

РЕЦЕНЗИЯ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”**

ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ –4. Природни науки, математика
и информатика Професионално направление 4.5. Математика

АВТОР: Анка Георгиева Бенова

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ: Доц. д-р Михаил Колев, доц. д-р Марек
Тасев

РЕЦЕНЗЕНТ: проф. дн Йорданка Александрова Иванова, Институт по
механка, БАН, направление „Механика на твърдото деформируемо тяло,
София, заповед на Ректора на ЮЗУ No 2233/15.09.2014.

Настоящата рецензия е разработена и представена съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилник за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България и Вътрешни правила за развитие на академичния състав в ЮЗУ „Неофит Рилски”.

1. Общо представяне на труда и дисертанката

Представеният за рецензиране труд е с общ обем 155 стандартни страници е структуриран в увод, четири глави, заключение, 3 приложения, списък с използвана литература, декларация за оригиналност и компакт диск. В дисертацията са представени 40 фигури и 9 таблици.

Библиографската справка съдържа 189 заглавия, от които 6 на български език, 15 на руски език, 165 на английски език и 3 източника от Интернет.

Главен асистент Анка Георгиева Бенова е завършила Пловдивския Университет със специалност учител по математика с педагогическа практика от близо 11 години. В ЮЗУ „Неофит Рилски”, Благоевград постъпва през 1998 г. Участва в национални научни и образователни проекти и проекти по наредба 9, има общо 23 публикации и 3 (2 в съавторство) учебни ръководства.

2. Анализ на дисертационния труд

Актуалност на тематиката

Математическото моделиране е един мощен инструмент, не изискващ *in situ* експерименти върху човешкия организъм, техническо модерно оборудване и изследвания. Основната база за създаването на достатъчно адекватен математически модел лежи на събраната база данни от изследвания при вирусни инфекции. Избраната тематика, а именно оптимален избор на математически модел приложим в имунологията е изключително актуален и значим от човешки, морален и здравен аспект. В представената дисертация се анализират и усъвършенстват математически модели за изследване на имунната реакция при вирусни инфекции. За постигане на поставената цел са използвани известните методи за числено интегриране на диференциални уравнения, сравнителен анализ и симулации на компютърни модели.

Значимостта на темата се аргументира и от необходимостта да се построят нови математически модели на хуморален имунен отговор, както и на взаимодействието на хуморален и клетъчен имунен отговор при вирусни инфекции, служещи за средство на изследване и прогнозиране на развитието на заболяването.

По съществената част от дисертационния труд

Глава първа е обзорна и е структурирана съобразно интердисциплинарната тема – основни функции на имунокомпетентните клетки и тяхната популация и състоянието на математическите модели, описващи съответните взаимодействия. Наличието на 189 източника, реферирани от кандидатката говорят за правилната постановка на темата и развитието и в дисертационния труд. Последователно са анализирани функциите на вродения и придобит имунитет, тяхната класификация както и устройството и възпроизводството на вирусите. Като отговор на анализа и функциите на клетките и органите за имунен отговор, при вирусни инфекции са систематизирани и анализирани съответните математически модели. Наред с моделите на Hege, Bell, Bruni, Koch и др. са разгледани по подробно базовият за дисертацията модел на Марчук (хуморален имунен отговор) и този на Wodarz (клетъчен имунен отговор).

Искам да отбележа качествените изводи направени в глава първа, от които следва и дисертабилността на разработената тема, а именно, че създаването на математически модели в областта на имунологията и провеждането на числени симулации е средство за създаване на нови стратегии и методи за профилактика и лечение при вирусни инфекции.

Глава втора е посветена на математически методи за решаване и изследване на математически модели, по специално на математически модели за имунен отговор, при който се получава система обикновени диференциални уравнения, които се решават в глави 3 и 4. За целта е

описан подробно m -стъпковия метод на Гир, вграден в солвъра на Matlab. Специално е обърнато внимание на грешката на апроксимацията на метода, както и на условието за сходимост. За изобразяване на областите на устойчивост при $m=1, 2, \dots, 6$ е съставен алгоритъм. Съставена е програма към Matlab за начертване на тези области.

Глава 3 се занимава с изследване на математически модели, явяващи се усъвършенствани варианти на моделите на Wodarz и Марчук. Системи от ОДУ описват имунните процеси, а базата за тези модели е клонално-селекционната теория на Бърнет. Във новия вариант на модела на Wodarz е предположено, че нарастването на концентрацията на популацията на вируси зависи от количеството не само на заразените клетки, а и от броя на попадналите вируси в заразените клетки. В допълнение се предполага, че производството на антитела и на CTL (lymphocytotoxicity test) зависи от степента на поразения орган-мишена.

В параграф 3.1 се предлага модел на придобит хуморален имунен отговор при вирусна инфекция. Медицинското обяснение на хуморален имунен отговор е, че при попадане на малко количество вируси Т-лимфоцитите се активират и подават сигнал на В-лимфоцитите, специфични за дадения антиген. В-лимфоцитите се диференцират и секретират разтворими антитела, които чрез кръвта и лимфата неутрализират свободните вируси.

Бих искала да попитам, дали същия механизъм е валиден за силна вирусна инфекция (голям брой вируси) и ако не, важи ли системата от ОДУ за съответната динамика на популациите?

Неотрицателното решение на системата от ОДУ съществува и е единствено при условия, описани в теореми 3.1 и 3.2. За сметка на това са получени стационарни решения на модела за случаи на здрав и инфектирал организъм и е доказана асимптотична им устойчивост.

Може ли дисертантката да изясни спецификата на случай 2.1, при който има условие за равенство на намаляване на концентрацията на антитела за сметка на неутрализирането на вируси и скоростта на пролиферация на антитела? Е ли то медицински наблюдавано?

В следващия параграф се конструира модел, даващ зависимост между придобит хуморален и клетъчен имунитет, който се различава от моделът в предишния параграф с добавяне към системата ОДУ на едно уравнение, отразяващо изменение на популацията на специфичните за съответния вирус CTL със съответна концентрация. Във функцията, отчитаща нарушението на нормалното функциониране на имунната система се въвежда пределна стойност, след което тя намалява по избран от

изследователя закон. Аналогично се доказват теореми за съществуване и единственост на неотрицателно решение на системата ОДУ в краен интервал по времето. За здрав организъм е намерено стационарно решение и е доказана асимптотична устойчивост за положителни стойности на участващите параметри. Естествено, следва подбор на параметрите с помощта на оценка на получените теоретични резултати с експерименталните такива.

В параграф 3.4 се представя числена симулация на модела за придобит хуморален имунен отговор при вирусна инфекция. Получените числени резултати са сравнени с тези на Бочаров и показват добро съвпадение. С помощта на Matlab е оценена грешката получена при решаване на предложените системи ОДУ на моделите.

Глава 4 се занимава с построяване и усъвършенстване на кинетични модели, чийто числен анализ описва хуморалната и CTL имунна реакция на вирусната инфекция. Представените модели водят до система нелинейни частни интегро-диференциални уравнения. Аналогично на обобщената кинетична теория, взаимодействащите клетки от няколко взаимодействащи популации се характеризират с променлива на вътрешното състояние, описваща способността да извършват основните си функции.

Представените кинетични модели имат за цел да опишат динамиката на статистическото разпределение на взаимодействащите елементи на популациите по отношение на микроскопическото вътрешно състояние.

В §1 на главата е представен обобщен модел на хуморален отговор на вирусни инфекции. Съответната система от би-линейни интегро-диференциални уравнения от Болцманов тип дава описание на еволюцията на концентрацията на незаразените клетки, еволюцията на плътността на заразените клетки и на плътността на разпределение на свободните вирусни частици и еволюцията на плътността на разпределение на популацията на антителата. Тук съответно са доказани единственост на решението на поставената начална задача и консервативност на интегралните оператори.

При предположение за медицинска стимулация на имунната система е проведен числен анализ. Показано е, че след медицинските симулации концентрацията на неинфектираните клетки се повишава, което е и естествено.

В параграф 2 е даден клетъчен и хуморален модел на имунен отговор при вирусна инфекция. Отново моделът е описан със система от интегро-диференциални уравнения с допълнителни 3 параметъра към параметрите, използвани в горния модел. Наложено е ограничение за неотрицателност на всички параметри и пропорционалност на скоростта на генерация на CTL и скоростта на унищожаване на заразените клетки от CTL. Отново е

доказана теорема за единственост на решението на поставената начална задача.

Имам следният въпрос: Ако поне едно от ограниченията се премахне, какво можем да получим като решение?

Последвалите два параграфа на главата разглеждат отделни важни случаи на модела при вирусен хепатит С и влиянието на повишена телесна температура при вирусна инфекция. Направени са числени симулации, потвърждаващи медицинските наблюдения, които показват адекватността на избрания модел. В случая на вирусен хепатит С е показано и сравнение с резултати на модел на Wodarz.

В § 4.5 са усложнени моделите, в които участва популацията на CTL като се предполага, че същата може да бъде представена чрез сума на две субпопулации – прекурсори (съществуващи, без антивирусна активност) и ефектори. Това предположение се базира на медицински изследвания при активиране на антиген и води до унищожаване на заразените клетки чрез диференциация на ефекторите. След премахване на инфекцията в организма остава така наречената имунологична памет носена от CTL, която след активиране показва ефективна и бърза реакция срещу повторна инфекция. По този начин и чрез направеното предположение за вида на популацията на CTL, математическият модел на клетъчен и хуморален имунен отговор е даден с нова система от частни интегро-диференциални уравнения, след което е направена апроксимация на решението и са извършени числени симулации.

Последвалите числени експерименти изучават ролята на CTL пролиферацията и диференцирането им в CTL-ефектори. Експериментите показват, че хуморалният имунен отговор не изчиства инфекцията. Необходимо е да се активира и клетъчният имунитет. Изводът е, че колкото е по висока скоростта на пролиферацията на CTL, толкова е по силен имунният отговор.

С помощта на числени експерименти допълнително е анализирано влиянието на два основни фактора: скоростта на размножаване на вирусите в инфектираните клетки върху динамиката и изходът от инфекцията, както и на параметрите на модела, описващи хуморалната и хуморално-клетъчната имунна реакция на вирусната инфекция. Последното изследване е всъщност опит за параметричен анализ на модела, който за бъдеще трябва да се проведе изцяло.

В последните два параграфа на глава 4 е даден алгоритъм за създаването на програмата, решаваща системата от интегро-диференциални уравнения и съответната визуализация на резултатите. Направена е и практическа оценка на грешката.

Това, което бих желала да резюмирам като заключение на анализа на дисертационния труд се състои в полезността от подобно математическо моделиране, от интегрирането на медицински и математически знания, от гъвкавост при избор на параметри и което е най-важното – от една адекватна прогноза, не изискваща медицинска апаратура и консумативи.

3. Критични бележки и препоръки

Критичните бележки, касаещи текста на дисертацията не са от принципиен характер и не биха повлияли на качествата на труда като цяло. Трудът е добре структуриран, изложен подробно и последователно и илюстриран с таблици и графики, онагледяващи моделите. Въпросите бяха зададени при анализа на съществената част от дисертационния труд.

4. Научни постижения

Според автора гл. асистент Анка Георгиева Бенкова, приносите в дисертационния труд могат да се разделят на научно-теоретични, научно-приложни и приложни такива. Рецензентът смята, че могат да се обобщят като научно-теоретични и научно-приложни, тъй като има смесване на понятието за научно-приложни и приложни приноси. По принцип приемам оценката за приноси на кандидатката.

Според известната класификация считам, че научните приноси на кандидатката могат да се отнесат към доказване с нови средства на вече съществуващи научни проблеми и създаване на нов алгоритъм и получаване на потвърдителни факти.

Предложените програми в електронен вид имат конкретна практическа стойност в имунологията.

5. Публикации на автора по дисертационния труд

По дисертационния труд са посочени седем публикации, от които три – самостоятелни две в съавторство с доц. д-р М. Колев и две – в съавторство с Колев и Корпусик. Шест от публикациите са на английски език, публикувани в национални и международни форуми, една в Lecture Notes in Computer Sciences, Numerical Analysis and its Applications, Springer и отразяват съществени моменти от дисертационния труд. Една от публикациите е на български език, доклад на международна научна конференция в България.

Авторефератът дава адекватна представа за целите, обекта, предмета, съдържанието и резултатите от изследването. Справката за приносите отразява адекватно постиженията на автора на дисертационния труд.

6. Заключение:

Дисертационният труд на главен асистент Анка Георгиева Бенова представлява задълбочено самостоятелно изследване на актуален и ясно формулиран научен проблем – изследване и усъвършенстване на математически модели, приложими в имунологията. Предложеният дисертационен труд съдържа научни и научно-приложни резултати и показва, че кандидатката има задълбочени теоретични знания по темата и способност за самостоятелно математично моделиране, числени експерименти и анализ на проведеното научно изследване.

Предложените математически модели могат успешно да се приложат за бърза и ефективна прогноза на състоянието на вирусни инфекции.

Интегрирането на математически технологии в имунологията е важен и труден процес. С настоящата дисертация авторът дава своя принос в развитието на подобно сътрудничество в тази посока.

Авторът показва убедително възможности за успешно провеждане на самостоятелно научно изследване и правилно интерпретиране на резултатите от него.

Представената дисертация и авторът отговарят на изискванията, посочени в Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България и Вътрешните правила за развитие на академичния състав в ЮЗУ „Неофит Рилски”.

На базата на научните постижения и достойнствата на дисертационния труд, с увереност препоръчвам на Уважаемото научното жури да гласува положително за присъждането на главен асистент Анка Георгиева Бенова образователната и научна степен „доктор”.

27.10.2014 г.

Рецензент:

/Проф. дн Йорданка Иванова/

Гр. София