

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ІВАНА ПУЛЮЯ**

СВЕРСТЮК АНДРІЙ СТЕПАНОВИЧ



УДК 004:94:53:616-073

**МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ КОМПАРТМЕНТНОГО МАТЕМАТИЧНОГО
МОДЕЛЮВАННЯ КІБЕРФІЗИЧНИХ СИСТЕМ
МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ**

01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора технічних наук

Тернопіль – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий консультант доктор технічних наук, професор
Марценюк Василь Петрович,
Тернопільський національний технічний університет
імені Івана Пулюя,
професор кафедри кібербезпеки,
м. Тернопіль.

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Власюк Анатолій Павлович,
Національний університет “Острозька академія”,
завідувач кафедри економіко-математичного
моделювання та інформаційних технологій, м. Острог;

доктор технічних наук, професор
Гера Богдан Васильович,
Львівська філія Дніпропетровський національний
університет залізничного транспорту
імені академіка В. Лазаряна,
завідувач кафедри транспортних технологій, м. Львів

доктор технічних наук, професор
Сафоник Андрій Петрович,
Національний університет водного господарства та
природокористування, професор
кафедри автоматизації, електротехнічних та
комп'ютерно-інтегрованих технологій, м. Рівне.

Захист відбудеться «02» жовтня 2020 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д58.052.01 в Тернопільському національному технічному університеті імені Івана Пулюя, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 56, ауд. 79.

З дисертацією можна ознайомитися у науково-технічній бібліотеці Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 56.

Автореферат розісланий «20» серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Шелестовський Б. Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Стрімкий розвиток науки і техніки потребує появи нових методів вимірювання різного роду показників в усіх сферах економіки, системі охорони здоров'я, вивчення стану довкілля, у харчовій та оборонній промисловостях. Тому зростає зацікавленість до кіберфізичних систем (КФС), 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. КФС медико-біологічних процесів 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. Протягом останніх років ефективно використовуються КФС, в яких функцію селективних елементів виконують біосенсиори. Такі системи називаються кіберфізичними біосенсорними системами (КФБСС), які мають ряд переваг: високу селективність, стійкість, швидкодію, доступну вартість, можливість використання широкими колами користувачів. Алгоритми та методи опрацювання вимірювальних параметрів в КФС медико-біологічних процесів створюються на базі їх математичних моделей. Напрямок таких досліджень є пріоритетним у розвитку науки й техніки в Україні та закордоном. Зростання вимог до ефективності досліджуваних систем спричиняє необхідність їх розвитку й удосконалення.

КФС медико-біологічних процесів розробляли та удосконалювали закордонні й вітчизняні вчені. Розвитком математичного забезпечення КФБСС (моделей та методів) займалися: Асеріс В., Баронас Р. – динамічна модель біосенсора з використанням дифузії у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних; Власюк А. П., Петрик М. Р. – моделювання процесів масопереносу на основі диференціальних рівнянь в частинних похідних; Гайдамаускайте Е., Куліс Дж. – модель біосенсора з використанням другого закону Фіка; Дзядевич С. В., Солдаткін О. О. – розробка біосенсорів на основі математичних моделей з використанням кінетики Міхаеліса-Ментена; Марценюк В. П. – дослідження компартментних математичних моделей на основі рівнянь популяційної динаміки; Махарана П. К., Шушама К. Н. – статичні математичні моделі біосенсорів; Натан А. – модель біосенсора в циліндричних координатах; Поповтцер Р., Ронкайнен Н. – математична модель електрохімічного біосенсора; Пріндл А., Хасті Дж. – дослідження синхронізованості біопікселів; Сімпсон С. Е., Гібсон Т. Д. – динамічні математичні моделі біосенсорів на основі звичайних диференціальних рівнянь; Хан Х., Клоден П. – математична модель решітчастої динамічної системи. Серед науковців в галузі розробки КФС слід зазначити Лі Дж., Майснера Х. – розробка архітектури КФС та інтегрованого планування процесів; Мельника А. О. – побудова багаторівневої платформи КФС; Платцера А. – диференціальна гібридна логіка для КФС; Чжоу Дж. – розробка КФС із штучним інтелектом.

Важливий внесок в розвиток теорії та методів математичного моделювання, оптимізації, загальної теорії керування, а також розробку відповідних програмних засобів КФС в Україні зробили Бублик Б. М., Єрмольєв Ю. М., Кириченко М. Ф., Кунцевич В. М., Наконечний О. Г., Пшеничний Б. Н., Сергієнко І. В.

З проведеного огляду літературних джерел виявлено низку недоліків у типових КФС медико-біологічних процесів, пов'язаних з їх математичним забезпеченням: неврахування у багатьох математичних моделях, відповідно і в методах їх опрацювання, решітчастої структури біосенсорів; ряду біологічних припущень щодо основних компартментних компонент, локалізованих у пікселях (колонії антигенів та антитіл, дифузія колоній антигенів між пікселями, константа народжуваності для популяції антигенів, ймовірнісна швидкість зв'язування та нейтралізації антигенів антитілами, стала запізнення імунної відповіді). Виявлено також, що не розроблена відповідна неперервна динаміка та динамічна логіка в КФБСС як наслідок недостатньої розбудови відповідного математичного забезпечення досліджуваних систем, що не дає змоги визначати параметри моделей при яких буде забезпечена їх стійкість. При цьому зріс запит на розроблення ефективних обчислювальних методів, які ґрунтуються на нових математичних моделях, у тому числі й на побудову методів, що дозволяють проводити дослідження стійкості КФС медико-біологічних процесів, оцінювати збіжність рекурентної нейромережі, моделювати процеси лабораторної діагностики, створювати відповідне програмного забезпечення.

Вищенаведені аргументи вказують на необхідність та актуальність створення теоретичних засад побудови нових компартментних математичних моделей КФС медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Такий підхід дає змогу сформулювати існуючу науково-прикладну проблему, що полягає в розвитку математичного моделювання та обчислювальних методів у напрямку створення й дослідження нових компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження проведено в рамках науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, зокрема таких наукових тем: “Системні дослідження та інформаційні технології в задачах медичної науки та освіти”, номер держреєстрації №0113U001800; “Кіберфізичне моделювання в дослідженнях медико-біологічних процесів”, номер держреєстрації №0119U000509; “Психофізіологічні аспекти пристосування молодих осіб до навчальних навантажень в залежності від соціально-екологічної ситуації”, номер держреєстрації №0113U001613; “Розробка спеціалізованого телемедичного обладнання і лікувально-реабілітаційних методик для надання дистанційної реабілітації пацієнтам із травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату”, номер держреєстрації №0119U000608.

Вклад автора в першу наукову тему полягає в проведеному порівняльному аналізі математичних моделей та методів КФС медико-біологічних процесів. Вклад автора у другу наукову тему полягає в розробленні математичних моделей КФБСС з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Вклад автора у третю тему полягає в створенні алгоритму оптимального керування в моделі КФС лабораторної діагностики на основі полімеразно-ланцюгової реакції. Вклад автора у четверту тему полягає в розробленні програмного забезпечення для дослідження стійкості математичних моделей КФС медико-біологічних процесів.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є розвиток теорії 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.

Досягнення цієї мети вимагає розв'язання таких завдань:

1. Провести порівняльний аналіз існуючих математичних моделей та методів вимірювання в КФБСС, а також розробити методологію проектування досліджуваних систем, що використовуються для потреб моніторингу медико-біологічних процесів.

2. На основі запропонованої методології розробити компартментні математичні моделі КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

3. Розробити методи обчислювальної математики для вирішення проблем дослідження локальної та глобальної стійкості, перманентності та екстинкції компартментних математичних моделей КФБСС з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням для проведення серії експериментів чисельного моделювання у вигляді біфуркаційних та фазових діаграм.

4. Запропонувати нові методи організації та оптимізації процесів моделювання КФБСС з використанням гібридного програмування для проведення серії експериментів по дослідженню стійкості нових математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь.

5. Встановити значення параметрів нових математичних моделей КФБСС з використанням решітчастих диференціальних рівнянь на прямокутній та гексагональній решітках при яких досягається їх стійкість, використовуючи серії експериментів та результати порівняльного аналізу.

6. Дослідити значення параметрів нових математичних моделей КФБСС з використанням решітчастих різницевих рівнянь на прямокутній та гексагональній решітках, при яких досягається їх стійкість, використовуючи порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання.

7. Розробити методи обчислювальної математики стосовно вирішення проблем дослідження експоненційної стійкості рекурентних нейромережевих моделей для задач КФС медико-біологічних процесів.

8. Розробити алгоритм оптимального керування в моделі КФС лабораторної діагностики на основі полімеразно-ланцюгової реакції для мінімізації часу визначення медико-біологічних показників та відповідних реактивів.

9. Розробити та впровадити ефективні програмні засоби комп'ютерної реалізації методів математичного моделювання компартментних КФС медико-біологічних процесів для дослідження їх стійкості.

Об'єкт дослідження: процес моделювання та дослідження стійкості в кіберфізичних системах медико-біологічних процесів.

Предмет дослідження: математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів та методи їх якісного аналізу.

Методи дослідження: теорії стійкості та керування, теорії функціонально-диференціальних рівнянь, теорії біфуркації та хаосу, теорії різницевого рівняння та машинного навчання.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше розроблено:

- компартментні математичні моделі КФС медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевого рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках, враховуючи усі властивості КФБСС;

- методи дослідження локальної та глобальної стійкості, перманентності та екстинкції для нових компартментних математичних моделей, що дало змогу проводити якісний аналіз стійкості, у порівнянні з відомими аналогами КФС медико-біологічних процесів решітчастого типу;

- методи дослідження нелінійної динаміки нових математичних моделей КФС медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевого рівнянь із запізненням, що уможливило отримати результати якісного аналізу КФБСС у вигляді 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;

- непрямий метод дослідження експоненціальної стійкості рекурентних нейромережових моделей для КФС медико-біологічних процесів;

- алгоритм оптимального керування в моделі КФС лабораторної діагностики на основі полімеразно-ланцюгової реакції для мінімізації часу визначення медико-біологічних показників та відповідних реактивів;

- програмні засоби комп'ютерної реалізації методів математичного моделювання компартментних КФС медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевого рівнянь для проведення серії експериментів по дослідженню їх стійкості.

Уперше запропоновано:

- значення параметрів розроблених математичних моделей КФБСС, при яких досягається їх стійкість.

Набула подальшого розвитку теорія якісного аналізу функціонально-диференціальних рівнянь компартментного типу, зокрема з дискретно-розподіленими просторовими координатами, за допомогою прямого та непрямого методів, чисельних характеристик.

Удосконалено математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів та методи дослідження стійкості нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням компартментного типу.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено методи обробки та отримання результатів чисельного моделювання, які ґрунтуються на їх нових математичних моделях на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевого рівнянь із запізненням, призначені для розробки КФС з можливістю контролю параметрів медико-біологічних процесів, а також дослідницької роботи в науково-експериментальних лабораторіях медичного, біологічного, фармацевтичного, екологічного та технічного напрямів.

Результати дисертаційного дослідження 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 Paso” (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. Наведені впровадження засвідчені відповідними актами, які наведені в додатку АВ дисертації.

Особистий внесок здобувача. Всі результати, які становлять основний зміст дисертації, автор отримав особисто. У наукових працях, опублікованих із співавторами, автору дисертації належить: у [1] – розроблено математичне та програмне забезпечення математичних моделей КФС медико-біологічних процесів на прямокутній та гексагональній решітках з використанням диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням; у [2, 4, 14, 17] – розроблено та досліджено математичну модель біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці; у [3, 11, 31, 42] – розроблено методи дослідження стійкості нейронної мережі з дискретним та неперервним запізненням; у [5, 13, 30, 32, 74, 75] – розроблено методи дослідження стійкості математичної моделі біосенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці; у [6, 9, 65] – розроблено математичну модель біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці; у [7] – розроблено математичну модель біосенсора на основі клітинних автоматів; у [8] – запропоновано діагностичний простір в КФБСС для кардіодіагностики; у [10, 64, 75, 89] – розроблено математичне та програмне забезпечення дослідження стійкості моделі біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням; у [12, 22, 56, 59, 67, 68, 71] – розроблено математичне та програмне забезпечення задачі оптимального керування стадіями відпау та елонгації полімеразно-ланцюгової реакції; у [15, 46, 91] – розроблено математичне та програмне забезпечення КФБСС з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній решітці; у [16, 21, 28, 34, 40, 78] – проведено аналітичний огляд існуючих підходів до математичного моделювання біосенсорних та імуносенсорних динамічних систем; у [18] – розроблена модель біосенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці; у [19, 25, 26] – проведено чисельний аналіз стійкості моделі біосенсора на прямокутній та гексагональній решітках з використанням різницевих рівнянь; у [20, 79, 81, 96-105] – розроблено програмне забезпечення для моделювання динамічних процесів у КФБСС; у [23, 47] – розроблено математичне та програмне забезпечення КФБСС з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням; у [24, 39] – розроблено КФС з атаками стану вимірювань та

під впливом електромагнітного випромінювання; у [27, 33, 36, 41, 87] – проведено аналітичний огляд сучасних КФС; у [29, 37, 80, 82, 84, 90, 109] – розроблено математичне та програмне забезпечення КФБСС з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням; у [35, 63] – проведено порівняльний аналіз розроблених математичних моделей КФС медико-біологічних процесів; у [38] – розроблено математичну модель потенціометричного біосенсора для визначення α -чаконіну та проведено ідентифікацію її параметрів; у [43, 62, 73, 107] – розроблено підходи до проектування КФС медико-біологічних процесів; у [44, 45, 55, 58, 60, 61, 69, 83, 88, 106] – розроблено методи проектування біосигнальних КФС; у [48, 49, 51-54, 86] – проведено аналітичний огляд сучасних КФС медико-біологічних процесів; у [50, 57, 70, 72, 76, 77, 85, 92–95, 108] розроблено програмне забезпечення КФС медико-біологічних процесів.

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях та семінарах: конференції до 90-річчя з дня народження академіка В. М. Глушкова (Київ, вересень, 2013); VI Міжнародній науковій конференції «Сучасні проблеми математичного моделювання, прогнозування та оптимізації» (Кам'янець-Подільськ, квітень, 2014); міжнародних наукових конференціях «Problems of decision making under uncertainties» (Ленкорань-Баку, Азербайджан, липень, 2018; Прага, Чехія, серпень, 2018; Львів, вересень, 2019); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, листопад, 2016); XIX науковій конференції Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя (Тернопіль, травень, 2016); LIX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, червень, 2016); науково-практичній конференції «Нові підходи до викладання медичної фізики» (Тернопіль, червень, 2017); Міжнародній конференції «Projekt interdyscyplinarny projektem XXI wieku» (Бельсько-Бяла, Польща, грудень, 2017); Всеукраїнській науково-методичній відеоконференції «Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини» (Запоріжжя, квітень, 2018); XIII Міжнародній науковій конференції «Coordinate Measuring Technique» (Бельсько-Бяла, Польща, квітень, 2018), XVIII Міжнародній мультидисциплінарній науковій геоконференції «Nano, bio, green and space technologies for a sustainable» (Албена, Болгарія, липень, 2018); науково-практичній конференції «Штучний інтелект та інтелектуальні системи (AIPS'2018)», (Київ, жовтень, 2018); конференції ICDEA-2018 (Дрезден, Німеччина, травень, 2018); конференції «Dynamical System Modeling and Stability Investigations» (DSMSI-2019), (Київ, травень, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги» (Тернопіль, жовтень, 2019); Першому міжнародному україно-німецькому симпозиумі «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку» (Тернопіль, вересень, 2019); Міжнародній науково-технічній конференції «Стан і перспективи харчової науки та промисловості» (Тернопіль, жовтень, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Цифрові інформаційно-комунікаційні технології в освіті: досвід і

виклики» (Остріг, жовтень, 2019), XXI наукова конференція Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя (Тернопіль, травень, 2019); IV Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інформаційні технології в освіті, техніці, промисловості» (Івано-Франківськ, жовтень, 2019); IV Міжнародної науково-технічної конференції «Теоретичні та прикладні аспекти радіотехніки, приладобудування і комп'ютерних технологій присвячена 80-річчю з дня народження професора Я. І. Проця» (Тернопіль, червень, 2019); X Міжнародній конференції «On Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications» (Метц, Франція, вересень, 2019); I Міжнародному інформаційно-комунікаційному семінарі «Techologies&Embedded Systems» (Миколаїв, листопад, 2019).

У цілому робота доповідалася та обговорювалася на: наукових семінарах факультету комп'ютерних наук та кібернетики Київського національного університету імені Тараса Шевченка; кафедри математичного моделювання соціально-економічних процесів, кафедри прикладної математики, кафедри теорії оптимальних процесів, кафедри дискретного аналізу та інтелектуальних систем Львівського національного університету імені Івана Франка; факультету комп'ютерних наук Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв); кафедри економіко-математичного моделювання та інформаційних технологій Національного університету «Острозька академія»; Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя. На всіх зазначених семінарах робота отримала позитивну оцінку.

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи опубліковано 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, 24 наукові праці – у науково-метричній базі Index Copernicus, 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.

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, відзначено її зв'язок із науковими темами, сформульовано мету і завдання дослідження, показано наукову новизну й практичну цінність отриманих результатів. Також розглянуто питання особистого внеску здобувача в роботах у співавторстві, відомості про апробацію результатів дисертації, публікації й висвітлення їх у друкованих працях, структуру та обсяг роботи.

У **першому розділі** на основі огляду літературних джерел проведено аналіз існуючих КФС медико-біологічних процесів. Зокрема розглянуто такі КФС: портативні КФБСС, комплексного моніторингу біохімічних показників, моніторингу прийому лікарських препаратів, моніторингу рівня глюкози. Окремо розглянуто селективні елементи КФС медико-біологічних досліджень у вигляді «розумної пов'язки» та «розумного браслету» з можливістю відображення результатів на мобільному телефоні, для моніторингу бактерій у ротовій порожнині на основі наночастинок, а також чутливі елементи КФБСС ока людини.

Розглянуто статичні та динамічні моделі КФС медико-біологічних процесів. Серед статичних математичних моделей КФБСС розглянуто модель оптичного біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу та у вигляді багаточислової моделі. Динамічні математичні моделі біосенсорів розглянуто на основі звичайних диференціальних рівнянь та диференціальних рівнянь в частинних похідних, у вигляді моделей біосенсора першого та другого порядків, моделі біосенсорів з використанням диференціальних рівнянь в частинних похідних, які розглянуто у вигляді моделей на основі рівнянь реакції-дифузії, кінетики Міхаеліса-Ментена, електрохімічних взаємодій, визначення рівня глюкози, в циліндричних координатах, для оптимізації розробки КФБСС.

Існуючі математичні моделі КФС медико-біологічних процесів не враховують дискретної природи просторових координат досліджуваних систем, яка базується на дво- або тривимірних матрицях біопікселів. Даній вимозі задовольняють лише динамічні системи, в основі математичних моделей яких використовуються решітчасті диференціальні рівняння.

Не зважаючи на значне багатоманіття КФБСС, що використовуються у сучасних системах медико-біологічного моніторингу, враховуючи наявність решітчастих просторово-часових структур, обґрунтовано необхідність та можливість узагальненого теоретико-методологічного підходу до їх моделювання й аналізу. Такий підхід до розроблення компартментних математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницьових рівнянь із запізненням застосовано у роботі.

Математична модель КФБСС повинна мати такі властивості.

1. Враховувати динамічну природу параметрів медико-біологічних процесів.
2. Можливість побудови КФБСС із використанням різних структур решітки.
3. В основі моделі використовувати решітчасті диференціальні та різницьові рівняння із запізненням.
4. Враховувати коефіцієнт дифузійного дисбалансу, ймовірнісну швидкість нейтралізації детектуючих частинок.
5. Описувати КФБСС, враховуючи координати пікселів у біосенсорі.
6. Враховувати явище флуорисценції для реєстрації кількості контактів антигенів з антитілами у вигляді електричного сигналу з перетворювача.
7. Враховувати можливість дослідження стійкості та чисельного моделювання КФБСС в залежності від параметрів досліджуваних моделей.

Наведеним вище властивостям цілком відповідають математичні моделі в класі решітчастих диференціальних та різницьових рівнянь. У даному розділі вперше висунуто гіпотезу про ефективність їх використання.

У **другому розділі** розроблено математичні моделі біосенсорів для КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницьових рівнянь із запізненням. При цьому враховано наявність колоній антигенів та антитіл, що локалізовані у пікселях, а також дифузію антигенів між пікселями.

Розроблено *модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням*, використовуючи ряд припущень. Зокрема припускається, що $V_{i,j}(t)$ є концентрацією популяцій антигенів, $F_{i,j}(t)$ – відповідно концентрація популяцій антитіл у біопікселі (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$.

Модель ґрунтується на таких біологічних припущеннях для довільного біопікселя (i, j) :

1. Для константи народжуваності популяції антигенів використано величину $\beta > 0$.
2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Популяція антигенів прагне до деякої межі насичення зі швидкістю $\delta_v > 0$.
4. Припускається, що дифузія антигенів з чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$ (рис. 1) відбувається зі швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ – відстань між пікселями.
5. Стала смертності антитіл $\mu_f > 0$.
6. У результаті імунної відповіді збільшується щільність антитіл з ймовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.
7. Популяція антитіл прагне до деякого рівня насичення зі швидкістю $\delta_f > 0$.
8. Імунна відповідь настає з деяким запізненням у часі $\tau > 0$.

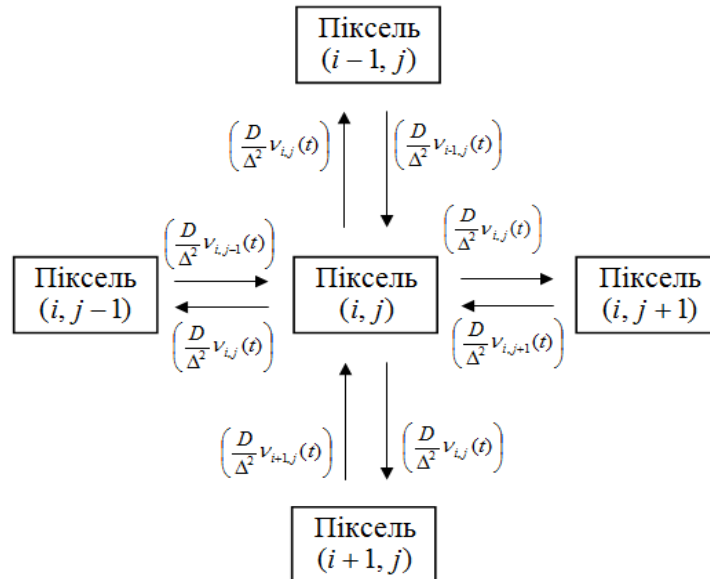


Рис. 1. Прямокутна решітка, яка пов'язує чотири сусідні пікселі в моделі біосенсора з використанням декартової системи координат

На основі вищенаведених припущень розглянуто конструкцію моделі біосенсора на прямокутній решітці типу «антиген-антитіло» із запізненням, для

двовимірному масиву біопікселів, яка ґрунтується на відомій моделі Марчука та використовує просторовий оператор \hat{S}

$$\begin{aligned}\frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau) - \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\}, \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t), \quad t > 0.\end{aligned}\quad (1)$$

Модель (1) задана початковими функціями (2)

$$\begin{aligned}V_{i,j}(t) &= V_{i,j}^0(t) \geq 0, \quad F_{i,j}(t) = F_{i,j}^0(t) \geq 0, \\ t &\in [-\tau, 0), \quad V_{i,j}(0), F_{i,j}(0) > 0.\end{aligned}\quad (2)$$

Для квадратного масиву $N \times N$ використано дискретну дифузію для просторового оператора, враховуючи сталу дисбалансу n_{dsbn}

$$\hat{S}\{V_{i,j}\} = \begin{cases} D\Delta^{-2}[V_{1,2} + V_{2,1} + V_{i,j-1} - 2n_{dsbn}V_{1,1}] & i, j = 1 \\ D\Delta^{-2}[V_{2,j} + V_{1,j-1} + V_{1,j+1} + V_{i,j+1} - 3n_{dsbn}V_{i,j}] & i = 1, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}[V_{1,N-1} + V_{2,N} - 2n_{dsbn}V_{1,N}] & i, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}[V_{i-1,N} + V_{i+1,N} + V_{i,N-1} - 3n_{dsbn}V_{i,N}] & i \in \overline{2, N-1}, j = N \\ D\Delta^{-2}[V_{N-1,N} + V_{N,N-1} - 2n_{dsbn}V_{N,N}] & i = N, j = N \\ D\Delta^{-2}[V_{N-1,j} + V_{N,j-1} + V_{N,j+1} + V_{i,j+1} - 3n_{dsbn}V_{N,j}] & i = N, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}[V_{N-1,1} + V_{N,2} - 2n_{dsbn}V_{N,1}] & i = N, j = 1 \\ D\Delta^{-2}[V_{i-1,1} + V_{i+1,1} + V_{i,2} - 3n_{dsbn}V_{i,1}] & i \in \overline{2, N-1}, j = 1 \\ D\Delta^{-2}[V_{i-1,j} + V_{i+1,j} + V_{i,j-1} + V_{i,j+1} - 4n_{dsbn}V_{i,j}] & i, j \in \overline{2, N-1}. \end{cases}\quad (3)$$

Кожний піксель піддається впливу антигенів із чотирьох сусідніх пікселів, які розділені рівними відстанями Δ .

Використано граничну умову $V_{i,j} = 0$ для ребер масиву $i, j = 0, N + 1$.

Розроблено модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням, використовуючи додаткові припущення:

1. Припускається, що коли колонії антитіл відсутні, колонії антигенів регулюються відомим логістичним рівнянням із запізненням

$$V_{i,j}(n+1) = (1 + \beta - \delta_v V_{i,j}(n-r)) V_{i,j}(n),$$

де n – дискретний момент часу, $r \geq 0$ – дискретний час запізнення негативного відгуку колоній антигенів.

2. Антитіла не можуть миттєво виявляти та зв'язувати антигени, оскільки їм необхідно витрачати r одиниць часу перш ніж вони зможуть зменшити середню швидкість зростання колоній антигенів. Вищенаведені припущення включені до динаміки антигенів у виразі $-\gamma F_{i,j}(n-r)$, де γ – додатня константа, яка може змінюватися залежно від конкретних колоній антитіл та антигенів.

3. За відсутності колоній антигенів середня швидкість зростання колоній антитіл зменшується експоненціально, внаслідок величини $-\mu_f$. Для того, щоб врахувати негативні ефекти скупчення антитіл, введено величину $-\delta_f F_{i,j}(n)$ у динаміці антитіл.

4. Характеристикою швидкості росту антитіл є вираз $\eta\gamma V_{i,j}(n-r)$, який має запізнення до моменту дозрівання дорослих антитіл і характеризує виробництво біомаси антитіл. Розглядається величина r в $\eta\gamma V_{i,j}(n-r)$, як запізнення з дозріванням антитіл.

5. Розглядається поверхнева дифузія (рух молекул на твердій поверхні для іммобілізованих молекул) з коефіцієнтом дифузії $D > 0$. При цьому фактори, іммобілізовані на біосенсорній матриці, є антигенами, тоді як антитіла відіграють роль аналітів або виявлених частинок.

6. Використовується означення звичайного оператора дифузії на випадок поверхневої дифузії, ввівши коефіцієнт дифузійного дисбалансу $n_{dsbn} \in (0,1]$, який означає, що тільки n -на частина антигенів пікселя (i,j) може бути включена до дифузійного процесу відносно сусідніх пікселів у результаті поверхневої дифузії.

Система (1) без дифузії апроксимується диференціальними рівняннями з частково-постійними аргументами

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}([t/h]h - [t/h]h) - \delta_v V_{i,j}([t/h]h - [t/h]h))V_{i,j}(t), \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}([t/h]h - [t/h]h) - \delta_f F_{i,j}([t/h]h))F_{i,j}(t) \end{aligned} \quad (4)$$

для $t \in [nh, (n+1)h], n \in \mathbb{N}$.

Введено позначення $[t/h] = n$, $[t/h] = r \in \mathbb{N}$. Інтегруємо систему (4) по $[nh, t]$, де $t < (n+1)h$, тоді отримуємо систему (5):

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(nh - rh) - \delta_v V_{i,j}(nh - rh))V_{i,j}(t), \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(nh - rh) - \delta_f F_{i,j}(nh))F_{i,j}(t) \end{aligned} \quad (5)$$

У системі (5) введено позначення $V_{i,j}(n) = V_{i,j}(nh)$, $F_{i,j}(n) = F_{i,j}(nh)$, в результаті якого отримуємо

$$\begin{aligned} V_{i,j}(t) &= V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j}(n-r) - \delta_v V_{i,j}(n-r)\}, \\ F_{i,j}(t) &= F_{i,j}(n) \exp\{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(n-r) - \delta_f F_{i,j}(n)\} \end{aligned} \quad (6)$$

Враховуючи $t \rightarrow (n+1)h$, спрощено систему (6), додаючи дифузію до першого рівняння. В результаті отримано дискретну аналогову неперервну в часі систему

$$\begin{aligned} V_{i,j}(n+1) &= V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j}(n-r) - \delta_v V_{i,j}(n-r)\} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\}, \\ F_{i,j}(n+1) &= F_{i,j}(n) \exp\{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(n-r) - \delta_f F_{i,j}(n)\}, \quad n > 0 \end{aligned} \quad (7)$$

Модель (7) задана початковими функціями (8)

$$V_{i,j}(n) = V_{i,j}^0(n) \geq 0, \quad F_{i,j}(n) = F_{i,j}^0(n) \geq 0, \quad (8)$$

$$n \in [-r, 0), \quad V_{i,j}(0), F_{i,j}(0) > 0.$$

Математична модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевого рівняння із запізненням представлена системою (7).

Розроблено модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням, використовуючи ряд припущень. Розглядається модель біосенсора на гексагональній решітці (рис. 2).

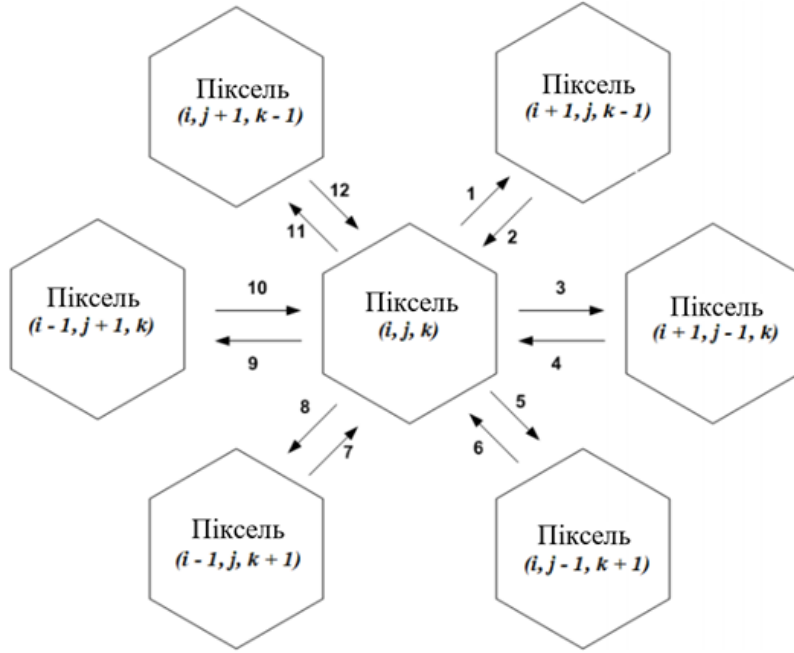


Рис. 2. Гексагональна решітка, яка пов'язує шість сусідніх пікселів у моделі з використанням кубічних координат:

$$1, 3, 5, 8, 9, 11 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i,j,k}(t) \right); 2 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i+1,j,k-1}(t) \right); 4 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i+1,j-1,k}(t) \right);$$

$$6 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i,j-1,k+1}(t) \right); 7 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i-1,j,k+1}(t) \right);$$

$$10 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i-1,j+1,k}(t) \right); 12 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i,j+1,k-1}(t) \right).$$

Для нумерації біопікселів (i, j, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ використано кубічну систему координат.

Нехай $V_{i,j,k}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j,k}(t)$ – концентрація антитіл в біопікселі (i, j, k) ; $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$.

Модель ґрунтується на біологічному припущенні, що для довільного біопікселя (i, j, k) враховується вплив дифузії антигенів з шести сусідніх пікселів $(i+1, j, k-1)$, $(i+1, j-1, k)$, $(i, j-1, k+1)$, $(i-1, j, k+1)$, $(i-1, j+1, k)$, $(i, j+1, k-1)$, (рис. 4) із швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ та $\Delta > 0$ є відстанню між пікселями.

На основі цього запропоновано дуже просту конструкцію моделі антиген-антитіло із запізненням для гексагонального масиву біопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука та використовує просторовий оператор \hat{S}

$$\begin{aligned}\frac{dV_{i,j,k}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j,k}(t - \tau) - \delta_v V_{i,j,k}(t - \tau)) V_{i,j,k}(t) + \hat{S}\{V_{i,j,k}\} \\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j,k}(t)) F_{i,j,k}(t), \quad t > 0\end{aligned}\quad (9)$$

Модель (9) задана початковими функціями (10):

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(t) &= V_{i,j,k}^0(t) \geq 0, \quad F_{i,j,k}(t) = F_{i,j,k}^0(t) \geq 0, \\ t \in [-\tau, 0), \quad V_{i,j,k}(0), F_{i,j,k}(0) &> 0.\end{aligned}\quad (10)$$

Для гексагонального масиву використано дискретну дифузію для просторового оператора

$$\begin{aligned}\hat{S}\{V_{i,j,k}\} &= D\Delta^{-2} \left[V_{i+1,j,k-1} + V_{i+1,j-1,k} + V_{i,j-1,k+1} + V_{i-1,j,k+1} + V_{i-1,j+1,k} + V_{i,j+1,k-1} - 6n_{dsbn} V_{i,j,k} \right] \\ i, j, k &\in \overline{-N+1, N-1}, \quad i + j + k = 0.\end{aligned}\quad (11)$$

Кожний піксель піддається впливу антигенів із шести сусідніх пікселів, які розділені рівними відстанями Δ .

Розроблено модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням решічастих різницевих рівнянь із запізненням у вигляді.

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(n+1) &= V_{i,j,k}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j,k}(n-r) - \delta_v V_{i,j,k}(n-r)\} + \hat{S}\{V_{i,j,k}(n)\}, \\ F_{i,j,k}(n+1) &= F_{i,j,k}(n) \exp\{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(n-r) - \delta_f F_{i,j,k}(n)\}, \quad n > 0\end{aligned}\quad (12)$$

Модель (12) задана початковими умовами (13)

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(n) &= V_{i,j,k}^0(n) \geq 0, \quad F_{i,j,k}(n) = F_{i,j,k}^0(n) \geq 0, \\ n \in [-r, 0), \quad V_{i,j,k}(0), F_{i,j,k}(0) &> 0.\end{aligned}\quad (13)$$

та дискретною дифузією для просторового оператора у вигляді формули (11).

Для моделей (9) та (12) використано умову $V_{i,j,k} = 0$ для пікселів (i, j, k) таких, що $i \in \{-N, N\} \vee j \in \{-N, N\} \vee k \in \{-N, N\}$ та $i + j + k = 0$.

У **третьому розділі** розроблено методологію дослідження стійкості компартментних математичних моделей решічастого типу КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках із використанням диференціальних та різницевих рівнянь. Отримані результати важливі для розроблення нових та тестування існуючих КФС медико-біологічних процесів, а також під час їх зберігання та експлуатації.

В контексті КФБСС розрізняють два види стійкості: самостійкість і операційна стійкість. Самостійкість визначається як покращення біологічно-активних речовин (ензиму, протейну), коли вони підтримуються в певних умовах. Операційна стійкість – це забезпечення експлуатаційних характеристик біосенсора при його використанні. Стійкість чутливого елемента, який розміщується на шарі рецептора біосенсора, і стійкість, яка пов'язана з діяльністю компонент матриці біосенсора під час використання, визначають корисність пристрою. Якісні

результати, отримані в роботі, можуть бути застосовані для обох типів стійкості, а саме, моделювання різних типів завдань стійкості може бути реалізовано при різних початкових умовах пікселів.

Розглянуто ендемічні стани рівноваги математичних моделей КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь. При цьому розраховано такі стійкі стани:

- тривіальний стійкий стан;
- стійкий стан без антитіл;
- ідентичний ендемічний стан для всіх пікселів;
- неідентичний ендемічний стан для всіх пікселів.

У загальному випадку стан рівноваги $E_{i,j} \equiv (V_{i,j}, F_{i,j})$ для системи (1) на основі використання диференціальних рівнянь та системи (7) у випадку використання різницевих рівнянь можна знайти як розв'язок алгебраїчної системи

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F_{i,j}^* - \delta_v V_{i,j}^*) V_{i,j}^* + \hat{S}\{V_{i,j}^*\} &= 0, \\ (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* - \delta_f F_{i,j}^*) F_{i,j}^* &= 0, \quad i, j = \overline{1, N}. \end{aligned} \quad (14)$$

Розглядаючи $(V_{i,j}, F_{i,j})$, можна записати стійкий стан без антигенів та антитіл у вигляді (15) та стійкий стан без антитіл, формула (16).

Стійкий стан без антигенів та антитіл

$$E_{i,j}^{0,0} \equiv E^{0,0} = (0, 0). \quad (15)$$

Стійкий стан без антитіл

$$E_{i,j}^{*,0} \equiv E^{*,0} = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0 \right). \quad (16)$$

Для ідентичного ендемічного стійкого стану розглянуто випадок, коли $V_{i,j} \equiv V^{\text{идент}} > 0$, $(\hat{S}\{V_{i,j}\} \equiv 0)$. Тоді стійкий стан можна записати у вигляді

$$E_{i,j} \equiv E^{\text{идент}} = (V^{\text{идент}}, F^{\text{идент}}). \quad (17)$$

У формулі (17)

$$V^{\text{идент}} = \frac{\beta \delta_f + \gamma \mu_f}{\eta \gamma^2 + \delta_v \delta_f}, \quad (18)$$

$$F^{\text{идент}} = \frac{-\mu_f \delta_v + \eta \gamma \beta}{\eta \gamma^2 + \delta_v \delta_f}. \quad (19)$$

Аналізуючи співвідношення (18) та (19), можна зробити висновок, що $E^{\text{идент}}$ буде ендемічним станом у випадку виконання нерівності $-\mu_f \delta_v + \eta \gamma \beta > 0$.

Для обчислення неідентичного ендемічного стаціонарного стану у загальному випадку потрібно розв'язати алгебраїчну систему (14) та знайти ендемічний стійкий стан.

Неідентичний постійний стан можна записати у вигляді

$$E^{\text{неидент}} = (V_{i,j}^{\text{неидент}}, F_{i,j}^{\text{неидент}}). \quad (20)$$

У випадку, якщо всі $(V_{i,j}^{\text{неидент}}, F_{i,j}^{\text{неидент}}) > 0$, тоді $E^{\text{неидент}}$ у формулі (20) є ендемічним станом. Значення $V^{\text{идент}}$ та $F^{\text{идент}}$, які розраховані за формулами (18, 19)

можуть бути використані як початкові наближення для чисельних методів розв'язування нелінійної алгебраїчної системи (14).

У дисертаційній роботі представлено ендемічні стани рівноваги математичних моделей КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницьових рівнянь.

Запропоновано базові числа репродукції як інструмент дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницьових рівнянь, а також на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницьових рівнянь.

Розглянуто метод отримання основних чисел репродукції певної субстанції в пікселі (i, j) ($\mathfrak{R}_{0,v,i,j}$ – основне число репродукції для антигенів і $\mathfrak{R}_{0,f,i,j}$ – для антитіл) на прикладі КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь, враховуючи відмінності новостворених субстанцій (антигени або антитіла) від усіх інших змін у субстанціях. Введено позначення для фазових координат решітчастої моделі, а саме $P(t) = (P_{i,j}(t))_{i,j=1}^N$, де $P_{i,j}(t) = (V_{i,j}(t), F_{i,j}(t))$, Матрицю фазових координат моделі (насправді – матрицю, що складається з пар фазових координат). Запропоновано порядок застосування методу матриці наступного покоління у випадку розгляду певної субстанції (нижче розглядаються окремо приклади для антигенів і для антитіл). Метод може бути узагальнений на випадок довільного числа субстанцій, що володіє станом рівноваги $E_{i,j}^0$, який характеризується відсутністю в ньому певної субстанції.

Нехай оператор $A_{i,j}(P)$ – швидкість виробництва субстанції в пікселі (i, j) ; оператор $T_{i,j}^+(P)$ – швидкість перенесення субстанції в піксель (i, j) будь-якими способами; оператор $T_{i,j}^-(P)$ – швидкість перенесення субстанції з пікселя (i, j) . У методі матриці наступного покоління передбачається, що будь-яка з цих функцій принаймні двічі є диференційованою по кожній змінній.

Основні кроки застосування методу матриці наступного покоління для решітчастої моделі (1) полягають у наступному.

По-перше, модель (1) представлено у вигляді

$$\frac{dP_{i,j}(t)}{dt} = A_{i,j}(P) - T_{i,j}(P), \quad i, j = \overline{1, N},$$

де $T_{i,j} = T_{i,j}^- - T_{i,j}^+$.

По-друге, в точці $E^0 = (E_{i,j}^0)_{i,j=1}^N$ обчислено якобіани $JA_{i,j}(E^0)$, $JT_{i,j}(E^0)$.

По-третє, розраховано матрицю наступного покоління

$$S_{i,j} = JA_{i,j}(E_{i,j}^0) [JT_{i,j}(E_{i,j}^0)]^{-1}.$$

Таким чином, основне число репродукції антитіл пікселя (i, j) можна обчислити як спектральний радіус матриці наступного покоління, а саме:

$$\mathfrak{R}_{0,f,i,j} = \rho(JA_{f,i,j}(E_f^0) [JT_{f,i,j}(E_f^0)]^{-1}) = \frac{\eta\gamma\beta}{\delta_v\mu_f}$$

Із загальної теорії популяційної динаміки слідують такі результати стійкості.

Твердження 1. Припускається, що параметри моделі (1) такі, що $\mathfrak{R}_{0,v,i,j} < 1$ ($\mathfrak{R}_{0,f,i,j} < 1$), $i, j = \overline{1, N}$. Тоді постійний стани рівноваги E_v^0 (E_f^0) є локально асимптотично стійкими.

Твердження 2. Припускається, що параметри моделі (1) такі, що $\mathfrak{R}_{0,v,i,j} > 1$ ($\mathfrak{R}_{0,f,i,j} > 1$), $i, j = \overline{1, N}$. Тоді постійний стан рівноваги E_v^0 (E_f^0) є нестійким. До того ж існує постійний ендемічний стан рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, $V_{i,j}^* > 0$, $F_{i,j}^* > 0$.

Досліджено умови локальної асимптотичної стійкості компартментних математичних моделей КФБСС решітчастого типу на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницьових рівнянь, а також на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницьових рівнянь.

Розглянуто приклад дослідження умов локальної асимптотичної стійкості математичної моделі КФБСС решітчастого типу на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь.

Розглянуто локальну асимптотичну стійкість додатного стану рівноваги

$$E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*), \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (21)$$

Слід зазначити, що локальна рівномірна асимптотична стійкість ендемічного стану рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (14) впливає з її нульового розв'язку.

Твердження 3. Припускається, що:

1. Базові числа репродукції задовольняють нерівності

$$\mathfrak{R}_{0,i,j} > 1, \quad i, j = \overline{1, N}$$

2. Мають місце нерівності

$$\alpha_1 = \max \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} (-2K_1(i, j) + k(i, j)(1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau) + \right. \\ \left. + 2\delta_v V_{i,j}^* K_1(i, j) \tau + \gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau) + \right. \\ \left. + F_{i,j}^* \tau (2\eta \gamma + 1) \right] < 0,$$

$$a_2 = \max \left[\tau (K_1(i, j) + \delta_v V_{i,j}^* + 2\gamma V_{i,j}^* + 1) - \frac{2\delta_f}{\eta \gamma} \right] < 0,$$

$$\text{де } K_1(i, j) := \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} + k(i, j)D\Delta^{-2}n + \delta_v V_{i,j}^*.$$

Тоді додатний стан рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (1) є рівномірно асимптотично стійким.

Досліджено умови перманентності математичної моделі КФБСС на основі різницьових рівнянь на прямокутній решітці. Поняття квазіперманентності, запропоноване для системи (7) є “слабшим” порівняно з традиційною

перманентністю через врахування дифузії $V_{i,j}$ в межах скінченної решітки. У свою чергу, система (7) є перманентною щодо $F_{i,j}(n)$ в традиційному розумінні.

Визначення 1. Система (7) є квазіперманентною на прямокутній решітці, якщо існують певні додатні константи $m_v, M_v, m_{f,i,j}, M_{f,i,j}, i, j = \overline{1, N}$, що додатній розв'язок $\{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n))\}, i, j = \overline{1, N}$ системи (7) задовольняє

$$\begin{aligned} m_v &\leq \liminf_{n \rightarrow \infty} \sum_{i,j=1}^N V_{i,j}(n) \leq \limsup_{n \rightarrow \infty} \sum_{i,j=1}^N V_{i,j}(n) \leq M_v, \\ m_{f,i,j} &\leq \liminf_{n \rightarrow \infty} F_{i,j}(n) \leq \limsup_{n \rightarrow \infty} F_{i,j}(n) \leq M_{f,i,j}. \end{aligned} \quad (22)$$

Запропоновано поняття квазіперсистентності системи (7), яке не є таким строгим у порівнянні з традиційною персистентністю. Це пов'язано з врахуванням дифузії $V_{i,j}$ всередині решітки. У свою чергу, система є персистентна по відношенню до $F_{i,j}(n)$ в традиційному сенсі.

У дисертаційній роботі аналогічно запропоновано поняття квазіперсистентності системи (12). Досліджено умови глобальної асимптотичної стійкості математичних моделей решітчастого типу з використанням диференціальних рівнянь. Вивчення глобальної асимптотичної стійкості в моделях популяційної динаміки, як правило, починається із дослідження їх персистентності.

Визначення 2. Система (1) називається рівномірно персистентною, якщо для всіх $i, j = \overline{1, N}$ існують компактні області $D_{i,j} \subset \text{int } R^2$ такі, що кожний розв'язок $(V_{i,j}(t), F_{i,j}(t)), i, j = \overline{1, N}$ (1) з початковими умовами (2) входить і залишається в області $D_{i,j}$.

Допоміжне твердження 1. Припускається для $\beta > 0$:

$$\max_{x \in R} V \exp(\beta(1 - V)) = \frac{\exp(\beta - 1)}{\beta} \quad (23)$$

Допоміжне твердження 2. Припускається, що $V(n) > 0$, $s(n)$ – деяка обмежена послідовність і

$$V(n+1) \leq V(n) \exp\{s(n)(1 - aV(n))\} \quad (24)$$

для $n \in [n_1, \infty)$, де a – додатня константа. Тоді

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} V(n) \leq \frac{1}{as''} \exp\{s'' - 1\}, \quad (25)$$

де $s'' = \sup_{n \in N} s(n)$.

Допоміжне твердження 3. Припускається, що $\{V(n)\}$ задовольняє

$$V(n+1) \geq V(n) \exp\{s(n)(1 - aV(n))\}, \quad n \geq N_0, \quad (26)$$

$\limsup_{n \rightarrow \infty} V(n) \leq V''$ та $V(N_0) > 0$, де a є такою константою, що $aV'' > 1$ і $N_0 \in \mathbb{N}$.

Тоді $\liminf_{n \rightarrow \infty} V(n) \geq \frac{1}{a} \exp\{s''(1 - aV'')\}$.

Допоміжне твердження 4. Припускається, що умова

$$e^\beta > \frac{4D}{\Delta^2} \quad (27)$$

виконується. Тоді для системи (9) $V_{i,j}(0) > 0$, $F_{i,j}(0) > 0$ це означає $V_{i,j}(n) > 0$, $F_{i,j}(n) > 0$, $n \in \mathbb{N}$, $i, j = \overline{1, N}$.

Допоміжне твердження 5. Нехай для системи (7) виконується нерівність (27). Крім того, нехай N буде таким, що функція екстинкції $f_{extnc}(N) < 1$ має місце, де

$$f_{extnc}(N) = \max_{k,l=1,N} \left| e^\beta - \frac{4D}{\Delta^2} \left(1 + \cos \frac{\pi(k+l)}{2(N+1)} \cos \frac{\pi(k-l)}{2(N+1)} \right) \right|. \quad (28)$$

Тоді $\lim_{n \rightarrow \infty} V_{i,j}(n) = 0$, $i, j = \overline{1, N}$.

Твердження 6. Припускається, що

$$\begin{aligned} a_{1,i,j} &= -\mu_f + \eta \gamma M_{v,i,j} \frac{\exp(\beta - 1)}{\delta_v}, \\ a_{2,i,j} &= \beta - \gamma \frac{\exp(\alpha_{1,i,j} - 1)}{\delta_f}, \\ a_{3,i,j} &= -\mu_f + \frac{\eta \gamma}{\delta_v} \exp(\alpha_{2,i,j} (1 - \delta_v \zeta_{i,j})), \end{aligned} \quad (29)$$

де $\zeta_{i,j}$, $i, j = \overline{1, N}$ є деякими константами.

Якщо існують $M_{v,i,j}(r) > 1$, $i, j = \overline{1, N}$ такі, що виконуються умови

$$\min \{ \alpha_{l,i,j} l = \overline{1, 3}, \quad i, j = \overline{1, N} \} > 0, \quad (30)$$

то система (7) є квазіперманентною.

Для дослідження виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в компартментних математичних моделях решітчастого типу на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь розглянуто модель (1) при $N = 4$ та значеннях параметрів $\beta = 2xv^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$, $\mu_f = 1xv^{-1}$, $\eta = 0.8/\gamma$, $\delta_v = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$,

$\delta_f = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$, $D = 0.2 \frac{нм^2}{xv}$, $\Delta = 0.3нм$. Концентрації популяцій антигенів $V_{i,j}(t)$,

$V_{i,j,k}(t)$ та антитіл $F_{i,j}(t)$, $F_{i,j,k}(t)$ вимірюються в $\frac{мкг}{мл}$.

Такий набір параметрів забезпечував виконання достатніх умов локальної асимптотичної стійкості. На рис. 3 (а, б) представлені біфуркаційні діаграми щодо зміни параметра τ для різних значень n_{dsbn} . Суцільні лінії для певних значень τ вказують на граничні цикли, області «розсіяних» значень вимагають додаткового дослідження на детермінований хаос. Чисельно показано вплив значення запізнення в часі, а також індексу дисбалансу n_{dsbn} на якісну поведінку моделі.

Як показують зазначені чисельні дослідження, вищенаведений набір параметрів, що задовольняє умови локальної асимптотичної стійкості, дає змогу отримати досить складну якісну поведінку моделі. Дані параметри не задовольняють

умови твердження 3, оскільки в цьому випадку розраховано значення $\alpha_1 = 3.033 > 0$ та $\alpha_2 = 1.721 > 0$.

Отримано базові числа репродукції $\mathfrak{R}_{0,v} = 1.125 > 1, \mathfrak{R}_{0,f} = 1.333 > 1$, які відповідно до твердження 1 та 2 вказують, що ендемічний стан без антигенів або антитіл є нестійкими й існує ендемічний стан рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$.

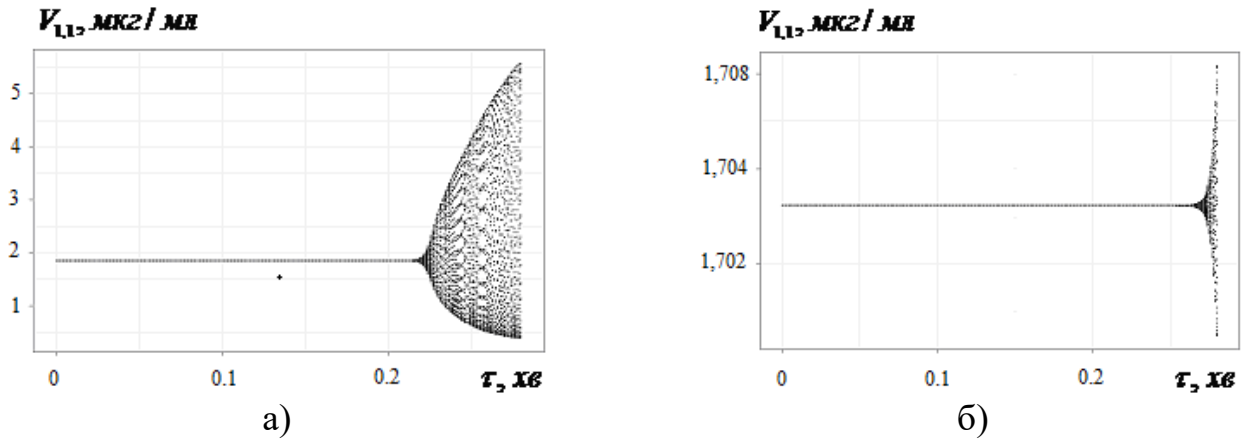


Рис. 3. Біфуркаційні діаграми математичної моделі КФБСС з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці при $n_{dsbm} = 0.9$ (а) та $n_{dsbm} = 1$ (б)

Проведено дослідження виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь. Біфуркаційна діаграма математичної моделі КФБСС на основі різницевого рівнянь на прямокутній (рис. 4 (а)) та гексагональній (рис. 4 (б)) решітках при $D = 0$ показує максимальні та мінімальні точки для граничних циклів популяції антигенів.

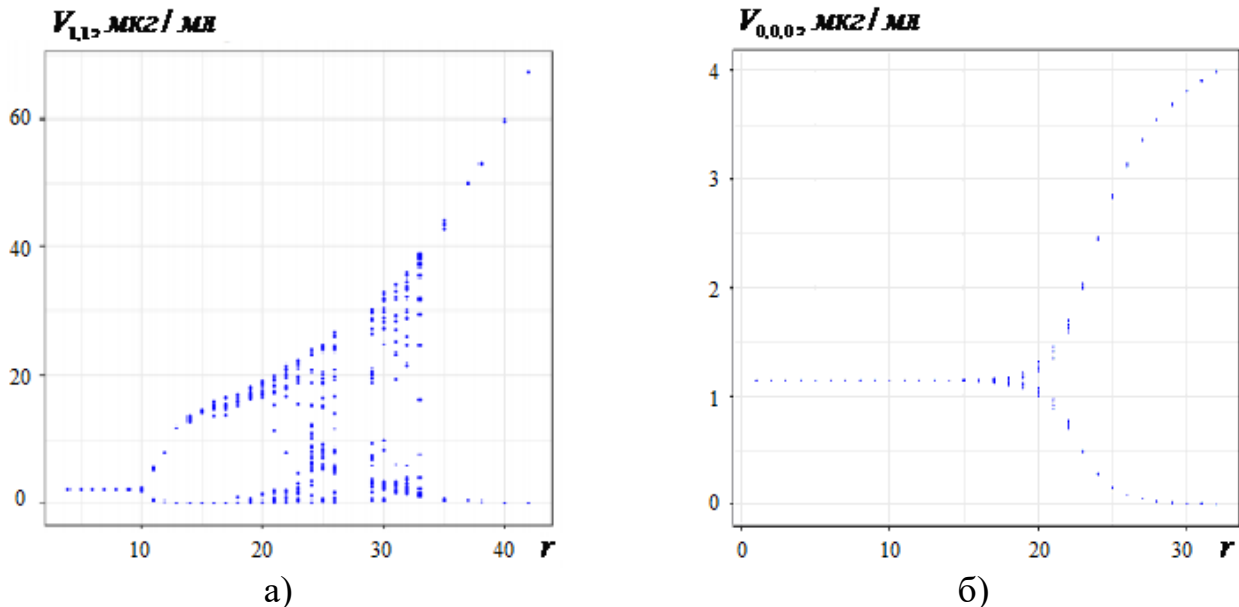


Рис. 4. Біфуркаційні діаграми математичної моделі КФБСС з використанням різницевого рівнянь на прямокутній (а) та на гексагональній (б) решітках

Аналізуючи динамічні зміни в біфуркаційних діаграмах (рис. 3 (а, б), рис. 4 (а, б)), можна зробити висновок, що якісна поведінка моделі (1) змінюється від стійкого фокуса через біфуркацію Хопфа до граничного циклу та детермінованого хаосу.

Проаналізовано поведінку моделі (1) у вигляді фазових діаграм при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ при значеннях параметрів, представлених вище (рис. 5 (а – в)).

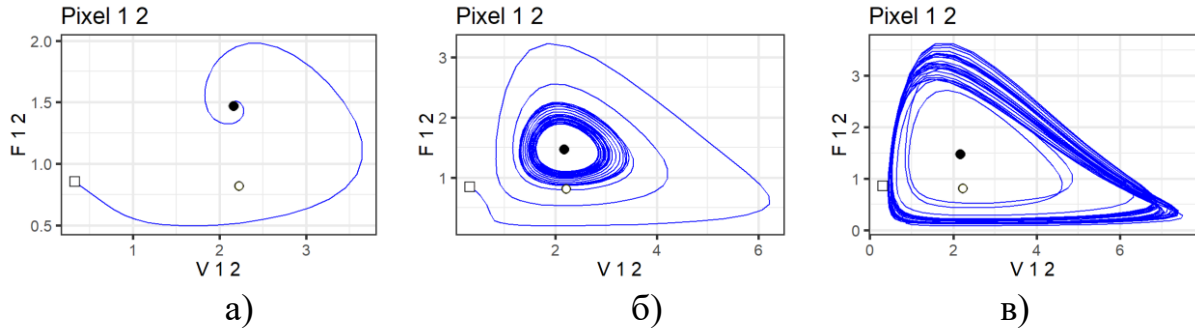


Рис. 5. Фазові діаграми системи (1) для популяцій антитіл $F_{i,j}$ відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$ при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.23$ (б), $\tau = 0.2865$ (в): \square – початковий стан; \circ – ідентичний сталий стан; \bullet – неідентичний сталий стан

Аналізуючи фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 5 (а)), можна зробити висновок, що при $\tau = 0.05$ розв'язок системи (1) прагне до неідентичного ендемічного стану, який в даному випадку є стійким фокусом. При $\tau \in [0, 0.22]$ спостерігаються траєкторії, що відповідають стійкому вузлу (рис. 5 (а)). При значеннях τ близьких до 0.23 *хв* виникає біфуркація Хопфа (рис. 5 (б)). Для значень τ після 0.2865 *хв* спостерігаємо хаотичну поведінку (рис. 5 (в)).

Розглянуто модель КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь (9) – (10) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.25$, $\tau = 0.287$ з набором значень параметрів, які представлені вище (рис. 6 (а – в)). При $\tau = 0.05$ (рис. 6 (а)) розв'язок системи (9) прагне до неідентичного ендемічного стану, який в даному випадку є стійким фокусом при $\tau \in [0, 0.24]$.

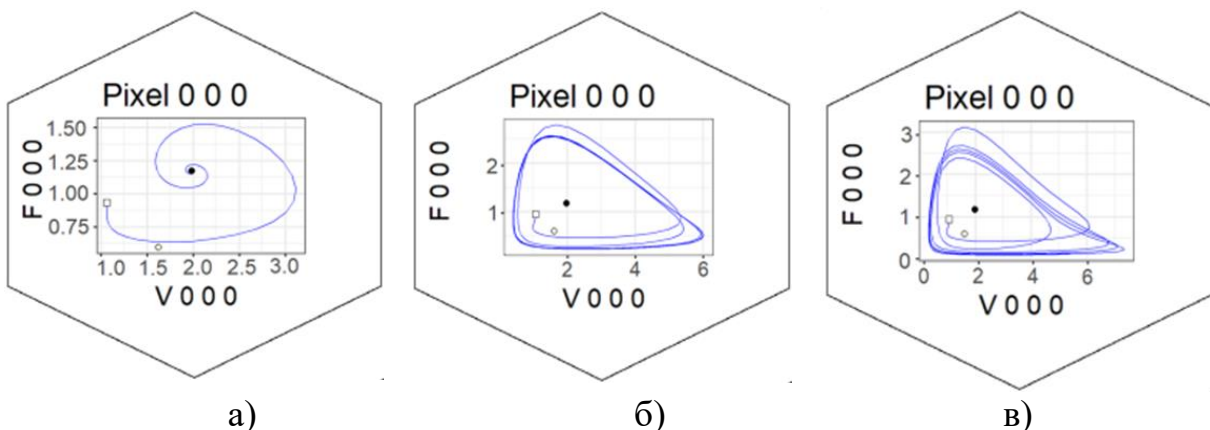


Рис. 6. Зображення фазових площин системи (9) для популяцій антитіл $F_{i,j,k}$, відносно популяцій антигенів $V_{i,j,k}$ як результат чисельного моделювання при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

Аналізуючи фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 6 (б)) можна зробити висновок, що при $\tau = 0.25$ виникає біфуркація Хопфа і всі подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам для всіх пікселів (рис. 6 (в)).

Проаналізовано тривалу поведінку математичної моделі біосенсора з використанням різницевого рівнянь на прямокутній решітці (7) при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в) за допомогою масштабування відповідних параметрів, які залежать від кроку дискретизації $h = 0.01^2$; $\beta = 2h$; $\gamma = 2h$; $\mu_f = h$; $\eta = 0.01184/\gamma$; $\delta_v = 0.5h$; $\delta_f = 0.5h$; $D/\Delta^2 = 2.22\sqrt{h}$; $N = 4$.

Результати чисельного моделювання наведено на рис. 7 (а – в). На рис. 7 (а), при $r \in [0, 11]$, видно траєкторії, які відповідають стійкому фокусу для всіх пікселів. Для значень $r = 12$ (рис. 7 (б)) виникає біфуркація Хопфа і наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для всіх пікселів.

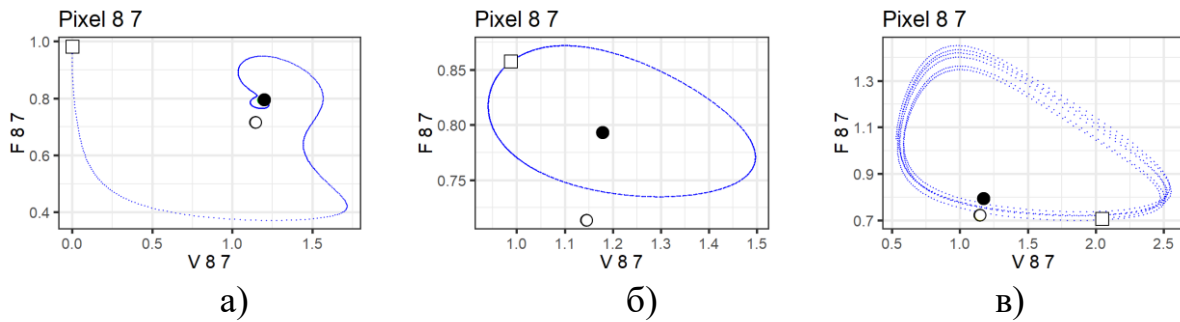


Рис. 7. Зображення фазових площин системи (7) при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в) (\square – початковий стан, \circ – ідентичний сталий стан, \bullet – неідентичний сталий стан)

Для $r = 12$ фазові діаграми показують, що розв'язок є граничним циклом із двома локальними екстремумами (один локальний максимум та один локальний мінімум на цикл). Для $r = 14$ розв'язок є граничним циклом з дванадцятьма локальними екстремумами на цикл. При $r = 16$ (рис. 7 (в)) спостерігається хаотична поведінка, тобто відсутність періодичної поведінки на великому інтервалі часу.

Проведено аналіз математичної моделі КФБСС на гексагональній решітці з використанням різницевого рівнянь із запізненням (12) на основі параметрів, які наведені вище при $r = 5$; $r = 17$; $r = 22$. Фазові діаграми популяцій антигенів і антителів для пікселя $(0, 0, 0)$ для різних значень r наведено на рис. 8 (а – в).

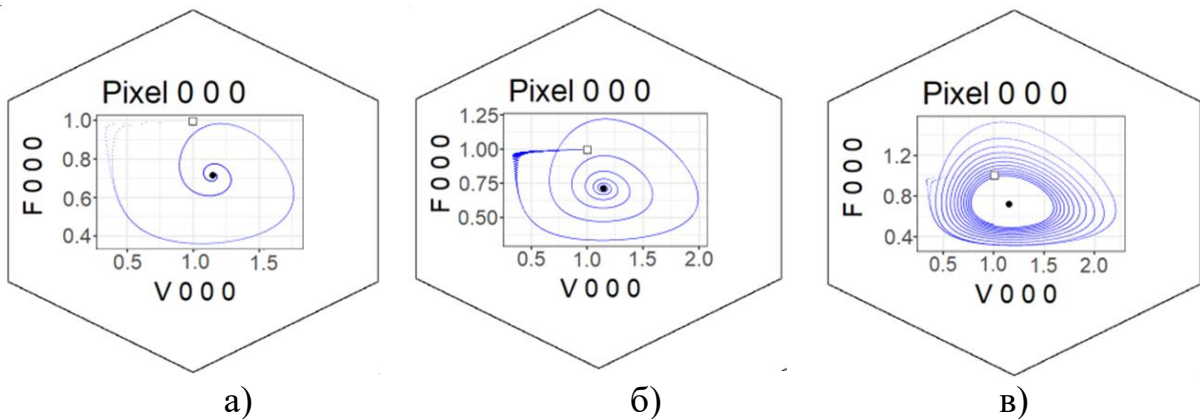


Рис. 8. Зображення фазових площин системи (12) при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в). Позначення: \square – початковий стан, \bullet – неідентичний сталий стан

При $r \leq 16$ спостерігаються траєкторії, що відповідають стійкому фокусу для всіх пікселів (рис. 8 (а)). При значенні $r = 17$ (рис. 8 (б)) відбувається біфуркація Хопфа і наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для всіх пікселів. Результати чисельного моделювання біфуркації Хопфа узгоджено з теоретичними результатами, що підтверджує вигляд малих інваріантних циклів радіуса $O(\sqrt{h})$. На рис. 8 (б) для $r = 17$ наведено фазові діаграми, які являють собою граничні цикли з двома місцевими екстремумами. На рис. 8 (в) для $r = 22$ наведено фазові діаграми, які являють собою граничні цикли з двома екстремумами (один локальний максимум і один місцевий мінімум). Слід зазначити, що для $r \geq 22$ поведінка стає хаотичною, аналогічно, як і в моделі для неперервного часу. Хаотичність пов'язана із неможливістю відшукування періодичної поведінки на тривалому проміжку часу.

У **четвертому розділі** розроблено функціональну схему КФБСС (рис. 9) та принцип вимірювання в КФБСС з використанням явища флуорисценції.

КФБСС (зовнішній прямокутник на рис. 9) ґрунтується на понятті КФС, а також біосенсорів, що вдосконалено в розробленій системі.

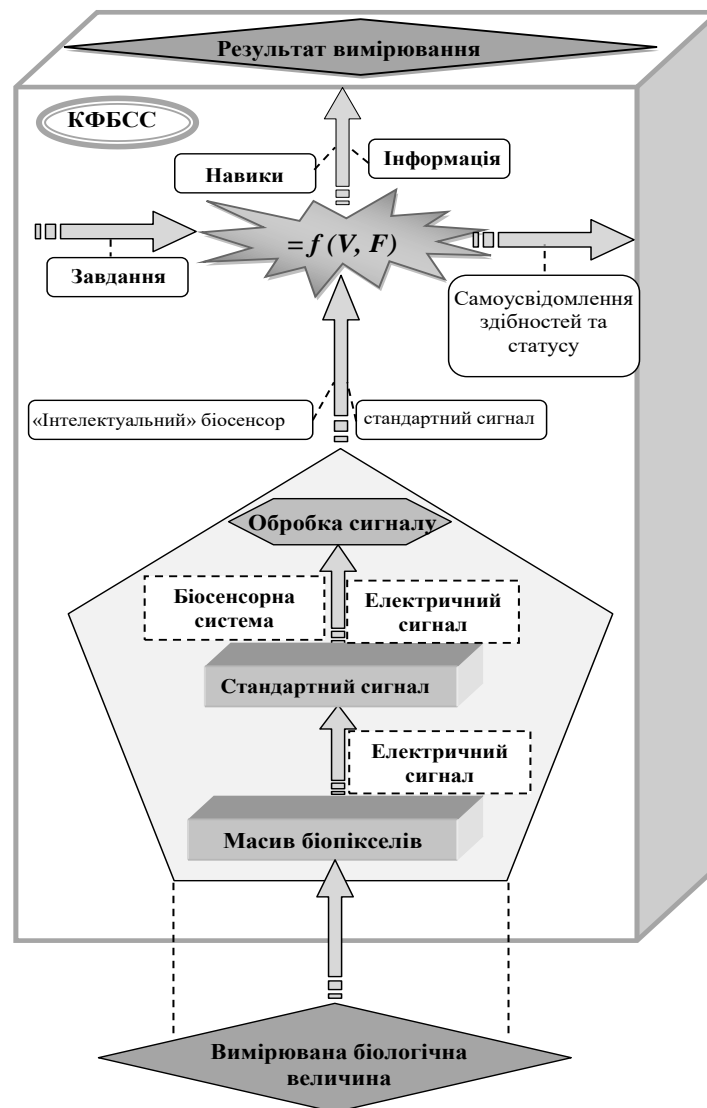


Рис. 9. Функціональна схема КФБСС

КФС розробляються у вигляді вбудованих систем і мереж для моніторингу та контролю фізичних процесів в системах зі зворотнім зв'язком, в яких динаміка фізичних процесів є джерелом інформації досліджуваного явища з можливістю контролю та розрахунку сигналів керування об'єктом. Нехай $Q \subset \mathbb{R}$, $q \in \mathbb{N}$ є простором значень біологічної величини, що вимірюється (наприклад, кількість клітин, які знаходяться в певному біологічному стані), K є розмірністю цифрової інформації на виході, A – простір навиків КФБСС. Для заданого моменту часу $t \in \mathbb{R}_+$ КФБСС Σ конвертує медико-біологічну величину $q(t) \in Q$ в цифрову інформацію $d(t) \in \mathbb{R}^K$. Тобто $\Sigma: Q \rightarrow \mathbb{R}^K$ дає змогу опрацювати сигнал під впливом зовнішньої інформації, що змінюється в часі за допомогою певного алгоритму. Крім того існує комунікація певних навиків, вимог, внутрішніх даних і задач у термінах розбиття на тому ж або вищих рівнях ієрархії. При застосуванні функціональної схеми КФБСС можна виокремити три напрямки: загальна інформація про систему; вимірювання біологічних показників та навиків щодо перетворення одиниць та калібрування; взаємодія з іншими КФС медико-біологічних процесів.

Додаючи навик $A \in A$ біосенсор розширюється до КФБСС. Сигнал $s(t) \in \mathbb{R}$ конвертується в інформацію $I(t) \in \mathbb{R}_+$. КФБСС Σ може бути описана, як $\Sigma = (q(t), d(t), s(t), I(t), A)$. Принцип вимірювання в КФБСС наведено на рис. 10.

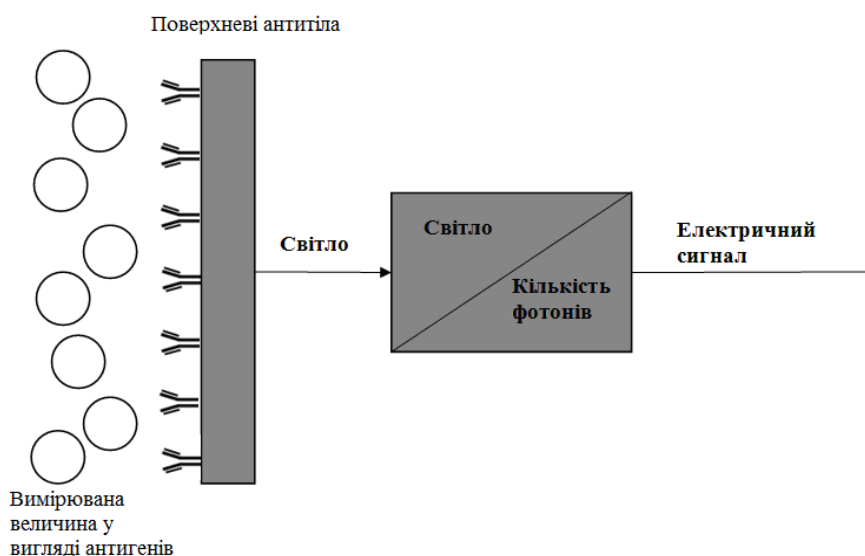


Рис. 10. Принцип вимірювання в КФБСС з використанням явища флуоресценції

Для розроблення принципу вимірювання в КФБСС використано підхід з використанням явища флуоресценції (рис. 10) при підрахунку кількості контактів антиген-антитіло.

Розроблено методи динамічного логічного моделювання КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

Для математичного моделювання динамічної логіки КФБСС на прямокутній решітці у вигляді диференціальних рівнянь використано такі припущення:

1. В результаті зв'язування антигенів з антитілами в пікселі відбувається явище флуоресценції. Припускається, що інтенсивність флуоресценції пропорційна

кількості контактів між антигенами та антитілами, тобто $k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n)$. Також припускається, що піксель (i, j) знаходиться у стані флуоресценції, якщо

$$k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \Theta_{fl}, \quad (31)$$

де $\Theta_{fl} > 0$ є деяким пороговим значенням зв'язування антигенів з антитілами, при якому відбувається явище флуоресценції.

2. Вихідний сигнал $s(n)$ пропорційний кількості пікселів у стані флуоресценції.

3. Інформація про кількісні значення медико-біологічних вимірювань розраховується на основі вихідного електричного сигналу, отриманого з оптичного перетворювача.

З метою математичного моделювання динамічної логіки КФБСС використовується синтаксис, який запропонований А. Платцером для загальної КФС у вигляді мови гібридного програмування (ГП). У випадку КФБСС перший рівень ГП є динамічною програмою, яка визначається наступною граматикою

$$\begin{aligned} a ::= \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau) - \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\} \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t) \ \& \ \Phi_t. \end{aligned} \quad (32)$$

У формулі (32) Φ_t є еволюційним доменним обмеженням

$$\begin{aligned} \Phi_t &\stackrel{\text{def}}{=} V^{\min} \leq V_{i,j}(n) \leq V^{\max} \\ &\wedge F^{\min} \leq F_{i,j}(n) \leq F^{\max} \wedge t > 0, \end{aligned} \quad (33)$$

яке має вигляд логіки першого порядку.

У результаті зв'язування антигенів з антитілами в біопікселі відбувається явище флуоресценції. Функціонування біопікселя (i, j) визначається двома станами. А саме, s_{fl} є станом флуоресценції та s_{nonfl} є одним із нефлуоресцентних станів.

Використавши в синтаксисі логіки першого порядку співвідношення задоволення $s| = L$ для формули логіки першого порядку L та стану s , можна визначити для конкретних пікселів (i, j) , стани s_{fl} і s_{nonfl} :

$$\begin{aligned} s_{fl} &| = k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \Theta_{fl}, \\ s_{nonfl} &| = k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) < \Theta_{fl} \end{aligned} \quad (35)$$

Дискретні зміни відбуваються в комп'ютерних програмах, коли вони приймають нові значення для змінних. Така ситуація відбувається у випадку виникнення явища флуоресценції в пікселі (i, j) . У стані флуоресценції змінній $s_{fl,i,j}$ присвоюється значення 1. Це призводить до дискретної стрибкоподібної зміни, оскільки значення $s_{fl,i,j}$ змінюється миттєво.

Побудовано відповідні графіки, на яких для кожного пікселя представлено ймовірність контакту антигенів із антитілами, як $V_{i,j} \times F_{i,j}$ при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.287$ (рис. 11 (а – в)).

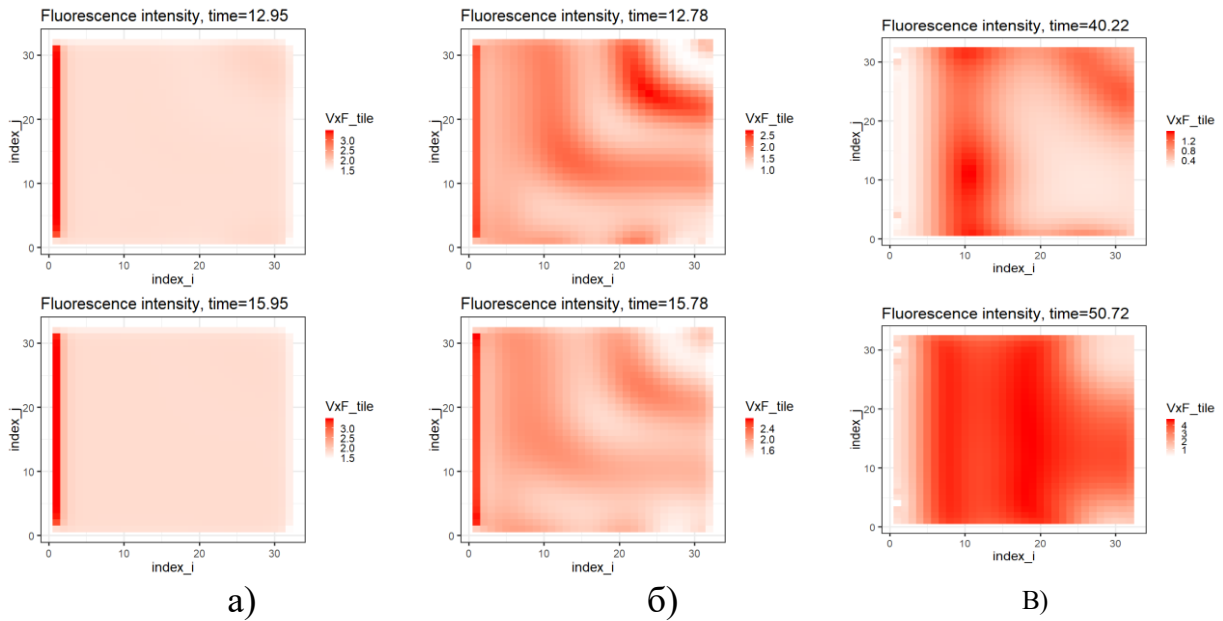


Рис. 11. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (1) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.23$ (б), $\tau = 0.2865$ (в)

Отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (31), які наведено на рис. 12 (а – в).

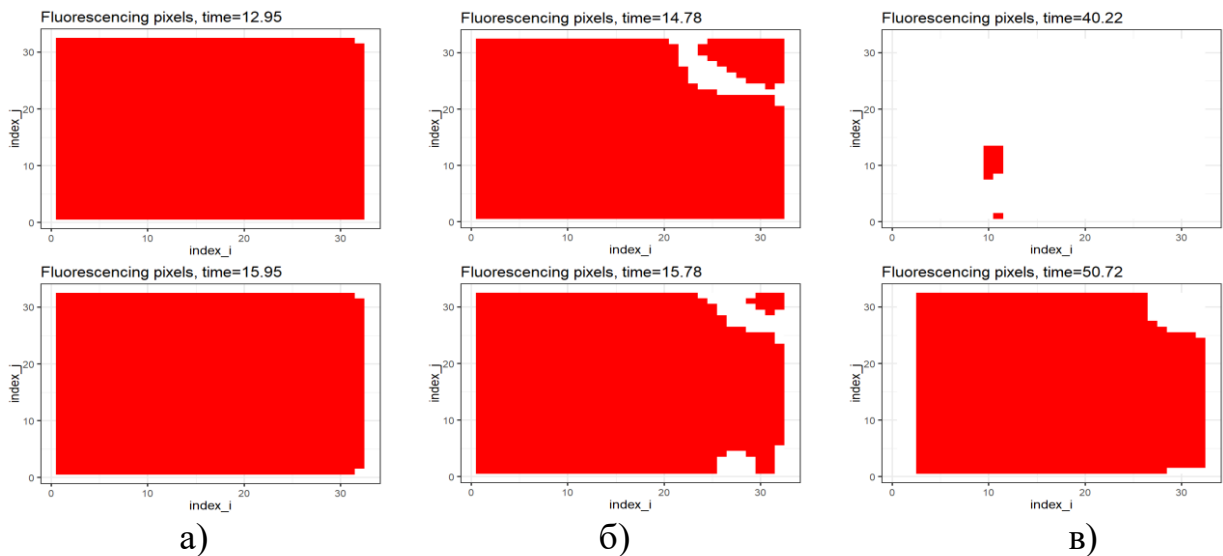


Рис. 12. Зображення флуоресценції моделі (1) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.23$ (б), $\tau = 0.2865$ (в)

На рис. 12 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (1) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.23$ спостерігається менш виражена (рис. 12 (б)), а при $\tau = 0.2865$ більш виражена біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка характеризує хаотичну поведінку (рис. 12 (в)).

На рис. 13 (а – г) представлено модель електричного сигналу з перетворювача, яка характеризує кількість флуоресціюючих пікселів (N_{fl}) системи (1), що має важливе значення для контролю та керування процесом вимірювання у КФБСС. При зміні значення τ якісно змінюється поведінка КФБСС, зокрема при $\tau = 0.05$ (рис. 13(а)) спостерігається стійкий стан.

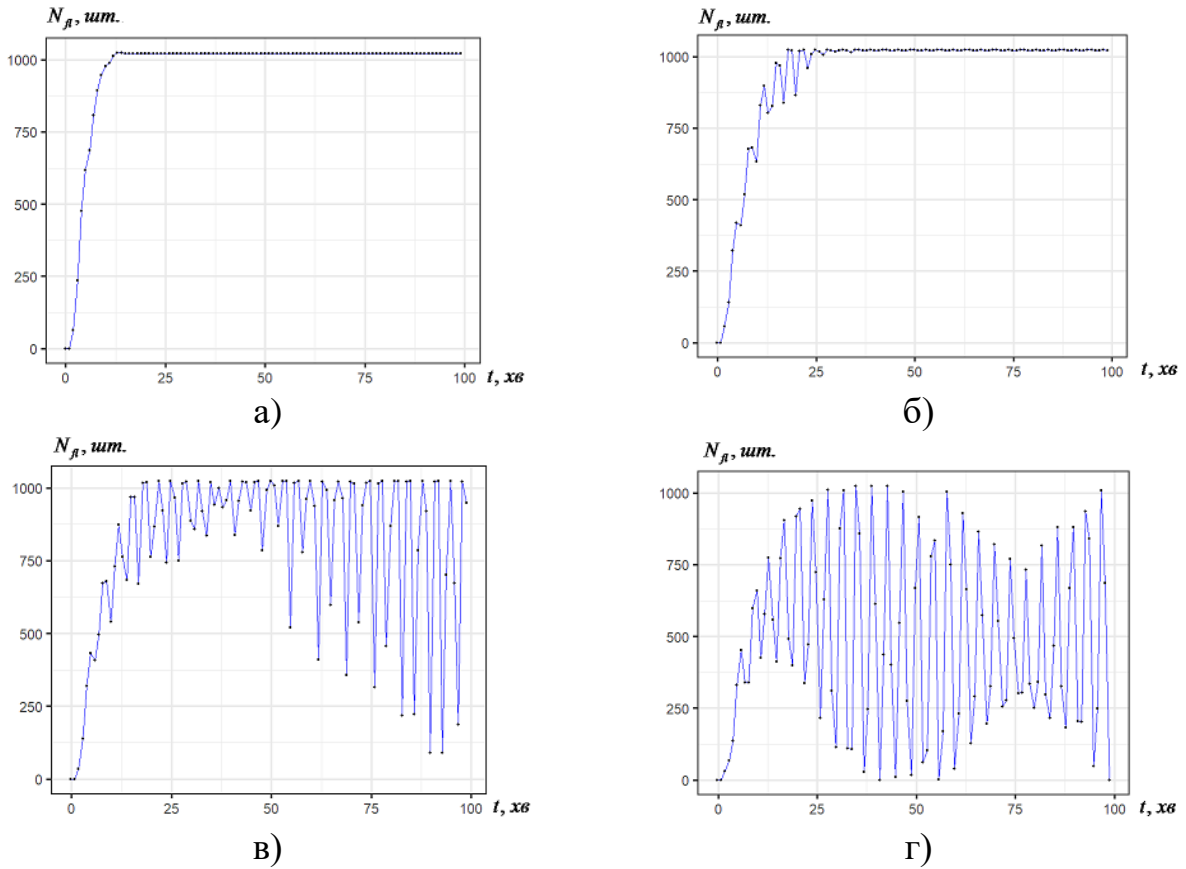


Рис. 13. Модель електричного сигналу з перетворювача, який характеризує число флуоресціюючих пікселів при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

На рис. 13 (б) виникає, а на рис. 13 (в, г) добре видно біжучу хвилю нефлуоресціюючих пікселів. Порогове значення для флуоресценції при цьому становить $\Theta_{fl} = 1.5$.

На рис. 14 (а – в), аналогічно моделі біосенсора на прямокутній решітці, зображено флуоресціюючі пікселі системи (9) на гексагональній решітці.

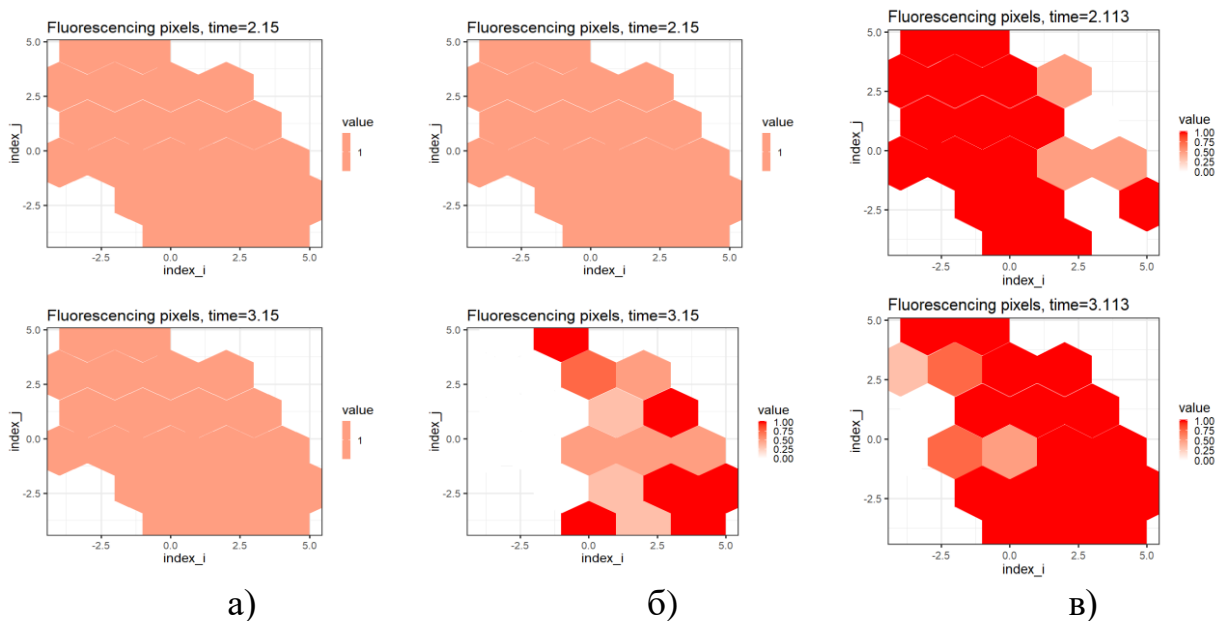


Рис. 14. Зображення флуоресціюючих пікселів системи (10) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

Аналізуючи рис. 14 спостерігаємо якісні зміни поведінки КФБСС на гексагональній решітці, зокрема при $\tau = 0.05$ (рис. 14 (а)) спостерігається стійкий стан. На рис. 14 (б) при $\tau = 0.25$ виникає, а на рис. 14 (в) при $\tau = 0.287$ добре видно біжучу хвилю нефлуоресціюючих пікселів. Порогове значення для флуоресценції при цьому становить $\Theta_{fl} = 1.5$. При $\tau = 0.05$ спостерігається стійкий стан системи (9); при $\tau = 0.25$, $\tau = 0.287$ – біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка представлена на рис. 14 (б, в).

На рис. 15 наведено модель електричного сигналу з перетворювача, як кількість флуоресціюючих пікселів (N_{fl}) системи (9) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б).

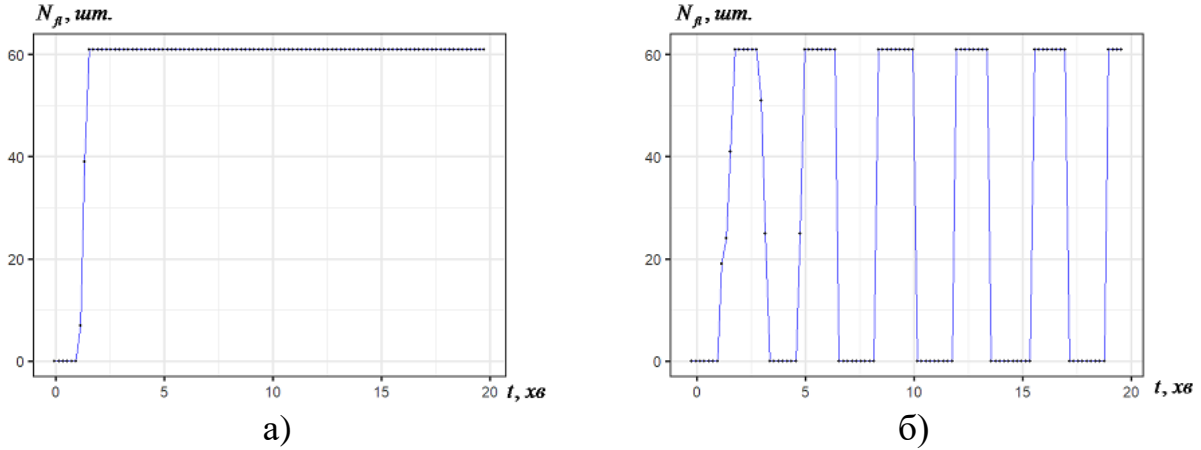


Рис. 15. Модель електричного сигналу з перетворювача системи (9), який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б)

Як показали результати чисельного аналізу, флуоресціюючі стани в біопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки. Аналізуючи отримані результати, зроблено висновок, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка пікселів та КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницьових рівнянь із запізненням.

У **п'ятому розділі** досліджена модель КФС на основі рекурентної нейромережі.

Модель рекурентної нейронної мережі із змішаним запізненням має вигляд

$$\dot{x}(t) = -Ax(t) + \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta, \quad (36)$$

де $x(t) \in R^n$ – вектор стану; $A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ – діагональна матриця з додатніми елементами $a_i > 0$, $W_{1,m} = (w_{ij}^{1,m})_{n \times n}$, $W_{2,m} = (w_{ij}^{2,m})_{n \times n}$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$ є матрицями ваг; $g(x(t)) = [g_1(x(t)), g_2(x(t)), \dots, g_n(x(t))]^T \in R^n$, $x(t)$ позначає функції активації нейрона, які монотонно обмежені, неспадаючі, $g_j(0) = 0$ та виконуються умови

$$0 \leq \frac{g_j(\xi_1) - g_j(\xi_2)}{\xi_1 - \xi_2} \leq l_j, \quad (37)$$

де $\xi_1, \xi_2 \in R$, $\xi_1 \neq \xi_2$, $j = 1, 2, \dots, n$, l_j – константи, за допомогою яких описуються умови типу Ліпшиця для функції g_j .

В системі (36) другий доданок називається дискретним запізненням, а третій – неперервним запізненням, які змінюються з часом.

Обмежені функції $\tau_m(t)$ представляють змішані запізнення системи (36) з $0 \leq \tau_m(t) \leq \tau_M, \tau_m(t) \leq \tau_D < 1, m = \overline{1, r_{RNN}}$.

Обмежені функції $h_m(t)$ являють собою мінімальний поріг для неперервних запізнень системи (36) з $h_{\min} \leq h_m(t) \leq \tau_m(t), m = \overline{1, r_{RNN}}, t > 0$.

Фізичний зміст запізнень $h_m(t)$ та $\tau_m(t)$ полягає в тому, що вони виконують функцію «керованої пам'яті» мережі, якщо нейрони виводяться на мережевий вихід лише протягом певного проміжку часу. Для прикладу, розглянуто випадок, коли дискретні запізнення є «максимальними» пороговими значеннями для неперервних запізнень, хоча отримані нижче результати можуть бути поширені на випадки, в яких будуть зовсім інші «максимальні» порогові значення.

Розроблено непрямий метод дослідження стійкості рекурентної нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням.

Розглянуто систему

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= -Ax(t) + F[x_t(\theta)], \quad t \geq 0, \\ x_0(\theta) &= \phi(\theta), \quad \theta \in [-\tau, 0], \end{aligned} \quad (38)$$

де $x(t) \in R^n$ – вектор стану $x_t \in C^1[-\tau, 0]$; $A \in R^{n \times n}$ – додатньо визначена матриця; функціонал $F: C^1[-\tau, -\delta] \rightarrow R^n$ для деякої константи $\delta > 0, \delta < \tau$. Нехай $\alpha > 0$ є максимальним власним значенням A .

Запропонований метод пошуку експоненційної оцінки $X(t, k, \lambda) = k|\phi(\theta)|^\tau e^{-\lambda t}$ містить такі кроки.

Зауваження 1. Для простоти в подальшому використано позначення для експоненціальних оцінок $X(t, k, \lambda) = X(t, \lambda) = X(t), Y(t, k, \lambda) = Y(t, \lambda) = Y(t)$.

Крок 1. Записується формула Коші для (38)

$$x(t) = e^{-At} \phi(0) + \int_0^t e^{-A(t-s)} y(s) ds,$$

де $y(s) = F[x_s(\theta)]$. Звідси випливає, що

$$\|x(t)\| \leq X(t, k, \alpha) + \int_0^t |\phi(\theta)|^\tau X(t-s, k, \alpha) \|y(s)\| ds. \quad (39)$$

Крок 2. Вибирається $Y(s, \lambda)$ як експоненціальна оцінка для $y(s)$, що відповідає формулі Коші

$$X(t, k, \lambda) = X(t, k, \alpha) + \int_0^t |\phi(\theta)|^\tau X(t-s, k, \alpha) Y(s, k, \lambda) ds \quad (40)$$

Крок 3. Розглядаються відстані

$$\rho_1(t, k, \lambda) = \|x(t)\| - X(t, k, \lambda), \quad \rho_2(t, k, \lambda) = \|y(t)\| - Y(t, k, \lambda)$$

Віднімаючи (40) від (39), можна записати

$$\rho_1(t, k, \lambda) \leq \int_0^t |\phi(\theta)|^\tau X(t-s, k, \alpha) \rho_2(s, k, \lambda) ds.$$

Припускається, що $\lambda > 0$ таке, що

$$\rho_2(s, k, \lambda) \leq \Phi[\rho_1(\cdot, k, \lambda)] \quad (41)$$

де $\Phi : C[-\tau, -\delta] \rightarrow \mathbb{R}^1$ для деяких $\delta > 0$ є монотонно зростаючим функціоналом. Слід зазначити, що $\Phi : C[a, b] \rightarrow \mathbb{R}^1$ є монотонно зростаючою величиною для $f(t) \leq g(t), t \in [a, b]$ та $\Phi[f] \leq \Phi[g]$.

Тоді можна записати умову

$$\rho_1(t, k, \lambda) \leq \int_0^t |\phi(\theta)|^\tau X(t-s, k, \alpha) \Phi[p_{1_s}(\cdot, k\lambda)] ds. \quad (42)$$

Крок 4. Об'єднання умов (42) та

$$\lambda > 0 : \|\phi(t)\| < X(t, \lambda), t \in [-\tau, 0] \quad (43)$$

з врахуванням (42), можна знайти параметр $\lambda > 0$ для експоненціальної оцінки $X(t, \lambda)$.

Розглянуто модель рекурентної двонейронної мережі з дискретним та неперервним запізненням у вигляді простої двонейронної мережі з чотирма запізненнями ($n = 2, r_{NN} = 4$) для деяких постійних швидкостей b і c .

$$\begin{aligned} A &= \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad W_{11} = \begin{pmatrix} b & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad W_{12} = \begin{pmatrix} 0 & b \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad W_{13} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ b & 0 \end{pmatrix} \quad W_{14} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & b \end{pmatrix} \\ W_{21} &= \begin{pmatrix} c & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad W_{22} = \begin{pmatrix} 0 & c \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad W_{23} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ c & 0 \end{pmatrix} \quad W_{24} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & c \end{pmatrix} \quad (44) \\ g_1(x) &= g_2(x) = \tanh(x) \quad \text{для } x \in \mathbb{R}^2 \\ \tau_1 &= \frac{13}{12}\pi, \quad \tau_2 = \frac{11}{12}\pi, \quad \tau_3 = \frac{7}{12}\pi, \quad \tau_4 = \frac{5}{12}\pi \\ h_1 &= h_2 = h_3 = h_4 = \frac{1}{12}\pi \end{aligned}$$

Для випадку неперервного запізнення у таблиці 1 наведено розраховані значення b та $\lambda > 0$ для $c = 0.005$.

Таблиця 1. Залежність значень b та $\lambda > 0$ для $c = 0.005$

b	-0.25	-0.2	-0.1	-0.05	0.1	0.2	0.25
λ	-	0.033	0.171	0.291	0.171	0.033	-

Від'ємні значення в таблиці 1 означають відсутність додатніх розв'язків.

Рівновага (0,0) системи (44) тільки з дискретними запізненнями є незалежно локально асимптотично стійкою, якщо $b \in (-0.5, 0.5)$.

На основі таблиці 1 можна розрахувати додатню оцінку швидкості експоненційного згасання для $b \in [-0.5, 0.5]$. Тобто в цьому випадку рівновага (0,0) системи (44) зберігається та залишається локально експоненційно стійкою.

Аналізуючи таблицю 1, можна зробити висновок, що для мережі з дискретним і неперервним запізненням додатня оцінка експоненціальної швидкості згасання не може бути розрахована для $b \in [-0.2, 0.2]$. Тобто в цьому випадку рівновага (0,0) системи (44) є локально залежною від запізнення та експоненційно стійкою.

Неперервні запізнення в поєднанні з дискретними запізненнями звужують інтервал параметрів b , допускаючи експоненціальне згасання.

При зміні значень постійних швидкостей b та c спостерігаються якісні зміни поведінки моделі рекурентної нейронної мережі (36) у вигляді фазових діаграм (рис. 18 (а – е)).

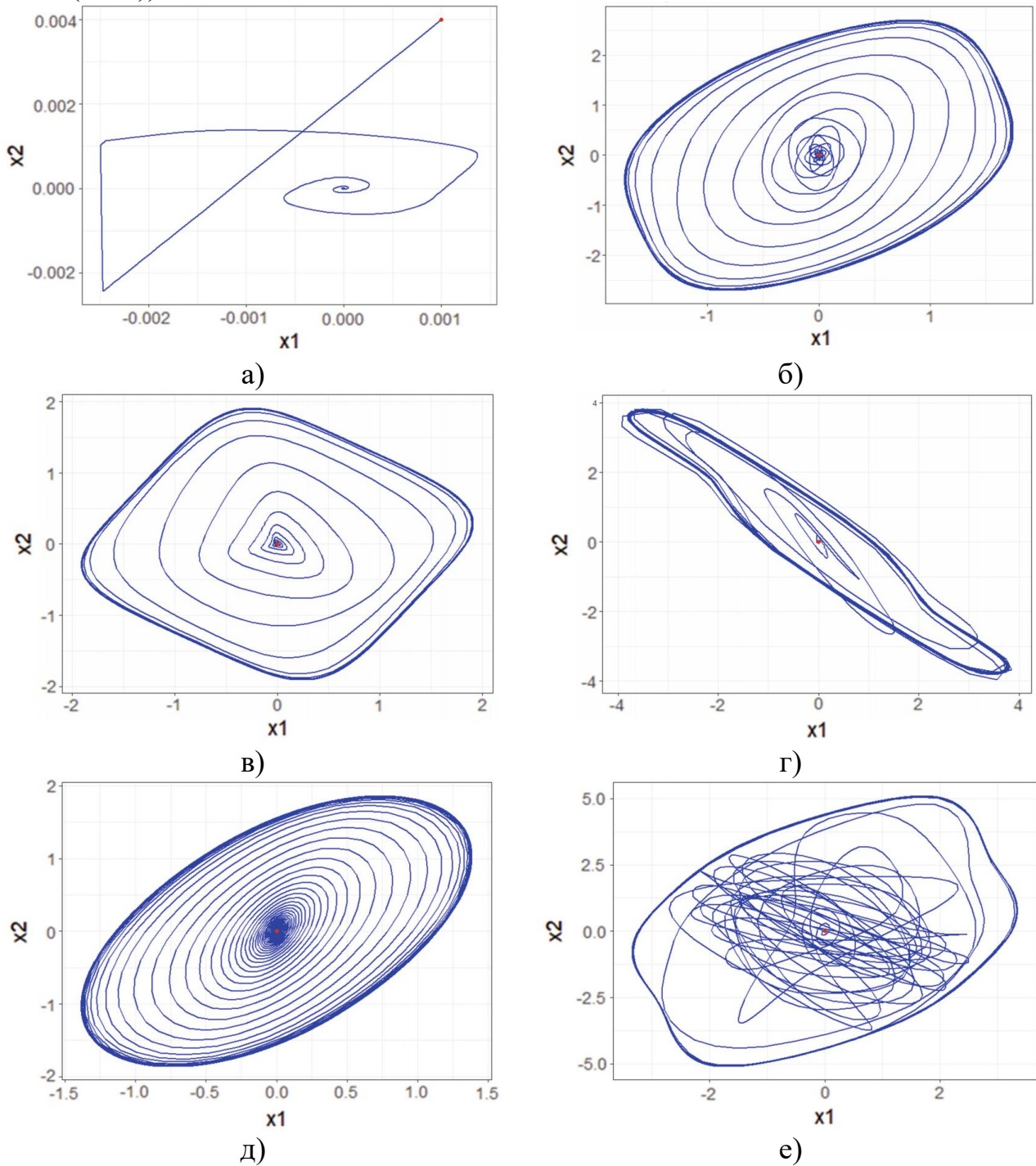


Рис. 16. Фазові діаграми моделі рекурентної нейронної мережі (36):

- а) – при $b = -0.5$, $c = 0$ (точковий аттрактор);
- б) – при $b = -1.41$, $c = -1.41$ (періодичний аттрактор 1);
- в) – при $b = -2.3$, $c = 0$ (періодичний аттрактор 1);
- г) – при $b = -5.5$, $c = 0$ (періодичний аттрактор 2);
- д) – при $b = 0$, $c = -2.3$ (періодичний аттрактор 3);
- е) – при $b = -2.3$, $c = -2.3$ (періодичний аттрактор 4).

Досліджуючи модель рекурентної нейронної мережі (36), отримано найбільш відомі поведінки нелінійних динамічних систем із запізненням. За результатами чисельного моделювання можна спостерігати за рекурентною нейронною мережею, яка сходиться до атрактора або граничного циклу та осцилятора. В даний час актуальною є проблема тренувальних траєкторій за допомогою неперервних рекурентних нейронних мереж із запізненням, провідні частини яких є багат шаровими персептронами. Враховуючи набір параметрів, початкових умов і вхідних траєкторій моделі (36) проведено чисельне інтегрування від $t=0$ до $t=500$, використовуючи метод Рунге-Кутта 4-го порядку в пакеті R.

На рис. 18 (а) при $b \in [-0.5, 0.5]$ та $c = 0$ спостерігаються траєкторії, які відповідають стійкому вузлу для всіх пікселів. При значеннях $b = \sqrt{2}$, $c = 0$ відбувається біфуркація Хопфа та спостерігаються відповідні наступні траєкторії у вигляді стійких граничних циклів прямокутної форми для всіх пікселів (рис. 18 для $b = -2.3$). Слід зазначити, що для того, щоб результати чисельного моделювання щодо біфуркації Хопфа були узгоджені з теоретичними результатами, необхідно знайти пару уявних розв'язків відповідного характеристичного рівняння лінеаризованої системи. При $b = -1.41$, $c = -1.41$ фазові діаграми на рис. 18 (б) показують, що розв'язок являє собою граничний цикл з двома локальними екстремумами (один місцевий максимум і один місцевий мінімум) на цикл. При цьому можна виділити чотири види періодичних атракторів для досліджуваної рекурентної нейронної мережі (36) у вигляді різних форм: прямокутної (рис. 18 (б,в)), шестикутної (рис. 18 (г)), еліпсоподібної (рис. 18 (д)), поєднання еліпсоподібних та прямокутних форм (рис. 18 (е)).

Аналізуючи різні види періодичних атракторів, можна зробити висновок, що дискретні запізнення відповідають прямокутним формам, тоді як неперервні запізнення відповідають еліпсоподібним формам.

У **шостому розділі** досліджено компартментні математичні моделі медико-біологічних процесів лабораторної діагностики на прикладі стадій відпалу та елонгації полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Модель ПЛР стадії відпалу має вигляд (41), а з врахуванням рівняння Арреніуса (43) уточненена у вигляді (42):

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1 sp + k_{-1} s' \\ \frac{dp}{dt} &= -k_1 sp + k_{-1} s \\ \frac{ds'}{dt} &= k_1 sp + k_{-1} s'\end{aligned}\quad (41)$$

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1 e^{-\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{-\frac{r_a}{T}} s' \\ \frac{dp}{dt} &= -k_1 e^{-\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{-\frac{r_a}{T}} s \\ \frac{ds'}{dt} &= k_1 e^{-\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{-\frac{r_a}{T}} s'\end{aligned}\quad (42)$$

У системах (41, 42) s – одноланцюгова дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК); p – праймер; s' – одноланцюгова ДНК, зв'язана з праймером; k_1, k_{-1} – пряма і зворотна швидкості реакції для відпалу.

При проведенні фази відпалу ПЛР керуючим впливом є температура. У системі (42) використано залежність швидкості реакції k від абсолютної температури T , яка описується рівнянням Арреніуса

$$k = A_T e^{-E_a/RT}, \quad (43)$$

де A_T характеризує частоту зіткнень молекул; R – універсальна газова стала; E_a – енергія активації.

У системі (42) враховано відповідні початкові умови:

$$s(t_1) = s_0, p(t_1) = p_0, s'(t_1) = s_0. \quad (44)$$

У системі диференціальних рівнянь (42) $r_a = \frac{E_a}{R}$ – стала активації.

Зроблено припущення, що функція керування $T(t) \in [T_e^{\min}, T_e^{\max}]$.

Для стадії відпалу метою є отримати якнайбільше одноланцюгових ДНК, які зв'язані з праймером s' , при цьому витративши якнайменше праймеру p , тобто:

$$J(s, p, s') = \int_{t_1}^{t_2} (s'^2(t) - Wp^2(t))dt \rightarrow \inf_{T \in U} \quad (45)$$

Аналізуючи результати чисельного моделювання задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР можна контролювати зміни кількості одноланцюгових ДНК, праймера, а також кількість одноланцюгових ДНК, які з'єднані з праймером.

Використовуючи результат чисельного моделювання задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР за допомогою температури, є отримання якнайбільше одноланцюгових ДНК, які зв'язані з праймером s' , при цьому витративши якнайменше праймера p . Отримані результати дослідження дають змогу проводити керування температурою для мінімізації необхідного часу реалізації стадій відпалу та елонгації з можливістю використання мінімальної кількості праймера, а також для розроблення нових тест систем ПЛР.

У **сьомому розділі** на основі розроблених у роботі моделей та методів компартментного математичного моделювання КФС медико-біологічних процесів створено комплекс комп'ютерних програм для дослідження їх стійкості, який може використовуватись як окремо, так і в якості додаткового спеціалізованого програмного забезпечення для КФБСС.

Розроблено програмний комплекс для дослідження стійкості КФБСС з використанням пакета R. Структурна схема програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС наведена на рис. 17.

Програмний комплекс для дослідження стійкості КФБСС складається з таких основних програмних модулів та блоків: введення та ідентифікації вхідних параметрів моделей КФБСС, програмного модуля дослідження динамічної поведінки КФБСС, програмного модуля дослідження динамічної логіки КФБСС, блоку прийняття рішень про стійкість КФБСС та блоку візуалізації.

Програмний модуль дослідження динамічної поведінки КФБСС складається з блоків отримання біфуркаційних та фазових діаграм.

Використовуючи програмний комплекс для дослідження стійкості КФБСС отримано результати чисельного моделювання розроблених математичних моделей КФС медико-біологічних процесів у вигляді 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.



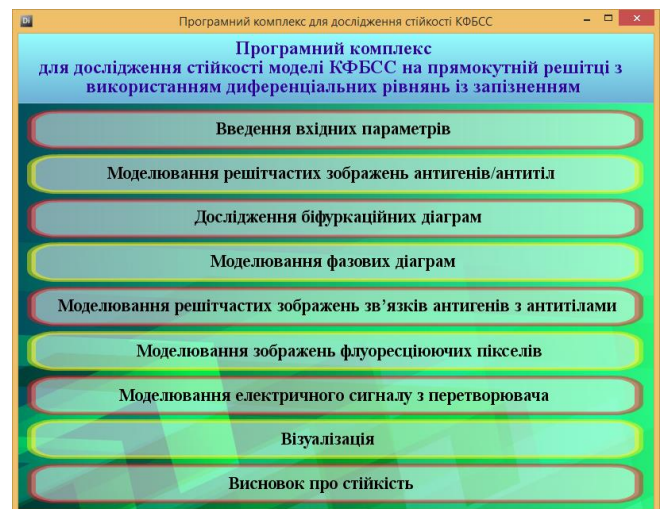
Рис. 17. Структурна схема програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС

Програмний модуль дослідження динамічної логіки КФБСС складається з блоків моделювання решітчастих зображень антигенів/антитіл, блоку отримання решітчастих зображень зв'язків антигенів з антитілами, отримання зображень флуорисціюючих біопікселів та електричного сигналу з перетворювача.

На рис. 18 наведено інтерфейси програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС у вигляді вхідного вікна програми (рис. 18 (а)) та вікна вибору програмних блоків (рис. 18 (б)).



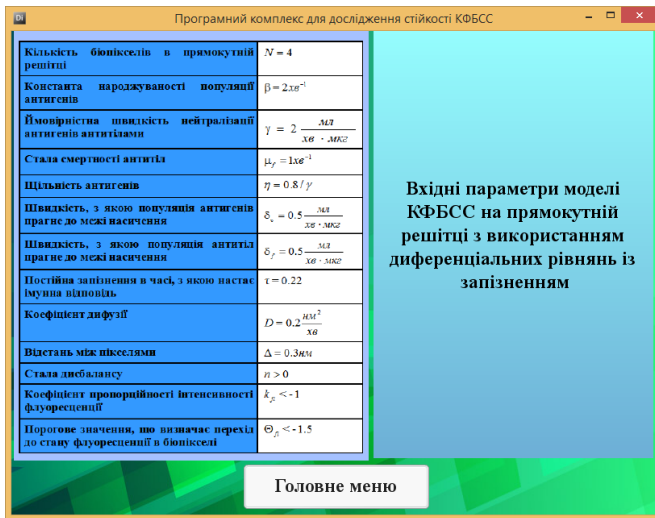
а)



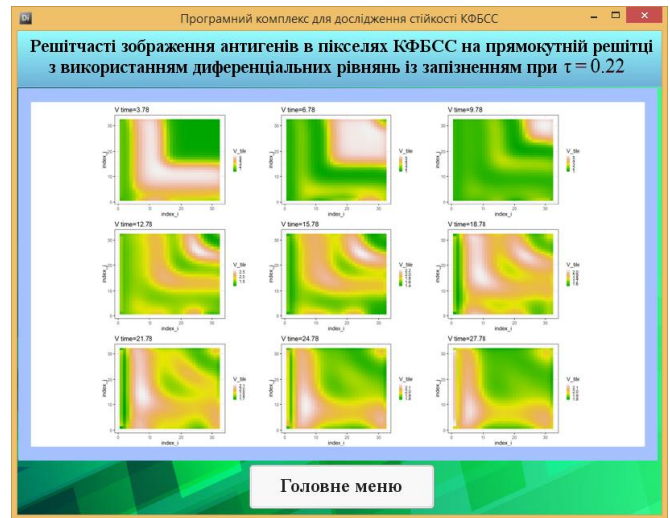
б)

Рис. 18. Інтерфейси програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС: вхідне вікно програми (а), вікно вибору програмних блоків (б)

На рис. 19 представлено інтерфейси розробленого програмного комплексу у вигляді програмних вікон введення вхідних параметрів моделі (рис. 19 (а)) та вікна моделювання решітчастих зображень антигенів (рис. 19 (б)).



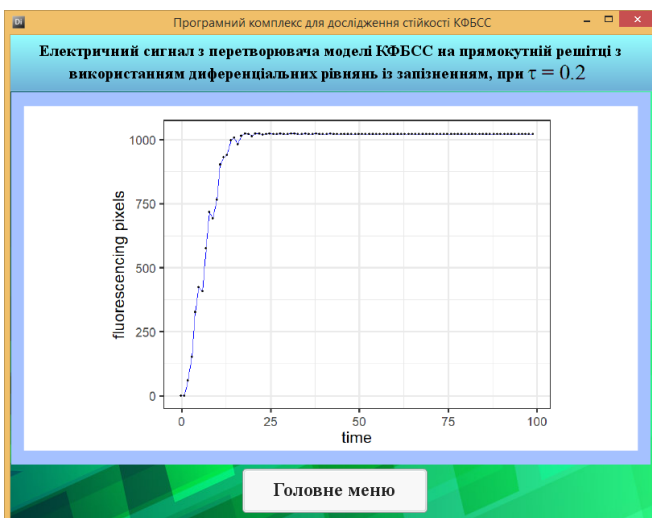
а)



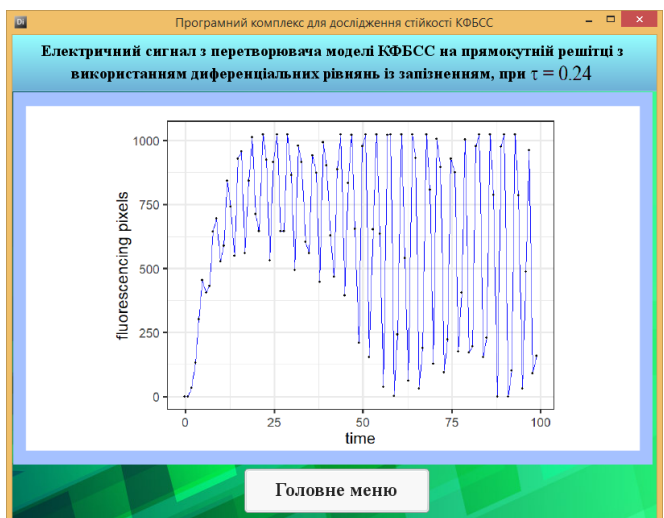
б)

Рис. 19. Інтерфейси програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС: введення вхідних параметрів моделі (а), моделювання решітчастих зображень антигенів (б)

При роботі з програмним комплексом для дослідження стійкості КФБСС спочатку вводяться вхідні параметри моделі (рис. 19(а)), потім моделюються біфуркаційні та фазові діаграми популяцій антигенів відносно антитіл, решітчасті зображення антигенів (рис. 19 (б)), антитіл, ймовірностей зв'язків антигенів з антитілами в біопікселях, флуоресціюючих пікселів та електричного сигналу з перетворювача. На рис. 20 (а, б) наведено інтерфейси програмного модуля для отримання електричного сигналу з перетворювача КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запіненням.



а)



б)

Рис. 20. Інтерфейс програмного модуля для отримання електричного сигналу з перетворювача КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запіненням при $\tau = 0.2$ (а), $\tau = 0.24$ (б)

Програмний модуль ідентифікації параметрів використано на прикладі математичної моделі КФБСС для вимірювання α -чаконіну. Метою була ідентифікація параметрів як розв'язок відповідної задачі спостереження із середньоквадратичним критерієм якості на основі експериментального відгуку. Результат ідентифікації параметрів математичної моделі досліджуваної системи для визначення α -чаконіну наведено на рис. 21 (а).

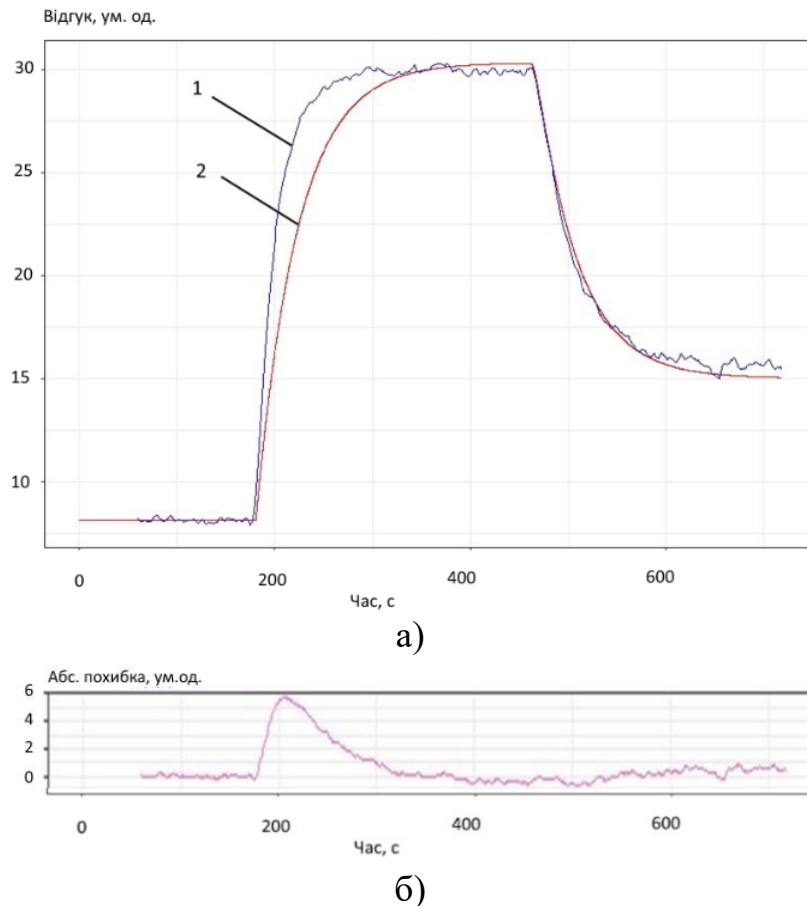


Рис. 21. Порівняння відгуків КФБСС для визначення α -чаконіну (1 – експериментальний відгук; 2 – змодельований відгук системи) (а); абсолютне значення похибки між експериментальним та змодельованим відгуками (б)

На рис. 21 (б) наведено абсолютне значення похибки між експериментальним та змодельованим відгуками КФБСС для вимірювання α -чаконіну, яке не перевищує 5.7 ум. од. При цьому середньоквадратична похибка між експериментальним та змодельованим відгуками КФБСС для вимірювання α -чаконіну становить 1.6 ум. од., що відповідає 5.33 %.

У **додатках** наведено класифікацію та використання КФБСС, доведення умов локальної та глобальної стійкості нових математичних моделей, результати чисельного моделювання неперервної та дискретної динаміки КФБСС, приклад застосування гібридної програми, етапи створення медичних нейромережових експертних КФС, складові частини ієрархічної моделі якісного аналізу компартментних математичних моделей КФС, приклад моделювання в пакеті R, фрагменти комп'ютерних програм, копії свідоцтв на комп'ютерні програми та акти впровадження результатів дисертаційного дослідження.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено важливу науково-прикладну проблему, що полягає у *розвитку математичного моделювання та обчислювальних методів в напрямку створення та дослідження нових компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів.*

Отримано такі наукові та прикладні результати:

1. Проведено порівняльний аналіз існуючих математичних моделей та методів вимірювання КФБСС, розроблено методологію проектування досліджуваних систем з урахуванням усіх властивостей, які повинні бути враховані при вимірюваннях медико-біологічних показників у КФС.

2. Розроблено компартментні математичні моделі КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням, використовуючи запропоновану методологію проектування досліджуваних систем. Це дало змогу врахувати біологічні припущення щодо основних компонент пристрою (колонії антигенів та антитіл, дифузії колоній антигенів між пікселями, константу народжуваності для популяції антигенів, ймовірнісну швидкість зв'язування та нейтралізації антигенів антитілами, стали запізнення імунної відповіді).

3. Розроблено методи обчислювальної математики для вирішення проблем дослідження локальної та глобальної стійкостей, перманентності та екстинкції компартментних математичних моделей КФБСС із використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь для отримання результатів чисельного моделювання досліджуваних математичних моделей КФБСС у вигляді біфуркаційних та фазових діаграм популяцій антигенів відносно антитіл.

4. Запропоновано нові методи організації та оптимізації процесів моделювання КФБСС із використанням гібридного програмування. Використовуючи розроблені методи дослідження стійкості, отримано результати чисельного моделювання нових математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь у вигляді решітчастих зображень антигенів, антитіл, ймовірностей зв'язків антигенів з антитілами, флуоресціюючих пікселів та електричного сигналу з перетворювача.

5. За серіями експериментів та результатами порівняльного аналізу моделей КФБСС з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням встановлено, що у випадку використання прямокутної решітки при величині сталої запізнення в часі $\tau \in [0, 0.22]$ та у випадку використання гексагональної решітки для $\tau \in [0, 0.24]$ розв'язки досліджуваних систем прагнуть до неідентичних ендемічних станів, які є стійкими фокусами. При $\tau = 0.23$ (у випадку прямокутної решітки) та $\tau = 0.25$ (у випадку гексагональної решітки) виникає біфуркація Хопфа й усі подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам для всіх біопікселів. При подальшому збільшенні сталої запізнення τ настає хаотична поведінка КФБСС на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

6. За результатами порівняльного аналізу та серії експериментів для розроблених моделей КФБСС з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням встановлено, що у випадку використання прямокутної решітки при

величині сталої запізнення в часі $r \in [0, 11]$, а у випадку використання гексагональної решітки при $r \in [0, 16]$ розв'язки досліджуваних систем прагнуть до неідентичних ендемічних станів, які є стійкими фокусами. При $r = 12$ (у випадку прямокутної решітки) та $r = 17$ (у випадку гексагональної решітки) виникає біфуркація Хопфа й усі подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам для всіх біопікселів. При подальшому збільшенні сталої запізнення r настає хаотична поведінка КФБСС на основі решітчастих різницевих рівнянь.

7. Розроблено методи обчислювальної математики стосовно вирішення проблем дослідження експоненційної стійкості рекурентних нейромережових моделей для задач КФС медико-біологічних процесів. Аналізуючи постійні швидкості b і c , зроблено висновок, що при $b \in [-0.5, 0.5]$ та $c = 0$ спостерігаються траєкторії, які відповідають стійкому вузлу для всіх пікселів. При значеннях $b = \sqrt{2}$, $c = 0$ відбувається біфуркація Хопфа у вигляді траєкторій стійких граничних циклів прямокутної форми для всіх пікселів. Аналізуючи різні види періодичних атракторів, можна зробити висновок, що дискретні запізнення відповідають прямокутним формам ($b = -2.3$, $c = 0$), тоді як неперервні запізнення відповідають еліпсоподібним формам ($b = 0$, $c = -2.3$).

8. Розроблено алгоритм оптимального керування в моделі КФС та отримано результати чисельного моделювання кількості одноланцюгових ДНК, кількості праймера, кількості одноланцюгових ДНК, які з'єднані з праймером та оптимального значення температури стадії відпалу полімеразно-ланцюгової реакції. Проведено моделювання оптимального значення температури стадії відпалу ПЛР для мінімізації необхідного часу реалізації стадії відпалу з можливістю використання мінімальної кількості праймерів.

9. Розроблено та впроваджено ефективні програмні засоби комп'ютерної реалізації методів математичного моделювання компартментних КФС медико-біологічних процесів, що дало змогу якісного дослідження стійкості КФБСС, що підтверджують апробації у вигляді актів впроваджень та свідоцтв реєстрації авторського права на комп'ютерні програми.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографія

1. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S. Monograph Computation Models of Cyber-physical Systems of Medical and Biological Processes: Qualitative Analysis. Ternopil: Ukrmedknyha. 2019. 202 p.

Статті у наукових фахових виданнях, які індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science

2. Martsenyuk V., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay. *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*: No. 2018 (27). P. 1–31. (Scopus, Web of Science).

3. Martsenyuk V., Andrushchak I., Sverstiuk A., Klos-Witkowska A. On Investigation of Stability and Bifurcation of Neural Network with Discrete and Distributed Delays. In: Saeed K., Homenda W. (eds) *Computer Information Systems and Industrial Management. CISIM 2018. Lecture Notes in Computer Science*. Publisher Name: Springer, Cham. Vol. 11127. P. 300–313. (Scopus).
4. Martsenyuk V.P., Andrushchak I.Ye., Zinko P.M., Sverstiuk A.S. On Application of Latticed Differential Equations with a Delay for Immunosensor Modeling. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2018. Vol. 50 (6). P. 55–65. (Марценюк В.П., Андрущак І.Є., Зинько П.М., Сверстюк А.С. Об использовании решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием для моделирования иммуносенсора. *Международный научно-технический журнал Проблемы управления и информатики*. 2018. № 3. С. 37–45). (Scopus).
5. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Andrushchak I.Ye. Approach to the Study of Global Asymptotic Stability of Lattice Differential Equations with Delay for Modeling of Immunosensors. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 48 (8). P. 58–71. (Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Андрущак І.Є. Подход к исследованию глобальной асимптотической устойчивости решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием для моделирования иммуносенсоров. *Международный научно-технический журнал Проблемы управления и информатики*. 2019. Том 51, № 2. С. 62–74). (Scopus).
6. Martsenyuk V., Sverstiuk A., Gvozdetska I. Using Differential Equations with Time Delay on a Hexagonal Lattice for Modeling Immunosensors. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2019. Vol. 55 (4). P. 625–636. (Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Гвоздецкая І.С. Использование дифференциальных уравнений с запаздыванием на гексагональной решётке для моделирования иммуносенсоров. *Международный научно-технический журнал Кибернетика и системный анализ*. 2019. Том 55, № 4. С. 119–132). (Scopus).
7. Martsenyuk V., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A., Bagrii-Zayats O., Bernas M. On modelling predator-prey cellular automaton with help of lattice differential equations with time dilay. *Advances in biotechnology. 18th International Multidisciplinary Scientific GeoConference SGEM 2018. Nano, bio, green and space technologies for a sustainable, 2th–8th of July, Albena, Bulgaria*. 2018. Vol. 18. P. 407–414. (Scopus).
8. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Klos-Witkowska A., Horkunenko A.B., Rajba S. Vector of Diagnostic Features in the Form of Decomposition Coefficients of Statistical Estimates Using a Cyclic Random Process Model of Cardiosignal. *The 10th IEEE International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications, 18–21 September*. Metz, 2019. Vol. 1. P. 298–303. (Scopus).
9. Марценюк В.П., Сверстюк А.С. Комп'ютерна модель кібер-фізичної імуносенсорної системи з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці. *Науковий журнал Радіoeлектроніка, інформатика, управління*. 2019. № 2 (49). С. 131–139. (Web of Science, Google Scholar, IndexCopernicus).

10. Martsenyuk V., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A. Stability investigation of biosensor model based on lattice difference equations. *Difference Equations and Discrete Dynamical Systems with Applications. Springer Proceedings in Mathematics and Statistics*. 24th ICDEA, Dresden, Germany. 2020. Vol. 312. P. 297–322. (Scopus).
11. Nakonechnyi O., Martsenyuk V., Sverstiuk A. On Application of Kertesz Method for Exponential Estimation of Neural Network Model with Discrete Delays. In: *Zawiślak S., Rysiński J. (eds) Engineer of the XXI Century. Mechanisms and Machine Science. Springer, Cham. Projekt interdyscyplinarny projektem XXI wieku*. 2020. Vol. 70. P. 165–176. (Scopus, Web of Science).

Статті у наукових фахових виданнях

12. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Гвоздецька І.С. Задача оптимального керування стадією елонгації полімеразно-ланцюгової реакції. *Системні дослідження та інформаційні технології*. 2015. № 4. С. 75–82. (Google Scholar, IndexCopernicus).
13. Марценюк В.П., Сверстюк А.С. Числовий аналіз моделі імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. *Наукові праці: науково-методичний журнал Комп'ютерні технології. Миколаїв: Вид-во ЧНУ ім. П. Могили*. 2017. Вип. 296. Т. 308. С. 116–124. (Index Copernicus, Google Scholar).
14. Марценюк В.П., Сверстюк А.С. Модель імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. *Штучний інтелект*. 2018. № 1. С. 42–47. (Google Scholar).
15. Sverstiuk A. Cyber-physical model of the immunosensor system in a rectangular lattice with the use of lattice difference equations of population dynamics. *Scientific Journal of TNTU*. 2018. Vol. 92. № 4. P. 112–125. (Google Scholar, IndexCopernicus).
16. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Козодій Н.В. Про підходи щодо математичного моделювання біосенсорних та імуносенсорних динамічних систем. *Штучний інтелект*. 2018. № 2. С. 94–102. (Google Scholar).
17. Martsenyuk V., Sverstiuk A., Andrushchak I., Klos-Witkowska A. Immunosensor Model on the Basis of Lattice Dynamic System. *Selected papers XXXII International conference Problems of decision making under uncertainties (PDMU–2018), (August 27–31), Prague, Czech Republic*. 2018. P. 54–63. (Proceedings).
18. Сверстюк А.С. Модель імуносенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці. *Штучний інтелект*. 2018. № 3. С. 125–134. (Google Scholar).
19. Сверстюк А.С. Дослідження персистентності моделі імуносенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці. *Наукові праці: науково-методичний журнал Комп'ютерні технології. Миколаїв: Вид-во ЧНУ ім. П. Могили*, 2018. Вип. 308. Т. 320. С. 12–18. (Index Copernicus, Google Scholar).
20. Сверстюк А.С. Використання пакету R de Solve для математичного моделювання динамічних процесів в кібер-фізичних імуносенсорних системах. *Штучний інтелект*. 2018. № 4. С. 73–84. (Google Scholar).
21. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Андрушак І.Є. Математичне моделювання біосенсорних та імуносенсорних інформаційних систем. *Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво. Луцьк*. 2018. № 6. С. 110–120. (Google Scholar).

22. Sverstiuk A. Numerical algorithm for optimal control development for annealing stage of polymerase chain Reaction. *Scientific Journal of TNTU*. 2019. Vol. 93. No 1. P. 147–160. (Google Scholar, Index Copernicus).
23. Martsenyuk V., Sverstiuk A. Cyber-physical model of the immunosensor system at the hexagonal lattice with the use of difference equations of the population dynamics. *Innovative Technologies and Scientific Solutions for Industries*. 2019. № 1. P. 75–83. (Google Scholar).
24. Марценюк В.П., Сверстюк А.С. Про модель кібер-фізичної системи з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь. *Захист інформації*. 2019. Т. 21. № 1. С. 5–12. (Index Copernicus).
25. Сверстюк А.С. Чисельний аналіз стійкості кібер-фізичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь. *Електронне моделювання*. 2019. № 1. С. 105–118. (Index Copernicus, Google Scholar).
26. Сверстюк А.С. Дослідження глобальної привабливості розв'язків та стійкості моделі імуносенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці. *Innovative biosystems and bioengineering*. 2019. № 1. С. 17–26. (Google Scholar, Polska Bibliografia Naukowa).
27. Сверстюк А.С. Кіберфізичні біосенсорні та імуносенсорні системи. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*. Хмельницький. 2019. № 1. С. 145–154. (Index Copernicus, Google Scholar).
28. Сверстюк А.С. Математичне моделювання кібер-фізичних біосенсорних та імуносенсорних систем. *Науковий журнал Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво*. Луцьк. 2019. № 1 (34). С. 5–18. (Google Scholar).
29. Сверстюк А.С. Моделювання кібер-фізичної імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. *Сенсорна електроніка та мікросистемні технології*. 2019. № 2. С. 53–65. (Index Copernicus, Google Scholar).
30. Sverstiuk A. Numerical simulation of electric signal in a cyber-physic immunosensor system in a rectangle lattice in a package R. *Scientific Journal of TNTU*. 2019. Vol. 94. No 2. P. 96–103. (Index Copernicus, Google Scholar).
31. Марценюк В.П., Сверстюк А.С. Експоненціальна оцінка для рекурентної нейронної мережі з дискретним запізненням. *Системні дослідження та інформаційні технології*. 2019. № 2. С. 83–93. (IndexCopernicus, Google Scholar).
32. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Козодій Н.В., Давиденко Є.О. Дослідження фазових площин моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням в пакеті R. *Вісник Черкаського державного технологічного університету*. 2019. № 2. С. 37–47. (Index Copernicus).
33. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Багрій-Заяць О.А., Горкуненко А.Б., Остафійчук Д.І. Огляд кібер-фізичних систем. *Науковий журнал Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво*. Луцьк. 2019. № 2 (35). С. 152–160. (Google Scholar).
34. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Багрій-Заяць О.А., Козодій Н.В. Математичні моделі біосенсорів та імуносенсорів. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*. Хмельницький. 2019. № 2. С. 174–182. (Index Copernicus, Google Scholar).

35. Sverstiuk A. Comparative analysis of results of numerical simulation of cyber-physical biosensor systems on the basis of lattice differential equations. *Scientific Journal of TNTU*. 2019. Vol. 95. No 3. P. 75–87. (Index Copernicus, Google Scholar).
36. Сверстюк А.С., Багрій-Заяць О.А., Горкуненко А.Б., Майхрук З.В., Гайда В.Я. Кібер-фізичні системи для визначення рівня глюкози. *Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво*. Луцьк. 2019. № 3 (36). С. 69–76. (Google Scholar).
37. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Козодій Н.В., Кравчик Ю.В. Використання пакету R для комп'ютерного моделювання контактів антигенів з антитілами в кіберфізичних імуносенсорних системах на прямокутній решітці. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*. Хмельницький. 2019. № 4. С. 97–105. (Index Copernicus, Google Scholar).
38. Martsenyuk V., Sverstiuk A., Dzyadevych S. Identification of parameters and investigation of stability of the mathematical model of biosensor for measuring α -chalconine. *Scientific Journal of TNTU*. 2019. Vol. 96. № 4. P. 101–111. (Google Scholar, IndexCopernicus).
39. Kłos-Witkowska A., Martsenyuk V., Sverstiuk A. Badania stabilności w czasie i pod wpływem pola elektromagnetycznego rozтворов komponentu sieciującego warstw receptorowych biosensorów. *Pomiary Automatyka Robotyka*. 2019. Vol. 4. P. 71–76. (Google Scholar, IndexCopernicus).
40. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Козодій Н.В., Дзядевич С.В. Функціональні особливості біосенсорів та їх моделювання. *Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво*. 2019. № 4 (37). С. 81–88. (Google Scholar).
41. Сверстюк А.С., Багрій-Заяць О.А., Горкуненко А.Б., Майхрук З.В., Мойсеєнко О.В. Розробка кіберфізичних біосенсорних систем для медико-біологічних досліджень. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2019. № 5. С. 252–257. (Index Copernicus, Google Scholar).
42. Сверстюк А.С., Горкуненко А.Б. Нейромережеві експертні системи для діагностики та прогнозування стану серцево-судинної системи. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2014. № 4. С. 102–108. (Index Copernicus, Google Scholar).
43. Лупенко С.А., Вакуленко Д.В., Сверстюк А.С., Горкуненко А.Б., Оробчук О.Р. Інтегроване онтоорієнтоване інформаційно-аналітичне середовище наукових досліджень, професійної цілительської діяльності та електронного навчання китайської образної медицини. *Вісник Інформаційні системи та мережі Національного університету Львівська політехніка*. 2017. № 872. С. 10–19. (Index Copernicus, Google Scholar).
44. Вакуленко Д.В., Кравець Н.О., Сверстюк А.С., Семенець А.В., Климук Н.Я., Кучвара О.М. Побудова кореляційного портрету при захворюваннях серцево-судинної системи. *Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах*. 2017. № 2. С. 154–158. (Index Copernicus, Google Scholar).
45. Сверстюк А.С., Вакуленко Д.В., Кучвара О.М. Підхід до застосування відкритих ресурсів біосигналів PHYSIONET для проведення розрахунку показників спектрального аналізу електрокардіограм. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2018. № 6. С. 165–170. (Index Copernicus, Google Scholar).

46. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Козодій Н.В., Шмигер Г.П. Застосування пакету R для чисельного моделювання решітчастих зображень флуоресціюючих пікселів в кіберфізичних імуносенсорних системах. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2019. № 6. С. 84–91. (Index Copernicus, Google Scholar).
47. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Klos-Witkowska A., Bagriy-Zayats O.A. Numerical Simulation of Cyber-physical Biosensor Systems on the Basis of Lattice Difference Equations. *Advances in Cyber-physical Systems*. 2019. Vol. 4. No. 2. P. 55–70. (Index Copernicus, Google Scholar).

Публікації у наукових виданнях

48. Martsenyuk V.P., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A.S. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks. *Medical informatics and engineering*. 2018. № 1 (41). P. 13–19. (Index Copernicus, Google Scholar).
49. Martsenyuk V.P., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A.S., Bihunyak T.V. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors. *Medical informatics and engineering*. 2018. № 2 (42). P. 28–36. (Index Copernicus, Google Scholar).
50. Марценюк В.П., Франчук В.В., Сверстюк А.С., Франчук О.В. Використання технології Data Mining для з'ясування судово-медичних експертних особливостей неналежної медичної допомоги. *Медична інформатика та інженерія*. 2018. № 3 (43). С. 28–35. (Index Copernicus, Google Scholar).
51. Бігуняк Т.В., Сверстюк А.С., Бігуняк К.О. Деякі аспекти використання імуносенсорів у медицині. *Медичний форум*. 2018. № 14 (14). С. 8–11.
52. Марценюк В.П., Мочульська О.М., Боярчук О.Р., Павлишин Г.А., Сверстюк А.С., Завіднюк Ю.В., Бондарчук В.І. Перспективи розробки і застосування біосенсорів та імуносенсорів з діагностичною метою в клінічній медицині. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 1 (94). С. 15–22. (Google Scholar).
53. Марценюк В.П., Качур І.В., Сверстюк А.С., Бондарчук В.І., Завіднюк Ю.В., Коваль В.Б., Мочульська О.М. Моніторинг стану здоров'я за функціональними показниками за допомогою сенсорів у реабілітаційній медицині: систематичний огляд. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 2 (95). С. 5–12. (Google Scholar).
54. Марценюк В.П., Жулкевич І.В., Сверстюк А.С., Мельник Н.А., Козодій Н.В., Березовська І.Б. Використання біосенсорів для моніторингу навколишнього середовища. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. Тернопіль*, 2019. № 3. С. 107–114. (Google Scholar).
55. Сверстюк А.С. Огляд поліграфів та методів обробки психофізіологічної інформації. *Медична інформатика та інженерія*. 2011. № 2. С. 44–48. (Index Copernicus, Google Scholar).
56. Сверстюк А.С., Бігуняк Т.В., Перевізник Б.О. Огляд методів та моделей полімеразно-ланцюгової реакції. *Медична інформатика та інженерія*. 2014. № 3, С. 97–100. (Index Copernicus, Google Scholar).
57. Сверстюк А.С., Кравець Н.О., Вакуленко Д.В. Підхід до застосування сервісу WOLFRAM|ALPHA для математичного моделювання в медицині та фармації на прикладі розв'язання задач фармакокінетики. *Медична інформатика та інженерія*. 2015. № 1. С. 47–51. (Index Copernicus, Google Scholar).

58. Сверстюк А.С., Кравець Н.О., Касянюк В.П. Програмний комплекс для обробки синхронно зареєстрованих біосигналів в поліграфах. *Медична інформатика*. 2015. № 2. С. 102–108. (Index Copernicus, Google Scholar).
59. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Кучвара О.М. Задача оптимального керування стадією відпалу полімеразно-ланцюгової реакції. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2015. № 12. С. 47–51.
60. Вакуленко Д.В., Вакуленко Л.О., Кравець Н.О., Кутакова О.В., Сверстюк А.С., Лесів В.В. Застосування кореляційного портрету в диференційній діагностиці захворювань серцево-судинної, легеневої та нервової системи. *Медична інформатика та інженерія*. 2017. № 2. С. 4–8. (Index Copernicus, Google Scholar).
61. Вадзюк С.Н., Вакуленко Д.В., Кравець Н.О., Сверстюк А.С., Семенець А.В., Климук Н.Я., Кучвара О.М. Підхід до застосування відкритих ресурсів біосигналів Physionet для проведення розрахунку показників варіабельності серцевого ритму за даними ЕКГ (часовий аналіз) в навчанні студентів-медиків. *Медична інформатика та інженерія*. 2017. № 3. С. 47–52. (Index Copernicus, Google Scholar).
62. Марценюк В.П., Лупенко С.А., Сверстюк А.С., Павлишин А.В. Методології організації клінічних випробувань ефективності та безпечності китайської образної медицини в контексті доказової медицини. *Медична інформатика та інженерія*. 2018. № 2 (42). С. 52–61. (Index Copernicus, Google Scholar).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

63. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Klos-Witkowska A., Kozodii N.V., Bagriy-Zayats O.A., Zubenko I.R. Numerical Analysis of Results Simulation of Cyber-physical Biosensor Systems. *In 1st International Workshop Informatio-Communication Technologies&Embedded Systems. 14–15 November. Mykolaiv, 2019. Vol. 1. P. 149–164.* (Scopus).
64. Martsenyuk V.P., Karpinski M.P., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A.S. Stability investigation of biosensor model based on lattice difference equations. *Book of Abstracts. Conference ICDEA-2018. Technical University of Dresden, 21–25 May. Dresden, Germany, 2018. P. 10.*
65. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Milyan N.V. On stability investigation of population dynamics model based on lattice differential equations. *Proceedings of International Conference “Dynamical System Modeling and Stability Investigations” (DSMSI–2019), 22–24 May 2019. – Kiev, Ukraine, 2019. P. 65–67.*
66. Березовська І.Б., Сверстюк А.С., Климук Н.Я., Кучвара О.М., Вакуленко Л.О. Застосування методів часового аналізу при діагностиці серцево-судинної системи. *Матеріали II Міжнародної науково-практичної Інтернет конференції з нагоди святкування 30-річчя кафедри інформатики та методики її навчання, 8–9 листопада 2018 року. Тернопіль, 2018. С. 153–156.*
67. Сверстюк А.С. Оптимальне керування стадією елонгації полімеразно-ланцюгової реакції. *VI Міжнародна наукова конференція Сучасні проблеми математичного моделювання, прогнозування та оптимізації, 4–5 квітня 2014 р.: матеріали конф. Кам'янець-Подільськ. 2014. С. 141–143.*

68. Сверстюк А.С. Чисельне обчислення оптимального керування стадії відпалу полімеразно-ланцюгової реакції. *Тези II-го з'їзду з міжнародною участю «Медицина та біологічна інформатика і кібернетика». Медицина інформатика та інженерія.* 2015. № 4. С. 109.
69. Сверстюк А.С., Творко М.В. Програмний комплекс для обробки синхронно зареєстрованих біосигналів в поліграфах. *Матеріали XIX наукової конференції Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя. 18–19 травня 2016 року, Тернопіль.* 2016. С. 118–121.
70. Семенець А.В., Вакуленко Д.В., Сверстюк А.С., Кравець Н.О., Климук Н.Я., Кучвара О.М. Застосування програмного середовища VENSIM в задачах моделювання процесів фармакокінетики. *Збірник матеріалів VI науково-практичної конференції з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів 10–11 листопада, Тернопіль, 2016 р.: матеріали конф. Тернопіль, 2016.* С. 190–191.
71. Sverstyuk A. On direct method for the constructing the optimal controller for annealing stage of polymerase chain reaction. *Projekt interdyscyplinary projektem XXI wieku.* 2017. T. 2. P. 317–328.
72. Сверстюк А.С., Горкуненко А.Б., Гвоздецька І.С. Розробка сценарію віртуальної програми термоциклююча система Rotor–Gene 6000 для проведення полімеразно–ланцюгової реакції. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Нові підходи до викладання медичної фізики (присвяченої 60-річчю ТДМУ та 230-річчю відкриття Луїджі Гальвані)» 20–21 червня, Тернопіль, 2017 р. : матеріали конф. Тернопіль.* 2017. С. 41–45.
73. Сверстюк А.С., Кравець Н.О., Климук Н.Я., Кучвара О.М. Розробка віртуальної програми «Телемедичні системи». *Всеукраїнська науково-методична відео конференція Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018 25–26 квітня: матеріали конф. Запоріжжя.* 2018. С. 64.
74. Martsenyuk V., Sverstiuk A., Andrushchak I. Stability investigation of immunosensor model based on lattice differential equations with delay. *XXXI International conference Problems of decision making under uncertainties (PDMU–2018), (July 3–9), Abstracts, Lankaran–Baku, Republic of Azerbaijan,* 2018. P. 93–94.
75. Martsenyuk V., Sverstiuk A., Andrushchak I. Immunosensor model based on lattice difference equations. *XXXII International conference Problems of decision making under uncertainties (PDMU–2018), (August 27–31), Abstracts, Prague, Czech Republic.* 2018. P. 87–88.
76. Sverstiuk A.S., Shevchuk O.O., Marchuk O.M., Martsenyuk V.P. On metrological aspects of measurement on the basis of PCR. *XIII International Scientific Conference Coordinate Measuring Technique Bielsko-Biala, 11th – 13th of April.* 2018. P. 49.
77. Martsenyuk V.P., Andrushchak I.Ye., Sverstiuk A.S., Milyan N.V. Architecture of the decision-making system in medical systems research. *XXXIV International conference Problems of decision making under uncertainties (PDMU–2019), (September 23–27), Abstracts, Lviv, Ukraine.* 2019. P. 63–64.
78. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Литвиненко Я.В., Козодій Н.В. Математичне моделювання біосенсорних та імуносенсорних систем. *Матеріали IV Міжнародної науково–технічної конференції «Теоретичні та прикладні аспекти радіотехніки,*

приладобудування і комп'ютерних технологій присвячена 80-ти річчю з дня народження професора Я.І. Проця» 20–21 червня: Тернопіль. 2019. С. 37–40.

79. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Щербатий М.В., Козодій Н.В. Використання пакету R для дослідження біфуркаційних діаграм в кіберфізичних біосенсорних системах. *Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції Інформаційні технології в освіті, техніці, промисловості 10–11 жовтня 2019 р.*: Івано-Франківськ. 2019. С. 218–221.

80. Сверстюк А.С. Кіберфізична імуносенсорна система на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. *XXI наукова конференція Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя 16–17 травня: матеріали конф.* Тернопіль, 2019. С. 91.

81. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Козодій Н.В. Використання пакету R для чисельного моделювання кіберфізичних імуносенсорних систем. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції Цифрові інформаційно-комунікаційні технології в освіті: досвід і виклики Національного університету Острозька академія 15–16 жовтня 2019 р.*: Остріг, 2019. С. 7–11.

82. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Козодій Н.В., Киричок О.М., Сверстюк В.В. Імуносенсорна система на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції довкілля і здоров'я 25–26 квітня*: Тернопіль. 2019. С. 74–75.

83. Вакуленко Д., Сверстюк А., Семенець А., Кравчик Ю. Аналіз фрактальної розмірності реоенцефалограм та електрокардіограм при шийному остеохондрозі. *Матеріали XXI наукової конференції ТНТУ ім. І. Пулюя, 16–17 травня 2019 року. Т.: ТНТУ*, 2019. С. 83–84.

84. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Дзядевич С.В., Паничев В.О., Климук Н.Я., Кравець Н.О. Дослідження неперервної динаміки кіберфізичної системи для контролю якості продуктів харчування. *Збірник тез доповідей V Міжнародної науково-технічної конференції Стан і перспективи харчової науки та промисловості Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя, 10–11 жовтня 2019 р.*: Тернопіль, 2019. С. 21–23.

85. Марценюк В.П., Андрущак І.Є., Сверстюк А.С., Багрій-Заяць О.А., Кучвара О.М., Гандзюк Н.М., Майхрук З.В., Сарабун Р.О. Проблеми системного аналізу і прийняття рішень в медико-біологічних дослідженнях. *Глушковські читання: Матеріали конференції до 90-річчя з Дня народження академіка В.М. Глушкова, 10–11 вересня 2013 р.* Київ. С. 151–154.

86. Сверстюк А.С., Бігуняк Т.В., Марценюк В.П. Використання імуносенсорів для діагностики онкологічних захворювань. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології, 20–21 вересня, 2018 р.*: мат. конф. Тернопіль, 2018. С. 112–113.

87. Сверстюк А.С., Марценюк В.П., Козодій Н.В. Математична модель біосенсора для вимірювання рівня глюкози. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Штучний інтелект та інтелектуальні системи (AIIIS'2018)», 18–19 жовтня, 2018 р.*: матеріали конф. Київ, 2018. С. 98–101.

88. Вакуленко Д.В., Вакуленко Л.О., Семенець А.В., Кравець Н.О., Сверстюк А.С. Використання відкритих баз даних для проведення наукових

досліджень за допомогою програмного середовища аналізу біосигналів. *Підсумкова LIX науково-практична конференція Здобутки клінічної та експериментальної медицини 15 червня 2016 р. : матеріали конф.* Тернопіль. 2016. С. 223–225.

89. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Дзядевич С.В., Семенець А.В., Паляниця Ю.Б., Сидоров О.П. Математична модель імуносенсорів для моніторингу навколишнього середовища. *Матеріали Першого міжнародного україно-німецького симпозіуму Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку 25–26 вересня 2019 р.* Тернопіль, 2019. С. 7–10.

90. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Дорош Н.В., Семенець А.В., Кучвара О.М., Паляниця Ю.Б., Кравець Н.О., Климук Н.Я. Розробка математичної моделі кіберфізичної біосенсорної системи для фізичної реабілітації. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги, 10–11 жовтня 2019 р.* Тернопіль, 2019. С. 116–119.

91. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Семенець А.В., Андрущак І.Є., Кучвара О.М., Паляниця Ю.Б., Багрій-Заяць О.А., Горкуненко А.Б. Математична модель кіберфізичної біосенсорної системи для клініко-лабораторної діагностики. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень, 10–11 жовтня 2019 р.* Тернопіль, 2019. С. 116–119.

Публікації, які додатково відображають результати дисертації

92. Свідоцтво № 57924 Україна. Комп'ютерна програма “Флуориметр” / Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Горкуненко А.Б., Чернецький Д.В., Федішин Н.Є., Логін Т.І.; заявл. 25.11.2014; опубл. 29.12.2014.

93. Свідоцтво № 57928 Україна. Комп'ютерна програма “Основи магнітотерапії” / Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Горкуненко А.Б., Чернецький Д.В., Федішин Н.Є., Логін Т.І.; заявл. 25.11.2014; опубл. 29.12.2014.

94. Свідоцтво № 65579 Україна. Комп'ютерна програма “Телемедичні системи” / Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Чернецький Д.В., Федішин Н.Є., Логін Т.І.; заявл. 27.11.17; опубл. 29.12.2017.

95. Свідоцтво № 86331 Україна. Комп'ютерна програма “Полімеразно-ланцюгова реакція” / Марчук О.М., Сверстюк А.С., Логін Т.І., Бігуняк Т.В., Шкільна М.І.; заявл. 30.01.2019; опубл. 26.02.2019.

96. Свідоцтво № 89213 Україна. Комп'ютерна програма “Комп'ютерне моделювання контактів антигенів з антитілами в кіберфізичних імуносенсорних системах на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

97. Свідоцтво № 89214 Україна. Комп'ютерна програма “Комп'ютерне моделювання контактів антигенів з антитілами в кіберфізичних імуносенсорних системах на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

98. Свідоцтво № 89215 Україна. Комп'ютерна програма “Чисельне моделювання решітчастих зображень флуоресціюючих пікселів в кіберфізичних імуносенсорних системах на гексагональній решітці з використанням

диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

99. Свідоцтво № 89216 Україна. Комп’ютерна програма “Чисельне моделювання решітчастих зображень флуоресціюючих пікселів в кіберфізичних імуносенсорних системах на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

100. Свідоцтво № 89217 Україна. Комп’ютерна програма “Чисельний аналіз електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів в імуносенсорі на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

101. Свідоцтво № 89218 Україна. Комп’ютерна програма “Чисельний аналіз електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів в імуносенсорі на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

102. Свідоцтво № 89219 Україна. Комп’ютерна програма “Дослідження фазових площин моделі імуносенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

103. Свідоцтво № 89220 Україна. Комп’ютерна програма “Дослідження фазових площин моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

104. Свідоцтво № 89221 Україна. Комп’ютерна програма “Дослідження біфуркаційних діаграм в імуносенсорі на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

105. Свідоцтво № 89222 Україна. Комп’ютерна програма “Дослідження біфуркаційних діаграм в імуносенсорі на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням” / Сверстюк А.С.; заявл. 7.05.2019; опубл. 03.06.2019.

106. Марценюк В.П., Дідух В.Д., Ладика Р.Б., Сверстюк А.С., Андрущак І.Є., Чернецький Д.В. Медична та біологічна фізика. *Навчальний посібник*. Тернопіль: Укрмедкнига. 2012. С. 304.

107. Литвиненко Я.В., Лупенко С.А., Щербак Л.М., Сверстюк А.С. Основи метрології та вимірювальної техніки. *Навчальний посібник*. Тернопіль: Видавництво ТНТУ. 2016. С. 232.

108. Франчук В.В., Боднар Я.Я., Сверстюк А.С. Використання методу індукції дерев рішень для судово-медичної експертної оцінки дефектів медичної допомоги у лікувально-діагностичній сфері. Інформаційний лист МОЗ України № 37–2019.

109. Патент “Спосіб кіберфізичного моделювання сенсорного масиву”: пат. № u201901590 Україна. (Н.В. Мілян, В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк, А. Клос-Вітковська); заявл. 18.02.2019; опубл. 15.12.2019, Бюл. № 6.

АНОТАЦІЯ

Сверстюк А. С. Моделі та методи компартментного математичного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 01.05.02 – «Математичне моделювання та обчислювальні методи». – Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя, Тернопіль, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню проблеми розвитку математичного моделювання та обчислювальних методів у напрямку створення та дослідження нових компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Розроблено компартментні математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках. Запропоновано методи обчислювальної математики для дослідження перманентності, екстинкції та стійкості компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Розроблено нові методи моделювання кіберфізичних біосенсорних систем з використанням гібридного програмування та інтерпретацією результатів моделювання у вигляді зображення фазових площин, решітчастих портретів та електричних сигналів. Запропоновано методи дослідження експоненційної стійкості рекурентних нейромережових моделей для кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Розроблено алгоритм оптимального керування в моделі кіберфізичної системи лабораторної діагностики на основі полімеразно-ланцюгової реакції. Програмно реалізовані методи дослідження стійкості кіберфізичних систем медико-біологічних процесів.

Ключові слова: кіберфізична система, медико-біологічні процеси, математичне моделювання, решітчасті диференціальні рівняння, решітчасті різницеві рівняння, рекурентна нейромережа із запізненням, нелінійна динаміка, дослідження стійкості, комп'ютерне моделювання

АННОТАЦИЯ

Сверстюк А. С. Модели и методы компартментного математического моделирования киберфизических систем медико-биологических процессов. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 01.05.02 – «Математическое моделирование и вычислительные методы». – Тернопольский национальный технический университет имени Ивана Пулюя, Тернополь, 2020.

Диссертация посвящена решению проблемы развития математического моделирования и вычислительных методов в направлении создания и исследования новых компартментных математических моделей киберфизических систем медико-биологических процессов. Разработаны компартментные математические модели киберфизических систем медико-биологических процессов с использованием решётчатых дифференциальных и разностных уравнений с запаздыванием на

прямоугольной и гексагональной решётках. Предложенные методы вычислительной математики для исследования перманентности, экстинкции и устойчивости компартментных математических моделей киберфизических систем медико-биологических процессов. Разработаны новые методы моделирования киберфизических биосенсорных систем с использованием гибридного программирования и интерпретацией результатов моделирования в виде изображения фазовых плоскостей, решётчатых портретов и электрических сигналов. Предложенные методы исследования экспоненциальной устойчивости рекуррентных нейросетевых моделей для киберфизических систем медико-биологических процессов. Разработан алгоритм оптимального управления в модели киберфизической системы лабораторной диагностики на основе полимеразно-цепной реакции. Программно реализованы методы исследования устойчивости киберфизических систем медико-биологических процессов.

Ключевые слова: киберфизическая система, медико-биологические процессы, математическое моделирование, решётчатые дифференциальные уравнения, решётчатые разностные уравнения, рекуррентная нейросеть с запаздыванием, нелинейная динамика, исследования устойчивости, компьютерное моделирование.

ABSTRACT

Sverstiuk A. S. Models and methods of compartmental mathematical modelling of cyber-physical systems of medical and biological processes. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for obtaining a scientific degree of Doctor of Engineering (Doctor of Philosophy) in specialty 01.05.02 – “Mathematical modelling and computational methods” (in technical sciences). – Ternopil Ivan Pulyk National Technical University, Ternopil, 2020.

The dissertation is devoted to the solution of the problem of development of mathematical modelling and computational methods in the direction of creation and investigation of new compartmental mathematical models of cyber-physical systems of medical and biological processes. A methodology for designing cyber-physical biosensor systems used for automated monitoring of biomedical processes has been developed. On the basis of the suggested methodology, compartmental mathematical models of cyber-physical systems of medical and biological processes have been developed using lattice differential and difference equations with delay on rectangular and hexagonal lattices. The developed compartmental mathematical models take into account all the properties that are characteristic of lattice cyber-physical systems of medical and biological processes. Taking into account the lattice structure, the research has been carried out by the use of appropriate interactions between pixels of rectangular and hexagonal lattices, spatial operators and coordinations of biopixels. Methods of computational mathematics have been developed for solving problems of studying the permanence, extinction and stability of compartmental mathematical models of cyber-physical systems of medical and biological processes by using lattice differential and difference equations with delay on rectangular and hexagonal lattices. The basic numbers of reproduction have been suggested as a tool for studying the stability of compartmental lattice-type mathematical

models. The conditions of stability, stability state without antibodies, stability state without antigens and antibodies, identical and non-identical endemic stability state have been investigated. The study of local and global asymptotic stability has presented qualitative and quantitative results of numerical simulation of cyber-physical systems of medical and biological processes. The numerical simulation results show that the time delay has the greatest influence on the stability of the developed mathematical models of cyber-physical biosensor systems on rectangular and hexagonal lattices using lattice differential and difference equations with delay. New methods of organizing and optimizing the processes of simulation of cyber-physical biosensor systems using hybrid programming and interpretation of simulation results in the form of phase planes, lattice portraits have been developed. A mathematical model of dynamic logic for the systems under study has been developed by using the basic terms of the hybrid programming language. The results of numerical simulation of the developed cyber-physical biosensor system have been presented in the form of electrical signals from transducers characterizing the number of fluorescent pixels. Methods of computational mathematics have been worked out to solve the problems of exponential stability research of recurrent neural network models for cyber-physical systems of medical and biological processes. The algorithm of optimal control in the model of cyber-physical system of laboratory diagnostics based on polymerase-chain reaction has been developed. Using the obtained results, it is possible to control the temperature to minimize the required time of implementation of the annealing stage with the possibility of using a minimum amount of primer. The practical significance of the results of the dissertation research consists in the fact that, on the basis of the developed compartmental mathematical models of cyber-physical systems of medical and biological processes, the study of stability on rectangular and hexagonal lattices with the use of lattice differential and difference equations, it has been established that the constant delay is the most important parameter that affects the stability of the systems under study. A software complex has been developed to study the stability of cyber-physical systems of medical-biological processes, consisting of a block of identification and input of the parameters of the studied models, a software module for investigation of continuous dynamics, the block of modelling of the lattice images of antigens and antibodies, the block of obtaining the lattice images of connections of antigens with antibodies, the module of the study of discrete dynamics on the stability of the cyber-physical biosensor system and the visualization unit. The developed software complex and the obtained practical results are suitable for use in the design of modern cyber-physical systems of medical and biological processes with ensuring their stability during storage and use.

Key words: cyber-physical system, medical and biological processes, mathematical modelling, lattice differential equations, lattice difference equations, recurrent neural network with delay, method of Lyapunov functions, nonlinear dynamics, deterministic chaos, stability studies, computer modelling.

[illegible]

[illegible]

Підписано до друку 07.08.2020. Формат 60×84/16. Гарнітура Times.
Друк офсетний. Папір офсетний № 1. Ум. друк. арк. 1,9.
Наклад 100. Зам. № 130.

Видавництво «Укрмедкнига»
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського,
майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна