

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ “СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ”

ФАКУЛТЕТ ПО МАТЕМАТИКА И ИНФОРМАТИКА

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

НА ДИСЕРТАЦИЯ ЗА НАУЧНА СТЕПЕН
ДОКТОР НА НАУКИТЕ
НАПРАВЛЕНИЕ 4.5 МАТЕМАТИКА

МОДЕЛИ НА РАЗКЛОНЯВАЩИ СЕ ПРОЦЕСИ И ПРИЛОЖЕНИЯ В ЕПИДЕМИОЛОГИЯТА И РАКОВИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

проф. д-р Марусия Никифорова Божкова

гр. София, 2017

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на 11.12.2017 г. на разширено заседание на катедра „Вероятности, операционни изследвания и статистика“ (ВОИС) при Факултет по математика и информатика на Софийския университет „Св. Климент Охридски“, с разширение, назначено със заповед РД No 38 – 723 от 1.12.2017 г. на Ректора на Софийския университет „Св. Климент Охридски“.

Научно жури:

Външни членове:

1. Проф. дмн Николай Янев, пенсионер ИМИ–БАН,
2. Проф. дмн Косто Митов, ВВУ „Васил Левски“,
3. Проф. дмн Любен Мутафчиев, пенсионер АУ в Благоевград,
4. Проф. дмн Евгения Стоименова, ИИКТ–БАН и ИМИ–БАН,
5. Доц. дмн Младен Савов, ИМИ–БАН,

Вътрешни членове:

6. Доц. д-р Дончо Дончев, катедра ВОИС, ФМИ,
7. Доц. д-р Весела Стоименова, катедра ВОИС, ФМИ.

Автор: *Марусия Никифорова Божкова*

Заглавие: *Модели на разклоняващи се процеси и приложения в епидемиологията и раковите изследвания*

Дисертационният труд е на английски език и съдържа 172 стр., от които 9 страници библиография, включваща 143 заглавия.

Дисертантът работи като професор във Факултет по математика и информатика на Софийския университет „Св. Климент Охридски“. Изследванията са извършени във Факултета по математика и информатика на Софийския университет „Св. Климент Охридски“, Института по математика и информатика при БАН, University of Extremadura и Westfälische Wilhelms-Universität Muenster.

Съдържание

Увод	7
I Неразложими разклоняващи се процеси (РП)	13
1 Многотипови РПБХ с имиграция	14
1 Увод	14
2 Дефиниции и означения	14
3 Интегрални уравнения	17
4 Предварителни резултати	19
5 Гранични теореми	21
2 ЗГЧ за докритични РПБХ с имиграция	23
1 Увод и дефиниции	23
2 Сходимост по вероятност (ЗГЧ)	25
3 ЗГЧ и ЦГТ за докритични РПБХ и РПГУ	26
1 Увод	26
2 Резултати	27
4 ЗГЧ чрез теория на възстановяването	31
1 Увод	31
2 Основни резултати	33

II	РП в епидемиологията	37
5	РП с непрекъснато време	38
1	Увод	38
2	Свойства на времето до израждане	39
3	Приложение при моделиране на епидемии	41
4	Време до затихване на епидемичен взрив	42
5	Определяне на ваксинационни стратегии	43
6	РП на Севастьянов в епидемиологията	45
1	Увод	45
2	Модел на разпространение на епидемии	46
3	Време на израждане на епидемичен процес	47
4	Ваксинация, базирана на средното	48
7	Бейсово оценяване на средното	50
1	РП на Биенеме-Галтън-Уотсън	50
2	Общ брой индивиди в РПБГУ	52
3	Бейсово оценяване	54
8	РП на Кръмп–Мод–Ягерс (РПКМЯ)	56
1	Увод	56
2	Модел и coupling конструкция	57
3	Монотонност и непрекъснатост	60
3.1	Монотонност и непрекъснатост на ф.р. на $f(Z_\alpha)$	61
9	Общ брой индивиди за РП на Кръмп–Мод–Ягерс	66
1	Увод	66
2	Монотонност и непрекъснатост	67
III	Модели на РП в раковите изследвания	70
10	Двухтипов разложим РПБХ	71
1	Увод	71
2	Дефиниция на модела	73
3	Основни резултати	74
3.1	Основни интегрални уравнения	74
3.2	Мутации и вероятност за израждане	74

3.3	Време до възникване на “успешен мутант”	75
3.4	Риск от появяване на “успешен мутант”	76
11	РПБХ като модели на мутации	78
1	Увод	78
2	Означения, модел, интегрални уравнения	80
2.1	Сравнение с еднотипов РПБХ	80
3	Теоретични резултати	82
4	Апроксимация на интегралните уравнения	83
4.1	Апроксимация на $\mathbb{P}(T > t)$	83
4.2	Апроксимация на $\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)$	83
4.3	Апроксимация на функцията на смъртност	84
5	Достигане на високи нива	84
5.1	Оценка на $\mathbb{E}[T_x \mid T_x < \infty]$	84
12	Публикации на кандидата	87

Увод

Теорията на разклоняващите се процеси възниква от изучаването на човешките популации и тяхната съдба. Основният предмет обаче не е нито само изследването на биологични популации, такива като животни, бактерии или клетки, нито само на физически популации като разцепване на частици при неутронен транспорт. Съвременната теория на разклоняващите се процеси може да бъде използвана, за да отговори на въпроси за всяка идеализирана популация, където като цяло членовете на популацията създават нови групи себеподобни.

Вероятностната теория на разклоняващите се процеси възниква през втората половина на 19-ти век, с цел да даде отговор на проблема свързан с изчезването на фамилените линии на европейската аристокрация, според работите на Bienaymé [15] и Galton и Watson [45]. Според редица монографии, публикувани за тази теория и нейните приложения, изключителното им проучване действително е част от развитието на Теория на вероятностите и математическа статистика. Между тях бихме искали да посочим тези на Harris [60], Sevastyanov [118], Athreya и Ney [12], Jagers [67], Asmussen и Hering [10], Guttorp [50], Kimmel и Axelrod [74], Haccou, Jagers and Vatutin [52], Ahsanullah и Yanev [2], González et al. [46], книгата за студенти (на български език) върху класически (и някои модерни) модели на разклоняващи се процеси, публикувана от Slavtchova-Bojkova и N. Yanev [131] и обширния обзор на Mitov and Yanev [94], посветен на резултатите на българската школа по разклоняващите се процеси, основана от проф. Николай Янев.

I. J. Bienaymé [15] въвежда през 1845 г. първия модел на разклоняващи се процеси и години по-късно, през 1874 г., независимо от него, Галтън и Уотсън публикуват първата си работа върху такива процеси. Терминът “разклоняващи се процеси” е въведен от A.N. Kolmogorov

и Dmitriev [79], считани за основоположници на модерната теория на разклоняващите се процеси. Разклоняващият се модел, обикновено наричан процес на Bienaymé-Galton-Watson, е широко изследван и се прилага в разнобразни области като Биология, Епидемиология, Генетика, Медицина, за описание поведението на системи, чиито компоненти (клетки, частици, индивиди като цяло) се възпроизвеждат, трансформират и умират (виж Yanev and Yakovlev [139], [140], [138], Pakes [108], Devroye [33], G. Alsmeyer, C. Gutiérrez, and R. Martínez [8], Farrington and Grant [40] or Epps [36]).

Основната цел на този дисертационен труд е да представи някои оригинални и иновативни резултати в областта на теорията разклоняващите се процеси и е мотивирана от стохастично моделиране за целите на епидемиологията и раковите заболявания. Представените резултати са получени в периода 1996–2016 и публикувани в 13 статии, цитирани в библиографията с номера:

[6], [7], [19], [20], [47], [48], [49], [121], [122], [123], [125], [130], [132].

Съдържанието е организирано в три части. Всяка част е разделена на глави. Всяка глава е озаглавена като едноименната статия и за удобство на читателя тя започва с необходимите означения и предварителни стъпки, дори те вече са били използвани преди това.

Първа част е свързана с теоретичното изследване на клас от неразложими разклоняващи се процеси, в дискретно и непрекъснато време, с два вида имиграция – в състоянието нула и от тип на възстановяване. В Глава 1 се изследват разклоняващи се процеси, зависещи от възрастта на частиците, позволяващи два вида имиграция, т.е. в състоянието нула и друга според независимите и еднакво разпределени моменти на възстановяване на независим ергодичен процес на възстановяване. Разгледан е многотиповият случай, за който са установени асимптотичните свойства на моментите и са доказани гранични теореми в некритичните случаи с прилагане на аналитични методи. Тези резултати обобщават, както резултатите за разклоняващи се процеси в дискретно време, така и тези за еднотипови в непрекъснато време.

Целта на Глава 2 е да представи друг тип вероятно доказателство за сходимост по вероятност към константа на докритичните еднотипови разклоняващи се процес, зависещи от възрастта на частиците и допускащи два типа имиграция, т.е. един тип в състоянието нула и друг в съответствие с моментите на възстановяване на независим ергодичен процес на възстановяване. По-точно, доказаната сходимост по

вероятност е за нормирания с t процес към точно пресметнатата константа, зависеща само от първите и вторите факториални моменти на индивидуалните характеристики на процеса.

В Глава 3 се доказва силен закон за големите числа и централна гранична теорема за докритичните еднотипови процеси на Белман–Харис с два типа имиграция – в нулата и от възстановяващ се тип. Подобни изводи се получават за техните дискретни аналози (продължителността на живот на индивида е единица), наречени разклоняващи се процеси на Галтън–Уотсън с два типа имиграция от същия тип, както в Глава 2. Подходът се основава на теорията на регенериращите процеси, теорията на възстановяването и мерките за заетост (occupation measures) и е съвсем различен от този в по-ранните работи по тази тематика, използващи аналитични средства.

Глава 4 завършва изследването на разклоняващите се процеси на Белман–Харис с два типа имиграция, обобщавайки сходимостта по вероятност за p -типите процеси ($p > 1$) с методите, развити в Глава 3 за еднотипови процеси.

Резултатите от тази част са публикувани в [121], [122], [7], [123].

Изследването на стохастичната монотонност и непрекъснатост на времето на израждане на разклоняващ се процес на Белман–Харис и Севастьянов в зависимост от техните репродуктивни закони е представено в Част II. Освен това приложението му е показано в епидемиологичен контекст. Получен е оптимален критерий за установяване на процента на податливите (susceptible) индивиди в дадена популация, които трябва да бъдат ваксинирани, за да се елиминира дадено инфекциозно заболяване. Първо разпространението на инфекцията се моделира чрез разклоняващ се процес на на Белман–Харис и чрез симулационен метод се определя оптималната политика за ваксиниране (Глава 5).

След това в Глава 6 се разглежда разклоняващ се процес на Севастьянов, в който потомството зависи от възрастта на частиците, описващ огнища на инфекциозна болест с инкубационен период. Основната цел е отново да се определи оптималната пропорция на податливите индивиди, които да бъдат ваксинирани, за да се елиминира епидемията, но чрез по-подходящ модел, който отчита възможността за различна степен на заразяване през инфекциозния период. За тази цел са изучени свойствата стохастична монотонност и непрекъснатост на времето до изчезване на инфекцията, в зависимост от дела на ваксинираните индивиди сред населението. От тези резултати предлагаме стратегия за

ваксинация въз основа на средната стойност на времето за оцеляване на инфекцията. И накрая, чрез симулационен метод, се определя оптималното ниво на ваксиниране и като илюстрация анализираме данните от огнища на разпространение на птичи грип във Виетнам в края на 2006 г.

Обикновено няма пълна информация за разпространението на дадена епидемия – не знаем броя на заразените от всеки инфектиран индивид. Комбинацията от разклоняващи се модели и Бейсови методи ни позволява да оценим основното репродуктивно число в епидемичен контекст, използвайки реални данни за наблюдаваните случаи, събрани от институциите за контрол на общественото здраве. В Глава 7 се прилага Бейсовия подход за оценка на основното репродуктивно число по един и същ набор от данни за разпространението на паротит в България при различни разпределения на потомството. Предполага се, че разпределението на потомството на разклоняващия се процес принадлежи към семейството на обобщените разпределения от тип степенен ред, което обхваща доста широк клас дискретни разпределения, включително биномното, Пуасоновото и геометричното. Оказва се, че в този клас разпределения сме в състояние да получим точно разпределението на общото потомство на разклоняващия се процес на Биенеме–Галтън–Уотсън, което е необходимо за оценка на средното поколение. Намерени са както точкови, така и интервални оценки за средното на потомството, прилагайки Бейсовия подход чрез симулиране на разпределението на последното, използвайки алгоритъма на Metropolis – Hastings. Алгоритъмът се изпълнява в средата за статистически изчисления R, версия 2.11.1 (виж R [112] Core Team).

Глава 8 се отнася до разклоняващите се процеси на Кръмп–Мод–Ягерс, описващи разпространението на епидемии в зависимост от процента на населението, което е ваксинирано. Ражданията в разклоняващия се процес на Кръмп–Мод–Ягерс се анулират независимо с вероятност, зависима от времето, изразена чрез частта от населението, което е ваксинирано. Резултатите за стохастична монотонност и непрекъснатост за широк клас от функции (напр. времето на израждане, общ брой раждания през цялото време и до определен момент и др.), дефинирани върху траекториите на такъв разклоняващ се процес се доказват, като се използват аргументи, водещи до оптимални ваксинационни схеми за контрол на съответните характеристики (например продължителност и окончателен размер) на епидемичните огнища. Теорията е илюстрира-

на от приложения за контрол на продължителността на епидемиите от паротит в България.

Резултатите от тази част са публикувани в [6], [19], [20], [47], [48], [49], [130].

В глава 9 се разглежда използването на ваксинационни схеми за борба с епидемията чрез използване на общия брой инфектирани индивиди. По-специално, свойствата монотонност и непрекъснатост на общото потомство на разклоняващия се процес на Кръмп–Мод–Ягерс се установяват в зависимост от нивото на ваксинация. В допълнение, се предлагат оптимални политики за ваксиниране, основаващи се на средното и квантилите на разпределението на общия брой на заразените лица. И накрая, как да се прилага предложената методология в реални ситуации е показано чрез симулационен пример, мотивиран от избухването на грипния вирус сред населението на Индонезия.

Част III съдържа резултати, свързани с моделирането на рака чрез модели на разложими разклоняващи се процеси. Освен получените теоретични резултати са разработени и съответните алгоритми и числени и симулационни кодове, за да покажат значението на разпределението на времето на живот на клетките за риска от избягване на по-нататъшното развитие на рака. В глава 10 е въведен специален нов клас разклоняващи се процеси с два типа клетки и в непрекъснато време за моделиране динамиката на броя на различните видове клетки, което се дължи на малкото репродуктивно средно (по-малко от 1) на потомството на клетките, поради което тези популации са обречени да изчезнат. Въпреки това, появата на мутации, възникващи по време на процеса на възпроизвеждане, може да доведе до пораждање на нов вид клетки, които могат да избегнат изчезване. Това е типична реална ситуация, когато се появяват метастази или разсейки след локалното елиминиране на раковия тумор по време на химиотерапията. Математически, ние пресмятаме броя на мутантите, водещи до повторно възникване на рака, както и техните моменти. Клетка от тип “мутант”, която може да доведе до началото на траектория (в контекста на разклоняващите се процеси), която ще позволи неограничено оцеляване, се нарича “успешен мутант”. Използвайки резултатите за вероятностните пораждащи функции на разклоняващите се процеси с един тип клетки, е получено разпределението на времето на чакане до появяването на “успешен мутант” в непрекъснато време. По принцип нашите теоретични и числени резултати имат за цел да разширят границите на използваните методи

от Serra и Nassou [117] за различни модели, въвеждащи мутации.

В Глава 11 е разработена методология, водеща до развитие на числени методи и свързаните с тях алгоритми за приближено решаване на интегрални уравнения, за да се оцени разпределението на времето на чакане до появяването на мутантна клетка, от която започва траектория, избягваща израждане. Числените пресмятания показват, че предложения апроксимационен алгоритъм разкрива съществени разлики с резултатите при дискретно време. В допълнение, за да се изучи времето, необходимо за достигането на високи нива на мутантната клетъчна популация, се предлага симулационен алгоритъм за непрекъснат разклоняващ се процес с два типа клетки. Двата различни изчислителни подхода, заедно с теоретичните изследвания, могат да бъдат приложени към различни видове рак с цел тяхното правилно лечение.

Резултатите от тази част са публикувани в [132], [125].

С чувство признателност искам да изразя своята дълбока благодарност към колегите, с които съм работила заедно през годините и които играят решаваща роля в моето формиране като математик и стохастик - на първо място на моя научен ръководител Проф. Николай Янев (Институт по математика и информатика при БАН), на Проф. Мигел Гонзалес и Проф. Родриго Мартинес (University of Extremadura, Spain), на Проф. Геролд Алсмайер (Muenster University, Germany) и на Проф. Франк Бол (Nottingham University, United Kingdom) за ползотворното сътрудничество.

Благодарна съм на колегите си от Катедра “Вероятности, операционни изследвания и статистика” на Факултета по математика и информатика на Софийския университет, където работя от почти 14 години за подкрепата и оказаното доверие и на моите колеги от Секция “Операционни изследвания, вероятности и статистика” в Института по математика и информатика при БАН за тяхното сътрудничество и силна математическа атмосфера през годините.

Също така съм изключително благодарна на моето семейство за подкрепата и търпението, проявени по време на написването на този труд.

Част I

Неразложими
разклоняващи се процеси
(РП)

Глава 1

Многотипови РПБХ с имиграция

1 Увод

Многотиповите разклоняващите се процеси на Белман–Харис (МРПБХ), заедно с дискретния си аналог – МРП на Биенеме–Галтърн–Уотсън (МРПБГУ) са изследвани от много автори. Отлични обзорни резултати се съдържат в книгите на: Mode [96], Athreya и Ney [12], Севастьянов [118] и др. За първи път еднотипов РП със зависеща от състоянията на процеса имиграция се появява в работите на Foster [43] и Pakes' [102], [105]. В тези работи се изследва РП на Bienaymé-Galton-Watson с имиграция, когато броят на частиците е нула. Foster [43] изучава асимптотиката на вероятността за израждане и на първите два моменти и получава гранична теорема за разпределението на процесите при подходяща нормализация в критичния случай. По-късно аналогичен на този процес с непрекъснато време и в Марковския случай е изследван от Yamazato [143].

2 Дефиниции и означения

Прототип на разклоняващите се процеси, изследвани в тази глава е модела на РПБХ с имиграция в нулата и в моментите на възстановя-

ване на независим процес на възстановяване (РПБХОВ), дефиниран от Weiner [136].

Нека $p > 1$ е целочислена константа. За p -мерните вектори $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$, $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_p)$, $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1)$, $\mathbf{0} = (0, 0, \dots, 0)$, означаваме $\mathbf{x}\mathbf{y} = \sum_{i=1}^p x_i y_i$, $\mathbf{x}^{\mathbf{y}} = (x_1^{y_1}, x_2^{y_2}, \dots, x_p^{y_p})$ и $\mathbf{x} \geq \mathbf{y}$ или $\mathbf{x} > \mathbf{y}$, ако $x_i \geq y_i$ или $x_i > y_i$ за $1 \leq i \leq p$, съответно.

Нека $\{\mathbf{X}(t) = (X^{(1)}(t), \dots, X^{(p)}(t))\}_{t \geq 0}$ е p -мерен популационен процес, в който индивидите се размножават в съответствие с p -мерен (МР-ПБХОВ) и който допуска имиграционна компонента $\{\nu_i\}_{i \geq 1}$ от МРПБХО в моментите на възстановяване $\{\tau_i\}_{i \geq 1}$ на зададен процес на възстановяване.

Процесът $\mathbf{X}(t)$ представлява броя на индивидите от различните типове, съществуващи в момента t , $t > 0$, $\mathbf{X}(0) = \mathbf{0}$. Интервалите $T_1 = \tau_1, T_2 = \tau_2 - \tau_1, \dots$ между последователните имиграции са независими еднакво разпределени случайни величини (н.е.р.сл.в.) с обща функция на разпределение (ф.р.) $G_0(t)$ и са независими също и от размера на имиграцията.

Нека сл.в. $\{\nu_i\}_{i \geq 1}$ са н.е.р. с обща вероятностна пораждаща функция (в.п.ф.) $f_0(s)$. Многотипният p -мерен РПБХО $\{\mathbf{Z}(t) = (Z^{(1)}(t), \dots, Z^{(p)}(t))\}_{t \geq 0}$ се дефинира чрез вектора с компоненти разпределенията на времената на живот $\mathbf{G}(t) = (G^{(1)}(t), \dots, G^{(p)}(t))$, вектора от в.п.ф. на потомството на един индивид $\mathbf{h}(\mathbf{s}) = (h^{(1)}(\mathbf{s}), \dots, h^{(p)}(\mathbf{s}))$, векторната ф.р. $f(\mathbf{s})$ на случайните вектори $\{\mathbf{Y}_i = (Y_i^{(1)}, \dots, Y_i^{(p)})\}_{i \geq 1}$ на имигрантите в състоянието нула и ф.р. $K(t)$ на престоя на процеса $\{X_i\}_{i \geq 1}$ в състоянието 0, където $\mathbf{s} = (s_1, \dots, s_p)$.

Предполагаме, че $a = \int_0^\infty t dK(t) < \infty$.

Да напомним дефиницията на p -мерния МРПБХО, въведен от Mitov [89]:

$$\mathbf{Z}(t) = \mathbf{Z}_{N(t)+1}(t - S_{N(t)} - X_{N(t)+1}) \mathbb{I}_{\{S_{N(t)} + X_{N(t)+1} < t\}}, \quad \mathbf{Z}(0) = \mathbf{0}, \quad (\text{A.1})$$

където $\mathbf{Z}_i(t) = (Z_i^{(1)}(t), \dots, Z_i^{(p)}(t))$, $t > 0$, $\mathbf{Z}_i(0) = \mathbf{Y}_i$, $i \geq 1$, е p -мерния МРПБХ, с начален случаен вектор на индивидите в момента 0, чието време на живот се дефинира чрез ф.р. $G^{(k)}(t)$, $G^{(k)}(0+) = 0$ и в.п.ф. $h^{(k)}(\mathbf{s})$, $k = 1, \dots, p$ на потомството.

Както обикновено, нека $N(t) = \max\{n \geq 0 : S_n \leq t\}$ е броя на

възстановяванията до момента t на процеса на възстановяване $\{S_n\}_{n=0}^{\infty}$,
 $S_0 = 0, S_n = \sum_{i=1}^n U_i, U_i = X_i + \sigma_i$, където $\sigma_i = \inf\{t : \mathbf{Z}_i(t) = \mathbf{0}\}$.

Нека да отбележим, че процесът дефиниран с (A.1) допуска следната интерпретация: започвайки от начално състояние 0, процесът престоява случайно време X_i с ф.р. $K(t)$ в това състояние, след което случаен вектор \mathbf{Y}_i от имигранти от различните типове, разпределени в съответствие с в.п.ф. $f(\mathbf{s})$ се присъединява към популацията. По-нататъшната еволюция на индивидите е независима и в съответствие с вектора $\mathbf{G}(t)$ на времената на живот на индивидите и вектора $\mathbf{h}(\mathbf{s})$ на в.п.ф. на потомството. След което процесът попада в състоянието 0 след случаен период σ_i , зависещ от еволюцията на съставляящия го МРПБХ $\mathbf{Z}_i(t)$. И така развитието на процеса по-нататък може да се представи като повторение на такива н.е.р. цикли.

Slavtchova–Bojkova и Yanev [129] изследват горния модел в случая $p = 1$ и получават необходими и достатъчни условия за съществуването на гранични разпределения в некритичните случаи.

От дефиницията (A.1) p -мерния МПБХ0В $\mathbf{X}(t)$ има следното представяне:

$$\mathbf{X}(t) = \sum_{i=1}^{n(t)} \sum_{j=1}^{\nu_i} \mathbf{Z}_{ij}(t - \tau_i), \quad (\text{A.2})$$

където $\{\mathbf{Z}_{ij}(t)\}_{t \geq 0, i, j \geq 1}$ е множество от н.е.р. стохастични процеси, дефинирани над едно и също вероятностно пространство $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$, всеки разпределен както p -мерния МПБХ0 $\mathbf{Z}(t)$ и

$$n(t) = \max\{n : \tau_n \leq t\}. \quad (\text{A.3})$$

Означаваме:

$$m_{ij} = \frac{\partial h^{(i)}(\mathbf{1})}{\partial s_j}, \quad b_{ij}^k = \frac{\partial^2 h^{(k)}(\mathbf{1})}{\partial s_i \partial s_j},$$

$$\beta_i = \frac{\partial f(\mathbf{1})}{\partial s_i}, \quad n_{ij} = \frac{\partial^2 f(\mathbf{1})}{\partial s_i \partial s_j},$$

$$c'_0 = f'_0(1), \quad c''_0 = f''_0(1), \quad L(t) = \mathbb{P}\{X_i + \sigma_i \leq t\}, \quad \nu_0 = \int_0^{\infty} t dL(t), \quad \mu_0 = \int_0^{\infty} x dG_0(x),$$

$$\mu_i = \int_0^{\infty} x dG^{(i)}(x), \quad i, j, k = 1, \dots, p, \quad \mathbf{M} = \{m_{ij}\}_{1 \leq i, j \leq p},$$

$$H_{ij}(t) \equiv m_{ij} G^{(i)}(t), \quad \mathbf{H}(t) = \{H_{ij}\}_{1 \leq i, j \leq p}.$$

Нека $H_{ij}^{(n)}(t)$ е n -кратната конволюция на $H_{ij}(t)$, където рекурсивно, $H_{ij}^{(1)}(t) = H_{ij}(t)$, $H_{ij}^{(n)}(t) = \int_0^t \sum_{l=1}^p H_{il}^{(n-1)}(t-u) dH_{lj}(u)$, за $n \geq 1$ и $H_{ij}^{(0)}(t) = U(t)$, където $U(t) = 1, t \geq 0, U(t) = 0, t < 0$.

За да избегнем технически неточности в следващото изложение, ще направим следните предположения:

Предположения I.

- (i) $f_0(0) < 1, 0 < m_{ij} < \infty, 1 \leq i, j \leq p$;
- (ii) $G_0(0^+) = 0, G^{(i)}(0^+) = 0, 1 \leq i \leq p, \nu_0 < \infty, \mu_i < \infty, \mu_0 < \infty, \beta_i < \infty$;
- (iii) $\mathbf{h}(\mathbf{s})$ не е сингулярна;
- (iv) \mathbf{M} е строго положителна;
- (v) $G_0(t), G^{(i)}(t), 1 \leq i \leq p, K(t)$ и $L(t)$ не са аритметични разпределения.

Предположения II.

Малтусовият параметър α_0 съществува за p -мерния МПБХ $\{\hat{\mathbf{Z}}(t)\}$. Нека $\hat{\mathbf{M}}(t)$ е матрица, чийто (i, j) елемент е $m_{ij} \int_0^\infty e^{-\alpha_0 t} dG^{(i)}(t)$. Малтусовия параметър наричаме това число α_0 (единствено, ако съществува) такова, че максималната собствена стойност на матрицата $\hat{\mathbf{M}}(t)$ е равна на 1.

От Предположения I. следва, че матрицата \mathbf{M} има максимална собствена стойност ρ , която е положителна и проста и нека съответните ѝ ляв \mathbf{u} и десен \mathbf{v} собствени вектори са нормализирани така, че $(\mathbf{u}, \mathbf{1}) = (\mathbf{v}, \mathbf{u}) = 1$. Както е известно от класическата теория на РП, процеса $\{\mathbf{X}(t)\}_{t \geq 0}$ е надкритичен, критичен или докритичен, когато $\rho > 1, = 1$ или < 1 , съответно. Числото ρ се нарича Перонов корен на матрицата \mathbf{M} .

3 Интегрални уравнения

Да означим $\Phi(t, \mathbf{s}) = \mathbb{E} \mathbf{s}^{\mathbf{Z}(t)}, \Phi(0, \mathbf{s}) = 1, \Phi_0(t, \mathbf{s}) = \mathbb{E} \mathbf{s}^{\mathbf{X}(t)}, \Phi_0(0, \mathbf{s}) = 1, \Phi_0(t, \tau, \mathbf{s}_1, \mathbf{s}_2) = \mathbb{E} \{ \mathbf{s}_1^{\mathbf{X}(t)} \mathbf{s}_2^{\mathbf{X}(t+\tau)} \}, \tau \geq 0, \mathbf{F}(t, \mathbf{s}) = \mathbb{E} \mathbf{s}^{\hat{\mathbf{Z}}(t)} = (F_1(t, \mathbf{s}), \dots, F_p(t, \mathbf{s})), \mathbf{F}(0, \mathbf{s}) = \mathbf{s}$.

Известно е (виж например Sevastyanov [118]), че в.п.ф. $F_k(t, \mathbf{s}) = \mathbb{E} \{ \mathbf{s}^{\hat{\mathbf{Z}}_k(t)} | \hat{\mathbf{Z}}_k(0) = \mathbf{e}_k \}, (\mathbf{e}_k$ е p -мерен вектор, чийто k -та компонента е 1,

а останалите са нули), удовлетворяват следната система от интегрални уравнения:

$$\begin{aligned} F_k(t, \mathbf{s}) &= \int_0^t h^{(k)}(\mathbf{F}(t-u, \mathbf{s})) dG^{(k)}(u) + s_k(1 - G^{(k)}(t)), \\ F_k(0, \mathbf{s}) &= s_k, k = 1, \dots, p. \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

Не е трудно да се покаже, че в.п.ф. $\Phi_0(t, \mathbf{s})$ има представянето

$$\Phi_0(t, \mathbf{s}) = \int_0^t \Phi_0(t-u, \mathbf{s}) f_0(\Phi(t-u, \mathbf{s})) dG_0(u) + 1 - G_0(t), \quad (\text{A.5})$$

където в.п.ф. $\Phi(t, \mathbf{s})$, удовлетворява уравнението на възстановяване (виж Mitov [89])

$$\Phi(t, \mathbf{s}) = \int_0^t \Phi(t-u, \mathbf{s}) dL(u) + 1 - K(t) - L(t) + \int_0^t f(\mathbf{F}(t-u, \mathbf{s})) dK(u). \quad (\text{A.6})$$

Да въведем означения за моментите на процеса:

$$\begin{aligned} M_{01}^{(k)}(t) &= \left. \frac{\partial \Phi_0(t, \mathbf{s})}{\partial s_k} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} = \mathbb{E}X^{(k)}(t), \\ M_{02}^{(k,l)}(t) &= \left. \frac{\partial^2 \Phi_0(t, \mathbf{s})}{\partial s_k \partial s_l} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} = \mathbb{E}X^{(k)}(t)X^{(l)}(t), \\ M_1^{(k)}(t) &= \left. \frac{\partial \Phi(t, \mathbf{s})}{\partial s_k} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} = \mathbb{E}Z^{(k)}(t), \\ M_2^{(k,l)}(t) &= \left. \frac{\partial^2 \Phi(t, \mathbf{s})}{\partial s_k \partial s_l} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} = \mathbb{E}Z^{(k)}(t)Z^{(l)}(t), \\ M_{0n}^{(k)}(t) &= \left. \frac{\partial^n \Phi_0(t, \mathbf{s})}{\partial s_k^n} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} \equiv \mathbb{E}[X^{(k)}(t)]^n, \\ M_n^{(k)}(t) &= \left. \frac{\partial^n \Phi(t, \mathbf{s})}{\partial s_k^n} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} \equiv \mathbb{E}[Z^{(k)}(t)]^n, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{kn}^{(l)}(t) &= \left. \frac{\partial^n F_k(t, \mathbf{s})}{\partial s_l^n} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} \equiv \mathbb{E}[\hat{Z}_k^{(l)}(t)]^n, \\
B_m^{(k,l)}(t) &= \left. \frac{\partial^2 F_m(t, \mathbf{s})}{\partial s_k \partial s_l} \right|_{\mathbf{s}=\mathbf{1}} \equiv \mathbb{E}[\hat{Z}_m^{(k)} \hat{Z}_m^{(l)}], \\
N_0^{(k,l)}(t, \tau) &= \left. \frac{\partial^2 \Phi_0(t, \tau, \mathbf{s}_1, \mathbf{s}_2)}{\partial s_{1,k} \partial s_{2,l}} \right|_{\mathbf{s}_1=\mathbf{s}_2=\mathbf{1}} = \mathbb{E}X^{(k)}(t)X^{(l)}(t + \tau),
\end{aligned}$$

където с $\mathbb{E}[X^{(k)}(t)]^n$, $\mathbb{E}[Z^{(k)}(t)]^n$, $\mathbb{E}[\hat{Z}_k^{(l)}(t)]^n$, за опростяване на записа сме означили всъщност факториалните моменти от ред n .

4 Предварителни резултати

В този параграф представяме помощни резултати за асимптотичното поведение на моментите на p -типския МРПБХ0В, които освен че са интересни сами по себе си, играят ключова роля за доказването на гранични теореми в не критичните случаи.

І. Докритичен случай.

Лема А.1 Нека $\hat{\mathbf{Z}}_k(t)$ е векторът с компоненти броя на съществуващите по типове в момента t индивиди, при условие, че процесът започва в началото с един индивид от тип $k = 1, \dots, p$ в докритичен p -типос МРПБХ, удовлетворяващ Предположенията І и ІІ.

Тогава, ако $\int_0^\infty ye^{-n\alpha_0 y} dG^{(i)}(y) < \infty$, $\int_0^\infty ye^{-n\alpha_0 y} dG_0(y) < \infty$ и всички моменти на $h^{(k)}(\mathbf{s})$, $k = 1, \dots, p$ съществуват в $\mathbf{s} = \mathbf{1}$, за $n \geq 1$, то при $t \rightarrow \infty$ е изпълнено

$$A_{kn}^{(l)}(t) \sim \bar{A}_{kn}^{(l)} \exp^{\alpha_0 n t}, \quad (\text{А.7})$$

където $0 < \bar{A}_{kn}^{(l)} < \infty$.

Лема А.2 Нека $\mathbf{Z}(t)$ е векторът с компоненти броя на съществуващите по типове в момента t индивиди в докритичен p -типос МРПБХ0. Тогава, при предположенията на Лема А.1 и ако допълнително всички моменти на $h^{(k)}(\mathbf{s})$, $k = 1, \dots, p$ съществуват в $\mathbf{s} = \mathbf{1}$, за $n \geq 1$, то е изпълнено

$$M_n^{(k)}(t) \sim R_{kn} < \infty, \quad \text{при } t \rightarrow \infty,$$

където $0 < R_{kn} < \infty$ са точно пресметнати.

Асимптотиката на p -типов МРПБХ0В се установява в следващата теорема:

Теорема А.1 При предположенията на Лемми А.1 и А.2, ако допълнително всички моменти на $f_0(s)$ съществуват в $s = 1$, тогава

$$M_{0n}^{(k)}(t) \equiv \mathbb{E}[X^{(k)}(t)]^n = \frac{\partial^n \Phi_0(t, \mathbf{1})}{\partial s_k^n} \sim \{D_k t\}^n, \quad (\text{A.8})$$

$$M_{0n}^{(kl)}(t) \equiv \mathbb{E}[X^{(k)}(t)]^{n_1} [X^{(l)}(t)]^{n_2} = \frac{\partial^n \Phi_0(t, \mathbf{1})}{\partial s_k^{n_1} \partial s_l^{n_2}} \sim D_k^{n_1} D_l^{n_2} t^n, \quad (\text{A.9})$$

при $t \rightarrow \infty$, $n, n_1, n_2 \geq 1$, такива че $n_1 + n_2 = n$, където $0 < D_k < \infty$, $k, l = 1, \dots, p$ са точно пресметнати.

II. Надкритичен случай.

Теорема А.2 При Предположение I., ако Пероновият корен $\rho > 1$, тогава $\lim_{t \rightarrow \infty} M_{01}^{(k)}(t) \exp\{-\alpha_0 t\} = M_{01}^{(k)}$, където $\alpha_0 > 0$ е Малтусовия параметър,

$$M_{01}^{(k)} = \frac{c'_0 M_1^{(k)} \Delta(\alpha_0)}{1 - \Delta(\alpha_0)}, \quad \Delta(\lambda) = \mathbb{E}e^{-\lambda T_1}, \quad (\text{A.10})$$

$$M_1^{(k)} = \frac{\int_0^\infty e^{-\alpha_0 u} dK(u) \left[\sum_{l=1}^p \beta_l \bar{A}_{k1}^{(l)} \right]}{1 - \int_0^\infty e^{-\alpha_0 u} dL(u)}, \quad (\text{A.11})$$

$$\bar{A}_{k1}^{(l)} = \frac{u_k v_l \int_0^\infty e^{-\alpha_0 u} [1 - G^{(l)}(u)] du}{\sum_{k,l=1}^p M_{\alpha_0 k}^l u_k v_l}, \quad l, k = 1, \dots, p,$$

$$u M_{\alpha_0 k}^l = m_{kl} \int_0^\infty e^{-\alpha_0 u} dG^{(k)}(u).$$

Теорема А.3 Нека са изпълнени условията на Теорема А.2. Тогава, ако $b_{ij}^k < \infty$ и $n_{ij}^k < \infty$, $i, j, k = 1, \dots, p$, то следва, че $\lim_{t \rightarrow \infty} M_{02}^{(k)}(t)e^{-2\alpha_0 t} = M_{02}^{(k)}$, където

$$M_{02}^{(k)} = \frac{[c'_0 M_2^{(k)} + c''_0 [M_1^{(k)}]^2 + 2c'_0 M_{01}^{(k)} M_1^{(k)}] \int_0^\infty e^{-2\alpha_0 u} dG_0(u)}{1 - \int_0^\infty e^{-2\alpha_0 u} dG_0(u)}, \quad (\text{A.12})$$

$M_2^{(k)} = \lim_{t \rightarrow \infty} M_2^{(k)}(t)e^{-2\alpha_0 t}$, $M_{01}^{(k)}$, $M_1^{(k)}$ са дефинирани в (А.10) и (А.11), съответно.

Теорема А.4 Нека са изпълнени условията на Теорема А.3. Тогава покомпонентно е в сила: $N_0^{(k)}(t, \tau) = e^{\alpha_0(2t+\tau)} M_{02}^{(k)}(1+o(1))$, равномерно по $\tau \geq 0$, където $M_{02}^{(k)}$ е дефинирана в (А.12).

5 Гранични теореми

Теорема А.5 Нека са изпълнени условията на Теорема А.1. Тогава при $t \rightarrow \infty$ е изпълнено

$$X^{(k)}(t)/t \xrightarrow{\mathbb{P}} D_k, k = 1, \dots, p.$$

Интересно е да отбележим, че докато за докритични МРПБХ (виж Slavtchova [120]), както и за МРПБХВ (виж Kaplan [71]) съществува стационарно гранично разпределение, тук получаваме сходимост по вероятност към вектор, чиито компоненти не са случайни.

Теорема А.6 Нека са изпълнени условията на Теорема А.4.

(i) Тогава процесът $\mathbf{W}(t) = \mathbf{X}(t)/e^{\alpha_0 t}$ е сходящ в средно-квадратичен смисъл към положителен случаен вектор $\mathbf{W} = (W_1, \dots, W_p)$, чиято Лапласова трансформация (ЛТ) $\varphi(\mathbf{y}) = \mathbb{E}e^{-\mathbf{y}\mathbf{W}}$, $\mathbf{y} \geq \mathbf{0}$ удовлетворява уравнението:

$$\varphi(\mathbf{y}) = \int_0^\infty \varphi(\mathbf{y}e^{-\alpha_0 u}) f_0(\psi(\mathbf{y}e^{-\alpha_0 u})) dG_0(u), \quad (\text{A.13})$$

и $\psi(\mathbf{y})$ е единствено решение на уравнението

$$\psi(\mathbf{y}) = \int_0^\infty \psi(\mathbf{y}e^{-\alpha_0 u})dL(u) + \int_0^\infty f(\theta(\mathbf{y}e^{-\alpha_0 u}))dK(u) - f(\mathbf{q}),$$

където $\mathbf{q} = (q_1, \dots, q_p)$, $q_k = \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{P}\{\hat{\mathbf{Z}}_k(t) = \mathbf{0} | \hat{\mathbf{Z}}_k(0) = \mathbf{e}_k\}$ и $\theta(\mathbf{y}) = (\theta_1(\mathbf{y}), \dots, \theta_p(\mathbf{y}))$ има компоненти $\theta_i(u)$, $1 \leq i \leq p$, удовлетворяващи интегралните уравнения:

$$\theta_i(u) = \int_0^\infty h^{(i)}(\theta_1(ue^{-\alpha_0 t}), \dots, \theta_p(ue^{-\alpha_0 t}))dG^{(i)}(t), \quad i = 1, \dots, p.$$

(ii) Освен това,

$$\mathbb{E}W^{(l)} = M_{01}^{(l)} \quad \text{Var}[W^{(l)}] = M_{02}^{(l)} - [M_{01}^{(l)}]^2.$$

(iii) Също така, съществува скаларна сл.в. w такава, че $\mathbf{W} = w\mathbf{u}$ почти сигурно (п.с.) и

$$\mathbb{E}w = d = \frac{(\sum_{l=1}^p \beta_l v_l) (\int_0^\infty e^{-\alpha_0 u} dG_0(u)) (\int_0^\infty e^{-\alpha_0 u} dK(u))}{(1 - \int_0^\infty e^{-\alpha_0 u} dL(u)) (\sum_{k,l=1}^p M_{\alpha_0 k}^l u_k v_l)},$$

където \mathbf{u} и \mathbf{v} са ляв и десен собствени вектори на матрицата $\hat{\mathbf{M}}$, съответно.

Теорема А.7 Нека са изпълнени условията на Теорема А.4 и допълнително

$$\int_0^\infty \mathbb{E}[\hat{\mathbf{Z}}_i(t)/e^{\alpha_0 t} - \hat{\mathbf{W}}_i]^2 dt < \infty. \quad (\text{A.14})$$

Тогава п.с.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{W}(t) = \mathbf{W}.$$

Глава 2

ЗГЧ за докритични РПБХ с имиграция

1 Увод и дефиниции

В тази глава ще представим друг метод чрез теория на възстановяването за установяване на закон за големите числа за класа на РПБХ с два типа имиграция, който отслабва изискването за съществуване на моменти от произволен ред на разпределенията на индивидите и двата типа имиграция. Разгледан е еднотиповия РПБХОВ. За яснота ще дадем отново неформална дефиниция.

Нека да разгледаме следния популационен процес $\{X(t)\}_{t \geq 0}$. В случайните моменти τ_k , $k = 1, 2, \dots$, случаен брой индивиди се присъединява към популцията. С всеки индивид пристигнал в момента τ_k се поставя началото един РПБХ $\{Z(t)\}_{t \geq 0}$. Процесът $X(t)$ означава броя на индивидите съществуващи в момента t и този процес ще наричаме РПБХОВ.

Интервалите между последователните моменти на имигриране $T_1 = \tau_1, T_2 = \tau_2 - \tau_1, \dots$ и броят на имигрантите ν_1, ν_2, \dots , предполагаме, че са взаимно н.е.р.сл.в. Сл. в. T_k имат една и съща ф.р. $G_0(t)$ и сл. в. ν_k са дефинирани чрез в.п.ф. $f_0(s)$. РПБХ $\{Z(t)\}_{t \geq 0}$ се дефинира чрез разпределението на времето на живот на индивидите $G(t)$, в.п.ф. на потомството от един индивид $h(s)$, в.п.ф. $f(s)$ на случайния брой

имигранти Y_i в състоянието 0 и ф.р. $K(t)$ на престоя X_i в състоянието нула. Предполагаме, че $\int_0^\infty tdK(t) < \infty$.

Тогава РПБХ0 се дефинира по следния начин (виж Mitov and Yanev [92]):

$$Z(t) = Z_{N(t)+1}(t - \xi(t))\mathbb{I}_{\{\xi(t) < t\}}, \xi(t) = S_{N(t)} + X_{N(t)+1}, Z(0) = 0, \quad (\text{B.1})$$

където $\{Z_i(t)\}$ са независими РПБХ с начален брой Y_i частици, $N(t) = \max\{n \geq 0 : S_n \leq t\}$, $S_0 = 0$, $S_n = \sum_{i=1}^n U_i$, $U_i = X_i + \sigma_i$, $\sigma_i = \inf\{t : Z_i(t) = 0\}$ и $\mathbb{I}_{\{\cdot\}}$ е индикаторната функция.

Да въведем следните означения за в.п.ф. на локалните характеристики на процеса:

$$f(s) = \mathbb{E}s^{Y_1} = \sum_{k=1}^{\infty} f_k s^k, \quad h(s) = \sum_{k=0}^{\infty} p_k s^k, \quad f_0(s) = \mathbb{E}s^{\nu_1} = \sum_{k=0}^{\infty} q_k s^k.$$

Нека допуснем, че

$$0 < A = h'(1) < \infty, \quad m = f'(1) < \infty, \quad m_0 = f_0'(1) < \infty, \quad (\text{B.2})$$

$$G(t), G_0(t) \text{ и } K(t) \text{ са неаритметични,} \quad (\text{B.3})$$

$$0 < B = h''(1) < \infty, \quad n = f''(1) < \infty, \quad f_0''(1) = b_2 < \infty, \quad (\text{B.4})$$

$$r = \int_0^\infty xdG(x) < \infty, \tilde{a} = \int_0^\infty xdK(x) < \infty, r_0 = \int_0^\infty xdG_0(x) < \infty \quad (\text{B.5})$$

Да отбележим, че $L(t) = \mathbb{P}\{X_i + \sigma_i \leq t\}$ е неаритметично разпределение с $L(0) = 0$ и да означим с $\mu = \int_0^\infty tdL(t)$.

В критичния случай за първи път РПБХ0В са изследвани от Weiner [136]. След това Slavtchova-Bojkova и Yanev [126], [127] разглеждат модела $X(t)$ с два типа имиграция в не критичните случаи и получават необходими и достатъчни условия за съществуване на стационарно гранично разпределение. Резултатите се получават при условие за съществуване на моменти от по-висок ред ($n > 2$) на индивидуалните характеристики на процесите.

2 Сходимость по вероятности (ЗГЧ)

Теорема В.1 Нека са изпълнени условията (В.2) – (В.5). Ако $A < 1$, то

$$\frac{X(t)}{t} \xrightarrow{\mathbb{P}} c,$$

при $t \rightarrow \infty$, където $c = m_0 r / (1 - A) \mu r_0$.

Глава 3

ЗГЧ и ЦГТ за докритични РПБХ и РПГУ

1 Увод

Както е известно от Mitov и Yanev [92], РПБХО $(Z(t))_{t \geq 0}$ е РП в непрекъснато време и със зависимост от възрастта на индивидите, чиито параметри са индивидуалните ф.р. $G(t)$ на времето на живот с $G(0+) = 0$, $(p_j)_{j \geq 0}$ с в.п.ф. $f(s)$, разпределението на случайния брой имигранти $(g_j)_{j \geq 0}$ с в.п.ф. $g(s)$, и разпределението D на времето на чакане след поредния момент на попадане в нулата и преди появата на нови имигранти. Дискретният вариант $(Z(n))_{n \geq 0}$, където $t \in [0, \infty)$ е заменено с $n \in \mathbb{N}_0$ и $G = \delta_1$ (мярката на Дирак в 1) и D е разпределение върху \mathbb{N}_0 , ще наричаме РП на Биенеме–Галтън–Уотсън с имиграция в нулата (РПБГУ0). За да разширим предишния модел с допълнителна имиграция в моменти на възстановяване нека $Z_{ij} = (Z_{ij}(t))_{t \geq 0}$ за $i \geq 0, j \geq 1$ са независими РПБХО с един индивид в началото на процеса и същите параметри, както $(Z(t))_{t \geq 0}$. Нека $(\sigma_n)_{n \geq 0}$ е процес на възстановяване без закъснение с разпределение на нарастванията F и $(Y_n)_{n \geq 1}$ е редица от целочислени н.е.р.сл.в. с разпределение $(h_j)_{j \geq 0}$ и в.п.ф. $\bar{h}(s)$. Сл. в. Y_n предполагаме, че означават броя на имигрантите в моментите σ_n . Нека сл.в. Y_0 да означава началния случаен брой на индивидите в разглежданата популация. Предполага се, че $(\sigma_n)_{n \geq 0}, (Y_n)_{n \geq 1}, Y_0$ и всички

Z_{ij} са взаимно независими.

Тогава РПБХ0В $(X(t))_{t \geq 0}$ се дефинира като:

$$X(t) \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{i=0}^{N(t)} Z_i(t - \sigma_i), \quad t \geq 0, \quad (\text{C.1})$$

където $Z_i(t) \stackrel{\text{def}}{=} 0$ за $t < 0$, $N(t) \stackrel{\text{def}}{=} \sup\{n \geq 0 : \sigma_n \leq t\}$ и

$$Z_i(t) \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{j=1}^{Y_i} Z_{ij}(t), \quad t \geq 0, \quad (\text{C.2})$$

е РПБХ0 с Y_i прародители. Неговият дискретен вариант, където Z_i са РПБГУ0 и $(\sigma_n)_{n \geq 0}$ образуват дискретен процес на възстановяване, се нарича РПБГУ0В.

2 Резултати

За да се формулират получените резултати са необходими следните означения.

Нека $(Z(t))_{t \geq 0}$ е РПБХ0 (или РПБГУ0 с $t \in \mathbb{N}_0$), както са описани в Увода. Дефинираме

$$m \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{k \geq 1} kp_k = f'(1), \quad m_G \stackrel{\text{def}}{=} \int_0^\infty t G(dt),$$

и подобно m_F и m_D . Нека p -те моменти на $(p_k)_{k \geq 0}$, G , F , D означим с m_p , $m_{G,p}$, $m_{F,p}$ и $m_{D,p}$, съответно. Да положим $\mathbb{P}_k \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{P}(\cdot | Z(0) = k)$ за $k \geq 0$ и $\mathbb{P}^* \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{k \geq 0} g_k \mathbb{P}_k$, така че началното разпределение на $(Z(t))_{t \geq 0}$ при мярката \mathbb{P}^* е $(g_k)_{k \geq 0}$. Ще означаваме само \mathbb{P} в твърденията, когато разпределението на $Z(0)$ няма значение. Нека T_1 е първия момент на израждане на $(Z(t))_{t \geq 0}$ след 0, дефиниран чрез

$$T_1 \stackrel{\text{def}}{=} \inf\{t > 0 : Z(t-) > 0 \text{ и } Z(t) = 0\}$$

в непрекъснато време (и като $\inf\{n \geq 1 : Z(n) = 0\}$ в дискретно време).

Да отбележим, че при всяка \mathbb{P}_k , $k \geq 1$, $(\hat{Z}(t))_{t \geq 0} \stackrel{\text{def}}{=} (Z(t)\mathbb{1}_{\{T_1 > t\}})_{t \geq 0}$ е

обикновен РПБХ с разпределение на времето на живот G (или РПБГУ с $G = \delta_1$), разпределение на потомството $(p_j)_{j \geq 0}$ и време за/до израждане T_1 , което има крайно очакване при всяка мярка \mathbb{P}_k .

Нека $\Phi(s, t) \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{E}_1 s^{\hat{Z}(t)}$ е в.п.ф. на $\hat{Z}(t)$ при \mathbb{P}_1 и $m(t) \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{E}_1 \hat{Z}(t)$ при $t \geq 0$. Нека $\Lambda(t) \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{E}^* Z(t)$ и $\Lambda_2(t) = \mathbb{E}^* Z(t)^2$ за $t \geq 0$. Преминавайки към процеса $(X(t))_{t \geq 0}$ дефиниран в (С.1) полагаме $Z(t) \stackrel{\text{def}}{=} Z_0(t)$ за $t \geq 0$ и запазваме предишните означения.

Предложение С.1 *Нека $(Z(t))_{t \geq 0}$ е докритичен РПБХ0 с произволно разпределение на прародителя, $g'(1) < \infty$ и $m_G < \infty$. Предполагаме, че $m_D < \infty$ и че конволюцията $G * D$ е неаритметична. Тогава $Z(t) \xrightarrow{d} Z(\infty)$, $t \rightarrow \infty$, за целочислена сл.в. $Z(\infty)$ такава, че*

$$\mathbb{P}(Z(\infty) = n) = \begin{cases} \frac{m_D}{\beta}, & \text{ако } n = 0, \\ \frac{1}{\beta} \int_0^\infty \mathbb{P}^*(\hat{Z}(t) = n) dt, & \text{ако } n \geq 1, \end{cases} \quad (\text{С.3})$$

където $\beta \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{E}^* T_1 + m_D$ е крайно. Сл. в. $Z(\infty)$ има в.п.ф.

$$\Phi(s, \infty) = \frac{m_D}{\beta} + \frac{1}{\beta} \int_0^\infty \left(g(\Phi(s, t)) - g(\Phi(0, t)) \right) dt \quad (\text{С.4})$$

и средно $\Lambda(\infty)$

$$\Lambda(\infty) = \frac{g'(1)m_G}{(1-m)\beta}. \quad (\text{С.5})$$

При това,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}_k Z(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \Lambda(t) = \Lambda(\infty) \quad (\text{С.6})$$

за всяко $k \geq 0$. Ако $f''(1)$, $m_{G,2}$ и $m_{D,2}$ са крайни, тогава също

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}_k Z(t)^2 = \lim_{t \rightarrow \infty} \Lambda_2(t) = \Lambda_2(\infty) \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{E} Z(\infty)^2 \quad (\text{С.7})$$

е изпълнено за всяко $k \geq 0$ и

$$\Lambda_2(\infty) = \frac{g'(1)m_G}{(1-m)\beta} + \frac{1}{\beta} \left(\frac{g'(1)f''(1)}{1-m} + g''(1) \right) \int_0^\infty m(t)^2 dt < \infty. \quad (\text{С.8})$$

Теорема С.1 Нека $(X(t))_{t \geq 0}$ е докритичен РПБХ0В с произволно разпределение на прародителя, $g'(1) < \infty$, $h'(1) < \infty$ и $m_G < \infty$. Да предположим също $m_F < \infty$, $m_D < \infty$, и че $G * D$ е неаритметично. Тогава

$$\frac{X(t)}{t} \xrightarrow{\mathbb{P}} \frac{g'(1)h'(1)m_G}{(1-m)m_F\beta}, \quad t \rightarrow \infty. \quad (\text{C.9})$$

Теорема С.2 Нека $(X(t))_{t \geq 0}$ е докритичен РПБХ0В с произволно разпределение на прародителя, $g'(1) < \infty$, $f''(1) < \infty$, $h''(1) < \infty$ и $m_{G,2} < \infty$. Нека също $m_F < \infty$, $m_{D,2} < \infty$, и поне едната от ф. р. G или D да е непрекъсната. Тогава

$$\frac{X(t) - (N(t) + 1)h'(1)\Lambda(\infty)}{t^{1/2}} \xrightarrow{d} N(0, m_F\Xi(\infty)^2) \quad (\text{C.10})$$

където

$$\Xi(\infty)^2 \stackrel{\text{def}}{=} (h''(1) - h'(1)^2)\Lambda(\infty)^2 + h'(1)(\Lambda_2(\infty) - \Lambda(\infty)^2) \quad (\text{C.11})$$

означава вариацията на $Z^*(\infty)$, граничната сл. в., дефинирана чрез

$$Z_i(t) \xrightarrow{d} Z^*(\infty) \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{j=1}^Y Z^j(\infty), \quad t \rightarrow \infty, \quad (\text{C.12})$$

където $Z^j(\infty)$ са н.е.р. копия на $Z(\infty)$, където $Z_{ij}(t) \xrightarrow{d} Z(\infty)$.

Следващите три твърдения са дискретен аналог на горе-изложените за РПБГУ0В.

Предложение С.2 Нека $(Z(k))_{k \geq 0}$ е докритичен РПБГУ0 с произволно разпределение на прародителя $g'(1) < \infty$. Нека също $m_D < \infty$ и $G * D = \delta_1 * D$ е аритметично с период 1. Тогава $Z(k) \xrightarrow{d} Z(\infty)$, $t \rightarrow \infty$, където целочислената сл. в. $Z(\infty)$ удовлетворява

$$\mathbb{P}(Z(\infty) = n) = \begin{cases} \frac{m_D}{\beta}, & \text{ако } n = 0, \\ \frac{1}{\beta} \sum_{k \geq 0} \mathbb{P}^*(\hat{Z}(k) = n), & \text{ако } n \geq 1, \end{cases} \quad (\text{C.13})$$

и $\beta \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{E}^* T_1 + m_D$. Сл.в. $Z(\infty)$ има в.п.ф.

$$\Phi(s, \infty) = \frac{m_D}{\beta} + \frac{1}{\beta} \sum_{k \geq 0} \left(g(\Phi(s, k)) - g(\Phi(0, k)) \right), \quad (\text{C.14})$$

средно $\Lambda(\infty)$ дефинирано чрез (C.5) с $m_G = 1$. Освен това,

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \mathbb{E}_j Z(k) = \lim_{k \rightarrow \infty} \Lambda(k) = \Lambda(\infty) \quad (\text{C.15})$$

за всяко $j \geq 0$. Ако $f''(1)$ и $m_{D,2}$ са крайни, тогава също

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \mathbb{E}_j Z(k)^2 = \lim_{k \rightarrow \infty} \Lambda_2(k) = \Lambda_2(\infty) \quad (\text{C.16})$$

е изпълнено за всяко $j \geq 0$, и

$$\Lambda_2(\infty) = \frac{g'(1)}{(1-m)\beta} + \frac{1}{\beta(1-m^2)} \left(\frac{g'(1)f''(1)}{1-m} + g''(1) \right). \quad (\text{C.17})$$

Теорема C.3 Нека $(X(k))_{k \geq 0}$ е докритичен РПБГУОВ с произволно разпределение на прародителя $g'(1) < \infty$, $h'(1) < \infty$. Нека също $m_F < \infty$, $m_D < \infty$, и $G * D$ е аритметично с период 1. Тогава (C.9) е в сила за $m_G = 1$, при $t \rightarrow \infty$ върху целите числа.

Теорема C.4 Нека $(X(k))_{k \geq 0}$ докритичен РПБГУОВ с произволно разпределение на прародителя, $g'(1) < \infty$, $h''(1) < \infty$ и $f''(1) < \infty$. Да допуснем също, че $m_F < \infty$, $m_{D,2} < \infty$ и че $G * D$ е аритметично с период 1. Тогава (C.10) е в сила за $m_G = 1$, при $t \rightarrow \infty$ върху целите числа.

Глава 4

ЗГЧ чрез теория на ВЪЗСТАНОВЯВАНЕТО

1 Увод

В настоящата глава се изучава ефекта от имиграцията в случайни повтарящи се моменти, върху асимптотичното поведение на популации, съставени от краен брой $p > 1$ различни типове индивиди, които биха изчезнали, защото техният репродуктивен модел е докритичен (т.е. средното на потомството от един индивид е по-малко от 1). Този въпрос е изследван от Alsmeyer и Slavtchova–Vojkova [7] за класическите РП, а именно РПБГУ (дискретно време) и РПБХ (непрекъснато време) с определен модел на имиграция. Тя се предполага, че е два независими типа, единия в случайни моменти на възстановяване, когато се присъединяват н.е.р. вектори на имигранти от различните типове, и другия, когато популацията, възникнала от всеки от тези имигранти или от предците изчезне или се изроди, възможно и след някакъв период на закъснение. Векторите на имигрантите в случайните моменти на възстановяване, както и периодите на закъснение са н.е.р. сл. вектори и сл.в., съответно.

Ако имаме само втория вид имиграция, т.е. само при израждане, то от докритичността следва, че получения РП е регенериращ процес (виж Thorisson [135]), с последователни периоди на регенерация с край-

на средна стойност. Ето защо той клони по разпределение към граничен вектор с положителна средна стойност (виж Лема D.1). Тъй като допълнителната имиграция в моментите на възстановяване води до суперпозиция на такива процеси, може да се очаква линейно поведение на нарастването на процесите, поне при по-слаби условия за регулярност. Основният резултат е потвърждение на това предположение, тъй както е в еднотиповия случай. Резултатът се представя в непрекъснатия случай, защото съответните резултати в дискретно време се получават след почти тривиални корекции. Той следва отново по същество чрез използване на теорията на регенериращите процеси, теорията на възстановяването и мерки за заетост (occupation measures), което се различава съществено от методите в по-ранната работа на Slavtchova-Vojkova [121], която използва класическия аналитичен подход основан на в.п.ф., трансформации на Лаплас и интегрални уравнения. Описаните модели на РПБХ и РПБГУ с имиграция са изследвани в редица работи като РПБГУ0 (модел на Foster-Pakes) е първият изучаван от Foster [43] и Pakes [102], [104], [106] при различни допълнителни допускания. Техният непрекъснат аналог е изследван от Yamazato [143], а по-късно от Mitov и Yanev [92]. Jagers [66] и Pakes и Kaplan [109] получават резултати за РПБХВ. Резултати за двата вида имиграция се появяват в статията на Weiner [136], а комбинация от тях е била първоначално изследвана от Slavtchova-Vojkova и Yanev в [126] и от Slavtchova-Vojkova в [122].

От работата на Slavtchova-Vojkova [121] и горната неформална дефиниция, p -типов РПБХ0 $\mathbf{Z}(t) = (Z^{(1)}(t), Z^{(2)}(t), \dots, Z^{(p)}(t))$, чиято l -та компонента $Z^{(l)}(t)$ означава, че съществуват $Z^{(l)}(t)$ индивиди от тип l в момента t , $l = 1, 2, \dots, p$ наричаме МРПБХ0, чиито параметри са вектора на индивидуалните времена на живот на индивидите $\mathbf{G}(t) = (G^{(1)}(t), G^{(2)}(t), \dots, G^{(p)}(t))$, с $\mathbf{G}(0) = \mathbf{0}$, разпределението на потомството $\{\mathbb{P}_{\alpha}^{(l)}\}$, $\alpha \in \mathbf{N}^p$, $l = 1, 2, \dots, p$ с полиномиални в.п.ф. $f^{(l)}(\mathbf{s})$, съответни на разпределението на потомството на един индивид от тип l , вектора от разпределенията на имигрантите $\{g_{\alpha}\}_{\alpha \in \mathbf{N}^p}$ с в.п.ф. $g(\mathbf{s})$, разпределението D на времената на престой в нулата (или на закъснение) след моментите на израждане и преди новите имигранти да са се появили.

Нека $\mathbf{Z}_{ij} = (\mathbf{Z}_{ij}(t))_{t \geq 0}$ за $i \geq 0$, $j \geq 1$ е семейство от независими РПБХ0 и със същите индивидуални характеристики, както на $(\mathbf{Z}(t))_{t \geq 0}$. Нека $(\sigma_n)_{n \geq 0}$ е процес на възстановяване без закъснение с разпреде-

ние на нарастванията F и $(\mathbf{Y}_n)_{n \geq 1}$ е редица от н.е.р. целочислени сл. вектори с разпределение $(h_{\alpha})_{\alpha \in \mathbf{N}^p}$ с полиномиална в.п.ф. $h(\mathbf{s})$. С \mathbf{Y}_n означаваме векторите на имигрантите в моментите σ_n . Целочисленият сл. вектор \mathbf{Y}_0 е броя на предците на разглежданата популация. Предполагаме, че $(\sigma_n)_{n \geq 0}$, $(\mathbf{Y}_n)_{n \geq 0}$, \mathbf{Y}_0 и всички \mathbf{Z}_{ij} са взаимно независими. МРПБХ0В с p типа индивиди $(\mathbf{X}(t))_{t \geq 0}$ се дефинира като

$$\mathbf{X}(t) = \sum_{i=0}^{N(t)} \mathbf{Z}_i(t - \sigma_i), t \geq 0, \quad (\text{D.1})$$

където $\mathbf{Z}_i(0) = 0$, за $t < 0$, $N(t) = \sup\{n \geq 0 : \sigma_n \leq t\}$ и

$$\mathbf{Z}_i(t) = \sum_{j=1}^{\mathbf{Y}_i} \mathbf{Z}_{ij}(t), t \geq 0, \quad (\text{D.2})$$

е РПБХ0 с \mathbf{Y}_i предци.

2 Основни резултати

Нека да въведем означенията $\mathbf{s} = (s_1, s_2, \dots, s_p)$, $\mathbf{0} = (0, 0, \dots, 0)$, $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1)$, $\mathbf{s}^{\alpha} = s_1^{\alpha_1} s_2^{\alpha_2} \dots s_p^{\alpha_p}$, $\delta^{\mathbf{i}} = (\delta_1^{\mathbf{i}}, \dots, \delta_j^{\mathbf{i}}, \dots, \delta_p^{\mathbf{i}}) = (0, \dots, 1, \dots, 0)$, $\delta_j^{\mathbf{i}} = \begin{cases} 0 & , i \neq j \\ 1 & , i = j \end{cases}$, $\sum_{\alpha} = \sum_{\alpha_1=0}^{\infty} \sum_{\alpha_2=0}^{\infty} \dots \sum_{\alpha_p=0}^{\infty}$.

Нека $(\mathbf{Z}(t))_{t \geq 0}$ е РПБХ0 описан в Увода. Дефинираме

$$\mathbf{m}_G = \left(\int_0^{\infty} t G^{(1)}(dt), \dots, \int_0^{\infty} t G^{(p)}(dt) \right),$$

и по подобен начин m_F и m_D . Нека $\mathbb{P}_{\alpha}^{(l)}(t) = \mathbb{P}(\mathbf{Z}(t) = \alpha | \mathbf{Z}(0) = \delta^{(l)})$ и $\mathbb{P}^* = \sum_{\alpha, l} g_{\alpha} \mathbb{P}_{\alpha}^{(l)}$ така, че началното разпределение на $(\mathbf{Z}(t))_{t \geq 0}$ при \mathbb{P}^* е $(g_{\alpha})_{\alpha \in \mathbf{N}}$.

Нека T_1 е първият момент на израждане на $(\mathbf{Z}(t))_{t \geq 0}$ след 0, дефиниран с

$$T_1 = \inf\{t > 0 : \mathbf{Z}(t-) > 0 \text{ и } \mathbf{Z}(t) = 0\}.$$

Лема D.1 Нека $(\mathbf{Z}(t))_{t \geq 0}$ е докритичен РПБХО с произволно разпределение на началния брой индивиди, $g'(\mathbf{1}) < \infty$, и $\mathbf{m}_G < \infty$. Нека също $m_D < \infty$, и конволюцията $G * D$ е неаритметична. Тогава $\mathbf{Z}(t) \xrightarrow{d} \mathbf{Z}(\infty)$, $t \rightarrow \infty$, за целочисления случаен вектор $\mathbf{Z}(\infty)$ удовлетворяващ

$$\mathbb{P}(\mathbf{Z}(\infty) = \boldsymbol{\alpha}) = \begin{cases} \frac{m_D}{\beta}, & \text{if } \boldsymbol{\alpha} = \mathbf{0}, \\ \frac{1}{\beta} \int_0^\infty \mathbb{P}^*(\tilde{\mathbf{Z}}(t) = \boldsymbol{\alpha}) dt, & \text{if } \boldsymbol{\alpha} \geq \mathbf{1}, \end{cases} \quad (\text{D.3})$$

където $\beta = \mathbb{E}^*T_1 + m_D$ е крайно. Сл. вектор $\mathbf{Z}(\infty)$ има в.п.ф.

$$\Phi(\mathbf{s}, \infty) = \frac{m_D}{\beta} + \frac{1}{\beta} \int_0^\infty (g(\Phi(\mathbf{s}, t)) - g(\Phi(\mathbf{0}, t))) dt. \quad (\text{D.4})$$

Теорема D.1 Нека $(\mathbf{X}(t))_{t \geq 0}$ е докритичен РПБХО с произволно разпределение на началния брой индивиди, $g'(\mathbf{1}) < \infty$, $h'(\mathbf{1}) < \infty$ и $\mathbf{m}_G < \infty$. Да допуснем, че $m_D < \infty$ и $G * D$ не е аритметично. Тогава

$$\frac{\mathbf{X}(t)}{t} \xrightarrow{\mathbb{P}} \mathbf{X}(\infty), \quad t \rightarrow \infty \quad (\text{D.5})$$

където случайния вектор $\mathbf{X}(\infty)$ е положителен и $\mathbb{E}\mathbf{X}(\infty) > \mathbf{0}$.

Заклучителни бележки

Развитието на резултатите в тази част следва логиката на отслабване на условията, при които се установяват ЗГЧ и ЦГТ за немарковски РП (с непрекъснато време) с два независими типа имиграция, а именно в моментите на възстановяване на общ процес на възстановяване и когато процесът попадне в състоянието нула (тази имиграция зависи от самия процес). Нека да напомним, че в теорията на РП най-важно място заемат въпросите за израждане на процесите, изследване асимптотиката на вероятността за неизраждане на процесите или за попадане в нулата, асимптотиката на моментите (особено на математическото очакване и дисперсията) и най-същественото - получаване на условни или безусловни гранични теореми за процесите при подходяща нормировка. От друга страна, за изследвания клас процеси се

разглеждат некритичните случаи, т.е. когато средното на потомството на един индивид е различно от 1. В настоящата дисертация (Глава 1) обобщаваме предишни изследвания в еднотиповия случай и целта е да се установят аналогични резултати за многотиповите РПБХОВ, а именно в докритичния случай, прилагайки метода на моментите доказваме СЗГЧ за процесите нормирани с времето t , а в надкритичния - установяваме средно-квадратична сходимост и сходимост почти сигурно на процесите, нормирани с математическото им очакване. По-конкретно в докритичния случай, доказаната сходимост е при силното предположение за съществуване на моментите на индивидуалните пораждащи функции, както на индивидите в популацията, така и на имигрантите, от произволен ред в единицата, поради използвания аналитичен метод на пораждащи функции, нелинейни интегрални уравнения и обратни Лапласови трансформации.

Първата стъпка в докритичния случай за отслабване на условията за съществуване на моментите на индивидуалните пораждащи функции, както на индивидите така и на имигрантите, от произволен ред в единицата е направена в еднотиповия случай (Глава 2), в която се оказва възможно установяването на ЗГЧ само при крайни първи и втори факториални моменти, необходими за прилагане на неравенството на Чебишев и елементарната теорема на възстановяване.

В Глава 3 в докритичния случай на РПБХОВ се представя нов подход за доказване на ЗГЧ за процесите, нормирани с времето, който съчетава теорията на регенериращите процеси, теория на възстановяването и мерки на заетост. Интуитивно е ясно, че ако имаме само имиграция в нулата, т.е. само при израждане на процесите, то от докритичността следва, че получения РП е регенериращ процес, с последователни периоди на регенерация с крайна средна стойност. Ето защо той клони по разпределение към граничен вектор с положителна средна стойност. Тъй като допълнителната имиграция в моментите на възстановяване води до суперпозиция на такива процеси, то може да се очаква линейно поведение на нарастването на процесите, поне при по-слаби условия за регулярност. И това се потвърждава от доказаниа ЗГЧ само при краен първи момент на потомството на индивидите в популацията и на имигрантите. Това условие не е възможно да бъде повече отслабено в общата схема на крайни индивидуални характеристики на процесите. Освен това в тази глава е доказана и ЦГТ при подходяща нормировка на процесите, която изисква крайни втори моменти на вече споменати-

те по-горе характеристики. Развятия в тази глава метод има още едно предимство, а именно че позволява доказаните резултати да се прехвърлят лесно и за процесите в дискретно време, а именно за РПГУ0В (които са Марковски).

Като следваща стъпка в Глава 4 се обобщава ЗГЧ за многотиповите РПБХ0В при краен първи момент. Като бъдещо развитие може да се потърси обобщение и на ЦГТ, което до момента не е установено в тази обща постановка на не Марковски РП.

Ще отбележим, че получените резултати за еднотипови РПБХ0В обобщават резултати на Foster и Pakes за РПГУ0, както и тези на Yamazato за непрекъснатия им аналог. Критичния случай на РПБХ0В е изследван от Weiner като той доказва, че скоростта на сходимост по вероятност е $Ct^2/\log t$ при $t \rightarrow \infty$ и C е определена константа. За разлика от него в докритичния случай имаме линейно нарастване. В допълнение, резултатите в надкритичния случай обобщават тези на Athreya, които прецизират оценките на нарастване на процесите върху множеството им на неизраждане.

Част II

РП в епидемиологията

Глава 5

РП с непрекъснатото време

1 Увод

РПБХ е непрекъснат модел, който е широко изследван в теорията на стохастичните процеси (виж например глава 4 в книгата на Ahtreya и Ney [12] за подробности). Освен това, от практическа гледна точка, тези модели се използват за описание еволюцията на популациите във времето в различни ситуации, като например при проблеми, свързани с поведението на клетъчните популации (виж работите на Axelrod et al. [14], Axelrod et al. [13], Kimmel [75], Kimmel et al. [76], Yakovlev и Yanev [139] и Yakovlev и Yanev [140]).

Добре известно е, че РПБХ или се изражда или експлодира (т.е. броят на индивидите в популацията нараства неограничено), в зависимост от средната стойност на потомството. Това свойство е наследено от вградения разклоняващ се процес на Биенеме–Галтърн–Уотсън (РПБГУ), което ни води до класификацията на докритични, критични и надкритични случаи. Тогава израждането се случва почти сигурно (п.с.) в докритичните и критични случаи и има положителна вероятност в надкритичния случай (очевидно при съответните условия, за да се избегнат тривиалните случаи).

Въпреки това, времето, необходимо за израждане на РПБХ, не може да бъде изведено от неговия дискретен аналог РПБГУ. В този случай то е случайна величина, която зависи от непрекъснатата структура на самия РПБХ. Въпреки, че времето за израждане е много интересен обект за

изучаване, както от теоретична, така и от практическа гледна точка, то не е разгледано достатъчно дълбоко (виж работите на Agresti [1], Farrington и Grant [40], Heinzmann [56] и Pakes [107]).

González et al. [48] разглеждат този проблем, изследвайки зависимостта на времето до израждане на РПБХ от средното на потомството. Освен това те прилагат получените резултати в епидемиологичен контекст. Всъщност задачата как да се моделира еволюцията на една инфекциозна болест е много важна и широко засегната в съвременната литература (виж например работите на Becker и Britton [27], Farrington et al. [41], Isham [62], Mode и Sleeman [98] и Pakes [107]). Само в няколко статии обаче (виж например тези на Andersson и Britton [4], Barbour [22], Farrington и Grant [40] и Nasell [99]) времето до израждане на епидемичния процес е използвано като основен инструмент, за да се определи политика за ваксиниране. Основната причина за това е липсата на достатъчно резултати за тази сл.в. В González et al. [48] се предлага нов подход към тази задача.

В настоящата глава се изучават последователно някои свойства на ф.р. на времето за израждане на РПБХ и главно тези, свързани със стохастичната монотонност и непрекъснатост в зависимост от ф.р. на възпроизводството/потомството на един индивид. След това тези резултати се прилагат, за да се изследва поведението на времето за затихване на една инфекциозна болест в зависимост от пропорцията на ваксинираните индивиди от населението. Разглеждат се заболявания, които следват SIR (susceptible–infected–removed) схемата или на български ПЗП (податливи - заразени - премахнати). За простота и яснота, по-нататък ще употребяваме абревиатурата на английския термин. Добре известно е, че разклоняващите се процеси са подходящи модели за тази схема (виж статиите на Andersson и Britton [4] и Ball и Donnelley [18]). Така че, първо, моделираме разпространението на инфекцията чрез РПБХ. След това изследваме разпределението на времето за израждането му и предлагаме оптимално ниво на ваксинация на индивидите в популацията въз основа на характеристиките на това разпределение.

2 Свойства на времето до израждане

Означаваме с T_f времето за израждането на РПБХ, $\{Z_t\}_{t \geq 0}$, стартиращ в началото - момента 0 с един индивид, с разпределение на потомството,

зададено чрез съответната му в.п.ф. $f(\cdot)$ и разпределението на времето на живот $G(\cdot)$ такава, че $G(0^+) = 0$, т.е., имаме нулева вероятност за мигновена смърт при раждане. Строго математически

$$T_f = \inf\{t \geq 0 : Z_t = 0\},$$

където Z_t е броя на индивидите в популацията в момента t . Интуитивно, T_f е максималното време за оцеляване на популацията при в.п.ф. на потомството $f(\cdot)$.

За фиксирана в.п.ф. $f(\cdot)$, означаваме с $v_f(\cdot)$ ф.р. на времето за израждане T_f , т.е.

$$v_f(t) = P(T_f \leq t), \quad t \in \mathbb{R}.$$

Тъй като $G(0^+) = 0$, то $v_f(0) = 0$. Следвайки Athreya и Ney [12] (виж р. 139, Теорема IV.2.1), не е трудно да се установи, че $v_f(\cdot)$ е единствената ограничена функция, удовлетворяваща интегралното уравнение:

$$v_f(t) = \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \int_0^t f(v_f(t-s))dG(s), & t \geq 0. \end{cases} \quad (\text{E.1})$$

Предложение Е.1 Ако $G(\cdot)$ е абсолютно непрекъснатата ф.р., тогава и $v_f(\cdot)$ е също абсолютно непрекъснатата ф.р.

Ф.р. $v_f(\cdot)$ е дефинирана точно чрез (E.1). Въпреки това е полезно да се получи метод, който ни позволява да намерим или поне да апроксимираме стойността на тази функция във всяка точка t . За целта въвеждаме функционалния оператор $H_f(\cdot)$, дефиниран за всяка функция $u(\cdot)$ дефинирана върху неотрицателните реални числа \mathbb{R}_+ и със стойности в затворения интервал $[0, 1]$, както следва:

$$H_f(u)(t) = \int_0^t f(u(t-s))dG(s), \quad t \geq 0.$$

За всяко $n \geq 1$, означаваме с $H_f^n(\cdot)$ n -та композиция на оператора $H_f(\cdot)$, т.е., $H_f^{n+1}(u)(\cdot) = H_f(H_f^n(u))(\cdot)$, $n = 1, 2, \dots$ и $H_f^1(u)(\cdot) = H_f(u)(\cdot)$. Използвайки това означение, от (E.1) получаваме, че $v_f(\cdot)$ е единствената ограничена функция, удовлетворяваща уравнение на неподвижната точка $u(\cdot) = H_f(u)(\cdot)$.

Теорема Е.1 Ако $f(\cdot)$ е в.н.ф., тогава за всяка функция $h : \mathbb{R}_+ \rightarrow [0, 1]$, е в сила, че

$$v_f(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} H_f^n(h)(t), \quad t \geq 0. \quad (\text{E.2})$$

Този резултат освен, че ни дава начин да приближим ф.р. $v_f(\cdot)$ във всяка точка, се оказва полезен инструмент за изследване поведението на времето за израждане на РПБХ с различни закони за възпроизводството и едно и също разпределение на продължителността на живота на един индивид.

Теорема Е.2 Нека $f(\cdot)$ и $g(\cdot)$ са в.н.ф. Ако $f(s) \leq g(s)$ за всяко $0 \leq s \leq 1$, тогава $v_f(t) \leq v_g(t)$ за всяко $t \geq 0$.

Теорема Е.3 Нека $f(\cdot)$ е в.н.ф., такава, че $m_f < 1$. За всяко $\varepsilon > 0$, съществува $\delta = \delta(\varepsilon, f) > 0$ такава, че ако $g(\cdot)$ е в.н.ф., удовлетворяваща

$$\sup_{0 \leq s \leq 1} |f(s) - g(s)| \leq \delta,$$

то

$$\sup_{0 \leq t < \infty} |v_f(t) - v_g(t)| \leq \varepsilon.$$

3 Приложение при моделиране на епидемии

РП са широко използвани за моделиране разпространението на епидемии и еволюцията на инфекциозни болести, следващи модела на SIR схемата, поне в ранните им етапи (виж книгата на Andersson и Britton [4], статията на Ball и Donnelley [18], книгата на Haccou, Jagers и Vatutin [52], книгата на Kimeml и Axelrod [74], книгата на Mode и Sleeman [98] и студията на Rakes [108]). В частност, разпространението на инфекциозни болести с дълъг инкубационен период и пренебрежимо кратко време за заразяване, като птичи грип, морбили, паротит и др., е биологически подходящо да бъде описано чрез РПБХ.

Означаваме с p_k вероятността, че един заразен индивид ще зарази k здрави податливи/уязвими лица, $k \geq 0$, и α ($0 \leq \alpha \leq 1$) е делът на имунизирани индивиди от населението. Предполагаме, че и заразените, и имунизирани индивиди са разпръснати равномерно сред населението

(homogeneously mixed population). Освен това, предполагаме, че размерът на населението е фиксиран и достатъчно голям в сравнение с броя на заразените лица, така че α и разпределението на контактите, $\{p_k\}_{k \geq 0}$, могат да се считат за устойчиви във времето (виж студията на Isham [62]).

Вероятността за заразяване на k податливи индивиди, когато α е дялът на ваксинираните индивиди в популацията, се дефинира от разпределението

$$p_{\alpha,k} = \sum_{j=k}^{\infty} \binom{j}{k} \alpha^{j-k} (1-\alpha)^k p_j, \quad (\text{E.3})$$

т.е. заразено лице е в контакт с j здрави индивиди и сред тях има k податливи лица.

Разпределението $\{p_{\alpha,k}\}_{k \geq 0}$ е разпределение на заразата/инфекцията когато пропорцията на ваксинираните индивиди в популацията е α .

4 Време до затихване на епидемичен взрив

Следващата ни цел е да изследваме разпределението на времето на изграждане на РПБХ в зависимост от нивото на ваксинация α . За тази цел за всяко α такава, че $0 \leq \alpha \leq 1$, означаваме с $f_\alpha(\cdot)$ в.п.ф. на $\{p_{\alpha,k}\}_{k \geq 0}$. От (E.3) е лесно да се получи, че

$$f_\alpha(s) = f(\alpha + (1-\alpha)s), \quad 0 \leq s \leq 1, \quad (\text{E.4})$$

където $f(\cdot)$ е в.п.ф. съответна на $\{p_k\}_{k \geq 0}$.

Означаваме с T_α времето на изчезване на РПБХ, стартирал в момента 0 с един инфектиран индивид и съответната в.п.ф. с $f_\alpha(\cdot)$, и с $v_\alpha(\cdot)$ ф.р. на T_α . Сл. в. T_α означава максималната продължителност на съществуване на инфекцията в популацията, когато частта на ваксинираните индивиди е α .

Нека m е средната стойност на контактите на заразените индивиди и m_α е средната стойност на податливите индивиди, които са инфектирани от един заразен индивид, при условие, че ваксинационното покритие на населението е α . Тогава от (E.3) е лесно да се изчисли, че

$$m_\alpha = (1-\alpha)m. \quad (\text{E.5})$$

Като се има предвид (Е.5), $m_\alpha \leq 1$ е еквивалентно на $\max\{0, 1 - m^{-1}\} \leq \alpha \leq 1$, което зависи от средното на контактите на заразено лице. Оттук нататък с $\alpha_{\text{inf}} = \max\{0, 1 - m^{-1}\}$ означаваме най-малката пропорция на ваксинираните лица, при която инфекциозната болест ще бъде елиминирана.

За фиксирано α и p такива, че $\alpha_{\text{inf}} \leq \alpha \leq 1$ и $0 < p < 1$, с t_p^α означаваме p -тия квантил на сл.в. T_α .

Теорема Е.4 *Нека p е такова, че $0 < p < 1$.*

1. *Ако $\alpha_{\text{inf}} \leq \alpha_1 < \alpha_2 \leq 1$, то $t_p^{\alpha_2} \leq t_p^{\alpha_1}$.*

2. *Ако $\bar{\alpha}$ е такова, че $0 < m_\alpha < m_{\alpha_{\text{inf}}}$, тогава $\lim_{\bar{\alpha} \rightarrow \alpha^+} t_p^{\bar{\alpha}} = t_p^\alpha$.*

Освен това,

a) *Ако $v_\alpha(t_p^\alpha) = p$, то $t_p^\alpha \leq \lim_{\bar{\alpha} \rightarrow \alpha^-} t_p^{\bar{\alpha}} \leq t^*$, където $t^* = \sup\{t : v_\alpha(t) = p\}$.*

b) *Ако $v_\alpha(t_p^\alpha) > p$, то $\lim_{\bar{\alpha} \rightarrow \alpha^-} t_p^{\bar{\alpha}} = t_p^\alpha$.*

c) *Ако $v_\alpha(\cdot)$ е нарастваща и абсолютно непрекъснатата функция, то $\lim_{\bar{\alpha} \rightarrow \alpha} t_p^{\bar{\alpha}} = t_p^\alpha$.*

5 Определяне на ваксинационни стратегии

Политиката за ваксиниране, която се предлага е основана на квантилите на времето за израждане T_α . За фиксирани p и t , с $0 < p < 1$ и $t > 0$, търсим ваксинационни политики, които гарантират че инфекциозната болест изчезва, с вероятност по-голяма от или равна на p , не по-късно от момента t след като процесът на ваксиниране приключи. Да предположим, че сме ваксинирали пропорция α податливи индивиди. Ако в края на процеса на ваксиниране има само един инфектиран индивид сред населението, тъй като това заразено лице може би вече е живяло известно време преди да се зарази, то вероятността, че болестта изчезва не по-късно от време t след като ваксинацията е приключила, е по-голяма или равна на $v_\alpha(t)$.

Следователно, всяко ваксинационно покритие α такова, че $v_\alpha(t) \geq p^{(z)}$ или еквивалентно $t_{p^{(z)}}^\alpha \leq t$, с $p^{(z)} = p^{1/z}$, може да бъде приложено.

В този смисъл предлагаме оптимална ваксинационна стратегия, съответна на най-малкото α от всички тях, т.е.

$$\begin{aligned}\alpha_q = \alpha_q(p, t, z) &= \inf\{\alpha : \alpha_{\text{inf}} \leq \alpha \leq 1, v_\alpha(t) \geq p^{(z)}\} \\ &= \inf\{\alpha : \alpha_{\text{inf}} \leq \alpha \leq 1, t_{p^{(z)}}^\alpha \leq t\}.\end{aligned}$$

Глава 6

РП на Севастъянов в епидемиологията

1 Увод

Когато едно инфекциозното заболяване е силно пагубно за населението, в което се разпространява, трябва да бъдат взети мерки за контрол и защита на уязвимите (податливите) индивиди. Ваксинационните програми представляват един от най-ефективните начини за контрол. Обаче ваксинирането на цялата популация е невъзможно в повечето случаи (защото не съществува реална възможност или е много скъпо), поради което само част от податливите индивиди могат да бъдат имунизирани чрез ваксинация. В тази ситуация, все още могат да се появят инфекции и тяхното разпространение зависи от нивото на ваксинационно покритие. Как да се определи това съотношение е важен проблем за общественото здраве, който зависи от множество фактори. Важен фактор за публичните органи за оценка на ефикасността на ваксинацията е времето, изтекло от края на ваксинацията до изчезване на дадена инфекциозна болест.

Целта на тази глава е да представи подход към този проблем чрез моделиране разпространението на епидемията и контролиране на времето за елиминиране с разклоняващи се процеси. Тези процеси имат широко приложение като модели на епидемично разпространение (виж

например монографиите Andersson и Britton [4], Daley и Gani [31], Mode и Sleeman [98] или Pakes [108]).

По отношение на епидемичното разпространение насочваме вниманието си към SIR (Susceptible-Infective-Removed) модела. Морбили, паротит и птичи грип са примери за инфекциозни заболявания, които следват тази схема.

Изследването на разпространението на инфекциозни заболявания следващи SIR модел в зависимост от ваксинацията/имунизационното ниво е разгледано в публикацията на De Serres, Gay и Farrington [32], използвайки РП в дискретно време. Тези модели обаче не са подходящи за оценка на времето за изчезване в реално време, а само по поколения. Това е причината да предложим по-точен подход към този проблем. Предполагаме, че броят на инфектираните индивиди в населението се моделира в зависимост от нивото на ваксинация чрез разклоняващи се процеси на Севастьянов (виж книгата на Sevast'yanov [118]). Този модел е частен случай на по-общия разклоняващ процес (виж монографията на Jagers [67]), наречен Crump-Mode-Jagers (CMJ) РП, който е най-адекватният модел за инфекциозни заболявания, следващи схемата за SIR (виж работата на Ball и Donnelley [18]).

РП на Севастьянов (РПС) е особено подходящ за моделиране еволюцията на заразни болести с инкубационен период (и незначителен/кратък период на контакт в сравнение с него), за които вирулентността (степената на заразяване) на болестта може да бъде функция на този период. Ето защо, използвайки РПС, целта е да се определи оптималното съотношение на податливите индивиди, които могат да бъдат имунизирани чрез ваксинация, за да се гарантира изчезването на заразата в рамките на определен период от време. Един предварителен анонс на тези резултати е публикуван от González et al. [47].

2 Модел на разпространение на епидемии

За моделиране разпространението на епидемия в тази глава обозначаваме с $p_k(u)$ вероятността, че един инфектиран индивид преживял време $u > 0$, през което е заразен (инкубационния период плюс периода на контакт), ще зарази k здрави индивиди, $k \geq 0$ и α ($0 \leq \alpha \leq 1$) е пропорцията на имунизирани индивиди сред населението. Предполагаме, че размерът на населението е фиксиран и достатъчно голям така, че α и

семейството на законите за разпространение на контактите, $\{p_k(u)\}_{k \geq 0}$, $u > 0$ може да се считат за постоянни във времето. Тогава, не е трудно да се получи за вероятността, че един заразен индивид с време на преживяване $u > 0$ предава заразата на k чувствителни/податливи индивиди, че се задава чрез

$$p_{\alpha,k}(u) = \sum_{j=k}^{\infty} \binom{j}{k} \alpha^{j-k} (1-\alpha)^k p_j(u), \quad (\text{F.1})$$

т.е., инфектираният индивид с време на преживяване u е в контакт с $j (= k, k+1, \dots)$ здрави индивиди и между тях има k чувствителни/податливи лица. Семейството $\{p_{\alpha,k}(u)\}_{k \geq 0}$, $u > 0$, наричаме закони на разпределение на инфекцията, когато пропорцията на имунизирани индивиди сред населението е α .

3 Време на израждане на епидемичен процес

Целта на този параграф е да се проучи зависимостта на разпределението на времето за израждане на РПС от нивото на ваксинация α и когато семейството на законите за разпространение на контактите е $\{p_k(u)\}_{k \geq 0}$, $u > 0$.

За всяко α , $0 \leq \alpha \leq 1$, означаваме с T_α времето за изчезване на РПС, започнал в момент 0 с едно заразено лице, със семейство на законите за разпространение на инфекцията $\{p_{\alpha,k}(u)\}_{k \geq 0}$, $u > 0$ и с ф.р. $G(\cdot)$ на времето, през което той е заразен.

Означаваме ф.р. на T_α с $v_\alpha(t) = \mathbb{P}(T_\alpha \leq t)$ за $t \in \mathbb{R}$ и за всяко $u > 0$ с $f_\alpha(u, \cdot)$ в.п.ф. съответна на разпределението $\{p_{\alpha,k}(u)\}_{k \geq 0}$. Тогава от Sevast'yanov [118] получаваме, че $v_\alpha(\cdot)$ е единствената ограничена функция, такава, че удовлетворява

$$v_\alpha(t) = \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \int_0^t f_\alpha(u, v_\alpha(t-u)) dG(u), & t \geq 0. \end{cases} \quad (\text{F.2})$$

Нека $m(u)$ е средното на броя контакти на един заразен индивид с време на преживяване (докато продължава да бъде заразен) u , и $m_\alpha(u)$ е средният брой на податливите индивиди, заразени от

инфектиран индивид с време на преживяване u , като се има предвид, че делът на ваксинираните индивиди сред населението е α . Нека $m = \int_0^\infty m(u)dG(u) < \infty$ и $m_\alpha = \int_0^\infty m_\alpha(u)dG(u) < \infty$, $0 \leq \alpha \leq 1$.

Тогава от (F.1) получаваме

$$m_\alpha = (1 - \alpha)m. \quad (\text{F.3})$$

Също се доказва, че

$$f_\alpha(u, s) = f(u, \alpha + (1 - \alpha)s), \quad 0 \leq s \leq 1, \quad u > 0, \quad (\text{F.4})$$

където $f(u, \cdot)$ е в.п.ф. на разпределението на контактите $\{p_k(u)\}_{k \geq 0}$, $u > 0$ без ваксинация.

Теорема F.1 Ако $0 \leq \alpha_1 < \alpha_2 \leq 1$, то $v_{\alpha_1}(t) \leq v_{\alpha_2}(t)$, за всяко $t \geq 0$.

Теорема F.2 Нека α е такова, че $m_\alpha < m_{\alpha_{inf}}$, където $\alpha_{inf} = \max\{0, 1 - m^{-1}\}$. Тогава за всяко $\varepsilon > 0$ съществува $\eta = \eta(\varepsilon, \alpha) > 0$ такова, че за всяко α^* , за което е изпълнено $m_{\alpha^*} \leq 1$ и $|\alpha - \alpha^*| \leq \eta$,

$$\sup_{0 \leq t < \infty} |v_\alpha(t) - v_{\alpha^*}(t)| \leq \varepsilon.$$

Теорема F.3

1. Ако $\alpha_{inf} \leq \alpha_1 < \alpha_2 \leq 1$, то $\mu_{\alpha_2} \leq \mu_{\alpha_1}$, където $\mu_\alpha = \mathbb{E}T_\alpha$.
2. Ако $\bar{\alpha}$ е такова, че $0 < m_{\bar{\alpha}} < m_{\alpha_{inf}}$ и $\sup\{\mu_\alpha : \bar{\alpha} < \alpha \leq 1\} < \infty$, то $\mu_{\bar{\alpha}}$ е крайно и $\mu_{\bar{\alpha}} = \lim_{\tilde{\alpha} \rightarrow \bar{\alpha}^+} \mu_{\tilde{\alpha}}$. Освен това, за всяко α такова, че $\bar{\alpha} < \alpha \leq 1$, следва, че $\lim_{\tilde{\alpha} \rightarrow \alpha} \mu_{\tilde{\alpha}} = \mu_\alpha$.

4 Ваксинация, базирана на средното

За фиксирано $\tau > 0$, искаме да изследваме ваксинационни политики, които гарантират, че средното време до изчезването на инфекцията след периода на ваксиниране, t_1 , е по-малко или равно на $t_1 + \tau$. Определяме тези ваксинационни политики, прилагачи резултатите от предишния раздел, както следва. Нека предположим, че сме ваксинирали пропорция α от податливите индивиди. Ако в края на ваксинационния период

има само един заразен индивид в популацията, то това заразено лице може би вече е живяло известно време преди момента t_1 . Следователно вероятността, че инфекцията ще изчезне не по-късно от момента $t_1 + \tau$ е по-голяма или равна на $v_\alpha(\tau)$.

Тогава всяко ваксинационно покритие α такова, че $\mu_{\alpha,z} \leq \tau$ е приемливо, където $\mu_{\alpha,z}$ е средното на $T_{\alpha,z} = \max\{T_\alpha^{(1)}, \dots, T_\alpha^{(z)}\}$ и z е началния брой на инфектираните индивиди. Оптималната ваксинационна политика е тази, която съответства на най-малкото α , т.е.,

$$\alpha_{opt} = \alpha_{opt}(\tau, z) = \inf\{\alpha : \alpha_{inf} \leq \alpha \leq 1, \mu_{\alpha,z} \leq \tau\}.$$

Като приложение на тази методология се прави анализ на ефективността на предприетите контролни мерки за разпространението на птичия грип във Виетнам през 2006. Той показва, че моделирането със РПС се съгласува с данните, което потвърждава полезността на модела при контролиране разпространението на вируса на птичия грип.

Глава 7

Бейсово оценяване на средното

1 РП на Биенеме-Галтън-Уотсън

В тази глава допълваме моделирането на епидемии с РП и оценяваме чрез Бейсов подход средното репродуктивно число - основен параметър за надзора и мониторинга на епидемични заболявания и заразни болести, което от друга страна е средното на потомството на един индивид в контекста на РП. Използваме РП на Биенеме-Галтън-Уотсън (РПБГУ).

Дефиниция на РПБГУ

В контекста на епидемиологията предполагаме, че всеки инфекциозен индивид инфектира произволен брой податливи индивиди, разпределени като произволна сл.в. X . Нека започнем с s заразени лица. Всички инфектирани хора, които се заразяват при контакт с тях, се наричат първо поколение и нека да означим броя им с Z_1 . Инфектираните лица в контакт с първото поколение формират второто поколение, означено с Z_2 и т.н.

За да дефинираме РПБГУ нека въведем семейство от н.е.р.сл.в. $X_i(n)$, разпределени както X и нека средната стойност на X е озна-

чена с $\lambda = \mathbb{E}X$.

Дефинираме процеса $\{Z_n, n = 0, 1, 2, \dots\}$ по следния начин:

$$\begin{aligned} Z_0 &= s \\ Z_n &= X_1(n-1) + \dots + X_{Z_{n-1}}(n-1) = \sum_{i=1}^{Z_{n-1}} X_i(n-1), \end{aligned}$$

където $X_i(n-1)$ е броя на инфектираните от i -тия индивид в $(n-1)$ -то поколение. Редицата от сл.в. $\{Z_n, n = 0, 1, 2, \dots\}$ се нарича РПБГУ.

Ще приемем, че X има разпределение от обобщения клас разпределения от тип степенен ред:

$$\mathbb{P}(X = k) = \frac{a_k \theta^k}{A(\theta)}, \quad k \in \mathcal{K}$$

където $a_k \geq 0$, $A(\theta) = \sum_k a_k \theta^k$, $\theta > 0$, $\mathcal{K} \subseteq \{0, 1, 2, \dots\}$. Параметърът θ се нарича каноничен параметър. Тогава средното на X е

$$\lambda = \mathbb{E}X = \frac{\theta A'(\theta)}{A(\theta)}.$$

За Поасоново разпределение имаме:

$$\mathbb{P}(X = k) = \frac{e^{-\theta} \theta^k}{k!}, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

$$a_k = \frac{1}{k!}, \quad A(\theta) = e^\theta, \quad \lambda = \mathbb{E}X = \theta;$$

За геометрично разпределение имаме:

$$\mathbb{P}(X = k) = \theta^k (1 - \theta), \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

$$a_k = 1, \quad A(\theta) = \frac{1}{1 - \theta}, \quad \lambda = \mathbb{E}X = \frac{\theta}{1 - \theta}.$$

2 Общ брой индивиди в РПБГУ

Както забелязахме, една от причините да се използват РП като модели на разпространение на инфекциозни болести е очевидният факт, че средното на потомството λ се идентифицира като основен репродуктивен параметър R_0 в епидемиологията. Задачата е да изчислим λ въз основа на данни за броя на заразените лица. Най-често няма данни за броя на заразените от всеки инфекциозен, а за общия брой на заразените лица за определен период от време. Следователно, нашата оценка за λ ще се основава на общия брой на заразените лица до края на епидемията. Означаваме с Y общия брой заразени индивиди до затихване на възникналото огнище. Той се дефинира като

$$Y = \sum_{n=0}^{\infty} Z_n.$$

В следствие на това разпределението на Y има вида

$$\mathbb{P}(Y = r) = \frac{s}{r} P(X_1 + X_2 + \dots + X_r = r - s), \quad r = s, s + 1, s + 2, \dots$$

където X_1, X_2, \dots, X_r са н.е.р.сл.в., както сл.в. X (виж монографията на Jagers [67]).

В следващите стъпки ще покажем метод за получаване на разпределението на общия брой, като се има предвид това на потомството в частните случаи на Поасоново и геометрично разпределения на потомството.

Поасоново разпределено потомство

Нека разпределението на потомството е Поасоново:

$$\mathbb{P}(X = k) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^k}{k!}, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

Използвайки, че сумата на r н.е.р. Поасонов сл.в. има Поасоново разпределение с параметър λr директно изразяваме:

$$\mathbb{P}(X_1 + X_2 + \dots + X_r = k) = \frac{e^{-\lambda r} (\lambda r)^k}{k!}.$$

По този начин разпределението на общия брой е:

$$\begin{aligned}\mathbb{P}(Y = r) &= \frac{s}{r} \mathbb{P}(X_1 + X_2 + \dots + X_r = r - s) \\ &= \frac{s}{r} \frac{e^{-\lambda r} (\lambda r)^{r-s}}{(r-s)!}, \quad r = s, s+1, s+2, \dots,\end{aligned}$$

т.е. Y има разпределение на Borel–Tanner (виж статията на Haight и Breuer [54]).

Геометрично разпределено потомство

Нека разпределението на потомството е геометрично:

$$\mathbb{P}(X = k) = \theta^k (1 - \theta), \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

Използвайки връзката между λ и каноничния параметър θ в термините на обобщените разпределения от тип степенен ред, не е трудно да се покаже, че имаме следното представяне:

$$\mathbb{P}(X = k) = \frac{\lambda^k}{(1 + \lambda)^{k+1}}, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

Тогава вземайки предвид, че сума на независими и геометрично разпределени сл.в. има отрицателно биномно разпределение, получаваме:

$$\mathbb{P}(X_1 + \dots + X_r = k) = \binom{r+k-1}{k} \frac{\lambda^k}{(1+\lambda)^k} \frac{1}{(1+\lambda)^r}.$$

В този случай разпределението на общия брой индивиди в РПБГУ е:

$$\begin{aligned}\mathbb{P}(Y = r) &= \frac{s}{r} \mathbb{P}(X_1 + X_2 + \dots + X_r = r - s) \\ &= \frac{s}{r} \binom{r+r-s-1}{r-s} \frac{\lambda^{r-s}}{(1+\lambda)^{r-s}} \frac{1}{(1+\lambda)^r} \\ &= \frac{s}{r} \binom{2r-s-1}{r-s} \frac{\lambda^{r-s}}{(1+\lambda)^{2r-s}}, \quad r = s, s+1, s+2, \dots,\end{aligned}$$

т.е. Y има разпределение на Haight (виж статията на Haight [53]).

3 Бейсово оценяване

В този раздел се разглеждат основните идеи на Бейсовия подход за оценка на параметрите, по-специално, на средното на потомството в РПБГУ. Използваме алгоритъма на Metropolis - Hastings, с който можем да избегнем някои изчислителни трудности при Бейсовото оценяване. Повече подробности в тази връзка се намират в монографиите на Robert [113], Robert и Casella [114], [115] и Hoff [58].

Всъщност ще оценим λ по данни от един епидемичен взрив, т.е. знаем, че общият брой на заразените е y , а първоначалният брой на инфектираните е s . В този случай функцията на правдоподобие за λ има вида:

$$L(y|\lambda) = \mathbb{P}(Y = y; s, \lambda).$$

Следвайки Бейсовия подход, предполагаме, че параметърът λ е случайна величина с априорно разпределение $\pi(\lambda)$. Тогава апостериорната плътност се определя от формулата на Бейс:

$$f(\lambda|y) = \frac{L(y|\lambda)\pi(\lambda)}{\int_0^\infty L(y|\lambda)\pi(\lambda)d\lambda}.$$

Бейсовата оценка за λ , при квадратична функция на загубите ще бъде средната стойност на апостериорното разпределение:

$$\hat{\lambda} = \mathbb{E}(\lambda|y).$$

Що се отнася до интервалната оценка на λ , нека припомним, че интервалът $[a, b]$ се нарича $100(1 - \alpha)\%$ интервал с най-висока апостериорна плътност (highest posterior density interval (HPDI)) за параметъра λ , ако са изпълнени следните условия:

(a1) $\mathbb{P}(\lambda \in [a, b] | y) = 1 - \alpha$, за фиксирано $\alpha \in (0, 1)$;

(a2) Ако $\lambda_1 \in [a, b]$ и $\lambda_2 \notin [a, b]$, то $f(\lambda_1|y) > f(\lambda_2|y)$.

По принцип точното пресмятане на постериорната плътност $f(\lambda|y)$ е трудно. За да се избегнат подобни трудности, използваме Metropolis – Hastings метода за вземане на извадки, базиран на случайна разходка, за да оценим постериорното разпределение. Този алгоритъм ни позволява да симулираме произволна случайна величина, ако знаем ней-

ната плътност до нормализираща константа в нашия случай $f(\lambda|y) = cL(y|\lambda)\pi(\lambda)$ и не е необходимо да пресмятаме $c = 1 / \int_0^\infty L(y|\lambda)\pi(\lambda)d\lambda$.

След като генерираме $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_N \sim f(\lambda|y)$ използваме тяхното емпирично разпределение като апроксимация на $f(\lambda|y)$. По този начин Бейсовата оценка за λ ще бъде:

$$\hat{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_N}{N}.$$

Като априорни разпределения за λ са разгледани равномерното $U[0, 2]$ и лог-нормалното $LN(\mu = 0, \sigma = 1)$.

Глава 8

РП на Кръмп–Мод–Ягерс (РПКМЯ)

1 Увод

В настоящата глава разширяваме резултатите на González et al. [48], [49] в няколко посоки, които са и практически и теоретично важни. Предполагаме, че разпространението на инфекцията се моделира като РП Кръмп–Мод–Ягерс (РПКМЯ). РПКМЯ е подходящ за моделиране на ранните стадии на голям брой епидемии, разпространяващи се по схемата SIR (susceptible–infected–removed) и обобщава както РПБХ, така и РПС като частни случаи. Освен това по този начин се обхващат по–общи ваксинационни стратегии. В González et al. [48], [49] се предполага, че частта на ваксинираните индивиди сред населението, остава постоянна с времето. При настоящото моделиране обаче тя може да бъде произволна, но определена функция,меняща се във времето, като по този начин се включват например сценарии, при които хората се ваксинират, докато болестта се разпространява. И като още едно предимство, разглеждаме контрол на по–общи функции на епидемичния процес.

González et al. [48], [49] се фокусират върху контрола на продължителността от епидемията. Методите, разработени в тази глава са приложими към широк клас функции на епидемичния процес. В допълнение към продължителността на епидемичните взривове, този клас включва,

например, общия брой на заразените и максималния брой на заразените лица, по време на епидемията.

Методиката, разработена в тази глава е съществено различна от тази на González et al. [48], [49].

Ключовите резултати за стохастична монотонност и непрекъснатост в последователността от предишните статии в тази част, се получават чрез анализ на интегрални уравнения, управляващи свойствата на времето до израждане на РП. В настоящата глава основен инструмент е coupling метода и по-специално метода на орязване (pruning) за конструиране на реализации на ваксинационния процес от тези на съответния процес без да се прилага ваксинция. Както е посочено в Ball et al. [19] тази методология е много по-мощна и приложима в широк диапазон епидемични процеси.

2 Модел и coupling конструкция

Разглежда се следния модел за разпространение на епидемия в затворена, хомогенно смесена популация. Първоначално има a инфектирани и N податливи индивиди в популацията. Инфектираните индивиди имат независими и еднакво разпределени истории на живот, зададени чрез $\mathcal{H} = (I, \xi)$, където I е времето между началото на инфекцията на индивида и момента на евентуалното му отстраняване или смърт и ξ е точков процес на моментите, в които заразен индивид извършва контакти и предава заразата на податлив индивид. Всеки контакт се извършва с индивид, избран независимо и равномерно от популацията. Ако контактът е с индивид, който е чувствителен/податлив, тогава този индивид се заразява и самият той прави контакти според историята си на живот.

Ако контактът е с индивид, който не е податлив (има имунитет), тогава нищо не се случва. Епидемията е елиминирана, когато в населението няма инфектирани индивиди. За простота предполагаме, че всеки контакт с податлив индивид непременно води до зараза. Моделът лесно се разширява до ситуацията, когато всеки контакт с податлив индивид е успешен (т.е. води до инфекция) независимо с вероятност p чрез модифициране историята на индивида $\mathcal{H} = (I, \xi')$, където ξ' е подходящо разреджване на ξ .

Така описаният модел е въведен от Ball и Donnelly [18] и включва като частни случаи редица специфични модели, които до този момент са

получили значително внимание в литературата. Такива са SIR и SEIR (Susceptible – Exposed (i.e. latent) – Infective – Removed) податливи – латентни – заразени – отстранени). Единствената разлика между горния модел и този на Ball и Donnelly [18] е, че в последния всеки контакт е с индивид, избран независимо и равновероятно от N първоначални податливи (а не от цялото население на $N + a$ индивиди). В същата статия се използва coupling метода или метода на сдвояване (което също се прави за настоящия модел) за доказване на силна сходимост (п.с.), когато броят на първоначалните чувствителни индивиди $N \rightarrow \infty$ (както броя на първоначалните инфектирани a е фиксиран), на процеса на инфектираните в епидемичния модел към РПКМЯ (вж. Jagers [67]), в който един типичен индивид живее до възраст I и се възпроизвежда на възраст в съответствие с ξ . Така за големи N , епидемичния процес може да се апроксимира чрез РПКМЯ.

Доказателството в статията на Ball и Donnelly [18] може да бъде разширено до епидемии, различни от SIR, такива като SIS (Susceptible – Infective – Susceptible) (чувствителни – инфектирани – чувствителни) и SIRS (Susceptible – Infected – Removed – Susceptible) (чувствителни – инфектирани – отстранени – чувствителни), чрез подходящо обобщаване на историята на живота \mathcal{H} така, че да позволи на отстранените индивиди да стават отново чувствителни (виж напр. статията на Ball [17] в контекста на епидемии сред населението, разделено на домакинства). Наистина, за един много широк клас от хомогенно смесени епидемични модели, които обхващат всички общи стохастични формулировки на разпространение на инфекциозни болести, ранните стадии на епидемия в голяма популация с малък брой първоначално инфектирани могат да бъдат апроксимирани чрез РПКМЯ.

Това изследване се отнася до използването на схеми за ваксиниране с цел контрол на епидемия, например по отношение на нейната продължителност или на общия брой на заразените лица. В този смисъл се интересуваме от краткосрочното поведение на епидемията, така че моделираме епидемията като РПКМЯ, $Z = \{Z(t) : t \geq 0\}$, където $Z(t)$ означава броя на заразените лица в момента t . По този начин $Z(0)$, който предполагаме, че е фиксиран, представлява броя на заразените лица в началото на епидемичния взрив. Моделираме процеса на ваксиниране чрез функция $\alpha : [0, \infty) \rightarrow [0, 1]$ такава, че $\alpha(t)$ е частта от населението, която е имунизирана в момента t ($t \geq 0$). По този начин вероятността за контакт в момента t да е с чувствителен (т.е. без имунитет) индивид е

$1 - \alpha(t)$. Ако ваксината е перфектна, т.е. придава имунитет незабавно с вероятност единица, то $\alpha(t)$ се определя от частта от населението, която е имунизирана до момента t . Ако ваксината не е перфектна, тогава това е включено имплицитно във функцията $\alpha(t)$.

Означаваме с $Z_\alpha = \{Z_\alpha(t) : t \geq 0\}$ ваксинираната версия на Z , в която всяко раждане в Z се прекъсва независимо, с вероятност $\alpha(t)$ ако времето на раждане е в момента t .

Нека \mathcal{A} е прoстранството на всички функции $\alpha : [0, \infty) \rightarrow [0, 1]$. Конструираме сдвояване на Z и Z_α ($\alpha \in \mathcal{A}$) дефинирани върху едно и също вероятностно пространство (в.п.) (Ω, \mathcal{F}, P) по следния начин. Нека $(\Omega_1, \mathcal{F}_1, P_1)$ е в.п., върху което са дефинирани независимите истории на живот $\mathcal{H}_1, \mathcal{H}_2, \dots$, еднакво разпределени както \mathcal{H} , които са свързани по очевиден начин за изграждане на траекторията на Z . По-точно, историите на живот $\mathcal{H}_1, \mathcal{H}_2, \dots, \mathcal{H}_a$ са приписани на a първоначално инфектирани индивиди и $i = 1, 2, \dots$, като i -тия индивид, роден в Z има история на живот \mathcal{H}_{a+i} . Да отбележим, че с тази конструкция Z може да се представи като дърво, което се увеличава с времената на раждане и гибел на клоните.

Нека $(\Omega_2, \mathcal{F}_2, P_2)$ е в.п., върху което е дефинирана редицата U_1, U_2, \dots от н.е.р.сл.в. с равномерно разпределение върху $(0, 1)$. Нека $(\Omega, \mathcal{F}, P) = (\Omega_1 \times \Omega_2, \mathcal{F}_1 \times \mathcal{F}_2, P_1 \times P_2)$. Тогава, за $\alpha \in \mathcal{A}$, съответната й траектория Z_α е конструирана върху (Ω, \mathcal{F}, P) по следния начин. За $i = 1, 2, \dots$, нека b_i означава момента на i -то раждане в Z , ако такава раждане възникне. Тогава това раждане ще бъде премахнато в Z_α тогава и само тогава, когато $U_i \leq \alpha(b_i)$. Ако едно раждане е премахнато в Z_α , то и никой индивид от потомството му в Z няма да се появи в Z_α . Тогава, ако j -то раждане в Z е такъв наследник, то U_j е излишна в изграждането на Z_α . В контекста на дървовидното представяне, процесът на премахване на един индивид заедно с всичките му наследници, се нарича *pruning* (орязване). Приложение на pruning метода в рамките на РП е направено от Aldous и Pitman [3].

Ще въведем следните означения за функциите в \mathcal{A} , което ще се използва по-нататък в тази глава. За $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$, означаваме $\alpha \prec \alpha'$, ако $\alpha(t) \leq \alpha'(t)$ за всяко $t \in [0, \infty)$. За всяко $c \in [0, 1]$ и всяко $t_0 \geq 0$, дефинираме функция $\alpha_c^{t_0} \in \mathcal{A}$ чрез

$$\alpha_c^{t_0}(t) = \begin{cases} 0, & \text{ако } t < t_0, \\ c, & \text{ако } t \geq t_0. \end{cases}$$

3 Монотонност и непрекъснатост

Монотонност на функцията $f(Z_\alpha)$ при орязване (pruning)

Нека $f(Z)$ е произволна неотрицателна функция на Z със стойности върху разширената права $\mathbb{R} \cup \{\infty\}$ и, за $\alpha \in \mathcal{A}$, нека $\mu_\alpha^f = \mathbb{E}[f(Z_\alpha)]$. Отново в контекста на дървовидното представяне, казваме, че f е монотонно-намаляваща спрямо орязването и означаваме $f \in \mathcal{P}$, ако $f(Z^P) \leq f(Z)$ почти сигурно, когато Z^P е получено от Z чрез орязване.

Примери на функции, които са монотонно-намаляващи спрямо орязването са:

- (i) времето за израждане $T = \inf\{t \geq 0 : Z(t) = 0\}$ и неговата индикаторна функция $\mathbb{I}_{\{T > t\}}$, където $t \in [0, \infty)$ е фиксирано;
- (ii) максималния размер на популацията (брой инфектирани лица в епидемичен контекст) за цялото време на разпространение на епидемията, $M = \sup_{t \geq 0} Z(t)$ и $\mathbb{I}_{\{M > x\}}$, където $x \in [0, \infty)$ е фиксирано;
- (iii) $N(t)$, общия брой раждания (новозаразените в епидемичен контекст) в $(0, t]$, където $t \in [0, \infty)$ е фиксирано, и общия брой раждания за цялото време (общия размер на епидемичния взрив) $N(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} N(t)$, заедно със съответните индикаторни функции $\mathbb{I}_{\{N(t) > x\}}$ и $\mathbb{I}_{\{N(\infty) > x\}}$, където $x \in [0, \infty)$ е фиксирано.

В тази глава предполагаме, че Z не експлодира, т.е. че $\mathbb{P}(N(t) < \infty) = 1$ за всяко $t \in (0, \infty)$. Условието за това могат да се видят в монографията на Jagers [67], Параграф 6.2.

Монотонност и непрекъснатост на средното на $f(Z_\alpha)$

В този параграф получаваме свойствата монотонност и непрекъснатост на $\mathbb{E}[f(Z_\alpha)]$ като функции на ваксинационния процес α за функции f , които са монотонно-намаляващи при орязване.

Теорема Н.1 Ако $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ удовлетворяват $\alpha \prec \alpha'$ и $f \in \mathcal{P}$, то $\mu_\alpha^f \geq \mu_{\alpha'}^f$.

За $t > 0$ означаваме $f \in \mathcal{P}_t$, ако $f \in \mathcal{P}$ и $f(Z)$ зависи от Z само чрез $Z(s) : 0 \leq s \leq t$. За $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$, нека $\|\alpha - \alpha'\| = \sup_{t \in [0, \infty)} |\alpha(t) - \alpha'(t)|$ и за $t > 0$, нека $\|\alpha - \alpha'\|_t = \sup_{s \in [0, t]} |\alpha(s) - \alpha'(s)|$.

За $t_0 \geq 0$ и $c \in [0, 1]$, нека

$$\mathcal{A}(c, t_0) = \{\alpha \in \mathcal{A} : \alpha(t) \geq c \text{ за всички } t \geq t_0\}.$$

Теорема Н.2 (а) При фиксирано $t > 0$, нека $f \in \mathcal{P}_t$ и да предположим, че съществува неотрицателна реална функция \hat{f} , с $\mathbb{E}[\hat{f}(Z)] < \infty$, такава, че за \mathbb{P} -почти всички $\omega \in \Omega$,

$$f(Z_\alpha(\omega)) \leq \hat{f}(Z(\omega)) \quad \text{за всички } \alpha \in \mathcal{A}. \quad (\text{H.1})$$

Тогавата за всяко $\varepsilon > 0$, съществува $\eta = \eta(\varepsilon) > 0$ такава, че за всеки $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$, удовлетворяващи $\|\alpha - \alpha'\|_t \leq \eta$, е изпълнено

$$|\mu_\alpha^f - \mu_{\alpha'}^f| \leq \varepsilon. \quad (\text{H.2})$$

(б) Нека $t < \infty$. Нека $f \in \mathcal{P}$ и $t_0 \geq 0$, и да предположим, че съществува неотрицателна реална функция $\hat{f}(Z_{\alpha_{c_{\text{inf}}}^{t_0}})$, с $\mathbb{E}[\hat{f}(Z_{\alpha_{c_{\text{inf}}}^{t_0}})] < \infty$, такава, че за \mathbb{P} -почти всички $\omega \in \Omega$,

$$f(Z_\alpha(\omega)) \leq \hat{f}(Z_{\alpha_{c_{\text{inf}}}^{t_0}}(\omega)) \quad \text{за всяко } \alpha \in \mathcal{A}(c_{\text{inf}}, t_0). \quad (\text{H.3})$$

Тогавата за всяко $\varepsilon > 0$, съществува $\eta = \eta(\varepsilon) > 0$ такава, че (H.2) е изпълнено за всички $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}(c_{\text{inf}}, t_0)$ удовлетворяващи $\|\alpha - \alpha'\| \leq \eta$.

3.1 Монотонност и непрекъснатост на ф.р. на $f(Z_\alpha)$

За $f \in \mathcal{P}$ и $\alpha \in \mathcal{A}$, нека

$$v_\alpha^f(x) = \mathbb{P}(f(Z_\alpha) \leq x) = 1 - \mathbb{E}[1_{\{f(Z_\alpha) > x\}}], \quad x \geq 0,$$

е ф.р. на сл. в. $f(Z_\alpha)$.

За $\alpha \in \mathcal{A}$ и $t \in [0, \infty]$, нека $\phi_{N_\alpha(t)}(s) = \mathbb{E}[s^{N_\alpha(t)}]$ ($0 \leq s \leq 1$) означава в.п.ф на $N_\alpha(t)$. Да допуснем, че $\mathbb{P}(N_\alpha(t) < \infty) = 1$. Тогавата $\phi_{N_\alpha(t)}(1-) = 1$ и $\phi_{N_\alpha(t)}^{-1}(u)$ е дефинирана за всички $u \in [u_{\alpha, t}, 1]$, където $u_{\alpha, t} = \mathbb{P}(N_\alpha(t) = 0)$. Разширяваме областта на $\phi_{N_\alpha(t)}^{-1}$ като дефинираме

$\phi_{N_\alpha(t)}^{-1}(u) = 0$ за $u \in [0, u_{\alpha,t})$. Дефинираме функция $\delta_{\alpha,t} : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ чрез

$$\delta_{\alpha,t}(\varepsilon) = 1 - \phi_{N_\alpha(t)}^{-1}(1 - \varepsilon), \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1. \quad (\text{H.4})$$

Теорема Н.3 (а) *Предполагаме, че $f \in \mathcal{P}$ и $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ удовлетворяват $\alpha \prec \alpha'$. Тогава*

$$v_\alpha^f(x) \leq v_{\alpha'}^f(x) \quad \text{за всички } 0 \leq x \leq \infty. \quad (\text{H.5})$$

(б) *Фиксираме $t > 0$ и да допуснем, че $f \in \mathcal{P}_t$. Тогава, за всяко $\varepsilon > 0$, е изпълнено*

$$\sup_{0 \leq x < \infty} |v_\alpha^f(x) - v_{\alpha'}^f(x)| \leq \varepsilon \quad (\text{H.6})$$

за всички $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ удовлетворяващи $\|\alpha - \alpha'\|_t \leq \delta_{\alpha_0^0, t}(\varepsilon)$.

(в) *Нека $f \in \mathcal{P}$. Тогава, за всяко $\varepsilon > 0$, (H.6) е изпълнено за всички $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}(c_{\text{inf}}, t_0)$ удовлетворяващи $\|\alpha - \alpha'\| \leq \delta_{\alpha_{c_{\text{inf}}}^{t_0}, \infty}(\varepsilon)$.*

Монотонност и непрекъснатост на квантилите на $f(Z_\alpha)$

Фиксираме $f \in \mathcal{P}$ и $\alpha \in \mathcal{A}$, и дефинираме за $0 < p < 1$,

$$x_{\alpha,p}^f = \inf\{x : v_\alpha^f(x) \geq p\},$$

с уговорката, че $x_{\alpha,p}^f = \infty$ ако $v_\alpha^f(x) < p$ за всички $x \in [0, \infty)$. Следователно $x_{\alpha,p}^f$ е квантил от ред p на сл.в. $f(Z_\alpha)$. За $\alpha \in \mathcal{A}$, нека $\mathcal{A}^+(\alpha) = \{\alpha' \in \mathcal{A} : \alpha \prec \alpha'\}$. За редица $\{\alpha_n\}$ и α от \mathcal{A} , дефинираме $\lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_n = \alpha$, когато $\lim_{n \rightarrow \infty} \|\alpha_n - \alpha\| = 0$.

Теорема Н.4 *Нека $f \in \mathcal{P}$ и $p \in (0, 1)$.*

(а) *Ако $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ удовлетворяват $\alpha \prec \alpha'$, тогава $x_{\alpha',p}^f \leq x_{\alpha,p}^f$.*

(б) *Да допуснем, че $f \in \mathcal{P}_t$ за някое $t > 0$ и $\alpha \in \mathcal{A}$ е такава, че $x_{\alpha,p}^f < \infty$. Нека $\{\alpha_n\}$ е произволна редица в \mathcal{A} удовлетворяваща $\lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_n = \alpha$. Тогава $\lim_{n \rightarrow \infty} x_{\alpha_n,p}^f = x_{\alpha,p}^f$ във всеки от следните случаи:*

(i) $\alpha_n \in \mathcal{A}^+(\alpha)$ за всяко n ;

(ii) v_α^f е непрекъсната и строго нарастваща по $x_{\alpha,p}^f$.

Оптимални ваксинационни политики

От горната монотонност и непрекъснатост на средното и квантилите на разпределението на $f(Z_\alpha)$ в настоящия параграф предлагаме начин как да изберем оптимални α , от подмножество \mathcal{A}^* на \mathcal{A} . Оптимални ваксинационни политики разбираме в следния смисъл:

Фиксираме $f \in \mathcal{P}$, $b > 0$ и $0 < p < 1$, и нека $\mathcal{A}_b^f = \{\alpha \in \mathcal{A}^* : \mu_\alpha^f \leq b\}$ и $\mathcal{A}_{p,b}^f = \{\alpha \in \mathcal{A}^* : x_{\alpha,p}^f \leq b\}$. Ако предположим, че f е времето до израждане, тогава \mathcal{A}_b^f и $\mathcal{A}_{p,b}^f$ ще се състоят от онези ваксинационни политики в \mathcal{A}^* , за които средното и квантилите от ред p , съответно, на времето до израждане, са по-малки или равни на някаква граница b . Тогава е интересно да се търсят оптимални ваксинационни политики, които удовлетворяват тези свойства.

Тогава, ако съществуват, оптималните политики за ваксиниране, основаващи се на средното са

$$\operatorname{argmax}_{\alpha \in \mathcal{A}_b^f} \mu_\alpha^f$$

и оптималните политики за ваксиниране, основаващи се квантилите са

$$\operatorname{argmax}_{\alpha \in \mathcal{A}_{p,b}^f} x_{\alpha,p}^f.$$

Да отбележим, че множествата \mathcal{A}_b^f и $\mathcal{A}_{p,b}^f$ могат да бъдат празни. Ако не са празни, оптималните ваксинационни политики може да не са единствени, когато не е дефинирана пълна наредба на множествата \mathcal{A}_b^f и $\mathcal{A}_{p,b}^f$. От друга страна, ако условията на Теореме Н.1, Н.2 и Н.4 са изпълнени, то от доказаните в тях свойства монотонност и непрекъснатост на средното и квантилите на $f(Z_\alpha)$, следва, че съществуват единствени $\alpha_{opt,b}^f \in \mathcal{A}_b^f$ и $\alpha_{opt,p,b}^f \in \mathcal{A}_{p,b}^f$ такива, че

$$\mu_{\alpha_{opt,b}^f}^f = \max_{\alpha \in \mathcal{A}_b^f} \mu_\alpha^f \quad \text{и} \quad x_{\alpha_{opt,p,b}^f}^f = \max_{\alpha \in \mathcal{A}_{p,b}^f} x_{\alpha,p}^f.$$

Един пример за \mathcal{A}^* е множеството на функциите константа, т.е., $\mathcal{A}^* = \{\alpha_c^0 : 0 \leq c \leq 1\}$. Върху това множество пълната наредба се дефинира, чрез наредбата на реалните числа.

Друг пример е множеството $\mathcal{A}^* = \{\alpha_{M,t_v,p_0} : M \geq 0, 0 \leq p_0 \leq 1, 0 \leq t_v \leq p_0^{-1}\}$, където за $s \geq 0$,

$$\alpha_{M,t_v,p_0}(s) = \begin{cases} 0, & \text{ако } s \leq M \\ p_0(s - M), & \text{ако } M < s \leq M + t_v \\ t_v p_0, & \text{ако } M + t_v < s. \end{cases} \quad (\text{H.7})$$

Накрая ще отбележим, че обикновено μ_α^f and $x_{\alpha,p}^f$ не могат да бъдат получени в явен вид. Следователно, за да получим оптималните ваксинационни политики е необходимо да ги апроксимираме. Чрез конструираната на вдвояване (coupling) можем да направим оценки по метода Монте–Карло.

Време до израждане

Привеждаме предишните резултати за случая, когато намирането на ваксинационната стратегия α се базира на разпределението на времето до елиминиране на инфекцията. За тази цел, за $z \in \mathbb{N}$, означаваме с $T_{\alpha,z}$ времето до израждане на процеса Z_α , когато $Z(0) = z$, т.е.

$$T_{\alpha,z} = \inf\{t \geq 0 : Z_\alpha(t) = 0\}.$$

Следователно, $T_{\alpha,z}$ е максималното време, което инфекцията оцелява в популацията за конкретния епидемичен взрив, когато пропорцията α на имунизираните индивиди зависи от времето и броя на инфектираните индивиди в началото на епидемичния взрив е z . Индивидите се заразяват независимо, от което следва, че

$$T_{\alpha,z} = \max\{T_{\alpha,1}^{(1)}, T_{\alpha,1}^{(2)}, \dots, T_{\alpha,1}^{(z)}\},$$

където $T_{\alpha,1}^{(i)}$, $i = 1, 2, \dots, z$ са независими сл.в., разпределени, както $T_{\alpha,1}$. Така получаваме, че

$$\mathbb{P}(T_{\alpha,z} \leq t) = (v_\alpha(t))^z,$$

където $v_\alpha(t) = \mathbb{P}(T_{\alpha,1} \leq t)$. Следователно, за да анализираме поведението на $T_{\alpha,z}$, за всяко z , е достатъчно да изследваме $T_{\alpha,1}$ чрез v_α .

Непосредствено от Теорема Н.3(а) с $f = T$, ще изследваме поведението на v_α като функция на α .

Следствие Н.1 Нека $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ са такива, че $\alpha \prec \alpha'$. Тогава $v_\alpha(t) \leq v_{\alpha'}(t)$, за всички $t \geq 0$.

Следствие Н.2 (а) Фиксираме $t > 0$. Тогава за всяко $\varepsilon > 0$,

$$\sup_{0 \leq u \leq t} |v_\alpha(u) - v_{\alpha'}(u)| \leq \varepsilon,$$

за всички $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$, удовлетворяващи $\|\alpha - \alpha'\|_t \leq \delta_{\alpha_0^0, t}(\varepsilon)$.

(б) Фиксираме $t_0 \geq 0$. Тогава за всяко $\varepsilon > 0$,

$$\sup_{0 \leq t < \infty} |v_\alpha(t) - v_{\alpha'}(t)| \leq \varepsilon,$$

за всички $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}(c_{\inf}, t_0)$, удовлетворяващи $\|\alpha - \alpha'\| \leq \delta_{\alpha_{c_{\inf}}^{t_0}, \infty}(\varepsilon)$.

За $\alpha \in \mathcal{A}$ и $0 < p < 1$, нека $t_{\alpha, p} = \inf\{t : v_\alpha(t) \geq p\}$ е квантила от ред p на T_α .

Следствие Н.3 (а) Ако $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ удовлетворяват $\alpha \prec \alpha'$, то $t_{\alpha', p} \leq t_{\alpha, p}$ за всяко $0 < p < 1$.

(б) Нека $\alpha \in \mathcal{A}$ и $0 < p < 1$ са такива, че $t_{\alpha, p} < \infty$ и v_α е непрекъсната и строго растяща по $t_{\alpha, p}$. Тогава $\lim_{n \rightarrow \infty} t_{\alpha_n, p} = t_{\alpha, p}$, за всяка редица $\{\alpha_n\}$ от \mathcal{A} , удовлетворяваща $\lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_n = \alpha$.

Теорема Н.5 Нека случайната величина време на живот I е непрекъсната. Тогава, за всяко $\alpha \in \mathcal{A}$, v_α е непрекъсната ф.р.

Глава 9

Общ брой индивиди за РП на Кръмп–Мод–Ягерс

1 Увод

В епидемичен контекст общият брой на заразените лица в дадена популация е полезен инструмент за органите на общественото здравеопазване, с цел определяне нивото на заразяване от дадено инфекциозно заболяване. Ясно е, че общият брой инфектирани индивиди е ключов показател за въздействието на епидемията върху населението, в което се разпространява. Освен това, от гледна точка на статистическите изводи, системите за наблюдение обикновено осигуряват по-надеждна информация за общия брой на заразените лица, отколкото за точния времеви модел на разпространение на епидемията, така че статистическият анализ често се основава на данни за общия брой заразени. В тази глава се изследва общия размер на епидемично огнище за епидемични модели на заболявания, които следват схема SIR (чувствителни - заразни - възстановени) в затворена, хомогенно смесена популация или някои от нейните разширения, например SEIR (чувствителни – латентни – заразни – възстановени) схемата. Когато популацията е хомогенно смесена и броят на инфектираните индивиди е малък спрямо общия размер на популацията на уязвимите лица, е добре известно, че броят на инфектираните индивиди при такава епидемия може да бъде добре

приближен чрез РП с един тип индивиди, поне в ранните етапи (виж Jagers [67], Гл. 3).

Ключов инструмент за контролиране разпространението на епидемията е ваксинацията и има многобройни математически изследвания на ефекта от ваксинация по отношение на динамиката на заболяването. По-голямата част от тези проучвания, използващи стохастични модели, изучават ситуацията, в която определена част от популацията е предварително ваксинирана непосредствено преди възникването на епидемичен взрив, въпреки че Keeling и Rohani [72], Гл. 8, разглеждат по-обща ваксинационни политики в детерминистична постановка.

В тази глава се разглежда модела на РПКМЯ, дефиниран в предишната глава и целта е да се развие метода с използване на вдвояване и орязване за общия брой заразени в епидемиологичен контекст. За целта запазваме същите означения, както в предишната глава и установяваме експлицитно свойствата монотонност и непрекъснатост за общия брой на инфектираните индивиди по време на епидемичен взрив.

За тази цел прилагаме общите резултати, получени в работата на Ball et al. [19], тъй като общия брой е монотонно–намаляваща функция спрямо орязването. В Параграф 2, извеждаме свойствата монотонност и непрекъснатост на средната стойност и квантилите на общия брой заразени индивиди.

2 Монотонност и непрекъснатост

За дадена ваксинационна стратегия $\alpha \in \mathcal{A}$ с $N_{\alpha,z}(\infty)$ означаваме общия брой раждания в процеса Z_α като $Z(0) = z$, с $z \geq 1$, което е общият брой инфектирани индивиди в инфекциозно огнище, когато процесът на ваксиниране е определен от α .

Когато частта на имунизирани индивиди сред населението е постоянна във времето, $N_{\alpha,z}(\infty)$ има разпределение на Borel–Tanner в някои случаи (виж работата на Farrington et al. [41]). Обаче когато ваксинационната стратегия се мени във времето, тогава не е лесно да се намери вероятностното разпределение на $N_{\alpha,z}(\infty)$ в затворен вид.

Изследваме свойствата монотонност и непрекъснатост на средната и квантилите на общия брой на заразените индивиди в зависимост от ваксинационната функция α . За тази цел, т.к. индивидите се заразяват

независимо, то е изпълнено

$$N_{\alpha,z}(\infty) = N_{\alpha,1}^{(1)}(\infty) + N_{\alpha,1}^{(2)}(\infty) + \dots + N_{\alpha,1}^{(z)}(\infty),$$

където $N_{\alpha,1}^{(i)}(\infty)$ ($i = 1, 2, \dots, z$) са независими сл. в. разпределени, както $N_{\alpha,1}(\infty)$. Следователно

$$\mathbb{E}[N_{\alpha,z}(\infty)] = z\mu_{\alpha}^N,$$

където μ_{α}^N означава средното на $N_{\alpha,1}(\infty)$, т.е. средния брой на заразните лица при епидемичен взрив, който започва с едно заразено лице и процесът на ваксиниране се определя от α . Следователно, за да анализираме поведението на $\mathbb{E}[N_{\alpha,z}(\infty)]$, за всяко z , е достатъчно да изследваме μ_{α}^N .

Теорема I.1

(a) Ако $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ удовлетворяват $\alpha \prec \alpha'$, то $\mu_{\alpha}^N \geq \mu_{\alpha'}^N$.

(b) Фиксираме $t_0 \geq 0$ и $c \in (c_{\text{inf}}, 1]$. Тогава за всяко $\varepsilon > 0$, съществува $\eta = \eta(\varepsilon) > 0$ такава, че за всички $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}(c, t_0)$ удовлетворяващи $\|\alpha - \alpha'\| \leq \eta$, е в сила

$$|\mu_{\alpha}^N - \mu_{\alpha'}^N| \leq \varepsilon. \quad (I.1)$$

Да обърнем внимание, че в общия случай $\mathbb{P}(N_{\alpha,1}(\infty) \leq \mu_{\alpha}^N) \geq 0.5$, поради асиметрията на разпределението на общото потомство на ваксинираните РПКМЯ.

Следователно, ако се прилага ваксинационната политика α , повече от половината от огнищата ще имат общ размер по-малък от средната μ_{α}^N , което може да бъде достатъчна защита за населението като цяло, ако инфекциозното заболяване не е прекалено вредно за хората.

От друга страна, когато заразната болест е пагубна, бихме искали да контролираме с висока вероятност общия брой на заразените лица и следователно разглеждаме политики за ваксиниране, основани на квантилите на разпределението на общия брой.

Така, за фиксирано $\alpha \in \mathcal{A}$, дефинираме за $0 < p < 1$,

$$x_{\alpha,p}^N = \inf\{x : \mathbb{P}(N_{\alpha,z}(\infty) \leq x) \geq p\},$$

с уговорката, че $x_{\alpha,p}^N = \infty$ ако $P(N_{\alpha,z}(\infty) \leq x) < p$ за всички $x \in [0, \infty)$. Следователно $x_{\alpha,p}^N$ е квантил от ред p за сл. в. $N_{\alpha,z}(\infty)$. Т.к. последната не е получена от $N_{\alpha,1}(\infty)$, то следващия резултат за свойствата на монотонност и непрекъснатост на $x_{\alpha,p}^N$, получен от Теорема 3.4 в публикацията на Ball et al. [19], зависи от z , за всяко $z > 0$.

Теорема I.2 *Нека $p \in (0, 1)$.*

(a) *Ако $\alpha, \alpha' \in \mathcal{A}$ удовлетворяват $\alpha \prec \alpha'$, то $x_{\alpha,p}^N \geq x_{\alpha',p}^N$.*

(b) *Фиксираме $t_0 \geq 0$ и $\alpha \in \mathcal{A}(c_{\text{inf}}, t_0)$, и нека $\{\alpha_n\}$ е произволна редица в \mathcal{A} , удовлетворяваща $\alpha \prec \alpha_n$ за всяко n и $\lim_{n \rightarrow \infty} \|\alpha_n - \alpha\| = 0$. Тогава $\lim_{n \rightarrow \infty} x_{\alpha_n,p}^N = x_{\alpha,p}^N$.*

Накрая, от доказаните свойства монотонност и непрекъснатост на средната стойност и на квантилите на $N_{\alpha,z}(\infty)$, и по същия начин, както е описано в параграф 3.5 в Ball et al. [19], предлагаме как да се избере оптимално α въз основа на общия брой на заразените лица.

Част III

Модели на РП в раковите изследвания

Глава 10

Двухтипов разложим РПБХ

1 Увод

Тази глава се отнася до приложенията на разклоняващите се модели в медицински, биологичен и екологичен контекст, където намираме общ модел на популации, които поради малката репродуктивна способност от индивидите/клетките, ще изчезнат след известно време, но в резултат на произволно възникване на мутации тази тенденция може да се промени драматично. Такива популации са например тези на вирусите, които могат да станат резистентни след лечение с антибиотици; някои популации на насекоми след хибридизация и други.

Нашият водещ пример е повторната поява на ракови клетки след оперативно лечение, последвано от такова с химиотерапия и/или друг вид терапия и ще се интересуваме от основния въпрос относно еволюционната динамика на раковите клетки: колко време отнема на организма да генерира клетка, от която заболяването ще се възстанови или в контекста на РП – от която ще започне траектория с неопределено оцеляване или няма да се изроди? Или с други думи, каква е вероятността за успех или неуспех на противораковата терапия? Типична ситуация на такива популации след химиотерапия се изследва от Iwasa et al. [63], [64] и Nowak et al. [100] заедно с източниците, цитирани в тях.

Химиотерапията намалява способността за делене на раковите клетки, което трябва да доведе до унищожаване на туморите. Въпреки това, понякога възникналите мутации в клетките осигуряват резистентност

към терапията. Този нов тип клетки има по-висок капацитет за възпроизвеждане и това може да доведе до неопределено нарастване на тази клетъчна популация.

Имайки предвид всички примери, дадени по-горе, от изключителна важност е да има добри оценки за вероятността за възникване на мутации, които дават възможност на болестта да се завърне и свързаните с нея аспекти, като например разпределението на броя на мутациите, които предполагат завръщане на болестта, разпределението на времето на чакане до това събитие и други.

Това е направено в дискретно време от Serra и Haccou [117] и Serra [116] използвайки дискретни РП на Галтон–Уотсън (РПГУ) и както е посочено там от математическа гледна точка, с РП с дискретно време е по-лесно да се моделира, отколкото чрез техните непрекъснати аналози. В тази глава обобщаваме и разширяваме някои от горепосочените приблизителни оценки при непрекъснатото време, използвайки разклоняващи се процеси, зависещи от възрастта. РП във връзка с техните приложения в тази посока са били изследвани интензивно през последните десетилетия. Класически препратки са книгите на Харис [60], Athreya и Ney [12], Jagers [67], и Mode [97]. По-нови книги, с акцент върху приложенията са тези на Kimmel и Axelrod [74], Haccou et al. [52] и Durrett [35]. Хубав пример за това как РП могат да бъдат използвани за решаване на важни проблеми в биологията и медицината може да се види в Iwasa et al. [63], [64]. Изследвания, свързани с времето на чакане са представени в обзорната статия на Slavtchova–Vojkova [124].

В тази глава са получени уравнения за в.п.ф. (Теорема J.1) на въведения разклоняващ се модел в непрекъснатото време, в.п.ф. на броя на мутантите (Теорема J.2), пораждащи злокачествени клетки, изследвано е разпределението на времето на чакане T , което всъщност е първия момент на възникване на клетка, с която отново започва развитието на болестта, свързано с неопределено нарастване на тази клетъчна популация (Теорема J.3). Непосредствено приложение на резултатите от Теорема J.3 е получаването на оценка на риска от непосредствено завръщане на болестта чрез модифицираната по подходящ начин функция на смъртност (hazard function) на сл.в. T .

2 Дефиниция на модела

РП с един тип клетки и зависимост от възрастта на клетките или още познатия РП на Белман–Харис, започва в началния момент 0 с един родител от тип 1 на възраст 0, чиято продължителност на живот τ има разпределение $G(t) = \mathbb{P}(\tau \leq t)$, $G(0^+) = 0$, т.е. $Z(0) = 1$. С вероятности p_k , $k \geq 0$ той поражда k подобни клетки на нулева възраст, които се репродуцират независимо със същото разпределение на времето на живот τ и разпределение на потомството $\{p_k, k \geq 0\}$, $\sum_{k=0}^{\infty} p_k = 1$.

При условие, че имаме поне една клетка в потомството, процесът на гибел и репродукция се повтаря и процесът продължава докато съществуват клетки. Еднотипов процес $\{Z(t), t \geq 0\}$ или още известен в литературата като РП на Белман–Харис (РПБХ) заедно с релевантните му приложения е изучен от Ягерс [67] и в теоретичен аспект от Athreya и Ney [12].

Двугипов разложим РП и зависимост от възрастта на клетките (известен също като РПБХ с два типа клетки) означаваме с $\{Z^0(t), Z^1(t), t \geq 0\}$, където $\{Z^0(t), t \geq 0\}$ и $\{Z^1(t), t \geq 0\}$ означават броя на клетките от тип 0 и тип 1 в момента t , съответно.

Допускаме, че тип 1 е докритичен, т.е. средното на потомството m_1 , $0 < m_1 < 1$, и всеки от потомците в този тип може да мутира при репродукцията независимо от останалите, в клетки от тип 0 с вероятност u , $0 < u < 1$. Клетките от тип 0 са надкритични, т.е. имат средно на потомството m_0 , $1 < m_0 < \infty$, мутация от тях към тип 1 клетки не е възможна.

Означаваме с $G_i(t) = \mathbb{P}(\tau_i \leq t)$, $G_i(0^+) = 0$, $i = 0, 1$ разпределението на времето на живот τ_i на клетките от тип 0 и тип 1 и с ν_i , $i = 0, 1$ потомството на тип i клетките, $i = 0, 1$.

Въвеждаме следните означения за в.п.ф.:

$$F_i(t; s_0, s_1) = \mathbb{E}(s_0^{Z^0(t)} s_1^{Z^1(t)} | Z^i(0) = 1, Z^j(0) = 0, j \neq i), \text{ за } i = 0, 1,$$

$$\mathbf{F}(t; \mathbf{s}) = (F_0(t; \mathbf{s}), F_1(t; \mathbf{s})), \mathbf{s} = (s_0, s_1).$$

Ако не е посочено друго, предполагаме, че процесът започва с една клетка от тип 1, т.е. $Z^0(0) = 0$ и $Z^1(0) = 1$. В.п.ф. на сл.в. ν_i брой клетки от тип i се означава с $f_i(s)$, $i = 0, 1$.

Подобни резултати за дискретни РП с два типа клетки, т.е. РПГУ, са получени от Serra [116] и Serra и Нассоу [117], където се изследва разпределението на времето за чакане до раждане на клетка, която ще даде началото на нов цикъл на болестта.

3 Основни резултати

3.1 Основни интегрални уравнения

Теорема J.1 *В.н.ф.* $\mathbf{F}(t; s_0, s_1) = (F_0(t; s_0, s_1), F_1(t; s_0, s_1))$ удовлетворява следните интегрални уравнения

$$F_1(t; s_0, s_1) = s_1(1 - G_1(t)) + \int_0^t f_1(uF_0(t-y; s_0) + (1-u)F_1(t-y; s_0, s_1))dG_1(y), \quad (\text{J.1})$$

и

$$F_0(t; s_0, s_1) \equiv F_0(t; s_0) = s_0(1 - G_0(t)) + \int_0^t f_0(F_0(t-y; s_0))dG_0(y), \quad (\text{J.2})$$

където

$$F_i(0; s_0, s_1) = s_i, |s_i| \leq 1, i = 0, 1.$$

3.2 Мутации и вероятност за израждане

Освен ако не възникнат мутации, процесът, който изучаваме, ще бъде еднотипов докритичен РПБХ и появата на мутанти прави моделирането на такива популации интересна задача от математическа гледна точка. Ето защо е важно да се изследва сл. в. общ брой на мутациите, които се появяват в целия процес. Тази сл.в. играе ключова роля при определянето на вероятността за израждане на процеса.

Нека сл.в. $I(t)$, $t \geq 0$, означава общия брой мутантни клетки получени/родени до момента t включително и I е сл.в., която означава броя на мутантите в целия процес. Мутант се нарича клетка от типа 0, чиято майка е от тип 1.

Теорема J.2 *В.п.ф. $h_I(s)$ на I и в.п.ф. $h_{I(t)}(s)$ на $I(t)$ удовлетворяват следните интегрални уравнения*

$$h_I(s) = f_1(us + (1-u)h_I(s)), \quad (\text{J.3})$$

$$h_{I(t)}(s) = 1 - G_1(t) + \int_0^t f_1(us + (1-u)h_{I(t-y)}(s))dG_1(y), \quad (\text{J.4})$$

за всяко $s \in [0, 1]$.

Вероятността за израждане означаваме по следния начин:

$$q_0 = \mathbb{P}[Z^0(t) = Z^1(t) = 0 \text{ за някое } t > 0 | Z^0(0) = 1, Z^1(0) = 0],$$

$$q_1 = \mathbb{P}[Z^0(t) = Z^1(t) = 0 \text{ за някое } t > 0 | Z^0(0) = 0, Z^1(0) = 1].$$

За q_0 е известно, че е най-малкия неотрицателен корен на уравнението $q_0 = f_0(q_0)$ в интервала $[0, 1]$. За да определим q_1 , да отбележим, че израждане на процеса възниква, тогава и само тогава, когато всички надкритични еднотипови РПБХ, породени от мутантни клетки се изродят, т.к. $m_1 < 1$. Следователно, т.к. имаме I такива процеси, то

$$q_1 = \mathbb{E}[q_0^I] = h_I(q_0).$$

Така получаваме, че $q_1 < 1$, т.к. $m_0 > 1$ и $q_0 < 1$. Iwasa et al. [63], [64] получават приближения за конкретни разпределения на потомството, по-точно за Поасоново и геометрично разпределение, за малка вероятност u за мутация.

3.3 Време до възникване на “успешен мутант”

Сл. в. T , означава времето до появата на първия мутант, с който започва следващ етап от болестта. Под “успешен мутант” ще разбираме мутант, с който стартира РПБХ, който има положителна вероятност за неизраждане.

Сл. в. T има стойности в $(0, +\infty]$, и $T = \infty$, ако не се появил “успешен мутант”.

Теорема J.3 *Ф.р. на сл.в. T има следните свойства:*

(i) $\mathbb{P}(T > t) = h_{I(t)}(q_0) \equiv Q_t, \quad \text{за } t > 0,$

(ii) $\mathbb{P}(T = \infty) = q_1,$

(iii) $\mathbb{E}(T|T < \infty) = \frac{1}{1 - q_1} \int_0^\infty [h_{I(t)}(q_0) - q_1] dt,$

където Q_t са дефинирани чрез

$$Q_t = 1 - G_1(t) + \int_0^t f_1(uq_0 + (1 - u)Q_{t-y}) dG_1(y) \quad (\text{J.5})$$

с начално условие $Q_0 = 1$.

3.4 Риск от появяване на “успешен мутант”

Друга естествена характеристика за появата на “успешен мутант” е вероятността за раждане на “успешен мутант” в много кратък интервал dt след момента t , при условие, че той все още не се е появил, наречена непосредствен риск от възвръщане на болестта. Като се използват резултатите от Теорема J.3 показваме как може да се изчисли тази вероятност теоретично.

В общия случай може да се използва функцията на смъртност (hazard function) на сл.в. T , дефинирана чрез $\mathbb{P}(T \in (t, t + dt) | T > t)$, но в конкретния случай ще я модифицираме, както това е направено в дискретния случай (виж Serra и Nassou [117]). Това се дължи на факта, че сл.в. T има изродено разпределение ($T = \infty$ когато не се ражда “успешен мутант”) и на практика, ако няма докритични клетки (т.е. от тип 1) живи в момента t , то вероятността за раждане на “успешен мутант” непосредствено след този момент е 0.

Ето защо се използва следната модификация на функцията на смъртност (hazard function):

$$g(t)dt = \mathbb{P}(T \in (t, t + dt) | T > t, Z^1(t) > 0). \quad (\text{J.6})$$

Имаме

$$\begin{aligned} g(t)dt &= \frac{\mathbb{P}(T \in (t, t + dt))}{\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) > 0)} \\ &= \frac{\mathbb{P}(T \in (t, t + dt))}{\mathbb{P}(T > t) - \mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)}. \end{aligned}$$

Вероятностите $\mathbb{P}(T > t)$ и $\mathbb{P}(T \in (t, t + dt))$ се пресмятат с помощта на Теорема J.3. Втория член в знаменателя удовлетворява следната рекурсивна зависимост:

$$\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0) = \int_0^t f_1(uq_0 + (1-u)\mathbb{P}(T > t-y, Z^1(t-y) = 0))dG_1(y). \quad (\text{J.7})$$

Окончателно за функцията на смъртност се получава:

$$g(t)dt = \frac{Q'_t dt}{Q_t - \mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)},$$

където $\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)$ удовлетворява уравнение (J.7).

Глава 11

РПБХ като модели на мутации

1 Увод

Появата на мутации в развитието на рака играе решаваща роля в контрола на заболяването и неговото лечение. Мотивирано от практическото му значение, от интерес е моделирането на събитието на появата на мутантна клетка, което вероятно ще доведе до нов цикъл на рака. Разложими РП в непрекъснато време, т.е. РПБХ с два типа клетки се предлагат за описване на връзката между времето на чакане до раждането на първата, избягваща израждане мутантна клетка и разпределението на времето на живот на клетките, които поради приложеното лечение имат нисък репродуктивен капацитет. Разработва се числен метод и свързан с него алгоритъм за решаване на интегрални уравнения, за да се оцени разпределението на времето за чакане до раждане на избягващата израждане мутантна клетка. Числените пресмятания показват, че предложения алгоритъм за приближение разкрива съществена разлика с резултатите при модела в дискретно време. В допълнение, за да се изучи времето, необходимо за достигане на високи нива на мутантната клетъчна популация, се предлага симулационен алгоритъм за непрекъснатите разклоняващи се процеси с два типа клетки. Двата различни изчислителни подхода, заедно с теоретичните изследвания, могат

да бъдат приложени към различни видове рак и тяхното правилно лечение.

Използването на модели на РП в непрекъснато време е мотивирано основно от проучванията, които показват, че времето на живот на клетката по своя произход не е детерминистично, а случайно (виж Freise et al.[44], Krzyzanski et al.[80]). Освен това, различните видове клетки имат различна продължителност на живот и тя може да зависи от външни фактори като храненето или стреса в околната среда (виж Lodish et al. [84]).

Това означава, че моделирането на клетъчното време на живот като непрекъсната случайна величина е по-подходящ подход. Ето защо изучаваме двутипов модел на РП, при който всяка клетка живее независимо от останалите, има непрекъснато разпределено време на живот, специфично за всеки тип, а в края на живота си се възпроизвежда независимо от продължителността на живот или умира. Този модел е известен в литературата като двутипов РП на Белман–Харис или със зависимост от възрастта на частиците, което означава, че вероятността клетка, която съществува в момента t да умре в интервала $(t, t + dt)$ е по принцип неконстантна функция на t .

В тази глава се доказва аналог на класическия граничен резултат на Kesten и Stigum за непрекъснато време, съответстващ на аналогичния такъв за РПГУ, който разкрива граничното поведение на мутантната клетъчна популация и характеризира граничната случайна величина. Този резултат е и първата стъпка към анализа на вероятността за достигане на високи нива от същата клетъчна популация. В останалата част на тази глава се изследва разпределението на съвместното събитие, при което първият “успешен” мутант не се е появил и не съществуват клетки от тип 1 в момента t като е получено интегрално уравнение за това.

Друг интересен и нов резултат в параграф 4 е новият алгоритъм, разработен за числено приближаване на разпределението на времето на чакане до появата на “успешен” мутант. Важно е да се отбележи, че в сравнение с неразложим РП, получените интегрални уравнения не са от тип на възстановяване, което прави задачата доста различна от съществуващите методологии за намиране на решения на такива уравнения. Крайната цел е да се изследва поведението на функцията на смъртност (hazard function) за времето на чакане до появата на първия “успешен” мутант. Това, което е изненадващо в непрекъснато време, е, че функ-

цията на смъртност (hazard function) зависи съществено от избрания тип разпределение на времето на живот и може да бъде много проста (както при експоненциално разпределена продължителност на живот), или много по-сложна (както в случая на орязано нормално разпределение). Ето защо използването на РПБХ, където продължителността на живот е непрекъснатата сл.в., ни дава възможност да изследваме много по-сложни функции на смъртност (hazard function) от тази при РПГУ. Численият метод за изчисляване на разпределението на времето на чакане до пристигането на “успешен” мутант и свързаната с него функция на смъртност (hazard function) е подходящ за широк диапазон от различни разпределения на времето на живот, включително изгладени емпирични разпределения. Представени са експериментални резултати за очакването и разпределението на времето до достигане на високи нива от мутантните клетки.

2 Означения, модел, интегрални уравнения

Ще използваме означенията и дефиницията на модела, въведени в параграф 2 на предходната глава.

От теоретична гледна точка обаче е важно да се подчертае, че процесите, представляващи интерес, са разложими и се състоят от два класа: тип 1 клетки, които могат да се възпроизвеждат и с положителна вероятност могат да мутират и пораждат клетки от тип 0, формират единия клас. Другият клас се състои от тип 0 клетки, които могат само да възпроизвеждат клетки от същия тип. Този клас е финален, т.е. след като процесът попадне в него, остава в него. Докато за неразложимия многотипов РПБХ има добре известни резултати за вероятността до израждане, както и гранични теореми за тяхното асимптотично поведение, (виж Athreya и Ney [12], Mode [96]), то за техните разложими аналози подходът се оказва особен във всеки конкретен случай. В този смисъл това изследване предлага нова методология, както по отношение на модела, така и по отношение на използваните техники.

2.1 Сравнение с еднотипов РПБХ

Да припомним известните резултати в случая на еднотипов РПБХ $\{Z(t), t \geq 0\}$, защото ако няма мутации, тогава $Z^1(t)$ ще бъде точно

РПБХ с един тип клетки. Тук е уместно да се отбележи, че в надкритичния случай РПБХ се характеризират с експоненциално нарастваща очаквана стойност, където темпът на растеж се определя от така наречения Малтусов параметър на процесите. Но от друга страна, ако се появи мутация, това ще доведе до нов двутипов РПБХ, различен от РПБХ с един тип. Резултатът обаче за случая с един тип е полезен за разкриване на граничното поведение на процесите с два типа клетки.

Добре известно е, че в непрекъснато време поведението на РПБХ с един тип и на други по-обобщени РП в непрекъснато време също зависи не само от средното поколение (отразяващо капацитета на клетката за делене), но и от т. нар. Малтусов параметър. Малтусовият параметър α на РПБХ – $(f(s), G(t))$ се дефинира като корен на уравнението:

$$A \int_0^\infty e^{-\alpha t} dG(t) = 1,$$

където $A = f'(1)$. По този начин РПБХ, дефиниран чрез двойката – $(f(s), G(t))$ се нарича докритичен, критичен или надкритичен, ако $\alpha < 0$ ($A < 1$) (в случай, че съществува), $\alpha = 0$ ($A = 1$) или $\alpha > 0$ ($A > 1$), съответно (виж Jagers [67], стр. 131–132 и стр. 156).

Със следващия резултат изследваме времето, за което популацията на мутантните клетки достига високи нива. Първо нека да напомним, че $\mathbb{E}[Z(t)] \sim ce^{\alpha_0 t}$, при $t \rightarrow \infty$, за някоя константа $c \in \mathbb{R}$ (виж Athreya и Ney [12], Теорема 5.3А, стр. 152).

Също така трябва да си припомним класическия резултат за надкритични РПБХ, а именно аналога на теоремата на Kesten и Stigum, която доуточнява оценките на растежа на процесите върху множеството от траектории на неизраждане.

Теорема К.1 (виж Athreya и Ney [12], Теорема IV.2, стр. 172)

Нека $A > 1$.

(i) Ако $\sum p_j j \log j = \infty$, то $W(t) \equiv Z(t)/c'e^{\alpha t} \rightarrow 0$ по вероятност;

(ii) Ако $\sum p_j j \log j < \infty$, то $W(t)$ клони по разпределение към неотрицателна сл.в. W със следните свойства:

a) $\mathbb{E}[W] = 1$;

b) Лапласовата трансформация $\varphi_W(\lambda) = \mathbb{E}e^{-\lambda W}$, $\lambda \geq 0$, е единствено решение на уравнението

$$\varphi_W(\lambda) = \int_0^\infty f[\varphi_W(\lambda e^{-\alpha y})] dG(y) \quad (\text{К.1})$$

в класа

$$C = \{\varphi : \varphi(\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda t} dF(t), F(0+) < 1, \int_0^\infty t dF(t) = 1\}; \quad (\text{K.2})$$

c) $\mathbb{P}(W = 0) = q \equiv \mathbb{P}(Z(t) = 0 \text{ за някое } t)$;

d) Разпределението на сл.в. W е абсолютно непрекъснато върху $(0, \infty)$.

3 Теоретични резултати

В следващата теорема представяме граничен резултат (по разпределение) за процеса $Z^0(t)/\mathbb{E}Z^0(t)$.

Теорема К.2 Ако разпределението на потомството $\{p_{0k}\}_{k \geq 0}$ на клетките от тип 0 удовлетворява следните условия:

$$\sum p_{0j} j \log j < \infty, \quad (\text{K.3})$$

тогава съществува $\lim_{t \rightarrow \infty} Z^0(t)/e^{\alpha_0 t} = U$ по разпределение. В допълнение, Лапласовата трансформация ϕ_U на сл.в. U удовлетворява следното интегрално уравнение

$$\phi_U(\lambda) = \int_0^\infty f_1(u\varphi_{W^0}(\lambda e^{-\alpha_0 y}) + (1-u)\phi_U(\lambda e^{-\alpha_0 y})) dG_1(y), \quad (\text{K.4})$$

където φ_{W^0} удовлетворява

$$\varphi_{W^0}(\lambda) = \int_0^\infty f_0[\varphi_{W^0}(\lambda e^{-\alpha_0 y})] dG_0(y) \quad (\text{K.5})$$

и α_0 е Малтусовия параметър, дефиниран като най-малкият неотрицателен корен на уравнението $t_0 \int_0^\infty e^{-\alpha_0 t} dG_0(t) = 1$.

Теорема К.3 Съвместната вероятност, че “успешният” мутант все още не е роден и нямаме клетки от тип 1 (с докритична скорост на възпроизвеждане, $m_1 < 1$) удовлетворява следното интегрално уравнение:

$$\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0) = \int_0^t f_1(uq_0 + (1-u)\mathbb{P}(T > t-y, Z^1(t-y) = 0)) dG_1(y). \quad (\text{K.6})$$

4 Апроксимация на интегралните уравнения

В общия случай може да нямаме аналитична форма на функцията $G_1(t)$, тъй като тя може да бъде получена от данните чрез техники за изглаждане. Това означава, че трябва да използваме числен метод за решаване на уравнението (J.6). Това, което печелим чрез използването на числен метод, е, че не се изисква теоретично решение и той работи не само за експоненциално разпределена продължителност на живот, но и за много по-голям клас разпределения, които имат гладки функции на вероятностна плътност. Въпреки че е възможно да се изчислят Q_t за всяко t без наличието на аналитична форма на функцията $G_1(\cdot)$, стойностите на тази функция в $0, h, 2h, \dots, t$, са необходими, за да се приложи този метод.

Въпреки многообразието от числени методи за решаване на уравненията на възстановяване в литературата (виж Mitov и Omev [90]) и за намиране на функцията за възстановяване (виж Xie [137] и Bartholomew [23]), уравненията (J.6) и (K.6) не са от типа на възстановяване и трябва да използваме друг подход. Този параграф представя числен метод за получаване приближени решения на интегралните уравнения за $\mathbb{P}(T > t)$ и $\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)$, които впоследствие се използват за изчисляване на функцията на смъртност (hazard function). Представените приближения са подходящи, когато разпределението на времето на живот $G_1(t)$ е гладка функция и $G_1(0+) = 0$.

4.1 Апроксимация на $\mathbb{P}(T > t)$

Вероятността мутант до момента t да стартира процес, който в крайна сметка се изражда е $Q_t = \mathbb{P}(T > t) = 1 - F_T(t)$, където $F_T(t)$ е кумулативната функция на разпределение на сл.в. T . Разработен е алгоритъм на числен метод за решаване на уравнението (J.6).

4.2 Апроксимация на $\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)$

Вероятността $\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)$ удовлетворява интегрално уравнение (K.6), подобно на уравнението (J.6) и е реализиран аналогичен алгоритъм, както в предходния параграф.

4.3 Апроксимация на функцията на смъртност

Отново разглеждаме функцията на смъртност (или още наречена функция на отказите) $g(t)dt = \mathbb{P}(T \in [t, t + dt] | T > t, Z^1(t) > 0)$, която може да бъде представена още във вида

$$g(t) = \frac{F'_T(t)}{\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) > 0)}, \quad (\text{K.7})$$

където $F'_T(t)$ е вероятностната плътност на сл.в. T . Знаменателят $\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) > 0)$ в уравнение (K.7) удовлетворява

$$\begin{aligned} \mathbb{P}(T > t, Z^1(t) > 0) &= \mathbb{P}(T > t) - \mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0) \\ &= 1 - F_T(t) - \mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0). \end{aligned} \quad (\text{K.8})$$

В параграф 4.1 изчислихме функцията $F_T(t)$, от която можем да изчислим и производната $F'_T(t)$. Чрез прилагане на числения метод изчислихме стойностите $F_T(h), F_T(2h), \dots, F_T(t)$, от които можем да приближим производната $F'(kh) \approx (F_T((k+1)h) - F_T(kh))/h$.

В параграф 4.2 изчислихме вероятността $\mathbb{P}(T > t, Z^1(t) = 0)$. Ка-то ги заместим в уравнение (K.7) и приложим (K.8) получаваме приближение за функцията $g(t)$.

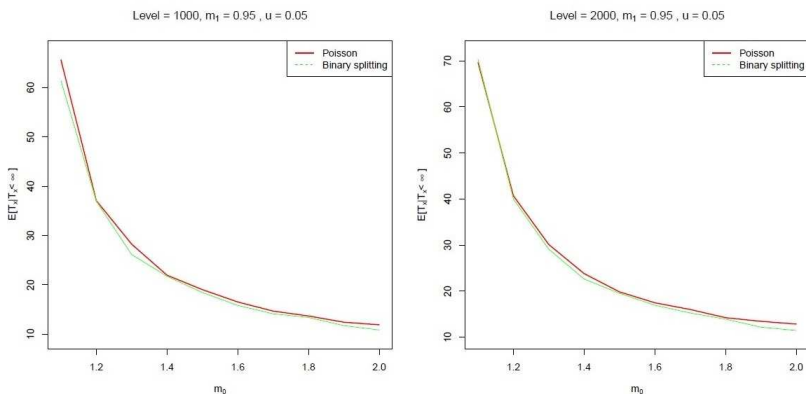
5 Достигане на високи нива

5.1 Оценка на $\mathbb{E}[T_x | T_x < \infty]$

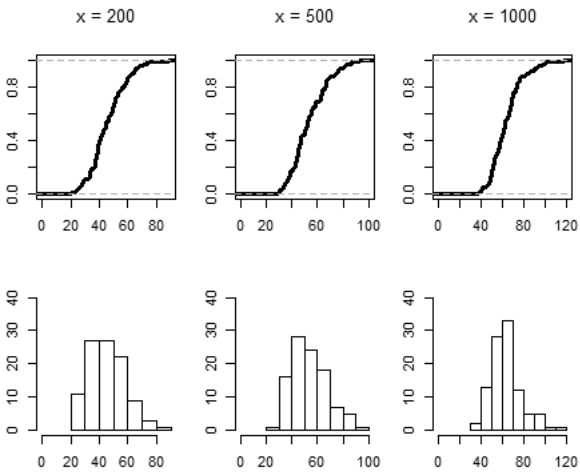
Оценяваме $\mathbb{E}[T_x | T_x < \infty]$, като използваме грубия Монте Карло метод. Стойностите на това очакване са показани на Фигура 11.1 за две високи нива на x , 1000 и 2000 и са за процеси с Поасоново разпределение и двоично делене за разпределението на потомството на тип 0 клетките. Последното разпределение приема само стойностите 0 и 2, което означава, че тип 0 клетка може да има или 0 или 2 клетки в потомството. Разгледани са различни стойности в интервала $[1.1, 2]$ за средната стойност на репродукцията m_0 на типа 0 клетки. Клетките от тип 1 имат експоненциално разпределение на потомството с параметър m_1 фиксиран на 0.95. Вероятността за мутация u е равна на 0.05. Освен това продължителността на живот на всяка клетка е експоненциално разпределена със средно 1 времева единица. Симулирани са 200

процеса за всяка стойност на m_0 .

От Фигура 11.1 можем да видим, че както се очаква, времето за пресичане на ниво x се увеличава с x и намалява, когато средното на потомството m_0 нараства. Също така наблюдаваме, че както в дискретния случай, за различни разпределения на потомството, като Поасоновото и двоичното делене, $\mathbb{E}[T_x | T_x < \infty]$ има подобно поведение по отношение на този проблем. На Фигура 11.2 са показани хистограмите и емпиричните разпределения на $T_x | T_x < \infty$ за $x = 200, 500, 1000$.



Фигура 11.1: Резултати от симулацията на времето T_x , до достигане на ниво x от популацията на ”мутантите”.



Фигура 11.2: Хистограми и емпирично кумулативно разпределение на $T_x | T_x < \infty$ за $x = 200, 500, 1000$.

Глава 12

Публикации на кандидата

Статии на кандидата във връзка с дисертационния труд, подредени в хронологичен ред, започвайки от най-скоро публикуваните, като в края на всяка е указан номера ѝ в Библиографията и съответния брой цитати:

M. Slavtchova–Bojkova, P. Trayanov, S. Dimitrov (2017): Branching processes in continuous time as models of mutations: computational approaches and algorithms, **Computational Statistics and Data Analysis**, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.csda.2016.12.013>. **IF 1.693** [132], 1 цитат с IF

M. Slavtchova–Bojkova, (2016): On two–type decomposable branching processes in continuous time and time to escape extinction, Proceeding of WBPA-2015, **Lecture Notes in Statistics**, Springer, v. 219, 319–329.[125]

F. Ball, M. Gonzalez, Martinez R., M. Slavtchova–Bojkova (2016): Total progeny of Crump–Mode–Jagers branching processes: an application to vaccination in epidemic modelling, Proceeding of WBPA-2015, **Lecture Notes in Statistics**, Springer, v. 219, 257–267. [20]

F. Ball, M. Gonzalez, R. Martinez, M. Slavtchova–Bojkova (2014): Stochastic monotonicity and continuity properties of functions defined on Crump–Mode–Jagers branching processes with application to vaccination

in epidemic modelling, **Bernoulli**, vol. 20, no. 4, 2076-2101.
(<http://dx.doi.org/10.3150/13-bej551>) **IF 1.296** [19], 2 цитата (1 с IF)

A. Angelov, M. Slavtchova–Bojkova (2012): Bayesian estimation of the offspring mean in branching processes: application to infectious disease data, **Computers and mathematics with applications**, Elsevier, Proceedings of the Biomath'2011 conference, doi: 10.1016/j.camwa.2012.01.049, 64, issue 3, 229–235. **IF 2.069** [6] 5 цитата (3 с IF)

M. Slavtchova–Bojkova (2011): A limit theorem for multi-type subcritical age–dependent branching processes with two types of immigration, **Proc. of the 40th jubilee spring conf. of the UBM**, 314–322. [123] 1 цитат

M. Gonzalez, Martinez R., Slavtchova–Bojkova M. (2010a): Stochastic monotonicity and continuity properties of the extinction time of Bellman–Harris branching processes: an application to epidemic modelling. **Jour. Appl. Prob.**, vol. 47, no 1, 58 – 71. MR2654758 (2011c:60272) **IF 0.768** [48] 1 цитат

M. Gonzalez, R. Martinez, M. Slavtchova–Bojkova (2010b): Time to extinction of infectious diseases through age-dependent branching models. **Lecture Notes in Statistics**, Proceedings of WBPA'2010, 197, doi 10.1007.978-3-642-11156-3-17, Springer–Verlag, Berlin Heidelberg, 241–256. MR2730917 (2011k:60298) [49] 4 цитата (2 с IF)

M. Slavtchova–Bojkova, M. Gonzalez, R. Martinez (2010c): Age–dependent branching processes for surveillance of vaccine–preventable diseases with incubation period, **Front. Psychiatry**. 1:127, doi 10.3389/fpsyt.2010.00127. [130] 1 цитат

M. Gonzalez, R. Martinez, M. Slavtchova–Bojkova (2009): Age–dependent branching processes as models of infectious diseases, **Compt. Rend. de l'academie Bulgare des Sciences**, tome 62, no 5, 541 – 550. MR2547856 (2010i:60241) **IF 0.204** [47] 1 цитат

G. Alsmeyer, M. Slavtchova–Bojkova (2005): Limit theorems for subcritical age-dependent branching processes with two types of immigration. **Stochastic models**, 21, (1), 133 – 147. MR2124362 (2005k:60268) **IF 0.771** [7] 7 цитата (2 с IF, 1 в книга)

M. Slavtchova–Bojkova (2002): On the subcritical age-dependent branching processes with two types of immigration, **Proc. of the 31-st spring conf. of the UBM**, 187–191. [122] 2 цитата

M. Slavtchova–Bojkova (1996): Multi-type age-dependent branching processes with state-dependent immigration, Proceedings of the Athen's conference on applied probability and time series analysis, ed. C. C. Heyde, Yu.V. Prohorov, R. Pyke, S. T. Rachev, **Lecture Notes in Statistics**, 114, 192–205, Springer–Verlag, New York. MR1466716 (98k:60153) [121] 2 цитата

Апробация

Основните резултати на дисертационния труд са публикувани в 13 статии в период от 21 години (1996 - 2017). От тях:

– 6 статии са в научни списания с IF. Всички са в съавторство.

– 4 статии са в други международни научни издания – авторитетната серия *Lecture Notes in Statistics* на издателството *Springer*. Две статии са самостоятелни и две в съавторство.

– 2 статии са в трудовете на 31-та и 40-та пролетни конференции на СМБ. Двете са самостоятелни.

– 1 статия в *Frontiers in Psychiatry* – в съавторство.

Общо 4 от работите са самостоятелни и 9 са в съавторство.

Резултатите са докладвани на: Регулярния Национален семинар по Вероятности и статистика; Регулярните международни конференции по Вероятности и статистика и Уъркшопа по разклоняващи се процеси; 3rd Stochastic Modeling Techniques and Data Analysis International Conference (SMTDA 2014, 2015); доклади по покана на Workshop on Branching Processes and Applications (WBPA-2010, 2012, 2015); 8th International Conference of the ERCIM WG on Computational and Methodological Statistics (2015, 2017); 9th EMR–IBS and Italian region

conference, Greece, 2017; доклад по покана на международна конференция: Probability from East to West 2017 (PEW2017), Prato, Italy; First Conference on Econometrics and Statistics (ECOSTA2017), 2017, Hong Kong; 39th Conference on Stochastic Processes (SPA2017), 2017, Moscow, Russia; Mathematics Days in Sofia Conference (2014, 2017), Sofia, Bulgaria; 24th International Biometric Conference, 2008, Dublin, Ireland и др.

Авторска справка

В настоящия дисертационен труд са получени следните по-важни резултати:

- Въведените и използвани нови модели на разклоняващи се процеси с непрекъснато време за моделиране на реални явления, които се следят от службите по надзор на инфекциозните заболявания. Това е отличителна черта на този подход от съществуващите досега, като не можем да пренебрегнем резултатите за общия модел РП, а именно т. нар. модели на Кръмп–Мод–Ягерс, за които е доказано, че могат да служат като апроксимация (сходимостта е п.с.) на един епидемичен процес в цялото му многообразие. Този фундаментален резултат обаче е трудно приложим за реални явления поради трудностите при идентифицирането на модела.
- Доказаните свойства монотонност и непрекъснатост на разпределението на времето на живот на РП на Белман–Харис, на базата на които след това се развиват ваксинационни стратегии, а на базата на симулационни данни е илюстриран един възможен сценарий.
- Направеното обобщение за РП на Севастьянов (т.е. когато възпроизводството на индивидите зависи от продължителността на живот) и експеримент с реални данни – за разпространението на птичи грип във Виетнам, 2008 г. и разработените ваксинационни стратегии, базирани на математическото очакване и квантилите на разпределението на времето до елиминиране на епидемията.
- Изследването на основното репродуктивно число R_0 - фундаментална характеристика в епидемиологията, свързана с това колко бързо ще се разпространява едно заболяване в дадена популация. Предложеното Бейсово оценяване на параметъра R_0 , мотивирано

от информацията, съдържаща се в събираните данни. На практика тези данни не предоставят информация за броя заразени от един заразен индивид, а за общия брой на новозаразените на седмична база.

- Установяването на свойствата монотонност и непрекъснатост за широк клас функции, дефинирани върху получените с coupling метода траектории, съответни на ваксинираната траектория на епидемичния процес.
- Изучените некритични случаи на разклоняващи се процеси на Белман–Харис с два типа имиграция и получените асимптотики на моментите от ред n в докритичния случай и на ковариацията в надкритичния случай, както и техните обобщения за многотипови процеси с краен брой типове индивиди. Тези резултати са установени със съществено използване на аналитични средства като пораждащи функции и обратни преобразования на Лаплас.
- Получените Усилен Закон за Големите Числа (УЗГЧ) и Централна Гранична Теорема (ЦГТ) за разклоняващите се процеси на Белман–Харис и процесите на Галтън–Уотсън с два типа имиграция при отслабени условия и прилагане на качествено различен метод на мерките на заетост (occupation measures) и теория на възстановяването.
- Въведените и изследвани разклоняващи се процеси на Белман–Харис с два типа частици като модели на клетъчни популации, в които възникват мутации, които обобщават част от резултатите, получени с модели в дискретно време, но едновременно с това разкриват други специфични ефекти, свързани с разпределението на времето на живот на клетките.
- Разработените алгоритми и програмни кодове за изследване на ефекта на разпределението на времето на живот на клетките върху еволюцията на раковите заболявания.

Библиография

- [1] Agresti, A. (1974). Bounds on the extinction time distribution of a branching process. *Adv. Appl. Probab.* **6**, 332–335.
- [2] Ahsanullah, M., Yanev, G.P. (2008). *Records and Branching Processes*. Nova Science Publishers.
- [3] Aldous, D., Pitman, J. (1998). Tree-valued Markov chains derived from Galton–Watson processes. *Ann. Inst. Henri Poincaré Probab. Stat.* **34** 637–686.
- [4] Andersson, H., Britton, T. (2000). *Stochastic epidemic models and their statistical analysis*. *Lecture Notes in Statistics* **151**, Springer–Verlag.
- [5] Anderson, R. M., May, R. M. (1991). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford University Press.
- [6] Angelov, A., Slavtchova–Bojkova, M. (2012). Bayesian estimation of the offspring mean in branching processes: Application to infectious disease data. *Computers and Mathematics with Applications*, **64**, 229–235.
- [7] Alsmeyer, G., Slavtchova-Bojkova M. (2005). Limit theorems for subcritical age-dependent branching processes with two types of immigration. *Stochastic Models*, **21**, 133–147.
- [8] Alsmeyer, G., Gutiérrez, C., Martínez, R. (2011). Limiting genotype frequencies of Y-linked genes through bisexual branching processes with blind choice. *J. Theor. Biol.*, **275**, 42–51.
- [9] Asmussen, S. (1987). *Applied Probability and Queues*. Wiley, New York.

- [10] Asmussen, S., Hering, H. (1983). *Branching Processes*. Birkhauser.
- [11] Athreya, K. (1969). On the supercritical one dimensional age-dependent branching processes. *Ann. Math. Statist.*, **40**, 743–763.
- [12] Athreya, K., Ney, P. (1972). *Branching processes*. Springer Verlag.
- [13] Axelrod, D. E., Gusev, Y. and Gamel, J. W. (1997). Ras-oncogene transformed and non-transformed cell population are each heterogeneous but respond differently to the chemotherapeutic drug cytosine arabinoside (Ara-C). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **29**, 445–451.
- [14] Axelrod, D. E., Gusev, Y., Kuczek, T. (1993). Persistence of cell cycle times over many generations as determined by heritability of colony sizes of ras oncogene-transformed and non-transformed cells. *Cell Proliferation*, **26**, 235–249.
- [15] Bienaymé, I. J. (1845). De la loi de multiplication et de la duree de familles. *Soc. Philomat. Paris Extrats Ser.* **5**, p. 37.
- [16] Ball, F., (1983). The threshold behaviour of epidemic models, *Journal of Applied Probability*, **20**, 227–241.
- [17] Ball, F. (1999). Stochastic and deterministic models for SIS epidemics among a population partitioned into households. *Math. Biosci.* **156**, 41–67.
- [18] Ball, F., Donnelley, P. (1995). Strong approximations for epidemic models. *Stochastic Process. Appl.*, **55**, 1–21.
- [19] Ball, F., González, M., Martínez, R., Slavtchova-Bojkova, M. (2014). Stochastic monotonicity and continuity properties of functions defined on Crump–Mode–Jagers branching processes, with application to vaccination in epidemic modelling. *Bernoulli* **20:4**, 2076–2101.
- [20] Ball, F., González, M., Martínez, R., Slavtchova-Bojkova, M. (2016). Total progeny of Crump–Mode–Jagers branching processes: an application to vaccination in epidemic modeling, *Branching Processes and their Applications. Lecture Notes in Statistics-Proceedings (del Puerto, I.M., et al eds.)*, Springer, **219**, 257–267.
- [21] Ball, F., Mollison, D., Scalia-Tomba, G. (1997). Epidemics with two levels of mixing. *Ann Appl Probab* **7:1**, 46–89.

- [22] Barbour, A. D. (1975). The duration of the closed stochastic epidemic. *Biometrika*, **62**, 477–482.
- [23] Bartholomew, D. (1963). An approximate solution to the integral equation of renewal theory. *J. Royal Statist. Soc., B* 25(2), 432–441.
- [24] Bartlett, M. S. (1955). *An Introduction to Stochastic Processes*, 1st ed., Cambridge University Press.
- [25] Bauer, H. (1992). *Maß- und Integrationstheorie (2. Ed.)*. De Gruyter, Berlin.
- [26] Becker N. (1974). On parametric estimation for mortal branching processes, *Biometrika*, **61**, 393–399.
- [27] Becker, N., Britton, T. (2004). Estimating vaccine efficacy from small outbreaks. *Biometrika*, **91(2)**, 363–382.
- [28] Billingsley, P. (1986). *Probability and Measure*. John Wiley and Sons, Inc.
- [29] Brunner, H. (2004). *Collocation methods for Volterra integral and related functional differential equations*. Cambridge University Press.
- [30] Chow, Y.S., Teicher, H. (1978). *Probability Theory*, Springer-Verlag, New York.
- [31] Daley, D. J., Gani, J. (1999). *Epidemic modelling: An introduction*. Cambridge University Press.
- [32] De Serres, G., Gay, N. J., Farrington, C. P. (2000). Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am. J. Epidemiol.* **151**, 1039–1048
- [33] Devroye, L. (1998). Branching processes and their applications in the analysis of tree structures and tree algorithms. *Probabilistic Methods for Algorithmic Discrete Mathematics*, (M. Habib, C. McDiarmid, J. Ramirez-Alfonsin and B. Reed, eds.), **16**, 249–314, Springer-Verlag, Berlin.
- [34] Doney, R. (1971). The total progeny of a branching process. *J. Appl. Prob.*, 8, 407–412.
- [35] Durrett, R. (2015). *Branching Process Models of Cancer*. Springer.

- [36] Epps, T.W. (2009). Quantitative finance: its development, mathematical foundations, and current scope. John Wiley and Sons, Inc.
- [37] Erickson, K. B. (1970). Strong renewal theorem in the infinite mean case, *Trans. Amer. Math. Soc.*, **151**, 263–291.
- [38] Farrington, C., Andrews N. (2003) *Monitoring the Health of Populations. Chapter Outbreak Detection: Application to Infectious Disease Surveillance*, Oxford University Press.
- [39] Farrington, C., Andrews N., Beale A., Catchpole M. (1996) A statistical algorithm for the early detection of outbreaks of infectious disease. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A.* **159**, 547–563.
- [40] Farrington, C., Grant, A. (1999). The distribution of time to extinction in subcritical branching processes: applications to outbreaks of infectious disease. *J. Appl. Probab.*, **36**, 771–779.
- [41] Farrington, C. P., Kanaan, M. N., Gay, N. J. (2003). Branching process models for surveillance of infectious diseases controlled by mass vaccination. *Biostatistics*, **4(2)**, 279–295.
- [42] Feller, W. (1971). *An Introduction to Probability Theory and Its Applications*. John Wiley and Sons. New York. 2nd ed.. **2**.
- [43] Foster, J. H. (1971). A limit theorem for a branching process with state-dependent immigration. *Ann. Math. Stat.* **42**, 1773–1776.
- [44] Freise, K., Widness, J., Schmidt, R., Veng–Pedersen, P. (2008). Modeling time variant distributions of cellular lifespans: increases in circulating reticulocyte lifespans following double phlebotomies in sheep. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, **35(3)**, 285–323.
- [45] Galton, F., Watson, H. W. (1874). On the probability of the extinction of families. *J. Roy. Anthropol. Soc. London*, **4**, 138–144.
- [46] González, M., del Puerto, I. M., Martínez, R., Molina, M., Mota, M., Ramos, A. (2010). *Workshop on Branching Processes and Their Applications, Lecture Notes in Statistics*, **197**, Springer–Verlag.
- [47] González, M., Martínez, R., Slavtchova–Bojkova, M. (2009). Age-dependent branching processes as models of infectious diseases. *Compt. Rend. de l’Acad. Bulgare des Sci.*, **62(5)**, 541–550.

- [48] González M., Martínez R., Slavtchova–Bojkova M. (2010a). Stochastic monotonicity and continuity properties of the extinction time of Bellman–Harris branching processes: an application to epidemic modelling. *Jour. Appl. Prob.*, **47**, 58–71.
- [49] González M., Martínez R., Slavtchova–Bojkova M. (2010b). Time to extinction of Infectious diseases through age–dependent branching models. *Lecture Notes in Statistics - Proceedings*. **197**, 241–256.
- [50] Guttorp, P. (1991). *Statistical Inference for Branching Processes*. John Wiley and Sons, Inc.
- [51] Gut, A. (1988). *Stopped Random Walks. Limit Theorems and Applications*. Springer, New York.
- [52] Haccou, P., Jagers, P., Vatutin, V. (2007). *Branching processes: variation, growth and extinction of populations*. Cambridge University Press.
- [53] Haight F. A. (1961). A distribution analogous to the Borel–Tanner, *Biometrika*, **48**, 167–173.
- [54] Haight F. A., Breuer M. A. (1960). The Borel–Tanner distribution, *Biometrika* , **47**, 143–150.
- [55] Heesterbeek J. A. P., Dietz K. (1996). The concept of R_0 in epidemic theory, *Statistica Nederlandica*, **50**, 89–110.
- [56] Heinzmann, D. (2009). Extinction times in multitype Markov branching processes. *J. Appl. Probab* . **46(1)**, 296–307.
- [57] Heyde C. C. (1979). On assessing the potential severity of an outbreak of a rare infectious disease: a Bayesian approach, *Australian Journal of Statistics*, **21**, 282–292.
- [58] Hoff P.D., (2009). *A First Course in Bayesian Statistical Methods*, Springer.
- [59] Höhle, R., (2005). The R–package “surveillance”. *Sonderforschungsbereich 386*.
- [60] Harris, T. (1963). *The theory of branching processes*. Springer.
- [61] IDSA: Avian influenza (bird flu): agricultural and wildlife considerations. *Infectious Diseases Society of America*. (2007) <http://www.idsociety.org/pandemicinfluenza.htm>.

- [62] Isham, V. (2005). Stochastic models for epidemics. Celebrating statistics papers in honour of Sir David Cox on his 80th birthday (Davison, A.C., Dodge, Y. and Wermuth, N., eds.), Chapter 1, Oxford University Press.
- [63] Iwasa, Y., Michor, F., Nowak, M. (2003). Evolutionary dynamics of escape from biomedical intervention. *Proc. Biol. Sci.*, B 270(1533), 2573–2578.
- [64] Iwasa, Y., Michor, F., Nowak, M. (2004). Evolutionary dynamics of invasion and escape. *J. Theor. Biol.*, 226(2), 205–214.
- [65] Jacob C., (2010). Branching processes: their role in epidemiology, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **7**, 1186–1204.
- [66] Jagers, P. (1968). Age-dependent branching processes allowing immigration. *Theory Probab. Appl.* **13**, 225–236.
- [67] Jagers, P. (1975). *Branching Processes with Biological Applications*. (1st ed.). John Wiley & Sons Ltd.
- [68] Johnson, R., Susarla, V. and Van Ryzin J. (1979). Bayesian nonparametric estimation for age-dependent branching processes. *Stochastic Process. Appl.* **9(3)**, 307–318.
- [69] Kallenberg, O. (2002). *Foundations of Modern Probability* (2nd Ed.). Springer, New York.
- [70] Kaplan, N. and Pakes A. (1974). Supercritical age-dependent branching processes with immigration. *Stoch. Proc. and Appl.* **2**, 371–389.
- [71] Kaplan, N. (1974). Multidimensional age-dependent branching processes allowing immigration: the limiting distribution. *Jour. of Appl. Prob.* **11**, 225–236.
- [72] Keeling, M.J., Rohani, P. (2008). *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press.
- [73] Kendall, D.G., (1956). Deterministic and stochastic epidemics in closed populations, *Proc. 3rd. Berkeley Symp. on Math. Statist. Prob.*, **4**, 149–165, University of California Press.
- [74] Kimmel, M., Axelrod, D. (2002). *Branching Processes in Biology*. Springer. New York.

- [75] Kimmel, M. (1985). Nonparametric analysis of stathmokinesis. *Math. Biosci.* **74**, 111–123.
- [76] Kimmel, M. and Traganos, F. (1986). Estimation and prediction of cell cycle specific effects of anticancer drugs. *Math. Biosci.* **80**, 187–208.
- [77] Kojouharova, M., Kurchatova A., Marinova L., Georgieva T. (2007). Mumps outbreak in Bulgaria, 2007: a preliminary report. *Eurosurveillance*, **12**.
- [78] Kolmogorov, A. N. (1938). Zur Losung einer biologischen Aufgabe. *Tomsk State Univ.*, **2**, 1–6. (in Russian).
- [79] Kolmogorov, A. N., Dmitriev, N. A. (1947). Branching Random Processes, *Dokl. Acad. Nauk (Pro. Acad. Sci. USSR)* **56**, 7–10. (in Russian).
- [80] Krzyzanski, W., Perez-Ruixo, J., Vermeulen, A. (2008). Basic pharmacodynamic models for agents that alter the lifespan distribution of natural cells. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 35(3), 349–377.
- [81] Kulkarni, M. V., Pakes A. G. (1983) Total progeny of a simple branching process with state dependent immigration, *J. Appl. Prob.*, **20**, 472-482.
- [82] Lindvall, T. (1992). *Lectures on the Coupling Method*. Wiley, New York.
- [83] Lloyd-Smith, J.O., George, D., Pepin, K.M., Pitzer, V.E., Pulliam, J.R.C., Dobson, A.P., Hudson, P.J. and Grenfell, B.T. (2009). Epidemic dynamics at the human–animal interface. *Science* **326**, 1362–1367.
- [84] Lodish, H., Berk, A., Zipursky, L., Matsudaira, P., Baltimore, D., Darnell, J. (2000). *Molecular Cell Biology*. (4th ed.). W. H. Freeman.
- [85] Marschner I.C. (1992). The effect of preferential mixing on the growth of an epidemic, *Mathematical Biosciences*, **109**, 39–67.
- [86] Martinez, R., Slavtchova-Bojkova, M. (2005). Comparison between numerical and simulation methods for age–dependent branching models with immigration. *Pliska Stud. Math. Bulgar.* **17**, 147-154.

- [87] Metz, J. (1978). The epidemic in a closed population with all susceptibles equally vulnerable; some results for large susceptible populations and small initial infections. *Acta Biotheoretica* **27**, 75–123.
- [88] Mitov, K.V. (1995). Some results for multitype Bellman–Harris branching processes with state–dependent immigration. *Lecture Notes in Statistics*. **99**, C.C. Heyde (Ed.), Branching Processes, First World Congress, Springer Verlag, New York.
- [89] Mitov, K.V. (1989). Multitype Bellman–Harris branching processes with state–dependent immigration. *Proc. of the Eighteen Spring Conf. of UBM*, 423–428.
- [90] Mitov, K., Omev, E. (2014a). Intuitive approximations for the renewal function. *Statistics and Probability Letters*, **84**, 72–80.
- [91] Mitov, K., Omev, E. (2014b). *Renewal Processes*. Springer.
- [92] Mitov, K. V. and Yanev N. M. (1985). Bellman–Harris Branching processes with state–dependent immigration. *J. Appl. Prob.* **22**, 757–765.
- [93] Mitov, K. V. and Yanev N. M. (1989). Bellman–Harris branching processes with a special type of state–dependent immigration. *Adv. Appl. Prob.* **21**, 270–283.
- [94] Mitov, K., Yanev, N. M. (2009) Bbranching stochastic processes: regulation, regeneration, estimation, applications, 2009, *Pliska Stud. Math. Bulgar.* **19**, 5–58.
- [95] Mitova–Bobcheva M., Slavtchova–Bojkova M., Kojouharova M., Kurchatova A. (2011). Analysing and monitoring surveillance data of munmps in Bulgaria. *Pliska Stud. Math. Bulgar.* **20**, 149–154.
- [96] Mode, C. (1971). *Multitype branching processes: Theory and Applications*. Elsevier, New York.
- [97] Mode, C. (1985). *Stochastic Processes In Demography and Their Computer Implementation*. Springer.
- [98] Mode, C. J. and Sleeman, C. K. (2000). *Stochastic processes in epidemiology*. World Scientific.
- [99] Nasell, I. (2002). Stochastic models of some endemic infections. *Math. Biosci.* **179**, 1–19.

- [100] Nowak, M.A., Michor, F., Komarova, N.L., Iwasa, Y. (2004). Evolutionary dynamics of tumor suppressor gene inactivation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **101**, 10635–10638.
- [101] OIE: Report reference 1828/TY-DT. (2007). World Organization for Animal Health. <http://www.oie.int>.
- [102] Pakes, A. G. (1971). A branching processes with a state-dependent immigration component. Adv. Appl. Prob. **3**, 301–314.
- [103] Pakes A. G. (1971) Some limit theorems for the total progeny of a branching process, Adv. Appl. Prob., **3**, 176–192.
- [104] Pakes, A. G. (1972). Limit theorems for an age-dependent branching process with immigration. Math. Biosci. **14**, 221–234.
- [105] Pakes, A. G. (1975). Some results for non-supercritical Galton-Watson processes with immigration. Math. Biosci. **24**, 71–92.
- [106] Pakes, A. G. (1978). On the age distribution of a Markov chain. J. Appl. Probab. **15**, 65–77.
- [107] Pakes, A. (1989). On the asymptotic behaviour of the extinction time of the simple branching process. Adv. Appl. Probab. **21**, 470–472.
- [108] Pakes, A. (2003). Biological applications of branching processes. Handbook of Statistics Vol. 21 Stochastic Processes: Modelling and Simulation (Shanbhag, D.N. and Rao, C.R., eds.), Chapter 18, 693–773, Elsevier Science B.V.
- [109] Pakes, A.G., Kaplan, N. (1974). On the subcritical Bellman–Harris process with immigration. J. Appl. Probab. **11**, 652–668.
- [110] Pellis, L., Ball, F. and Trapman, P. (2012). Reproduction numbers for epidemic models with households and other social structures. I. Definition and calculation of R_0 . Math. Biosci. **235:1**, 85–97.
- [111] Plummer, M., Best, N., Cowles, K., Vines, K. (2010). coda: Output analysis and diagnostics for MCMC. R package version 0.13-5. <http://CRAN.R-project.org/package=coda>.
- [112] R Development Core Team (2011). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria. ISBN 3- 900051-07-0.
- [113] Robert, C. (2007). The Bayesian Choice, 2nd edition, Springer.

- [114] Robert, C., Casella, G. (2004). Monte Carlo Statistical Methods, 2nd edition, Springer.
- [115] Robert, C., Casella, G. (2010). Introducing Monte Carlo Methods with R, Springer.
- [116] Serra, M. (2006). On waiting time to escape. *J. Appl. Prob.*, **43**, 296–302.
- [117] Serra, M., Haccou, P. (2007). Dynamics of escape mutants. *Theor. Popul. Biol.*, **72**, 167–178.
- [118] Sevastyanov, B. A. (1971). Branching processes , Mir, Moscow.
- [119] Slavtchova, M., Yanev, N. (1990). Convergence in distribution of supercritical Bellman–Harris branching processes with state-dependent immigration. *Mathematica Balkanica, New series*, **4**(1), 35–42.
- [120] Slavtchova, M. N. (1991). Limit theorems for multitype Bellman–Harris branching processes with state-dependent immigration. *Serdica*. **17**, 144–156.
- [121] Slavtchova–Bojkova, M. (1996). Multi-type age-dependent branching processes with state-dependent immigration, In: Proc. of Athens Conf. on Applied Prob. and Time series, Edts: C.C.Heyde, Yu. Prohorov, R. Pyke and S. Rachev, Lecture Notes in Statistics, Springer, Berlin, **114**, 192–205.
- [122] Slavtchova–Bojkova, M. (2002). On the subcritical age-dependent branching process with two types of immigration. Proc. 31st Spring Conf. of the Union of Bulgarian Mathematicians, Borovets, 187–192.
- [123] Slavtchova–Bojkova, M. (2011). A limit theorem for multi-type subcritical age-dependent branching process with two types of immigration. Proc. 40th Spring Conf. of the Union of Bulgarian Mathematicians, Borovets, 314–319.
- [124] Slavtchova–Bojkova, M. (2013). Time to extinction in branching processes and its application in epidemiology, *Pliska Stud. Math. Bulgar.* **22**, 101–126.
- [125] Slavtchova–Bojkova, M. (2016). On two-type decomposable branching processes in continuous time and time to escape extinction. Branching Processes and their Applications. Lecture Notes in Statistics-Proceedings (del Puerto, I.M., et al eds.), Springer, 219, 319–329.

- [126] Slavtchova–Bojkova, M., Yanev, N. (1994). Non–critical branching processes with two types of state–dependent immigration. *Compt. Rend. de l’Acad. Bulgar. des Sci.*, **47** 13–16.
- [127] Slavtchova–Bojkova M., Yanev N. (1994). Limit theorems for age–dependent branching processes with state–dependent immigration. Preprint, Institute of Mathematics and Informatics, Bulgarian Academy of Sciences.
- [128] Slavtchova–Bojkova, M., Yanev, N. (1995). Age–dependent branching processes with state–dependent immigration. *Lecture Notes in Statistics*. **99**, C.C. Heyde (Ed.), Branching Processes, First World Congress, Springer Verlag, New York.
- [129] Slavtchova, M., Yanev, N. (1991). Non–Critical Bellman–Harris branching processes with state–dependent immigration. *Serdica* **17**, 67–79.
- [130] Slavtchova–Bojkova, M., Gonzalez, M., Martinez, R. (2010c). Age–dependent branching processes for surveillance of vaccine–preventable diseases with incubation period, *Frontiers in Systems Biology*, *Front. Psychiatry*. **1:127**, DOI 10.3389/fpsy.2010.00127.
- [131] Slavtchova–Bojkova, M., Yanev, N. M. (2007). *Branching Stochastic Processes*, Sofia University Press “St. Kliment Ohridski”, ISBN 978-954-07-2601-4. (in Bulgarian).
- [132] Slavtchova–Bojkova, M., Trayanov, P., Dimitrov, S. (2017). Branching processes in continuous time as models of mutations: Computational approaches and algorithms. *Computational Statistics and Data Analysis* <http://dx.doi.org/10.1016/j.csda.2016.12.0131>
- [133] Smith, C.E.G. (1964). Factors in the transmission of virus infections from animal to man. *Scientific Basis of Medicine Annual Review* 125–150. London: Athlone Press.
- [134] Stroup, D., Williamson, G., Herndon, J., Karon, J. (1989). Detection of aberrations in the occurrence of notifiable diseases surveillance data. *Statistics in Medicine*.**8**, 323–329.
- [135] Thorisson, H. (2000). *Coupling, Stationarity, and Regeneration*. Springer, New York.

- [136] Weiner, H. (1991). Age-dependent branching Processes with two types of immigration. *Journal of Information and Optimization Sciences* **2**, 207–218.
- [137] Xie, M. (1989). On the solution of renewal-type integral equations. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 18(1), 281–293.
- [138] Yakovlev, A.Yu., Yanev, N.M., (1989). *Transient Processes in Cell Proliferation Kinetics. Lecture Notes in Biomathematics*, **82**, Springer-Verlag, New York.
- [139] Yakovlev, A., Yanev, N. (2006). Branching stochastic processes with immigration in analysis of renewing cell populations. *Math. Biosci.* **203**, 37–63.
- [140] Yakovlev, A. and Yanev, N. (2007). Age and residual lifetime distributions for branching processes. *Statist. Probab. Lett.* **77(5)**, 503–513.
- [141] Yanev, G.P., Tsokos, C.P., (1999). Decision-theoretic estimation of the offspring mean in mortal branching processes, *Communications in Statistics: Stochastic Models*, **15**, 889–902.
- [142] Yang, Y., Halloran, M., Sugimoto, J., Longini, I. (2007) Detecting human-to-human transmission of avian influenza A (H5N1). *Emerging Infectious Diseases* **13:9**, 1348–1353.
- [143] Yamazato, M. (1975). Some results on continuous time branching processes with state-dependent immigration. *J. Math. Soc. Japan* **27**, 479–496.