

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Светозар Димитров Маргенов
професор в ИИКТ – БАН
на материали, представени за участие в конкурс
за заемане на академична длъжност “професор” към ИМИ – БАН
в професионално направление 4.5 Математика, научна специалност
01.01.13 Математическо моделиране и приложение на математиката
(динамични модели на биопроцеси: анализ, асимптотична устойчивост и
стабилизируемост)

В съответствие със заповед № 448/27.12.2013 г. на директора на ИМИ – БАН и решение на научното жури съм избран за рецензент на конкурс за професор, обявен в Държавен вестник (бр. 95 от 01.11.2013 г.). Документи за участие в конкурса е подала д-р Нели Стоянова Димитрова, доцент в ИМИ – БАН.

1. Кратки биографични данни

Доцент д-р Нели Стоянова Димитрова се е дипломирала през 1977 г. в СУ “Св. Климент Охридски”, Факултет по Математика и Информатика със специализация Математическо моделиране. През 1998 г. получава научна степен доктор по научна специалност 01.01.09 Изчислителна математика, с дисертация на тема “Числени алгоритми с верификация на резултата за нелинейни уравнения” с научен ръководител на проф. д-р Светослав Марков. В периода 1982 г. – 1988 г. работи в НПЛ “Програма” към Единния център по математика и информатика - БАН, от 1989 г. до 1996 г. в Институт по биофизика – БАН, а след 1996 г. до момента в Институт по математика и информатика - БАН. От 2001 г. е доцент (старши научен сътрудник II ст.) в секция “Биоматематика”.

2. Общо описание на представените материали

Представеният от доц. Нели Димитрова комплект материали е изготвен в съответствие със ЗРАС, ППЗРАС, както и специфичните изисквания в правилниците на БАН и на ИМИ – БАН. Те включват молба, автобиография, копие на диплома за образователната и научна степен “доктор”, списъци на научни публикации и копия на представените за участие в конкурса публикации, списък на цитиранията, авторска справка и документ удостоверяващ заемане на академична длъжност доцент поне две години.

За участие в конкурса доц. Нели Димитрова е представила 27 научни публикации, обхващащи периода 2002 г. – 2013 г. (приложен е и общ списък от 63 публикации). Всички публикации по конкурса са на английски език. В специализирани научни списания са публикувани 10 статии. Останалите 17 публикации са в специализирани поредици, в това число Springer Lecture Notes in Computer Science (6), Proceedings of American Institute of Physics (1), World Scientific and Engineering Academy and Society (3). Четири от публикациите са самостоятелни, а останалите са в съавторство, както следва: 22 с двама и 1 с трима съавтори. В издания с "Impact Factor" са 8 статии, както следва: Int. Journ. Bioprocesses and Biosystems Engineering – 1 (IF 0.986), Springer Lecture Notes in Computer Science – 2 (IF 0.513, IF 0.402), Int. Journ. Applied Mathematics and Computer Science – 1 (IF 0.684), Int. Journ. Robust Nonlinear Control – 2 (IF 1.495, IF 1.900), Int. Journ. Computers and Mathematics with Applications – 1 (IF 2.069), Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci. – 1 (IF 0.211). В издания с "SJR Index" са 6 статии.

3. Обща характеристика на дейността на кандидата

Доц. Нели Димитрова е утвърден специалист в областта на математическо моделиране на биопроцеси. Моделите се описват с помощта на системи от обикновени диференциални уравнения, зависещи от параметър. Изследванията са насочени към решаването на такива важни математически задачи, като съществуване и единственост на положителни решения на системите, пресмятане на равновесни точки на модела, асимптотична устойчивост, бифуркации и стабилизируемост на динамиката, оптимизация на параметрите на модела по отношение на изхода.

В периода 2001 г. – 2012 г. доц. Нели Димитрова чете курс „Приложения на компютърна алгебра в биологията и медицинските изследвания“ към магистърска програма „Био- и медицинска информатика“ във ФМИ на СУ. Била е научен ръководител на един успешно защитил докторант, както и на три магистърски дипломни работи.

Била е координатор на Ученическия институт по математика и информатика в периода 2000 г. – 2006 г., като изнася лекции на летните школи и има 17 научно-популярни публикации на тези теми. Участва в съставяне и редактиране на съответните брошури за годините от 2000/2001 до 2005/2006. Член е на Програмния комитет на поредицата международни конференции BIOMATH.

Доц. Нели Димитрова е участвала в 4 европейски проекта по програмата COMENIUS и в 4 проекта за двустранно сътрудничество на ИМИ-БАН с IASA, University of Karlsruhe, ETH Zurich, University Paris VI (ръководител). Участва в 4 проекта, финансирани от Фонд „Научни изследвания“, на един от които е ръководител.

От 2010 г. е ръководител на секция „Биоматематика“, а от 2011 г. е научен секретар е на ИМИ.

4. Научни и научно-приложни приноси

Научните и научно-приложни приноси на доц. Нели Димитрова напълно съответстват на научната специалност 01.01.13 Математическо моделиране и приложение на математиката. Те включват изследвания на важни за математика и нейните приложения задачи. При изследването на математическите модели на биопроцеси се използват съвременни подходи и техники от теория на динамичните системи.

Приемам предложената от кандидата класификация на представените резултати в следните седем групи:

- I. Математически модели на непрекъснат биореактор с един субстрат и един вид биомаса
- II. Модел на биореактор за пречистване на отпадъчни води чрез анаеробно биологично разлагане
- III. Модел на биореактор за пречистване на индустриални води от токсични отпадъци
- IV. Модел на хемостат с генно-модифицирани организми
- V. Биологично управление на хемостат
- VI. Алгоритъм за търсене на екстремум, реализиран програмно в СКА Maple
- VII. Програмен пакет BioTools в СКА Maple

Това групиране не е балансирано. Така например, в първите две групи са представени 19 от всичките 27 публикации по конкурса.

I. Математически модели на непрекъснат биореактор с един субстрат и един вид биомаса

В тази група са включени публикации [1,2,3,5,6,9,11,14], които са посветени на изследване на базов модел на непрекъснат биореактор, който включва един субстрат (органични отпадъци) и един вид биомаса (биогаз). Той се описва със система от две обикновени диференциални уравнения относно фазовите променливи s и x , означаващи съответно концентрациите на субстрата и на биомасата, където u е скоростта на разреждане на биореактора, която е управляем входен параметър. Останалите параметри на системата са специфичната скорост на растеж на биомасата $\mu(s)$, добивните коефициенти k_1 и k_2 и коефициентът $0 < \alpha \leq 1$, характеризиращ хомогенността на средата в

биореактора. Функцията Q описва скоростта на добиване на биогаз и е измерим в реално време изход на процеса.

В статии [1,2,3] е изследван случая на идеално разбъркан биореактор ($\alpha=1$) при закон на *Монд* за специфичната скорост на растежа $\mu(s)$. Пресметнати са стационарните точки $(s(u), x^*(u))$, като е показано че съществува точка u^* за която функцията $Q(u^*)$ достига максимума си. При предположение, че за коефициентите на модела са известни само интервали в които те могат да се изменят, е предложена обратна връзка, която стабилизира динамиката към множество от оптимални равновесни точки. В статия [5] са представени аналогични резултати, когато специфичната скорост на растеж се определя по закон на *Халдейн*.

В публикация [14] е направена следваща съществена стъпка в тази група изследвания, като са получени резултати при много общи предположения за коефициентите на модела (включително $0 < \alpha \leq 1$), за които се знаят само интервали, в които те варират. Тук е изследвана и задачата за стабилизиране на системата към предварително зададена концентрация на субстрата (ниво на замърсяване) $\bar{s}$. Получени са резултати за глобална стабилизация с помощта на адаптивна обратна връзка $k = \beta Q$, като към базовия модел се добавя още едно диференциално уравнение за функцията β .

В работи [6,9,11] са разгледани модификации на базовия модел. Съществен принос в тези публикации е изследването на бифуркациите. Така например, за модела разгледан в [11] е показано, че бифуркациите на Хопф са устойчиви, т.е. системата е предсказуема в дългосрочен план.

От тези публикации по-голям документиран интерес в научната колегия са предизвикали статии [3,14], за които са забелязани съответно 5 и 4 цитирания.

II. Модел на биореактор за пречистване на отпадъчни води чрез анаеробно биологично разлагане

В работи [4,7,8,10,12,16,17,19,21,22,25] са представени теоретични изследвания и резултати от числени експерименти за базов модел на непрекъснат биореактор за анаеробно пречистване на отпадни води, който се описва със система от четири обикновени диференциални уравнения относно фазовите променливи s_1 , s_2 и x_1 , x_2 означаващи съответно концентрациите на два вида субстрат и два вида микроорганизми. Както и в предишния модел, скоростта на разреждане u е управляващ входен параметър. Коефициентът $0 < \alpha \leq 1$ описва хомогенността на средата в биореактора, $\mu_i(s_i)$, $i=1,2$ са специфични скорости на растеж на микроорганизмите, а k_i , $i=1,2,3,4$ са положителни коефициенти. Функцията Q описва скоростта на отделяне на биогаз (метан).

В статии [4,7,8,10] се изследват характеристики на модела при предположение, че специфичните скорости на растеж $\mu_1(s_1)$ и $\mu_2(s_2)$ се описват съответно със законите на *Моно* и *Халдейн*. Пресметнати са равновесните точки на системата, конструирани са обратни връзки, включително в случая на неопределеност на коефициентите и специфичните скорости на растеж.

Много добро впечатление прави строгото изложение в работа [12] (без това да е изключение), където е изследвана устойчивостта на модела. Така например, в Теорема 1 е доказано, че за всяка зададена начална точка съществува обратна връзка, която асимптотично стабилизира системата към зададена целева точка. Показано е също така, че съществуват шест равновесия, които при изменение на u водят до поява на осем транскритични бифуркации.

В публикации [16,17,19] са получени резултати при много-общи предположения за коефициентите на модела. И тук е изследвана и задачата за стабилизиране на системата към предварително зададена оперативна точка (биологично потребление на кислород) $\hat{s}$. Получени са резултати за глобална стабилизация с помощта на адаптивна обратна връзка $k_1=\beta Q$, като към базовия модел е добавено още едно диференциално уравнение за функцията β . В разглеждания случай се оказва, че този подход има и недостатъци. По-конкретно, има трудности във връзка с интерпретацията на функцията β . На едно решение на този проблем са посветени статии [21,22,25]. В тях е предложена статична обратна връзка, зависеща от подходящо определен скалар $\beta>0$. Сравнителен анализ на адаптивната и статична стабилизация е направен в [22]. В последната група статии, редица от конструкциите и доказателствата се основават на построяване в явен вид на функции от тип на Ляпунов.

От горните публикации е документиран по-сериозен интерес в научната колегия към статия [12], за която са забелязани 9 цитирания.

III. Модел на биореактор за пречистване на индустриални води от токсични отпадъци

В статии [15,20] е изследван реактор за биологично пречистване на индустриални води, замърсени с 1,2-дихлоретан с помощта на микробиален щам *Klebsiella oxitoca* VA 9391. Моделът е предложен и валидиран от колектив на Института по инженерна химия на БАН. Той се състои от система от четири обикновени диференциални уравнения относно неизвестните: x_1 – концентрация на свободните клетки в течната среда на биореактора; x_{im} – концентрация на имобилизираните клетки; s – концентрация на субстрата (замърсяващата органика); p – концентрация на продукта (хлорид). Параметри на модела са специфичните скорости на растеж на микроорганизмите $\mu_1(s)$ и $\mu_{im}(s)$, скоростта на разреждане в биореактора D и скоростните константи $\bar{\mu}_1$ и

β_{im} . Представените резултати включват: пресмятане на равновесните точки на системата и изследване на локалната им устойчивост; намиране на локалните бифуркации в зависимост от параметрите D и k_{im} ; анализ на глобална устойчивост на модела с помощта на конструирана в явен вид функция на Ляпунов.

За публикация [20] е документирано едно цитиране.

IV. Модел на хемостат с генно-модифицирани организми

Изследванията в тази група включват резултати публикувани в работи [18,24,27]. Изследвана е конкурентната борба между два вида организми, която се описва с динамичния модел на *Левин-Стюарт*, състоящ се от три обикновени диференциални уравнения относно неизвестните концентрации на субстрата, генно-модифицираните и генно-необременените организми, означени съответно с s , x_1 и x_2 . Тук s^0 е концентрацията на входния субстрат, D е скоростта на разреждане на хемостата, $\mu_1(s)$ и $\mu_2(s)$ са специфичните скорости на растеж на организмите, а $0 < q < 1$ е вероятността за изчезване на генно-модифицираните организми. Една от основните задачи е да се стабилизира глобалната система, към точка в която и двете популации оцеляват. За двата вида организми са изследвани специфични скорости на растеж, съответно от тип *Монó* и *Халдейн*. Изследвана е устойчивостта и е построена обратна свръзка, с чиято помощ системата се стабилизира към точка в която се достига максимална концентрация на генно-модифицираните организми.

V. Биологично управление на хемостат

Работите от тази група са посветени на изследване на модел на *Рапапорт* и *Харманд* (2008), описващ конкурентна борба между две популации в хемостат. Системата се състои от три обикновени диференциални уравнения, относно концентрацията на субстрата s и концентрациите на двете популации микроорганизми x_1 и x_2 . Параметри на системата са концентрацията на входния субстрат s_0 , инхибиращите специфични скорости на растеж $\mu_1(s)$ и $\mu_2(s)$ и скоростите на отмиване D_1 и D_2 .

За такъв вид конкуренция интерес представлява случая, когато само една от популациите оцелява. В статията на *Рапапорт* и *Харманд* са предложени достатъчни условия за параметрите на втория вид микроорганизми, гарантиращи оцеляването на първия вид. В представените по конкурса работи [23,26] този резултат е подобрен, като са получени по-слаби достатъчни условия.

VI. Алгоритъм за търсене на екстремум, реализиран програмно в СКА Maple

Разработен е числен итерационен алгоритъм, с помощта на който се построява последователност от работни точки, за които предварително е доказано, че са глобално устойчиви. По този начин се достига до желаното (оперативно) състояние на биореактора, в което се достига търсения екстремум. Алгоритъмът е реализиран и вграден в СКА *Maple 13*. Описание на алгоритъма, както и резултати от числени експерименти са публикувани в статии [14,17,18].

VII. Програмен пакет BifTools в СКА Maple

Програмният пакет е реализиран и вграден в СКА *Maple 13*, към който има свободен достъп в интернет. Функциите на пакета включват процедури за намиране на еднопараметрични бифуркации на равновесни точки от тип транскритична, вилообразна, седло-възел и Холф, както и двупараметрични бифуркации от тип *Богданов-Тукенс*. Алгоритмите за еднопараметрични бифуркации са публикувани в [13].

5. Отражение на научните публикации на кандидата

В документите на кандидата е представен списък от 86 забелязани цитирания на 24 научни публикации.

Ще отбележа специално две от работите с по-голям брой цитати:

- N.S. Dimitrova, S.M. Markov, E.D. Popova, Extended Interval Arithmetics: New Results and Applications, In: Computer Arithmetic and Enclosure Methods, L. Atanassova and J. Herzberg (eds.), 1992, 225-232, ISBN: 0-444-89834-4 – **32 цитирания**
- N. Dimitrova, M. Krastanov, Nonlinear Stabilizing Control of an Uncertain Bioprocess Model, Int. Journ. of Applied Mathematics and Computer Science, vol. 19, No. 3, 2009, 441-454, ISSN 1641-876X S.N. – **9 цитирания**

От представените 86 цитирания, 60 са в работи на чуждестранни автори. Много от цитиранията са в авторитетни специализирани международни списания и поредици. Това ми дава основание да направя извода, че резултатите на доц. Нели Стоянова Димитрова са следени и ценени от научната колегията.

6. Оценка на личния принос на кандидата

По-голяма част от представените по настоящата процедура публикации са в съавторство. Приемам, като обща оценка, че в съвместните работи доц. Нели

Димитрова има равнопоставена роля. Във връзка с програмния пакет BifTools, в авторската справка конкретно е уточнена ролята на кандидата.

7. Критични бележки

Нямам критични бележки по същество относно представените от доц. Нели Димитрова материали по конкурса. Считам, че те удовлетворяват напълно изискванията на ЗРАС, ППЗРАС, както и специфичните изисквания в правилниците на БАН и на ИМИ – БАН.

Допускам, че при структуриране на авторската справка, тематичното групиране на резултатите е можело да бъде по-балансирано. Считам също така, че в част от статиите, някои от получените математически резултати е можело да бъдат формулирани, като теореми.

8. Лични впечатления

Познавам Нели Димитрова, като високо квалифициран, много коректен и отговорен специалист и колега. Много високо ценя нейната комплексна дейност, както и ангажираността и във важни за колегията инициативи.

9. Заключение

След запознаване с материалите по конкурса, комплексната оценка на представените в тях качества на кандидата, в това число на научните и научно-приложни приноси, **убедено препоръчвам доц. Нели Стоянова Димитрова да бъде избрана на академичната длъжност “професор”** в ИМИ – БАН в професионално направление 4.5 Математика, научна специалност 01.01.13 Математическо моделиране и приложение на математиката (динамични модели на биопроцеси: анализ, асимптотична устойчивост и стабилизируемост).

07.03.2014 г.
София

Рецензент:
/проф. дмн Светозар Маргенов/