

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: Бояна Иванова Гъркова

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Доц. д-р Михаил Колев

РЕЦЕНЗЕНТ: проф. дн Йорданка Александрова Иванова, Институт по механика, БАН, направление „Механика на твърдото деформируемо тяло, София, заповед на Ректора на ЮЗУ No 1962/10.07.2015 г.

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

Дисертационният труд се състои от увод, четири глави, заключение, библиография и списък с публикации по темата. Библиографската справка съдържа 134 заглавия, от които 3 на български език, 3 на руски език, 124 на английски език и 4 източници от Интернет. Общият обем на дисертацията е 139 страници.

Хоноруван асистент към ЮЗУ Бояна Иванова Гъркова е завършила Югозападния Университет като магистър по информатика и е зачислена там като докторант към катедра Математика по математическо моделиране и приложение на математиката от 01.03.2012 г. Научен ръководител е доц. д-р М. Колев. Основните и умения са в областта на софтуерни технологии, невронни мрежи, моделиране на дискретни процеси.

Участвала е и участва в национални научни и образователни проекти на университета (проекти по наредба 9), има общо 7 публикации (2 самостоятелни). Докладвала е на 7 научни конференции: 5 в България и 2 в Полша.

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 на ракови заболявания, за които има, но не в достатъчен обем данни.

Избраната тематика, а именно числено изследване на математични модели описващи развитие на ракови заболявания е изключително актуален и значим от човешки, морален и здравен аспект проблем. В дисертацията се проучват и изучават математическите модели за ракови заболявания, биологичните процеси свързани със солидни тумори, числено решаване и визуализация на получените резултати и влияние на параметрите в предложените модели.

Значимостта на темата се аргументира и от необходимостта да се построят нови математически модели за изследване на солидни тумори, служещи като средство на изследване и бързо прогнозиране на развитието на заболяването.

По съществената част от дисертационния труд

Глава първа е обзорна и е структурирана съобразно интердисциплинарната тема – основни математически, описващи развитието на раковите заболявания модели и като следствие изводите а именно, че е необходимо моделиране при липса на адекватно лечение, описване на ефектите от лечението при поява на лекарствена резистентност, както и прибавяне в модела на имунен компонент за изследване на клинично наблюдавани явления, като туморна латентност, колебания в размера на тумора, спонтанна регресия на тумора, метастази и пр.

Наличието на 134 източника, реферирани от кандидатката говорят за адекватната постановка на темата и развитието и в дисертационния труд.

Първите 3 глави от дисертационния труд имат обзорен и образователен характер. Бих искала 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 солидните тумори и провеждането на числени симулации е средство за създаване на нови стратегии, методи за профилактика и лечение при раковите заболявания.

Глава втора е посветена на основните идеи на математическото моделиране на изследвания обект с помощта на ЧДУ. Представен е стандартен алгоритъм за построяване и изследване на математически модел за нуждите на изследвания обект. Като начало ще отбележим, че ще се решава система от линейни частни диференциални уравнения при съответни гранични и начални условия.

При числено решаване на моделните задачи е наложително използване и построяване на диференчни схеми, изследване на априорните характеристики на качеството на схемата, изучаване на апроксимацията и устойчивост и точност на схемата. При избрана диференчна схема се решават диференчни уравнения с помощта на итерационни методи, избрани по различни съображения за икономичност на изчислителния алгоритъм. За дадена система от ЧДУ се описва апроксимирането на частните производни чрез стойностите на функцията в дадена мрежа от точки, както и сходимостта, устойчивостта (на базата на принципа на максимума) и оценката на грешката при използвания мрежов метод, както и подробно са разгледани явна и неявна диференчна схема. Съставянето на нестандартни диференчни схеми е също разгледано обстойно, направени са важни изводи при нестандартен подход на моделиране. Всичко по горе изброено е придружено със съответни теореми.

Глава 3 е посветена на общи сведения за възникване на раковите заболявания, особености, основни понятия от биологията като протелиоза, извънклетъчен матрикс, механизми на движението на клетки и ензими. Описани са процесите на инвазия или метастазиране и са отделени факторите предизвикващи насочена миграция, както и случайно движение на туморните клетки.

Използвайки информацията от Глава 2 и 3 в глава 4 (основна) се изследват математически модели, описващи развитието на ракови заболявания, такива като модели предложени от Chaplain и др. Тъй като изследванията са насочени към конкретен тип злокачествени тумори – солидни тумори, то първият базов модел е едномерен от тип „реакция-дифузия-хемотаксис” и описва инвазията на ракови клетки в организма. Системата ЧДУ е решена с диференчна схема и Matlab.

Първият модел е едномерен (базов) модел, представляващ система от частни диференциални уравнения (ЧДУ), зависеща от параметри. Съставена е диференчна схема за решаването му, както и съответна компютърна

програма на софтуерния пакет. Проведени са различни числени експерименти с помощта на тази програма. Направено е сравнение с данни от медицински наблюдения. За съжаление не видях количествено сравнение.

Отделно е разгледана опростена версия на по-общ модел, предложен от Chaplain, който е разширен математически модел (хемотаксис), описващ инвазията на ракови клетки в организма. Отново моделът е описан чрез ЧДУ в 3D пространство. Извършена е пространствена дискретизация на модела и са решени числено 4 експеримента.

Направен е числен анализ на модела с помощта на метода на крайните разлики. Както е посочено в глава 2, при него се прилагат диференчните схеми за апроксимация на производните, което позволява свеждането на ЧДУ до решаване на системи от алгебрични уравнения.

Числените експерименти са направени с помощта на Matlab. Като резултат програмата извежда графика на трите функции $n(x, t)$, $f(x, t)$ и $m(x, t)$, съответно плътността на раковите клетки, ECM и концентрацията на MDE . Резултатите са илюстрирани графично и са направени изводи за развитието на раковото заболяване.

Същественото тук е, че е предложен нестандартен подход за решаване на модела.

Освен тези два модела са разгледани и два алтернативни модели разглеждащи механизма на хаптотаксис за разлика от описаните досега модели на хемотаксис.

Имам въпрос към дисертантката – предполага се, че всички параметри участващи в моделите са неотрицателни. Би ли обяснила дисертантката, това предположение има ли математическо или медицинско (биологично) обяснение? Какво се случва, ако част от параметрите са отрицателни и възможно ли е това? Би ли описал тогава предложеният модел адекватно развитието на солидния тумор?

Проведените експерименти водят до следните изводи дадени в дисертационния труд:

- Концентрацията на MDE играе ключова роля при разпространението на раковите клетки. При високи концентрации, туморът не е в състояние на нахлуе в други тъкани

- При стойности много по малки от 1 получаваме ниска пролиферация на раковите клетки, което означава, че *ECM* ще бъде в състояние да се пребори и плътността на раковите клетки да започне да намалява. При високи стойности популацията от ракови клетки е в състояние да нахлуе в здравата тъкан, което може да доведе до появата на метастази.
- При сравнение между резултати без възобновяване и тези с възобновяване на *ECM*, стигаме до извода, че способността на организма на възпроизведе (възобнови) разрушения *ECM* може да бъде от изключителна важност за ограничаване на разпространението на раковите клетки.
- При по-високи стойности на производство на *MDE* раковите клетки съумяват да унищожат извънклетъчния матрикс, разположен наоколо и да увеличат своята плътност.

Съгласно дисертантката, тези резултати са в съгласие с медицински наблюдения.

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 принципен 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 докторант Бояна Гъркова, приносите в дисертационния труд могат да се определят като научно-приложни. 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 и препоръки.

Предложените програми в електронен вид имат конкретна практическа стойност в областта на изследванията на солидни тумори.

5. Публикации на автора по дисертационния труд

По дисертационния труд са посочени седем публикации, от които две – самостоятелни и пет в съавторство с доц. д-р М. Колев (5) и с А. Марковска. Шест от публикациите са на английски език, публикувани в сборници на национални и международни форуми, една от които е публикувана в *Lecture Notes in Computer Sciences* и отразяват съществени моменти от дисертационния труд. Една от публикациите е на български език, доклад на международна научна конференция в България, и е публикувана в международно е-списание „Наука и технологии“.

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 докторант Бояна Иванова Гъркова представлява задълбочено изследване на актуален и ясно формулиран научен проблем – изследване и усъвършенстване на математически модели, приложими при ракови заболявания. Предложеният дисертационен труд съдържа научно-приложни резултати и показва, че кандидатката е придобила 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 използват за бърза и ефективна прогноза на състоянието на солидни тумори.

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 докторант Бояна Иванова Гъркова образователната и научна степен „доктор”.

10.09.2015 г.

Рецензент:
/Проф. дн Йорданка Иванова/
Гр. София__