

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора технічних наук, професора Сафоника Андрія Петровича
на дисертаційну роботу Сверстюка Андрія Степановича
“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

Проведення сучасних наукових досліджень в медицині та біології відбувається з використанням новітніх високоточних технологій. В цілому лабораторні дослідження використовують вимірювальні системи, які ґрунтуються на моделях медико-біологічних процесів. Відповідно зростає кількість підходів до використання кіберфізичних систем, які є засобами для контролю і моніторингу досліджуваних показників за допомогою комп'ютерних технологій, в яких програмне забезпечення тісно пов'язано з фізичними об'єктами. Для вимірювання та аналізу біохімічних показників в біологічних рідинах використовуються кіберфізичні системи медико-біологічних процесів. Такі системи можна умовно класифікувати на такі, що дають на виході якісну та кількісну інформацію про біологічні вимірювані субстанції. Виділяють цілий ряд біосенсорів, які використовуються для кількісних та якісних вимірювань в медицині, особливо клінічній, що пов'язані з діагностикою, лікуванням та моніторингом життєво-важливих параметрів в медицині. Слід відзначити, що вимірювальні кіберфізичні біосенсорні системи за величиною електричного сигналу повинні давати відповіді на питання про їх кількісні та якісні значення, що визначають функціонування сенсорних пристроїв. Оскільки медико-біологічні процеси належать до динамічних систем, автором було обрано компартментний

підхід для моделювання відповідних процесів, де окремі компартменти описуються з використанням рівнянь популяційної динаміки. Наведене вище вказує на необхідність та актуальність створення математичного апарату для проектування кіберфізичних систем медико-біологічних процесів в наукових медичних дослідженнях.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій

Наукова новизна отриманих результатів у роботі полягає у розвитку теорії якісного аналізу функціонально-диференціальних рівнянь компартментного типу, зокрема з дискретно-розподіленими просторовими координатами, за допомогою прямого та непрямого методів, чисельних характеристик.

В дисертаційній роботі розроблено:

– математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках;

– методи дослідження локальної та глобальної стійкості, перманентності та екстинкції для нових компартментних математичних моделей;

– методи дослідження нелінійної динаміки нових математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням;

– непрямий метод дослідження експоненціальної стійкості рекурентних нейромережових моделей для кіберфізичних систем медико-біологічних процесів;

– алгоритм оптимального керування в моделі кіберфізичних систем лабораторної діагностики на основі полімеразно-ланцюгової реакції;

– програмні засоби комп'ютерної реалізації методів математичного моделювання компартментних кіберфізичних систем медико-біологічних

процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь.

У роботі визначено значення параметрів розроблених математичних моделей кіберфізичних систем, при яких досягається їх стійкість.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій визначається їх відповідністю сучасному стану математичного моделювання, підтверджується коректним створенням теоретичних засад побудови нових компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

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

Достовірність одержаних в дисертації результатів і висновків забезпечується математичною строгістю поставленої задачі розроблення та дослідження математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

Огляд змісту роботи

Дисертація складається з анотації, вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел із 609 найменувань, містить 100 рисунків, 15 таблиць та 26 додатків. Повний обсяг дисертації складає 611 сторінок, основний зміст викладено на 314 сторінках.

У **вступі** проведено аналіз 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** розглянуто перспективні напрямки розроблення досліджуваних систем, які застосовуються у медичних цілях для створення високостабільних кіберфізичних біосенсорних систем на основі штучних аналогів біологічних рецепторів, що поєднують високу селективність при розпізнаванні різноманітних аналізів з високою стабільністю, властивою синтетичним матеріалам за жорстких умов зберігання та використання.

На основі огляду літературних джерел проаналізовано існуючі практичні задачі на основі використання кіберфізичних біосенсорних систем медико-біологічних процесів.

Розглянуто портативні кіберфізичні системи для забезпечення моніторингу фізіологічної інформації в режимі реального часу за допомогою динамічних неінвазивних вимірювань біохімічних маркерів у біологічних рідинах, таких, як піт, слюзи, слина та інтерстиціальні рідини. Представлено кіберфізичні системи, які можуть бути інтегровані в різноманітні аналітичні системи та організм людини для неперервного моніторингу ряду речовин і метаболітів. Наведено досліджувані системи медико-біологічних досліджень для комплексного моніторингу біохімічних показників, лактату, натрію, калію, включаючи іон-селективні електроди.

Проведено огляд математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем. Розглянуто статичні та динамічні моделі біосенсорів. Розглянуто решітчасті моделі в медико-біологічних дослідженнях. На основі аналізу просторово-часових характеристик кіберфізичних систем медико-біологічних процесів наведено основні властивості моделей досліджуваних систем. Представлено науково-технічну проблему розроблення та дослідження стійкості кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Враховуючи проведений огляд математичних моделей досліджуваних систем, сформульовано вимоги та властивості кіберфізичних біосенсорних систем.

У другому розділі розроблено компартментні математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках. Урахування решітчастої структури досягається використанням відповідних взаємодій між пікселями прямокутної та гексагональної решіток, просторових операторів та координат біопікселів.

Окремо представлено математичну модель досліджуваних систем на основі клітинних автоматів. Розроблені компартментні математичні моделі враховують усі властивості, характерні для решітчастих кіберфізичних систем медико-біологічних процесів.

У третьому розділі досліджено локальну та глобальну асимптотичну стійкість нових математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Запропоновано базові числа репродукції в якості інструменту дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу. Досліджено умови стійкості, стійкий стан без антитіл, стійкий стан без антигенів та антитіл, ідентичний та неідентичний ендемічні стійкі стани, локальну та глобальну асимптотичну стійкості, отримано якісні та кількісні результати чисельного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Результати чисельного моделювання представлені у вигляді зображення фазових площин, решітчастих зображень ймовірностей зв'язків антигенів з антитілами. Проаналізовано біфуркації та перехід до детермінованого хаосу в компартментних математичних моделях решітчастого типу. Аналізуючи фазові та біфуркаційні діаграми популяцій антигенів щодо антитіл для кожної із розроблених математичних моделей, було встановлено значення сталих запізнення в часі для неідентичного ендемічного стану при виникненні біфуркації Хопфа та хаотичної поведінки. За результатами чисельного моделювання встановлено, що стала запізнення в часі найбільше

впливає на стійкість розроблених математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

У четвертому розділі розроблено кіберфізичну біосенсорну систему на основі отриманих результатів з дослідження стійкості математичних моделей на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Розроблено математичну модель динамічної логіки для досліджуваних систем з використанням основних термінів мови гібридного програмування. Результати чисельного моделювання розробленої кіберфізичної біосенсорної системи представлено у вигляді електричних сигналів з перетворювачів, які характеризують кількість флуоресціюючих пікселів.

У п'ятому розділі досліджено математичні моделі кіберфізичних біосенсорних систем медико-біологічних процесів на основі рекурентної нейромережі з дискретно та неперервно розподіленим запізненням. Дослідження стійкості проведено з використанням непрямого методу та методу Кертеша для розроблення методу оцінювання експоненціального згасання. Експериментально досліджено якісну поведінку моделі рекурентної нейромережі.

У шостому розділі розроблено та досліджено компартментні математичні моделі медико-біологічних процесів на прикладі полімеразно-ланцюгової реакції як універсального методу лабораторної діагностики. Проведено дослідження стійкості та розроблено алгоритм оптимального керування стадіями відпалу та елонгації полімеразно-ланцюгової реакції.

У сьомому розділі розроблено програмне забезпечення для реалізації методів математичного моделювання компартментних медико-біологічних процесів. Розроблено програмний модуль представлення фазових діаграм кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з метою їх якісного аналізу. Для проведення останнього етапу чисельного моделювання

досліджуваних систем, програмно реалізовано отримання вихідних сигналів з кіберфізичної біосенсорної системи. З метою дослідження інтенсивності імунної відповіді розроблено відповідний програмний модуль. Досліджуючи нелінійну динаміку, розроблено модуль побудови біфуркаційних діаграм.

У 26 додатках наведено класифікацію та використання кіберфізичних біосенсорних систем, базові числа репродукції математичних моделей біосенсора на прямокутній та гексагональній решітках, доведення умов локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці та квазіперманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці, умови глобальної притягувальності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці, фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл в біопікселях кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці, семантика гібридних програм та приклад їх застосування, динамічне логічне моделювання кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній та гексагональній решітках, результати чисельного моделювання кіберфізичних біосенсорних систем, фрагменти програм для дослідження фазових діаграм кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній решітці та гексагональній решітках з використанням диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням, список публікацій здобувача за темою дисертації, свідоцтва про реєстрацію авторського права на комп'ютерні програми, патент та акти впроваджень.

Практична цінність і значення дисертаційної роботи

Практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що 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 самостійкості 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 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 автоматики 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 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. У роботі не показано, як отримані результати по розробці моделей та методів зможуть зменшити похибки вимірювання медико-біологічних показників за допомогою кіберфізичних біосенсорних систем.

2. Як вказано в роботі, термічний вплив є дуже суттєвий для досліджуваних процесів, проте він враховується лише в шостому розділі.

3. При чисельному моделюванні біфуркаційних та фазових діаграм популяцій антигенів відносно антитіл, решітчастих зображень антигенів, антитіл, ймовірностей зв'язків антигенів з антитілами в біопікселях, флуоресціюючих пікселів та електричного сигналу з перетворювача не усі параметри моделей представлені в одиницях СІ, що призводить до утруднення сприйняття розрахунків.

4. В роботі не проведений порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання на прямокутній та гексагональній решітках з використанням диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

5. З роботи не зрозуміло у чому полягає поняття екстинкції динамічної системи.

6. У роботі автор обмежується дослідженням стійкості тільки на основі фазових портретів.

Проте вказані недоліки не знижують наукової та практичної цінності роботи і не впливають на її загальну позитивну 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. Оформлення дисертаційної роботи і автореферату відповідає встановленим вимогам МОН України, що ставляться до докторських дисертацій, 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 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 мають важливий 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, впевнено володіє теоретичними методами дослідження задач, які описують складні біологічні процеси в організмі людини та відповідних кіберфізичних системах. Дисертація написана на високому науковому рівні, а вказані зауваження не впливають на її загальну позитивну оцінку.

За обсягом досліджень, науковим рівнем та практичною цінністю отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає встановленим вимогам МОН України до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи.

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 надання наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи (технічні науки).

Професор кафедри автоматизації,
електротехнічних та
комп'ютерно-інтегрованих технологій
Національного університету водного
господарства та природокористування, м. Рівне,
доктор технічних наук, професор

А. П. Сафоник



о.р. у

