

**Кратко описание (справка)**  
**на най-важните постижения**  
**на проф. дн. инж. Светослав Ганчев Николов**  
**по конкурса за избор на чл. кореспонденти (дописни членове) на БАН**  
**в научно направление - Инженерни науки**

**I. Приноси в направлението молекулярна биомеханика**

Публикации с номера: 2, 4, 6, 7, 12, 14, 15, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 31-33, 35-40, 42, 45, 47, 49, 51, 52, 54-57, 59-67, 69-77, 81, 82, 84, 85, 89, 104

В съвременната медицина и биология на клетъчно ниво се изследват явления, предизвикващи болести като рак, паркинсон, метаболитни заболявания, заболяване на имунната система и др. Изхожда се от разбирането, че от познаването на съответната молекулярна структура, може да се получи информация за механизма поразяващ тези заболявания. При изследване на злокачествените тумори е необходимо преди всичко да се изясни механизмът на клетъчното функциониране. Клетката непрекъснато обменя информация с обкръжаващата я среда, както и с други клетки. Генерирането на сигнали и преносът на информация се осъществява чрез каскади от биохимични реакции между молекулите. Междуклетъчните и вътреклетъчните взаимодействия и функциите на клетката са нелинейни динамични процеси. Ето защо за моделиране и изследване на клетъчните функции се използва *теорията на динамичните системи* (ДС). Разглеждането на рака в термините на теорията на динамичните системи означава да се създадат математични модели, описващи пренасянето на информация от рецепторите на клетката до нейните гени в ядрото, както и активирането на гените от последователни биохимични реакции, наречени сигнални пътеки (signal pathways). Тези пътеки са свързани в сложни сигнални мрежи (signal networks) и въздействат пряко върху развитието и здравословното състояние на организма. Прилагайки качествената теория на динамичните системи, можем да открием общите закономерности на моделирания обект, а количественото описание е симулация на изследвания процес.

1. Разработена е нова интегрирана стратегия за определяне на критични биохимични процеси в сигналните пътеки. Подходът се състои от следната последователност от стъпки- математично моделиране, чувствителен анализ, бифуркационен анализ и предсказващи симулации.
2. Разработена е нова моделно базирана стратегия за изследване ролята на микро-РНК регулирането в ракови сигнални пътеки. В този системно-биологичен подход се използват съществуващата информация и хипотези (извлечени по био-информатичен път или ръчно), като за съответната система се превеждат в динамични системи. Използват се биологични данни (взети от литературата или специфично генерирани) с цел да се опише и настрои математичният модел. Накрая системата се изследва чрез числови симулации или качествени аналитични методи.
3. Модифициран е моделът на Джакоб и Моно (на англ. Jacob and Monod) за генно-регулационна система при прокариотни клетки, чрез въвеждане на времезакъснителна функция. По този начин се дава теоретично обяснение на влиянието на времезакъснението при нормалното и патологично синтезиране на протеини в еукариотните клетки.
4. Получен е критерий за устойчивост и поява на бифуркация на Андронов-Хопф на обобщена система от три автономни обикновени диференциални уравнения с три дискретни закъснения.
5. Създаден е нов биоматематичен модел на микро-РНК регулирането с два и три закъсняващи аргумента.
6. Създаден е нов мултиразмерен модел със закъсняващи аргументи описващ ефектите на *JAK2-STAT5* сигналното модулиране върху еритропоезата.
7. Модифициран е моделът на рака на дебелото черво на Джонстон и съавтори с въвеждането на закъснения за времената на подновяване на стволовите клетки и полу-диференцираните клетки в криптата. Получени са качествено нови резултати за причините предизвикващи рак на дебелото черво.

8. Изследвана е динамиката на сигналната пътека NF- $\kappa$ B (свързана с раковите заболявания при човека), с оглед изясняване на нейните особености и функции в резултат на инхибирането водещо до създаване на ефикасни средства за лечение и предотвратяване на това тежко заболяване. За целта е модифициран моделът с най-малка размерност, описващ регулаторната структура на NF- $\kappa$ B пътеката, чрез разширяване на стойността на константата  $C$ , която агрегира ефекта от входния сигнал на системата (ИКК) и инхибиторния белтък RKIP.
9. Предложена е нова стратегия за изследване на хомодимеризацията при взаимодействието между рецептор и протеинните трансдусери.
10. Създаден е нов математичен модел с помощта на който се анализират условията, при които осцилациите на p53 (онкоген, основен контролер на ДНК уврежданията) се разпространяват до неговите транскрипционни прицели (цели).
11. Чрез изчислителен (биоинформатичен) подход са идентифицирани нови микроРНКи свързани със синапсогенезиса.
12. За първи път в наукознанието е формулирана хипотезата, че туморите са странни (хаотични) атрактори. Показано е, че туморите подобно на странните атрактори съчетават в себе си: глобална устойчивост (robustness) и локална неустойчивост; регулярни (детерминирани) и стохастични характеристики. Показано е, че промяната в йерархиите на сигналните пътеки е основна причина за появата на трайно увредени ракови клетки. Това ново виждане може да доведе до съществен напредък в борбата с рака.
13. Създаден е нов математичен модел описващ образуването на микрометастази (от една до няколко клетки) при меланома (рак на кожата). Този модел на практика се използва при изработката на персонална ваксина (в зависимост от генома на пациента) в Медицинския университет на Ерланген (Германия). Публикуван е в списанието *Scientific Reports* издавано от Nature Group.
14. Открити са нови механизми в динамичното взаимодействие между онкогена p53 и микроРНК34 в зависимост от кооперативността.
15. Показано е, че времезакъснението(ята) е бифуркационен параметър в: 1) модела на генното регулиране; 2) модела на РНК потискането; 3) модела описващ динамичното регулиране на раковата сигнална пътека *c-Myc/E2F* от *miRNA17-92* клъстера; 4) модела на микроРНК регулирането и 6) модела описващ ефектите на *JAK2-STAT5* сигналното модулиране върху еритропоезата, което води до дестабилизиране на нормалното им функциониране.
16. Установено е, че появата на нерегулярно (хаотично) поведение в генно-регулационните системи отговаря на съществено нарушаване на техните функции, което може да доведе до тежки патологии и увреждания на клетката.
17. Установено е, че времезакъснението не оказва влияние върху устойчивостта на пътеката *JAK2-STAT5*.
18. Показано е, че времезакъсненията имат стабилизираща роля в модела на рака на дебелото черво.
19. Показано е, че системата от взаимодействието между *ERK* и *JAK2-STAT5* е структурно неустойчива, като е възможно изчезване на равновесното и състояние, отговарящо на необратимо раково заболяване.
20. Показано е, че намаляването на регулацията на субклетъчно ниво на *EpoR* и *STAT5* върху динамиката на еритроцитната популация, води до патологично понижаване на хематокрита на даден индивид.

## II. Приноси в направлението биомеханика на среди и процеси

Публикации с номера: 11, 78, 83, 100, 105-108

Съществуват две основни обстоятелства, които правят необходимо привличането в биологията и медицината на качествената теория на нелинейните диференциални уравнения: 1) наповторяемост по време, възраст и индивидуалност на количествените резултати от измерванията върху биологични обекти, изискващо качествено сравнение между експеримент и теория; 2) специфичност на биологичното поведение (обратни връзки) водещо до поява на нелинейности в съответните диференциални уравнения.

1. Създаден е нов биоматематичен модел на кръвния поток в кръга на Willis при наличие на аневризъм. Получено е, че разликата в радиусите на две разклонения не води до нестабилност на потока и нарастване на аневризмата.
2. Създаден е нов механоматематичен модел на пулсиращ кръвен поток през системата cerebral артерия и аневризъм. Получено е, че системата е устойчива при нормални физиологични условия, но при намаляване на комплеанса на аневризмата обемът на аневризмата нараства и може да се стигне до нейното спукване.
3. Създадени са нови динамични модели на хоризонтален очен нистагъм и на сърдечни пулсации. Получено е, че и двата модела губят меко (обратимо) устойчивостта си. Моделът за сърдечни пулсации може да се използва в медицинската практика при диагностика на клапните заболявания на сърдечния мускул.
4. Предложен е специфичен интерполационен метод за реконструиране на едно-, дву- и тримерни динамични системи, на които десните части на съответните диференциални уравнения са полиноми.

### **III. Приноси в направлението динамика и устойчивост на механични системи**

Публикации с номера: 5, 10, 13, 16, 17, 19, 22, 23, 28-30, 34, 43, 44, 46, 53, 58, 68, 92, 103

Механиката е фундаментална наука даваща задълбочени знания за природата. Тя служи като средство за изграждане на математични модели на извършващи се в природата и техниката процеси, за изработване на способности за научни обобщения и изводи. Върху основата на механиката успешно се развиват нови научни направления- теория на устойчивостта на движението, теория на трептенията, мехатроника, теория на системите за управление и др. Особено важна роля в задачите на управление на механичните обекти имат жирокопичните системи.

В последните години се наблюдава засилен интерес към механиката на масови (тежки) нишки (въжета) и струни. Това се обуславя от факта, че механичните системи с висящи товари широко се използват в промишлеността, строителството и др. Тези системи се явяват основни за товароподемните машини, минодобивните машини и др. Проектирането и надежността на тези машини изисква създаването на рационални механо-математични модели и решаване на системи диференциални уравнения.

Формализмите използвани в класическата механика се основават на голям брой математични методи. От гледна точка на класическата и квантова теории, формализмите на Хамилтон и Лагранж имат редица предимства и недостатъци. Фокусирайки се върху Хамилтоновата механика (ХМ), могат да се посочат следните нейни предимства:

- в ХМ съществува равноправност между позиционните и скоростни променливи, които бивайки независими едни от други дават пълна информация за свойствата на една класическа система. С други думи, положенията и скоростите при дадени начални условия са необходими и достатъчни за предсказването на еволюцията на изследваната система – устойчивост, бифуркации и др.;
- При формализма на Лагранж това не е изпълнено, защото само позиционните променливи са независими в уравненията на Лагранж.
- съгласно каноничната квантова парадигма, конструирането на един Хамилтониан на дадена класическа динамична система е първа стъпка в класическата теория;
- общо приет начин за описание на една релятивистка теория е формулирането и в термините на един сингулярен Лагранжиан. Това води до сложни структури на уравненията на Лагранж (които могат да бъдат: алгебрични или диференциални уравнения от втори (първи) ред) имащи функционално произволни решения. При съвременните научни изследвания в областта на нелинейната хаотична динамика получените решения в повечето случаи са от този тип.

Обобщавайки можем да кажем, че изследванията с помощта на Хамилтоновия формализъм дават по-ясна геометрична картина на класическата динамика, т.е. всички решения са ограничени да лежат в дадена повърхнина от фазовото пространство на системата, водещо до постулирането на класове от еквивалентни траектории. Изследването на геометричната картина става чрез използването на специални координати (въведени с помощта на канонични трансформации) пригодени за съответната повърхнина. Така се получава една по-добра физична интерпретация на

основните сингулярни проблеми, което води до получаване на нови практически начини и подходи.

1. Изследвана е устойчивостта на автомобил при движението му по прав път на базата на математичен модел, който е получен от Рокард и модифициран от Николов и Бъчваров. Специфичният въпрос тук е: кои параметри от автомобилната геометрия, качеството на пътя и скорост на автомобила, могат да служат като основна причина за възникване на катастрофа (пътно транспортно произшествие)? Получено е, че автомобилите с голяма маса и база постигат мека (обратима) загуба на устойчивост при по-висока скорост в сравнение с малките и по-леки автомобили. Изключвайки скоростта, автомобилната устойчивост зависи съществено от характеристиките на пътя.
2. Изведен е динамичен модел от пет автономни нелинейни ОДУ описващ движението на двумасова механична система с Карданова предавка. В резултат на аналитичното изследване на устойчивостта ѝ се получава, че системата може да се намира в две състояния, т.е. 1) съществува едно устойчиво състояние и 2) не съществуват равновесни състояния – изчезват, като в този случай имаме структурна неустойчивост. Първият случай отговаря на изправно (нормално) техническо състояние, а второто на неотстранима повреда в предавката.
3. Изследвано е комплексното (сложно) поведение на двойно обърнато махало с вертикално трептяща точка на окачване. Разглежданата система е получена като модел на конкретно механично явление – движение на човешко тяло. Получено е, че устойчивостта на обърнатото състояние зависи съществено от амплитудата на трептене на точката на окачване.
4. През последните години в научната литература се забелязва засилен интерес към изучаване на появата на хаос в жirosкопични системи. До сега е добре известно, че в зависимост от скоростта на въртене, една жirosкопична система може да е в устойчиво или неустойчиво състояние. Въпреки огромния брой съществуващи научни публикации свързани с изследването на появата на различни хаотични структури, до сега много малко се знае за конструкционните детайли при появата на различни хаотични структури, както и за бифуркационните сценарии предизвикващи сложно (хаотично) поведение. Изследвано е възникването на регулярно и хаотично поведение на движението на твърдо тяло с една неподвижна точка (жиростат). За изследвания модел се появяват хетероклинични структури с две, три, четири и пет фиксирани точки от вид седло-фокус.
5. Изследвана е динамиката на обърнато махало с проследяваща сила. Получено е, че проследяващата сила има стабилизираща роля, като може да се появи твърда (необратима) загуба на устойчивост.
6. Показано е, че динамичното поведение на обърнато махало с инерционен диск съществено зависи от стойностите на параметрите на управляващата функция.
7. С помощта на аналитичния метод на Хамилтон-Якоби са изучени трептенията на масова нишка в товароподемни машини в режим на спиране, като е прието че моментът на спиране е линейна функция на ъгловата скорост на механизма на предвижване. Получени са приближени аналитични решения на системата диференциални уравнения.
8. За изследването на бифуркационното поведение на люлеещото се “напомпващо” осцилиращо движение (когато люлеещият се е седнал) се използва хамилтоновият формализъм. Разглежданата система представлява сложно махало с две степени на свобода, като люлеещият се идеализира като несиметричен дъмбел. От направените аналитични пресмятания е получено, че за системата е характерна Хамилтонова Хопф бифуркация (1:-1 резонанс). За системата са намерени два първи интеграла. Тези резултати са особено важни за космонавти (астронавти) намиращи се в открития космос и извършват ремонтни или други дейности.
9. Открито е съществуването на хомоклинична орбита в неинтегруема хамилтонова система с две степени на свобода- сложно еластично махало, като е представено нейното уравнение.

#### IV. Приноси в направлението нелинейна (хаотична) динамика

Публикации с номера: 1, 3, 8, 9, 26, 50, 79, 80, 86-88, 90, 91, 93-99, 101, 102

В богатата палитра от велики открития през двадесети век, три от тях безспорно принадлежат на физиката: 1) теорията на относителността на Алберт Айнщайн (без да пренебрегваме огромната заслуга на Анри Поанкаре); 2) квантовата механика, свързана с редица големи учени от различни страни; и 3) теорията на хаоса, свързана основно с името на американския теоретик-метеоролог Е. Лоренц. Принос в развитието и отново има Анри Поанкаре, а след него още много учени, списъкът с имената на които е невъзможно да се побере на няколко десетки страници. Тук само ще споменем, че първите употребили думата *хаос* в съвременното и разбиране в науката са Ли и Йорк през 1975 година, а авторите на концепцията за странния атрактор са Рюел и Такенс през 1971 година. Характерното за теорията на хаоса е, че тя остава в рамките на класическата физика, като използва средствата на приложната математика. Тази теория има приложение във всички области на наукознанието, където имат място нелинейните процеси и явления. Научният смисъл на понятието хаос не е идентичен с явлението случаен процес. За да бъде една система хаотична е необходимо, тя да е: нелинейна; детерминирана (т.е. съществува правило (закон) определящо бъдещото и поведение); и силно чувствителна към началните условия. Тук трябва да допълним още едно необходимо условие в случай, че системата е представена с обикновени диференциални уравнения- броят на уравненията  $n$  трябва да е по-голям или равен на три. Достатъчното условие за хаотичност на една система е тя да има поне една положителна Ляпунова експонента.

1. За първи път в научната практика е получено, че има хаос в 1) системата на Ланфорд (на англ. Lanford) или след комуникация с автора- Лангфорд (на англ. Langford); 2) на течния жироскоп и 3) на двойното обърнато махало с вертикално трептяща точка на окачване.
2. Получено е, че преходът към хаос в системата на Рьослер (на англ. Rössler), модифицираната система на Рьослер и системата на Чуа (на англ. Chua) става при мека (обратима) загуба на устойчивост.
3. Показано е, че хаосът и хиперхаосът (при повече от една положителна експонента на Ляпунов) могат да се контролират (управляват), чрез въвеждане на линейна обратна връзка от собствените сигнали.
4. Показано е, че преминаването от хаос към хиперхаос (както и обратното) съществено зависи от промяната на вида на равновесните състояния на системата.
5. Получено е, че преходът към хаос в системата на Розе-Хиндмарш (на англ. Rose-Hindmarsh) за нервната възбудимост става при необратима (твърда) загуба на устойчивост.
6. Получено е, че пътят към хаос в системата на Руклидж (на англ. Rucklidge) започва при твърда загуба на устойчивост.
7. Получени са три нови модела (от три, четири и пет нелинейни ОДУ) описващи нелинейната динамика и микрофизика на чист воден (горещ) облак. При моделирането е използвана схемата на Kessler. За специфични стойности на параметрите е показано, че системата от три уравнения притежава хаотично поведение, като преходът към хаос става чрез удвояващи периода на трептене бифуркации.
8. Показано е, че преходът хиперхаос-хаос-хиперхаос в една фамилия от модифицирани хиперхаотични системи от Рьослеров тип зависи от: (а) промяната в знака на съответните корени на характеристичното уравнение за различните системи; или (б) от изчезването/отблъскването на реперната равновесна точка разположена извън атрактора. Показано е още, че времето за предсказване е по-добър предиктор на еволюцията на системата от информационната размерност.
9. Показано е, че нелинейната система произлизаща от автокаталитичните реакции между съставките има уникална по своя характер хетероклитична структура включваща три или четири равновесни състояния от тип седло.
10. Класическото логистично изображение (множество на Манделброт) е модифицирано чрез въвеждане на два нови параметъра.
11. Изследвана е структурната устойчивост и бифуркационното поведение на три фазово синхронизирани системи. Показано е, че за трите системи е характерна 'меката' загуба на устойчивост, т.е тези системи са структурно устойчиви.

12. Чрез въвеждане на линейна обратна връзка от собствените сигнали в системата на Шерман (на англ. Sherman) са получени седем нови системи. Показано е, че по този начин може да се контролира хаосът в нея.
13. Чрез бифуркационен анализ са открити нови качествени явления в системата на Гинзбург-Ландау (на англ. Ginzburg-Landau) от нелинейната оптика, когато са включени нелинейни ефекти от по-висок порядък.
14. Изследвана е *Rössler prototype-4 системата*. Чрез аналитични пресмятания е показано, че проявява явлението Шилников хаос и може да бъде представена във вид на линеен осцилатор с нелинеен автоматичен регулатор- подобно на иконата на хаотичната динамика *система на Лоренц*. Напълно нов резултат с фундаментален характер. Дефинирано е ново понятие- лъжливо (псевдо) периодично поведение.
15. За обобщената система на Хопф-Лангфорд (на англ. Hopf-Langford) е показано, че е еквивалентна на един нелинеен осцилатор на Дюфинг (на англ. Duffing). За три специални случая е получено, че системата и интегрируема. Освен това са получени точни аналитични решения във формата на елементарни и елиптични функции на Якоби.

Подпис:.....  
/С. Николов/