

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд

Branching Processes Modelling with Application in Epidemiology and Cancer Research

за присъждане на научната степен „Доктор на науките“,

Област 4. Природни науки, математика и информатика,
Професионално направление 4.5. Математика, Научна специалност
„Теория на вероятностите и Математическа статистика“.

Автор: **Maroussia Nikiforova Bojkova**, PhD,

Department of Probability, Operation Research and Statistics
Faculty of Mathematics and Informatics, Sofia University St. Kl. Ohridski.

Рецензент: Професор д-р Николай М. Янев,

Секция „Изследване на операциите, Вероятности и Статистика“,

Институт по Математика и Информатика, БАН.

1. Основни сведения.

Представеният дисертационен труд е на английски език и съдържа 172 страници текст, от които 10 стр. са библиография със 143 работи. Освен това е представен Автореферат на български език със заглавие „**Модели на разклоняващи се процеси и приложения в епидемиологията и раковите изследвания**“, който съответства на английския текст. Авторефератът съдържа 103 стр. текст, от които 12 стр. са библиография със същите 143 работи като в дисертацията. По-нататък ще се придържаме към терминологията, въведена в автореферата.

Авторът д-р Марусия Никифорова Божкова е професор в катедра „Вероятности, изследване на операциите и статистика“ към ФМИ-СУ. През периода 2004-2014 г. д-р М. Божкова е доцент в същата катедра. Преди това е била асистент и доцент в ИМИ – БАН, където продължава да сътрудничи. През 1986-1990 е била редовен аспирант към ФМИ-СУ. Защитава дисертация през 1990 г. През 1979-1984 г е студентка във ФМИ-СУ. Д-р М. Божкова е ръководител на научни проекти, на магистърска програма, на дипломанти и докторанти. Ръководител на катедра ВОИС към ФМИ-СУ. Награди, организация на международни конференции, поканени доклади, списък на публикации, специализации и много още дейности подробно са описани в автобиографията (европейски образец).

Предзащитата на дисертационния труд е проведена във ФМИ – СУ на разширено заседание на катедра ВОИС на 11.12. 2017 г. със заповед РД 38-

723/01.12.2017 на ректора на СУ. Журито е назначено с заповед РД 38-804/22.12.2017 на ректора на СУ на основание решение на ФС на ФМИ-СУ (Протокол №11 от 18.12.2017). Освен споменатите по-горе документи, са приложени още списък на публикациите със съответния импакт-фактор, както и самите публикации на електронен носител, а също и списък със цитатите по дисертацията. Документацията и всички процедури по защитата са в съответствие с изисванията на закона и съответните правилници.

2. Структура и анализ на дисертационния труд и автореферата.

Най-общо погледнато, представената дисертация е в областта на теория на разклоняващите се стохастичните процеси (ТРП) с някои техни приложения в областта на епидемиологията и раковите изследвания. Да отбележим, че това е една бурно развиваща се област на стохастиката с многобройни приложения в различни дялове на физиката, химията, биологията, медицината, икономика и финанси, информатика и др. Предисторията на разклоняващите се процеси (РП) е свързана с имената на редица известни математици, като по-системно изследване намираме още в работите на Биенайме, Галгон и Уотсън през 19 век. Модерното развитие на теорията е положено от А.Н.Колмогоров, който през 1946 г създава знаменитият си семинар по РП в ММФ на МГУ, където от него и неговите аспиранти са публикувани няколко основополагащи статии. Въсъщност терминът „разклоняващи се процеси“ за първи път официално се появява в работата на А.Н.Колмогоров и Н.А.Дмитриев, публикувана в Доклади на АН през 1947 г. От тогава тази терминология става популярна в цял свят и днес има няколко десетки монографии и десетки хиляди статии в тази област. Въсъщност интересът на Колмогоров е бил породен от възможността с помощта на разклоняващи се процеси да се моделират ядрени реакции. Интересно е да отбележим, че неговият аспирант Николай А. Дмитриев е от български произход, внук на Ботев четник, и който цял живот е работил в закрит град. Той е един от основните създатели на съветската атомна и водородна бомба, прилагайки успешно ТРП.

Най-общо казано, ТРП описва динамиката на популации от обекти, които по някакви стохастични закони могат да пораждат други обекти, които могат да имат най-разнообразна природа: с един тип, много типове, дори безброй много или неизброимо много (типът е непрекъснат параметър). Времето може да бъде дискретно или непрекъснато, процесите марковски или немарковски.

Дисертационният труд започва с общ увод от 4 страница и е естествено разделен на 3 части, които обхващат 11 отделни глави, всяка от които започва с кратко специфично въведение. Авторефератът следва същата конструкция като запазва номерацията на теоремите от дисертацията, което го прави много удобен за ползване. Номерацията на отделните теореми и формули са означени с една и съща буква във всяка глава (започвайки от А до К).

В Увода е дадена кратка историческа справка по тематиката и е обърнато внимание на основната монографична литература. Тук би могло да напише много повече, но авторката се е съсредоточила предимно върху представянето на собствените резултати. Предполагам, че една от причините за това е, че у нас много се е говорило за РП и стохастичната колегия е добре запозната с историографията и някои основни модели от ТРП.

Част I (Глави 1-4) има чисто теоретичен характер, където основен обект на изследване са немарковски разклоняващи се процеси с краен брой типове частици, които образуват един неразложим клас, като освен това е възможна иммиграция на нови частици от същия клас. Иммиграцията е сложна, тя е от два независими компонента: иммиграция, която постъпва в моментите на някакъв времеви процес на възстановяване и независимо от процеса на размножаване, а освен това има и независима иммиграция, зависеща само от състоянията на процеса, т.е. тя се осъществява, само когато процесът попадне в състояние нула. Този модел е въведен от Weiner (1991), който изследва критичния случай. В Част I са изследвани некритичните случаи за едномерни и за многомерни процеси. Получени са аналози на ЗГЧ и ЦГТ, както и някои други интересни асимптотични резултати.

Част II (Глави 5-9) е посветена на приложения на РП в епидемиологията. Най-общо казано се разглеждат някои функционали от РП и техни свойства, които се прилагат при моделиране и изследване на реални епидемии. Използват се основно РП на Белман-Харис, РП на Севастянов и РП на Крамп-Мод-Ягерс, които са немарковски и имат много общ и сложен характер. В тази част има едно много добро съчетаване на получаване на теоретични резултати, породени от реални модели, и след това прилагането на тези резултати в епидемиологията. Специален интерес представляват получените резултати относно стохастичната монотонност и

непрекъснатост на времето за израждане, които ще разгледаме подробно малко по-късно.

Част III (Глави 10-11) изследва един интересен случай на двумерен разложим процес на Белман-Харис, който се предлага като стохастичен модел при някои специални ракови изследвания, когато могат да възникнат ремисионни мутанти. Тъй като няма обща теория за разложимите процеси, то всеки отделен клас представлява интерес. Получени са интересни оригинални резултати, за които са намерени съответни медико-биологични интерпретации. Накрая са предложени числени методи и алгоритми към някои задачи, свързани с интегрални уравнения.

Както вече беше отбелязано, авторефератът е доста подробен и правилно отразява основните дефиниции, модели и резултати на дисертацията. Освен това той е снабден с допълнителни коментари, които дават една още по-добра представа и за самата дисертация, като в Глава 12 са резюмирани в 9 точки някои от по-важните резултати, като освен това са дадени публикациите по дисертацията със съответния импакт-фактор и някои цитирания, както и къде са докладвани. Всъщност след като прочете автореферата, на читателя му остава да види само доказателствата на теоремите в самата дисертация.

3. Научни и научно-приложни приноси.

Да отбележим, че всяка глава от дисертационния труд и автореферата започва с увод, в който са добре представени основните резултати и приноси, в сравнение в други подобни в литературата.

Така в Глава 1 за описания в предната точка многотипов процес на Белман-Харис с два вида имиграция са дадени основните системи от нелинейни интегрални уравнения, получени за пораждащите функции на процеса. Намерена е асимптотиката на моментите в докритичния и в надкритичния случай, когато индивидуалното разпределение притежава всички моменти. С тяхна помощ в докритичния случай е намерен аналог за ЗГЧ (Теорема А.5), а в надкритичния случай при експоненциална нормировка с малтусовия параметър е доказана средно-квадратична сходимост и сходимост п.с. (Теорема А.6 и А.7).

В Глава 2 е доказан ЗГЧ в докритичния едномерен случай, но с много по-слабото допускане за крайност само на първите два индивидуални момента (Теорема В.1).

В Глава 3 продължава изследването на докритични процеси с един тип частици, за които се доказва ЗГЧ при по-слаби условия от предишната

глава, като сега се предполага крайност само на първите моменти на локалните характеристики (Теорема С.2), а освен това е доказана и ЦГТ (Теорема С.3), естествено при крайни втори моменти. Интересен резултат е представен в Proposition С.1, където всъщност е намерено стационарно разпределение за процес на Белман-Харис с имиграция само в нулата. Proposition С.3, Теорема С.4 и Теорема С.5 са съответно дискретни (по времето) аналози на предишните резултати, но сега отнасящи се за процеси на БГУ.

Глава 4 завършва изследванията в Част 1, като дава обобщение на някои резултати от Глава 1. Доказан е ЗГЧ в многомерния докритичен случай, при предположения за крайност само на първите моменти на локалните характеристики (Теорема D.1). Доказателството използва един интересен резултат, представен в Лема D.1, която се явява всъщност многомерен аналог на Proposition С.1.

Безспорно, най-интересният феномен в Част 1 се състои в това, че при наличие на само един вид имиграция в докритичния случай (едномерен или многомерен) съществува собствено стационарно разпределение, докато при наличие на двата вида имиграция процесът, нормиран линейно (фактически асимптотика на математическото очакване), клони към константа (ЗГЧ).

Глава 5 от Част 2 изследва проблем, свързан с функционала «време за израждане» T в процес на Белман-Харис. Основните резултати, относно монотоност и непрекъснатост, са доказани в Теореме E.1, E.2 и E.3. Тези резултати се прилагат при изследване на епидемични процеси. Например, Теорема E.4 изследва квантилите на $T(\alpha)$ в зависимост от нивото на ваксинация α , $0 \leq \alpha \leq 1$, което се използва за определяне на ваксинационни стратегии. Доказателствата на всички тези резултати са дадени заедно в §5.7, където е допусната и една досадна техническа грешка: Proof of Theorem K.1 и K.2 вместо E.3 и E.4.

В Глава 6 се изследва модел на разпространение на епидемии, основаващ се на РП на Севастянов, където времето на живот и броят на потомството са зависими случайни величини и който е обобщение на процеса на Белман-Харис. Аналогично на предната глава, сега в Теореме F.1, F.2 и F.3 са доказани основните резултати, относно монотоност и непрекъснатост, които се прилагат след това за определяне на ваксинационната политика. По този начин е реализиран един конкретен

реален модел на инфлуенца с данни от Виетнам. Накрая са дадени и някои симулационни сравнения.

Глава 7 е посветена на статистическо оценяване на т.н. репродуктивен параметър λ в епидемиологичните процеси. В конкретния случай се разглежда РП на БГУ и се прилага Бейсов подход за оценка на индивидуалното математическо очакване. Като са използвани реални данни от Националния център по инфекциозни и паразитни болести, свързани с разпространението на инфензиозната паротитна болест «заушка», са получени оценки за λ за периода 2005-2008, отделно за всеки от 28-те региона на България, като освен това са конструирани и съответните 95 % доверителни интервали. За съжаление този интересен факт не е отбелязан в автореферата.

Глави 8 и 9 предлагат едно ново обобщение на инфензиозното моделиране, свързано с т.н. Общи РП или РП на Кръмп-Мод-Ягерс $Z=\{Z(t)\}$. Усложненията на модела са свързани сега и с въвеждане на ваксинараща функция $\alpha(t)$, $0 \leq \alpha(t) \leq 1$. Освен това се прилага и методът орязване (pruning). Изследван е проблемът за монотонност и непрекъснатост на $f(Z(\alpha,t))$, където f е произволна неотрицателна функция, а $Z(\alpha,t)$ е ваксинараната версия (Теорема H.1 – H.5 и Следствия 1- 3). На тази основа се предлагат и някои оптимални политики на ваксинация. Като едно интересно и важно приложение на получените резултати е проведеният анализ на примерът от Глава 7 относно инфекциозната болест „заушка“ (mumps). В Глава 9 монотонност и непрекъснатост е изследвана за $N(\alpha,z;\infty)$, където $N(\alpha,z;\infty)$ е общия брой на инфектираните индивиди (Теорема I.1- I.2). Накрая е приведен един интересен пример, свързан с модел на инфлуенца в Индонезия през 2006 и симулации.

В Глави 10 и 11 се въвежда и изследва един разложим модел на Белман-Харис с два типа частици: тип 1 може да поражда частици тип 1 и частици тип 0, като последните от своя страна могат само да се възпроизвеждат със съответни в.п.ф. $g_0(s_0, s_1) \equiv f_0(s_0)$, $g_1(s_0, s_1) \equiv f_1(us_0 + (1-u)s_1)$, където $f_0(s)$ и $f_1(s)$ са едномерни в.п.ф., а $0 < u < 1$. Тук параметърът u се интерпретира като вероятност за мутация, т.е. с която при раждането си всяка частица от тип 1 може да се превърне в тип 0 с вероятност u . С други думи, клетките тип 1 са нормални, а тип 0 – мутанти. За тип 1 се предполага докритичност, т.е. $m_1 = f'_1(1) < 1$, а за тип 0 – надкритичност, т.е. $m_0 = f'_0(1) > 1$. Времената на живот имат съответни функции на разпределение $G_0(t)$ и $G_1(t)$. В Теорема J.2 са намерени уравнения за

в.п.ф.на мутантите, откъдето се получават вероятностите за израждане, а в Теорема J.3 се изследва времето до появата на първи мутант. В Глава 11 е показано, че мутантите, нормирани с математическото очакване, клонят слабо към случайна величина, за Лапласовата трансформация на която е получено интегрално уравнение (Теорема K.4). В Теорема K.5 е получено интегрално уравнение за една интересна съвместна вероятност „да няма успешен мутант до момент t , а клетките от тип 1 да се изродили“. В последните три параграфа са намерени интересни апроксимации и примери, онагледени и с графики, които показват, че развитата теория допуска наистина реални приложения.

Накрая да отбележим, че всички тези оригинални научни приноси в ТРП са получени чрез сериозни изследвания, които изискват задълбочено познаване на стохастичната същност на процесите и съответно развитата теория. От друга страна авторката е налязла дълбоко в медико-биологичните проблеми на две нематематически области като епидемиологията и раковите изследвания, които са породили нови математически задачи, за които са намерени успешни решения и приложения.

4. Бележки и препоръки.

Освен посочените по-горе забележки, биха могли да се посочат още някои очевидно поправими грешки и недостатъци, които обаче не затрудняват сериозно читателя. Например, в доказателството на Теорема K.5 би било по-правилно да се напише $\{\tau \in (y, y+dy)\}$ вместо $\{\tau = y\}$.

Имам непосредствени отлични впечатления от докладите на дисертантката пред Националния семинар по Стохастика и редица международни конференции.

5. Научни публикации, апробация, авторска справка.

От общия списък с 62 публикации в дисертацията се използват 13, които са подробно представени в Глава 12 на Автореферата и са излезли от печат. От последните, 5 статии са публикувани в престижни международни списания с висок импакт-фактор: J.Appl.Prob. (2010), Bernoulli (2014), Stochastic Models (2005), Comp.Stat.Dat.Anal. (2017), Comp.Math.Appl. (2012), Front.Psychiatry (2010), а 4 статии – в престижната поредица Lecture Notes in Statistics, Springer (2016 – 2, 2010, 1996). Освен това 1 работа е излязла в CRABS (2009) и 2 в Proc.Spring Conf. UMB (2011, 2002). Четири от статиите са самостоятелни, а другите са със съавтори от Англия, Германия, Испания и България, в които тя има, ако не водещ, то поне равноправен

характер. Отделно е приложен списък с 69 цитирания. Приложен е внушителен списък от международни конференции и семинари, където са докладвани работите от дисертацията. Авторската справка правилно отразява основните приноси в дисертацията.

Без съмнение научната продукция във връзка с дисертацията надхвърля минималните научни и научно-метрични изисквания съгласно правилника на ФМИ - СУ.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Както вече бе отбелязано, представената дисертация има съществени теоретични приноси в ТРП, които, от една страна, са произлезли от естественото развитие на теорията, а от друга страна, са възникнали при моделиране на реални феномени, като тези резултати след това успешно се прилагат извън математиката, в такива важни области като епидемиологията и раковите изследвания.

Представената дисертация би могла да бъде оформена като монография в областта на Стохастиката, където умело се съчетават оригинални теоретични изследвания върху нови модели със сериозни приложения.

Всички тези резултати са публикувани в престижни издания с висок импакт фактор и имат сериозно международно признание като са докладвани на редица престижни международни конференции и симпозиуми (някои по покана и като пленарни доклади).

Всичко това дава пълно основание да заключим, че са налице всички условия от ЗРАСРБ и неговия правилник, както и този на ФМИ-СУ, които се прилагат за получаване на научната степен „Доктор на науките“ по съответната специалност. Ето защо определено предлагам на почитаемото жури да оцени подобаващо високо представения дисертационен труд, а на неговата авторка **д-р Марусия Никифорова Божкова** да бъде присъдена научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в Област 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление 4.5. Математика, Научна специалност „Теория на вероятностите и Математическа статистика“.

26.02.2018

Рецензент:


/професор д-р Николай М. Янев/