

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академичната длъжност „професор”,

в Института по математика и информатика при БАН, Област на висшето образование:

4. Природни науки, математика и информатика; 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)**, обявен в ДВ, брой 95, от 01.11.2013 г.

с единствен кандидат: доц. д-р Нели Стоянова Димитрова, ИМИ-БАН

Рецензент (с решение на Научно жури от 17.01.2014 г.): доц. д-р Светослав Ганчев Николов

Заповед за определяне на Научно жури № 448 от 27.12.2013 год.

1. Кратки биографични данни за кандидата

Доц. д-р Нели Стоянова Димитрова е родена на 28.01.1953 г. в с. Дренов, област Ловеч, РБългария. През 1977 г. завършва висше образование с квалификация „магистър” по специалност „Математика” във Факултета по математика и механика на СУ „Св. Климент Охридски”.

В периода 1982-1996 г. работи последователно в Научно-производствена лаборатория „Програма” при ЕЦММ при БАН, проблемна група по математическо моделиране в биологията към ЕЦ по биология при БАН и Института по биофизика при БАН. От 1996 г. до сега доц. д-р Димитрова е на работа в Института по математика и информатика (ИМИ) при БАН, като през 1998 г. защитава дисертация за получаване на ОНС „Доктор” по научна специалност 01.01.09 „Изчислителна математика”, на тема: Числени алгоритми с верификация на резултата за нелинейни уравнения”, а от 2002 г. се хабилитира (ст.н.с. II ст) по научна специалност 01.01.13 “Математическо моделиране и приложение на математиката”. Владее отлично немски език, много добре английски език и добре руски език. В научната и преподавателската си работа доц. д-р Димитрова ефективно използва приложния софтуерен пакет MS Office, системата за компютърна алгебра MAPLE и софтуерния пакет за предпечат LATEX.

Членува в следните научни организации: GAMM-BG, AMS, СМБ, като в последната е секретар на секция “Биоматематика и научни изследвания”.

От 2010 г. доц. Нели Димитрова е ръководител на секция “Биоматематика” в ИМИ-БАН, а от 2011 г. е научен секретар на ИМИ-БАН.

2. Общо описание на представените материали по конкурса

Представената от кандидата по конкурса доц. д-р Нели Димитрова документация включва:

1. Набор от задължително изискуеми административни документи, съгласно чл. 1 от Указанията за изготвяне на документацията в електронен вид за кандидатстване по конкурси за заемане на академична длъжност „професор” в ИМИ-БАН (приети от НС на ИМИ, на 13.05.2011 г.).
2. Списък на научните публикации, техни електронни копия по чл. 27, ал. 1 от ЗРАСРБ.
3. Справка за приносите.
4. Справка за цитиранията.
5. Справка за участие в научноизследователски проекти.

6. Приложения (потвърждаващи документи).

За участие в настоящия конкурс кандидатът доц. д-р Нели Димитрова представя 27 публикации, като според мястото в списъка от съавтори и импакт фактора (или SJR Index) могат да се класифицират така в Таблица 1:

Таблица 1

Публикации	Брой	Брой с IF (SJR Index)
самостоятелни	4	1
В съавторство - пръв автор	17	10
В съавторство-втори автор	6	4
Общо	27	15

Общият импакт фактор на публикациите представени за конкурса е 8.26, а общият SJR Index е 1.709. Пет от статиите са публикувани в сборници на конференции, три в издаваната от Springer поредица Lecture Notes in Computer Science, две в Serdica J. of Computing и две в други издания. Важно е да се отбележи, че всички статии по конкурса са публикувани след 2001 г., като разгледаните научни проблеми и решенията в тях задачи са в рамките на научната специалност на обявения конкурс 01.01.13 Математическо моделиране и приложение на математиката (Динамични модели на биопроцеси: анализ, асимптотична устойчивост и стабилизируемост).

Във връзка с изискването на раздел IV, член 29, ал. 3 от ЗРАСРБ публикациите с номера [10], [12], [14], [16], [17], [19], [21], [22] и [25] са тематично обединени и са равностойни на монографичен труд. В представените материали по конкурса липсват разделителни протоколи за съвместните научни трудове, което дава основание на рецензента да счита, че участието на съавторите е равностойно.

3. Основни постижения на представените за рецензиране работи

Според рецензента научните приноси на кандидата могат да бъдат разделени условно в следните основни направления:

I. Изследване на математични модели на различни видове биореактори - статии с номера [1]-[12], [14], [15], [16], [17], [19], [20], [21], [22] и [25];

II. Моделиране и биологично управление на хемостат - статии с номера [18], [23], [24], [26] и [27];

III. Програмни реализации в СКА Maple – статии с номера [13], [14], [17] и [18].

Статиите с номера [14], [17] и [18] имат приноси в повече от едно направление.

Приноси в направление I

В статии [1]-[3] се изследва базов модел на непрекъснат биореактор с един субстрат и един вид биомаса. Чрез този модел може да се определи количеството отделен биогаз (метан) при процеса на анаеробно разлагане на органични отпадъци. Моделът се състои от две обикновени нелинейни диференциални уравнения за концентрациите на субстрата (s) и биомасата (x), и едно нелинейно алгебрично уравнение за скоростта на добиване на биогаза (Q). Разгледаната система притежава пет параметъра, като за четири от тях (k_1, k_2, k_s и μ_{\max}) са известни само интервалите, в които се изменят. Петият коефициент α се приема за единица, т.е. реакторът е идеално разбъркан (хомогенен). След като е направена линейна

формална субституция $y(t) = Q(t)/s(t)$ в оригиналния модел, на получения в нови променливи y и s модел са намерени аналитично равновесните точки като функции на входния параметър u . При вариране на коефициентите k_1, k_2, k_s и μ_{\max} в биологично релевантните им интервали са пресметнати оптималните граници на множеството от равновесни точки, в които Q (имащо и ролята на входно-изходна статична характеристика) достига максимума си. Предложена е нечувствителна към неточности в моделните параметри обратна връзка зависеща само от измеримите в реално време величини $s(t)$ (концентрация на субстрата) и $Q(t)$ (скоростта на добиване на биогаз). Коректността на доказаните аналитично резултати е показана с направените числени симулации с Maple.

В статията [5] продължава изследването на базовия модел на непрекъснат биореактор с един субстрат и един вид биомаса. Използвайки функцията на Ляпунов, за линеаризираната около оптималната равновесна точка (s^*, x^*) (гарантиращо максимален добив на биогаз Q_{\max}) система се доказва, че е асимптотично стабилизируема благодарение на инхибираща обратна връзка (закон на Халдейн). За известни от научната литература стойности на параметрите на модела са представени числени експерименти с Maple 7.

Двумерен нелинеен модел на непрекъснат биореактор за пречистване на отпадни води с рециклиране е изследван в статиите [6] и [9], като в първата моделната функция $\mu(s)$ се задава със закона на Моно, а във втората със закона на Халдейн. Този модел е взет от научната литература (Puteh, M., et al., 1999) и в него променливите са биологичното потребление на кислород (концентрацията на субстрата) (s) и активната утайка (концентрацията на биомасата) (x). Основна трудност при такива модели е контролирането на процесите на активиране на пречистването на утайката с помощта на промяна на параметрите на модела – в случая седем на брой. Тези варираня водят до промяна в равновесните състояния на системата, което се свързва с намаляването на пречистването на водата. Използвайки предимствата на техниките на интервалния анализ се прави качествен анализ с помощта на пресмятане на така наречената “интервална статична характеристика”, която представлява множество от всички функции $y_s(u), y_x(u)$. Тук u е скоростта на разреждане в биореактора. Числените пресмятания за изследване на чувствителността на входно-изходните статични характеристики се извършват отново с Maple, като последователно се варира един от параметрите s_{in} (субстратна концентрация), x_r (концентрация на рециклираната биомаса) и r (коефициент на рециклиране), а другите два са фиксирани.

В статията [9] е доказано, че съществуват локални бифуркации от тип хистерезис, транскритична и вилообразна за двумерната системата на (Puteh, M., et al., 1999). За бифуркационен параметър е избрана скоростта на разреждане в биореактора (D).

В статията [11] се изследва модел от две обикновени нелинейни диференциални уравнения, където променливите s и x са концентрации на субстрат и биомаса. Моделът е получен от (Bastin & Dochain, 1990) и в оригиналния си вид не притежава осцилиращи решения. При съответна модификация (направена от (Ajbar, A., 2001; Ivanitskaya, J. et al., 1989)), когато параметъра k е взет като линейна функция на s , числено се показва че могат да се появят и осцилации. За определянето на устойчивостта и загубата на устойчивост на равновесните състояния на модела, когато се променя бифуркационният параметър u (скоростта на разреждане), се използва централно многообразие. С помощта на Maple е представено графично множеството от възможните Андронов-Хопф бифуркационни точки в три мерното параметрично-фазово пространство $(u, s(u), x(u))$. Аналитично е получен видът на първата Ляпунова величина (коефициент), а на фиг. 9 числено е показано, че той винаги е

отрицателен. Следователно бифуркацията на Андронов-Хопф е суперкритична и граничният цикъл е устойчив.

В статията [14] се използва подходът предложен от (Antonelli, et al., 2003) съгласно, който се образува вектор ω на точните (но неизвестни) стойности на моделните параметри $\alpha, k_1, k_2, \mu_{\max}$ и k_s т.е. $\omega = (\alpha, k_1, k_2, \mu_{\max}, k_s)$. Конструира се адаптивна обратна връзка (закон) $k(s, x, \beta) = \beta k_2 \mu(s) x$, която стабилизира асимптотично изследваната система в равновесната и точка (\bar{s}, \bar{x}) . Така, към оригиналната система от две обикновени нелинейни диференциални уравнения за концентрациите на субстрата и биомасата (s и x) се добавя трето диференциално уравнение за β , в което C, k_1 и k_2 са подходящо избрани константи. От това, че глобалното стабилизиране на модела е осъществимо към произволна работна точка, позволява да се реши задачата за максимизиране на скоростта на добив на биогаз Q . С разработения алгоритъм за търсене на екстремум, затворената система от три обикновени диференциални уравнения (ОДУ), се довежда до равновесната си точка, в която е желаният Q_{\max} . Направените числени симулации добре илюстрират получените теоретични резултати.

В оставащите статии от това направление се изследва двуфазният процес на анаеробно пречистване на отпадъчни води в непрекъснат биореактор, който се описва от базов модел състоящ се от четири нелинейни ОДУ за концентрациите s_1 и s_2 на два вида субстрат, и за концентрациите x_1 и x_2 на два вида микроорганизми. Моделът има осем константи ($\alpha, k_1 - k_4,$

s_1^i, s_2^i и u (скорост на разреждане)). Последният се приема за бифуркационен (управляващ).

В статия [4] се изследва една разширена версия на базовия модел - добавени са две ОДУ за общата концентрация на въглерода (c) и за йонната концентрация на средата (z). С помощта на подход базиращ се на Калмановия критерии за контролируемост се показва, че линеаризираната система може да се управлява. Първоначално с помощта на формулата на Askerman се изследва устойчивостта на линеаризирания модел, но поради незадоволителните числени резултати след това устойчивостта се изследва с помощта на функцията на Ляпунов. Извършва се асимптотично стабилизиране на нелинейната система от шест ОДУ при $\alpha = 1$ (отговарящо на идеално разбъркан биореактор) към равновесната и точка $(s_1^*, s_2^*, x_1^*, x_2^*, c^*, z^*)$, като се доказва, че съществува обратна връзка $u = \bar{k}(s_1, s_2, x_1, x_2, c, z) = \frac{k_1 \mu_1(s_1) x_1}{s_1^i - s_1} - \delta(s_1 - s_1^*)$, където δ е положителна константа. Използвайки

реални числени данни за параметрите на модела с Maple се показва верността на получените теоретични резултати.

В статията [7] първо се намират равновесните точки на модела описан в [4], които се явяват функции на u . След това се доказва, че съществува обратна връзка $u = \bar{k}(s_1)$ зависеща само от променливата s_1 , която стабилизира нелинейния модел. Отново верността на получените теоретични резултати е илюстрирана числено с Maple.

В статията [8] се изследва базовият модел състоящ се от четири нелинейни ОДУ за концентрациите s_1 и s_2 на два вида субстрат, и за концентрациите x_1 и x_2 на два вида микроорганизми. Моделът включва константите $\alpha, k_1 - k_4, k_{s_1}, k_{s_2}, \mu_0$ и μ_{\max} , които се изменят в широки граници. Извършва се стабилизиране на модела (липсва доказателство) с помощта на обратна връзка $u = \bar{k}(s_1)$, като верността на резултатите е показана числено.

В статията [10] е извършено разширяване на базовия модел с допълнително ОДУ за β (с начално условие $\beta(0) \in (0, 1)$), което е включено в обратната връзка $u = \bar{k}(s_1, \beta)$. Доказва се,

че обратната връзка асимптотично стабилизира модела към равновесното състояние $(s_1^*, s_2^*, x_1^*, x_2^*)$.

В статията [12] се изследва базовият модел състоящ се от четири нелинейни ОДУ за концентрациите s_1 и s_2 на два вида субстрат, и за концентрациите x_1 и x_2 на два вида микроорганизми. Получено е, че за изменение на u в различни числови интервали моделът може да има в общия случай шест равновесни състояния. Тяхната устойчивост се изследва с помощта на построяване на централно многообразие. В резултат на направения бифуркационен анализ се показва, че за $|D^1G(z;u)|=0, |D^2G(z;u)|\neq 0$, съществуват три транскритични бифуркации, а за $|D^1G(z;u)|\neq 0, |D^2G(z;u)|=0$ пет транскритични бифуркации. Тук $z = (s_1, x_1, s_2, x_2)$, $G = G(z;u) = (G_1, G_2, G_3, G_4)^T$. Извършена е адаптивна асимптотична стабилизация (ААС) и ААС към състоянието с максимална скорост на отделяне на метан Q_{\max} . В края са извършени числени симулации.

Изследваните проблеми в статии [16], [17], [19], [21], [22] и [25] са тематично свързани. В тях продължава анализът на състоянието и стабилизирането с обратна връзка (от вида $u = \beta k_4 \mu_2(s_2)x_2$) на базовия модел състоящ се от четири нелинейни ОДУ за концентрациите s_1 и s_2 на два вида субстрат, и за концентрациите x_1 и x_2 на два вида микроорганизми. Основните приноси тук са: 1) основният модел е разширен с допълнително диференциално уравнение; 2) доказано е, че разширената система е глобално асимптотично стабилизируема към равновесната и точка $(\bar{\zeta}, \bar{\beta})$, с помощта на построяване на две явни функции на Ляпунов; 3) предложен е алгоритъм за търсене на екстремум, който стабилизира системата в равновесно състояние, при което добивът на биогаз е максимален; 4) направен е сравнителен анализ на адаптивното и статичното управления като се прави извод, че от гледна точка на необходимо време за стабилизиране на динамиката (липса на осцилации) статичното управление е по-добро.

В работите [15] и [20] е изследван модел от четири ОДУ, в който фазовите променливи са: x_1 - концентрация на свободните клетки в течната среда на биореактора; x_m - концентрация на имобилизираните клетки; s - концентрация на субстрата (замърсителя) и p - концентрация на продукта. Моделът е получен в статията (Милева и др., 2008) и е валидиран чрез реални експерименти в лабораторията на Института по инженерна химия при БАН. Основните приноси са: 1) намерени са равновесните точки (пет на брой) на системата, като е изследвана локалната им устойчивост; 2) използвайки пакета BifTools (разработен от доц. Димитрова и реализиран от нейния докторант Милен Борисов) са намерени локалните бифуркации на равновесните точки в случаите с един и два бифуркационни параметъра; 3) чрез конструиране на функция на Ляпунов е изследвана глобалната устойчивост на тази равновесна точка, която е смислена от практическа гледна точка.

Приноси в направление II

За извършване на моделни изследвания и лабораторни експерименти в молекулярната биология се използва апарат наречен хемостат. В него могат да се развиват генетично-необременен и генетично-изменен организми. В статиите [18], [24] и [27] е изследван известният в научната литература модел на Левин-Стюарт, състоящ се от три ОДУ за концентрацията на субстрата $s(t)$, генно-модифицираните организми $x_1(t)$ и генно-необременените организми $x_2(t)$. Основните задачи, които се решават тук са: 1) глобално стабилизиране на системата в точка, в която и двете популации организми „оцеляват” и 2) създаване на стабилизираща обратна връзка, благодарение на която се достига максимална концентрация на генно-изменените организми в хемостата.

Приноси в направление III

В статиите [14], [17] и [18] е разработен и вграден в СКА Maple 13 числен итерационен алгоритъм за търсене на екстремуми. За целта се построява редица от биологично релевантни глобално устойчиви равновесни точки на изследвания модел, а чрез пресмятане и сравняване на стойностите на изхода се достига до точка, отговаряща на желаното състояние на биореактора.

Алгоритми за намиране на еднопараметрични бифуркации, от тип транскритична, вилообразна, седло-възел и бифуркация на Андронов-Хопф, на равновесни точки се съдържат в статия [13].

4. Отражение на резултатите на кандидата в трудовете на други автори

В приложената от кандидатката доц. д-р Нели Димитрова справка са посочени общо 86 цитирания от български и чужди автори. От тях 11 (№ 16, 19-25, 28, 57 и 58) са самоцитирания. От останалите 75 цитирания, 27 (№ от 60 до 86) са на публикации свързани с конкурса. Вижда се, че изискването по този критерий не е изпълнено, т.е. изискват се 30 цитирания. Мнението на рецензента е, че този критерий много скоро ще бъде изпълнен, като увереност за това му дава големият брой статии по конкурса, които са публикувани в реномирани списания през последните две-три години. От направената справка в SCOPUS (28.02.2014 г.) става ясно, че h Index е 5.

5. Учебно-преподавателска и организационна дейност

Доц. Нели Димитрова има добър опит и успешно работи с млади хора. Била е научен ръководител на един успешно защитил докторант, трима дипломанти магистри във ФМИ-СУ и трима стажанти. Водила е лекции (в периода 2001-2012 г.) за магистри във ФМИ-СУ по програма „Биомедицинска информатика”. Ръководител е на два проекта, а в 4 европейски и 3 национални е била участник. Има изнесени над 30 доклада на наши и международни научни конференции. Участва активно в съставянето и издаването на научни сборници, книги и брошури с цел популяризиране на математиката сред учениците.

6. Критични бележки и препоръки

В статии [1]-[3] не става ясно кое налага използването на линейната формална субституция $y(t) = \frac{Q(t)}{s(t)}$, както и какъв е физическият смисъл на новата фазова променлива с

дименсия $\left[\frac{(dm^3)^2}{g.day} \right]$. В аналитичните пресмятания е пропуснато съществуването на

равновесното състояние $(\bar{y} = 0, \bar{s} = us_{in})$, което при числените визуализации се вижда, че съществува. В тези статии едни и същи фазови променливи са с различни дименсии.

В биологичната литература има утвърдени понятия за видовете обратни връзки-положителни (автокаталитични) и отрицателни (инхибиращи). Ето защо смятам, че във всички статии по конкурса е по-правилно тяхното използване.

В статия [5] не става ясно как са получени резултатите на фигура 1.

Известно е, че при двумерните системи може да има само три типа груби състояния на равновесие: *възел* и *фокус* (имащи устойчиви многообразия с размерност две или нула, и неустойчиви многообразия с размерност нула или две), *седло* (имащо неустойчиво и устойчиво многообразия с размерност единица). Системите в околността на хиперболичните състояния са структурно устойчиви, като това се определя от условието за трансверсално пресичане на устойчивото и неустойчивото многообразия. Такова изследване в статия [9]

липсва. В същата статия не са дадени числените стойности на параметрите, за които са получени резултатите на фигури 1 и 2.

Като обща забележка за всички статии е, че в тях липсва строгото изискване равновесните състояния едновременно да са реални и неотрицателни.

В статия [24], фигура 1 не е представена достатъчно нагледно и не става ясно при какви числени стойности на параметрите са получени показаните на нея графики.

Забележките и препоръките на съвместните публикации на доц. Димитрова с нейния докторант Милен Борисов съм дал при рецензирането на дисертационния му труд.

Личното мнение на рецензента е, че така направените забележки в никакъв случай не омаловажават получените резултати и личните достойнства на доц. д-р Нели Димитрова.

7. Лични впечатления

Познавам доц. д-р Нели Димитрова от 2011 г. Впечатленията ми за научните, организационни и лични качества на доц. Димитрова са категорично положителни. Доц. д-р Нели Димитрова е много добър специалист в математичното изследване на биологични системи и се ползва с необходимата известност и авторитет сред колегията.

8. Заключение

Имайки предвид гореизложеното, въпреки неизпълнението на два от критериите (за защитили успешно двама докторанти и за 30 цитирания), считам че кандидатката отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилниците за приложението му, и убедено предлагам на уважаемите членове на Научното жури и на Научния съвет на ИМИ при БАН, **доц. д-р Нели Стоянова Димитрова да бъде избрана и да заеме академичната длъжност „професор”** 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 год.
гр. София

Рецензент:.....
/доц. дн Светослав Николов/