



ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

Препринты ИПМ • Препринт № 17 за 2019 г.



ISSN 2071-2898 (Print)
ISSN 2071-2901 (Online)

Нечепуренко Ю.М.,
Христиченко М.Ю.,
Гребенников Д.С., Бочаров Г.А.

Анализ бистабильности
моделей вирусных
инфекций с запаздывающим
аргументом

Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Анализ бистабильности моделей вирусных инфекций с запаздывающим аргументом / Ю.М.Нечепуренко [и др.] // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2019. № 17. 26 с. doi:[10.20948/prepr-2019-17](https://doi.org/10.20948/prepr-2019-17)
URL: <http://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2019-17>

Ордена Ленина
ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
имени. М. В. КЕЛДЫША
Российской академии наук

Ю. М. Нечепуренко, М. Ю. Христиненко,
Д. С. Гребенников, Г. А. Бочаров

Анализ бистабильности
моделей вирусных инфекций
с запаздывающим аргументом

МОСКВА, 2019 г.

Ю. М. Нечепуренко, М. Ю. Христинченко,
Д. С. Гребенников, Г. А. Бочаров

Анализ бистабильности моделей вирусных инфекций с запаздывающим аргументом

Аннотация. Математические модели с запаздывающим аргументом широко используются для анализа механизмов иммунного ответа на вирусные инфекции и предсказания результатов различных терапевтических воздействий. В данной работе на примере модели инфекции ВЛХМ описана оригинальная вычислительная технология поиска бистабильных режимов таких моделей. Эта технология включает в себя численные методы нахождения всех имеющихся стационарных состояний заданной модели при фиксированных значениях параметров, трассировки этих состояний по параметрам и анализа их устойчивости.

Ключевые слова: дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом, модели вирусных инфекций, стратегии лечения, стационарные состояния, бистабильность, оптимальные возмущения

Yu. M. Nechepurenko, M. Yu. Khristichenko, D. S. Grebennikov,
G. A. Bocharov

Bistability analysis of virus infection models with delayed arguments

Abstract. Mathematical models with time delays are widely used to analyze the mechanisms of the immune response to viral infections and predict various therapeutic effects. Using the LCMV infection model as an example, this work describes an original computational technology for searching the bistable regimes of such models. This technology includes numerical methods for finding all possible steady states at fixed values of parameters, for tracing these states along the parameters and for analyzing their stability.

Key words: delay differential equations, virus infection models, treatment strategies, steady states, bistability, optimal disturbances

Разработка и реализация используемых алгоритмов выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект N 17-71-20149), численный анализ модели вирусной инфекции выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект N 18-11-00171).

1. Введение

Математическое моделирование инфекционных заболеваний представляет собой активно развивающуюся область междисциплинарных исследований на пересечении прикладной математики, иммунологии и вирусологии [1, 2, 3]. Разработка и анализ математических моделей вирусных инфекций имеет целью изучение механизмов развития неблагоприятных форм течения вирусных заболеваний и возможности их эффективной коррекции. Закономерности формирования острых и хронических вирусных инфекций исследуют как в клинике, так и с помощью экспериментальных систем на животных. Одной из таких систем является инфекция мышей вирусами лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ). Экспериментальная инфекция ВЛХМ является базовой вирусной инфекцией современной иммунологии, с помощью которой были установлены важнейшие механизмы развития иммунопатологических процессов и хронизации инфекций. Соответствующие закономерности были описаны на уровне системной динамики вирусов и иммунного ответа (анергия, истощение Т-клеточных реакций) [4]. Для неё были количественно изучены характерные фенотипы динамики и показано, что течение и исход заболевания зависят как от скорости размножения и распространения возбудителя, так и от интенсивности развития иммунного ответа. Высокая степень достигнутого понимания процессов в системе вирус-организм хозяина для данной инфекции позволила перейти к построению биологически значимых математических моделей на основе дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом [5, 4, 3]. С помощью таких моделей может быть предсказана чувствительность динамики к противовирусным и иммуномодулирующим воздействиям, что позволит, в конечном итоге, исследовать возможности оптимальной коррекции динамики хронических вирусных заболеваний, таких как гепатит В и ВИЧ, имеющих ряд общих закономерностей в патогенезе с инфекцией ВЛХМ.

Обычно имеется несколько возможных вариантов динамики вирусных заболеваний, в том числе с большой и малой вирусными нагрузками. Первый вариант соответствует хроническому заболеванию с низким уровнем иммунного ответа, а второй — состоянию выздоровевшего организма с иммунной памятью, которая поддерживается за счет антигенной стимуляции небольшой интенсивности, либо менее тяжелой форме хронического заболевания, за счет более эффективного иммунного ответа, однако недостаточного для полной элиминации инфекции. Таковую альтернативность развития заболевания отражает бистабильность [6] соответствующей модели вирусного заболевания, то есть существование как минимум двух устойчивых

стационарных состояний при одних и тех же значениях параметров.

Бистабильность является важным свойством сложных биологических систем, к которым относятся вирусные заболевания. Она лежит в основе механизмов переключения между различными вариантами динамики, явлений гистерезиса и осцилляций [7]. Исследование свойств математических моделей с точки зрения бистабильности представляет собой нетривиальную вычислительную задачу. При ее решении наиболее важным является предсказание бистабильности в зависимости от параметров математических моделей, поскольку это, в конечном счете, определяет стратегию оптимального воздействия на рассматриваемую систему. Для бистабильной динамической системы перевод в благоприятное стационарное состояние может быть осуществлен на основе оптимальных возмущений [8, 9, 10]. В случае же монотонности перевод из области нежелательного стационарного состояния предполагает применение стратегий стабилизации динамики системы по принципу обратной связи или же программного управления [11]. Альтернативой может быть комбинированное управление, состоящее из параметрического возмущения системы, переводящего ее в область бистабильности, и дальнейшая коррекция динамики путем оптимального возмущения. В целом данные вопросы до сих пор не исследовались систематически для моделей, основанных на дифференциальных уравнениях с запаздыванием.

Описанное выше управление динамикой вирусных инфекций требует наличия следующих инструментов анализа соответствующих математических моделей:

- методов вычисления и трассировки всех имеющихся стационарных состояний модели для любой комбинации значений параметров,
- численных методов анализа устойчивости стационарных состояний,
- численных методов построения оптимальных возмущений для перевода динамической системы из одного устойчивого стационарного состояния в другое.

В данной работе предлагается оригинальная технология анализа бистабильности моделей вирусных инфекций, сформулированных в виде систем дифференциальных уравнений с запаздывающим временем. Эта технология включает в себя методы вычисления всех стационарных состояний при фиксированных значениях параметров, их трассировки по параметрам модели и анализа их устойчивости. Методы построения оптимальных возмущений описаны в работах [8, 9, 10, 12].

Предлагаемую технологию отличает, прежде всего, ее направленность на модели вирусных инфекций с запаздывающим аргументом (что позволяет использовать специфические свойства таких моделей), гарантирован-

ное вычисление всех стационарных состояний в рассматриваемой области значений параметров и алгебраический подход к исследованию устойчивости. При исследовании устойчивости ведущие собственные значения соответствующей нелинейной проблемы собственных значений по параметрам модели не трассируются, а при каждом новом наборе значений параметров вычисляются заново путем решения полной проблемы собственных значений для рациональной аппроксимации исходного нелинейного матричного пучка и уточнения найденных приближенных ведущих собственных значений локальным методом. Это гарантирует, что собственное значение с максимальной вещественной частью всегда будет находиться правильно.

Следует отметить, что в настоящее время существуют пакеты программ DDE-BIFTOOL [13, 14], PDDE-CONT [15] и TRACE-DDE [16], реализующие различные методы вычисления стационарных состояний и анализа их устойчивости для систем с запаздыванием более общего вида, чем модели вирусных инфекций. Первый пакет предназначен для бифуркационного анализа систем с запаздыванием. Задача гарантированного вычисления всех стационарных состояний в его рамках не рассматривается. Проблемы собственных значений решаются методом ортогональной прогонки на основе численного интегрирования линеаризованных уравнений. Второй пакет предназначен для анализа периодических решений. Стационарные состояния рассматриваются в его рамках как постоянные периодические решения. Третий пакет не предназначен для поиска и продолжения стационарных состояний. Он лишь позволяет находить области устойчивости заданного стационарного состояния по двум варьируемым параметрам. Для решения проблем собственных значений используется аппроксимация методом коллокаций на чебышевской сетке инфинитезимального производящего оператора для линеаризованных уравнений.

Данная работа имеет следующую структуру. В разделе 2 кратко описана рассматриваемая математическая модель ВЛХМ. В разделах 3 и 4 описаны и обоснованы предлагаемые методы вычисления стационарных состояний и анализа их устойчивости. В разделе 5 демонстрируется работа предложенных методов. В разделе 6 описана предлагаемая технология анализа бистабильности. В разделе 7 подводятся итоги данной работы и обсуждаются вопросы более широкого применения разработанных методов.

2. Математическая модель инфекции ВЛХМ

Математическая модель динамики инфекции, вызванной вирусами лимфоцитарного хориоменингита, предложенная в работе [5], сформулирована в

виде системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Система описывает динамику следующих переменных: концентрации вирусных частиц V , двух популяций специфичных к ВЛХМ цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) — клеток-прекурсоров E_p и клеток-эффекторов E_e , а также кумулятивной вирусной нагрузки W . Система имеет вид:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt}(t) &= \beta V(t) \left(1 - \frac{V(t)}{V_{mvc}}\right) - \gamma_{VE} E_e(t) V(t), \\
\frac{dE_p}{dt}(t) &= \alpha_{E_p} (E_p^0 - E_p(t)) + b_p g_p(W) V(t - \tau) E_p(t - \tau) \\
&\quad - \alpha_{AP} V(t - \tau_A) V(t) E_p(t), \\
\frac{dE_e}{dt}(t) &= b_d g_e(W) V(t - \tau) E_p(t - \tau) \\
&\quad - \alpha_{AE} V(t - \tau_A) V(t) E_e(t) - \alpha_{E_e} E_e(t), \\
\frac{dW}{dt}(t) &= b_W V(t) - \alpha_W W(t),
\end{aligned} \tag{1}$$

где $g_p(W) = 1/(1 + W/\theta_p)^2$, $g_e(W) = 1/(1 + W/\theta_E)^2$. Биологический смысл параметров системы пояснен в Табл. 1. Для биологической адекватности модели (1) значения всех этих параметров должны быть неотрицательными. Более того, интерес представляет только случай, когда $0 < \tau \leq \tau_A$, а значения параметров b_d , γ_{VE} и α_W — положительные. Далее мы будем предполагать, что эти условия выполнены.

Для определения решения при $t > 0$ достаточно задать значения $V(t)$ при $-\tau_A \leq t \leq 0$, значения $E_p(t)$ при $-\tau \leq t \leq 0$, значения $E_e(0)$ и $W(0)$. Однако для единообразия далее мы будем предполагать, что начальные значения всех переменных заданы при $-\tau_A \leq t \leq 0$.

Задача Коши для системы (1) с неотрицательными начальными значениями и неотрицательными параметрами глобально разрешима на любом конечном временном интервале. Данное утверждение можно доказать используя технику, описанную в [1], на основе метода шагов Беллмана, рассматривая линейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений, мажорирующую правую часть системы уравнений модели.

Обозначив вектор переменных системы (1) через

$$U(t) = (V(t), E_p(t), E_e(t), W(t))^T,$$

будем записывать эту систему в следующем компактном виде:

$$\frac{dU}{dt}(t) = F(U(t), U(t - \tau), U(t - \tau_A)). \tag{2}$$

Таблица 1: Биологический смысл параметров модели (1).

Параметр	Биологический смысл
β	Константа скорости репликации вирусных частиц
γ_{VE}	Константа скорости элиминации вирусов за счет клеток-эффекторов
V_{mvc}	Максимально возможная концентрация вирусных частиц в селезенке
τ	Продолжительность цикла деления ЦТЛ
b_p	Константа скорости стимуляции ЦТЛ
b_d	Константа скорости дифференцировки ЦТЛ
θ_p	Порог кумулятивной вирусной нагрузки для перехода прекурсоров в состояние анергии
θ_E	Порог кумулятивной вирусной нагрузки для перехода эффекторов в состояние анергии
α_{E_p}	Константа скорости естественной гибели прекурсоров
α_{E_e}	Константа скорости естественной гибели эффекторов
E_p^0	Концентрация прекурсоров в селезенке мыши, не имевшей контакта с ВЛХМ
τ_A	Продолжительность перехода ЦТЛ к апоптозу
α_{AP}	Константа скорости апоптоза прекурсоров
α_{AE}	Константа скорости апоптоза эффекторов
b_W	Константа скорости роста кумулятивной вирусной нагрузки
α_W	Константа скорости восстановления организма от воздействий кумулятивной вирусной нагрузки

3. Вычисление стационарных состояний

Для произвольной системы вида (2) методы, гарантированно находящие все стационарные состояния, в настоящее время неизвестны. Однако для рассматриваемой системы (1) такой метод можно предложить. Данный раздел посвящен описанию и обоснованию этого метода.

3.1. Вычисление стационарных состояний при фиксированных значениях параметров

Стационарные состояния системы (1) при фиксированных значениях параметров являются неотрицательными решениями системы уравнений

$$\begin{aligned}
 \beta V \left(1 - \frac{V}{V_{mvc}}\right) - \gamma_{VE} E_e V &= 0, \\
 \alpha_{E_p} (E_p^0 - E_p) + b_p g_p(W) V E_p - \alpha_{AP} V^2 E_p &= 0, \\
 b_d g_e(W) V E_p - \alpha_{AE} V^2 E_e - \alpha_{E_e} E_e &= 0, \\
 b_W V - \alpha_W W &= 0.
 \end{aligned} \tag{3}$$

Из первого уравнения следует, что необходимым условием неотрицательности решения является принадлежность V интервалу $0 \leq V \leq V_{mvc}$.

Нетрудно проверить, что система (3) имеет решение

$$V = 0, \quad E_p = E_p^0, \quad E_e = 0, \quad W = 0,$$

и других решений с $V = 0$ у нее нет. Если $V \neq 0$, то из первого уравнения однозначно находится соответствующее значение E_e , из третьего — E_p , из четвертого — W . Таким образом, можно убедиться, что при $V \neq 0$ только четверки

$$V, \quad E_p = \frac{(\alpha_{E_e} + \alpha_{AE}V^2)E_e}{b_d V g_e(W)}, \quad E_e = \frac{\beta(1 - V/V_{mvc})}{\gamma_{VE}}, \quad W = \frac{b_W V}{\alpha_W} \quad (4)$$

могут быть решениями системы (3). Такая четверка является решением этой системы очевидно в том и только том случае, если она удовлетворяет второму уравнению. То есть,

$$Y(V) = \alpha_{E_p} E_p^0 - (\alpha_{E_p} - b_p g_p(W)V + \alpha_{AP} V^2) E_p = 0. \quad (5)$$

Следовательно, вычисление стационарных состояний системы (1) сводится к вычислению нулей непрерывной скалярной функции $Y(V)$ в интервале $0 < V \leq V_{mvc}$.

Поскольку $Y(V) \rightarrow -\infty$ при $V \rightarrow +0$ и $Y(V_{mvc}) = \alpha_{E_p} E_p^0 > 0$, то, во-первых, существует такое достаточно малое $V_0 > 0$, что

$$Y(V) < 0, \quad 0 < V \leq V_0. \quad (6)$$

Во-вторых, при любом таком V_0 уравнение (5) имеет в интервале $V_0 \leq V \leq V_{mvc}$ по крайней мере один корень.

В работах [17, 18] был предложен алгоритм, позволяющий находить все нули заданной непрерывной функции $f(x)$ в заданном интервале $[x_1, x_2]$ с заданной точностью в предположении, что число нулей конечно. Он использует стандартные процедуры `fzero` и `fmin` [19, 20], включенные во многие пакеты прикладных программ. Первая из этих процедур, основанная на комбинации метода бисекции с методом секущих, позволяет вычислить с заданной точностью ρ приближенный нуль функции $f(x)$ в интервале $[x_1, x_2]$, на концах которого функция принимает ненулевые значения разных знаков, то есть такую точку $x^* \in (x_1, x_2)$, что $f(x^* + x^* \rho) f(x^* - x^* \rho) < 0$. Вторая процедура, основанная на комбинации метода золотого сечения с методом парабол, позволяет найти минимум заданной непрерывной функции в заданном интервале.

На первом шаге алгоритма мы вычисляем значения $f(x_1)$ и $f(x_2)$. Если $f(x_1)f(x_2) < 0$, то с помощью процедуры `fzero` с заданной точностью ρ находим приближенный нуль x^* функции $f(x)$ и формируем два новых интервала

$$[x_1, x^* - x^*\rho], \quad [x^* + x^*\rho, x_2]. \quad (7)$$

Если $f(x_1) = 0$, то полагаем $x^* = x_1$ и формируем второй интервал из указанных в (7). Если $f(x_1) \neq 0$, но $f(x_2) = 0$, то полагаем $x^* = x_2$ и формируем первый интервал из указанных в (7). Если же $f(x_1)f(x_2) > 0$, то с помощью процедуры `fmin` находим точку \tilde{x} минимума (если $f(x_1) > 0$) или максимума (если $f(x_1) < 0$) функции $f(x)$. Если $f(\tilde{x}) = 0$, то мы полагаем $x^* = \tilde{x}$ и формируем два новых интервала (7). Если $f(x_1)f(\tilde{x}) < 0$, то на каждом из интервалов $[x_1, \tilde{x}]$ и $[\tilde{x}, x_2]$ есть по крайней мере один нуль и эти нули могут быть найдены с помощью процедуры `fzero`. Если $f(x_1)f(\tilde{x}) > 0$, то в интервале $[x_1, x_2]$ нет нулей и алгоритм прекращает свою работу.

Таким образом, результатом первого шага алгоритма является либо прекращение его работы, либо новые интервалы меньшей длины, на которых не исключено наличие нулей, и один приближенный нуль x^* (кроме случая $f(x_1)f(\tilde{x}) < 0$). Каждый последующий шаг алгоритма состоит в применении описанной процедуры к новым интервалам, полученным на предыдущих шагах. Пустые интервалы, то есть те, у которых правая граница оказалась меньше левой, из рассмотрения исключаются. Алгоритм прекращает работу, когда интервалов, на которых возможно наличие нулей, не останется. Учитывая особенности работы процедуры `fmin`, вместо того чтобы искать минимум или максимум функции $f(x)$, целесообразнее искать минимум функции

$$\frac{f(x)}{x_2 - x_1} \left(\frac{x_2 - x}{f(x_1)} + \frac{x - x_1}{f(x_2)} \right),$$

принимавшей на концах интервала одинаковые значения.

Описанный выше алгоритм предлагается применять для нахождения всех решений уравнения (5) с точностью ρ в интервале $[\rho, V_{mvc}]$, выбрав ρ таким, чтобы при $V_0 = \rho$ было выполнено условие (6). Эти решения будут полным набором значений переменной V в стационарных состояниях. Соответствующие им значения остальных переменных вычисляем по формулам, приведенным в (4).

3.2. Исследование зависимости от параметров

Численное исследование зависимости стационарных состояний модели (2) от параметров удобно выполнять, варьируя один из параметров и фиксируя значения остальных. Обозначим варьируемый параметр через s , а интервал

его варьирования через σ (будем предполагать этот интервал открытым). Будем обозначать через $Y(s, V)$ правую часть уравнения (5) как функцию выбранного параметра s и переменной V . При этом, как и раньше, будем предполагать, что остальные переменные зависят от s и V согласно формулам (4).

Поскольку $Y(s, V)$ является рациональной функцией переменных s и V , не имеющей полюсов в области $\sigma \times (0, V_{mvc})$, множество

$$A = \{(s, V) : Y(s, V) = 0, s \in \sigma, 0 < V < V_{mvc}\}$$

является частью плоской действительной алгебраической кривой [21]. Будем предполагать для определенности, что эта кривая простая, то есть не имеет кратных неприводимых компонент. Тогда равенство

$$\frac{\partial Y}{\partial V}(s, V) = 0 \quad (8)$$

может выполняться лишь в конечном числе точек.

Задача состоит в том, чтобы разбить кривую A на элементарные компоненты вида

$$C = \{(s, V(s)) : s \in \sigma_C\}, \quad (9)$$

где $V(s)$ — однозначная аналитическая функция переменного s , определенная в некотором интервале $\sigma_C \subset \sigma$, и точки, в которых выполняется равенство (8).

Обозначим через $\mathcal{V}(s)$ полный набор попарно различных решений уравнения $Y(s, V) = 0$ в интервале $(0, V_{mvc})$. Зададим в замкнутом интервале $\bar{\sigma}$ сетку с узлами $s^1 < \dots < s^N$, где s^1 — начало, а s^N — конец этого интервала, и найдем множества

$$\mathcal{V}(s^k) = \{V_j^k : j = 1, \dots, m_k\}$$

методом, описанным в разделе 3.1. Будем предполагать, что сетка по s выбрана настолько мелкой, что каждая из гладких элементарных компонент вида (9), которые необходимо построить, содержит хотя бы одну точку вида (s^k, V_j^k) . Кроме того, будем предполагать, что во всех таких точках равенство (8) не выполняется.

Для построения гладких элементарных компонент нам потребуется операция уточнения заданного набора $\tilde{Z} = (\tilde{Z}_1, \dots, \tilde{Z}_{\tilde{m}})$, элементы которого вещественные и попарно различные, вещественным множеством $Z = \{Z_1, \dots, Z_m\}$, элементы которого также попарно различные, где $m \geq \tilde{m}$. Эта операция состоит в замене набора \tilde{Z} набором $(Z_{i_1}, \dots, Z_{i_{\tilde{m}}})$, состоящим из \tilde{m} попарно различных элементов набора Z и минимизирующим величину

$$(\tilde{Z}_1 - Z_{i_1})^2 + \dots + (\tilde{Z}_{\tilde{m}} - Z_{i_{\tilde{m}}})^2.$$

Кроме того, нам потребуется стандартная процедура численного интегрирования ode45 среды MATLAB, основанная на явных методах Рунге-Кутты четвертого и пятого порядка. Эту процедуру мы будем использовать для трассировки стационарных состояний по параметру путем численного решения задач Коши вида

$$V(s^0) = V^0, \quad \frac{dV}{ds} = -\frac{\partial Y}{\partial s} \left(\frac{\partial Y}{\partial V} \right)^{-1}. \quad (10)$$

Интегрирование будем останавливать, если переменная s достигнет заданного финального значения либо если в процессе интегрирования обнаружится, что функция $f(s) = \partial Y / \partial V(s, V(s))$ обращается в ноль на траектории интегрирования. Отметим, что сетку интегрирования по s процедура ode45 выбирает самостоятельно. Для проверки второго условия останова, сделав шаг из узла s_i в узел s_{i+1} этой сетки, процедура ode45 проверяет, не принимает ли функция $f(s)$ значения разных знаков в этих узлах и, если это так, то находит ноль $s = s_*$ между этими узлами с помощью описанной в предыдущем разделе процедуры fzero. При этом для каждого значения s соответствующее значение $V(s)$, необходимое для вычисления $f(s)$, вычисляется одним шагом численного интегрирования из узла s_i . После того как ноль найден, процедура ode45 останавливается, а точка $(s_*, V(s_*))$ считается последней точкой траектории интегрирования.

На первом шаге алгоритма построения элементарных компонент мы рассмотрим интервал $s^1 \leq s \leq s^2$. Используя процедуру численного интегрирования, решим задачи Коши (10) с $V^0 = V_j^1$, $s^0 = s^1$ и финальным значением $s = s^2$ при всех $j = 1, \dots, m_1$ и сформируем двухточечные наборы

$$\mathcal{B}_j = \left((s^1, V_j^1), (\tilde{s}_j^1, \tilde{V}_j^1) \right),$$

где $(\tilde{s}_j^1, \tilde{V}_j^1)$ означает последнюю точку на траектории численного решения j -ой задачи Коши. Отметим, что $\tilde{s}_j^1 < s^2$, если при решении j -ой задачи Коши выполнилось второе условие останова, и $\tilde{s}_j^1 = s^2$ в противном случае. Не нарушая общности будем считать, что второе условие останова выполнилось для первых \tilde{m}^1 задач Коши и не выполнилось для оставшихся $m^1 - \tilde{m}^1$. Уточним набор

$$(\tilde{V}_{\tilde{m}^1+1}^1, \dots, \tilde{V}_{m^1}^1)$$

множеством $\mathcal{V}(s^2)$ и заменим во вторых элементах наборов $\mathcal{B}_{\tilde{m}^1+1}, \dots, \mathcal{B}_{m^1}$ числа \tilde{V}_j^1 на их уточненные значения.

В результате мы поручим двухточечные наборы \mathcal{B}_j двух видов

$$\mathcal{B}_j = \left((s^1, V_j^1), (\tilde{s}_j^1, \tilde{V}_j^1) \right), \quad j = 1, \dots, \tilde{m}^1, \quad (11)$$

где $s^1 < \tilde{s}_j^1 < s^2$, и

$$\mathcal{B}_j = \left((s^1, V_j^1), (s^2, V_{k_j}^2) \right), \quad j = \tilde{m}^1 + 1, \dots, m^1. \quad (12)$$

Если $m^1 - \tilde{m}^1 < m_2$, то $\tilde{m}^2 = m_2 - m^1 + \tilde{m}^1$ элементов множества $\mathcal{V}(s^2)$ оказались неиспользованными для уточнения. Не нарушая общности будем считать, что неиспользованными оказались элементы $V_1^2, \dots, V_{\tilde{m}^2}^2$. Решим численно задачи Коши (10) с $V^0 = V_j^2$, $s^0 = s^2$ и финальным значением $s = s^1$ при всех $j = 1, \dots, \tilde{m}^2$, и сформируем двухточечные наборы

$$\mathcal{B}_{m^1+j} = \left((\tilde{s}_j^2, \tilde{V}_j^2), (s^2, V_j^2) \right), \quad j = 1, \dots, \tilde{m}^2, \quad (13)$$

где $(\tilde{s}_j^2, \tilde{V}_j^2)$ означает последнюю точку траектории интегрирования. Отметим, что при решении каждой из этих задач Коши обязательно выполнится второе условие останова, то есть $s^2 > \tilde{s}_j^2 > s^1$.

На этом первый шаг предлагаемого алгоритма построения элементарных компонент, состоящий в формировании двухточечных наборов (11), (12) и (13), заканчивается. Каждый из полученных наборов состоит из начальной и конечной точки отдельной элементарной компоненты в интервале $s^1 \leq s \leq s^2$. При этом каждая точка множества $s^1 \times \mathcal{V}(s^1)$ является начальной точкой одного из этих наборов, а каждая точка множества $s^2 \times \mathcal{V}(s^2)$ является конечной точкой одного из этих наборов.

Рис. 1 поясняет первый шаг алгоритма построения элементарных компонент. На нем изображен случай, когда $m^1 = m^2 = 4$, $\tilde{m}^1 = \tilde{m}^2 = 2$. Круги — начальные точки численного интегрирования, квадраты — конечные. Толстые линии связывают конечные точки численного интегрирования с их уточнениями. В результате было сформировано два двухточечных набора вида (11):

$$\mathcal{B}_1 = \left((s^1, V_1^1), (\tilde{s}_1^1, \tilde{V}_1^1) \right), \quad \mathcal{B}_2 = \left((s^1, V_2^1), (\tilde{s}_2^1, \tilde{V}_2^1) \right),$$

два двухточечных набора вида (12):

$$\mathcal{B}_3 = \left((s^1, V_3^1), (s^2, V_3^2) \right), \quad \mathcal{B}_4 = \left((s^1, V_4^1), (s^2, V_4^2) \right),$$

и два двухточечных набора вида (13):

$$\mathcal{B}_5 = \left((\tilde{s}_1^2, \tilde{V}_1^2), (s^2, V_1^2) \right), \quad \mathcal{B}_6 = \left((\tilde{s}_2^2, \tilde{V}_2^2), (s^2, V_2^2) \right).$$

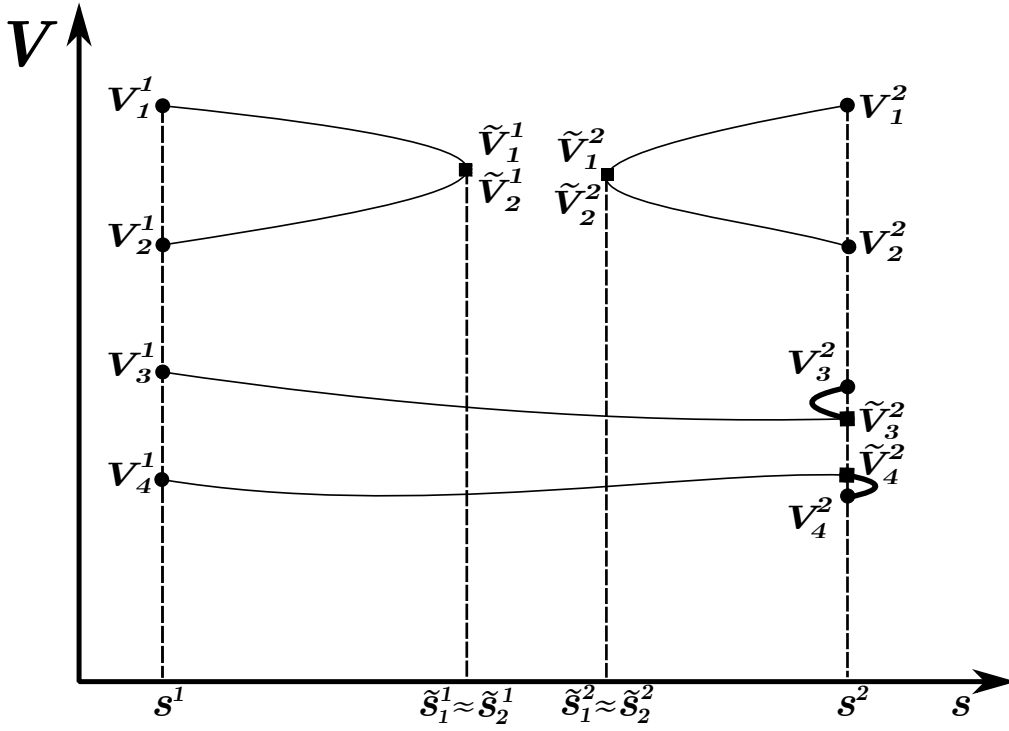


Рис. 1: Иллюстрация работы первого шага алгоритма построения элементарных компонент

Далее мы точно таким же образом строим двухточечные наборы для интервалов $s^k \leq s \leq s^{k+1}$, $k = 2, \dots, N - 1$. На этом построение двухточечных наборов заканчивается, и к полученным наборам начинает применяться следующая процедура склейки: наборы $(\alpha_1, \dots, \alpha_k)$ и $(\beta_1, \dots, \beta_l)$ заменяются одним набором $(\alpha_1, \dots, \alpha_k, \beta_2, \dots, \beta_l)$, если $\alpha_k = \beta_1$ и в этой точке не выполняется равенство (8). Процедура применяется до тех пор, пока остаются наборы, которые можно склеить. В результате мы получим некоторое множество наборов вида

$$\mathcal{C} = ((s_1, V_1), \dots, (s_r, V_r)), \quad (14)$$

где $2 \leq r \leq N$, $s^1 \leq s_1 < \dots < s_r \leq s^N$. Каждый из этих наборов — это набор точек, с высокой точностью расположенных на отдельной элементарной компоненте вида (9), то есть $V_j \approx V(s_j)$. Для приближенного построения самой этой компоненты останется построить по этим точкам какой-либо сплайн.

Напомним, что описанный выше алгоритм гарантированно находит все гладкие элементарные компоненты вида (9) кривой A , если сетка $s^1 < \dots < s^N$ выбрана такой, что каждая из этих компонент содержит хотя бы одну точку вида (s^k, V_j^k) и во всех таких точках равенство (8) не выполняется. Учитывая, что число элементарных компонент конечно и число точек кривой A , в которых равенство (8) выполняется, также конечно, эти условия

несложно удовлетворить, выбирая достаточно мелкую сетку по s и немного сдвигая узел s^k , если в точке (s^k, V_j^k) выполняется равенство (8).

4. Анализ устойчивости

Для исследования устойчивости заданного стационарного состояния \bar{U} модели (2) при фиксированных значениях параметров запишем решение вблизи этого стационарного состояния в виде $U(t) = \bar{U} + \varepsilon U'(t) + O(\varepsilon^2)$, где ε — малый по абсолютной величине параметр. Подставляя это решение в (2) и требуя, чтобы полученные равенства выполнялись при всех сколь угодно малых значениях ε , для функции $U'(t)$ получим следующую систему линейных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dU'}{dt}(t) = L_0 U'(t) + L_\tau U'(t - \tau) + L_{\tau_A} U'(t - \tau_A), \quad (15)$$

где

$$L_0 = \frac{\partial F}{\partial U(t)}(\bar{U}, \bar{U}, \bar{U}), \quad L_\tau = \frac{\partial F}{\partial U(t - \tau)}(\bar{U}, \bar{U}, \bar{U}), \quad L_{\tau_A} = \frac{\partial F}{\partial U(t - \tau_A)}(\bar{U}, \bar{U}, \bar{U})$$

являются постоянными квадратными матрицами порядка 4.

Стационарное состояние \bar{U} является асимптотически устойчивым, если любое решение системы (15) вида

$$U'(t) = \tilde{U} e^{\lambda t}, \quad (16)$$

где λ — число, а \tilde{U} — постоянный четырех компонентный ненулевой вектор, монотонно убывает при $t \rightarrow \infty$, то есть когда вещественная часть любого такого λ является отрицательной. Подставив (16) в (15), получим следующую нелинейную проблему собственных значений:

$$A(\lambda) \tilde{U} = 0, \quad (17)$$

где $A(\lambda) = \lambda I - L_0 - e^{-\lambda\tau} L_\tau - e^{-\lambda\tau_A} L_{\tau_A}$, а I означает единичную матрицу четвертого порядка. Таким образом, исследование асимптотической устойчивости стационарного состояния \bar{U} сводится к решению нелинейной проблемы собственных значений (17) и проверки, что все найденные собственные значения лежат строго в левой полуплоскости.

Алгоритмы, позволяющие решить полную нелинейную проблему собственных значений вида (17), неизвестны. Более того, эта проблема имеет, вообще говоря, бесконечное число собственных значений. Поэтому мы будем аппроксимировать эту проблему рациональной проблемой собственных значений, которая, в свою очередь, легко сводится к полиномиальной. Ведущие

собственные значения полиномиальной проблемы позволят вычислить приближенные ведущие собственные значения исходной проблемы (17), которые затем можно уточнить, используя какой-нибудь из локальных методов ньютоновского типа.

Введем новый спектральный параметр $\mu = e^{\delta\lambda}$, где δ — заданное достаточно малое положительное число. Воспользовавшись формулой, аппроксимирующей первую производную в неявной схеме второго порядка BDF2 [22], получим следующую аппроксимацию параметра λ :

$$\lambda = \frac{1.5 - 2\mu^{-1} + 0.5\mu^{-2}}{\delta} + O(\delta^2).$$

Нелинейную проблему (17) будем аппроксимировать следующей рациональной проблемой:

$$\left(\frac{1.5 - 2\mu^{-1} + 0.5\mu^{-2}}{\delta} I - L_0 - \mu^{-m} L_\tau - \mu^{-m_A} L_{\tau_A} \right) \tilde{U} = 0, \quad (18)$$

где $m = \lceil \tau/\delta \rceil$, $m_A = \lceil \tau_A/\delta \rceil$. Отметим, что наряду с величиной δ использованная аппроксимация спектрального параметра λ является параметром алгоритма. При необходимости можно использовать аппроксимацию более высокого порядка точности. Что касается аппроксимации задержек $\tau \approx m\delta$ и $\tau_A \approx m_A\delta$, которые также использовались для построения аппроксиманта (18), то учитывая, что в моделях вирусных инфекций небольшая вариация задержек не должна оказывать существенного влияния на динамику (если система не находится в малой окрестности точки бифуркации по данному параметру), погрешности этих аппроксимаций не так существенны.

Умножим уравнение (18) на μ^{m_A} . Полученное уравнение можно преобразовать к следующей полиномиальной проблеме:

$$(\mu^{m_A} - \mu^{m_A-1} C_1 - \mu^{m_A-2} C_2 - \mu^{m_A-m} C_m - C_{m_A}) \tilde{U} = 0,$$

где

$$C_1 = 2(1.5I - \delta L_0)^{-1}, \quad C_2 = -0.5(1.5I - \delta L_0)^{-1}, \\ C_m = (1.5I - \delta L_0)^{-1} \delta L_\tau, \quad C_{m_A} = (1.5I - \delta L_0)^{-1} \delta L_{\tau_A}.$$

Дополним эту проблему тождествами $\mu^j \tilde{U} = \mu^j \tilde{U}$, $j = 0, \dots, m_A - 1$. Полученную таким образом систему из m_A уравнений можно записать в виде:

$$\mu \tilde{X} = M \tilde{X},$$

где

$$\tilde{X} = \begin{pmatrix} \tilde{X}_1 \\ \vdots \\ \tilde{X}_{m_A} \end{pmatrix}, \quad M = \begin{pmatrix} M_{11} & \cdots & M_{1m_A} \\ \vdots & & \vdots \\ M_{m_A 1} & \cdots & M_{m_A m_A} \end{pmatrix}. \quad (19)$$

Здесь $\tilde{X}_i = \mu^{m_A - i} \tilde{U}$, а матрица M является блочной, блочного порядка m_A с блоками порядка 4. Все блоки этой матрицы нулевые, кроме поддиагональных блоков $M_{j+1,j} = I$ ($j = 1, \dots, m_A - 1$) и четырех блоков $M_{11} = C_1$, $M_{12} = C_2$, $M_{1m} = C_m$ и $M_{1m_A} = C_{m_A}$, стоящих в первой блочной строке.

Таким образом мы свели приближенное решение нелинейной проблемы собственных значений (17) к вычислению собственных значений матрицы M . Для вычисления этих собственных значений можно использовать стандартный QR-алгоритм [23]. Приближенные собственные значения проблемы (17) выражаются через собственные значения матрицы M следующим образом: $\lambda = \ln(\mu)/\delta$.

Для анализа устойчивости стационарного состояния необходимо найти собственное значение проблемы (17) с максимальной вещественной частью. Описанный выше алгоритм позволяет найти приближенные собственные значения проблемы (17). Для повышения надежности мы будем отбирать из них определенное число ведущих (с максимальными вещественными частями) и уточнять каждое из них методом последовательных линейных проблем [24], который заключается в следующем итерационном процессе:

$$\lambda_{j+1} = \lambda_j - \nu_j.$$

Здесь j — номер итерации, а ν_j — минимальное по абсолютной величине собственное значение линейного матричного пучка $\nu B(\lambda_j) - A(\lambda_j)$, где

$$B(\lambda) = \frac{dA}{d\lambda}(\lambda) = I + \tau e^{-\lambda\tau} L_\tau + \tau_A e^{-\lambda\tau_A} L_{\tau_A}.$$

В заключение отметим, что порядок матрицы M в (19) обратно пропорционален величине δ и пропорционален числу уравнений рассматриваемой модели. Если он окажется слишком большим для того, чтобы можно было за разумное время решить полную проблему собственных значений с этой матрицей (более 10^4 для современного ноутбука), то можно ограничиться решением частичной проблемы собственных значений, вычисляя для надежности десятка полтора максимальных по абсолютной величине собственных значений матрицы M .

5. Демонстрация работы алгоритмов

Продемонстрируем работу алгоритмов вычисления стационарных состояний модели (1) и исследования их устойчивости при значениях параметров, заданных в таблице 5 из работы [5], за исключением параметра $b_p = 7.73 \cdot 10^{-4}$, который будем варьировать в диапазоне от 10^{-5} до 10^{-3} . Точность

ρ вычисления стационарных состояний при фиксированных значениях параметров выберем равной 10^{-14} , а число узлов сетки N по варьируемому параметру — равным 100. Величину δ выберем равной 10^{-2} , что приведет к матрице M порядка 2240.

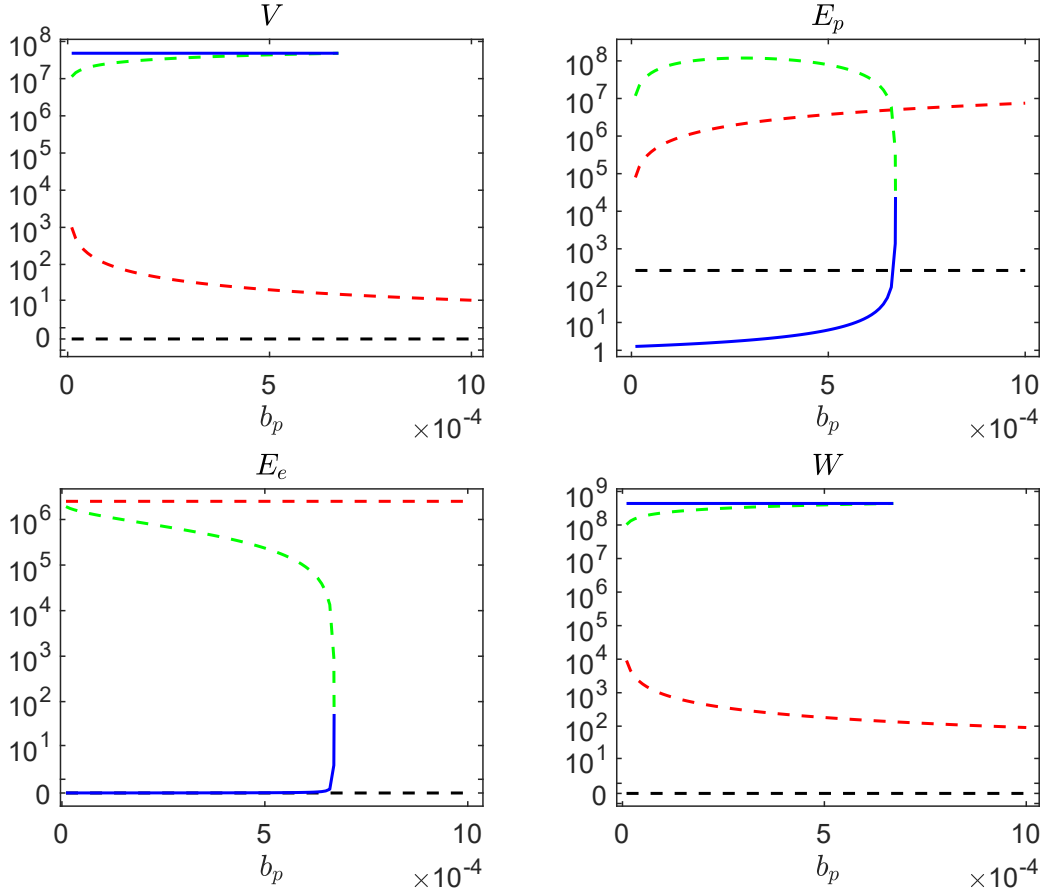


Рис. 2: Стационарные состояния (I — черным, II — красным, III — зеленым, IV — синим) и их устойчивость (сплошная линия) и неустойчивость (пунктирная линия) как функции параметра b_p .

В результате работы алгоритмов, описанных в разделах 3, было найдено четыре различных набора вида (14). Элементарные компоненты, построенные по этим наборам, изображены в левой верхней части рис. 2. Сплошными линиями обозначены устойчивые стационарные состояния, пунктирными — неустойчивые. Устойчивость для каждого набора исследовалась отдельно при каждом s_k . Видно, что при $10^{-5} \leq b_p \leq b_p^* \approx 6.7 \cdot 10^{-4}$ имеется четыре стационарных состояния: с $V = 0$, $V \approx 10^2$, $V \approx 10^7$ и $V = V^* \approx 4.82 \cdot 10^7$, которые в дальнейшем будем называть состояниями I, II, III и IV соответственно. В точке (b_p^*, V^*) с точностью до погрешности вычислений выполняется равенство (8). Поэтому в интервале $b_p^* < b_p \leq 10^{-3}$ остаются только состояния I, II.

Рис. 3 иллюстрирует изменение ведущих собственных значений в каждом из стационарных состояний при варьировании параметра. На нем изображены 15–16 ведущих (с наибольшими вещественными частями) собственных значений при $b_p = 10^{-5}$, $5.1 \cdot 10^{-4}$ и 10^{-3} для стационарных состояний I, II и при $b_p = 10^{-5}$, $3.5 \cdot 10^{-4}$, $6.7 \cdot 10^{-4}$ для стационарных состояний III, IV. Маркеры «x», «+» и «o» обозначают собственные значения при первом, втором и третьем значениях параметра. Видно, что в состоянии I имеется лишь четыре различных собственных значения. Эти кратные собственные значения не меняются при варьировании параметра. Действительная часть самого правого из этих собственных значений больше нуля, и поэтому состояние I не является асимптотически устойчивым при всех рассмотренных значениях параметра.

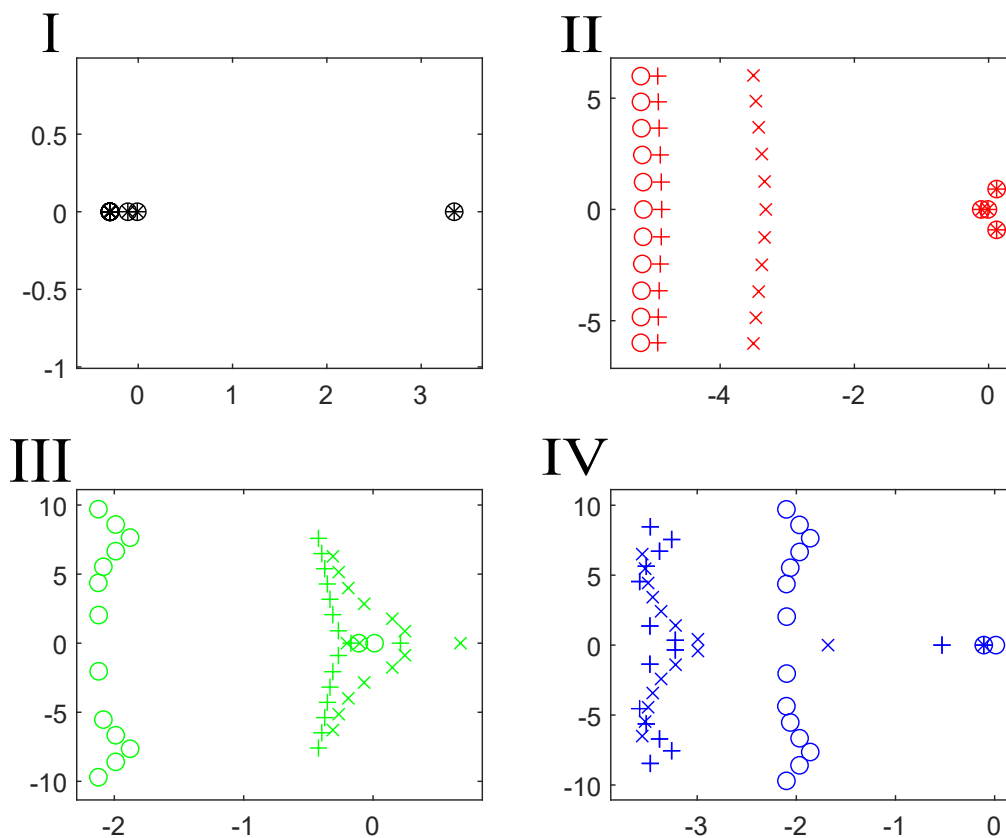


Рис. 3: Изменение ведущих собственных значений в состояниях I, II, III и IV при варьировании параметра.

В состоянии II четыре крайних правых собственных значения мало меняются при варьировании параметра. Остальные собственные значения при увеличении значения параметра смещаются влево. Действительная часть крайнего правого собственного значения больше нуля, и поэтому состояние II также не является асимптотически устойчивым при всех рассмотренных значениях параметра.

В состоянии III собственные значения в целом смещаются влево при увеличении значения параметра, но при этом действительная часть крайнего правого собственного значения остается больше нуля, поэтому это стационарное состояние также не является асимптотически устойчивым.

В состоянии IV при увеличении значения параметра собственные значения сначала смещаются влево, а потом вправо. При начальном значении параметра b_p действительная часть крайнего правого собственного значения меньше нуля. При увеличении значения параметра это собственное значение не меняется, но второе собственное значение смещается вправо, и при $b_p \approx 6 \cdot 10^{-4}$ оно становится крайним правым. Более того, при $b_p = 6.7 \cdot 10^{-4}$ это собственное значение уже лежит в правой полуплоскости. Таким образом, состояние IV является устойчивым при всех рассмотренных значениях параметра, кроме последнего. Отметим, что при последнем значении параметра собственные значения в состояниях III, IV визуально совпадают, как и сами эти состояния.

6. Анализ бистабильности

В разделе 5 был рассмотрен случай, когда только одно из четырех стационарных состояний является устойчивым, причем это состояние с самой высокой вирусной нагрузкой. Для систем, описывающих динамику вирусных инфекций, важным, с точки зрения реализации описанной в разделе 1 стратегии управления системой, является определение областей в пространстве параметров модели, где у системы есть как минимум два устойчивых стационарных состояния.

Вычислив стационарные состояния при значениях параметров, заданных в таблице 5 из работы [5], за исключением параметра $\beta = 3.35$, который мы варьировали в диапазоне от 10^{-3} до 5, и исследовав устойчивость этих состояний, мы получили результат, изображенный на рис. 4. Из этого рисунка видно, что у системы при указанных значениях параметров существует четыре стационарных состояния с $V = 0$, $V \approx 1.3 \cdot 10^2$, $V \approx 2.3 \cdot 10^7$ и $V \approx 4.82 \cdot 10^7$, которые, как и раньше, будем нумеровать I, II, III и IV соответственно. Также из этого рисунка видно, что состояние IV является устойчивым при любом значении параметра в интервале варьирования, а состояние II является устойчивым в интервале $10^{-3} \leq \beta < \beta^* \approx 1.718$. То есть при значениях параметров, заданных в таблице 5 из работы [5], и любом значении параметра β , удовлетворяющем неравенству $10^{-3} \leq \beta < \beta^*$ у системы есть два устойчивых стационарных состояния.

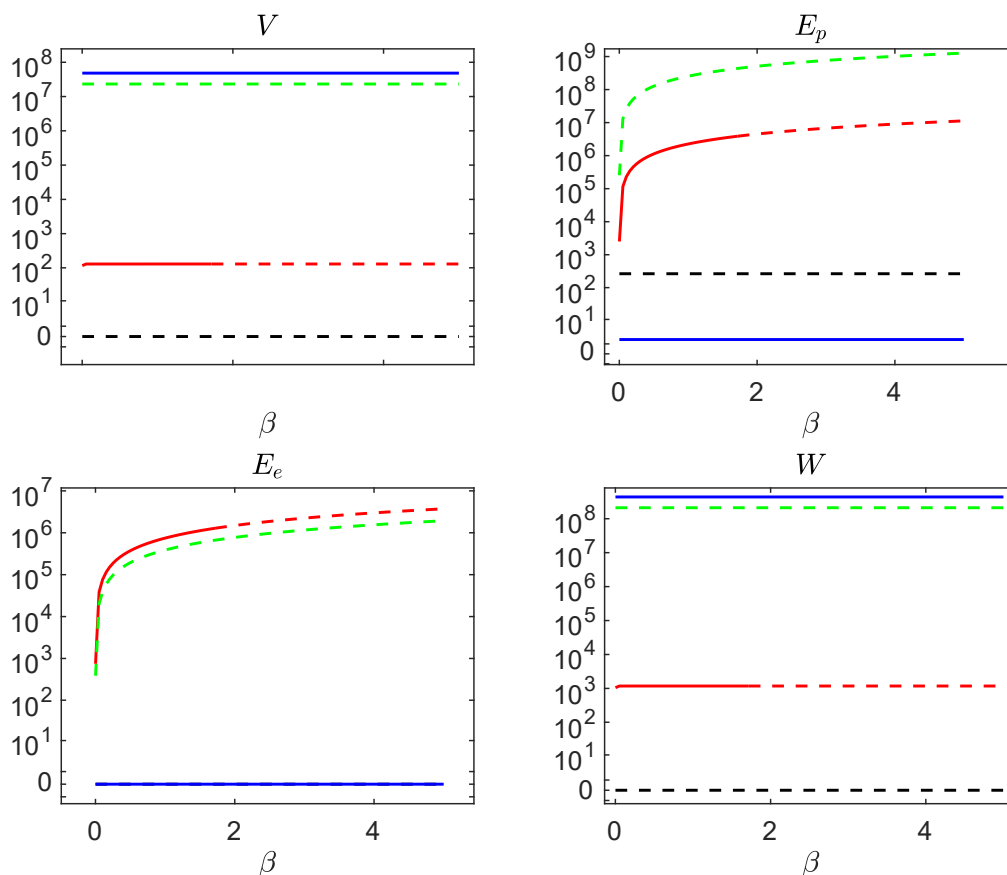


Рис. 4: Стационарные состояния (I — черным, II — красным, III — зеленым, IV — синим) и их устойчивость (сплошная линия) и неустойчивость (пунктирная линия) как функции параметра β .

Поскольку бистабильность является важным свойством функционирования физиологических систем с нормальной регуляцией, важно исследовать возможность перевода системы, которая обладает свойством моностабильности, в режим бистабильного функционирования. Одним из возможных подходов является изменение параметров регуляторных процессов. Разработанные методы позволяют осуществить поиск и реализацию подобных параметрических сдвигов. В качестве примера рассмотрим значения параметров из области моностабильности (рис.2). Путем последовательного уменьшения β (как показано на рис. 5) система может быть переведена в область параметров с бистабильным режимом функционирования. На этом рисунке изображена переменная V в стационарных состояниях с параметрами, которые использовались для построения рис. 2, за исключением параметра β , который варьировался.

Таким образом, выявлено важное свойство данной нелинейной модели, которое состоит в возможности управления моно- и бистабильностью системы и в существовании монотонного режима перевода системы в параметрическую подобласть с двумя устойчивыми положениями равновесия.

При этом возможность трассировки возникающего второго устойчивого положения равновесия позволяет перейти к задаче определения необходимого параметрического сдвига системы, который обеспечивал бы заданные целевые характеристики нового стационарного состояния. В случае сценария, изображенного на рис. 5, если речь идет о необходимости максимального снижения вирусной нагрузки, результаты выполненного численного анализа показывают, что для этого необходимо рассматривать вариант сдвига в пространстве параметров (с учетом возможных ограничений), изображенный на рис. 5D.

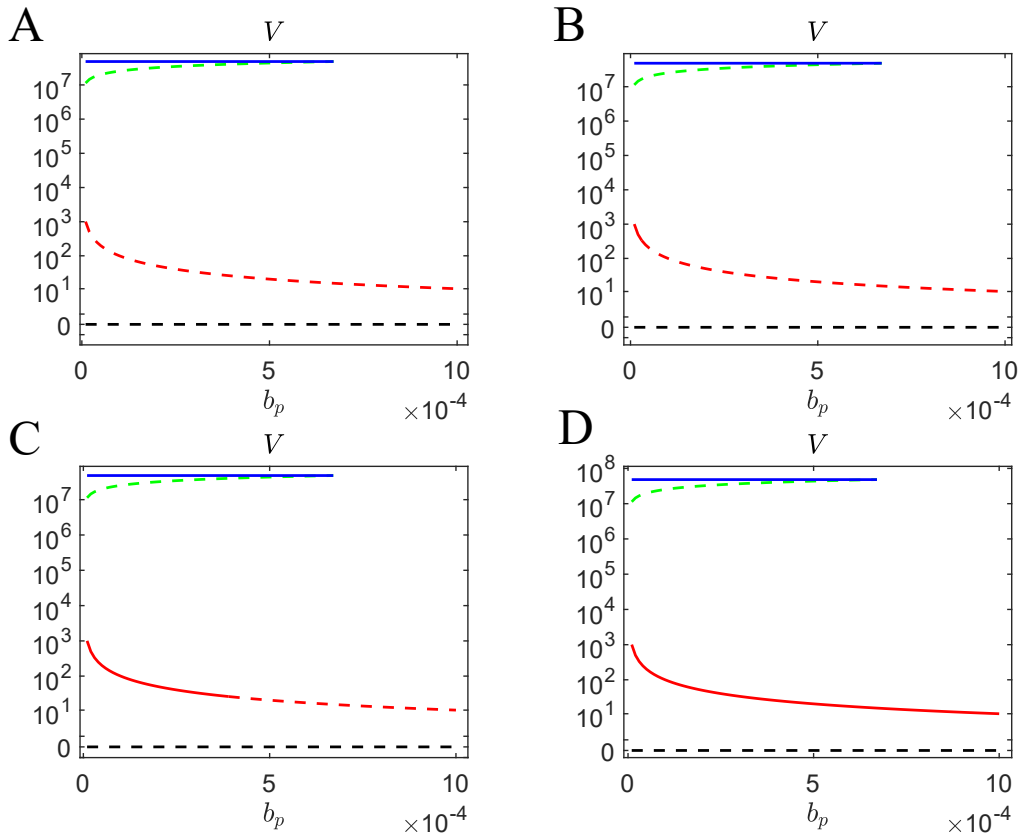


Рис. 5: Переменная V в стационарных состояниях при следующих значениях параметра β : 1.72 (A), 1.69 (B), 1.671 (C), 1.67 (D)

7. Заключение

В данной работе предложены численные алгоритмы поиска и анализа устойчивости стационарных состояний нелинейных математических моделей с запаздывающим аргументом. Данный класс моделей широко используется в задачах математической иммунологии для исследования закономерностей развития инфекционных заболеваний. На примере модели экспериментальной вирусной инфекции, вызванной ВЛХМ, описана технология исчерпывающего анализа стационарных состояний в фазовом пространстве системы с

запаздыванием. Эта технология позволяет установить зависимость от параметров модели наличия свойства моно- либо бистабильности, что является критически важным с точки зрения понимания кинетических принципов регуляции поведения системы и динамики соответствующей инфекции.

Показано, что в пространстве параметров модели могут существовать области моностабильности и бистабильности. Путем параметрического сдвига процессов в системе вирус-организм хозяина инфекция может быть переведена из одного режима динамики в другой. Перевод системы в область бистабильности позволяет решать задачу управления фенотипом заболевания путем оптимального возмущения неблагоприятного варианта динамики. В случае, когда система не может быть переведена в бистабильный параметрический режим с наличием благоприятного стационарного состояния, стратегия управления такой системой предполагает использование методов построения продолжительных во времени управляющих воздействий для стабилизации системы по обратной связи или в рамках программного управления системой на основе принципа максимума Понтрягина, что является существенно более сложной задачей.

Предложенная нами технология анализа бистабильности позволяет

- прояснить механизмы формирования различных режимов динамики вирусных заболеваний человека (ВИЧ, гепатит В) и животных (инфекция вирусами ВЛХМ),
- идентифицировать новые потенциальные мишени на уровне иммунофизиологических процессов,
- осуществить разработку эффективных управляющих воздействий на инфекционные заболевания в рамках фенотипически- или индивидуально-ориентированных комбинированных методов терапии.

Эта технология реализована в среде MATLAB и является универсальной для моделей с запаздыванием, используемых в математической иммунологии, за исключением описанного в разделе 3.1 способа вычисления всех стационарных состояний при фиксированных значениях параметров. Например, в отличие от рассмотренной в данной работе более простой модели ВЛХМ, для представленной в работах [2, 25] модели гепатита В вычисление всех стационарных состояний при фиксированных значениях параметров сводится к решению не одного скалярного уравнения относительно вирусной нагрузки, а к решению системы из двух скалярных уравнений относительно двух из переменных модели и требует совместного использования алгоритма из раздела 3.1 и алгоритма трассировки, описанного в разделе 3.2. Методы же трассировки стационарных состояний по параметрам модели и исследования их устойчивости никаких модификаций не требуют.

Список литературы

- [1] *Marchuk G.I.* Mathematical models in immunology. Optimization Software Inc. Publications Division: New York, 1983.
- [2] *Marchuk G.I.* Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases. Vol. 395. Springer: Dordrecht, 1997.
- [3] *Bocharov G., Volpert V., Ludewig B., Meyerhans. A.* Mathematical Immunology of Virus Infections. Springer, 2018.
- [4] *Bocharov G., Argilaguet J., Meyerhans A.* Understanding Experimental LCMV Infection of Mice: The Role of Mathematical Models // J. Immunol. Res. 2015.
- [5] *Bocharov G.A.* Modelling the dynamics of LCMV infection in mice: conventional and exhaustive CTL responses // J. Theor. Biol. 1998. Vol. 192, No. 3, P. 283–308.
- [6] *Ferrell J.E.* Bistability, bifurcations, and Waddington’s epigenetic landscape // Curr. Biol. 2012. Vol. 22, No. 11, P. 458–466.
- [7] *David Angeli, James E. Ferrell Jr., Eduardo D. Sontag.* Detection of multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class of biological positive-feedback systems // PNAS February 17. 2004. Vol. 7, No. 101, P. 1822–1827.
- [8] *Бочаров Г.А., Нечепуренко Ю.М., Христиченко М.Ю., Гребенников Д.С.* Оптимальные возмущения систем с запаздывающим аргументом для управления динамикой инфекционных заболеваний на основе многокомпонентных воздействий // Современная математика. Фундаментальные направления. 2017. Т. 63, № 3, С. 392–417.
- [9] *Bocharov G.A., Nечepurenko Yu.M., Khristichenko M.Yu., Grebennikov D.S.* Maximum response perturbation-based control of virus infection model with time-delays // Russian J. Num. Anal. Math. Model. 2017. Vol. 32, No.5, P. 275–291.
- [10] *Бочаров Г.А., Нечепуренко Ю.М., Христиченко М.Ю., Гребенников Д.С.* Оптимальные возмущения бистабильных систем с запаздыванием, моделирующих вирусные инфекции // Доклады Академии Наук. 2018. Т. 481, № 2, С. 123–126.

- [11] *Bocharov G.A., Kim A.V., Krasovskii A.N., Chereshnev V.A., Glushenkova V., Ivanov. A.* An extremal shift method for control of HIV infection dynamics // Russian J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2015. V. 30, No. 1, P. 11–26.
- [12] *Нечепуренко Ю.М., Христиченко М.Ю.* Разработка и исследование алгоритмов вычисления оптимальных возмущений для систем с запаздыванием // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2018. № 120. 26 с
- [13] *Engelborghs K., Luzyanina T., Roose D.* Numerical bifurcation analysis of delay differential equations using DDE-BIFTOOL // ACM Trans. Math. Softw. 2002. Vol. 28, No. 1, P. 1–21.
- [14] *Sieber J., Engelborghs K., Luzyanina T., Samaey G., Roose D.* DDE-BIFTOOL Manual - Bifurcation Analysis of Delay Differential Equations. ArXiv:1406.7144 [Math], June 27, 2014.
- [15] *Roose D., Szalai R.* Continuation and bifurcation analysis of delay differential equations/ Numerical Continuation Methods for Dynamical Systems: Path Following and Boundary Value Problems. Springer Netherlands: Dordrecht, 2007. P. 359–399.
- [16] *Breda D., Maset S., Vermiglio R.* TRACE-DDE: a tool for robust analysis and characteristic equations for delay differential equations / Topics in Time Delay Systems: Analysis, Algorithms and Control. Lecture Notes in Control and Information Sciences, vol 388. Springer Berlin: Heidelberg, 2009. P.145–155.
- [17] *Boiko A.V., Nechepurenko Yu.M.* Technique for the numerical analysis of the riblet effect on temporal stability of plane flows // Computational Mathematics and Mathematical Physics. 2010. Vol. 50, No. 6, P. 1055–1070.
- [18] *Бойко А.В., Клошнев Н.В., Нечепуренко Ю.М.* Устойчивость течения жидкости над оребренной поверхностью. ИПМ им.М.В.Келдыша, 2016. 123 с.
- [19] *Forsythe G.E., Malcolm M.A., Moler C.B.* Computer methods for mathematical computations. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1977.
- [20] *Kahaner D., Moler C., Nash S.* Numerical methods and software. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1977.
- [21] *Hilton H.* Plane algebraic curves. Oxford University Press: London, 1920.

- [22] *Hairer E., Wanner G.* Solving ordinary differential equations. Springer-Verlag: Berlin, 1996.
- [23] *Golub G.H., Van Loan C.F.* Matrix Computations. The Johns Hopkins University Press: Baltimore, 1989.
- [24] *Effenberger C.* Robust successive computation of eigenpairs for nonlinear eigenvalue problems. // SIAM J. Matrix Anal. Applic. 2013. No. 34, P. 1231–1256.
- [25] *Бочаров Г.А., Марчук Г.И.* Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии// Ж. вычислит. мат. и мат. физ. 2000. Т. 40, № 12, С. 1905-1920.

Содержание

1. Введение	3
2. Математическая модель инфекции ВЛХМ	5
3. Вычисление стационарных состояний	7
3.1 Вычисление стационарных состояний при фиксированных значениях параметров	7
3.2 Исследование зависимости от параметров	9
4. Анализ устойчивости	14
5. Демонстрация работы алгоритмов	16
6. Анализ бистабильности	19
7. Заключение	21