



**ЮГОЗАПАДЕН УНИВЕРСИТЕТ
“НЕОФИТ РИЛСКИ”**

**Природо-математически факултет
Катедра “Математика”**

Ивета Ангелова Николова

**СЪЗДАВАНЕ И УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА
МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛИ, ОПИСВАЩИ
АВТОИМУННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

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

Научен ръководител:

Доц. д-р Михаил Колев

Благоевград, 2020 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 101 заглавия, от които 2 на български език, 1 на руски език и 98 на английски език. Общият обем на дисертационното изследване е 91 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

УВОД.....	5
1.Обзор на съвременната научна литература, свързана с математическото моделиране в областта на имунологията и автоимунните заболявания.....	14
1.1. Основни сведения за имунната система.....	14
1.2. Автоимунни заболявания	15
1.3. Систематизиране и анализ на математическите модели в областта на имунологията, свързани с автоимунните заболявания	15
1.4. Изводи към глава първа	15
2.Математически модели и подходи, използвани при конструирането на математическите модели на автоимунни заболявания.....	18
2.1. Задача на Коши за системи ОДУ	18
2.2. Кинетични модели.....	18
2.3. Методи за числено решаване на моделните задачи	19
2.3.1. Дискретизация на кинетичните модели	19
2.3.2. Интегриране на системите ОДУ	19
2.4. Изводи към глава втора	20
3. Създаване, усъвършенстване и изследване на математически модели на автоимунни заболявания, описани с обикновени диференциални уравнения.....	21
3.1. Формулировка на модела, описващ протичането на автоимунни заболявания.....	21
3.2. Качествено изследване на моделната задача	23

3.3. Числени резултати.....	24
3.4. Изводи към глава трета.....	24
4. Построяване, усъвършенстване и изследване на кинетични модели, описващи развитие на автоимунни заболявания.....	25
4.1. Кинетичен модел, описващ развитието на автоимунни заболявания, без отчитане ролята на вируси.....	26
4.1.1. Формулировка на модела.....	26
4.1.2. Качествено изследване на моделната задача ...	29
4.1.3. Алгоритъм за намиране на приблизително решение на моделната задача.....	30
4.1.4. Числени резултати.....	30
4.2. Кинетичен модел, описващ развитието на автоимунни заболявания, породени от вирусни инфекции.....	31
4.2.1. Формулировка на модела.....	31
4.2.2. Качествено изследване на моделната задача ...	36
4.2.3. Числени резултати.....	37
4.3. Изводи към глава четвърта.....	37
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРИНОСИ	39
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА ...	40
БИБЛИОГРАФИЯ.....	41
ANNOTATION IN ENGLISH	45
ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ.....	46

УВОД

Актуалност и мотивировка

Автоимунни заболявания се наричат такива заболявания, при които човешката имунна система атакува не проникнали в организма чужди субстанции или заразени негови клетки, а здрави собствени клетки, тъкани или органи. През последните десетилетия разпространението на тези заболявания се увеличава чувствително, особено във високо развитите страни (ISAAC, 1998; Leon et al. 2004; Onkamo 1999). Според (Lerner 2015) средногодишният ръст на разпространение на автоимунни заболявания през последните 30 години в света е 12,5 %. Според различни източници над 20% от населението в развитите държави страда от някакво автоимунно заболяване. Например според американската асоциация за автоимуносвързаните заболявания (AARDA) броят на американците, които през последните години страдат от автоимунно заболяване е над 50 милиона. Ако се сравни това число с броя на страдащите от ракови заболявания в САЩ, който се оценява на 12 милиона, и с този на страдащите от сърдечносъдови заболявания – 25 милиона, се вижда, че броят на страдащите от автоимунни заболявания е внушителен. Обратно на това, средствата за научни изследвания на автоимунни заболявания обаче са значително по-малко в сравнение с онкологичните и

сърдечносъдови заболявания: така например в САЩ през 2003 г. за изследвания на ракови заболявания са били предназначени 6.1 милиарда долара, на сърдечносъдови заболявания – 2.4 милиарда долара, а на автоимунни заболявания – под 600 милиона долара, което е над 10 пъти по-малко в сравнение с онкологичните заболявания (Ballantyne 2013, Nikolova 2018).

Към групата на автоимунните заболявания се причислява инсулинозависимият диабет (диабет от първи тип), който е смятан за четвъртата по брой основна причина за смърт в Европа (Lens-Pechakova 2016). В много от държавите автоимунните заболявания засягат между 5 и 8 процента от населението и могат да доведат до продължителна недееспособност, сърдечно-съдови заболявания, рак и повишена смъртност (Iwami et al., 2007).

Математическото моделиране през последните години е било успешно използвано за описанието на различни явления в биологията и медицината (Сендов 1991, Andrew 2007, Bellomo 2008a, Bellomo 2008b) и в частност при инфекциозни (вирусни, бактериологични и др.) и автоимунни заболявания (Bocharov 1998, Nowak 2000, Buljevac 2002, Blyuss 2012, Blyuss 2015). Математическите методи използват информацията, предоставена от имунологията и медицината. Така например, за изследването и моделирането на автоимунни заболявания съществено е разбирането и включването в моделите на основните компоненти и функции на защитните системи на организма. Основни положения от имунологията са приведени в

Глава 1. Там е направен обзор и на основни математически модели, използвани в имунологията и медицината.

Съставянето на адекватни математически модели, провеждането на количествен и качествен техен анализ, като бъдат подходящо избрани началните условия и стойностите на участващите в модела параметри дават възможност да бъде получена нова информация за изучаваната система, дори и при условия, които не са реализирани експериментално. По този начин се получава и възможност за прогнозиране на протичането на дадени процеси и явления. Математическото моделиране на една изучавана система позволява често практическото експериментиране с реалния обект на изследване да бъде заменено с целенасочено изучаване с помощта на математически модел. Това създава възможност експериментът да бъде извършен върху математическия модел, често с използване на компютърна програма. По този начин математиката вместо средство за извършване на изчисления се превръща в един важен метод при съвременните изследвания, като при определени условия може да бъде единственото средство за изучаване на вътрешните свойства на изследваните обекти.

Ползата от прилагането на математическо моделиране в биологията и медицината се обуславя от това, че в много случаи непосредственото изследване на различни процеси и явления, въпроси, свързани с тях, е трудно осъществимо на практика или за да бъде осъществено, е нужно много време и средства. Освен това вмешателството в сложните

живи организми може да бъде от такъв характер, че да не даде възможност да бъде установено какви са причините за наблюдаваните явления. Някои теоретично възможни експерименти не могат да бъдат осъществени на практика заради недостатъчно техническо оборудване. Провеждането на експерименти върху хора или животни е трудно или невъзможно и във връзка с някои морално-етични съображения (Сендов и др. 1991; Murray, 1977; Murray, 2003; Bellomo, Preziosi, 2000).

Прилагането на методите на математическото моделиране с използване на съвременни изчислителни технологии в областта на имунологията и медицината стават все по-актуални през последните десетилетия. Те са и могат да бъдат успешно използвани за разработването на нови терапевтични стратегии, методи и подходи, а освен това и за създаване на нови или усъвършенстване на съществуващи лекарствени средства поради възможността да бъдат използвани за достатъчно точно описание на важни свойства на процесите, протичащи в борбата на имунната система на организмите срещу различни патогенни микроорганизми (вируси, бактерии, fungi и др.), а също така и да бъдат използвани при изготвянето на прогнози за резултатите от тази борба и възможните сценарии за бъдеще. Поради тези причини изследването на процесите на взаимодействие между имунната система и чужди микроорганизми във връзка с автоимунните заболявания чрез методите на математическото моделиране е много актуално (Kolev, Zubik-Kowal, 2011a, 2011b).

Посредством прилагането на методите на математическото моделиране могат да бъдат предсказани неизвестни за учения свойства на различни процеси и явления. Ние ще изучаваме математически модели, които могат да бъдат използвани в медицината и по-конкретно, свързани с автоимунните заболявания. Откриването на тези заболявания на един ранен етап е от много важно значение за успешното им лечение. Автоимунните заболявания възникват в резултат на грешно функциониране на имунната система на човека. Тя се насочва срещу своите собствени клетки, тъкани и органи и ги уврежда в по-малка или по-голяма степен. Това довежда до по-леки или по-тежки симптоми на заболяването.

Целта на дисертационния труд е създаване, изследване и усъвършенстване на математически модели, описващи автоимунни заболявания.

За постигане на посочената цел са поставени следните конкретни задачи:

1. Изследване и анализ на научната литература, свързана с математическото моделиране на автоимунни заболявания.
2. Изучаване на биологичните понятия и процеси, свързани с автоимунните заболявания.
3. Изучаване и изследване на математическите и числените методи, използвани при математическото моделиране на автоимунните заболявания.

4. Създаване и усъвършенстване на математически модели на автоимунни заболявания.
5. Изследване свойствата на построените математически модели и тяхната адекватност към реалните процеси.
6. Разработване на числени алгоритми за намиране на приближено решение на моделните задачи.
7. Създаване на компютърни програми за приближено решаване на моделните задачи с помощта на подходящо избран софтуер и визуализация на получените резултати.
8. Сравняване на получените резултати с резултати, получени с помощта на други модели в тази област и свързване на изводите от изследването с типични сценарии на протичане на автоимунни заболявания, наблюдавани в медицинската практика.
9. Изследване влиянието на параметрите на построените математически модели на автоимунни заболявания чрез числено анализиране.

Предмет на изследването са математически модели, описващи протичането на автоимунни заболявания.

За осъществяването на поставените в дисертационния труд задачи са използвани методи на математическото моделиране, качествен и

количествен анализ на задачи на Коши за нелинейни системи обикновени диференциални уравнения (ОДУ) и интегро-диференциални уравнения, числени методи за интегриране на системи ОДУ, мрежови методи за дискретизация на частни диференциални уравнения, сравнителен анализ на математически модели и данни от имунологията, компютърна симулация и програмиране (вж. Глава 2). Намирането на приближени решения на моделните задачи е осъществено със софтуерния пакет Matlab.

Научна новост.

В представения дисертационен труд са построени усъвършенствани математически модели на автоимунно заболяване без и с изследване на ролята на вирусни инфекции за възникване на автоимунна реакция като са използвани модели на (Iwami et al. 2007) и (Iwami et al. 2009), формулирани като системи от обикновени диференциални уравнения (вж. Глава 3). Построени са и т. нар. *кинетични модели* на автоимунни заболявания, формулирани като системи от нелинейни интегро-диференциални уравнения. При тях се отчита и състоянието на активност на популациите, участващите във взаимодействието (вж. Глава 4). Проведено е изследване на адекватността на моделите към реалните процеси при автоимунни заболявания като са формулирани и доказани теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията на моделните задачи.

Апробация

Включените в дисертацията резултати са докладвани на следните научни конференции:

1. XXII Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Sandomierz, Poland, 2016.
2. XXVI Международна конференция на младите учени, Благоевград, България, 2017.
3. Международна научна конференция на ПМФ на ЮЗУ FMNS-2017, Благоевград, България, 2017.
4. XXIII Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Jugowice, Poland, 2017.
5. Юбилейна научна конференция "100 години от рождението на проф. Тагамлицки", София (ФМИ), България, 15-17 септември 2017 г.
6. XXVII Международна конференция на младите учени, Благоевград, България, 2018.
7. Seventh International Conference on Finite Difference Methods: Theory and Applications (FDM: T&A'2018), June 11-16, 2018 Lozenetz, Bulgaria
8. XXIV Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Zakopane, Poland, 2018.
9. Международна научна конференция на ПМФ на ЮЗУ FMNS-2019, Благоевград, България, 2019.

Публикации по темата на дисертацията

Получените от изследванията и анализите резултати са публикувани в 6 статии. Три от тях са в

български издания, а останалите са в чуждестранни. Една от статиите е на български език, а останалите са на английски език. Четири от статиите са в сборници доклади от конференции, а останалите са в списания, едно от които е рецензирано в Scopus, а друго е било реферирано преди годината на публикуване на статията.

Структура на дисертацията

Настоящата дисертация съдържа: увод, четири глави и заключение, библиография от 101 източника и списък с публикациите по темата. Дисертацията се състои от общо 91 страници, в които са включени 14 фигури.

1.Обзор на съвременната научна литература, свързана с математическото моделиране в областта на имунологията и автоимунните заболявания

Тази глава е обзорна. В нея е направен преглед на основни математически модели от последните години, описващи развитието на автоимунни заболявания.

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. Основни сведения за имунната система

За по-добро разбиране на техния механизъм, в този раздел е направен кратък анализ на функциите на основните тъкани, органи и клетки 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 възможни причинители на автоимунни заболявания.

1.2. Автоимунни заболявания

В този раздел е направен кратък преглед на същността на автоимунните заболявания, посочени са някои конкретни заболявания, причислявани към този клас, посочени са основни фактори, способстващи възникването на автоимунни заболявания.

1.3. Систематизиране и анализ на математическите модели в областта на имунологията, свързани с автоимунните заболявания

В този раздел е направен преглед на основни математически модели от последните години, описващи развитието на автоимунни заболявания.

1.4. Изводи към глава първа

1. Изучени и анализирани са функциите на основните видове имунитет, както и на основните клетки, тъкани и органи, осъществяващи имунния отговор на организма при автоимунни заболявания като времевата динамика на взаимодействащите клетъчни популации са анализирани и представени в математическите модели, описани в глава 3 и глава 4.

2. Извършен и представен е сравнителен анализ между действието на двата основни вида имунитет - вродения и придобития имунитет.
3. На базата на проведеня анализ е направена класификация на видовете имунитет.
4. Направен е обзор на съвременното състояние на математическото моделиране на автоимунни заболявания. Установено е, че:
 - Моделите са приложени за изследване на някои от наблюдаваните явления при автоимунните заболявания;
 - Поради използваните различни теоретични механизми за възникването и развитието на заболяванията, резултатите на различните модели се различават и са в състояние да дадат обяснение не на всички наблюдавани явления;
 - При някои модели се получават резултати за отрицателното въздействие на дадени механизми (като молекулярната мимикрия) за протичането на автоимунни заболявания, а в други – противоположни;
 - Повечето модели не отчитат взаимната връзка между всички органи и системи на организма, което може да доведе до различни сценарии на протичането на заболяванията в зависимост от засегнатите органи;
 - Не във всички модели се взема предвид ролята на инфекциите за възникването и развитието на автоимунните заболявания;
 - Моделирането на автоимунните реакции, при които се отчита влиянието на вътрешното състояние на активност на участващите във взаимодействието

популации, е недостатъчно, което това може да доведе до неточни или непълни резултати.

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

6. Установено е, че не съществува универсална методика за изследване и оценка на участващите моделни параметри, поради което е необходимо усъвършенстването на съществуващи математически модели и разработването на нови такива, както и извършването на нови числени експерименти.

7. Формулирана е тезата, че създаването, усъвършенстването и анализът на математически модели, свързани с автоимунни заболявания, и провеждането на изследвания и числени експерименти върху моделите чрез подходящо избрани и разработени компютърни алгоритми и програми, може да бъде средство за по-бързо, по-икономично и без излишни вмешателства в организмите на болелите прогнозиране на хода на заболяването, създаване на нови стратегии и методи за профилактика и лечение.

Някои от описаните в този раздел резултати са засегнати частично в авторската статия [IV] и са използвани в останалите публикации по темата на дисертацията.

2. Математически модели и подходи, използвани при конструирането на математическите модели на автоимунни заболявания

Тази глава е посветена на преглед на основни математически методи и подходи, които са използвани в следващите глави при съставянето и изследването на модели за описание и анализ на автоимунни заболявания.

2.1. Задача на Коши за системи ОДУ

В глава 3 е описан модел, формулиран като нелинейна система ОДУ. В този раздел са разгледани основните математически методи, използвани при неговото изследване.

2.2. Кинетични модели

Описаните в глава 4 модели са формулирани като нелинейни системи интегро-диференциални уравнения със съответни начални условия. Основните използвани при анализа на тези модели математически методи са разгледани в настоящия раздел 2.2.

2.3. Методи за числено решаване на моделните задачи

2.3.1. Дискретизация на кинетичните модели

При численото решаване на кинетичните модели, съставени от интегро-диференциални уравнения, променливата, описваща състоянието на активност, $u \in [0,1]$ се дискретизира с подходящо избрана равномерна мрежа от възли

$$0 = u_0 < u_1 < \dots < u_N = 1,$$

$$u_i = (\Delta u)i, \quad \Delta u = \frac{1}{N}.$$

По този начин всяко от участващите в системата частни интегро-диференциални уравнения се свежда до $N+1$ на брой обикновени диференциални уравнения.

Участващите интегрални по променливата u са пресмятани чрез съставната квадратурна формула на Симпсън, избрана поради нейната сравнително голяма точност (от четвърти порядък) (Сендов, Попов, 1978).

При това подинтегралните функции са интерполирани чрез формулата на Лагранж за равноотдалечени възли.

За практическо оценяване на допусканите грешки беше използван методът на Рунге (Сендов, Попов, 1978).

2.3.2. Интегриране на системите ОДУ

Поради сложността на разгледаните нелинейни системи от обикновени диференциални

уравнения, не е възможно да бъдат намерени аналитично точни решения на моделните задачи, което налага тяхното числено решаване.

За решаването на системи ОДУ могат да бъдат използвани различни числени методи. Тук беше използван пакетът Матлаб (Shampine 1997).

2.4. Изводи към глава втора

1. Изучени бяха основните методи за моделиране на сложни системи чрез системи от ОДУ и начините за анализ на техните свойства.

2. Проучени бяха основните методи за моделиране и анализ на системи чрез кинетични модели, характерни за кинетичната теория на газовете.

3. Изучени бяха основните числени методи за решаване на съответните задачи на Коши.

4. Разработени бяха алгоритми за дискретизация на системи от частни интегро-диференциални уравнения

5. Съставени бяха програми за числено решаване на моделните задачи след свеждането им към системи от ОДУ.

6. Направен беше анализ на точността на получаваните числени решения.

Описаните в този раздел резултати са използвани частично в авторските статии [I], [II], [III], [V], [VI].

3. Създаване, усъвършенстване и изследване на математически модели на автоимунни заболявания, описани с обикновени диференциални уравнения

3.1. Формулировка на модела, описващ протичането на автоимунни заболявания

Разглеждаме следния основен модел на общо автоимунно заболяване, който е модификация на модела, предложен от (Iwami et al. 2009). Той е формулиран като система от следните ОДУ:

$$(3.1a) \quad \frac{dn_1(t)}{dt} = S_1(t) + n_1(t) \left(p_{11} - \frac{P_{11}}{T_{\max}} n_1(t) \right) - d_{11}n_1(t) - d_{13}n_1(t)n_3(t),$$

$$(3.1b) \quad \frac{dn_2(t)}{dt} = d_{13}n_1(t)n_3(t) - d_{22}n_2(t),$$

$$(3.1c) \quad \frac{dn_3(t)}{dt} = p_{32}n_2(t) + p_{34}n_4(t) - d_{33}n_3(t),$$

$$(3.1d) \quad \frac{dn_4(t)}{dt} = p_{44}n_4(t) - d_{44}n_4(t) - d_{43}n_3(t)n_4(t),$$

където $n_1(t)$ означава концентрацията на прицелните клетки (клетки-мишени), които можем да разглеждаме като здрави клетки, $n_2(t)$ е концентрацията на повредените клетки, $n_3(t)$ е концентрацията на ефекторните имунни клетки, а $n_4(t)$ е концентрацията на вирусите.

Системата уравнения (3.1) се допълва с неотрицателни начални условия:

$$(3.2) \quad n_1(0) = n_1^{(0)} > 0, \quad n_i(0) = n_i^{(0)} \geq 0, \quad i = 2, 3, 4.$$

Предполагаме, че всички участващи в модела параметри са неотрицателни.

Моделът е обобщение на модела, представен в (Kolev, Nikolova, 2017), описан в глава 4, където участват само популациите на клетките-мишени, увредените клетки и ефекторните имунни клетки. В представения тук модел (3.1) участва и популацията на вирусите.

Моделът описва следните процеси при автоимунни заболявания. В резултат на вирусната инфекция и възможния механизъм на молекулярна мимикрия (подробности за който са описани в глава 1), е възможно да се активира автоимунна реакция срещу клетките-мишени, които биват увредени от ефекторните имунни клетки. Това довежда до производството на нови имунни клетки. В нашия модел разглеждаме два възможни механизма за тяхното производство: (1) от източници в организма (например тимуса) и (2) в резултат на пролиферацията (деленето) на съществуващи клетки-мишени. На първия механизъм съответства членът $S_1(t)$, а на втория – логистичният член

$n_1(t) \left(p_{11} - \frac{p_{11}}{T_{\max}} n_1(t) \right)$ от първото уравнение на системата (3.1). Параметърът p_{11} описва максималната степен на пролиферация на клетките-мишени. Параметърът T_{\max} характеризира

концентрацията на клетките-мишени, при която пролиферацията на спира поради насищане.

Предполага се също, че клетките-мишени могат да бъдат увреждани от ефекторните имунни клетки, което се описва от члена $d_{13}n_1(t)n_3(t)$, който е със знак минус в първото уравнение и със знак плюс във второто, поради преминаването на съответните увредени клетки от първата популация във втората. Предполага се, че съответните популации намаляват линейно в резултат на естествена смърт.

Предполага се, че продукцията на имунните клетки зависи от концентрациите на увредените клетки, както и от тази на вирусите. Предполагаме също, че вирусните частици могат да бъдат унищожавани от ефекторните имунни клетки.

3.2. Качествено изследване на моделната задача

За да покажем адекватността на построения модел, ще изследваме негови основни свойства. Ще въведем следните пространства :

$$(3.3) \quad X = n = (n_1, n_2, n_3, n_4) : |n_i| < \infty, i = 1, 2, 3, 4 \quad ,$$

$$(3.4) \quad X^+ = n = (n_1, n_2, n_3, n_4) \in X : n_i \geq 0, i = 1, 2, 3, 4 \quad .$$

Доказана е следната теорема.

Теорема 3.1. Нека $S_1(t) \in C^0 [0, \infty); R_+^1$. Тогава за всяко $T > 0$ моделната задача (3.1)-(3.2) с начални условия $n^{(0)} = (n_1^{(0)}, n_2^{(0)}, n_3^{(0)}, n_4^{(0)})$, $n^{(0)} \in X^+$ притежава единствено решение. Решението притежава свойството $n(t) \in X^+, \forall t \in [0, T]$.

3.3. Числени резултати

Бяха извършени числени експерименти, имащи за цел да се изследва ролята на степента на увреждане на клетките-мишени от ефекторните имунни клетки за развитието на автоимунно заболяване, предизвикано от вирусна инфекция.

3.4. Изводи към глава трета

1. Съставен и изследван е модел на автоимунно заболяване, породено от вирусна инфекция, който е модификация на аналогичен модел на (Iwami et al. 2009).

2. Формулирана и доказана е теорема за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията на моделната задача.

3. Съставен е алгоритъм за числено решаване на моделната задача, който е имплементиран с помощта на Matlab.

4. Извършен е числен анализ на моделната задача като е изследвана ролята на параметъра, описващ степента на увреждане на клетките-мишени от ефекторните имунни клетки.

5. Намерени са числено решения, съответстващи на липса на автоимунно заболяване, автоимунни заболявания с леки симптоми, с тежки симптоми и периодични осцилации, съответстващи на ремисии и рецидиви. Резултатите са сравнени със случаи от медицинската практика.

Описаните в тази глава резултати са публикувани частично в авторската статия [II].

4. Построяване, усъвършенстване и изследване на кинетични модели, описващи развитие на автоимунни заболявания

В тази глава са описани и изследвани два кинетични модели, описващи развитието на автоимунни заболявания. Тези модели представляват усъвършенствани модификации на модели, предложени от Iwami и др. автори (Iwami et al. 2007, Iwami et al. 2009). Както беше посочено в Глава 2, кинетичните модели се състоят от нелинейни частни диференциални уравнения от Болцманов тип. Описваните от тях системи се състоят от няколко взаимодействащи популации, чиито елементи (клетки или частици) се характеризират с биологическа активност $u \in [0,1]$ и се наричат в литературата „активни частици“. Състоянието на всяка популация се характеризира от функция

$$(4.1) \quad f_i(t, u), \quad f_i : [0, \infty) \times [0, 1] \rightarrow R_+,$$

която представлява функцията на разпределение на i -та популация със състояние на активност $u \in [0, 1]$ в момент от време t .

Концентрацията на популациите се определя от равенството:

$$(4.2) \quad n_i(t) = \int_0^1 f_i(t, u) du, \quad n_i : [0, \infty) \rightarrow R_+$$

Времевата динамика на съответните функции на разпределение се определя от двулинейни

интегро-диференциални уравнения от Болцманов тип, съдържащи членове, описващи увеличението или намаляването на броя на съответните елементи на популацията.

В настоящата глава са представени два основни кинетични модела. В раздел 4.1. е описан базов модел, който описва взаимодействията между клетки-мишени, увредени клетки и ефекторни имунни клетки. Както е посочено в Глава 2, един от възможните факторите за възникване на автоимунни заболявания е инфекцирането на организма с някои видове вируси. Поради тази причина в раздел 4.2 е описан разширен кинетичен модел, който включва в допълнение популация на вирусни частици.

4.1. Кинетичен модел, описващ развитието на автоимунни заболявания, без отчитане ролята на вируси

4.1.1. Формулировка на модела

Тук представяме кинетичен модел, описващ взаимодействията между три популации: клетки-мишени (зdravi клетки), означени с индекс T , увредени клетки, означени с индекс D , и ефекторни имунни клетки, означени с индекс I . Предполагаме, че ефекторните имунни клетки могат да увреждат клетките-мишени. Предполагаме при това, че популацията на имунните клетки не е еднородна по отношение на способността си да увреждат здрави клетки: по-активните имунни клетки разрушават повече клетки-мишени – това разглеждане на свойството „активност“ превръща съответното еволюционно уравнение от обикновено

диференциално уравнение в частно интегро-диференциално уравнение, а самия модел – в кинетичен (за опростяване, в този модел активност е въведена само за имунните клетки). В модела се предполага също, че увредените/разрушените клетки стимулират производството на нови имунни клетки.

Предлаганият модел е следната система уравнения за концентрациите $n_1(t)$ на клетките-мишени T, $n_2(t)$ на увредените клетки D и за плътността на разпределение $f_3(t, u)$ на имунните клетки I с активност u :

$$(4.1) \quad \frac{dn_1(t)}{dt} = S_1(t) + p_{11}n_1(t) - \frac{p_{11}}{T_{Max}}n_1^2(t) - d_{11}n_1(t) - d_{13}n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv,$$

$$(4.2) \quad \frac{dn_2(t)}{dt} = d_{13}n_1(t) \int_0^1 v f_3(t, v) dv - d_{22}n_2(t),$$

$$(4.3) \quad \frac{\partial f_3(t, u)}{\partial t} = p_{23}n_2(t) - d_{33}f_3(t, u),$$

при следните начални условия:

$$(4.4) \quad n_i(0) = n_i^0, \quad i = 1, 2, \quad f_3(0, u) = f_3^0(u)$$

Всички параметри на модела се предполагат неотрицателни. Тяхното значение е както следва.

Уравнение (4.1) описва динамиката на концентрацията на клетките-мишени. Участващите в него параметри имат следния смисъл:

$S_1(t)$ – описва продукцията на клетките-мишени от източници в организма;

$p_{11}n_1(t) - \frac{P_{11}}{T_{Max}}n_1^2(t)$ е логистичен член, описващ

пролиферацията на съществуващите клетки-мишени;

p_{11} е максималната степен на пролиферация на клетките-мишени;

T_{Max} е - концентрацията на клетките-мишени, при която пролиферацията се прекратява поради насищане;

d_{11} е степента на естествена смъртност на клетките-мишени;

d_{13} е степента на унищожаване на клетките-мишени от имунните клетки; предполага се, че тя е пропорционална на концентрацията на клетките-мишени и на активността на имунните клетки.

Уравнение (4.2) описва динамиката на концентрацията на увредените клетки.

В него d_{22} е степента на естествена смъртност на увредените клетки, а членът, описващ увреждането на клетките-мишени от ефекторните имунни клетки е същият, както в уравнение (4.1), но със знак плюс, т.к. там той описва намаляването на броя им, а тук – тяхното увеличение.

Уравнение (4.3) описва динамиката на плътността на разпределение $f_3(t, u)$ на имунните клетки. Участващите параметри имат следния смисъл:

d_{33} е степента на естествена смъртност на имунните клетки;

p_{23} е степента на производство на имунните клетки; предполага се, че тя е пропорционална на концентрацията на увредените клетки.

В съгласие с означенията, въведени в Глава 2, концентрацията на имунните клетки е свързана с функцията на разпределение посредством равенството:

$$(4.5) \quad n_3(t) = \int_0^1 f_3(t, u) du$$

4.1.2. Качествено изследване на моделната задача

За да формулираме теоремата за съществуване, единственост и неотрицателност на решението, която доказва адекватността на модела от математическа гледна точка, въвеждаме следните означения:

$$X_{(3)} = \{f = (n_1, n_2, f_3) : |n_1| < \infty, |n_2| < \infty, f_3 \in L_1(0, 1)\},$$

$$X_{(3)}^+ = \{f = (n_1, n_2, f_3) \in X_{(3)} : n_1 \geq 0, n_2 \geq 0, f_3 \geq 0, a.e.\}.$$

Доказана е следната теорема.

Теорема 4.1. Нека $S_1(t) \in C^0([0, \infty); R_+^1)$. Тогава за всяко $T > 0$ съществува единствено решение

$$f \in C^0([0, T]; X_{(3)}) \cap C^1((0, T); X_{(3)})$$

на системата (4.1)-(4.3) с начални условия

$$f^0 = (n_1^0, n_2^0, f_3^0), f^0 \in X_{(3)}^+.$$

Решението удовлетворява условието

$$f(t) \in X_{(3)}^+, \forall t \in [0, T].$$

4.1.3. Алгоритъм за намиране на приблизително решение на моделната задача

Задачата на Коши (4.1) – (4.4) описана в предишните раздели, се състои от двулинейна система от интегродиференциални уравнения, първите две от които са обикновени, а третото – частно.

Приближените решения на първите две уравнения ще ни дадат концентрациите $n_1(t)$ и $n_2(t)$ съответно на клетките-мишени (здравите клетки) и увредените клетки. Концентрацията на ефекторните имунни клетки $n_3(t)$ ще намерим след намирането на приближеното решение за функцията им на разпределение $f_3(t, u)$ посредством формула (4.5). За да намерим приближеното решение на системата (4.1) – (4.3) с начални условия (4.4), се извършва дискретизация на системата по отношение на състоянието на активност на третата популация $u \in [0, 1]$ чрез въвеждане на равномерна мрежа.

4.1.4. Числени резултати

Въз основа на алгоритъма, описан в подраздел 4.1.3 и чрез прилагане на методите, описани в подраздел 2.3, бяха проведени две серии експерименти, чиито резултати са представени тук.

В първата част бяха извършени числени експерименти, имащи за цел да се изследва ролята на степента на производство на ефекторните имунни клетки в резултат на наличието на увредени клетки за развитието на автоимунно заболяване (без наличие на вирусна инфекция) при липса на пролиферация на клетките мишени.

Във втората част на симулациите бяха извършени числени експерименти, имащи за цел да се изследва ролята на степента на производство на ефекторните имунни клетки в резултат на наличието на увредени клетки за развитието на автоимунно заболяване при наличие на пролиферация на клетките-мишени.

Могат да бъдат направени изводите, че разглеждането на пролиферацията на клетките-мишени донася едно по-пълноценно описание на възможните сценарии при развитие на автоимунните заболявания, както и че при увеличение на степента на производство на ефекторни имунни клетки, проявяващи автоимунна активност се увеличава вероятността за възникване и развитие на автоимунно заболяване в по-тежка форма.

4.2. Кинетичен модел, описващ развитието на автоимунни заболявания, породени от вирусни инфекции

4.2.1. Формулировка на модела

В Глава 1 е посочено, че един от възможните фактори за появяването на нарушения в механизмите на функциониране на имунната система и възникване на имунна реакция срещу собствени клетки, тъкани и органи, а оттам и за развитие на автоимунни заболявания са вирусните инфекции. Вирусите могат да допринесат за тяхното възникване чрез някои от описаните в Глава 1 механизми, например чрез молекулярната мимикрия. Поради тази причина, моделът, представен в предишния раздел, беше разработен допълнително, като беше включена още една популация – тази на вирусните частици.

В този раздел е представен кинетичен модел, описващ взаимодействията между четири популации: клетки-мишени (здрави клетки), означени с индекс T , увредени клетки, означени с индекс D , ефекторни имунни клетки, означени с индекс I и вирусни частици, означени с индекс V . В модела се предполага, че ефекторните имунни клетки могат да увреждат клетките-мишени, както и вирусните частици. Предполагаме при това, че популацията на имунните клетки не е еднородна по отношение на способността си да увреждат здрави клетки: по-активните имунни клетки разрушават повече клетки-мишени. За опростяване на анализа, в този модел активност е въведена само за имунните клетки. В модела се предполага също, че увредените клетки и вирусните частици стимулират производството на нови имунни клетки.

Предлаганият модел е следната система уравнения за концентрациите $n_1(t)$ на клетките-мишени T , $n_2(t)$ на увредените клетки D , $n_4(t)$ на вирусните частици V и за плътността на разпределение $f_3(t, u)$ на имунните клетки I с активност u :

$$(4.21) \quad \frac{dn_1(t)}{dt} = S_1(t) + p_{11}n_1(t) - \frac{P_{11}}{T_{Max}}n_1^2(t) - d_{11}n_1(t) - d_{13}n_1(t) \int_0^1 v f_3^*(t, v) dv,$$

$$(4.22) \quad \frac{dn_2(t)}{dt} = d_{13}n_1(t) \int_0^1 v f_3^*(t, v) dv - d_{22}n_2(t),$$

$$\begin{aligned}
 (4.23) \quad \frac{\partial f_3(t, u)}{\partial t} &= (1-u)(p_{32}n_2(t) + p_{34}n_4(t)) - d_{33}f_3(t, u) \\
 &+ c_{3R} \left(2 \int_0^u (u-v)f_3(t, v)dv - (1-u)^2 f_3(t, u) \right) \\
 &+ c_{3L} \left(2 \int_u^1 (v-u)f_3(t, v)dv - u^2 f_3(t, u) \right),
 \end{aligned}$$

$$(4.24) \quad \frac{dn_4(t)}{dt} = p_{44}n_4(t) - d_{44}n_4(t) - d_{43}n_4(t) \int_0^1 f_3(t, v)dv,$$

при следните начални условия:

$$(4.25) \quad n_i(0) = n_i^0, \quad i = 1, 2, 4, \quad f_3(0, u) = f_3^0(u).$$

Всички параметри на модела се предполагат неотрицателни. Тяхното значение е както следва.

Уравнение (4.21) описва динамиката на концентрацията на клетките-мишени. Участващите в него параметри имат следния смисъл:

$S_1(t)$ – описва продукцията на клетките-мишени от източници в организма;

$p_{11}n_1(t) - \frac{p_{11}}{T_{Max}}n_1^2(t)$ е логистичен член, описващ

пролиферацията на съществуващите клетки-мишени;

p_{11} е максималната степен на пролиферация на клетките-мишени;

T_{Max} е концентрацията на клетките-мишени, при която пролиферацията се прекратява поради насищане;

d_{11} е степента на естествена смъртност на клетките-мишени;

d_{13} е степента на унищожаване на клетките-мишени от ефекторните имунни клетки; предполага се, че тя е пропорционална на концентрацията на клетките-мишени и на активността на ефекторните имунни клетки.

Уравнение (4.22) описва динамиката на концентрацията на увредените клетки.

В него d_{22} е степента на естествена смъртност на увредените клетки, а членът, описващ увреждането на клетките-мишени от ефекторните имунни клетки е същият, както в уравнение (4.21), но със знак плюс, т.к. там той описва намаляването на броя им, а тук – тяхното увеличение.

Уравнение (4.23) описва динамиката на плътността на разпределение $f_3(t, u)$ на ефекторните имунни клетки. Участващите параметри имат следния смисъл:

d_{33} е степента на естествена смъртност на имунните клетки;

p_{32} е степента на производство на ефекторните имунни клетки в резултат на наличието на увредени клетки; предполага се, че тя е пропорционална на концентрацията на увредените клетки;

p_{34} е степента на производство на ефекторните имунни клетки в резултат на наличието на вирусни

частици; предполага се, че тя е пропорционална на концентрацията на вирусните частици;

c_{3R} е параметър, описващ възможността за увеличение на активността на ефекторните имунни клетки, съответният член е консервативен в смисъл, че след интегрирането му по активността от 0 до 1 приносът му към производната е 0 и следователно общата концентрация на ефекторните имунни клетки не се променя;

c_{3L} е параметър, описващ възможността за намаляване на активността на ефекторните имунни клетки, съответният член е консервативен в смисъла, описан при предишния параметър.

В това уравнение е взето предвид, че новопроизведените ефекторни имунни клетки имат нужда от време, за да могат да бъдат активирани и способни да увреждат здравите клетки, затова вероятността да се произведат такива клетки с висока активност е много малка, което обяснява смисъла на множителя $(1 - u)$, стоящ пред членовете, описващи степента на производство на имунните клетки.

Уравнение (4.24) описва динамиката на концентрацията на вирусните частици. Участващите параметри имат следния смисъл:

p_{44} е степента на производство на вирусните частици; предполага се, че тя е пропорционална на концентрацията на вирусните частици;

d_{44} е степента на естествена смъртност на вирусните частици;

d_{34} е степента на унищожаване на вирусните частици от ефекторните имунни клетки; предполага се, че тя е

пропорционална на концентрацията на вирусните частици и тази на ефекторните имунни клетки.

Както и в модела, описан в предишния раздел, концентрацията на имунните клетки е свързана с функцията на разпределение посредством равенството:

$$(4.26) \quad n_3(t) = \int_0^1 f_3(t, u) du$$

4.2.2. Качествено изследване на моделната задача

За да формулираме теоремата за съществуване, единственост и неотрицателност на решението при този модел, въвеждаме следните пространства:

$$X_{(4)} = \{f = (n_1, n_2, f_3, n_4) : |n_1| < \infty, |n_2| < \infty, |n_4| < \infty, f_3 \in L_1(0, 1)\},$$

$$X_{(4)}^+ = \{f = (n_1, n_2, f_3, n_4) \in X_{(4)} : n_1 \geq 0, n_2 \geq 0, n_4 \geq 0, f_3 \geq 0, a.e.\}.$$

Доказана е следната теорема.

Теорема 4.2. Нека $S_1(t) \in C^0([0, \infty); R_+^1)$. Тогава за всяко $T > 0$ съществува единствено решение

$$f \in C^0([0, T]; X_{(4)}) \cap C^1((0, T); X_{(4)})$$

на системата (4.21)-(4.24) с начални условия

$$f^0 = (n_1^0, n_2^0, f_3^0, n_4^0), f^0 \in X_{(4)}^+.$$

Решението удовлетворява условието

$$f(t) \in X_{(4)}^+, \forall t \in [0, T].$$

Доказана е и следната лема.

Лема 4.1. Операторите, описващи възможната промяна в състоянието на активност на популацията на ефекторните клетки, са консервативни в смисъл на $L_1(0, 1)$, т.е.

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

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

4.2.3. Числени резултати

Алгоритъмът за дискретизация на уравнение (4.23) по променливата u в интервала $[0,1]$ е аналогичен на този, описан в подраздел 4.1.3. Прилагайки него и методите, описани в подраздел 2.3, бяха проведени две серии числени експерименти върху моделната задача (4.21)-(4.25), чиито резултати са представени тук.

Целта на числените експерименти беше да се изследва ролята на параметрите, описващи степента на увеличение и намаляване на активността на ефекторните имунни клетки за развитието на автоимунно заболяване, породено от вирусна инфекция.

4.3. Изводи към глава четвърта

1. Съставен и изследван е базисен кинетичен модел на автоимунно заболяване, както и разширен кинетичен модел, отчитащ ролята на вирусни инфекции (Iwami et al. 2009).

2. Формулирани и доказани са теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията на моделните задачи.

3. Съставени са алгоритми за числено решаване на моделната задача, включващи дискретизация по отношение на състоянието на активност на имунните клетки.

4. Алгоритъмите са имплементирани с използването на пакета Matlab.

5. Извършен е числен анализ на моделните задачи като е изследвана ролята на различни параметри на моделите.

6. Установено е чрез сравнителен анализ на моделите, че разглеждането на пролиферацията на клетките-мишени донася едно по-пълноценно описание на възможните сценарии при развитие на автоимунните заболявания.,

7. Установено е, че при увеличение на степента на производство на ефektorни имунни клетки, проявяващи автоимунна активност, както и при увеличаване на тяхната увреждаща дейност по отношение на здравите клетки, се увеличава вероятността за възникване и развитие на автоимунни заболявания в по-тежка форма. Тези резултатите се потвърждават от случаи в медицинската практика.

8. Анализът на кинетични модели, отчитащи вътрешната нееднородност на популациите, дава повече възможности за адекватно описание на различни сценарии на протичане на автоимунни заболявания.

Описаните в този раздел резултати са публикувани частично в авторските статии [I], [III], [V], [VI].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРИНОСИ

В резултат на проведените изследвания могат да бъдат направени следните заключения и посочени следните приноси:

1. Проучена и анализирана е обширна литература, свързана с математическото моделиране на инфекциозни и автоимунни заболявания.
2. Анализирани са функциите на имунната система и на основните клетки, осъществяващи автоимунна реакция. Проучена е ролята на вирусните инфекции за възникване на автоимунни заболявания.
3. Предложени и изследвани са усъвършенствани варианти на модели на автоимунни заболявания, които се основават на аналогични модели на Iwami.
4. Направено е изследване на адекватността на моделите към реалните процеси от математическа гледна точка като са доказани теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията.
5. Построени са модели на автоимунни заболявания, описани със системи от интегро-диференциални уравнения от Болцманов тип, които отчитат влиянието на състоянието на активност на влизашите във взаимодействие популации върху изхода от заболяването. Доказани са теореми за съществуване, единственост и неотрицателност на решенията. Изследвано е влиянието на параметрите на математическите модели върху характера на автоимунната реакция чрез числено анализиране.

Установено, че параметрите са правилно подбрани и резултатите от експериментите върху математическите модели реално отразяват възможните изходи от заболяванията. Съставени са алгоритми за приближено решаване на системите от интегро-диференциални уравнения и програми в програмна среда Matlab за визуализация на получените резултати.

Описаните приноси оценявам като научно-приложни и приложни.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

- I. Nikolova, M. Kolev (2017), On a kinetic type model of autoimmune disease growth, Proceedings of the 26-th International Conference of Young Scientists, Blagoevgrad, Bulgaria, 2017, pp. 173-176.
- II. A. Markovska, M. Kolev, I. Nikolova (2017). On Mathematical Modeling of the Competition between the Immune System and Viral Infection, International Journal of Pure and Applied Mathematics, 117 (2), pp. 333-341.
- III. Kolev M., I. Nikolova (2017). On a kinetic type model of autoimmune disease growth, Proceedings of the 23-rd National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Jugowice, Poland, p. 101-108.

- IV. Nikolova I., On the causes and mathematical modeling of autoimmune diseases, Proceedings of the 27-th International Conference of Young Scientists, Blagoevgrad, Bulgaria, 2018, pp. 86-88. (in Bulgarian).
- V. M. Kolev, I. Nikolova (2018). A mathematical model of some viral-induced autoimmune diseases, *Mathematica Applicanda*, 46(1), pp. 97-108. (indexed in Scopus)
- VI. M. Kolev, I. Nikolova (2018). Numerical simulations of a model of autoimmune diseases, In: Lecko, A. (ed.) *Current Research in Mathematical and Computer Sciences II*, Publisher UWM, Olsztyn, pp. 109–116.

БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] Сендов Б., Р. Малеев, С. Марков, С. Ташев, Математика за биолози, София, 1991.
- [2] Сендов Б., В. Попов, Числени методи – първа и втора част, Наука и изкуство, София, 1978
- [3] Ballantyne S., *The Paleo Approach. Reverse Autoimmune Disease and Heal your Body*, Victory Belt Publishing, 2013.
- [4] Bellomo N., M. Delitala, From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of

- cancer cells, *Physics of Life Reviews* 5, 2008, p. 183 – 206.
- [5] Bellomo N., N. K. Li, P. K. Maini, On the foundations of cancer modelling: Selected topics, speculations, and perspectives, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 18 (4), 2008, p. 593-646.
- [6] Bellomo N., L. Preziosi, Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system, *Mathematical and Computer Modelling* 32 (3-4), 2000, p. 413 – 452.
- [7] Blyuss K., L. Nicholson, The role of tunable activation threshold in the dynamics of autoimmunity, *Journal of Theoretical Biology* 308, 2012, p. 45-55.
- [8] Blyuss K., L. Nicholson, Understanding the roles of activation threshold and infections in the dynamics of autoimmune disease, *Journal of Theoretical Biology* 375, 2015, p. 13-20.
- [9] Bocharov G., Modelling the dynamics of LCMV infection in mice: conventional and exhaustive CTL response, *Journal of Theoretical Biology* 192, 1998, p. 283-308.
- [10] Buljevac D., H. Flach, W. Hop, D. Hijdra, J. Laman, H. Savelkoul, F. van der Meche, P. van Doorn, R. Hintzen, Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations, *Brain* 125, 2002, p. 952-960.

- [11] ISAAC-Steering-Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema, ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee, *Lancet* 351, 1998, p. 1225-1232.
- [12] Iwami S., Y. Takeuchi, Y. Miura, T. Sasaki, T. Kajiwara, Dynamical properties of autoimmune disease models: Tolerance, flare-up, dormancy, *Journal of Theoretical Biology* 246, 2007, p. 646-659
- [13] Iwami S., Y. Takeuchi, K. Iwamoto, Y. Naruo, M. Yasukawa, A mathematical design of vector vaccine against autoimmune disease, *Journal of Theoretical Biology* 256, 2009, p. 382-392.
- [14] Kolev M., B. Zubik-Kowal, Numerical versus experimental data for prostate tumor growth, *Journal of Biological Systems* 19 (1), 2011, p. 33-46.
- [15] Kolev M., B. Zubik-Kowal. Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumor cells, *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2011, 2011, Article ID 452320.
- [16] Lens-Pechakova L., Centenarian rates and life expectancy related to the death rates of multiple sclerosis, asthma, and rheumatoid arthritis and the incidence of type 1 diabetes

- in children, *Rejuvenation Research* 19, 2016, p. 53-58.
- [17] Leon K., J. Faro, A. Lage, J. Carneiro, Inverse correlation between the incidences of autoimmune disease and infection predicted by a model of T cell mediated tolerance, *Journal of Autoimmunity*, 22, 2004, p. 31-42.
- [18] Lerner A., P. Jeremias, T. Matthias, The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing, *International Journal of Celiac Disease* 3 (4), 2015, p. 151 – 155. doi: 10.12691/ijcd-3-4-8
- [19] Murray J., *Lectures on Nonlinear Differential Equation Models in Biology*, Clarendon Press, Oxford, 1977.
- [20] Murray J. D., *Mathematical biology 2: Spatial models and biomedical applications*, 3rd edition, Springer, New York, 2003.
- [21] Nagy Z.A., *A History of Modern Immunology. The Path Toward Understanding*, Academic Press, 2013
- [22] Nowak M., R. May, *Virus Dynamics*, Oxford University Press, 2000
- [23] Onkamo P., S. Vaananen, M. Karvonen, J. Tuomilehto, Worldwide increase in incidence of Type I diabetes – the analysis of the data on published incidence trends, *Diabetologia*, 42, 1999, p. 1395 – 1403.
- [24] Shampine L., M. Reichelt, *The Matlab ODE suite*, *SIAM J. Sci. Comput.* 18 (1), 1997, p. 1-22.

ANNOTATION IN ENGLISH

The PhD Thesis describes new mathematical models applicable in immunology for analysis of autoimmune diseases. One of them is formulated by a system of ordinary differential equations. It describes the interactions between target cells, damaged cells, effector immune cells and viral particles.

Two new kinetic models are also described. They are formulated by partial integro-differential equations of Boltzmann type and take into account the activation states of the interacting populations.

The models are analyzed qualitatively and quantitatively. Theorems of existence, uniqueness and positivity of the solutions are proved.

The modeled problems have been solved numerically using Matlab.

Among the conclusions after analysis of the results from the numerical experiments are:

- viral infections may lead to occurrence and development of autoimmune disease;
- the proliferation and increase in the autoaggressive effector immune cells may influence the development of autoimmune diseases with severe symptoms;
- kinetic models may represent more detailed scenarios of disease development.

The obtained results are visualized with graphs and are compared to results of medical observations.

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

Декларирам, че настоящата дисертация съдържа оригинални резултати, получени при проведени от мен научни изследвания (с подкрепата и съдействието на научния ми ръководител). Резултати, които са получени, описани и/или публикувани от други учени, са надлежно и подробно описани в раздел „Библиография“.

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

Подпис:

/Ивета Ангелова Николова/