

СПРАВКА

за оригиналните научни приноси в трудовете
за участие в конкурса за **доцент** в област на висше образование
4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление
4.5. Математика, научна специалност „Математическо моделиране
и приложение на математиката“ (Математическа биология),
обявен от ИМИ-БАН в „Държавен вестник“, бр. 14 от 10.02.2023 г.,
на кандидата **гл. ас. д-р Милен Колев Борисов** от ИМИ-БАН

1 Наукометрични данни

За участие в конкурса кандидатът представя 11 публикации, от тях:

- 7 публикации в издания с JCR-IF (Web of Science), като:
 - 1 публикация в Q1: [5]
 - 5 публикации в Q2: [2], [3], [8], [9] и [10]
 - 1 публикация в Q3: [6]
- 2 публикации в издания с SJR (Scopus) без IF: [4] и [11]
Бележка. [11] е приета за печат в началото на 2023 г.
- 1 публикация в издание индексирено в MathSciNet и Zentralblatt: [1]
- 1 публикация в неиндексирено международно издание: [7].

Приложените публикации за участие в конкурса са от периода 2017-2023 година и не са използвани за придобиване на образователна и научна степен „доктор“. Тяхната номерация в литературата на настоящата справка е от [1] до [11] и съответства на номерацията от списъка с публикации на кандидата за участие в конкурса. Останалите публикации от [12] до [31] са на трудове от други автори и са цитирани с „горен индекс“ за по-добро разграничаване между тях и публикациите на кандидата.

2 Научни приноси в публикациите

Всички 11 представени публикации за участие в конкурса съдържат изследвания от интердисциплинарната научна област „Математическа биология (Биоматематика)“. По-конкретно, резултатите в тях попадат тематично в някоя от следните три по-тесни области: (i) Математическо моделиране на непрекъснати биореактори, (ii) Реакционни мрежи и приложения в биоматематиката, (iii) Математическа епидемиология.

2.1 Математическо моделиране на непрекъснати биореактори

Въведение

Биореактор е устройство или съд, в който се извършват биохимични реакции при контролирани условия за превръщането на даден субстрат в някакъв продукт чрез действието на биокатализатор – ензими, микроорганизми, субклетъчни структури и други [17]. В промишлеността биореакторите се използват за производство на фармацевтични продукти, козметика, храни, напитки, ваксини, биогаз и други, както и за пречистване на органични отпадъци и замърсени води.

Биореакторите се делят на следните три вида: *периодични*, *полу-непрекъснати* и *непрекъснати*, в зависимост от вида на подаване и извеждане на суровината. Непрекъснатите биореактори се наричат още хемостати. При тях има едно непрекъснато подаване на прясна среда със субстрат към културалната течност в биореактора, която съдържа хранителни вещества, микроорганизми и крайни продукти. В същия момент, за да се поддържа постоянен обемът на биореактора, от него се отстранява същото количество течност. Този непрекъснат режим на работа позволява постигането на едно стабилно състояние в биореактора (при постоянни условия на околната среда), което може да се поддържа дълго време. По време на това състояние растежът на организмите протича с постоянна специфична скорост и всички параметри на културалната течност (обеми, концентрации, рН и други) остават постоянни. От практическа гледна точка, привеждането на биореактора в стабилно състояние позволява реализирането на непрекъснато промишлено производство на продукти от него, а от изследователска гледна точка, помага за изследването на биопроцесите, свързани с микроорганизмите при едни „по-прости“ и стабилни условия [28].

Обикновено процесите в непрекъснатите биореактори се моделират с параметрични системи нелинейни обикновени диференциални уравнения. Основните математически задачи, които се решават, се отнасят до съществуване и единственост на положителни решения на системите, определяне на инвариантни множества, пресмятане на стационарни (равновесни) точки на модела, асимптотична устойчивост и бифуркации на равновесните точки относно параметрите на модела, стабилизируемост на динамиката, оптимизация на модела по отношение на изхода (добива на продукт) и други. За решаването на тези задачи се използват съвременни техники от теория на динамичните системи. От практическа гледна точка друга много важна задача в моделното изследване на биореактора е стабилизиране на процеса към предварително зададена оперативна (работна) точка, като най-често това се осъществява с обратна връзка. Стабилизиране на динамиката чрез обратна връзка означава, че поведението на системата (модела) във всеки един момент от време се определя от предходното ѝ състояние. Едно сериозно изискване и ограничение е обратната връзка да зависи само от измерими в реално време величини и да е нечувствителна (робастна) относно неточности в параметрите на модела.

Практическата полза от моделния подход при изследване на биопроцесите е в това, че

спестява време и средства от продължителни и скъпо струващи експерименти. В същото време математическите модели и техните симулации могат да се използват за проиграване и проверка на различни стратегии за управление и оптимизация на реалния процес, които биха могли да се вградят в автоматизирани системи за управление на биореактори.

Научни приноси в публикации: [1], [4], [5], [6], [7], [9] и [10]

Основните научните приноси на по-голямата част от представените публикации за участие в конкурса ([1], [4], [5], [6], [7], [9] и [10]) се отнасят към моделирането на биопроцеси, протичащи в непрекъснат биореактор. За по-голяма яснота, тези публикации са групирани в три под-категории в зависимост от типа и предназначението на моделирания биореактор.

Модели на непрекъснати биореактори за пречистване на отпадъчни води

В [9] е разгледан математическият модел на процес на биологично пречистване на отпадъчни води, замърсени със смес от фенол (phenol) и 4-метилфенол (p-cresol), протичащ в непрекъснат биореактор [19]. Характерно за модела е, че специфичната скорост на растеж на микроорганизмите е от тип SKIP (Sum Kinetics with Interaction Parameters) с инхибиращ ефект, който отчита влиянието на единия замърсител върху процеса на биологично разграждане на другия замърсител. За да се отчете забавянето в пълното превръщане на консумирания субстрат в жизнеспособна биомаса, е въведено закъснение по времето в диференциалното уравнение за биомасата. Тези два аспекта – взаимното влияние на двата субстрата и естественото биологично закъснение по времето в скоростта на растеж на биомасата – са нови в научната литература по отношение на моделирането на непрекъснат биореактор. С горепосочените промени, моделът придобива следния вид:

$$\begin{aligned}\frac{dX(t)}{dt} &= e^{-D\tau} \mu(S_{ph}(t-\tau), S_{cr}(t-\tau))X(t-\tau) - DX(t) \\ \frac{dS_{ph}(t)}{dt} &= -k_{ph} \mu(S_{ph}(t), S_{cr}(t))X(t) + D(S_{ph}^0 - S_{ph}(t)) \\ \frac{dS_{cr}(t)}{dt} &= -k_{cr} \mu(S_{ph}(t), S_{cr}(t))X(t) + D(S_{cr}^0 - S_{cr}(t)),\end{aligned}$$

където с X е означена концентрацията на биомасата, S_{ph} – концентрацията на фенола, S_{cr} – концентрацията на 4-метилфенола, D – скоростта на разреждане на биореактора, $\tau \geq 0$ е закъснението по времето, а $\mu(S_{ph}, S_{cr})$ е специфичната скорост на растеж на биомасата:

$$\mu(S_{ph}, S_{cr}) = \frac{\mu_{max(ph)} S_{ph}}{k_{s(ph)} + S_{ph} + \frac{S_{ph}^2}{k_{i(ph)}} + I_{cr/ph} S_{cr}} + \frac{\mu_{max(cr)} S_{cr}}{k_{s(cr)} + S_{cr} + \frac{S_{cr}^2}{k_{i(cr)}} + I_{ph/cr} S_{ph}}.$$

Останалите параметри са различни метаболитни коефициенти, инхибитационни константи, константи на насищане и други.

Намерени са равновесните точки на новополучения модел, определена е тяхната локална асимптотична устойчивост, както и поява на локални бифуркации на Хопф в зависимост от стойностите на закъснението τ . Приложено е доказателство за съществуване и единственост на равномерно ограничени положителни решения на динамичната система, както и глобалната стабилност на динамиката на модела за определени стойности на закъснението. Приложени са резултати от числови симулации, които илюстрират и подкрепят глобалното поведение на решенията на модела, както и наличието на гранични цикли породени от бифуркации на Хопф.

В [10] е изследван математически модел на биологично разграждане на смес от фенол и натриев салицилат в отпадни води. Моделът се описва със система от три нелинейни обикновени диференциални уравнения (ОДУ) и е подобен на този от [9] с разликата, че при него имаме и конкурентно инхибиране между двата замърсителя (субстрата) S_P и S_A , както и че не се въвежда закъснение по времето в уравнението на биомасата. С тези предпоставки моделът придобива следния вид:

$$\begin{aligned}\frac{dS_P(t)}{dt} &= D(S_P^0 - S_P(t)) - \frac{1}{Y_P} \mu_P(S_P(t), S_A(t))X(t) \\ \frac{dS_A(t)}{dt} &= D(S_A^0 - S_A(t)) - \frac{1}{Y_A} \mu_A(S_P(t), S_A(t))X(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= (\mu_P(S_P(t), S_A(t)) + \mu_A(S_P(t), S_A(t)) - D)X(t),\end{aligned}$$

където $\mu_P(S_P, S_A)$ и $\mu_A(S_P, S_A)$ са специфичните скорости на растеж на биомасата:

$$\begin{aligned}\mu_P &= \mu_P(S_P, S_A) = \frac{\mu_{m,P}S_P}{K_{S,P} + S_P + \frac{S_P^2}{K_{I,P}} + I_A S_A + I_{P,A}S_P S_A} \\ \mu_A &= \mu_A(S_P, S_A) = \frac{\mu_{m,A}S_A}{K_{S,A} + S_A + \frac{S_A^2}{K_{I,A}} + I_P S_P + I_{A,P}S_A S_P}.\end{aligned}$$

Направеният локален математически анализ на модела включва: намирането на две равновесни точки – една вътрешна (точка на оцеляване) и една гранична (точка на отмиване) – в зависимост от стойностите на скоростта на разреждане D , както и изследване на тяхната локалната асимптотична устойчивост. Глобалният анализ включва доказателство за съществуване и единственост на неотрицателни решения на модела, както и глобална асимптотична стабилизируемост на динамиката на модела. Теоретичните изследвания са илюстрирани и подкрепени с числови симулации.

Получените резултатите от изследванията в [9] и [10] могат да се използват за по-добро разбиране на динамиката на биологичното разграждане на смес от две химични съединения в непрекъснат биореактор.

Модели на непрекъснати биореактори за производство на метан (биогаз)

В [1] е изучен нелинеен диференциален модел на биотехнологичен процес за пречистване на отпадъчни води с производство на биогаз. Моделът е получен чрез модификация на базов модел на анаеробна биодеградация (АБД), протичаща в непрекъснат биореактор [15]. Състои от четири нелинейни обикновени диференциални уравнения, като към двете уравнения за биомасата са добавени две различни дискретни закъснения във времето, за да се моделира забавянето на превръщането на консумирания субстрат в жизнеспособна биомаса. Така системата на модифицирания модел придобива следния вид:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}s_1(t) &= u(s_1^i - s_1(t)) - k_1\mu_1(s_1(t))x_1(t) \\ \frac{d}{dt}x_1(t) &= e^{-\alpha u\tau_1}\mu_1(s_1(t-\tau))x_1(t-\tau_1) - \alpha ux_1(t) \\ \frac{d}{dt}s_2(t) &= u(s_2^i - s_2(t)) + k_2\mu_1(s_1(t))x_1(t) - k_3\mu_2(s_2(t))x_2(t) \\ \frac{d}{dt}x_2(t) &= e^{-\alpha u\tau_2}\mu_2(s_2(t-\tau_2))x_2(t-\tau_2) - \alpha ux_2(t)\end{aligned}$$

с изход

$$Q(t) = k_4\mu_2(s_2(t))x_2(t),$$

където изходът Q е скорост на отделяне на биогаз (метан). Фазовите променливи s_1 , s_2 и x_1 , x_2 са съответно концентрациите на двата вида субстрат и на двата вида микроорганизми, s_1^i и s_2^i са входните концентрации на субстрата. Скоростта на разреждане на биореактора е означена с u . Параметърът $\alpha \in (0, 1]$ описва хомогенността на средата в биореактора, τ_1 и τ_2 са закъсненията, а k_i , $i = 1, 2, 3, 4$ са други положителни коефициенти.

Направен е математически анализ на модела при най-общи предположения за функциите на специфичната скорост на растеж $\mu_1(s_1)$ и $\mu_2(s_2)$, а именно: $\mu_j(s_j)$ е дефинирана за всяко $s_j \in [0, +\infty)$, $\mu_j(0) = 0$, $\mu_j(s_j) > 0$ за $s_j > 0$; $\mu_j(s_j)$ е непрекъснато диференцируема и ограничена за всяко $s_j \in [0, +\infty)$, $j = 1, 2$. При анализа са установени: съществуването на локално устойчиви нетривиални (без отмиване на биомасата) равновесни точки, съществуването и ограничеността на решенията на модела, както и глобалната асимптотична устойчивост на решенията на модела към предварително избрана оперативна (равновесна) точка.

В [4] е разгледана асимптотичната стабилизируемост на математически модел на биореактор, описващ анаеробен ферментационен процес за биологично разграждане на органични отпадъци с добив на биогаз. Моделът е добре известен в литературата и се състои от две нелинейни ОДУ:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= u(s_{in} - s) - k_1\mu(s)x \\ \frac{dx}{dt} &= (\mu(s) - \alpha u)x\end{aligned}\tag{1}$$

и едно алгебрично уравнение за изхода (добива) на метан

$$Q(t) = k_2 \mu(s(t)) x(t).$$

Фазовите променливи s и x означават съответно концентрация на субстрата и биомасаа, s_{in} е концентрация на входния субстрат, Q е скорост на добиване на биогаз, $\mu(s)$ е специфична скорост на растеж на биомасата, k_1 и k_2 са добивни коефициенти, а u е скорост на разреждане на биореактора, която е измерима в реално време и се ползва като управляем вход на биореактора. Параметърът $\alpha \in (0, 1]$, както и при модела от [1], описва хомогенността на средата в биореактора.

Стабилизируемостта на модела е реализирана с помощта на обратна връзка

$$\kappa(s(t - \tau), x(t - \tau)) = \beta k_2 \mu(s(t - \tau)) x(t - \tau) = \beta Q(t - \tau), \quad (2)$$

която е пряко свързана с изхода на процеса (добива на метан) и съдържа дискретно закъснение във времето τ . Закъснението е добавено за да се отчете забавянето между изходните измервания и реакцията на системата. Заменяйки в модел (1) скоростта на разреждане u с обратната връзка, ограничена от u^- и u^+ (допустими долна и горна граница за u), получаваме затворената система Σ на (1):

$$\begin{aligned} \dot{s}(t) &= -k_1 \mu(s(t)) x(t) + \chi(t)(s_{in} - s(t)) \\ \dot{x}(t) &= (\mu(s(t)) - \alpha \chi(t)) x(t), \end{aligned}$$

където $\chi(t)$ е дефинирана по следния начин:

$$\chi(t) = \begin{cases} u^-, & \text{if } \kappa(s(t - \tau), x(t - \tau)) \leq u^-, \\ \kappa(s(t - \tau), x(t - \tau)), & \text{if } u^- \leq \kappa(s(t - \tau), x(t - \tau)) \leq u^+, \\ u^+, & \text{if } \kappa(s(t - \tau), x(t - \tau)) \geq u^+. \end{cases}$$

При математическия анализ на затворената система Σ е намерена нетривиална равновесна точка, изследвана е нейната асимптотична устойчивост, както и поява на локални бифуркации на Хопф в зависимост от стойностите на закъснението. Доказано е съществуването на положително инвариантно множество в околност на равновесната точка, такова че траекториите достигат това множество за крайно време и остават в него за някои стойности на закъсняващия параметър. За достатъчно малки стойности на закъснението τ е показано, че решенията са сходящи към нетривиалната равновесната точка.

В [5] е разгледан същия базов модел от [4], но този път за неговата стабилизируемост е използвана частично-постоянна обратна връзка (на англ. piece-wise constant feedback) $\chi(t)$, която за даден интервал от време $\tau > 0$ и за всяко $t \in [k\tau, (k+1)\tau)$, $k = 0, 1, 2, \dots$ има следната стойност:

$$\chi(t) = \psi(s(k\tau), x(k\tau)),$$

където

$$\psi(s(t), x(t)) := \begin{cases} u^-, & \text{if } \kappa(s(t), x(t)) \leq u^-, \\ \kappa(s(t), x(t)), & \text{if } u^- \leq \kappa(s(t), x(t)) \leq u^+, \\ u^+, & \text{if } \kappa(s(t), x(t)) \geq u^+ \end{cases}$$

т.е. стойността на обратната връзка $\chi(t)$ е една и съща в интервала от време $[k\tau, (k+1)\tau)$ и е равна на $\chi(k\tau)$.

При направения математически анализ е изследвана асимптотичната устойчивост на затворена система, получена след заместването в модел (1) на скоростта на разреждане u с обратната връзка χ . Доказана е нейната глобалната стабилизируемост към предварително избрана нетривиална равновесна точка, при определени предположения за стойностите на параметрите на системата.

И в трите публикации [1], [4] и [5] са представени резултати от числови симулации за илюстриране на теоретичните изследвания. Базирайки се на тях, за всеки един от моделите е предложен итерационен числен алгоритъм за търсене на екстремум, който максимизира добива на метан (биогаз) в реално време. Алгоритмите са имплементирани в софтуерната платформата *SmoWeb* [27], като са показани няколко техни числови симулации за илюстрация.

Модели на непрекъснати биореактори за производство на метан и водород

В [6] е предложен нов математически модел описващ биотехнологичен процес, протичащ в два непрекъснато свързани биореактора, на двуфазна анаеробна биодеградация (АБД) с получаване на водород (през първата фаза протичаща в първия биореактор) и метан (през втората фаза протичаща във втория биореактор). Предложеният модел е разработен чрез адаптирането и опростяването на универсалния ADM1 модел (Anaerobic Digester Model No-1) [14] за еднофазова АБД. Моделът се състои от 10 ОДУ за първата фаза и 2 ОДУ за втората фаза. Направен е математически анализ на модела, който включва доказателство за съществуване и единственост на равномерно ограничени положителни решения, намиране на равновесните точки и изследване на тяхната локална устойчивост по отношение на някои практически важни входни параметри. Установено е наличието на максимум на входно-изходните статични характеристики по отношение на добива на водород и метан.

В [7] е разширен модела от [6], като се прави допускането, че в първия биореактор в резултат на хидролизата и ацидогенезата се получава не само ацетат, но и бутират, пропионат и валерат; а във втория биореактор освен метаногенеза протича и ацетогенеза, при която получените пропионат, бутерат и валериат в първия биореактор се трансформират от съответните микроорганизми до ацетат, който от своя страна се трансформира от метано-

генните микроорганизми до метан. Моделът се състои от 13 ОДУ за първата фаза (с добив на водород) и 7 ОДУ за втората фаза (с добив на метан). Числовите стойности на параметрите на модела са взети от научната литература по темата и са адаптирани към случая с АБД на пшенична слама. Показано е съществуването на максимум на входно-изходните статични характеристики Q_{h2} и Q_{ch4} по отношение на добива на водород и метан спрямо функцията на контролната променлива (скоростите на разреждане на биореакторите D_1 и D_2). Допускайки, че и двата биореактора оперират около тези максимуми, е получено оптималното съотношение на работните им обеми $\frac{V_1}{V_2} = \frac{D_1}{D_2} = 0.253$ (т.е. обемът на втория биореактор трябва да бъде около четири пъти по-голям от обема на първия биореактор). Така полученото съотношение между обемите на биореакторите е използвано при конструирането на лабораторен биореактор за двуфазна АБД на лигноцелулозни отпадъци (пшенична слама) за производство на водород и метан в *Институт по микробиология „Стефан Ангелов“* при БАН.

За двата модела от [6] и [7] са направени числови симулации за демонстриране на динамичното поведение на решенията на модела с помощта на специално разработени приложения в платформата *StoWeb* [27]

2.2 Реакционни мрежи и приложения в биоматематиката

Въведение

Растящите процеси са често срещани в науките за живота, екологията, демографията, социалните науки и други. За да си обяснят присъщите механизми на тези процеси, много учени и изследователи ги моделират с помощта на различни математически методи. В живата природа растящите процеси най-често представляват сигмоидални функции на времето, затова в научната литература са изследвани и изучени огромен брой различни видове сигмоидални функции. За целта на тези изследвания, сигмоидалните растящи функции обикновено се дефинират по следните три основни начина. Първият начин е това да става с помощта на експлицитна функция. Друг начин е да се дефинират като решения на проблем, формулиран със система обикновени диференциални уравнения. И последният трети начин е това да става с помощта на химична реакционна мрежа, която чрез закона за действие на масите поражда динамична система, която от своя страна предлага сигмоидално решение [22, 25]. Този последен подход използва теорията на реакционните мрежи — добре установена област на математическа химия — която изучава поведението на химичните системи в реалния свят. В много ситуации подходът на химичните реакционни мрежи може да се приложи и за изследването на различни биологични растящи процеси. Предимството му над другите два подхода е в това, че може да покаже на изследователите по-ясен и по-разбираем начин различните био-химични механизми, стоящи зад изследваните биологични процеси и явления, които могат да останат скрити и не много явни при използването на другите два подхода.

Научни приноси в публикации: [2], [8] и [11]

Основните научните приноси на публикации [2], [8] и [11] се отнасят към моделирането на биологични процеси с помощта на реакционни мрежи.

В [2] са разгледани няколко реакционни мрежи и техните съответни растящи модели, получени чрез закона за действие на масите, които в известен смисъл са близки до растящия модел на Гомперц (Gompertz) [20, 31]. Основната цел на изследванията е да се постигне по-добро разбиране на био-химичните свойства на модела на Гомперц и растящите модели от Гомперцов тип. За целта са представени и изучени две нови автокаталитични реакционни мрежи (VM и VSM) и съответни им растящи модели:

- VM модел:
 - реакционна мрежа: $nS + X \xrightarrow{k} X + nX$
 - динамична система: $x' = kx(a - x)^n$
- VSM модел:
 - реакционна мрежа: $S_1 + S_2 + X \xrightarrow{k} 3X$
 - динамична система: $x' = kx(a - x)(b - x)$,

които се явяват модификация на логистичния модел на Верхълст (Verhulst) [29]. Дефинирано е Г-свойство (Gompertz property) на растящите модели, което неформално изказано гласи, че даден растящ модел притежава Г-свойство, ако той расте по-бавно от логистичния модел. Доказано е математически, че растящият модел на Гомперц, както и двата нови растящи модела, притежават Г-свойство. На практика това означава, че двата модела (VM и VSM) са подходящи за моделиране на биологични растящи процеси, които растат по-бавно в началото и в края, и при които растежът зависи от повече от един ресурс. За илюстриране и проверка на теоретичните резултати са направени числови изчисления с помощта на софтуерните приложения *SmoWeb* [27] и *Mathematica* [24].

В [8] е направен детайлен математически анализ на решенията на динамичната система:

$$s' = -k_1 s, \quad p' = k_1 s - k_2 p, \quad q' = k_2 p,$$

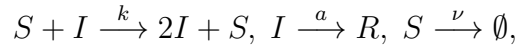
индуцирана от дву-стъпковата реакционна мрежа на експоненциален разпад (2SED):



която е частен случай на класическата n -стъпкова реакционна мрежа на Батеман [13]. Анализът включва изучаване на свойствата на решенията ѝ (монотонност, асимптоти, екстремуми, инфлексни точки и други), както и изследване на въздействието на скоростните параметри върху геометричната форма на решенията. След това е сравнен 2SED модела с класическия епидемиологичен SIR модел на Kermack–McKendrick [21], като са обсъдени приликите и разликите между тях от гледна точка на теорията на химичните реакционни мрежи и епидемиологичното моделиране. За нуждите на сравнението е изведена формулата за базовото репродуктивно число на 2SED модела: $R_0^{2SED} = \frac{k_1 s_0}{k_2 p_0}$. Основният извод от

сравнението е, че класическият SIR модел, базиран на логистичен реакционен механизъм, описва добре епидемии, свързани с разпространението на комуникативни болести (т.е. болести, при които заразяването става при индивидуални контакти от типа човек-към-човек), докато 2SED моделът може да се използва за моделиране на епидемии, дължащи се на не-комуникативни болести (т.е. болести, при които причината или източникът на заболяването е от околната среда, например замърсена или заражена вода/въздух).

Направеният сравнителен анализ естествено води до формулиране на нов епидемиологичен модел (наречен G-SIR), получен от замяната в SIR модела на логистичния контактен механизъм (от тип човек-към-човек) с каталитичен контактен механизъм от Гомперцов тип. По този начин се получава следната реакционна мрежа за G-SIR модела:



която поражда, чрез закона за действие на масите, динамичната система:

$$s' = -\nu s, \quad i' = ksi - ai, \quad r' = +ai.$$

Математическият анализ на G-SIR модел включва намирането на решенията на динамичната му система и изучаване на техните свойства, като основно е наблегнато на решението $i(t)$ описващо класа на инфектираните индивиди. Показно е, че новият G-SIR модел и класическият SIR модел имат едно и също базово репродуктивно число $R_0^{\text{SIR}} = R_0^{\text{G-SIR}} = (k/a)s_0$. Накрая са сравнени графиките на решенията на трите дискутирани модела и е формулирана хипотеза за различните видове контактни модели на предаване на заразите на всеки един от тях. Според нея, G-SIR моделът може да се разглежда като промежуточна стъпка между другите два SIR и 2SED епидемиологични модела (т.е. G-SIR моделът е подходящ за моделиране на болести, при които заразяването се осъществява едновременно и по двата начина: комуникативно и не-комуникативно).

Като допълнителен принос на [8] може да се посочи направеното сравнение от гледна точка на химичните реакционни мрежи между логистичния модел на Верхълст и растящия модел на Гомперц, което се явява едно важно допълнение към обстойния сравнителен анализ на двата модела, направен от Winsor [31]. Основното заключение от това сравнение е, че първичният елемент S се явява реактант (някакъв вид храна или суровина) в логистичния модел и катализатор в Гомперцовия модел.

Публикация [11] е посветена на симулациите на епидемиологични данни (включващи несигурност) с помощта на 2SED модела от [8]. За тази цел са дефинирани *базова експоненциална функция на затихване (разпад)*:

$$\eta(k; t) = e^{-kt}$$

и *базова функция на епидемиологичен взрив*:

$$\varepsilon(m, n; t) = \begin{cases} \frac{1}{n-m}(e^{-mt} - e^{-nt}), & m \neq n, \\ te^{-kt}, & m = n = k. \end{cases},$$

чиито свойства (монотонност, асимптоти, екстремуми, инфлексни точки) са изучени дотолкова, доколкото са необходими за числените симулации. Стъпвайки върху тези свойства, са предложени числени алгоритми, базирани на метода на най-малките квадрати, за оценка на скоростните параметри k_1 и k_2 на 2SED модел, когато наблюдаваните епидемиологични данни са налични в числова (точна) или интервална (несигурна) форма. Тези алгоритми може да бъдат използвани не само при симулации на епидемиологични данни, но също и на данни от други научни области, в които 2SED моделът намира приложение, като ядрената медицина, фармакокинетика, популационната динамика и други.

2.3 Математическа епидемиология

Въведение

Епидемиологията е клон от медицината, която изучава причините за възникването и разпространението на болестите при хората, животните и растенията. От началото на 20 век математиката навлиза устойчиво в епидемиологичните изследвания, предоставяйки инструменти за моделиране и анализ на данните, което спомага за натрупване на нови знания, които да се използват за ограничаване и ликвидиране на епидемиите [12, 16, 26]. Една подобласт на епидемиологията се занимава с така наречените векторно-предавани болести. Това са група от инфекции, при които причинителите на заболяването се предават на човека или животното от кръвосмучещи членестоноги (комари, кърлежи, мушици и други), наречени вектори [18]. Такива болести при хората са маларията, лаймската болест, треска денга и други.

Научни приноси в публикация [3]

Част от получените резултати на вече разгледаните публикации [8] и [11] се отнасят и към областта на математическата епидемиология. Към нея се отнасят и приносите на публикация [3], по-конкретно към моделирането на векторно-предавани болести.

В [3] е разработен математически модел на имунен отговор при треска денга, който взема предвид наскоро получени експериментални данни за различните видове вириони-денга, които се произвеждат в заразените клетки на човека. Вирионите са два вида в зависимост от опашката на премембрания протеин prM, като единият вид (т. нар. „зрели“ вириони) е способен да заразява клетки самостоятелно, а другият (т. нар. „незрели“ вириони) – единствено в комбинация с антитела на гостоприемника. Така са разработени модели и за двата сценария на заразяване:

- модел за първично заразяване с денга, когато в организма на човека липсват антитела, описан от 8 ОДУ;

- модел на вторично заразяване, когато съществуващите антитела могат да взаимодействат с незрелите вируси, при което се наблюдава по-тежко протичане на болестта, описван с помощта на 11 ОДУ.

Изчислено е базовото репродуктивно число на двата сценария на заразяване и е доказано положителността и ограничеността на решенията на моделите при дадени начални условия. С помощта на числени симулации, за различни стойности на параметрите, е изследван подробно имунният отговор при първично и вторично заразяване с денга. Получените резултати от това изследване могат да се използват в една бъдеща потенциална експериментална работа за потвърждаване на хипотезата на еволюционния контекст, според която вирусът се стреми да максимизира възможността за своето предаване от човешкия гостоприемник към преносителя-комар.

3 Лични приноси

Личните ми приноси в представените и описани по-горе публикации за участие в конкурса са следните:

- Активно участие в създаването и формализирането на математическите модели на двуфазния процес за производство на метан и водород в серия от два непрекъснати биореактора, както и при математическото изследване на моделите в публикации [6] и [7].
- Участие в разработката на реакционните мрежи и предложените числени алгоритми в публикации [2], [8] и [11], както и при математическия анализ на съответните динамични системи.
- Разработване на приложението „*Biochemical reactions*“ в *SmoWeb*^[27], явяващо се един „прост“ и изключително подходящ софтуерен инструмент за изчисления и визуализация на динамиката на системите, породени от реакционните мрежи. С негова помощ са постигнати голяма част от резултатите в публикации [2], [8] и [11].
- Разработване на алгоритми и реализиране на числови компютърни симулации в системите за компютърна алгебра *Maple*^[23] и *Mathematica*^[24], веб-базираната софтуерната среда *SmoWeb*^[27] и програмния език *Python*^[30]. Самите резултати от симулациите не само илюстрират и потвърждават получените теоретичните резултати в публикациите, но имат и значителен принос за установяването и формулирането на редица математически свойства (теоретично доказани най-вече от съавтори) на разглежданите модели в [1], [3], [4], [5], [9] и [10].

Литература (публикации на кандидата за участие в конкурса)

- [1] Borisov, M. K., N. S. Dimitrova, M. I. Krastanov. Global asymptotic stability of a functional differential model with time delay of an anaerobic biodegradation process. *Serdica Journal of Computing*, 11, 1, 2017, ISSN: 1312-6555 (Print), 9–29
- [2] Anguelov, R., Borisov, M., Iliev, A., Kyurkchiev, N., Markov, S.. On the chemical meaning of some growth models possessing Gompertzian-type property. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 41, 18, 2018, ISSN:1099-1476, DOI:10.1002/mma.4539, 8365–8376
- [3] Borisov, M., Dimitriu, G., Rashkov, P. Modelling the Host Immune Response to Mature and Immature Dengue Viruses. *Bulletin of Mathematical Biology*, 81, 12, Springer US, 2019, ISSN:0092-8240, DOI:10.1007/s11538-019-00664-3, 4951–4976
- [4] Borisov, Milen K., Neli S. Dimitrova, Mikhail I. Krastanov. Model-based stabilization of a fermentation process using output feedback with discrete time delay. *Lecture Notes in Computer Science*, 11189, Springer, 2019, ISBN:978-3-030-10692-8, ISSN:0302-9743
- [5] Borisov, M. K., Dimitrova, N. S., Krastanov, M. I.. Global stabilizability of an anaerobic biodegradation process via piecewise constant feedback. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 30, 7, John Wiley & Sons Ltd, 2020, ISSN:1049-8923 (Print), 1099-1239 (Online), DOI:<http://dx.doi.org/10.1002/rnc.4914>, 2777–2795
- [6] Borisov, M., Dimitrova, N., Simeonov, I. Mathematical Modeling and Stability Analysis of a Two-Phase Biosystem. *Processes*, 8, 7, MDPI, 2020, ISSN:2227-9717, DOI:<https://doi.org/10.3390/pr8070791>, 791
- [7] Borisov, M., Denchev, D., Simeonov, I.. Mathematical Modelling of a Two-stage Anaerobic Digestion Process with Hydrogen and Methane Production Using ADM1. *Ecological Engineering and Environment Protection*, 1, National Society of Ecological Engineering and Environment Protection, 2020, ISSN:1311–8668, DOI:10.32006/eeep.2020.1.1829, 18–29
- [8] Borisov, M. K., Markov, S.. The two step exponential decay reaction network: analysis of the solutions and relation to epidemiological SIR models with logistic and Gompertz type infection contact patterns. *Journal of Mathematical Chemistry*, 59, 5, Springer, 2021, ISSN:0259-9791, DOI:<https://doi.org/10.1007/s10910-021-01240-8>, 1283–1315
- [9] Borisov, M., Dimitrova, N., Zlateva, P.. Time-Delayed Bioreactor Model of Phenol and Cresol Mixture Degradation with Interaction Kinetics. *Water*, 13, 3266, MDPI, 2021, ISSN:2073-4441, DOI:<https://doi.org/10.3390/w13223266>
- [10] Borisov, M., Dimitrova, N., Zlateva, P.. Stability Analysis of a Chemostat Model for Phenol and Sodium Salicylate Mixture Biodegradation. *Processes*, 10, MDPI, 2022, ISSN:2227-9717, DOI:<https://doi.org/10.3390/pr10122571>, 2571

- [11] Borisov, M., Markov, S. On the Numerical Simulation of Exponential Decay and Outbreak Data Sets Involving Uncertainties. *Lecture Notes in Computer Science*, 13858, Springer, 2023, ISSN:0302-9743 – (accepted for publication 2023)

Литература (други автори)

- [12] Ayeni O., *Epidemiology and Culture*. *Mcgill J Med*. 2008 Jan;11(1):87–9. PMID: PMC2322928.
- [13] H. Bateman, The solution of a system of differential equations occurring in the theory of radioactive transformations. *Proc. Camb. Phil. Soc.* 15, 423–427 (1910)
- [14] Batstone, D.J., Keller, J., Angelidaki, I., Kalyuzhnyi, S.V., Pavlostathis, S.G., Rozzi, A., Sanders, W.T.M., Siegrist, H., Vavilin, V.A. The IWA Anaerobic Digestion Model No. 1 (ADM1). *Water Sci. Technol.* 2002 , 45, 65–73.
- [15] Bernard O., Z. Hadj-Sadok, D. Dochain. Advanced Monitoring and Control of Anaerobic Wastewater Treatment Plants: Dynamic Model Development and Identification. In: *Proceedings of Fifth IWA Intern. Symp. WATERMATEX*, Gent, Belgium, 2000, 3.57–3.64.
- [16] Brauer F., "Mathematical epidemiology: Past, present, and future *Infectious Disease Modelling*, 2(2), 113-127 (2017).
- [17] Chisti Y., Moo-Young M.. *Bioreactors*. *Encyclopedia of Physical Science and Technology* (Third Edition), Academic Press, Pages 247-271 (2003), ISBN 9780122274107, <https://doi.org/10.1016/B0-12-227410-5/00067-3>.
- [18] Claborn, D., Bhattacharya, S., Roy, S., *Vector-Borne Diseases - Recent Developments in Epidemiology and Control*, (2020) doi: 10.5772/intechopen.83110
- [19] Dimitrova, N.; Zlateva, P. Global stability analysis of a bioreactor model for phenol and cresol mixture degradation. *Processes* 2021, 9, 124.
- [20] B. Gompertz, On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 115, 513–585 (1825)
- [21] W.O. Kermack, A.G. McKendrick, A contribution to the mathematical theory of epidemics. III. Further studies of the problem of endemicity. *Proc. R. Soc. Lond. A* 141, 94–122 (1933). <https://doi.org/10.1098/rspa.1933.0106>
- [22] Lente G. Deterministic kinetics in chemistry and systems biology. In: *Briefs in Molecular Science*. Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer; 2015

- [23] Maplesoft, a division of Waterloo Maple Inc.. (2019). Maple. Waterloo, Ontario. Retrieved from <https://hadoop.apache.org>
- [24] Mathematica, Wolfram Research, Inc., Version 11.3, Champaign, IL (2018), <https://www.wolfram.com/mathematica>
- [25] Murray JD. Mathematical Biology: I. An Introduction. 3rd edn. New York Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.
- [26] Porta, M., A Dictionary of Epidemiology (6th ed.). New York: Oxford University Press. ISBN 978-0-19-997673-7 (2014)
- [27] SmoWeb, SysMo Ltd., March 2023, <https://github.com/SysMo/SmoWeb>, <http://platform.sysmoltd.com>
- [28] Smith, H., Waltman, P. (1995). The Theory of the Chemostat: Dynamics of Microbial Competition (Cambridge Studies in Mathematical Biology). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511530043
- [29] P.-F. Verhulst, Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. Correspond. Math. Phys. 10, 113–121 (1838)
- [30] Van Rossum, G., Drake, F. L. (2009). Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace.
- [31] C. Winsor, Gompertz curve as a growth equation. Proc. Natl. Acad. Sci. 18(1–8),(1932)

Дата:

Подпис: