

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу **Сверстюка Андрія Степановича** на тему:
“Моделі та методи компартментного математичного моделювання
кіберфізичних систем медико-біологічних процесів”,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за
спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та
обчислювальні методи.

Актуальність теми дисертаційної роботи

У останні десятиліття спостерігається надзвичайно широке використання математичних моделей та методів дослідження їх стійкості з метою отримання нових інформативних показників при дослідженні процесів функціонування кількісних і якісних характеристик медико-біологічних процесів в реальних об'єктах та системах. Саме тому зростає інтерес до кіберфізичних систем, які є засобами для вимірювання різного роду показників за допомогою комп'ютерно-інформаційних технологій, в яких програмне забезпечення тісно пов'язано з фізичними об'єктами.

Надзвичайно важливе значення для збереження життя та здоров'я людей відіграють кіберфізичні системи медико-біологічних процесів, які використовуються для вимірювання та аналізу біохімічних показників в біологічних рідинах, виявленні онкологічних захворювань, маркерів серцевої недостатності, патогенних бактерій, для визначення рівня забруднення продуктів харчування та навколишнього середовища.

Важливим етапом проектування таких систем є створення та дослідження їх математичних моделей, які б адекватно відображали важливі, з точки зору задач дослідження, параметри. Адже якість математичної моделі процесів вимірювання життєвоважливих показників людини суттєво

визначає ефективність методів його опрацювання в кіберфізичних системах медико-біологічних процесів.

Дана робота присвячена важливому напрямку проектування кіберфізичних систем медико-біологічних процесів для задач ідентифікації параметрів та їх числових значень, які б гарантували їх стійку та керовану роботу. Такі задачі пов'язані із вибором параметрів динамічних систем, які б давали змогу розв'язати задачі стійкості та оптимального керування. Одним із найбільш традиційних підходів, які застосовуються для опису медико-біологічних процесів, що повинні лежати в основі розробки відповідних систем, є компарментний підхід. При цьому відповідні частини медико-біологічних систем представляються у вигляді компонентів, які описуються певними значеннями кількісних величин. Розроблення математичних моделей та методів кіберфізичних систем медико-біологічних процесів, які б мали відповідні властивості щодо самостійкості та операційної стійкості досліджуваних систем і становить актуальність даної дисертаційної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Головним результатом роботи є розробка наукового напрямку, що полягає у моделюванні в кібер-фізичних динамічних системах медико-біологічних процесів з використанням компарментного підходу на основі диференціальних та різницевих рівнянь. Зокрема, розроблено і теоретично обґрунтовано підхід до моделювання медико-біологічних процесів на основі решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках. Це має велике значення у кібер-фізичних системах піксельного типу для вимірювання різного роду показників в медицині, фармації, біології, моніторингу стану довкілля та продуктів харчування. В роботі досліджено питання існування обмеженості та додатності розв'язків, а також задачі локальної та глобальної

асимптотичної стійкості нових математичних моделей на основі решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках. Окремо розглянуто нелінійні якісні дослідження, що стосуються якісної поведінки розв'язків при зміні параметрів кібер-фізичних динамічних систем медико-біологічних процесів. Зокрема дисертантом досліджена зміна якісної поведінки у відповідь на зростання часу імунної відповіді у біологічній системі та встановлено, що при певних значеннях параметрів поведінка системи змінюється від стійкого вузла до граничного циклу (явище біфуркації Хопфа), далі траєкторії системи трансформуються через подвоєння періоду до так званого детермінованого хаосу. До основних результатів роботи також слід віднести розробку та дослідження моделей на основі систем різницевих рівнянь у випадку, коли зміни часу відбуваються у відповідності до дискретних залежностей. Такий підхід має місце у випадку кібер-фізичних систем, що використовуються у медико-біологічних дослідженнях.

Важливі результати роботи пов'язані із моделюванням на основі рекурентних нейромереж за допомогою яких описуються часові залежності, що використовуються для опису різноманітних біологічних сигналів. У роботі запропоновано ряд методів для оцінки збіжності моделей рекурентних нейромереж, що має велике значення для оцінки часу розпізнавання за допомогою алгоритму на основі як функцій типу ляпунова так і розроблено непрямий метод дослідження стійкості.

У роботі поставлено та запропоновано алгоритми до розв'язування задачі оптимального керування медико-біологічними процесами на прикладі полімеразно-ланцюгової реакції. При цьому запропоновано метод на основі принципу максимуму Понтрягіна, який зводиться до чисельного розв'язування відповідної крайової задачі, а також розроблено прямий чисельний метод розв'язування задачі оптимального керування.

Усі запропоновані моделі та методи в даній дисертаційній роботі доведено до програмної реалізації. Для цього використовуються відповідні

пакети на мові програмування R, яка сьогодні активно використовується саме для розробки програмних засобів в наукових дослідженнях.

Ступінь обґрунтованості наукових положень результатів і висновків може бути обґрунтованим в силу того, що використовуються загальні прийняті положення теорії динамічних систем популяційної динаміки та інформаційних систем. При розробці відповідних методів якісного аналізу використано теорію стійкості і біфуркації, а також методи ідентифікації параметрів динамічних систем, методи розв'язування задач оптимального керування на основі принципу максимуму Понтрягіна, реалізовано програмне керування та метод динамічного програмування.

Ефективність підходів розроблення нових математичних моделей підтверджена апробаціями на наукових конференціях та впровадженнями, про що свідчать відповідні акти.

Достовірність отриманих результатів в роботі підтверджується постановкою та розв'язком математичних задач існування та єдиності розв'язків у відповідних математичних моделях на основі диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках.

Огляд змісту роботи

Дисертаційна робота складається із переліку умовних позначень, вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел та 26 додатків.

Дисертація складається з анотації, вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел із 609 найменувань, містить 100 рисунків, 15 таблиць. Повний обсяг дисертації складає 611 сторінок, основний зміст викладено на 314 сторінках.

У *вступі* шляхом аналізу стану задачі розроблення математичних моделей та обчислювальних методів кіберфізичних систем медико-біологічних процесів обґрунтовано актуальність теми дисертації, відзначено

зв'язок роботи з науковими темами, сформульовано мету і задачі дослідження, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, показано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, розкрито питання апробації результатів дисертації на конференціях і семінарах та висвітлення їх у друкованих працях.

У *першому* розділі проаналізовано результати попередніх досліджень які стосуються моделювання медико-біологічних процесів. При цьому ґрунтовно вивчено підходи, що застосовуються до моделювання на основі компартментів і використовують різноманітні динамічні моделі, як на основі диференціальних рівнянь, рівнянь в частинних похідних, окремо зосереджена увага на функціональних диференціальних рівняннях та їх особливому випадку – рівняння із запізненням в часі. Також у цьому розділі ґрунтовно вивчено результати, щодо популяційної динаміки, тобто моделей які використовуються для опису процесів, що відбуваються в популяціях. Автор представив останні результати, що стосуються моделювання при проектуванні біосенсорів. Звертається увага на проблеми, що залишаються невирішеними при моделюванні медико-біологічних процесів, а також необхідність розробки відповідного математичного апарату.

У *другому* розділі розроблено моделі для кібер-фізичних систем медико-біологічних дослідженнях на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Такі моделі також мають велике значення при проектуванні біосенсорів, як масивів біопікселів, які обмінюються між собою біологічною речовиною, що підлягає якісному та кількісному вимірюванню. Досліджується існування та єдиність додатніх розв'язків відповідних динамічних систем. Слід зазначити що запропонований підхід є нетрадиційним і має ряд переваг перед підходом на основі диференціальних рівнянь в частинних похідних, оскільки краще відображає просторову структуру дискретного характеру, що описує вимірювальні пристрої

піксельного типу. Окремо проаналізовано просторові структури прямокутного та гексагональна типів.

У *третьому* розділі вивчаються задачі стійкості для моделей медико-біологічних процесів на основі решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь на прямокутній та гексагональній решітках. Вирішення такого роду задач є особливо актуальним при проектуванні кібер-фізичних біосенсорних систем з вимогами до їх самостійкості та операційної стійкості. Розвинуто підхід на основі функціоналів Ляпунова. При цьому за допомогою лінеаризації відповідних систем отримано умови локальної асимптотичної стійкості. Будуючи функціонали Ляпунова типу функцій Коробейнікова отримано умови глобальної асимптотичної стійкості. Такі аналітичні результати підтверджуються також чисельними дослідженнями. При цьому чисельний аналіз ґрунтується на побудові відповідних фазових портретів та траєкторій біфуркаційних діаграм.

Окремо слід зупинитися на результатах щодо дослідження нелінійної динаміки в моделях, що вивчаються. Отримані результати зібрано в ряд чисельних характеристик, що традиційно використовуються для нелінійного аналізу, а саме: максимальна експонента Ляпунова, функція автокореляції, взаємна інформація. При цьому показано, що при певних значеннях параметрів моделі, зокрема часу імунної відповіді, отримуємо траєкторії, що відповідають детермінованому хаосу.

У *четвертому* розділі модель на основі решітчастих диференціальних або різницевих рівнянь доведено до моделі кібер-фізичної біосенсорної системи. При цьому додаються рівняння, що описують так звану динамічну логіку функціонування досліджуваної системи, в даному випадку умови описують процеси флуоресценції у пікселях, які лежать в основі функціонування біосенсора. Змодельовано процеси виникнення електричного сигналу, який вказує на наявність та кількість біологічної речовини, яка вимірюється. Отримані результати демонструються чисельними прикладами.

У п'ятому розділі досліджується модель рекурентної нейромережі на основі відповідної системи нелінійних диференціальних рівнянь з функцією активації, що задовольняє умовам типу Ліпшиця. За допомогою різних підходів побудовано оцінки експоненціального згасання розв'язків у досліджуваній моделі. Такий підхід має велике значення для оцінки швидкості алгоритмів розпізнавання у кібер-фізичних системах медико-біологічних процесів.

Шостий розділ присвячено розробці моделей медико-біологічних процесів в задачах лабораторної діагностики. В якості прикладу обрано модель стадій відпалу та елонгації полімеразної ланцюгової реакції, яка на сьогодні є найбільш досконалим методом, що використовуються в найскладніших діагностичних задачах, зокрема при діагностиці COVID-19. Модель сформульовано у вигляді задачі оптимального керування. Представлено метод побудови оптимального керування, як розв'язок крайової задачі, отриманої з використанням принципу максимуму Понтрягіна. Інший підхід ґрунтується на апроксимації оптимального керування за допомогою прямого чисельного методу.

Сьомий розділ присвячено опису програмного забезпечення, яке використовувалося при розробці та дослідженні відповідних математичних моделей. Програмне забезпечення значною мірою опиралася на використання пакету R та відповідних бібліотеках. Запропоновано практичні шляхи використання відповідних програмних засобів. Розроблене програмне забезпечення доведено до практичної реалізації та впроваджень.

Практична цінність і значення дисертаційної роботи

Практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що на базі розроблених компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів проведено дослідження стійкості на прямокутній та гексагональній решітках

з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Встановлено допустимі значення сталої запізнення для кожної з розроблених моделей як найважливішого параметра, що впливає на стійкість досліджуваних систем. Отримані практичні результати придатні для використання при проектуванні сучасних кіберфізичних систем медико-біологічних процесів із забезпеченням їх самостійності та операційної стійкості.

Запропоновані методи дослідження стійкості розроблених компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів проведено дослідження стійкості на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням, доведено до комп'ютерної реалізації. Розроблено пакет прикладних програм у пакеті R для дослідження стійкості математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів, що підтверджено патентом та 10 одноосібними авторськими свідоцтвами на комп'ютерні програми.

Матеріали дисертаційної роботи Сверстюка А.С. впроваджено у вигляді системи комп'ютерних програм для дослідження стійкості КФС медико-біологічних процесів на фірмах "A.S.C. Construction Company Inc." (США), "Precise Power UK Limited" (Англія), "Er Papon de Pazo" (Іспанія), "Massound Pharma" (Сирія), в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України (м.Київ), Державній установі "Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України", Тернопільській комунальній міській лікарні № 3. Також результати дисертаційної роботи впровадженні в навчальний процес на кафедрі інформатики та автоматички Університету в Бельско-Бялій (м. Бельско-Бяла, Польща), на кафедрі медичної інформатики, медичної і біологічної фізики Івано-Франківського національного медичного університету, на кафедрах медичної біохімії, загальної гігієни та екології, мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Розглянувши дисертаційну роботу, автореферат та публікації за темою дисертації можна зробити висновок, що дисертація Сверстюка Андрія Степановича “Моделі та методи компартментного математичного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів” є самостійною та закінченою науковою працею, що вносить істотний вклад у теорію математичного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів, в напрямку створення їх нових компартментних математичних моделей та методів якісного аналізу, які б враховували решітчасту просторову структуру, біологічні припущення щодо основних компонентів, локалізованих у компартментах, неперервну та дискретну динаміку. Всі результати та висновки є науково обґрунтовані та підтверджені чисельними експериментами.

По дисертаційній роботі варто відзначити наступні зауваження:

1. При дослідженні стійкості розроблених моделей динамічних систем у роботі наведено лише достатні, а не розглянуто необхідні умови стійкості.

2. Традиційним методом дослідження моделей рекурентних нейромереж є використання підходу функцій Ляпунова. В даній роботі запропоновано так званий непрямий метод дослідження стійкості. Які переваги такого методу, порівняно із методом функціоналів Ляпунова?

3. Чим обумовлений вибір принципу вимірювання в кіберфізичній системі медико-біологічних процесів з використанням явища флуорисценції?

4. В авторефераті не наведені важливі, з точки зору первинних результатів чисельного моделювання динамічної логіки в кіберфізичній системі медико-біологічних процесів, решітчасті зображення антигенів та антитіл в пікселях досліджуваних моделей.

Вказані недоліки не знижують наукової та практичної цінності роботи і не впливають на її загальну оцінку.

Оцінка мови, стилю та оформлення дисертації та автореферату

Дисертаційна робота Сверстюка Андрія Степановича “Моделі та методи компартментного математичного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів” написана на достатньому мовностилістичному рівні, застосована наукова термінологія є загально визнаною, стиль викладу результатів теоретичних та практичних досліджень, нових наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечує доступність їх сприйняття і використання іншими дослідниками. Автореферат повністю відповідає змісту дисертації, написаний грамотно, державною мовою з використанням сучасної української наукової термінології. Автореферат стисло і з достатньою повнотою передає зміст дисертації.

Повнота викладу отриманих результатів в опублікованих працях

Матеріали дисертації достатньо апробовані і доповідались автором на наукових конференціях та семінарах як всеукраїнського, так і міжнародного рівня, присвячених математичному моделюванню, та отримали схвальну оцінку. Результати дисертації опубліковані в 109 наукових працях, із них 1 монографія, 46 – у фахових наукових періодичних виданнях України та закордоном (12 – без співавторів), 10 наукових праць проіндексовані у міжнародних науково-метричних базах Scopus та Web of Science, 46 праць задовольняють вимоги МОН України щодо публікації результатів дисертаційних робіт у фахових наукових виданнях, 29 – матеріали наукових конференцій, 15 – публікації у наукових виданнях. Отримано 14 свідоцтв реєстрації авторського права на комп’ютерні програми, з них 10 одноосібних, 1 інформаційний лист та 1 патент.

Особистий внесок здобувача у спільних публікаціях відображено в дисертації і авторефераті. Основні наукові результати, які викладені в спільних публікаціях, отримані дисертантом самостійно.

Загальна оцінка роботи

Дисертація Сверстюка Андрія Степановича “Моделі та методи компартментного математичного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів” є завершеною науково-дослідною працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати: поставлена і вирішена актуальна наукова задача створення й дослідження нових компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів.

Результати роботи є вагомий вклад у розвиток підходів до проектування сучасних кіберфізичних систем медико-біологічних процесів.

Основні матеріали дисертації достатньо повно опубліковані у наукових виданнях, що відповідають її фаху. Зміст автореферату ідентичний до основних положень дисертації і у повній мірі відображає її.

Судячи зі змісту дисертації, Сверстюк А.С. проявив себе, як ерудований висококваліфікований спеціаліст в галузі математичного моделювання та обчислювальних методів, що впевнено володіє теоретичними методами дослідження задач, які описують складні біологічні процеси в організмі людини та відповідних кібер-фізичних системах, що їх використовують, а також сучасними найбільш поширеними чисельними методами їх дослідження. Дисертація написана на високому науковому рівні, акуратно оформлена, а вказані зауваження не впливають на її загальну високу оцінку.

Актуальність розглянутої проблеми, глибина наукових досліджень, корисність одержаних результатів для подальшого розвитку теорії математичного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів та їх практична цінність дають право вважати, що дисертаційна робота “Моделі та методи компартментного математичного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів”, повністю відповідає встановленим вимогам п.п. 9, 10, 12, 13, 14 “Порядку присудження наукових

ступенів”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, що ставляться до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук, а її автор, Сверстюк Андрій Степанович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи (технічні науки).

Офіційний опонент:

доктор технічних наук, професор, завідувач
кафедри економіко-математичного моделювання
та інформаційних технологій
Національного університету

“Острозька академія” м. Острог

Власюк А.П.

