



**ЮГОЗАПАДЕН УНИВЕРСИТЕТ
“НЕОФИТ РИЛСКИ”
Природо-математически факултет
Катедра “Математика”**

Анка Георгиева Бенова

**ИЗСЛЕДВАНЕ И УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА
МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛИ,
ПРИЛОЖИМИ В ИМУНОЛОГИЯТА**

АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна
степен „доктор” в област на висше образование:
4. Природни науки, математика и информатика.
Професионално направление 4.5. Математика

Научни ръководители:
Доц. д-р Михаил Колев
Доц. д-р Марек Тасев

Благоевград, 2014 г.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен съвет на катедра „Математика“ към Природо-математически факултет на Югозападен университет „Неофит Рилски“ – Благоевград.

Дисертационният труд се състои от увод, четири глави, заключение, списък с използвана литература, списък с публикации по темата, декларация за оригиналност и компакт диск. Библиографската справка съдържа 189 заглавия, от които 6 на български език, 15 на руски език, 165 на английски език и 3 източници от Интернет. Общият обем на дисертационното изследване е 155 страници. Размерът на страницата е във формат А4.

Защитата на дисертационния труд ще се състои наот.....часа в зала.....на Югозападен университет „Неофит Рилски“.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	3
1. Актуалност и мотивировка на темата.....	3
2. Цел и задачи на дисертацията.....	5
3. Предмет на изследването.....	6
4. Методи на изследване.....	6
5. Научна новост.....	6
6. Аprobация	6
СЪДЪРЖАНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД...	7
ГЛАВА 1. Анализ на съвременното състояние на математическото моделиране в областта на имунологията.....	7
ГЛАВА 2 Математически методи, използвани при решаване и изследване на математическите модели.....	10
ГЛАВА 3 Усъвършенстване и изследване на математически модели на имунна реакция при вирусни инфекции, описани с обикновени диференциални уравнения.....	17
ГЛАВА 4. Построяване и усъвършенстване на кинетични модели.....	27
Заклучение.....	40
Списък на публикациите по дисертационния труд.....	46
Литература.....	47
Annotation in English.....	49
ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ.....	50

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Актуалност и мотивировка на темата

Познаването на закономерностите за функционирането на имунната система и механизмите на оздравяване при вирусни инфекции във времето на непрекъснато нарастване на хроничните вирусни инфекции като хепатит В и С, на ракови заболявания и СПИН, се явява един от фундаменталните проблеми на съвременната медицина и имунология. Наред с разработваните теоретични, експериментални и клинични имунологични методи, ефективно средство за изучаване на тези закономерности се явява математическото моделиране на процесите и системите.

През последните десетилетия има значително нарастване на количеството трудове, посветени на моделирането на имунните процеси. Адекватните математически модели, количественият и качественият анализ при подходящ избор на началните условия и стойностите на параметрите дават възможност за получаване на нова информация за системата, в частност и при условия, които не са експериментално реализирани. Дава се възможност и за прогнозиране на различни ситуации.

Проблемът за изучаване на появата и лечението на злокачествените новообразувания в човешкия организъм е не само медицински. За изучаване на растежа и разпространението в организма на раковите образувания се прилагат методи от фундаменталните науки като физика, химия, математика и др.

Създаването на адекватни математически модели, отразяващи поведението на туморите и въздействието на имунната система върху тях, е изключително полезно.

Добрият математически модел позволява, без да се правят експерименти, да се изучават, анализират и дори да се предсказват някои нови свойства и промени в поведението на изучаваната система.

Математическото моделиране на изучавания обект позволява често несполучливото експериментирание с реалния обект да бъде заменено с целенасочено изследване посредством математически модел, позволяващо експериментът да бъде извършен върху модела с помощта на компютърна програма. Така математиката от средство за пресмятане се превръща в необходим метод на съвременните изследвания като на определени етапи може да бъде единственото средство за разкриване вътрешните свойства на разглежданите обекти.

Необходимостта от математическо моделиране в медицината се обуславя от това, че:

- непосредственото изследване на много обекти или проблеми, отнасящи се до тях, е практически невъзможно или изисква много време и средства;
- вмешателството в биологичните системи може да има такъв характер, че да не може да бъде установено какви са причините за появилите се изменения;
- някои теоретично възможни експерименти са неосъществими поради недостатъчно техническо оборудване за експерименти;
- експериментирането върху човек е трудно или невъзможно и по морално-етични съображения.

Компютърните технологии и математическото моделиране са широко използвани в имунологията през последните десетилетия. Способността им да описват основните характеристики на взаимодействието между различните патогенни микроорганизми и имунната система, и за прогнозиране на резултатите от тях могат да бъдат полезни за развитието на нови стратегии и методи за лечение и създаване на нови лекарства.

2. Цел и задачи на дисертацията

Целта на дисертацията е: Изследване и усъвършенстване на математически модели, приложими в имунологията, за анализиране на имунния отговор при вирусни инфекции.

За постигане на целта са поставени следните задачи:

1. Изследване и анализ на съвременното състояние на математическото моделиране в областта на имунологията.
2. Анализиране функциите на клетките на имунната система, участващи при имунен отговор срещу вирусни инфекции.
3. Изучаване и изследване на числените методи, използвани за приближено решаване на математическите модели, отразяващи имунния отговор при вирусни инфекции.
4. Усъвършенстване на математически модели на хуморален и клетъчен имунен отговор при вирусни инфекции.
5. Изследване адекватността на построените математически модели към реалните процеси.
6. Разработване на алгоритми за приближено решаване на математическите модели с помощта на подходящо избран софтуер и визуализация на резултатите.
7. Сравняване на резултатите от моделирането с резултати, получени с помощта на други модели в тази област и свързване на изводите от математическия и числен анализ с конкретни терапевтични методи за противодействие на болестите.
8. Изследване влиянието на параметрите на математическите модели, описващи хуморалната и клетъчна имунна реакция спрямо вирусна инфекция, описани с интегро-диференциални уравнения, чрез числено анализиране.

3. Предмет на изследването са математически модели на придобит имунен отговор при вирусни инфекции.

4 Методи на изследване

За решаване на поставените задачи са използвани методи за математическо моделиране, числено интегриране, числено решаване на диференциални уравнения, сравнителен анализ на математически и компютърни модели и данни от имунологията, компютърна симулация и програмиране.

5. Научна новост

Построени са математически модели на хуморален имунен отговор и на взаимодействие на хуморален и клетъчен имунен отговор при вирусни инфекции, описани с обикновени диференциални уравнения, на основата на базов модел на Марчук и на модел на Wodarz. Моделите са усъвършенстван вариант на изходните модели. Построени са и кинетични модели на двата вида имунен отговор, при които се отчита и състоянието на активност на участващите във взаимодействието популации. Направено е изследване на адекватността на моделите към реалните процеси като са доказани теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията.

6. Аprobация

Включените в дисертацията резултати са докладвани на следните научни конференции:

1. International Scientific Conference FMNS-2007, 03-10.07.2009, Blagoevgrad, BULGARIA
2. Scientific Anniversary Conference with International Participation, 21.05.2010, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria.
3. International Scientific Conference FMNS-2007, 2011, Blagoevgrad, BULGARIA.
4. Пета конференция по числен анализ и приложения 14 -20. 06. 2012 г., Лозенец, България.

5. 30 YEARS HIGHER EDUCATION, 20.05.-21.05. 2012, Stara Zagora, Bulgaria.

6. International Scientific Conference FMNS-2007, 13-14. 06. 2013, Blagoevgrad, BULGARIA.

7. Двадесет и трета международна научна конференция, 6-7 юни 2013: "Предизвикателствата пред учените във връзка с новата програма за наука и иновации на ЕС "Хоризонт 2020", Съюз на учените, Стара Загора, България.

7. Публикации по темата на дисертацията

Получените от изследванията и анализите резултати са публикувани в 7 статии, като 2 са в чуждестранни издания, а останалите са в български. Една от статиите е на български език, а останалите са на английски език. Поради естеството на темата една част от публикациите са в списания с медицинска насоченост, а останалите са в математически издания.

8. Структура на дисертацията

Настоящата дисертация съдържа: увод, четири глави, заключение, 3 приложения, библиография от 189 източника и списък с публикациите по темата. Дисертацията се състои от общо 155 страници, в които са включени 40 фигури и 9 таблици.

СЪДЪРЖАНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ГЛАВА 1. Анализ на съвременното състояние на математическото моделиране в областта на имунологията

Тази глава е обзорна. Поради интердисциплинарността на темата освен обзор на състоянието на математическото моделиране е направен кратък преглед на основните функции на имунокомпетентните клетки, чиито популации са включени във взаимодействията, описани с математическите модели в глава 3 и 4.

1.1. Анализ на функциите на клетките и органите за имунен отговор при вирусни инфекции

В тази част на глава първа е направен кратък анализ на функциите на основните тъкани, клетки и органи на имунната система. Анализирани са функциите на вродения имунитет и имунокомпетентните клетки, осъществяващи придобития имунен отговор при вирусни инфекции. Направен е сравнителен анализ на действието на вродения и придобит имунитет. Направена е класификация на видовете имунитет. Разгледано е накратко устройството и възпроизводството на вирусите като причинители на инфекции.

1.2. Систематизиране и анализ на математическите модели в областта на имунологията

Направен е обзор на съвременното състояние на математическото моделиране като моделите са систематизирани по следния начин:

Математически модели на хуморален имунен отговор. Такива са моделите на: Hege [13], Bell [9], [10], Bruni, Giovenco, Koch, Strom [11], [12], Марчук [16] и др. По-подробно е разгледан базовият модел на Марчук от [16].

Математически модели на клетъчен имунен отговор. В тази част по-специално внимание е обърнато на модел на Wodarz [17], който е използван при съставянето на модел в глава 3.

От гледна точка на биологичните теории, върху които са основани моделите, те са разделени на:

Модели построени на основата на клонално – селекционната теория на Бърнет

Мрежови модели на имунна реакция. Такива са моделите, в основата на които стои мрежовата теория на [14], [15].

От гледна точка на използваните математически методи за изследване математически модели в областта на имунологията биват: дискретни модели, вероятностни модели, статистически модели

[186] или системи от различни видове диференциални уравнения

Развитието на имунологията в настоящия момент е толкова бързо, че някои частни концепции, съставлящи основата на тази наука, се изменят чрез открития на нови факти, които уточняват или в някои области коренно променят отделни елементи на теорията. Поради това може да се издигне тезата, че създаването на нови математически модели, които да бъдат използвани като средство за изследване на протичащите в организмите процеси и за прогнозиране на развитието на заболяванията и евентуалните резултати от провеждането на едно или друго лечение, е необходимо.

В тази глава са постигнати задачи 1 и 2.

1.4. Изводи към глава първа:

1. Анализирани са функциите на видовете имунитет и на основните клетки, осъществяващи имунния отговор на организма при вирусни инфекции, динамиката на чиито популации са включени в представените в глава 3 и глава 4 математически модели.

2. Проведен е сравнителен анализ между действието на вроден и придобит имунитет.

3. Направена е класификация на видовете имунитет.

4. След обзор е анализирано съвременното състояние на математическото моделиране на имуен отговор като проучването е направено в хронологичен ред. Установено е, че:

- Моделите са в качествено и количествено съответствие с получени от имунологичните изследвания експериментални данни;

- Една част от моделите не отчитат, че за процеса на оздравяване на организма е необходимо освен неутрализиране на свободните вируси, проникнали в организма, и унищожаване на заразените от вируса клетки;

- Други модели не отчитат взаимната връзка между всички органи и системи на организма, т.е. независимо дали поразеният орган е част от имунната система или не, степента на поразяването му може да доведе до силно отслабване на имунната система;

- Моделирането на имунната реакция при вирусни инфекции, при които се отчита влиянието на вътрешното състояние на активност на участващите във взаимодействието популации, е недостатъчно.

4. Систематизирани са основните направления, върху които са провеждани изследвания с помощта на математически модели в областта на имунологията.

5. Няма универсална методика за изследване и оценка на участващите в моделите параметри, поради което е необходимо модифицирането на съществуващи математически модели и разработването на нови, както и извършването на нови симулационни изследвания.

6. Формулирана е тезата, че създаването на математически модели в областта на имунологията и провеждането на изследвания и симулации върху моделите с помощта на подходящо избран софтуер, може да бъде средство за по-бързо, по-евтино и без излишни вмешателства в биологичните системи, създаване на нови стратегии и методи за профилактика и лечение.

ГЛАВА 2 Математически методи, използвани при решаване и изследване на математическите модели

В тази глава е решена задача 3. Изложени са основните понятия и теореми от теорията, които са използвани за изследванията на математическите модели, предложени в глава 3 и глава 4. Изучен и изследван е m -стъпковия метод на Гир, който е вграден в солвъра `ode15s`, използван при решаването на предложените от нас модели.

2.1. m- стъпков метод на Гир

За решаването на системите от диференциални уравнения, от които са съставени предложените математически модели, е използван вграденият в системата Matlab солвър ode15s, който прилага неявни методи на Гир, ето защо представлява интерес проблемът за устойчивост и сходимост на методите. Схемата на метода има вида:

$$\sum_{k=0}^m \frac{a_k y_{n-k}}{h} = f_n \quad (2.6)$$

В този случай $b_0 = 1$, т.е. методът е неявен.

2.1.1. Извеждане на условията, при които m-стъпковият метод на Гир има грешка на апроксимация от ред p. [ПМФ-2013]

От (2.6) са получени следните равенства:

$$\sum_{k=0}^m a_k = 0; \sum_{k=1}^m k a_k = -1 \text{ и } \sum_{k=1}^m k^l a_k = 0, \quad l = 2, 3, \dots, p. \quad (2.11)$$

Тези равенства образуват система от $(p+1)$ уравнения с $(m+1)$ неизвестни. За да не бъде преопределена тази система, трябва да е изпълнено неравенството $p \leq m$, което означава, че порядъкът на апроксимацията на m-стъпковият диференчен метод на Гир не превъзхожда m.

2.1.2. Устойчивост и сходимост на m-стъпковия метод на Гир

Разглеждаме хомогенното диференчно уравнение с постоянни коефициенти:

$$a_0 v_n + a_1 v_{n-1} + \dots + a_m v_{n-m} = 0. \quad (2.12)$$

То има характеристично уравнение

$$a_0 q^m + a_1 q^{m-1} + \dots + a_{m-1} q + a_m = 0. \quad (2.13)$$

Това уравнение има частни решения от вида $v_n = q^n$, когато q е прост корен на характеристичното уравнение и $v_n = n^j q^n$ за $j = 0, 1, \dots, (r-1)$, ако q е r -кратен корен на характеристичното уравнение.

Определение 2.4. Хомогенното диференчно уравнение (2.12) се нарича устойчиво по начални данни, ако решението му при произволни начални стойности $V_0, V_1, \dots, V_{m-1}$, удовлетворява неравенството

$$|v_n| \leq M_1 \max_{0 \leq j < m-1} |v_j|, \quad n = m, (m+1) \dots, \quad (2.14)$$

където M_1 е константа, независеща от n [5].

Теорема 2.5. Необходимо и достатъчно условие за устойчивост по начални данни на хомогенното диференчно уравнение е простите корени на характеристичното му уравнение да са по модул по-малки или равни на единица, а кратните корени да са по модул по-малки от единица [5], [19].

Определение 2.5. Една векторна норма ν и матрична норма μ се наричат съгласувани, ако за всяка матрица A и вектор x е изпълнено неравенството

$$\nu(Ax) \leq \mu(A)\nu(x).$$

Най-малката матрична норма, съгласувана с дадена векторна норма, се нарича подчинена [20].

Лема 2.1. Ако простите корени на характеристичното уравнение на хомогенното диференчно уравнение са по модул по-малки или равни на единица, а кратните са по модул по-малки от единица, то съществува такава векторна норма $\|\cdot\|_*$, че за подчинената ѝ матрична норма за матрицата S е вярно неравенството $\|S\|_* \leq 1$ [5].

Определение 2.6. Нехомогенното уравнение (2.15) е устойчиво по дясна страна, ако е изпълнена оценката

$$|y_n| \leq M_1 \max_{0 \leq j \leq m-1} |y_j| + M_2 \sum_{k=0}^{n-m} h |g_k|, \quad (2.16)$$

където M_1 и M_2 не зависят от n [5].

Теорема 2.6. Ако хомогенното уравнение (2.12) е устойчиво по начални данни, то нехомогенното уравнение (2.15) е устойчиво по дясна страна [5].

Един метод е сходящ, ако грешката z_n на численото решение клони към нула, когато стъпката на интегриране h клони към нула.

Грешката $z_n = y_n - u(x_n)$, след прилагане на (2.9) добива вида

$$z_n = - \sum_{k=1}^m \frac{a_k z_{n-k}}{a_0} + \frac{h}{a_0} (\psi_{n-m} + \varphi_n). \quad (2.17)$$

Теорема 2.7. Ако простите корени на характеристичното уравнение на m -стъпковия метод на Гир са по модул по-малки или равни на едно, а кратните са строго по-малки от едно, функцията $f(x, u)$ удовлетворява условието на Липшиц по втория аргумент $|f_u(x, u)| \leq L$ за $x \in (x_0, X]$, диференчното уравнение (2.6) апроксимира диференциалното уравнение (2.1), то решението на диференчната задача (2.6) за $x \in (x_0, X)$ клони към решението на задачата (2.1) при $h \rightarrow 0$. При това порядъкът на сходимост се определя от порядъка на апроксимация и началните данни.

(При доказателството на теорема 4.6 е използвана идеята от доказателство на аналогична теорема при по-общ метод, направено в [5]).

2.2. Специални определения за устойчивост на диференчните методи при решаване на твърди системи от диференциални уравнения

Определение 2.7. Асимптотично устойчивата система от диференциални уравнения

$$\frac{du}{dx} = Au$$

с постоянна матрица $A(m \times m)$ се нарича твърда, ако са изпълнени условията:

1. $\operatorname{Re} \lambda_k < 0$, $k=1, 2, \dots, m$ (където $\operatorname{Re} \lambda_k$ е реалната част на собствената стойност λ_k на матрицата A);

2. Отношението

$$S = \frac{\max_{1 \leq k \leq m} |\operatorname{Re} \lambda_k|}{\min_{1 \leq k \leq m} |\operatorname{Re} \lambda_k|}$$

е голямо.

Числото S се нарича число на твърдост на системата.

Ако матрицата A зависи от x , то и собствените ѝ стойности са функции на x т. е. $\lambda_k = \lambda_k(x)$, $k=1, 2, \dots, m$.

При всяко x може да се определи числото на твърдост

$$S(x) = \frac{\max_{1 \leq k \leq m} |\operatorname{Re} \lambda_k(x)|}{\min_{1 \leq k \leq m} |\operatorname{Re} \lambda_k(x)|}.$$

В този случай системата диференциални уравнения

$$\frac{du}{dx} = A(x)u$$

с матрица $A(x)$, се нарича твърда в интервала $(x_0, X]$, ако $\operatorname{Re} \lambda_k(x) < 0$, $\lambda_k = \lambda_k(x)$, $k=1, 2, \dots, m$ за всички $x \in (x_0, X]$ и числото $\sup S(x)$ е голямо [5].

Определение 2.8. Област на устойчивост на даден многостъпков метод наричаме множеството от точки в комплексната равнина, определена от

комплексната променлива $\mu = h\lambda$, за която този метод, приложен към моделната задача

$$y' = \lambda y, \quad y(x_0) = y_0$$

е устойчив (т. е. не позволява нарастване на грешката)[5], [7].

Освен обикновено използваното определение за устойчивост на един метод (а именно всички корени на характеристичното му уравнение да бъдат по модул по-малки или равни на единица), при твърдите системи от диференциални уравнения могат да бъдат използвани и други по-специфични определения.

Определение 2.9. Един метод се нарича *A-устойчив*, ако областта на неговата устойчивост съдържа лявата половина на комплексната равнина, т.е. $\operatorname{Re} \mu < 0$.

За асимптотично устойчивите системи уравнения, всички собствени стойности на матрицата имат отрицателни реални части, т.е. $\operatorname{Re} \lambda < 0$, което означава, че A-устойчивият метод е абсолютно устойчив, ако е устойчиво решението на изходното диференциално уравнение.

За решаването на твърди системи от диференциални уравнения е целесъобразно да се използват A-устойчиви методи, тъй като тяхната устойчивост не налага ограничения на стъпката h .

Определение 2.10. Един метод се нарича *A(α)*, ако областта на неговата устойчивост съдържа ъгъл α , който допирателната към кривата, която е граница на областта на устойчивост, построена в точката $(0,0)$, склучва с отрицателната посока на реалната ос т.е.

$$|\arg(-\mu)| < \alpha, \quad \mu = h\lambda.$$

Съгласно това определение при $\alpha = \frac{\pi}{2}$, *A(α)*-устойчивостта съвпада с A – устойчивостта[12], [18].

Доказано е, че не съществуват $A(\alpha)$ -устойчиви линейни явни многостъпкови методи [5], [7].

2.3. Алгоритъм за определяне на границата между областите на устойчивост и неустойчивост на m-стъпковия метод на Гир [А 5]

Съставен е алгоритъм за определяне на границата между областите на устойчивост и неустойчивост на m-стъпковия метод на Гир, по този алгоритъм е съставена програма в програмната среда Matlab и са начертани границите между областите на устойчивост и неустойчивост на m-стъпковия метод на Гир при $m = 1, 2, 3, 4, 5, 6$.

Областите на устойчивост са извън затворените криви. При $m = 1$ и $m = 2$, както се вижда от фиг. 2.1., методът е A -устойчив, а при $m = 3, 4, 5, 6$ е $A(\alpha)$ -устойчив. При $m = 7$ методът е неустойчив, поради което е непригоден за използване. Методите на Гир са удобни и дават добри резултати при решаването на твърди нелинейни системи ОДУ.

2.4. Съставна квадратурна формула на Симпсън

При пресмятане на концентрациите на разглежданите в моделите предложени в глава 4 популации, които се дефинират като

$$n_i(t) = \int_0^1 f_i(t, u) du, \quad n_i : [0, \infty) \rightarrow R^+, \quad \text{за } i = 1, 2, \dots, 6 \text{ е}$$

използвана съставна квадратурна формула на Симпсън.

Формулата на Симпсън е избрана поради нейната сравнително голямата точност $(O(f_i^{IV}(t, \eta)/m^4))$ [8].

2.5. Интерполационна формула на Лагранж за равноотдалечени възли

За пресмятане на интегралите от вида

$$\int_0^u (u-v)f_i(t,v)dv \quad \text{и} \quad \int_0^1 v.f_i(t,v)dv$$
 в глава 4

подинтегралните функции са интерполирани по формула на Лагранж за равноотдалечени възли.

2.6. Метод на Рунге за практическа оценка на грешката

2.7. Изводи към глава втора

1. Изучен е m -стъпковия метод на Гир, който е вграден в солвъра ode15s на Matlab. Този солвър е използван при решаването на системите от диференциални уравнения, с помощта на които са описани математическите модели на имунен отговор при вирусни инфекции в глава 3 и глава 4.

2. Изведени са условия при които методът на Гир има грешка от апроксимация равна на p . Доказано е, че за m -стъпковия метод на Гир $p \leq m$.

3. Доказано е условие за сходимост на m -стъпковия метод на Гир.

4. Съставен е алгоритъм за начертаване графиката на границата между областите на устойчивост и неустойчивост на m -стъпковия метод на Гир, който е приложен за изобразяване областите на устойчивост при $m = 1, 2, \dots, 6$.

5. Изведени са диференчни схеми за $m = 1, 2, \dots, 6$ и е съставена програма в среда Matlab за начертаване областите на устойчивост при $m = 1, 2, \dots, 6$.

ГЛАВА 3 Усъвършенстване и изследване на математически модели на имунна реакция при вирусн инфекция описани с обикновени диференциални уравнения

В тази глава са решени задачи 4, 5 и отчасти 7.

Построените и изследвани в тази глава математически модели представляват усъвършенствани варианти на модели на Wodarz [17] и Марчук [16]. Те описват имунните процеси с

помощта на система от ОДУ. Моделите са построени на основата на клонално-селекционната теория на Бърнет. Представените модели се различават от моделите на Wodarz по това, че при разглежданите в тази глава математически модели нарастването на концентрацията на популацията на вирусите зависи както от количеството на заразените клетки, така и от количеството на попадналите в тях вируси, а при модела на Wodarz концентрацията на вирусите зависи само от тази на заразените клетки. Освен това се предполага, че производството на антителата и на CTL зависи от степента на поразяване на органа мишена (колкото по-силно поразен е органът-мишена, толкова по-слабо е производството на антитела и на CTL).

3.1. Модел на придобит хуморален имунен отговор при вирусна инфекция

При попадане на малки количества вируси в организма, помощните Т-лимфоцити се активират и дават сигнали на В-лимфоцитите, които са специфични за дадения антиген. В-лимфоцитите започват да се диференцират и да секретират разтворими антитела, които се разпространяват в организма чрез лимфата и кръвта и неутрализират свободните вируси (фиг. 3.1) [4].

В модела е разглеждана динамиката на следните популации:

Таблица 3.1. Означения на участващите във взаимодействие популации и на степента на увреждане на органа-мишена в модела (3.1)-(3.5)

Означение	Попуация/степен на поразяване на органа-мишена
$x(t)$	Концентрация на податливи незаразени Т-помощни клетки
$y(t)$	Концентрация на заразени Т-помощни клетки
$v(t)$	Концентрация на свободните вирусни частици

$w(t)$	Концентрация на специфичните за вируса антитела
$z(t)$	Концентрация на специфичните за вируса цитотоксични Т-лимфоцити (CTL)
$m(t)$	Степен на увреждане на поразеният орган

Моделът се състои от следната система ОДУ:

$$\frac{dx(t)}{dt} = l - d \cdot x(t) - b_1 \cdot x(t) \cdot v(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = b_1 \cdot x(t) \cdot v(t) - a \cdot y(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k \cdot y(t) \cdot v(t) - q \cdot v(t) \cdot w(t) \quad (3.3)$$

$$\frac{dw(t)}{dt} = N(m) \cdot g \cdot v(t) \cdot w(t) - h(w(t) - \bar{w}) - r \cdot v(t) \cdot w(t) \quad (3.4)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = s \cdot v(t) - n \cdot m(t) \quad (3.5)$$

където функциите $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $w(t)$, $m(t)$ са непрекъснато диференцируеми при $t \geq 0$ и удовлетворяват следните начални условия $x(t_0) = x_0 > 0$, $y(t_0) = y_0 \geq 0$, $v(t_0) = v_0 \geq 0$, $w(t_0) = w_0 > 0$, $m(t_0) = m_0 \geq 0$.

За параметрите d , b_1 , a , k , q , g , h , r , s , n се предполага, че са неотрицателни константи, а $l > 0$ и $\bar{w} > 0$.

Първото уравнение описва динамиката на популацията на податливите незаразени клетки. Смисълът на участващите параметри е следният:

l – производство на незаразени клетки; d отразява намаляването на концентрацията на незаразените клетки за сметка на тяхната естествена смърт;

b_1 – намаляването на здравите клетки за сметка на тяхното заразяване от вируси.

Второто уравнение описва динамиката на заразените клетки. Параметърът a характеризира намаляването на концентрацията на заразените клетки поради тяхната естествена смърт.

Третото уравнение описва динамиката във времето на концентрацията на популацията на свободните вируси. Вирусите се размножават в заразените клетки. Параметрите имат следния смисъл:

k характеризира скоростта на производство на вируси в заразените клетки.;

q характеризира намаляването на вирусите за сметка на неутрализацията им от антителата, то зависи както от броя на вирусите, така и от броя на антителата.

Четвъртото уравнение отразява динамиката на концентрацията на антителата. Производството на антитела зависи от наличието на вируси и от степента на увреждане на поразения орган. Значението на параметрите е:

g характеризира скоростта на пролиферация на антитела;

h характеризира степента на естествена смъртност на антителата;

r характеризира намаляването на концентрацията на антителата за сметка на неутрализирането на вируси;

w е количеството на циркулиращите в здравия организъм антитела.

Петото уравнение характеризира степента на увреждане на органа-мишена. Това увреждане зависи от количеството на вирусите и намалява с помощта на възстановителните процеси в организма. Параметрите имат смисъла:

s характеризира скоростта на поразяване на органа-мишена от вирусите;

n характеризира скоростта на възстановяване на поразения орган.

Функцията $N(m)$ е ненарастваща неотрицателна непрекъснато диференцируема функция, която отчита нарушението на нормалното функциониране на имунната система като следствие от значителното поразяване на органа-мишена; $0 \leq N(m) \leq 1$, $N(0) = 1$, $N(1) = 0$ [2], [134].

Моделът описва изменението на концентрациите на всяка от участващите популации и степента на увреждане на органа-мишена при имунния отговор.

3.1.1. Теорема за съществуване и единственост на решение на модела

Теорема 3.1. Нека $x(t), y(t), v(t), w(t), m(t)$ са дефинирани при $t \geq 0$ и непрекъснато диференцируеми функции. Ако при всяко $t \geq 0$ системата от уравнения (3.1)-(3.5) при начални условия $x(t_0) = x_0 > 0$, $y(t_0) = y_0 \geq 0$, $v(t_0) = v_0 \geq 0$, $w(t_0) = w_0 = \bar{w} > 0$, $m(t_0) = m_0 \geq 0$ има решение, то това решение е неотрицателно при всяко $t \geq 0$.

Теоремата е доказана.

Теорема 3.2. Нека $x(t), y(t), v(t), w(t), m(t)$ са дефинирани при $t \geq 0$ и непрекъснато диференцируеми функции и нека T е произволна положителна константа. Системата от уравнения (3.1)-(3.5) при начални условия $x(t_0) = x_0 > 0$, $y(t_0) = y_0 \geq 0$, $v(t_0) = v_0 \geq 0$, $w(t_0) = w_0 = \bar{w} > 0$, $m(t_0) = m_0 \geq 0$ има единствено решение при $t \in [0, T]$.

Теоремата е доказана като е използвана Теорема 2.2.

3.1.2. Стационарни решения на модела (3.1) - (3.5)

Получени са следните стационарни решения:

Случай 1: Ако няма наличие на вируси в организма т. е. ако $v = 0$, то $x = \frac{l}{d}$, $y = 0$, $v = 0$, $w = \bar{w}$, $t = 0$.

Това решение съответства на здрав организъм.

Теорема 3. 3. Стационарното решение $v = 0$,

$x = \frac{l}{d}$, $y = 0$, $v = 0$, $w = \bar{w}$, $t = 0$ на модела (3.1)-(3.5) е

асимптотически устойчиво при положителни стойности на участващите в системата параметри.

Случай 2: Ако има наличие на вируси в организма т. е. ако $v > 0$.

Тогава се получава следното стационарно решение:

$$X = \frac{l}{d + b_1 \bar{v}}, \quad Y = \frac{b_1 l \bar{v}}{a(d + b_1 \bar{v})}, \quad W = \frac{b_1 k l \bar{v}}{a q (d + b_1 \bar{v})},$$

$$M = \frac{s \bar{v}}{n}, \quad \text{където } \bar{v} \text{ е решение на квадратното}$$

уравнение:

$$b_1 k l (r - g) v^2 + b_1 h (k l - a q \bar{w}) v - a d h q \bar{w} = 0.$$

Случай 2.1. При $r = g$ и $(k l - a q \bar{w}) > 0$ се получава следното неотрицателно стационарно решение:

$$X = \frac{k l - a q \bar{w}}{d k}, \quad Y = \frac{q \bar{w}}{k}, \quad V = \frac{a d q \bar{w}}{b_1 (k l - a q \bar{w})}, \quad W = \bar{w},$$

$$M = \frac{a d q s \bar{w}}{b_1 n (k l - a q \bar{w})}.$$

Теорема 3.4 Стационарното решение

$$X = \frac{k l - a q \bar{w}}{d k}, \quad Y = \frac{q \bar{w}}{k}, \quad V = \frac{a d q \bar{w}}{b_1 (k l - a q \bar{w})}, \quad W = \bar{w},$$

$$M = \frac{a d q s \bar{w}}{b_1 n (k l - a q \bar{w})} \quad \text{на модела (3.1)-(3.5) при}$$

$N(m)=1$, $r=g$, $v > 0$ и $(k.l - a.q.\bar{w}) > 0$ и при положителни стойности на участващите параметри е асимптотически устойчиво.

Системата (3.1)-(3.5) допуска и други стационарни решения, които не представляват интерес от гледна точка на биологията и няма да бъдат разглеждани в тази дисертация.

3. 2. Модел, отразяващ взаимодействието между придобит хуморален и клетъчен имунитет

При проникването на антигени в организма обикновено започват да действат и двата вида придобит имунитет – хуморален и клетъчен. Двата вида имунитет имат различни механизми на действие, но за възникването им е необходимо наличие на вируси, които да стимулират производството на антителата и на CTL. Първият неутрализира свободните вируси, а клетъчният унищожава заразените с вируси клетки. От модела (3.1) - (3.5), чрез добавяне на уравнение, отразяващо изменението на популацията на специфичните за съответния вирус CTL, концентрацията на които е означена със $z(t)$, е получен математически модел, който е описан със следната система ОДУ:

$$\frac{dx(t)}{dt} = l - d.x(t) - b_1.x(t).v(t) \quad (3.8)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = b_1.x(t).v(t) - a.y(t) - p.y(t).z(t) \quad (3.9)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k.y(t).v(t) - q.v(t).w(t) \quad (3.10)$$

$$\frac{dw(t)}{dt} = N(m).g.v(t).w(t) - h.(w(t) - \bar{w}) - r.v(t).w(t) \quad (3.11)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = N(m).c.v(t).z(t) - b.(z(t) - \bar{z}) - f.y(t).z(t) \quad (3.12)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = s.v(t) - n.m(t) \quad (3.13)$$

при начални условия $x(t_0) = x_0 > 0$, $y(t_0) = y_0 \geq 0$,
 $v(t_0) = v_0 \geq 0$, $w(t_0) = w_0 = \bar{w} > 0$, $z(t_0) = z_0 = \bar{z} > 0$,
 $m(t_0) = m_0 \geq 0$.

За параметрите $d, b_1, a, p, k, u, q, g, h, c, b, s, n$ се предполага, че са неотрицателни константи, а $l > 0$, $\bar{w} > 0$ и $\bar{z} > 0$.

Във второто уравнение на модела (3.8) - (3.13) е отчетено, че заразените клетки се унищожават от CTL;

p характеризира скоростта на унищожаването на заразените клетки от CTL.

Уравнение (3.12) описва динамиката на CTL. Параметрите имат следните значения:

c характеризира скоростта на диференциация на CTL;

b характеризира скоростта на естествената смъртност на CTL;

f характеризира скоростта на намаляването на CTL за сметка на унищожаването на заразените клетки.

В уравненията (3.11) и (3.12), функцията $N(m)$ има същото значение, както в уравнението (3.4) в модела на хуморалния имунен отговор. До някоя пределна стойност m^* на m , тя има стойност равна на 1, а след това при $m \in [m^*, 1]$, стойността на $N(m)$ намалява от 1 до 0. Това намаляване може да е по линеен или някакъв друг начин. Стойността на m^* е различна за различните заболявания.

3.2.1. Теорема за съществуване и единственост на решение на модела (3.8)–(3.13)

Теорема 3.5. Нека $x(t), y(t), v(t), w(t), z(t), m(t)$ са дефинирани при $t \geq 0$ и непрекъснато

диференцируеми функции. Ако при всяко $t \geq 0$ системата от уравнения (3.8)-(3.13) при начални условия $x(t_0) = x_0 > 0$, $y(t_0) = y_0 \geq 0$, $v(t_0) = v_0 \geq 0$, $w(t_0) = w_0 = \bar{w} > 0$, $z(t_0) = z_0 = \bar{z} > 0$, $m(t_0) = m_0 \geq 0$ има решение, то това решение е неотрицателно при всяко $t \geq 0$.

Теоремата е доказана.

Теорема 3.6. Нека $x(t), y(t), v(t), w(t), z(t), m(t)$ са дефинирани при $t \geq 0$ и непрекъснато диференцируеми функции и нека T е произволна положителна константа. Системата от уравнения (3.8)-(3.13) при начални условия $x(t_0) = x_0 > 0$,

$$y(t_0) = y_0 \geq 0, v(t_0) = v_0 \geq 0,$$

$$w(t_0) = w_0 = \bar{w} > 0, z(t_0) = z_0 = \bar{z} > 0, m(t_0) = m_0 \geq 0$$

има единствено решение при $t \in [0, T]$.

Теоремата е доказана, като е използвана теорема 2.2.

3.2.2. Стационарни решения на модела (4.8) – (4.13)

Намерено е следното стационарно решение: $x = \frac{l}{d}$,

$y = 0$, $v = 0$, $w = \bar{w}$, $z = \bar{z}$, $m = 0$, което съответства на здрав организъм.

Теорема 3.7. Стационарното решение $x = \frac{l}{d}$,

$y = 0$, $v = 0$, $w = \bar{w}$, $z = \bar{z}$, $m = 0$ е асимптотически устойчиво при положителни стойности на участващите параметри.

Теоремата е доказана, като е използвана Теорема 2.4 и критерия на Раус-Хурвиц.

3.3. Определяне параметрите на математическите модели

Предложен е начин за определяне на параметрите, така че резултатите получени от модела да доближават експериментални данни. Използвана е функцията от Matlab `fminsearch`.

3.4. Числени симулации

3.4.1. Симулация на първичен и вторичен имунен отговор

Изследвани са първичен и вторичен имунен отговор като са направени числени симулации върху модела (3.1)-(3.5). Резултатите от симулациите са визуализирани с графики. Получените резултати са сравнени с резултати, получени от Бочаров в [2].

3.5. Оценка на грешката, получена при решаването на предложените в тази глава модели с помощта на солвъра `ode15s` на Matlab.

3.6. Изводи към глава трета

1. Съставен и изследван е модел на хуморален имунен отговор при вирусна инфекция, който се основава на аналогични модели на Марчук и Wodarz.

2. Намерени са стационарни решения на модела на хуморален имунен отговор при вирусна инфекция, съответстващи на здрав организъм и на състояние, при което в организма попадат малки количества патогени, с които имунната система се справя успешно. Доказано е, че тези решения са асимптотически устойчиви.

3. Съставен е модел, отразяващ взаимодействието на хуморален и клетъчен имунен отговор при вирусни инфекции, който е усъвършенстван вариант на модел на Wodarz. Конструираният от нас модел отразява взаимосвързаността между всички органи и системи на организма като отчита влиянието на поражението на органа-мишена върху действието на имунната система. Отчетено е и наличието на минимални количества специфични за заболяването имунокомпетентни клетки в здравия организъм.

4. Намерено е стационарно решение на модела (3.8)-(3.13), съответстващо на здрав организъм. Доказано

е, че това тривиално стационарно решение е асимптотически устойчиво.

5. Анализирани са резултати от числени симулации на първичен и вторичен имунен отговор и е направено сравнение с подобни изводи на Бочаров.

6. Доказани са теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията на двата модела.

ГЛАВА 4. Построяване и усъвършенстване на кинетични модели

В тази глава се решават задачи 5, 7, 8 и отчасти 6.

Тази глава е посветена на числен анализ на математически модели, описващи хуморалната и СТЛ имунна реакция спрямо вирусна инфекция. Моделите представляват системи от нелинейни частни интегро-диференциални уравнения. Подобен подход на моделиране се прилага в неравновесната статистическа механика и обобщената кинетична теория. При него взаимодействащите елементи (клетки и частици), принадлежащи на няколко взаимодействащи популации, се характеризират с променлива на вътрешното състояние u , която описва тяхната биологична активност или способността да осъществяват своите основни функции.

Кинетичните модели описват динамиката на статистическото разпределение на популациите от взаимодействащи елементи по отношение на микроскопическото вътрешно състояние. Плътноста на разпределение на популацията, номерирана с индекс i в даден момент от време t , тук е означена чрез:

$$f_i(t, u), \quad f_i : [0, \infty) \times [0, 1] \rightarrow R^+, \quad i = 1, \dots, 6.$$

Концентрациите на популациите са означени с:

$$n_i(t) = \int_0^1 f_i(t, u) du, \quad n_i : [0, \infty) \rightarrow R^+. \quad (4.1)$$

4.1. Модел на хуморален имунен отговор при вирусна инфекция

В тази част от глава 4.1 е представен обобщен модел, описващ хуморалната реакция спрямо вирусни инфекции. Моделът представлява следната двулинейна система интегро-диференциални уравнения от Болцманов тип:

$$\frac{d}{dt}n_1(t) = S_1(t) - d_{11}n_1(t) - d_{13}n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv, \quad (4.2)$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial t}(t, u) = p_{13}^{(2)}(1-u)n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv - d_{22}u f_2(t, u) \quad (4.3)$$

$$+ c_{22} \left(2 \int_0^u (u-v) f_2(t, v) dv - (1-u)^2 f_2(t, u) \right),$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial t}(t, u) = p_{22}^{(3)} \int_0^1 v f_2(t, v) dv - d_{34} f_3(t, v) \int_0^1 v f_4(t, v) dv - d_{33} f_3(t, u)$$

$$+ c_{33} \left(2 \int_0^u (u-v) f_3(t, v) dv - (1-u)^2 f_3(t, u) \right) \quad (4.4)$$

$$+ c_{34} \int_0^1 v f_4(t, v) dv \left(2 \int_u^1 (v-u) f_3(t, v) dv - u^2 f_3(t, u) \right),$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial t}(t, u) = p_{34}^{(4)}(1-u) \int_0^1 f_3(t, v) dv \int_0^1 f_4(t, v) dv - d_{44} f_4(t, u) +$$

$$c_{44}^r \left(2 \int_0^u (u-v) f_4(t, v) dv - (1-u)^2 f_4(t, u) \right) \quad (4.5)$$

$$+ c_{44}^l \left(2 \int_u^1 (v-u) f_4(t, v) dv - u^2 f_4(t, u) \right).$$

където всички коефициенти се предполагат неотрицателни и $p_{13}^{(2)} = 2d_{13}$. Към модела са добавени

следните начални условия:

$$n_1(0) = n_1^{(0)}, \quad f_i(0, u) = f_i^{(0)}(u), \quad i = 2, \dots, 4.$$

Моделът описва взаимодействията между следните четири популации:

Популациите, участващи във взаимодействията между вируса и имунната система за модел (4.1)-(4.5) са:

Индекс i	Популация	Състояние на активност $u \in [0, 1]$
1	Податливи незаразени клетки	Не влияе
2	Заразени клетки	Размножаване на вируса, унищожаване на заразени клетки
3	Свободни вирусни частици	Скорост на заразяване на податливи клетки
4	Антитела	Неутрализиране на вируса и понижаване на неговата активност

Първото уравнение (4.2) на модела описва еволюцията на концентрацията $n_1(t)$ на незаразените клетки. Значението на параметрите, участващи в уравнение (4.2) е следното:

Функцията $S_1(t)$ характеризира производството на незаразени частици;

d_{11} характеризира скоростта на естествената смъртност на незаразените частици;

d_{13} характеризира скоростта на заразяване на незаразени клетки от вирусните частици.

Уравнение (4. 3) описва еволюцията на плътността на разпределение $f_2(t,u)$ на заразените клетки.

Значението на параметрите, участващи в уравнение (4.3), е следното:

$\rho_{13}^{(2)}$ - характеризира скоростта на заразяване на незаразени клетки от вирусните частици;

d_{22} - характеризира скоростта на унищожаване на заразените клетки от вирусните частици;

c_{22} - характеризира повишаването на активното състояние на заразените клетки в резултат на размножаването на вируса вътре в тях.

Уравнение (4. 4) описва еволюцията на плътността на разпределение $f_3(t,u)$ на свободните вирусни частици.

Значението на параметрите, участващи в уравнение (4.4), е следното:

$\rho_{22}^{(3)}$ - характеризира скоростта на размножаване на вирусните частици;

d_{33} - характеризира скоростта на естествената смъртност на вирусните частици;

d_{34} - характеризира скоростта на неутрализиране на вирусните частици от антителата;

c_{33} - характеризира повишаването на активното състояние на вирусите;

c_{34} - характеризира понижаването на активното състояние на вирусите, вследствие на неутрализацията им от антителата.

Уравнение (4.5) описва еволюцията на плътността на разпределение $f_4(t,u)$ на популацията на антителата.

Въвеждаме следните означения:

$$X = \{f = (n_1, f_2, f_3, f_4) : |n_1| < \infty, f_i \in L_1(0,1), i = 2,3,4\},$$

$$X^+ = \{f = (n_1, f_2, f_3, f_4) \in X : n_1 \geq 0, f_i \geq 0, i = 2,3,4\}$$

Теорема 4.1. Нека $S_1 \in C^0([0, T]; R_+)$. За всяко $T > 0$ съществува единствено решение

$$(4.5) \quad f \in C^0([0, T]; X) \cap C^1((0, T); X) \text{ на системата (4.2) -}$$

при начални условия

$$f^{(0)} = (n_1^{(0)}, f_2^{(0)}, f_3^{(0)}, f_4^{(0)}), f^{(0)} \in X^+ \quad \forall t \in [0, T].$$

Лема 4.1. Операторите, описващи възможната промяна в състоянието на активност на популациите, означени с $i \in \{2,3,4\}$, са консервативни в смисъл на L_1 , т. е.

$$\int_0^1 \left(2 \int_0^u (u-v) f_i(t, v) dv - (1-u)^2 \cdot f_i(t, u) \right) du = 0 \quad (4.6)$$

$$\int_0^1 \left(2 \int_u^1 (v-u) f_i(t, v) dv - u^2 f_i(t, u) \right) du = 0 \quad (4.7)$$

4.1.1. Анализ на математически модел на хуморален имунен отговор при който се предполага стимулация на имунната система от вън (чрез медицински вливания) [A2]

В тази част е направен анализ на хуморален имунен отговор при който се предполага стимулация на имунната система от вън (чрез медицински вливания). Направени са числени симулации, с помощта на модел получен от (4.1)-(4.5), при които се предполага стимулация на имунната система от вън. Симулациите показват, че след стимулация на имунната система, концентрацията на неинфектираните клетки се повишава, а на инфектираните – намалява.

4.2. Модел на клетъчен и хуморален имунен отговор при вирусни инфекции

Представеният в тази част математически модел отразява взаимодействието на двата вида имунитет при изчистване на инфекции причинени от вируси. Моделът се състои от следните пет интегро-диференциални уравнения:

$$\frac{d}{dt}n_1(t) = S_1(t) - d_{11}n_1(t) - d_{13}n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv \quad (4.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial t}(t, u) = & p_{13}^{(2)}(1-u)n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv \\ & - d_{25} f_2(t, u) \int_0^1 v f_5(t, v) dv \end{aligned} \quad (4.10)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_3}{\partial t}(t, u) = & p_{22}^{(3)} \int_0^1 v f_2(t, v) dv - d_{33} f_3(t, u) - d_{34} f_3(t, u) \int_0^1 v f_4(t, v) dv + \\ & c_{33} \left(2 \int_0^u (u-v) f_3(t, v) dv - (1-u)^2 f_3(t, u) \right) + \end{aligned} \quad (4.11)$$

$$\begin{aligned} & + c_{34} \int_0^1 v f_4(t, v) dv \left(2 \int_u^1 (v-u) f_3(t, v) dv - u^2 f_3(t, u) \right) \\ \frac{\partial f_4}{\partial t}(t, u) = & p_{34}^{(4)}(1-u) \int_0^1 f_3(t, v) dv \int_0^1 f_4(t, v) dv - d_{44} f_4(t, u) + \\ & c_{44}^r \left(2 \int_0^u (u-v) f_4(t, v) dv - (1-u)^2 f_4(t, u) \right) \end{aligned} \quad (4.12)$$

$$+ c_{44}^l \left(2 \int_u^1 (v-u) f_4(t, v) dv - u^2 f_4(t, u) \right)$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial t}(t, u) = p_{13}^{(5)}(1-u)n_1(t) \int_0^1 f_3(t, v) dv - d_{55} f_5(t, u) \quad (4.13)$$

където с индекс $i=5$ е означена популацията на ситотоксичните Т- лимфоцити и

$p_{13}^{(5)}$ - характеризира скоростта на генериране на CTL,

d_{25} - характеризира скоростта на унищожаване на заразените клетки от CTL,

d_{55} - характеризира скоростта на естествената смъртност на CTL.

Останалите параметри имат същото значение, както в модела (4.2) – (4.5)

За всички параметри се предполага, че са неотрицателни и $p_{13}^{(2)} = 2d_{13}$.

Уравнението (4.13) описва изменението на плътността на разпределение на популацията на ситотоксичните Т-лимфоцити $f_5(t, u)$. Предполага се, че скоростта на производство на CTL е пропорционална на концентрацията на неинфектираните клетки и концентрацията на вирусите.

Теорема 4.2. Нека $S_1 \in C^0([0, T]; R_+)$. За всяко $T > 0$ съществува единствено решение

$f \in C^0([0, T]; X) \cap C^1((0, T); X)$ на системата (5.9) – (5.13) при начални условия $f^{(0)} = (n_1^{(0)}, f_2^{(0)}, f_3^{(0)}, f_4^{(0)}, f_5^{(0)})$, $f^{(0)} \in X^+ \forall t \in [0, T]$.

4.3. Изследване на взаимодействието между хуморален и клетъчен имунитет при инфекция от вирусен хепатит С, с помощта на математически модел (4. 9) – (4. 13) [А6]

Чрез симулации направени върху математическия модел (4.9)-(4.13) е показано, че лечението може да бъде успешно и при случай на лечение в момент на изостряне на инфекцията и в по-късен етап от развитието и, когато тя е в хронична форма (фиг. 4.6., фиг. 4.7. и фиг. 4.8.), което напълно съвпада с последните медицински наблюдения. Направено е сравнение на резултатите от числените симулации с резултати от изследване на Wodarz.

4.4. Изследване на ролята на повишената температура при вирусни инфекции [A3]

В тази част е направено изследване на имунен отговор при вирусна инфекция като е разгледано влиянието на повишената телесна температура върху отговора на имунната система.

Резултатите от числения експеримент показват, че повишеното производство на антителата, което е следствие на повишаването на телесната температура, може да понижи значително концентрацията на заразените клетки (фиг. 4.9).

Възможното намаляване на концентрацията на заразените клетки, като следствие от намалената скорост на размножаване на вирусите е изобразено на (фиг. 4.10).

Повишаването на телесната температура се явява имунен отговор на човешкия организъм.

4.5. Придобит имунитет и CTL диференциация – кинетичен подход на моделиране [A4], [A7].

В разгледаните до тук модели, CTL са представени чрез една единствена популация означена с индекс 5 т.е. $f_5(t, u)$. При по-подробен анализ популацията на CTL може да бъде разделена най-малко на две субпопулации: CTL – прекурсори, които ще бъдат означавани с CTL_p и CTL ефектори – с CTL_e (Фиг. 4.11). CTL_p нямат никаква антивирусна активност, а CTL_e имат. CTL, които никога не са се срещали с антиген, съществуват в организма като CTL – прекурсори. След активиране от антиген,

популацията на CTLp се увеличава. Този процес завършва с диференциация в CTLе, които се борят с вирусите чрез унищожаване на заразените клетки. След изчистване на инфекцията в организма продължават да циркулират CTL с памет – CTLm, които са без антивирусна активност и за добиване на такава те трябва да бъдат активирани отново. Имунологичната памет, създавана по този начин, се характеризира с това, че при следващ контакт със същия антиген лимфоцитите се активират бързо, произвеждат голям брой ефекторни клетки, способстващи за по-ефективна реакция срещу инфекцията [17].

4.5.1. Математически модел на придобит имуен отговор

Представеният в тази част модел е усъвършенствана версия на модела (4. 9) – (4. 13)

Тук популацията на CTL е разделена на две субпопулации – CTLp , означена в модела с индекс 5 и CTLе – означена с индекс 6.

Нека

$$f_i(t,u), f_i : [0,\infty) \times [0,1] \rightarrow R^+. \quad i = 1,2,..., 6$$

е плътността на разпределение на популацията с номер i , която има активност $u \in [0,1]$ в момент от време $t \geq 0$. Концентрацията на популацията с номер i , във време $t \geq 0$ е

$$n_1(t) = f_1(t,u), \quad \forall u \in [0,1], \quad t \geq 0$$

$$n_i(t) = \int_0^1 f_i(t,u) du, \quad n_i : [0,\infty) \rightarrow R^+, \quad i = 1,2,..., 6 \quad (4. 14)$$

Въвеждаме означението:

$$n_i^*(t) = \int_0^1 u f_i(t,u) du, \quad n_i : [0,\infty) \rightarrow R_+, \quad i = 2,...,6. \quad (4.15)$$

Моделът на придобит имунен отговор спрямо вирусни инфекции е представен със следната система от частни интегро-диференциални уравнения:

$$\frac{dn_1(t)}{dt} = S_1(t) - d_{11}n_1(t) - d_{13}n_1(t)n_3^*(t), \quad (4.16)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2(t, u)}{\partial t} &= p_{13}^{(2)}(1-u)n_1(t)n_3^*(t) - d_{22}uf_2(t, u) - d_{26}f_2(t, u)n_6^*(t) \\ &+ \\ &+ c_{22} \left(2 \int_0^u (u-v)f_2(t, v)dv - (1-u)^2 f_2(t, u) \right), \quad (4.17) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3(t, u)}{\partial t} = p_{22}^{(3)}n_2^*(t) - d_{33}f_3(t, u) - d_{34}f_3(t, u)n_4^*(t), \quad (4.18)$$

$$\frac{\partial f_4(t, u)}{\partial t} = p_{34}^{(4)}(1-u)n_3(t)n_4(t) - d_{44}f_4(t, u), \quad (4.19)$$

$$\frac{\partial f_5(t, u)}{\partial t} = p_{25}^{(5)}(1-u)n_2(t)n_5^*(t) - d_{55}f_5(t, u), \quad (4.20)$$

$$\frac{\partial f_6(t, u)}{\partial t} = p_{25}^{(6)}(1-u)n_2(t)n_5^*(t) - d_{66}f_6(t, u), \quad (4.21)$$

при следните начални условия:

$$n_1(0) = n_1^{(0)}, \quad f_i(0, u) = f_i^{(0)}(u), \quad i = 2, \dots, 6$$

Предполага се, че началните условия и стойностите на всички параметри са неотрицателни и $p_{13}^{(2)} = 2d_{13}$.

4.5.2. Числени симулации. Апроксимация на решението на модела (4.16) - (4.21)

4.5.3. Числени експерименти. Изучаване ролята на STL пролиферацията и диференциацията им в STLе върху изхода от инфекцията [A4]

С помощта на числените симулации е изучена ролята на STL пролиферацията и диференциацията им в STLе.

Първоначално началните условия и параметрите са подбрани така, че да бъде симулиран само хуморален имунен отговор. След това е включен и клетъчният имунитет. Променени са стойностите на параметрите s и q , където s е общата скорост на производство на CTL CTLp и CTLe), а q е скоростта на диференциация в CTLe, за да бъдат получени минималните и равновесните стойности на $n_1(t)$. Симулациите показват, че само хуморалният имунен отговор не може да изчисти инфекцията, но след включване на клетъчният имунитет болестта може да бъде овладяна. Дори да не бъде получен пълен контрол над инфекцията, допълнителният клетъчен имунен отговор може да смекчи острата фаза на заболяването. Симулациите показват, че колкото по-висока е скоростта на пролиферацията на CTL толкова по-силен е имунният отговор.

4.5.4. Числени експерименти. Изучаване ролята на скоростта на размножаването на вирусите в инфектираните клетки върху динамиката и изхода от инфекцията [A7]

Ролята на скоростта на размножаването на вирусите в инфектираните клетки (параметър $p_{22}^{(3)}$) е изследвана при ниски и високи стойности на скоростта на диференциация на CTL в ефекторни клетки (т. е. при ниски и високи стойности на q).

С помощта на числените симулации е изучена ролята на CTL пролиферацията и диференциацията им в CTLe.

4.6. Числено анализиране на влиянието на параметрите на математическите модели, описващи хуморалната имунна реакция и съвместна хуморална и клетъчна имунна реакция спрямо вирусна инфекция. [A1]

В тази част е направен анализ на ролята на :

- скоростта на заразяване на незаразените клетки върху динамиката на концентрациите на заразените клетки и на свободните вируси;

- на повишаването на активното състояние на вирусите в резултат на тяхното развитие върху динамиката на концентрациите на заразените клетки;

- на скоростта на размножаване на вирусните частици, върху динамиката на концентрациите на неинфектираните клетки, заразените клетки и на свободните вируси;

- на скоростта на унищожаване на вирусните частици от антителата върху динамиката на концентрациите на заразените клетки и на свободните вируси;

- на ролята на скоростта на заразяване на незаразени клетки от вирусните частици и на скоростта на унищожаване на заразени клетки от CTL върху динамиката на концентрациите на заразените клетки (параметрите d_{13} и d_{25}).

Анализът е направен с помощта на числени експерименти с моделите (4. 2) – (4. 5) и (4.9)-(4.13), а целта е да се провери адекватността на резултатите получени при симулациите с известни факти от медицински изследвания.

4.7. Алгоритъм за приближено решаване на

системите от интегро-диференциални уравнения

Представен е алгоритъмът, по който е съставена програмата за решаване на системите от интегро-диференциални уравнения и за визуализация на резултатите.

4.8. Практическа оценка на грешката

4.9. Изводи към глава четвърта

1. Построен и изследван е кинетичен модел, описан с помощта на интегро-диференциални уравнения, на хуморален имунен отговор при вирусни инфекции

при който е отчетено влиянието на състоянието на активност на участващите във взаимодействието популации.

2. Построен е кинетичен модел, описан с помощта на интегро-диференциални уравнения, на взаимодействие между хуморален и клетъчен имунен отговор при вирусни инфекции при който е отчетено влиянието на състоянието на активност на участващите във взаимодействието популации. Доказана е теорема за съществуване и единственост на решение на моделите.

3. Съставен е алгоритъм за приближено решаване на системите от интегро-диференциални уравнения и програма в програмна среда Matlab за визуализация на получените резултати.

4. Направен е анализ на влиянието на параметрите на математическите модели, описващи хуморалната и клетъчна имунна реакция спрямо вирусна инфекция, описани с интегро-диференциални уравнения, чрез числено анализиране. Установено, че параметрите са подбрани подходящо и резултатите от експериментите върху математическите модели реално отразяват възможните изходи от заболяването.

5. Доказано е, че възникването на инфекциозното заболяване и формата, в която то се проявява, зависи не от количеството на вирусите в организма, а от силата на имунната реакция на организма спрямо съответния вирус. Изследването е направено с числени симулации върху модел. (числените симулации при различни стойности на параметрите в моделите.)

6. Установено е че повишаването на телесната температура се явява защитна имунна реакция на организма, като изследването е направено с помощта на числени експерименти върху модел на взаимодействие между хуморален и клетъчен имунен отговор. Изкуственото понижаване на температурата

на организма може да доведе до хронифициране на заболяването.

7. Доказано е с помощта на числени експерименти върху математически модел, че благоприятният изход от заболяването не зависи от това дали доминиращ е хуморалният или клетъчният имунен отговор и че лечението на такива инфекциозни заболявания като вирусен хепатит С може да бъде успешно, както в остра фаза на заболяването, така и при хронична форма. Тези резултати от числените експерименти съвпадат с резултатите от последните медицински изследвания върху заболяването. Направено е сравнение на получените резултати с резултати получени в изследвания на Wodarz.

5. Заключение

Резултатите от проведените теоретични и експериментални изследвания се свеждат до следните общи изводи и приноси:

5.1. Общи изводи

За изпълнение на поставената цел и задачи на дисертационната работа са проведени теоретични и симулационни изследвания и са постигнати резултати, които могат да бъдат обобщени по следния начин:

1. Анализирано съвременното състояние на математическото моделиране на имунен отговор и е установено, че:

- Съществуващите модели са в качествено и количествено съответствие с получени от имунологичните изследвания експериментални данни;

- Една част от моделите не отчитат, че за процеса на оздравяване на организма е необходимо освен неутрализиране на свободните вируси, проникнали в организма, и унищожаване на заразените от вируса клетки;

- Други модели не отчитат взаимната връзка между всички органи и системи на организма, т.е.

независимо дали поразеният орган е част от имунната система или не, степента на поразяването му може да доведе до силно отслабване на имунната система;

- Моделирането на имунната реакция при вирусни инфекции, при които се отчита влиянието на вътрешното състояние на активност на участващите във взаимодействието популации, е недостатъчно;

- Няма универсална методика за изследване и оценка на участващите в моделите параметри, поради което е необходимо модифицирането на съществуващи математически модели и разработването на нови, както и извършването на нови симулационни изследвания;

- Формулирана е тезата, че създаването на математически модели в областта на имунологията и провеждането на изследвания и симулации върху моделите с помощта на подходящо избран софтуер, може да бъде средство за по-бързо, по-икономично и без излишни вмешателства в биологичните системи, създаване на нови стратегии и методи за профилактика и лечение.

2. Анализирани са функциите на видовете имунитет и на основните клетки, осъществяващи имунния отговор на организма при вирусни инфекции. Проведен е сравнителен анализ между действието на вроден и придобит имунитет. Направена е класификация на видовете имунитет.

3. Изследван е m -стъпковият метод на Гир, който е вграден в използвания от нас солвър, за решаване на системите от диференциални уравнения на моделите и визуализация на резултатите, `ode15s` на програмната система Matlab. Изведени са условия при които методът на Гир има грешка от апроксимация равна на p . Доказано е, че за m -стъпковия метод на Гир $p \leq m$. Доказано е условие за сходимост на m - стъпковия метод на Гир.

4. Съставен е алгоритъм за начертаване графиката на границата между областите на устойчивост и неустойчивост на m -стъпковия метод на Гир, който е приложен за изобразяване областите на устойчивост при $m = 1, 2, \dots, 6$. Изведени са диференчни схеми за $m = 1, 2, \dots, 6$ и е съставена програма в среда Matlab за начертаване областите на устойчивост при $m = 1, 2, \dots, 6$.

5. Предложени и изследвани са усъвършенствани варианти на модели на хуморален и клетъчен имунен отговор при вирусна инфекция, които се основават на аналогични модели на Марчук и Wodarz.

6. Направено е изследване на адекватността на моделите към реалните процеси като са доказани теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията. Доказана е асимптотическата устойчивост на стационарното решение описващо състоянието на здрав организъм и на състояние, при което в организма попадат малки количества патогени с които имунната система се справя успешно. Предложена е методика за определяне стойностите на параметрите на математическите модели, който да приближават стойностите изчислени от моделите до експерименталните данни.

7. Построени са модели на хуморален имунен отговор при вирусни инфекции и на взаимодействието между хуморален и клетъчен имунитет при вирусни инфекции описани със системи от интегро-диференциални уравнения от Болцманов тип, които отчитат влиянието на състоянието на активност на влизащите във взаимодействие популации върху изхода от заболяването. Доказана е теорема за съществуване и единственост на решенията. Изследвано е влиянието на параметрите на математическите модели, описващи хуморалната и клетъчна имунна реакция спрямо вирусна инфекция, описани с интегро-диференциални уравнения върху

характера на имунния отговор, чрез числено анализиране. Установено, че параметрите са правилно подбрани и резултатите от експериментите върху математическите модели реално отразяват възможните изходи от заболяването. Съставен е алгоритъм за приближено решаване на системите от интегро-диференциални уравнения и програма в програмна среда Matlab за визуализация на получените резултати.

7. Доказано е, че възникването на инфекциозното заболяване и формата в която то се проявява зависи не от количеството на вирусите в организма, а от силата на имунната реакция на организма спрямо съответния вирус. Изследвано е, влиянието на повишената телесната температура като защитна имунна реакция на организма, която понижава скоростта на размножаване на вируси в организма и повишава производството на имунокомпетентните клетки. Доказано е, че благоприятният изход от заболяването не зависи от това дали доминиращ е хуморалният или клетъчният имунен отговор, както и че лечението на такива инфекциозни заболявания като вирусен хепатит С може да бъде успешно, както в остра фаза на заболяването, така и при хронична форма. Изследванията са направени с помощта на числени симулации върху математически модели. Изводите от изследванията са сравнени с изводи от подобни изследвания направени от Бочаров и Wodarz, както и с данни от медицински изследвания.

5. 2. Научно приложни приноси

1. Доказано е условие за сходимост на m -стъпковия метод на Гир и са изведени условия при които методът на Гир има грешка от апроксимация равна на p .

2. Съставен е алгоритъм за начертаване графиката на границата между областите на устойчивост и неустойчивост на m -стъпковия метод на Гир, който е

приложен за изобразяване областите на устойчивост при $m = 1, 2, \dots, 6$.

3. Построени са усъвършенствани варианти на модел на Wodarz за имунна реакция при вирусни инфекции. Моделите са описани чрез системи от обикновени диференциални уравнения. За построените модели са доказани теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията при неотрицателни начални данни и неотрицателни стойности на параметрите. Намерени са стационарни решения, описващи състояние на здрав организъм и е доказано, че тези решения са асимптотично устойчиви.

4. Съставени са математически модели, описани със системи от интегро-диференциални уравнения, описващи хуморален имунен отговор и взаимодействие между хуморален и клетъчен имунен отговор. Доказана е теорема за съществуване и единственост на решението на моделите. Предложен е алгоритъм за решаване на системите от интегро-диференциални уравнения.

5. 3. Приложни приноси

1. Съставени са програми за решаване на системите от диференциални уравнения описващи поведението на концентрациите на участващите във взаимодействията популации и за визуализация на получените резултати. Използвана е програмната система Matlab, тъй като университетът разполага с лиценз за ползване на този програмен продукт.

2. Съставена е програма за построяване на границата между областта на устойчивост и неустойчивост на m -стъпковия метод на Гир при $m = 1, 2, \dots, 6$.

3. Анализирани са резултатите от проведените симулационни изследвания върху моделите и установените зависимости между:

- Концентрацията на попадналия в организма антиген силата на имунния отговор и изхода от заболяването;
- Първичния и вторичен имунен отговор и изхода от заболяването;
- Повишаването на телесната температура на организма като защитна имунна реакция;
- Благоприятния изход от лечението от вирусен хепатит С и фазата при която е започнало лечение.

Списък на публикациите по дисертационния труд

1. **Kolev M., A. Markovska**, Numerical Modelling of Humoral Immune Response to Virus, *Proceedings of the International Scientific Conference FMNS-2007*, 03-10.07.2009.
2. **Kolev M., A. Markovska**, On a Mathematical Model Describing the Immunological Response to Virus, *Proceedings of the International Scientific Conference FMNS-2007,2011, Blagoevgrad, BULGARIA*.
3. **Markovska A.**, Investigation And Analysis Of The Humoral Immune Response With Body Temperature Increase, 21 – 22. 05. 2012, *Stara Zagora, BULGARIA*.
4. **M. Kolev, A. Korpusik, A. Markovska**, "Adaptive immunity and CTL differentiation - a kinetic modeling approach, *MATHEMATICS IN ENGINEERING, SCIENCE AND AEROSPACE (MESA)*, Vol. 3, No. 3, pp. 285-293, 2012.
5. **Markovska A**, Investigation of the regions of stability of Gear's Implicit m-Step Methods, *Proceedings of the International Scientific Conference FMNS-2007*, 13-14. 06. 2013, *Blagoevgrad, BULGARIA* vol. 1 pp. 147 -152.
6. **Марковска А.**, Изследване на взаимодействието между хуморален и клетъчен имунитет при инфекцията от вирусен хепатит С, с помощта на математически модел, *Двадесет и трета международна научна конференция* 6-7 юни 2013: "Предизвикателствата пред учените във връзка с новата програма за наука и иновации на ЕС "хоризонт 2020" Съюз на учените, *Стара Загора*.
7. **M. Kolev, A. Markovska, A. Korpusik**, On a Mathematical Model of Adaptive Immune Response to Viral Infection, *Lecture Notes in Computer Science, Numerical Analysis and its Applications, Springer*, Vol. 8236, pp. 355 – 362, 2013.

Литература

1. **Болодурина И.П., Ю.П. Луговскова, Д.А. Закиров,** (2009), Управление динамикой взаимодействия иммунной системы человека с инфекционными заболеваниями.
2. **Бочаров Г. А.,** (1985), Математическое моделирование противовирусного Т-клеточного иммунного ответа, *Москва*.
3. **Генчев Т.,** (1991), Обикновени диференциални уравнения, *Университетско издателство „Св. Кл. Охридски”, София*
4. **Маркова М.,** (1999). Имуניתетът, *Наука и техника, год. IV, бр. 12:* 41-46.
5. **Мышенков В.И., Е.В. Мышенков,** (2005) Численные методы - Часть вторая, Численное решение обыкновенных дифференциальных уравнений ,учебное пособие ,*Издательство Московского государственного университета леса, Москва*.
6. **Понтрягин А.,** (1972). Обикновени диференциални уравнения, *Наука и изкуство, София*.
7. **Семенов М.Е., С.Н. Колупаева,** (2010), Анализ областей абсолютной устойчивости неявных методов решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений, *известия , Томского политехнического университета.. Т. 317. № 2.*
8. **Сендов Б.,** (1976), Числени методи, *Наука и изкуство, София*.
9. **Bell G.,** (1970), Mathematical model of clonal selection and antibody production. I *J. Theor. Biol., V. 29. P. 191-232.*
10. **Bell G.,** (1971), Mathematical model of clonal selection and antibody production. II *J. Theor. Biol., V. 33. P. 339-378.*

11. **Bruni C., M. Giovenco, G.Koch, R. Strom,** (1975), A dynamical model of humoral immune response, *Math. Biosci.*, V. 27. pp. 191-212.
12. **Bruni C., M. Giovenco, G. Koch, R. Strom,** (1978), Modeling of immune response: a system approach, *Theoretical Immunology*. N. Y.: Marcel Dekker.
13. **Hege J.S., G. Cole,** (1966), A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cells, *J. Immunol.*, V. 97. pp. 34-40.
14. **Hoffmann G.W.,** (1975), A theory of regulation and self-nonsel self discrimination in an immune network. *Eur. J. Immunol.*, V. 5 pp. 638-647.
15. **Hoffmann G.W., T. Hraha,** (1986), Immunology and epidemiology, *Berlin: Springer- Verlag*.
16. **Marchuk G. I.,** (1978), Some mathematical models in immunology, *Proc. of the IFIPConference on Optimization Techniques. Heidelberg: Springer-Verlag*, pp. '41- 62.
17. **Wodarz D.,** (2006), Killer Cell Dynamics, Springer, New York, Berlin.
18. **Zuev S.M.,** (1982), Statistical estimation of immune response mathematical model coefficients, *Mathematical modeling in immunology and medicine. Proceedings of the IFIP TC 7 working conference on Mathematical modelling in immunology and Medicine in Moscow, 1982*. North-Holland Publishers Co. Amsterdam-New York-Oxford.
19. <http://www.fmi.uni-sofia.bg/econtent/chmdu>
20. <http://shu.bg/tadmin/upload/storage/880.pdf>

ANNOTATION IN ENGLISH

The dissertation presents mathematical models applicable in immunology. Two of the models are described by systems of ordinary differential equations. The first model describes the competition between humoral immune response and viruses. The second one includes two different immune responses that fight a viral infection independently: cytotoxic T- lymphocytes and antibodies. The models are investigated. Theorems of existence and uniqueness are proved. Stationary solutions, which describe a healthy organism, are found and it is proven that they are asymptotically stable.

Kinetic models are constructed and described by integro-differential equations, which describe the interactions between the populations of susceptible uninfected cells, infected cells, free virus particles, AB, precursor CTL (CTL_p) and effector CTL (CTL_E). The functional states of the interacting individuals are characterized by a variable describing the specific biological activity of each individual. The model has been solved numerically using Matlab.

Numerical experiments are carried out, which describe:

- the humoral immune response with body temperature increase;
- primary and secondary immune response against viral infections;
- the role of the strength of the immune response to the outcome of the infection;

The obtained results are visualized with graphs and are compared to results of similar studies by Bocharov and Wodarz.

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

Декларирам, че настоящата дисертация съдържа оригинални резултати, получени при проведени от мен научни изследвания (с подкрепата и съдействието на научните ми ръководители). Резултатите, които са получени, описани и/или публикувани от други учени, са надлежно и подробно описани в раздел «Литература».

Настоящата дисертация не е прилагана за придобиване на научна степен в друго висше училище, университет или научен институт.

Подпис:
/Анка Георгиева Бенова/