

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ ЗА УЧАСТИЕ В КОНКУРСА

(Анотации на материалите по чл. 65. от ПРАСПУ за участие в конкурса,
включително самооценка на приносите)

на гл. ас. д-р Христина Николова Кулина,

катедра „Приложна математика и моделиране ” при ФМИ, ПУ

За участие в настоящия конкурс (вж. *Списък на научните трудове за участие в конкурса*) са избрани **11 научни публикации** и **2 учебни помагала** за студенти на книжен носител. Тези работи не са представяни за заемане на академичната длъжност „главен асистент” (2007 г.), нито за придобиване на ОНС „доктор” (2013 г.).

От представените научни публикации:

- **7** са публикувани в рецензирани списания, от тях **6** са с **IF** (*Thomson Reuters Impact Factor*);
- **4** са публикувани в сборници на международни и национални конференции, от тях **една** е с **ISR** (*SCImago Journal Rank*).

Всички публикации от конференции са пълнотекстови версии на доклади и са рецензирани.

Общият брой на известните цитирания (по *Пълен списък на научните трудове*) е **10**. Броят на цитиранията на статиите, представени за участие в конкурса, е **седем**, като от тях **две** цитирания са с **IF**.

Използваната тук номерация отразява поредните номера на публикациите за участие в конкурса.

Естество на научните приноси (общ преглед)

Научните **приноси** и получените резултати в представените публикации (статии) могат да се обединят в следните **тематични направления**:

А. Математическо моделиране на биологични взаимодействия с фармакологично приложение

Към това направление се отнасят публикациите под номера [1], [2], [3] и [4]. Те са съвместни с колеги от Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ към БАН. Изследванията са насочени към конформационно и функционално охарактеризиране на взаимодействията на аглутинина от пшеничен зародиш Wheat germ agglutinin (WGA) с порфиринови комплекси и цитотоксични агенти във връзка с потенциалното им приложение в терапията на рака.

A1. Прилагане на статистически методи за построяване и изследване на математически модели за охарактеризиране и изучаване на взаимодействията на WGA с метал-порфиринови съединения;

A2. Прилагане на статистически методи (корелационен анализ, нелинеен регресионен анализ) и специализиран статистически софтуер GraphPad Prism за

сравняване афинитета на изследваните метал-порфиринови комплекси с афинитета на химиотерапевтичното съединение цисплатина;

A3. Прилагане на статистически методи (корелационен анализ, нелинеен регресионен анализ) и GraphPad Prism за изследване на фитохормон-свързващата активност на лектина (mistletoe lectin, ML-I), изолиран от растението *Viscum album* (бял имел).

Б. Приложение на алгебрични и комбинаторни методи за изследване структурата на ортогонални масиви

Към това направление се отнасят публикациите под номера [5], [6] и [10]. Дисертационният труд на автора за придобиване на ОНС „доктор” е посветен на изучаването на дизайни в антиподадни полиномиални метрични пространства и по-конкретно – на сферични дизайни и ортогонални масиви. Предмет на по-нататъшни разглеждания са нови алгоритми за намаляване на множеството на получените спектри на двоични ортогонални масиви (ОМ) с цел получаване на резултати за несъществуване или на класификационни резултати .

Б1. Създаване на алгоритми и авторски компютърни програми на Wolfram Mathematica за намаляване на броя на получените спектри на двоични ортогонални масиви;

Б2. Изследване на множеството от възможни спектри на вътрешни за ОМ точки с определено тегло;

Б3. Получаване на нови резултати за несъществуване за някои от отворените случаи на двоични ортогонални масиви.

В. Приложение на статистически методи за изследване на зависимости в емпирични данни

Към това направление са публикациите под номера [7], [8], [9] и [11]. Те са свързани с приложение на регресионен анализ – регресия с главни компоненти и CART методи.

В1. Приложение на метода за класификационни и регресионни дървета (CART) в областта на животновъдството за изследване на възможността за прогнозиране млечността на крави в зависимост от голям брой показатели;

В2. Използване на метода на главните компоненти и регресия с главните компоненти за установяване зависимостта на усреднената млечност на крави от набор разглеждани показатели;

В3. Приложение на метода на главните компоненти и регресия с главните компоненти при изследване на общото замърсяване на въздуха на град Димитровград;

В4. Приложение на GPS метода за построяване на регресионен модел на CO (въглероден оксид) за град Димитровград;

B5. Приложения на многомерен статистически анализ за обработка на данни в маркетинга.

АНОТАЦИИ НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ПО НАПРАВЛЕНИЯ

По направление **A. Математическо моделиране на биологични взаимодействия с фармакологично приложение**

- [1] Bogoeva V., Petrova L., Ivanov I., **Kulina H.**, Russev G., Interaction of Wheat germ agglutinin with porphyrin compounds – potential anticancer agents, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 25 (3), 2011, pp 2519 – 2521, **IF: 0, 760**, ISSN: 1310-2818, <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.5504/BBEQ.2011.0057>.

Работата е посветена на изучаването и охарактеризирането на протеина Wheat germ agglutinin (WGA), за който е установено, че селективно разпознава простатни ракови клетки, панкреатични и др. Резултатите показват, че WGA взаимодейства с две порфиринови съединения Fe порфирин и Pd порфирин. Чрез статистически анализ на експерименталните данни са изчислени дисоциационните константи за двете порфиринови съединения, които показват високо афинитетно свързване към протеина с K_D съответно $0,08 \pm 0,03\mu\text{M}$ и $1,02 \pm 0,14\mu\text{M}$. Хиперболичните титрувални криви онагледяват, че в структурата на WGA се идентифицира един порфирин-свързващ център. В заключение е установено, че двете порфиринови съединения Fe порфирин и Pd порфирин имат висок афинитет към WGA. Изследванията могат да намерят потенциално приложение в насочения пренос на лекарства.

- [2] Bogoeva V., Petrova L., Ivanov I., **Kulina H.**, Buchvarov I., Characterization of metalloanticancer capacity of an agglutinin from wheat, *Molecular BioSystems*, (8), 2012, pp 2633 - 2636, **IF: 3, 350**, ISSN: 1742 - 206X, eISSN: 1742 - 2051, <http://dx.doi.org/10.1039/C2MB25186H>.

С помощта на метода флуоресцентна спектроскопия е установено, че четири метал-съдържащи съединения: цисплатина, Pt порфирин и два Au порфирина, свързват протеина Wheat germ agglutinin. Приложеният корелационен и регресионен анализ за определяне на зависимостта между промяната на интензитета на флуорисценция като функция от концентрацията на цисплатината, показва, че в димерната молекула WGA е идентифициран един свързващ център за цисплатина с афинитет $K_D = 6,67 \pm 2,5\mu\text{M}$. Аналогично е изследвано и взаимодействието на два Au и един Pt порфирина към WGA като е установено, че лектинът свързва порфириновите съединения с афинитет K_D съответно $0,08 \pm 0,02\mu\text{M}$, $0,49 \pm 0,25\mu\text{M}$ и $0,26 \pm 0,1\mu\text{M}$, т.е. по-висок от този към цисплатина. Установено е, че Pt порфирин може да измести флуоресцентното багрило ANS, показано от повишения интензитет на флуоресценция и „синьото отместване” на емисионния максимум, което означава конкурентно изместване и взаимодействие в един и същи център на изследваните съединения.

Настоящите изследвания охарактеризират способността на аглутинина WGA да свързва с висок афинитет метал-съдържащи съединения, т.е. потенциални противоракови агенти.

- [3] Bogoeva V., Ivanov I., **Kulina H.**, Russev G., Atanassova L., A novel cytokinin-binding property of mistletoe lectin I from *Viscum album*, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 27 (1), 2013, pp 3583 - 3585, **IF: 0, 379**, ISSN: 1310-2818, eISSN: 1314-3530,
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.5504/BBEQ.2012.0116>.

Изследванията са насочени към конформационно и функционално охарактеризиране на взаимодействията на лектин от бял имел (mistletoe lectin, ML-I) с фитохормони. В допълнение към въглехидрат-свързващата способност на ML-I е открита и хидрофобна активност и хидрофобни центрове за фитохормони. Флуоресцентният и статистическият анализ за изследване на зависимостта показва, че протеина свързва цитокините N6-isopentenyladenine, zeatin, kinetin и N6-benzylaminopurine с афинитетни константи K_D съответно $0,9 \pm 0,2\mu\text{M}$, $0,7 \pm 0,2\mu\text{M}$, $0,8 \pm 0,1\mu\text{M}$ и $1,7 \pm 0,7\mu\text{M}$.

Регистрирано е флуоресцентно повишение (40 %) в резултат на свързването на лигандите. Хиперболичните титрувални криви, както и сходния афинитет, показват, че цитокините се конкурират за един и същи център. Това е първото спектроскопско изследване, което разкрива фитохормон-свързващите свойства на протеина ML-I.

- [4] Petrova L., **Kulina H.**, Trifonov A., Russev G., Marinova Kr., Bogoeva V., Binding of antitumor compounds to wheat protein, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 27 (3), 2013, pp 3857 – 3860, **IF: 0, 379**, ISSN: 1310-2818, eISSN: 1314-3530,
<http://dx.doi.org/10.5504/BBeQ.2013.0025>.

Свързването на порфирини с биологични макромолекули е важно да се изследва, поради необходимостта да бъдат поддържани в ефективно, стабилно състояние. В тази работа е показано комплексообразуването на Wheat germ agglutinin (WGA) с Hematoporphyrin IX, Mn порфирин и Fe порфирин. С помощта на белтъчна флуоресценция се изследва свързването на порфириновите комплекси към WGA.

С нелинейна регресия бяха анализирани титрувалните данни. Получените дисоциационни константи K_D съответно $0,24 \pm 0,05\mu\text{M}$, $0,23 \pm 0,05\mu\text{M}$ и $0,16 \pm 0,03\mu\text{M}$ показват, че WGA взаимодейства с трите порфиринови съединения.

В заключение, лектинът WGA демонстрира порфирин-свързваща активност, потвърдена от статистическия анализ на данните.

По направление Б. Приложение на алгебрични и комбинаторни методи за изследване структурата на ортогонални масиви

- [5] Boyvalenkov P., **Kulina H.**, Investigation of binary orthogonal arrays via their distance distributions, *Проблеми передачи информ.*, Vol. 49, No. 4, pp 28–40, 2013; *Problems of Information Transmission*, 49:4, 2013, pp 322-332, **IF: 0, 371**, ISSN: 0032-9460,
<http://link.springer.com/article/10.1134%2FS0032946013040030>.

В работата се показва как с използването на полиномни техники могат да бъдат пресметнати всички възможни спектри на двоични ортогонални масиви (ОМ) с параметри (сила, дължина, мощност) = (τ, n, M) , за които разликата $n - \tau$ е относително малка. Намирането на множеството от възможни спектри се свежда до

намиране на всички неотрицателни целочислени решения на система уравнения от Вандермондов тип с $\tau+1$ уравнения и $n+1$ неизвестни. Пълният ранг на системата дава $n-\tau$ свободни променливи. Получените неотрицателни целочислени решения (с авторски код на *Wolfram Mathematica*) са многобройни. Затова се изследват начини за тяхното намаляване.

В работата са представени два вида алгоритми. Първите са основани на връзката между множеството от спектри на разглеждания двоичен ОМ с дължина n и множеството от спектри на получени от него ортогонални масиви с дължина $n-1$ и с дължина $n-\tau_0$ ($2 \leq \tau_0 \leq \tau$). Вторите са получени от ограничения за спектрите на вътрешни за ОМ точки с определено тегло, ненадминаващо силата на масива τ .

- [6] Boyvalenkov P., **Kulina H.**, Stoyanova M., Nonexistence of certain binary orthogonal arrays, *Proc. 7th International Workshop Optimal codes and related topics*, Albena, Bulgaria, September 6-12, 2013, pp 65-70, ISSN: 1313-1117.

Получен е нов алгоритъм за намаляване на множеството от спектри на ОМ, пресметнати с помощта на полиномни техники. Той е основан на връзката между множеството от спектри на двоичен ОМ с параметри (τ, n, M) и множеството от спектри на получен от него ОМ с параметри $(\tau-1, n-1, M/2)$. Изследван е отвореният случай на един конкретен двоичен ОМ параметри $(8, 12, 1536)$. В резултат е доказано, че не съществува двоичен ОМ с параметри $(8, 12, 1536)$. От това следват резултати за несъществуване на двоични ОМ с параметри $(n, n+4, 6.2^{n+4})$ за всяко цяло $n \geq 8$.

- [10] Boyvalenkov P., **Kulina H.**, Marinova T., Stoyanova M., Nonexistence of binary orthogonal arrays via their distance distributions, *Пробл. передачи информ.*, Vol 51, No 4, 2015, pp 23–31; *Problems of Information Transmission*, Vol. 51, No 4, 2015, pp 326–334, **IF: 0, 597** (2015), ISSN: 0032-9460.

Публикуваните в [5] и [6] алгоритми тук са допълнени с нови, съществени ограничения. Приложени за изследване на конкретни отворени случаи на двоични ортогонални масиви, те водят до резултати за тяхното несъществуване. Алгоритмите са приложени последователно върху редици от свързани дизайни и в резултат отхвърлят всички първоначално намерени спектри на разглеждания случай. От това следват нови резултати за несъществуване на двоични ОМ, а именно: не съществуват двоични ортогонални масиви с параметри $(4,10,6.2^4)$, $(4,11,6.2^4)$, $(4,11,7.2^4)$, $(5,11,6.2^5)$, $(5,12,6.2^5)$ и $(5,13,7.2^5)$.

По направление В. Приложение на статистически методи за изследване на зависимости в емпирични данни

- [7] Кулина Хр., Такев М., Разработка на учебни материали по многомерен статистически анализ на данни от областта на маркетинга с помощта на софтуерния пакет SPSS, *Scientific research of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv*, series C. Technics and Technologies, Vol.XI., Union of Scientists, Session 30-31 October 2013, pp 52-59, ISSN: 1311-9192.

Работа е съвместна с Мартин Такев – студент в специалност „Бизнес информационни технологии“ в бакалавърската програма на ФМИ. В статията се разглеждат две характерни задачи от статистическата обработка на маркетингови данни. Подбрани са подходящи многомерни статистически методи (корелационен, регресионен и факторен анализ) за изследване на данни за потребителския интерес в рамките на малкия и среден бизнес. Последователно са обяснени и тълкувани всички получавани резултати от програмния пакет SPSS като са обосновани взиманите решения. Направени са изводи и тълкуване на получените резултати. Всичко това прави разработените примери, с помощта на програмния пакет SPSS, подходящи в обучението по статистика на студентите от ФМИ при ПУ, както и на други студенти.

- [8] Yordanova A., Gocheva-Plieva S., **Kulina H.**, Yordanova L., Marinov I., Classification and regression tree analysis in modeling the milk yield and conformation traits for Holstein cows in Bulgaria, *Agricultural science and Technology*, Vol. 7, No 2, 2015, pp 208–213, ISSN 1313-8820.

В тази работа се използват възможностите на метода за класификационни и регресионни дървета (CART) в областта на животновъдството. Изследват се факторите, които влияят в най-висока степен върху продуктивността (например на млечността) и които са от съществено значение за определяне на условията за подобряване на общите резултати от производството.

За извадка с обем 97 наблюдения на животни от четири ферми в България са изградени две дървета на решенията за изучаване на зависимостта на 305-дневната млечност на крави от порода Холщайн по отношение на 13 независими променливи - 12 екстериорни признака и фермата, в която се отглеждат животните. Моделът с 12 независими променливи за признаци от линеен тип описва 48% от информацията за млечността и идентифицира основните фактори за количеството на млеконадоя. Вторият модел допълнително включва фермата като 13^{-та} независима променлива. Този разширен модел обяснява 70% от данните. С получените резултати за двата модела може да се направят прогнози за млечността преди края на лактациите.

- [9] **Кулина Хр.**, Йорданова А., Моделиране на зависимости в многомерни данни за Холщайн-Фризийска порода крави чрез регресия с главните компоненти, *Осма национална конференция „Образованието и изследванията в информационното общество“*, Пловдив, 2015, с. 180, ISSN 1314-0752.

В областта на животновъдството изследването на факторите, които влияят в най-висока степен на млекодобива е от съществено значение за определяне на селекционния подбор или подобряване на условията за отглеждане на животните. В статията е изследвана зависимостта на усреднения млеконадой на крави от породата Холщайн-Фризийска от 12 екстериорни показатели. Установена е мултиколинearност на показателите. С метода на главните компоненти и Варимакс ротация са получени 11 компоненти. Приложена е регресия с главните компоненти и е получено регресионно уравнение. Установено е, че усредненият млеконадой зависи от пет от изследваните показатели. Моделът описва 53% от данните.

- [11] Ivanov A., Voynikova D., Gocheva-Plieva S., **Kulina H.**, Iliev I., Using principal component analysis and general path seeker regression for investigation of air pollution

and CO modeling, AIP Conf. Proc. 1684, ed. M. Todorov, 100004, 2015, pp 1-11, *SJR: 0,152*, ISBN: 978-0-7354-1331-3, <http://dx.doi.org/10.1063/1.4934341>.

В тази работа се проучва влиянието на 9 компонента върху замърсяването на въздуха в град Димитровград в период от 5 години въз основа на почасови данни. С помощта на робастни методи е установено, че всяка една отделна променлива има близко до нормалното разпределение. Проведен е корелационен анализ и е установена силна мултиколинеарност между променливите. С помощта на регресия с главни компоненти, променливите са преобразувани към нови осем, като две от тях са обединени в една група. След Промакс въртене променливите са преобразувани към осем взаимно некорелиращи променливи и е установена относителната им тежест в общото замърсяване. По-конкретно, най-съществен принос за общото замърсяване на въздуха на град Димитровград имат азотните оксиди (NO, NO_x, NO₂), следвани от CO и PM₁₀.

Във втората част на изследването е приложено моделиране с обобщена PathSeeker (GPS) регуляризираща регресия за построяване на регресионен модел на CO (въглероден оксид) спрямо останалите седем компонента, метеорологичните и времевите променливи. Анализирани са точността на построените модели, тежестта на основните предиктори в модела, направена е 96 часова прогнозна процедура. Установено е, че основна важност имат NO, NO_x, PM₁₀ и температурата на въздуха.

Изследването е проведено с помощта на софтуерните пакети SPSS и Salford Predictive Modeler.

АНОТАЦИИ НА УЧЕБНИТЕ ПОМАГАЛА

- [12] Кулина, Хр., *Приложна математика* – учебно помагало за лабораторни упражнения, Пловдив, 2014 г., ISBN: 978-619-7034-36-3.

Учебното помагало е предназначено основно за студентите от специалност „Бизнес информационни технологии“ I^{ви} курс, редовно и задочно обучение в бакалавърска програма на ФМИ при ПУ „Паисий Хилендарски“.

Съдържанието му е изцяло съобразено с учебната програма на дисциплината „Приложна математика“ в частта „Теория на вероятностите и приложна статистика“. Помагалото съдържа множество решени примери, разработени и използвани от автора в лабораторните упражнения по „Приложна математика“ през последните пет години, както и задачи за самостоятелна работа. Всяка тема започва с кратко резюме на необходимия теоретичен материал и продължава с решени задачи и задачи за самостоятелна работа. Всяка задача от нов тип е с подробно решение, а за останалите е дадено упътване или отговор. Където е възможно примерите и задачите са решени или демонстрирани с помощта на специализирания софтуерен пакет *Wolfram Mathematica*. За статистическата обработка на данни е използван софтуерният пакет *SPSS*.

- [13] Гочева-Илиева С., Кулина Хр., Атанасова П., Войникова Д., Иванов А., *Лабораторна тетрадка* по дисциплината Софтуерни системи по математика за специалност Софтуерни технологии и дизайн, ФМИ на ПУ, Пловдив, 2015 г., ISBN 978-619-7223-10-1.

Лабораторната тетрадка по „Софтуерни системи по математика“ е предназначена за студентите от ФМИ на ПУ „Паисий Хилендарски“. Тя отговаря на учебния план на студентите от специалност „Софтуерни технологии и дизайн“, I^{ВН} курс, редовно и задочно обучение за образователна степен “бакалавър” на ФМИ при ПУ „Паисий Хилендарски“.

Основната част от представените задачи са апробирани в обучението през академичната 2014/2015 година. Тетрадка съдържа 7 лабораторни упражнения с общо 70 задачи. Във всяко упражнение са решени избрани примери, а останалите са предложени за самостоятелна работа. В края на тетрадката е приведен списък от основни правила за работа с *Wolfram Mathematica*.

Лабораторната тетрадка може да служи и като ръководство за начинаещия потребител на *Wolfram Mathematica*. Тя може да се използва за самостоятелно обучение със софтуерната система, както и за подготовка за олимпиадите по компютърна математика.

Изготвил:

ГЛ. АС. Д-Р ХРИСТИНА КУЛИНА

21.12.2015 г.

гр. Пловдив