_f(t) - \alpha_F F(t),
\end{aligned} \tag{7.1}$$

где $\xi(m) = 1 - m/C^0$. Обозначив вектор переменных системы (7.1) через $u(t)$ и переобозначив запаздывания следующим образом

$$\tau_1 = \tau_H^B, \tau_2 = \tau_H^E, \tau_3 = \tau_E, \tau_4 = \tau_B, \tau_5 = \tau_P,$$

при котором будут справедливы неравенства $\tau_1 < \dots < \tau_5$, эту систему можно записать в виде (2.1) с $n = 10$ и $q = 5$.

Уравнения (7.1) описывают изменения во времени концентраций следующих популяций: вирусных частиц V_f ; зараженных вирусами клеток органа-мишени C_V ; разрушенных клеток органа-мишени m ; антигенпрезентирующих клеток (макрофагов) M_V ; $CD4^+$ Т-лимфоцитов

— помощников клеточного иммунитета (Th1) H_E ; $CD4^+$ Т-лимфоцитов — помощников гуморального иммунитета (Th2) H_B ; $CD8^+$ Т-лимфоцитов — киллеров E , уничтожающих зараженные вирусами клетки; В-лимфоцитов B ; плазматических клеток P , производящих антитела; антител F , нейтрализующих вирусы. Для переменных используются следующие размерности: для V_f — частицы/мл, для F — молекулы/мл, а для остальных переменных — клетки/мл.

Модель состоит из четырех блоков уравнений: блока, описывающего процессы развития инфекции, протекающие в органе-мишени (уравнения 1—3), блока, описывающего врожденный иммунитет (уравнение 4), блока, описывающего Т-клеточный иммунный ответ (уравнения 5 и 6), и блока, описывающего гуморальный иммунитет (уравнения 7—10). Биологический смысл всех параметров модели и их референтные значения, отвечающие динамике острого гепатита В, приведены в работе [42]. Далее эти значения параметров будем называть базовыми. В табл. 1 приведены базовые значения и биологический смысл тех параметров модели, значения которых изменялись в ходе описанных ниже численных экспериментов. Далее для краткости размерность параметров опускается.

Таблица 1. Параметры модели (7.1), значения которых изменялись в ходе численных экспериментов.

Параметр	Биологический смысл	Референтное значение
ρ_F	Скорость синтеза антител плазматическими клетками	$1.7 \cdot 10^8$ (молекул/клеток) $\cdot$ сут $^{-1}$
b_m	Скорость разрушения зараженных гепатоцитов вследствие цитопатичности вирусов	0.068 сут $^{-1}$
ν	Скорость секреции вирусных частиц зараженными гепатоцитами	83 частиц/клетку $\cdot$ сут $^{-1}$
γ_{MV}	Скорость антигенной стимуляции макрофагов	$1.6 \cdot 10^{-11}$ (мл/клеток) $\cdot$ сут $^{-1}$
b_{CE}	Скорость разрушения зараженных гепатоцитов Т-лимфоцитами-эффекторами	$1.1 \cdot 10^{-6}$ (мл/частиц) $\cdot$ сут $^{-1}$
b_p^E	Скорость стимуляции Т-лимфоцитов-эффекторов	$1.5 \cdot 10^{-8}$ (мл/клеток) $^2 \cdot$ сут $^{-1}$
γ_{VF}	Скорость нейтрализации вирусных частиц антителами	$5.0 \cdot 10^{-10}$ (мл/частиц) $\cdot$ сут $^{-1}$
b_p^B	Скорость b_p^B стимуляции В-лимфоцитов в описании процесса пролиферации	$2.2 \cdot 10^{-9}$ (мл/клеток) $^2 \cdot$ сут $^{-1}$
b_H^B	Скорость стимуляции Т-лимфоцитов помощников гуморального иммунитета	$4.5 \cdot 10^{-5}$ (мл/клеток) $\cdot$ сут $^{-1}$

С помощью описанной в предыдущих разделах вычислительной технологии в работах [23, 25, 26] были впервые вычислены устойчивые стационарные и периодические решения модели Марчука–Петрова, соответствующие хроническим формам гепатита В различной тяжести. Установлены свойства бистабильности и гистерезиса. В работах [27, 28] для этой модели была впервые показана возможность выхода из области притяжения устойчивого стационарного и периодического решения с помощью оптимального возмущения. Ниже дается краткий обзор этих результатов.

7.1. Типичные периодические решения

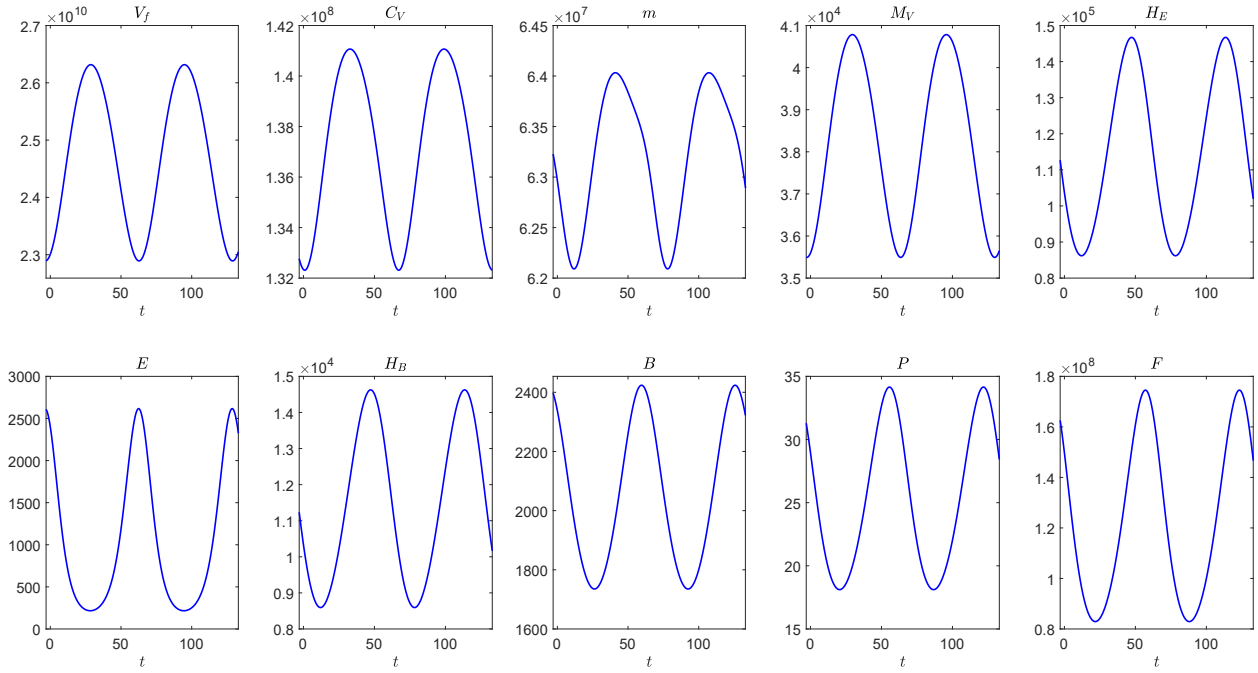
В этом подразделе демонстрируются взятые из работы [23] результаты вычисления типичных устойчивых периодических решений модели Марчука–Петрова. Для этого сначала с помощью методов, описанных в разделе 3, были вычислены все стационарные решения и исследована их устойчивость при трех различных наборах значений параметров модели, которые будут называться далее наборами (а), (б) и (с). Набор (а) состоит из базовых значений за исключением значений параметров γ_{MV} , b_p^E , b_p^B , которые были выбраны равными $3.09 \cdot 10^{-12}$, $7.23 \cdot 10^{-10}$, $1.38 \cdot 10^{-11}$, соответственно. Набор (б) состоит из тех же значений параметров, что и набор (а), за исключением параметра b_H^B , который был выбран равным $8.31 \cdot 10^{-6}$. Набор (с) состоит из тех же значений параметров, что и набор (б), за исключением параметра γ_{MV} , который был выбран равным $1.66 \cdot 10^{-9}$. Для каждого из трех наборов система имеет два стационарных решения, которые далее будем обозначать цифрами I и II. Решение I является тривиальным и одинаково во всех трех случаях. Округленные значения переменных в стационарных решениях и ведущие собственные значения λ линеаризованных относительно этих решений систем, представлены в табл. 2. Так как ведущие собственные значения для стационарных решений IIa, IIb, IIc имеют мнимые части, отличные от нуля, то в окрестности этих решений могут быть периодические решения.

С помощью методов, описанных в разделе 4, для наборов (а), (б), (с) были вычислены устойчивые периодические решения в окрестности стационарных решений IIa, IIb, IIc соответственно. Наименьшие периоды этих решений $T_a = 66.19$, $T_b = 391.54$ и $T_c = 840.08$. На фиг. 1—3 изображены эти периодические решения.

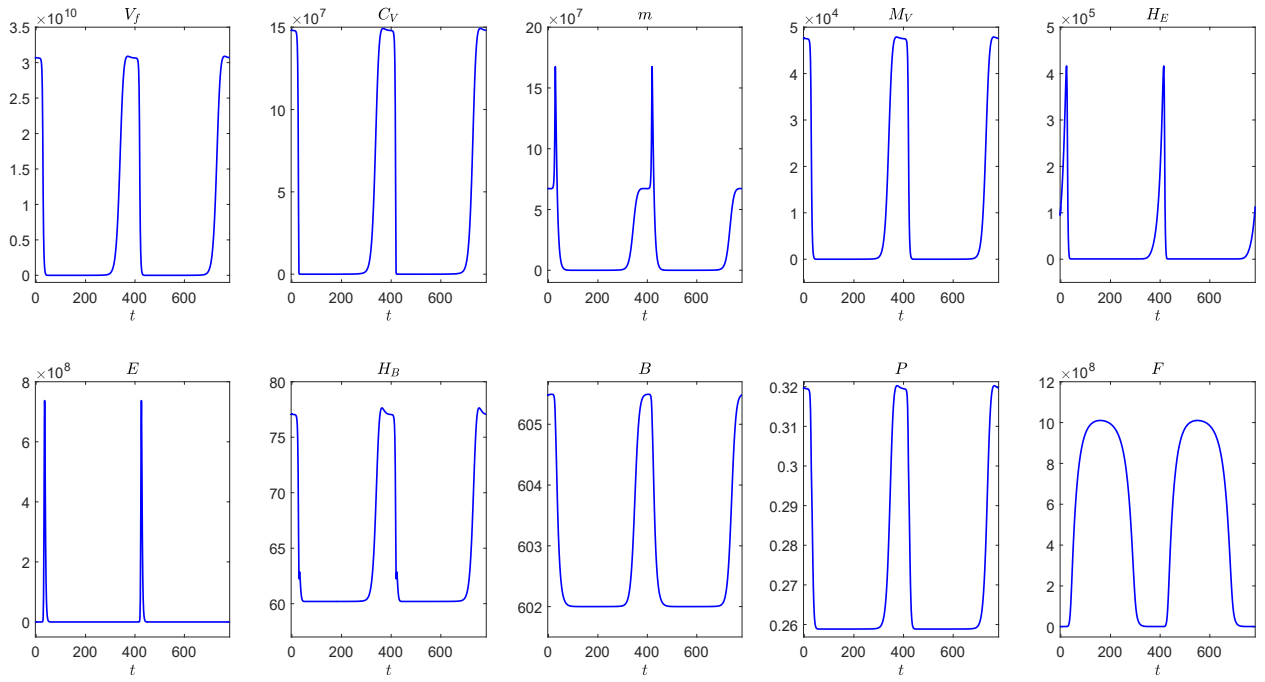
Периодическое решение, изображенное на фиг. 1, соответствует набору параметров, отвечающему слабому иммунному ответу. Периодическое решение, изображенное на фиг. 2, характеризуется большой амплитудой колебаний вирусной нагрузки и значительным поражением печени. Это решение отвечает случаю ослабленного гуморального иммунного ответа. Периодическое решение, изображенное на фиг. 3, характеризуется меньшей вирусной нагрузкой и меньшим поражением печени, что является следствием того, что значения параметров модели соответствуют более низкому порогу активации для антиген–презентирующих макрофагов.

Таблица 2. Значения переменных в стационарных решениях.

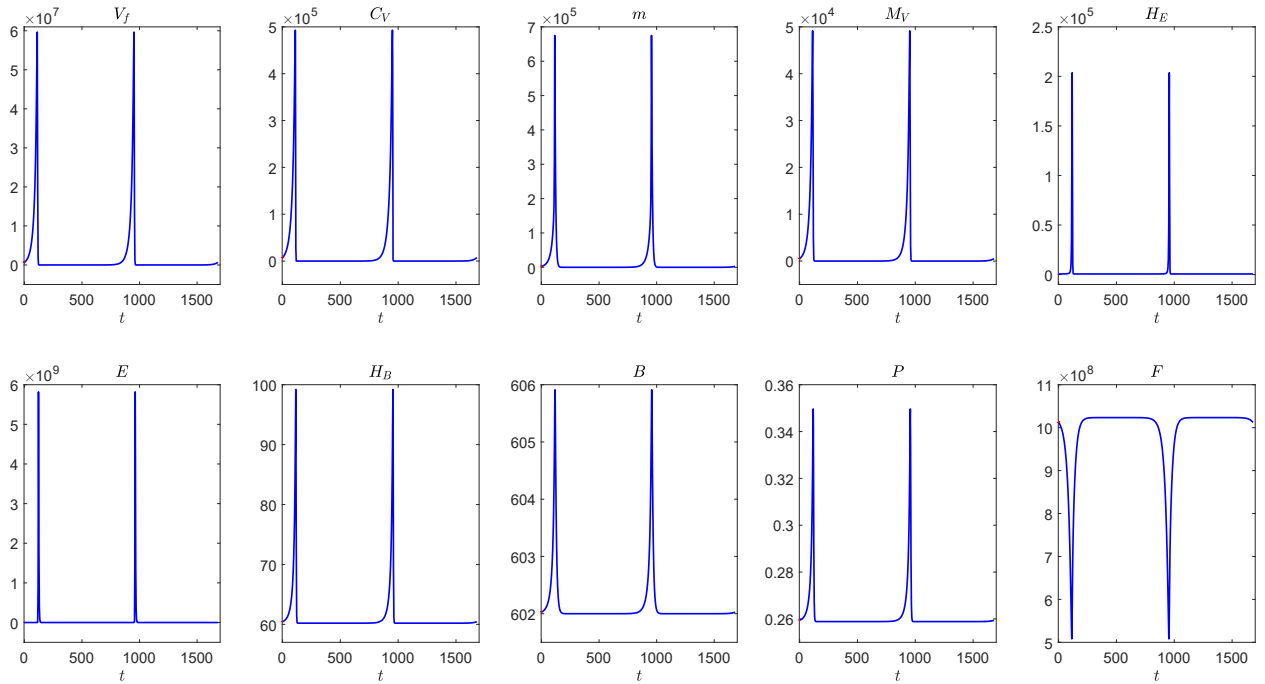
	I	IIa	IIb	IIc
V_f	0	$2.5 \cdot 10^{10}$	$2.7 \cdot 10^{10}$	$2.0 \cdot 10^7$
C_V	0	$1.4 \cdot 10^8$	$1.3 \cdot 10^8$	$1.8 \cdot 10^5$
m	0	$6.4 \cdot 10^7$	$7.0 \cdot 10^7$	$1.5 \cdot 10^5$
M_V	0	$3.8 \cdot 10^4$	$4.1 \cdot 10^4$	$1.7 \cdot 10^4$
H_E	602	$1.1 \cdot 10^5$	$1.0 \cdot 10^5$	$2.4 \cdot 10^3$
E	602	$1.7 \cdot 10^3$	$1.2 \cdot 10^4$	$5.7 \cdot 10^4$
H_B	60.2	$1.1 \cdot 10^4$	73.8	69.9
B	602	$2.0 \cdot 10^3$	$6.0 \cdot 10^2$	$6.0 \cdot 10^2$
P	0.26	24.1	0.31	0.28
F	10^9	$1.2 \cdot 10^8$	$1.4 \cdot 10^6$	$6.7 \cdot 10^8$
λ	0.0326	$0.0077 \pm 0.0983i$	$0.0523 \pm 0.1197i$	$0.0708 \pm 0.1280i$



Фиг. 1. Периодическое решение для набора (а) в интервале $-\tau_q \leq t \leq 2T_a$.



Фиг. 2. Периодическое решение для набора (b) в интервале $-\tau_q \leq t \leq 2T_b$.



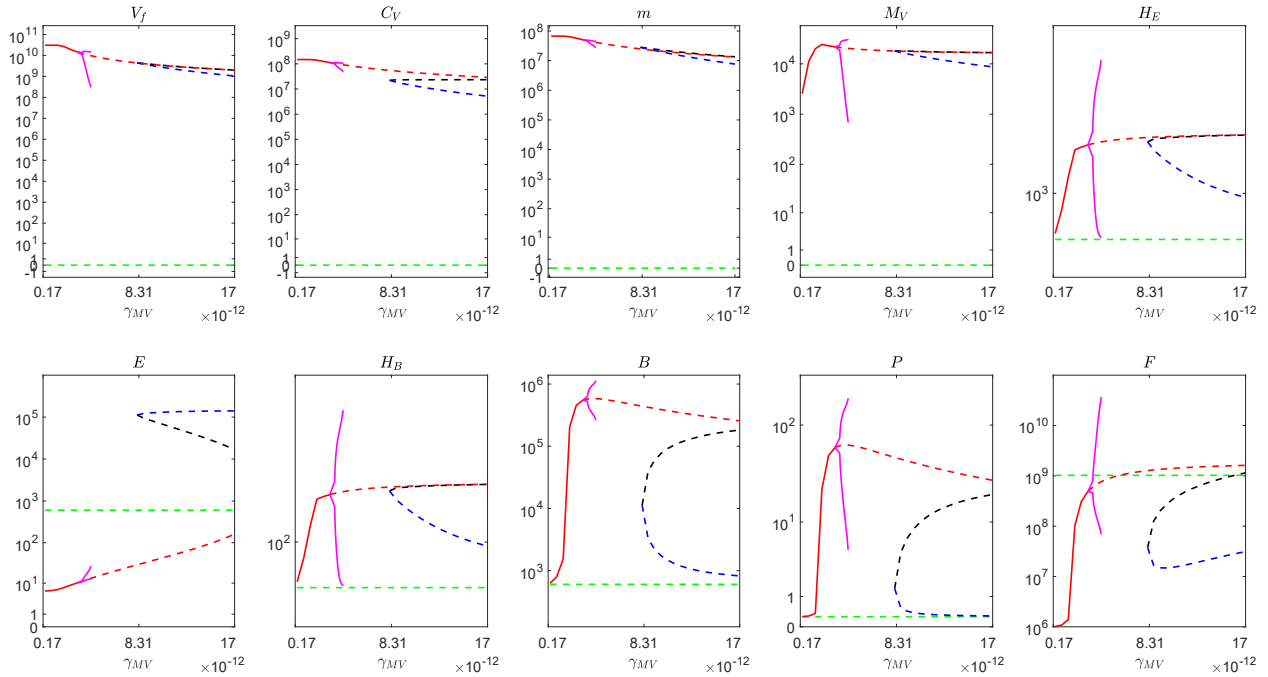
Фиг. 3. Периодическое решение для набора (c) в интервале $-\tau_q \leq t \leq 2T_c$.

7.2. Зависимость стационарных и периодических решений от параметров

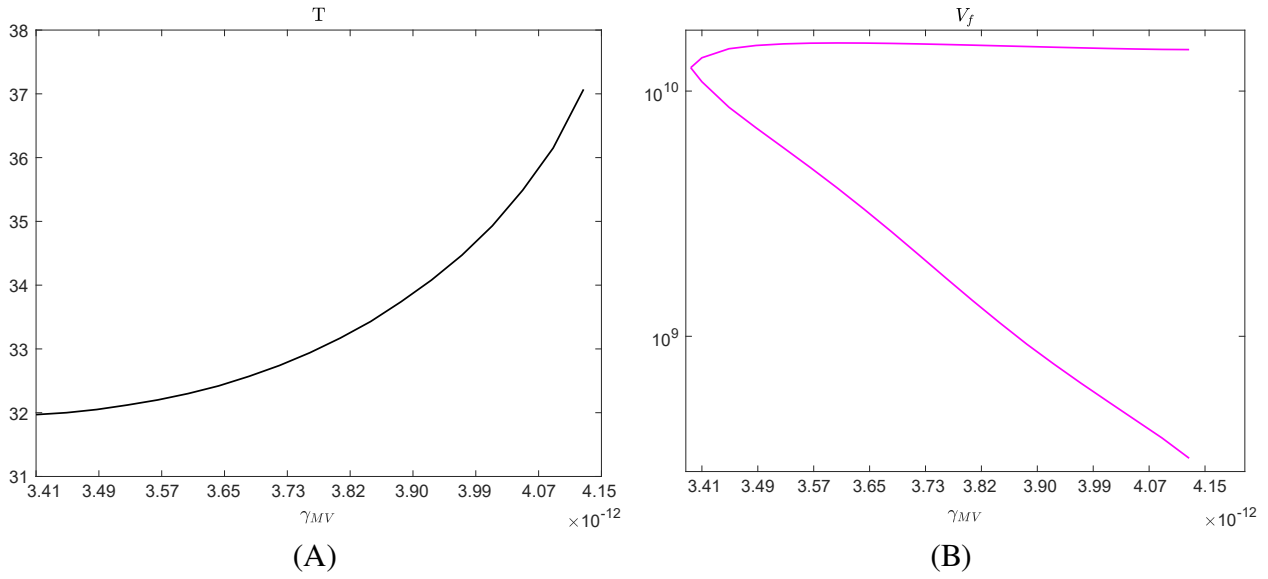
В данном подразделе приведены взятые из работ [25, 26] результаты исследований зависимости стационарных и периодических решений модели Марчука–Петрова и их устойчивости

от параметров модели с помощью методов, описанных в разделах 3 и 4.

В работе [25] в интервале $[1.7 \cdot 10^{-13}, 1.7 \cdot 10^{-11}]$ варьировалась скорость γ_{MV} антигенной стимуляции макрофагов в лимфоузле при базовом значении всех остальных параметров. Полученные зависимости демонстрирует фиг. 4. Анализ этих зависимостей показал, что при $\gamma_{MV} = 3.41 \cdot 10^{-12}$ стационарное решение с наибольшим значением вирусной нагрузки V_f теряет устойчивость и в окрестности этого стационарного решения появляется устойчивое периодическое решение, то есть происходит бифуркация Андронова-Хопфа. Было установлено, что при значении $\gamma_{MV} > 4.1 \cdot 10^{-12}$ это периодическое решение так же теряет устойчивость. На фиг. 5 изображены зависимости наименьшего периода и максимального и минимального значений V_f вычисленного периодического решения от параметра γ_{MV} . Зависимости, изображенные на фиг. 4, 5, показывают, что если антигены гепатита В неэффективно распознаются и презентуются макрофагами, то инфекция может принять форму хронического процесса с постоянной вирусной нагрузкой или ее колебаниями в крови и печени в пределах полутора порядков с периодом около одного месяца. Компоненты антиген-специфических Т- и В-клеточных ответов довольно слабые. Таким образом, решения при $\gamma_{MV} < 4.1 \cdot 10^{-12}$ можно интерпретировать как неактивный хронический гепатит.

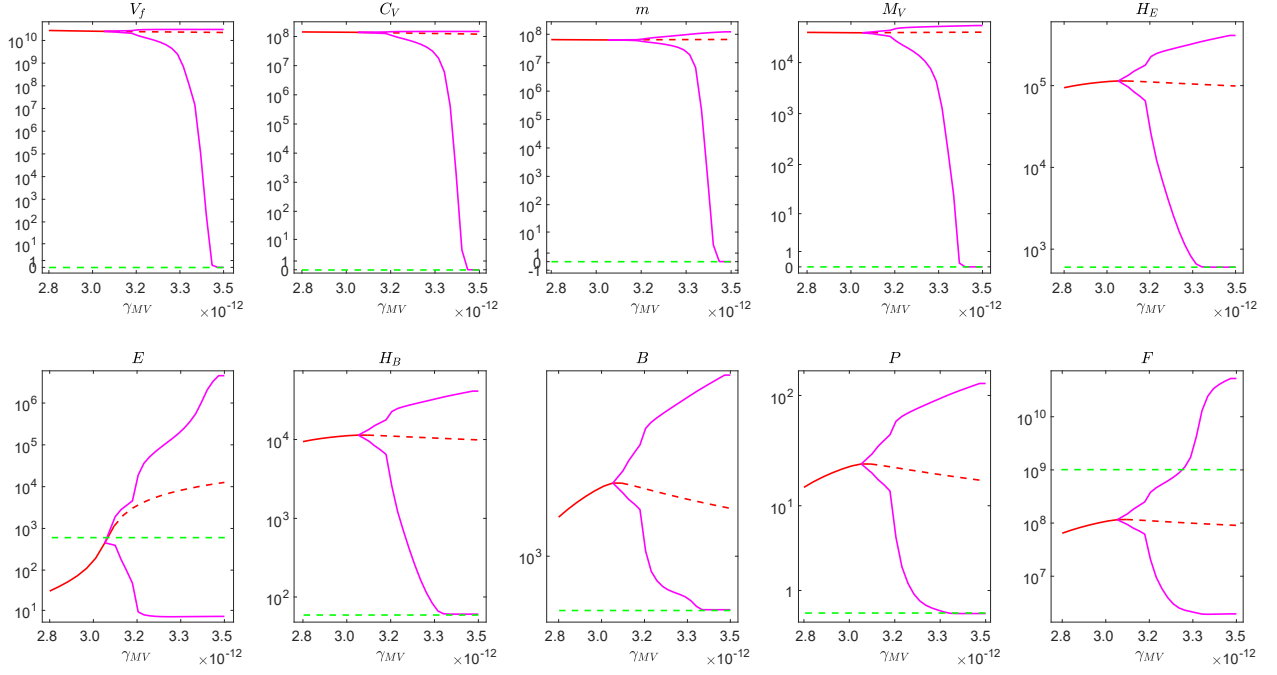


Фиг. 4. Зависимости стационарных решений (красные, синие, зеленые и черные линии) и размаха периодического решения (фиолетовые линии) от $\gamma_{MV} \in [1.7 \cdot 10^{-13}, 1.7 \cdot 10^{-11}]$. Сплошные линии соответствуют устойчивым решениям, пунктирные — неустойчивым. Верхние фиолетовые линии — максимальные значения переменных в периодическом решении, нижние — минимальные.

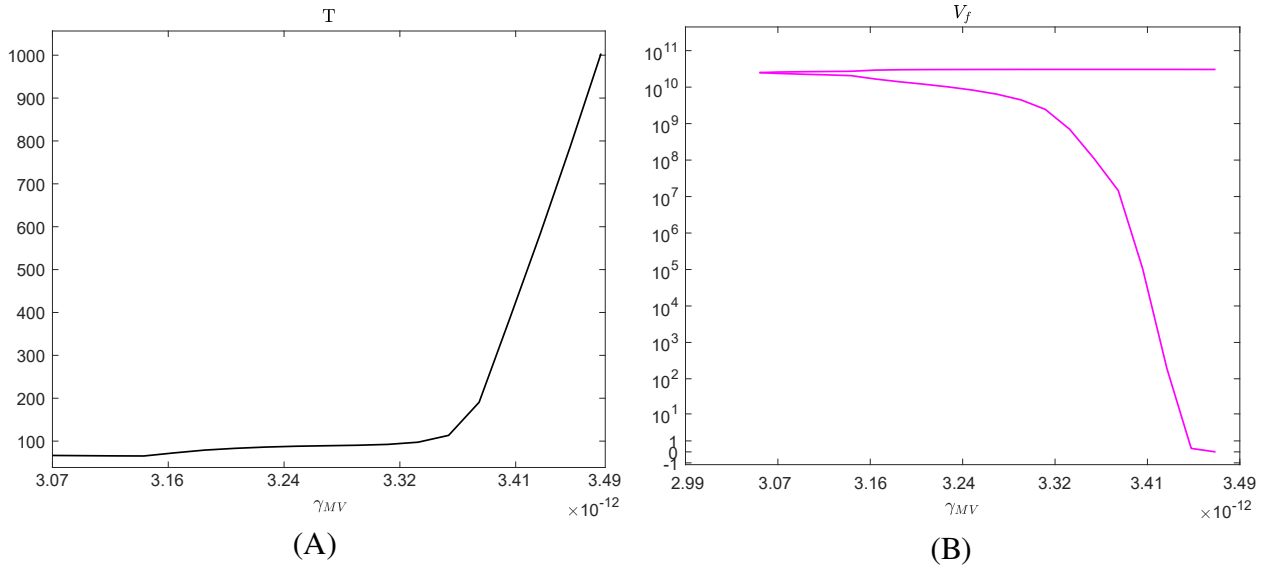


Фиг. 5. Зависимости наименьшего периода (А) и максимального (верхняя кривая) и минимального (нижняя кривая) значений переменной V_f (В) от $\gamma_{MV} \in [3.41 \cdot 10^{-12}, 4.1 \cdot 10^{-12}]$.

Кроме того в работе [25] были уменьшены скорость b_p^E стимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов с базового значения $1.46 \cdot 10^{-8}$ до $7.23 \cdot 10^{-10}$ и скорость b_p^B стимуляции В-лимфоцитов в описании процесса пролиферации от базового значения $2.21 \cdot 10^{-9}$ до $1.38 \cdot 10^{-11}$ для ослабления иммунной реактивности на уровне цитотоксических Т-лимфоцитов и гуморального иммунитета и исследована зависимость стационарных и периодических решений от того же параметра γ_{MV} , но варьируемого в интервале $[2.82 \cdot 10^{-12}, 3.49 \cdot 10^{-12}]$. Найденные зависимости демонстрирует фиг. 6. Анализ этих зависимостей показал, что при $\gamma_{MV} = 3.02 \cdot 10^{-12}$ стационарное решение с наибольшим значением вирусной нагрузки V_f теряет устойчивость и в окрестности этого стационарного решения появляется устойчивое периодическое решение, то есть происходит бифуркация Андронова-Хопфа. На фиг. 7 изображены зависимости наименьшего периода, максимального и минимального значений V_f вычисленного периодического решения от γ_{MV} . Колебательные решения для $\gamma_{MV} > 3.41 \cdot 10^{-12}$ характеризуются большим разбросом вирусной нагрузки и сильным цитотоксическим Т-клеточным ответом. Соответствующее сочетание параметров модели можно интерпретировать как отвечающее феномену реактивации гепатита В (рецидивирующее заболевание печени с высоким уровнем репликации вирусов гепатита В), а также спонтанному клиренсу гепатита В.



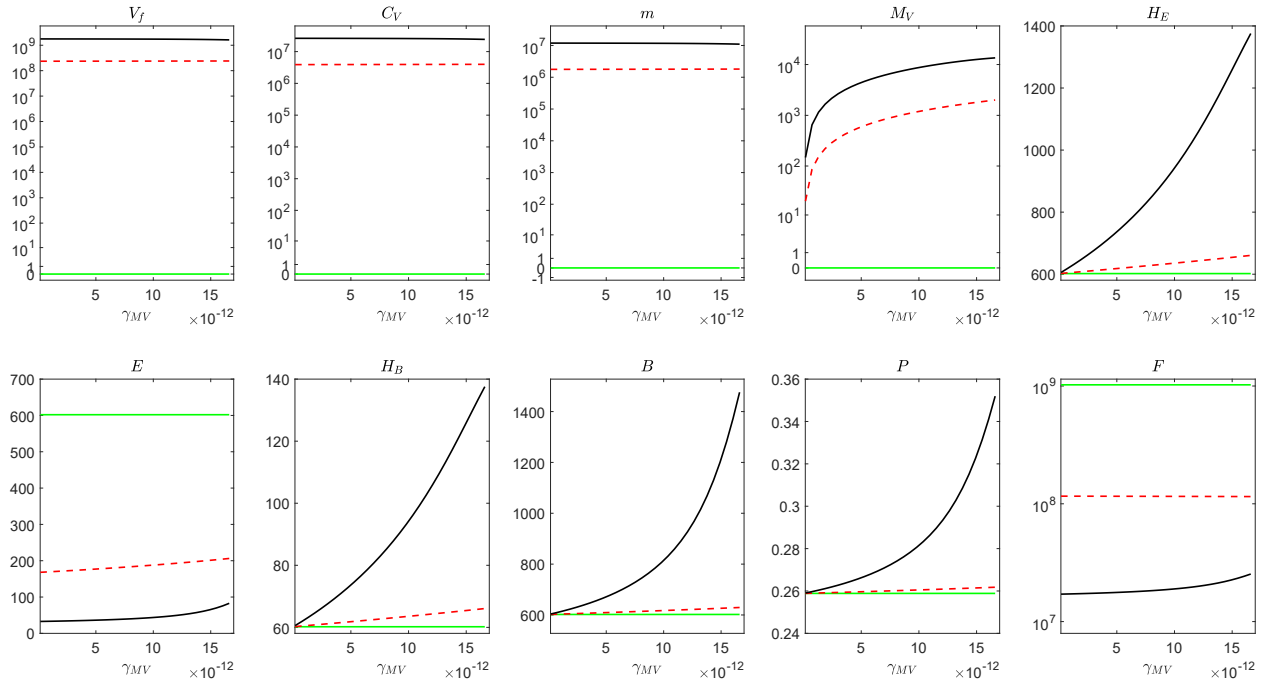
Фиг. 6. Зависимости стационарных решений (красные и зеленые линии) и размаха периодического решения (фиолетовые линии) от $\gamma_{MV} \in [2.82 \cdot 10^{-12}, 3.49 \cdot 10^{-12}]$. Сплошные линии соответствуют устойчивым решениям, пунктирные — неустойчивым. Верхние фиолетовые линии — максимальные значения переменных в периодическом решении, нижние — минимальные.



Фиг. 7. Зависимости наименьшего периода (А) и максимального (верхняя кривая) и минимального (нижняя кривая) значений переменной V_f (В) от $\gamma_{MV} \in [3.02 \cdot 10^{-12}, 3.49 \cdot 10^{-12}]$.

В работе [25] рассматривались области параметров модели Марчука–Петрова, где эта модель обладает свойством моностабильности, то есть при этих значениях параметров у модели

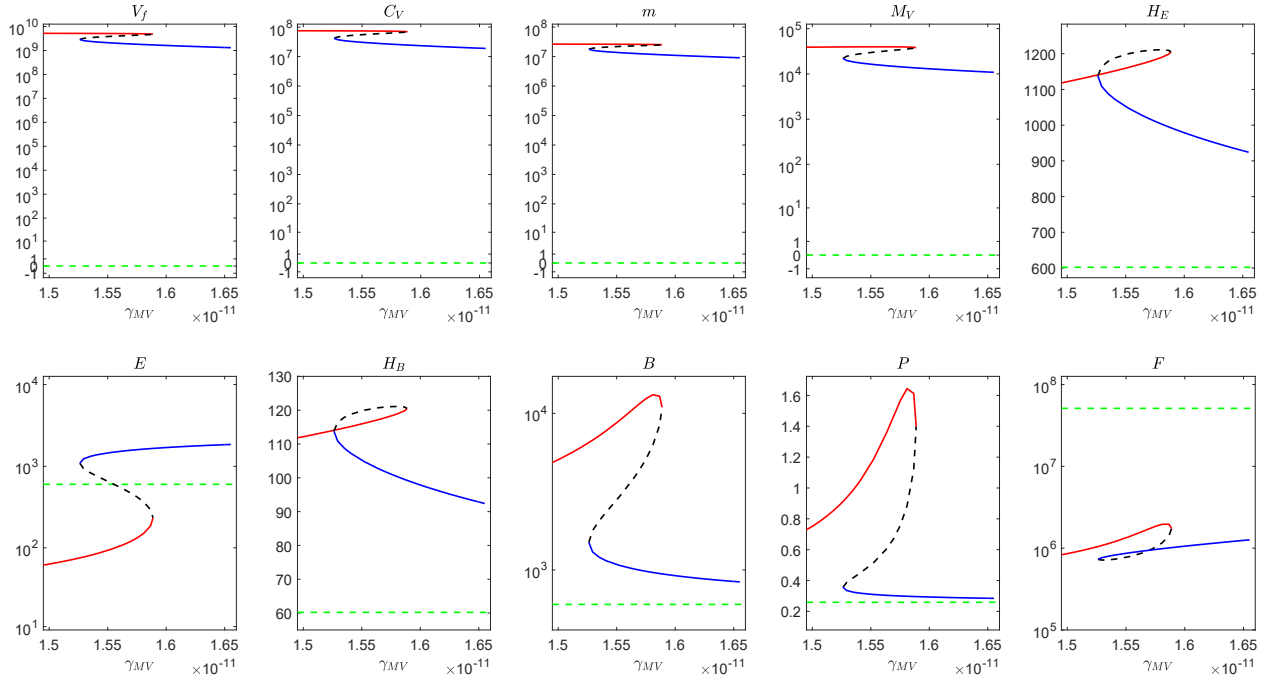
только одно устойчивое стационарное или периодическое решение. Однако для дальнейшего анализа возможности построения эффективной терапии, основанной на оптимальных возмущениях необходимо было найти области параметров, в которых модель обладает свойством бистабильности. Эти области были впервые найдены в работе [26]. В частности, было показано, что уменьшение константы ν скорости размножения вирусов в 3 раза относительно базового значения при неизменных остальных параметрах модели, приводит к появлению двух устойчивых стационарных решений с высоким и низким уровнями вирусной нагрузки. Это согласуется с биологическим смыслом таких значений параметров, так как эти значения отвечают вирусной инфекции с малой скоростью размножения вирусов, что является одной из причин хронизации [1]. Зависимости стационарных решений от параметра γ_{MV} при описанных значениях параметров показаны на фиг. 8.



Фиг. 8. Зависимости стационарных решений от $\gamma_{MV} \in [1.7 \cdot 10^{-13}, 1.7 \cdot 10^{-11}]$ (сплошные линии соответствуют устойчивым решениям, пунктирные — неустойчивому).

Кроме того, в работе [26] с помощью предложенной технологии были впервые найдены области параметров модели Марчука–Петрова, где модель обладает свойством гистерезиса, то есть при изменении параметров наблюдается зависимость ее состояния от предыстории. В частности, такую область параметров удалось найти при базовых значениях всех параметров, за исключением ν , ρ_F , b_m , b_{CE} , b_p^E , значения которых были выбраны равными 27.7 , $8.5 \cdot 10^6$, $5.2 \cdot 10^{-2}$, $5.2 \cdot 10^{-5}$, $4.1 \cdot 10^{-8}$, соответственно. Такой набор значений параметров отвечает ситуации хронической инфекции с более эффективной стимуляцией цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа чем при базовом наборе. Для получения гистерезиса потребовалось изменить не только значения параметров модели, но и входящую в правую часть уравнений модели Марчука–Петрова функцию $\xi(m)$, которая описывает чувствительность иммунного ответа к поражению органа мишени. Вместо функции $\xi(m) = \max\{1 - m/C^0, 0\}$ использовалась функция $\xi(m) = \max\{(1 - m/C^0)^5, 0\}$, что соответствует более сильной чувствительности супрессии иммунного ответа к степени поражения печени. Фиг. 9 демонстрирует

свойство гистерезиса для модели Марчука–Петрова. На этом рисунке приведены зависимости стационарных решений модели от скорости γ_{MV} активации макрофагов в интервале $[1.5 \cdot 10^{-11}, 1.7 \cdot 10^{-11}]$. Анализ этих зависимостей показал, что если система находится в состоянии с более высокой вирусной нагрузкой (верхняя красная ветвь), то увеличение γ_{MV} от значения $1.5 \cdot 10^{-11}$ до $1.52 \cdot 10^{-11}$ не приведет к переходу в состояние с более низкой вирусной нагрузкой. Для этого потребуется увеличение γ_{MV} до значения $1.58 \cdot 10^{-11}$, при котором происходит потеря устойчивости и переход системы в другое стационарное решение, с более низкой вирусной нагрузкой. Если затем значение γ_{MV} уменьшить до $1.52 \cdot 10^{-11}$, то система останется на нижней ветви устойчивого стационарного решения. Случайные флуктуации параметра γ_{MV} в области бистабильности будут проявляться в зависимости траектории системы от того, на какой из ветвей находилась система в процессе изменения параметра.



Фиг. 9. Зависимости стационарных решений от $\gamma_{MV} \in [1.5 \cdot 10^{-11}, 1.7 \cdot 10^{-11}]$ (сплошные линии соответствуют устойчивым решениям, пунктирные — неустойчивым)

7.3. Выход из области притяжения устойчивого стационарного решения с помощью оптимального возмущения

В предыдущем подразделе было продемонстрировано, что при определенных значениях параметров модели Марчука–Петрова она обладает свойством бистабильности. То есть, у нее имеется два устойчивых стационарных решения, одно из которых (с высокой вирусной нагрузкой) отвечает хронической форме гепатита В, а второе отвечает состоянию здорового организма. В случае наличия бистабильности представляет интерес задача о переходе из одного устойчивого решения в другое с помощью оптимального возмущения. Продемонстрируем установленную в работе [27] возможность таких переходов.

При базовых значениях параметров за исключением скорости ν секретиции вирусных частиц зараженными гепатоцитами, значение которой полагалось равным 27.7, у модели Марчука–Петрова есть три стационарных решения, приведенных в табл. 3. Стационарное решение II

является неустойчивым, а I и III — устойчивыми, причем решение III отвечает хронической форме заболевания, а решение I — состоянию здорового организма. Оптимальное возмущение вычислялось для стационарного решения III. В качестве пространства Q начальных функций оптимальных возмущений, выбиралась линейная оболочка 60 функций, качественно аппроксимирующих поведение антивирусных и иммуномодулирующих препаратов в рамках однокамерных и двухкамерных фармакокинетических моделей:

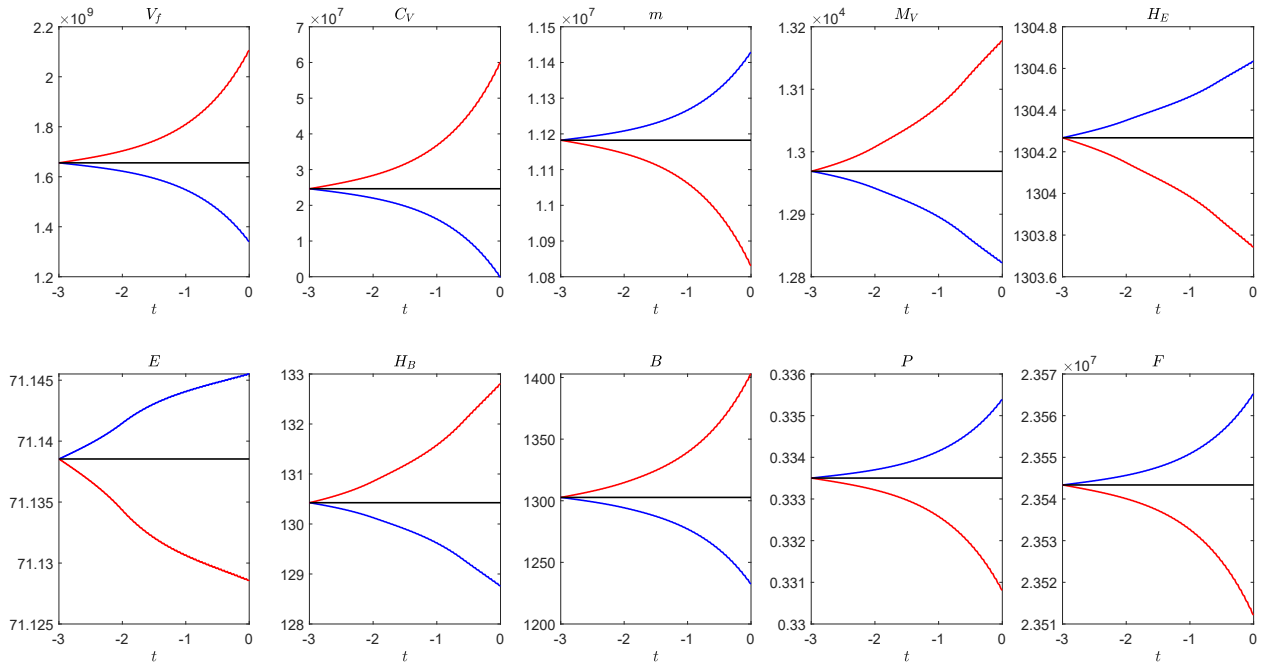
$$\psi(t, t_j) = \begin{cases} 0, & -\tau_q \leq t < t_j, \\ \exp\{-3(t - t_j)\} - \exp\{-9(t - t_j)\}, & t_j \leq t \leq 0, \end{cases}$$

где $j = -m_q + [im_q/60] + 1, i = 0, 1, \dots, 59$. При этом, шаг сетки δ выбирался равным $5 \cdot 10^{-3}$, что приводило к $m_q = 600$. Оптимальные возмущения вычислялись в W_2^1 -норме, что обеспечивало достаточно гладкую зависимость начальной функции оптимального возмущения от времени [19], необходимую для реализации найденного оптимального возмущения в клинической практике. В качестве матрицы D выбиралась диагональная матрица с диагональными элементами, равными величинам, обратным компонентам устойчивого стационарного решения, для которого вычислялось оптимальное возмущение.

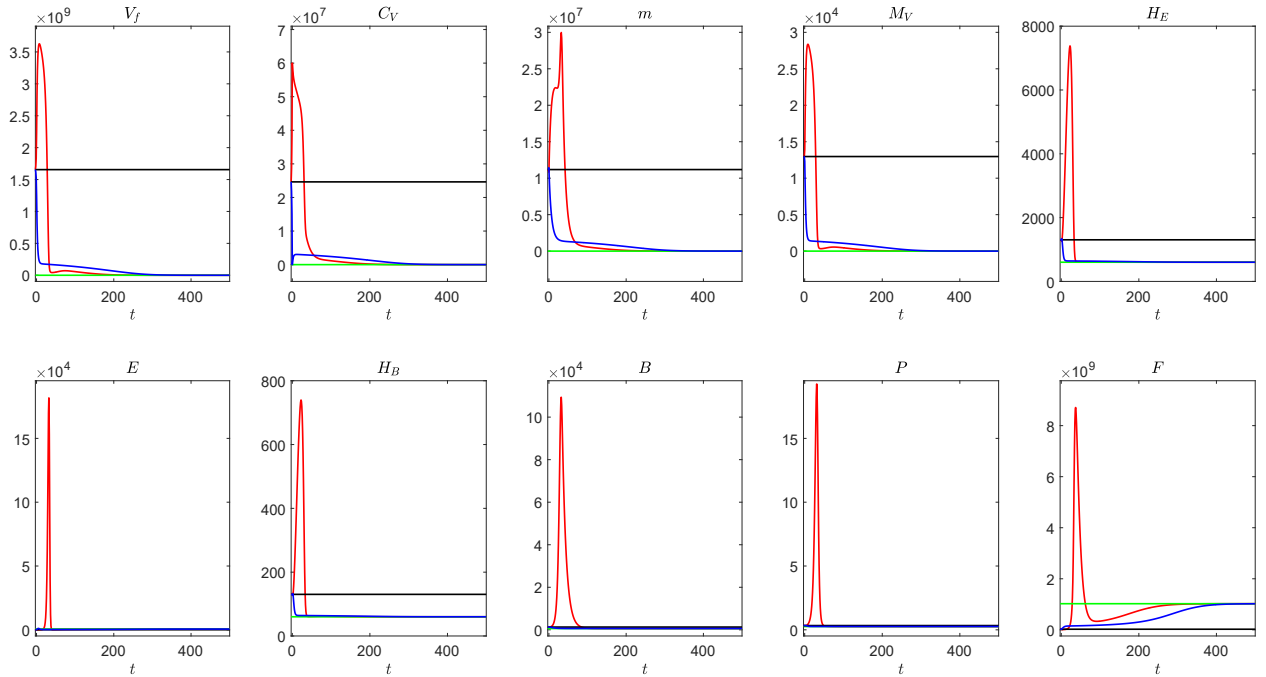
Было показано, что малое по норме оптимальное возмущение позволяет выполнить переход из стационарного решения III в стационарное решение I. Причём переход удастся выполнить как с помощью оптимального возмущения, взятого с отрицательным весом, понижающим вирусную нагрузку, что можно интерпретировать как лечение антивирусными препаратами, так и с помощью того же возмущения, взятого с положительным весом, увеличивающим вирусную нагрузку, что можно интерпретировать как лечение обострением. Фиг. 10 и 11 демонстрируют результат воздействия оптимального возмущения, взятого с отрицательным (синие линии) и положительным (красные линии) весами. Из фиг. 11 видно, что в случае возмущения, взятого с отрицательным весом, время, необходимое для излечения больше.

Таблица 3. Значения переменных в стационарных решениях.

	I	II	III
V_f	0	$2.400 \cdot 10^8$	$1.656 \cdot 10^9$
C_V	0	$3.968 \cdot 10^6$	$2.464 \cdot 10^7$
m	0	$1.805 \cdot 10^6$	$1.118 \cdot 10^7$
M_V	0	$1.880 \cdot 10^3$	$1.297 \cdot 10^4$
H_E	602	$6.567 \cdot 10^2$	$1.304 \cdot 10^3$
E	602	$2.031 \cdot 10^2$	$7.114 \cdot 10^1$
H_B	60.2	$6.567 \cdot 10^1$	$1.304 \cdot 10^2$
B	602	$6.275 \cdot 10^2$	$1.303 \cdot 10^3$
P	$2.589 \cdot 10^{-1}$	$2.616 \cdot 10^{-1}$	$3.335 \cdot 10^{-1}$
F	$1.023 \cdot 10^9$	$1.152 \cdot 10^8$	$2.354 \cdot 10^7$



Фиг. 10. Возмущаемое устойчивое стационарное решение (черные линии). Начальные функции стационарного решения, возмущенного оптимальным возмущением, вычисленным в W_2^1 -норме и нормированным в L_2 -норме, взятым с отрицательным весом $\varepsilon = -0.7$ (синие линии), с положительным весом $\varepsilon = 1.0$ (красные линии).



Фиг. 11. Динамика системы после применения изображенного на фиг. 10 оптимального возмущения, взятого с положительным (красные линии) и отрицательным (синие линии) весами. Стационарные решения I (зеленые линии) и III (черные линии).

7.4. Выход из области притяжения устойчивого периодического решения с помощью оптимального возмущения

Помимо значений параметров, при которых у модели Марчука–Петрова одновременно есть два устойчивых стационарных решения, были найдены значения параметров, при которых у модели есть устойчивое периодическое решение с высокой вирусной нагрузкой, соответствующее хронической форме гепатита В, и устойчивое стационарное решение с нулевой вирусной нагрузкой, соответствующее состоянию здорового организма. А именно, в работе [28] было установлено, что при базовых значениях всех параметров, кроме ν , ρ_F , b_m , b_{CE} , b_p^E , γ_{MV} , γ_{VF} , значения которых были выбраны равными 27.7 , $8.5 \cdot 10^6$, 0.052 , $1.1 \cdot 10^{-5}$, $4.1 \cdot 10^{-8}$, $2.5 \cdot 10^{-11}$, $5.0 \cdot 10^{-9}$, соответственно, у модели есть три стационарных решения, значения переменных в которых приведены в табл. 4. Причем стационарное решение I является устойчивым и соответствует состоянию здорового организма, а стационарные решения II и III являются неустойчивыми и ведущие собственные значения линеаризованных относительно этих решений систем равны $0.003 \pm 0.047i$ и 0.006 соответственно. В окрестности стационарного решения II было найдено устойчивое периодическое решение, минимальные и максимальные значения переменных в котором приведены в табл. 5. Для этого случая исследовалась возможность перехода из периодического решения в стационарное с помощью возмущений, оптимальных в момент времени, равный наименьшему периоду T периодического решения.

Таблица 4. Значение переменных стационарных решений.

	I	II	III
V_f	0	$2.284 \cdot 10^8$	$2.324 \cdot 10^7$
C_V	0	$3.538 \cdot 10^6$	$4.565 \cdot 10^5$
m	0	$1.721 \cdot 10^6$	$1.778 \cdot 10^5$
M_V	0	$2.855 \cdot 10^3$	$2.905 \cdot 10^2$
H_E	602	$6.893 \cdot 10^2$	$6.100 \cdot 10^2$
E	602	$1.910 \cdot 10^3$	$5.853 \cdot 10^2$
H_B	60.2	$6.893 \cdot 10^1$	$6.099 \cdot 10^1$
B	602	$6.437 \cdot 10^2$	$6.056 \cdot 10^2$
P	0.259	0.263	0.259
F	$5.117 \cdot 10^7$	$6.060 \cdot 10^6$	$2.892 \cdot 10^7$

Таблица 5. Максимальные и минимальные значения переменных в периодическом решении.

	MIN	MAX
V_f	$1.539 \cdot 10^8$	$2.751 \cdot 10^8$
C_V	$2.442 \cdot 10^6$	$4.222 \cdot 10^6$
m	$1.120 \cdot 10^6$	$2.172 \cdot 10^6$
M_V	$1.924 \cdot 10^3$	$3.438 \cdot 10^3$
H_E	$6.584 \cdot 10^2$	$7.100 \cdot 10^2$
E	$9.234 \cdot 10^2$	$3.651 \cdot 10^3$
H_B	65.84	71.00
B	$6.295 \cdot 10^2$	$6.532 \cdot 10^2$
P	0.262	0.264
F	$5.159 \cdot 10^6$	$8.427 \cdot 10^6$

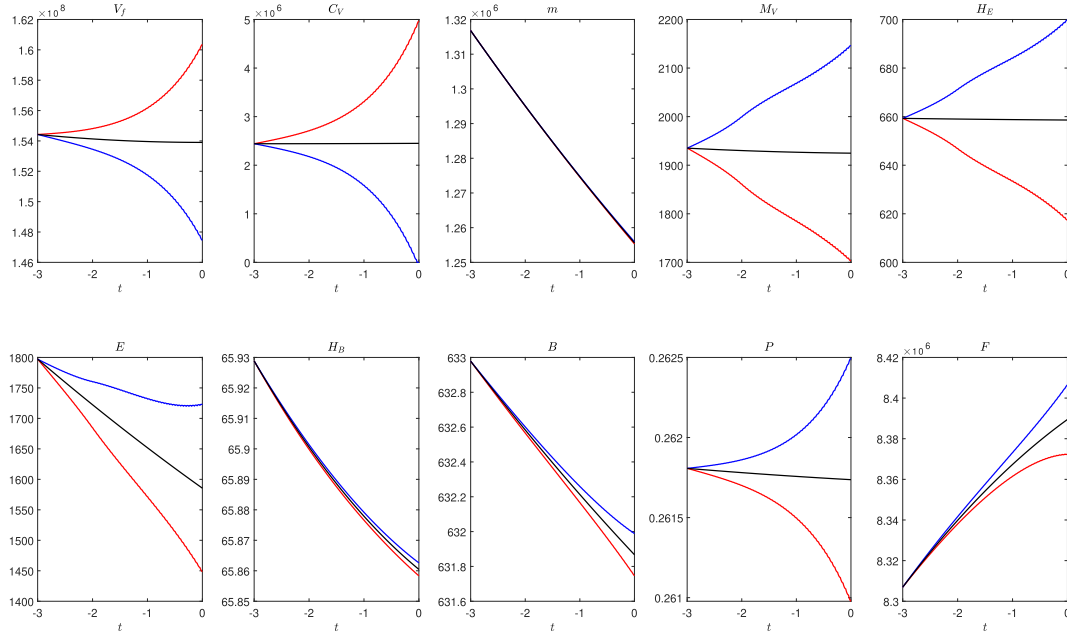
Для демонстрации возможности перехода из найденного устойчивого периодического решения в устойчивое стационарное решение I использовались оптимальные возмущения в различных фазах периодического решения. А именно рассматривались возмущения для следующих четырех фаз: с минимальной вирусной нагрузкой $V_f = V_{min}$, с максимальной вирусной нагрузкой $V_f = V_{max}$, когда $V_f = (V_{max} + V_{min})/2$ при возрастании V_f , и когда $V_f = (V_{max} + V_{min})/2$ при убывании V_f . Обозначим эти возмущения через $w_{min}(t)$, $w_{max}(t)$, $w_{up}(t)$ и $w_{down}(t)$ соответственно и отметим, что выбранные фазы решения соответствуют стадиям ремиссии, обострения, развития инфекции и активации иммунного ответа и элиминации инфекции и снижения иммунного ответа, соответственно. При вычислении оптимальных возмущений матрица Q , шаг сетки δ и локальная норма выбирались такими же, как и в предыдущем подразделе, а в качестве матрицы D выбиралась диагональная матрица с диагональными элементами, равными величинам, обратным компонентам стационарного решения II, в окрестности которого было расположено рассматриваемое периодическое решение.

С помощью вычисленных оптимальных возмущений $w_{min}(t)$, $w_{max}(t)$, $w_{up}(t)$ и $w_{down}(t)$ удавалось добиться перехода, то есть элиминации инфекции. Причем, во всех четырех случаях удалось осуществить переход как с помощью оптимального возмущения, взятого с отрицательным весом, понижающим вирусную нагрузку, что можно интерпретировать как лечение антивирусными препаратами, так и с помощью того же возмущения, взятого с положительным весом, увеличивающим вирусную нагрузку, что можно интерпретировать как лечение обострением.

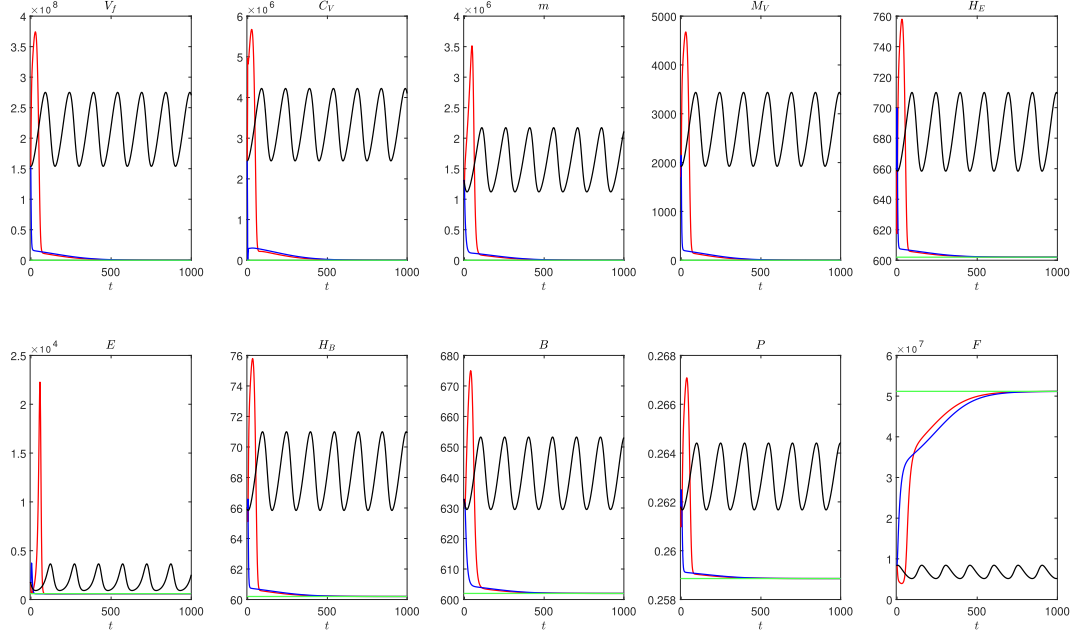
Начальные функции возмущенного периодического решения в случае каждого из четырех оптимальных возмущений, взятых с положительными (красные линии) и отрицательными весами (синие линии), изображены на фиг. 12, 14, 16 и 18. Переходы в результате таких возмущений изображены на фиг. 13, 15, 17 и 19.

Из фиг. 12 и 14 видно, что оптимальные возмущения $w_{min}(t)$ и $w_{max}(t)$ (в фазах ремиссии и обострения соответственно), взятые с положительным весом увеличивают концентрацию вирусов, концентрацию зараженных клеток–мишеней и ослабляют иммунный ответ. В тоже время, как видно из фиг. 16 и 18, оптимальные возмущения $w_{up}(t)$ (в фазе развития инфекции и активации иммунного ответа) и $w_{down}(t)$ (в фазе снижения инфекции и ослабления иммунного ответа), взятые с положительным весом отличаются уменьшением концентрации

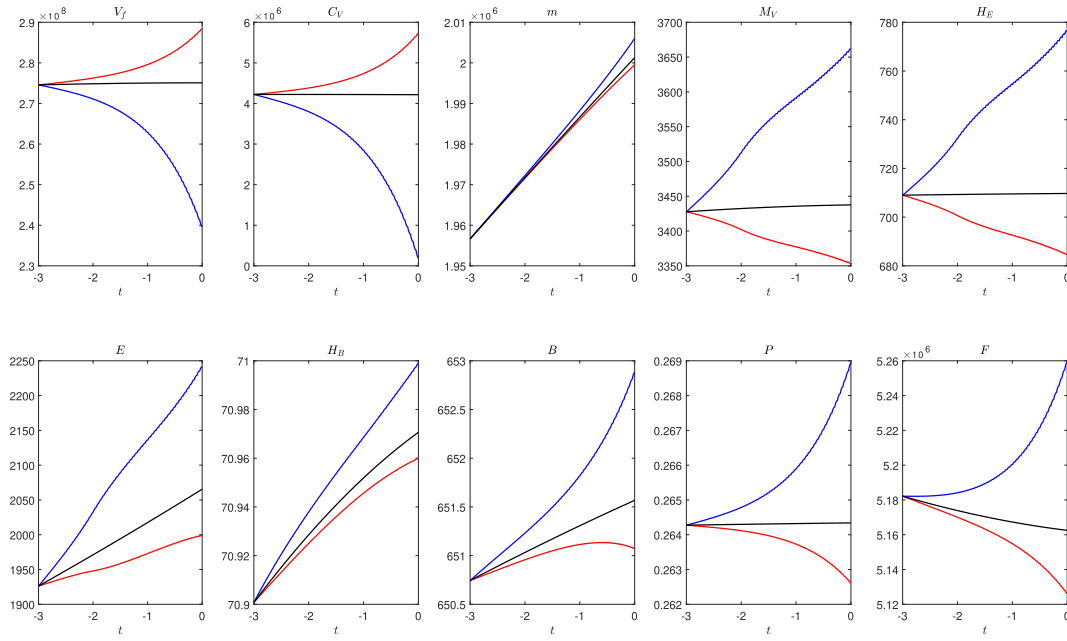
зараженных клеток–мишеней и концентрации разрушенных клеток–мишеней и усилением Т-клеточного иммунного ответа.



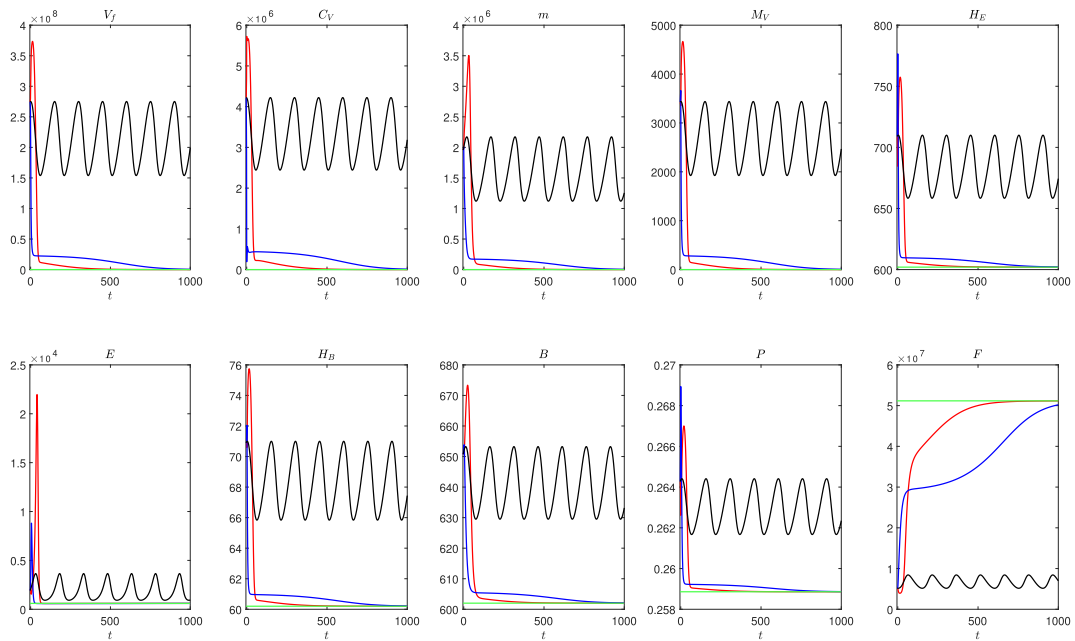
Фиг. 12. Начальные функции периодического решения (чёрные линии), его же, возмущенного на стадии ремиссии с весом $\varepsilon = -0.5$ (синие линии) и с весом $\varepsilon = 0.5$ (красные линии).



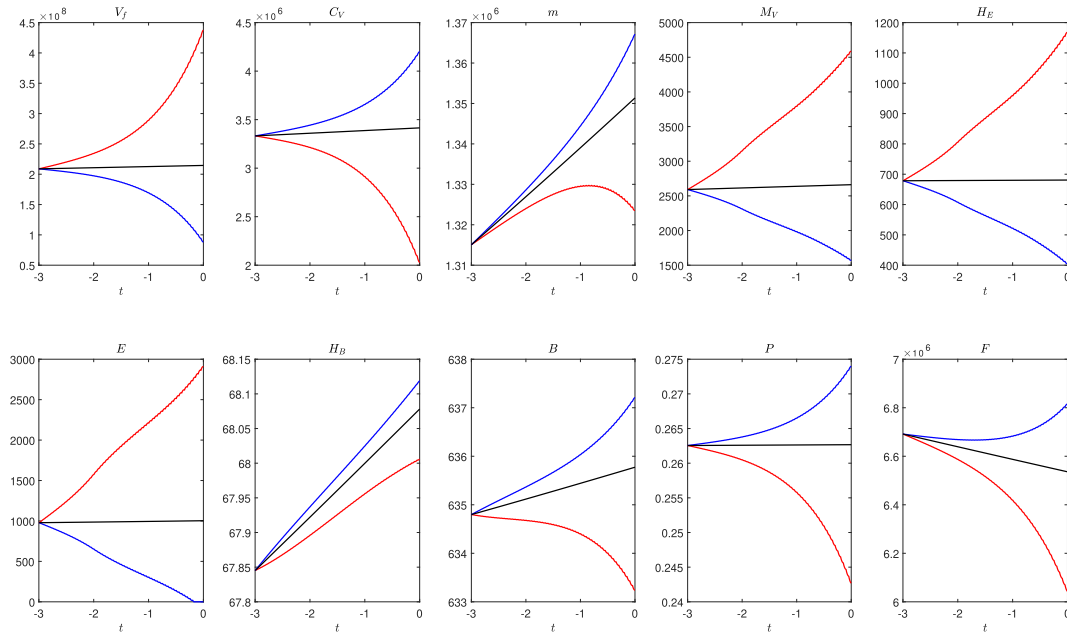
Фиг. 13. Периодическое решение $\phi(t)$ (чёрные линии), оно же, возмущенное на стадии ремиссии с весом $\varepsilon = -0.5$ (синие линии), с весом $\varepsilon = 0.5$ (красные линии) и стационарное решение I с $V_f = 0$ (зелёные линии).



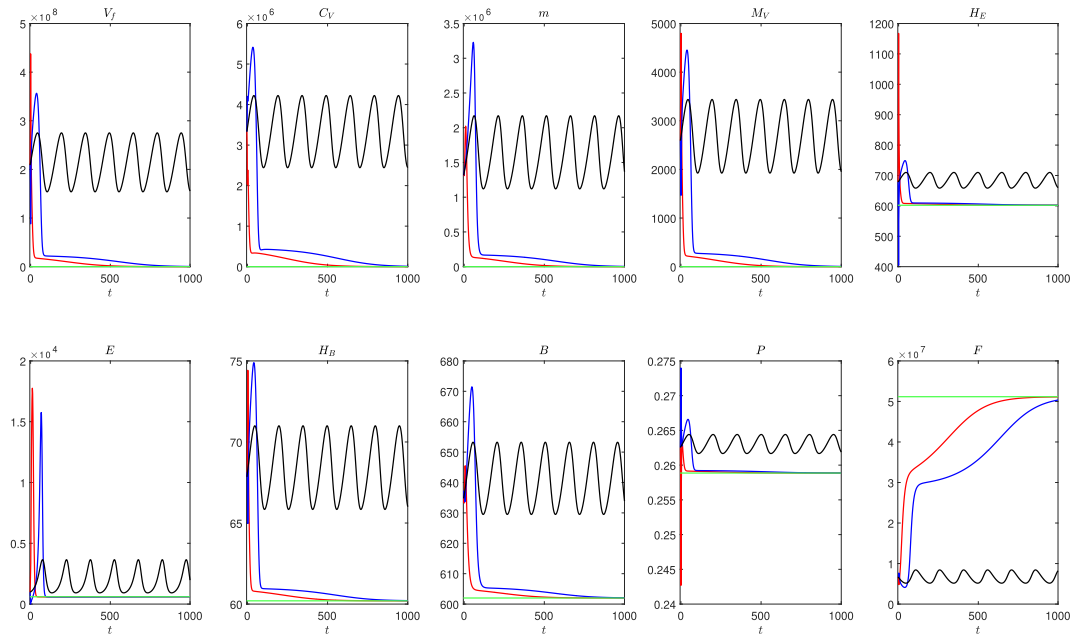
Фиг. 14. Начальные функции периодического решения (чёрные линии), его же, возмущенного на стадии обострения с весом $\varepsilon = -0.8$ (синие линии) и с весом $\varepsilon = 0.3$ (красные линии).



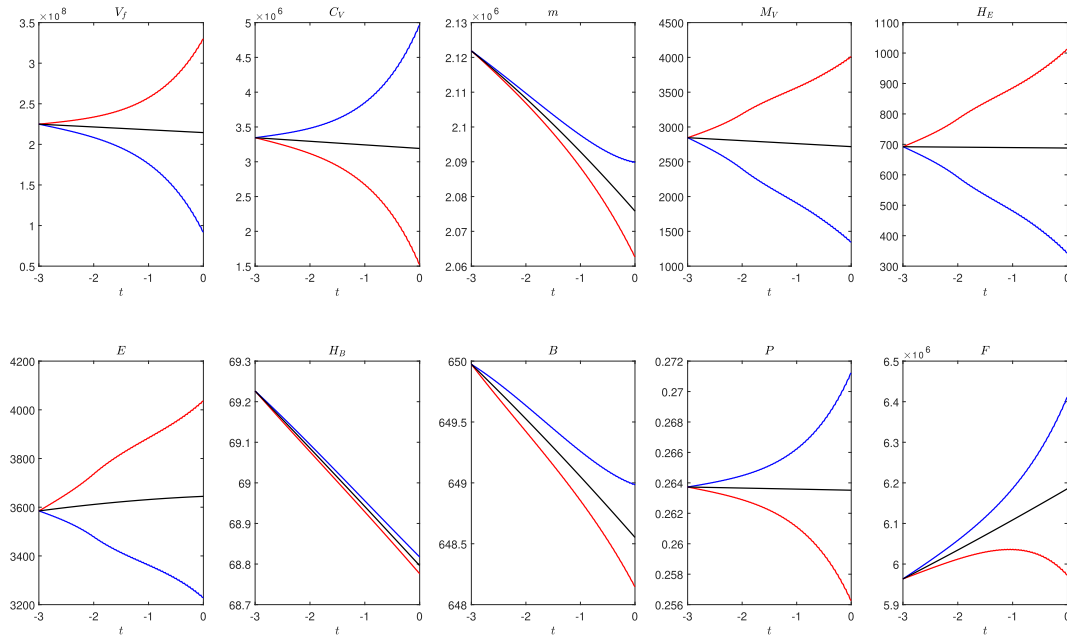
Фиг. 15. Периодическое решение $\phi(t)$ (чёрные линии), оно же, возмущенное на стадии обострения с весом $\varepsilon = -0.8$ (синие линии), с весом $\varepsilon = 0.3$ (красные линии) и стационарное решение I с $V_f = 0$ (зелёные линии).



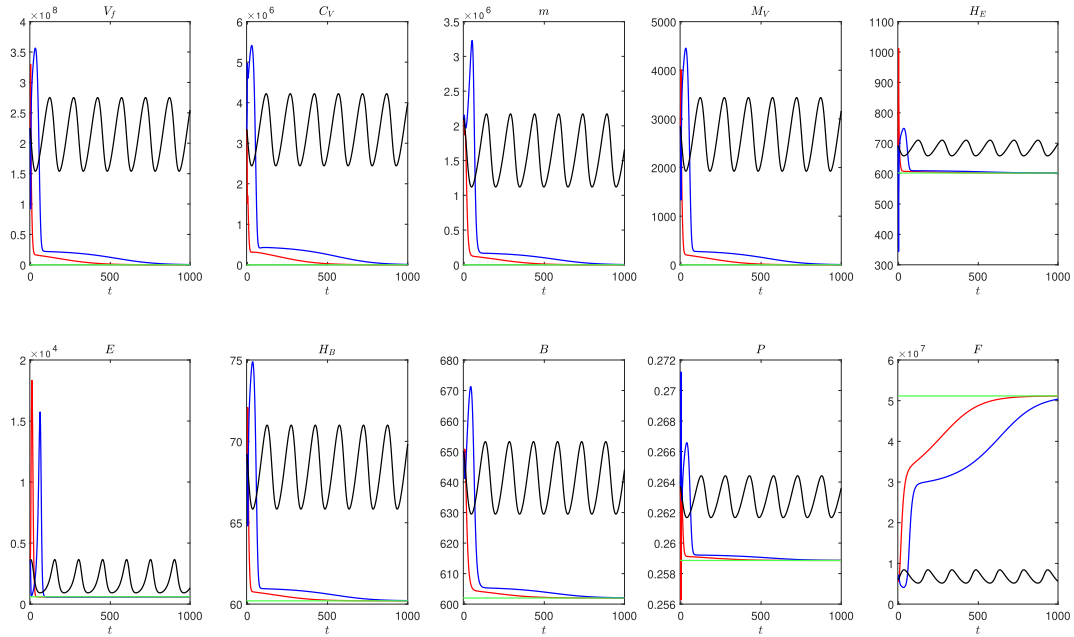
Фиг. 16. Начальные функции периодического решения (чёрные линии), его же, возмущенного на стадии развития инфекции и активации иммунного ответа с весом $\varepsilon = -0.85$ (синие линии) и с весом $\varepsilon = 1.5$ (красные линии).



Фиг. 17. Периодическое решение $\phi(t)$ (чёрные линии), оно же, возмущенное на стадии развития инфекции и активации иммунного ответа с весом $\varepsilon = -0.85$ (синие линии), с весом $\varepsilon = 1.5$ (красные линии) и стационарное решение I с $V_f = 0$ (зелёные линии).



Фиг. 18. Начальные функции периодического решения (чёрные линии), его же, возмущенного на стадии элиминации инфекции и снижения иммунного ответа с весом $\varepsilon = -0.85$ (синие линии) и с весом $\varepsilon = 0.8$ (красные линии).



Фиг. 19. Периодическое решение $\phi(t)$ (чёрные линии), оно же, возмущенное на стадии элиминации инфекции и снижения иммунного ответа с весом $\varepsilon = -0.85$ (синие линии), с весом $\varepsilon = 0.8$ (красные линии) и стационарное решение I с $V_f = 0$ (зелёные линии).

Из фиг. 12—19 видно, что для успешного перехода с помощью оптимального возмущения $w_{min}(t)$ (в фазе минимальной вирусной нагрузки) это возмущение можно брать с одинаковыми по абсолютной величине как отрицательным весом, понижающим вирусную нагрузку,

так и положительным весом, повышающим вирусную нагрузку. Для успешного перехода с помощью оптимального возмущения $w_{max}(t)$ (в фазе максимальной вирусной нагрузки) отрицательный вес необходимо брать по абсолютной величине в два с половиной раза большим, чем положительный вес. Для успешного перехода с помощью оптимального возмущения $w_{up}(t)$ (в фазе нарастания вирусной нагрузки при ее среднем значении) положительный вес необходимо брать по абсолютной величине в два раза большим, чем отрицательный вес. А для успешного перехода с помощью оптимального возмущения $w_{down}(t)$ (в фазе убывания вирусной нагрузки при ее среднем значении) это возмущение можно брать с одинаковыми по абсолютной величине отрицательным и положительным весами. При этом, оптимальное возмущение $w_{min}(t)$ в режиме усиления и режиме подавления вирусного заражения приводит к элиминации инфекции за 300 и 450 суток соответственно. Оптимальное возмущение $w_{max}(t)$ в режиме усиления вирусного заражения приводит к элиминации инфекции за существенно более короткое время, примерно за 350 суток, чем в режиме подавления вирусного заражения, в котором это происходит примерно за 700 суток. Оптимальные возмущения $w_{up}(t)$ и $w_{down}(t)$ приводят к элиминации инфекции примерно за одно и то же время. В режиме усиления вирусного заражения это происходит примерно за 450 суток, а в режиме подавления вирусного заражения — примерно за 700 суток. Таким образом, наилучшего результата с точки зрения минимальности локальной нормы начального возмущения и времени элиминации инфекции удавалось добиться с помощью оптимального возмущения $w_{max}(t)$ (в фазе максимальной вирусной нагрузки), взятого с положительным весом, повышающим вирусную нагрузку и ослабляющим компоненты иммунного реагирования.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена обзору предложенной авторами в работах [10–12, 19–28] оригинальной технологии анализа мультипараметрических систем дифференциальных уравнений с постоянными запаздываниями. Эта технология включает методы вычисления всех стационарных решений таких систем, анализа их устойчивости, исследования их зависимости от параметра, вычисления и анализа устойчивости периодических решений. Особое внимание уделено введенным авторами понятиям оптимальных возмущений устойчивых стационарных и периодических решений систем с запаздыванием и методам их вычисления. Предложенная технология была реализована в виде открытого программного комплекса DEODAN.

На примере модели Марчука–Петрова со значениями параметров, отвечающих гепатиту В, показано, что описанная технология позволяет находить устойчивые стационарные и периодические решения, соответствующие хроническим формам заболевания, и значения параметров, при которых у модели есть такие свойства как бистабильность и гистерезис. Более того с помощью предложенной технологии показана возможность перехода системы из одного устойчивого стационарного или периодического решения, соответствующего хроническому заболеванию, в устойчивое стационарное решение, соответствующее состоянию здорового организма, за счет оптимальных возмущений.

Разработанные методология и вычислительные инструменты анализа хронических форм динамики инфекционных заболеваний и поиска оптимальных режимов их комбинированной терапии лежат в русле указанного Г.И. Марчуком основного направления развития медицины "... будущее медицины — индивидуальное лечение больного на основе слежения за его индивидуальными иммунологическими, эндокринологическими, сосудистыми особенностями с учетом непрерывно приобретаемых с возрастом хронических локусов различной

этиологии” [43].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Marchuk G. I.* Mathematical models in immunology. Springer Verlag, 1983.
2. *Marchuk G. I.* Mathematical modelling of immune response in infectious diseases. Springer Science & Business Media, 1997.
3. *Bocharov G. A., Rihan F. A.* Numerical modelling in biosciences using delay differential equations // Journal of Computational and Applied Mathematics. 2000. V. 125. N. 1-2. P. 183–199.
4. *Ferrell Jr J. E.* Bistability, bifurcations, and Waddington’s epigenetic landscape // Current biology. 2012. V. 22. N. 11. P. 458–466.
5. *Ghosh S., Matsuoka Y., Asai Y., Hsin K. Y., Kitano H.* Software for systems biology: from tools to integrated platforms // Nature Reviews Genetics. 2011. V. 12. N. 12. P. 821–832.
6. *Olivier B. G., Swat M. J., Mone M. J.* Modeling and simulation tools: from systems biology to systems medicine // Systems Medicine. 2016. P. 441–463.
7. *Adams B. M., Banks H. T., Davidian M., Kwon H. D., Tran H. T., Wynne S. N., Rosenberg E. S.* HIV dynamics: modeling, data analysis, and optimal treatment protocols // Journal of Computational and Applied Mathematics. 2005. V. 184. N. 1. P. 10–49.
8. *Bocharov G., Kim A., Krasovskii A., Chereshev V., Glushenkova V., Ivanov A.* An extremal shift method for control of HIV infection dynamics // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. 2015. V. 30. N. 1. P. 11–25.
9. *Hadjiandreou M. M., Conejeros R., Wilson D. I.* Long-term HIV dynamics subject to continuous therapy and structured treatment interruptions // Chemical Engineering Science. 2009. V. 64. N. 7. P. 1600–1617.
10. *Bocharov G. A., Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu., Grebennikov D. S.* Maximum response perturbation-based control of virus infection model with time-delays // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. 2017. V. 32. N. 5. P. 275–291.
11. *Bocharov G. A., Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu., Grebennikov D. S.* Optimal Perturbations of Systems with Delayed Independent Variables for Control of Dynamics of Infectious Diseases Based on Multicomponent Actions // Journal of Mathematical Sciences. 2021. V. 253. N. 5. P. 618–641.
12. *Khristichenko M. Yu., Nechepurenko Yu. M.* Optimal disturbances for periodic solutions of time- delay differential equations // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. 2022. V. 37. N. 4. P. 203–212.
13. *Farrell B. F.* Optimal excitation of perturbations in viscous shear flow // Phys. Fluids. 1988. V. 31. N. 8. P. 2093–2102.

14. *Andersson P. A., Berggren M., Henningson D. S.* Optimal disturbances and bypass transition in boundary layers // *Phys. Fluids*. 1999, V. 11. N. 1. P. 134–150.
15. *Schmid P. J., Henningson D. S.* Stability and Transition in Shear Flows. 2001. Springer.
16. *Boiko A. V., Nechepurenko Yu. M., Sadkane M.* Fast computation of optimal disturbances for duct flows with a given accuracy // *Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 2010. V. 50. N. 11. P. 1914–1924.
17. *Boiko A. V., Ivanov A. V., Kachanov Yu. S., Mischenko D. A., Nechepurenko Yu. M.* Excitation of unsteady Görtler vortices by localized surface nonuniformities // *Theor. Comput. Fluid Dyn.* 2017. V. 31. N. 1. P. 67–88.
18. *Ivanov O. O., Ashurov D. A., Gareev L. R., Vedenev V. V.* Non-modal perturbation growth in a laminar jet: An experimental study // *J. Fluid Mech.* 2023. V. 963.
19. *Bocharov G. A., Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu., Grebennikov D. S.* Optimal disturbances of bistable time-delay systems modeling virus infections // *Doklady Mathematics*. 2018. V. 98. N. 1. P. 313–316.
20. *Nechepurenko Yu. M., Khristichenko M. Yu.* Computation of optimal disturbances for delay systems // *Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 2019. V. 59. N. 5. P. 731–746.
21. *Nechepurenko Yu., Khristichenko M., Grebennikov D., Bocharov G.* Bistability analysis of virus infection models with time delays // *Discrete & Continuous Dynamical Systems-S*. 2020. V. 13. N. 9. P. 2385–2401.
22. *Khristichenko M. Yu., Nechepurenko Yu. M.* Computation of periodic solutions to models of infectious disease dynamics and immune response // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2021. V. 36. N. 2. P. 87–99.
23. *Khristichenko M. Y., Nechepurenko Yu. M., Grebennikov D. S., Bocharov G. A.* Modelling chronic hepatitis B using the Marchuk-Petrov model // *Journal of Physics: Conference Series*. 2021. V. 2099. N. 1. P. 012036.
24. *Khristichenko M. Yu., Nechepurenko Yu. M., Bocharov G. A.* Dependence of optimal disturbances on periodic solution phases for time-delay systems // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2023. V. 38. N. 2. P. 89–98.
25. *Khristichenko M. Yu., Nechepurenko Yu. M., Grebennikov D. S., Bocharov G. A.* Numerical study of chronic hepatitis B infection using Marchuk-Petrov model // *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*. 2023. P. 234001.
26. *Khristichenko M. Yu., Nechepurenko Yu. M., Grebennikov D. S., Bocharov G. A.* Numerical analysis of stationary solutions of systems with delayed argument in mathematical immunology // *Journal of Mathematical Sciences*. 2024. V. 283. N. 1. P. 125–138.

27. *Khristichenko M. Yu., Nechepurenko Yu. M., Mironov I. V., Grebennikov D. S., Bocharov G. A.* Computation and analysis of optimal disturbances of stationary solutions of the hepatitis B dynamics model // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. 2024. V. 39. N. 2. P. 83–96.
28. *Khristichenko M. Yu., Mironov I. V., Nechepurenko Yu. M., Grebennikov D. S., Bocharov G. A.* Computation and analysis of optimal disturbances of periodic solution of the hepatitis B dynamics model // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. 2024. V.39. N. 5. P. 289–300.
29. *Bocharov G.A.* Modelling the dynamics of LCMV infection in mice: conventional and exhaustive CTL responses // Journal of theoretical biology. 1998. V. 192. N. 3. P. 283–308.
30. *Bocharov G. A., Marchuk G. I.* Applied problems of mathematical modeling in immunology // Computational mathematics and mathematical physics. 2000. V. 40. N. 12. P. 1830–1844.
31. *Grebennikov D., Karsonova A., Loguinova M., Casella V., Meyerhans A., Bocharov G.* Predicting the Kinetic Coordination of Immune Response Dynamics in SARS-CoV-2 Infection: Implications for Disease Pathogenesis. // Mathematics. 2022. V.10. N. 17. P. 3154.
32. *Wanner G., Hairer. E.* Solving ordinary differential equations II. Springer Berlin Heidelberg, 1996.
33. *Geddes K. O., Czapor S. R., Labahn G.* Algorithms for computer algebra. Springer Science & Business Media, 1992.
34. *Effenberger C.* Robust successive computation of eigenpairs for nonlinear eigenvalue problems // SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications. 2013. V. 34. N. 3. P. 1231–1256.
35. *Hartshorne R.* Algebraic geometry. Springer Science & Business Media, 2013.
36. *Dormand J.R., Prince P.J.* A family of embedded Runge-Kutta formulae // Journal of computational and applied mathematics 1980. V. 6. N. 1. P. 19—26.
37. *Seydel R.* Practical bifurcation and stability analysis. Springer Science & Business Media, 2009.
38. *Hale J. K.* Theory of Functional Differential Equations. Springer-Verlag, 1977.
39. *Stewart G. W.* Simultaneous iteration for computing invariant subspaces of non-Hermitian matrices // Numerische Mathematik. 1976. V. 25. N. 2. P. 123–136.
40. *Golub G. H., Van Loan C. F.* Matrix computations. JHU press, 2013.
41. *Parlett B.N.* The symmetric eigenvalue problem. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1998.
42. *Marchuk G. I., Romanyukha A. A., Bocharov G. A.* Mathematical model of antiviral immune response. II. Parameters identification for acute viral hepatitis B // Journal of theoretical biology. 1991. V. 151. N. 1. P. 41–69.
43. *Марчук Г. И.* Избранные труды: в 5 т. / Т.4.: Математическое моделирование в иммунологии и медицине. М.: РАН, 2018.