

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Михаил Колев Колев, член на научно жури, назначено от Ректора на ЮЗУ „Неофит Рилски” със заповед No 2233 от 15.09. 2014 г., във връзка с провеждането на защита на дисертационен труд на тема „Изследване и усъвършенстване на математически модели, приложими в имунологията” за присъждане на образователната и научна степен „доктор” в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление: 4.5 Математика, докторска програма: Математическо моделиране и приложение на математиката.

Автор на дисертационния труд: Анка Георгиева Бенова

Научни ръководители: доц. д-р Михаил Колев и доц. д-р Марек Тасев.

Дисертант Анка Георгиева Бенова е завършила специалност Математика в Пловдивски Университет „П. Хилендарки” през 1981 г., след което е преподавала математика в средни училища и Полувисшия институт по машиностроене и електротехника в Благоевград. От 1998 г. е главен асистент в катедрата по ЕКТТ при Техническия колеж на ЮЗУ „Н. Рилски”.

Представените от Анка Бенова материали отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на ЮЗУ „Н. Рилски” за неговото прилагане.

Публикациите с участие на автора, които са свързани с дисертационния труд, са общо 7 на брой – като 2 са в чуждестранни списания, а останалите са в български издания. Една от статиите е на български език, а останалите са на английски език. От всички публикации дисертантът е самостоятелен автор в 3, а в другите 4 участва в колектив, като те са представени с 5 доклада на конференции с международно участие в страната и 1 на национална конференция.

Дисертационният труд се състои от увод, четири глави, заключение, използвана литература, списък с публикации и декларация за оригиналност. 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 с около 36 реда и 64 символа на ред (междуредие 1,15 при шрифт Bookman Old Style). Използвани са 40 фигури и 9 таблици.

Съдържанието на дисертацията включва следните основни глави:

- Увод;
- Глава 1. Анализ на съвременното състояние на математическото моделиране в областта на имунологията;

- Глава 2. Математически методи, използвани при решаване и изследване на математическите модели
- Глава 3. Усъвършенстване и изследване на математически модели на имунна реакция при вирусни инфекции, описани с обикновени диференциални уравнения (ОДУ);
- Глава 4. Построяване и усъвършенстване на кинетични модели
- Заключение.

В първа глава на дисертацията е направен литературен обзор, свързан с математическото моделиране в областта на имунологията. Поради интердисциплинарността на темата е направен кратък преглед на основните функции на имунокомпетентните клетки, чиито популации са включени във взаимодействията, описани с математическите модели в глава 3 и глава 4. Систематизирани са основните направления, върху които са провеждани изследвания с помощта на математически модели в областта на имунологията.

Втора глава Изложени са основните понятия и теореми от теорията, които са използвани за изследванията на математическите модели, описани в глава 3 и глава 4. По-подробно е изучен и изследван m -стъпковия метод на Гир, който е вграден в солвъра `ode15s` на Matlab, използван при решаването на предложените от докторанта модели. Изведени са условия, при които методът на Гир има грешка от апроксимация равна на p . Доказано е, че за m -стъпковия метод на Гир $p \leq m$.

В трета глава на дисертацията са построени и изследвани математически модели, които представляват усъвършенствани варианти на модели на Wodarz и Марчук. Те описват имунните процеси с помощта на система от ОДУ. 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, за разлика от модела на Wodarz, където 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. Доказани са теореми за съществуване и единственост на решения на задачата на Коши. Намерени са стационарни решения, съответстващи на здрав организъм и е доказано, че тези решения са асимптотически устойчиви. Представени са резултати от числени симулации на случаи, съответстващи на първичен и вторичен имунен отговор на вирусна инфекция и е предложена интерпретация на резултатите от гледна точка на имунологията.

Четвърта глава е посветена на числен анализ на математически модели, описващи хуморалната и CTL 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 i , която описва тяхната биологична активност или способността да осъществяват своите основни функции. Доказана е теорема за съществуване и единственост на решение на моделите. Представени са резултати от числени симулации на различни случаи на взаимодействие между имунна система и

вирусна инфекция като са анализирани влиянията на различни параметри на модела за изхода на заболяването.

В заключението са направени общи изводи и е формулирана 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 организми създаване на нови стратегии и методи за профилактика и лечение.

На базата на извършения труд, в заключението са отчетени научни и научно-приложни приноси:

1. Доказано е условие за сходимост на m -стъпковия метод на Гир.
2. Съставен е алгоритъм за начертване графиката на границата между областите на устойчивост и неустойчивост на m -стъпковия метод на Гир, който е приложен за изобразяване областите на устойчивост при $m = 1, 2, \dots, 7$.
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 асимптотически устойчиви.
4. Съставени са математически модели, формулирани във вид на 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 моделните задачи. Предложен е алгоритъм за решаване на системите от интегро-диференциални уравнения.
5. 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.
6. Съставена е програма за построяване на границата между областта на устойчивост и неустойчивост на m -стъпковия метод на Гир при $m = 1, 2, \dots, 7$.
7. 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.

Постигнатите резултати са съществен научен принос в една актуална област: математическото моделиране на вирусни инфекции. Във времето на постоянно засилване на атаките на разнообразни известни и нововъзникващи патогени срещу отслабените организми на нашите съвременници построяването на математически модели, описващи адекватно динамиката на взаимодействието между имунната система и популациите на вирусите, дава възможност да се изучават механизмите на тези взаимодействия, да се определят най-важните фактори, влияещи на изхода на заболяванията. Възможността да бъдат приложени качествен и числен анализ на

математическите модели за прогнозиране на възможните сценарии на вирусните заболявания може да способства за намаляване на количеството провеждани често скъпоструващи и свързани със сериозни етични ограничения клинични и лабораторни изследвания при разработването на нови терапевтични методи.

Основните резултати на дисертацията са включени и в автореферата, описващ изчерпателно поставените цели, задачи и основните приноси на проведеното от дисертанта научно изследване.

Заклучение

Представеният дисертационен труд и неговият автор Анка Георгиева Бенова съответстват на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Вътрешните правила за развитие на академичния състав в ЮЗУ "Неофит Рилски". В процеса на научното изследване докторант Анка Бенова разви такива важни качества като систематичност, строг научен подход, способност да анализира резултати на автори не само в областта на математиката и математическото моделиране, но и учени-биолози, като овладя основите на имунологията и се превърна в добър специалист по бързо развиващата се научна област математическа биология, способен не само да решава поставените му задачи, но и самостоятелно да формулира и решава успешно нови такива.

Стойността на оригиналните научни и научно-приложни резултати, представени в публикациите по темата, автореферата и дисертационния труд, ми позволяват да дам положителна оценка за осъщественото изследване. Предлагам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен "доктор" на Анка Георгиева Бенова.

20.11. 2014 г.

Член на журито:

/доц. Д-р Михаил Колев/