

РЕЦЕНЗИЯ

от

доц. д-р Весела Кирилова Стоименова
Катедра "Вероятности, операционни изследвания и статистика"
Факултет по математика и информатика
Софийски Университет "Св. Климент Охридски"

върху дисертационен труд на тема
**Моделни на разклоняващи се процеси и приложения в
епидемиологията и раковите изследвания**

с автор
проф. д-р Марусия Никифорова Божкова

представена за придобиване на научната степен
"Доктор на науките"

във Факултета по математика и информатика на
СУ "Св. Климент Охридски"

в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и
информатика,
по професионално направление: 4.5. Математика,
научна специалност: Теория на вероятностите и математическа
статистика

1. Обща характеристика на научно-приложната дейност на кандидата. Проф. д-р Марусия Божкова завършва висшето си образование във ФМИ, СУ "Св. Климент Охридски" през 1984 г. През 1990 г. придобива образователната и научна степен Доктор с дисертационен труд на тема "Разклоняващи се миграционни процеси". От 1989 г. до 2000 г. работи в ИМИ - БАН в сектора по Вероятности и статистика като н.с. и в последствие като ст.н.с. II степен. От 2000 г. до 2014 година заема длъжност Доцент във ФМИ, СУ, а от 2016 г. до сега - професор. Ръководител на катедра ВОИС е в периода 2009-2010 г., 2012-2016 г. и от 2016 г. до сега. Ръководител е на МП Вероятности, актюерство и статистика,

има богат преподавателски опит, 1 защитил докторант и множество защитили дипломанти (16 за последните 5 години). Имала е кратковременни специализации в университетите в Екстремадура, Испания; Мюнстер, Германия и в Брюксел, Белгия. Участвала е в международни и национални научни проекти, на някои от които е и ръководител. Носител е на две научни награди.

2. Общо описание на публикациите, които отразяват дисертационния труд. Представените от проф. д-р Марусия Божкова материали съдържат дисертационен труд, написан на английски език, с обем от 172 страници, автореферат на български език с обем 103 страници и 13 статии, публикувани в периода 1996-2016 година на английски език в престижни научни списания и сборници от конференции. 6 от статиите са в научни списания с IF (една статия в *Computational Statistics and Data Analysis* с IF 1.693, една публикация в *Bernoulli* с IF 1.296, една в *Computers and mathematics with applications* с IF 2.069, една в *Journal of Applied Probability* с IF 0.768, една в *Compt. Rend. de l'academie Bulgare des Sciences* с IF 0.204, една в *Stochastic models* с IF 0.771, като общият IF е 6.801). 4 статии са в серията *Lecture Notes in Statistics* на издателство Springer. 2 от статиите са в трудовете на 31-ва и 40-та Пролетни конференции на СМБ. Представена е и една статия в *Frontiers in Psychiatry*. Общо 9 от статиите са в съавторство и 4 са самостоятелни. Тринайсетте статии имат общо 23 цитирания, от които 10 са в списания с IF. От представените публикации 9 са участвали в предишни процедури за заемане на академични длъжности. Общият брой на публикациите на кандидата е 62, а на цитиранията им - 69. Общият H-индекс в Scopus на кандидата е 3.

3. Характеристика на основните приноси на дисертационния труд. Целта на дисертационния труд е да представи оригинални резултати в областта на теорията и приложенията на разклоняващите се стохастични процеси. Тези процеси представляват един важен от научна и научноприложна гледна точка подклас на стохастичните процеси с множество приложения в различни области като демография, биология, епидемиология, медицина, финанси, ядрена физика и др. Въпреки впечатляващото количество научни трудове в областта тя все още търпи интензивно развитие и значимостта ѝ за решаването на множество практически задачи нараства. Тематиката на дисертацията е мотивирана от

и свързана със стохастично моделиране за целите на епидемиологията и раковите заболявания.

Разгледаните в дисертационния труд въпроси могат да бъдат отнесени към три основни направления:

- теоретично изследване на неразложими разклоняващи се процеси с два вида имиграция и гранични теореми;
- модели на разклоняващи се процеси на Белман-Харис, Севастянов и Кръмп-Мод-Ягерс в епидемиологията;
- модели на разклоняващи се процеси в раковите изследвания.

Тези направления определят и структурата на работата, която съдържа три части.

Първата част съдържа четири глави и разглежда един клас от неразложими разклоняващи се процеси, зависещи от възрастта на частиците, с дискретно и с непрекъснато време, които позволяват два вида имиграция - имиграция в нулата и в моментите на възстановяване на независим процес на възстановяване.

В Глава 1 е приведена дефиницията на разглеждания клас процеси в многотиповия случай, за който са изведени асимптотичните свойства на моментите и са доказани гранични теореми за некритичните случаи. В докритичния случай е доказан слаб закон за големите числа за процеса, нормиран с времето, а в надкритичния е установена средноквадратична сходимост и сходимост почти сигурно при нормировка функцията на средните стойности. Използвани са обратни Лапласови трансформации, нелинейни интегрални уравнения и аналитичния апарат на пораждащите функции. Резултатите са публикувани в самостоятелната статия [121] в *Lecture notes in statistics*.

За разлика от аналитичните методи, използвани в Глава 1, в Глава 2 е представен друг тип вероятно доказателство на сходимостта по вероятност към константа на докритичен еднотипов разклоняващ се процес. Наложено е условие за крайни първи и втори моменти и е използвана елементарната теорема на възстановяване. Резултатът е публикуван в том на СМБ [122].

За докритичните разклоняващи се еднотипови процеси на Белман - Харис с два типа имиграция е доказан усилен закон за големите числа

в Глава 3. Потвърдено е линейното поведение на нарастването на процесите при кайни първи моменти на потомството на индивидите в популацията и на имигрантите. Използвани са техники от регенериращите се процеси и теория на възстановяването. Глава 3 се базира на съвместната статия от 2005 г. [7] в *Stochastic models*.

Изследването на този тип процеси е завършено в Глава 4 (публикация [123] в том на конференцията на СМБ), в която сходимостта по вероятност е обобщена в многомерния случай с методите, представени в Глава 3 за еднотиповите процеси. Законът за големите числа е обобщен при краен първи момент.

В Част II на работата са изследвани стохастичната монотонност и непрекъснатост на процес на Белман - Харис и Севастянов, като освен това значението на получените резултати е показано от гледна точка на приложенията им в епидемиологичните изследвания.

Задачата за моделиране на развитието на една инфекциозна болест е важна и широко изследвана в съвременните литературни източници. Въпреки това поради недостатъчни теоретични резултати в литературата в малко на брой статии времето до израждане на епидемичния процес се използва за определяне на политиката за ваксиниране. Нов подход към тази задача се предлага в статията на Gonzalez, Martinez и Војкова [48] в *Journal of Applied Probability*, чието изложение следва Глава 5. В нея се изучават свойствата на функцията на разпределение на времето на израждане на разклоняващ се процес на Белман-Харис, свързани със стохастичната монотонност и непрекъснатост в зависимост от функцията на разпределение на потомството на даден индивид. Получените резултати са използвани, за да се изучи поведението на времето на затихване на инфекциозното заболяване в зависимост от процента на ваксинираните индивиди от населението. Предложено е и е изследвано симулационно оптималното ниво на ваксинация като част от политиката за ваксиниране.

В Глава 6, базирана на съвместните статии на Gonzalez, Martinez и Војкова [49] (в *Lecture Notes in Statistics*), [47] (в *Compt. Rend. de l'Acad. Bulgare des Sci.*) и [130] (в *Front. Psychiatry*), е разгледан разклоняващ се процес на Севастянов, в който потомството зависи от възрастта на частиците. Той се оказва подходящ за моделиране на еволюцията на заразни болести с инкубационен период и незначителен в сравнение с него кратък период на контакт с болния, за който вирулентността може да бъде

функция на този период. Целта е да се определи оптималното съотношение на податливите индивиди, които могат да бъдат имунизирани чрез ваксинация, за да бъде сигурно, че заразата ще изчезне окончателно след определен период от време. Изследвана е зависимостта на разпределението на времето за израждане на процеса от нивото на ваксинация при зададен закон на разпространение на контактите. Като приложение на методологията за ваксинация, базирана на средното (т.е. ваксинационни политики, които гарантират че средното време до изчезване на инфекцията след периода на ваксиниране е по-малко или равно на отнапред зададена стойност) е направен анализ на ефективността на предприетите контролни мерки за разпространението на причиня грип във Виетнам през 2006 г. Показана е адекватността на предложения модел.

Глава 7 разглежда Бейсовия подход при оценяване на средното репродуктивно число (т.е. средното потомство на индивид в разклоняващия се процес), което представлява основен параметър при мониторинга на епидемични заболявания и заразни болести. Този подход се оказва полезен при непълна информация за разпространението на дадена епидемия. Направено е предположението, че индивидуалното разпределение на процеса е от класа на обобщените разпределения от тип степенен ред, който, както е известно, включва множество често срещани дискретни разпределения и има удобна аналитична форма. Това позволява получаването на общия брой наследници в процес на Бениме - Галтън - Уотсън, оценка на средната стойност и построяване на доверителни интервали за нея, използвайки Metropolis-Hastings алгоритъма. Резултатите са публикувани в [6] (Computers and mathematics with applications) в съавторство с дипломанта А. Angelov, който има съществен принос за компютърната имплементация на алгоритъма в средата за статистически изчисления R.

В Глава 8 са изследвани разклоняващи се процеси на Кръмп-Мод-Ягерс като модел на разпространението на епидемии в зависимост от процента на ваксинираното население. Тук този процент представлява функция, зависеща от времето, като по този начин може да се обхванат и модели, при които хората се ваксинират и при налично разпространение на болестта. Получени са основни резултати за стохастична монотонност и непрекъснатост на функцията при орязване, на нейната средна стойност, на функцията на разпределение и на квантилите. Резултатите са приложени за данни, свързани с епидемии от паротит в България, и са публикувани в 7 статии ([6], [19], [20], [47], [48], [49] и [130]), като теоре-

тичните свойства са получени в съавторство с Ball, Gonzalez и Martinez в Bernoulli [19] и Lecture Notes in Statistics [20].

На работата [20] стъпва изложението и в Глава 9. В нея се разглежда използването на ваксинационни схеми, в които се използва общият брой инфектирани. Доказани са свойствата монотонност и непрекъснатост на средната стойност и на квантилите в зависимост от нивото на ваксинация. Предложен е метод за избор на оптималното такова въз основа на общия брой на заразените лица.

Част III е посветена на теоретично, алгоритмично и статистическо моделиране на рака посредством разложими разклоняващи се процеси.

В Глава 10 е разгледан клас разклоняващи се процеси с непрекъснато време и два типа частици, зависещ от възрастта. Предполага се, че тип 1 е докритичен и може да мутира при репродукцията независимо от останалите в частица от надкритичния тип 0, като мутация от тип 0 към тип 1 не е възможна. Аналогични резултати, но за процеси с дискретно време, са получени в статиите на Serra [116] и Serra и Hassou [117]. Мотивация за тези модели е повторната поява на ракови клетки след оперативно лечение, последвано от такова с химиотерапия. Основният въпрос, на който се търси отговор, е колко време отнема на организма да генерира злокачествена клетка, която ще породи неизроден процес. Получени са интегрални уравнения за предложения процес, изследвани са случайната величина - общ брой на мутациите, времето до възникване на и риска от появата на "успешен мутант". Резултатите са публикувани в самостоятелната статия [125] в Lecture Notes in Statistics.

Работата върху предложените модели е продължена съвместно с двама изявени докторанти на кандидата P. Trayanov и S. Dimitrov и е отражена в Глава 10. Приложени са числени методи и алгоритми за приближено решаване на интегралните уравнения, като по този начин може да се оцени разпределението на времето на чакане до появата на "успешна" мутантна клетка. Предложен е симулационен алгоритъм за непрекъснат разклоняващ се процес с два типа клетки. Използвани са Matlab за числените методи и R за извършване на симулациите. Резултатите са публикувани в съвместната им статия [132] в Computational Statistics and Data Analysis.

4. Оценка на личния принос на кандидата. Приемам, че приносът на съавторите в представените материали е равен.

5. Критични забележки и препоръки. Съществени забележки нямам. Прави впечатление грижливото оформление на резултатите и логическата свързаност на главите, което улеснява работата над дисертационния труд.

Заключение

Представените от проф. д-р Марусия Никифорова Божкова материали удовлетворяват основните изисквания за придобиване на научна степен "Доктор на науките" съгласно ЗРАСРБ, Правилника за прилагането му и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности във ФМИ на СУ "Св. Климент Охридски". Препоръчвам на Научното жури да предложи за присъждане на проф. д-р Марусия Никифорова Божкова научната степен "Доктор на науките" в областта на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление: 4.5. Математика, научна специалност: "Теория на вероятностите и математическата статистика".

София,
14.03.2018 г.

Подпис:
/доц. В. Стоименова/