

Марценюк В.П., Сверстюк А.С.

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

Наукова монографія

Видавництво «Магнолія - 2006»
Львів 2020

Відтворення цієї книги або будь-якої її частини заборонено без письмової згоди видавництва. Будь-які спроби порушення авторських прав будуть переслідуватися у судовому порядку.

Рецензенти:

Власюк А. П. – завідувач кафедри економіко-математичного моделювання та інформаційних технологій Національного університету «Острозька академія», доктор технічних наук, професор, академік Академії наук вищої школи України, м. Остріг, МОН України

Сафоник А. П. – професор кафедри автоматизації, електротехнічних та комп'ютерно-інтегрованих технологій Національного університету водного господарства та природокористування, доктор технічних наук, професор, член-кореспондент Інженерної академії України, м. Рівне, МОН України

Рекомендовано Вченою радою

Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя
(Протокол №12 від 22 грудня 2020р.)

Марценюк В.П., Сверстюк А.С.

Математичні моделі та методи компартментного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів / В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк– Львів: Видавництво «Магнолія - 2006», 2020. – 400 с.

Монографію присвячено вирішенню важливого науково-прикладного завдання розвитку математичного моделювання та обчислювальних методів у напрямку створення й дослідження нових компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. В монографії розроблено компартментні математичні моделі та методи дослідження кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках. Отримано результати якісного аналізу кіберфізичних систем 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. Запропоновано непрямий метод дослідження експоненціальної стійкості рекурентних нейромережових моделей, а також алгоритм оптимального керування в моделі кіберфізичних систем лабораторної діагностики на основі полімеразно-ланцюгової реакції. Розроблено програмні засоби комп'ютерної реалізації методів математичного моделювання компартментних кіберфізичних систем медико-біологічних процесів для проведення серії експериментів по дослідженню їх стійкості.

ISBN 5-211-05310-9

© Марценюк В.П., Сверстюк А.С. 2020
© «Магнолія 2006», 2020

ЗМІСТ

Перелік основних умовних позначень, символів і скорочень	12
Вступ	15
Розділ 1. Аналітичний огляд кіберфізичних систем медико-біологічних процесів та їх математичних моделей	20
1.1. Огляд практичних задач, пов'язаних із застосуванням кіберфізичних систем медико-біологічних процесів	20
1.1.1. Портативні кіберфізичні системи медико-біологічних процесів	21
1.1.2. Кіберфізичні біосенсорні системи для комплексного моніторингу біохімічних показників	22
1.1.3. Кіберфізичні біосенсорні системи для моніторингу прийому лікарських препаратів	24
1.1.4. Кіберфізичні системи медико-біологічних процесів для моніторингу рівня глюкози	24
1.1.5. Селективні елементи кіберфізичних систем медико-біологічних досліджень	29
1.2. Задача проектування та технічні характеристики кіберфізичних систем медико-біологічних процесів	33
1.3. Математичні моделі біосенсорів у кіберфізичних системах медико-біологічних процесів	38
1.3.1. Статичні математичні моделі біосенсорів у кіберфізичних системах медико-біологічних процесів	38
1.3.1.1. Модель оптичного біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу	38
1.3.1.2. Багатошарова модель оптичного біосенсора	40
1.3.2. Динамічні математичні моделі біосенсорів на основі звичайних диференціальних рівнянь	42
1.3.2.1. Модель біосенсора першого порядку	42
1.3.2.2. Динамічна модель біосенсора другого порядку	44
1.3.3. Динамічні моделі біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних	45
1.3.3.1. Модель біосенсора на основі рівнянь реакції-дифузії	45
1.3.3.2. Моделі біосенсорів, які використовують кінетику Міхаеліса-Ментена	46
1.3.3.3. Математична модель електрохімічного біосенсора	48
1.3.3.4. Модель біосенсора для визначення рівня глюкози	51
1.3.3.5. Модель для оптимізації розроблення біосенсорних кіберфізичних систем	52
1.3.3.6. Модель біосенсора в циліндричних координатах	53

1.4. Математична модель решітчастої динамічної системи в медико-біологічних дослідженнях	54
1.5. Математична модель Г.І. Марчука та використання її в кіберфізичних системах медико-біологічних процесів	56
1.6. Властивості, які повинні мати компартментні математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів	58
1.7. Висновки до першого розділу	62
Розділ 2. Розробка компартментних математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем	64
2.1. Математичне моделювання медико-біологічних процесів	64
2.2. Математична модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	66
2.3. Математична модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням	70
2.4. Математична модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	74
2.5. Математична модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням	76
2.6. Математична модель компартментних медико-біологічних процесів на основі клітинних автоматів	79
2.7. Модель кіберфізичної системи з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь	80
2.8. Ідентифікація параметрів у решітчастих диференціальних рівняннях із запізненням	82
2.9. Математична модель бутирилхолінестеразного біосенсора для визначення α -чаконіну	87
2.10. Висновки до другого розділу	89
Розділ 3. Дослідження неперервної та дискретної динаміки компартментних математичних моделей решітчастого типу	90
3.1. Ендемічні стани рівноваги компартментних математичних моделей решітчастого типу в кіберфізичних біосенсорних системах	90
3.1.1. Ендемічні стани рівноваги математичних моделей біосенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь	90
3.1.2. Ендемічні стани рівноваги математичних моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь	92

3.2. Базові числа репродукції як інструмент дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу	93
3.3. Умови локальної асимптотичної стійкості компартментних математичних моделей біосенсорів решітчастого типу	96
3.3.1. Умови локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на прямокутній решітці	96
3.3.2. Умови перманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на прямокутній решітці	100
3.3.3. Умови локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці	107
3.3.4. Умови перманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці	108
3.4. Умови глобальної асимптотичної стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу	108
3.4.1. Умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на прямокутній решітці	108
3.4.2. Умови глобальної притягувальності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на прямокутній решітці	114
3.5. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в компартментних математичних моделях решітчастого типу	118
3.5.1. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці	118
3.5.2. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці	122
3.5.3. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на прямокутній решітці	123
3.5.4. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці	127
3.6. Дослідження на основі чисельних характеристик нелінійної динаміки	128
3.6.1. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням диференціальних рівнянь на прямокутній решітці	128

3.6.2. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням диференціальних рівнянь на гексагональній решітці	131
3.6.3. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням різницевих рівнянь на прямокутній решітці	133
3.6.4. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці	135
3.7. Дослідження стійкості математичної моделі бутирилхолінестеразного біосенсора для визначення α -чаконіну	138
3.8. Висновки до третього розділу	140
Розділ 4. Розроблення та дослідження математичних моделей динамічної логіки кіберфізичних біосенсорних систем	142
4.1. Концептуальна модель архітектури кіберфізичних систем медико-біологічних процесів	142
4.2. Проектування динамічних процесів в кіберфізичних біосенсорних системах	144
4.3. Принцип вимірювання медико-біологічних показників кіберфізичними біосенсорними системами	146
4.4. Моделювання неперервної динаміки кіберфізичних систем	148
4.5. Основні терміни мови гібридного програмування	149
4.6. Моделі динамічної логіки кіберфізичних біосенсорних систем	150
4.6.1. Динамічне логічне моделювання кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	150
4.6.2. Динамічне логічне моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	152
4.7. Експериментальні дослідження математичних моделей динамічної логіки в кіберфізичних системах	154
4.7.1. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	154
4.7.2. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	159
4.7.3. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням	163

4.7.4. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням	167
4.8. Порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних рівнянь	172
4.9. Порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих різницевих рівнянь	173
4.10. Висновки до четвертого розділу	174
Розділ 5. Розроблення методів дослідження нейромережових моделей кіберфізичних біосенсорних систем медико-біологічних процесів	175
5.1. Нейромережові моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів та методи їх дослідження	175
5.2. Модель кіберфізичної системи на основі рекурентної нейромережі	176
5.3. Розроблення методу експоненціального оцінювання рекурентної нейромережі	177
5.3.1. Метод Кертеша та етапи побудови оцінки експоненціального згасання	177
5.3.2. Оцінка для похідної функціонала Ляпунова	178
5.3.3. Різницєва нерівність для функціонала Ляпунова	180
5.4. Непрямий метод дослідження стійкості моделі нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням	183
5.4.1. Методи дослідження стійкості нейромережових моделей	183
5.4.2. Модель нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням	185
5.4.3. Непрямий метод дослідження стійкості рекурентної нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням	186
5.5. Дослідження моделі нейронної мережі з дискретним та неперервним запізненням	192
5.6. Експериментальне дослідження якісної поведінки моделі рекурентної нейромережі	198
5.6.1. Чисельне дослідження динамічної поведінки двонейронної мережі з чотирма дискретними запізненнями	198
5.6.2. Чисельне дослідження динамічної поведінки нейронної мережі з трьома нейронами	199
5.6.3. Чисельне дослідження динамічної поведінки рекурентної двонейронної мережі зі змішаним запізненням	200
5.7. Висновки до п'ятого розділу	204

Розділ 6. Розроблення і дослідження компартментних математичних моделей медико-біологічних процесів лабораторної діагностики	205
6.1. Полімеразно-ланцюгова реакція, як універсальний метод лабораторної діагностики	205
6.2. Розроблення компартментної моделі стадій полімеразно-ланцюгової реакції	209
6.3. Дослідження стійкості полімеразно-ланцюгової реакції	210
6.4. Розроблення алгоритму оптимального керування полімеразно-ланцюговою реакцією	211
6.5. Задача оптимального керування стадією відпалу в ПЛР	212
6.6. Задача оптимального керування стадією елонгації в ПЛР	215
6.7. Чисельне моделювання кіберфізичної системи лабораторної діагностики на прикладі ПЛР для стадії відпалу	219
6.8. Висновки до шостого розділу	224
Розділ 7. Розроблення програмного забезпечення для реалізації методів математичного моделювання компартментних медико-біологічних процесів	225
7.1. Програмний комплекс для дослідження стійкості КФБСС	225
7.1.1. Розробка програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС	225
7.1.2. Програмний модуль для дослідження фазових площин в КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	227
7.1.3. Програмний модуль для дослідження фазових площин в КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	230
7.2. Програмний модуль дослідження інтенсивності імунної відповіді	231
7.2.1. Комп'ютерне моделювання контактів антигенів із антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	231
7.2.2. Комп'ютерне моделювання контактів антигенів із антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	233
7.3. Програмна реалізація вихідних сигналів кіберфізичної системи	234
7.3.1. Програмний комплекс аналізу дискретизованого сигналу з перетворювача КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	234
7.3.2. Результати чисельного аналізу електричного сигналу з перетворювача кіберфізичної біосенсорної системи	234

7.4. Розроблення та використання програмного забезпечення кіберфізичних систем аналізу біосигналів	235
7.4.1. Програмний комплекс для аналізу біосигналів в поліграфах	235
7.4.2. Використання відкритих ресурсів біосигналів PhysioNet для розробки кіберфізичних систем кардіодіагностики	237
7.5. Телемедичні технології у кіберфізичних системах	239
7.6. Використання методу індукції дерев рішень в кіберфізичних системах для потреб судово-медичної експертної практики	240
7.7. Використання комп'ютерних програм при проектуванні та дослідженні кіберфізичних медико-біологічних систем	242
7.8. Ідентифікація параметрів математичної моделі бутирилхолінестеразного біосенсора для визначення α -чаконіну	245
7.9. Дослідження стійкості кіберфізичних біосенсорних систем під впливом електромагнітного випромінювання	248
7.10. Висновки до сьомого розділу	249
Висновки	251
Список використаних джерел	253
Додатки	297
Додаток А. Класифікація та використання кіберфізичних біосенсорних систем	298
А.1. Електрохімічні кіберфізичні біосенсорні системи	298
А.2. Оптичні кіберфізичні біосенсорні системи	298
А.3. Кіберфізичні біосенсорні системи на основі оксиду кремнію	299
А.4. Кіберфізичні біосенсорні системи на основі наноматеріалів	299
А.5. Генетично кодовані кіберфізичні біосенсорні системи	300
А.6. Клітинні кіберфізичні біосенсорні системи	301
А.7. Порівняльний аналіз кіберфізичних біосенсорних систем	301
Додаток Б. Базові числа репродукції математичної моделі біосенсора на прямокутній та гексагональній решітках	305
Б.1. Базові числа репродукції математичної моделі біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь	305
Б.2. Базові числа репродукції математичних моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь	307
Додаток В. Доведення умов локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці	309
Додаток Д. Доведення квазіперманентності моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці	314
Додаток Е. Умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці	318

Додаток Ж. Умови глобальної притягувальності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці	324
Додаток И. Фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл в біопікселях кіберфізичної системи на прямокутній решітці	329
Додаток К. Дослідження кіберфізичної системи з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь	334
Додаток Л. Семантика гібридних програм та приклад їх застосування	339
Л.1. Семантика гібридних програм	339
Л.2. Приклад застосування гібридної програми	340
Додаток М. Динамічне логічне моделювання КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках	342
М.1. Динамічне логічне моделювання КФБСС на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням	342
М.2. Динамічне логічне моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням	343
Додаток Н. Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	345
Додаток П. Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням	354
Додаток Р. Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням	361
Додаток С. Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням	368
Додаток Т. Етапи створення медичних нейромережових експертних кіберфізичних систем	375
Додаток У. Ієрархічна модель якісного аналізу решітчастих компартментних математичних моделей кіберфізичних систем	376
Додаток Ф. Використання пакету R для розроблення та дослідження кіберфізичних систем медико-біологічних процесів	378
Ф.1. Пакет R як середовище програмування для статистичного аналізу даних	378
Ф.2. Короткий опис функцій пакета R deSolve	379
Ф.3. Приклад моделювання в пакеті R моделі типу Лотки–Вольтерри	380

Додаток Х. Фрагмент програми для дослідження фазових діаграм кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	383
Додаток Ц. Фрагмент програми для дослідження біфуркаційних діаграм в кіберфізичній біосенсорній системі на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	390
Додаток Ш. Фрагмент програми для дослідження фазових діаграм кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	391
Додаток Щ. Фрагмент програми для дослідження біфуркаційних діаграм в кіберфізичній біосенсорній системі на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	397
Додаток Ю. Фрагмент програми для дослідження електричного сигналу з перетворювача кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	398
Додаток Я. Фрагмент програми для дослідження електричного сигналу з перетворювача кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням	399

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

БСА	– бичачий сироватковий альбумін;
БуХ	– бутирилхолін хлорид;
БуХЕ	– бутирилхолінестераза;
ГП	– гібридна програма;
ГС	– гібридна система;
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота;
ЕКС	– електрокардіосигнал;
ЕОМ	– електронно-обчислювальна машина;
ЕХ	– електрохімічний;
ЗДР	– звичайне диференціальне рівняння;
ІСПТ	– іон-селективний польовий транзистор
КФС	– кіберфізична система;
КФБСС	– кіберфізична біосенсорна система;
КФІСС	– кіберфізична імуносенсорна система;
МО	– міжнародні одиниці;
ЛМН	– лінійно-матричні нерівності;
НМ	– народна медицина;
ППР	– поверхневий плазмонний резонанс;
ПВВ	– повне внутрішнє відбивання;
ПЛР	– полімеразно-ланцюгова реакція;
РДР	– решітчасте диференціальне рівняння;
РДС	– решітчаста динамічна система;
СКТ	– середня кінетична температура;
c	– число копій стадії елонгації;
D	– коефіцієнт дифузії;
d_e	– концентрація дволанцюгових дезоксирибонуклеїнових кислот;
$D\Delta^{-2}$	– швидкість дифузії;
Δ	– відстань між пікселями;
E_a	– енергія активації;
$F_{i,j}(t)$	– концентрація антитіл в біопікселі у випадку прямокутної решітки;
$F_{i,j,k}(t)$	– концентрація антитіл в біопікселі у випадку гексагональної решітки;
f_{extinc}	– функція екстинкції;
f_z	– функція фазових координат;
i, j	– координати біопікселів у випадку прямокутної решітки;
i, j, k	– координати біопікселів у випадку гексагональної решітки;
k_{fl}	– коефіцієнт пропорційності інтенсивності флуоресценції;
k_s	– константа прямої швидкості реакції утворення субстратного комплексу;

k'_s	– константа зворотної швидкості реакцій утворення субстратного комплексу;
k_i	– константа прямої швидкості реакції утворення інгібіторного комплексу;
k'_i	– константа зворотної швидкості реакції утворення інгібіторного комплексу;
k_p	– константа швидкості реакцій утворення продукту реакції;
k_w	– константа вимивання ферментативної реакції;
k_1	– константа прямої швидкості реакції для стадії відпалу;
k_{-1}	– константа зворотної швидкості реакції для стадії відпалу;
k_2	– константа прямої швидкості реакції утворення комплексу з Таq молекулами на стадії елонгації;
k_{-2}	– константа зворотної швидкості реакції утворення комплексу з Таq молекулами на стадії елонгації;
k_3	– константа прямої швидкості реакції стадії елонгації;
k_{-3}	– константа зворотної швидкості реакції стадії елонгації;
n_d	– концентрація нуклеотидної послідовності для елонгації;
$n_e(t)$	– концентрація ензиму;
$n_s(t)$	– концентрація субстрату;
$n_i(t)$	– концентрація інгібітору;
n_{dsbn}	– коефіцієнт дифузійного дисбалансу;
$n_p(t)$	– концентрація продукту ферментативної реакції;
$n_{es}(t)$	– концентрація ензим-субстратного комплексу;
$n_{ei}(t)$	– концентрація ензим-інгібіторного комплексу;
$n_{esi}(t)$	– концентрація ензим-субстрат-інгібіторного комплексу;
N	– ціле натуральне число, яке характеризує кількість біопікселів;
p	– праймер;
q	– концентрація Таq молекул;
r	– постійна запізнення в часі, з якою настає імунна відповідь (для моделей на основі різницевих рівнянь);
s	– одноланцюгова ДНК;
s'	– одноланцюгова ДНК зв'язана з праймером;
s_{fl}	– стан флуоресценції;
s_{nonfl}	– нефлуоресцентний стан;
\hat{S}	– просторовий оператор дифузії між сусідніми пікселями;
q	– концентрація Таq молекул на стадії елонгації;
T	– абсолютна температура;
$V_{i,j}(t)$	– концентрація антигенів у випадку прямокутної решітки;

$V_{i,j,k}(t)$	– концентрація антигенів у випадку гексагональної решітки;
X_z	– вектор фазового простору;
α	– константа, чисельне значення якої визначає активування ензиму;
β	– константи, чисельне значення інгібування ензиму;
γ	– ймовірнісна швидкість нейтралізації антигенів антитілами;
δ_f	– швидкість, з якою популяція антитіл прагне до насичення;
δ_v	– швидкість, з якою популяція антигенів прагне до насичення;
λ	– довжина хвилі електромагнітного випромінювання;
$E_{i,j}$	– стан рівноваги на прямокутній решітці;
$E_{i,j}^{0,0}$	– стійкий стан без антигенів та антитіл на прямокутній решітці;
$E_{i,j}^{*,0}$	– стійкий стан без антитіл на прямокутній решітці;
$E_{i,j,k}$	– стан рівноваги на гексагональній решітці;
$E_{i,j,k}^{0,0}$	– стійкий стан без антигенів та антитіл на гексагональній решітці;
$E_{i,j,k}^{*,0}$	– стійкий стан без антитіл на гексагональній решітці;
$E^{\text{ідент}}$	– ідентичний ендемічний стійкий стан;
$E^{\text{неідент}}$	– неідентичний ендемічний стійкий стан;
η	– ймовірнісна швидкість імунної відповіді;
L	– решітка;
Θ_f	– порогове значення флуоресценції;
μ_f	– постійна смертності антитіл;
τ	– постійна запізнення в часі, з якою настає імунна відповідь (для моделей на основі диференціальних рівнянь);
Φ_t	– еволюційне доменне обмеження у вигляді формули логіки першого порядку;
$\mathfrak{R}_{0,v,i,j}$	– основне число репродукції для антигенів на прямокутній решітці;
$\mathfrak{R}_{0,f,i,j}$	– основне число репродукції для антитіл на прямокутній решітці;
$::=$	– символ означення неперервної програми в гібридній програмі.

ВСТУП

Актуальність теми. Стрімкий розвиток науки і техніки потребує появи нових методів вимірювання різного роду показників в усіх сферах економіки, системі охорони здоров'я, вивченні 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 [164, 318, 320]; Власюк А.П., Петрик М.Р. – моделювання процесів масоперенесення на основі диференціальних рівнянь в частинних похідних; Гайдамаускайте Е., Куліс Дж. – модель біосенсора з використанням другого закону Фіка; Дзядевич С.В., Солдаткін О.О. – розроблення біосенсорів на основі математичних моделей із використанням кінетики Міхаеліса-Ментена [17, 24, 76–80, 82, 137]; Марценюк В.П. – дослідження компартментних математичних моделей на основі рівнянь популяційної динаміки; Махарана П.К., Шушама К.Н. – статичні математичні моделі біосенсорів [264, 522]; Натан А. – модель біосенсора в циліндричних координатах [486, 487]; Поповтцер Р., Ронкайнен Н. – математична модель електрохімічного біосенсора [486, 487, 498]; Пріндл А., Хасті Дж. – дослідження синхронізованості біопікселів [488]; Сімпсон С.Е., Гібсон Т.Д. – динамічні математичні моделі біосенсорів на основі звичайних диференціальних рівнянь [270, 432]; Хан Х., Клоден П. – математична модель решітчастої динамічної системи [282, 285, 287, 288]. Серед науковців у галузі проектування КФС слід зазначити Лі Дж., Майснера Х. – розроблення архітектури КФС та інтегрованого планування процесів [370, 437]; Мельника А.О. – побудова багаторівневої платформи КФС [72]; Платцера А. – застосування диференціальної гібридної логіки для КФС

[479, 481]; Чжоу Дж. – розроблення КФС з штучним інтелектом [601].

Важливий внесок у розвиток теорії та методів математичного моделювання, оптимізації, загальної теорії керування, а також розроблення відповідних програмних засобів КФС в Україні зробили Бублик Б.М., Єрмольєв Ю.М. [239, 244], Кириченко М.Ф. [343], Кунцевич В.М. [22, 23], Наконечний О.Г. [73, 74], Пшеничний Б.Н. [87, 88], Сергієнко І.В. [272, 334].

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.

Розроблені в монографії методи опрацювання та отримання результатів чисельного моделювання, які ґрунтуються на їх нових математичних моделях на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих 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.

У першому розділі на основі огляду літературних джерел проаналізовано існуючі практичні задачі на основі використання кіберфізичних біосенсорних систем медико-біологічних процесів. Розглянуто перспективні напрямки розроблення досліджуваних систем, які застосовуються у медичних цілях для створення високостабільних кіберфізичних біосенсорних систем на основі

штучних аналогів біологічних рецепторів, що поєднують високу селективність при розпізнаванні різноманітних аналітів з високою стабільністю, властивою синтетичним матеріалам за жорстких умов зберігання та використання. Представлено кіберфізичні системи, які можуть бути інтегровані в різноманітні аналітичні системи та організм людини для неперервного моніторингу ряду речовин і метаболітів. Розглянуто портативні кіберфізичні системи для забезпечення моніторингу фізіологічної інформації в режимі реального часу за допомогою динамічних неінвазивних вимірювань біохімічних маркерів у біологічних рідинах, таких, як піт, слюзи, слина й інтерстиціальні рідини. Наведено досліджувані системи медико-біологічних досліджень для комплексного моніторингу біохімічних показників, лактату, натрію, калію, включаючи іон-селективні електроди. Розглянуто фотометричні та електрохімічні глюкометричні кіберфізичні біосенсорні системи.

Проведено огляд математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем. Наведено класифікацію досліджуваних пристроїв відносно фізичних перетворювачів. Розглянуто статичну модель біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу. Представлено оптичні моделі біосенсора на основі призми та з використанням світловода. Розглянуто статичну модель біосенсора з багат шаровою структурою. Описано принцип вимірювання в біосенсорах на основі явища поверхневого плазмонного резонансу. Розглянуто решітчасті моделі в медико-біологічних дослідженнях. На основі аналізу просторово-часових характеристик кіберфізичних систем медико-біологічних процесів наведено основні властивості моделей досліджуваних систем. Представлено науково-технічні проблеми, зокрема проблему розроблення та дослідження стійкості кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Враховуючи проведений огляд математичних моделей досліджуваних систем, сформульовано вимоги та властивості кіберфізичних біосенсорних систем.

У другому розділі розроблено компартментні математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках. Окремо представлено математичну модель досліджуваних систем на основі клітинних автоматів. Розроблені компартментні математичні моделі враховують усі властивості, характерні для решітчастих кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Урахування решітчастої структури досягається використанням відповідних взаємодій між пікселями прямокутної та гексагональної решіток, просторових операторів та координат біопікселів.

У третьому розділі на основі розроблених математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням, досліджено їх локальну та глобальну асимптотичну стійкість. Для цього запропоновано базові числа репродукції в якості інструменту дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу. Досліджено умови стійкості, стійкий стан без антитіл, стійкий стан без антигенів та антитіл, ідентичний та неідентичний ендемічні стійкі стани,

локальну та глобальну асимптотичну стійкості, отримано якісні та кількісні результати чисельного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. При цьому окремо враховано прямокутну та гексагональну решітки з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Результати чисельного моделювання представлені у вигляді зображення фазових площин, решітчастих зображень ймовірностей зв'язків антигенів з антитілами. За результатами чисельного моделювання встановлено, що стала запізнення в часі найбільше впливає на стійкість розроблених математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Проаналізовано біфуркації та перехід до детермінованого хаосу в компартментних математичних моделях решітчастого типу. Аналізуючи фазові та біфуркаційні діаграми популяції антигенів щодо антитіл для кожної із розроблених математичних моделей було встановлено значення сталих запізнення в часі для неідентичного ендемічного стану при виникненні біфуркації Хопфа та хаотичної поведінки.

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

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

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

У сьомому розділі розроблено програмне забезпечення для реалізації методів математичного моделювання компартментних медико-біологічних процесів. Розроблено відповідний програмний модуль представлення фазових діаграм кіберфізичних систем медико-біологічних процесів з метою їх якісного аналізу. Якісно проаналізовано рекурентні нейромережеві моделі та кіберфізичні системи лабораторної діагностики. Для проведення останнього етапу чисельного моделювання досліджуваних систем, програмно реалізовано

отримання вихідних сигналів з кіберфізичної біосенсорної системи. З метою дослідження інтенсивності імунної відповіді розроблено відповідний програмний модуль. Досліджуючи нелінійну динаміку, розроблено модуль побудови біфуркаційних діаграм для. Запропоновано нові діагностичні показники кіберфізичних біосенсорних систем для комплексної характеристики стану серцево-судинної системи людини, що зменшило вимоги до продуктивності й підвищило інформативність досліджуваних систем.

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 впроваджень результатів дисертаційного дослідження.

Практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що на базі розроблених компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів проведено дослідження стійкості на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням. Встановлено допустимі значення сталої запізнення для кожної з розроблених моделей, як найважливішого параметра, що впливає на стійкість досліджуваних систем. Отримані практичні результати придатні для використання при проектуванні сучасних кіберфізичних систем медико-біологічних процесів із забезпеченням їх самостійкості та операційної стійкості.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД КІБЕРФІЗИЧНИХ СИСТЕМ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ЇХ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ

На основі аналітичного огляду літературних джерел проаналізовано існуючі практичні задачі на основі використання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів. Розглянуто перспективні напрямки проектування кіберфізичних біосенсорних систем. Представлено кіберфізичні системи, які можуть бути інтегровані у різноманітні аналітичні системи та в організм людини для неперервного моніторингу ряду речовин та метаболітів. Розглянуто портативні кіберфізичні системи для забезпечення моніторингу фізіологічної інформації в режимі реального часу за допомогою динамічних, неінвазивних вимірювань біохімічних маркерів у біологічних рідинах, таких, як піт, слюза, слина та інтерстиціальні рідини.

Розглянуто математичні моделі кіберфізичних біосенсорних систем. Наведено класифікацію досліджуваних пристроїв стосовно фізичних перетворювачів. Розглянуто статичну модель біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу. Представлено оптичні моделі біосенсора на основі призми та з використанням світловода. Розглянуто статичну модель біосенсора з багатошаровою структурою. Описано принцип вимірювання в біосенсорах на основі явища поверхневого плазмонного резонансу. Розглянуто решітчасті моделі в медико-біологічних дослідженнях. На основі аналізу просторово-часових характеристик кіберфізичних систем медико-біологічних процесів наведено основні властивості моделей досліджуваних систем. Представлено науково-технічні проблеми, зокрема розвитку математичного моделювання та обчислювальних методів у напрямку створення та дослідження нових компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів

Основні результати даного розділу опубліковано в роботах [5, 39, 40, 43, 61, 96, 97, 108–110, 119, 421, 422].

1.1. Огляд практичних задач, пов'язаних із застосуванням кіберфізичних систем медико-біологічних процесів

Протягом останнього десятиліття активно розвивається концепція створення для різноманітних сфер людської діяльності КФС, які є інтелектуальними системами з можливістю інтеграції фізичних об'єктів, зовнішніх пристроїв, процесорів та мережевого обладнання. Основною метою створення КФС є контроль за поведінкою біофізичних об'єктів та їх компонентів у реальному часі. Це системи, в яких відбувається взаємодія кібернетичних засобів (вимірювальних, обчислювальних, комунікаційних, керуючих, виконавчих) з фізичними процесами у довільних об'єктах [72, 439].

В останні роки ефективно використовуються КФБСС, які є альтернативою відомим методам вимірювання, що характеризуються поганою селективністю, високою вартістю, поганою стабільністю, повільною реакцією і

часто можуть бути виконані тільки високо підготовленим персоналом. В таких системах, в якості чутливих елементів, використовується нове покоління давачів, які використовують в конструкції біологічний матеріал, що забезпечує дуже високу селективність та дає змогу швидко та просто проводити вимірювання [335, 446].

КФС медико-біологічних процесів характеризуються високою ефективністю й широко застосовуються у харчовій промисловості [147, 169, 207, 340, 392, 593], захисті навколишнього середовища [167, 224, 246, 265, 350, 523], оборонній промисловості [187, 514], але найчастіше використовуються в медицині [436], як інструмент для постановки діагнозів та вимірювання рівня глюкози [220, 299, 355, 356, 449, 577, 584], гемоглобіну [273, 305, 346, 372, 448, 461, 578], виявлення онкологічних захворювань [262, 277, 301, 316, 330, 497] та патогенних бактерій [157, 182, 248, 251, 293, 401]. У таких КФС роль фізичних об'єктів виконують біооб'єкти (БО). Вимірювання медико-біологічних показників кібернетичними методами, автоматичне отримання їх параметрів та характеристик у реальному часі забезпечують надійну взаємодію з БО, а їх специфіка використання та фізичні особливості визначають особливості проектування та розроблення відповідних КФС [57, 96, 108].

1.1.1. Портативні кіберфізичні системи медико-біологічних процесів

Перспективним напрямком досліджень та розроблення є мобільні КФС медико-біологічних процесів. Для прикладу можна навести мобільні електронні пристрої, які може носити на собі людина. Зростання популярності смартфонів призвела до підвищення зацікавленості через можливість застосування їх у КФБСС [548] у зв'язку з можливістю використання обчислювальних потужностей, різних способів отримання та виведення інформації (сенсорні екрани, камери, GPS-чіпи, світлові датчики, сенсори руху), зручні комунікаційні механізми для виходу в Інтернет (Wi-Fi, 3G), наявність каналів поширення додатків (Google Play Store та Apple App Store).

Для вирішення завдань, які потребують більших ресурсів, ніж наділені КФБСС, можна використовувати підключення до мобільних систем або хмарних сервісів, що мають достатньо потужностей. Прикладами мобільних КФБСС є додатки, які відстежують та аналізують викиди CO_2 , проводять моніторинг медико-біологічних показників людини.

Значний науковий інтерес до портативних КФБСС спостерігається завдяки їхньому потенціалу для забезпечення безперервного моніторингу фізіологічної інформації в режимі реального часу за допомогою динамічних, неінвазивних вимірювань біохімічних маркерів у біологічних рідинах, таких як піт, сльози, слина та інтерстиціальна рідина. Останні розроблення зосереджувалися на електрохімічних та оптичних біосенсорах, а також на досягненні неінвазивного моніторингу біомаркерів, включаючи метаболіти, бактерії та гормони. Поєднання мультиплексної біочутливості, мікрофлюїдного відбору проб і транспортних систем вони були інтегровані в мініатюрні пристрої. Точний та надійний моніторинг фізіологічної інформації в реальному часі за допомогою біосенсорних технологій має надзвичайно важливе значення

у повсякденному житті (рис. 1.1).

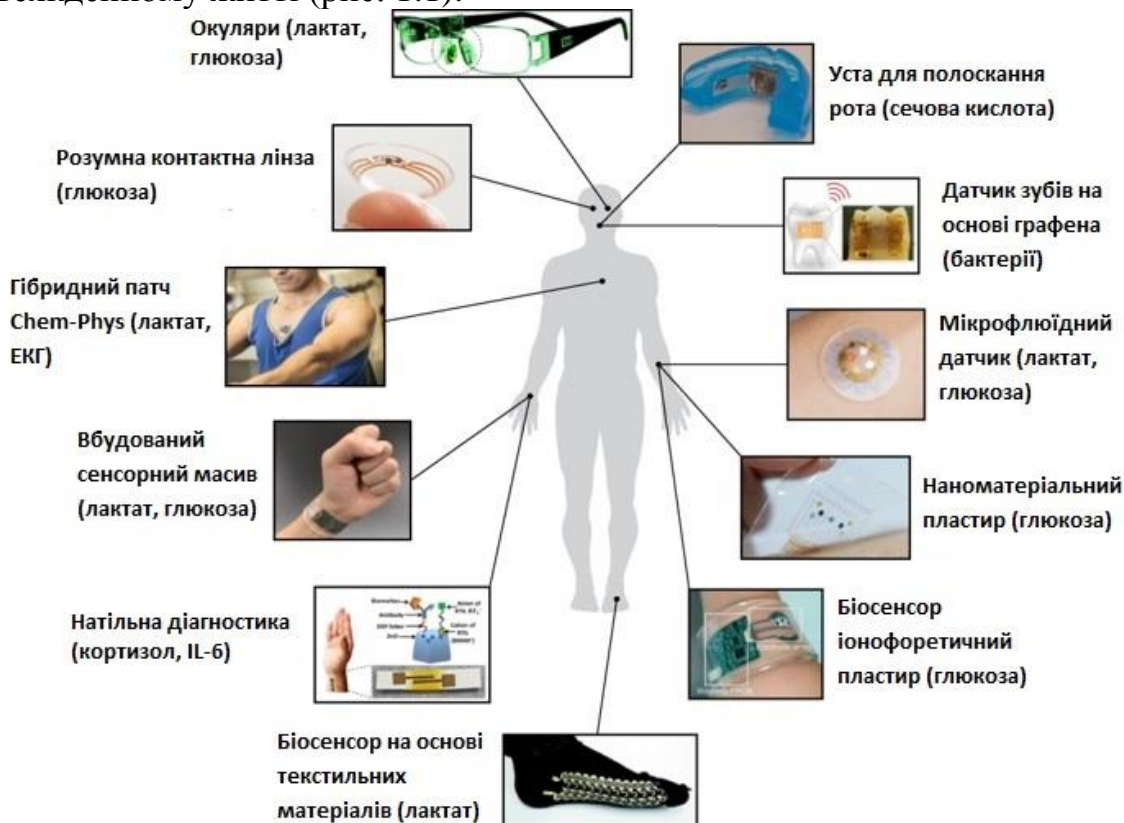


Рис. 1.1. КФБСС для моніторингу в галузі охорони здоров'я

Стимулом до бурхливого розвитку КФБСС були потреби медицини [109], вирішення яких наведено на рисунку 1.1.

Перспективи розроблення й застосування КФБСС з діагностичною метою в медицині розглянуто в роботах [5, 43, 422], зокрема для діагностики онкологічних захворювань [110], моніторингу навколишнього середовища [39], фізичної реабілітації [40, 57].

1.1.2. Кіберфізичні біосенсорні системи для комплексного моніторингу біохімічних показників

Нагальною проблемою сучасного світу є розроблення підходів та засобів аналітичної біотехнології для проектування КФБСС, оскільки її успішне вирішення дасть змогу істотно покращити якість життя за рахунок удосконалення методів діагностики багатьох захворювань [169, 170, 329, 403].

На рисунку 1.2 зображено схематичну ілюстрацію селективних елементів КФБСС для вимірювання концентрації глюкози, лактату, натрію, калію та температури для мультиплексованого аналізу зонного потоку, включаючи іон-селективні електроди (ISE), полівінілбутирал (PVB), глюкозооксидазу (GOx) і лактат оксидазу (LOx). Суб'єкт, що закріплює «розумну пов'язку» та «розумний браслет» під час стаціонарного велосипедного руху має можливість спостерігати в реальному часі результати аналітичних показників поту та температури шкіри під час тренування.

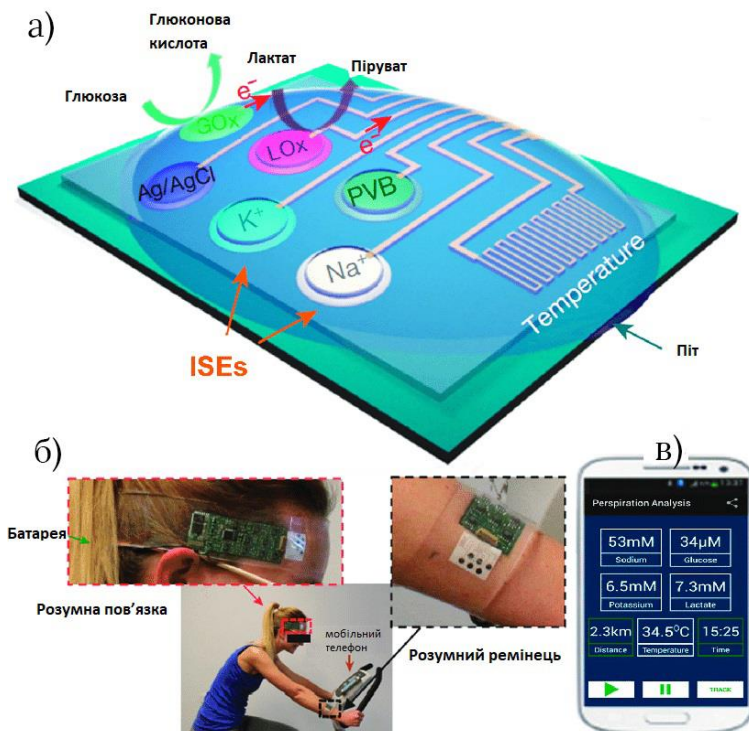


Рис. 1.2. Приклад селективного елемента (а); КФБСС (б, в) у вигляді «розумної пов'язки» та «розумного браслету» з можливістю відображення результатів на мобільному телефоні

Використання в селективних елементах КФБСС наночастинок дає змогу проводити точніший моніторинг біохімічних показників, які відповідають за функціональний стан здоров'я людини [5, 96, 421]. У роботі [405] доведено, що графен може бути надрукований на водорозчинному шовку, який, у свою чергу, дає змогу нанести графенові наносенсори на біоматеріали, включаючи зубну емаль (рис. 1.3).

Результатом роботи є повністю біосумісна КФБСС зондування, яка може бути налаштована на виявлення цільових речовин. Наприклад, американськими вченими продемонстровано біоселективне виявлення бактерій на рівні одноклітинних за допомогою розміщення антимикробних пептидів на графені. Зокрема, вчені демонструють інтеграцію графенових селективних елементів КФБСС в зуб для дистанційного моніторингу дихання й виявлення бактерій в слині [109].

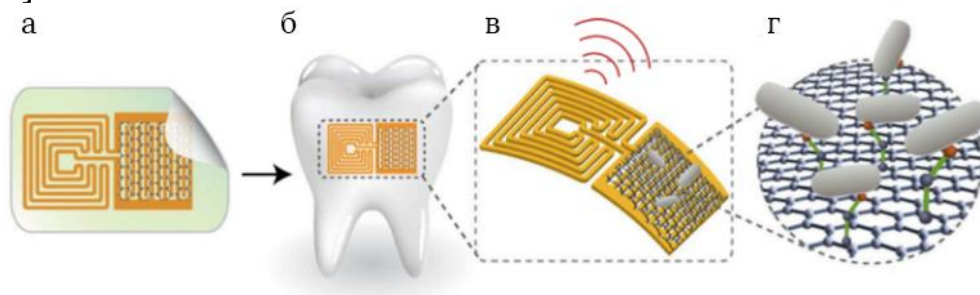


Рис. 1.3. Приклад селективного елемента КФБСС на основі наночастинок для моніторингу бактерій у ротовій порожнині (а), розташування на зубі (б), безпроводне передавання сигналу під час аналізу (в) і (г)

У цілому, така стратегія взаємодії графенових селективних елементів із використанням наноматеріалів являє собою універсальний підхід при дослідженні біохімічних об'єктів.

1.1.3. Кіберфізичні біосенсорні системи для моніторингу прийому лікарських препаратів

Фірма Proteus Digital Health розробила мініатюрні за розмірами селективних елементів КФБСС, які людина може проковтнути (рис. 1.4).



Рис. 1.4. Приклад КФБСС для контролю прийому лікарських препаратів

Активація селективних елементів КФБСС настає при контакті зі слиною або шлунковим соком. Вони посилають сигнали моніторам з допоміжними засобами, які закріплені на грудях. Звідти дані надсилаються через смартфон або комп'ютер медичним працівникам, які контролюють процеси отримання та аналізу даних.

Отримані дані можуть бути у вигляді інформації, чи насправді пацієнт приймає лікарські засоби та в якій кількості з можливістю контролю біохімічного аналізу крові та інших життєво важливих показників людини [109].

1.1.4. Кіберфізичні системи медико-біологічних процесів для моніторингу рівня глюкози

КФБСС для моніторингу рівня глюкози розглянуто на прикладі глюкометрів [108]. Існує три типи глюкометрів: електрохімічні; біосенсорні; фотометричні. За принципом дії усі вони відносяться до інвазивних методів, тобто для визначення концентрації глюкози в крові необхідно проколоти шкіру.

Фотометричні глюкометри використовуються в якості портативних пристроїв для контролю рівня цукру в крові. Принцип їх роботи полягає у визначенні глікемії на основі зміни кольору тест-зони на тест-смужці під впливом глюкози. Результати аналізуються спеціальною оптичною системою, після чого виводяться на дисплей. На тубус зі смужками також нанесена відповідна шкала, за допомогою якої можна візуально оцінити отримані дані.

Перевага фотометричних глюкометричних КФБСС є компактність розміру корпусу, легкість і зручність користування. До недоліків слід віднести те, що оптична система приладу потребує кваліфікованого обслуговування, кінцеві результати вимірювань не завжди є точними, оскільки залежать від навиків персоналу, регулярності та правильності профілактичних оглядів, впливу різних зовнішніх факторів (рівня освітлення, температури і т. п.).



Рис. 1.5. Глюкометр Accu-Chek Active

Біосенсорні глюкометри теж працюють з тест-смужками, але іншої якості й принципу дії. Крапелька крові наноситься на тест-смужку й автоматично всмоктується. Після чого відбувається складний хімічний процес і виробляється слабкий електричний імпульс, який реєструється пристроєм.

Перевагами біосенсорних глюкометрів (рис. 1.6) є більш точні результати в порівнянні з оптичними моделями (вплив зовнішніх факторів зведено до мінімуму); надійність; легкість використання [108].



Рис. 1.6. Глюкометр Wellion Calla Light

Для вимірювання рівня глюкози за допомогою електрохімічних глюкометрів (рис. 1.7) проводять двома способами: амперометричний – визначає глікемію відповідно до величини струму, який виникає при реакції спеціальних компонентів тест-смужки з глюкозою; кулонометричний – заснований на підрахунку загального заряду електронів.



Рис. 1.7. Глюкометр Bionime Rightest GM550

Стимулом до бурхливого розвитку біосенсорики були потреби медицини. Першим біосенсором був глюкозний, створений для швидкого визначення рівня глюкози у крові в домашніх умовах у хворих на цукровий діабет, який є небезпечним через його ускладнення, що виникають при несвоєчасному коригуванні рівня глюкози в крові. До найнебезпечніших ускладнень діабету належать порушення кровообігу, погіршення зору та гіперглікемічна кома. Зважаючи на це, такі пацієнти потребують щоденного контролю та коригування рівня цукру в крові. Оскільки медицина є платоспроможним споживачем, уже через 14 років після створення Кларком лабораторного прототипу глюкозного біосенсору компанія Yellow Springs Instruments у 1970 році створила перший у світі комерційний глюкометр. Сьогодні глюкометри різних модифікацій випускають багато фірм, вони є доступними й користуються великим попитом.

Інсулінова помпа [108] є сучасним засобом введення інсуліну, який сприяє більш швидкій і кращій нормалізації цукру в крові та попереджає виникнення гіпоглікемій і ускладнень цукрового діабету.

До комплексу приладу входять:

1. Помпа – насос, призначений для подавання інсуліну.
2. Комп'ютер із вбудованою системою керування.
3. Картридж, що містить інсулін (змінний).
4. Інфузійний набір. Складається з катетера для введення інсуліну та системи трубок, що з'єднують помпу й канюлю.
5. Джерело живлення.

Принцип роботи інсулінової помпи (рис. 1.8) подібний до функції підшлункової залози, тому введення ліків відбувається в базальному й болюсному режимі. Швидкість надходження базальної дози програмується пристроєм і може змінюватися через півгодини. Наприклад, кожні 5 хвилин надходить 0,05 одиниць гормону (при швидкості 0,6 од/год).

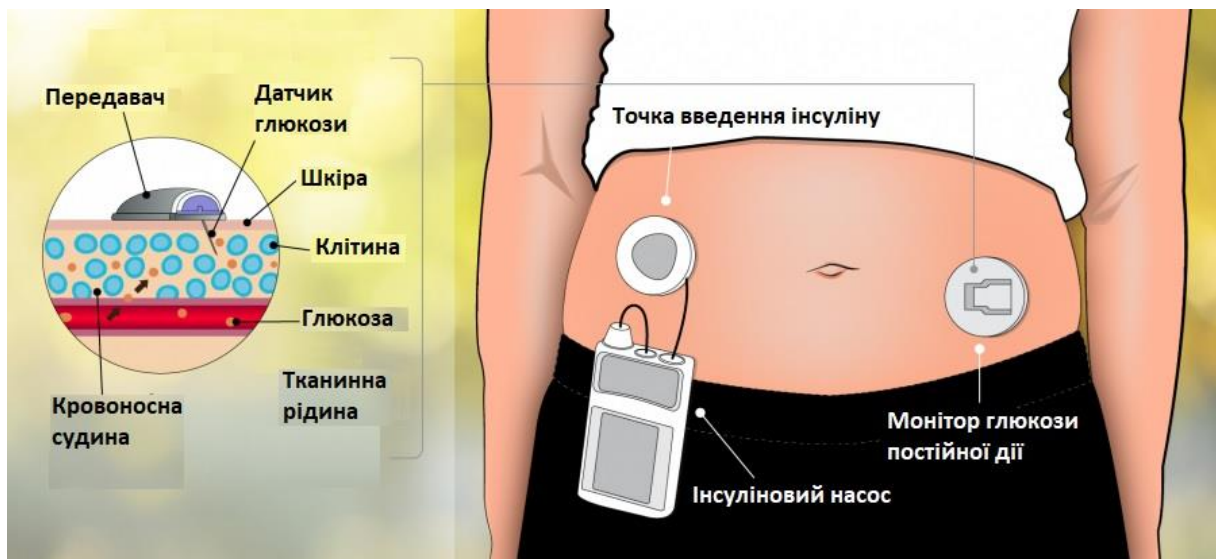


Рис. 1.8. Принцип роботи інсулінової помпи

Подача ліків залежить від моделі приладу й здійснюється в невеликій кількості (доза становить від 0,025 до 0,1 од). Болюсна доза повинна вводитися пацієнтами вручну перед кожним прийомом їжі. Крім того, прилади дають можливість встановити спеціальну програму, що забезпечує разове надходження певної кількості гормону, якщо значення цукру в цей момент перевищує норму.

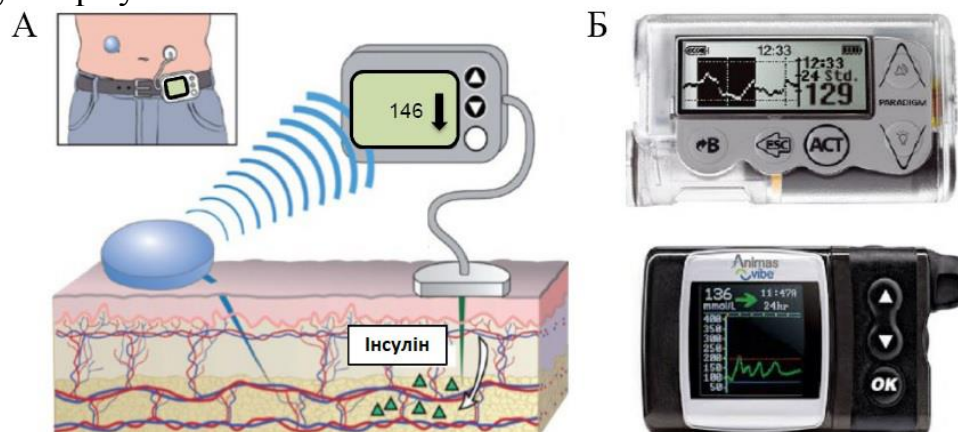


Рис. 1.9. Датчик глюкози (А), пристрої для терапії інсуліновими помпами з датчиком (Б)

На рисунку 1.9 (А) зображено датчик глюкози в реальному часі, який розміщують на поверхні шкіри з його наконечником, введеним у тканинну інтерстиціальну рідину, вимірює рівень глюкози. Значення глюкози передається на інсулінову помпу, використовуючи сучасні системи радіочастотного зв'язку.

В якості альтернативних КФБСС для вимірювання рівня глюкози без аналізу проб крові можна через аналіз таких рідин, як піт чи слюзи (рис. 1.10). Одна із таких КФБСС розробляється в інституті Фраунгофера (Fraunhofer Institute for Microelectronic Circuits and Systems (IMS)).

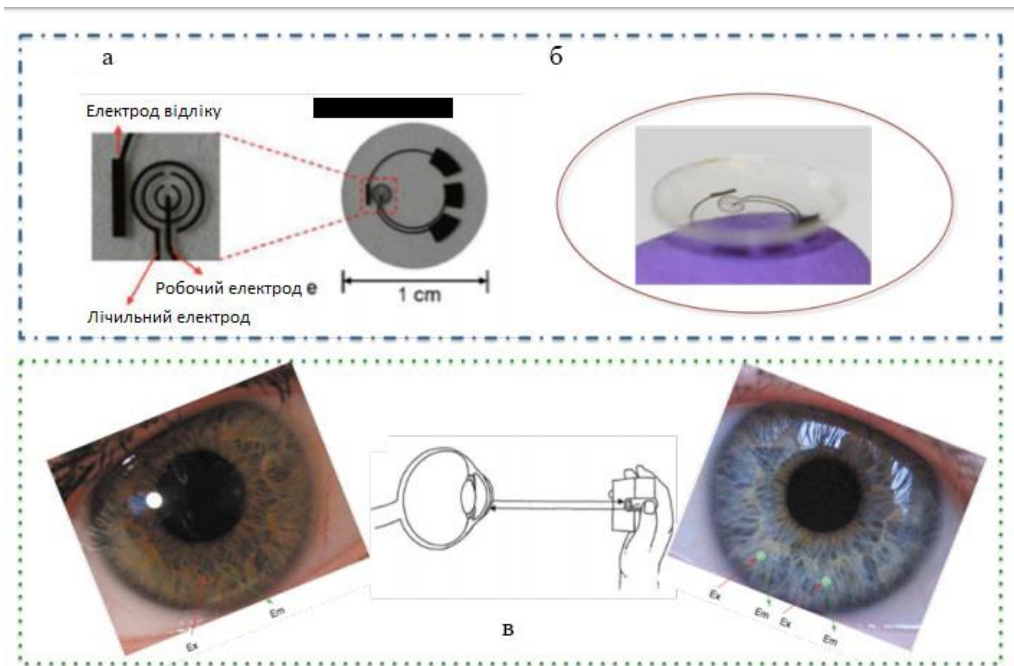


Рис. 1.10. Чутливі елементи КФБСС ока людини

Перші розробки чутливих елементів КФБСС були дуже великими, неточними та споживали багато енергії. Сучасна КФБСС складається з чіпа, розмір якого становить $0,5 \times 2$ мм та який споживає менше 100 мікроампер при п'ятивольтовому живленні. У чіпі пристрою міститься нанопотенціометр, що вимірює концентрації перекису водню (H_2O_2) та інших хімічних речовин, які виникають унаслідок електрохімічної реакції, яка проходить за допомогою ферменту – глюкозооксидази (GOx). КФБСС використовує концентрації цих хімічних речовин для розрахунку рівня глюкози пацієнта. Також у КФБСС інтегровані аналого-цифровий перетворювач, що перетворює електрохімічні сигнали в цифрові дані, та передавач, який може передавати дані безпроводною мережею на мобільні пристрої.

Інший КФБСС розроблено датською компанією NovioSense [108]. Він встановлюється між повікою та оком і має технологію вимірювання, схожу з вищеописаною. NovioSense BV складається з кількох провідників (рис. 1.11), які з'єднуються у формі пружини та утворюють мікро-електрохімічний стержень.

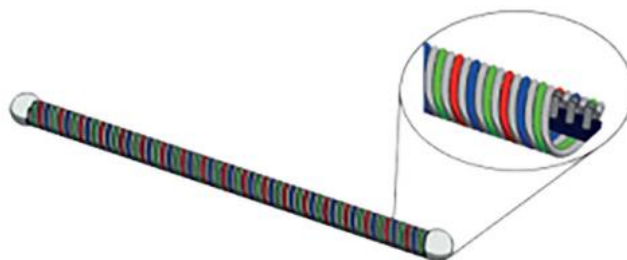


Рис. 1.11. Схематичне зображення чутливого елемента КФБСС NovioSense BV

Спіральна форма надає чутливому елементові КФБСС гнучкості й може відповідати певному контуру для моніторингу параметрів навколишнього середовища. Корпус КФБСС виконано у вигляді пустотілого осердя котушки та нано-чипів у якості передавачів, які дають змогу передавати результати вимірювань на мобільні пристрої. Захисний шар КФБСС складається з гідрогелю, що утворює гладку поверхню, завдяки чому пристрій може бути використаний в якості зручного неінвазивного моніторингу.

1.1.5. Селективні елементи кіберфізичних систем медико-біологічних досліджень

В якості селективних елементів КФС для медико-біологічних досліджень використовуються біосенсиори. Вони є різновидом хімічних сенсорів, у яких система розпізнавання має біохімічну природу та використовує або індивідуальні біомолекули, або біологічні надмолекулярні структури [421].

Під терміном біосенсор йдеться про пристрій, в якому чутливий шар містить біологічний матеріал: ферменти, тканини, бактерії, дріжджі, антигени/антитіла, ліпосоми, органели, рецептори, ДНК. Цей шар безпосередньо реагує на присутність певного компонента й генерує сигнал, що залежить від концентрації цього компонента.

Конструктивно біосенсор аналогічний іншим видам хімічних сенсорів і складається з двох перетворювачів (біохімічного і фізичного), які знаходяться у тісному контакті один з одним [219].

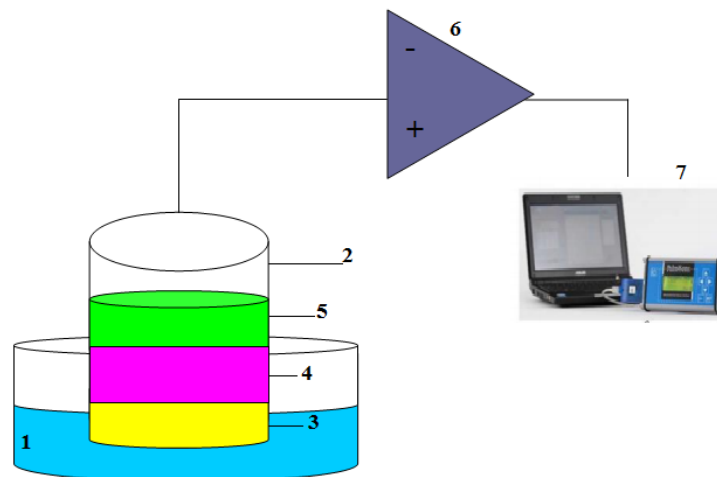
При цьому біохімічний перетворювач (біотрансдюсер) виконує функцію біологічного елемента розпізнавання, перетворюючи компоненти, які визначаються в електричний сигнал. Фізичний перетворювач дає змогу зареєструвати цей сигнал.

Наявність у біосенсорі відповідних біоматеріалів з унікальними властивостями дозволяє з високою селективністю визначати необхідні сполуки у складній за складом суміші, не вдаючись до додаткових операцій, пов'язаних із використанням інших реагентів.

У якості трансдюсерів можуть бути використані різні біосенсиори: електрохімічні, оптичні, термічні, п'єзоелектричні, на поверхневих акустичних хвилях [61].

Біошар (біологічний елемент розпізнавання) може складатися з цілих організмів, живих тканин, клітин, органел, мембран, ферментів (індивідуальних), препаратів ферментів (неочищених), рецепторів, антитіл, нуклеїнових кислот тощо. Принцип роботи заснований на найважливіших хімічних реакціях живих організмів: реакції антитіло/антиген, фермент/субстрат, рецептор/гормон. Такі реакції використовуються для отримання високоселективних і чутливих біосенсорів, за допомогою яких визначаються необхідні речовини. У біосенсорах чутлива макромолекула, зазвичай іммобілізована всередині мембрани або хімічно пов'язана з поверхнею, яка контактує з розчином речовини, у якому проводиться вимірювання.

Схематичне зображення складових біосенсора зображена на рисунку 1.12.



- 1 – досліджувальний розчин;
- 2 – корпус біосенсора;
- 3 – напівпроникна мембрана (для механічного утримання біошару);
- 4 – шар біоматеріалу;
- 5 – фізичний перетворювач;
- 6 – підсилювач сигналу;
- 7 – пристрій відображення вимірювальної величини.

Рис. 1.12. Схематичне зображення складових біосенсора

Речовина, що визначається, дифундує через напівпроникну мембрану в тонкий шар біокаталізатора, в якому і протікає ферментативна реакція (рис. 1.12). Оскільки в даному випадку продукт ферментативної реакції визначається за допомогою електрода, на поверхні якого закріплений фермент, такий пристрій називають ферментним електродом.

Між реагентом і речовиною, що визначається, завжди відбувається специфічна хімічна реакція. Це може бути або прямою взаємодією реагента з речовиною, яка визначається, як у випадку реакції антиген/антитіло, або каталітичною взаємодією іммобілізованого фермента з речовиною, яка легко утворюється з продукту, що визначається [219].

На рисунку 1.13 наведено схематичне зображення вимірювання за допомогою біосенсора.

Біосенсор складається з двох елементів: перетворювача (трансдюсера) і біорозпізнавального елемента.

На першому етапі вимірювання за допомогою біосенсора відбувається «розпізнавання» біоелементом специфічної для нього речовини з багатокомпонентної суміші.

На другому етапі відбувається перетворення інформації про протікання біохімічної реакції в електричний сигнал (електрохімічний, оптичний та ін.).

На останньому етапі електричний сигнал від трансдюсера перетворюється в цифрову форму з метою візуалізації (рис. 1.13).

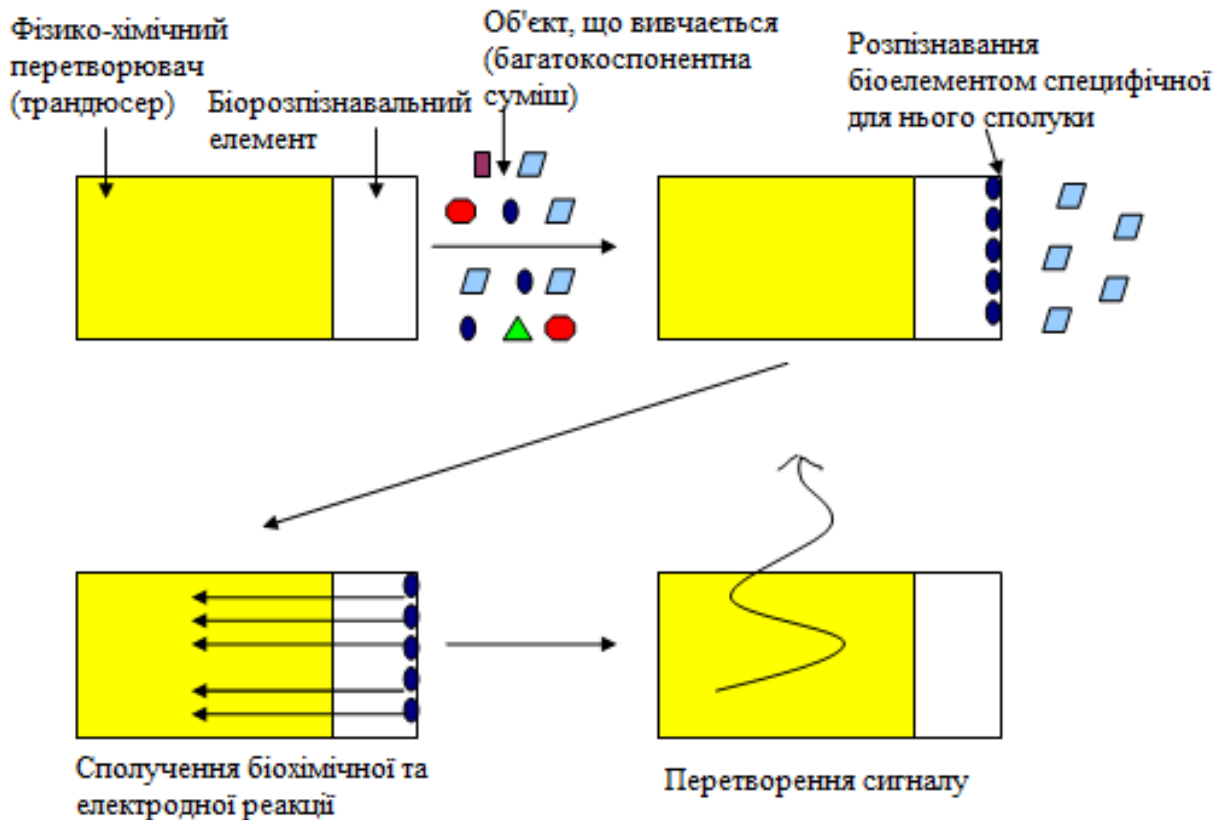


Рис. 1.13. Схематичне зображення процесу вимірювання медико-біологічних показників за допомогою біосенсора

Серед великого сімейства біосенсорів імуносенсори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який чутливий і селективний, включаючи іммобілізований біологічний елемент, наприклад антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для молекул, що досліджуються [421]. В імуносенсорі відбувається реакція, яка ґрунтується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами (хаптенами). Антитіла часто називають імуноглобулінами, тому що вони є протеїнами, які пов'язані з імунною системою.

Імуноглобуліни використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Вони використовують властивості зв'язування антигенів. Антигени і антитіла можуть використовуватися в шарі рецептора в біосенсорах [351]. Зменшення властивостей, пов'язаних з антитілами під час процесу іммобілізації антигену, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування).

Імуносенсори є аналітичними пристроями для якісного й кількісного аналізу біологічних компонентів проб, засновані на виявленні специфічних антигенів та антитіл за допомогою імунокомплексів. Схематичне зображення процесу вимірювання медико-біологічних показників за допомогою імуносенсора зображено на рисунку 1.14.



Рис. 1.14. Схематичне зображення процесу вимірювання медико-біологічних показників за допомогою різних типів імуносенсорів

Імуносенсори, що розробляються й розроблені до сьогодні, як правило, використовують гетерогенний формат імуноаналізу. Грунтуючись на видах механізмів вимірювання, імуносенсори можуть бути розділені на електрохімічні, оптичні, п'єзоелектричні та ін. Для кожного типу характерні певні переваги й недоліки, що призводить до великої кількості досліджень із розроблення імуносенсорів.

Не зважаючи на величезну різноманітність сучасних фізико-хімічних методів вимірювання аналітичних сигналів для імуноаналізу найчастіше використовують електрохімічні методи, які мають низку незаперечних переваг: висока чутливість і точність (завдяки унікальному поєднанню специфічної взаємодії антиген-антитіло й чутливої електрохімічної детекції), селективність і експресність, невисоку собівартість і універсальність.

Серед електрохімічних імуносенсорів найпопулярнішими є:

- а) імуносенсор з ферментною міткою;
- б) імуносенсор з наночастинками, в тому числі квантовими точками;
- в) ємнісний та імпедансометричний імуносенсор;
- г) магнітоімуносенсори.

Ферментний та імпедансометричний імуносенсори є найбільш вивчені (рис. 1.15).

Кількість публікацій, присвячених імуносенсорам на основі квантових точок і магнітних наночастинок, помітно збільшується і в сукупності становить 9 % від загальної кількості опублікованих робіт протягом другої половини останнього десятиліття. Найбільша кількість опублікованих досліджень стосується імуносенсорів на основі різних типів наночастинок.

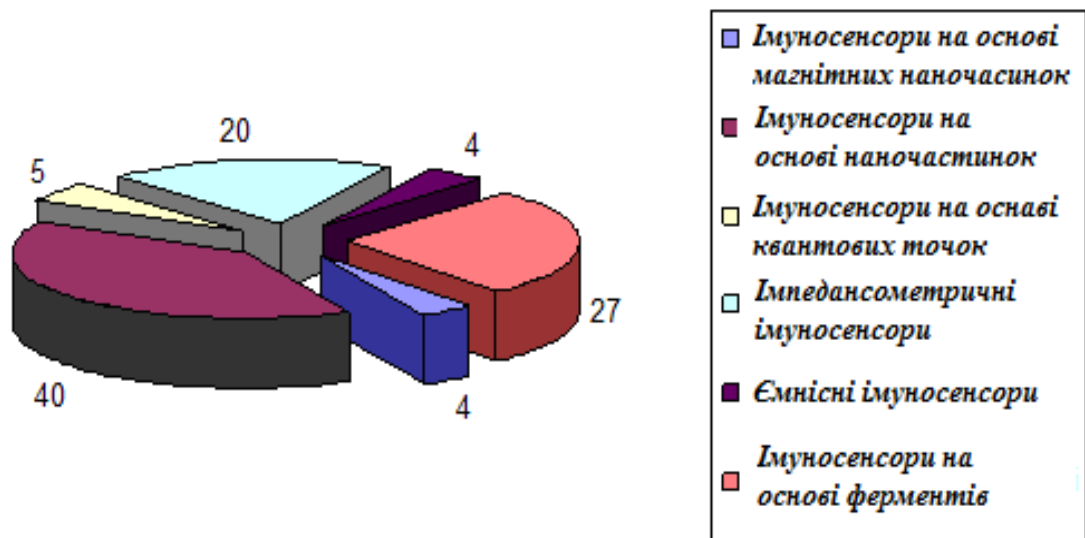


Рис. 1.15. Відсоток опублікованих статей, що відносяться до кожного типу імуносенсорів протягом 2013–2018 рр. за даними бази Scopus

Складність біологічних методів аналізу, які використовуються в КФБСС для медико-біологічних досліджень полягає в тому, що речовини, які визначаються є органічними сполуками, які перебувають у складних, багатокомпонентних розчинах і сумішах [403, 454, 493].

1.2. Задача проектування та технічні характеристики кіберфізичних систем медико-біологічних процесів

Стрімкий розвиток науки і техніки потребує появи нових методів детекції. Тому в науці та промисловості зростає зацікавленість до КФС, які є фізичними системами з можливістю інтеграції обчислень та фізичних процесів. Функціонування КФС тісно пов'язане з роботизованими та сенсорними системами, які обладнані «розумними» механізмами з достатніми обчислювальними можливостями для ефективного керування. Завдяки постійному науковому прогресу, КФС постійно вдосконалюються, що покращує поєднання фізичних та обчислювальних компонент, покращуючи таким чином здатність до адаптації, підвищуючи автономність, ефективність, надійність, безпечність та розширюючи їх функціональні можливості.

В останні роки ефективно використовуються кіберфізичні біосенсорні системи (КФБСС), які є альтернативою відомим методам вимірювання, що характеризуються поганою вибірковістю, високою вартістю, поганою стабільністю, повільною реакцією і часто можуть бути виконані тільки високо кваліфікованим персоналом. У таких системах, в якості чутливих елементів, використовується нове покоління давачів, які в конструкції містять біологічний матеріал, що забезпечує дуже високу селективність і дає змогу швидко та просто проводити вимірювання [335, 446].

Останнім часом велика увага дослідників привернута питанням розроблення та використання КФС медико-біологічних процесів [17, 24, 77, 78,

137]. У роботах [12, 21, 138, 139, 201, 322, 323, 516, 597] наведено ґрунтовний огляд теоретичних основ проектування КФБСС.

Важливим етапом розроблення КФБСС є створення їх математичних моделей. Серед учених, які працювали в області моделювання та розроблення КФБСС, слід назвати таких вітчизняних науковців: Дзядевич С.В. [17], Кучеренко І.С. [24], Солдаткін О.О. [137], Степурська К.В. [139], які розробили ряд біосенсорів для досліджуваних систем [76–79, 82].

Серед закордонних науковців слід відзначити Вишневецького В.Ю. [12], Петрову І.Ю. [21], Зарипову В.М. [19], Євдошенко О.І. [20], Никашина А.А. [75], Старченко І.Б. [138], Bagheri B., Kao H.-A. [370], Fitz T. [260], Alguliyev R. [149], Capota E.A. [193], Celdrán A.H. [201], Glatt M. [271], Jezewski J. [322], Pawlak A. [323], Lee E.A. [369], Liu C. [382], Lun Y. [390], Sha K. [516], Stock D. [536], Zhang X. [597].

Моделюванню амперометричних та потенціометричних біосенсорів свої роботи присвятили Kulys J. [358, 359], Comtat M. [168, 242], Baronas R. [318, 320], Rajendran L. [345, 435].

Останнім часом велика увага дослідників привернута питанням розроблення та використання КФБСС [147, 187, 350, 351, 436, 445, 446].

У роботах [96, 436] наведено ґрунтовний огляд теоретичних основ проектування та прикладні аспекти використання КФБСС.

Праці науковців Anower M.S. [490], Bashar L.B., Rahman M.S., Rikta K.A., присвячені розробленню та дослідженню статичних моделей КФБСС.

У роботі [464] запропоновано модель використання прискореної температури старіння з метою відшукати ефективні рекомендації, які можуть бути застосовані при вивченні й визначенні стійкості та зручності використання КФБСС протягом певного терміну експлуатації.

Розроблено математичну модель для оптимізації конфігурації КФБСС для вимірювання рівня глюкози [146]. Модель заснована на рівняннях реакції-дифузії, що містять нелінійний член, пов'язаний з кінетикою Міхаеліса-Ментена. Рівняння були модифіковані з урахуванням ефекту гальмування на ферментативну реакцію.

Математичну модель ферментної КФБСС з багат шаровою зарядженою мембраною розроблено в роботі [501]. Модель оптимізована до проблеми одновимірного передавання для системи рівнянь у частинних похідних другого порядку. Вона включає дрейф-дифузійні рівняння для компонентів і продуктів реакції в мембрані, а також рівняння Пуассона для електростатичного потенціалу.

У роботі [365] розглянуто математичну модель рефлексивності багат шарової структури біосенсора для плазмонного резонансу, а також метод матриці перенесення для вивчення різних параметрів продуктивності запропонованої структури для р-поляризованого падаючого світла.

У роботі [528] розроблена динамічна модель другого порядку для прогнозування зміни ефективності біосенсора з часом для одноразового використання біосенсора, що використовується для діагностики.

Оптимізаційні методи проектування вимагають математичного моделювання, для аналітичної системи [172]. Припускаючи симетричну геометрію селективного елемента КФБСС і однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування в ферментному шарі з одновимірною в просторі дифузією, яка описана другим законом Фіка.

Моделі КФБСС, які використовують кінетику Міхаеліса-Ментена представлені в роботі [171].

У роботі [164] розглянуто моделі КФБСС, які використовують реакцію дифузії.

Важливе значення у функціонуванні КФБСС має фізичне явище флуоресценції, про що йде мова в [187, 350, 351]. У [269] сформульовано основні задачі, пов'язані з дослідженням стійкості в досліджуваних системах. У роботах [446, 488] йдеться про проектування КФБСС, в основу роботи яких покладено перебіг хімічних реакцій. У роботі [488] для такого роду КФБСС запропоновано математичне моделювання в класі решітчастих диференціальних рівнянь. В [357] викладено основні результати щодо використань рівнянь популяційної динаміки. У праці [429] розроблено й досліджено спрощену модель імунної системи за допомогою диференціальних рівнянь із запізненням.

Серед великого сімейства КФБСС розглянуто кіберфізичні імуносенсорні системи (КФІСС), які належать до медико-біологічних КФС. Прикладні аспекти використання КФІСС обговорюються в [517, 563, 586]. Особливістю КФІСС є використання чутливих і селективних рецепторів, включаючи іммобілізовані біологічні елементи, наприклад антитіло, антиген або хаптен. У КФІСС використовуються імунологічні рецептори для молекул, які досліджуються [191, 202, 209, 300, 317, 379, 380, 491, 494, 496, 508, 509, 518, 551, 568]. У КФІСС відбувається реакція, яка ґрунтується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами (хаптенами). Антитіла часто називають імуноглобулінами тому, що вони є протеїнами, які пов'язані з імунною системою.

Імуноглобуліни використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Їм притаманні властивості зв'язування антигенів. Антигени і антитіла можуть використовуватися в шарі рецептора в КФІСС. Зменшення властивостей, пов'язаних з антитілами під час процесу іммобілізації антигену, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування) [445].

Молекули, пов'язані з детекцією, забезпечують зв'язування антитіл з антигенами, утворюючи складні конструкції. При цьому між антигенами і антитілами утворюються дуже сильні зв'язки з константою зв'язування [351].

Важливе значення у функціонуванні КФБСС має фізичне явище флуоресценції, про що йде мова в [187, 321, 350, 351].

У [297] сформульовано основні задачі, пов'язані з дослідженням стійкості в біосенсорах.

У працях [185, 243, 326, 363, 364, 529, 598] йдеться про проектування КФБСС, в основу роботи яких покладено перебіг хімічних реакцій. У [488] для таких КФБСС запропоновано математичне моделювання в класі решітчастих диференціальних рівнянь. У даній роботі заплановано використовувати даний підхід для імуносенсорів.

В праці [263] викладено основні результати щодо використання рівнянь популяційної динаміки. У роботі [433] розроблено і досліджено спрощену модель імунної системи за допомогою диференціальних рівнянь із запізненням, що буде використано в даній роботі.

Математичні кіберфізичні моделі біосенсорів повинні враховувати просторово-часові властивості пристроїв, у яких використовується біосенсор. Стосовно просторової організації досліджувані кіберфізичні моделі повинні ґрунтуватися на певній дискретній структурі, яка буде враховувати взаємодію пікселів біосенсора. З точки зору часових змін кіберфізична модель повинна описувати процеси, відомі як популяційна динаміка. Саме тому проблему становить розроблення математичної моделі біосенсора, яка б враховувала цілий ряд біологічних припущень щодо основних компонент пристрою – колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями та ін.

Решітчасті диференціальні рівняння ефективно використовуються в багатьох прикладних науках, таких, як хімічні реакції, опрацювання зображень, матеріалознавство і біологія [458]. В моделях решітчастих диференціальних рівнянь просторова структура має дискретний характер. Решітчаста динаміка широко використовується в задачах моделювання медико-біологічних процесів [458], оскільки середовища, в яких існують популяційні види, можуть бути дискретними.

Важливим етапом проектування КФС є створення їх математичних моделей, які б адекватно відображали важливі, з точки зору завдань дослідження, сторони просторово-часової структури чутливих елементів досліджуваних систем.

Якість математичної моделі біосенсора суттєво визначає ефективність методів його опрацювання в КФС медико-біологічних процесів, зумовлює рівень інформативності та репрезентативності діагностичних ознак та зумовлює структуру програмної та апаратної складових проектованої інформаційної системи. Процедура створення КФС підпорядковується такому алгоритму: розробляється математична модель медико-біологічних процесів, розробляються методи аналізу та опрацювання досліджуваних процесів на основі розробленої моделі, проектується система розпізнавання образів (діагностична система), створюється необхідне програмне та апаратне забезпечення, в якому втілюються результати попередніх етапів (рис. 1.16).

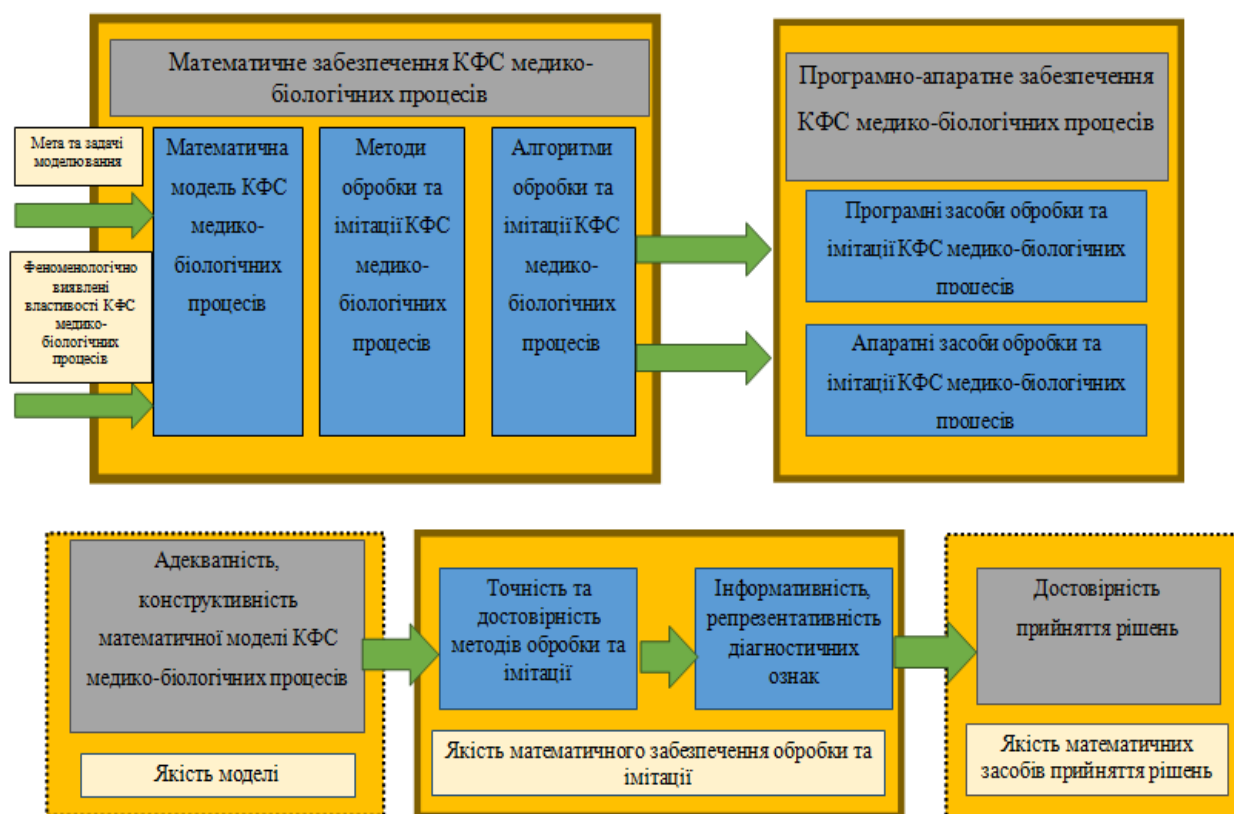


Рис. 1.16. Етапи розроблення та створення КФС медико-біологічних процесів

У КФС якість та ефективність методів автоматизованого опрацювання, суттєво зумовлюється адекватністю їх математичних моделей.

Ефективність КФС медико-біологічних процесів визначають технічні характеристики, які розглядаються на прикладі КФБСС:

1. Селективність – найважливіша характеристика КФБСС, що вказує на її здатність відрізнити одну речовину від інших. Селективність визначається розпізнавальним елементом системи, хоча в ряді випадків на неї впливають і характеристики перетворювача (трансдюсера).

2. Чутливість – найменша концентрація, що може бути визначена КФБСС. Як правило, чутливість вимірювальної системи повинна бути нижчою за 1 ммоль, але в деяких випадках вона може досягати кількох фемтомолів (10^{-15} моль).

3. Точність. КФБСС має забезпечувати точність вимірювань, тобто отримані результати повинні бути близькими до істинного значення.

4. Відтворюваність – міра того, як повторюються результати при багаторазовому проведенні вимірювань КФБСС одним способом, а точність характеризує правильність отриманих результатів.

5. Природа розчину. Технічні характеристики КФБСС можуть змінюватися залежно від рН середовища, температури та іонної сили розчину, параметри якого вимірюються.

6. Час відгуку – величина, потрібна для того, щоб аналітична КФБСС прийшла до стану рівноваги зі сполукою, що визначається.

7. Час регенерації – необхідний для повернення КФБСС у початковий стан, коли його знову можна використовувати для вимірювання.

8. Термін експлуатації КФБСС визначається стійкістю розпізнавального елемента та може становити від кількох днів до місяців.

9. Самостійкість визначається як збереження усіх необхідних технічних характеристик при зберіганні.

10. Операційна стійкість – відповідність усіх експлуатаційних характеристик при використанні КФБСС для вимірювання медико-біологічних показників.

Результати, отримані в роботі по дослідженню стійкості КФБСС, можуть бути застосовані для обох типів стійкості.

1.3. Математичні моделі біосенсорів у кіберфізичних системах медико-біологічних процесів

У КФС медико-біологічних процесів використовуються статичні та динамічні моделі біосенсорів. Перспективним напрямком проектування КФБСС для мультисенсорних систем є використання решітчастих динамічних структур.

1.3.1. Статичні математичні моделі біосенсорів у кіберфізичних системах медико-біологічних процесів

Статичні математичні моделі біосенсорів у кіберфізичних системах медико-біологічних процесів розглядаються на прикладах математичних моделей оптичного біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу та багат шарової моделі.

1.3.1.1. Модель оптичного біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу

Статичні математичні моделі біосенсорів у кіберфізичних системах медико-біологічних процесів розглянуто в [50, 52].

Метод вимірювання на основі поверхневого плазмонного резонансу (ППР) є найефективнішим, оскільки не потребує використання міток та видає результат у реальному часі [365]. ППР – це явище порушення умови повного внутрішнього відбиття (ПВВ) на межі поділу двох середовищ: більш оптично щільного та менш оптично щільного. Під час виникнення ППР значна частина енергії падаючого світла на поверхню металевої плівки чутливого елемента ППР-сенсора перетворюється в енергію плазмонів, унаслідок чого інтенсивність відбитого від її поверхні світла різко спадає. При цьому електричне поле цієї хвилі спадає за експонентою у напрямку, перпендикулярному межі поділу.

Подібно до більшості різноманітних сенсорів, біосенсори складаються з власне чутливого біологічного чи хімічного елемента, або первинного перетворювача, та сполученого з ним фізичного перетворювача, який призначений для формування вихідного сигналу й відображає реакцію чутливого елемента на присутність відповідного аналіту. Аналітичні системи,

які використовують явище ППР для реалізації функції такого перетворювача, знайшли протягом останніх років широко застосування при дослідженні високоспецифічних біомолекулярних реакцій («біорозпізнавання»), до яких належать реакції антиген-антитіло, фермент-субстрат, рецептор-ліганд (роль ліганда можуть відігравати молекули гормонів, нейромедіаторів, ферментів), а також взаємодії молекул фармакологічних препаратів або токсинів з відповідними мішенями.

У роботі [490] описано ефект додавання графенових шарів у призмі та планарних хвиль на основі поверхневих плазмових резонансних біосенсорів, використовуючи режим кутового сканування. Запропоновані сенсори розроблено на базі графенового матеріалу для біомолекулярного розпізнавання елементів. Від лазера з довжиною хвилі 633 нм отримується монохроматичне електромагнітне випромінювання, що взаємодіє з речовиною, а результати взаємодії зберігаються на спектрофотометрі та комп'ютері. Враховано, що для призми на основі SPR-біосенсора світло з потужністю P попадало на одну нахилену поверхню призми і відбивалося від іншої нахиленої поверхні, як показано на рисунку 1.17.

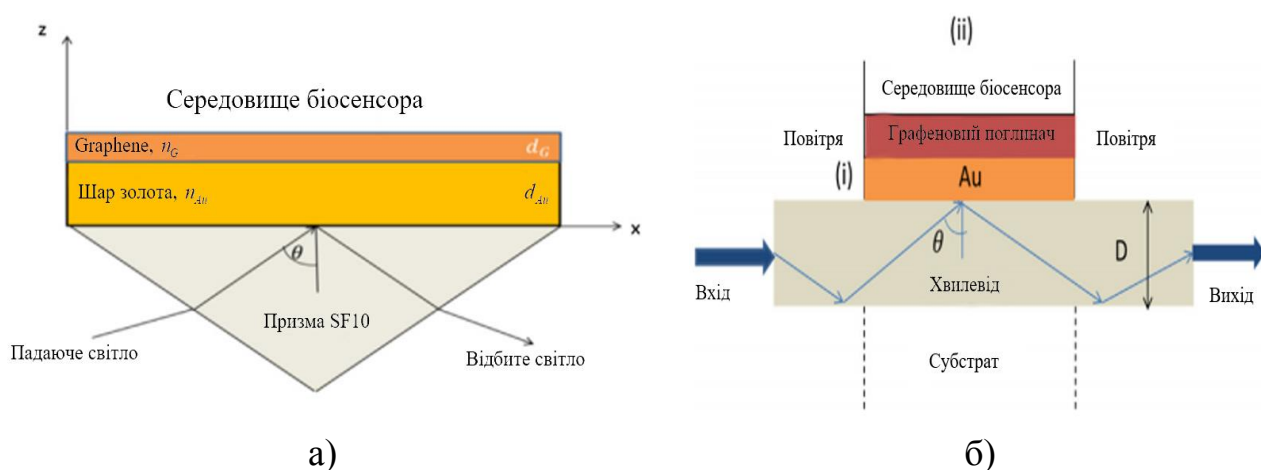


Рис. 1.17. Модель біосенсора на основі призми (а) та на основі світловода (б)

З іншого боку, таке ж світло проходить через світловод (рис. 1.17 (б)).

Потужність світлового випромінювання на чутливому шарі біосенсора, яка пов'язана з кутом падіння θ , згідно з [264, 522] представляється у вигляді:

$$P(\theta) = \frac{n_c^2 \sin \theta \cos \theta}{(1 - n_c^2 \cos^2 \theta)^2}. \quad (1.1)$$

У формулі (1.1) n_c є коефіцієнтом заломлення шарів біосенсора. Враховуючи значення коефіцієнта відбивання, нормалізована передана потужність згідно з [264, 544] має вигляд

$$P_{trans} = \frac{\int_{\theta_{cr}}^{\pi/2} R_p P(\theta) d\theta}{\int_{\theta_{cr}}^{\pi/2} P(\theta) d\theta}, \quad (1.2)$$

де R_p – коефіцієнт відбивання.

Коефіцієнт відбивання R_p у формулі (1.2) обчислюється, використовуючи чотири шари (призма / метал / чутливі шари / середовище зондування).

1.3.1.2. Багат шарова модель оптичного біосенсора

У роботі [52] розглянуто математичний вираз для багат шарової структури біосенсора при плазмонному резонансі [365] (рис. 1.18). Розглянуто метод матриці перенесення для вивчення різних параметрів продуктивності запропонованої структури для р-поляризованого падаючого світла [398, 583]. Використано вкладену періодичну багат шарову структур уздовж осі Z, яка показана на рисунку 1.18.

На рисунку 1.18 вектор магнітного поля H (спрямований всередину) має лише одну компоненту H_i , яка є дотичною до інтерфейсу, а вектор E_i має компоненту E_{xi} , яка є також дотичною.

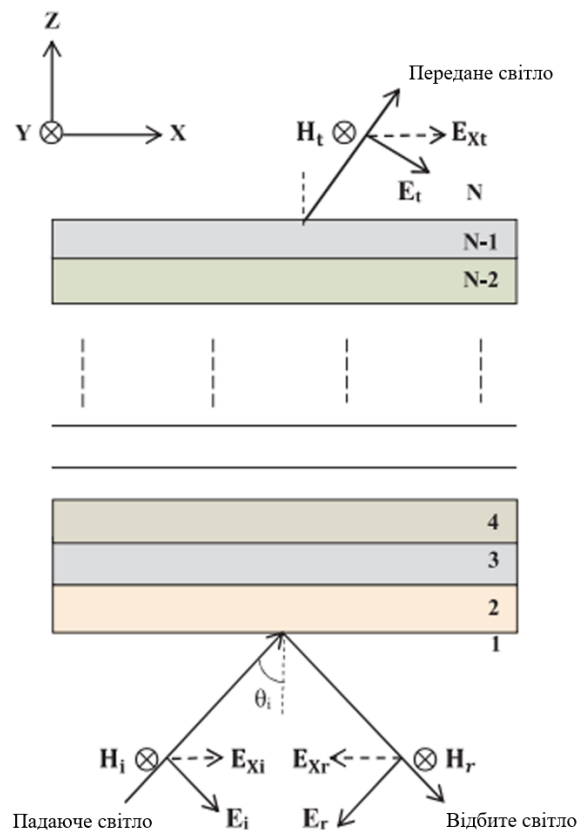


Рис. 1.18. Схематичне зображення багат шарової моделі р-поляризованого падаючого світла

Зв'язок між компонентою електричного поля (E_i'') і магнітного поля (H_i'') на межі першого шару до полів E_{N-1}'' і H_{N-1}'' для зв'язку останнього шару описується матричним рівнянням, згідно з роботою [402]:

$$\begin{bmatrix} E_1'' \\ H_1'' \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} E_{N-1}'' \\ H_{N-1}'' \end{bmatrix}, \quad (1.3)$$

де M – характеристична матриця об'єднаної структури біосенсора, який може бути введений з точки зору його послідовних матриць шару.

$$M = \begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{bmatrix} = \prod_{k=2}^{N-1} M_k. \quad (1.4)$$

$$\text{У формулі (1.4) } M_k = \begin{bmatrix} \cos \beta_k & \frac{-i}{p_k} \sin \beta_k \\ -ip_k \sin \beta_k & \cos \beta_k \end{bmatrix} = \prod_{k=2}^{N-1} M_k, \quad (1.5)$$

де k , β_k і p_k означають довільне число, фазову товщину та поперечні показники заломлення відповідного шару, які можна розрахувати за формулами

$$\beta_k = \frac{2\pi d_k}{\lambda} \sqrt{(S_k - n_0^2 \sin^2 \Theta_0)}; \quad (1.6)$$

$$p_k = \frac{\sqrt{(S_k - n_0^2 \sin^2 \Theta_0)}}{S_k}. \quad (1.7)$$

У формулах (1.6) та (1.7) параметр λ – довжина хвилі, а Θ_0 – кут падіння.

Коефіцієнт відбиття для р-поляризованої падаючої хвилі згідно з [398] визначається за формулою

$$r_p = \frac{(m_{11} + m_{12} p_N) p_1 - (m_{21} + m_{22} p_N)}{(m_{11} + m_{12} p_N) p_1 + (m_{21} + m_{22} p_N)}. \quad (1.8)$$

Коефіцієнт відбивання R_p об'єднаної багат шарової структури може бути описано за допомогою виразу, використовуючи параметри формули (1.8)

$$R_p = |r_p|^2. \quad (1.9)$$

Крива відбивання моделі N-шару з кутом падіння (Θ_0) побудована для отримання кута резонансу (Θ_{res}), який відповідає мінімальній відбиваючій здатності, що призводить до ефективного збудження плазмонного резонансу.

Слід зазначити, що статичні математичні моделі біосенсорів не враховують необхідних властивостей, які повинні бути притаманні розробленим КФС медико-біологічних процесів: неперервна динаміка, коефіцієнт дифузії, координати пікселів решіток, ймовірнісна швидкість нейтралізації детектуючих частинок, швидкість дифузії, коефіцієнт дифузійного дисбалансу, зменшення кількості детектуючих частинок, стала запізнення в часі, врахування явища флуоресценції, отримання дискретизованого сигналу з перетворювача.

1.3.2. Динамічні математичні моделі біосенсорів на основі звичайних диференціальних рівнянь

Серед динамічних математичних моделей біосенсорів на основі звичайних диференціальних рівнянь розглянуто відповідні моделі першого та другого порядків.

1.3.2.1. Модель біосенсора першого порядку

Модель описує пряму та обернену реакції з коефіцієнтами швидкості, що мають температурні залежності, згідно з рівнянням Арреніуса. Дана модель розвинена до двох наборів даних у роботі [97]. Її використано для прогнозування терміну придатності, розроблення експериментів із прискореним тестуванням та вдосконаленням біосенсора й розробленням рекомендацій, щодо зберігання біосенсорів.

Слід зазначити, що активність біосенсорів змінюється під час зберігання через виявлення чутливості їх компонентів до вологості, підвищеної температури й концентрації [203, 270]. Внаслідок складних умов зберігання взаємодія між субстратом біосенсора та наявністю рівня аналізу може відхилятися від залежностей, що використовуються в датчику з точки зору значень параметрів та форми відгуку кривої. При цьому проводиться порівняння з стандартною калібрувальною кривою та вносяться поправки в покази біосенсорів.

Значний прогрес був досягнутий протягом останніх кількох десятиліть у стабілізації параметрів біосенсорів на основі ферментів, використовуючи різні ферментні методи іммобілізації [203, 223]. Хоча методи на основі ферментів розширюють термін експлуатації біосенсорів, однак все ще існують можливості для їх покращення [203, 227]. Термін зберігання біосенсорів залишається важливим результатом роботи при виробництві цих пристроїв.

Схожі проблеми пов'язані з стабільністю. В умовах зберігання вони виникають для біосенсорів, які є чутливими до наркотичних речовин, вимірювання рН середовищ, вологості, рівня світла та кисню [200]. Щодо термічного впливу у фармацевтичній промисловості використовується метод «середньої кінетичної температури» (СКТ), що передбачає температурну зміну

активності продуктів з хімічно активними компонентами. СКТ є еквівалентною додатньою температурою, яка спричиняє певну зміну активності за визначений період часу. Швидкість змін описується рівнянням Арреніуса, яке широко використовується в кінетиці хімічних реакцій:

$$k = A_0 e^{-\frac{E_a}{RT}} = k_{ref} e^{-\frac{E_a}{RT} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}} \right)}. \quad (1.10)$$

Рівняння Арреніуса пов'язує коефіцієнт швидкості реакції k з абсолютною температурою T ; E_a – енергія активації; R – універсальна газова стала; A_0 – величина, яка враховує середнє число зіткнень молекул; k_{ref} – значення коефіцієнта швидкості при еталонній температурі T_{ref} (як правило, вибирається як типова температура в межах важливих експериментальних температур) [574].

Загальноприйнято використовувати динаміку першого порядку для опису зміни при дослідженні стабільності фармацевтичних речовин. Такі закономірності використовуються при розробці стандартів, що стосуються прогнозування та моніторингу термінів зберігання фармацевтичних лікарських засобів [354].

В динамічних моделях першого порядку, які використовують рівняння Арреніуса температурна залежність швидкості зміни використовується для оцінювання стійкості біосенсорів [383, 432]. У роботі [432] введена загальна модель динамічного процесу першого порядку для оцінювання технічних характеристик біосенсора при прийнятті його в експлуатацію. Цей підхід може бути наближеним до біосенсора, який містить один термічно чутливий компонент, однак він може не відповідати складнішим біосенсорам. Термічні компоненти можуть складатися з ряду елементів, у тому числі з зміненими дифузійними властивостями полімерних матричних шарів у біосенсорі або з зміною дії одного або кількох ферментів, які присутні в КФБСС. Комбінація цих типів змін спричиняє динамічну поведінку вищого порядку при дослідженні стабільності біосенсора. Оскільки моделі першого порядку можуть неадекватно описувати такі системи, тому необхідно було використовувати динамічні моделі другого порядку.

У випадку фіксованої температури наведена нижче динамічна модель є моделлю на основі лінійних звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР) першого порядку.

Динамічна модель біосенсора першого порядку з температурою Арреніуса, яка залежить від константи швидкості, має вигляд

$$\frac{dI_1}{dt} = -k_1 I_1, \quad (1.11)$$

де I_1 – реакція біосенсора на аналіт у певному контрольному зразку рідини; t – час; k_1 – коефіцієнт швидкості, що залежить від температури згідно з законом Арреніуса на основі співвідношення (1.10). Інтегруючи рівняння (1.11), припускаючи температуру сталою протягом інтервалу часу тривалістю t , отримуємо

$$I_1 = I_{1_0} e^{-k_1 t} \quad (1.12)$$

де I_{1_0} – відповідь біосенсора на контрольний зразок. Формула (1.12) вказує на те, що активність біосенсора повинна відповідати експоненціальній залежності.

1.3.2.2. Динамічна модель біосенсора другого порядку

У роботі [528] розроблено динамічну модель другого порядку для прогнозування зміни ефективності біосенсора з часом під час вимірювання.

У моделі другого порядку поведінка біосенсора апроксимується, використовуючи двостадійний процес між трьома станами:



На першому етапі термічно чутливі компоненти біосенсора в їх природньому стані переходять реверсивно до неактивного стану, позначеного як «В». На другому етапі компоненти в стані «В» здійснюють незворотний перехід до неактивного стану «С». Стан «В» є зворотним модифікованим станом, тоді як стан «С» термінальним (кінцевим) станом. Ця проста динамічна схема є усередненим наближенням складних взаємодій, що виникають унаслідок зміни компонентів, таких, як кінетика реакції та масоперенесення в біосенсорі. Механізм двоетапного перетворення в рівнянні (1.13) є способом описування складних температурно-залежних процесів, пов'язаних з рівновагою, зміною чутливості та довготривалим зменшенням активності біосенсорів.

На практиці ступінь зміни характеристик біосенсора з часом визначається шляхом порівняння сигналів. При цьому вимірюється відгук біосенсора, який порівнюється з середнім значенням відповідного сигналу перед консервацією або початком експлуатації. Припускаючи, що швидкість зміни для кожного переходу в рівнянні (1.13) відповідає кінетиці першого порядку, динамічна поведінка системи представлена у вигляді двох диференціальних рівнянь:

$$\frac{dI_A}{dt} = k_{1,rev} I_B - k_{1,fwd} I_A; \quad (1.14)$$

$$\frac{dI_B}{dt} = k_{1,fwd} I_A - k_{1,rev} I_B - k_{2,fwd} I_B, \quad (1.15)$$

де I_A – це відгук біосенсора на аналіт у контрольній вибірці; I_B – відгук, який може бути сформований з компоненти «В» та включає коефіцієнти швидкості $k_{1,fwd}$, $k_{2,fwd}$, $k_{1,rev}$. Використовуючи вирази Арреніуса для описування температурної залежності переходів у рівнянні (1.13), отримаємо

$$k_{1,fwd} = k_{1,fwd_ref} \cdot e^{\left(\frac{-E_{k1,fwd}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}}\right)\right)}; \quad (1.16)$$

$$k_{1,rev} = k_{1,rev_ref} \cdot e^{\left(\frac{-E_{k1,rev}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}}\right)\right)}; \quad (1.17)$$

$$k_{2,fwd} = k_{2,fwd_ref} \cdot e^{\left(\frac{-E_{k2,fwd}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}}\right)\right)}, \quad (1.18)$$

де $E_{k1,fwd}$, $E_{k1,rev}$ та $E_{k2,fwd}$ – енергії активації; T – абсолютна температура і k_{1,fwd_ref} , k_{1,rev_ref} і k_{2,fwd_ref} – коефіцієнти швидкості на певній температурі T_{ref} .

Динамічні математичні моделі біосенсорів на основі звичайних диференціальних рівнянь у порівнянні з їх статичними прототипами враховують неперервну динаміку. Однак вони не враховують інших необхідних властивостей, які повинні бути притаманні розробленим КФБСС, а саме коефіцієнт дифузії, координати пікселів, ймовірнісну швидкість нейтралізації детектуючих частинок, швидкість дифузії, коефіцієнт дифузійного дисбалансу, зменшення кількості детектуючих частинок, сталу запізнення в часі, врахування явища флуоресценції, отримання електричного сигналу з перетворювача.

1.3.3. Динамічні моделі біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних

Серед динамічних моделей біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних розглядаються математичні моделі біосенсорів на основі рівнянь реакції-дифузії, кінетики Міхаеліса-Ментена, електрохімічного біосенсора, для визначення рівня глюкози, оптимізації розроблення біосенсорних кіберфізичних систем і з використанням циліндричних координат.

1.3.3.1. Модель біосенсора на основі рівнянь реакції-дифузії

У роботі [50] розглянуто динамічні моделі біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних.

Поєднання каталітичної реакції каталази та пероксидази в ферментному шарі з дифузією в одновимірному просторі, що описується законом Фіка, приводить до наступних рівнянь реакції-дифузії, які описують роботу біосенсора [161] у ферментному шарі ($0 < x < d_e$, $t > 0$):

$$\frac{\partial s_{1,e}}{\partial t} = D_{s_{1,e}} \frac{\partial^2 s_{1,e}}{\partial x^2} - k_1 e_1 s_{1,e} - \frac{k_{21} k_{22} e_2 s_{1,e} s_{2,e}}{k_{21} s_{1,e} + k_{22} s_{2,e}}, \quad (1.19)$$

$$\frac{\partial s_{2,e}}{\partial t} = D_{s_{2,e}} \frac{\partial^2 s_{2,e}}{\partial x^2} - \frac{k_{21} k_{22} e_2 s_{1,e} s_{2,e}}{k_{21} s_{1,e} + k_{22} s_{2,e}}, \quad (1.20)$$

$$\frac{\partial p_{1,e}}{\partial t} = D_{p_{1,e}} \frac{\partial^2 p_{1,e}}{\partial x^2} + \frac{k_1 e_1 s_{1,e}}{2}, \quad (1.21)$$

$$\frac{\partial p_{2,e}}{\partial t} = D_{p_{2,e}} \frac{\partial^2 p_{2,e}}{\partial x^2} + \frac{k_{21} k_{22} e_2 s_{1,e} s_{2,e}}{k_{21} s_{1,e} + k_{22} s_{2,e}}, \quad (1.22)$$

У формулах (1.19)-(1.22) x та t означають зміщення і час; $s_{1,e}(x,t)$, $s_{2,e}(x,t)$ – молярні концентрації субстратів S_1 , S_2 ; $p_{1,e}(x,t)$, $p_{2,e}(x,t)$ – молярні концентрації продуктів реакції P_1 , P_2 ; d_e – товщину ферментного шару; $D_{s_{1,e}}$, $D_{s_{2,e}}$, $D_{p_{1,e}}$, $D_{p_{2,e}}$ – коефіцієнти дифузії; k_1, k_{21}, k_{22} – сталі швидкості реакцій.

За межами ферментного шару відбувається тільки масоперенос шляхом дифузії субстратів і продуктів реакції. Рівняння для зовнішнього шару дифузії ($t > 0$, $d_e < x < d_e + d_d$) ґрунтуються на припущенні, що зовнішнє масоперенесення описується

$$\frac{\partial c_d}{\partial t} = D_{c_d} \frac{\partial^2 c_d}{\partial x^2}, \quad c = s_1, s_2, p_1, p_2, \quad (1.23)$$

У формулі (1.23) $s_{1,d}(x,t)$, $s_{2,d}(x,t)$, $p_{1,d}(x,t)$, $p_{2,d}(x,t)$ означають молярні концентрації субстратів і речовин у дифузійному шарі товщиною d_d ; $D_{s_{1,d}}$, $D_{s_{2,d}}$, $D_{p_{1,d}}$, $D_{p_{2,d}}$ – коефіцієнти дифузії.

Дифузійний шар розглядається як дифузійний шар Нернста [558].

1.3.3.2. Моделі біосенсорів, які використовують кінетику Міхаеліса-Ментена

У роботі [50] розглянуто моделі біосенсорів, які використовують кінетику Міхаеліса-Ментена.

У роботі [171] розглянуто модель біосенсора, яка містить три області: ферментний шар (ферментна мембрана), де відбувається ферментативна реакція; шар масоперенесення шляхом дифузії обох речовин (субстрату S і

продукту P) через напівпроникну мембрану; конвективна область, де концентрація аналіту підтримується сталою.

Припускаючи симетричність обох мембран та однорідний розподіл іммобілізованого ферменту в ферментному шарі доцільно використати двокомпаратментну математичну модель. Динаміку концентрацій субстрату S , а також продукту P у ферментному шарі можна описати системою рівнянь реакції-дифузії ($t > 0$)

$$\begin{aligned}\frac{\partial s_e}{\partial t} &= d_{s_e} \frac{\partial^2 s_e}{\partial x^2} - \frac{v_{\max} s_e}{k_M + s_e}, \\ \frac{\partial p_e}{\partial t} &= d_{p_e} \frac{\partial^2 p_e}{\partial x^2} - \frac{v_{\max} s_e}{k_M + s_e}, \quad x \in (0, l_e),\end{aligned}\tag{1.24}$$

де x та t – зміщення і час; $s_e(x, t)$ і $p_e(x, t)$ – концентрації субстрату та продукту у ферментному шарі; d_{s_e} і d_{p_e} – коефіцієнти дифузії; v_{\max} – максимальна ферментативна швидкість ($v_{\max} = k_2 e_0$, e_0 – концентрація ензиму); k_M – константа Міхаеліса ($k_M = (k_{-1} + k_2) / k_1$).

За межами ферментної мембрани відбувається лише масоперенесення за рахунок дифузії обох сполук ($t > 0$)

$$\begin{aligned}\frac{\partial s_m}{\partial t} &= d_{s_m} \frac{\partial^2 s_m}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial p_m}{\partial t} &= d_{p_m} \frac{\partial^2 p_m}{\partial x^2}, \quad x \in (l_e, l_e + l_m),\end{aligned}\tag{1.25}$$

де $s_m(x, t)$, $p_m(x, t)$ – концентрації субстрату та продукту реакції; d_{s_m} , d_{p_m} – коефіцієнти дифузії.

У роботі [501] розглянуто біосенсор для експрес-вимірювання концентрації глюкози, оскільки ця проблема має велике значення для контролю якості продуктів харчування та сучасної медицини. Робота біосенсора глюкози базується на класичному ферментативному каталізі реакції окислення глюкози, що виробляє глюконову кислоту (AH), і в кінцевому результаті змінює концентрацію протонної речовини в біосенсорній мембрані. Біосенсор складається з двох частин: твердотілого перетворювача, який лінійно перетворює концентрацію протонів поблизу мембрано-датчика x_3 в електричний сигнал; багатошарової (тришарова) мембрани, причому кожен шар рівномірно розподіляє фермент і заряджені інкапсульовані молекули із заданими концентраціями. Припускається, що тестовий розчин містить п'ять складових: глюкозу (G), кисень (O), протони (H), буфер (WH) та його основу (W) з концентраціями C_G, C_O, C_H, C_{WH} та C_W відповідно.

Зміну концентрацій складових розчину та значення електростатичного потенціалу на поверхні мембрани можна описати системою диференціальних рівнянь в частинних похідних

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\varepsilon \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) = -\frac{4\pi}{\varepsilon_0} \sum_{s=G,O,WH} e z_s C_s + Q \quad (1.26)$$

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} J_s - U_s, \quad s \in G, O, WH, \quad (1.27)$$

де $J_s = C_s \frac{e z_s D_s}{kT} \frac{\partial \varphi}{\partial x} - D_s \frac{\partial C_s}{\partial x}$; $s = G, O, WH$.

$$\varepsilon, Q, D_s = \begin{cases} \varepsilon_1, Q_1, D_s^1, & x \in [0, x_1); \\ \varepsilon_2, Q_2, D_s^2, & x \in (x_1, x_2); \\ \varepsilon_3, Q_3, D_s^3, & x \in (x_2, x_3] \end{cases} \quad (1.28)$$

У формулах (1.26) Q є зарядом протонів; φ – електростатичний потенціал; k – константа Больцмана; $\varepsilon_0, \varepsilon$ – абсолютна та відносна діелектричні константи; Q – щільність інкапсульованих зарядів у шарі; J_s, D_s, C_s, z_s – є потік, коефіцієнт дифузії, концентрація, заряд відповідно; U_s – рекомбінація швидкості для $s = G, O, WH$; T – абсолютна температура. У моделі припускається, що для швидкості ферментативної реакції окислення глюкози виконується співвідношення кінетики Міхаеліса-Ментена

$$U_G = 2U_0 = V_{\max} \frac{C_G C_0}{K_0^M C_0 + K_0^M C_G + C_G C_0} \quad (1.29)$$

У формулі (1.29) K_0^M – константа Міхаеліса; V_{\max} – максимальна швидкість ферментативної реакції.

Відповідні швидкості реакції U_H, U_W і U_{WH} можна записати

$$\begin{aligned} U_H &= -U_G - k_b (K_W C_{WH} - C_W C_H), \\ U_W &= -U_{WH} = -k_b (K_W C_{WH} - C_W C_H), \end{aligned} \quad (1.30)$$

де K_W – константа реакції; k_b – константа зв'язування W і H .

У формулі (1.30) враховано вплив концентрації протонів за допомогою процесів асоціації-дисоціації.

1.3.3.3. Математична модель електрохімічного біосенсора

У роботі [97] розглянуто математичну модель електрохімічного біосенсора.

Електрохімічні (ЕХ) клітинні КФБСС у селективних елементах містять клітини, еукаріоти або прокаріоти. Вони виконують функцію біорозпізнавальних елементів з ЕХ перетворювача, який перетворює біохімічний сигнал в електричний вимірюваний сигнал. Обидва види сигналів генеруються у відповідь на концентрацію аналіту, його наявність або функціональність [486, 498]. Ці характеристики використовуються для виявлення, скринінгу та моніторингу аналітів, що є важливо для виявлення клітинної активності, потенційної токсичності та різних патологій клітин, що забезпечує цінність інформації для оцінки ризиків виявити захворювання. Біосенсори на основі клітин використовуються у різних галузях, включаючи моніторинг навколишнього середовища [178, 486, 582], медичну діагностику [556], фармакологію [361, 553, 588] та безпеку продуктів харчування [258]. Використання клітини як елемента розпізнавання дає змогу зберігати активні білки в їх природному середовищі, сприяючи їхній діяльності та стабільності, самостійному виробленню всіх необхідних ферментів.

В [589] змодельовано електрохімічну клітину, інтегровану з життєздатними бактеріальними клітинами, що виражають внутрішньоклітинний фермент, який реагує на доданий субстрат, а генерований продукт секритується й окислюється на поверхні електрода. При цьому досліджено вплив розподілу бактерій при порівнянні двох випадків:

- суспендовані клітини, що передбачають рівномірний розподіл і гомогенну реакцію;
- клітини, іммобілізовані на гранулах, які прикріплені до поверхні електрода, спричиняють неоднорідну генерацію продукту у вузькій області поблизу електрода.

Схематично модель електрохімічного біосенсора зображено на рисунку 1.19.

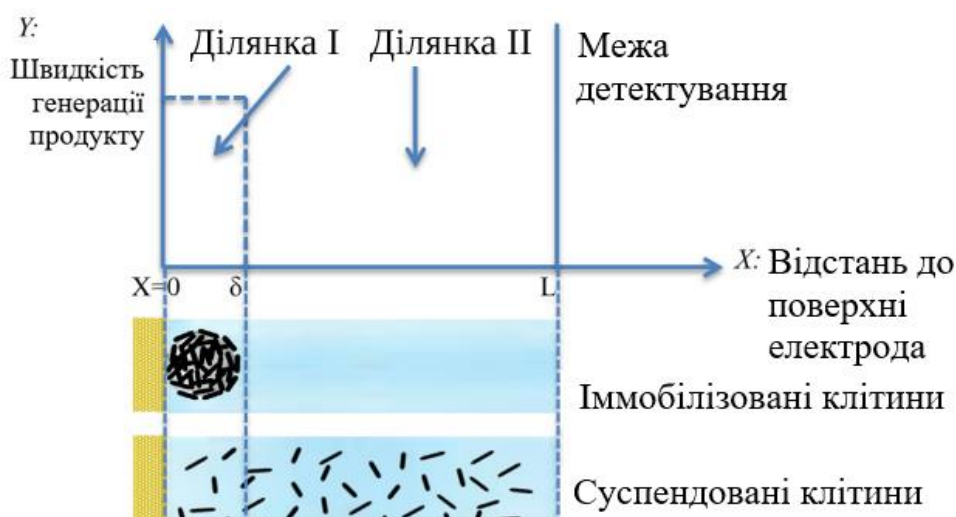


Рис. 1.19. Верхня ділянка: схематичне зображення генерування продуктів реакції. Нижня ділянка: схематичне зображення двох клітинних біосенсорних систем: суспендованих та іммобілізованих

Ділянка I (рис. 1.19). У випадку дифузії задається лише концентрація продукту в розчині P_1 :

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_p \cdot \frac{\partial^2 P_1}{\partial x^2} + g'_p,$$

де $g'_p = g_p \frac{L}{\delta}$, а D_p – коефіцієнт дифузії продукту в електроліті.

Ділянка II (рис. 1.19). У ділянці II продукт не генерується, а переноситься завдяки дифузії з ділянки I в ділянку II і концентрація продукту в розчині задається наступним рівнянням для P_2 :

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} = D_p \cdot \frac{\partial^2 P_2}{\partial x^2}, \quad \delta \leq x \leq L.$$

Розв'язок для ділянок I та II має вигляд

$$P_1 = \left(\frac{g'_p}{S^2} + \frac{P(0)}{S} \right) + A_1 \cdot e^{ax} + A_2 \cdot e^{-ax}$$

$$P_2 = \frac{P(0)}{S} + B_1 \cdot e^{ax} + B_2 \cdot e^{-ax}$$

У моделі зроблено припущення, що продукт неперервно генерується зі сталою швидкістю внаслідок взаємодії між субстратом і ферментом всередині клітин. Продукт реакції проникає з клітини до розчину і дифузія відбувається в напрямку поверхні електрода, де він швидко окислюється.

Імобілізація клітин на поверхні перетворювача є надзвичайно важливою при розробленні біосенсорів, оскільки завдяки цьому можна підвищити їх чутливість та час відгуку.

У системі відбувається дифузія без будь-якого збудження. ЕХ струм виникає за рахунок взаємодії реакції окислення на робочому електроді продукту ферментативної реакції.

Аналізуючи математичну модель електрохімічного біосенсора, можна зробити висновок, що з метою збереження постійної загальної кількості чутливих клітин їх необхідно розміщувати безпосередньо біля робочих електродів. Оскільки чутливі клітини утворюють 3D-структуру, то модель є наближеною, де транспортування відбувається через міжклітинні проміжки. 1D-модель здебільшого використовується для отримання експериментальних результатів при моделюванні, наприклад у пакеті R, COMSOL Mulyipysics™, Python. Припускаючи, що дифузія продуктів до електрода є домінуючою й реакція бактерій не залежить від імобілізації та щільності, в міру того, як загальна популяція наближається до електрода, час відгуку зменшується, а електрохімічний струм сягає значення, яке залежить від загальної кількості бактеріальних клітин.

1.3.3.4. Модель біосенсора для визначення рівня глюкози

У роботі [97] розглянуто модель біосенсора для визначення рівня глюкози. З метою спрощення моделі всі параметри були нормалізовані до безрозмірних величин. В даній моделі враховано безрозмірні параметри, які використано в роботі [146].

В якості параметрів моделі використано концентрацію субстрату в об'ємному розчині (S_0), товщину мембрани (l_m) та коефіцієнт дифузії субстрату (D_{sm}). Реакційно-дифузійний механізм біосенсора в об'ємному розчині та дифузійний шар можна описати відповідно до другого закону Фіка рівняннями:

$$\frac{\partial S}{\partial T} = \bar{D}_{sd} \frac{\partial^2 S}{\partial X^2} - \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S} \quad (1.31)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial T} = \bar{D}_{pd1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial X^2} + \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S} \quad (1.32)$$

$$\frac{\partial Ib}{\partial T} = \bar{D}_{ld} \frac{\partial^2 Ib}{\partial X^2} - K_i Ealb \quad (1.33)$$

$$\frac{\partial Ea}{\partial T} = -K_i Ealb, \quad (1.34)$$

де $\bar{D}_{sd}, \bar{D}_{pd1}, \bar{D}_{ld}$ – коефіцієнти дифузії субстрату, продукт ($P_1 - D$ – глюкоза) та інгібітор у дифузійному шарі.

Для полікарбонатної мембрани використовується рівняння (1.35)

$$\frac{\partial P_1}{\partial T} = \bar{D}_{pd1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial X^2} + \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S}, \quad (1.35)$$

де S – концентрація субстрату продукту P_1 .

У мембрані глюкозної оксидази, яка розглядається як однокамерна, рівняння системи представляються у вигляді:

$$\frac{\partial S}{\partial T} = \bar{D}_{sm} \frac{\partial^2 S}{\partial X^2} \quad (1.36)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial T} = \bar{D}_{pm1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial X^2} - \frac{V'_{\max} \cdot P_1}{K'_M + P_1} \quad (1.37)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial T} = \bar{D}_{pm2} \frac{\partial^2 P_2}{\partial X^2} + \frac{V'_{\max} \cdot P_1}{K'_M + P_1} \quad (1.38)$$

де V_{\max}, V'_{\max} і K_M, K'_M – максимальні швидкості ферментації й константи Міхаеліса-Ментена реакцій сахарози і глюкози відповідно; $\bar{D}_{pm1}, \bar{D}_{pm2}$ – коефіцієнтами дифузії в мембранах P_1 і P_2 відповідно.

Динамічні математичні моделі біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних для визначення рівня глюкози, електрохімічного біосенсора, на основі кінетики Міхаеліса-Ментена та рівнянь реакції-дифузії, в порівнянні з їх статичними та динамічними прототипами у вигляді звичайних диференціальних рівнянь враховують неперервну динаміку та коефіцієнт дифузії. Однак не враховують інших необхідних властивостей, які повинні бути притаманні розробленим КФБСС: координати пікселів, ймовірнісну швидкість нейтралізації детектуючих частинок, швидкість дифузії, коефіцієнт дифузійного дисбалансу, зменшення кількості детектуючих частинок, сталу запізнення в часі, врахування явища флуоресценції та можливість отримання дискретизованого сигналу з перетворювача.

1.3.3.5. Модель для оптимізації розроблення біосенсорних кіберфізичних систем

У роботі [59] розглянуто модель для оптимізації розроблення біосенсорних кіберфізичних систем. Оптимізаційним методам проектування біосенсорних кіберфізичних систем, які розглянуті в роботі [172], необхідні адекватні математичні моделі.

Припускаючи симетричну будову біосенсора й однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування у ферментному шарі з одновимірною дифузією, яка описана другим законом Фіка, модель для оптимізації розроблення біосенсорних кіберфізичних систем має вигляд

$$\frac{\partial E_{red}}{\partial t} = D_{E_{red}} \frac{\partial^2 E_{red}}{\partial z^2} + k_1 E_{ox} G - 2k_2 E_{red} S_1 - 2k_3 E_{red} S_2, \quad (1.39)$$

$$\frac{\partial E_{ox}}{\partial t} = D_{E_{ox}} \frac{\partial^2 E_{ox}}{\partial z^2} - k_1 E_{ox} G + 2k_2 E_{red} S_1 + 2k_3 E_{red} S_2, \quad (1.40)$$

$$\frac{\partial S_1}{\partial t} = D_{S_1} \frac{\partial^2 S_1}{\partial z^2} - 2k_2 E_{red} S_1 - k_4 S_1 P_2 + k_5 P_1 S_2, \quad (1.41)$$

$$\frac{\partial S_2}{\partial t} = D_{S_2} \frac{\partial^2 S_2}{\partial z^2} - 2k_3 E_{red} S_2 + k_4 S_1 P_2 - k_5 P_1 S_2, \quad (1.42)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_{P_1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial z^2} + 2k_2 E_{red} S_1 + k_4 S_1 P_2 - k_5 P_1 S_2, \quad (1.43)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} = D_{P_2} \frac{\partial^2 P_2}{\partial z^2} + 2k_3 E_{red} S_2 - k_4 S_1 P_2 + k_5 P_1 S_2, \quad (1.44)$$

$$\frac{\partial G}{\partial t} = D_G \frac{\partial^2 G_1}{\partial z^2} - k_1 E_{ox} G_1. \quad (1.45)$$

У формулах (1.39) – (1.45) z і t ($0 < z < d_i$, $t > 0$) означають просторову координату й час відповідно; $E_{red}(z,t)$ і $E_{ox}(z,t)$ – концентрації окисленої (E_{ox}) і зменшеної (E_{red}) глюкозодегідрогенази відповідно; $S_1(z,t)$ і $S_2(z,t)$ – концентрації субстратів (фериціаніду та окисленого медіатора); $P_1(z,t)$ і $P_2(z,t)$ – концентрації продуктів реакції (фериціаніду і зменшеного медіатора); $G(z,t)$ – концентрація глюкози; $D_{E_{red}}$, $D_{E_{ox}}$, D_{S_1} , D_{P_1} , D_G – відповідні коефіцієнти дифузії в ферментному шарі, d_i – товщина ферментного шару, $i = 1, 2$.

За межами шару ферменту відсутня ферментативна реакція ($z > d_1$). Кінетика неферментативних реакцій так само як масоперенесення через мембрану ($d_1 < z < d_1 + d_2$) і в зовнішньому шарі ($d_1 + d_2 < z < d_1 + d_2 + d_3$) описано аналогічними системами рівнянь типу реакції-дифузії [165].

Спочатку фермент S_1 рівномірно поширюється у ферментному шарі $0 < z < d_1$. Біосенсор починає працювати при ($t = 0$), коли з'являється субстрат S_2 та глюкоза на зовнішній межі дифузійного шару ($z = d_1 + d_2 + d_3$).

Рівняння (1.39) – (1.45) є типовими для класу біосенсорів, які використовуються для визначення субстратів [360].

1.3.3.6. Модель біосенсора в циліндричних координатах

У роботі [59] розглянуто математичну модель біосенсора в циліндричних координатах, а в роботі [487] – математичну модель біосенсора, що описує кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій у відповідь на токсичні хімічні речовини з урахуванням електроактивної дифузії молекул у мініатюрній електрохімічній комірці електрода. У даній моделі припускається, що генерується електричний струм, який залежить від концентрації бактерій, токсинів, електрохімічних розмірів комірок та електрода.

Для того, щоб розрахувати поточний струм як функцію часу, зімітовано дифузію молекул електрохімічно активного продукту ферментативної реакції з концентрацією $C_0(r, z, t)$. Ці молекули окислюються на робочій поверхні електрода та генерують струм. Оскільки електрохімічна комірка має циліндричну симетрію, то рівняння дифузії в циліндричних координатах запишемо у вигляді

$$\frac{\partial C_0(r, z, t)}{\partial t} = D_0 \left(\frac{\partial^2 C_0(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_0(r, z, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_0(r, z, t)}{\partial z^2} \right) + f(t), \quad (1.46)$$

де D_0 – коефіцієнт дифузії електроліту; $f(t)$ – швидкість надходження електроліту ззовні.

Рівняння (1.46) ґрунтується на другому законі Фіка.

У моделі зроблено припущення, що струм повністю контролюється масоперенесенням та кінетикою реакцій у розчині на електроді.

Динамічні математичні моделі біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь у частинних похідних для оптимізації розроблення біосенсорних кіберфізичних систем та з використанням циліндричних координат у порівнянні з їх статичними та динамічними прототипами враховують неперервну динаміку, коефіцієнт дифузії та координати пікселів. Однак не враховують інших необхідних властивостей, які повинні бути притаманні розробленим КФБСС: ймовірнісну швидкість нейтралізації детектуючих частинок, швидкість дифузії, коефіцієнт дифузійного дисбалансу, зменшення кількості детектуючих частинок, сталу запізнення в часі, враховування явища флуоресценції та можливість отримання дискретизованого сигналу з перетворювача.

1.4. Математична модель решітчастої динамічної системи в медико-біологічних дослідженнях

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

Для отримання математичної моделі решітчастої КФС у медико-біологічних дослідженнях розглянуто перехід від диференціального рівняння в частинних похідних до решітчастого диференціального рівняння згідно з [282].

У даній час моделі реакції дифузії застосовуються при проектуванні та вивченні багатьох приладів виявлення, вимірювання та зондування. Сюди відносяться також біосенсори та КФС медико-біологічних процесів, математичні просторово-часові моделі яких описуються системами частинних або решітчастих диференціальних рівнянь.

Реакційно-дифузійні моделі традиційно вивчаються з точки зору їх якісного аналізу. Навіть у випадку невеликої кількості просторових елементів вони демонструють складну поведінку. У роботі [499] показано, що модель, яка описує хімічну реакцію двох морфогенів (реагентів), один з яких дифундує між двома камерами, призводить до «подвоєної хаотичної» поведінки. Походження таких хаотичних явищ (згідно з [302] «спірально турбулентність») також було пояснено за допомогою статистики топологічних дефектів [302].

Розглядаючи моделі дифузії неперервно розподілених реакцій, описані нелінійними диференціальними рівняннями в частинних похідних, може застосовуватися теорія біфуркації Фейгенбаума-Шарковського-Магніцького, що призводить до субгармонійного каскаду біфуркацій стійких граничних циклів [592].

Решітчасті диференціальні рівняння описують системи з дискретною просторовою структурою, яка більше відповідає використанню пікселів у

пристроях. У роботі [189] рівняння такого типу називаються просторово-дискретними диференціальними рівняннями.

Згідно з [212] типове решітчасте диференціальне рівняння набуває вигляду:

$$\dot{u}_\xi = g_\xi(\{u_\zeta\}_{\zeta \in \Lambda}), \quad \xi \in \Lambda, \quad (1.47)$$

де розглядається решітка $\Lambda \subset \mathbb{R}^n$, яка може бути представлена як дискретна підмножина \mathbb{R}^n , що складається зі скінченної, або нескінченної кількості точок, розташованих відповідно до деякої однакової просторової структури. Вектори $u_\zeta, \zeta \in \Lambda$ є значеннями стану $u = \{u_\zeta\}_{\zeta \in \Lambda}$, обчисленими в точках решітки.

Величина g_ξ має властивості, що дають змогу знайти існування розв'язку типового решітчастого диференціального рівняння.

Як правило, без втрати загальності вважається $\Lambda = \mathbb{Z}^n$, яка є цілочисельною решіткою в \mathbb{R}^n . Розроблені методи можуть бути легко застосовані до решіток різного типу, а саме до плоских прямокутної та шестикутної решіток, кристалографічної решітки в \mathbb{R}^3 .

Решітчаста динамічна система, що відповідає рівнянню реакції-дифузії на одновимірній області \mathbb{R} виходить з диференціального рівняння в частинних похідних, яка має вигляд

$$\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = v \frac{\partial^2 u(x,t)}{\partial x^2} - \lambda u + f(u(x,t)) + g(x), \quad (1.48)$$

де $\lambda > 0, v > 0$. Наступне решітчасте диференціальне рівняння отримується з використанням скінченних різниць з метою дискретизації оператора Лапласа. Застосовуючи просторову дискретизацію $u_i(t) = u(i\Delta x, t)$ та встановлюючи розмір кроку дискретизації $\Delta x = 1$, отримується звичайне диференціальне рівняння, яке називається решітчастим диференціальним рівнянням,

$$\frac{du_i}{dt} = v(u_{i-1} + u_{i+1} - 2u_i) - \lambda u_i + f(u_i) + g_i, \quad i \in \mathbb{Z} \quad (1.49)$$

де u_i і g_i відповідають $u(i, t)$ і $g(i)$ відповідно для кожного $i \in \mathbb{Z}$.

Слід зазначити, що не всі решітчасті диференціальні рівняння отримуються внаслідок дискретизації основного диференціального рівняння в частинних похідних, як наведено вище. Такі системи використовуються в медико-біологічних системах у вигляді КФБСС, де просторова структура має дискретний характер. Наприклад, у клітинних нейронних мережах [216–218], кінетиці хімічних реакцій [245, 332, 368], системах живих клітин [176, 177, 336, 337, 515].

Решітчасті диференціальні рівняння можна розглядати як нескінченновимірні звичайні диференціальні рівняння, функціональні

диференціальні рівняння або еволюційні рівняння на послідовностях просторів. Вони дають змогу досліджувати динаміку моделей КФБСС навіть тоді, коли відповідні моделі у вигляді диференціальних рівнянь у частинних похідних не можна аналітично розв'язати. Завдяки таким перевагам решітчастих диференціальних рівнянь їх використання для дослідження КФБСС є вкрай важливим при дослідженні медико-біологічних процесів.

Першим етапом дослідження решітчастих диференціальних рівнянь є представлення їх у вигляді звичайних диференціальних рівнянь.

Проведено широкомаштабні дослідження стосовно різних аспектів розв'язків РДС, які в основному можна класифікувати на три категорії: розв'язки прохідних хвиль [148, 174, 177, 190, 208, 211, 255, 278, 307, 397, 404, 465, 608], хаотичні властивості розв'язків [163, 166, 196, 213, 238, 285, 286, 520] та тривала поведінка розв'язків [143, 175, 333, 560, 602–605]. Зовсім недавно були вивчені неавтономні та стохастичні РДС у роботах Abdallah A.Y. [144], Bates P.W. [173], Lu K. [194], Caraballo T. [195, 197], Fan X. [250], Joyner R. [328], Han X. [281, 284, 287, 288, 290], Huang J. [309], Kloeden P. [347–349], Shipston M. [521], Wang B. [559], Zhao X. та Zhou S. [600] та ін. Більшість досліджень з РДС у літературі розглядають оператор лінійної дифузії $u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}$, як у формулі (1.49). У біологічному контексті такий оператор передбачає найпростішу тридіагональну структуру взаємозв'язку, яка допускає лише рівномірну лінійну дифузію. Тобто кожна клітина взаємодіє лише з клітинами, що прилягають до неї рівномірно. Ці припущення підтверджуються рядом прикладів з різноманітними структурами взаємозв'язку на різних компонентах [205, 216–218, 472], серед яких нейронні мережі є дуже важливим прикладом [155, 222, 283, 289, 291, 306, 567] щодо їх застосування в медико-біологічних дослідженнях.

У розроблених методах особлива увага приділена поняттю запізнення в решітчастих диференціальних рівняннях, так званих решітчастих диференціальних рівняннях із запізненням. Одним із застосувань є дослідження фронтів подорожуючих хвиль та їх стійкості [212]. Основні результати застосовуються до запізнення та дискретних дифузійних моделей для популяцій [312, 463].

Моделі на основі решітчастих диференціальних рівнянь використовуються в багатьох областях, наприклад, нейромережі стільникового зв'язку, опрацювання зображень, хімічна кінетика, матеріалознавство, зокрема металургія та біологія [212, 458]. Решітчасті моделі є надзвичайно цікавими з точки зору динаміки популяції, особливо у випадку просторово розподілених популяцій [212, 304, 458, 463, 579, 595].

1.5. Математична модель Г.І. Марчука та використання її в кіберфізичних системах медико-біологічних процесів

Розглянуто математичну модель захворювання Г.І. Марчука [70, 71, 407], в якій враховано визначальні параметри (концентрації антигенів V та антитіл

F), які будуть використані в 2 розділі для розроблення нових компартментних математичних моделей КФС медико-біологічних процесів з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках, враховуючи усі властивості, які повинні бути притаманні КФБСС.

Математична модель Г.І. Марчука, крім концентрації антигенів та антитіл, враховує популяцію антитілотвірних клітин (плазмоклітин) C , а також ступінь пошкодження органа m . В даній моделі в якості збудників захворювання використовуються антигени, які нейтралізуються антитілами.

Рівняння, що визначають математичну модель захворювання Г.І. Марчука, мають вигляд

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V, \quad (1.50)$$

$$\frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_c(C - C_0), \quad (1.51)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V)F, \quad (1.52)$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m \quad (1.53)$$

з початковими умовами (1.54) при $t \in [-\tau, 0]$

$$V(t) = V_0, F(t) = F_0, C(t) = C_0, m(t) = 0 \quad (1.54)$$

У формулах (1.50 – (1.53) β – коефіцієнт розмноження антигенів; γ – коефіцієнт, що визначає ймовірність нейтралізації антигенів антитілами; α – коефіцієнт, що зумовлює ймовірність зустрічі антиген-антитіло; μ_c – коефіцієнт, обернений до часу життя плазмоклітин; ρ – швидкість вироблення антитіл однією плазмоклітиною; μ_f – коефіцієнт, обернено пропорційний до часу розпаду антитіл; η – кількість антитіл, що вимагається на нейтралізацію одного антигена; σ – коефіцієнт, що визначає швидкість загибелі клітин за рахунок пошкоджуючої дії антигена; μ_m – коефіцієнт, що враховує швидкість відновлення пошкодженого органа; τ – фаза запізнення (час, за який здійснюється формування каскаду плазмоклітин); $\xi(m)$ – неперервна незростаюча функція ($0 \leq \xi(m) \leq 1$), що характеризує порушення нормального функціонування імунної системи через значне пошкодження органа-мішені.

Перераховані параметри додатні та є специфічними для різних видів антигенів, органів, а також організмів.

Зважаючи на важливі біологічні властивості математичної моделі захворювання доцільним є використання її при розробленні нових компартментних математичних моделей решітчастих КФБСС у 2 розділі монографії.

1.6. Властивості, які повинні мати компартментні математичні моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів

Як бачимо з проведеного огляду та компаративного аналізу математичних моделей КФС медико-біологічних процесів, кожній з них притаманні як деякі позитивні сторони, так і певні недоліки. Природно одразу відкинути статичний підхід до побудови математичних моделей КФБСС, оскільки вимірювання параметрів медико-біологічних процесів характеризуються значною варіативністю, неповторністю, що можливо адекватно описати лише з використанням динамічного підходу.

Математична модель КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням повинна мати такі властивості:

1. Враховувати динамічну природу параметрів медико-біологічних процесів.
2. Можливість побудови біосенсорів з використанням різних структур решітки (прямокутна, гексагональна).
3. В основі моделі використовувати решітчасті диференціальні та різницеві рівняння із запізненням.
4. Враховувати коефіцієнт дифузійного дисбалансу, ймовірнісну швидкість нейтралізації детектуючих частинок.
5. Описувати КФБСС з можливістю врахування координат пікселів у структурі біосенсора.
6. Враховувати явище флюорисценції для реєстрації кількості контактів антигенів з антитілами у вигляді дискретизованого сигналу з перетворювача.
7. Враховувати можливість проведення чисельного моделювання КФБСС залежно від параметрів моделі (стала запізнення, коефіцієнт дисбалансу).

Наведеним вище властивостям цілком відповідають математичні моделі в класі решітчастих диференціальних рівнянь згідно з [488]. Для реєстрації кількості контактів антигенів з антитілами у вигляді дискретизованого сигналу з перетворювача доцільно використовувати математичну модель захворювання Г.І. Марчука [70, 407].

У таблиці 1.1 наведено класифікацію та порівняльну характеристику основних відомих та нових математичних моделей КФБСС, що обґрунтовано та застосовано до задач автоматизованого моніторингу в КФС медико-біологічного призначення.

Таблиця 1.1. Порівняльна характеристика математичних моделей КФБСС

Властивості моделей кіберфізичних біосенсорних систем, які повинні бути враховані для моделювання досліджуваних систем	Відомі математичні моделі КФБСС											Нові математичні моделі КФБСС			
	Статичні моделі		Динамічні моделі									На основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням		На основі решітчастих різницевих рівнянь із запізненням	
			На основі звичайних диференціальних рівнянь		На основі диференціальних рівнянь в частинних похідних										
	Модель оптичного біосенсора	Модель біосенсора з багатопаровою структурою	Динамічна модель першого порядку	Динамічна модель другого порядку	Моделі біосенсорів на основі закону Фіка	Модель біосенсора на основі рівнянь реакції-дифузії	Модель біосенсора, яка використовує кінетику Міхаеліса-Ментен	Модель електрохімічного біосенсора	Модель біосенсора для визначення рівня глюкози	Модель для розробки біосенсорних систем	Модель біосенсора в циліндричних координатах	На прямокутній решітці	На гексагональній решітці	На прямокутній решітці	На гексагональній решітці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Визначення досліджуваного показника	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Неперервна динаміка	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Коефіцієнт дифузії	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Координати пікселів	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ймовірнісна швидкість нейтралізації детектуючих частинок	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Швидкість дифузії	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Коефіцієнт дифузійного дисбалансу	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Зменшення кількості детектуючих частинок	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Стала запізнення в часі	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Врахування явища флуоресценції	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Отримання електричного сигналу з перетворювача	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

Не зважаючи на значне багатоманіття КФБСС, що використовуються в сучасних системах медико-біологічного моніторингу, у роботі [488], враховуючи факт решітчастих просторово-часових структур, обґрунтовано необхідність і можливість узагальненого теоретико-методологічного підходу до їх моделювання та аналізу. Такий підхід до розроблення компартментних математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням використано у роботі.

З проведеного порівняльного аналізу, наведеного в таблиці 1.1, можна зробити висновок, що статичні та динамічні моделі КФБСС не враховують решітчасту структуру досліджуваних систем. Даній вимозі задовольняють лише решітчасті динамічні системи на основі математичних моделей у вигляді решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь на прямокутній та гексагональній решітках. Детальнішу інформацію про нові математичні моделі наведено в наступному розділі.

Не зважаючи на значні здобутки в галузі математичного моделювання КФБСС, їх існуючі моделі не враховують таких фактів:

1. Математичні моделі КФБСС не враховують просторово-часових властивостей пристроїв, в яких використовується біосенсор.

2. Математичні моделі КФБСС не враховують цілий ряд біологічних припущень щодо основних компонент пристрою – колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями та ін.

3. У сучасних КФБСС не розроблено відповідної неперервної динаміки та динамічної логіки.

4. Не розроблено КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

5. Не досліджено операційну стійкість з можливістю чисельного моделювання КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

6. Не проведено дослідження оптимального керування КФБСС стадії відпалу полімеразно-ланцюгової реакції для мінімізації необхідного часу реалізації даної стадії.

7. Не розроблено програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС.

У даній роботі вперше висунуто гіпотезу про ефективність використання математичної моделі КФБСС у вигляді решітчастих диференціальних рівнянь у поєднанні з моделлю Г.І. Марчука, яка повніше й точніше враховує особливості просторової та функціональної структур розроблених систем порівняно з їх відомими статичними моделями на основі звичайних диференціальних рівнянь та диференціальних рівнянь в частинних похідних.

Однак питання розроблення математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням, дослідження їх

стійкості, чисельного моделювання та застосування нових моделей для завдань розроблення автоматизованих КФС медико-біологічного призначення залишилися повністю відкритими.

Наведені вище аргументи вказують на актуальність розроблення нових математичних моделей, методів дослідження їх стійкості та КФБСС для потреб автоматизованого контролю вимірювань у медико-біологічних дослідженнях.

У цьому контексті доцільним є проведення дисертаційного дослідження на предмет розроблення математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням, дослідження їх стійкості, чисельного моделювання та застосування нових моделей для завдань розроблення автоматизованих КФС медико-біологічного призначення.

Таким чином, можна констатувати, що на сьогодні активно проводяться дослідження з розроблення сучасних КФБСС для високоінформативних методів вимірювання в медико-біологічних процесах. Разом з тим, слід сказати, що розроблення багатофункціональних методів контролю та аналізу нових інтегральних показників, порівняно з існуючими, може підняти на новий рівень вимірювальні процеси в багатьох сферах людської діяльності. Найбільш важливим таким застосуванням є медицина та лабораторна діагностика 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.

1.7. Висновки до першого розділу

1. На основі огляду літературних джерел розглянуто основні напрямки застосування КФС медико-біологічних процесів, які можуть бути інтегровані в різноманітні аналітичні системи та в організм людини для неперервного моніторингу ряду речовин і метаболітів, що дало змогу описати сфери використання розроблених систем.

2. Проведено порівняльний аналіз та класифікацію існуючих математичних моделей КФБСС медико-біологічних процесів, що використовуються для потреб автоматизованого моніторингу й діагностики функціонального стану людини. Встановлено, що існуючі статичні та динамічні математичні моделі КФС медико-біологічних процесів враховують неперервну динаміку, коефіцієнт дифузії та координати пікселів. Однак не враховують інших необхідних властивостей, які повинні бути притаманні розробленим КФБСС – ймовірнісну швидкість нейтралізації детектуючих частинок, швидкість дифузії, коефіцієнт дифузійного дисбалансу, кількість детектуючих частинок, сталу запізнення в часі, врахування явища флуоресценції та можливість отримання дискретизованого сигналу з перетворювача.

3. Встановлено, що на сьогодні розробка математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням не

отримало значного розвитку. Це пояснюється недостатнім рівнем розроблення об'єднуючих ідей при побудові математичних моделей біосенсорів із використанням решітчастих структур та розрізненістю методів їх опрацювання.

4. Враховуючи специфіку створення КФБСС медико-біологічних процесів, визначено необхідні властивості нових математичних моделей досліджуваних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

5. За результатами проведеного аналізу відомих моделей КФБСС встановлено, що тільки математична модель на основі решітчастих динамічних систем у поєднанні з моделлю Г.І. Марчука враховує усі властивості, притаманні біосенсорам у КФС медико-біологічних процесів, що й буде враховано у 2 розділі при створенні компартментних математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

РОЗДІЛ 2

РОЗРОБЛЕННЯ КОМПАРТМЕНТНИХ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ КІБЕРФІЗИЧНИХ БІОСЕНСОРНИХ СИСТЕМ

Одними із найважливіших сучасних досліджень є усі наукові напрями, пов'язані з проектуванням сенсорних пристроїв. Вони розглядаються як основа Industry 4.0 [179, 513] та використовуються в КФС, що містять в собі розумні датчики з метою здійснення моніторингу параметрів у біології, медицині, екології, харчовій та військовій промисловості за допомогою біосенсорів. Вони є різновидом датчиків, призначених для вимірювання біологічних речовин. Розроблення біосенсорних пристроїв передбачає оцінювання параметрів, завдяки яким забезпечується стабільність їх функціонування.

На сьогодні з метою дослідження медико-біологічних процесів використовуються кіберфізичні біосенсорні системи, які є високоінтелектуалізованими інформаційними системами. Вони використовують доступний набір інтерфейсів, що дають змогу отримувати швидко та достовірну інформацію про стан і внутрішні дані системи, доступні для інших КФС. Згідно з [421] КФБСС як самоорганізуюча система потребує всебічних знань про власну динамічну структуру й інфраструктуру загальної системи. Для цього необхідно визначити типи біосенсорних пристроїв, враховуючи їх функціональне застосування. Наприклад, біосенсори можна використовувати для оцінювання критичних станів при серцево-судинних захворюваннях, об'єму інсуліну при вимірюванні вмісту глюкози в крові та виявлення кількісних показників у деяких фармацевтичних сполуках. Можна також застосовувати їх для вимірювання та аналізу біохімічних показників у біологічних рідинах, виявлення онкологічних захворювань, маркерів серцевої недостатності, патогенних бактерій, визначення рівня забруднення продуктів харчування та навколишнього середовища [5, 422].

Основні результати даного розділу опубліковано в роботах: [36, 46, 50–53, 56, 57, 59, 62, 67, 95, 100, 413, 415–418, 420].

2.1. Математичне моделювання медико-біологічних процесів

Під поняттям захворювання в медицині розуміють зміни в нормальній діяльності організму, які викликані функціональними та (або) морфологічними порушеннями [1]. Захворювання виникають у відповідь на вплив на організм шкідливих зовнішніх факторів, які можуть бути фізичними, біологічними, хімічними, соціальними, а також спричинені генетичними порушеннями.

Медична наука має на меті вивчення причин появи захворювань та їх перебігу (з метою планування лікування), а також дослідження реакцій організму на спосіб лікування.

Основні методи лікування включають фармакологічний, хірургічний та біофізичний підходи.

Оптимальний вибір серед різноманітних методик лікування, а також інформації щодо діагностування та лікування захворювань становлять проблему прикладного системного аналізу.

При цьому поняття «хвороба» повинне містити певні загальні ознаки хвороби, що описують її довільні форми. Відзначається варіабельність клінічної картини різних хвороб [83].

Біологічні системи, що розглядаються при вивченні захворювання, належать до складних систем керування, де об'єкт керування часто складно відокремити від регулятора.

На клітинному рівні змістовна модель патологічного процесу описана в роботах [1, 70, 83]. Її декомпозиція на першому рівні призводить до фрагментів:

- причина захворювання;
- поведінка імунної системи;
- функціонування органів та систем організму в нормі.

Поняття «причина захворювання» описується за допомогою наявності вірусів, бактерій, власних видозмінених клітин (неінфекційна імунологія), а також відсутності специфічних клітинних структур.

Для врахування чинників захворювання використовуються математичні моделі логістичного типу, динаміка Гомперца, Ріхарда [431]. Вони включають значення $V(t) \in R_+^{n_v}$, $n_v \in N$, що описують усереднені значення концентрації чинника захворювання.

У представленій в роботі [70] моделі імунітету, поняття «стан реактивності імунної системи» є неелементарним. У результаті спрощеної декомпозиції зроблено перехід згідно з роботою [70] до компартментів:

- антитіла $F(t) \in R_+^{n_f}$, $n_f \in N$;
- плазматичні клітини $C(t) \in R_+^{n_c}$, $n_c \in N$.

В основу функціонування КФБСС медико-біологічних процесів запропоновано використовувати модель Г.І. Марчука.

Необхідно зазначити, що на динамічні особливості протікання захворювання впливають структурні та функціональні взаємозв'язки усіх життєво важливих систем організму. Це потрібно враховувати при лікуванні. В результаті декомпозиції на першому рівні отримуємо:

- ступінь ушкодженості окремого органу (системи) або організму в цілому;
- токсичність лікування.

Фрагмент «ступінь ушкодженості органу» є завершальним. Він визначається відсотковим показником $m(t) \in R_+^{n_m}$, $n_m \in N$, що залежить від об'єму «збудника» захворювання.

Ефективність лікування визначається рядом показників функціонування органів та систем $r(t) \in R_+^{n_r}$, $n_r \in N$. Процеси лікування та діагностики на клітинному рівні можна представити кількістю антигенів та антитіл, активностями НК та макрофагів, станом кісткової тканини та ін. Для врахування відповідних властивостей медико-біологічних процесів у роботі розроблено компартментні математичні моделі КФС медико-біологічних

процесів на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням.

Враховуючи вищенаведені величини запропоновано представляти медико-біологічний процес у вигляді набору величин $(V(t), F(t), C(t), m(t), r(t)) \in R_+^{n_v+n_f+n_c+n_m+n_r}$, які є розв'язками системи диференціальних рівнянь, відомих, як «модель Г.І. Марчука».

У монографії запропоновано використовувати принцип реакції імунної системи людини у боротьбі із захворюваннями. Вона описана моделлю Г.І. Марчука (1.50) у математичних моделях біосенсорів на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням для задач проектування КФС медико-біологічних процесів.

Сучасні цифрові сенсорні пристрої, що використовуються в медико-біологічних дослідженнях, включають масиви біопікселів. Математичне моделювання таких біосенсорів ґрунтується на диференціальних рівняннях на решітках. Решітчасті диференціальні рівняння пов'язані з моделями з дискретною просторовою структурою. Вони виникають у багатьох біологічних проблемах, в яких біологічне середовище є дискретним, а не неперервним. У загальному стаціонарному випадку розглядають решітчасте диференціальне рівняння як

$$\frac{dX_z(t)}{dt} = f_z(\{X_z(t)\}, z \in \Lambda), \quad z \in \Lambda, \quad (2.1)$$

де $\Lambda \in R^n$ – решітка; X_z – вектор фазового простору для кожного $z \in \Lambda$; f_z – функція фазових координат. Згідно з формулою (2.1) розглядається $\Lambda = Z^n$ як решітка для цілочисельних індексів. Однак у деяких випадках використовуються гексагональні решітки на площині та кристалографічні решітки в R^3 .

У задачах популяційної динаміки також часто використовуються поняття запізнення в часі. У випадку решіток такі задачі описуються за допомогою решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Основні відомі результати для решітчастих диференціальних рівнянь стосуються дослідження стійкості подорожуючих хвиль для систем із запізненням.

2.2. Математична модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

Диференціальні рівняння, які використовуються при моделюванні біосенсорів, базуються на популяційній динаміці для описування різних видів біологічних взаємодій [56, 66, 67, 420]. Наприклад, у випадку імуносенсорів, які є різновидом біосенсорів, запропоновано використовувати антигени та антитіла, які відіграють роль жертв і хижаків. Таким чином, отримуємо добре відомі диференціальні рівняння типу «хижак-жертва» для моделювання функціонування біосенсора.

Отримано багато результатів для моделей типу «хижак-жертва» (антиген-антитіло) з дискретним або розподіленим запізненням часу. Як було зазначено в роботі [384], проблема полягає в тому, що більшість цих результатів пов'язані з системами неперервного часу, але моделювання дискретного часу є доцільнішим у випадках, коли «популяція має коротку тривалість життя, що не дає змоги перетинатися поколінням у реальному світі».

В роботах [396, 570] розглянуто решітчасті диференціальні рівняння із запізненням.

Згідно з роботою [46] розроблено модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. В даній роботі використано ряд припущень. Зокрема припускається, що $V_{i,j}(t)$ є концентрацією популяції антигенів, $F_{i,j}(t)$ – відповідно концентрація популяції антитіл у біопікселі (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$ [50–52].

Модель ґрунтується на таких біологічних припущеннях [57, 59] для довільного біопікселя (i, j) :

1. В якості константи народжуваності популяції антигенів використано величину $\beta > 0$.
2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Популяція антигенів прагне до деякого 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. 2.1) відбувається з швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ – відстань між пікселями.

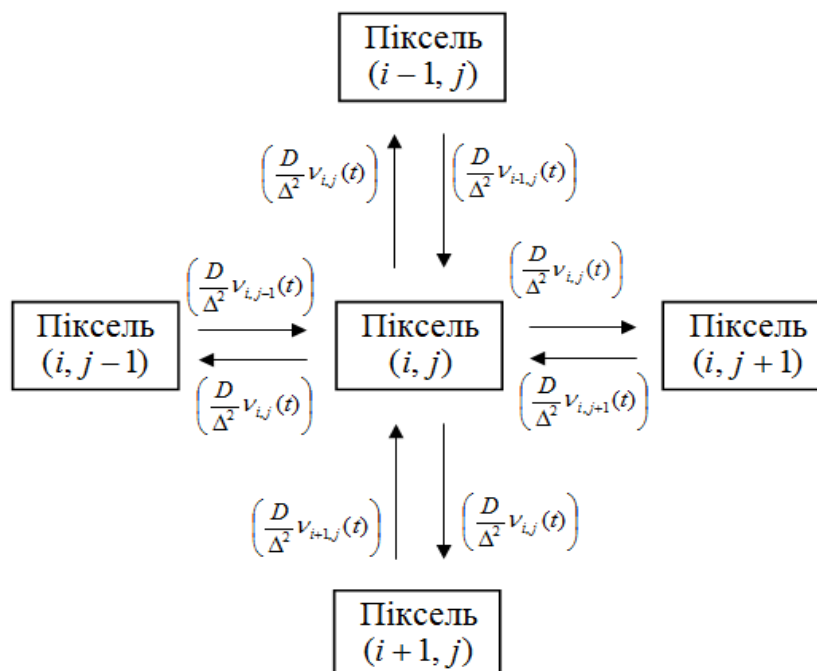


Рис. 2.1. Лінійна решітка, яка пов'язує чотири сусідні пікселі в моделі біосенсора на прямокутній решітці

5. Стала смертності антитіл $\mu_f > 0$.

6. У результаті імунної відповіді збільшується щільність антитіл із 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 $\tau > 0$.

Розглянуто приріст концентрації антигенів у біопікселі (i, j) на проміжку часу Δt : $\Delta V_{i,j}(t) = V_{i,j}(t + \Delta t) - V_{i,j}(t)$.

Відповідно до зроблених вищенаведених припущень у прирості концентрації антигенів враховано такі властивості:

а) збільшення на величину $\beta V_{i,j}(t)\Delta t$, що зумовлено народжуваністю антигенів;

б) зменшення на величину $-\gamma F_{i,j}(t - \tau)V_{i,j}(t)\Delta t$, що зумовлено зв'язуванням антигенів із антитілами в біопікселі (i, j) у момент часу $(t - \tau)$;

в) зменшення на величину $-\delta_v V_{i,j}(t - \tau)V_{i,j}(t)\Delta t$ за рахунок прямування до межі насичення концентрації антигенів.

Концентрація антигенів в біопікселі (i, j) також залежить від дифузії антигенів між чотирма сусідніми біопікселями, що враховано у величині просторового оператора дифузії $\hat{S}\{V_{i,j}(t)\}\Delta t$.

На основі вищенаведених властивостей, приріст концентрації антигенів $\Delta V_{i,j}(t)$ у біопікселі (i, j) на проміжку часу Δt можна записати у вигляді

$$\Delta V_{i,j}(t) = \beta V_{i,j}(t)\Delta t - \gamma F_{i,j}(t - \tau)V_{i,j}(t)\Delta t - \delta_v V_{i,j}(t - \tau)V_{i,j}(t)\Delta t + \hat{S}\{V_{i,j}\}\Delta t, \quad t > 0$$

Розділивши ліву та праву частини останнього рівняння на Δt , спрямувавши $\Delta t \rightarrow 0$, отримуємо рівняння для концентрація антигенів:

$$\frac{dV_{i,j}(t)}{dt} = (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau) - \delta_v V_{i,j}(t - \tau))V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\}, \quad t > 0$$

Розглянуто приріст концентрації антитіл у біопікселі (i, j) на проміжку часу Δt : $\Delta F_{i,j}(t) = F_{i,j}(t + \Delta t) - F_{i,j}(t)$.

Відповідно до зроблених припущень у прирості концентрації антитіл враховано такі властивості в біопікселі (i, j) на проміжку часу Δt :

а) зменшення на величину $-\mu_f F_{i,j}(t)\Delta t$ через природну смертність антитіл;

б) збільшення на величину $\eta\gamma V_{i,j}(t - \tau)F_{i,j}(t)\Delta t$, що зумовлено взаємодією антигенів з антитілами в момент часу $(t - \tau)$ (τ – величина імунного відгуку (час, який необхідний на певну нейтралізацію антигена антитілом));

в) зменшення на величину $-\delta_f F_{i,j}^2(t)\Delta t$, що зумовлено зменшенням швидкості формування нових антитіл δ_f у зв'язку з наближенням їх до межі насичення.

Приріст концентрації антитіл $\Delta F_{i,j}(t)$ у біопікселі (i, j) на проміжку часу Δt можна записати у вигляді

$$\Delta F_{i,j}(t) = -\mu_f F_{i,j}(t)\Delta t + \eta\gamma V_{i,j}(t - \tau)F_{i,j}(t)\Delta t - \delta_f F_{i,j}^2(t)\Delta t, \quad t > 0$$

Розділивши ліву та праву частини останнього рівняння на Δt , спрямувавши $\Delta t \rightarrow 0$, отримуємо рівняння для концентрації антитіл:

$$\frac{dF_{i,j}(t)}{dt} = (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}(t))F_{i,j}(t), \quad t > 0$$

На основі наведених припущень та властивостей розглянуто конструкцію моделі біосенсора на прямокутній решітці типу «антиген-антитіло» із запізненням для двовимірного масиву біопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [70, 263, 407, 429, 450] й використовує просторовий оператор \hat{S} , запропонований у [488]

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau) - \delta_v V_{i,j}(t - \tau))V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\} \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}(t))F_{i,j}(t), \quad t > 0 \end{aligned} \quad (2.2)$$

Модель (2.2) задана початковими функціями (2.3):

$$\begin{aligned} V_{i,j}(t) = V_{i,j}^0(t) \geq 0, \quad F_{i,j}(t) = F_{i,j}^0(t) \geq 0, \\ t \in [-\tau, 0), \quad V_{i,j}(0), F_{i,j}(0) > 0. \end{aligned} \quad (2.3)$$

Для квадратного масиву $N \times N$ використовується наступна дискретна дифузія (2.4) для просторового оператора [488], враховуючи сталу дисбалансу n_{dsbn}

Кожна колонія піддається впливу антигенів, вироблених у чотирьох сусідніх колоніях – дві колонії по кожному напрямку, розділені рівними відстанями Δ .

Використовується гранична умова $V_{i,j} = 0$ для ребер масиву $i, j = 0, N + 1$.

$$\hat{S}\{V_{i,j}\} = \begin{cases} D\Delta^{-2}[V_{1,2} + V_{2,1} + V_{i,j-1} - 2nV_{1,1}] & i, j = 1 \\ D\Delta^{-2}[V_{2,j} + V_{1,j-1} + V_{1,j+1} + V_{i,j+1} - 3nV_{i,j}] & i = 1, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}[V_{1,N-1} + V_{2,N} - 2nV_{1,N}] & i, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}[V_{i-1,N} + V_{i+1,N} + V_{i,N-1} - 3nV_{i,N}] & i \in \overline{2, N-1}, j = N \\ D\Delta^{-2}[V_{N-1,N} + V_{N,N-1} - 2nV_{N,N}] & i = N, j = N \\ D\Delta^{-2}[V_{N-1,j} + V_{N,j-1} + V_{N,j+1} + V_{i,j+1} - 3nV_{N,j}] & i = N, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2}[V_{N-1,1} + V_{N,2} - 2nV_{N,1}] & i = N, j = 1 \\ D\Delta^{-2}[V_{i-1,1} + V_{i+1,1} + V_{i,2} - 3nV_{i,1}] & i \in \overline{2, N-1}, j = 1 \\ D\Delta^{-2}[V_{i-1,j} + V_{i+1,j} + V_{i,j-1} + V_{i,j+1} - 4nV_{i,j}] & i, j \in \overline{2, N-1} \end{cases} \quad (2.4)$$

У подальшому використовується позначення для сталої

$$k(i, j) = \begin{cases} 2 & i, j = 1 \quad i = 1, j = N \quad i = N, j = N \quad i = N, j = 1 \\ 3 & i = 1, j \in \overline{2, N-1} \quad i \in \overline{2, N-1}, j = N \quad i = N, j \in \overline{2, N-1} \\ & i \in \overline{2, N-1}, j = 1 \\ 4 & i, j \in \overline{2, N-1} \end{cases} \quad (2.5)$$

Формула (2.5) використовується в перетвореннях із просторовим оператором (2.4).

За допомогою чисельного моделювання можна побачити, що якісна поведінка системи визначається в основному часом імунної відповіді τ (або часом запізнення), швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$ і сталою n_{dsbn} , що представлено у розділі 3.

2.3. Математична модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевого рівняння із запізненням

Математична модель біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевого рівняння із запізненням базується на біологічних припущеннях щодо довільного біопікселя (i, j) , які описані в [415]. Нехай $V_{i,j}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j}(t)$ – концентрація антитіл у біопікселі (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$. Вона включає такі постійні параметри: константу народжуваності для популяції антигенів, $\beta > 0$; смертність антигенів, $\delta_v > 0$; ймовірнісну швидкість нейтралізації антигенів антитілами, $\gamma > 0$; народжуваність антитіл, μ_f ; смертність антитіл, δ_f ; ймовірнісну швидкість імунної відповіді, з якою збільшується щільність антитіл, η . Імунна відповідь з'являється з деяким постійним запізненням часу $\tau > 0$. Для спрощення припускається таке ж запізнення τ для смертності антигенів. Розглянуто дифузію антигенів із шести

сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$. Повне біологічне обґрунтування та описування моделі представлено в [415].

Розглянуто просту конкуруючу модель антиген-антитіло для двовимірного масиву біопікселів, запропоновану та досліджену в [415].

Для неперервної динаміки біосенсора використовується математичний опис за допомогою нелінійних різницевих рівнянь із запізненням. Вводяться позначення $V_{i,j}(n)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j}(n)$ – концентрація антитіл в імунному пікселі (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$. Модель ґрунтується на таких біологічних припущеннях для довільного біопікселя (i, j) :

1. Введено константу народжуваності, $\beta > 0$ для популяції антигенів.
2. Антигени детектуються, зв'язуються та нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Введено деяку сталу смертності антитіл $\mu_f > 0$.
4. Припускаємо, що коли колонії антитіл відсутні, колонії антигенів регулюються добре відомим логістичним рівнянням із запізненням:

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

де β і δ_v – додатні числа, а $r \geq 0$ означає запізнення негативного відгуку колоній антигенів.

5. Антитіла зменшують середні темпи лінійного зростання антигенів з певним запізненням у часі r . Це припущення відповідає тому, що антитіла не можуть миттєво виявляти і зв'язувати антигени. Антитілам доводиться витратити r одиниць часу, перш ніж вони зможуть зменшити середню швидкість зростання колоній антигенів. Ці аспекти включені в динаміку антигенів у виразі $-\gamma F_{i,j}(n-r)$, де γ – додатна константа, яка може змінюватися залежно від конкретних колоній антитіл та антигенів.

6. 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.

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

8. Враховано дифузію антигенів з чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$ (рис. 2.1) у коефіцієнті дифузії $D > 0$. Розглянуто тільки дифузію антигенів, тому що модель описує так звану «конкурентну» конфігурацію біосенсора [225]. При цьому, фактори, іммобілізовані на біосенсорній матриці, є антигенами, тоді як антитіла відіграють роль аналітів або виявлених частинок.

9. Розглянуто поверхневу дифузію (рух молекул на твердій поверхні для іммобілізованих молекул) [462].

10. Використано означення звичайного оператора дифузії на випадок поверхневої дифузії, ввівши коефіцієнт дифузійного дисбалансу $n_{dsbn} \in (0,1]$. Це означає що тільки n -на частина антигенів пікселя (i, j) може бути включена до дифузійного процесу до будь-якого сусіднього пікселя в результаті поверхневої дифузії.

Система (2.2) без дифузії, згідно з роботою [417] апроксимується такими диференціальними рівняннями з кусково-постійними аргументами.

$$\frac{dV_{i,j}}{dt} = (\beta - \gamma F_{i,j}([t/h]h - [t/h]h) - \delta_v V_{i,j}([t/h]h - [t/h]h))V_{i,j}(t), \quad (2.6)$$

$$\frac{dF_{i,j}(t)}{dt} = (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}([t/h]h - [t/h]h) - \delta_f F_{i,j}([t/h]h))F_{i,j}(t)$$

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

Позначимо, що $[t/h] = n$, $[t/h] = r \in \mathbb{N}$. Інтегруємо систему (2.6) по $[nh, t]$, де $t < (n+1)h$:

$$\frac{dV_{i,j}}{dt} = (\beta - \gamma F_{i,j}(nh - rh) - \delta_v V_{i,j}(nh - rh))V_{i,j}(t), \quad (2.7)$$

$$\frac{dF_{i,j}(t)}{dt} = (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(nh - rh) - \delta_f F_{i,j}(nh))F_{i,j}(t)$$

У системі (2.7) вводиться позначення $V_{i,j}(n) = V_{i,j}(nh)$, $F_{i,j}(n) = F_{i,j}(nh)$, в результаті якого отримано:

$$\begin{aligned} V_{i,j}(t) &= V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j}(n-r) - \delta_v V_{i,j}(n-r)\}, \\ F_{i,j}(t) &= F_{i,j}(n) \exp\{-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(n-r) - \delta_f F_{i,j}(n)\} \end{aligned} \quad (2.8)$$

Враховуючи $t \rightarrow (n+1)h$, можна спростити систему (2.8), додавши дифузію до першого рівняння. В результаті отримано дискретну аналоговау неперервну в часі систему (2.9) у вигляді

$$\begin{aligned} V_{i,j}(n+1) &= V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j}(n-r) - \delta_v V_{i,j}(n-r)\} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\}, \\ F_{i,j}(n+1) &= F_{i,j}(n) \exp\{-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(n-r) - \delta_f F_{i,j}(n)\}, \quad n > 0 \end{aligned} \quad (2.9)$$

Модель (2.9) задана початковими функціями (2.10)

$$\begin{aligned}
 V_{i,j}(n) = V_{i,j}^0(n) \geq 0, \quad F_{i,j}(n) = F_{i,j}^0(n) \geq 0, \\
 n \in [-r, 0), \quad V_{i,j}(0), F_{i,j}(0) > 0.
 \end{aligned}
 \tag{2.10}$$

Формула (2.9) є математичною моделлю біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням з використанням взаємодії «антиген-антитіло» для біопікселів двовимірного масиву, в основі якої використано біологічну модель Марчука [263, 407, 429, 450] та просторовий оператор \hat{S} , запропонований у [488].

Для квадратного масиву $N \times N$ використано дискретну дифузію для просторового оператора [488], формула (2.4).

Кожна колонія піддається впливу антигенів, які продуковані у чотирьох сусідніх колоніях – дві колонії за кожним напрямком, розділені рівними відстанями Δ .

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

Додавання дифузії виконано для отримання якісних результатів при дослідженні персистентності та стійкості моделі, що буде досліджено в 3 розділі. Дифузія в дискретному просторі може бути представлена у вигляді добутку матриць.

Слід зазначити, що поведінка системи (2.9) може не співпадати з диференціальними рівняннями (2.2). Еквівалентність диференціальних різницевих рівнянь, отриманих за допомогою прямого перетворення Ейлера, зворотного перетворення Ейлера або центральних різницевих схем може бути використана тільки для невеликих інтервалів часу дискретизації [371]. Проблеми еквівалентності різницевих і диференціальних рівнянь Лотка-Вольтера вперше розглянуто в [455].

Виведення дискретної моделі (2.9) є стандартним поєднанням між неперервною моделлю Лотка-Вольтера та дискретною моделлю Нікольсона-Бейлі [455]. Остання модель використана для того, щоб мати подібні динамічні властивості, аналогічні моделі Лотка-Вольтера.

У роботі [442] описано нестандартну схему Міккенсона з дискретизацією часу, який використано для отримання динамічної узгодженості між дискретними та неперервними моделями в багатьох дослідженнях і застосуваннях [441].

Відносно дискретизації часу в решітчастих рівняннях реакції-дифузії використано багато досліджень для одновимірної решітки [211, 213], решіток вищих розмірностей [313], роботи, що стосуються точного відліку часу дискретизації, щодо існування подорожуючих хвиль [314] або допустимих максимумів та принципів порівняння [534], що є основною причиною використання альтернативної дискретизації.

2.4. Математична модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

Розглянемо модель біосенсора на основі гексагональної решітки. При цьому для нумерації біопікселів (i, j, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ використаємо кубічну систему координат [495].

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

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

1. Введено константу народжуваності $\beta > 0$ для популяції антигенів.
2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Популяція антигенів прагне до межі насичення зі швидкістю $\delta_v > 0$.
4. Враховано вплив дифузії антигенів із 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. 2.2) з швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ – відстань між пікселями.

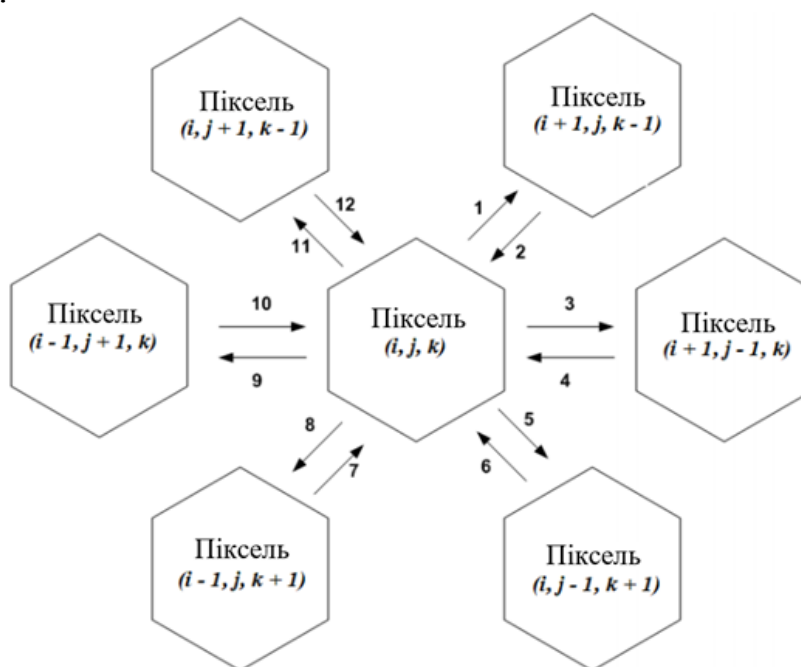


Рис. 2.2. Гексагональна решітка, яка пов'язує шість сусідніх пікселів у моделі з

$$\begin{aligned}
 & \text{використанням кубічних координат } 1, 3, 5, 8, 9, 11 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i,j,k}(t) \right); \\
 & 2 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i+1,j,k-1}(t) \right); 4 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i+1,j-1,k}(t) \right); 6 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i,j-1,k+1}(t) \right); 7 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i-1,j,k+1}(t) \right); \\
 & 10 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i-1,j+1,k}(t) \right); 12 - \left(\frac{D}{\Delta^2} v_{i,j+1,k-1}(t) \right)
 \end{aligned}$$

5. Введено деяку постійну 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 постійним запізненням в часі $\tau > 0$.

На основі цього розглянуто дуже проста конструкція моделі «антиген-антитіло» із запізненням для гексагонального масиву біопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [429, 433, 450] й використовує просторовий оператор \hat{S} , запропонований в [488].

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j,k}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j,k}(t-\tau) - \delta_v V_{i,j,k}(t-\tau))V_{i,j,k}(t) + \hat{S}\{V_{i,j,k}\} \\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(t-\tau) - \delta_f F_{i,j,k}(t))F_{i,j,k}(t), \quad t > 0. \end{aligned} \quad (2.11)$$

Модель (2.11) задана початковими функціями (2.12).

$$\begin{aligned} V_{i,j,k}(t) &= V_{i,j,k}^0(t) \geq 0, \quad F_{i,j,k}(t) = F_{i,j,k}^0(t) \geq 0, \\ t \in [-\tau, 0), \quad V_{i,j,k}(0), F_{i,j,k}(0) &> 0. \end{aligned} \quad (2.12)$$

Для гексагонального масиву використано дискретну дифузію для просторового оператора, враховуючи сталу дисбалансу n_{dsbn}

$$\begin{aligned} \hat{S}\{V_{i,j,k}\} &= D\Delta^2 [V_{i+1,j,k-1} + V_{i+1,j-1,k} + V_{i,j-1,k+1} + V_{i-1,j,k+1} + V_{i-1,j+1,k} + V_{i,j+1,k-1} - 6n_{dsbn} V_{i,j,k}] \\ i, j, k &\in -N+1, N-1, \quad i+j+k=0. \end{aligned} \quad (2.13)$$

Кожен піксель піддається впливу антигенів, вироблених у шести сусідніх колоніях, які розділені рівними відстанями Δ .

Використано граничну 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 $i+j+k=0$.

Визначаємо фазовий простір C системи (2.11) – (2.13) як Банаховий простір неперервних функцій $\phi: [-\tau, 0] \rightarrow R^{2+6N(N+1)}$ з нормою $|\phi|^\tau = \sup_{t \in [-\tau, 0]} |\phi(t)|$.

Нехай

$$C_+ = \{\phi = \{(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})\}_{\substack{i,j,k=-N,N \\ i+j+k=0}} \in C : V_{i,j,k}, F_{i,j,k}(i, j, k = -N, N, i+j+k=0)$$

є невід'ємними та обмеженими на $[-\tau, 0], V_{i,j,k}(0) > 0, F_{i,j,k}(0) > 0\}$.

Виходячи з біологічного обґрунтування системи (2.11) – (2.13), початкові умови розв’язків задовольняють $\{(V_{i,j,k}^0, F_{i,j,k}^0)\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} \in C_+$.

Можна показати, що функціонал у правій частині системи (2.9) є неперервним і задовольняє локальну умову Ліпшиця щодо $\{(V_{i,j,k}(t), F_{i,j,k}(t))\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}}$ у просторі C . Таким чином, виходячи з теорії функціонально-диференціальних рівнянь з кінцевим запізненням [280], для будь-якого $\phi = \{(V_{i,j,k}^0, F_{i,j,k}^0)\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} \in C_+$ система (2.11) має єдиний розв’язок $\{(V_{i,j,k}(t), F_{i,j,k}(t))\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}}$, що задовольняє початкову умову (2.12). До того ж

можна показати, що коли $\phi \in C_+$, то розв’язок додатний. Тобто $V_{i,j,k}(t, \phi) > 0, F_{i,j,k}(t, \phi) > 0, i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0$ на інтервалі існування.

Результати чисельного моделювання (2.11), наведені в розділах 3 та 4 показали, що якісна поведінка системи визначається в основному часом імунної відповіді τ (або часом запізнення) й швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$.

2.5. Математична модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням

У роботі [100] розроблено модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням, яка описує взаємодію антиген-антитіло та є основою імунної реакції, що використовується для побудови біопікселів. Аналогічний підхід використовується в загальних моделях популяційної динаміки типу «хижак-жертва» та роботі [100].

Розглянуто гексагональну решітку біопікселів, які індексуються триелементними координатами (i, j, k) , де $i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0, N \in \mathbb{N}$. Нехай $V_{i,j,k}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j,k}(t)$ – концентрація антитіл у біопікселі (i, j, k) ; $i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0$.

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

1. Введено константу народжуваності, $\beta > 0$ для популяції антигенів.
2. Антигени детектуються, зв’язуються та нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Введено деяку сталу смертності антитіл $\mu_f > 0$.
4. Припускається, що коли колонії антитіл відсутні, колонії антигенів регулюються добре відомим логістичним рівнянням із запізненням

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

де β і δ_v – додатні числа, а $r \geq 0$ означає запізнення негативного відгуку колоній антигенів.

5. Антитіла зменшують середні темпи лінійного зростання антигенів із певним запізненням у часі r . Це припущення відповідає тому, що антитіла не можуть миттєво виявляти і зв'язувати антигени; антитілам доводиться витратити r одиниць часу, перш ніж вони зможуть зменшити середню швидкість зростання колоній антигенів. Ці аспекти включені до динаміки антигенів у виразі $-\gamma F_{i,j}(n-r)$, де γ – додатня константа, яка може змінюватися в залежності від конкретних колоній антитіл та антигенів.

6. 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 $-\delta_f F_{i,j,k}(n)$ у динаміці антитіл.

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

8. Враховуємо вплив дифузії антигенів із 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. 2.2) з швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ – відстань між пікселями.

9. Розглянуто поверхневу дифузію (рух молекул на твердій поверхні для іммобілізованих молекул) [462].

10. Використано означення звичайного оператора дифузії на випадок поверхневої дифузії, ввівши коефіцієнт дифузійного дисбалансу $n_{dsbn} \in (0,1]$. Це означає, що тільки n -на частина антигенів пікселя (i, j, k) може бути включена у дифузійний процес до будь-якого сусіднього пікселя в результаті поверхневої дифузії.

Система (2.11) без дифузії апроксимується диференціальними рівняннями з кусково-постійними аргументами

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j,k}}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j,k}([t/h]h - [t/h]h) - \delta_v V_{i,j,k}([t/h]h - [t/h]h)) V_{i,j,k}(t), \\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}([t/h]h - [t/h]h) - \delta_f F_{i,j,k}([t/h]h)) F_{i,j,k}(t) \end{aligned} \quad (2.14)$$

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

Вводиться позначення, що $[t/h] = n$, $[t/h] = r \in \mathbb{N}$. Проінтегруємо систему (2.14) по $[nh, t]$, де $t < (n+1)h$. Отримаємо систему

$$\begin{aligned}\frac{dV_{i,j,k}}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j,k}(nh - rh) - \delta_v V_{i,j,k}(nh - rh))V_{i,j,k}(t), \\ \frac{dF_{i,j,k}}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(nh - rh) - \delta_f F_{i,j,k}(nh))F_{i,j,k}(t).\end{aligned}\tag{2.15}$$

У системі (2.15) введемо позначення $V_{i,j,k}(n) = V_{i,j,k}(nh)$, $F_{i,j,k}(n) = F_{i,j,k}(nh)$, у результаті якого отримаємо:

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(t) &= V_{i,j,k}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j,k}(n - r) - \delta_v V_{i,j,k}(n - r)\}, \\ F_{i,j,k}(t) &= F_{i,j,k}(n) \exp\{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(n - r) - \delta_f F_{i,j,k}(n)\}.\end{aligned}\tag{2.16}$$

Враховуючи $t \rightarrow (n+1)h$, можна спростити систему (2.16), додавши дифузію до першого рівняння. В результаті отримаємо дискретну аналогову неперервну в часі систему (2.17) у вигляді

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(n+1) &= V_{i,j,k}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j,k}(n - r) - \delta_v V_{i,j,k}(n - r)\} + \hat{S} V_{i,j,k}(n), \\ F_{i,j,k}(n+1) &= F_{i,j,k}(n) \exp\{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(n - r) - \delta_f F_{i,j,k}(n)\}, \quad n > 0.\end{aligned}\tag{2.17}$$

Модель (2.17) задана початковими умовами (2.18)

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(n) &= V_{i,j,k}^0(n) \geq 0, \quad F_{i,j,k}(n) = F_{i,j,k}^0(n) \geq 0, \\ n &\in [-r, 0), \quad V_{i,j,k}(0), F_{i,j,k}(0) > 0.\end{aligned}\tag{2.18}$$

Математична модель біосенсора на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням (2.17), використовуючи взаємодію «антиген-антитіло» для біопікселів двовимірного масиву, в основі якої використано біологічну модель Марчука [263, 407, 429, 450] та просторовий оператор \hat{S} , запропонований у [488]. Кожен піксель піддається впливу антигенів, вироблених у шести сусідніх колоніях, розділених рівними відстанями Δ .

Використовуємо граничну умову $V_{i,j,k} = 0$ для пікселів (i, j, k) таких, що $i \in \{-N, N\} \vee j \in \{-N, N\} \vee k \in \{-N, N\}$ і $i + j + k = 0$.

Додавання дифузії виконується для отримання якісних результатів при дослідженні персистентності та стійкості моделі, що буде досліджено в 3 розділі. Дифузія в дискретному просторі може бути представлена у вигляді добутку матриць.

Слід зазначити, що поведінка системи (2.17) може не співпадати з диференціальними рівняннями (2.11). Еквівалентність диференціальних різницевих рівнянь, які отримуються за допомогою прямого перетворення Ейлера, зворотного перетворення Ейлера або центральних різницевих схем може бути використана тільки для невеликих інтервалів часу дискретизації

[371]. Проблеми еквівалентності різницевих та диференціальних рівнянь Лотка-Вольтера вперше розглянуто в [455]. Виведення дискретної моделі (2.17) є стандартним поєднанням між неперервною моделлю Лотка-Вольтера та дискретною моделлю Нікольсона-Бейлі [455]. Остання модель була використана для того, щоб мати подібні динамічні властивості, аналогічні моделі Лотка-Вольтера. У роботі [442] описано нестандартну схему Міккенсона з дискретизацією часу, який використано для отримання динамічної узгодженості між дискретними та неперервними моделями в багатьох дослідженнях і застосуваннях [441]. Стосовно дискретизації часу в решітчастих рівняннях реакції-дифузії використано багато досліджень для одновимірної решітки [211, 213], решіток більш високих розмірностей [313], роботи, що стосуються точного відліку часу дискретизації щодо існування подорожуючих хвиль [314] або допустимих максимумів та принципів порівняння [534]. Це є основною причиною використання альтернативної дискретизації.

2.6. Математична модель компартментних медико-біологічних процесів на основі клітинних автоматів

Розглянуто двовимірний клітинний автомат [416], що складається з N^2 пікселів, які індексуються парами (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$.

Для довільного пікселя (i, j) прийнято наступні припущення. Нехай $V_{i,j}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j}(t)$ – концентрація антитіл у біопікселі (i, j) ; $i, j = \overline{1, N}$.

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

1. Використовуємо константу народжуваності, $\beta > 0$ для популяції антигенів.
2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Популяція антигенів прагне до деякої межі насичення зі швидкістю $\delta_v > 0$.
4. Маємо деяку дифузію антигенів із чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$, (рис. 2.1) зі швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ – відстань між пікселями.
5. Вводимо сталу смертності антитіл $\mu_f > 0$.
6. У результаті імунної відповіді збільшуємо щільність антитіл із ймовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.
7. Популяція антитіл прагне до рівня насичення зі швидкістю $\delta_f > 0$.
8. Імунна відповідь з'являється з деякою сталою затримкою в часі $\tau > 0$.

На основі цього розглянуто модель біосенсора як клітинний автомат із правилами переходу (2.2) – (2.4).

У наступних розділах буде показано, що якісна поведінка системи визначається головним чином часом імунної відповіді τ (або часом запізнення), швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$ і сталою n_{dsbn} .

2.7. Модель кіберфізичної системи з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь

Розроблено модель кіберфізичної системи з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь на основі загального підходу, який запропонований у [47] для моделювання складних мереж у нестационарному випадку. Розглянуто деяку складну мережу в певні моменти часу $t = \overline{0, T-1}$. Згідно з підходом до роботи [47] мережа є множиною неорієнтованих графів $G(t) := (V, \varepsilon(t))$, $t = \overline{0, T-1}$, де $V := \{1, \dots, n\}$ та $\varepsilon(t) \subseteq V \times V$, $t = \overline{0, T-1}$ – вершини та множини ребер відповідно. У нестационарному випадку сукупність ребер змінюється разом із часом. Наведемо припущення для будь-якого дискретного моменту часу $t = \overline{0, T-1}$.

Нехай для будь-якого $t \in \overline{0, T-1}$, $a_{ij}(t) \in R$ – вага, пов'язана з ребром $(i, j) \in \varepsilon(t)$. Введемо матриці спряженості для графів $G(t)$, що містять відповідні ваги, таким чином, що $A(t) = A^T(t) = [a_{ij}(t)]$, де $a_{ij}(t) = 0$.

Крім того, розглянуто деякий «білий шум», що впливає на вузли мережі в момент часу t , а також послідовність випадкових векторів $\{\xi(t), t = \overline{0, T-1}\}$, які є гаусівськими випадковими векторами.

Об'єднуємо набір станів вузлів у вектор стану мережі та визначаємо відображення x для $N \geq 0 \rightarrow R^n$, щоб описати еволюції стану мережі з часом у вигляді мережевої динаміки. Розглянуто дискретну нестационарну мережеву динаміку, що описується рівнянням

$$\begin{aligned} x(t+1) &= A(t)x(t) + \xi(t), \\ x(0) &= x_0, \end{aligned} \tag{2.19}$$

де $A(t) \in R^{n \times n}$, $t = \overline{0, T-1}$ – відомі дійсно значні матриці; x_0 – гаусівський випадковий вектор.

Модель кіберфізичної системи розглянуто на основі лінійної нестационарної дескрипторної системи

$$\begin{aligned} x(t+1) &= A(t)x(t) + Bu(t) + \xi(t), \\ x(0) &= x_0, \\ y(t) &= C(t)x(t) + Du(t) + \eta(t), \\ t &= \overline{0, T-1}, \end{aligned} \tag{2.20}$$

де $x(t) \in R^n$, $y(t) \in R^p$, $A(t) \in R^{n \times n}$, $B \in R^{n \times m}$, $C(t) \in R^{p \times n}$ і $D \in R^{p \times m}$. У рівняннях (2.20) розглянуто деякий «білий шум», що впливає на вимірювані вектори, а саме $\{\eta(t), t = 0, T-1\}$, які є гаусівськими випадковими векторами. Вхідні величини $Bu(t)$ та $Du(t)$ є невідомими сигналами, що описують завади, які впливають на мережу. Саме вони відображають «збій» роботи системних компонентів. Ці порушення моделюють ефект атаки на кіберфізичну систему.

Для зручності позначень та без обмеження загальності, припускається, що кожен стан і вихідна змінна можуть бути незалежно атаковані. Таким чином, можемо представити матриці у вигляді $B = [I, 0]$ і $D = [0, I]$, де I – тотожня матриця; 0 – нульова матриця відповідних розмірів. У результаті отримуємо $u(t) = [u_x(t)^T, u_y(t)^T]^T$. Отже, атака $(Bu(t), Du(t)) = (u_x(t), u_y(t))$ може бути класифікована як атака стану, що впливає на динаміку системи та у випадку атаки збуджує вектор вимірювань.

У кінцевому випадку отримано дескрипторну систему

$$\begin{aligned} x(t+1) &= A(t)x(t) + u_x(t) + \varepsilon(t) \\ x(0) &= x_0 \\ y(t) &= C(t)x(t) + u_y(t) + \eta(t) \\ t &= \overline{0, T-1} \end{aligned} \quad (2.21)$$

Припускаємо, що послідовності випадкових векторів $\{\xi(t), t = \overline{0, T-1}\}$, $\{\eta(t), t = \overline{0, T-1}\}$ є гаусівськими некорельованими між собою і між випадковим вектором x_0 .

Припускаємо, що

$$E \xi(t) = 0, E \eta(t) = 0, E x_0 = m_0, E [x_0 x_0^T] = R_0, E [\xi(t) \xi^T(t)] = R(t), \\ t = \overline{0, T-1}.$$

Вважаємо, що u_x , u_y є послідовностями визначених векторів.

Припускаємо, що

$$\eta(t) \in G = \{\eta(t), t = \overline{0, T-1} : \sum_{i=0}^{T-1} E \eta^T(t) Q(t) \eta(t) \leq 1\}, \quad (2.22)$$

де $Q(t)$ – задані додатньовизначені матриці відповідної розмірності.

Тобто множина G є гіпереліпсоїдом. Для обчислень використовується тотожність $E \eta^T Q \eta = Q K_\eta$, де $K_\eta = E \eta^T \eta$ – коваріаційна матриця.

Припускаємо, що $u_x(t) \in G_1(t)$, $u_y(t) \in G_2(t)$, де $G_1(t)$, $G_2(t)$ – задані множини. При цьому нехай $G_1(t)$ має квадратичну форму

$$G_1(t) = \{v(t) : v^T(t) Q_1(t) v(t) \leq 1, t = \overline{0, T-1}\}. \quad (2.23)$$

Модель КФС на основі рівнянь дескрипторної системи (2.21) досліджено та практично реалізовано в роботі.

2.8. Ідентифікація параметрів у решітчастих диференціальних рівняннях із запізненням

На цілочисельній решітці $\Lambda = Z^n$ розглянуто систему решітчастих нелінійних диференціальних рівнянь із запізненням аргументу

$$\begin{aligned} \frac{dX_z(t)}{dt} &= f_z(t, X_z(t), X_z(t-\tau), \mu), \quad t > t_0, \quad z \in \Lambda \\ X_z(t) &= \phi_z(t), \quad t \in (t_0 - \tau, t_0). \end{aligned} \quad (2.24)$$

Тут $X_z(t) \in R^m$, $\tau > 0$ – стала запізнення; $\mu \in R^m$ – параметри системи. Вважається, що існує єдиний розв'язок (2.1) у класі неперервно-диференційованих функцій на інтервалі $t \in [t_0, T]$, $T > t_0$.

Задача ідентифікації для системи (2.24), згідно з роботою [37] полягає у знаходженні параметрів $\mu \in G_\mu$ та величини запізнення $\tau \in G_\tau$, якщо на інтервалі $t \in [t_0, T]$ спостерігається функція вигляду

$$Y_z(t) = H(t)X_z(t) + v_z(t), \quad z \in \Lambda, \quad (2.25)$$

де $H(t)$ – матрична функція; $v_z(t)$ – невідома вектор-функція, для якої виконується умова

$$\int_{t_0}^T \Phi(t, v_z(t)) dt \leq 1, \quad (2.26)$$

де $\Phi(t, v_z) \geq 0$ – неперервна за змінними функція.

Апостеріорна множина, якій належать параметри τ та μ , буде мати вигляд

$$G_y = \left\{ (\tau, \mu) : \sup_{z \in \Lambda} \int_{t_0}^T \Phi(t, Y_z(t) - H(t, \tau, \mu)x(t)) dt \leq 1 \right\}. \quad (2.27)$$

За апостеріорну оцінку параметрів використано величини $\hat{\tau}$ та $\hat{\mu}$ такі, що:

$$\inf_{\substack{G_\tau \times G_\mu \\ z \in \Lambda}} J_z(\tau, \mu) = J(\hat{\tau}, \hat{\mu}), \quad (2.28)$$

де

$$J_z(\tau, \mu) = \int_{t_0}^T \Phi(t, Y_z(t) - H(t)X_z(t, \tau, \mu)) dt \quad (2.29)$$

У формулі (2.29) $X_z(t, \tau, \mu)$ є розв'язком системи (2.24) при заданих значеннях τ та μ . Слід зазначити, що $\hat{\tau}$ та $\hat{\mu}$ існують тоді, коли G_τ та G_μ є компактними множинами, а розв'язок системи (2.24) $X_z(t, \tau, \mu)$ залежить від параметрів τ та μ .

Далі припускається, що для системи (2.24) виконуються умови диференційованості за параметрами μ та τ .

Визначення 2.1. Функцією чутливості системи (2.24) відносно параметрів $\mu \in R^m$ називається матрична функція

$$U_\mu(t, \mu, \tau) = \left\{ \frac{\partial X_{i,z}(t, \mu, \tau)}{\partial \mu^j} \right\}, i = \overline{1, n}, j = \overline{1, m}, z \in \Lambda \quad (2.30)$$

Визначення 2.2. Функцією чутливості системи (2.24) відносно величини запізнення τ називається вектор-функція

$$U_\tau(t, \mu, \tau) = \left(\frac{\partial X_{i,z}(t, \mu, \tau)}{\partial \tau} \right)_{z \in \Lambda, i = \overline{1, n}} \quad (2.31)$$

Твердження 2.1. Функції чутливості $U_\mu(t, \mu, \tau)$ та $U_\tau(t, \mu, \tau)$ можна бути знайти з таких початкових задач :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dU_{z,\mu}(t, \mu, \tau)}{dt} = \frac{\partial f(t, X_z, X_z(t-\tau), \mu)}{\partial x} \Big|_{x=X_z(t)} U_{z,\mu}(t, \mu, \tau) + \frac{\partial f_z(t, X_z(t), Y_z, \mu)}{\partial y} \Big|_{y=X_z(t-\tau)} U_{z,\mu}(t-\tau, \mu, \tau) + \\ + \frac{\partial f_z(t, X_z(t), X_z(t-\tau), \mu)}{\partial \mu}, t > t_0 \\ U_{z,\mu}(t) \equiv 0, t \in [t_0 - \tau, t_0] \end{array} \right. \quad (2.32)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dU_{z,\tau}(t, \mu, \tau)}{dt} = \frac{\partial f_z(t, X_z, X_z(t-\tau), \mu)}{\partial x} \Big|_{x=X_z(t)} U_{z,\tau}(t, \mu, \tau) + \\ + \frac{\partial f_z(t, X_z(t), Y_z, \mu)}{\partial y} \Big|_{y=X_z(t-\tau)} U_{z,\tau}(t-\tau, \mu, \tau), t > t_0 \\ U_{z,\tau}(t) \equiv 0, t \in [t_0 - \tau, t_0] \end{array} \right. \quad (2.33)$$

У формулах (2.32) та (2.33) $z \in \Lambda$.

Доведення (2.32) та (2.33) впливає з диференціювання системи (2.24) за μ та τ відповідно і використавши визначення 2.1 та 2.2.

При розв'язуванні задачі ідентифікації параметрів (μ, τ) системи (2.24) вважаємо, що задані деякі початкові наближення (μ_0, τ_0) .

Використано таку ітераційну процедуру:

$$\begin{aligned}\hat{\mu}_{i+1} &= \hat{\mu}_i + \Delta\mu_i; \\ \hat{\tau}_{i+1} &= \hat{\tau}_i + \Delta\tau_i, i = 0, 1, 2 \dots\end{aligned}\quad (2.34)$$

до досягнення збіжності. У формулах (2.34) $(\hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i), i = 1, 2, \dots$ – оцінки параметрів та величини запізнення; $(\Delta\mu_i, \Delta\tau_i), i = 1, 2, \dots$ – прирости, що визначатимуться на кожному кроці. При цьому слід перевіряти виконання умови $\hat{\tau}_i > 0$ або ж використати метод умовної оптимізації (наприклад, штрафних функцій).

Для визначення величини приростів $(\Delta\mu_i, \Delta\tau_i)$ використано перше наближення:

$$\begin{aligned}X_z(t, \hat{\mu}_i + \Delta\mu_i, \hat{\tau}_i) &\approx X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i) + U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)\Delta\mu_i; \\ X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i + \Delta\tau_i) &\approx X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i) + U_{z,\tau}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)\Delta\tau_i.\end{aligned}\quad (2.35)$$

Твердження 2.2. Припускається, що функція $\Phi(t, v)$ є диференційованою за другою змінною. Тоді величини приростів $(\Delta\mu_i, \Delta\tau_i)$ можна знайти з рівнянь системи (2.36) відносно $\Delta\mu_i$ та $\Delta\tau_i$, за умови, що такі розв'язки існують.

$$\begin{aligned}\int_{t_0}^T \frac{\partial\Phi(t, v)}{\partial v} \Big|_{v_z=Y_z(t)-H(t)(X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)+U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)\Delta\mu_i)} H(t)U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)dt &= 0 \\ \int_{t_0}^T \frac{\partial\Phi(t, v)}{\partial v} \Big|_{v_z=Y_z(t)-H(t)(X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)+U_{z,\tau}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)\Delta\tau_i)} H(t)U_{z,\tau}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)dt &= 0, z \in \Lambda\end{aligned}\quad (2.36)$$

Для доведення твердження 2.2 використано формулу (2.29) та наближення (2.35):

$$J_z(\hat{\tau}_i, \hat{\mu}_{i+1}) = \int_{t_0}^T \Phi_z(t, Y_z(t) - H(t)(X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i) + U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)\Delta\mu_i)) dt \quad (2.37)$$

Необхідна умова мінімуму критерію якості відносно $\Delta\mu_i$ представлена формулою (2.38)

$$\frac{\partial J_z(\hat{\tau}_i, \hat{\mu}_{i+1})}{\partial \Delta\mu_i} = 0, z \in \Lambda \quad (2.38)$$

Отримаємо:

$$\int_{t_0}^T \frac{\partial \Phi(t, v)}{\partial v} \Big|_{v=Y_z(t)-H(t)(X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)+U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)\Delta\mu_i)} H(t)U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)dt = 0$$

Звідси випливає перша з рівностей (2.36). Друге із співвідношень (2.36) отримано аналогічним чином.

У випадку, якщо функція $\Phi(t, v_z) = v_z^T v_z$ та задані спостереження $\|H(t)\| \leq H$ припускається, що за певних оцінок параметрів $(\hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)$ система (2.24) така:

$$\begin{aligned} 1) \det \int_{t_0}^T U_{z,\mu}^T(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)dt &\neq 0, \\ 2) \det \int_{t_0}^T U_{z,\tau}^T(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)U_{z,\tau}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)dt &\neq 0, \quad z \in \Lambda \end{aligned} \quad (2.39)$$

Тоді величини приростів $(\Delta\mu_i, \Delta\tau_i)$ можна знайти з формул

$$\begin{aligned} \Delta\mu_i &= \left(\int_{t_0}^T U_{\mu}^T(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)U_{\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)dt \right)^{-1} \cdot \int_{t_0}^T U_{\mu}^T(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)(X_z(t) - X(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i))dt \\ \Delta\tau_i &= \left(\int_{t_0}^T U_{\tau}^T(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)U_{\tau}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)dt \right)^{-1} \cdot \int_{t_0}^T U_{\tau}^T(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i)(X_z(t) - X(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i))dt \end{aligned} \quad (2.40)$$

Це безпосередньо випливає твердження 2.2. Умови (2.39) є умовами існування розв'язків рівнянь (2.38).

Твердження 2.3. Припускається, що система (2.24) задовольняє такі нерівності при $t \in [t_0, T]$:

$$\begin{aligned} \left\| \frac{\partial f_z(t, x, X_z(t-\tau), \mu)}{\partial x} \Big|_{x=X_z(t)} \right\| &\leq a, \left\| \frac{\partial f_z(t, X_z(t), y, \mu)}{\partial y} \Big|_{y=X_z(t-\tau)} \right\| \leq b \\ \left\| \frac{\partial f_z}{\partial \mu} \right\| &\leq c, \left\| \frac{\partial f_z}{\partial \tau} \right\| \leq d, \|R_{z,\mu}\| \leq h_{\mu}, \|R_{z,\tau}\| \leq h_{\tau} \end{aligned} \quad (2.41)$$

де $a, b, c, d, h_{\mu}, h_{\tau}$ – деякі сталі; R_{μ} та R_{τ} – нелінійні вирази відносно функцій чутливості другого порядку, що виникають при обчисленні $U_{z,\mu}^{(2)}(t)$ та $U_{z,\tau}^{(2)}(t)$:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dU_{z,\mu}^{(2)}(t)}{dt} = \frac{\partial f_z}{\partial X_z(t)} U_{z,\mu}^{(2)}(t) + \\ + \frac{\partial f_z}{\partial X_z(t-\tau)} U_{z,\mu}^{(2)}(t-\tau) + R_{z,\mu}(t, X_z(t), X_z(t-\tau), U_{z,\mu}(t), U_{z,\mu}(t-\tau), \mu, \tau), t > t_0 \\ U_{z,\mu}^{(2)}(t) = 0, t \leq t_0 \end{array} \right. \quad (2.42)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dU_{z,\tau}^{(2)}(t)}{dt} = \frac{\partial f_z}{\partial X_z(t)} U_{z,\tau}^{(2)}(t) + \frac{\partial f_z}{\partial X_z(t-\tau)} U_{z,\tau}^{(2)}(t-\tau) + \\ + R_{z,\tau}(t, X_z(t), X_z(t-\tau), U_{z,\tau}(t), U_{z,\tau}(t-\tau), \mu, \tau), t > t_0 \\ U_{z,\tau}^{(2)}(t) = 0, t \leq t_0 \end{array} \right. \quad (2.43)$$

Тоді мають місце оцінки

$$\|X_z(t, \hat{\mu}_{i+1}, \hat{\tau}_i) - X_z(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i) - U_{z,\mu}(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i) \Delta \mu_i\| \leq \frac{\Delta \mu_i^T \Delta \mu_i}{2} \cdot \left[\frac{h_\mu}{a+b} e^{(a+b)(t-t_0)} - \frac{h_\mu}{a+b} \right] \quad (2.44)$$

$$\|X(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_{i+1}) - x(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i) - U_\tau(t, \hat{\mu}_i, \hat{\tau}_i) \Delta \tau_i\| \leq \frac{\Delta \tau_i^2}{2} \cdot \left[\frac{h_\tau}{a+b} e^{(a+b)(t-t_0)} - \frac{h_\tau}{a+b} \right] \quad (2.45)$$

Твердження 2.4. Нехай для системи (2.24) виконуються умови твердження 2.3 та існує додатна стала H така, що $\|H(t)\|_M \leq H$, $t \in [t_0, T]$, $\|\bullet\|_M$ – будь-яка матрична норма, а функція $\Phi(t, v(t))$ задовольняє на проміжку $t \in [t_0, T]$ умову Ліпшиця за другою змінною. Тобто існує така стала $L > 0$, що $|\Phi(t, v_1(t)) - \Phi(t, v_2(t))| \leq L \|v_1(t) - v_2(t)\|$, $t \in [t_0, T]$. Тоді мають місце такі оцінки:

$$|J_z(\tau_{i+1}, \mu_i) - J_z(\tau_i, \mu_i)| \leq \frac{LHh_\tau}{2(a+b)} \left\{ \frac{e^{(a+b)(T-t_0)} - 1}{a+b} - T + t_0 \right\} \Delta \tau_i^2 \quad (2.46)$$

$$|J_z(\tau_i, \mu_{i+1}) - J_z(\tau_i, \mu_i)| \leq \frac{LHh_\mu}{2(a+b)} \left\{ \frac{e^{(a+b)(T-t_0)} - 1}{a+b} - T + t_0 \right\} \Delta \mu_i^T \Delta \mu_i$$

Доведення твердження 2.4 випливає з використання для функціонала $J_z(\tau, \mu)$ нерівностей (2.44) – (2.45).

2.9. Математична модель бутирилхолінестеразного біосенсора для визначення α -чаконіну

У роботі [420] розроблено бутирилхолінестеразний (БуХЕ) біосенсор для контролю рівня α -чаконіну, вимірювання вмісту якого має важливе значення щодо оцінки токсичності дуже популярного продукту харчування – картоплі. Для моніторингу α -чаконіну використовують різноманітні оптичні та хімічні методи аналізу, яким притаманні висока вартість, довготривалість і складність методик підготовки дослідних проб. З метою оптимізації та вдосконалення відомих методів аналізу шкідливих речовин у картоплі, доцільним є створення простих, дешевих, високочутливих методів визначення глікоалкалоїдів на основі біосенсорів. З метою економії часових та сировинних ресурсів (складових реактивів біосенсора) надзвичайно потрібним та економічно обґрунтованим є створення й дослідження адекватних математичних моделей біосенсорів для контролю якості продуктів харчування з можливістю верифікації змодельованого відгуку, а також оцінювання величини похибки, відносно експериментальних даних.

Згідно роботи [420] механізм інгібування БуХЕ α -чаконіном можна схематично зобразити на рисунку 2.3:

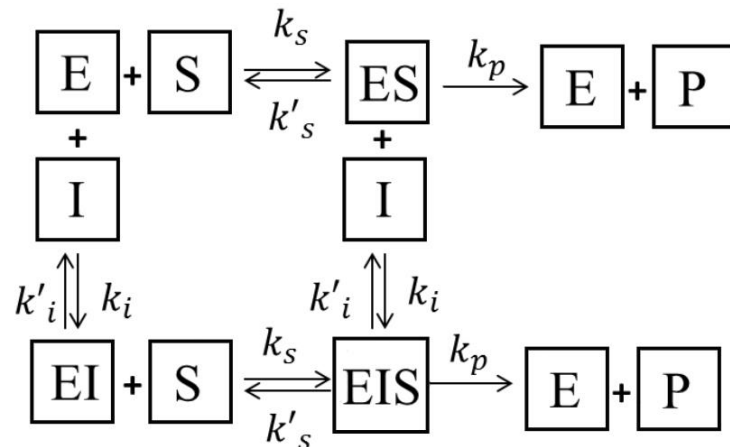


Рис. 2.3. Структурно-функціональна схема взаємодії складових компонентів ферменту (E), субстрату (S), інгібітору (I) в БуХЕ-біосенсорі для визначення α -чаконіну

На рисунку 2.3 k_s та k'_s – константи, які враховують швидкості прямої та зворотної реакції утворення ферментно-субстратного комплексу (ES), k_p – константа швидкості v_p утворення продукту (P), а k_i та k'_i – константи швидкостей прямої та зворотної реакції утворення комплексу (EI).

Математичну модель БуХЕ-біосенсора для визначення α -чаконіну, структурно-функціональна схема взаємодії складових компонентів зображена на рисунку 2.3, можна описати, використовуючи основні результати роботи [420], такою системою диференціальних рівнянь:

$$\frac{dn_e(t)}{dt} = -k_s n_e(t) n_s(t) - k_i n_e(t) n_i(t) + k'_s n_{es}(t) + k'_i n_{ei}(t) + k_p n_{es}(t) \quad (2.47)$$

$$\frac{dn_s(t)}{dt} = -k_s n_e(t) n_s(t) - \alpha k_s n_{ei}(t) n_s(t) + k'_s n_{es}(t) + \alpha k'_s n_{esi}(t) \quad (2.48)$$

$$\frac{dn_{es}(t)}{dt} = k_s n_e(t) n_s(t) - k'_s n_{es}(t) - \alpha k_i n_{es}(t) n_i(t) + \alpha k'_i n_{esi}(t) - k_p n_{es}(t) \quad (2.49)$$

$$\frac{dn_i(t)}{dt} = -k_i n_e(t) n_i(t) - \alpha k_i n_{es}(t) n_i(t) + k'_i n_{ei}(t) + \alpha k'_i n_{esi}(t) \quad (2.50)$$

$$\frac{dn_{ei}(t)}{dt} = k_i n_e(t) n_i(t) - k'_i n_{ei}(t) - \alpha k_s n_{ei}(t) n_s(t) + \alpha k'_s n_{esi}(t) \quad (2.51)$$

$$\frac{dn_{esi}(t)}{dt} = \alpha k_i n_{es}(t) n_i(t) - \alpha k'_i n_{esi}(t) + \alpha k_s n_{ei}(t) n_s(t) - \alpha k'_s n_{esi}(t) \quad (2.52)$$

$$\frac{dn_p(t)}{dt} = k_p n_{es}(t) (1 - n_p \beta) - k_w n_p(t), \quad (2.53)$$

де $k_s, k'_s, k_i, k'_i, k_p$ – коефіцієнти, які враховують прямі та обернені швидкості реакцій при утворенні відповідних функціональних структур; k_w – постійна вимивання складових реакції; α, β – сталі, чисельні значення яких визначають процеси, які відбуваються з ензимом (активування або інгібування); $n_e(t)$ – концентрація ензиму; $n_s(t)$ – концентрація субстрату; $n_i(t)$ – концентрація інгібітора; $n_p(t)$ – концентрація продукту; $n_{es}(t)$ – концентрація ензим-субстратної структури; $n_{ei}(t)$ – концентрація ензим-інгібіторної структури; $n_{esi}(t)$ – концентрація ензим-субстрат-інгібіторної структури.

Система диференціальних рівнянь (2.47) – (2.53), яка описує математичну модель функціонування біосенсора для визначення α -чаконіну, розв'язано з використанням чисельних методів в сучасному програмному забезпеченні – пакеті R. Також у цій програмі побудовано змодельовані відгуки біосенсора, які порівняно з експериментальними даними, що наведено розділі 7.

Для оптимізації процесів, які відбуваються в біосенсорі для визначення α -чаконіну, застосовані підходи до математичного моделювання дають змогу мінімізувати процеси проведення лабораторних експериментів з дорогавартісними та шкідливими речовинами з метою підбору оптимальних кількісних співвідношень у досліджуваних функціональних структурах.

2.10. Висновки до другого розділу

1. Розроблено математичні моделі біосенсорів на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. В даних моделях враховані усі властивості, які притаманні КФБСС, а саме наявність колоній антигенів та антитіл, що локалізовані у пікселях; дифузію колоній антигенів між пікселями; константу народжуваності популяції антигенів; ймовірнісну швидкість нейтралізації антигенів антитілами; швидкості з якими популяції антигенів та антитіл прагнуть до деякої межі насичення; сталу смертності антитіл; час запізнення настання імунної відповіді, координати пікселів; просторовий оператор та коефіцієнт дифузійного дисбалансу.

2. Розроблено математичні моделі біосенсорів на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням. В даних моделях додатково враховано зменшення середніх темпів лінійного зростання антигенів з певним дискретним запізненням в часі r , а також експоненціальне зменшення середньої швидкості колоній антитіл у випадку відсутності колоній антигенів.

3. Розроблена математична модель компартментних медико-біологічних процесів на основі клітинних автоматів математичні моделі біосенсорів на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

4. Запропонована модель КФС з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь для дослідження стійкості до зовнішніх впливів розроблених КФБСС, яку доцільно використовувати для проектування систем протидії несанкціонованого доступу до КФС медико-біологічних процесів.

5. Розроблено математичну модель біосенсора для визначення α -чаконіну на основі системи семи диференційних рівнянь, які враховують концентрації ензиму, субстрату, інгібітору, продукту, а також ензим-субстратної, ензим-інгібіторної та ензим-субстрат-інгібіторної структур, які змінюються з часом. Дана модель уможливила провести ідентифікацію параметрів з метою проведення чисельного моделювання відгуку біосенсора для визначення α -чаконіну з метою мінімізації дороговартісних реактивів під час тестування при проектуванні та експлуатації КФС медико-біологічних процесів.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕПЕРЕРВНОЇ ТА ДИСКРЕТНОЇ ДИНАМІКИ КОМПАРТМЕНТНИХ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ РЕШІТЧАСТОГО ТИПУ

З метою розроблення нових і тестування існуючих КФБСС необхідно проводити дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу. Отримані результати є вкрай важливими під час зберігання та експлуатації КФБСС, які широко використовуються для отримання діагностичної інформації з метою оцінювання критичних станів при серцево-судинних захворюваннях, рівню інсуліну при вимірюванні величини глюкози в крові та виявлення кількісних показників у деяких фармацевтичних сполуках.

Для отримання повної інформації про стан КФБСС недостатньо лише математичної моделі сенсорної системи. Потрібно дослідити локальну та глобальну асимптотичну стійкості. Необхідно провести чисельне моделювання для отримання фазових площин у біосенсорі на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням.

У контексті КФБСС розрізняють два види стійкості: самостійкість і операційна стійкість. Самостійкість визначається як покращення активності ензиму, протеїну, коли він підтримується в певних умовах. Операційна стійкість – це забезпечення експлуатаційних характеристик біосенсора при його використанні.

Стійкість чутливого елемента, який розміщується на шарі рецептора біосенсора, і стійкість, 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. Моделювання різних типів завдань стійкості може бути реалізовано для різних початкових умов пікселів.

Основні результати даного розділу опубліковані в роботах [36, 48, 49, 53, 55, 58, 60, 68, 93, 94, 107, 410, 425, 427–429, 541].

3.1. Ендемічні стани рівноваги компартментних математичних моделей решітчастого типу в кіберфізичних біосенсорних системах

3.1.1. Ендемічні стани рівноваги математичних моделей біосенсорів на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь

При дослідженні стійкості математичної моделі біосенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь розраховуємо постійні стани [36]:

- тривіальний постійний стан;
- постійні стани, вільні від 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 (2.2) на основі використання диференціальних рівнянь та системи (2.9) у випадку використання різницевих рівнянь можна знайти як розв'язок алгебраїчної системи

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F_{i,j}^* - \delta_v V_{i,j}^*) V_{i,j}^* + \hat{S}\{V_{i,j}^*\} &= 0 \\ (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* - \delta_f F_{i,j}^*) F_{i,j}^* &= 0, \quad i, j = \overline{1, N} \end{aligned} \quad (3.1)$$

Розглядаючи $(V_{i,j}, F_{i,j})$, можна записати стійкий стан без антигенів і антитіл у вигляді (3.2) та стійкий стан без антитіл, формула (3.3).

Стійкий стан без антигенів та антитіл

$$E_{i,j}^{0,0} \equiv E^{0,0} = (0,0). \quad (3.2)$$

Стійкий стан без антитіл

$$E_{i,j}^{*,0} \equiv E^{*,0} = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0 \right). \quad (3.3)$$

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

$$E_{i,j} \equiv E^{\text{идент}} = (V^{\text{идент}}, F^{\text{идент}}). \quad (3.4)$$

У формулі (3.4)

$$V^{\text{идент}} = \frac{\beta \delta_f + \gamma \mu_f}{\eta \gamma^2 + \delta_v \delta_f}, \quad (3.5)$$

$$F^{\text{идент}} = \frac{-\mu_f \delta_v + \eta \gamma \beta}{\eta \gamma^2 + \delta_v \delta_f}. \quad (3.6)$$

Аналізуючи співвідношення (3.5) та (3.6), 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 в загальному випадку потрібно розв'язати алгебраїчну систему (3.1) та знайти ендемічний стійкий стан.

Неідентичний постійний стан можна записати у вигляді

$$E^{\text{неидент}} = (V_{i,j}^{\text{неидент}}, F_{i,j}^{\text{неидент}}). \quad (3.7)$$

У випадку, якщо всі $(V_{i,j}^{\text{неидент}}, F_{i,j}^{\text{неидент}}) > 0$, тоді $E^{\text{неидент}}$ у формулі (3.7) є ендемічним станом. Значення $V^{\text{идент}}$ та $F^{\text{идент}}$, які розраховано за формулами (3.5, 3.6), можуть бути використані як початкові наближення для чисельних методів розв'язування нелінійної алгебраїчної системи (3.1).

3.1.2. Ендемічні стани рівноваги математичних моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь

Ендемічні стани рівноваги математичних моделей біосенсора на гексагональній решітці розглянуто в роботі [53].

Стійкі стани моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних (2.11) та різницевих рівнянь (2.17) знаходяться на перетині нульклинів $dV_{i,j,k}(t)/dt=0$ і $dF_{i,j,k}(t)/dt=0$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$.

Стійкі стани, вільні від антигенів, будуть у випадку, якщо $V_{i,j,k}(t) \equiv 0$. Тоді рівновага, вільна від антигенів, має місце в точці $E_{i,j,k}^0 \equiv (0,0)$ або

$E_{i,j,k}^0 \equiv (0, -\frac{\mu_f}{\delta_f})$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$. Останній розв'язок не має

біологічного сенсу і не може бути досягнутий для невід'ємних початкових умов (2.12) та (2.18).

Розглядаючи ендемічний постійний стан $E_{i,j,k}^* \equiv (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ для (2.11) та (2.17), систему алгебраїчних рівнянь можна записати у вигляді

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F_{i,j,k}^* - \delta_v V_{i,j,k}^*) V_{i,j,k}^* + \hat{S}\{V_{i,j,k}^*\} &= 0 \\ (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}^* - \delta_f F_{i,j,k}^*) F_{i,j,k}^* &= 0, \\ i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k &= 0 \end{aligned} \quad (3.8)$$

Обчислити $(V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$ можна за формулою (3.8) у результаті розв'язку решітчастого рівняння відносно $V_{i,j,k}^*$, використовуючи взаємозв'язок

$$F_{i,j,k}^* = \frac{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}^*}{\delta_f}.$$

Таким чином, розглянуто два випадки: ідентичний та неідентичний ендемічні стани для всіх пікселів.

У випадку ідентичного ендемічного стану для всіх пікселів припускається, що існує розв'язок (3.8) $V_{i,j,k}^* \equiv V^*$, $F_{i,j,k}^* \equiv F^*$,

$i, j, k = \overline{-N, N}$, $\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\} \equiv 0$. Тоді, $E_{i,j,k}^* \equiv (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ може бути обчислено як

$$V^* = \frac{\beta\delta_f + \gamma\mu_f}{\delta_v\delta_f + \eta\gamma^2}, \quad (3.9)$$

$$F^* = \frac{-\delta_v\mu_f + \eta\gamma\beta}{\delta_v\delta_f + \eta\gamma^2} \quad (3.10)$$

за умови, що $\delta_v\mu_f - \eta\gamma\beta < 0$.

Аналізуючи співвідношення (3.9) та (3.10), можна зробити висновок, що $E_{i,j,k}^*$, буде ендемічним станом у випадку виконання нерівності $\delta_v \mu_f - \eta \gamma \beta < 0$.

Неідентичні ендемічні стани для пікселів виникають у результаті дифузії між пікселями D/Δ^2 . У загальному випадку маємо ендемічний постійний стан, який відрізняється від (3.8).

За відсутності дифузії, тобто $D=0$, отримуємо ідентичний ендемічний стан для пікселів внутрішнього шару. У разі наявності дифузії $D>0$ неідентичний ендемічний стан прагне до ідентичного стану (3.8) у пікселях, що можна побачити при чисельному моделюванні. Це явище добре спостерігається при збільшенні кількості пікселів.

3.2. Базові числа репродукції як інструмент дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу

У дисертаційній роботі запропоновано використовувати базові числа репродукції для дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу.

Базові числа репродукції математичних моделей біосенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь розглянуто в роботі [49].

У роботі [234] описано метод матриці наступного покоління, який дозволяє отримати основне число репродукції \mathcal{R}_0 як усереднений показник швидкості відтворення популяції в епідеміологічних моделях. У роботі [594] наведено використання методу матриці наступного покоління для системи із запізненням. Даний показник часто використовується як ефективний інструмент отримання достатніх умов асимптотичної стійкості ендемічних станів у популяційних моделях та буде застосований для решітчастої моделі (2.2).

Для отримання основних чисел репродукції певної субстанції в пікселі (i, j) ($\mathcal{R}_{0,v,i,j}$ – основне число для антигенів і $\mathcal{R}_{0,f,i,j}$ – для антитіл) необхідно істотно розрізнити новостворені субстанції (антигени або антитіла) від усіх інших змін у субстанціях. Вводимо позначення для фазових координат решітчастої моделі $P(t) = (P_{i,j}(t))_{i,j=1}^N$, 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).

Далі пропонуємо наступний порядок застосування методу матриці наступного покоління у випадку розгляду певної субстанції (нижче розглянуто окремо приклади для антигенів і для антитіл; метод може бути узагальнений на випадок довільного числа субстанцій), який володіє станом рівноваги $E_{i,j}^0$, що характеризується відсутністю в ньому субстанції, яку розглядаємо.

Нехай оператор $A_{i,j}(P)$ – швидкість виробництва даної субстанції в пікселі (i, j) ; оператор $\Gamma_{i,j}^+(P)$ – швидкість перенесення даної субстанції в

піксель (i, j) будь-якими способами; оператор $T_{i,j}^-(P)$ – швидкість перенесення субстанції з пікселя (i, j) . Метод матриці наступного покоління передбачає, що будь-яка з цих функцій принаймні двічі є диференційованою по кожній змінній.

Основні кроки застосування методу матриці наступного покоління для решітчастої моделі (2.2) полягають у наступному. По-перше, модель (2.2) представлено у вигляді

$$\frac{dP_{i,j}(t)}{dt} = A_{i,j}(P) - T_{i,j}(P), \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (3.11)$$

У формулі (3.11) $T_{i,j} = T_{i,j}^- - T_{i,j}^+$.

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

По-третє, розраховуємо матрицю наступного покоління $S_{i,j} = JA_{i,j}(E_{i,j}^0)[JT_{i,j}(E_{i,j}^0)]^{-1}$.

Остаточно основне число репродукції $\mathfrak{R}_{0,i,j}$ обчислюємо, як спектральний радіус матриці $S_{i,j}$, тобто $R_{0,i,j} = \rho(S_{i,j})$.

Далі отримуємо основні числа репродукції для обох типів субстанції біопікселя. Для антигенів у моделі (2.2) існує єдиний (причому тривіальний) постійний стан, що є вільним від антигенів, а саме: $E_{v,i,j}^0 = (0,0)$.

При цьому використовуються оператори для моделі (2.2)

$$A_{v,i,j}(P) = \begin{pmatrix} \beta V_{i,j}(t) \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$T_{v,i,j}(P) = \begin{pmatrix} (\gamma F_{i,j}(t - \tau) + \delta_v V_{i,j}(t - \tau))V_{i,j}(t) - \hat{S}\{V_{i,j}(t)\} \\ (\mu_f - \eta \gamma V_{i,j}(t - \tau) + \delta_f F_{i,j}(t))F_{i,j}(t) \end{pmatrix}.$$

Якобіани в точці $E_v^0 = (E_{v,i,j}^0)_{i,j=1}^N$:

$$JA_{v,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} \beta & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad JT_{v,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} 4D\Delta^2 & 0 \\ 0 & \mu_f \end{pmatrix}.$$

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

$$\mathfrak{R}_{0,v,i,j} = \rho(JA_{v,i,j}(E_v^0)[JT_{v,i,j}(E_v^0)]^{-1}) = \frac{\beta \Delta^2}{4D}. \quad (3.12)$$

Для антитіл у моделі (2.2) існують єдині постійні стани, що є вільними від антитіл, а саме: $E_{f,i,j}^0 = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0 \right)$.

При цьому відповідні оператори можна записати у наступному вигляді:

$$A_{f,i,j}(P) = \begin{pmatrix} 0 \\ \eta\gamma V_{i,j}(t-\tau)F_{i,j}(t) \end{pmatrix},$$

$$T_{i,j}(P) = \begin{pmatrix} (\gamma F_{i,j}(t-\tau) + \delta_v V_{i,j}(t-\tau) - \beta)V_{i,j}(t) - \hat{S}\{V_{i,j}(t)\} \\ (\mu_f + \delta_f F_{i,j}(t))F_{i,j}(t) \end{pmatrix}.$$

Якобіан в точці $E_f^0 = (E_{f,i,j}^0)_{i,j=1}^N$:

$$JA_{i,j}(E_f^0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta\gamma\beta}{\delta_v} \end{pmatrix}, \quad JT_{f,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} \beta + 4D\Delta^{-2} & \frac{\gamma\beta}{\delta_v} \\ 0 & \mu_f \end{pmatrix}.$$

При цьому:

$$[JT_{f,i,j}(E_v^0)]^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\beta + 4D\Delta^{-2}} & -\frac{\gamma\beta}{\delta_v\mu_f(\beta + 4D\Delta^{-2})} \\ 0 & \frac{1}{\mu_f} \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

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

$$\mathfrak{R}_{0,f,i,j} = \rho(JA_{f,i,j}(E_f^0)[JT_{f,i,j}(E_v^0)]^{-1}) = \frac{\eta\gamma\beta}{\delta_v\mu_f}. \quad (3.14)$$

Із загальної теорії популяційної динаміки випливають такі результати стійкості.

Твердження 3.1. Припускається, що параметри моделі (2.2) 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 3.2. Припускається, що параметри моделі (2.2) 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

$$E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*), \quad i, j = \overline{1, N}, \quad V_{i,j}^* > 0, \quad F_{i,j}^* > 0. \quad (3.15)$$

У додатку Б наведено базові числа репродукції математичної моделі біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь, а також базові числа репродукції для математичних моделей на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь.

3.3. Умови локальної асимптотичної стійкості компартментних математичних моделей біосенсорів решітчастого типу

3.3.1. Умови локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на прямокутній решітці

Розглядається локальна асимптотична стійкість додатного стану рівноваги

$$E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*), \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (3.16)$$

У роботах [48, 410, 429] досліджено умови локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на прямокутній решітці.

Лінеаризуючи систему (2.2) у точці $E_{i,j}^*$, $i, j = \overline{1, N}$, отримано для $v_{i,j}(t) = V_{i,j}(t) - V_{i,j}^*$ та $f_{i,j}(t) = F_{i,j}(t) - F_{i,j}^*$ такі співвідношення:

$$\begin{cases} \frac{dv_{i,j}(t)}{dt} = - \left(\frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} + k(i, j)D\Delta^2 n \right) v_{i,j}(t) - \delta_v V_{i,j}^* v_{i,j}(t - \tau) - \\ \quad - \gamma V_{i,j}^* f_{i,j}(t - \tau) + \hat{S}(i, j, t), \quad i, j = \overline{1, N}. \\ \frac{df_{i,j}(t)}{dt} = \eta \gamma F_{i,j}^* v_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}^* f_{i,j}(t), \end{cases} \quad (3.17)$$

де $\hat{S}(i, j, t) = \hat{S}\{V_{i,j}\} - k(i, j)D\Delta^2 n V_{i,j}(t)$.

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 (3.1) впливає з нульового розв'язку системи.

Твердження 3.3. Припускається, що:

1. Базові числа репродукції задовольняють нерівності:

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

2. Мають місце нерівності

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

$$\alpha_2 = \max \left[\tau (K_1(i,j) + \delta_v V_{i,j}^* + 2\gamma V_{i,j}^* + 1) - 2\delta_f / \eta\gamma \right] < 0,$$

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 (2.2) є рівномірно асимптотично стійким.

Доведення твердження 3.3. Припущення щодо базових чисел репродукції гарантує існування ендемічного постійного стану $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$.

Рівняння лінеаризованої системи (3.17) можна записати у вигляді:

$$\frac{d}{dt} \left[v_{i,j}(t) - \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) ds - \gamma V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) ds \right] = -K_1(i,j)v_{i,j}(t) - \gamma V_{i,j}^* f_{i,j}(t) + \hat{S}(i,j,t),$$

$$\frac{d}{dt} \left[f_{i,j}(t) + \eta\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) ds \right] = \eta\gamma F_{i,j}^* v_{i,j}(t) - \delta_f F_{i,j}^* f_{i,j}(t).$$

Визначення функціонала Ляпунова записуємо у вигляді:

$$W_{i,j,1,1}(t) = \left[v_{i,j}(t) - \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) ds - \gamma V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) ds \right]^2.$$

Обчислюючи похідну $W_{i,j,1,1}$ вздовж розв'язків лінеаризованої системи (3.17), можна записати

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,1,1}(t)}{dt} = & 2 \left[v_{i,j}(t) - \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) ds - \gamma V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) ds \right] \times \left[-K_1(i,j)v_{i,j}(t) - \right. \\ & \left. - \gamma V_{i,j}^* f_{i,j}(t) + \hat{S}(i,j,t) \right]. \end{aligned}$$

Використовуючи нерівність $2ab \leq a^2 + b^2$, отримано наступні співвідношення (3.18)

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,1,1}(t)}{dt} &\leq -2K_1(i, j)v_{i,j}^2(t) - 2\gamma V_{i,j}^* v_{i,j}(t) f_{i,j}(t) + \\
&+ 2\delta_v V_{i,j}^* K_1(i, j) \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) v_{i,j}(t) ds + 2\gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) v_{i,j}(t) ds + \\
&+ 2\delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) f_{i,j}(t) ds + 2\gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) f_{i,j}(t) ds + \\
&2v_{i,j}(s) \hat{S}\{i, j, t\} + 2\delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) \hat{S}\{i, j, t\} ds + 2\gamma V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) \hat{S}\{i, j, t\} ds \leq \\
&\leq -2K_1(i, j)v_{i,j}^2(t) + \delta_v V_{i,j}^* K_1(i, j) [\tau v_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds] + \\
&+ \gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) [\tau v_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j}^2(s) ds] + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 [\tau f_{i,j}^2(t) + \\
&+ \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds] + \gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 [\tau f_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j}^2(s) ds] + V_{i,j}^2(t) + \\
&+ \hat{S}\{i, j, t\} + \delta_v V_{i,j}^* [\tau \hat{S}\{i, j, t\} + \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds] + \gamma V_{i,j}^* [\tau \hat{S}\{i, j, t\} + \int_{t-\tau}^t f_{i,j}^2(s) ds],
\end{aligned} \tag{3.18}$$

де $\hat{S}\{i, j, t\} := D\Delta^{-2}[V_{i-1,j}^2(t) + V_{i+1,j}^2(t) + V_{i,j-1}^2(t) + V_{i,j+1}^2(t)]$.

Розглядаємо функцію:

$$W_{i,j,1}(t) = W_{i,j,1,1}(t) + W_{i,j,1,2}, \tag{3.19}$$

де

$$\begin{aligned}
W_{i,j,1,2}(t) &= \left(\delta_v V_{i,j}^* K_1(i, j) + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 + \delta_v V_{i,j}^* \right) \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(\xi) d\xi ds \\
&+ \left(\gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) + \gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 + \gamma V_{i,j}^* \right) \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t f_{i,j}^2(\xi) d\xi ds.
\end{aligned} \tag{3.20}$$

Враховуючи співвідношення (3.18 – 3.20) отримаємо (3.21):

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,1}(t)}{dt} &\leq \\
&\leq \left(-2K_1(i, j) + 2\delta_v V_{i,j}^* K_1(i, j)\tau + \gamma V_{i,j}^* K_1(i, j)\tau + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau \right) v_{i,j}^2 - \\
&- 2\gamma V_{i,j}^* v_{i,j}(t) f_{i,j}(t) + \left(\gamma V_{i,j}^* K_1 \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau \right) f_{i,j}^2 + \\
&+ \left(1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau \right) \hat{S}\{i, j, t\}
\end{aligned} \tag{3.21}$$

Розглядаючи друге рівняння, можна визначити

$$W_{i,j,2,1}(t) = \left[f_{i,j}(t) + \eta \gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) ds \right]^2. \tag{3.22}$$

Обчислюючи похідну $W_{i,j,2,1}(t)$, отримуємо

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,2,1}(t)}{dt} &= 2 \left[f_{i,j}(t) + \eta\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) \right] \times [\eta\gamma F_{i,j}^*(t) - \delta_f F_{i,j}^* f_{i,j}(t)] \\
&\leq 2\eta\gamma F_{i,j}^* v_{i,j} f_{i,j}(t) - 2\delta_f F_{i,j}^* f_{i,j}^2(t) + 2(\eta\gamma F_{i,j}^*)^2 \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) v_{i,j}(t) ds \\
&\quad + 2\eta\gamma (F_{i,j}^*)^2 \delta_f \eta\gamma c \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) f_{i,j}(t) ds \\
&\leq 2\eta\gamma F_{i,j}^* v_{i,j} f_{i,j}(t) - 2\delta_f F_{i,j}^* f_{i,j}^2(t) + (\eta\gamma F_{i,j}^*)^2 \left[\tau v_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds \right] = \\
&\quad + \eta\gamma (F_{i,j}^*)^2 \delta_f \left[\tau f_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds \right]
\end{aligned} \tag{3.23}$$

Визначення $W_{i,j,2,2}(t)$ запишемо у вигляді

$$W_{i,j,2,2}(t) = \eta\gamma F_{i,j}^* (\eta\gamma F_{i,j}^* + F_{i,j}^* \delta_f) \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(\xi) d\xi ds. \tag{3.24}$$

Нехай $W_{i,j,2}(t) = W_{i,j,2,1}(t) + W_{i,j,2,2}(t)$.

Тоді,

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,2}}{dt} &\leq 2\eta\gamma F_{i,j}^* v_{i,j}(t) f_{i,j}(t) - (2\delta_f F_{i,j}^* - \eta\gamma (F_{i,j}^*)^2 \delta_f \tau) f_{i,j}^2(t) + (2(\eta\gamma F_{i,j}^*)^2 \tau + \\
&\quad + \eta\gamma (F_{i,j}^*)^2 \tau) v_{i,j}^2(t)
\end{aligned}$$

Вводимо позначення

$$W(t) = \sum_{i,j=1}^N \left\{ \frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} W_{i,j,1}(t) + \frac{1}{\eta\gamma F_{i,j}^*} W_{i,j,2}(t) \right\}. \tag{3.25}$$

Тоді остаточно отримуємо

$$\begin{aligned}
\frac{dW(t)}{dt} &\leq \sum_{i,j=1}^N \left\{ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} (-2K_1(i,j) + 2\delta_v V_{i,j}^* K(i,j)\tau + \gamma V_{i,j}^* K_1(i,j)\tau + \right. \right. \\
&+ \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau) + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j}^*} (2(\eta \gamma F_{i,j}^*)^2 \tau + \eta \gamma (F_{i,j}^*)^2 \delta_f \tau) \Big] v_{i,j}^2(t) + \\
&+ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} (\gamma V_{i,j}^* K_1(i,j)\tau + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau) + \right. \\
&+ \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j}^*} (-2\delta_f F_{i,j}^* + \eta \gamma (F_{i,j}^*)^2 \delta_f \tau) \Big] f_{i,j}^2(t) + \\
&+ \left. \frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} (1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau) \widehat{\widehat{S}}\{i, j, t\} \right\} = \\
&= \sum_{i,j=1}^N \left\{ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} (-2K_1(i,j) + k(i,j)(1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau) + 2\delta_v V_{i,j}^* K_1(i,j)\tau \right. \right. \\
&+ \gamma V_{i,j}^* K(i,j)\tau + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau) + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j}^*} (2(\eta \gamma F_{i,j}^*)^2 \tau + \eta \gamma (F_{i,j}^*)^2 \delta_f \tau) \Big] v_{i,j}^2(t) \\
&+ \left. \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} (\gamma V_{i,j}^* K_1(i,j)\tau + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau) + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j}^*} (-2\delta_f F_{i,j}^* + \eta \gamma (F_{i,j}^*)^2 \delta_f \tau) \right] \right. \\
&f_{i,j}^2(t) \left. \right\} < 0.
\end{aligned}$$

Твердження 3.3 доведено.

3.3.2. Умови перманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевого рівняння на прямокутній решітці

У роботах [55, 58] досліджено умови перманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевого рівняння на прямокутній решітці.

Відомо ряд сучасних досліджень [253, 384, 587], в яких розглянуто перманентність моделей Нікольсона без дифузії. Набагато менше результатів спостерігається для дослідження перманентності дискретних реакційно-дифузійних моделей. Зокрема в роботі [154] проведено відповідні дослідження для одно- та двовимірних решіток. Отримані результати підтвержені чисельно в роботі [181].

Поняття квазіперманентності, яке було запропоновано для системи (2.9) є «слабшим» порівняно з традиційною перманентністю через урахування дифузії $V_{i,j}$ у межах скінченної решітки. У свою чергу, система є перманентною щодо $F_{i,j}(n)$ в традиційному розумінні [428].

Для доведення квазіперманентності системи (2.9) необхідні допоміжні результати, наведені в роботі [587].

Визначення 3.1. Система (2.9) 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 додатний розв'язок $\{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n))\}, i, j = \overline{1, N}$ системи (2.9) задовольняє:

$$\begin{aligned} m_v &\leq \liminf_{n \rightarrow \infty} \sum_{i,j=1}^N V_{i,j}(n) \leq \limsup_{n \rightarrow \infty} \sum_{i,j=1}^N V_{i,j}(n) \leq M_v, \\ m_{f,i,j} &\leq \liminf_{n \rightarrow \infty} F_{i,j}(n) \leq \limsup_{n \rightarrow \infty} F_{i,j}(n) \leq M_{f,i,j}. \end{aligned} \quad (3.26)$$

Вводиться поняття квазіперсистентності системи (2.9), яке не є таким строгим у порівнянні з традиційною персистентністю. Це пов'язано з урахуванням дифузії $V_{i,j}$ всередині решітки. У свою чергу, система є персистентна по відношенню до $F_{i,j}(n)$ в традиційному сенсі.

Щоб довести квазіперсистентність системи (2.9), використовуються допоміжні результати з [587].

Допоміжне твердження 3.1. Припускається

$$\max_{x \in R} V \exp(\beta(1 - V)) = \frac{\exp(\beta - 1)}{\beta} \quad (3.27)$$

для $\beta > 0$.

Допоміжне твердження 3.2. Припускається, що $V(n)$ задовольняє умову $V(n) > 0$ і

$$V(n+1) \leq V(n) \exp\{s(n)(1 - aV(n))\} \quad (3.28)$$

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

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} V(n) \leq \frac{1}{as^u} \exp\{s^u - 1\} \quad (3.29)$$

Допоміжне твердження 3.3. Припускається, що $\{V(n)\}$ задовольняє

$$V(n+1) \geq V(n) \exp\{s(n)(1 - aV(n))\}, \quad n \geq N_0, \quad (3.30)$$

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

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

Допоміжне твердження 3.4. Припускається, що умова

$$e^\beta > \frac{4D}{\Delta^2}$$

виконується.

$$B = \begin{bmatrix} 0 & \frac{D}{\Delta^2} & & & & & & \\ \frac{D}{\Delta^2} & 0 & \frac{D}{\Delta^2} & & & & & \\ & \frac{D}{\Delta^2} & \ddots & & & & & \\ & & & \ddots & & & & \\ & & & & \ddots & & & \\ & & & & & 0 & \frac{D}{\Delta^2} & \\ & & & & & \frac{D}{\Delta^2} & 0 & \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{N \times N},$$

де I_N є $N \times N$ матрицею тотожності. Власні значення N^2 від C згідно з [295] запишемо у вигляді

$$\lambda_{k,l}(C) = \lambda_k(A) + \lambda_l(B), k, l = \overline{1, N},$$

де власні значення A : $\lambda_k(A) = e^\beta - \frac{4D}{\Delta^2} - \frac{2D}{\Delta^2} \cos\left(\frac{\pi k}{N+1}\right)$, $k = \overline{1, N}$;

власні значення B : $\lambda_l(B) = -\frac{2D}{\Delta^2} \cos\left(\frac{\pi l}{N+1}\right)$, $l = \overline{1, N}$.

Система порівняння $Z(n+1) = CZ(n)$ асимптотично прямує до нуля, якщо $|\lambda_{k,l}| < 1$. Тобто

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

Допоміжне твердження 3.5 доведено.

Твердження 3.4. Приймається

$$\begin{aligned} \alpha_{1,i,j} &= -\mu_f + \eta \gamma M_{v,i,j} \frac{\exp(\beta - 1)}{\delta_v}, \\ \alpha_{2,i,j} &= \beta - \gamma \frac{\exp(\alpha_{1,i,j} - 1)}{\delta_f}, \\ \alpha_{3,i,j} &= -\mu_f + \frac{\eta \gamma}{\delta_v} \exp(\alpha_{2,i,j} (1 - \delta_v \xi_{i,j})), \end{aligned} \quad (3.32)$$

де $\xi_{i,j}$, $i, j = \overline{1, N}$ є деякою константою.

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

$$\min \{ \alpha_{l,i,j} | l = \overline{1,3}, i, j = \overline{1, N} \} > 0. \quad (3.33)$$

Тоді система (2.9) є квазіперманентною.

Доведення твердження 3.4.

Використовуючи допоміжне твердження 3.4, можна перевірити, що $\Omega = \{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n)): V_{i,j}(n) > 0, F_{i,j}(n) > 0\}$ є додатна інваріантна множина (2.9) з $V_{i,j}(0) > 0, F_{i,j}(0) > 0, i, j = \overline{1, N}$.

Припускаємо, що $\{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n)), i, j = \overline{1, N}\}$ будь-який додатний розв'язок (2.9).

Для доведення, що $\{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n)), i, j = \overline{1, N}\}$ є рівномірно обмеженими зверху, перше рівняння системи (2.9) можна записати у вигляді

$$\begin{aligned} V_{i,j}(n+1) &\leq V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \delta_v V_{i,j}(n-r)\} + \hat{S}\{\beta - \delta_v V_{i,j}(n-r)\} \\ &= V_{i,j}(n) \exp\left\{\beta \left(1 - \frac{\delta_v}{\beta} V_{i,j}(n-r)\right)\right\} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\}. \end{aligned} \quad (3.34)$$

Враховуючи, що $n_{1,i,j}(r) \in Z^+$, отримано таку нерівність

$$\frac{V_{i,j}(n)}{V_{i,j}(n-r)} < M_{v,i,j}, \quad n > n_1.$$

Застосовуючи допоміжне твердження 3.2, можна записати для $n > n_{1,i,j}(r)$

$$\begin{aligned} V_{i,j}(n+1) &\leq M_{v,i,j}(r) V_{i,j}(n-r) \exp\left\{\beta \left(1 - \frac{\delta_v}{\beta} V_{i,j}(n-r)\right)\right\} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\} \leq \\ &\leq M_{v,i,j}(r) \frac{\beta \exp(\beta-1)}{\delta_v} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\} = M_{v,i,j}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\}. \end{aligned}$$

В останній нерівності використано ідентичність (3.27).

Отже, для $n > n_1(r) = \max_{i,j=\overline{1,N}} n_{1,i,j}(r)$ можна записати

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} \sum_{i,j=1}^N V_{i,j}(n) \leq \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} \sum_{i,j=1}^N M_{v,i,j}(r) = M_v(r).$$

Крім того, існує досить велике $n_2(\varepsilon) \in Z^+$, що для будь-якої константи $\varepsilon > 0$ отримуємо

$$V_{i,j}(n) \leq M_{v,i,j}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \varepsilon, \quad n \geq n_2(\varepsilon). \quad (3.35)$$

Запишемо друге рівняння системи (2.9) у вигляді

$$\begin{aligned} F_{i,j}(n+1) &\leq F_{i,j}(n) \exp\left\{-\mu_f + \eta\gamma \left[M_{v,i,j}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \varepsilon \right] - \delta_f F_{i,j}(n)\right\} = \\ &= F_{i,j}(n) \exp\left\{\alpha_{v,i,j}^\varepsilon \left(1 - \frac{\delta_f}{\alpha_{v,i,j}^\varepsilon} F_{i,j}(n)\right)\right\}. \end{aligned}$$

В останній формулі $\alpha_{1,i,j}^\varepsilon = -\mu_f + \eta\gamma \left[M_{v,i,j}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \varepsilon \right]$

Застосовуючи допоміжне твердження 3.2 і приймаючи $\varepsilon \rightarrow 0$, отримаємо

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} F_{i,j}(n) \leq \frac{\exp(\alpha_{1,i,j}^0 - 1)}{\delta_f} =: F_{i,j}^u. \quad (3.36)$$

З формули (3.36) випливає, що

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} \sum_{i,j=1}^N F_{i,j}(n) \leq \sum_{i,j=1}^N \frac{\exp(\alpha_{1,i,j}^0 - 1)}{\delta_f} =: M_f.$$

Доведемо, що $\{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n)), i, j = \overline{1, N}\}$ є рівномірно обмеженими знизу.

Відповідно до (3.36) існує $n_3(\varepsilon) > n_2(\varepsilon)$ так, що

$$F_{i,j}(n) \leq \frac{\exp(\alpha_{1,i,j}^0 - 1)}{\delta_f} + \varepsilon,$$

для $n > n_3$; константа ε визначена вище.

Використовуючи вищенаведені формули, перше рівняння (2.9) можна записати у вигляді

$$V_{i,j}(n+1) \geq V_{i,j}(n) \exp\left\{\beta - \gamma \left(\frac{\exp(\alpha_{1,i,j}^0 - 1)}{\delta_f} + \varepsilon \right) - \delta_v V_{i,j}(n-r)\right\} \quad (3.37)$$

Доцільно розглянути два випадки.

Випадок 1. Існує $n_4(\varepsilon) > n_3(\varepsilon)$ таке, що $V_{i,j}(n) < V_{i,j}(n-r), n > n_4$. Це означає,

що

$$V_{i,j}(n+1) \geq V_{i,j}(n) \exp\{\alpha_{2,i,j}^\varepsilon (1 - \delta_v V_{i,j}(n))\}.$$

Звідки

$$\alpha_{2,i,j}^\varepsilon = \beta - \gamma \left(\frac{\exp(\alpha_{1,i,j}^0 - 1)}{\delta_f} + \varepsilon \right).$$

Використовуючи допоміжне твердження 3.3, можна записати

$$V_{i,j}(n) \geq \frac{1}{\delta_v} \exp \left\{ \alpha_{2,i,j}^\varepsilon \left(1 - \delta_v \left(M_{v,i,j}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} \right) + \varepsilon \right) \right\}.$$

Враховуючи $\varepsilon \rightarrow 0$, отримаємо

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} V_{i,j}(n) \geq \frac{1}{\delta_v} \exp \left\{ \alpha_{2,i,j}^\varepsilon \left(1 - \delta_v \left(M_{v,i,j}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} \right) \right) \right\}. \quad (3.38)$$

Випадок 2. Для всіх $n > n_2(\varepsilon)$ можна записати $V_{i,j}(n) \geq V_{i,j}(n-r)$. Звідси випливає, що $\liminf_{n \rightarrow \infty} V_{i,j}(n) =: V_{i,j}^u$ існує.

В іншому випадку $V_{i,j}^u \geq \frac{1}{\delta_v}$.

Звідси

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} V_{i,j}(n) \geq \frac{1}{\delta_v} \exp \left\{ \alpha_{2,i,j} \left(1 - \delta_v V_{i,j}^u \right) \right\}. \quad (3.39)$$

Враховуючи друге рівняння (2.9), можна записати:

$$F_{i,j}(n+1) \geq F_{i,j}(n) \exp \left\{ \alpha_{3,i,j} \left(1 - \frac{\delta_f}{\alpha_{3,i,j}} F_{i,j}(n) \right) \right\}. \quad (3.40)$$

У нерівності (3.40) $\alpha_{3,i,j} := -\mu_f + \frac{\eta\gamma}{\delta_v} \exp \left\{ \alpha_{2,i,j}^0 \left(1 - \delta_v V_{i,j}^u \right) \right\}$.

На наступному кроці використовуються нерівності (3.41) та (3.42)

$$\frac{1}{V} \exp(V-1) > 1 \text{ для } V > 0. \quad (3.41)$$

$$\frac{\delta_f}{\alpha_{3,i,j}} F_{i,j}^u = \frac{\exp(\alpha_{1,i,j}^0) - 1}{\alpha_{3,i,j}} \geq \frac{\exp(\alpha_{1,i,j}^0) - 1}{\alpha_{1,i,j}^0} > 1. \quad (3.42)$$

Застосовуючи формулу (3.31) з допоміжного твердження 3.3, можна записати

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} F_{i,j}(n) \geq \frac{\alpha_{3,i,j}}{\delta_f} \exp \left\{ \alpha_{3,i,j} \left(1 - \frac{\delta_f}{\alpha_{3,i,j}} F_{i,j}^u \right) \right\}. \quad (3.43)$$

Твердження 3.4 доведено.

3.3.3. Умови локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці

У роботі [53] досліджено умови локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці.

Розглянуто локальну асимптотичну стійкість додатнього стану рівноваги

$$E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*), \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0. \quad (3.44)$$

Лінеаризуючи систему (2.11) у точці $E_{i,j,k}^*$, отримуємо для $v_{i,j,k}(t) = V_{i,j,k}(t) - V_{i,j,k}^*$ і $f_{i,j,k}(t) = F_{i,j,k}(t) - F_{i,j,k}^*$ співвідношення:

$$\begin{cases} \frac{dv_{i,j,k}(t)}{dt} = - \left(\frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*} + k(i, j, k)D\Delta^2 n \right) v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t - \tau) - \\ - \gamma V_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t - \tau) + \hat{S}(i, j, k, t), \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0, \\ \frac{df_{i,j,k}(t)}{dt} = \eta \gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t). \end{cases} \quad (3.45)$$

де $\hat{S}(i, j, k, t) = \hat{S}\{v_{i,j,k}(t)\} - 6D\Delta^2 v_{i,j,k}(t)$.

Необхідно зазначити, що локальна рівномірна асимптотична стійкість ендемічного стану рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.11) впливає з нульового розв'язку системи.

Твердження 3.5. Припускається наступне:

1) базові числа репродукції задовільняють нерівності

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

2) мають місце нерівності

$$\alpha_1 = \max_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (-2K_1(i, j, k) + 6(1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \right. \\ \left. + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \tau + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \right. \\ \left. + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau) + F_{i,j,k}^* \tau (2\eta \gamma + 1) \right] < 0,$$

$$\alpha_2 = \max_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} \left[\tau (K_1(i, j, k) + \delta_v V_{i,j,k}^* + 2\gamma V_{i,j,k}^* + 1) - 2\delta_f / \eta \gamma \right] < 0,$$

де $K_1(i, j, k) := \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*} = 6D\Delta^{-2} + \delta_v V_{i,j,k}^*$.

Тоді додатний стан рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.11) є рівномірно асимптотично стійким.

У додатку В наведено доведення твердження 3.5 для умов локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці.

3.3.4. Умови перманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на гексагональній решітці

У роботах [93, 94] досліджено умови перманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на гексагональній решітці.

Визначення 3.2. Система (2.17) є квазіперманентною на гексагональній решітці, якщо існують певні додатні константи m_v , M_v , $m_{f,i,j,k}$, $M_{f,i,j,k}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, що додатній розв'язок $\{(V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n))\}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.17) задовольняє

$$\begin{aligned} m_v &\leq \liminf_{n \rightarrow \infty} \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N V_{i,j,k}(n) \leq \limsup_{n \rightarrow \infty} \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N V_{i,j,k}(n) \leq M_v, \\ m_{f,i,j,k} &\leq \liminf_{n \rightarrow \infty} F_{i,j,k}(n) \leq \limsup_{n \rightarrow \infty} F_{i,j,k}(n) \leq M_{f,i,j,k}. \end{aligned} \quad (3.46)$$

Запропоновано поняття квазіперманентності системи (2.17), яке не є таким строгим у порівнянні з традиційною персистентністю. Це пов'язано з врахуванням дифузії $V_{i,j,k}$ всередині решітки. У свою чергу, система є персистентна стосовно до $F_{i,j,k}(n)$ у традиційному сенсі.

У додатку Д наведено доведення квазіперманентності математичної моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на гексагональній решітці.

3.4. Умови глобальної асимптотичної стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу

3.4.1. Умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на прямокутній решітці

У роботах [49, 410] досліджено умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на прямокутній решітці.

Вивчення глобальної асимптотичної стійкості в моделях популяційної динаміки, як правило, починається з дослідження персистентності системи.

Використано узагальнене визначення персистентності з роботи [234] для решітчастих диференціальних рівнянь.

Визначення 3.3. Система (2.2) 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 $(V_{i,j}(t), F_{i,j}(t)), i, j = \overline{1, N}$ (2.2) з початковими умовами (2.2) входить і залишається в області $D_{i,j}$.

Допоміжне твердження 3.6. Нехай $(V_{i,j}(t), F_{i,j}(t)), i, j = \overline{1, N}$ розв'язок (2.2) з початковими умовами (2.2). Якщо виконується умова

$$\beta\eta\gamma - \mu_f\delta_v > 0,$$

тоді виконуються умови

$$\begin{aligned} 0 < V_{i,j}(t) &\leq M_v, \\ 0 < F_{i,j(t)} &\leq M_f \end{aligned} \quad (3.47)$$

для деяких досить великих значень t .

У формулі (3.37)

$$\begin{aligned} M_v &= \frac{\beta}{\delta_v} e^{\beta\tau}, \\ M_f &= \frac{1}{\delta_f} (\eta\gamma M_v - \mu_f). \end{aligned}$$

Доведення. Спочатку доведемо, що існує деякий тривалий момент часу T_1 , що $\hat{S}\{V_{i,j}(t)\} \leq 0, i, j = \overline{1, N}, t > T_1$.

Припустимо від зворотного, тобто існують $i^*, j^* \in \overline{1, N}$, що $\hat{S}\{V_{i,j}(t)\} > 0$, при $t > T_1$, що є протиріччям принципу балансу.

Оскільки розв'язок системи (2.2) з умовами (2.3) є додатним, отримуємо

$$\frac{dV_{i,j}(t)}{dt} \leq (\beta - \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t).$$

Далі ми застосовано основні кроки доведення допоміжного твердження 3.4 [297], які використані для нерешітчастого випадку, тобто без просторового оператора.

Зауваження 3.1. Умова рівномірної персистентності системи (2.2) впливає з допоміжного твердження 3.5.

Розглядається глобальна асимптотична стійкість ендемічного стану рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*), i, j = \overline{1, N}$.

Твердження 3.6. Припускається, що:

- 1) виконуються умови твердження 3.2;
- 2) мають місце нерівності

$$\alpha_1 := \max_{i,j=1,\overline{N}} \left[-\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta \gamma V_{i,j}^* + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j}^*\}|}{V_{i,j}^*} (\delta_v M_v \tau + 1) \right] < 0,$$

$$\alpha_2 := \max_{i,j=1,\overline{N}} [\gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j}^*] < 0.$$

Тоді існує додатний стан рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (2.2), який є глобально асимптотично стійким.

Доведення твердження 3.6. Існування ендемічного стану $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (2.2) випливає з твердження 3.2.

Для доведення глобальної асимптотичної стійкості виконано заміну змінних

$$x_{i,j}(t) = \log\left(\frac{V_{i,j}(t)}{V_{i,j}^*}\right), \quad y_{i,j}(t) = \log\left(\frac{F_{i,j}(t)}{F_{i,j}^*}\right), \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (3.48)$$

Звідси

$$V_{i,j}(t) = V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)}, \quad F_{i,j}(t) = F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t)}. \quad (3.49)$$

Підставляючи (3.49) в (2.2) отримуємо систему (3.50)

$$V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)} \frac{dx_{i,j}(t)}{dt} = \left(\beta - \gamma F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t-\tau)} - \delta_v V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} \right) V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)} + \hat{S}\{V_{i,j}(t)\},$$

$$F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t)} \frac{dy_{i,j}(t)}{dt} = \left(-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} - \delta_f F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t)} \right) F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t)} \quad (3.50)$$

Із системи (3.50) отримуємо співвідношення

$$\frac{dx_{i,j}(t)}{dt} = \beta - \gamma F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t-\tau)} - \delta_v V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} + V_{i,j}^{-1}(t) \hat{S}\{V_{i,j}(t)\}$$

$$\frac{dy_{i,j}(t)}{dt} = -\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)} - \delta_f F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t)} \quad (3.51)$$

Із системи (3.51) отримуємо формули для константи народжуваності популяції антигенів β та постійної смертності антитіл μ_f

$$\beta = \gamma F_{i,j}^* + \delta_v V_{i,j}^* - \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*}, \quad \mu_f = \eta \gamma V_{i,j}^* - \delta_f F_{i,j}^*. \quad (3.52)$$

Тоді,

$$\frac{dx_{i,j}(t)}{dt} = -\gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] - \delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t-\tau)}] + V_{i,j}^{-1}(t) \hat{S} \{V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)}\} - \frac{\hat{S} \{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} \quad (3.53)$$

$$\frac{dy_{i,j}(t)}{dt} = -\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t-\tau)} - \delta_f F_{i,j}^* e^{y_{i,j}(t)}$$

$$\text{Виходить, що } \hat{S} \{x_{i,j}(t)\} = V_{i,j}^{-1}(t) \hat{S} \{V_{i,j}^* e^{x_{i,j}(t)}\} - \frac{\hat{S} \{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*}.$$

Перше рівняння системи (3.53) можна записати у вигляді

$$\begin{aligned} \frac{dx_{i,j}(t)}{dt} &= -\delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - 1] - \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - e^{x_{i,j}(t-\tau)}] + \hat{S} \{x_{i,j}(t)\} = -\delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - 1] - \\ &- \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t e^{x_{i,j}(s)} \frac{dx_{i,j}(s)}{ds} ds + \tilde{S} \{x_{i,j}(t)\} = \\ &= -\delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t)} - 1] - \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t e^{x_{i,j}(s)} \left\{ \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1] - \delta_v V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1] + \tilde{S} \{x_{i,j}(s)\} \right\} ds + \\ &+ \tilde{S} \{x_{i,j}(t)\} \end{aligned} \quad (3.54)$$

Для довільного пікселя (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$, розглянемо функціонал Ляпунова $G_{i,j,1,1}(t) = |x_{i,j}(t)|$.

Тоді правосторонню похідну вздовж (3.54) запишемо у вигляді

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,1,1}(t)}{dy(3.54)} &\leq -\delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t \left[\gamma F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| + \delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| + |\tilde{S} \{x_{i,j}(s)\}| \right] ds + |\tilde{S} \{x_{i,j}(t)\}|. \end{aligned} \quad (3.55)$$

Згідно з допоміжним твердженням 3.1 відомо, що існує таке $T_0 \geq 0$, що $V(t) \leq M_v$ для $t \geq T_0$ та для $t \geq T = T_0 + \tau$,

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,1,1}(t)}{dy(3.54)} &\leq -\delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \gamma F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v M_v \left[\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \int_{t-\tau}^t |\tilde{S} \{x_{i,j}(s)\}| ds \right] + |\tilde{S} \{x_{i,j}(t)\}| \end{aligned}$$

Приймаємо, що

$$\begin{aligned}
G_{i,j,1,2}(t) &= \delta_v M_v \left[\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t \int_{\xi}^t |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds d\xi + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t \int_{\xi}^t |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds d\xi \right] + \\
&+ \delta_v M_v \tau \left[\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s)} - 1| ds \right] \\
G_{i,j,1,3}(t) &= \gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s)} - 1| ds
\end{aligned}$$

Тоді має місце нерівність для $t \geq T$

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j,1}(t)}{dt} &= \frac{d(G_{i,j,1,1}(t) + G_{i,j,1,2}(t) + G_{i,j,1,3}(t))}{dt} \leq \\
&\leq -\delta_v V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \gamma F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1| + \\
&+ \delta_v M_v \left[\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s-t)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \int_{t-\tau}^t |\tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}| ds + |\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}| \right] + \\
&+ \delta_v M_v \left[-\gamma F_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{y_{i,j}(s-\tau)} - 1| ds + \delta_v V_{i,j}^* \tau |e^{x_{i,j}(s-\tau)} - 1| \right] + \\
&+ \delta_v M_v \tau \left[\gamma F_{i,j}^* (|e^{y_{i,j}(t)} - 1| - |e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1|) + \delta_v V_{i,j}^* (|e^{x_{i,j}(t)} - 1| - |e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1|) \right] + \\
&+ \gamma F_{i,j}^* [|e^{y_{i,j}(t)} - 1| - |e^{y_{i,j}(t-\tau)} - 1|] = -\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) |e^{x_{i,j}(t)} - 1| + \\
&+ \gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) |e^{y_{i,j}(t)} - 1| + \delta_v M_v \int_{t-\tau}^t |\tilde{S}\{x_{i,j}(s)\}| ds + |\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\}|.
\end{aligned}$$

Друге рівняння (3.53) можна записати у вигляді (3.56)

$$\frac{dy_{i,j}(t)}{dt} = \eta \gamma V_{i,j}^* [e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1] - \delta_f F_{i,j}^* [e^{y_{i,j}(t)} - 1]. \quad (3.56)$$

Для довільного пікселя (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$ розглядаємо функціонал Ляпунова

$$G_{i,j,2}(t) = |y_{i,j}(t)| + \eta \gamma V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j}(s)} - 1| ds.$$

Правостороння похідна вздовж (3.56)

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j,2}(t)}{dt} &\leq \eta \gamma V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1| - \delta_f F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(t)} - 1| \\
&+ \eta \gamma V_{i,j}^* [|e^{x_{i,j}(t)} - 1| - |e^{x_{i,j}(t-\tau)} - 1|] = \\
&= \eta \gamma V_{i,j}^* |e^{x_{i,j}(t)} - 1| - \delta_f F_{i,j}^* |e^{y_{i,j}(t)} - 1|
\end{aligned} \quad (3.57)$$

Розглядаючи для довільного пікселя (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$, функціонал Ляпунова $G_{i,j}(t) = G_{i,j,1}(t) + G_{i,j,2}(t)$ можна записати для правосторонньої похідної вздовж (3.56)

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j}(t)}{dt(3.56)} \leq & \left[-\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta \gamma V_{i,j}^* \right] e^{x_{i,j}(t)} - 1 \Big| + \\
& + \left[\gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j}^* \right] e^{y_{i,j}(t)} - 1 \Big| + \\
& + \delta_v M_v \int_{\tau}^t \left| \tilde{S} \{x_{i,j}(s)\} \right| ds + \left| \tilde{S} \{x_{i,j}(t)\} \right|.
\end{aligned} \tag{3.58}$$

Розглядаємо

$$\begin{aligned}
\tilde{S} \{x_{i,j}(t)\} &= \frac{\hat{S} \{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}(t)} - \frac{\hat{S} \{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} = \\
&= \left[\frac{\hat{S} \{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}(t)} - \frac{\hat{S} \{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}^*} \right] + \left[\frac{\hat{S} \{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}^*} - \frac{\hat{S} \{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} \right] = \\
&= \frac{\hat{S} \{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}(t)} (1 - e^{x_{i,j}(t)}) + \left[\frac{\hat{S} \{V_{i,j}(t)\}}{V_{i,j}^*} - \frac{\hat{S} \{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} \right]
\end{aligned}$$

Оскільки $V_{i,j}^*$ є постійним станом, то для будь-якого довільного малого $\varepsilon > 0$ існує певний момент часу $T_1(\varepsilon)$, що

$$\tilde{S} \{x_{i,j}(t)\} \leq \frac{\hat{S} \{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} (1 - e^{x_{i,j}(t)}) + \varepsilon. \tag{3.59}$$

Розглядаємо $t \geq \max\{T_0, T_1(\varepsilon)\}$ та усуваємо ε в (3.59) без втрати загальності, тоді можна записати

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j}(t)}{dt(3.56)} \leq & \left[-\delta_v V_{i,j}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta \gamma V_{i,j}^* + \frac{\hat{S} \{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} (\delta_v M_v \tau + 1) \right] e^{x_{i,j}(t)} - 1 \Big| + \\
& + \left[\gamma F_{i,j}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j}^* \right] e^{y_{i,j}(t)} - 1 \Big|.
\end{aligned}$$

Остаточно розглянемо $G(t) = \sum_{i,j=1}^N G_{i,j}(t)$. Обчислюючи похідну $G(t)$ вздовж розв'язків (3.56), отримуємо

$$\frac{dG(t)}{dt(3.56)} \leq \alpha_1 \sum_{i,j=1}^N e^{x_{i,j}(t)} - 1 \Big| + \alpha_2 \sum_{i,j=1}^N e^{y_{i,j}(t)} - 1 \Big| \leq 0.$$

Наслідок 3.1. Припустимо що умови твердження 3.1 мають місце, тоді ендемічний стан рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (2.2) є глобально асимптотично стійким при $\tau < \min\{\tau_1, \tau_2\}$, де

$$\tau_1 := \min_{i,j=1,N} \left\{ \frac{\delta_v V_{i,j}^* - \eta\gamma V_{i,j}^* - \frac{|\hat{S}\{V_{i,j}^*\}|}{V_{i,j}^*}}{\delta_v^2 V_{i,j}^* M_v + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j}^*\}|}{V_{i,j}^*} \delta_v M_v} \right\},$$

$$\tau_2 := \min_{i,j=1,N} \left\{ \frac{\delta_f - \gamma}{\gamma \delta_v M_v} \right\}.$$

Зауваження 3.2. Умови глобальної асимптотичної стійкості додатного стану рівноваги $\varepsilon_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (2.2) залежать від швидкості дифузії D , відстані між пікселями Δ та сталої дисбалансу n .

У додатку Е наведено умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці.

3.4.2. Умови глобальної притягувальності математичної моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на прямокутній решітці

У роботі [49] досліджено умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь, які поширені на модель біосенсора на основі різницевого рівнянь на прямокутній решітці.

Визначення 3.4. Додатний розв'язок $\{(V_{i,j}^*(n), F_{i,j}^*(n))\}$, $i, j = \overline{1, N}$, системи (2.9) є глобально притягуючим, якщо інший додатний розв'язок $\{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n))\}$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (2.9) задовольняє

$$\lim_{n \rightarrow \infty} |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| = 0, \quad \lim_{n \rightarrow \infty} |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| = 0, \quad i, j = \overline{1, N}.$$

Твердження 3.7. Припустимо, що довільний додатний розв'язок системи (2.9) є персистентним та існує додатня константа ξ така, що

$$\exp\left\{\gamma m_f + \delta_v m_v - \beta\right\} - \delta_v - \frac{1}{m_v} - \eta\gamma \geq \xi$$

$$\min\left\{\delta_f, \frac{2}{M_f} - \delta_f\right\} - \gamma \geq \xi \quad (3.60)$$

Тоді будь-який додатний розв'язок $\{(V_{i,j}^*(n), F_{i,j}^*(n))\}$, $i, j = \overline{1, N}$ системи (2.9) є глобально притягуючим.

Доведення твердження 3.7. Розглядаємо $\{(V_{i,j}(n), F_{i,j}(n))\}$, $i, j = \overline{1, N}$ як довільний додатний розв'язок системи (2.9).

Вводимо позначення

$$W_{1,1,i,j}(n) = \left| \ln(V_{i,j}(n) - \hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\}) - \ln(V_{i,j}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}) \right|.$$

Тоді з першого рівняння (2.9) випливає, що

$$\begin{aligned} W_{1,1,i,j} &\leq \left| \ln V_{i,j}(n) - \ln V_{i,j}^*(n) \right| + \gamma |F_{i,j}(n-r) - F_{i,j}^*(n-r)| \\ &+ \delta_v |V_{i,j}(n-r) - V_{i,j}^*(n-r)|. \end{aligned} \quad (3.61)$$

За теоремою про середнє значення можна записати

$$\ln V_{i,j}(n) - \ln V_{i,j}^*(n) = \frac{1}{\theta_1(n)} (V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)),$$

де $\theta_1(n)$ лежить між $V_{i,j}(n)$ і $V_{i,j}^*(n)$,

$$\begin{aligned} &\ln V_{i,j}(n) - \hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\} - \ln(V_{i,j}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}) = \\ &= \frac{1}{\theta_2(n)} \left((V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)) - (\hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}) \right), \end{aligned}$$

де $\theta_2(n)$ лежить між $V_{i,j}(n) - \hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\}$ та $V_{i,j}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}$.

Розглядаємо

$$\begin{aligned} &|\ln V_{i,j}(n) - \ln V_{i,j}^*(n)| = \\ &= \left| \ln(V_{i,j}(n) - \hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\}) - \ln(V_{i,j}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}) \right| - \\ &- \left| \ln(V_{i,j}(n) - \hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\}) - \ln(V_{i,j}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}) \right| + \\ &+ |\ln V_{i,j}(n) - \ln V_{i,j}^*(n)| \geq \\ &\geq W_{1,1,i,j}(n) - \left(\frac{1}{\theta_2(n)} - \frac{1}{\theta_1(n)} \right) |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| - \\ &- \frac{1}{\theta_2(n)} (\hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}) \end{aligned} \quad (3.62)$$

Поєднуючи формули (3.61) і (3.62), отримаємо

$$\begin{aligned} \Delta W_{1,1,i,j}(n) &= W_{1,1,i,j}(n+1) - W_{1,1,i,j}(n) \leq \\ &\leq - \left(\frac{1}{\theta_2(n)} - \frac{1}{\theta_1(n)} \right) |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + \gamma |F_{i,j}(n-r) - F_{i,j}^*(n-r)| + \\ &+ \delta_v |V_{i,j}(n-r) - V_{i,j}^*(n-r)| - \frac{1}{\theta_2(n)} (\hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}) \end{aligned} \quad (3.63)$$

Приймаємо

$$W_{1,2,i,j}(n) = \sum_{s=n-r}^{n-1} \delta_v |V_{i,j}(s) - V_{i,j}^*(s)| + \sum_{s=n-r}^{n-1} \gamma |F_{i,j}(s) - F_{i,j}^*(s)|$$

Отримуємо

$$\begin{aligned} \Delta W_{1,2,i,j}(n) &= W_{1,2,i,j}(n+1) - W_{1,2,i,j}(n) = \sum_{s=n+1-r}^n \delta_v |V_{i,j}(s) - V_{i,j}^*(s)| + \\ &+ \sum_{s=n+1-r}^n \gamma |F_{i,j}(s) - F_{i,j}^*(s)| - \sum_{s=n-r}^{n-1} \delta_v |V_{i,j}(s) - V_{i,j}^*(s)| - \sum_{s=n-r}^{n-1} \gamma |F_{i,j}(s) - F_{i,j}^*(s)| = \quad (3.64) \\ &= \delta_v |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| - \delta_v |V_{i,j}(n-r) - V_{i,j}^*(n-r)| + \gamma |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| - \\ &- \gamma |F_{i,j}(n-r) - F_{i,j}^*(n-r)|. \end{aligned}$$

Вводимо позначення $W_{1,i,j} = W_{1,1,i,j}(n) + W_{1,2,i,j}(n)$.

Тоді з формул (3.63) та (3.64) випливає, що

$$\begin{aligned} \Delta W_{1,i,j}(n) &= \Delta W_{1,1,i,j}(n) + \Delta W_{1,2,i,j}(n) \leq \\ &\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} \right) |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + \gamma |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| - \quad (3.65) \\ &- \frac{1}{\theta_2(n)} \left(\hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\} \right) \end{aligned}$$

Аналогічну процедуру виведення проведемо для другого рівняння (2.9)

$$W_{2,i,j}(n) = W_{2,1,i,j}(n) + W_{2,2,i,j}(n),$$

де

$$\begin{aligned} W_{2,1,i,j}(n) &= |\ln F_{i,j}(n) - \ln F_{i,j}^*(n)|, \\ W_{2,2,i,j}(n) &= \sum_{s=n-r}^{n-1} \eta \gamma |V_{i,j}(s) - V_{i,j}^*(s)|. \end{aligned}$$

Тоді отримуємо:

$$\begin{aligned} \Delta W_{2,1,i,j}(n) &= V_{2,1,i,j}(n+1) - V_{2,1,i,j}(n) \leq \\ &\leq - \left(\frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| + \\ &+ \eta \gamma |V_{i,j}(n-r) - V_{i,j}^*(n-r)|, \end{aligned}$$

де θ_3 знаходиться між $F_{i,j}(n)$ та $F_{i,j}^*(n)$,

$$\Delta W_{2,2,i,j}(n) = \eta\gamma |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| - \eta\gamma |V_{i,j}(n-r) - V_{i,j}^*(n-r)|.$$

Отже

$$\begin{aligned} \Delta W_{2,i,j}(n) &= \Delta W_{2,1,i,j}(n) + \Delta W_{2,2,i,j}(n) \leq \\ &\leq -\left(\frac{1}{\theta_3(n)} - \left|\frac{1}{\theta_3} - \delta_y\right|\right) |y_{i,j}(n) - y_{i,j}^*(n)| + \eta\gamma |x_{i,j}(n) - x_{i,j}^*(n)|. \end{aligned} \quad (3.66)$$

Введено для будь-якого пікселя $(i, j = \overline{1, N})$ функцію Ляпунова

$$W_{i,j}(n) = W_{1,i,j}(n) + W_{2,i,j}(n). \quad (3.67)$$

Згідно з формулами (3.65), (3.66) та (3.67) отримуємо:

$$\begin{aligned} \Delta W_{i,j}(n) &= \Delta W_{1,i,j}(n) + \Delta W_{2,i,j}(n) \leq \\ &\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} + \eta\gamma\right) |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + \\ &+ \left(\gamma - \frac{1}{\theta_3(n)} - \left|\frac{1}{\theta_3} - \delta_f\right|\right) |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| - \\ &- \frac{1}{\theta_2(n)} \left(\hat{S}\{V_{i,j}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j}^*(n-1)\}\right) \end{aligned} \quad (3.68)$$

У формулі (3.68) приймаємо, що $W(n) = \sum_{i,j=1}^N W_{i,j}(n)$.

Підсумовуючи $\Delta W_{i,j}(n)$ для $i, j = \overline{1, N}$ та враховуючи дифузійні властивості просторового оператора, отримуємо

$$\begin{aligned} \Delta W(n) &\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} + \eta\gamma\right) \sum_{i,j=1}^N |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + \\ &+ \left(\gamma - \frac{1}{\theta_3(n)} - \left|\frac{1}{\theta_3} - \delta_f\right|\right) \sum_{i,j=1}^N |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| \leq \\ &\leq \left(\delta_v - \exp\{\gamma m_f + \delta_v m_v - \beta\} + \frac{1}{m_v} + \eta\gamma\right) \sum_{i,j=1}^N |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + \\ &+ \left(\gamma - \min\left\{\delta_f, \frac{2}{M_f} - \delta_f\right\}\right) \sum_{i,j=1}^N |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| \leq \\ &\leq -\xi \left(\sum_{i,j=1}^N |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + \sum_{i,j=1}^N |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)|\right). \end{aligned} \quad (3.69)$$

Звідси

$$\begin{aligned} \sum_{s=0}^n \Delta W(s) &= \sum_{s=0}^n (W(s+1) - W(s)) \leq \\ &\leq -\xi \sum_{s=0}^n \left(\sum_{i,j=1}^N |V_{i,j}(s) - V_{i,j}^*(s)| + \sum_{i,j=1}^N |F_{i,j}(s) - F_{i,j}^*(s)| \right). \end{aligned} \quad (3.70)$$

Таким чином

$$W(n+1) + \xi \sum_{s=0}^{+\infty} \left(\sum_{i,j=1}^N |V_{i,j}(s) - V_{i,j}^*(s)| + \sum_{i,j=1}^N |F_{i,j}(s) - F_{i,j}^*(s)| \right) \leq W(0).$$

Звідси отримуємо

$$\sum_{n=0}^{+\infty} \left(\sum_{i,j=1}^N (|V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)|) \right) \leq \frac{W(0)}{\xi} < +\infty.$$

Таким чином

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sum_{i,j=1}^N (|V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| + |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)|) = 0,$$

тобто

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow +\infty} |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)| &= 0, \quad i, j = \overline{1, N}, \\ \lim_{n \rightarrow +\infty} |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| &= 0, \quad i, j = \overline{1, N}. \end{aligned}$$

Твердження 3.7 доведено.

У додатку Ж наведено умови глобальної притягувальності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці.

3.5. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в компартментних математичних моделях решітчастого типу

3.5.1. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці

У роботах [133, 415] досліджено виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці моделі (2.2), яка досліджена при $N = 4$ і значеннях параметрів $\beta = 2xv^{-1}$,

$$\gamma = 2 \frac{мл}{xv \cdot мкг}, \quad \mu_f = 1xv^{-1}, \quad \eta = 0.8/\gamma, \quad \delta_v = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг}, \quad \delta_f = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг},$$

$$D = 0.2 \frac{нм^2}{xv}, \quad \Delta = 0.3нм. \quad \text{Такий набір параметрів забезпечував виконання}$$

достатніх умов локальної асимптотичної стійкості. Чисельно було показано вплив значення запізнювання в часі, а також індексу дисбалансу n на якісну поведінку моделі, яка змінюється від стійкого фокуса через біфуркацію Хопфа до граничного циклу й далі через подвоєння періоду до детермінованого хаосу. На рисунках 3.1 – 3.3 представлені біфуркаційні діаграми, щодо зміни параметра τ для різних значень n_{dsbn} .

На рисунках 3.1 – 3.3 суцільні лінії для певних значень τ вказують на граничні цикли, області «розсіяних» значень вимагають додаткового дослідження на детермінований хаос.

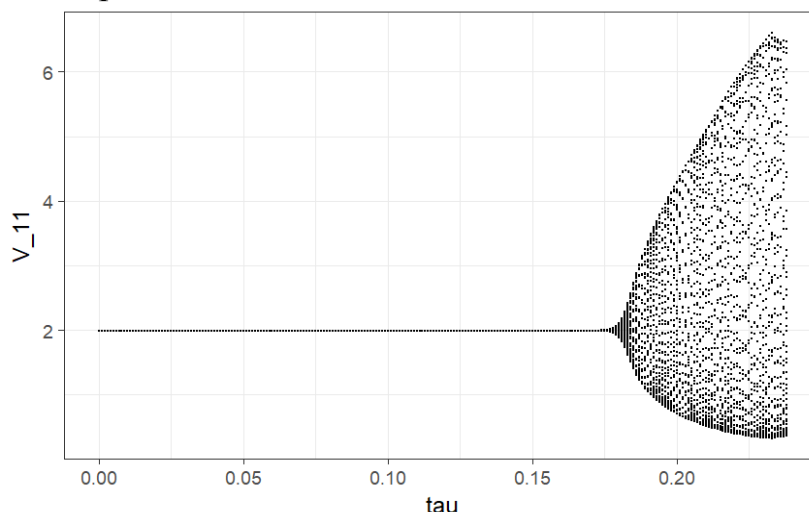


Рис. 3.1. Біфуркаційна діаграма математичної моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці при $n_{dsbn} = 0.8$

Локальна біфуркаційна діаграма дозволяє візуалізувати всі типи динаміки, сформовані за допомогою моделі біосенсора. Діаграми (рис. 3.1 – 3.3) змінюються з кроком 0.01 xv та побудовані для різних значень параметра τ .

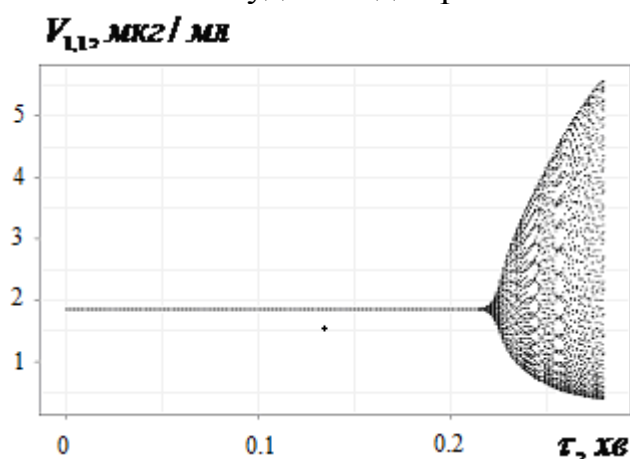


Рис. 3.2. Біфуркаційна діаграма математичної моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці при $n_{dsbn} = 0.9$

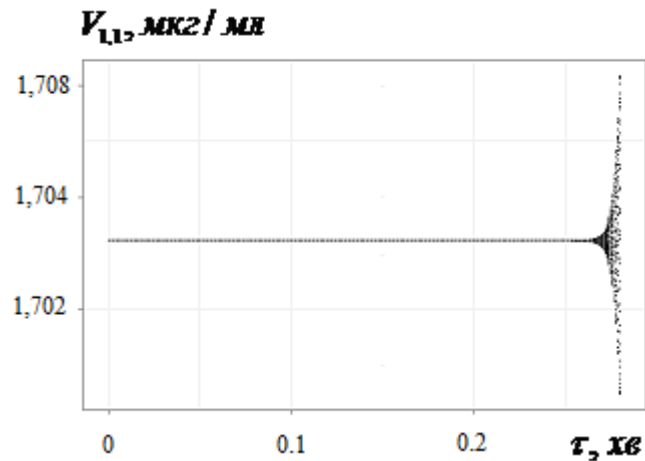


Рис. 3.3. Біфуркаційна діаграма математичної моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці при $n_{dsbn} = 1$

Динамічні зміни математичної моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці, яка змодельована для 1500 генерацій 150 *xv*. Перші 1450 генерацій відкидаються, оскільки чисельність популяцій, локалізованих у пікселях біосенсора, може ще не досягти асимптотичного рівня. Решта 50 генерацій чисельності популяцій моделюємо відповідно до значень параметра τ .

Локальні біфуркаційні діаграми динамічної системи (2.2) проаналізовано для різних значень $n_{dsbn} \in (0, 1]$. За результатами їх аналізу спостерігаємо осциляції та хаотичну поведінку досліджуваної моделі, яка за результатами порівняння рисунка 3.1 з рисунком 3.2 починається для менших значень τ при менших значеннях n_{dsbn} . Порівнюючи рисунок 3.2 з рисунком 3.3 при збільшенні значення n_{dsbn} спостерігаємо асимптотично стійкі розв'язки для широкого діапазону зміни сталої запізнення в часі τ .

Як показують зазначені чисельні дослідження, вищенаведений набір параметрів, що задовольняє умови локальної асимптотичної стійкості, дає змогу отримати досить складну якісну поведінку моделі (2.2) (наприклад, за допомогою зміни запізнювання). У той же час він не задовольняє умовам твкрдження 3.1, оскільки, в цьому випадку розраховані значення $\alpha_1 = 3.033213 > 0$ та $\alpha_2 = 1.721034 > 0$.

З метою отримання більш стійкої моделі (2.2), вищенаведений набір параметрів був змінений таким чином: $\gamma = 0.4 \frac{\text{мл}}{\text{хв} \cdot \text{МКГ}}$, $\eta = 0.6 / \gamma$,

$$\delta_v = 0.9 \frac{\text{мл}}{\text{хв} \cdot \text{МКГ}}, D = 0.04 \frac{\text{НМ}^2}{\text{хв}} \text{ (рис. 3.4 та 3.5).}$$

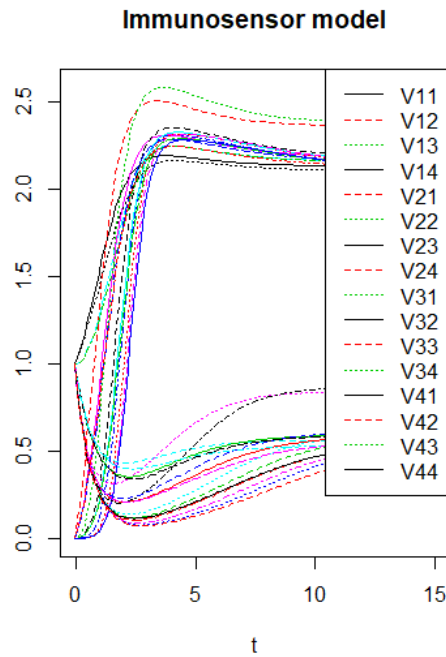


Рис. 3.4. Чисельне моделювання антигенів в біопікселях моделі (2.2) для $N = 4$ та параметрів $\gamma = 0.4 \frac{\text{мл}}{\text{хв} \cdot \text{мк}2}$, $\eta = 0.6/\gamma$, $\delta_v = 0.9 \frac{\text{мл}}{\text{хв} \cdot \text{мк}2}$, $D = 0.04 \frac{\text{нм}^2}{\text{хв}}$

Вищенаведений набір параметрів також задовольняє умови роботи [297] про локальну асимптотичну стійкість. Рисунок 3.4. та 3.5. ілюструють результати чисельного моделювання глобальної асимптотичної стійкості системи (2.2).

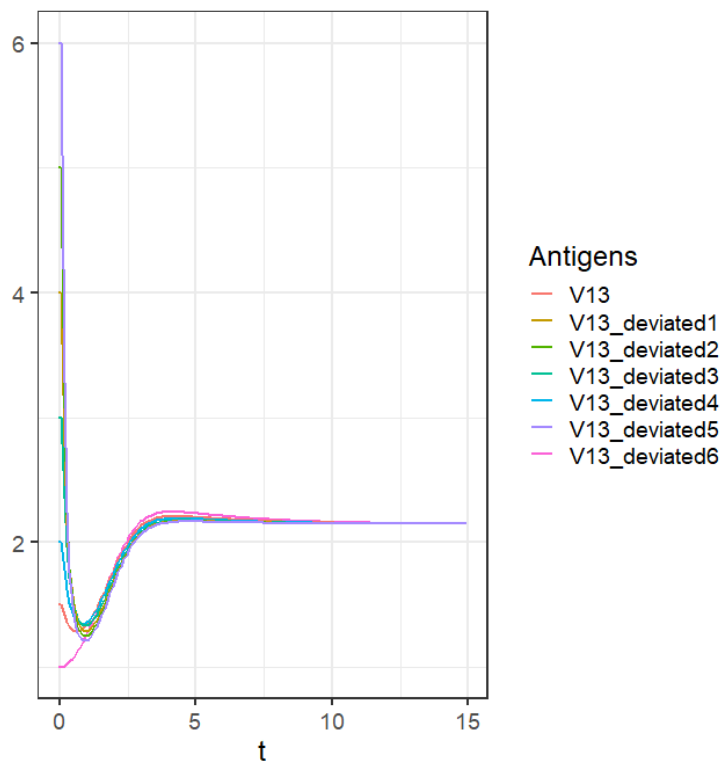


Рис. 3.5. Кількість антигенів у біопікселі (1,3) при зміні початкових умов

На підставі методу матриці наступного покоління отримано базові числа репродукції $\mathfrak{R}_{0,v} = 1.125 > 1$, $\mathfrak{R}_{0,f} = 1.333 > 1$, що відповідно до тверджень 3.1 та 3.2 вказує, що ендемічні стану без антигенів або антитіл є нестійкими й існує ендемічний стан рівноваги $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. Значення $V_{i,j}^*$, $i, j = \overline{1, 4}$

$V_{i,j}^*$	1	2	3	4
1	2.1316259	2.3622543	2.3812002	2.1312402
2	2.1540181	2.1780921	2.1776329	2.1317026
3	2.1497533	2.1556303	2.1535700	2.1266021
4	2.1038840	2.1265166	2.1260621	2.1011252

Таблиця 3.2. Значення $F_{i,j}^*$, $i, j = \overline{1, 4}$

$F_{i,j}^*$	1	2	3	4
1	0.5579511	0.8347051	0.8574403	0.5574883
2	0.5848217	0.6137105	0.6131595	0.5580432
3	0.5797040	0.5867563	0.5842839	0.5519225
4	0.5246608	0.5518199	0.5512746	0.5213502

Застосовуючи твердження 1, розраховуємо числові значення $\alpha_1 = -0.0834433 < 0$ та $\alpha_2 = -0.05579316 < 0$, які разом із значеннями базових чисел репродукції вказують на виконання умов теореми, на основі чого можна зробити висновок про глобальну асимптотичну стійкість ендемічного стану системи (2.2). Результати чисельного моделювання досліджуваної моделі, отримані зі зміною початкових умов при $\tau = 0.05$, також вказують на глобальну асимптотичну стійкість ендемічного стану згідно з рисунком 3.4. Використовуючи наслідок 3.1, твердження 3.1 отримано оцінку часу запізнення $\tau < 0.06511302$, що забезпечує глобальну асимптотичну стійкість.

3.5.2. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці

У роботі [134] розглянуто виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці.

Розглядаємо модель (2.11) – (2.13) при $\beta = 2xv^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$, $\mu_f = 1xv^{-1}$, $\eta = 0.8/\gamma$, $\delta_v = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$, $\delta_f = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$, $D = 0.2 \frac{нм^2}{xv}$, $\Delta = 0.3нм$.

Чисельне моделювання було реалізовано для різних значень запізнення τ . При зміні значень τ отримуємо зміну якісної поведінки пікселів біосенсора.

Характер таких змін можна проаналізувати за допомогою біфуркаційної діаграми (рис. 3.6).

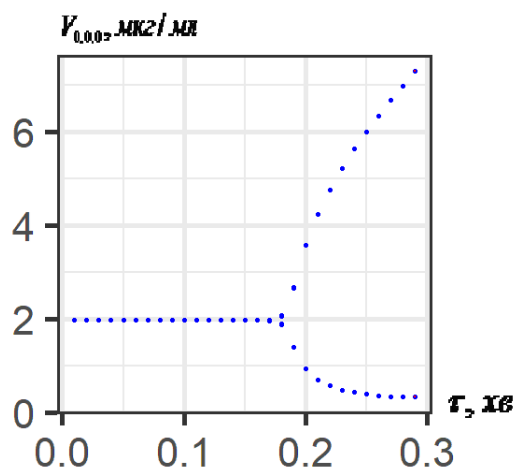


Рис. 3.6. Біфуркаційна діаграма моделі (2.11) – (2.13), отримана при змінах величини запізнення. Точки є значеннями локальних екстремумів для популяції $V_{0,0,0}$ при різних значеннях τ

Аналізуючи біфуркаційну діаграму популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 3.2), можна зробити висновок, що при $\tau = 0.17$ виникає біфуркація Хопфа. Для теоретичного обґрунтування виникнення біфуркації Хопфа необхідно обчислити відповідну пару чисто уявних розв'язків характеристичного рівняння лінеаризованої системи (2.11). Результати чисельного моделювання узгоджені з теоретичними результатами на основі теореми про біфуркацію Хопфа [303].

3.5.3. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на прямокутній решітці

У роботі [424] проведено дослідження виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на прямокутній решітці (рис. 3.7).

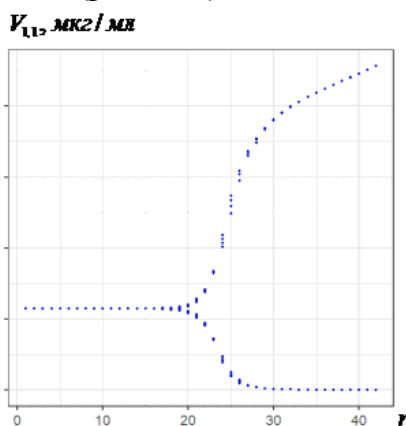


Рис. 3.7. Біфуркаційна діаграма у випадку відсутності дифузії, отримана при змінах величини запізнення. Точки є значеннями локальних екстремумів для популяції $V_{1,1}$ при $n \in [3300, 5000]$

Розглядаємо біфуркаційну діаграму математичної моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на прямокутній решітці при $D=0$ (у випадку відсутності дифузії).

На рисунку 3.7 максимальні та мінімальні точки для граничних циклів популяції антигенів $V_{1,1}$ показано як функцію запізнення часу. Також зображено біфуркацію Хопфа зі стійкою рівновагою, що вказує на простий граничний цикл, який можна чітко побачити при $r=18$.

Наступна динамічна поведінка моделі (2.9) характеризується граничними циклами, що підтверджено чисельно на рисунку 3.8.

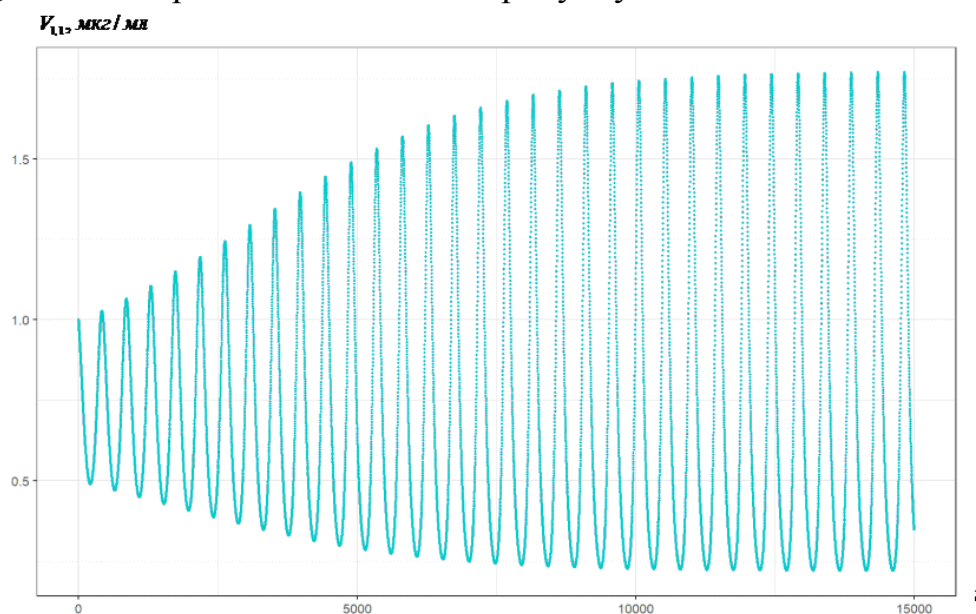


Рис. 3.8. Розв'язки системи (2.9) для популяції антигенів $V_{1,1}$ для $n=0$ до 5000 при $D/\Delta^2=0$ та $r=24$ для початкових умов $V_{1,1}(n)=1$ та $V_{1,1}(n)=1.001$

Згідно з рисунком 3.8 два розв'язки є однаковими, що підтверджує висновок про те, що поведінка системи не є хаотичною.

При $D/\Delta^2=0,02$ спостерігаємо біфуркаційну діаграму (рис. 3.9), яка показує у вигляді точок максимуми та мінімуми граничних циклів для популяції антигенів $V_{1,1}$ як функцію запізнення в часі. Біфуркація Хопфа від стійкої рівноваги вказує на простий граничний цикл і різкі переходи при критичних значеннях запізнення в часі між граничними циклами із збільшенням кількості максимумів та мінімумів протягом циклу, що бачимо на рисунку 3.9.

На рисунку 3.9 зображено біфуркаційну діаграму при $D/\Delta^2=0.02$, яка ілюструє «біфуркаційний шлях до хаосу» із збільшенням запізнення часу r . Точки показують локальні екстремуми протягом циклу для популяції $V_{1,1}$. Хаотичні розв'язки виникають при $r=16$. При $r=27.28$ спостерігаються необмежені розв'язки.

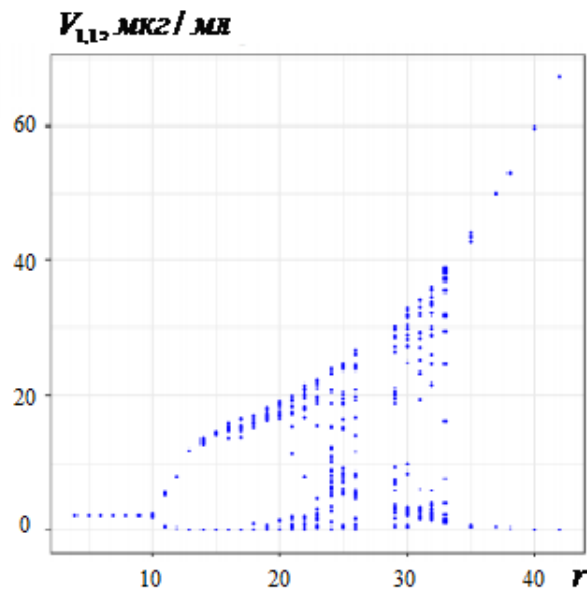


Рис. 3.9. Чисельна біфуркаційна діаграма системи (2.9) при $D/\Delta^2 = 0.02$

Для перевірки хаотичності розв'язку та чутливості системи при $r \geq 16$ проведено збурення початкових умов. На рисунках 3.10 – 3.12 показано порівняння розв'язків для популяції антигенів $V_{1,1}$ з початковими умовами $V_{1,1}(n) = 1$ та $V_{1,1}(n) = 1.001$, $n \in [-r, 0]$ та ідентично для усіх інших. На рисунках 3.11, 3.12 поблизу початкового моменту часу обидва розв'язки виглядають однаковими, але із збільшенням часу також збільшується відмінність між розв'язками. Отже, поведінка системи є хаотичною при $r \geq 16$.

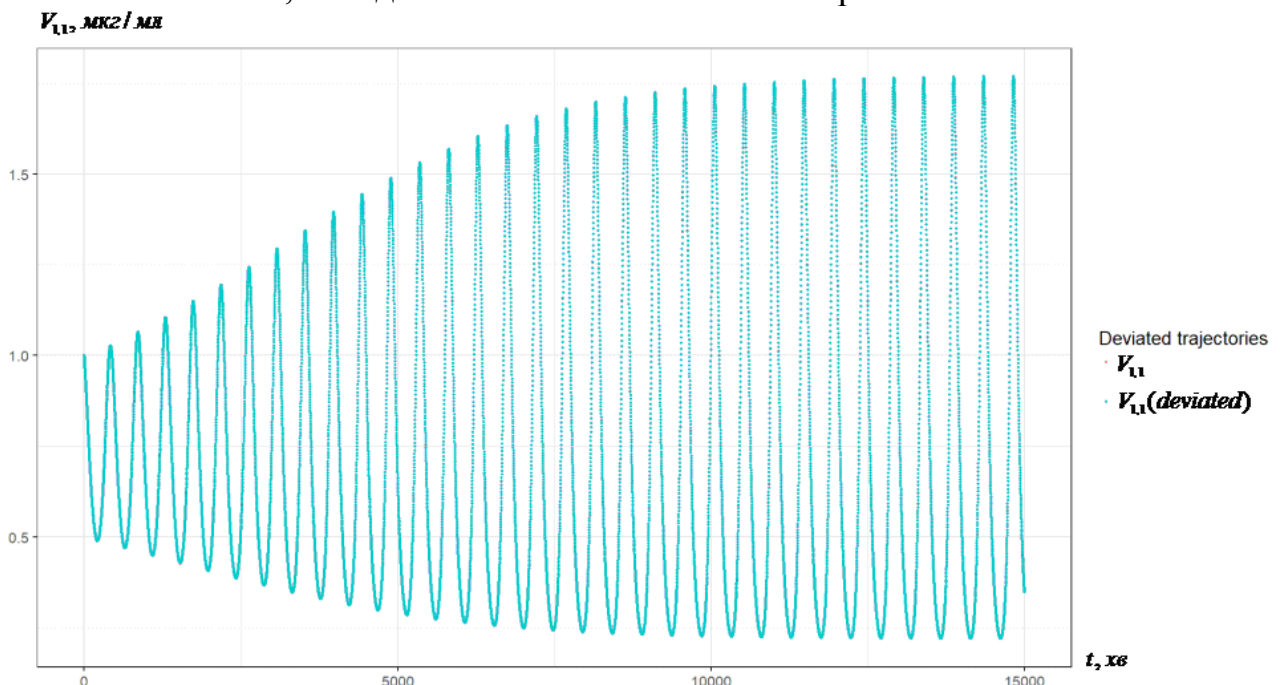


Рис. 3.10. Часові серії розв'язків системи (2.9) для популяції антигенів $V_{1,1}$ для $n = 0$ до 5000 при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 15$ для початкових умов $V_{1,1}(n) = 1$ та $V_{1,1}(n) = 1.001$ (відхилення), $n \in [-r, 0]$

Згідно з рисунком 3.10 два розв'язки є однаковими, що підтверджує висновок про те, що поведінка системи (2.9) при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 15$ є стійкою.

На рисунку 3.11 наведені часові серії розв'язків системи (2.9) для популяції антигенів $V_{1,1}$ для $n = 0$ до 5000 при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 16$ для початкових умов $V_{1,1}(n) = 1$ та $V_{1,1}(n) = 1.001$ (відхилення), $n \in [-r, 0]$.

Аналізуючи рисунок 3.11, можна зробити висновок, що два розв'язки не є однаковими, що підтверджує висновок про те, що поведінка системи (6) при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 16$ є хаотичною.

На рисунку 3.12 наведені часові серії розв'язків системи (2.9) для популяції антигенів $V_{1,1}$ для $n = 0$ до 5000 при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 26$ для початкових умов $V_{1,1}(n) = 1$ та $V_{1,1}(n) = 1.001$ (відхилення), $n \in [-r, 0]$.

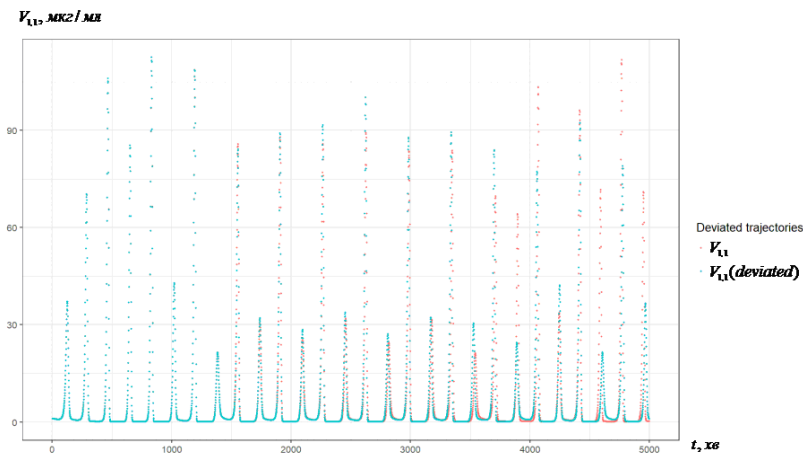


Рис. 3.11. Часові серії розв'язків системи (2.9) для популяції антигенів $V_{1,1}$ для $n = 0$ до 5000 при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 16$ для початкових умов $V_{1,1}(n) = 1$ та $V_{1,1}(n) = 1.001$ (відхилення), $n \in [-r, 0]$

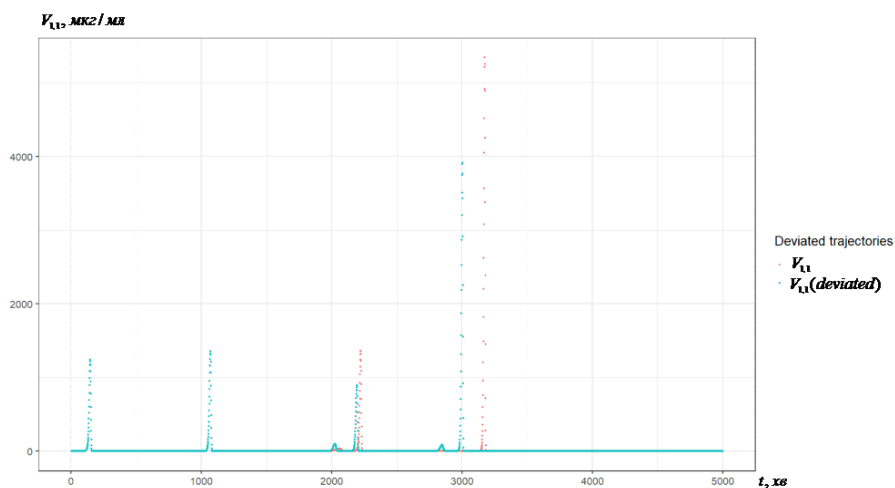


Рис. 3.12. Часові серії розв'язків системи (2.9) для популяції антигенів $V_{1,1}$ для $n = 0$ до 5000 при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 26$ для початкових умов $V_{1,1}(n) = 1$ та $V_{1,1}(n) = 1.001$ (відхилення), $n \in [-r, 0]$

Згідно з рисунком 3.12 спостерігається також розбіжність між двома розв'язками системи (2.9). Це підтверджує висновок про те, що поведінка моделі біосенсора при $D/\Delta^2 = 0.02$ та $r = 26$ є також хаотичною.

При дослідженні впливу дифузії на якісну поведінку моделі розглядаємо ще один спосіб хаосу, який наведено на рисунку 3.13. Збільшуючи значення D/Δ^2 , спостерігається перехід від стійкого стану до граничних циклів і, в кінцевому випадку, до хаотичної поведінки при значеннях $D/\Delta^2 \approx 0.025$.

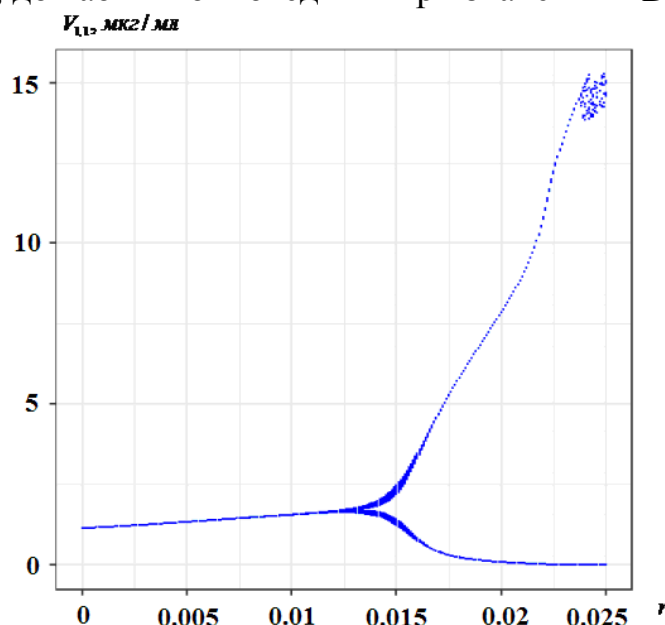


Рис. 3.13. Чисельна біфуркаційна діаграма системи (2.9) при $r = 12$

Рисунок 3.13 ілюструє «біфуркаційний шлях до хаосу», як збільшення дифузії D/Δ^2 . Спостерігаються хаотичні розв'язки при $D/\Delta^2 = 0.025$. Відповідні точки показують локальні екстремуми протягом циклу для $V_{1,1}$.

3.5.4. Виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на гексагональній решітці

У роботі [424] проведено дослідження виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в математичній моделі біосенсора на основі різницевого рівнянь на гексагональній решітці.

Розглядаємо модель (2.17) при $N = 4$, $\beta = 2xv^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$,
 $\mu_f = 1xv^{-1}$, $\eta = 0.8/\gamma$, $\delta_v = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$, $\delta_f = 0.5 \frac{мл}{xv \cdot мкг}$, $D = 0.2 \frac{нм^2}{xv}$, $\Delta = 0.3нм$,
 $n_{dsbn} = 0.9$.

На рисунку 3.14 наведено біфуркаційну діаграму моделі біосенсора з використанням різницевого рівнянь на гексагональній решітці.

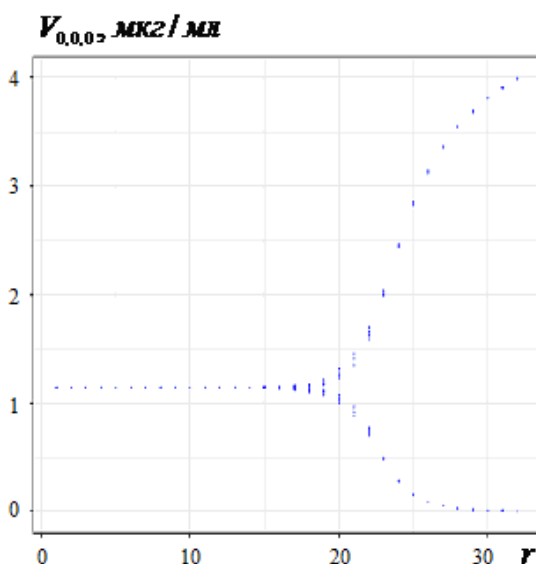


Рис. 3.14. Біфуркаційна діаграма моделі біосенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці

Аналізуючи динамічні зміни в біфуркаційній діаграмі (рис. 3.14) моделі біосенсора з використанням різницевих рівнянь слід зазначити, що при $r < 16$ в біопікселях зберігається стійкий ендемічний стан, а при $r \geq 16$ спостерігаються періодичні зміни та перехід до нестійкого ендемічного стану.

3.6. Дослідження на основі чисельних характеристик нелінійної динаміки

3.6.1. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням диференціальних рівнянь на прямокутній решітці

З метою чисельного моделювання, розглядаємо модель (2.2) при $N = 4$,
 $\beta = 2 \text{ min}^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{\text{mL}}{\text{min} \cdot \mu\text{g}}$, $\mu_f = 1 \text{ min}^{-1}$, $\eta = 0.8/\gamma$, $\delta_v = 0.5 \frac{\text{mL}}{\text{min} \cdot \mu\text{g}}$,
 $\delta_f = 0.5 \frac{\text{mL}}{\text{min} \cdot \mu\text{g}}$, $D = 0.2 \frac{\text{nm}^2}{\text{min}}$, $\Delta = 0.3 \text{ nm}$.

Для чисельного моделювання масиву 4×4 пікселів спочатку обчислимо базові числа репродукції $R_{0,i,j}$, $i, j = \overline{1,4}$. Значення стану рівноваги без антитіл $V_{i,j}^0$, $i, j = \overline{1,4}$ наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3. Значення $V_{i,j}^0, i, j = \overline{1,4}$

$V_{i,j}^0$	1	2	3	4
1	5.951989	7.420163	7.659892	5.966077
2	5.907517	6.180657	6.183041	5.718244
3	5.703791	5.772168	5.737166	5.500841
4	5.322284	5.459773	5.440191	5.254434

Значення $V_{i,j}^*$, $i, j = \overline{1,4}$ для ендемічного сталого стану наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4. Значення $V_{i,j}^*$, $i, j = \overline{1,4}$

$V_{i,j}^*$	1	2	3	4
1	1.8491747	2.1662985	2.2047148	1.8500473
2	1.8628235	1.9105332	1.9105342	1.8289965
3	1.8445217	1.8573021	1.8527207	1.8092236
4	1.7757109	1.8073319	1.8056241	1.7683109

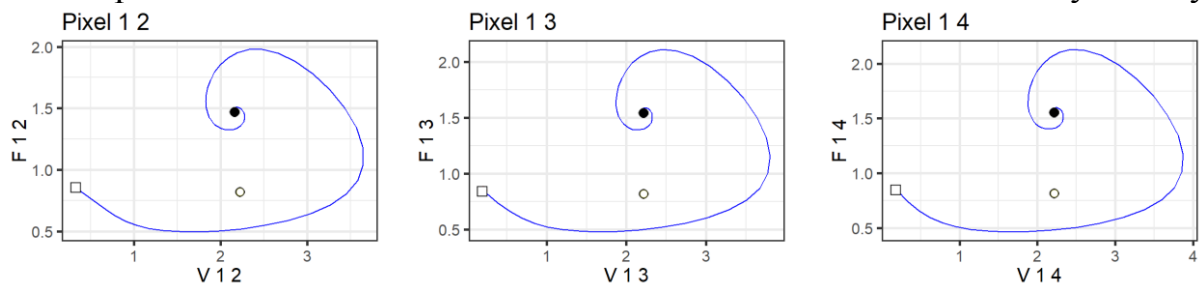
Звідси, базові числа репродукції, які розраховуємо, відповідно до (3.13), наведено в таблиці 3.5. Стан рівноваги без антитіл $E_{i,j}^0$, $i, j = \overline{1,4}$ є нестійким та існує ендемічний стан рівноваги $E_{i,j}^*$, $i, j = \overline{1,4}$.

Таблиця 3.5. Значення $R_{0,i,j}$, $i, j = \overline{1,4}$

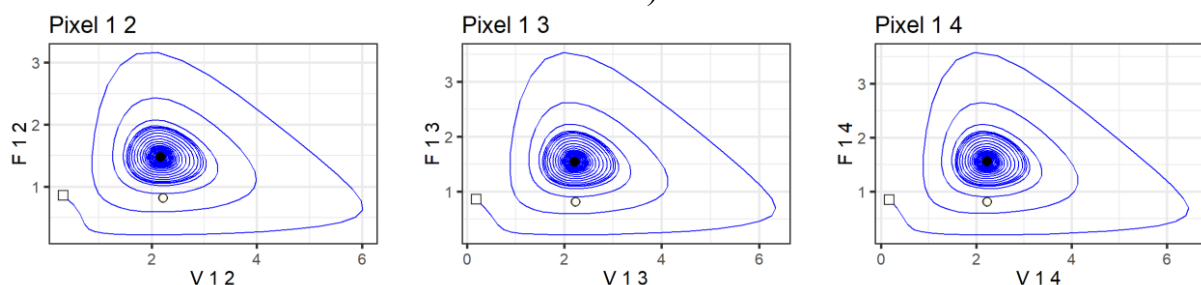
$R_{0,i,j}^*$	1	2	3	4
1	3.218727	3.425273	3.474323	3.224824
2	3.171270	3.235043	3.236289	3.126438
3	3.092287	3.107824	3.096617	3.040443
4	2.997269	3.020902	3.012915	2.971442

Наступне числове моделювання було виконано при різних значеннях $\tau > 0$ при $n = 0.9$ з наведеними результатами на рисунку 3.15.

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (2.2) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ з набором значень параметрів, які наведено вище на рисунку 3.15 (а – г) та додатку И (рис. И.1 (а – г)) у пакеті R [58, 60]. Спостерігаємо якісні зміни поведінки біопікселів і моделі КФБСС у цілому.



а)



б)

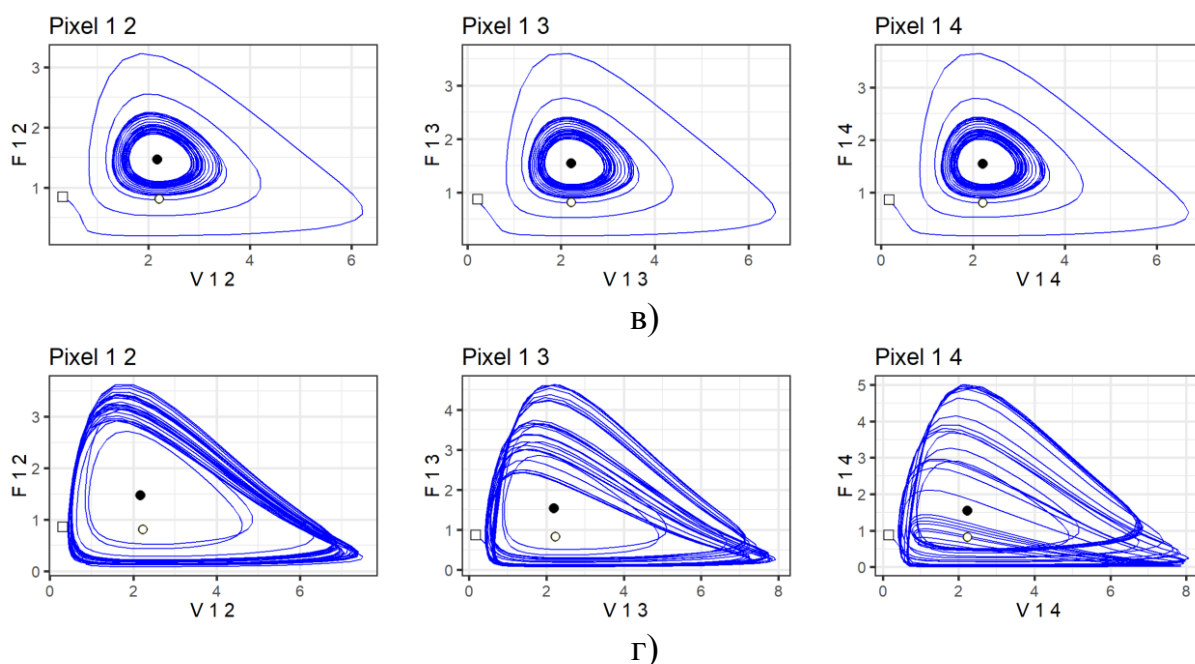


Рис. 3.15. Фазові діаграми системи (2.2) для популяцій антитіл $F_{i,j}$ відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$, як результат чисельного моделювання при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г): □ – початковий стан; ○ – ідентичний сталий стан; ● – неідентичний сталий стан

Аналізуючи фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 3.15 (а)), можна зробити висновок, що при $\tau = 0.05$ розв'язок системи (2.2) прагне до неідентичного ендемічного стану, який в даному випадку є стійким фокусом. При зміні значення τ змінюється якісна поведінка пікселів та всього імуносенсора. Наприклад, при $\tau \in [0, 0.22]$ спостерігаємо траєкторії, що відповідають стійким вузлам для всіх пікселів (рис. 3.15 (а, б)).

При значенні τ близьких до 0.23 хв виникає біфуркація Хопфа та подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для усіх пікселів (рис. 3.15 (в)). Для значень τ після 0.2865 спостерігаємо хаотичну поведінку наступної форми (рис. 3.15 (г)).

У таблицях 3.6 та 3.7 розраховані значення α_1 та α_2 , згідно твердження 3.1, відповідно для $N = 4$ та $N = 16$.

Таблиця 3.6. Значення α_1 та α_2 , які обчислені для $N = 4$

τ	0.05	0.22	0.23	0.2865
α_1	-2.037159	1.300445	1.496775	1.357042
α_2	-0.3894881	2.536252	2.708355	3.284341

Таблиця 3.7. Значення α_1 і α_2 , які обчислені для $N = 16$

τ	0.05	0.22	0.23	0.2865
α_1	-2.927095	0.9655621	1.194542	2.488278
α_2	-0.2742058	3.043494	3.238653	4.341301

Аналізуючи отримані результати (табл. 3.6 та табл. 3.7) можна стверджувати, що збільшення числа пікселів впливає на прискорення появи хаотичної поведінки.

На рисунку 3.16 наведено результат чисельного моделювання зміни популяцій у біопікселі системи (2.2) при $N = 16$, $\tau = 0.23$.

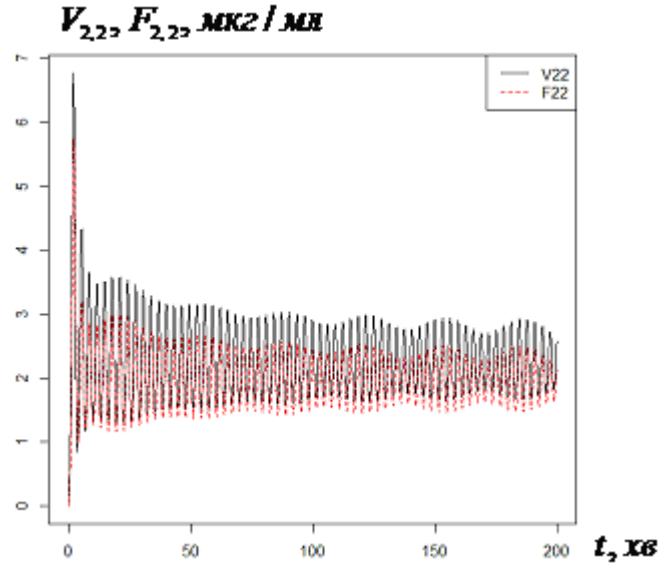


Рис. 3.16. Чисельне моделювання в пікселі (2,2) при $N = 16$, $\tau = 0.23$

Аналізуючи рисунок 3.16, можна зробити висновок про порушення стійкості системи (2.2) в пікселі (2,2) при $N = 16$, $\tau = 0.23$.

3.6.2. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням диференціальних рівнянь на гексагональній решітці

У роботах [53, 55, 58, 427] отримано результати чисельних експериментів на основі комп'ютерного моделювання, які проводилися із врахуванням цілого натурального числа N , що характеризує кількість пікселів в гексагональній решітці. Розглядається модель (2.11) – (2.13) при $N = 4$, $\beta = 2xv^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{\text{МЛ}}{\text{хв} \cdot \text{МКГ}}$,

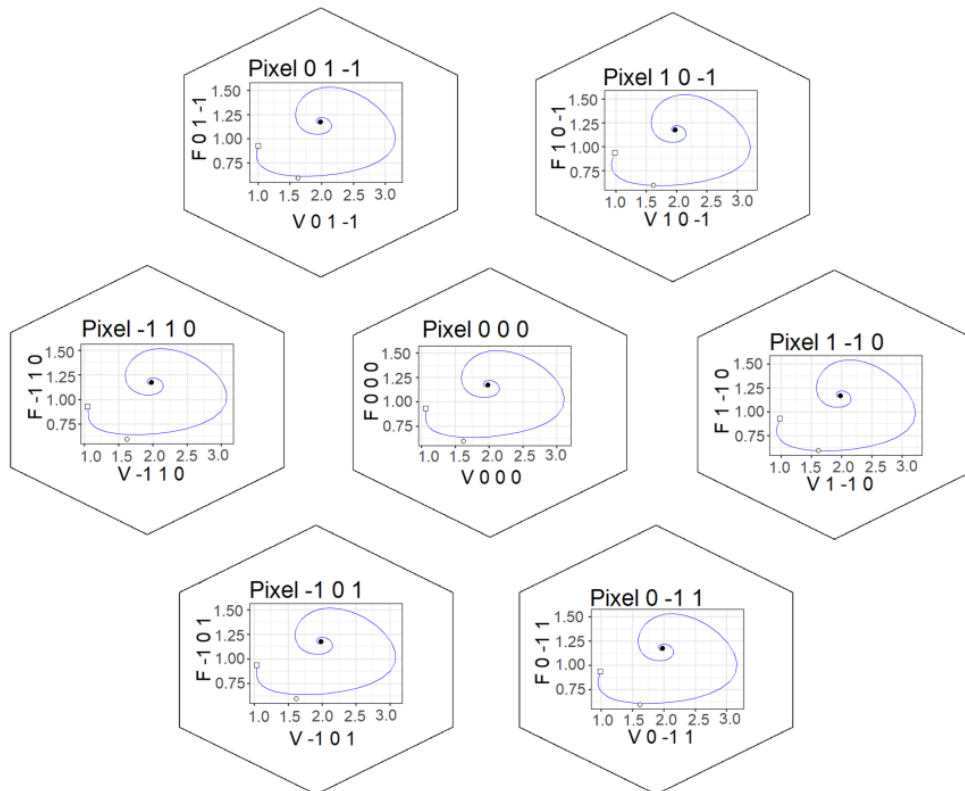
$$\mu_f = 1xv^{-1}, \quad \eta = \frac{0.8}{\gamma}, \quad \delta_v = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{хв} \cdot \text{МКГ}}, \quad \delta_f = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{хв} \cdot \text{МКГ}}, \quad n = 0.9, \quad D = 0.2, \quad \Delta = 0.3.$$

Комп'ютерне моделювання реалізовано для різних значень τ .

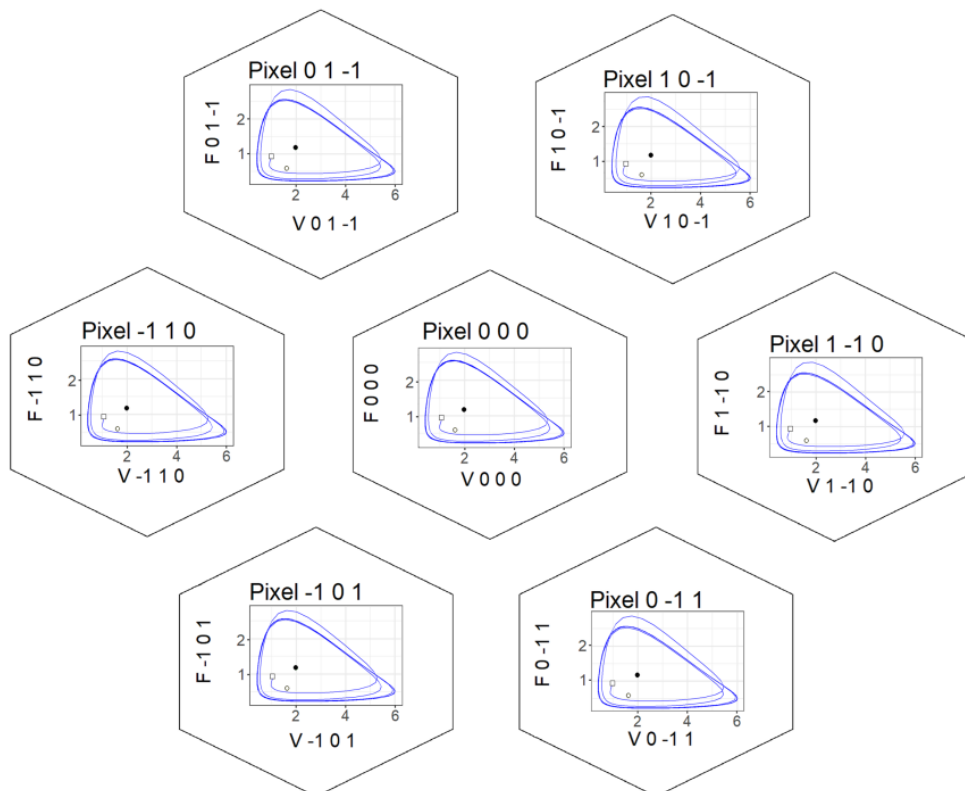
Проаналізовано тривалу поведінку моделі (2.11) – (2.13) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.25$, $\tau = 0.287$ з набором значень параметрів, які наведено вище. На рисунках 3.17 (а – в) представлено результати чисельного дослідження моделі (2.11) – (2.13).

Аналізуючи фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 3.17 (а)), можна зробити висновок, що при $\tau = 0,05$ розв'язок системи (2.11) прагне до неідентичного ендемічного стану, який у даному випадку є стійким фокусом. Такі залежності спостерігаємо для всіх біопікселів кіберфізичної моделі біосенсорної системи на гексагональній решітці з

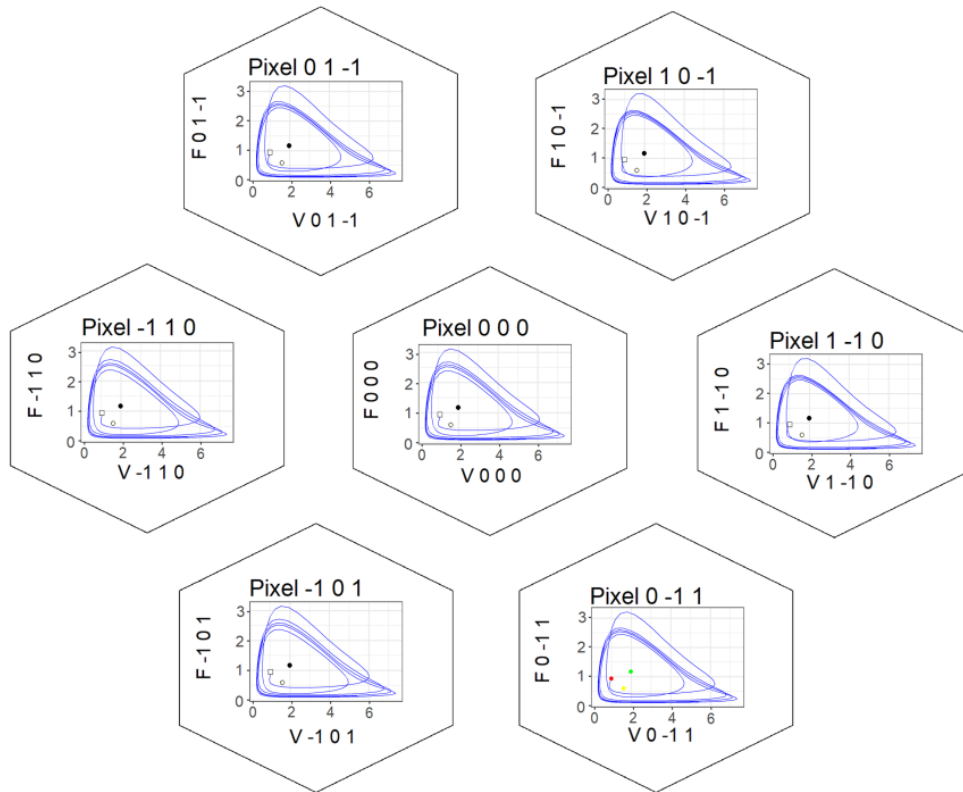
використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau \in [0, 0.25)$ (рис. 3.17 (а)).



a)



b)



в)

Рис. 3.17. Зображення фазових площин системи (2.11) 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. 3.17 (б)), можна зробити висновок, що при $\tau=0.25$ виникає біфуркація Хопфа і всі подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам для всіх пікселів (рис. 3.17 (в)). Для теоретичного обґрунтування виникнення біфуркації Хопфа необхідно обчислити відповідну пару чисто уявних розв'язків характеристичного рівняння лінеаризованої системи (2.11). Результати чисельного моделювання узгоджені з теоретичними результатами на основі теореми про біфуркацію Хопфа [303]. При цьому розв'язок системи (2.11) прагне до стійкого граничного циклу з двома локальними екстремумами (один локальний максимум і один локальний мінімум) у циклі.

3.6.3. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням різницевих рівнянь на прямокутній решітці

Розглядаємо модель (2.9) при: $N=4$, $\beta=2\text{хв}^{-1}$, $\gamma=2\frac{\text{МЛ}}{\text{хв}\cdot\text{МКГ}}$, $\mu_f=1\text{хв}^{-1}$,
 $\eta=\frac{0.8}{\gamma}$, $\delta_v=0.5\frac{\text{МЛ}}{\text{хв}\cdot\text{МКГ}}$, $\delta_f=0.5\frac{\text{МЛ}}{\text{хв}\cdot\text{МКГ}}$, $n=0.9$, $D=0.2$, $\Delta=0.3$.

Результати чисельного моделювання реалізовані для різних значень запізненням в часі r (рис. 3.18 (а – в)) та додатку I (рис. И.2 (а – г)).

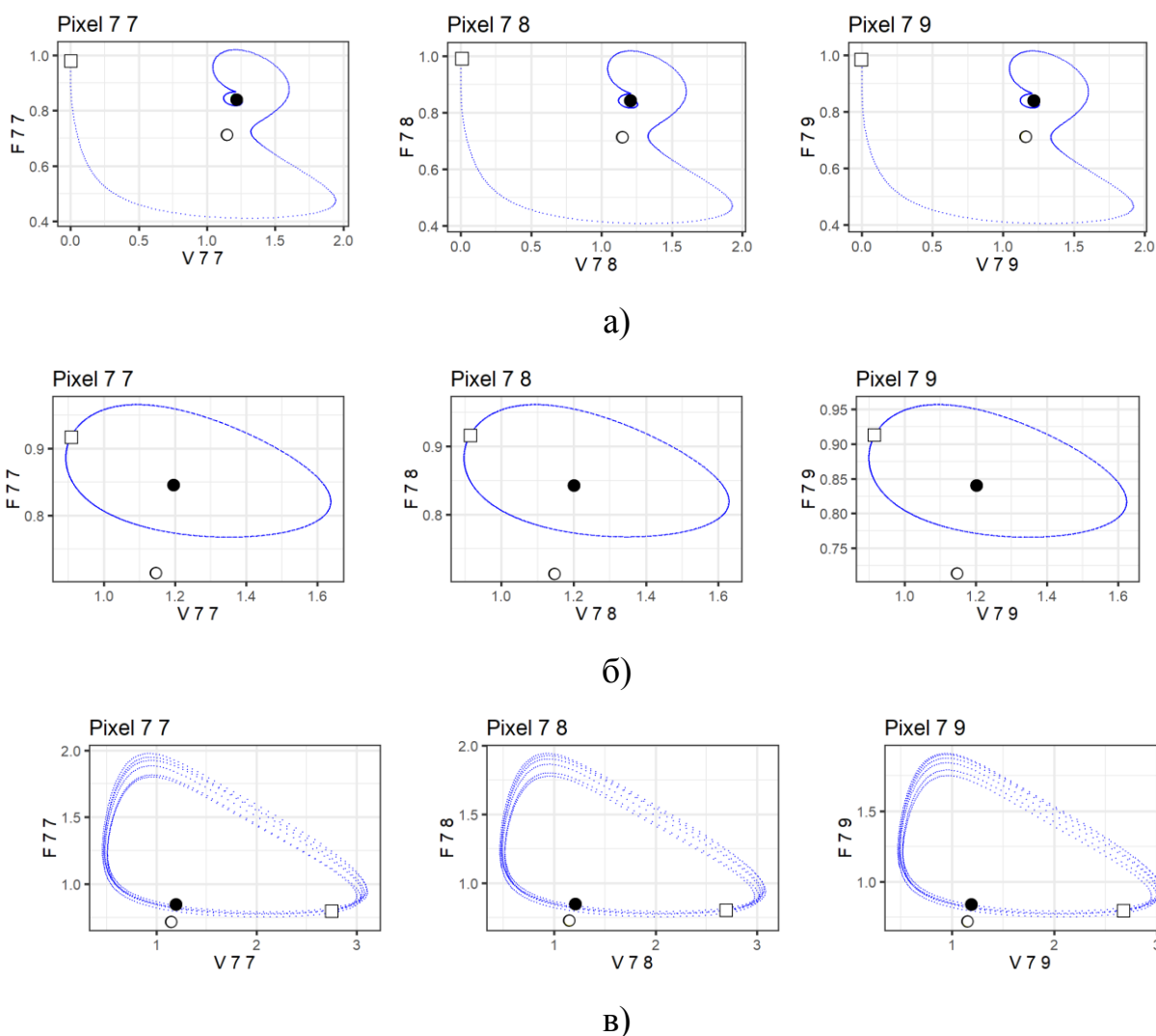


Рис. 3.18. Зображення фазових площин системи (2.9) для популяцій антитіл $F_{i,j}$ відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$, $i, j = \overline{7,9}$ як результат чисельного моделювання при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в). Позначення: \square – початковий стан, \circ – ідентичний сталий стан, \bullet – неідентичний сталий стан

Результати чисельного моделювання, наведені на рисунку 3.18 (а – б), побудовані для $n \in [0, 5000]$. Як бачимо з рисунка 3.18 (а), розв’язок сходиться до неідентичного сталого стану, який є стійким фокусом.

На рисунку 3.18 (а), при $r \in [0, 10)$, видно траєкторії, які відповідають стійкому фокусу для всіх пікселів. Для значень $r = 12$ (рис. 3.18 (б)) виникає біфуркація Хопфа [303] і наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для всіх пікселів.

Для $r = 12$ фазові діаграми показують, що розв’язок є граничним циклом з двома локальними екстремумами. Для $r = 14$ розв’язок є граничним циклом із дванадцятьма локальними екстремумами на цикл. При $r = 16$ (рис. 3.18 (в)) спостерігається хаотична поведінка, тобто відсутність жодної періодичної поведінки на великому інтервалі часу.

3.6.4. Результати чисельного моделювання математичної моделі біосенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці

У роботах [48, 68] проведено чисельне дослідження математичної моделі біосенсора для неперервного часу (2.17) за таких значень параметрів:

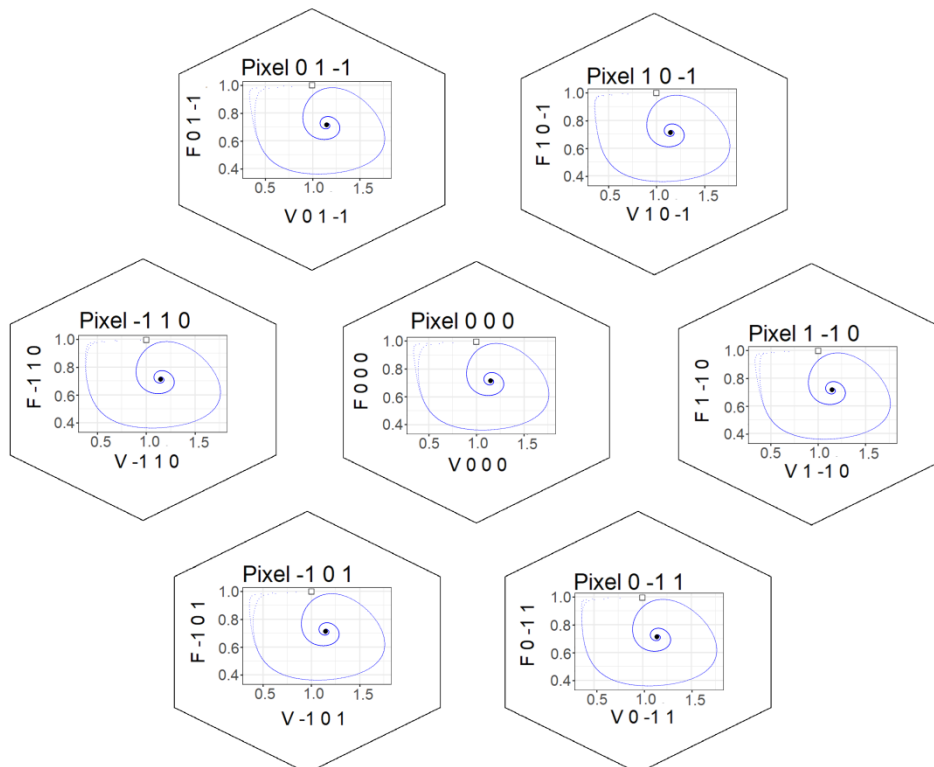
$$N = 4, \quad \beta = 2\text{хв}^{-1}, \quad \gamma = 2 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}, \quad \mu_f = 1\text{хв}^{-1}, \quad \eta = \frac{0.8}{\gamma}, \quad \delta_v = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}},$$

$$\delta_f = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}, \quad n = 0.9, \quad D = 0.2, \quad \Delta = 0.3.$$

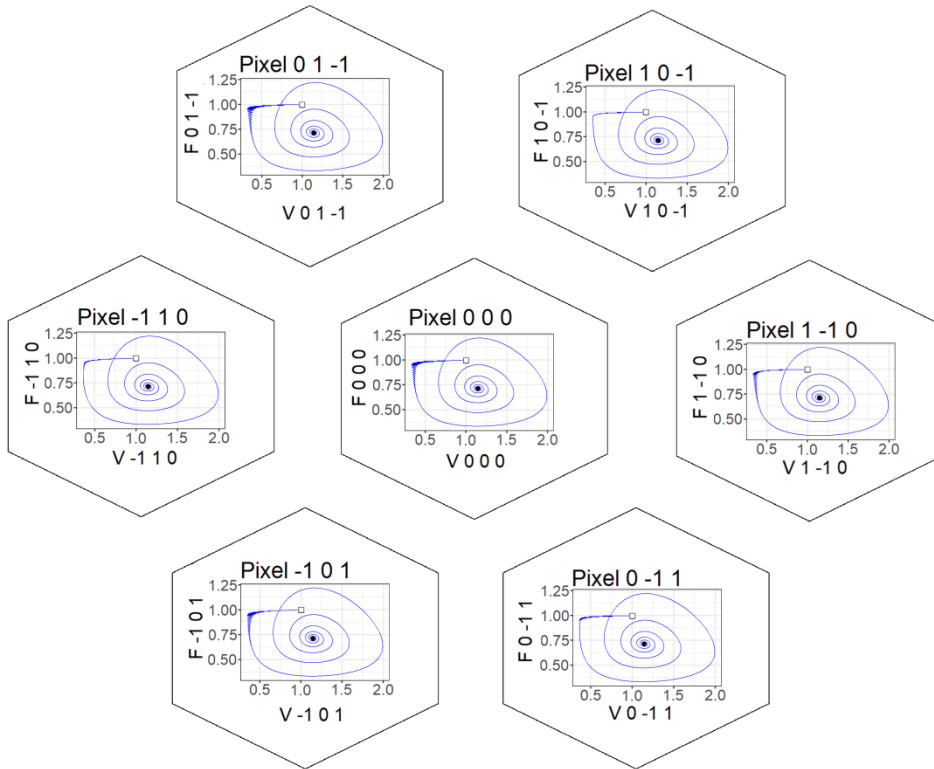
Значення параметрів вибрано у відповідності з моделлю імунної відповіді Г.І. Марчука [70].

У роботі проведено аналіз дискретного аналога, який отримуємо за допомогою масштабування відповідних параметрів, що залежать від кроку дискретизації $h = 0.01^2$; $\beta = 2h$; $\gamma = 2h$; $\mu_f = h$; $\eta = 0.01184/\gamma$; $\delta_v = 0.5h$; $\delta_f = 0.5h$; $D/\Delta^2 = 2.22\sqrt{h}$; $N = 4$.

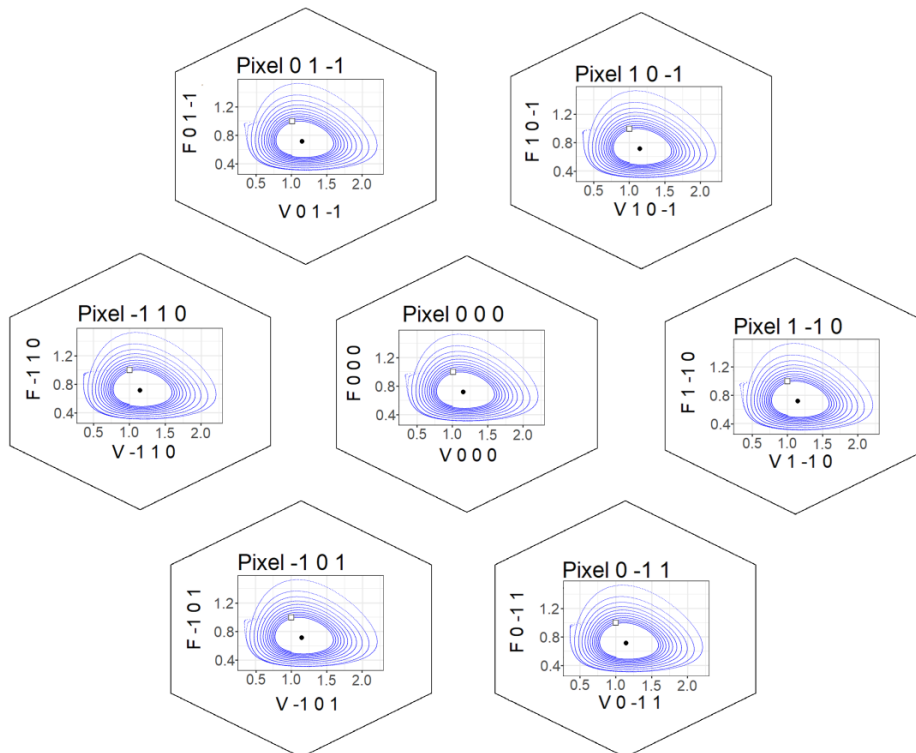
Проведемо розрахунок стійких станів (класифікація ідентичних та неідентичних) для пікселів. Подібно до диференціальних рівнянь у моделі з дискретним часом при зміні значення часу запізнення r , спостерігаємо якісні зміни поведінки біопікселів та досліджуваної моделі в цілому. Чисельне моделювання проведено при значеннях параметрів, які наведено вище. При цьому досліджено довготривалу поведінку системи (2.17), яка описує гексагональний масив біопікселів при $N = 4$ для $r = 5$; $r = 17$; $r = 22$; $r = 32$. Фазові діаграми популяцій антитіл і антигенів для пікселя $(0, 0, 0)$ та їх сусідство з іншими значеннями r наведено на рисунках 3.19 (а – г).



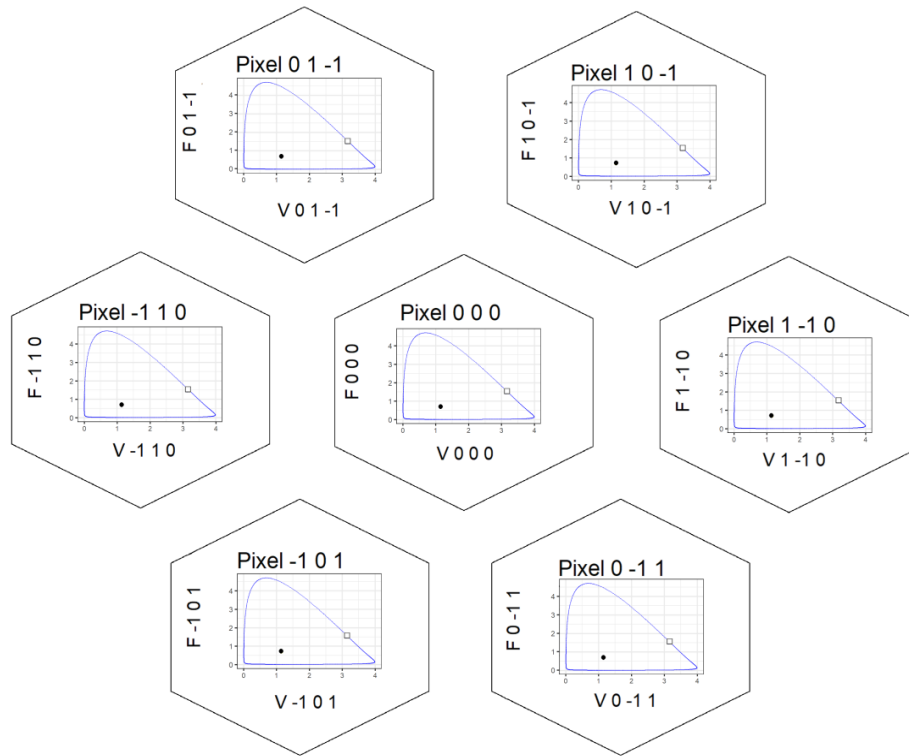
a)



6)



B)



Г)

Рис. 3.19. Зображення фазових площин системи (2.17) як результат чисельного моделювання в координатах $(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})$ для пікселя $(0,0,0)$ і його шести сусідніх пікселів при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в), $r = 32$ (г)

При $r \leq 17$ спостерігаються траєкторії, що відповідають стійкому фокусу для всіх пікселів (рис. 3.19 (а)). При значенні $r = 17$ (рис. 3.19 (б)) відбувається біфуркація Хопфа й наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для всіх пікселів. Результати чисельного моделювання біфуркації Хопфа узгоджені з теоретичними результатами на основі теореми про біфуркацію Хопфа згідно з роботою [303], що підтверджує вигляд малих інваріантних циклів радіуса $O(\sqrt{h})$.

Як результат чисельного моделювання на рисунку 3.19 (б) при $r = 17$ наведені фазові діаграми, які являють собою граничні цикли з двома місцевими екстремумами (один локальний максимум і один місцевий мінімум).

Як результат чисельного моделювання на рисунку 3.19 (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 [36, 48]. Хаотичність пов'язана з неможливістю відшукування періодичної поведінки на тривалому проміжку часу при чисельному моделюванні.

У додатку К наведено дослідження КФС з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь.

3.7. Дослідження стійкості математичної моделі бутирилхолінестеразного біосенсора для визначення α -чаконіну

Для дослідження стійкості системи (2.47) – (2.53) потрібно визначити стани рівноваги моделі біосенсора для визначення α -чаконіну у вигляді розв'язку системи алгебраїчних рівнянь (3.71) – (3.72):

$$-k_s n_e^* n_s^* - k_i n_e^* n_i^* + k'_s n_{es}^* + k'_i n_{ei}^* + k_p n_{es}^* = 0 \quad (3.71)$$

$$-k_s n_e^* n_s^* - \alpha k_s n_{ei}^* n_s^* + k'_s n_{es}^* + \alpha k'_s n_{esi}^* = 0 \quad (3.72)$$

$$k_s n_e^* n_s^* - k'_s n_{es}^* - \alpha k_i n_{es}^* n_i^* + \alpha k'_i n_{esi}^* - k_p n_{es}^* = 0 \quad (3.73)$$

$$-k_i n_e^* n_i^* - \alpha k_i n_{es}^* n_i^* + k'_i n_{ei}^* + \alpha k'_i n_{esi}^* = 0 \quad (3.74)$$

$$k_i n_e^* n_i^* - k'_i n_{ei}^* - \alpha k_s n_{ei}^* n_s^* + \alpha k'_s n_{esi}^* = 0 \quad (3.75)$$

$$\alpha k_i n_{es}^* n_i^* - \alpha k'_i n_{esi}^* + \alpha k_s n_{ei}^* n_s^* - \alpha k'_s n_{esi}^* = 0 \quad (3.76)$$

$$k_p n_{es}^* (1 - n_p^* \beta) - k_w n_p^* = 0 \quad (3.77)$$

Зрозуміло, що система (3.71) – (3.77) має тривіальний розв'язок. Нетривіальні розв'язки можна обчислити чисельно.

У таблиці 3.8 наведено параметри математичної моделі біосенсора для визначення α -чаконіну.

Таблиця 3.8. Параметри математичної моделі біосенсора для визначення α -чаконіну, які були використані для її чисельного моделювання

Позначення	Числові значення	Одиниці вимірювання
n_e	$5.8 \cdot 10^{-4}$	моль/л
n_s	$1 \cdot 10^{-3}$	моль/л
n_{i_1}	$1 \cdot 10^{-6}$	моль/л
n_{i_2}	$2 \cdot 10^{-6}$	моль/л
k_s	600	л/(моль*с)
k_i	$1.3 \cdot 10^2$	л/(моль*с)
k'_s	20.23	1/с
k'_i	0.0167	1/с
k_p	0.05	1/с
k_w	0.168	1/с
α	0.3	-
β	$5.9 \cdot 10^7$	-

Параметри математичної моделі біосенсора для визначення α -чаконіну, які наведені в таблиці 3.8 для системи диференціальних рівнянь (2.47) – (2.53).

Для дослідження стійкості системи (2.47) – (2.53) потрібно визначити стани рівноваги моделі біосенсора для визначення α -чаконіну у вигляді розв'язку системи алгебраїчних рівнянь.

Для значень параметрів таблиці 3.8 отримуємо стаціонарний стан моделі (2.47) – (2.53), який представлений у вигляді таблиці 3.9.

Таблиця 3.9. Значення параметрів стаціонарного стану моделі біосенсора для визначення α -чаконіну

Позначення	Числові значення	Одиниці вимірювання
n_e^*	$1.415 * 10^{-7}$	моль/л
n_s^*	$4 * 10^{-3}$	моль/л
n_{es}^*	$1.129 * 10^{-6}$	моль/л
n_i^*	$1.27 * 10^{-6}$	моль/л
n_{ei}^*	$2.146 * 10^{-7}$	моль/л
n_{esi}^*	$1.715 * 10^{-6}$	моль/л
n_p^*	$3.977 * 10^{-8}$	моль/л

Дослідження стійкості виконується на основі лінійної моделі

$$\frac{dx(t)}{dt} = J(x(t)) \Big|_{x(t) \equiv x^*} x(t), \quad x(t) \in R^7, \quad t \geq 0,$$

де $J(x(t))$ є якобіаном системи (2.47) – (2.53), який можна записати у вигляді:

$$J(n(t)) = \begin{bmatrix} -k_s n_s(t) - k_i n_i(t) & -k_s n_e(t) & k_s' + k_p & -k_i n_e(t) & k_i' & 0 & 0 \\ -k_s n_s(t) & -k_s n_e(t) - a k_s n_{ei}(t) & k_s' & 0 & -a k_s n_s(t) & a k_s' & 0 \\ k_s n_s(t) & k_s n_e(t) & -k_s' - a k_i n_i(t) - k_p & a k_i n_{es}(t) & 0 & a k_i' & 0 \\ -k_i n_i(t) & 0 & -a k_i n_i(t) & -k_i n_e(t) - a k_i n_{es}(t) & k_i' & a k_i' & 0 \\ k_i n_i(t) & -a k_s n_{ei}(t) & 0 & k_i n_e(t) & -k_i' - a k_s n_s(t) & a k_s' & 0 \\ 0 & a k_s n_{ei}(t) & a k_i n_i(t) & a k_i n_{es}(t) & a k_s n_s(t) & -a k_i' - a k_s' & 0 \\ 0 & 0 & k_p & 0 & 0 & 0 & -k_w \end{bmatrix}$$

Для значень параметрів таблиці 3.8 проведено наступні обчислення

$$J(n(t))\Big|_{n(t)=n^*} = \begin{bmatrix} -1.507978e+02 & -0.120773074 & 2.505000e+01 & -0.04830923 & 0.01670 & 0.00000 & 0.000 \\ -1.507948e+02 & -0.125109570 & 2.500000e+01 & 0.00000000 & -30.15896 & 5.00000 & 0.000 \\ 1.507948e+02 & 0.120773074 & -2.505060e+01 & 0.05816714 & 0.00000 & 0.00334 & 0.000 \\ -3.001462e-03 & 0.000000000 & -6.002924e-04 & -0.10647636 & 0.01670 & 0.00334 & 0.000 \\ 3.001462e-03 & -0.004336496 & 0.000000e+00 & 0.04830923 & -30.17566 & 5.00000 & 0.000 \\ 0.000000e+00 & 0.004336496 & 6.002924e-04 & 0.05816714 & 30.15896 & -5.00334 & 0.000 \\ 0.000000e+00 & 0.000000000 & 5.000000e-02 & 0.00000000 & 0.00000 & 0.00000 & -0.142 \end{bmatrix}$$

Отримано всі власні значення $J(n(t))\Big|_{n(t)=n^*}$ з від'ємною дійсною частиною, а саме: $\lambda_1 = -1.759682e+02$, $\lambda_2 = -3.517811e+01$, $\lambda_3 = -1.420000e-01$, $\lambda_4 = -1.116629e-01$, $\lambda_5 = -9.815916e-04$, $\lambda_6 = -3.437626e-05$, $\lambda_7 = -3.865944e-15$.

Отже, використовуючи теорему Гробмана-Хартмана [163], можна зробити висновок, що стаціонарний стан n^* системи (3.71) – (3.77) при значеннях параметрів з таблиці 3.8 є локально асимптотично стійкий.

3.8. Висновки до третього розділу

1. Досліджено ендемічні стани рівноваги компартментних математичних моделей решітчастого типу в кіберфізичних біосенсорних системах на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь, а також на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь, що дало змогу запропонувати та дослідити їх умови локальної та глобальної асимптотичної стійкості.

2. Запропоновано базові числа репродукції як інструмент дослідження стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь, а також на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь для дослідження умов локальної та глобальної асимптотичної стійкості розроблених математичних моделей біосенсорів.

3. Досліджено умови локальної асимптотичної стійкості компартментних математичних моделей біосенсорів решітчастого типу на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь, а також на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь, що дало змогу розробити відповідні комп'ютерні програми для проведення якісного дослідження стійкості математичних моделей біосенсорів.

4. Досліджено умови глобальної асимптотичної стійкості компартментних математичних моделей решітчастого типу на прямокутній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь, а також на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь, що дало змогу розробити відповідне програмне забезпечення для проведення якісного дослідження стійкості математичних моделей біосенсорів.

5. Досліджено виникнення біфуркації та детермінованого хаосу в компартментних математичних моделях решітчастого типу на прямокутній та

гексагональній решітках з використанням диференціальних та різницевих рівнянь.

6. Отримано результати чисельного моделювання математичних моделей біосенсорів з використанням диференціальних та різницевих рівнянь на прямокутній та гексагональній решітках у вигляді фазових діаграм для визначення параметрів розроблених моделей, які впливають на їх стійкість.

7. Досліджено стійкість математичної моделі потенціометричного біосенсора для визначення α -чаконіну у вигляді розв'язку системи алгебраїчних рівнянь для отримання значення параметрів стаціонарного стану моделі біосенсора для визначення α -чаконіну, що дало змогу отримати відповідні стани рівноваги.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБЛЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ДИНАМІЧНОЇ ЛОГІКИ КІБЕРФІЗИЧНИХ БІОСЕНСОРНИХ СИСТЕМ

При розробленні КФБСС використовують технічні підходи [4], засновані на виявленні біомаркерів із використанням і без використання міток. Детектування з використанням міток засноване переважно на специфічних властивостях мічених з'єднань, що застосовуються для прицільного виявлення. КФБСС такого типу надійні, проте часто вимагають комбінації специфічних чутливих елементів, які виготовляють із використанням іммобілізованого білка-мішені. З іншого боку, методи [221, 510], що не використовують міток, дають змогу виявляти молекули-мішені, не придатні для маркування. Останні міждисциплінарні підходи в галузі біотехнології та біоінженерії, електротехніки та електроніки зумовили розроблення КФБСС, які не використовують маркери для різних методів вимірювання. При розробленні КФБСС у роботі використано принцип флуоресценції при підрахунку кількості контактів антиген-антіло, що покладено в основу принципу детектування в досліджуваних системах.

Основні результати даного розділу опубліковано в роботах [45, 47, 63, 91, 95–97, 104, 108–110, 419, 424, 541].

4.1. Концептуальна модель архітектури кіберфізичних систем медико-біологічних процесів

При розробці КФС медико-біологічних процесів враховується тісна інтеграція фізичних процесів, обчислювальних ресурсів з можливістю контролю фізичних процесів за допомогою біосенсорів та комп'ютерних мереж. Прикладами КФБСС є досліджувані системи для контролю якості лікарських засобів, продуктів харчування, параметрів навколишнього середовища, лабораторної діагностики, включаючи полімеразно-ланцюгову реакцію та інші. Серед інших сфер народного господарства, де ефективно використовуються КФС є транспортні мережі, мережі виробництва та розподілу електроенергії, водорозподільні та газорозподільні мережі, а також вдосконалені системи зв'язку. Через вирішальну роль КФС у повсякденному житті необхідно забезпечувати їх безпечне функціонування на етапі проектування та експлуатації, оскільки від їх правильної та злагодженої роботи залежить здоров'я та життя людей.

КФС часто піддаються атакам на фізичну інфраструктуру, а також кібератакам на рівні управління даними та зв'язку. Недавні дослідження та реальні ситуації продемонстрували нездатність існуючих методів безпеки для забезпечення надійного функціонування кіберфізичних інфраструктур від непередбачених збоїв та зовнішніх атак [198, 440, 526, 527].

Протягом останніх років проводяться активні наукові дослідження, щодо аналізу несанкціонованого доступу до кіберфізичних систем, які розглянуті в роботах [231, 236]. Вивчення впливу конкретних атак на окремі системи

розглянуто в роботі [158], де вводиться відмова в обслуговуванні атаки на мережеву систему управління з використанням відповідної комп'ютерної програми. Атаки обману відносяться до можливості компрометації цілісності контрольних пакетів або вимірювань, і вони усуваються шляхом зміни поведінки біосенсорів та пристроїв керування. Атаки відмов при обслуговуванні КФС перешкоджають каналам зв'язку та ставлять під загрозу доступність до її ресурсів. В [386] вводяться помилкові атаки введення даних, по відношенню до статичних оцінок стану. У роботі [443] наведено вплив атаки, шляхом захоплення сенсорів. У роботі [527] досліджено вплив прихованих атак на мережеві системи управління.

У роботі [607] досліджується проблема стійкого управління, в якій керуючі пакети, що передаються по мережі, пошкоджуються зловмисником. Значна увага приділена питанням безпеки деяких специфічних КФС, серед яких енергетичні мережі [228, 549], лінійні мережі з несправними компонентами [198] та водопровідні мережі [159, 527].

Інфраструктура КФС включає велику кількість пристроїв з вбудованими сенсорами, процесорами і засобами зберігання даних. При цьому використовується інтеграція, що дає змогу досягти найбільшого ефекту шляхом об'єднання окремих компонентів у велику систему. Інфраструктура КФС складається з наступних основних компонентів: комунікаційна мережа, обчислювальні ресурси, зберігання даних, інформаційні ресурси, технології інтелектуального аналізу [373, 506].

Узагальнена модель архітектури КФС складається з п'яти рівнів:

1. Розумне під'єднання. На даному рівні відбувається збір даних з біосенсорів різного призначення.
2. Перетворення даних. На даному рівні, використовуючи різні алгоритми, відбувається опрацювання первинних даних.
3. Кібернетичний рівень. Даний рівень використовується з метою виконання складних аналітичних досліджень, для формування рекомендацій, щодо оптимального використання складових частин системи.
4. Рівень діагностування. Для діагностики своїх потенційних збоїв КФС повинна використовувати on-line моніторинг, щоб проводити аналіз оцінок стану, використовуючи адаптивне навчання.
5. Рівень прийняття рішень. Даний рівень призначений для застосування до КФС, що діагностується. При цьому проводиться зворотний зв'язок від кіберпростору до фізичного простору.

Як впливає з узагальненої моделі архітектури КФС, для кожного рівня, крім виконання своїх основних функцій, необхідне забезпечення безпечних умов функціонування. Для цього необхідно організувати безпечні експлуатаційні характеристики кожного рівня, так і системи в цілому.

Запропонована в наступному підпункті модель КФС призначена для використання на рівнях діагностики та прийняття рішень.

Важливим етапом проектування КФС медико-біологічних процесів є розробка та дослідження математичних моделей динамічної логіки КФБСС з отриманням результатів чисельного моделювання у вигляді ймовірностей

зв'язків антигенів з антитілами, решітчастих зображень флуорисціюючих пікселів, електричного сигналу з перетворювача, що розглянуто в наступних підрозділах.

4.2. Проектування динамічних процесів в кіберфізичних біосенсорних системах

Кіберфізичні системи (КФС) – це системи, що складаються з різних фізичних (природних і промислових об'єктів), штучних підсистем, і керовані з використанням зворотного зв'язку від різних датчиків (сенсорів). В основу функціонування КФС закладений принцип інтеграції обчислювальних і фізичних процесів, тобто фізичні об'єкти стають частиною системи [72, 260].

З технічної точки зору КФС мають багато спільного зі структурами типу грид, реалізованими за допомогою інтернету речей (Internet of Things, IoT), Індустрії 4.0 (Industry 4.0), промислового інтернету речей (Industrial Internet), міжмашинної взаємодії (Machine-to-Machine, M2M), туманного і хмарного комп'ютингу (fogi cloud computing).

Для кількісної оцінки інфікування організму за допомогою певних електрохімічних чи оптичних явищ використовуються клітинні КФБСС. У роботі [325] описано клітинну КФБСС, в якій використано електрохімічну імпедансну спектроскопію.

Дана система призначена для підрахунку людських клітин CD4+. Область її зондування включає електродні пікселі, кожний з яких дорівнює за розміром клітині CD4+, захопленій пікселями електроду. Ці клітини виявляють шляхом спостереження за інформативними змінами на пікселі. Стан «ввімкнено» або «вимкнено» електродного пікселя вказує на виявлення однієї CD4+ клітини. Отже, щоб підрахувати клітини CD4+, потрібно підсумувати електродні пікселі в стані «ввімкнено».

Цей загальний підхід до кількісного виявлення клітин використано для моделювання кіберфізичної біосенсорної системи, в основі якої лежить явище флуоресценції [206]. Біосенсиори [219, 391, 445, 565] є підгрупою біосенсорів, в яких відбувається біохімічна реакція, пов'язана з перетворювачем. Принцип роботи біосенсорів полягає в специфічному молекулярному розпізнаванні антигенів антитілами для утворення стабільних комплексів.

Найчастіше КФС розробляються у вигляді вбудованих систем і мереж для моніторингу та контролю фізичних процесів в системах зі зворотнім зв'язком. У таких системах динаміка фізичних процесів є джерелом інформації досліджуваного явища з можливістю контролю та розрахунку сигналів керування об'єктом [369]. Кіберфізичні системи ототожнюють з проявом четвертої промислової революції, яка відбувається в сучасному світі [370]. Існує також фізична можливість використання технологій «Internet of Things (Інтернет речей)», коли необхідно використовувати сигнали від давачів і вимірювальних приладів.

Таким чином, з'являється все більше публікацій, які привертають увагу до сучасних концепцій та пропонують нові інноваційні рішення. Наприклад, у

роботі [179] А. Платцер запропонував підхід на основі «динамічної логіки», де описано та проаналізовано КФС. У багатьох роботах використано гібридні програми (ГП) простою мовою програмування з простою семантикою, які дають змогу програмісту звертатись безпосередньо до дійсних значень змінних, що є реальними величинами і визначають їх динаміку.

Термін «Кіберфізична сенсорна система (КФСС)» [179] був введений для промислового застосування давачів. Загальне визначення КФСС передбачає «більш високий ступінь поєднання, розподілення системи, можливість використовувати вбудовані системи в області автоматизації та дотримання діючих стандартів». Розглянутий підхід використано для характеристики КФБСС, що дає змогу виконати його чисельне моделювання.

В біосенсорних пристроях використовуються чотири основні види детектування: електрохімічний (потенціометричний, амперометричний, ємнісний), оптичний, мікрогравіметричні та термометричні [391]. Усі типи сенсорів можуть використовуватися, як прямі (немарковані) або як непрямі (марковані) біосенсори. Прямі сенсори здатні виявляти фізичні зміни під час утворення імунного комплексу, в той час як непрямі, використовують різні рівні генерованого сигналу, які дають змогу більш чутливо та універсально проводити детектування у вимірювальних системах.

У роботі [179] представлено означення КФБСС, а на рис. 4.1. представлена її функціональна схема.

КФБСС (зовнішній прямокутник на рис. 4.1) ґрунтується на понятті КФС, а також біосенсорів і вона отримала розвиток в інтелектуальних біосенсорах.

Для розроблення динамічної логіки КФБСС, яка наведена на рисунку 4.1, використано аналогічний підхід [91, 109], як і при проектуванні КФБСС.

При розробленні КФБСС запропонована наступна термінологія. 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 \sum конвертує медико-біологічну величину $q(t) \in Q$ в цифрову інформацію $d(t) \in \mathbb{R}^K$. Тобто $\sum: Q \rightarrow \mathbb{R}^K$ дає змогу опрацювати сигнал під впливом зовнішньої інформації, що змінюється в часі за допомогою певного алгоритму. Крім того існує комунікація певних навичок, вимог, внутрішніх даних і внутрішніх задач в термінах розбиття на тому ж або вищих рівнях ієрархії.

Додаючи навички $A \in A$ сенсор розширюється до КФБСС. Сигнал $s(t) \in \mathbb{R}$ конвертується в інформацію $I(t) \in \mathbb{R}_+$. Таким чином КФБСС \sum може бути описана, як $\sum = (q(t), d(t), s(t), I(t), A)$.

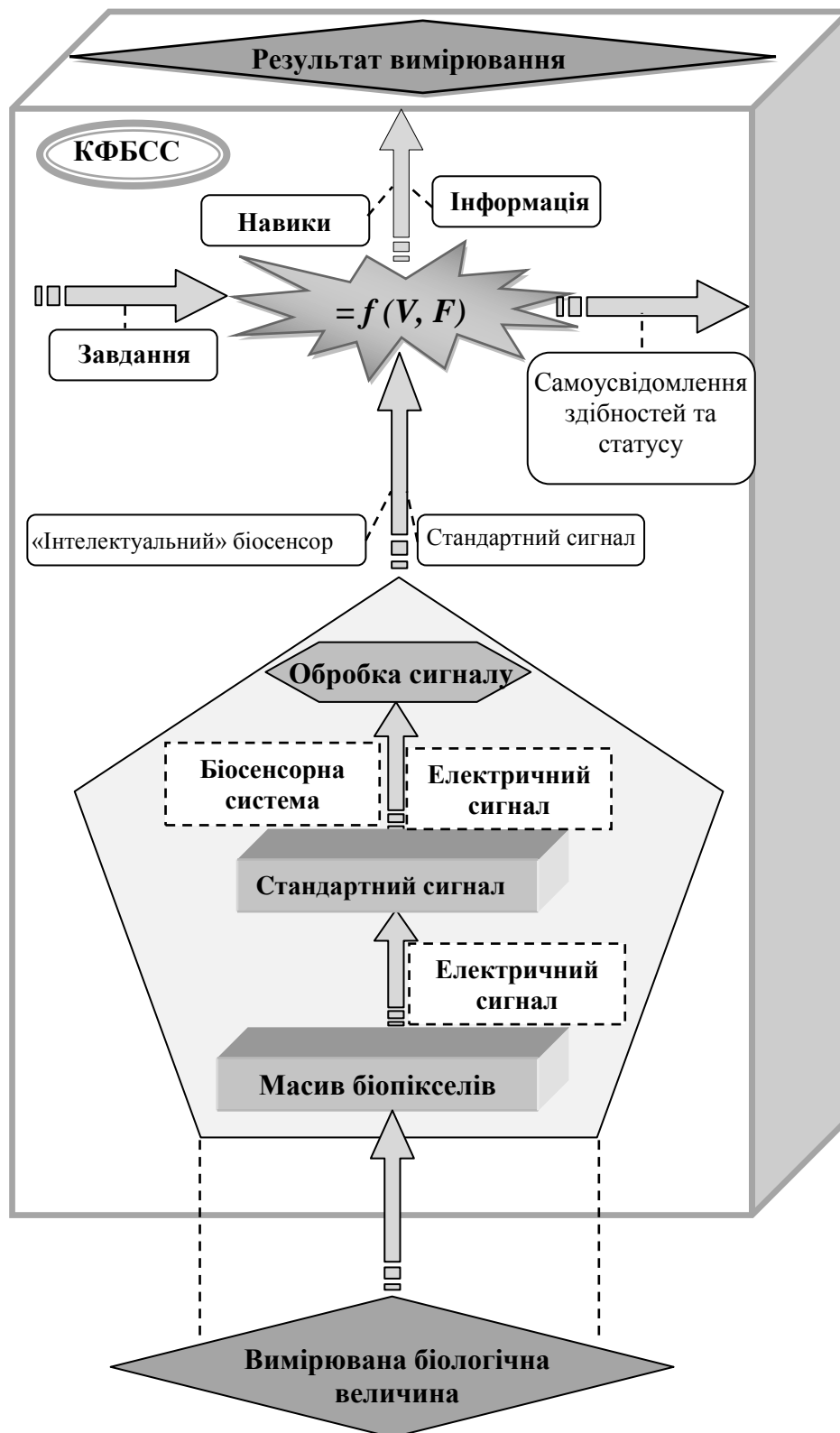


Рис. 4.1. Функціональна схема КФБСС

4.3. Принцип вимірювання медико-біологічних показників кіберфізичними біосенсорними системами

Для розроблення принципу вимірювання в КФБСС використано підхід, запропонований у роботі [391]. На основі даного підходу запропоновано принцип вимірювання медико-біологічних показників КФБСС з використанням

явища флуоресценції при підрахунку кількості контактів антиген-антитіло (рис. 4.2), що покладено в основу принципу вимірювання в КФБСС. На рисунку 4.2 частинки вимірювальної величини (антигени) представлені у вигляді кіл. Припускається, що відбувається контакт кожного антигена із одним поверхневим антитілом контактного шару КФБСС. В результаті таких контактів виникає явище флуоресценції, свічення якого за допомогою оптичного перетворювача перетворюється в електричний сигнал. Динамічна логіка даного процесу та результати чисельного моделювання розроблених КФБСС розглянуто в даному розділі.

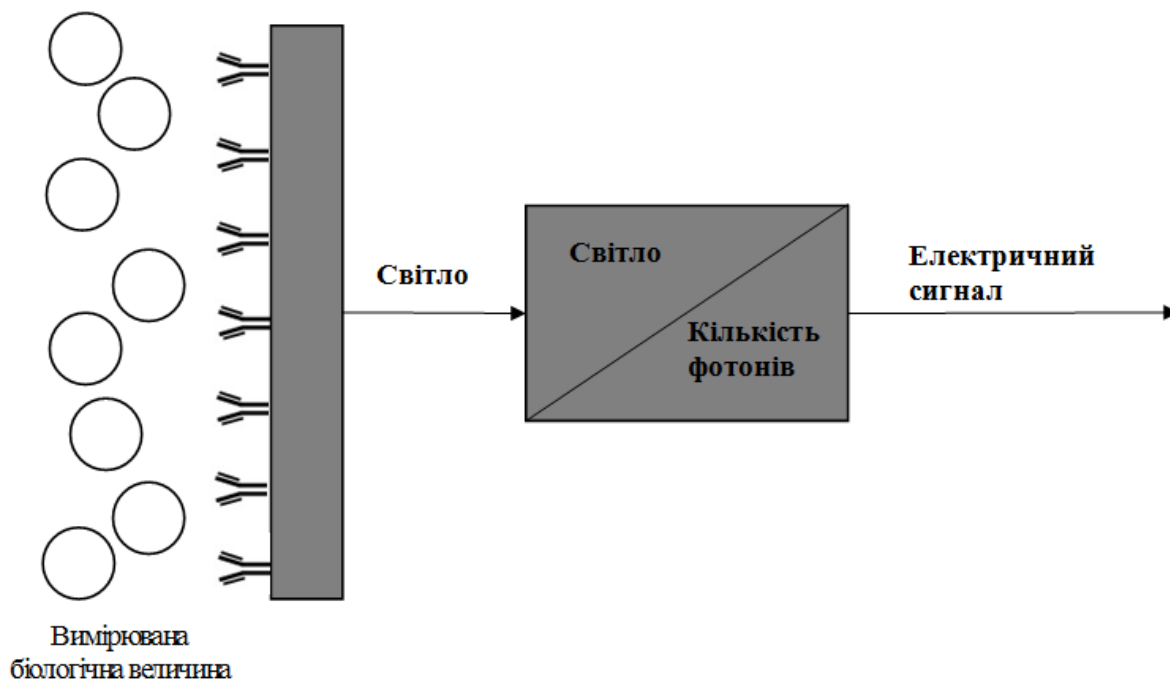


Рис. 4.2. Принцип вимірювання медико-біологічних показників КФБСС з використанням явища флуоресценції

КФБСС відносяться до високоінтелектуалізованих інформаційних систем. Вони використовують доступний набір інтерфейсів, які дають змогу отримувати швидку та достовірну інформацію про стан та внутрішні дані системи, які повинні бути доступні для інших КФС. Згідно з [179] КФБСС, як самоорганізуюча система, потребує всебічних знань про власну динамічну структуру та інфраструктуру загальної системи. Для цього необхідно визначити типи біосенсорних пристроїв, враховуючи їх функціональне застосування. Для прикладу, біосенсори можуть використовуватися для оцінювання критичних станів при серцево-судинних захворюваннях, інсуліну при вимірюванні глюкози в крові та виявлення кількісних показників у деяких фармацевтичних сполуках.

У роботі [179] запропоновано загальну структуру кіберфізичної сенсорної системи. При застосуванні цієї схеми у випадку біосенсорів можна виокремити три напрямки: загальна інформація про біосенсор; вимірювання біологічних показників та навиків щодо перетворення одиниць і калібрування; взаємодія з іншими біосенсорами.

4.4. Моделювання неперервної динаміки кіберфізичних біосенсорних систем

При використанні КФБСС дуже важливим є забезпечити взаємодію комп'ютерних технологій з медико-біологічними процесами, які виникають під час вимірювання. У розроблених КФБСС приймається, що в якості чутливого елемента використовуються антитіла, а частинки, які визначаються, є антигенами. Під час вимірювання відбувається зв'язування антитіл з антигенами, внаслідок чого виникає явище флюоресценції. На наступному етапі, завдяки оптичному перетворювачу, отримуємо електричний сигнал. Слід зазначити, що правильне функціонування КФБСС має надзвичайно важливе значення для моніторингу показників медико-біологічних процесів. Таким чином пояснюється широкий інтерес до розроблення та аналізу математичних моделей КФБСС, які називають гібридними системами (ГС), оскільки вони поєднують дискретну динаміку з неперервною динамікою.

У ГС в якості методів прийняття рішень щодо станів КФБСС використовується диференціальна динамічна логіка (dL) [183, 478, 479, 484] для моделювання ГС у КФБСС. Такі системи [274] є основою всіх моделей КФС, оскільки вони включають дискретну динаміку (покроковий розв'язок на комп'ютері) та неперервну динаміку, яка надходить у наших дослідженнях з біосенсора КФБСС.

Диференціальна динамічна логіка включає модальні формули типу $[\alpha]P$, які характеризують поведінку гібридної системи у вигляді стану α . Наприклад, для dL використовується формула

$$P \rightarrow [\alpha]Q. \quad (4.1)$$

Формула (4.1) означає: якщо формула P істинна спочатку, то виконується ГС α та вираз для Q є істинним. Формула $[\alpha]P$ диференціальної динамічної логіки є аналогом часової логіки [485], враховуючи, що P є завжди істинним, включаючи деякі параметри конкретних ГС α . При цьому є можливість посилатися на формули dL кількох ГС α та β одночасно:

$$[\alpha]P \rightarrow [\beta]P \quad (4.2)$$

Формула (4.2) означає: якщо після всіх необхідних ітерацій α P є істинним, то після всіх ітерацій β P є також істинним. Використання диференціальної динамічної логіки не обмежується конкретизацією операцій, а також використовує методи перевірки скорочення формул динамічної логіки до більш простіших, використовуючи формули логічних перетворень.

Аналізуючи вищенаведену інформацію, можна стверджувати, що ГС представлено у вигляді математичних моделей, що поєднують дискретні динамічні системи з неперервними динамічними системами, що має вирішальне значення для розуміння функціональних особливостей КФС при проектуванні

та експлуатації. Розроблено безліч різних типів моделей ГС, включаючи гібридні автомати [353], гібридні сітки Петрі [447], гібридні КФС [535] та гібридну алгебру [226]. Однак логічні основи КФС найкраще будувати на гібридних програмах (ГП) [478–481, 483, 484], які представляють ГС мовою програмування, що враховує особливості диференціальних рівнянь.

4.5. Основні терміни мови гібридного програмування

Для використання мови ГП, з метою моделювання динамічної логіки в КФС, використовується відповідний синтаксис, згідно [481].

Визначення 4.1. Синтаксис ГП описується граматиною:

$$\alpha, \beta ::= x := e \mid ?Q \mid x' = f(x) \ \& \ Q \mid \alpha \cup \beta \mid \alpha; \beta \mid \alpha^*, \quad (4.3)$$

де α, β – гібридні програми; x – змінна; $e, f(x)$ – терміни; Q – логічна формула (як правило, першого порядку).

У формулі (4.3) e можуть бути поліноміальні терміни, раціональні функції можна використовувати у випадках, коли немає ділення на нуль. Задача $x := e$ миттєво змінює значення змінної x на значення терміна e дискретним стрибком. Тест $?Q$ перевіряє, чи є формула Q істинною у поточному стані та перериває виконання в іншому випадку. Тобто тести абсолютно не впливають на стан системи, за винятком того, що вони переривають виконання ГП у випадку невиконання умов. Такі властивості також використовуються у випадку диференціальних рівнянь у вигляді $x' = f(x) \ \& \ Q$ протягом будь-якого невизначеного часу (включаючи 0), враховуючи логічну формулу Q , яка є вірною, відповідно до розв'язку $x' = f(x)$. Якщо на початку виконання ГП Q не відповідає дійсності, то виконати диференціальне рівняння взагалі не можливо.

Недетермінований вибір $\alpha \cup \beta$ може запускати ГП α або програму β . У випадку послідовного виконання $\alpha; \beta$ спочатку виконується α , а потім – β , що лежить в основі побудови послідовних алгоритмів. Недетерміновані повторення α^* є фундаментальною конструкцією для повторних дій при запуску ГП α будь-яку кількість разів.

Ефект запуску ГП полягає в тому, що стан системи змінюється через семантику відповідних програм, які визначаються як відношення, що індукується між початковим і кінцевим станами. Через недетермінізм деякі ГП можуть досягати кількох кінцевих станів із заданого початкового стану. Стан – це відображення ω , що присвоюється дійсному числу $\omega(x) \in \mathcal{R}$ для кожної змінної x . Сукупність усіх станів позначається S . Справжнє значення терміна e в стані ω записується у вигляді $\omega[[e]]$ та визначається виконанням звичайних арифметичних операцій.

Визначення семантики ГП наведено в додатку Л. Диференціальна динамічна логіка dL [478, 479, 481, 484] надає методи специфікації та верифікації ГС, записаних як ГП. Визначальними конструкціями диференціальної динамічної логіки є пара модальних $[\alpha]$ та $\langle\alpha\rangle$ для кожної ГП α , яку можна використовувати перед будь-якою dL . Формула $dL \mid\alpha\mid P$ вірна в будь-якому стані, при якому P є істинним після всіх запусків ГП α .

Формула $dL \langle\alpha\rangle P$ є вірною, якщо є запуск ГП α , після якої P є істинним. Інші dL побудовані, як логіка першого порядку звичайної алгебри, що має практичне значення при оцінюванні кількості флюорисціюючих пікселів в КФБСС.

Визначення 4.2. Синтаксис формул диференціальної динамічної логіки описується граматиною [481]:

$$P, Q ::= e = \tilde{e} \mid e \geq \tilde{e} \mid \neg P \mid P \wedge Q \mid P \vee Q \mid P \rightarrow Q \mid \forall x P \mid \exists x P \mid [\alpha] P \mid \langle\alpha\rangle P, \quad (4.4)$$

де $P; Q$ – формули; e, \tilde{e} – терміни; x – змінна; α – ГП.

Біімплікація $P \leftrightarrow Q$ синтаксично визначаються, як взаємна імплікація $(P \rightarrow Q) \wedge (Q \rightarrow P)$. За допомогою операторів $>; \leq; <; \neq$ можна комбінувати та висловлювати різні твердження про коректність ГП. Наприклад, dL формули вигляду $P \rightarrow [\alpha] Q$ стверджує: якщо P істинно, то всі ітерації α задовольняють Q . Отже, $P \rightarrow [\alpha] Q$ є істинним в усіх станах, коли формула Q дійсно відповідає усім запускам ГС α . Аналогічно $P \rightarrow \langle\alpha\rangle Q$, якщо P істинне, то існує ітерація α , після якої Q є істинним. Інші властивості коректності поєднують кілька модальностей в одній формулі. Для прикладу, $P \rightarrow [\alpha] \langle\beta\rangle Q$ виражає: якщо P є істинним спочатку, то після усіх поведінок α відбувається ітерація β , що робить Q також істинним. Формула $P \rightarrow ([\alpha] Q \leftrightarrow [\beta] Q)$ виражає умовну еквівалентність: якщо P істинно (спочатку), то всі умови для α задовольняють Q , якщо всі умови для β задовольняють Q .

Визначення ГП (Визначення 4.1) та формули диференціальної динамічної логіки (Визначення 4.2) взаємно індуктивні, їх семантика визначається також взаємною індукцією. Приклад застосування ГП наведено в додатку Л (підпункт Л.2).

4.6. Моделі динамічної логіки кіберфізичних біосенсорних систем

4.6.1. Динамічне логічне моделювання кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

У роботі [91] розроблено метод динамічного логічного моделювання КФБСС на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

Для математичного моделювання динамічної логіки КФБСС використано такі припущення:

11. 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

$$k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \Theta_{fl}, \quad (4.5)$$

де $\Theta_{fl} > 0$ є деяким пороговим значенням зв'язування, при якому відбувається явище флуоресценції, k_{fl} – коефіцієнт пропорційності інтенсивності флуоресценції до кількості контактів між антигенами та антитілами.

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

13. Інформація про кількість біологічних вимірювань значень розраховується на основі вихідного сигналу.

З метою математичного моделювання динамічної логіки КФБСС використано синтаксис, який запропонований А. Платцером для загальної КФС [479] у вигляді мови програмування ГП. У випадку КФБСС перший рівень ГП є динамічною програмою, яка визначається граматикою

$$\begin{aligned} a ::= \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau) \\ &- \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\}, \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t) \& \Phi_t \end{aligned} \quad (4.6)$$

У формулі (4.6) Φ_t є еволюційним доменним обмеженням у вигляді формули логіки першого порядку

$$\begin{aligned} \Phi_t &\stackrel{\text{def}}{=} V^{\min} \leq V_{i,j}(t) \leq V^{\max} \\ &\wedge F^{\min} \leq F_{i,j}(t) \leq F^{\max} \wedge t > 0, \end{aligned} \quad (4.7)$$

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 станів в якому не відбувається явище флуоресценції.

У синтаксисі логіки першого порядку використовується співвідношення задоволення $s| = L$ для формули логіки першого порядку L та стану s .

Використовуючи дане співвідношення визначаються для конкретних біопікселів (i, j) стани s_{fl} і s_{nonfl}

$$\begin{aligned} s_{fl} &= k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \Theta_{fl}, \\ s_{nonfl} &= k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) < \Theta_{fl}. \end{aligned} \quad (4.8)$$

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.

4.6.2. Динамічне логічне моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

У роботах [45, 95] розроблено метод динамічного логічного моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

Для математичного моделювання динамічної логіки КФБСС використано такі припущення.

У результаті зв'язування антигенів з антитілами в пікселі відбувається явище флуоресценції. Припускається, що інтенсивність флуоресценції пропорційна кількості контактів між антигенами та антитілами, тобто $k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n)$. Також припускається, що піксель (i, j, k) знаходиться у стані флуоресценції, якщо

$$k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n) \geq \Theta_{fl}, \quad (4.9)$$

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

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

Інформація про кількість біологічних вимірювань значень розрахована на основі вихідного сигналу.

Для математичного моделювання динамічної логіки КФБСС використовується синтаксис, запропонований А. Платцером для загальної КФС [479] у вигляді мови програмування ГП. У випадку КФБСС перший рівень ГП є динамічною програмою, яка визначається граматиною

$$\begin{aligned} a ::= \frac{dV_{i,j,k}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j,k}(t - \tau) - \delta_v V_{i,j,k}(t - \tau)) V_{i,j,k}(t) + \hat{S} \{ V_{i,j,k} \}, \\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j,k}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j,k}(t)) F_{i,j,k}(t) \& \Phi_t \end{aligned} \quad (4.10)$$

У формулі (4.10) Φ_t є еволюційним доменним обмеженням у вигляді формули логіки першого порядку

$$\begin{aligned} \Phi_t &\stackrel{\text{def}}{=} V^{\min} \leq V_{i,j,k}(n) \leq V^{\max} \\ &\wedge F^{\min} \leq F_{i,j,k}(n) \leq F^{\max} \wedge i, j, k = \overline{-N, N} \wedge t > 0, \\ &i + j + k = 0 \end{aligned} \quad (4.11)$$

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

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

$$k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n) \geq \Theta_{fl}, \quad (4.12)$$

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

Використавши в синтаксисі логіки першого порядку співвідношення задоволення $s \mid = L$ для формули логіки першого порядку L та стану s , можна визначити для конкретних пікселів (i, j, k) ; $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ стани s_{fl} і s_{nonfl} :

$$\begin{aligned} s_{fl} \mid &= k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n) \geq \Theta_{fl}, \\ s_{nonfl} \mid &= k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n) < \Theta_{fl}. \end{aligned} \quad (4.13)$$

Дискретні зміни відбуваються в комп'ютерних програмах, коли вони набувають нові значення для змінних. Така ситуація відбувається у випадку виникнення явища флуоресценції в пікселі (i, j, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$. У стані флуоресценції змінній $s_{fl,i,j,k}$ присвоюється значення 1. Це призводить до дискретної, стрибкоподібної зміни, оскільки значення $s_{fl,i,j,k}$ змінюється миттєво.

Аналогічно до співвідношень для динамічного логічного моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням в Додатку М наведено відповідні формули для динамічного логічного моделювання КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням різницевих рівнянь із запізненням

4.7. Експериментальні дослідження математичних моделей динамічної логіки в кіберфізичних системах

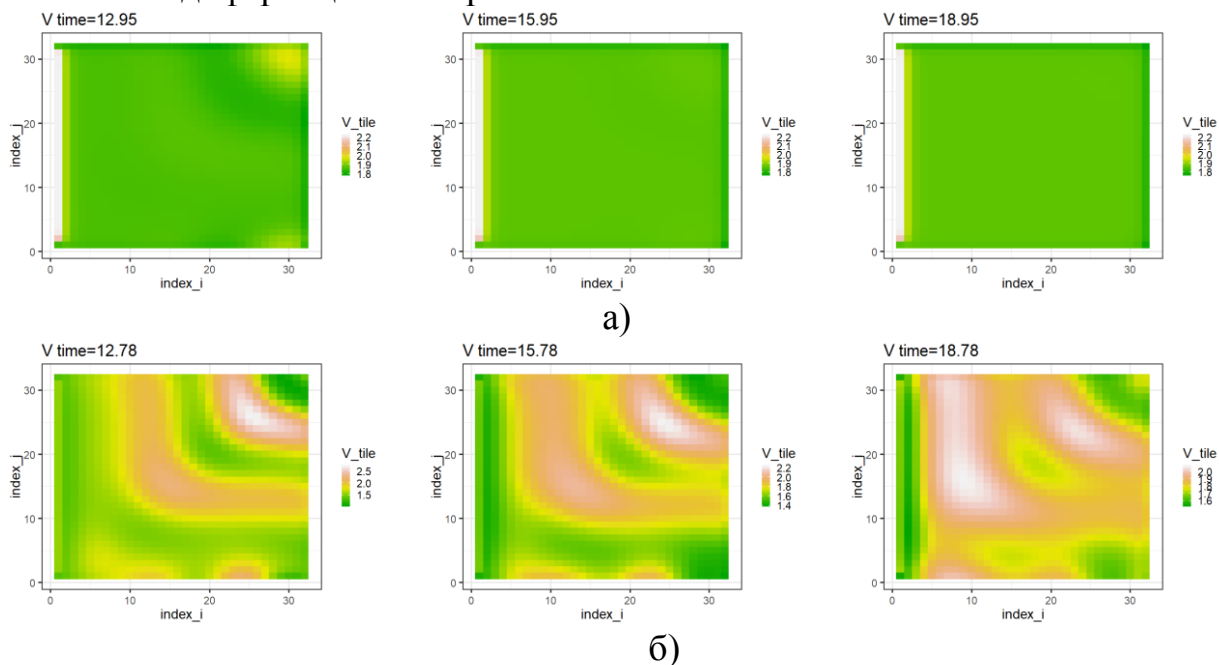
4.7.1. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

У роботі [91] наведено результати чисельних експериментів на основі комп'ютерного моделювання КФБСС на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням, які проводилися із врахуванням цілого натурального числа N , яке характеризує кількість пікселів в прямокутній решітці. Розглянуто модель (2.2) – (2.4) при $N = 4$, $\beta = 2xv^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{\text{МЛІ}}{xv \cdot \text{МКГ}}$, $\mu_f = 1xv^{-1}$, $\eta = \frac{0.8}{\gamma}$, $\delta_v = 0.5 \frac{\text{МЛІ}}{xv \cdot \text{МКГ}}$, $\delta_f = 0.5 \frac{\text{МЛІ}}{xv \cdot \text{МКГ}}$, $n = 0.9$, $D = 0.2$, $\Delta = 0.3$. Комп'ютерне моделювання було реалізовано для різних значень τ .

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (2.2) – (2.4) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ з набором значень параметрів, які представлені вище. Спостерігаються якісні зміни поведінки біопікселів та моделі КФБСС в цілому.

На рисунках 4.3, 4.4, у додатку Н (рис. Н.1 та Н.2) наведено результат комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи.

Дані зображення є першим етапом дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.



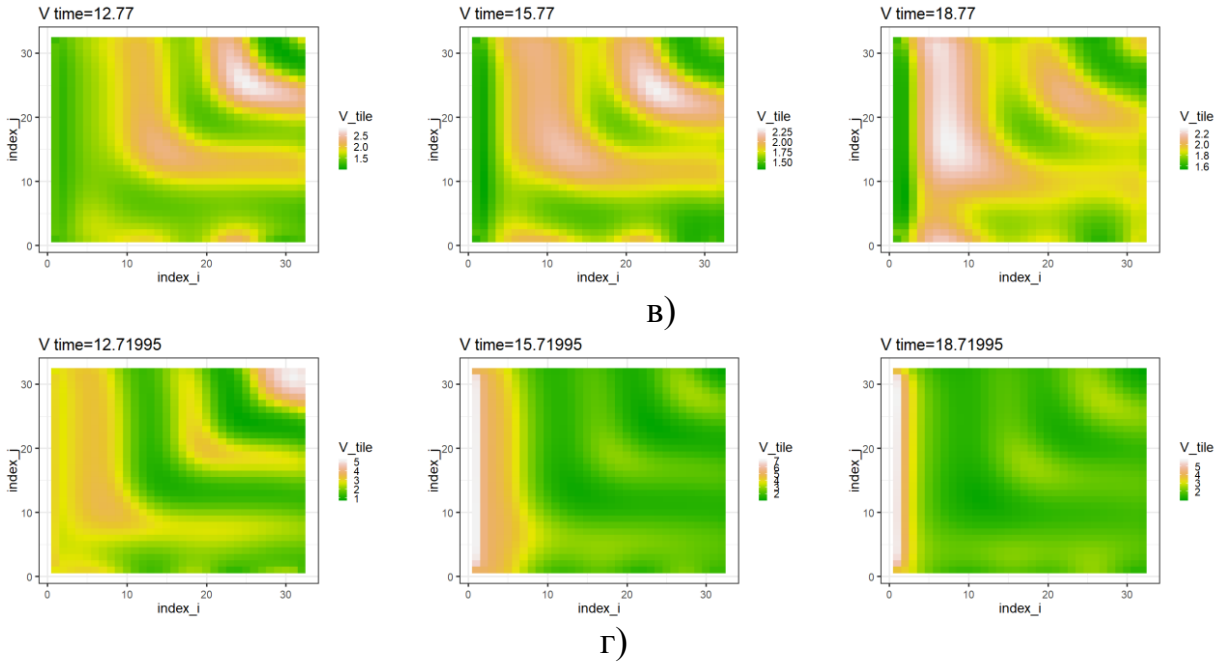
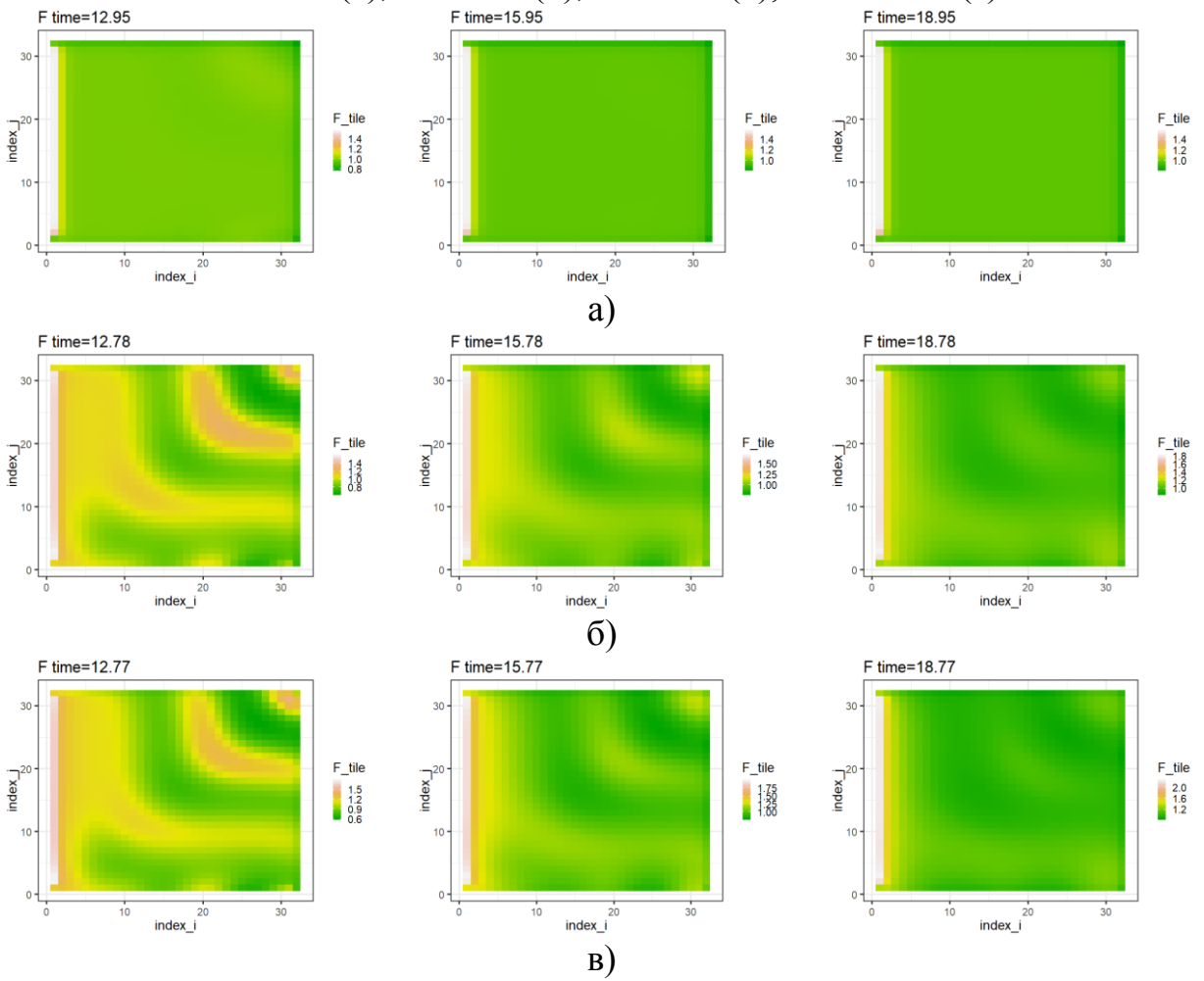


Рис. 4.3. Решітчасті зображення антигенів в пікселях системи (2.2) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)



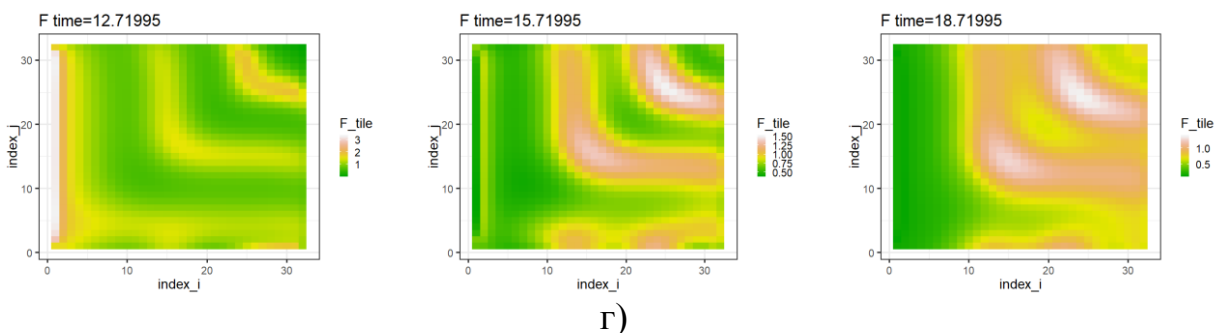
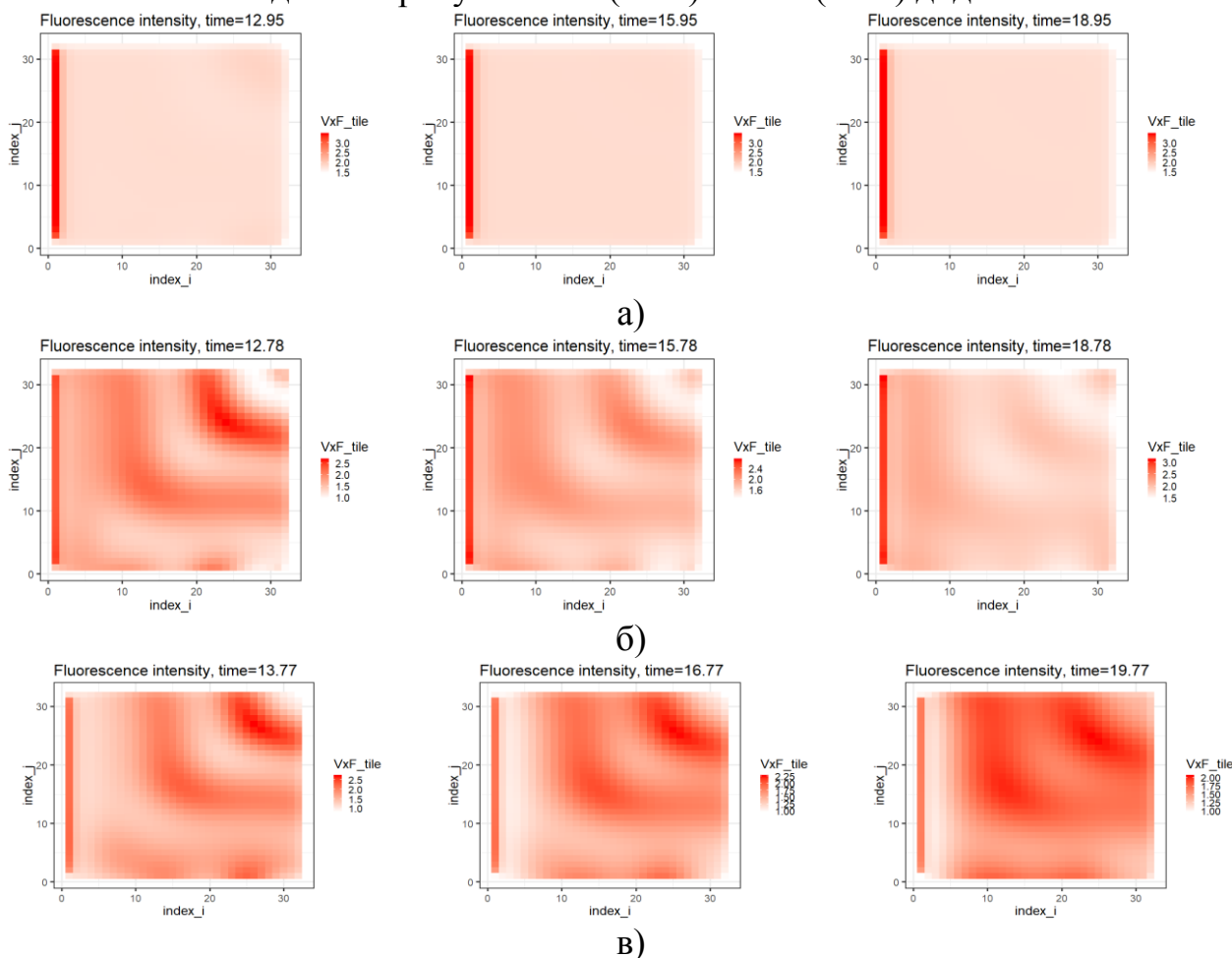
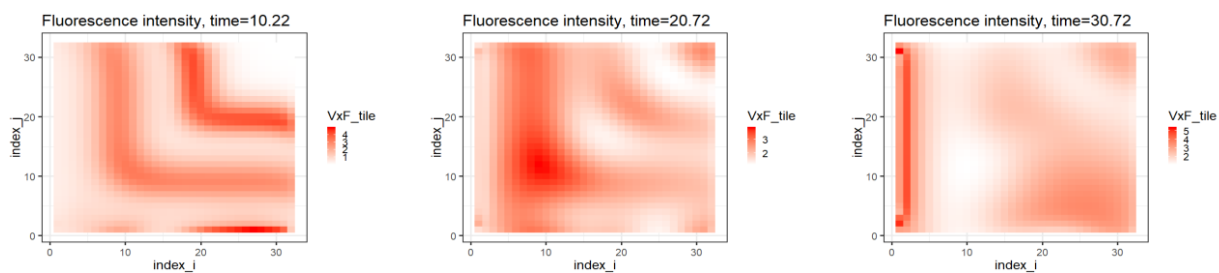


Рис. 4.4. Решітчасті зображення антитіл в пікселях системи (2.2) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

На рисунках 4.3 (а) та 4.4 (а) наведено результати чисельного моделювання решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях системи (2.2) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.22$ спостерігається менш виражена (рис. 4.3 (б) та рис. 4.4 (б)), а при $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ більш виражена біжуча хвиля антитіл, яка представлена на рисунках 4.3 (в, г) та 4.4 (в, г).

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС використано решітчасті графіки на яких для кожного пікселя представлено ймовірність контакту антигенів з антитілами, як $V_{i,j} \times F_{i,j}$ при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.287$. Їх наведено на рисунках 4.5 (а – г) та Н.3 (а – г) додатка Н.

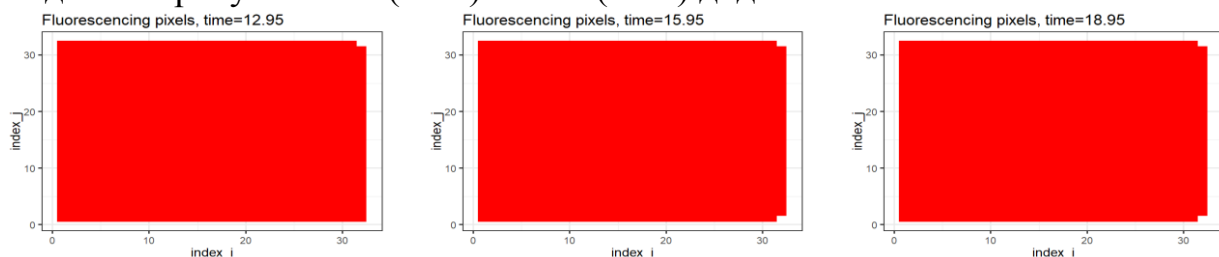




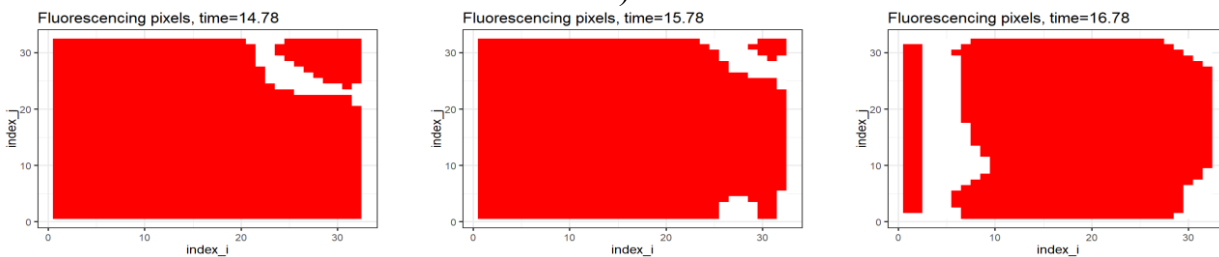
Г)

Рис. 4.5. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.2) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

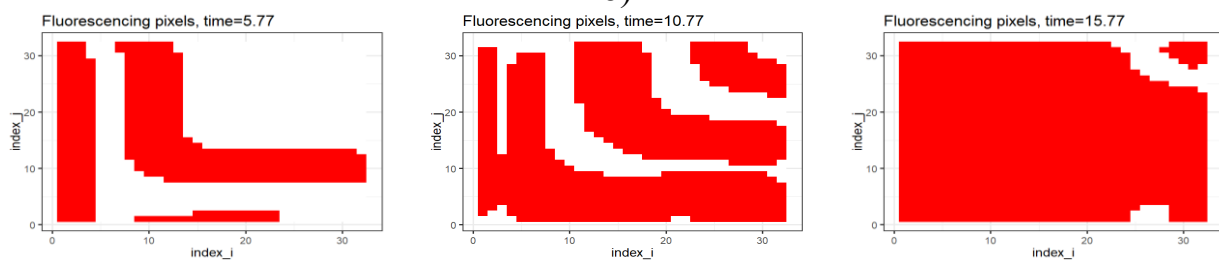
Графіки флуоресціюючих пікселів [97] на основі виконання умови (4.8) наведено на рисунках 4.6 (а – г) та В.4 (а – г) додатка Н.



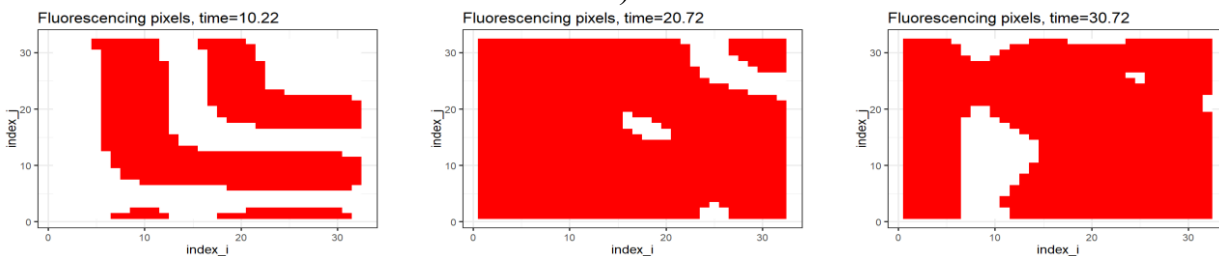
а)



б)



в)



г)

Рис. 4.6. Зображення флуоресценції системи (2.2) як результат чисельного моделювання при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

На рисунку 4.6 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.2) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.22$

спостерігається менш виражена (рис. 4.4 (б)), а при $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ – більш виражена біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка наведена на рисунку 4.6 (в, г).

На рисунку 4.6 (в) наведено результат чисельного моделювання системи (2.2) при $\tau = 0.23$, який відповідає наближенню до граничного циклу (спостерігається біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів). У випадку $\tau = 0.2865$ спостерігається хаотична поведінка, яка починається з хвилеподібних змін у флуоресціюючих пікселях (рис. 4.6 (г)) та швидко переходить до хаотичних змін. На рисунку 4.6 (г) наведено результат чисельного моделювання системи (2.2), при якому спостерігається хаотична хвиля флуоресціюючих пікселів.

Для контролю та керування процесом вимірювання у КФБСС надзвичайно велике значення має результат комп'ютерного моделювання електричного сигналу з перетворювача (рис. 4.7 (а–г)), який характеризує число флуоресціюючих пікселів при значеннях $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$.

Аналізуючи вигляд електричного сигналу на рисунку 4.7, бачимо, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка пікселів й усієї КФБСС.

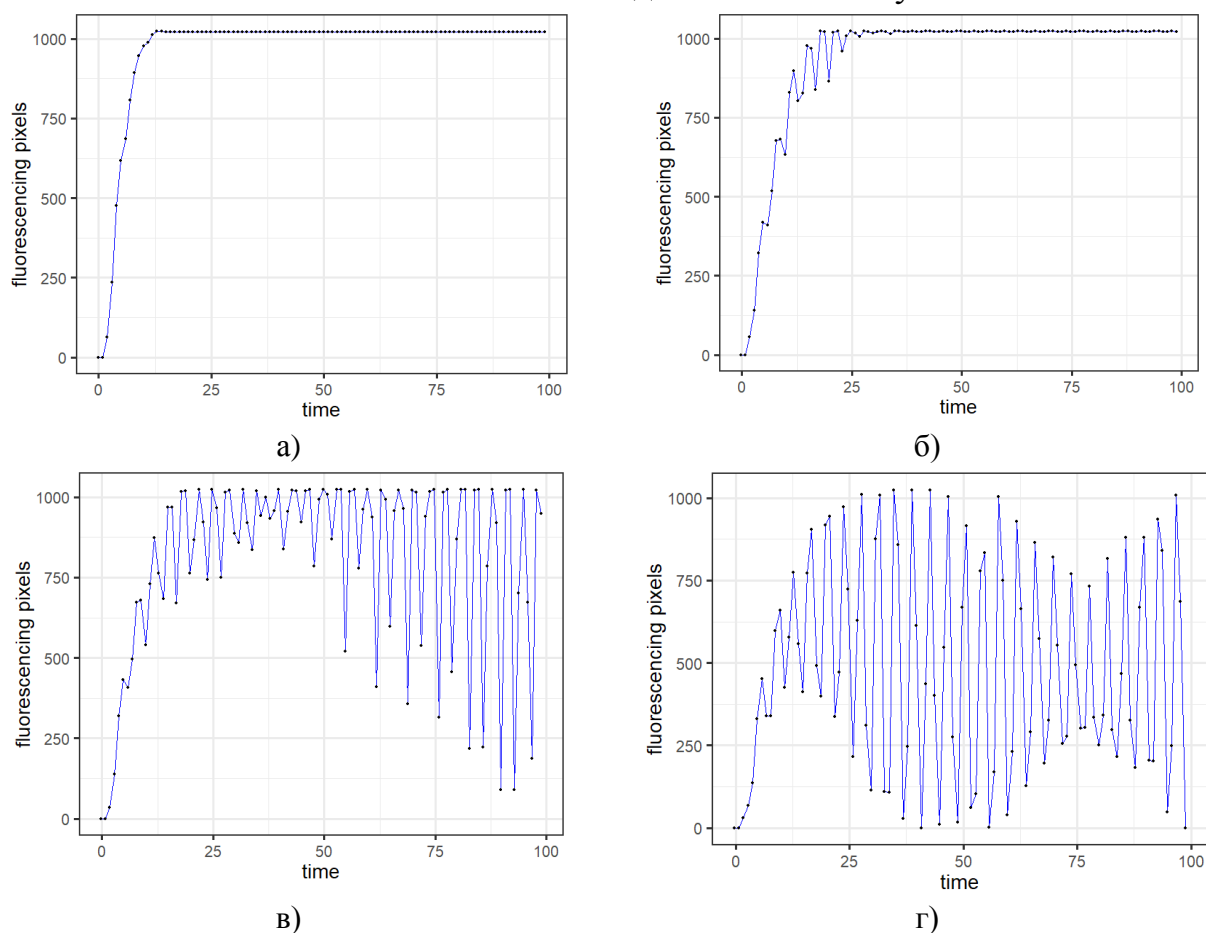


Рис. 4.7. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує число флуоресціюючих пікселів при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

На рисунку 4.7 (а) спостерігається стійкий стан при $\tau = 0.05$. На рисунку 4.7 (б) ($\tau = 0.22$) виникає, а на рисунку 4.7 (в, г) ($\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$) добре

видно біжучу хвилю нефлуоресціюючих пікселів. Порогове значення для флуоресценції при цьому становить $\Theta_f = 1,5$.

Розглянута КФБСС представлена у вигляді двовимірного масиву біопікселів. Для врахування неперервної динаміки імунологічної відповіді кожний біопіксель розглянуто в якості КФС.

Як показали результати чисельного аналізу, флуоресціюючі стани в біопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки.

4.7.2. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

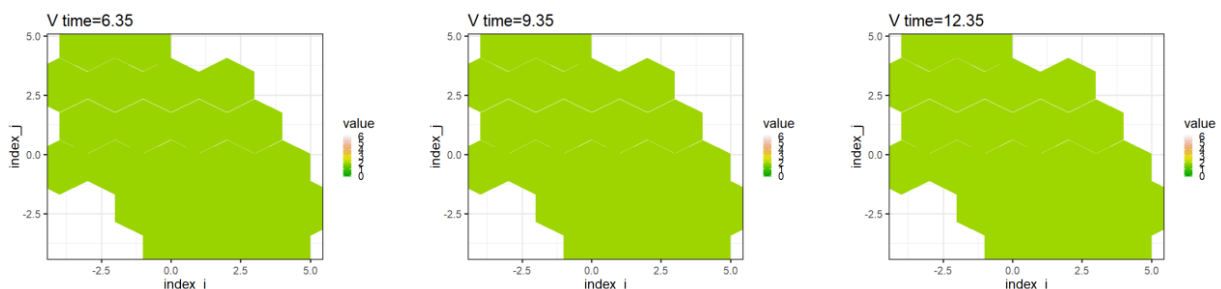
У роботах [45, 95] наведено результати чисельних експериментів на основі комп'ютерного моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням, які проведено з врахуванням цілого натурального числа N , яке характеризує кількість пікселів в гексагональній решітці. Розглянуто модель (2.11), (2.12) при

$$N = 4, \quad \beta = 2xv^{-1}, \quad \gamma = 2 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}, \quad \mu_f = 1xv^{-1}, \quad \eta = \frac{0.8}{\gamma}, \quad \delta_v = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}},$$

$\delta_f = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}, \quad n = 0.9, \quad D = 0.2, \quad \Delta = 0.3$. Комп'ютерне моделювання реалізовано для різних значень τ .

На рисунках 4.8, 4.9 та П.1, П.2 додатка П представлено перший етап комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи.

На рисунках 4.8 (а) та 4.9 (а) наведено результати чисельного моделювання решітчастих зображень антигенів та антитіл, відповідно в пікселях системи (2.2) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.25$ спостерігається менш виражена (рис. 4.8 (б) та рис. 4.9 (б)), а при $\tau = 0.287$ (в) більш виражена біжуча хвиля антитіл, яка представлена на рисунках 4.8 (в) та 4.9 (в).



а)

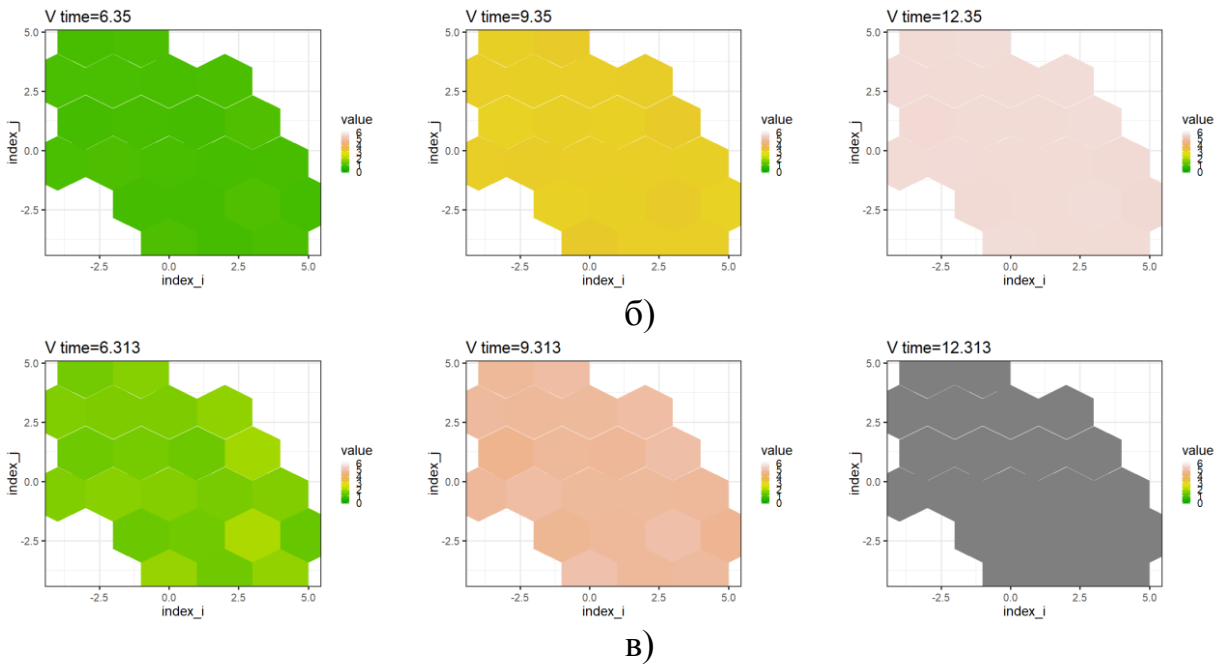


Рис. 4.8. Решітчасті зображення антигенів в пікселях системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

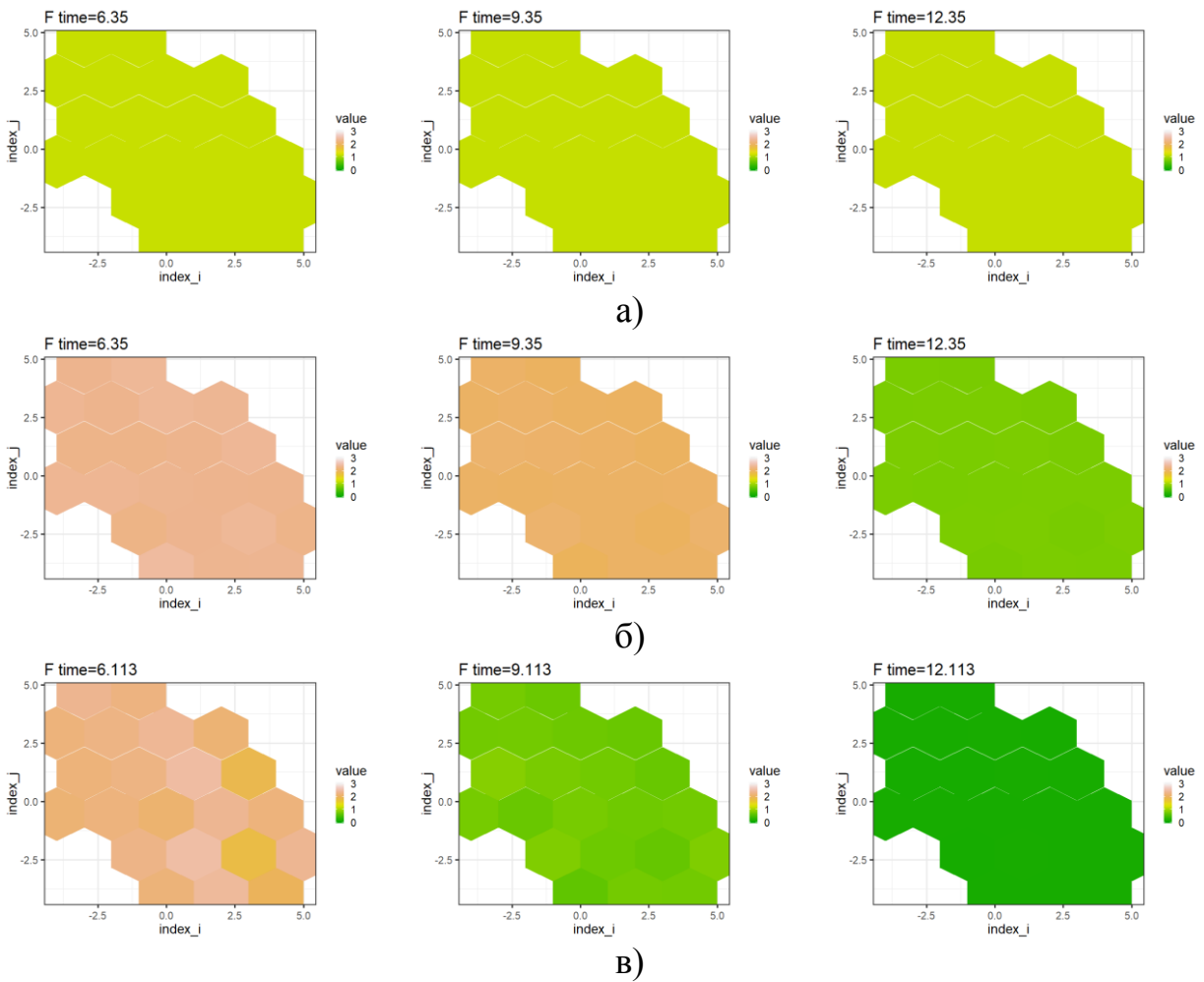


Рис. 4.9. Решітчасті зображення антитіл в пікселях системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

На рисунках 4.10 (а – в) та П.3 (а – в) додатка П наведені результати комп'ютерного моделювання КФБСС у вигляді решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів з антитілами.

На рисунку 4.10 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.2) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.25$ спостерігається менш виражені (рис. 4.10 (б)), а при $\tau = 0.287$ більш виражені хвилеподібні зміни на зображеннях ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.11), що представлено на рисунку 4.10 (в).

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (М.9), які наведені на рисунках 4.11 (а – в) та П.4 (а – в) додатка П.

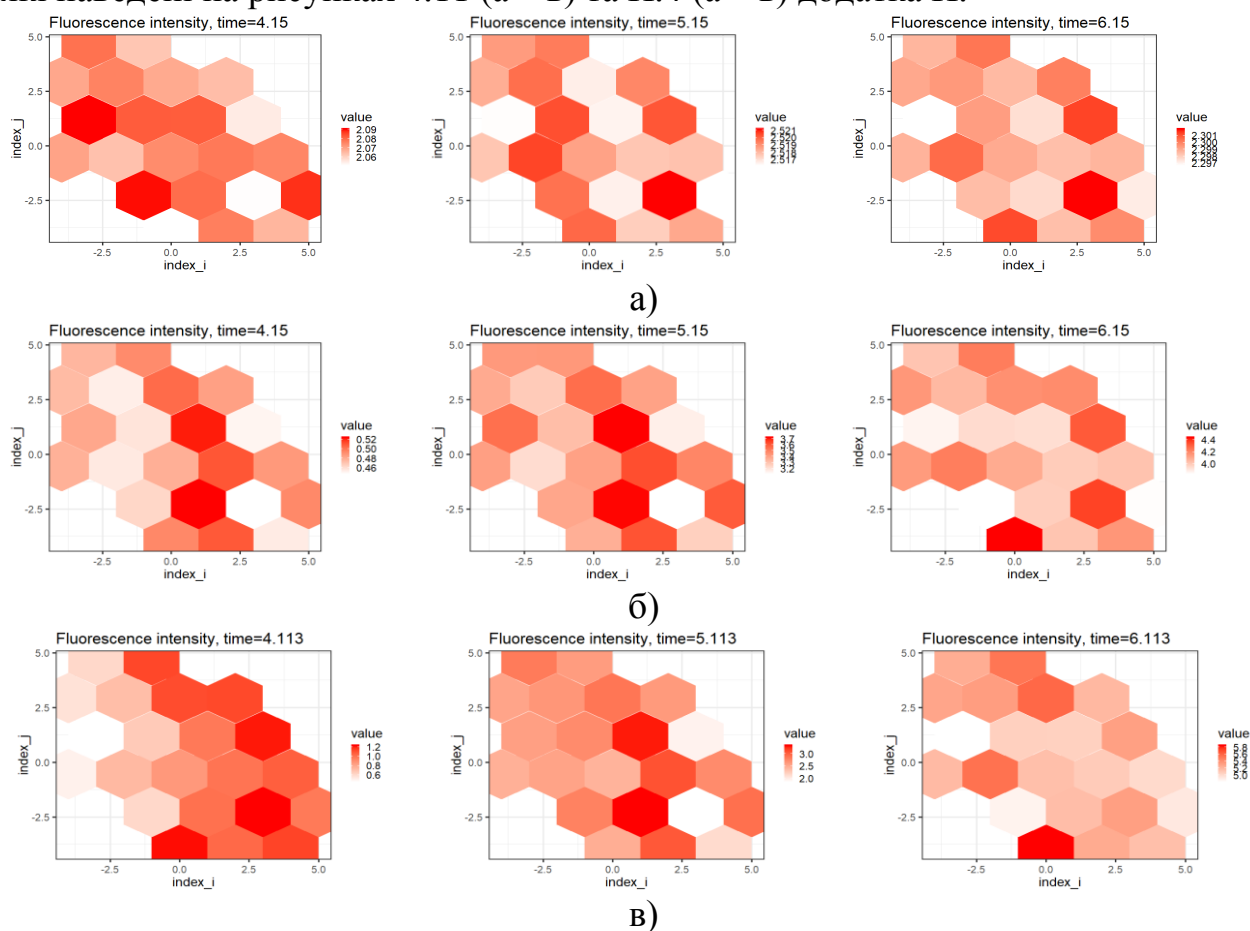
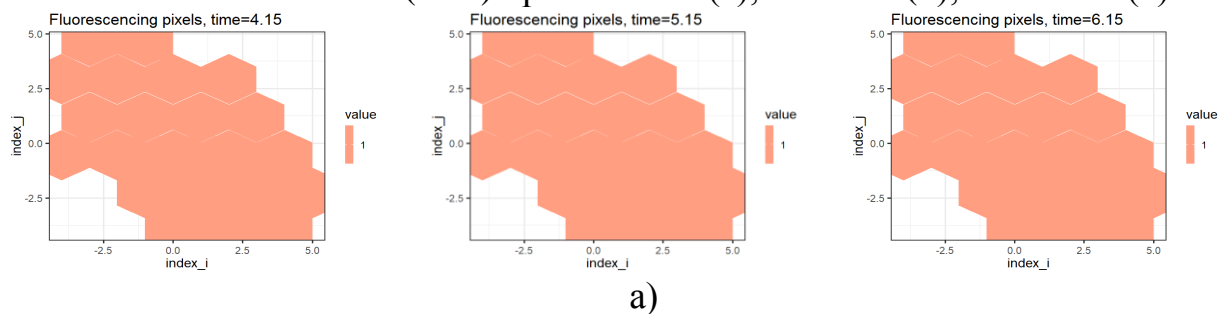


Рис. 4.10. Решітчасті зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)



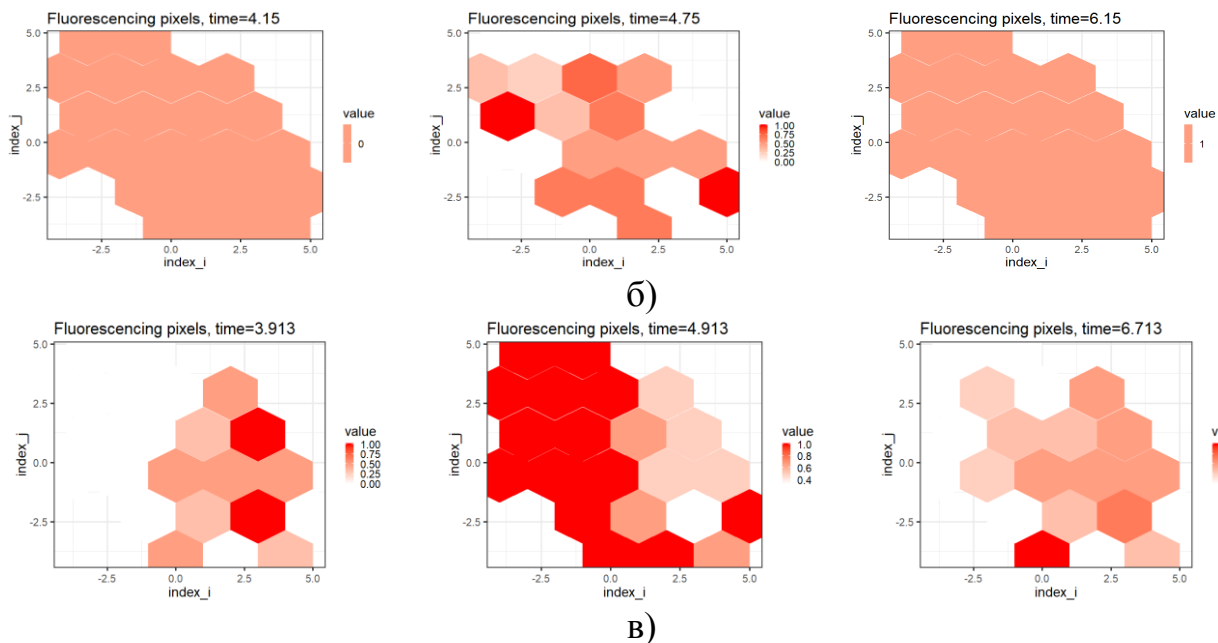


Рис. 4.11. Зображення флуоресціюючих пікселів системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

В якості прикладу завершального етапу комп'ютерного моделювання КФБСС отримано електричний сигнал з перетворювача (рис. 4.12 (а – в)).

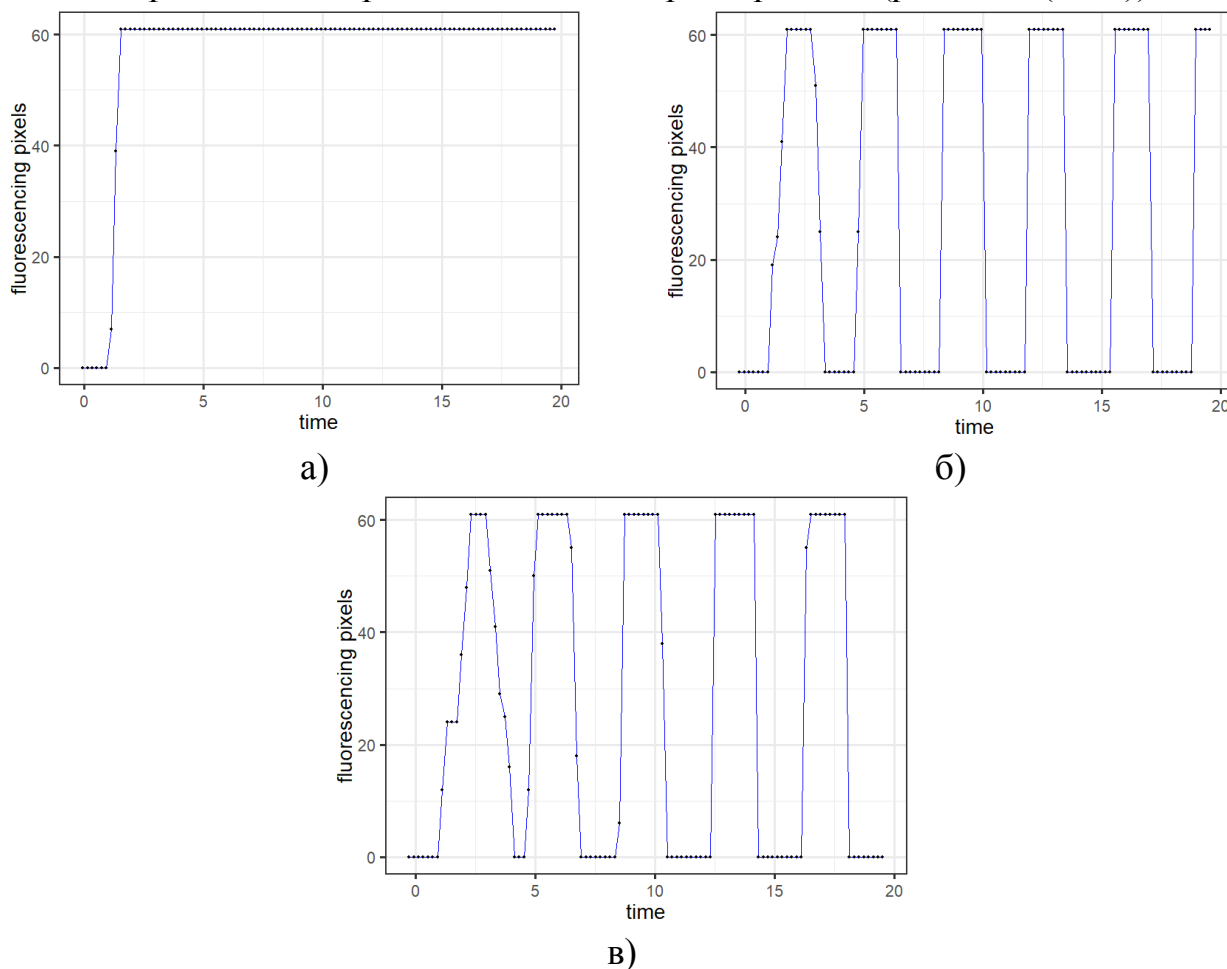


Рис. 4.12. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

Електричний сигнал з перетворювача (рис. 4.12 (а – в)) характеризує число флуоресціюючих пікселів в залежності від різного значення запізнення в часі τ . Для чисельного моделювання КФБСС було використано порогове значення для флуоресценції $\Theta_f = 1,5$.

Даний етап комп'ютерного моделювання є надзвичайно важливим при розробці КФС та дослідженні математичних моделей динамічної логіки КФБСС з можливістю отримання результатів чисельного моделювання у вигляді електричного сигналу з перетворювача для оцінювання динамічних процесів при вимірюванні медико-біологічних параметрів.

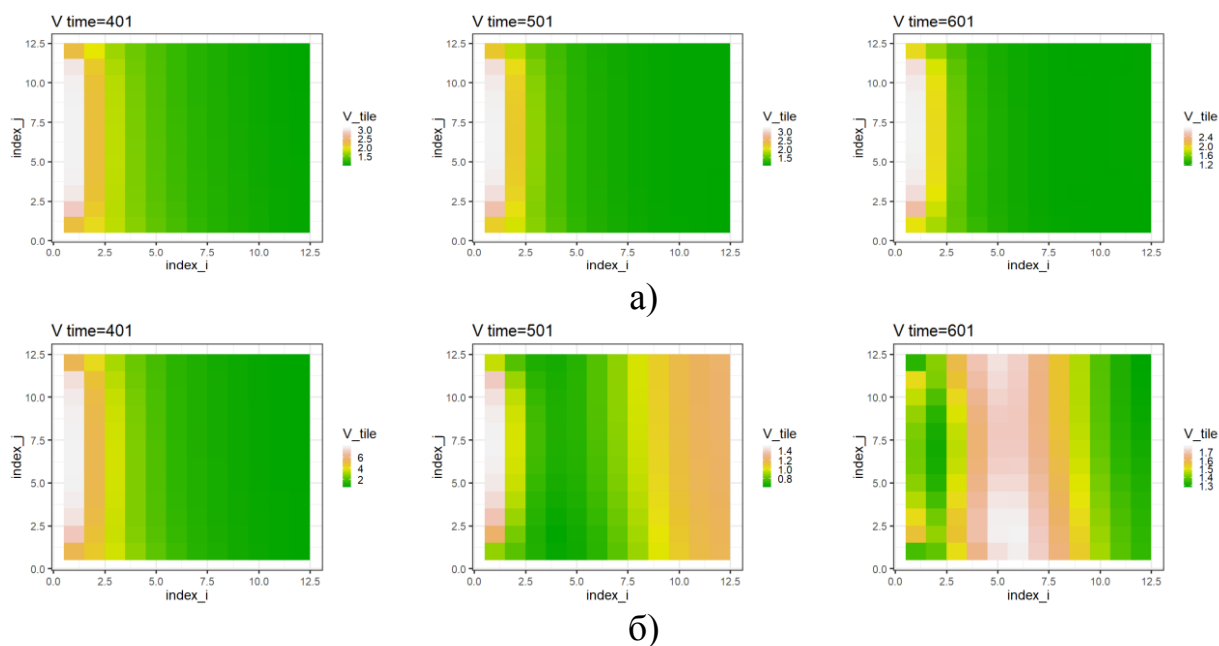
Як показали результати чисельного аналізу, флуоресціюючі стани в біопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки. Аналізуючи отримані результати, зроблено висновок, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка пікселів та КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих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

4.7.3. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням

У роботах [424, 542] проведено дослідження дискретної динаміки КФБСС на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням.

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (2.9) при $r = 8$, $\tau = 12$, $r = 16$ з набором значень параметрів, які представлені вище (рис. 4.13 – 4.17). Спостерігаються якісні зміни поведінки біопікселів та моделі КФБСС в цілому.

На рисунках 4.13, 4.14 та Р.1, Р.2 додатка Р представлено перший етап комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи.



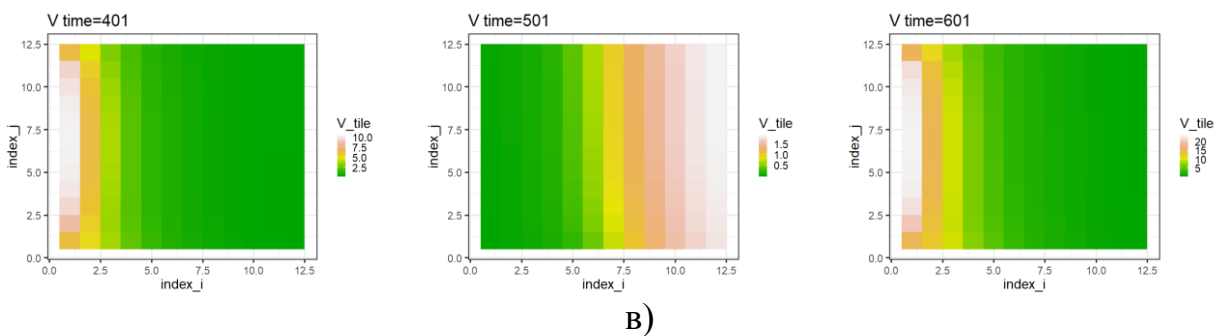


Рис. 4.13. Решітчасті зображення антигенів в пікселях системи (2.9) при $r = 8$ (а), $\tau = 12$ (б), $r = 16$ (в)

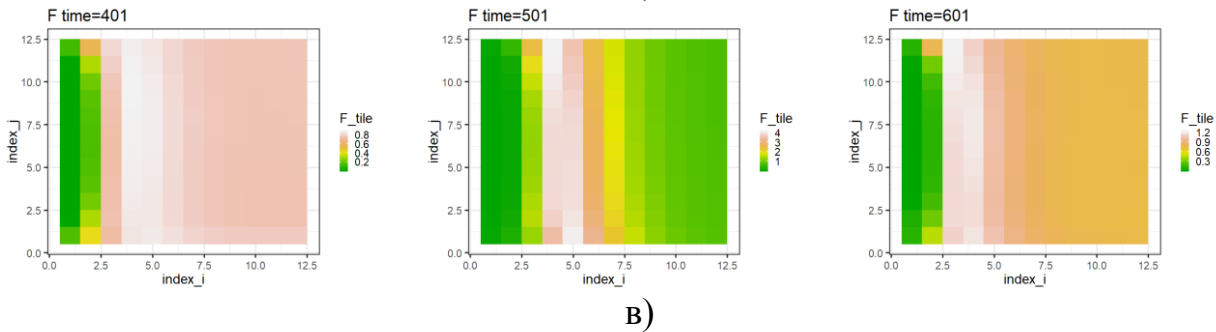
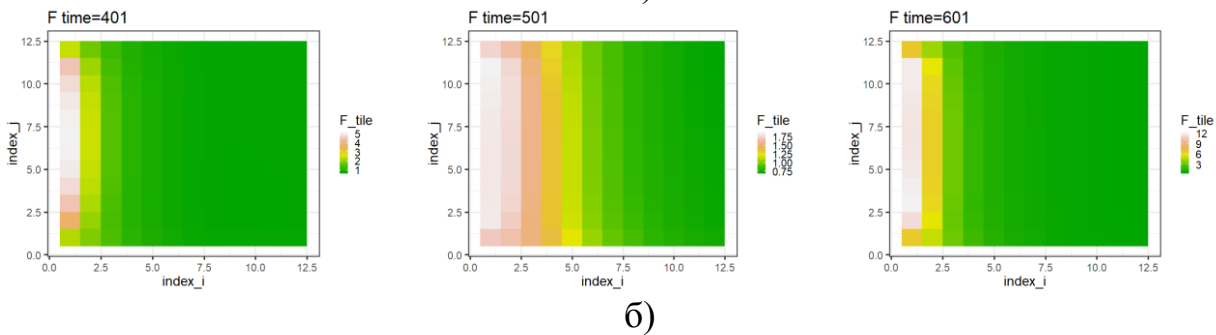
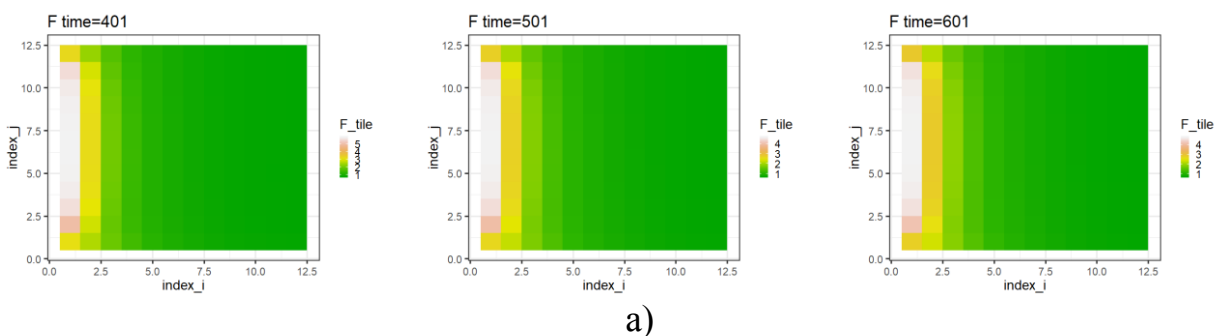


Рис. 4.14. Решітчасті зображення антитіл в пікселях системи (2.9) при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в)

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС використано решітчасті графіки. Спершу побудовано відповідні графіки, на яких для кожного пікселя представлено ймовірність контакту антигенів з антитілами системи (2.9) як $V_{i,j,k} \times F_{i,j,k}$ при $r = 8$, $r = 12$, $r = 16$ на рисунках 4.15 (а – в) та Р.3 (а – в) в додатку Р.

На третьому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів системи (2.9) на основі виконання умови (М.4), які наведені на рисунках 4.16 (а – в) та Р.4 (а – в) в додатку Р.

На рисунках 4.15 (а), Р.3 (а), 4.16 (а) та Р.4 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.9) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.25$ спостерігається менш виражені (рис. 4.15 (б), Р.3 (б), 4.16 (б) та Р.4 (б)), а при $\tau = 0.287$ більш виражені хвилеподібні зміни на зображеннях ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.11), що представлено на рисунках 4.15 (в), Р.3 (в), 4.16 (в) та Р.4 (в).

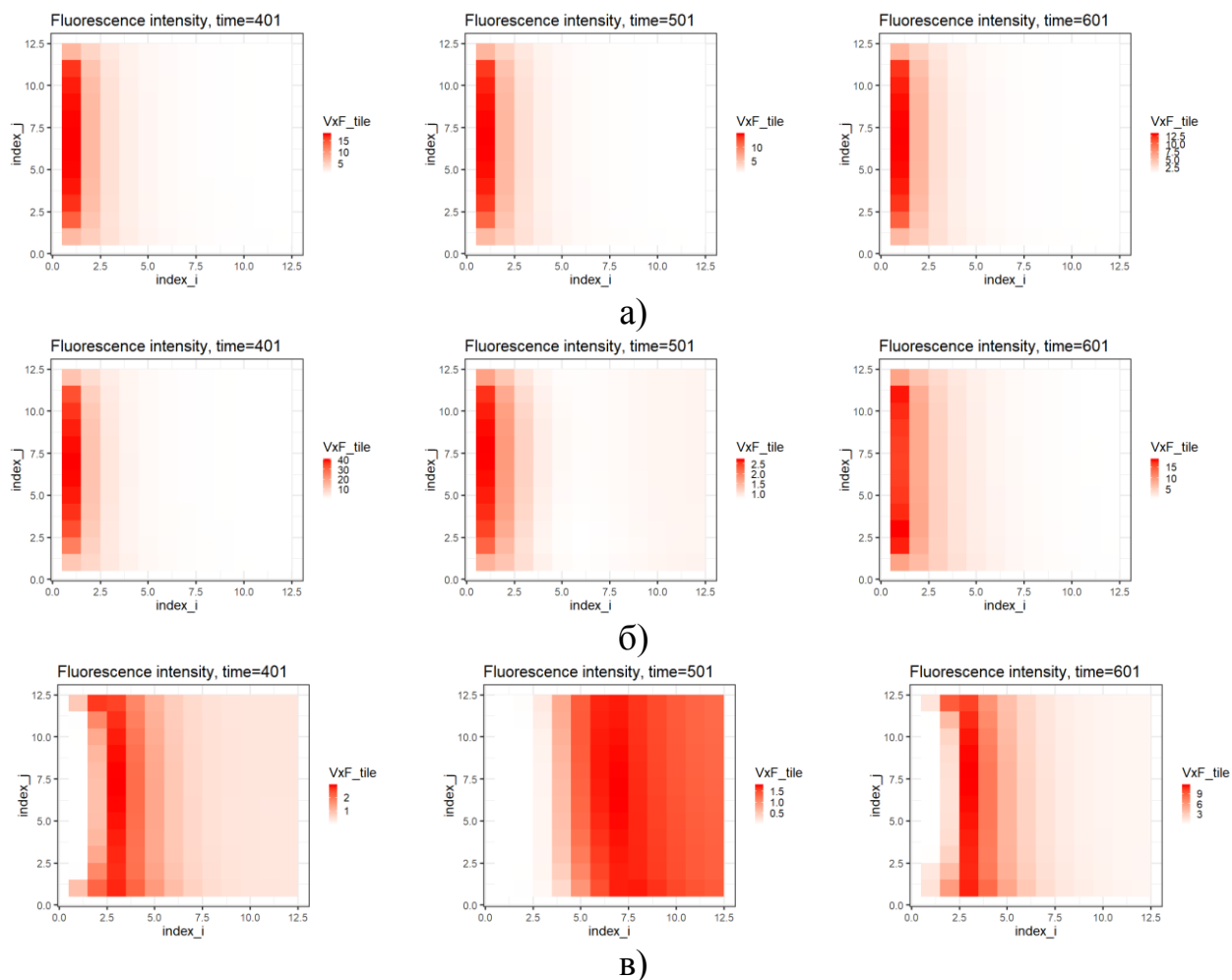
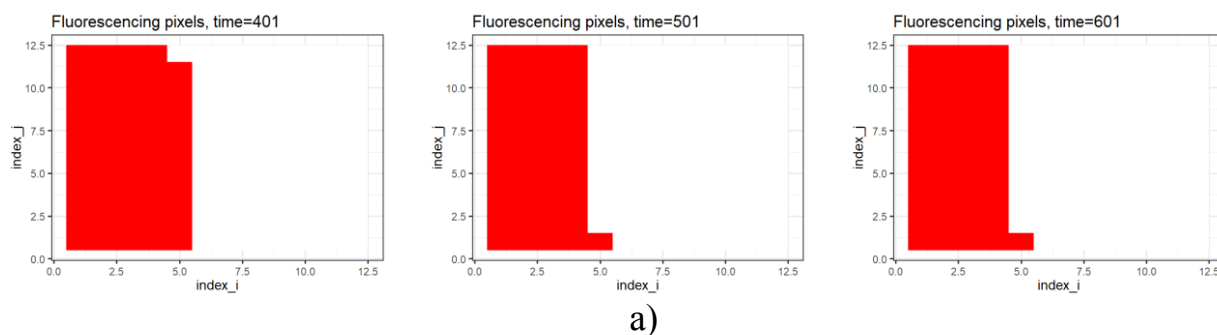


Рис. 4.15. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.9) при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в)



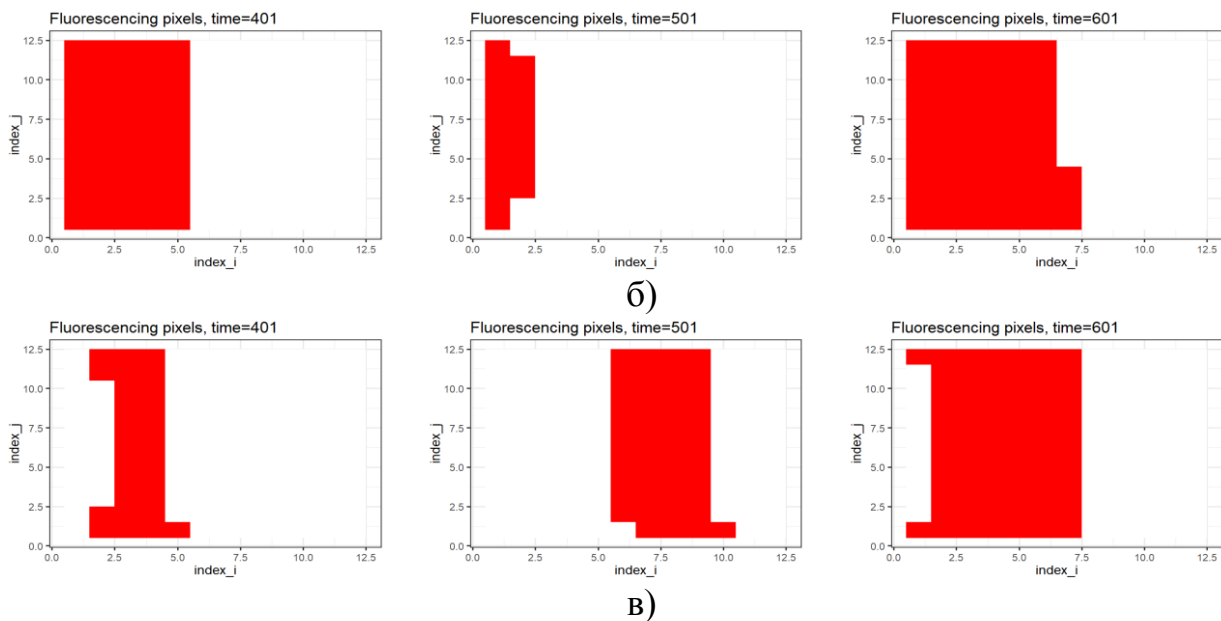


Рис. 4.16. Зображення флуоресценції системи (2.9) як результат чисельного моделювання при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в)

На рисунку 4.16 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.2) при $r = 8$, який відповідає стійкому фокусу. При $r = 12$ спостерігається менш виражена (рис. 4.16 (б)), а при $r = 16$ – більш виражена біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка представлена на рисунку 4.16 (в).

При збільшенні запізнення часу спостерігається біфуркація Хопфа [303] та періодичний граничний цикл (див. рис. 4.16 (в)). На рисунку 4.16 (б) наведено результат чисельного моделювання системи (2.9) при $r = 12$, який відповідає наближенню до граничного циклу (спостерігається біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів). У випадку $r = 16$ спостерігається хаотична поведінка, яка починається з хвилеподібних змін у флуоресціюючих пікселях (рис. 4.16 (в)) та швидко переходить до хаотичних змін. На цьому ж рисунку наведено результат чисельного моделювання системи (2.9), при якому спостерігається хаотична хвиля флуоресціюючих пікселів у випадку $r = 16$.

Для контролю та керування процесом вимірювання у КФБСС надзвичайно велике значення має результат комп'ютерного моделювання електричного сигналу з перетворювача (рис. 4.17 (а – в)), який характеризує число флуоресціюючих пікселів при значеннях $r = 8$, $r = 12$, $r = 16$.

Аналізуючи вигляд електричного сигналу на рисунку 4.17 спостерігається, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка пікселів й усієї КФБСС. На рисунку 4.17 спостерігаємо стійкий стан при $r = 8$. На рисунку 4.17 (б) ($r = 12$) виникає, а на рисунку 4.17 (в) ($r = 16$) добре видно біжучу хвилю нефлуоресціюючих пікселів, що відповідає хаотичній поведінці системи (2.9). Порогове значення для флуоресценції при цьому становить $\Theta_{fl} = 1,5$.

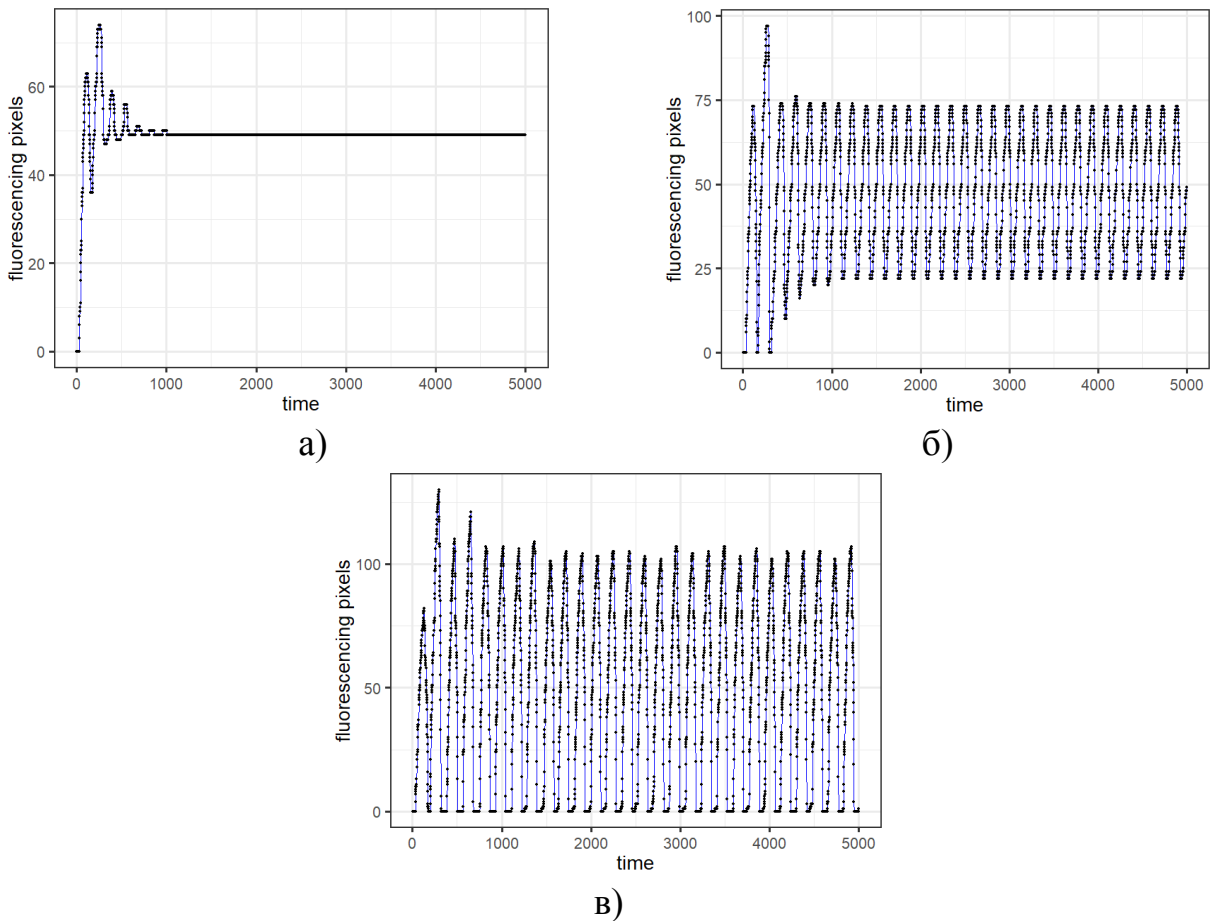


Рис. 4.17. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує число флуоресціюючих пікселів при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в)

Розглянута КФБСС представлена у вигляді двовимірного масиву біопікселів. Як показали результати чисельного аналізу, флуоресціюючі стани в біопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки.

4.7.4. Дослідження динамічної логіки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням

У роботі [424] проведено дослідження дискретної динаміки КФБСС на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням.

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (2.17) при $r = 5$, $r = 17$, $r = 22$ з набором значень параметрів, які представлені вище (рис. 4.18 – 4.22). Спостерігаємо якісні зміни поведінки біопікселів та моделі КФБСС в цілому.

На рисунках 4.18, 4.19 та С.1, С.2 додатка С представлений перший етап комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи.

На рисунках 4.18 (а), С.1 (а), 4.19 (а) та С.2 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.17) при $r = 5$, який відповідає стійкому фокусу. При $r = 17$ спостерігається менш виражені (рис. 4.18 (б), С.1 (б), 4.19 (б) та С.2 (б)), а при $r = 22$ більш виражені хвилеподібні зміни на

решітчастих зображеннях антигенів та антитіл в пікселях системи (2.17), що представлено на рисунках 4.18 (в), С.1 (в), 4.19 (в) та С.2 (в).

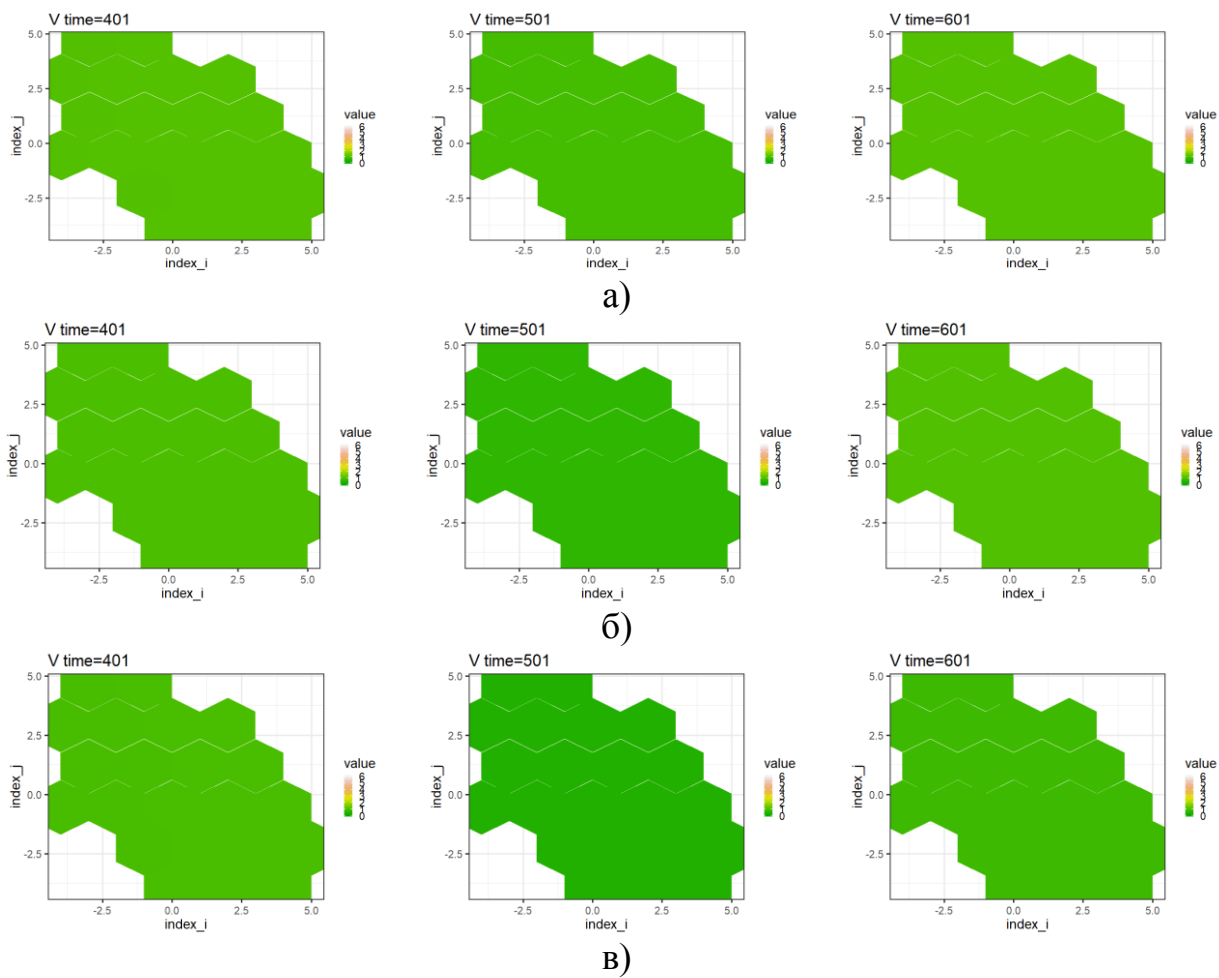
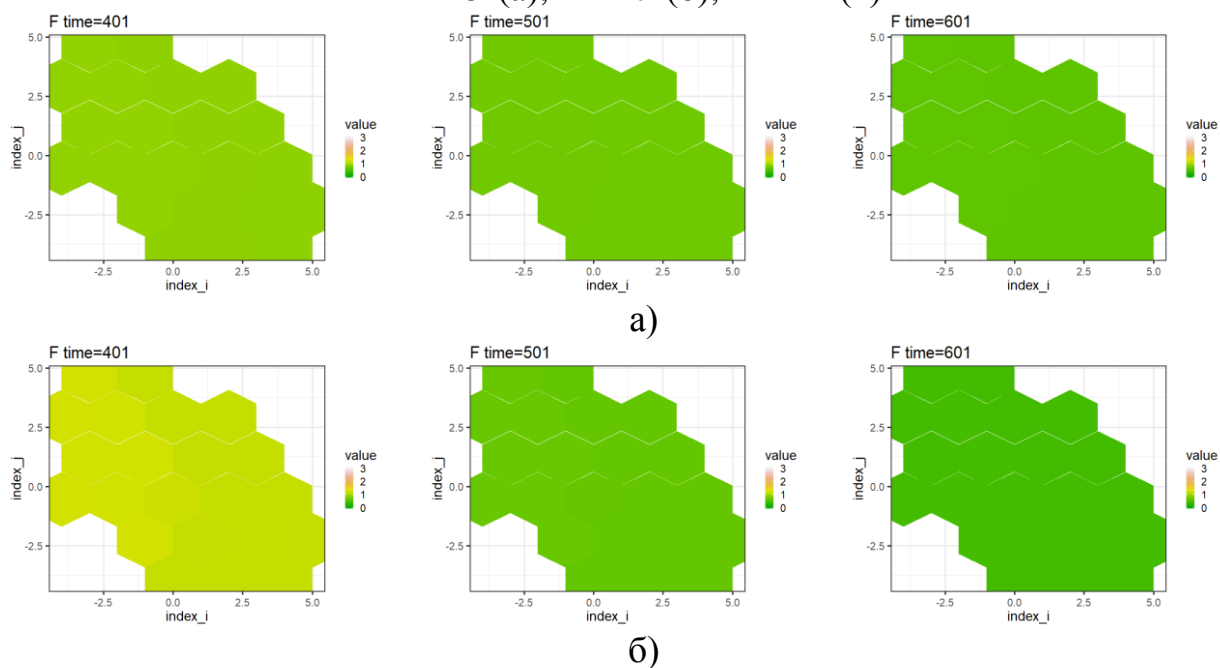


Рис. 4.18. Решітчасті зображення антигенів в пікселях системи (2.17) при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)



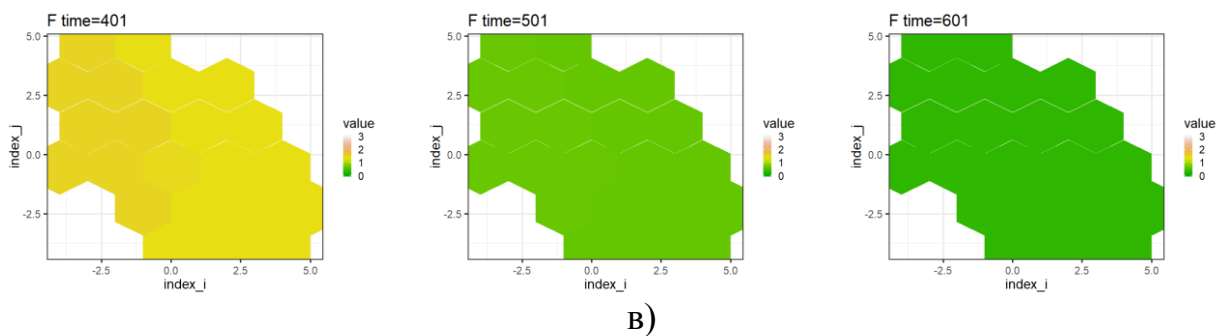


Рис. 4.19. Решітчасті зображення антитіл у пікселях системи (2.17) при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС було використано решітчасті графіки. Спершу побудовано відповідні графіки, на яких для кожного пікселя представлено зображення ймовірності контакту антигенів з антитілами, як $V_{i,j,k} \times F_{i,j,k}$ при $r = 5$, $r = 17$, $r = 22$. Їх представлено на рисунках 4.20 (а – в) та С.3 (а – в) додатка С.

На рисунках 4.20 (а), С.3 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.17) при $r = 5$, який відповідає стійкому фокусу.

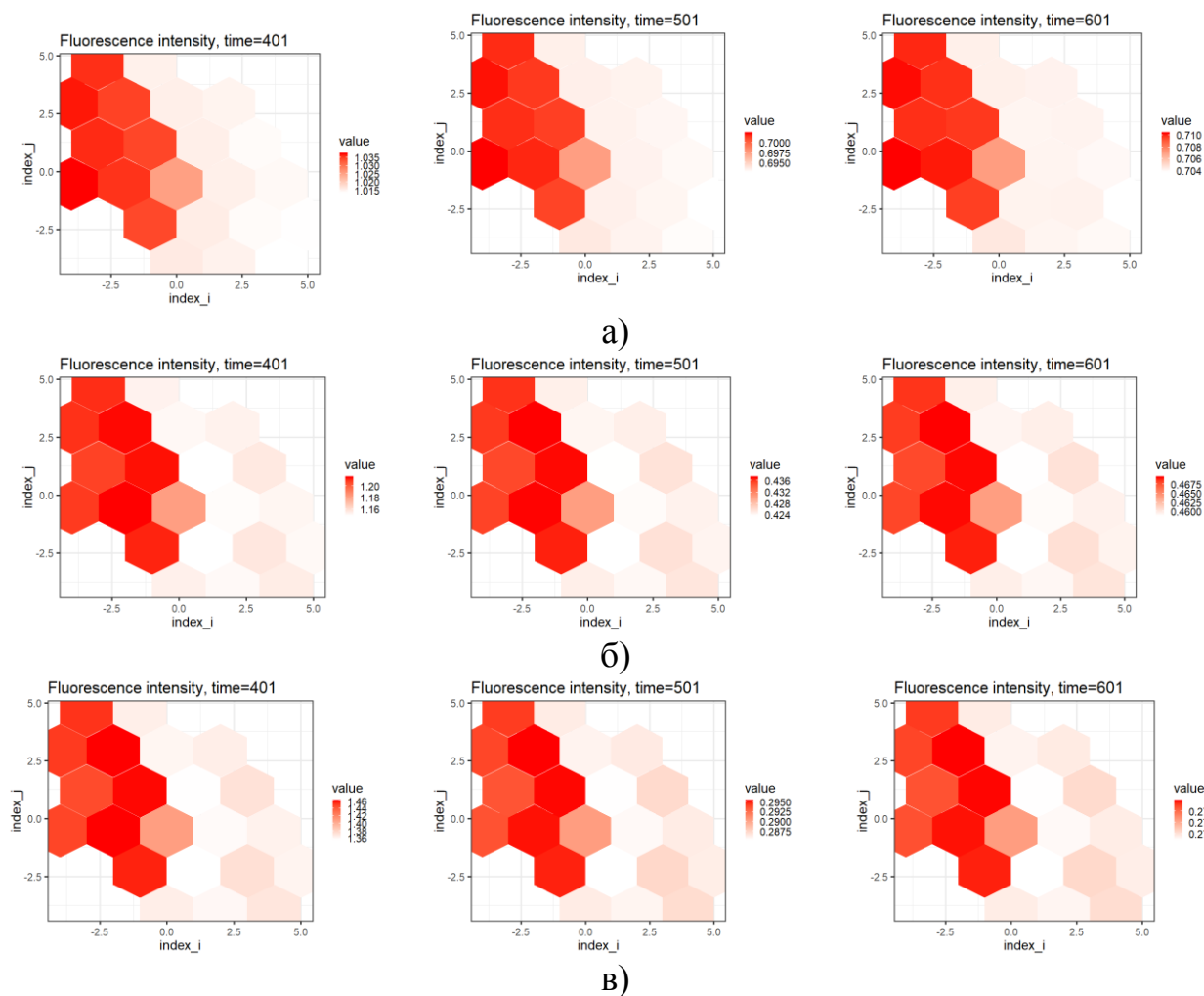


Рис. 4.20. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.9) при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)

При $r=17$ спостерігається менш виражені (рис. 4.20 (б), С.3 (б)), а при $r=22$ більш виражені хвилеподібні зміни на зображеннях ймовірності контакту антигенів з антитілами системи (2.17), що представлено на рисунках 4.20 (в), С.3 (в).

На третьому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (М.8), які наведено на рисунках 4.21 (а – в) та С.4 (а – в) додатка С.

На рисунках 4.21 (а), С.4 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.17) при $r=5$, який відповідає стійкому фокусу. При $r=17$ спостерігається менш виражена (рис. 4.21 (б), С.4 (б)), а при $r=22$ – більш виражена біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів системи (2.17), що представлено на рисунках 4.21 (в), С.4 (в) у додатку С.

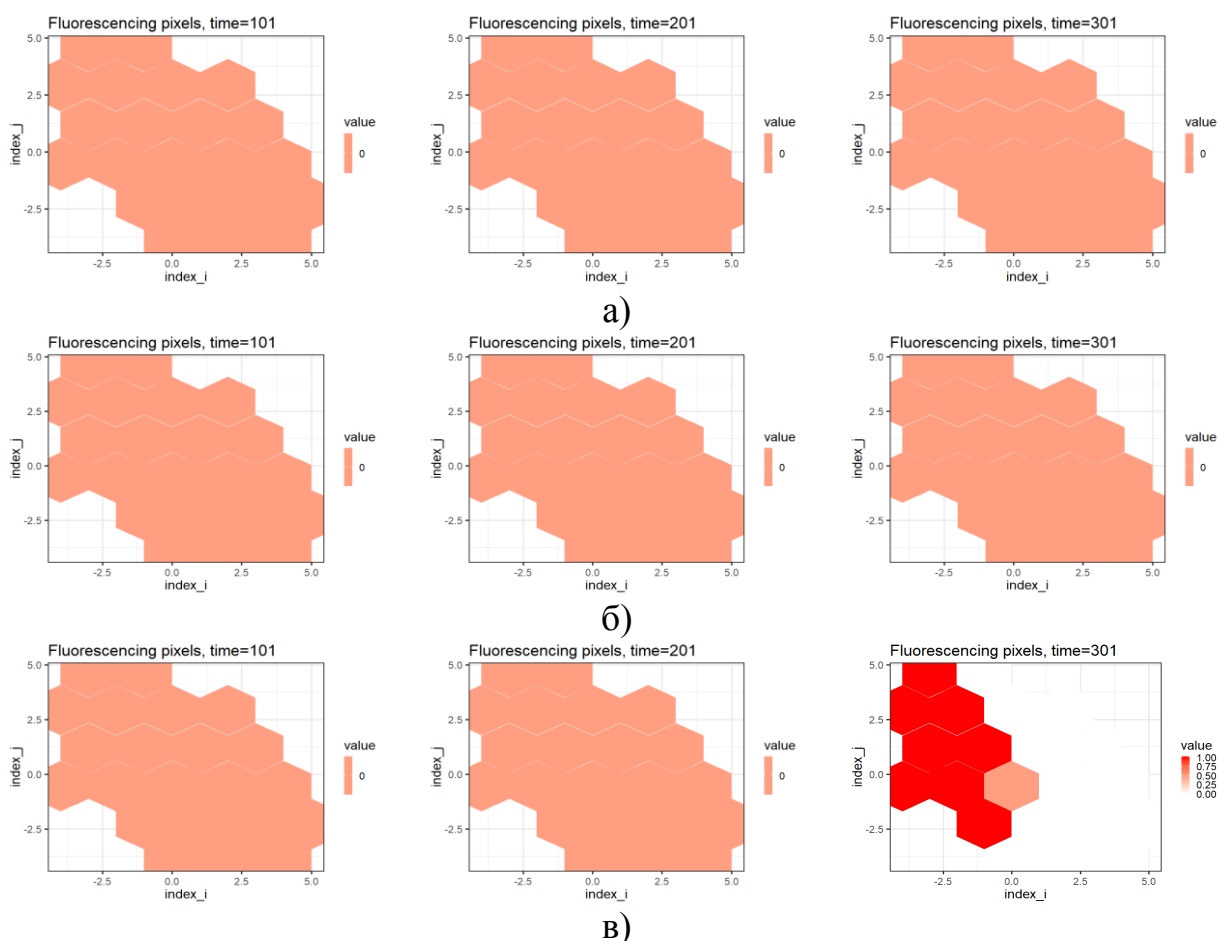


Рис. 4.21. Зображення флуоресценції системи (2.9) як результат чисельного моделювання при $r=5$ (а), $r=17$ (б), $r=22$ (в)

При збільшенні запізнення часу спостерігається біфуркація Хопфа [303]. На рисунку 4.21 (в) наведено результат чисельного моделювання системи (2.9) при $r=17$, який відповідає граничному циклу (спостерігається біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів). У випадку $r=22$ спостерігається хаотична поведінка, яка починається з хвилеподібних змін у флуоресціюючих пікселях (рис. 4.21 (в)) та швидко переходить до хаотичних змін. На рисунку 4.21 (в)

наведено результат чисельного моделювання системи (2.9), при якому спостерігається хаотична хвиля флуоресціюючих пікселів.

Для контролю та керування процесом вимірювання у КФБСС надзвичайно велике значення має результат комп'ютерного моделювання електричного сигналу з перетворювача (рис. 4.22), який характеризує число флуоресціюючих пікселів при значеннях $r = 5$, $r = 17$, $r = 22$.

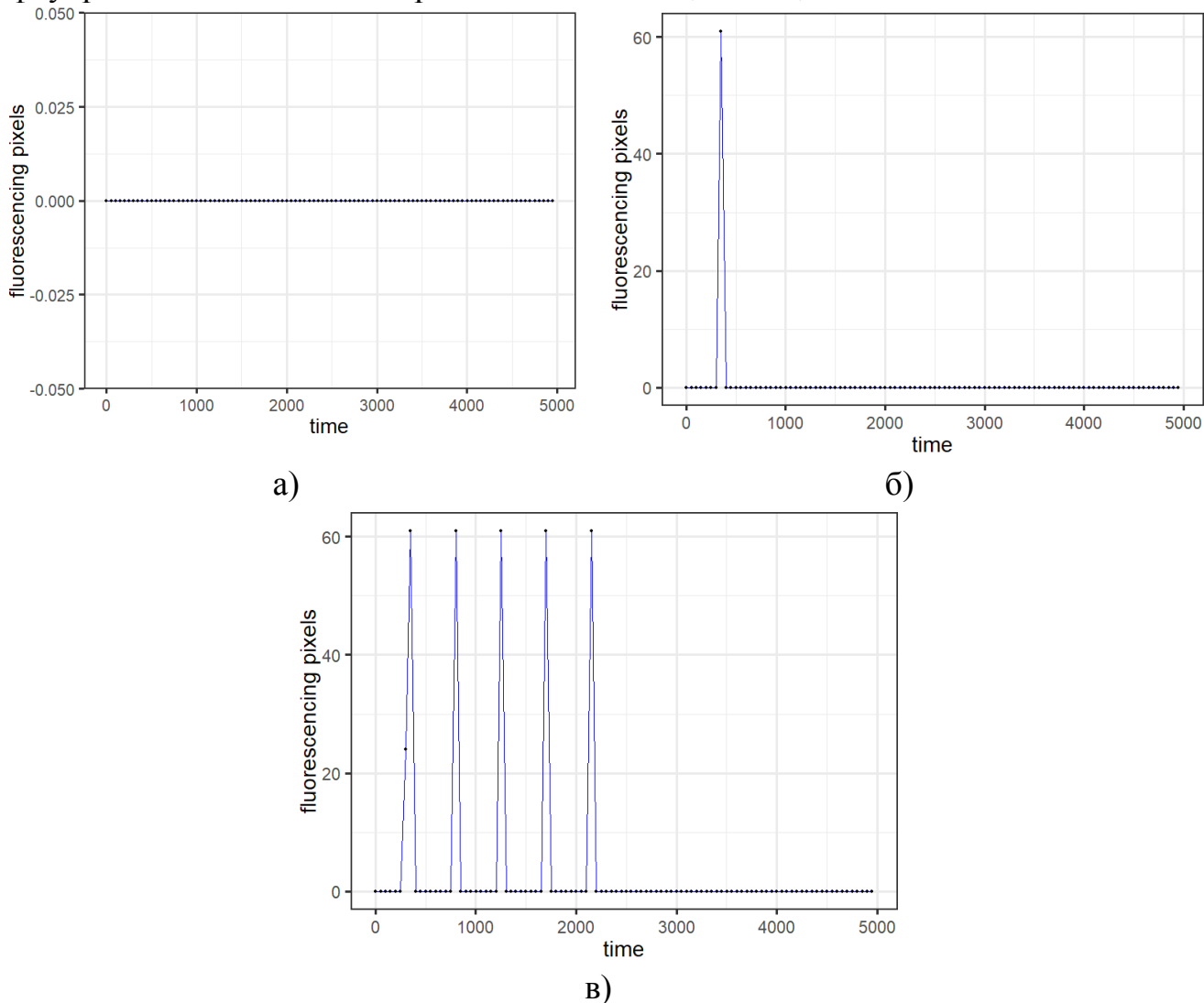


Рис. 4.22. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує число флуоресціюючих пікселів при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)

Аналізуючи вигляд електричного сигналу на рисунку 4.22, можна зробити висновок, що при зміні значення r якісно змінюється поведінка пікселів й усієї КФБСС. На рисунку 4.22 (а) спостерігається стійкий стан при $r = 5$. На рисунку 4.22 (б) ($r = 17$) виникає, а на рисунку 4.22 (в) ($r = 22$) спостерігається біжуча хвиля нефлуоресціюючих пікселів. Порогове значення для флуоресценції при цьому становить $\Theta_{fl} = 1,5$.

Розробляючи динамічну логіку КФБСС на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням використано двовимірний масив біопікселів. Як показали результати чисельного аналізу, флуоресціюючі стани в біопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки.

4.8. Порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних рівнянь

Проводячи порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання досліджуваних математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних рівнянь, згідно роботи [427] у вигляді фазових діаграм популяцій антигенів, щодо антитіл (рис. 3.15 (а), 3.17 (а)), решітчастих зображень антигенів (рис. 4.3 (а), 4.8 (а)), антитіл (рис. 4.4 (а), 4.9 (а)), решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в біопікселях (рис. 4.5 (а), 4.10 (а)), зображення флуоресціюючих пікселів системи (рис. 4.6 (а), 4.11 (а)) та електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів КФБСС (рис. 4.7 (а), 4.12 (а)) можна зробити висновок, що при $\tau = 0,05$ розв'язки системи (2.2) та (2.11) прагнуть до неідентичних ендемічних станів, які в даному випадку є стійкими фокусами. Аналогічна залежність спостерігається для всіх біопікселів моделі КФБСС на прямокутній решітці при $\tau \in [0, 0.22]$ (рис. 3.15 (а), 4.3 (а), 4.4 (а), 4.5 (а), 4.6 (а), 4.7 (а)), а у випадку використання гексагональної решітки неідентичний ендемічний стан спостерігався при $\tau \in [0, 0.25)$ (рис. 3.17 (а), 4.8 (а), 4.9 (а), 4.10 (а), 4.11 (а), 4.12 (а)).

За отриманими результатами фазових діаграм популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 3.15 (б), 3.17 (б)), решітчастих зображень антигенів (рис. 4.3 (б), 4.8 (б)), антитіл (рис. 4.4 (б), 4.9 (б)), решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в біопікселях (рис. 4.5 (б), 4.10 (б)), зображення флуоресціюючих пікселів систем (2.2), (2.11) (рис. 4.6 (б), 4.11 (б)) та електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів КФБСС (рис. 4.7 (б), 4.12 (б)) можна зробити висновок, що 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 пікселів. При подальшому збільшенні сталої запізнення τ настає хаос.

Приклади хаотичної поведінки моделей дос (2.2) та (2.11) з використанням диференціальних рівнянь із запізненням наведені відповідно на рисунках 4.3 (г), 4.4 (г), 4.5 (г), 4.6 (г), 4.7 (г) (прямокутна решітка) та рисунках 4.8 (в), 4.9 (в), 4.10 (в), 4.11 (в), 4.12 (в) (гексагональна решітка).

Аналізуючи отримані результати, зроблено висновок, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка біопікселів та КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках з використанням диференціальних рівнянь.

4.9. Порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих різницевих рівнянь

Порівнюючи результати чисельного моделювання досліджуваних математичних моделей КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках із використанням решітчастих різницевих рівнянь, згідно роботи [425] у вигляді фазових діаграм популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 3.18 (а), 3.19 (а)), решітчастих зображень антигенів (рис. 4.13 (а), 4.18 (а)), антитіл (рис. 4.14 (а), 4.19 (а)), решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів із антитілами в біопікселях (рис. 4.15 (а), 4.20 (а)), зображення флуоресціюючих пікселів системи (рис. 4.16 (а), 4.21 (а)) та електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів КФБСС (рис. 4.17 (а), 4.22 (а)) можна зробити висновок, що при $r = 5$ розв'язки системи (2.9) та (2.17) прагнуть до неідентичних ендемічних станів, які в даному випадку є стійкими фокусами. Аналогічна залежність спостерігається для всіх біопікселів моделі КФБСС на прямокутній решітці при $r \in [0, 12)$ (рис. 3.18 (а), 4.13 (а), 4.14 (а), 4.15 (а), 4.16 (а), 4.17 (а)), а у випадку використання гексагональної решітки неідентичний ендемічний стан спостерігався при $r \in [0, 17)$, що підтверджують результати чисельного моделювання, представлені на рисунках 3.19 (а), 4.18 (а), 4.19 (а), 4.20 (а), 4.21 (а), 4.22 (а).

За отриманими результатами комп'ютерного моделювання фазових діаграм популяцій антигенів, щодо антитіл (рис. 3.18 (б), 3.19 (б)), решітчастих зображень антигенів (рис. 4.13 (б), 4.18 (б)), антитіл (рис. 4.14 (б), 4.19 (б)), решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в біопікселях (рис. 4.15 (б), 4.20 (б)), зображення флуоресціюючих пікселів систем (2.9), (2.17) (рис. 4.16 (б), 4.21 (б)) та електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів КФБСС (рис. 4.17 (б), 4.22 (б)), можна зробити висновок, що при $r = 12$ (у випадку прямокутної решітки) та $r = 17$ (у випадку гексагональної решітки) виникає біфуркація Хопфа і всі подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам для всіх пікселів. При подальшому збільшенні сталої запізнення r настає хаос. Приклади хаотичної поведінки моделей КФБСС (2.9) та (2.17) з використанням різницевих рівнянь наведені відповідно на рисунках 4.13 (в), 4.14 (в), 4.15 (в), 4.16 (в), 4.17 (в) (прямокутна решітка) та рисунках 4.18 (г), 4.19 (г), 4.20 (г), 4.21 (г), 4.22 (г) (гексагональна решітка).

Як показали результати чисельного аналізу, ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в біопікселях досліджуваних моделей змінюються відповідно до законів дискретної динаміки. Аналізуючи отримані результати, зроблено висновок, що при зміні значення r якісно змінюється поведінка біопікселів та КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках із використанням решітчастих різницевих рівнянь.

4.10. Висновки до четвертого розділу

1. Використовуючи загальний підхід при проектуванні в КФС медико-біологічних процесів розроблено функціональну схему КФБСС. Розглянуто принцип вимірювання медико-біологічних показників в КФБСС, що покладено в основу розробки відповідних динамічних логічних моделей.

2. Розроблено динамічні логічні моделі кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням, які будуть використовуватися для дослідження дискретної динаміки відповідних математичних моделей.

3. Запропоновано динамічні логічні моделі кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням з метою дослідження дискретної динаміки розроблених математичних моделей.

4. Використовуючи динамічні логічні моделі кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних та різницевих рівнянь із запізненням, отримано результати експериментальних досліджень у вигляді решітчастих зображень антигенів, антитіл, решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в біопікселях, зображення флуоресціюючих пікселів систем та електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів.

5. Проведено порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих диференціальних рівнянь. Електричні сигнали, що моделюються кількістю біопікселів, які флуоресціюють, є важливими при проектуванні кіберфізичних біосенсорних систем та дослідженні їх стійкості.

6. Проведено порівняльний аналіз результатів чисельного моделювання математичних моделей кіберфізичних біосенсорних систем на прямокутній та гексагональній решітках з використанням решітчастих різницевих рівнянь. Стійкий фокус або граничний цикл визначають відповідний вигляд біосенсорного електричного сигналу. Отримані експериментальні результати дають змогу виконати повний аналіз стійкості моделі біосенсора з врахуванням запізнення в часі.

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОМЕРЕЖЕВИХ МОДЕЛЕЙ КІБЕРФІЗИЧНИХ БІОСЕНСОРНИХ СИСТЕМ МЕДИКО- БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Одним із перспективних напрямків розроблення КФС медико-біологічних процесів є використання нейронних мереж, які мають великий потенціал та широкі прикладні можливості в досліджуваних системах. У нейронній мережі прямого поширення сигнали поширюються в одному напрямку з можливістю отримання результату опрацювання на вихідних нейронах.

В останні роки все більшою популярністю користуються рекурентні нейронні мережі, які відносяться до штучних нейронних мереж, в яких з'єднання між вузлами утворюють граф, орієнтований у часі. Завдяки такій властивості внутрішній стан мережі дає змогу їй проявляти динамічну поведінку в часі.

Основною перевагою використання нейронних мереж при проектуванні КФБСС для досягнення значного пришвидшення опрацювання інформації є використання паралельного опрацювання інформації великою кількістю нейронів. Іншою важливою особливістю нейронних мереж є здатність до навчання, узагальнення, класифікації та кластерного аналізу інформації КФБСС.

Основні результати даного розділу опубліковано в роботах [44, 113, 411, 424, 452].

5.1. Нейромережеві моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів та методи їх дослідження

Протягом останнього часу дослідження в галузі штучних нейронних мереж є одними з пріоритетних у науці й техніці. Застосування нейронних мереж пов'язані з діагностикою [156, 319, 428], розпізнаванням образів [489, 524], опрацюванням сигналів [145], мають важливе значення для розв'язання багатьох прикладних задач. У додатку Т наведено основні етапи створення медичних нейромережевих експертних КФС та їх основні складові вузли. Відзначено важливість методів, за допомогою яких експертна КФС на запит користувача видає результат, а також проведена їх класифікація. Для розв'язання найскладніших задач (як, наприклад, моделювання та опрацювання рукописного тексту, мовлення й мови) доцільним є використання рекурентних нейронних мереж [232].

З метою дослідження широкого кола проблем аналізу стійкості, синхронізації та оцінювання збіжності застосовують моделі рекурентних нейронних мереж на основі систем диференціальних рівнянь із часовими запізненнями. Слід зазначити, що такі неперервно або дискретно розподілені запізнення, спричинені часом, що затрачається на обчислення на попередніх вузлах, зустрічаються в різних нейронних мережах. В якості прикладів можна навести нейронні мережі Хопфілда, клітинні нейронні мережі та двонаправлені

нейронні мережі з асоціативною пам'яттю. При цьому запізнення можуть впливати на хід коливань, нестійкість і продуктивність мережі [376, 466, 467].

За допомогою моделей на основі диференціальних рівнянь із запізненням можна дослідити динамічні характеристики рекурентних нейронних мереж із запізненнями часу [296, 444].

Враховуючи той факт, що глобальна стійкість є однією з найважливіших динамічних властивостей нейронних мереж, останнім часом дослідження проблеми стійкості для нейронних мереж із запізненням стосувалися глобальної асимптотичної стійкості [298, 381, 466, 467], глобальної експоненціальної стійкості [376, 596] та рабастної стійкості [525, 596].

Експоненціальна стійкість часто використовується для дослідження багатьох систем, оскільки описується чіткими показниками швидкості згасання експоненціальної оцінки. Для отримання таких оцінок застосовується ряд методів. Серед них доцільно зазначити непрямі [387, 409, 591] та прямі методи, які ґрунтуються на побудові функціонала Ляпунова та оцінюванні його загальної похідної. Експоненціальну оцінку можна знайти як розв'язок різницево-диференціальної нерівності щодо функціонала Ляпунова [342]. З іншого боку, в роботі [339] для лінійної нестационарної системи розроблено метод, який ґрунтується на отриманні різницевої нерівності для функціонала Ляпунова. Останній метод є складнішим щодо побудови нерівності для функціонала Ляпунова, але пропонує більш простіший розв'язок цієї нерівності. У свою чергу, швидкість згасання можна розрахувати як результат чисельного розв'язування нелінійного алгебраїчного рівняння.

5.2. Модель кіберфізичної біосенсорної системи на основі рекурентної нейромережі

Згідно з роботою [44] розглянуто рекурентну нейронну мережу, яка описана системою диференціальних рівнянь з дискретним запізненням:

$$\dot{x}(t) = -Ax(t) + \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))), \quad (5.1)$$

де $x(t) \in R^n$ – вектор стану; $A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ – діагональна матриця з додатніми елементами $a_i > 0$; $W_m = (w_{ij}^m)_{n \times n}$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$ – матриці ваг; $x(t)$ позначає функції активації нейрона, які є монотонно обмеженими, неспадаючими, $g_j(0) = 0$ й виконуються умови

$$0 \leq \frac{g_j(\xi_1) - g_j(\xi_2)}{\xi_1 - \xi_2} \leq l_j, \quad (5.2)$$

де $\xi_1, \xi_2 \in \mathbb{R}$, $\xi_1 \neq \xi_2$, $j = 1, 2, \dots, n$.

У формулі (5.2) l_j є константами за допомогою яких описуються умови типу Ліпшиця на функції активації нейронів g_j .

Обмежені функції $\tau_m(t)$ є дискретними запізненнями системи, причому $0 \leq \tau_m(t) \leq \tau_M$, $\tau_m(t) \leq \tau_D(t) < 1$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$.

Початкові умови системи (5.1) мають вигляд

$$x_i(s) = \phi_i(s), \quad s \in [-\tau_M, 0]. \quad (5.3)$$

У формулі (5.3) $\phi_i(s)$ є неперервними дійснозначними функціями при $s \in [-\tau_M, 0]$.

Як показано в роботі [280], при виконанні припущення (5.2) розв'язок системи (5.1) існує для всіх $t \geq 0$ та є єдиним.

5.3. Розроблення методу експоненціального оцінки рекурентної нейромережі

5.3.1. Метод Кертеша та етапи побудови оцінки експоненціального згасання

Для розроблення методу побудови оцінювання експоненціального згасання для розв'язків систем диференціальних рівнянь, що використовуються в якості моделей рекурентних нейронних мереж. Така оцінка може бути використана для вибору параметрів нейромережі, що забезпечували б її оптимальну збіжність до стійкого стану.

Згідно з роботою [44] використовуються такі позначення:

– $\|\phi(\bullet)\|_\tau = \sup_{\theta \in [-\tau, 0], i=1, n} |\phi_i(\theta)|$ – норма вектор-функції, де функції $\phi \in C^1[-\tau, 0]$ є

неперервно диференційованими на $[-\tau, 0]$;

– $\|M\|$ – довільна матрична норма для матриці $M \in \mathbb{R}^{n \times n}$;

– $\|x\|$ – Евклідова норма для вектора $x \in \mathbb{R}^n$;

– $\lambda_{\max}(\bullet)$ – максимальне власне значення матриці;

– $\tau_{\max} = \max\{\tau_1, \dots, \tau_r\}$.

Основна ідея методу Кертеша для експоненціального оцінювання розв'язків (5.1) полягає в побудові різницевої нерівності для квадратичної функції Ляпунова $v(\phi) \in C^1[-\tau, 0]$ у вигляді

$$v(t) \leq d v(t - 2\tau), \quad t \geq 2\tau, \quad \text{для деякої сталої } d \in (0, 1).$$

Вихідною є нерівність для похідної функціонала Ляпунова у вигляді $\dot{v}(t) \leq -\mu \|x(t)\|^2$ для деякого $\mu > 0$.

Для отримання експоненціальної оцінки необхідно виконати чотири основні етапи:

1. Будується нижня оцінка для розв'язку $x(t)$, а саме функція $M(t)$, що залежить від значення функціонала Ляпунова, $v(t)$ така, що для довільного достатньо великого t існує $s \in [t - \tau, t]$ таке, що $\|x(s)\| \geq M(t)$.

2. Будується верхня оцінка для $\dot{x}(t)$, а саме функція $L(t)$ (залежить від значення $v(t - \tau)$), що при довільному достатньо великому t отримуємо $\|\dot{x}(t)\| \leq L(t)$.

3. Будується нижня оцінка для розв'язку $x(t)$, а саме функція $M(t)$ (залежить від значення функціоналу Ляпунова $v(t)$), що для довільного достатньо великого t існує такий інтервал $I \subset [t - \tau, t]$, що $\|x(s)\| \geq M(t)/2$ для будь-якого $s \in I$.

4. Будується різницева нерівність для квадратичного функціоналу Ляпунова $v(\phi)$ за допомогою інтегрування на інтервалі $s \in [t - \tau, t]$ оцінки $\dot{v}(t) \leq \mu \|x(t)\|^2$ для деякого $\mu > 0$.

5.3.2. Оцінка для похідної функціонала Ляпунова

Розглядаємо функціонал Ляпунова у вигляді

$$v(\phi) = \phi^T(0)\phi(0) + \sum_{m=1}^r \int_{-\tau_m}^0 g^T(\phi(s))V_m(s)g(\phi(s))ds, \quad (5.4)$$

де $V_m(s) \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $s \in [-\tau_m, 0]$ – деякі додатно визначені матричні функції.

Обчислимо похідну функціонала вздовж розв'язків системи (5.1)

$$\begin{aligned} \dot{v}(\phi) = & (-x^T(t)A^T + \sum_{m=1}^r g^T(x(t - \tau_m))W_m^T)x(t) + x^T(t)(-Ax(t) + \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m))) + \\ & + \sum_{m=1}^r (g^T(x(t))V_m(t)g(x(t)) - g^T(x(t - \tau_m))V_m(t - \tau_m)g(x(t - \tau_m))) = \xi^T \Xi \xi, \end{aligned} \quad (5.5)$$

де $\xi = (x(t), g(x(t)), g(x(t - \tau_1)), \dots, g(x(t - \tau_r)))^T$,

$$\Xi = \begin{bmatrix} -2A & \theta & W_1 & W_2 & \dots & W_r \\ \theta & \sum_{m=1}^r V_m(t) & \theta & \theta & \dots & \theta \\ W_1^T & \theta & -V_1(t - \tau_1) & \theta & \dots & \theta \\ W_2^T & \theta & \theta & -V_2(t - \tau_2) & \dots & \theta \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ W_r^T & \theta & \theta & \theta & \dots & -V_r(t - \tau_r) \end{bmatrix},$$

де $\theta \in \mathbb{R}^{n \times n}$ є матрицею з нульовими елементами.

Допоміжне твердження 5.1. Згідно з [339] для довільних векторів $y, z \in \mathbb{R}^n$ та матриці $C \in \mathbb{R}^{n \times n}$ маємо

$$2y^T C^T z \leq z^T P^{-1} z + y^T C^T P C y,$$

де P – довільна додатно визначена матриця.

Розглянемо складову $2g^T(x(t-\tau_m))W_m^T x(t)$ у формулі (5.5). Для будь-якого фіксованого розв'язку x та фіксованого t можна застосувати допоміжне твердження 5.1, де замість C , y та z покладемо $W_m, g(x(t-\tau_m))$ та $x(t)$ відповідно. Отримаємо

$$2g^T(x(t-\tau_m))W_m^T x(t) \leq x^T(t)P_m^{-1}x(t) + g^T(x(t-\tau_m))W_m^T P_m W_m g(x(t-\tau_m)),$$

для довільної додатно визначеної матриці P_m .

Застосувавши верхню оцінку у (5.5), отримаємо:

$$\begin{aligned} \dot{v} \leq x^T(t) \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} \right) x(t) + \sum_{m=1}^r g^T(x(t)) V_m(t) g(x(t)) + \\ + \sum_{m=1}^r g^T(x(t-\tau_m)) (W_m^T P_m W_m - V_m(t-\tau_m)) g(x(t-\tau_m)) = \xi^T E_1 \xi, \end{aligned} \quad (5.6)$$

$$\text{де } E_1 = \begin{bmatrix} -2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} & \theta & \theta & \dots & \theta \\ \theta & V_m(t) & \theta & \dots & \theta \\ \theta & \theta & W_1^T P_1 W_1 - V_1(t-\tau_1) & \dots & \theta \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \theta & \theta & \theta & \dots & W_r^T P_r W_r - V_r(t-\tau_r) \end{bmatrix}.$$

Твердження 5.1. Нехай система (5.1) є такою, що існують додатньо визначені матриці P_1, \dots, P_r , для яких матриця

$$E_2 = -2A + \sum_{m=1}^r (P_m^{-1} + \text{diag}(l^2) W_m^T P_m W_m)$$

є від'ємно визначеною.

У останній формулі $\text{diag}(l^2) = \text{diag}(l_1^2, \dots, l_r^2)$.

Тоді існує $\mu_1 < 0$ таке, що $\dot{v}_{(1)} \leq \mu_1 \|x(t)\|^2$.

Доведення. Продовжуючи формулу (5.6) та використовуючи припущення (5.2) для $g(\bullet)$, можна записати:

$$\begin{aligned} \dot{v}_{(1)} \leq x^T(t) \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} \right) x(t) + \sum_{m=1}^r x^T(t) \text{diag}(l) V_m(t) \text{diag}(l) x(t) + \\ + \sum_{m=1}^r g^T(x(t-\tau_m)) (W_m^T P_m W_m - V_m(t-\tau_m)) g(x(t-\tau_m)). \end{aligned}$$

Замінивши $W_m^T P_m W_m$ на V_m , отримаємо

$$\dot{v}_{(1)} \leq x^T(t) \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} + \sum_{m=1}^r \text{diag}(l) W_m^T P_m W_m \text{diag}(l) \right) x(t) \leq \lambda_{\max}(E_2) \|x(t)\|^2 = \mu_1 \|x(t)\|^2.$$

Твердження 5.1 доведено.

У скалярному випадку розглядаємо нерівність

$$\dot{v}_1 \leq \left(-2A + \sum_{m=1}^r P_m^{-1} + W_m^2 P_m l^2 \right) x^2(t).$$

Права частина останньої нерівності має мінімальне значення, якщо $W_m \neq 0$ та $P_m = 1/|W_m|$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$. У цьому випадку

$$\dot{v}_1 \leq \left(-2A + (1+l^T l) \sum_{m=1}^r |W_m| \right) x^2(t). \quad (5.7)$$

5.3.3. Різницєва нерівність для функціонала Ляпунова

Використаємо допоміжні результати [339], отримані для лінійної нестационарної системи із запізненням, виходячи з нерівності для похідної функціонала Ляпунова (5.4).

Допоміжне твердження 5.2. Для довільного $t \geq \tau_{\max}$ існує $s \in [t - \tau_{\max}, t]$ таке, що $\|x(s)\| \geq M(t)$,

$$\text{де } M(t) = \left(\frac{v(t)}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r \lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m} \right)^{1/2}.$$

Допоміжне твердження 5.3. Якщо $\dot{v}_{(1)} \leq 0$ тоді $\|x(t)\| \leq L(t)$, $t \geq \tau_{\max}$,

$$\text{де } L(t) = \left(\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) (v(t - 2\tau_{\max}))^{1/2}.$$

Допоміжне твердження 5.4. Для довільного $t \geq 2\tau_{\max}$ існує $s \in [t - \tau_{\max}, t]$ таке, що для будь-якого $\theta \in I$ співвідношення $\|x(\theta)\| \geq \frac{M}{2}$ виконується при $I = [s - M/2L_1; s + M/2L_1] \cap [t - \tau_{\max}, t]$, M з допоміжне твердження 5.2 та $L_1 = \left(\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) (v(t - 2\tau_{\max}))^{1/2}$.

Твердження 5.2. Припустимо, що припущення твердження 5.1 виконується. Тоді існує додатня стала $d < 1$ така, що

$$v(t) \leq d v(t - \tau_{\max}), \quad t \geq 2\tau_{\max}.$$

Доведення. З твердження 5.1 випливає, що

$$\dot{v}_{(1)} \leq \lambda_{\max}(\Xi_2) \|x(t)\|^2 < 0 \quad (5.8)$$

Якщо $v(t^* - 2\tau_{\max}) = 0$ для деякого t^* , то $v(t^*) = 0$ і твердження є вірним для t^* .

Припустимо, що $v(t^* - 2\tau_{\max}) > 0$ для деякого t^* . Припустимо від супротивного, тобто

$$\nu(t^*) > d\nu(t^* - \tau_{\max}) \quad (5.9)$$

З (5.8) випливає, що

$$\begin{aligned} 0 < \nu(t^*) < \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \int_{t^* - \tau_{\max}}^{t^*} \|x(\theta)\|^2 d\theta \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \int_I \left(\frac{M(t^*)}{2}\right)^2 d\theta \leq \\ \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \left(\frac{M(t^*)}{2}\right)^2 \min\left(\frac{\tau_{\max}}{2}; \frac{M(t^*)}{2L_1(t^*)}\right) \end{aligned}$$

Враховуючи (5.9) для $M(t^*)/L_1(t^*)$, маємо таку оцінку

$$\begin{aligned} \frac{M(t^*)}{L_1(t^*)} &= \left(\frac{\nu(t^*)}{\nu(t^* - 2\tau_{\max})}\right)^{1/2} \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m\right)^{1/2}} \frac{1}{\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|} > \\ &> \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r \|W_m\| |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m\right)^{1/2}} \frac{1}{\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|} d^{1/2} \end{aligned}$$

Визначаємо константу ρ наступним чином

$$0 < \rho := \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m\right)^{1/2}} \frac{1}{\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|}.$$

Тоді $\frac{M(t^*)}{L_1(t^*)} > \rho d^{1/2}$.

Отже, $\nu(t^*) \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \left(\frac{M(t^*)}{2}\right)^2 \min\left(\frac{\tau_{\max}}{2}; \frac{\rho d^{1/2}}{2}\right)$.

Спочатку припустимо, що $\tau_{\max} > \rho d^{1/2}$. Звідси

$$\nu(t^*) \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \frac{\nu(t^*)}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r (\lambda_{\max}(V_m(\bullet)))_{\tau_m} \tau_m} \frac{\rho d^{1/2}}{2}.$$

Тобто

$$\nu(t^*) \leq \nu(t^* - \tau_{\max}) \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} + \frac{\rho d^{1/2}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}}.$$

У цьому випадку нехай d є єдиним (додатним) розв'язком рівняння

$$\frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} + \frac{\rho d^{1/2}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}} = d,$$

або

$$d - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\rho d^{1/2}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m} d^{3/2} - 1 = 0. \quad (5.10)$$

Використовуючи (5.10), можна записати $v(t^*) \leq d v(t^* - \tau_{\max})$, що є суперечністю. З іншого боку припустимо, що $\tau_{\max} \leq \rho d^{1/2}$.

Тоді

$$v(t^*) \leq v(t^* - \tau_{\max}) + \lambda_{\max}(\Xi_2) \frac{1}{4} \frac{v(t^*)}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m} \frac{\tau_{\max}}{2}.$$

Тобто

$$v(t^*) \leq v(t^* - \tau_{\max}) \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\tau_{\max}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}} + \frac{\tau_{\max}}{2}.$$

У цьому випадку нехай d буде мати вигляд

$$d = \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\tau_{\max}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}}.$$

Тоді $v(t^*) \leq d v(t^* - \tau_{\max})$, що також є суперечністю.

Наслідок 5.1. Припускаючи, що умови твердження 5.2 мають місце, константу $d < 1$ можна представити у вигляді

$$d = \begin{cases} \frac{1}{1 - \frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\tau_{\max}}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |W_m^T P_m W_m \lambda_{\max}(V_m(\bullet))|_{\tau_m} \tau_m}}, & \text{якщо } \tau_{\max} \leq \rho d^{1/2} \\ d_0, & \text{якщо } \tau_{\max} > \rho d^{1/2} \end{cases},$$

де d_0 є єдиним додатним розв'язком рівняння

$$\frac{\lambda_{\max}(\Xi_2)}{8} \frac{\rho}{1 + l^T l \sum_{m=1}^r |\lambda_{\max}(W_m^T P_m W_m)|_{\tau_m} \tau_m} d^{3/2} - d + 1 = 0. \quad (5.11)$$

У формулі (5.11)

$$\rho := \frac{1}{\left(1 + l^T l \sum_{m=1}^r \lambda_{\max}(W_m^T P_m W_m) \tau_m\right)^{1/2}} \frac{1}{\|A\| + \|l\| \sum_{m=1}^r \|W_m\|}.$$

Доведення впливає, підставивши $W_m^T P_m W_m$ замість V_m .

Твердження 5.3. Припустимо, що має місце припущення твердження 5.2.

Тоді існують константи $\lambda > 0$ та $k > 1$ такі, що

$$v(t) \leq v(0) k e^{-\lambda t}, \quad t \geq 2\tau_{\max}.$$

Доведення. Нехай λ та k мають вигляд:

$$0 < \lambda = -\frac{\log d}{2\tau_{\max}}, \quad 1 < k = \frac{1}{d}.$$

Припустимо, що $t \geq 2\tau_{\max}$ – довільний момент часу з інтервалу $t \in [2i\tau_{\max}, 2(i+1)\tau_{\max})$.

Тоді

$$\begin{aligned} v(t) &\leq v(t - 2\tau_{\max})d \leq v(t - 4\tau_{\max})d^2 \leq \dots \leq v(t - 2i\tau_{\max})d^i \leq \\ &\leq v(0)\frac{1}{d}d^{i+1} \leq v(0)ke^{-\lambda 2\tau_{\max}(i+1)} \leq v(0)ke^{-\lambda t}. \end{aligned}$$

Твердження 5.4. Нехай мають місце припущення твердження 5.2.

Тоді існують константи $k > 1$ та $\lambda > 0$ такі, що

$$|x_t|_{\tau_{\max}} \leq (v(0)k)^{1/2} e^{(\lambda/2)\tau_{\max}} e^{-(\lambda/2)t}, \quad t \geq 3\tau_{\max}.$$

Доведення впливає безпосередньо з нерівностей $\|x(t)\|^2 \leq v(t)$, $(|x_t|_{\tau_{\max}})^2 \leq v(t - \tau_{\max})$ та твердження 5.3.

5.4. Непрямий метод дослідження стійкості моделі нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням

5.4.1. Методи дослідження стійкості нейромережових моделей

Одним із найсучасніших застосувань диференціальних рівнянь із запізненням стосується моделювання штучних нейронних мереж [150–153, 296, 457, 562]. Такі моделі дозволяють досліджувати збіжність алгоритмів розпізнавання, що забезпечує аналіз їх якісної поведінки.

У роботах [186, 210, 308, 310] представлені дослідження з широкого кола проблем аналізу стійкості, синхронізації та оцінювання стану нейронних мереж.

У роботі [306] Хопфілд побудував спрощену модель нейронної мережі, в якій кожен нейрон представлений лінійним ланцюгом, що складається з резистора і конденсатора та з'єднаний з іншими нейронами через нелінійні сигмоїдні активаційні функції, які називають передаточними функціями. Огляд перших робіт в моделях нейронних мереж на основі диференціальних рівнянь із запізненням наведено в [575].

При аналізі публікацій в області моделювання штучних нейронних мереж на основі диференціальних рівнянь із запізненням можна виділити два загальні підходи.

Перший вивчає локальну поведінку таких систем за допомогою порівняння з лінеаризованою системою [575], що застосовує загальну

методику, представлену в [504, 505] для моделі з двома нейронами, включаючи метод, заснований на теоремі Руше.

Метод, в якому досліджується лінійна стійкість нейромережевої моделі шляхом взаємозв'язку з характеристичним трансцендентним рівнянням, реалізовано в [585] для моделі з чотирма нейронами.

При якісній поведінці досліджуваних моделей важливою задачею є врахування біфуркації Хопфа [309, 575, 585].

Інший підхід для дослідження стійкості стосується функціоналів Ляпунова-Красовського. Головна перевага цього методу полягає в можливості отримання конструктивних умов стійкості. Як правило, ці умови є дуже гнучкими, тому що вони включають параметри функціоналів Ляпунова-Красовського з можливістю оптимізації [377].

Загальною метою робіт такого типу є не тільки дослідження стійкості, а й розроблення методів розрахунку чисельних значень показників швидкостей згасання. Умови стійкості та відповідні розрахунки швидкостей згасання призводять до розв'язання лінійно-матричних нерівностей (ЛМН). Слід зазначити, що в минулому десятиріччі підхід до ЛМН ефективно використовувався завдяки обчислювальній придатності та корисності у багатьох областях, особливо в аналізі стійкості нейронних мереж [252].

Дискретні запізнення в моделі нейронних мереж описано в роботі [306].

Складніші моделі з дискретно розподіленим часом запізнення розглянуто в [324, 575, 580, 585], неперервно розподіленим запізненням [252], нейтрального типу [378], з імпульсними клітинними нейромережами [564], без припущення обмеженості функції активації [569].

У роботі [240] розглянуто залежну від запізнення експоненційну пасивність для невизначених клітинних нейронних мереж з дискретним та розподіленим запізненням в часі.

Недоліком цього прямого підходу є те, що критерій стійкості навіть у найпростішому випадку виконується в термінах ЛМН, які можуть бути ефективно перевірені за допомогою чисельних розв'язків із використанням, наприклад, Matlab LMI Control Toolbox або Scilab LMITool, виключаючи аналітичні результати, необхідні для якісного аналізу. Отже, незважаючи на універсальний характер, підхід, заснований на функціоналах Ляпунова-Красовського, що призводить до ЛМН, не дає чіткої відповіді в теоретичних міркуваннях у випадку необхідності отримання підтвердження залежностей швидкостей згасання та параметрів моделі.

Наступним дуже важливим недоліком методів, що призводять до ЛМН, є те, що таким чином отримується достатня експоненційна стійкість. Вона виконується навіть у частковому випадку з використанням методу декомпозиції, який запропонований в [215]. Слід зазначити, що всупереч функціоналам Ляпунова-Красовського, умова, отримана непрямым методом, відповідає результату [215].

Однією з найважливіших проблем стійкості, що стосується моделей нейронних мереж, є побудова оцінок експоненціальної збіжності в чіткій формі. Запропоновано метод отримання оцінок експоненціальних розпадів, що

призводить до розв'язання скалярної нелінійної нерівності, використовуючи результати [502] щодо експоненційної оцінки розв'язків лінійних систем, які застосовуються для компартментних систем у [413].

Для експоненційних оцінок нейромережових моделей необхідно знайти похідну від функціоналів Ляпунова-Красовського. В [339] запропоновано інший підхід до побудови експоненційної оцінки для лінійних систем, що призводить до розв'язку нелінійних рівнянь. Хоча це й передбачає побудову функціонала Ляпунова-Красовського, що задовольняє деякі різницеві нерівності. У роботах [342, 406, 430] отримано чіткі оцінки для функціоналів Ляпунова-Красовського, які задовольняють деяким різницево-диференціальним нерівностям.

5.4.2. Модель нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням

У роботі [44] розглядається модель нейронної мережі

$$u(t) = -Au(t) + \sum_{m=1}^r W_m f(u(t - \tau_m(t))) + J, \quad t > 0 \quad (5.12)$$

де $u(t) = (u_1(t), \dots, u_n(t))^T \in R^n$; n – число нейронів; u_i – стан локального поля; $v_i = g_i(u_i)$ – вихід нейрона i ; $J = (J_1, \dots, J_n) \in R^n$ – постійний вхід ззовні системи; $A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ – діагональна матриця з додатніми записами $a_i > 0$; $W_m = (w_{ij}^m)_{n \times n}$, $m = \overline{1, r}$ – синаптичні вагові матриці з'єднання.

Записи $W_m = (w_{ij}^m)_{n \times n}$, $m = \overline{1, r}$ можуть бути додатніми (збуджуючі синапси) або від'ємними (інгібуючими (гальмуючими) синапсами).

Вводимо позначення $f(x(t)) = [f_1(x(t), f_2(x(t), \dots, f_n(x(t)))]^T \in R^n$ – функції активації нейронів, які монотонно не зменшуються з $f_j(0) = 0$ та задовольняють умову

$$0 \leq \frac{f_j(\xi_1) - f_j(\xi_2)}{\xi_1 - \xi_2} \leq l_j, \quad (5.13)$$

де $\xi_1, \xi_2 \in R$, $\xi_1 \neq \xi_2$, $j \in \overline{1, n}$.

Зауважимо, що активаційні функції, що задовольняють (5.2), означають умову Ліпшиця і є окремим випадком активацій, представлених у [571], де розглянуто усі функції активації, що застосовуються в моделях нейронних мереж, які перейшли від обмежених до необмежених випадків, від неперервних до дискретних та від строго монотонних до немонотонних. Умови, подібні до (5.13), є суттєвими при отриманні результатів про існування, унікальність і глобальну асимптотичну або експоненціальну стійкість точки рівноваги моделі нейронної мережі.

Слід зазначити, що типові умови Ліпшиця $[f_j(\xi_1) - f_j(\xi_2)] \leq l_j[\xi_1 - \xi_2]$ можна також використовувати для функцій активації у випадках, які не передбачають їх обов'язкову монотонність.

Обмежені функції $\tau_m(t)$ являють собою аксональну передачу сигналу дискретних запізнень системи з

$$0 \leq \tau_m(t) \leq \tau_M, \quad \tau_m(t) \leq \tau_D < 1, \quad m = \overline{1, r}. \quad (5.14)$$

Умова (5.14) для похідної $\tau_m(t)$ використовується для дискретно розподілених змінних за часом запізнень, використовуючи метод функціоналів Ляпунова-Красовського при оцінюванні похідної функціоналів [252].

Припускається, що $u^* \in R^n$ є точкою рівноваги системи (5.12). Нехай $x(t) = u(t) - u^*$, тоді система (5.12) перетворюється в систему з дискретно розподіленим запізненням (5.1).

У формулі (5.1) $x(t) \in R^n$ є вектором стану, $g(x) = f(x + u^*) - f(u^*)$. Необхідно зазначити, що g належить до секторального нелінійного класу функцій, визначеного умовами (5.2)

Початкові умови, пов'язані з системою (5.1), можна записати у вигляді

$$x(s) = \phi(s), \quad s \in [-\tau_M, 0], \quad (5.15)$$

де $\phi(s) \in C[-\tau, 0]$.

Враховуючи будь-яке $\phi(s) \in C[-\tau, 0]$, за припущення (5.2), існує унікальна траєкторія (5.1), починаючи з ϕ [280]. Наступні дослідження будуть зосереджені на системі (5.1).

5.4.3. Непрямий метод дослідження стійкості рекурентної нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням

У роботі [424] розроблено непрямий метод дослідження стійкості нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням.

Розглядається система

$$\dot{x}(t) = -Ax(t) + F[x_t(\theta)], \quad t \geq 0, \quad x_0(\theta) = \phi(\theta), \quad \theta \in [-\tau, 0], \quad (5.16)$$

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 $X(t, k, \lambda) = k|\phi(\theta)|^r e^{-\lambda t}$ включає в себе наступні кроки.

Зауваження 5.1. Для простоти в подальшому використовуються наступні 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 (5.16)

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

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

$$\|x(t)\| \leq X(t, k, \alpha) + \int_0^t (|\phi(\theta)|^r)^{-1} X(t-s, k, \alpha) \|y(s)\| ds. \quad (5.17)$$

Крок 2. Вибираємо $Y(s, \lambda)$ як експоненціальну оцінку для $y(s)$, що відповідає формулі Коші

$$X(t, k, \lambda) = X(t, k, \alpha) + \int_0^t (|\phi(\theta)|^r)^{-1} X(t-s, k, \alpha) Y(s, k, \lambda) ds \quad (5.18)$$

Крок 3. Розглянемо відстані

$$p_1(t, k, \lambda) = \|x(t)\| - X(t, k, \lambda), \quad p_2(p, k, \lambda) = \|y(t)\| - Y(t, k, \lambda).$$

Віднімаючи (5.18) від (5.17), отримуємо

$$p_1(t, k, \lambda) \leq \int_0^t (|\phi(\theta)|^r)^{-1} X(t-s, k, \alpha) p_2(s, k, \lambda) ds.$$

Припустимо, що $\lambda > 0$ таке, що

$$p_2(s, k, \lambda) \leq \Phi[p_{1_s}(\bullet, k, \lambda)] \quad (5.19)$$

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

Тоді можна записати умову

$$p_1(t, k, \lambda) \leq \int_0^t (|\phi(\theta)|^r)^{-1} X(t-s, k, \alpha) \Phi[p_{1_s}(\bullet, k, \lambda)] ds \quad (5.20)$$

Крок 4. Об'єднавши умови (5.20) та

$$\lambda > 0: \|\phi(t)\| < X(t, \lambda), t \in [-\tau, 0] \quad (5.21)$$

з врахуванням (5.20), можна знайти параметр $\lambda > 0$ для експоненціальної оцінки $X(t, \lambda)$.

Твердження 5.5. Нехай система (5.1) буде такою, що матриця $-A$ має всі свої власні значення з негативними дійсними частинами.

Виберемо $\alpha < 0$ так, щоб

$$-\alpha > \max_{1 \leq i \leq n} R(\lambda_i), \quad (5.22)$$

де $\lambda_i \in \sigma(-A)$. Нехай $k = \sup_{t \geq 0} \|e^{\alpha t} e^{-At}\| < \infty$.

Існує розв'язок $\lambda > 0$ квазіполіноміальної нерівності

$$\frac{e^{-\lambda \tau M}}{k} (\alpha - \lambda) \geq \sum_{m=0}^r \|W_m\| l_m. \quad (5.23)$$

Тоді оцінка $\|x(t)\| \leq k |\phi(\theta)|^{\tau M} e^{-\lambda t}$ є вірною для розв'язку системи (5.1) для будь-якого $t \geq 0$. У нерівності (5.23) $\lambda > 0$ є числом, що задовольняє нерівність (5.23).

Зауваження 5.2. Значення k обмежене за умови, що матриця $-A$ має всі власні значення з негативними дійсними частинами.

Зауваження 5.3. Значення α і k означають наступну оцінку норми матриці $\|e^{-At}\| \leq ke^{-\alpha t}$ для $t \geq 0$.

Зауваження 5.4. У випадку діагональної матриці A з додатними записами α може бути обрана як $\alpha := \min_{1 \leq i \leq n} \{\alpha_i\}$ і $k = 1$.

Зауваження 5.5. З припущення (5.23) для додатнього λ мається на увазі $\lambda < \alpha$, що є очевидним.

Доведення.

Крок 1. Для розв'язку $x(t)$ з системи (5.1) в силу формули Коші впливає нерівність

$$x(t) = e^{-At} \phi(0) + \int_0^t e^{-A(t-s)} \sum_{m=1}^r W_m g(x(s - \tau_m(s))) ds, \quad (5.24)$$

яка виконується.

Вводиться позначення

$$y(t) = x(t) + Ax(t) = \sum_{m=1}^r W_m g(x(s - \tau_m(s))). \quad (5.25)$$

Тоді, використовуючи (5.22), отримується нерівність

$$\|x(t)\| \leq k \|\phi(0)\| e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds \leq k |\phi(\theta)|^{z_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds, \quad (5.26)$$

яка виконується.

Необхідно оцінити $\|x(t)\|$, тобто знайти $\lambda < 0$ таке, що

$$\|x(t)\| \leq k |\phi(\theta)|^{z_M} e^{-\lambda t}. \quad (5.27)$$

Вводиться позначення

$$X(t) \leq k |\phi(\theta)|^{z_M} e^{-\lambda t}.$$

Нехай $Y(t)$ є невідомою функцією такою, що

$$\|y(t)\| \leq Y(t),$$

для всіх $[-\tau_M, \infty)$.

Крок 2. Виберається функція $Y(t)$ так, щоб

$$X(t) = k |\phi(\theta)|^{z_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds. \quad (5.28)$$

Нерівність (5.28) не гарантує, що рівність $\|y(t)\| \leq Y(t)$ виконується, якщо $\|x(t)\| \leq X(t)$.

Можна підтвердити, що функція $Y(s) = |\phi(\theta)|^{z_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s}$ є розв'язком (5.28). Справді, маємо

$$\begin{aligned}
k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} &= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} k|\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s} ds = \\
&= k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k|\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\alpha t} \int_0^t e^{(\alpha-\lambda)s} ds = k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k|\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\lambda t}}{\alpha - \lambda} - \\
&\quad - k|\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\alpha t}}{\alpha - \lambda} = k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} =: X(t),
\end{aligned}$$

для всіх $t \in [0, \infty)$.

Далі необхідно знайти таке $\lambda > 0$, щоб $\|x(t)\| \leq X(t)$, $\|y(t)\| \leq Y(t)$, $t \in [-\tau_M, \infty)$.

Розглянуто спочатку інтервал $t \in [-\tau_M, 0]$. Співвідношення

$$\|x(t)\| = \|\phi(t)\| \leq k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} = X(t)$$

виконується, якщо $k \geq 1$ ($e^{\lambda t} \geq 1$ для $t \in [-\tau_M, 0]$) для всіх $\lambda \geq 0$.

На цьому інтервалі можна вивести аналогічну нерівність для $\|y(t)\|$.

Використовуючи

$$y(t) = \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))),$$

необхідно мати значення $x(t)$ на інтервалі $[-2\tau_M, -\tau_M]$.

Для визначеності припускаємо, що $x(t) = \phi(-\tau_M)$ для будь-якого $t \in [-2\tau_M, -\tau_M]$.

Тоді, беручи до уваги, що $g_j(\bullet)$, $j = \overline{1, n}$ не зменшуються, можна використати позначення

$$(g_1(|\phi(\theta)|^{\tau_M}), (g_2(|\phi(\theta)|^{\tau_M}), \dots, (g_n(|\phi(\theta)|^{\tau_M}))^T =: (g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})).$$

У результаті отримано

$$\begin{aligned}
\|y(t)\| &= \left\| \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))) \right\| \leq m = \sum_{m=1}^r \|W_m g(x(t - \tau_m(t)))\| \\
&\leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| = \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\|.
\end{aligned}$$

Тоді

$$\left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| \right) \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| e^{-\lambda t}.$$

Остання нерівність виконується для $t \in [-\tau_M, 0)$ та для всіх $\lambda > 0$. Отже, для виведення нерівності $\|y(t)\| \leq Y(t)$ необхідно вибрати $\lambda > 0$, так що

$$(\alpha - \lambda) \frac{|\phi(\theta)|^{\tau_M}}{\|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\|} \geq \sum_{m=1}^r \|W_m\|. \quad (5.29)$$

Використовуючи (5.29), отримано нерівність

$$\|y(t)\| \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})\| e^{-\lambda t} \leq (\alpha - \lambda) |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} = Y(t)$$

Крок 3. Для подальших міркувань введено позначення

$$p_1(t) = \|x(t)\| - X(t), \quad p_2(t) = \|y(t)\| - Y(t), \quad t \in [0, \infty).$$

На інтервалі $t \in [-\tau_M, 0)$ можна записати, що $p_1(t) \leq 0$ і $p_2(t) \leq 0$. Для знаходження $\lambda > 0$ так, що $\|x(t)\| \leq X(t)$ чи $p_1(t) \leq 0$ для $t \geq 0$.

Можна обчислити $p_1(t)$, віднімаючи (5.28) від (5.26)

$$\begin{aligned} p_1(t) &\leq k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds - \\ &\quad - k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} - \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds = \\ &= k \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} (\|y(s)\| - Y(s)) ds = k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} p_2(s) ds. \end{aligned} \quad (5.30)$$

Враховуючи (5.30), можна оцінити $p_2(s)$:

$$\begin{aligned} p_2(t) = \|y(t)\| - Y(t) &= \left\| \sum_{m=1}^r W_m g(x(t - \tau_m(t))) \right\| - Y(t) \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - Y(t) \end{aligned}$$

Деякі ідентичні перетворення дають

$$\begin{aligned} Y(t) &= |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k e^{\lambda \tau_M} |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \\ &= \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda(t - \tau_M)} (\alpha - \lambda) = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M). \end{aligned}$$

Тоді

$$\sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - Y(t) = \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M).$$

З $\sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| \geq 0$ і $\frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \geq 0$ (за умови (5.29)) їх розходження лише зростає, якщо припустити, що $\lambda > 0$ задовольняє (5.23).

Отримаємо

$$\begin{aligned} &\sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) = \\ &= \sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m \right) X(t - \tau_M). \end{aligned}$$

Оскільки $X(t)$ монотонно зменшується,

$$X(t - \tau_M) \geq X(t - \tau_k(t)), \quad m = \overline{1, r}.$$

Тому з урахуванням (5.2)

$$\sum_{m=1}^r \|W_m\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m \right) X(t - \tau_M)$$

$$\begin{aligned}
&\leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \sum_{m=1}^r \|W_m\| X(t - \tau_m(t)) \\
&= \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m (\|x(t - \tau_m(t))\| - X(t - \tau_m(t))) \\
&= \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m p_1(t - \tau_m(t)).
\end{aligned}$$

$$\text{Тобто } p_2(t) \leq \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m p_1(t - \tau_m(t)), \quad t \geq 0. \quad (5.31)$$

Підставляючи оцінку (5.31) до (5.30), можна записати

$$p_1(t) \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} p_2(s) ds \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \left(\sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m p_1(s - \tau_m(s)) \right) ds. \quad (5.32)$$

Крок 4. Розглядається нерівність (5.32) на інтервалі $t \in [0, \tau_M]$. Оскільки $p_1 \leq 0$ для $t \in [-\tau_M, 0]$, то використовуючи (5.32), можна стверджувати, що $p_1(t) \leq 0$ для всіх $t \in [0, \tau_M]$.

Розглядається $t \in [\tau_M, 2\tau_M]$. Оскільки $p_1(t) \leq 0$ для всіх $t \in [0, \tau_M]$, то використовуючи (5.32), можна стверджувати, що $p_1(t) \leq 0$ для всіх $t \in [\tau_M, 2\tau_M]$. Звідси можна зробити висновок, що $p_1(t) \leq 0$, $t \in [0, \infty)$.

Це завершує доведення.

Твердження 5.5 дає простий метод обчислення експоненціальної швидкості згасання, яка залежить від запізнення. Аналізуючи нерівність (5.23), можна побачити загальні взаємозв'язки між оцінками характеристик моделі.

Наслідок 5.2. Значення τ_M , що допускає локальну експоненціальну стійкість, можна розрахувати з нерівності

$$\tau_M \leq -\frac{1}{\lambda} \log\left(\frac{k}{\alpha - \lambda}\right) \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m.$$

Доведення останньої нерівності випливає з (5.23).

Наслідок 5.3. При припущенні твердження 5.5 існує обернена залежність між τ_M і λ . Тобто, при збільшенні в моделі (5.1) значення τ_M зменшується оцінка експоненціальної швидкості згасання λ і навпаки.

Доведення. Доведення випливає із залежності

$$\tau_M(\lambda) := -\frac{1}{\lambda} \log\left(\frac{k}{\alpha - \lambda}\right) \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m,$$

для якої обчислюється похідна

$$\frac{d\tau_M}{d\lambda} = \left(\frac{1}{\lambda^2} \log\left(\frac{k}{\alpha - \lambda}\right) - \frac{1}{\lambda(\alpha - \lambda)} \right) \sum_{m=1}^r \|W_m\| l_m \leq 0.$$

Наслідок 5.4. Для довільного $m = \overline{1, r_{RNN}}$ експоненціальна швидкість згасання λ , розрахована на основі твердження 5.5, є симетричною відносно W_m , тобто $\lambda(W_m) = \lambda(-W_m)$ та залежить виключно від матричної норми $\|W_m\|$.

Доведення. Випливає з нерівності (5.23), включаючи матричні норми $\|W_m\|$.

Непрямий запропонований метод можна застосувати до інших моделей нейронних мереж із запізненням. Відповідно до того, чи приймаються нейронні стани (зовнішні стани нейронів) або локальні стани поля (внутрішні стани нейронів) як основні змінні, нейронні мережі можна класифікувати як статичні нейронні мережі або локальні нейронні мережі. Наприклад, рекурентні нейромережі зворотного поширення є статичними нейронними мережами

$$x(t) = -Ax(t) + \sum_{m=1}^r g(W_m x(t - \tau_m(t))), \quad (5.33)$$

де x_i – стан нейрона i з $\sum_{m=1}^r \sum_{j=1}^n w_{ij}^m x_j(t - \tau_m(t))$ як його локальний стан поля.

Системи (5.1) і (5.33) надають два фундаментальні підходи моделювання при дослідженні нейронних мереж. Припускаючи, що $r_{RNN} = 1$, $W_1 A = A W_1$ виконується та W_1 є оберненим, модель рекурентної нейромережі (5.33) можна легко перетворити у формулу (5.1), шляхом введення змінної $v(t) = W_1 x(t)$. Однак у багатьох застосуваннях недоцільно припустити, що матриця W_1 є оберненою. Багатонейронні системи, що демонструють короткочасну пам'ять, моделюються незворотними мережами. Крім того, у випадку багаторазових запізнень, тобто $r_{RNN} > 1$, не можна перетворити локальну нейронну мережу у статичну.

Формули (5.1) та (5.33) не завжди є еквівалентними. Враховуючи дану особливість, отримано багато теоретичних результатів для моделі (5.1), а для моделі (5.33) – набагато менше результатів досліджень [571].

Для застосування експоненційної збіжності для (5.33) припускається $y(s) := \sum_{m=1}^r g(W_m x(s - \tau_m(s)))$ на 1 кроці. Доцільно використовувати статичну нейронну мережу [571], що дозволяє розглядати множинні запізнення ($r_{RNN} > 1$).

5.5. Дослідження моделі нейронної мережі з дискретним та неперервним запізненням

У роботі [411] проведено дослідження моделі нейронної мережі з дискретним та неперервним запізненням.

У роботі [240] розглянуто експоненціальну стійкість для невизначеності нейронної мережі системи з дискретним та розподіленим запізненнями в часі.

У роботі [590] розглянуто експоненціальну збіжність двонаправленої асоціативної пам'яті нейронних мереж з неперервним запізненням.

Методи отримання оцінок для експоненціального згасання для нейронних мереж із дискретним та розподіленим запізненням, що виникають у вирішенні скалярної нелінійної нерівності, розглянуто в роботах [409, 413] для застосування у випадках дискретних запізнень.

Розглядається нейронна мережа із змішаним запізненням у вигляді

$$\dot{x}(t) = -Ax(t) + \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta, \quad (5.34)$$

де $x(t) \in R^n$ – значення вектора; $A = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ є діагональною матрицею з додатніми записами $a_i > 0$; $W_{1,m} = (w_{ij}^{1,m})_{n \times n}$, $W_{2,m} = (w_{ij}^{2,m})_{n \times n}$, $m = \overline{1, r_{RNN}}$; – з'єднання вагових матриць; $g(x(t)) = [g_1(x(t)), g_2(x(t)), \dots, g_n(x(t))]^T \in R^n$ означають функції активації нейронів, які обмежені та монотонно не зменшуються з $g_j(0) = 0$ і задовольняють умову (5.2):

У формулі (5.34) позначення $\int g(x(\theta)) d\theta$ означає $\left[\int g_1(x(\theta)) d\theta, \dots, \int g_n(x(\theta)) d\theta \right]^T \in R^n$.

У системі (5.34) другий доданок називається дискретним запізненням, а третій доданок – неперервним запізненням, які змінюються з часом.

Обмежені функції $\tau_m(t)$ представляють змішані запізнення системи (5.34) 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 (5.34) 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, розглядається 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.

Початкові умови системи (5.34) мають вигляд (5.3).

Твердження 5.6. Нехай система (5.34) буде такою, що

- матриця A задовольняє нерівність $\|e^{-At}\| \leq ke^{-\alpha t}$ для $t \geq 0$ та деяких $k \geq 1$, $\alpha > 0$. У випадку діагональної матриці A з додатніми значеннями $\alpha := \min_{1 \leq i \leq n} \{\alpha_i\}$;

- існує розв'язок $\lambda > 0$ квазіполіноміальної нерівності

$$\frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) \geq \sup_{t \geq 0} \left(\sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_m(t) - h_m(t))) l_m \right). \quad (5.35)$$

Тоді оцінка $\|x(t)\| \leq k \|\phi(0)\| e^{-\lambda t}$ є вірною для розв'язку системи (5.34) для будь-якого $t \geq 0$, де $\lambda > 0$ є числом, що задовольняє нерівність (5.35).

Припущення (5.35) для додатного λ передбачає $\lambda < a$.

Доведення. Для розв'язку $x(t)$ системи (5.34) в силу формули Коші має місце рівність

$$x(t) = e^{-At} \phi(0) + \int_0^t e^{-A(t-s)} \left(\sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(s - \tau_m(s))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{s-\tau_m(s)}^{s-hm(s)} g(x(\theta)) d\theta \right) ds. \quad (5.36)$$

Вводиться позначення

$$y(t) = x(t) + Ax(t) = \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{s-\tau_m(s)}^{s-hm(s)} g(x(\theta)) d\theta. \quad (5.37)$$

Тоді існує нерівність

$$\|x(t)\| \leq k \|\phi(0)\| e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds \leq k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds. \quad (5.38)$$

Потрібно оцінити $\|x(t)\|$, тобто знайти таке $\lambda > 0$, що

$$\|x(t)\| \leq k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} \quad (5.39)$$

Вводиться позначення

$$X(t) = k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t}$$

та нехай $Y(t)$ – невідома функція така, що

$$\|y(t)\| \leq Y(t)$$

для всіх $[-\tau_M, \infty)$.

Функція $Y(t)$ вибирається такою, щоб

$$X(t) = k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds. \quad (5.40)$$

Формула (5.40) не гарантує, що нерівність $\|y(t)\| \leq Y(t)$ виконується, якщо $\|x(t)\| \leq X(t)$.

В даному випадку доцільно довести, що функція $Y(s) = |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s}$ є розв'язком (5.40).

Спочатку записується співвідношення

$$\begin{aligned} k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} &= k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda s} ds = \\ &= k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\alpha t} \int_0^t e^{(\alpha - \lambda)s} ds = \\ &= k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + k |\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\alpha t}}{\alpha - \lambda} - k |\phi(\theta)|^{\tau_M} \frac{(\alpha - \lambda) e^{-\alpha t}}{\alpha - \lambda} = \\ &= k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} =: X(t) \end{aligned}$$

Дане співвідношення виконується для усіх $t \in [0, \infty)$.

Для знаходження $\lambda > 0$ такого, що $\|x(t)\| \leq X(t), \|y(t)\| \leq Y(t), t \in [-\tau_M, \infty)$ розглядається інтервал $t \in [-\tau_M, 0]$. Відношення $\|x(t)\| = \|\phi(t)\| \leq k|\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} = X(t)$ виконується, якщо $k \geq 1$, починаючи з $e^{\lambda t} \geq 1$ для $t \in [-\tau^M, 0]$ для всіх $\lambda > 0$.

На цьому інтервалі виводиться аналогічна нерівність для $\|y(t)\|$.

Починаючи з

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

потрібно мати значення $x(t)$ на інтервалі $[-2\tau_M, -\tau_M]$. Для визначення детермінантності $x(t) = \phi(-\tau_M)$ для будь-якого $t \in [-2\tau_M, -\tau_M]$. Тоді, враховуючи, що $g_j(\bullet), j = \overline{1, n}$ не зменшуються та означають

$$(g_1(|\phi(\theta)|^{\tau_M}), g_2(|\phi(\theta)|^{\tau_M}), \dots, g_n(|\phi(\theta)|^{\tau_M}))^T =: g(|\phi(\theta)|^{\tau_M})$$

Тоді отримано наступні нерівності

$$\begin{aligned} \|y(t)\| &= \left\| \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta \right\| \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \left\| W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta \right\| \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| d\theta \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min}) \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min}) \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| = \\ &= \sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| \end{aligned}$$

Тоді

$$\sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| \leq \sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| e^{-\lambda t}$$

Остання нерівність виконується для $t \in [-\tau_M, 0]$ та для всіх $\lambda > 0$. Для доведення нерівності $\|y(t)\| \leq Y(t)$ потрібно вибрати $\lambda > 0$ так, щоб

$$\sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| \leq (\alpha - \lambda) |\phi(\theta)|^{\tau_M}. \quad (5.41)$$

Тоді

$$\|y(t)\| \leq \sum_{m=1}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) \|g(|\phi(\bullet)|^{\tau_M})\| e^{-\lambda t} \leq (\alpha - \lambda) |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda t} = Y(t).$$

Для подальшого міркування введено значення

$$\rho_1(t) = \|x(t)\| - X(t), \quad \rho_2(t) = \|y(t)\| - Y(t), \quad t \in [0, \infty).$$

Позначимо, що на інтервалі $t \in [-\tau_M, 0]$, маємо $\rho_1(t) \leq 0$ і $\rho_2(t) \leq 0$.

Знайдемо тепер $\lambda > 0$ так, що $\|x(t)\| \leq X(t)$ або $\rho_1(t) \leq 0$ для $t \geq 0$.

Віднімаючи від (5.38) рівняння (5.40) проводиться оцінювання $\rho_1(t)$

$$\begin{aligned} \rho_1(t) &\leq k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} + \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} \|y(s)\| ds - k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\alpha t} - \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} Y(s) ds = \\ &= k \int_0^t k e^{-\alpha(t-s)} (\|y(s)\| - Y(s)) ds = k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \rho_2(s) ds \end{aligned} \quad (5.42)$$

Враховуючи (5.42), можна оцінити $\rho_2(s)$

$$\begin{aligned} \rho_2(t) &= \|y(t)\| - Y(t) = \left\| \sum_{m=1}^r W_{1,m} g(x(t - \tau_m(t))) + \sum_{m=1}^r W_{2,m} \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} g(x(\theta)) d\theta \right\| - Y(t) \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - Y(t) \end{aligned}$$

В результаті ідентичних перетворень можна записати

$$\begin{aligned} Y(t) &= |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k |\phi(\theta)|^{\tau_M} (\alpha - \lambda) e^{-\lambda t} = \\ &= \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} k |\phi(\theta)|^{\tau_M} e^{-\lambda(t-\tau_M)} (\alpha - \lambda) = \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \end{aligned}$$

Тоді

$$\begin{aligned} &\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - Y(t) = \\ &= \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \end{aligned}$$

Припускаючи, що різниця виразів

$$\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta \geq 0 \text{ та}$$

$\frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \geq 0$ є зростаючою та вважаючи, що $\lambda \geq 0$ задовольняє (5.35),

можна записати, що

$$\begin{aligned} &\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| \|g(x(t - \tau_m(t)))\| + \\ &+ \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) X(t - \tau_M) \leq \\ &\leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \right) X(t - \tau_M) + \\ &+ \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \right) \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} X(t - \tau_M) d\theta \end{aligned}$$

Оскільки $X(t)$ монотонно зменшується, то

$$X(t - \tau_M) \geq X(t - \tau_m(t)), m = \overline{1, r}.$$

Тому, зважаючи на (5.2),

$$\begin{aligned} & \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \right) X(t - \tau_M) + \\ & + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \left(\sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \right) \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} X(t - \tau_m) d\theta \leq \\ & \leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \|x(t - \tau_m(t))\| - \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m X(t - \tau_m(t)) + \\ & + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \|g(x(\theta))\| d\theta - \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} X(t - \tau_m(t)) d\theta = \\ & = \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \rho_1(t - \tau_m(t)) + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \rho_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

Отримано нерівність

$$\rho_2(t) \leq \sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \rho_1(t - \tau_m(t)) + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{t-\tau_m(t)}^{t-h_m(t)} \rho_1(\theta) d\theta, t \geq 0. \quad (5.43)$$

Можна записати, що

$$\begin{aligned} \rho_1(t) & \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \rho_2(s) ds \leq \\ & \leq k \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} \left(\sum_{m=1}^r \|W_{1,m}\| l_m \rho_1(s - \tau_m(s)) + \sum_{m=1}^r \|W_{2,m}\| l_m \int_{s-\tau_m(s)}^{s-h_m(s)} \rho_1(\theta) d\theta \right) ds, \end{aligned} \quad (5.44)$$

замінивши оцінку (5.43) на (5.42).

Розглядаючи нерівність (5.44), на інтервалі $t \in [0, h_{\min}]$. Починаючи з $\rho_1(t) \leq 0$ для $t \in [-\tau_M, 0]$, на основі (5.44) $\rho_1(t) \leq 0$ для всіх $t \in [0, h_{\min}]$.

Розглядаючи $t \in [h_{\min}, 2h_{\min}]$, можна зробити висновок, що $\rho_1 \leq 0$, $t \in [0, \infty)$, оскільки $\rho_1(t) \leq 0$ для усіх $t \in [0, h_{\min}]$. Використовуючи (5.44) $\rho_1(t) \leq 0$ для усіх $t \in [h_{\min}, 2h_{\min}]$.

Це завершує доведення.

Зауваження 5.6. Твердження 5.6 можна довести навіть для різницевої функції $\tau_m(t)$, що описує неперервні запізнення в моделі (5.34).

Наслідок 5.5. На практиці формулу (5.35) можна замінити на квазіполіном

$$\frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) \geq \sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| (\tau_M - h_{\min})) l_m. \quad (5.45)$$

Зауваження 5.7. Додатний розв'язок λ квазіполіноміальних нерівностей (5.35) або (5.45) існує тільки для випадків $\alpha > \lambda$.

Використовуючи твердження 5.6, можна провести оцінювання нижнього порогу пам'яті, що дозволяє експоненціальна збіжність (5.45). Аналізуючи нерівність (5.45), можна використовувати взаємозв'язки між оцінками характеристик моделі.

Наслідок 5.6. Значення h_{\min} допускає локальну експоненційну стійкість з швидкістю згасання, використовуючи (5.45), можна оцінити за нерівністю

$$h_{\min} \geq \left(\sum_{m=0}^r \|W_{2,n}\| l_m \right)^{-1} \left(\sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| \tau_M) l_m - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) \right). \quad (5.46)$$

Доведення. Це безпосередньо випливає з формули (5.45).

Наслідок 5.7. За припущеннями наслідку 5.6 існує пряма залежність між h_{\min} та λ . Тобто при збільшенні значення h_{\min} в моделі (5.34), збільшується оцінка експоненційної швидкості згасання λ і навпаки.

Доведення. Виникає безпосередньо при розгляді нерівності

$$h_{\min}(\lambda) := \left(\sum_{m=0}^r \|W_{2,n}\| l_m \right)^{-1} \left(\sum_{m=0}^r (\|W_{1,m}\| + \|W_{2,m}\| \tau_M) l_m - \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} (\alpha - \lambda) \right)$$

та знаходженні її похідної

$$\frac{dh_{\min}}{d\lambda} = \left(\sum_{m=0}^r \|W_{2,n}\| l_m \right)^{-1} \frac{e^{-\lambda \tau_M}}{k} [\tau_M (\alpha - \lambda) + 1] \geq 0.$$

Наслідок 5.8. Для довільних $m = \overline{1, r_{RNN}}$ експоненціальна оцінка швидкості згасання λ , обчислена на основі твердження 5.6, симетрична відносно $W_{i,m}$ $i = 1, 2$, тобто

$$\lambda(W_{i,m}) = \lambda(-W_{i,m}).$$

Крім того, оцінка залежить від матричної норми $\|W_{i,m}\|$, $i = 1, 2$.

Доведення. Безпосередньо випливає з нерівності (5.2), включаючи матричні норми $\|W_{i,m}\|$.

5.6. Експериментальне дослідження якісної поведінки моделі рекурентної нейромережі

5.6.1. Чисельне дослідження динамічної поведінки двонейронної мережі з чотирма дискретними запізненнями

Чисельне дослідження динамічної поведінки двонейронної мережі з чотирма запізненнями проведено згідно з роботою [309]. Розглянуто просту двонейронну мережу з чотирма запізненнями ($n = 2$, $r_{RNN} = 4$) для деякої постійної швидкості b :

$$\begin{aligned} A &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad W_1 = \begin{pmatrix} b & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad W_2 = \begin{pmatrix} 0 & b \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \\ W_3 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ b & 0 \end{pmatrix} \quad W_4 = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & b \end{pmatrix} \\ g_1(x) &= g_2(x) = \tanh(x), \quad x \in R^2 \end{aligned} \quad (5.47)$$

$$\tau_1 = \frac{13}{12} \pi, \quad \tau_2 = \frac{11}{12} \pi, \quad \tau_3 = \frac{7}{12} \pi, \quad \tau_4 = \frac{5}{12} \pi.$$

Розглядаючи початкові умови $x_1(t) \equiv 0.001$, $x_2(t) \equiv 0.004$, $t \in [-\tau_M, 0]$ і застосовуючи твердження 5.1, обчислено величину експоненціального згасання λ у пакеті R.

Таблиця 5.1. Залежність величини b від $\lambda > 0$, обчислено для випадку відсутності розв'язку

b	-0.25	-0.2	-0.1	-0.05	0.1	0.2	0.25
λ	0	0.0503686	0.2026738	0.3474646	0.2026738	0.0503686	0

На основі таблиці 5.1 можна розрахувати додатню оцінку швидкості експоненційного згасання згідно з твердження 5.5 для $b \in [-0.5, 0.5]$. Тобто в цьому випадку рівновага $(0,0)$ системи (5.47) затримується і залишається локально експоненційно стійкою.

На рисунку 5.1 показана траєкторія змінних стану для $x_1(t)$, $x_2(t)$ (а) та експоненційна оцінка (б), які побудовані для моделі (5.12) з врахуванням (5.47) при $b = -0.1$ та початковим вектором $(0.001, 0.004)^T$.

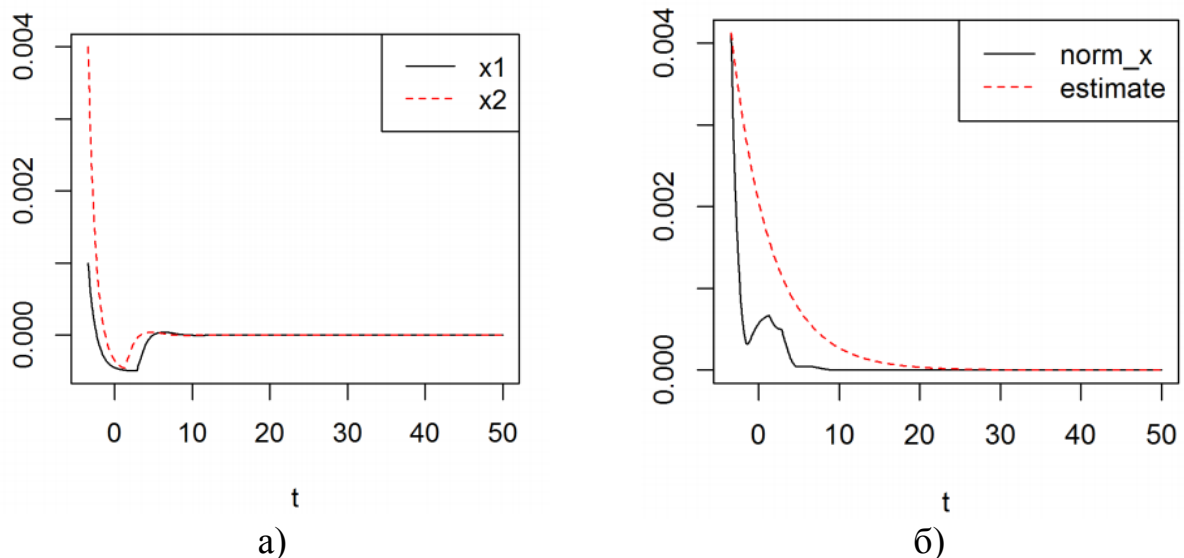


Рис. 5.1. Траєкторія змінних стану для $x_1(t)$, $x_2(t)$ (а) та експоненційна оцінка (б), побудовані для моделі (5.12) з врахуванням (5.47) при $b = -0.1$

Як було показано в роботі [309] (твердження 5.1), рівновага $(0,0)$ системи (5.12) є локально асимптотично стійкою з незалежним запізненням, якщо $b \in (-0.5, 0.5)$.

5.6.2. Чисельне дослідження динамічної поведінки нейронної мережі з трьома нейронами

Досліджено рекурентну нейромережу з трьома нейронами, що використовувалася в якості прикладу в роботі [192]. При цьому

$$A = \begin{pmatrix} 6 & 0 & 0 \\ 0 & 6 & 0 \\ 0 & 0 & 6 \end{pmatrix}, W_1 = \begin{pmatrix} -3 & -1 & -1 \\ -1 & -3 & -1 \\ -1 & -1 & -3 \end{pmatrix} \quad (5.48)$$

$$g_1(x) = g_2(x) = g_3(x) = \tanh(x), \quad x \in \mathbb{R}^3, \\ \tau_1 = 0.2.$$

У даному випадку, застосувавши результат твердження 5.4, встановлено значення експоненційного згасання $\lambda = 0,12$.

Траєкторії розв'язків показано на рисунку 5.2 (а), а експоненціальна оцінка розв'язків – на рисунку 5.2 (б).

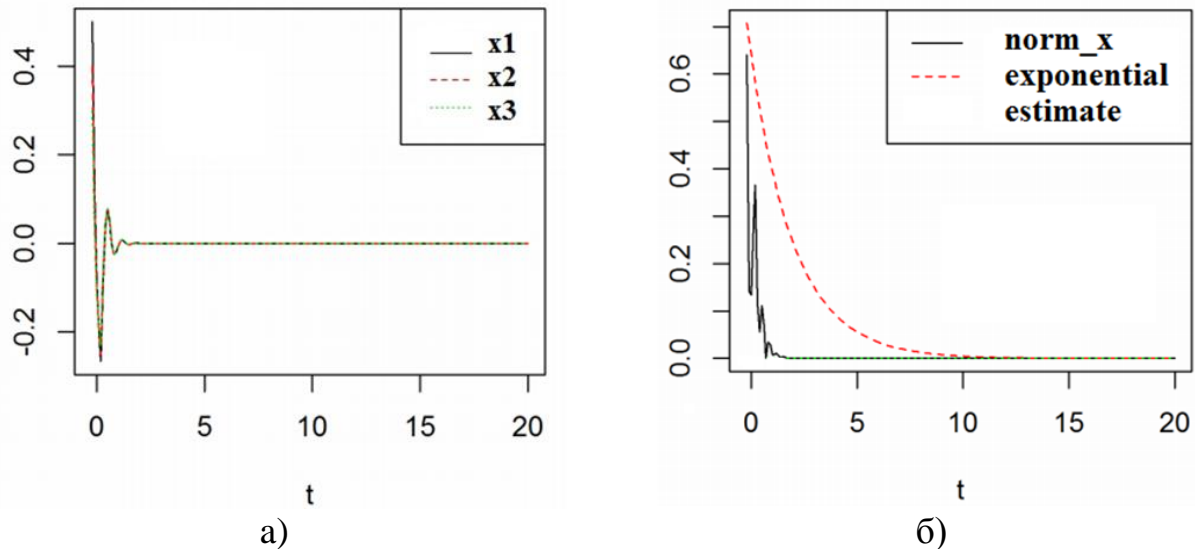


Рис. 5.2. Траєкторії розв'язків (а) та експоненціальна оцінка розв'язків (б) системи диференціальних рівнянь із запізненням, заданої параметрами (5.48), що використано в якості моделі рекурентної нейромережі з трьома нейронами [192]

З рисунка 5.2 (а) бачимо, що тривіальний розв'язок системи є стійким фокусом.

5.6.3. Чисельне дослідження динамічної поведінки рекурентної двонейронної мережі зі змішаним запізненням

У роботі [411] проведено чисельне дослідження динамічної поведінки рекурентної двонейронної мережі із змішаним запізненням.

Досліджено модель рекурентної двонейронної мережі з дискретним та неперервним запізненням згідно з [309] у вигляді простої двонейронної мережі з чотирма запізненнями ($n = 2, r_{RNN} = 4$) для деяких постійних швидкостей b і c .

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad W_{11} = \begin{pmatrix} b & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad W_{12} = \begin{pmatrix} 0 & b \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \\ W_{13} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ b & 0 \end{pmatrix}, \quad W_{14} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & b \end{pmatrix} \\ W_{21} = \begin{pmatrix} c & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad W_{22} = \begin{pmatrix} 0 & c \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (5.49)$$

$$W_{23} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ c & 0 \end{pmatrix} \quad W_{24} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & c \end{pmatrix}$$

$$g_1(x) = g_2(x) = \tanh(x) \quad \text{для } x \in \mathbb{R}^2$$

$$\tau_1 = \frac{13}{12}\pi, \quad \tau_2 = \frac{11}{12}\pi, \quad \tau_3 = \frac{7}{12}\pi, \quad \tau_4 = \frac{5}{12}\pi$$

$$h_1 = h_2 = h_3 = h_4 = \frac{1}{12}\pi$$

Враховуючи початкові умови $x_1(t) \equiv 0.001, x_2(t) \equiv 0.004, t \in [-\tau_M, 0]$, з використанням твердження 5.6 можна обчислити величину експоненційного згасання λ . Для дослідження динамічної поведінки рекурентної двонейронної мережі зі змішаним запізненням використано пакет R .

У пункті 5.6.1 досліджено модель (5.1) у випадку дискретного запізнення ($c = 0$), що показано в таблиці 5.1 (залежність λ від величини b).

На рисунку 5.3 у випадку неперервного запізнення з параметром $c = 0.005$ показано отримані траєкторії змінних стану для $x_1(t), x_2(t)$ (а) та експоненційну оцінку (б), які побудовані для моделі (5.34) з врахуванням (5.49) при $b = -0.1$ та $c = 0.005$ та початковим вектором $(0.001, 0.004)^T$.

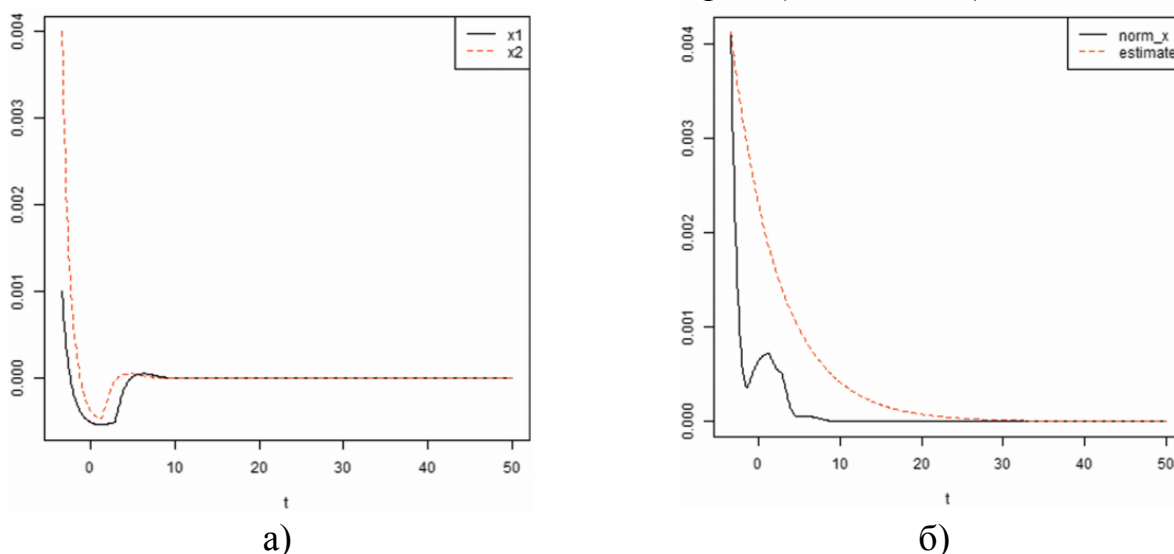


Рис. 5.3. Траєкторія змінних стану для $x_1(t), x_2(t)$ (а) та експоненційна оцінка (б), побудовані для моделі (5.12) з врахуванням (5.47) при $b = -0.1$ і $c = 0.005$

Для випадку неперервного запізнення у таблиці 5.2 наведено розраховані значення b та $\lambda > 0$ за формулою (5.45) для $c = 0.005$.

Таблиця 5.2. Залежність значень b та $\lambda > 0$, які обчислені за формулою (5.45) 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 5.2 означають відсутність додатних розв'язків (5.45). Як було показано в роботі [309], згідно з твердження 5.5

рівновага (0,0) системи (5.47) тільки з дискретними запізненнями є незалежно локально асимптотично стійкою, якщо $b \in [-0.5, 0.5]$.

На основі таблиці 5.1 можна розрахувати додатню оцінку швидкості експоненційного згасання згідно з твердженням 5.5 для $b \in [-0.5, 0.5]$. Тобто в цьому випадку рівновага (0,0) системи (5.47) зберігається та залишається локально експоненційно стійкою.

Аналізуючи таблицю 5.2, можна зробити висновок, що для мережі з дискретним і неперервним запізненням, додатня оцінка експоненціальної швидкості згасання на основі твердження 5.5 може бути розрахована для $b \in [-0.2, 0.2]$. Тобто в цьому випадку рівновага (0,0) системи (5.47) є локально залежною від запізнення та експоненціально стійкою. Можна зробити висновок, що розподілені запізнення у поєднанні з дискретними запізненнями зменшують інтервал прийняття параметрів b при експоненціальному згасанні.

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

У таблиці 5.3 представлена залежність значення h_{\min} та $\lambda \geq 0$, які обчислені за формулою (5.46) при $c = 0.005$.

Таблиця 5.3. Залежність значення h_{\min} та $\lambda \geq 0$, що обчислюється з (5.46) при $c = 0.005$

h_{\min}	0.261	0.261	0.262
λ	0.033	0.171	0.291

Досліджуючи модель рекурентної нейронної мережі (5.34), можна отримати найбільш відомі нелінійні 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 багатошаровими перцептронами. Враховуючи набір параметрів, початкових умов і вхідних траєкторій моделі (5.34), проведено чисельне інтегрування від $t = 0$ до $t = 500$, використовуючи метод RungeKutta в пакеті R.

При зміні значень b та c спостерігаються якісні зміни поведінки моделі рекурентної нейронної мережі (5.34) при $b = 0.1, 0.5, 2.3, 5.5$ та $c = 0, 0.5, 2.3, 5.5$. Фазові діаграми для x_1 та x_2 при відповідних значеннях b та c показано на рисунку 5.4 (а – е).

На рисунку 5.4 (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. 5.4 для $b = -2.3$).

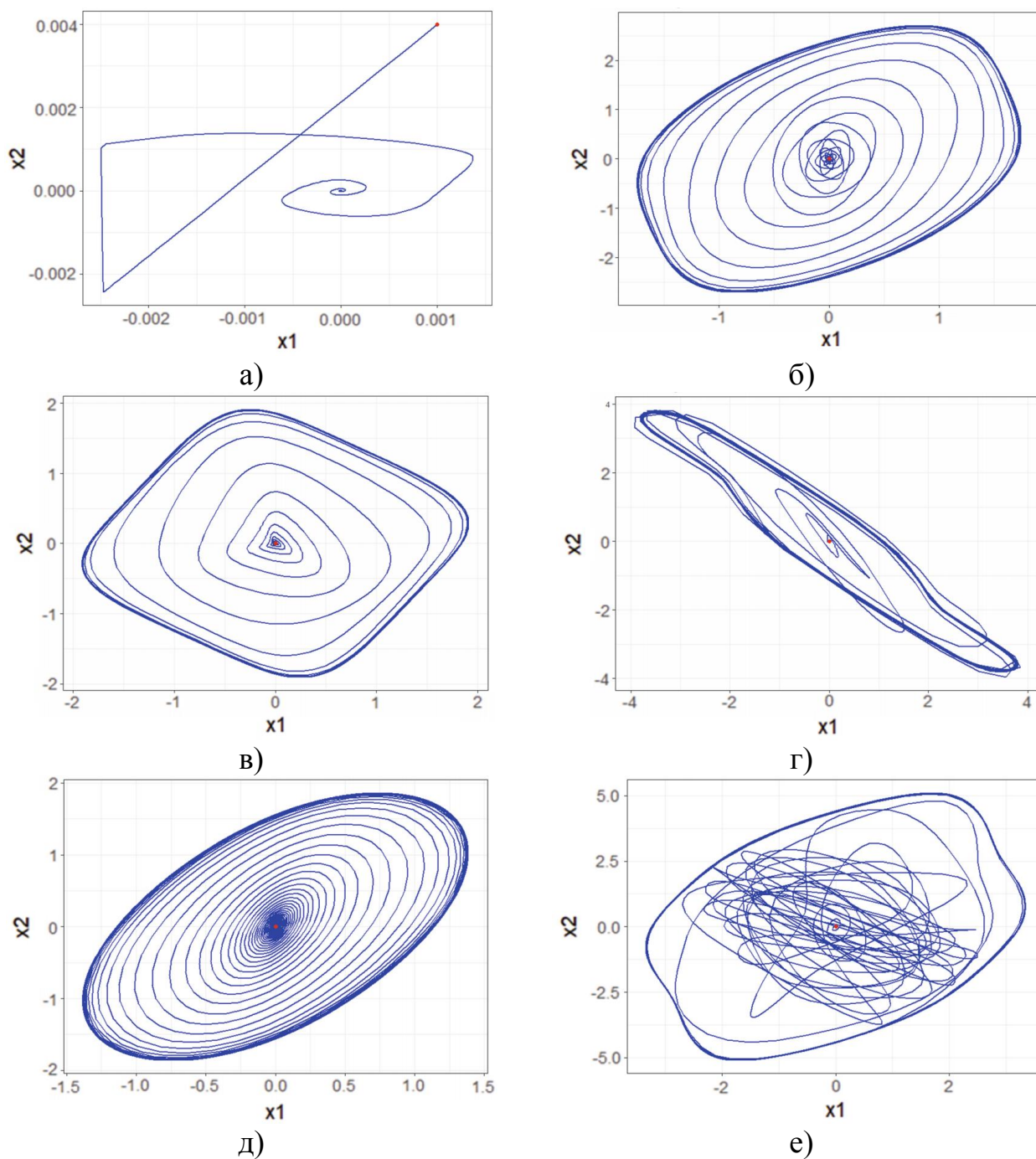


Рис. 5.4. Фазові діаграми моделі рекурентної нейронної мережі (5.34):
 а) – при $b = -0.5$, $c = 0$ (точковий атрактор);
 б) – при $b = -1.41$, $c = -1.41$ (періодичний атрактор 1);
 в) – при $b = -2.3$, $c = 0$ (періодичний атрактор 1);
 г) – при $b = -5.5$, $c = 0$ (періодичний атрактор 2);
 д) – при $b = 0$, $c = -2.3$ (періодичний атрактор 3);
 е) – при $b = -2.3$, $c = -2.3$ (періодичний атрактор 4).

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 рисунку 5.4 (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 (5.34) у вигляді різних форм: прямокутної (рис. 5.4 (б,в)), шестикутної (рис. 5.4 (г)), еліпсоподібної (рис. 5.4 (д)), поєднання еліпсоподібних та прямокутних форм (рис. 5.4 (е)). Аналізуючи різні види періодичних атракторів можна зробити висновок, що дискретні запізнення відповідають прямокутним формам, тоді як неперервні запізнення відповідають еліпсоподібним формам.

5.7. Висновки до п'ятого розділу

1. Розглянуто нейромережеві моделі кіберфізичних систем медико-біологічних процесів та методи їх дослідження, що дало змогу розробити метод Кертеша та непрямий метод дослідження стійкості нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням.

2. Розроблено метод Кертеша та етапи побудови оцінки експоненціального згасання рекурентної нейромережі. Для цього було досліджено оцінку похідної та різницеву нерівність функціоналу Ляпунова. Отримані результати мають важливе значення для практичного застосування, оскільки дають змогу вивчати залежності експоненціальної оцінки нейронної мережі при зміні параметрів моделі.

3. Розроблено непрямий метод дослідження стійкості нейронної мережі з дискретно розподіленим запізненням для задач проектування КФС медико-біологічних процесів.

4. Проведено експериментальне дослідження якісної поведінки моделі рекурентної нейромережі у вигляді чисельного дослідження динамічної поведінки двонейронної мережі з чотирма дискретними запізненнями, з трьома нейронами та зі змішаним запізненням.

5. Розроблено методи обчислювальної математики стосовно вирішення проблем дослідження експоненційної стійкості рекурентних нейромережевих моделей для задач КФС медико-біологічних процесів. Аналізуючи постійні швидкостей 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 ($b = 0$, $c = -2.3$).

РОЗДІЛ 6

РОЗРОБЛЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПАРТМЕНТНИХ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Більшість клінічних аналізів проводять спеціалізовані працівники в лабораторіях, використовуючи портативне обладнання, забезпечуючи тим самим максимальну впевненість в отриманих результатах. Однак є багато випадків, коли біохімічний аналіз не може бути виконаний в спеціалізованих лабораторіях через відсутність фахівців та необхідних засобів, як це часто буває в недостатньо розвинених або віддалених районах. У таких випадках портативні КФБСС, які є компактними аналітичними пристроями для виявлення конкретних аналізів, можуть бути єдиною можливістю поставити достовірний медичний діагноз. У даному контексті розроблення та дослідження компартментних математичних моделей медико-біологічних процесів лабораторної діагностики є актуальним дослідженням на сьогодні. Результати, отримані в даному розділі, можуть бути використані як для стаціонарних, так і для портативних КФБСС медико-біологічних процесів лабораторної діагностики.

Основні результати даного розділу опубліковано в роботах [54, 64, 102, 103, 105, 111, 543, 545].

6.1. Полімеразно-ланцюгова реакція як універсальний метод лабораторної діагностики

Відомо, що полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є добре відомим та широко використовуваним експериментальним методом молекулярної біології, особливо протягом 2019–2020 років у зв'язку із поширенням COVID-19. Під час проведення ПЛР відбувається значне збільшення малих концентрацій бажаних фрагментів дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) у біологічному матеріалі. Під час процесу ампліфікації відбувається збільшення кількості копій ДНК. ПЛР дає змогу досліджувати генетичний матеріал, методами зшивання фрагментів ДНК та введення мутацій. Методи ПЛР широко використовується в медичній і біологічній практиці з метою виокремлення нових генів, якісна та кількісна діагностика спадкових та інфекційних захворювань (грип, COVID-19 та ін.), секвенування, визначення малих кількостей ДНК, розроблення та моніторинг генетично модифікованих організмів, встановлення батьківства [476].

Відомо, що у кожній клітині людського тіла закладений генетичний код. У генах, з яких складаються молекули ДНК, зберігається спадкова інформація. У 1953 році творцями моделі просторової структури ДНК у вигляді подвійної спіралі були біохімік Дж. Уотсон (Великобританія) та фізик Ф. Крік (США), за що у 1962 році вони отримали Нобелівську премію. Відповідно до запропонованої моделі подвійна спіраль ДНК утворена двома полінуклеотидними ланцюгами, які є закручені вправо, комплементарні та

антипаралельні один до одного (рис. 6.1). В межах одного ланцюга ДНК нуклеотиди сполучені фосфодієфірними зв'язками.

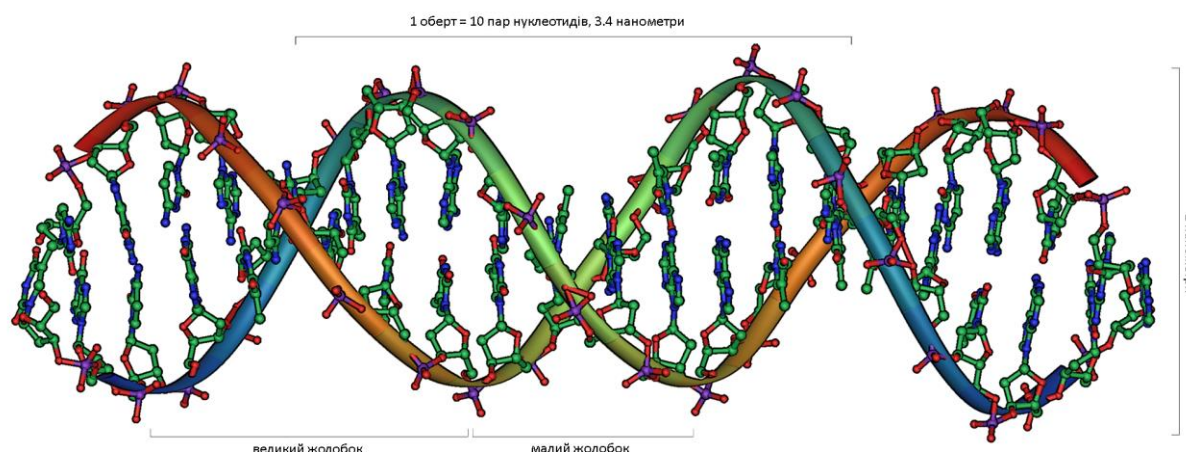


Рис. 6.1. Структура частини подвійної спіралі ДНК [476]

Закономірності, встановлені Е. Чаргафтом, мали дуже важливе значення для розуміння будови ДНК, відповідно до яких сума пуринових нуклеотидів дорівнює сумі піримідинових нуклеотидів (рис. 6.2), $A + G = T + C$, $A + T / G + C = 1$ [237]. Згідно моделі утворюються водневі зв'язки поміж гетероциклічними парами азотистих основ двох ланцюгів. В одному ланцюгу аденін (A) сполучений з тиміном (T) в іншому подвійним водневим зв'язком, а цитозин (C) є навпроти гуаніну (G), що пов'язані водневим зв'язком, який є потрійним [15]. Один із ланцюгів має напрямок $3' \rightarrow 5'$, інший – $5' \rightarrow 3'$. Послідовністю нуклеотидів у вигляді матричного ланцюга записана генетична інформація у напрямку від $5'$ -кінця до $3'$ -кінця.

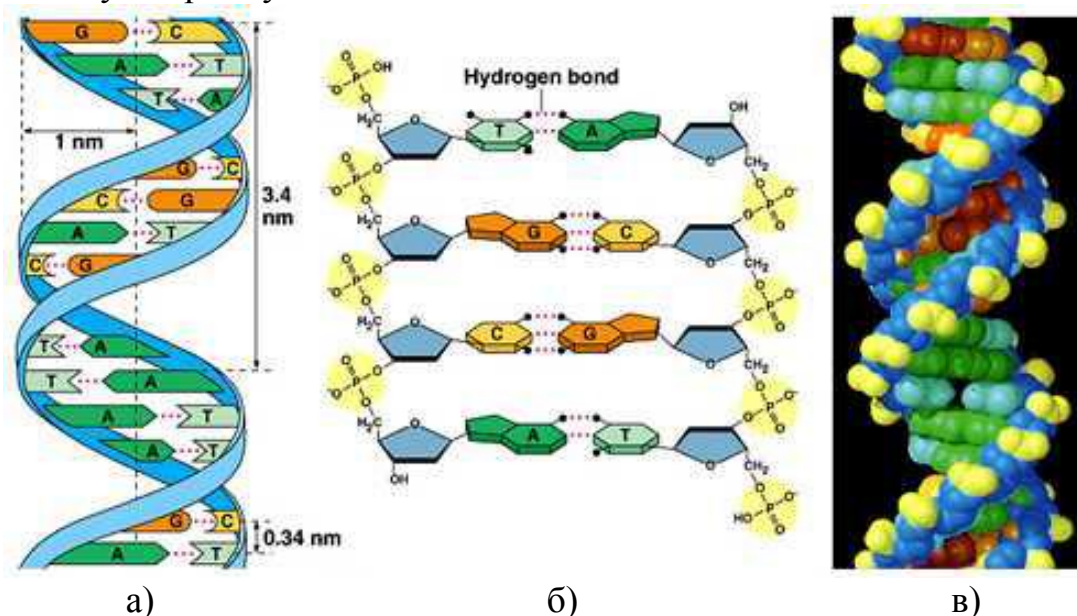


Рис. 6.2. Просторова структура ДНК: геометрична проекція (а); хімічні зв'язки у вторинній структурі ДНК (б); макет просторової структури ДНК (в) [237]

В якості «еталону» в процесах реплікації та репарації [237] для збереження генетичної інформації потрібний другий ланцюг ДНК (рис. 6.2).

Використовуючи рентгено-структурний аналіз англійські вчені Р. Франклін та М. Уїлкінс визначили, що відстань між нуклеотидами, які знаходяться поруч становить, 0.34 нм, повний оберт спіралі – 3.4 нм, а діаметр спіралі ДНК – 2 нм [2]. На сьогодні відомо, що ДНК може утворювати двоспіральні альтернативні структури: В-форму (класична), А-, С-, D-, E-, Z-форми, кожна з яких має характерний тип, але виявляє розходження за кількістю нуклеотидів на виток і відстанню між сусідніми повторюваними елементами [237]. Третинна структура ДНК – це суперспіраль, яка утворена за допомогою гістонових білків. Вона забезпечує економну «упаковку» велетенської молекули ДНК у хромосомі. Якщо розкрутити молекулу ДНК, то її протяжність становитиме близько 2 м [89].

Реакція ПЛР базується на багаточисленному копіюванні (селективній ампліфікації) досліджуваної ДНК ферментом ДНК-полімеразою. Утворені копії ДНК ідентифікують за допомогою методу електрофорезу [89].

При проведенні ПЛР виконується 20–35 циклів [15], кожен з яких складається з трьох стадій (рис. 6.3).

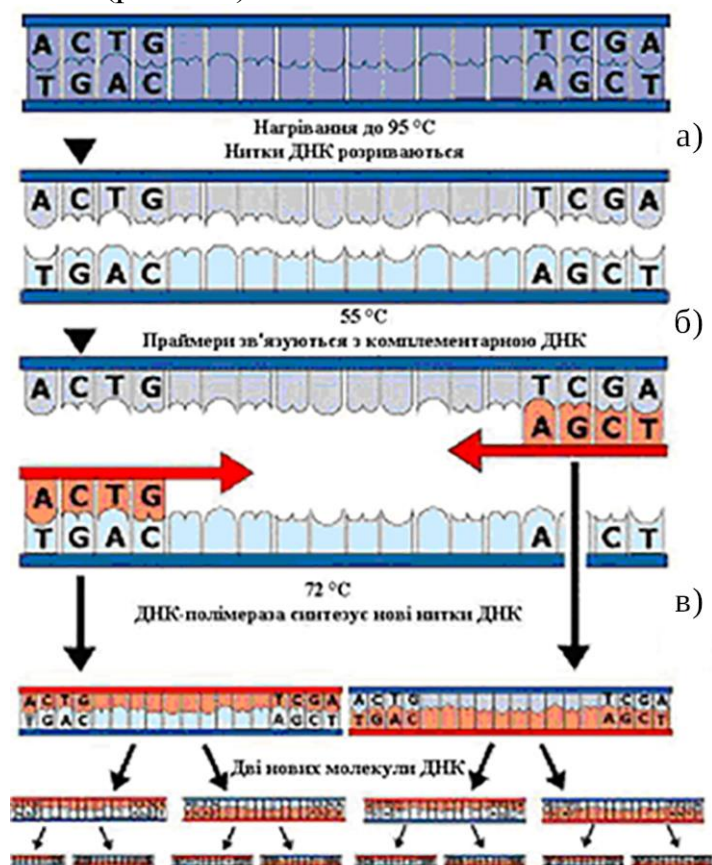


Рис. 6.3. Схема ПЛР (основи, що входять до складу нуклеотидів: аденін [A] і гуанін [G], цитозин [C] і тимін [T]). Стадії ПЛР: денатурація (а), відпал (б), елонгація (в)

Спочатку дволанцюгову ДНК-матрицю нагрівають до 94–96 °С (або до 98 °С, особливо якщо використовується термостабільна полімераза) на 0.5–10 хв, щоб ланцюги ДНК розділилися. Ця стадія називається денатурацією – руйнуються водневі зв'язки між двома ланцюгами (рис. 6.3 (а)). Іноді перед

першим циклом проводять попереднє прогрівання реакційної суміші протягом 2–5 хв для повної денатурації матриці й праймерів [15].

На другій стадії ПЛР, коли ланцюги розійшлися, температуру знижують, щоб праймери могли зв'язатися з одноланцюговою матрицею (рис. 6.3 (б)). Ця стадія називається відпалом (англ. annealing) [15]. Температура відпалу залежить від праймерів і зазвичай вибирається на 4–5 °С нижче за їх температуру плавлення. Час стадії – 0.5–2 хв.

На третій стадії ПЛР ДНК-полімераза реплікує матричний ланцюжок, використовуючи праймер як затравку. Це так звана стадія елонгації (рис. 6.3 (в)). Температура елонгації залежить від полімерази. Полімерази Taq і Pfu, що найчастіше використовуюються, найактивніші за 72 °С. Час елонгації залежить як від типу ДНК-полімерази, так і від довжини фрагмента, який ампліфікують. Середня швидкість елонгації – 1000 пар основ за 1 хв. Після закінчення всіх циклів часто проводять додаткову стадію фінальної елонгації, щоб добудувати всі одноланцюгові фрагменти. Ця стадія триває 10–15 хв.

Для ефективного проведення ПЛР необхідно забезпечити багатостадійний циклічний режим зміни температури. Схема температурного керування для реалізації ПЛР наведена на рисунку 6.4.

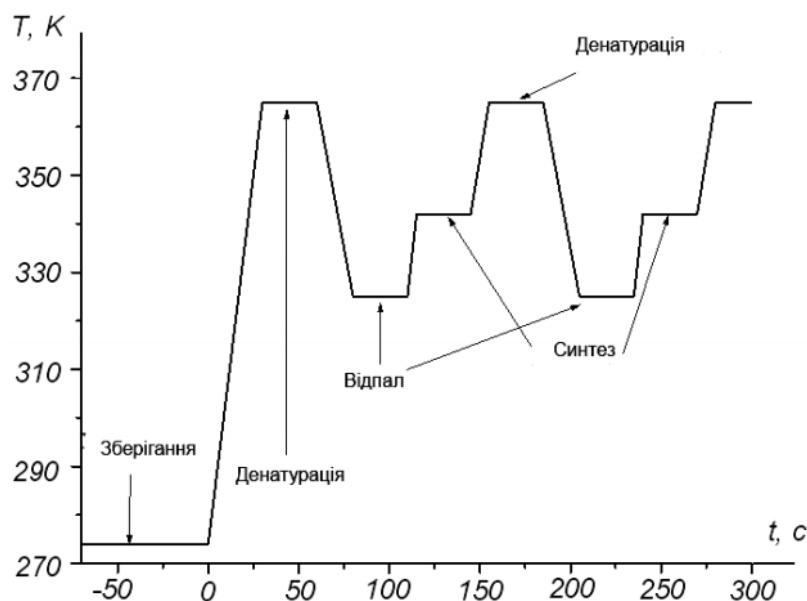


Рис. 6.4. Схема температурного керування для реалізації ПЛР

Кожна стадія циклу (денатурація, відпал, елонгація) повинна відбуватися при певних температурах та протягом відповідного часу [16]. В іншому випадку необхідних перетворень молекул ДНК може не відбутися. На рисунку 6.5 наведено приклад встановлення температурних режимів відповідних стадій ПЛР у програмному забезпеченні термоциклера Rotor-Gene™ 6000.

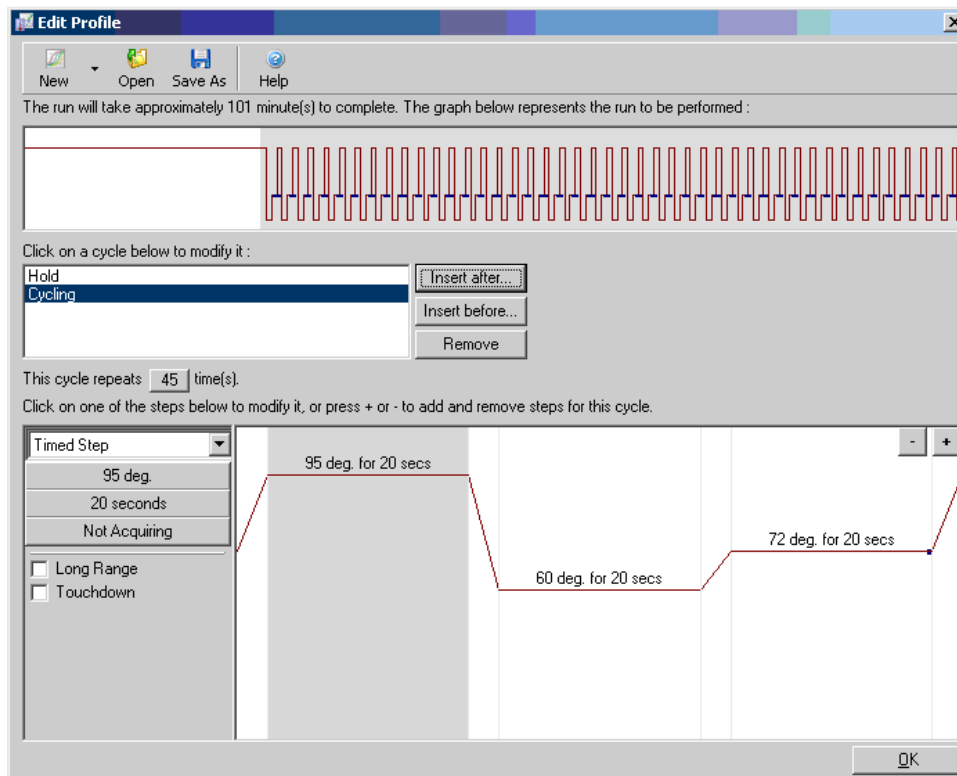


Рис. 6.5. Встановлення температурних режимів стадій ПЛР у програмному забезпеченні термоциклера Rotor-Gene™ 6000

Таким чином, задача математичного моделювання й відповідних розрахунків полягає в оцінюванні мінімально необхідного часу реалізації кожної стадії циклу, що в загальному забезпечить досягнення мінімального часу проведення ПЛР.

У роботах [86, 162, 537, 581] наведено різні моделі ПЛР, метрологічні аспекти вимірювання за допомогою досліджуваного методу клініко-лабораторної діагностики розглянуто в роботі [545]. Однак необхідно зазначити, що при проектуванні досліджуваного лабораторного обладнання, відповідних тест-систем для селективних аналізів, а також для ефективнішого використання методів ПЛР доцільно провести дослідження керованості даних моделей.

6.2. Розроблення компартментної моделі стадій полімеразно-ланцюгової реакції

На етапі відпаалу температуру суміші знижують до 55 °С, праймери приєднуються до одностанцюгової ДНК-мішені. Праймери вибирають так, щоб вони обмежували необхідний фрагмент і були комплементарні протилежним ланцюгам ДНК.

Спрощене хімічне рівняння, яке описує процес приєднання праймера p до одностанцюгової ДНК s , можна записати



У результаті протікання стадії відпалу утворюється одноланцюгова ДНК, з'єднана з праймером s' . У рівнянні (6.1) k_1 і k_{-1} є прямою і зворотною константами швидкості реакції для відпалу.

Використовуючи рівняння (6.1), розроблено компартментну модель стадії відпалу у вигляді (рис. 6.6).

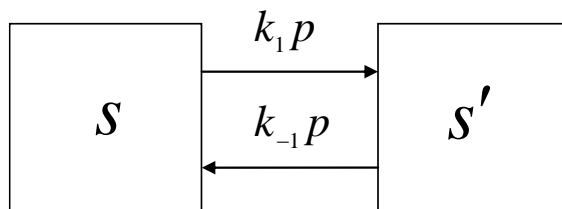


Рис. 6.6. Компартментна модель стадії відпалу ПЛР

Як бачимо з рисунка 6.6, пряма константа швидкості реакції для відпалу k_1 сприяє утворенню одноланцюгових ДНК, які з'єднані з праймером s' . Константа k_{-1} моделює зворотню реакцію досліджуваної стадії, при якій відпадають праймери із раніше утворених одноланцюгових ДНК, які з'єднані з праймером s' .

Температурний режим стадії відпалу ПЛР вибирають таким чином, щоб $k_1 \gg k_{-1}$.

6.3. Дослідження стійкості полімеразно-ланцюгової реакції

У задачах оптимального керування ПЛР за допомогою температури варто розглядати множину керувань

$$U = \{u(t) : a \leq u(t) \leq b, \quad t_1 \leq t \leq t_2, \quad u(t) - \text{вимірний}\},$$

де $a, b, t_1, t_2 > 0$.

Припускаємо, що стан системи $x(t) \in R^n$ при заданому керуванні $u \in U$ визначається системою звичайних диференціальних рівнянь

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= f(t, x, u), \\ x(t_0) &= x_0 \end{aligned} \tag{6.1}$$

де $f : R \times R^n \times R \rightarrow R^n$ є неперервною і має неперервні перші частинні похідні відносно x та u . Оскільки припускається, що $u(t)$ є вимірною та обмеженою, то права частина системи (6.1) є неперервною відносно x і лише вимірною відносно t для фіксованого x . Отже, розв'язки (6.1) є абсолютно неперервними

функціями, що задовольняють (6.1) майже скрізь. За таких умов існування розв'язку (6.1) $x(t, u)$ доведено в роботах [389, 474].

Задача оптимального керування містить критерій якості $J[u]$ вигляду

$$J[u] = \int_{t_1}^{t_2} L(t, x, u) dt + \phi(x(t_2)),$$

де L – задана дійснозначна функція; ϕ – неперервнодиференційована дійснозначна функція. Метою є знаходження керування $u^* \in U$

$$J[u^*] = \inf_{u \in U} J[u]. \quad (6.2)$$

6.4. Розроблення алгоритму оптимального керування полімеразноланцюговою реакцією

Після того, як описано модель та визначено критерій якості в теорії оптимального керування, ставлять ряд задач [400]:

- доведення існування оптимального керування;
- опис побудови оптимального керування;
- доведення єдиності оптимального керування;
- чисельне обчислення оптимального керування;
- дослідження залежності оптимального керування від параметрів моделі.

Достатні умови існування оптимального керування для задачі (6.1) – (6.2) без термінальної складової в критерії якості наведено в роботі [400].

Твердження 6.1. Розглядається задача оптимального керування (6.1) – (6.2) на фіксованому інтервалі $[t_1, t_2]$. Припустимо, що:

- 1) існує стала $M > 0$ така, що $\|x(t, u)\| \leq M$ для всіх $u \in U$ та $t_1 \leq t \leq t_2$;
- 2) L є напівнеперервною знизу;
- 3) множина $D^+ = \{(y^0, y) : \exists v \in U, y = f(t, x, v), y^0 \geq L(t, x, v)\}$ є опуклою для $(t, x) \in [t_1, t_2] \times \{|x| \leq M\}$.

Тоді існує оптимальне керування $u^* \in U$.

Опис побудови оптимального керування для задачі (6.1) – (6.2) дає принцип максимуму Понтрягіна з термінальною складовою [388].

Твердження 6.2. Нехай $u^* \in U$ – оптимальне керування в задачі (6.1) – (6.2). Тоді існує спряжена функція $\lambda: R \rightarrow R^n$ така, що $x(t, u^*)$, u^* , λ задовольняють систему

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= f(t, x, u^*), \\ x(t_1) &= x_1 \end{aligned} \quad (6.3)$$

та спряжену систему

$$\frac{d\lambda(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -L_x(t, x, u^*) - \lambda^T f_x(t, x, u^*), \quad (6.4)$$

$$\lambda(t_2) = \phi'(x(t_2)), \quad \text{умова трансвертальності}$$

У формулі (6.4) функція Гамільтона-Понтрягіна H задається як

$$H(t, x, u) = L(t, x, u) + \lambda^T f(t, x, u). \quad (6.5)$$

6.5. Задача оптимального керування стадією відпалу в ПЛР

У роботах [64, 546, 560] розроблено підходи до оптимального керування стадією елонгації в ПЛР.

Розглядається модель ПЛР стадії відпалу, яка запропонована в роботі [162],

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 sp + k_{-1} s' \\ \frac{dp}{dt} &= -k_1 sp + k_{-1} s' \\ \frac{ds'}{dt} &= k_1 sp + k_{-1} s' \end{aligned} \quad (6.6)$$

У системі (6.6) s – одноланцюгова ДНК; p – праймер; s' – одноланцюгова ДНК зв'язана з праймером; k_1, k_{-1} – константи прямої та зворотної швидкості реакції для відпалу.

При проведенні фази відпалу ПЛР керуючим впливом є температура [2, 15]. Залежність швидкості реакції k від абсолютної температури T описується рівнянням Арреніуса [338]

$$k = Ae^{-E_a/RT}, \quad (6.7)$$

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

Виходячи з рівняння Арреніуса (6.7), система диференціальних рівнянь для стадії відпалу (6.6) може бути уточнена таким чином:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_1 e^{-\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{-\frac{r_a}{T}} s' \\ \frac{dp}{dt} &= -k_1 e^{-\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{-\frac{r_a}{T}} s' \\ \frac{ds'}{dt} &= k_1 e^{-\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{-\frac{r_a}{T}} s' \end{aligned} \quad (6.8)$$

з відповідними початковими умовами

$$s(t_1) = s_0, p(t_1) = p_0, s'(t_1) = s_0. \quad (6.9)$$

У системі диференціальних рівнянь (6.8) $r_a = \frac{E_a}{R}$ – стала активації.

Вважаємо, що $T = T(t)$ – функція керування.

Припускаємо, що $T(t) \in [T_e^{\min}, T_e^{\max}]$.

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

$$J(s, p, s') = \int_{t_1}^{t_2} (s'^2(t) - Wp^2(t)) dt \rightarrow \inf_{T \in U}. \quad (6.10)$$

У формулі $W > 0$ – ваговий коефіцієнт, U – множина кусково-неперервних функцій $T(t) \in [T_e^{\min}, T_e^{\max}]$.

Біологічно значимою областю є

$$\Omega_1 = (s, p, s') \in R_+^3, \quad (6.11)$$

що накладає фазові обмеження

$$s \geq 0, p \geq 0, s' \geq 0. \quad (6.12)$$

Отже, метою є визначення оптимального керування $T^* \in U$, що задовольняє

$$J[T^*] = \inf_{T \in U} J[T]. \quad (6.13)$$

На основі твердження 6.1 ми бачимо, що оптимальне керування в задачі (6.6) – (6.13) існує, оскільки підінтегральний вираз в критерії якості є опуклою функцією, а траєкторія системи належить простору L^∞ .

Використовується твердження 6.2 для отримання необхідних умов оптимальності. Функція Гамільтона-Понтрягіна має вигляд

$$\begin{aligned} H = s'^2 - Wp^2 + \lambda_1(-k_1 e^{\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{\frac{r_a}{T}} s') + \\ + \lambda_2(-k_1 e^{\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{\frac{r_a}{T}} s') + \lambda_3(k_1 e^{\frac{r_a}{T}} sp - k_{-1} e^{\frac{r_a}{T}} s') \end{aligned} \quad (6.14)$$

Отже, з твердження 6.2 отримано спряжену систему

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial s} = k_1 e^{\frac{r}{T}} p(\lambda_1 + \lambda_2 - \lambda_3) \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial p} = 2Wp + k_1 e^{\frac{r}{T}} s(\lambda_1 + \lambda_2 - \lambda_3), \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial s'} = k_1 e^{\frac{r}{T}} (\lambda_3 - \lambda_1 - \lambda_2) - 2s'
\end{aligned} \tag{6.15}$$

Введено позначення:

$$\begin{aligned}
\Phi(t) &= \lambda_1 (-k_1 e^{\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{\frac{r_a}{T}} s') + \\
&+ \lambda_2 (-k_1 e^{\frac{r_a}{T}} sp + k_{-1} e^{\frac{r_a}{T}} s') + \lambda_3 (k_1 e^{\frac{r_a}{T}} sp - k_{-1} e^{\frac{r_a}{T}} s')
\end{aligned} \tag{6.16}$$

Враховуючи (6.16), функцію Гамільтона-Понтрягіна (6.14) запишемо у вигляді

$$H = s'^2 - Wp^2 + e^{\frac{r_a}{T}} [\Phi(t)]. \tag{6.17}$$

Згідно формули (6.17) максимальні значення H будуть досягатися при $T = T^*(t)$, де

$$T^*(t) = \begin{cases} T_e^{\min}, & \text{якщо } \Phi(t) > 0 \\ T_e^{\max}, & \text{якщо } \Phi(t) < 0 \\ \text{будь-яке з } [T_e^{\min}, T_e^{\max}], & \text{якщо } \Phi(t) = 0 \end{cases} \tag{6.18}$$

Отже, оптимальні траєкторії (s^*, p^*, s'^*) на керування T^* можуть бути побудовані в результаті розв'язку крайової задачі

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= -k_1 e^{\frac{r_a}{T^*}} sp + k_{-1} e^{\frac{r_a}{T^*}} s' \\
\frac{dp}{dt} &= -k_1 e^{\frac{r_a}{T^*}} sp + k_{-1} e^{\frac{r_a}{T^*}} s' \\
\frac{ds'}{dt} &= k_1 e^{\frac{r_a}{T^*}} sp - k_{-1} e^{\frac{r_a}{T^*}} s' \\
\frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial s} = k_1 e^{\frac{r_a}{T^*}} p(\lambda_1 + \lambda_2 - \lambda_3) \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial p} = 2Wp + k_1 e^{\frac{r_a}{T^*}} s(\lambda_1 + \lambda_2 - \lambda_3) \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial s'} = k_1 e^{\frac{r_a}{T^*}} (\lambda_3 - \lambda_1 - \lambda_2) - 2s'
\end{aligned} \tag{6.19}$$

З крайовими умовами

$$s(t_1) = s_0, p(t_1) = p_0, s'(t_1) = s'_0; \lambda_1(t_2) = 0, \lambda_2(t_2) = 0, \lambda_3(t_2) = 0. \quad (6.20)$$

Твердження 6.3. Для досить малого значення t_2 розв'язок системи (6.19) є єдиним.

Доведення. Припустимо навпаки, що при $t \in [t_1, t_2]$ існують два розв'язки (6.19), а саме:

$$\begin{aligned} X^* &= (s^*, p^*, s'^*, \lambda_1^*, \lambda_2^*, \lambda_3^*) \text{ і} \\ X^{**} &= (s^{**}, p^{**}, s'^{**}, \lambda_1^{**}, \lambda_2^{**}, \lambda_3^{**}). \end{aligned}$$

Праві частини системи (6.19) є Ліпшицевими функціями аргументів $s, q, s', \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$. Звідси, існує стала $C > 0$ така, що

$$\|X^*(t) - X^{**}(t)\| \leq \int_{t_1}^{t_2} C(\|X^*(s) - X^{**}(s)\|) ds \quad (6.21)$$

Застосовуючи до (6.21) теорему про середнє значення, зазначаємо, що існує момент часу $\xi : t_1 \leq \xi \leq t_2$ такий, що:

$$\|X^*(t) - X^{**}(t)\| \leq (t_2 - t_1)C(\|X^*(\xi) - X^{**}(\xi)\|) \quad (6.22)$$

при всіх $t \in [t_1, t_2]$. Якщо ж вибираємо t_2 таким, що $t_2 < t_1 + \frac{1}{C}$, то для всіх $t \in [t_1, t_2]$ отримуємо

$$\|X^*(t) - X^{**}(t)\| \leq (t_2 - t_1)C(\|X^*(\xi) - X^{**}(\xi)\|) < \|X^*(\xi) - X^{**}(\xi)\|,$$

що призводить до суперечності при $t = \xi$.

6.6. Задача оптимального керування стадією елонгації в ПЛР

У роботах [54, 103, 545] розроблено підходи до оптимального керування стадією елонгації в ПЛР. Розглянуто модель ПЛР для стадії елонгації, яка запропонована в роботі [537]

$$\begin{aligned}
\frac{ds'}{dt} &= -k_2 s'q + k_{-2}c \\
\frac{dq}{dt} &= -k_2 s'q + k_{-2}c + k_3 cn_d \\
\frac{dc}{dt} &= k_2 s'q - k_{-2}c - k_3 cn_d \\
\frac{dn_d}{dt} &= -k_3 cn_d \\
\frac{dd_e}{dt} &= k_3 cn_d
\end{aligned}
\tag{6.23}$$

У системі (6.23) k_{-2} ; k_2 – константи прямої та зворотної швидкості реакції для утворення комплексу; q – концентрація Таq молекул; c – число копій; n_d – концентрація нуклеотидної послідовності для елонгації; k_{-3} , k_3 – пряма і зворотня швидкості реакції для елонгації; d_e – концентрація дволанцюгових ДНК.

При проведенні фази елонгації ПЛР керуючим впливом є температура [2, 15]. Залежність швидкості реакції k від абсолютної температури T описується рівнянням Арреніуса (6.7), згідно з роботою [338].

Виходячи з рівняння Арреніуса (6.7), система диференціальних рівнянь для стадії елонгації (6.23) може бути уточнена таким чином:

$$\begin{aligned}
\frac{ds'}{dt} &= -k_2 e^{\frac{E_a}{T}} s'q + k_{-2} e^{\frac{E_a}{T}} c \\
\frac{dq}{dt} &= -k_2 e^{\frac{E_a}{T}} s'q + k_{-2} e^{\frac{E_a}{T}} c + k_3 e^{\frac{E_a}{T}} cn_d \\
\frac{dc}{dt} &= k_2 e^{\frac{E_a}{T}} s'q - k_{-2} e^{\frac{E_a}{T}} c - k_3 e^{\frac{E_a}{T}} cn_d \\
\frac{dn_d}{dt} &= -k_3 e^{\frac{E_a}{T}} cn_d \\
\frac{dd_e}{dt} &= k_3 e^{\frac{E_a}{T}} cn_d
\end{aligned}
\tag{6.24}$$

з відповідними початковими умовами

$$s'(t_1) = s_0, q(t_1) = q_0, c(t_1) = c_0, n_d(t_1) = n_{d_0}, d_e(t_1) = d_{e_0} . \tag{6.25}$$

У системі диференціальних рівнянь (6.24) $r_a = \frac{E_a}{R}$ – стала.

Вважається, що $T = T(t)$ – функція керування.

Припускається, що $T(t) \in [T_e^{\min}, T_e^{\max}]$.

Для стадії елонгації метою є отримати якнайбільше дволанцюгових ДНК d_e , при цьому витративши якнайменше Taq молекул, тобто

$$J(s', q, c, n_d, d_e, T) = \int_{\tau}^t (d_e^2(t) - Wq^2(t))dt \rightarrow \inf_{T \in U}. \quad (6.26)$$

У формулі (6.26) $W > 0$ є ваговим коефіцієнтом; U – множина кусково-неперервних функцій $T(t) \in [T_e^{\min}, T_e^{\max}]$.

Біологічно значимою областю є:

$$\Omega_1 = (s', q, c, n_d, d_e, T) \in R_+^5, \quad (6.27)$$

що накладає фазові обмеження

$$s' \geq 0, q \geq 0, c \geq 0, n_d \geq 0, d_e \geq 0. \quad (6.28)$$

Отже, метою є визначення оптимального керування $T^* \in U$, що задовольняє

$$J[T^*] = \inf_{T \in U} J[T]. \quad (6.29)$$

На основі твердження 6.1 можна стверджувати, що оптимальне керування в задачі (6.23) існує, оскільки підінтегральний вираз в критерії якості є опуклою функцією, а траєкторія системи належить простору L^∞ .

Твердження 6.2 можна застосувати для отримання необхідних умов оптимальності. Функція Гамільтона-Понтрягіна має вигляд:

$$H = d_e^2 - Wq^2 + \lambda_1(-k_2 e^{-\frac{r_a}{T}} s'q + k_{-2} e^{\frac{r_a}{T}} c) + \lambda_2(-k_2 e^{-\frac{r_a}{T}} s'q + k_{-2} e^{\frac{r_a}{T}} c + k_3 e^{-\frac{r_a}{T}} cn_d) + \lambda_3(k_2 e^{-\frac{r_a}{T}} s'q - k_{-2} e^{\frac{r_a}{T}} c - k_3 e^{\frac{r_a}{T}} cn_d) + \lambda_4(-k_3 e^{-\frac{r_a}{T}} cn_d) + \lambda_5(k_3 e^{-\frac{r_a}{T}} cn_d) \quad (6.30)$$

Отже, з твердження 6.2 отримується спряжена система

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial s'} = k_2 e^{\frac{r_a}{T}} q (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial q} = 2Wq + k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' (\lambda_1 + \lambda_2 - \lambda_3) \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial c} = k_2 e^{\frac{r_a}{T}} (\lambda_1 - \lambda_2 + \lambda_3) - k_3 e^{\frac{r}{T}} n_d (\lambda_2 - \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5) \\
\frac{d\lambda_4}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial n_d} = k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c (-\lambda_2 + \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5) \\
\frac{d\lambda_5}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial d_e} = -2d_e
\end{aligned} \tag{6.31}$$

Введено позначення

$$\begin{aligned}
\Phi(t) &= \lambda_1 (-k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' q + k_2 e^{\frac{r_a}{T}} c) + \lambda_2 (-k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' q + k_2 e^{\frac{r_a}{T}} c + k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d) + \\
&+ \lambda_3 (k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' q - k_2 e^{\frac{r_a}{T}} c - k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d) + \lambda_4 (-k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d) + \lambda_5 (k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d)
\end{aligned} \tag{6.32}$$

Враховуючи (6.32), функцію Гамільтона-Понтрягіна (6.30) можна записати у вигляді

$$H = d_e^2 - Wq^2 + e^{\frac{r_a}{T}} [\Phi(t)]. \tag{6.33}$$

На основі формули (6.33) максимальні значення H будуть досягатися при $T = T^*(t)$, де

$$T^*(t) = \begin{cases} T_e^{\min}, & \text{якщо } \Phi(t) > 0 \\ T_e^{\max}, & \text{якщо } \Phi(t) < 0 \\ \text{будь-яке з } [T_e^{\min}, T_e^{\max}], & \text{якщо } \Phi(t) = 0 \end{cases} \tag{6.34}$$

Отже, оптимальні траєкторії $(s^*, q^*, c^*, n_d^*, d_e^*)$ на керування T^* можуть бути побудовані в результаті розв'язку крайової задачі:

$$\begin{aligned}
\frac{ds'}{dt} &= -k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' q + k_2 e^{\frac{r_a}{T}} c \\
\frac{dq}{dt} &= -k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' q + k_2 e^{\frac{r_a}{T}} c + k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d \\
\frac{dc}{dt} &= k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' q - k_2 e^{\frac{r_a}{T}} c - k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d \\
\frac{dn_d}{dt} &= -k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d \\
\frac{dd_e}{dt} &= k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c n_d \\
\frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial s'} = k_2 e^{\frac{r_a}{T}} q (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial q} = 2Wq + k_2 e^{\frac{r_a}{T}} s' (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial c} = k_2 e^{\frac{r_a}{T}} (\lambda_1 - \lambda_2 + \lambda_3) - k_3 e^{\frac{r_a}{T}} n_d (\lambda_2 - \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5) \\
\frac{d\lambda_4}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial n_d} = k_3 e^{\frac{r_a}{T}} c (-\lambda_2 + \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5) \\
\frac{d\lambda_5}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial d_e} = -2d_e
\end{aligned} \tag{6.35}$$

з крайовими умовами

$$\begin{aligned}
s'(t_1) &= s_0, q(t_1) = q_0, c(t_1) = c_0, n_d(t_1) = n_{d0}, d_e(t_1) = d_{e0}; \\
\lambda_1(t_2) &= 0, \lambda_2(t_2) = 0, \lambda_3(t_2) = 0, \lambda_4(t_2) = 0, \lambda_5(t_2) = 0.
\end{aligned}$$

6.7. Чисельне моделювання кіберфізичної системи лабораторної діагностики на прикладі полімеразно-ланцюгової реакції для стадії відпалу

У роботі [105] проведено чисельне моделювання КФС лабораторної діагностики на прикладі ПЛР для стадії відпалу.

Методи чисельного розв'язку задач оптимального керування можна класифікувати як прямі, так і непрямі [180, 538]. Ці методи відрізняються підходами для пошуку розв'язку задачі оптимального керування. Непрямі методи намагаються розв'язати крайову задачу необхідних умов оптимальності. На противагу, прямі методи не вимагають безпосередньої побудови необхідних умов. Прямі методи не будують спряжену систему, систему керування та умови трансверсальності. Вивчаючи оптимальне керування, використовують обидва підходи. Головним недоліком використання непрямих методів є те, що навіть знаючи допустимий стан і керування, немає гарантії, що обчислений розв'язок покращить відомий. Більше того, непрямий метод потребує початкових

наближених значень для спряжених змінних, а чисельний розв'язок спряженої системи на практиці є слабо обумовленою задачею.

З цієї причини ми використали прямий метод, запропонований в роботі [249], який дозволяє знайти чисельні розв'язки задач, що мають навіть загальніші від (6.8) постановки.

Для постановки задачі оптимального керування для прямого методу розглянуто систему керування для фазових координат $x(t) \in R^n$, вектора керувань $T(t) \in R^m$ і невідомих параметрів $p \in R^{n_p}$:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= f(t, x, T, p), \\ x(t_0) &= x_0. \end{aligned} \quad (6.32)$$

Накладаються обмеження на стан системи, керування та параметри у вигляді рівностей

$$c(t, x, T, p) = 0, \quad t \in [t_1, t_2], \quad (6.33)$$

де $c(t, x, T, p) \in R^{n_c}$,
у вигляді нерівностей

$$d(t, x, T, p) \leq 0, \quad t \in [t_1, t_2], \quad (6.34)$$

де $d(t, x, T, p) \in R^{n_d}$, обмеження на стан системи в кінцевий момент часу та параметри у вигляді рівностей

$$\psi(x(t_2), p) = 0, \quad (6.35)$$

де $\psi(x(t_2), p) \in R^{n_\psi}$,
у вигляді нерівностей:

$$\gamma(x(t_2), p) \leq 0, \quad (6.36)$$

де $\gamma(x(t_2), p) \in R^{n_\gamma}$.

Задача полягає в знаходженні керування $T(t) \in R^m$ та параметрів $p \in R^{n_p}$, що мінімізують критерій якості

$$J[T, p] = \int_{t_0}^{t_2} L(t, x, T, p) dt + \phi(x(t_2), p),$$

тобто

$$J[T^*, p^*] = \inf_{T, p \in (6.34)-(6.36)} J[T, p]. \quad (6.37)$$

Слід зазначити, що хоча в постановці задачі (6.32) – (6.37) вважається, що t_2 фіксованим, вона може бути пристосована до задачі оптимальної швидкодії.

Це можна зробити, нормалізуючи часову змінну t , використовуючи невідомий кінцевий час як параметр.

Чисельний метод полягає в тому, що нескінченновимірна задача типу (6.8) зводиться до скінченновимірної задачі оптимізації.

Це досягається шляхом дискретизації часового інтервалу $t \in [t_1, t_2]$ із використанням N вузлів t_i таких, що $t_1 = t_1 < t_2 < \dots < t_{N-1} = t_f$.

У кожен момент часу t_i керування є невідомим скалярним вектором $\bar{T}_i \in R^m$. На кожному відкритому інтервалі $t \in (t_i, t_{i+1})$, $i = \overline{0, N-2}$ керування наближається шляхом лінійної апроксимації

$$T(t) = \bar{T}_i + \frac{t - t_i}{t_{i+1} - t_i} (\bar{T}_{i+1} - \bar{T}_i). \quad (6.38)$$

Набір векторів керування у вузлах t_i формують загальний вектор

$$\tilde{T} = [\tilde{T}_0^T, \dots, \tilde{T}_{N-1}^T]^T. \quad (6.39)$$

Для заданого початкового наближення \tilde{y} можемо проінтегрувати (6.36) на $t \in [t_1, t_2]$ і отримати траєкторію $x(t, \tilde{T}, p)$. Таким чином нескінченновимірна задача (6.32) – (6.37) апроксимується скінченновимірною задачею нелінійного програмування відносно \tilde{T}, p

$$J(\tilde{T}, p) = \int_{t_1}^{t_2} L(t, x(t, \tilde{T}, p), \tilde{T}, p) dt + \phi(x(t_f, \tilde{T}, p), p) \rightarrow \inf_{\tilde{T}, p}, \quad (6.40)$$

при обмеженнях

$$\tilde{c} = [c(t_0)^T, \dots, c(t_{N-1})^T, \psi^T]^T = 0, \quad (6.41)$$

$$\tilde{d} = [d(t_0)^T, \dots, d(t_{N-1})^T, \gamma^T]^T \leq 0 \quad (6.42)$$

та $u(t)$ апроксимується.

Програмна реалізація прямого методу чисельного розв'язування задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР реалізовано в пакеті Java-класів dyn.Opt [249]. Для використання цього методу в пакеті healthinsurance запускається окремий процес у try-блоці:

```
try {
    Process p = Runtime.getRuntime().exec ("java dyn.Opt");
}
catch (java.io.IOException ex) {
    System.err.println("Problems invoking class dyn.Opt: "+ex);
}
```

}

В якості прикладу розглянуто задачу (6.8). Опис задачі зроблено за допомогою вхідного текстового файлу. Змінні стану системи визначено командою

```
state s p s_  
змінна керування: control T  
константи: real kone kminusone r W  
кількість часових вузлів: nodes = 365  
метод розв'язування задачі нелінійного програмування: method = dyn_sqp  
метод інтегрування системи диференціальних рівнянь: ode = huen
```

файл для вихідних даних:

```
output_file = temperaturecontrol
```

точність методу: epsilon = 1.0e-6

Система керування (6.8) із значеннями параметрів описується у блоці

dynamic_equation:

```
kone = 0.205
```

```
kminusone = 0.01025
```

```
r = 0.02
```

```
ddt s = -kone*exp(-r/T)*s*p + kminusone*exp(-r/T)*s_  
ddt p = -kone*exp(-r/T)*s*p + kminusone*exp(-r/T)*s_  
ddt s_ = kone*exp(-r/T)*s*p - kminusone*exp(-r/T)*s_
```

Блок початкових умов:

initial_condition:

```
s = 10000000
```

```
p = 1000
```

```
s_ = 0
```

Обмеження типу нерівності:

inequality_constraint:

```
d = -T + 330 # -T <= 330
```

```
d = T - 367 # T <= 367
```

Блок критерію якості:

cost_functional:

```
W = 0.2
```

```
initial_time = 0.0
```

```
final_time = 30
```

```
L = s_*s_ - W*p*p
```

Дані щодо застосування методу наведено нижче.

Результати розв'язку задачі нелінійного програмування (6.32) – (6.37) представлено на рисунках 6.7 – 6.10.

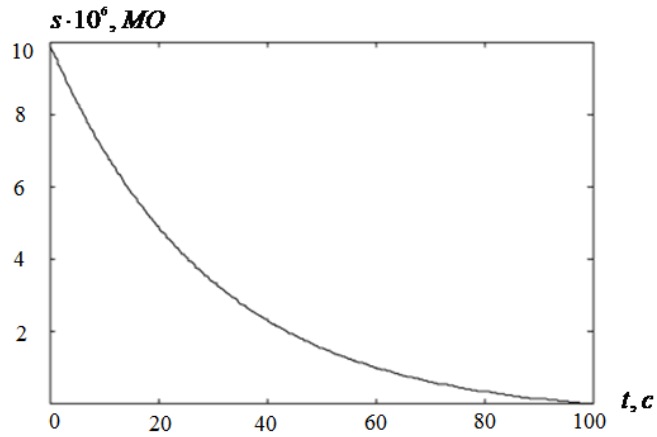


Рис. 6.7. Чисельне моделювання задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР: зміна кількості одноланцюгових ДНК (MO – міжнародні одиниці)

Аналізуючи результати чисельного моделювання задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР, можна контролювати зміни кількості одноланцюгових ДНК, праймеру, а також зміни кількості одноланцюгових ДНК, які з'єднані з праймером протягом 30 с (рис. 6.7 – 6.9).

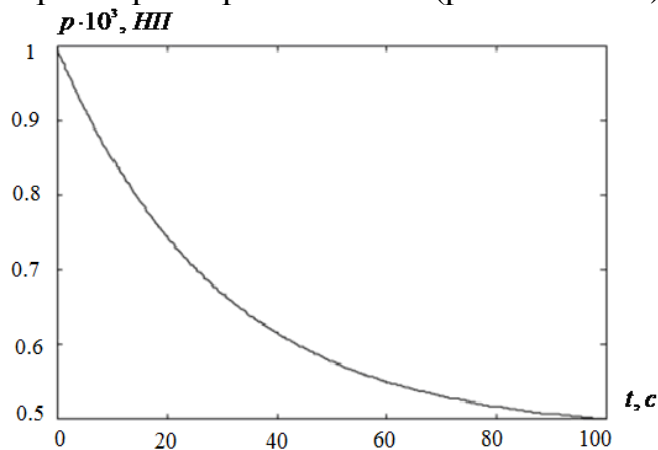


Рис. 6.8. Чисельне моделювання задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР: зміна кількості праймера ($НП$ – нуклеотидні пари)

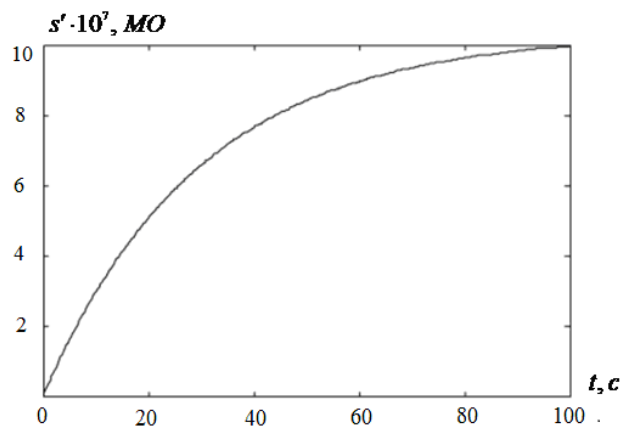


Рис. 6.9. Чисельне моделювання задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР: зміна кількості одноланцюгових ДНК, які з'єднані з праймером (MO – міжнародні одиниці)

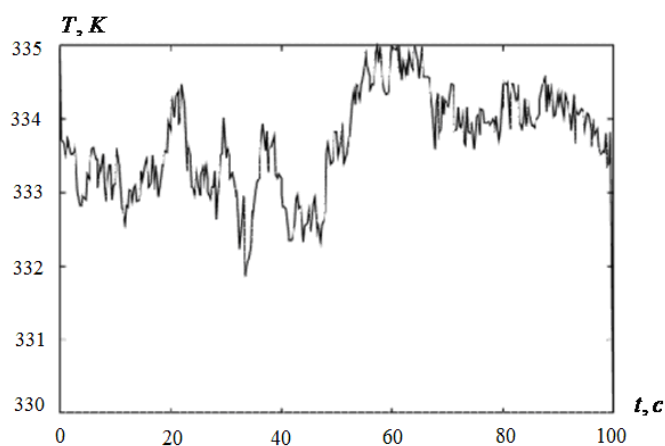


Рис. 6.10. Чисельне моделювання оптимального значення температури стадії відпалу ПЛР

Використовуючи результат чисельного моделювання задачі оптимального керування стадії відпалу ПЛР за допомогою температури (рис. 6.10) є отримання якнайбільше одноланцюгових ДНК, які зв'язані з праймером s' , при цьому витративши якнайменше праймера p . Отримана залежність допоможе мінімізувати необхідний час реалізації стадії відпалу, а також може бути використана для розроблення нових тест систем для ПЛР.

6.8. Висновки до шостого розділу

1. Описано ПЛР як універсальний метод лабораторної діагностики. Детально розглянуто принцип реакції ПЛР. Наведено схеми ПЛР, температурного керування та встановлення температурних режимів досліджуваних стадій в програмному забезпеченні термоциклера Rotor-Gene.

2. Розроблено компартментну модель стадій ПЛР. Запропоновано спрощене хімічне рівняння, яке описує процес приєднання праймера до одноланцюгової ДНК, що дало змогу врахувати необхідні параметри компартментної моделі стадій ПЛР.

3. Розроблено метод дослідження стійкості стадій ПЛР, в якому запропоновано критерій якості, що дало змогу розробити алгоритм оптимального керування КФС лабораторної діагностики.

4. Розроблено алгоритм оптимального керування полімеразноланцюговою реакцією. Застосовано принцип максимуму Понтрягіна до задачі оптимального керування та сформульовано необхідну умову оптимальності.

5. Сформульовано задачу оптимального керування протікання стадії елонгації в ПЛР. Проведено уточнення моделі стадії елонгації з врахуванням рівняння Арреніуса, що дало змогу враховувати температуру при отриманні результатів чисельного моделювання задачі оптимального керування.

6. Проведено чисельне моделювання кіберфізичної системи лабораторної діагностики на прикладі ПЛР для стадії відпалу. Отримані результати необхідні для чисельного обчислення оптимального керування досліджуваної стадії, а також допоможуть мінімізувати необхідний час реалізації стадії відпалу, що в загальному випадку забезпечить досягнення мінімального часу проведення ПЛР з мінімальними витратами дороговартісних реактивів.

РОЗДІЛ 7

РОЗРОБЛЕННЯ ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДЛЯ РЕАЛІЗАЦІЇ МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ КОМПАРТМЕНТНИХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Для отримання повної інформації про стійкість КФС медико-біологічних процесів недостатні лише математична модель, відповідні співвідношення для локальної, глобальної асимптотичної стійкості, перманентності та персистентності. Необхідно розробити програмне забезпечення КФБСС для чисельного моделювання фазових площин, біфуркаційних діаграм, решітчастих зображень зв'язків антигенів з антитілами, зображень флуоресценції розроблених моделей, електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів досліджуваних систем.

Для комплексної характеристики психофізіологічного стану людини необхідно розробити програмний комплекс опрацювання біосигналів з поліграфа. З метою зменшення вимог до продуктивності та підвищення інформативності КФС медико-біологічних процесів доцільно запропонувати нові діагностичні ознаки серцево-судинної системи людини у вигляді діагностичних просторів.

Основні результати даного розділу опубліковано в роботах [65, 68, 92, 114, 116–118, 121, 122, 124–126, 128–135, 544] – розроблено програмне забезпечення для реалізації методів математичного моделювання компартментних медико-біологічних процесів у КФС, зокрема програмний модуль для дослідження фазових площин, дослідження інтенсивності імунної відповіді, вихідних сигналів. У роботах [3, 7–11, 26, 30, 32–34, 37, 38, 41, 101, 112, 115, 117, 136, 423, 426] розроблено програмний комплекс для комплексної характеристики психофізіологічного стану людини, а також запропоновано нові діагностичні ознаки серцево-судинної системи, що зменшило вимоги до продуктивності та підвищило інформативність КФС медико-біологічних процесів.

7.1. Програмний комплекс для дослідження стійкості КФБСС

7.1.1. Розроблення програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС

Розроблення програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС проведено з використанням пакета R.

У додатку У представлено ієрархічну модель якісного аналізу решітчастих компартментних математичних моделей кіберфізичних систем медико-біологічних процесів.

Використання пакету R для розроблення та дослідження КФС медико-біологічних процесів та приклад моделювання в пакеті R моделі типу Лотки-Вольтерри наведено в додатку Ф.

Структурна схема програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС наведено на рисунку 7.1.

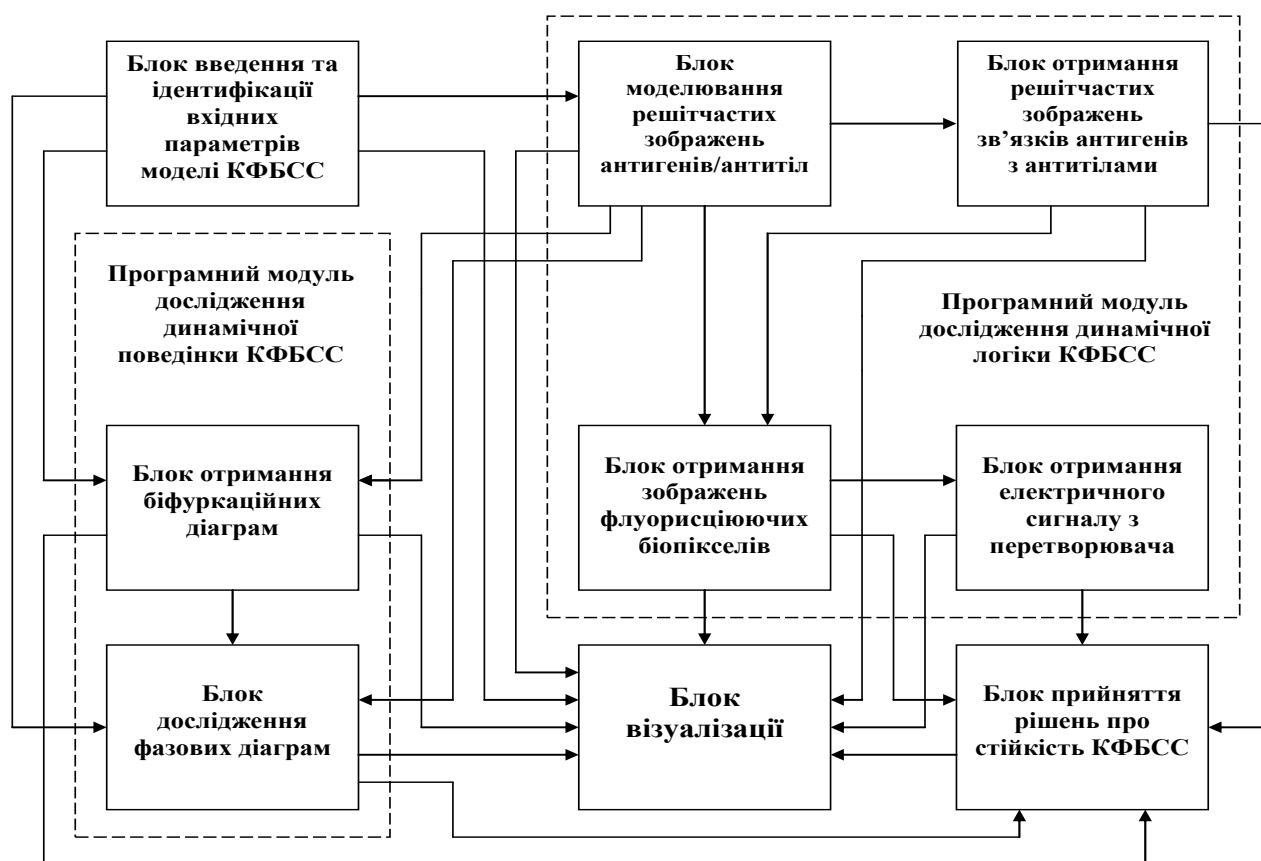


Рис. 7.1. Структурна схема програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС

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

На рисунку 7.2 наведений інтерфейс програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС.



Рис. 7.2. Інтерфейс програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС: вхідне вікно програми (а), вікно вибору програмних блоків (б)

Використовуючи результати розроблення програмного комплексу для дослідження стійкості КФБСС, отримано авторські свідоцтва на комп'ютерні програми (додаток АБ) для дослідження фазових площин моделі біосенсора з використанням диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній [132] та гексагональній решітках [131]; для дослідження біфуркаційних діаграм у моделях КФБСС з використанням диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці [133] та гексагональній решітках [134]; для комп'ютерного моделювання контактів антигенів з антитілами в КФБСС з використанням диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній [125] та гексагональній решітках [126]; для чисельного моделювання решітчастих зображень флуоресціюючих пікселів у КФБСС з використанням диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній [128] та на гексагональній решітках [130].

7.1.2. Програмний модуль для дослідження фазових площин в КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

Програмний модуль «Дослідження фазових площин в КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням» [132] дає змогу провести дослідження стійкості КФС медико-біологічного призначення, які широко використовуються для отримання діагностичної інформації з метою оцінювання критичних станів при серцево-судинних захворюваннях, дози інсуліну при вимірюванні концентрації глюкози в крові та виявлення кількісних показників у деяких фармацевтичних сполуках.

Для отримання повної інформації про стійкість недостатні лише математична модель, відповідні співвідношення для локальної та глобальної асимптотичної стійкості. Для цього розроблено програмний модуль для чисельного моделювання отримання фазових площин у КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням.

Дослідження проведено для моделі (2.2) згідно з таблицею 7.1.

Таблиця 7.1. Значення параметрів моделі КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

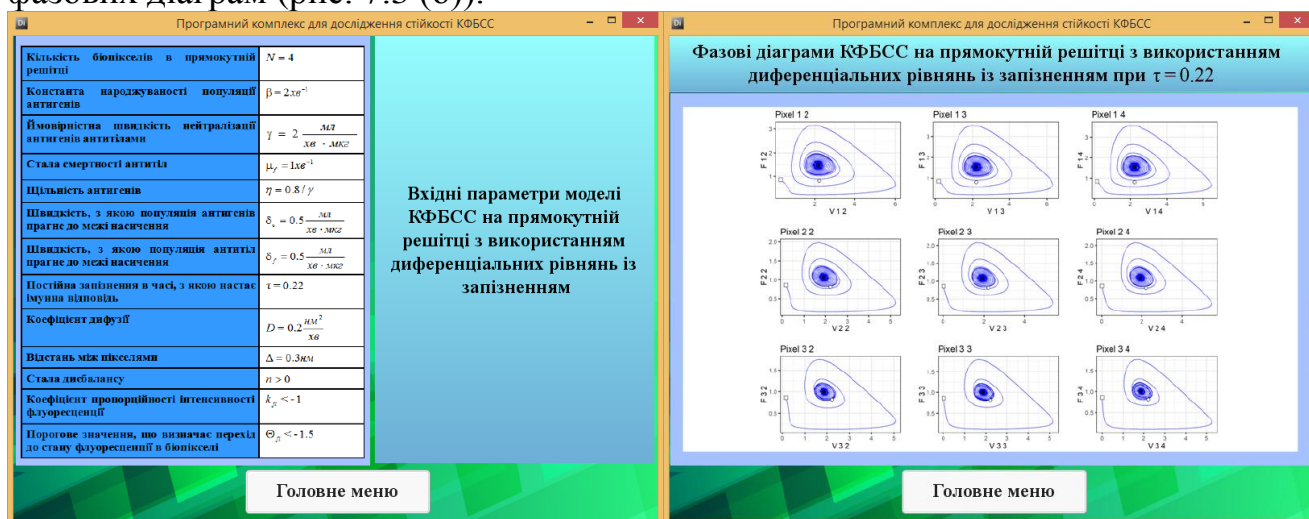
№ з/п	Назва параметра моделі	Числові значення параметрів	Представлення параметрів та їх числових значень у пакеті R
1	2	3	4
1.	Ціле натуральне число, яке характеризує кількість біопікселів у прямокутній решітці	$N = 4$	<code>N <- 16#4#16</code>
2.	Константа народжуваності для популяції антигенів	$\beta = 2 \text{ min}^{-1}$	<code>beta <- 2</code>
3.	Ймовірнісна швидкість нейтралізації антигенів антитілами	$\gamma = 2 \frac{\text{mL}}{\text{min} \cdot \mu\text{g}}$	<code>gamma <- 2</code>
4.	Стала смертності антитіл	$\mu_f = 1 \text{ min}^{-1}$	<code>mu_f <- 1</code>
5	Щільність антигенів	$\eta = 0.8/\gamma$	<code>etha <- 0.8/gamma</code> <code>#0.01184/gamma</code>
6.	Швидкість, з якою популяція антигенів прагне до деякої межі насичення	$\delta_v = 0.5 \frac{\text{mL}}{\text{min} \cdot \mu\text{g}}$	<code>delta_v <- 0.5 #0.035 #0.7</code>
7.	Швидкість, з якою популяція антитіл прагне до деякої межі насичення	$\delta_f = 0.5 \frac{\text{mL}}{\text{min} \cdot \mu\text{g}}$	<code>delta_f <- 0.5 #0.0175 #0.2</code>

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4
8.	Постійна запізнення в часі, з якою настає імунна відповідь	$\tau = 0.05,$ $\tau = 0.22,$ $\tau = 0.23,$ $\tau = 0.2865$	$\tau <- 0.05\#0.22\#0.23\#0.2865$
9.	Коефіцієнт дифузії	$D = 0.2 \frac{nm^2}{min}$	$D <- 0.2$
10.	Відстань між пікселями	$\Delta = 0.3nm$	$\Delta <- 0.3$
11.	Стала дисбалансу	$n > 0$	$n <- 0.9 \#1$

Після введення відповідних значень параметрів моделі КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням, згідно таблиці 7.1, представлення в пакеті R x64 3.5.2 отримано результати чисельного моделювання.

На рисунку 7.3 наведено інтерфейс програмного блоку введення вхідних параметрів моделі КФБСС (рис. 7.3 (а)) й результат моделювання у вигляді фазових діаграм (рис. 7.3 (б)).



а)

б)

Рис. 7.3. Інтерфейс програмного блоку введення вхідних параметрів моделі КФБСС (а) й результат моделювання у вигляді фазових діаграм (б)

Фрагмент програми для дослідження фазових діаграм КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням наведено в додатку X.

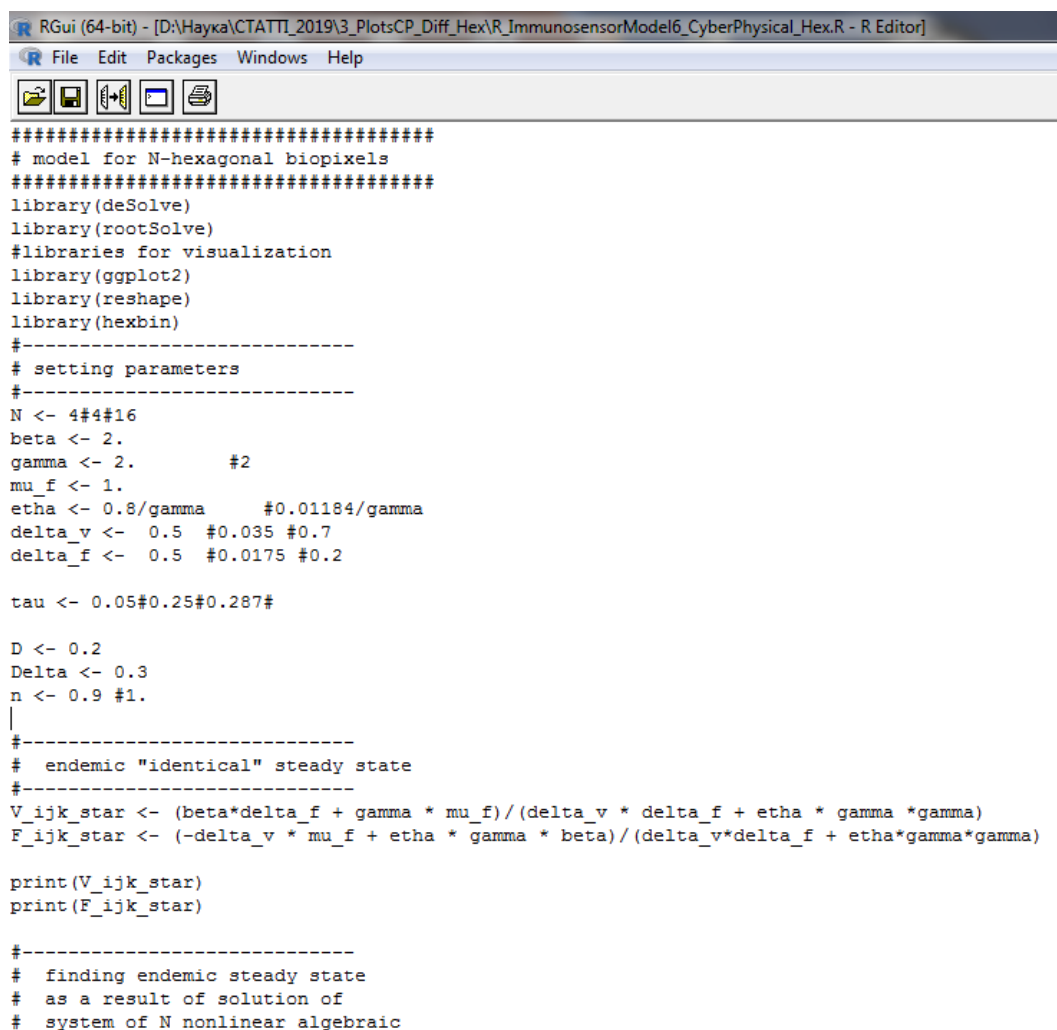
Фрагмент програми для дослідження біфуркаційних діаграм в кіберфізичній біосенсорній системі на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням наведено в додатку Ц.

Аналогічно проведено дослідження фазових площин у КФБСС на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням.

7.1.3. Програмний модуль для дослідження фазових площин в КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

Для отримання повної інформації про стійкість недостатні лише математична модель, відповідні співвідношення для локальної та глобальної асимптотичної стійкості. Для цього розроблено програмний модуль для чисельного моделювання отримання фазових площин у КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням.

На рис. 7.4. наведено представлення в пакеті R x64 3.5.2 математичної моделі КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням (2.11) та відповідних параметрів згідно з таблицею 7.1



```

RGui (64-bit) - [D:\Найка\СТАТИ_2019\3_PlotsCP_Diff_Hex\R_ImmunosensorModel6_CyberPhysical_Hex.R - R Editor]
File Edit Packages Windows Help

#####
# model for N-hexagonal biopixels
#####
library(deSolve)
library(rootSolve)
#libraries for visualization
library(ggplot2)
library(reshape)
library(hexbin)
#-----
# setting parameters
#-----
N <- 4#4#16
beta <- 2.
gamma <- 2.      #2
mu_f <- 1.
etha <- 0.8/gamma #0.01184/gamma
delta_v <- 0.5 #0.035 #0.7
delta_f <- 0.5 #0.0175 #0.2

tau <- 0.05#0.25#0.287#

D <- 0.2
Delta <- 0.3
n <- 0.9 #1.
|
#-----
# endemic "identical" steady state
#-----
V_ijk_star <- (beta*delta_f + gamma * mu_f)/(delta_v * delta_f + etha * gamma *gamma)
F_ijk_star <- (-delta_v * mu_f + etha * gamma * beta)/(delta_v*delta_f + etha*gamma*gamma)

print(V_ijk_star)
print(F_ijk_star)

#-----
# finding endemic steady state
# as a result of solution of
# system of N nonlinear algebraic

```

Рис. 7.4. Представлення в пакеті R x64 3.5.2 математичної моделі КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням (2.11) та відповідних параметрів згідно з таблицею 7.1

Дослідження проведено для моделі (2.11) згідно з таблицею 7.1.

Після введення відповідних значень параметрів моделі КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням, представлення в пакеті R x64 3.5.2 отримаємо у вигляді рисунка 7.4.

На рисунку 7.4 також наведено результат введення математичної моделі КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь згідно з формулою (2.11).

Фрагмент програми для дослідження фазових діаграм КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням наведено в додатку Ш.

Програмний модуль «Дослідження фазових площин в КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням» [131] дає змогу провести дослідження стійкості КФС медико-біологічного призначення на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням.

Фрагмент програми для дослідження біфуркаційних діаграм у КФБСС на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням наведено в додатку Щ.

Аналогічні дослідження проведено для дослідження фазових площин у КФБСС на гексагональній решітці з використанням різницевого рівняння із запізненням. Результати чисельного моделювання для дослідження фазових площин у КФБСС на гексагональній решітці з використанням різницевого рівняння із запізненням наведено у розділах 3 та 4.

7.2. Програмний модуль дослідження інтенсивності імунної відповіді

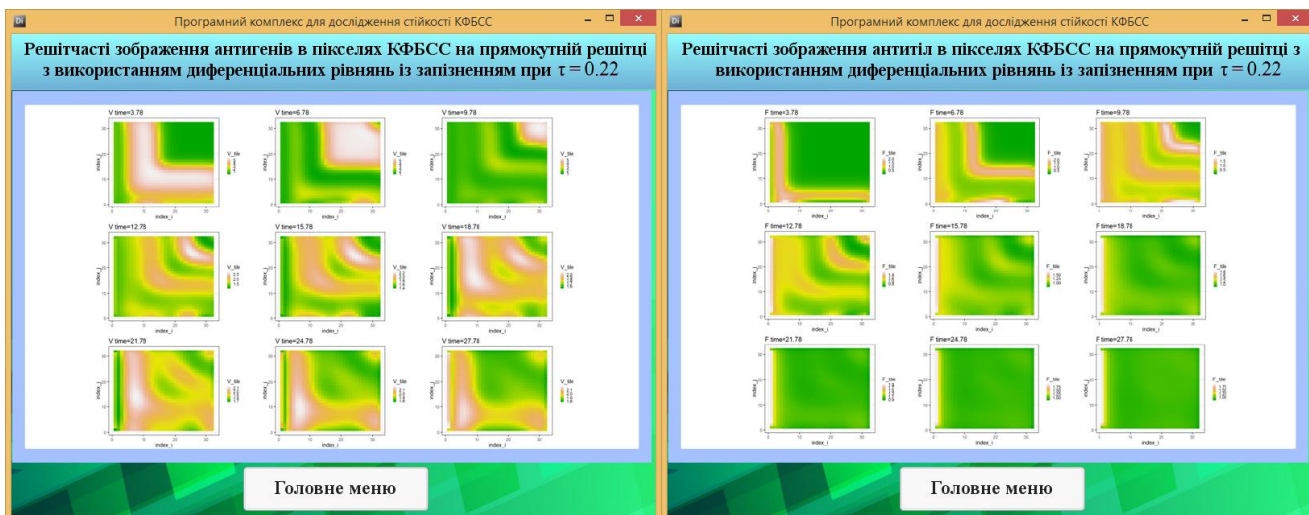
7.2.1. Комп'ютерне моделювання контактів антигенів із антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

На другому етапі комп'ютерного моделювання розроблено програмний модуль «Комп'ютерне моделювання контактів антигенів з антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням».

На рисунку 7.5 наведено інтерфейси програмних блоків моделювання решітчастих зображень антигенів (а) та антитіл (б).

При моделюванні решітчастих зображень антигенів та антитіл визначальними є параметри моделі, їх числові значення, а також представлення параметрів та їх числових значень у пакеті R згідно з таблицею 7.1.

Результати комп'ютерного моделювання контактів антигенів з антитілами в КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням відповідного програмного модуля [125] наведено в додатку Н.

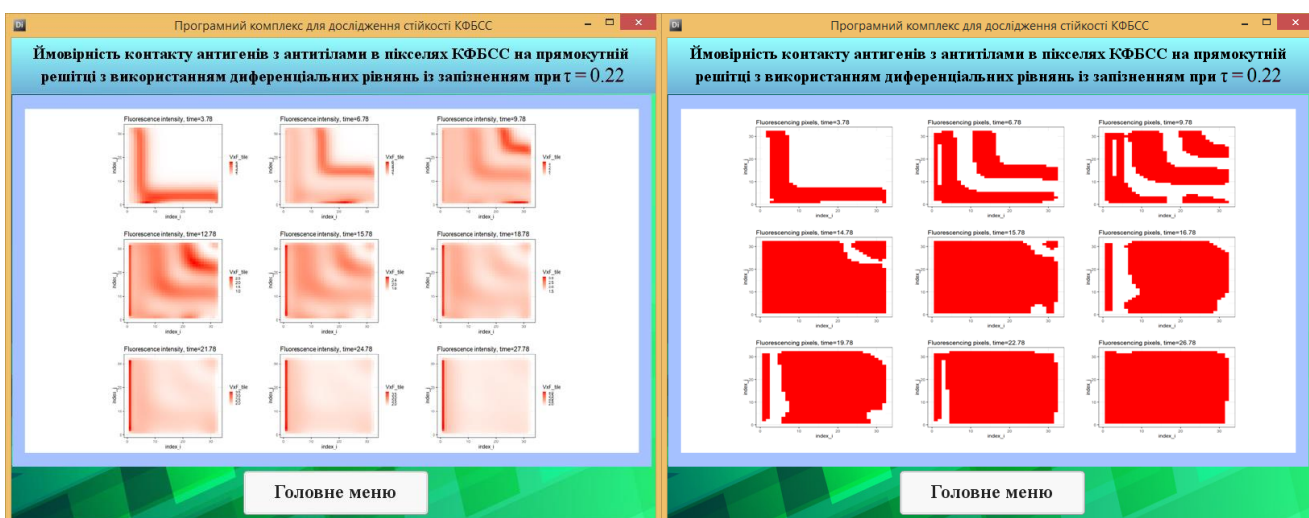


а)

б)

Рис. 7.5. Інтерфейси програмних блоків моделювання решітчастих зображень антигенів (а) та антитіл (б)

На наступному етапі чисельного моделювання отримано решітчасті графіки, на яких для кожного пікселя представлено ймовірність контакту антигенів з антитілами (рис. 7.6 (а)) та зображення флуоресціюючих пікселів (рис. 7.6 (б)).



а)

б)

Рис. 7.6. Інтерфейси візуалізації програмних блоків моделювання ймовірності контакту антигенів з антитілами (а) та зображення флуоресціюючих пікселів (б)

Розроблено аналогічні програмні модулі для дослідження флуоресценції системи (2.8) у КФБСС на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням. Аналізуючи отримані результати, зроблено висновок, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка біопікселів та КФБСС на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

7.2.2. Комп'ютерне моделювання контактів антигенів із антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

На другому етапі комп'ютерного моделювання було розроблено програмний модуль «Комп'ютерне моделювання контактів антигенів з антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням». Визначальними є параметри моделі, їх числові значення, а також представлення параметрів та їх числових значень у пакеті R, відповідно до таблиці 7.1.

Результати роботи програмного модуля «Комп'ютерне моделювання контактів антигенів з антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням» відповідно до [126] наведено в додатку П.

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (2.11) при $\tau = 0.25$ (рис. 7.7), згідно з роботою [126] та використанням набору значень параметрів, які представлено в таблиці 7.1.

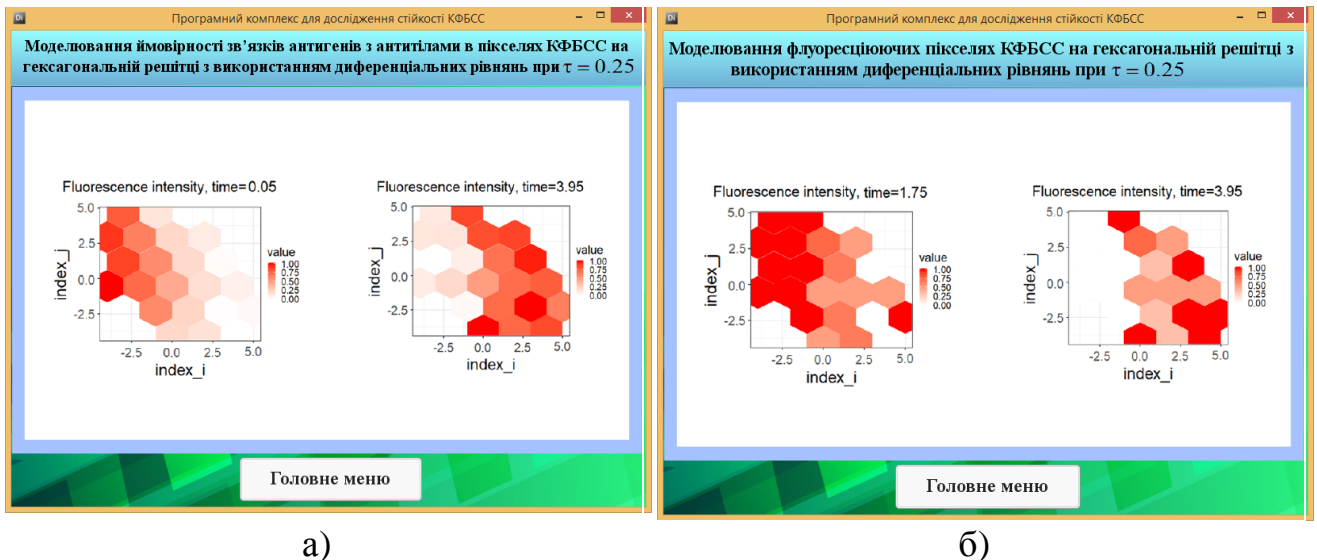


Рис. 7.7. Інтерфейси візуалізації результатів чисельного моделювання програмних модулів для отримання решітчастих зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами (а) та зображення флуоресціюючих пікселів (б) системи (2.11) при $\tau = 0.25$

Спостерігаються якісні зміни поведінки біопікселів та моделі (2.11) в цілому (рис. 7.7).

Аналогічні дослідження проведено для дослідження флуоресценції системи (2.17) у КФБСС на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням.

Результати комп'ютерного моделювання контактів антигенів з антитілами в кіберфізичних біосенсорних системах на гексагональній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням наведено в додатку С.

7.3. Програмна реалізація вихідних сигналів кіберфізичної системи

7.3.1. Програмний комплекс для отримання моделі електричного сигналу з перетворювача КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

З метою отримання результатів чисельного моделювання електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів в кіберфізичній біосенсорній системі на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням спочатку вводяться значення параметрів моделі біосенсора, їх числові значення, а також важливим є представлення параметрів та їх числових значень в пакеті R, згідно [129] та таблиць 7.1 та 7.2.

Для отримання моделі електричного сигналу з перетворювача КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням до параметрів, які наведені в таблиці 7.1 необхідно додати параметри, які є визначальними для врахування дискретної динаміки, які наведені в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2. Значення параметрів моделей біосенсорів на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням для врахування дискретної динаміки

№ п/п	Назва параметра моделі	Числові значення параметрів	Представлення параметрів та їх числових значень в пакеті R
1	Коефіцієнт пропорційності інтенсивності флуоресценції до кількості контактів між антигенами та антитілами	k_{fl}	k_fl <- 1
2	Порогове значення, що визначає перехід до стану флуоресценції в біопікселі	Θ_{fl}	fluorescence_intensity_threshold <- 1.5

Фрагмент програми для отримання моделі електричного сигналу з перетворювача КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням наведено в додатку Ю, а на гексагональній решітці – в додатку Я.

7.3.2. Результати чисельного аналізу електричного сигналу з перетворювача кіберфізичної біосенсорної системи

Згідно з роботами [129, 544] отримано модель електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів, при $\tau = 0.2$, $\tau = 0.24$, $\tau = 0.26$, $\tau = 0.28$, які представлено на рисунку 7.8 (а – г).

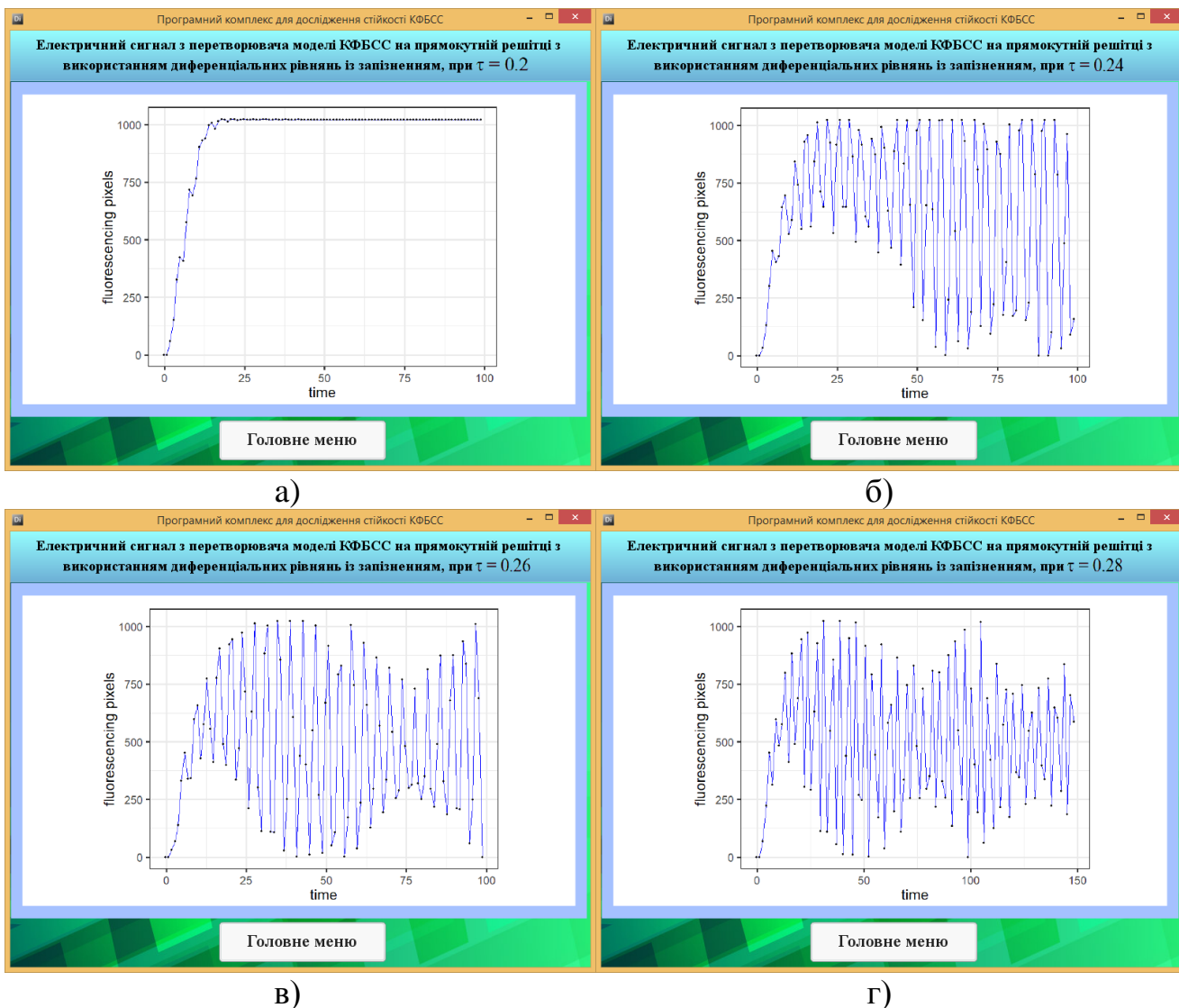


Рис. 7.8. Інтерфейс програмного модуля для отримання електричного сигналу з перетворювача КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau = 0.2$ (а), $\tau = 0.24$ (б), $\tau = 0.26$ (в), $\tau = 0.28$ (г)

Згідно з рисунком 7.8 та результатами його використання можна зробити висновок, що при зміні значення τ змінюється якісна поведінка пікселів та всієї КФБСС.

7.4. Розроблення та використання програмного забезпечення кіберфізичних систем аналізу біосигналів

7.4.1. Комплекс комп'ютерних програм для статистичного опрацювання біосигналів у поліграфах

Відомо, що поліграф є комплексом, який складається з давачів, сенсорного блоку, комп'ютера та відповідного сучасного програмного забезпечення, яким керує фахівець-поліграфолог. Поліграф забезпечує приймання біосигналів від спеціальних давачів, використовуючи 7–12 незалежних каналів з метою реєстрації верхнього та нижнього дихання,

фотоплетизмограми, зміни кров'яного тиску, шкірно-гальванічної реакції, мовних сигналів, автоматичного оцінювання загальної напруженості обстежуваного, психологічних складових в реальному масштабі часу [101].

У роботах [31, 35] обґрунтовано методи інтерполяції, передисретизації біосигналів та функції ритму. Враховуючи результати попередніх досліджень [25], в роботах [117, 120] розроблено комплекс комп'ютерних програм для статистичного опрацювання біосигналів в поліграфах, структурно-функціональну схему якого приведено на рисунку 7.9.

У блоці формування реалізацій біосигналів використано експортовані одночасно зареєстровані їх значення з поліграфа «Арсенал». У блоці ідентифікації та верифікації циклічних біосигналів проводиться ідентифікація параметрів, а також їх перевірка на приналежність до циклічних сигналів. Фільтрацію та вилучення тренду з біосигналів виконують блоки попереднього опрацювання. Для отримання інформації про зонно-часову структуру біосигналів з метою визначення їх функцій ритму використовується блок сегментації. Модуль статистичного опрацювання призначений для нормування статистичних оцінок, аналізу функції ритму та досліджуваних біосигналів.

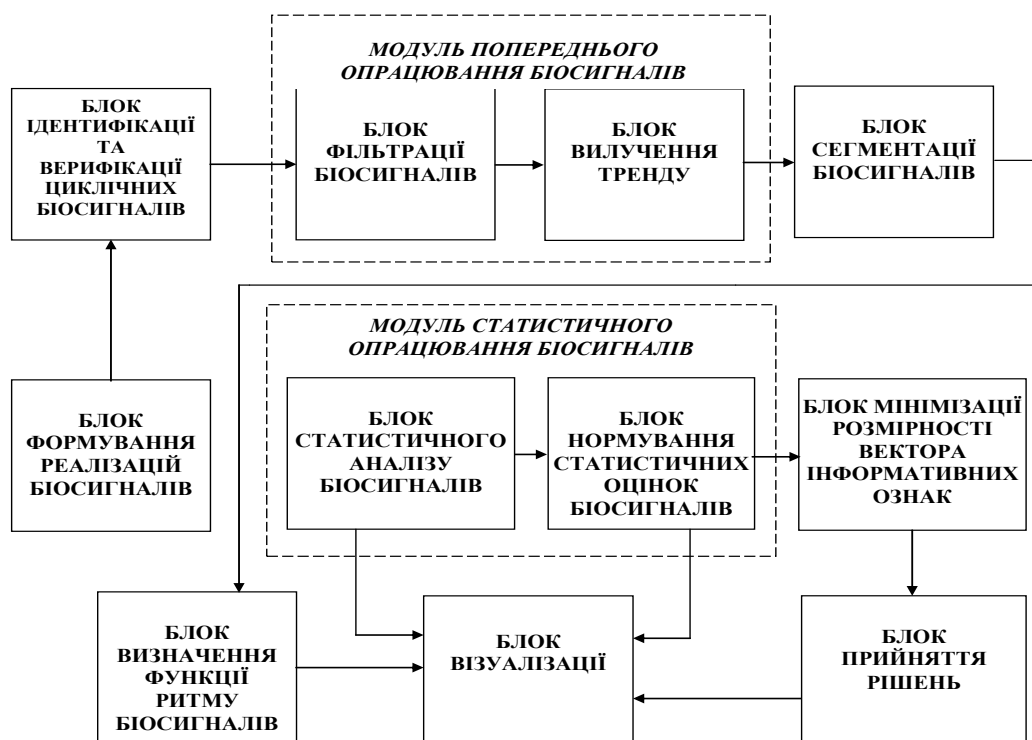


Рис. 7.9. Структурно-функціональна схема комплексу комп'ютерних програм для статистичного опрацювання біосигналів у поліграфах

Блок мінімізації розмірності вектора інформативних ознак необхідний для мінімізації їх кількості, що репрезентує «Правду» або «Неправду» за результатами обстеження на поліграфі. Блок прийняття рішень дає змогу підвищити точність і достовірність обстеження на поліграфі по біосигналах.

7.4.2. Використання відкритих ресурсів біосигналів PhysioNet для розробки кіберфізичних систем кардіодіагностики

Відомо, що серцево-судинні захворювання у світі становлять серйозну проблему. Медико-соціальний тягар хвороб системи кровообігу полягає в тому, що вони суттєво впливають на тривалість і якість життя населення, на показники втрат економічного потенціалу країни. Саме тому боротьба з хворобами системи кровообігу є першочерговою проблемою сучасної медицини.

Актуальною проблемою сучасної медицини і техніки є розроблення сучасних технологій діагностики патології серцево-судинної системи на ранніх стадіях розвитку захворювань, контроль ефективності профілактичних і лікувальних заходів, а також моніторингу життєдіяльності організму в критичних станах.

Перспективним напрямком подолання зазначеної проблеми є вдосконалення існуючих методик інструментальної діагностики стану серцево-судинної системи шляхом розроблення нових діагностичних і прогностичних ознак.

У роботі [32] представлено тенденції розвитку інформаційних систем та обґрунтовано напрями розвитку їх математичного й програмного забезпечення. У [33] розроблено математичну модель та методи опрацювання кардіосигналів, що враховують циклічність, стохастичність і мінливість ритму.

У [136] розроблено програмне забезпечення для оцінювання варіабельності серцевого ритму. Нові діагностичні ознаки в КФС для аналізу кардіосигналів з використанням кореляційного портрету при захворюваннях серцево-судинної системи запропоновано в роботах [9, 11].

Згідно з роботою [426] в якості діагностичних ознак запропоновано використовувати коефіцієнти ортогональних розкладів реалізацій статистичних оцінок у одновимірній ряд Чебишева.

Запропоновано застосовувати базу даних PhysioNet, створену для накопичення результатів біомедичних досліджень тестування КФС кардіодіагностики, а також для навчання студентів-медиків. Інтернет-портал PhysioNet був створений трьома інститутами США – National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, National Institute of General Medical Sciences, National Institutes of Health. PhysioBank – це великий архів, який постійно оновлюється та добре прокласифікований. У ньому містяться цифрові записи медико-фізіологічних сигналів, часових послідовностей і пов'язаних з ними даних. PhysioNet створений для біомедичних досліджень. На сьогодні PhysioBank включає понад 60 колекцій біомедичних сигналів, отриманих як від здорових людей, так і від пацієнтів з різними діагнозами. Сигнали були записані у різних умовах. Зокрема у випадках раптової смерті, хронічної серцевої недостатності, епілепсії, а також у людей похилого віку. Бази даних PhysioNet містять відносно невелику кількість записів (від 10 до 1000).

Спочатку завантажується запис ЕКС за допомогою інтерфейсу Physiobank ATM (рис. 7.10) та імпортується в програму Microsoft Excel. На наступному етапі передбачено застосування спектрального методу аналізу ЕКС [10].

Спочатку будується графік ЕКС, за допомогою користувацьких функцій Microsoft Excel VBA проводиться розрахунок RR-інтервалів завантаженої ЕКГ, перевіряється правильність визначених екстремумів RR-інтервалів (рис. 7.11).

У лівій частині – вихідні дані RR-інтервалів, у правій верхній – побудований ЕКС, а в нижній правій частині – графічне відображення Фур’є перетворення ЕКС.

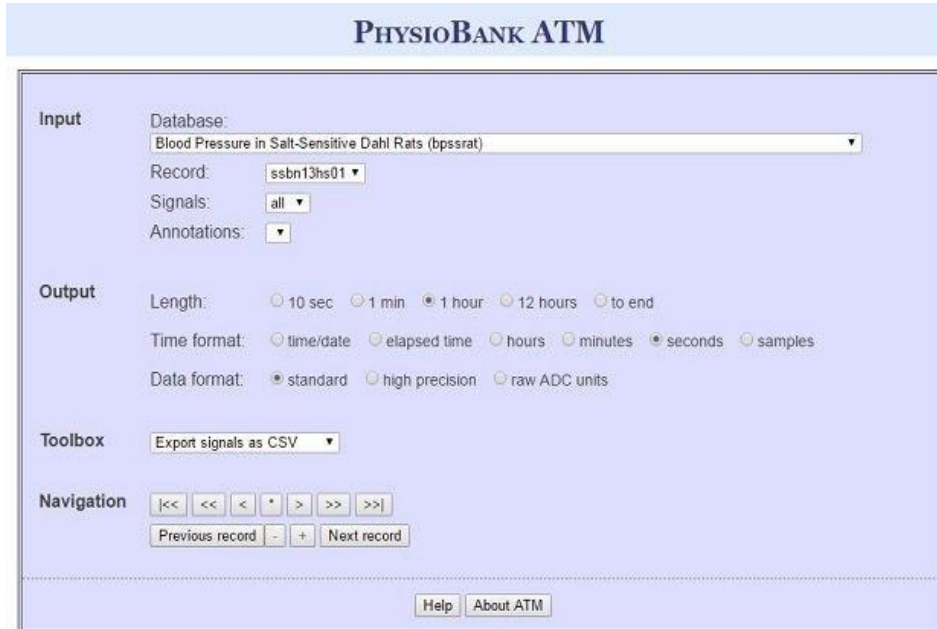


Рис. 7.11. Інтерфейс Physiobank ATM для вибору груп досліджень та налаштувань для завантаження біосигналів

До уточнених значень RR-інтервалів (рис. 7.11) застосовують методи часового аналізу ЕКС [7] для розрахунку показників варіабельності серцевого ритму за допомогою розроблених користувацьких функцій Microsoft Excel. На наступному етапі порівнюються розраховані показники зі значеннями норми.

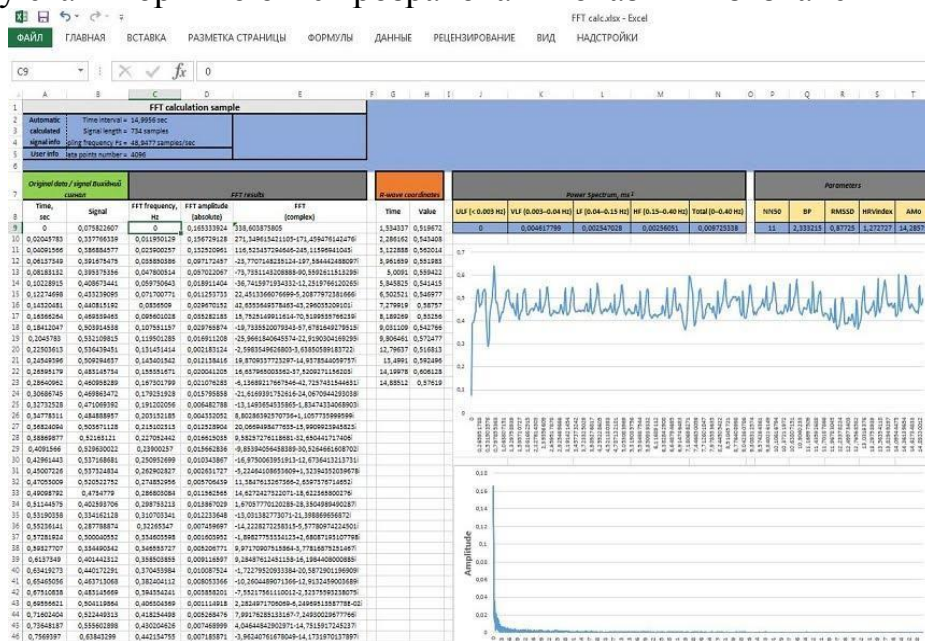


Рис. 7.11. Вигляд аркуша Microsoft Excel після проведених розрахунків

Для отримання діагностичної інформації про стан вегетативної нервової системи необхідно побудувати спектр частот діапазоном до 0.4 Гц (рис. 7.12) швидкого перетворення Фур'є.

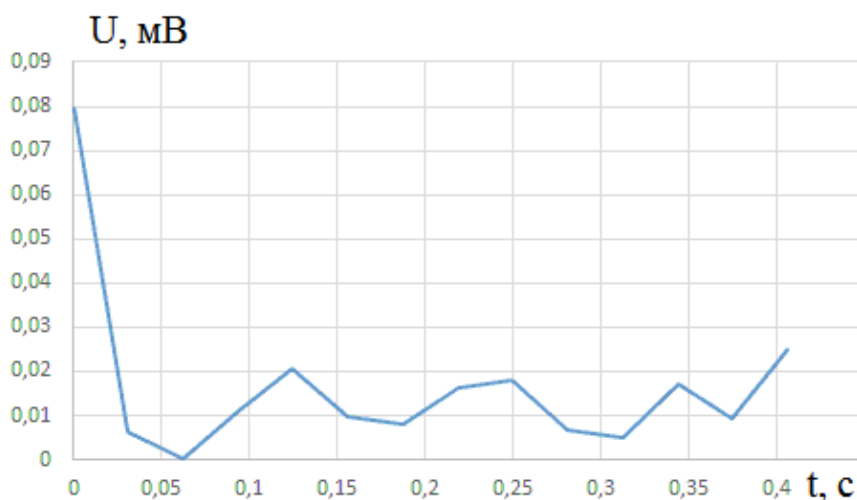


Рис. 7.12. Спектр частот електрокардіограми діапазоном до 0.4 Гц, отриманий у результаті швидкого перетворення Фур'є

Розраховані частотні значення потужностей спектра частот (рис. 7.12) відображають активність різних ланок нервової системи.

7.5. Телемедичні технології у кіберфізичних системах

У роботах [118, 123] розроблено віртуальну програму «Телемедичні системи», яка дає змогу моделювати різні КФБСС залежно від застосування в медичній практиці з можливістю вибору мережі передавання даних, приклад функціонування якої наведено на рисунку 7.13.

Що стосується використання телемедичних технологій у КФБСС для кардіодіагностики, то в роботі [32] розглянуто високоінформативні кардіодіагностичні методи, серед яких необхідно відзначити електрокардіографічні, ехокардіографічні, магнітокардіографічні, ритмокардіографічні, сфигмокардіографічні та реокардіографічні методи дослідження серцево-судинної системи та функціонування організму людини загалом.

Під час використання віртуальної програми «Телемедичні системи» є можливість скласти схеми телемедичних систем для дистанційного спостереження за загальним станом організму, а також функціями органів та систем пацієнтів. Виконання даної віртуальної навчальної роботи дає змогу ознайомитися з фізичними основами та принципами функціонування телемедичних систем.

У зв'язку із зростанням кількості пацієнтів в медичних установах кардіологічного профілю, а також тривалий час діагностики функціонування серцево-судинної системи, зумовлюють нагромадження даних, що ускладнює їх зберігання та опрацювання [374].



Рис. 7.13. Фрагмент функціонування віртуальної програми «Телемедичні системи»

Для вирішення таких завдань використовуються в КФБСС на основі ґрід-технологій телемедичні сервіси, які дають змогу швидко опрацювати та зберігати результати діагностики [576].

7.6. Використання методу індукції дерев рішень в кіберфізичних системах для потреб судово-медичної експертної практики

Метод дерев рішень (decision trees) являє собою засіб прийняття рішень за допомогою спеціально розробленої автоматизованої програми інтелектуального опрацювання даних.

Суть цього методу полягає у складанні математичної моделі, яка встановлює залежність так званої цільової змінної (той атрибут (фактор), вплив на який досліджується) від багатьох інших незалежних змінних (атрибутів), і прогнозує ймовірність певного значення цієї змінної.

У найпростішому вигляді дерево рішень є способом представлення правил в ієрархічній, послідовній структурі. В основу такої структури покладено відповіді «так» або «ні» на конкретні запитання.

Серед багатьох існуючих сьогодні алгоритмів (CART, CHAID, CN2, C4.5, NewId, ITrule), що реалізують дерева рішень, для потреб судово-медичної експертної практики використано алгоритм C4.5 як найоптимальніший для

вирішення завдань прогнозування. Алгоритм C4.5 з використанням інструментальних засобів програмування R застосовано у середовищі Rstudio.

Спільно з доцентом кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Франчуком В. В. проаналізовано матеріали 350 комісійних судово-медичних експертиз з використанням КФБСС та отримано понад 24000 показників з різних експертних установ України. Отримані дані опрацьовано за допомогою методу побудови дерев рішень та опубліковано в роботі [69], а також отримано інформаційний лист [140].

В якості найрозповсюджених видів дефектів медичної допомоги під час лікувально-діагностичної діяльності цільовою змінною обрано лікувально-тактичні помилки. З'ясовано ймовірність виникнення даного виду недоліку медичної допомоги відповідно до певної лікарської спеціальності або етапу медичної допомоги. Встановлено силу взаємозв'язків помилок при проведенні медичним персоналом лікування та діагностики з іншими факторами неякісного медичного обслуговування, причинами виникнення, а також шкідливими їх наслідками (рис. 7.14).

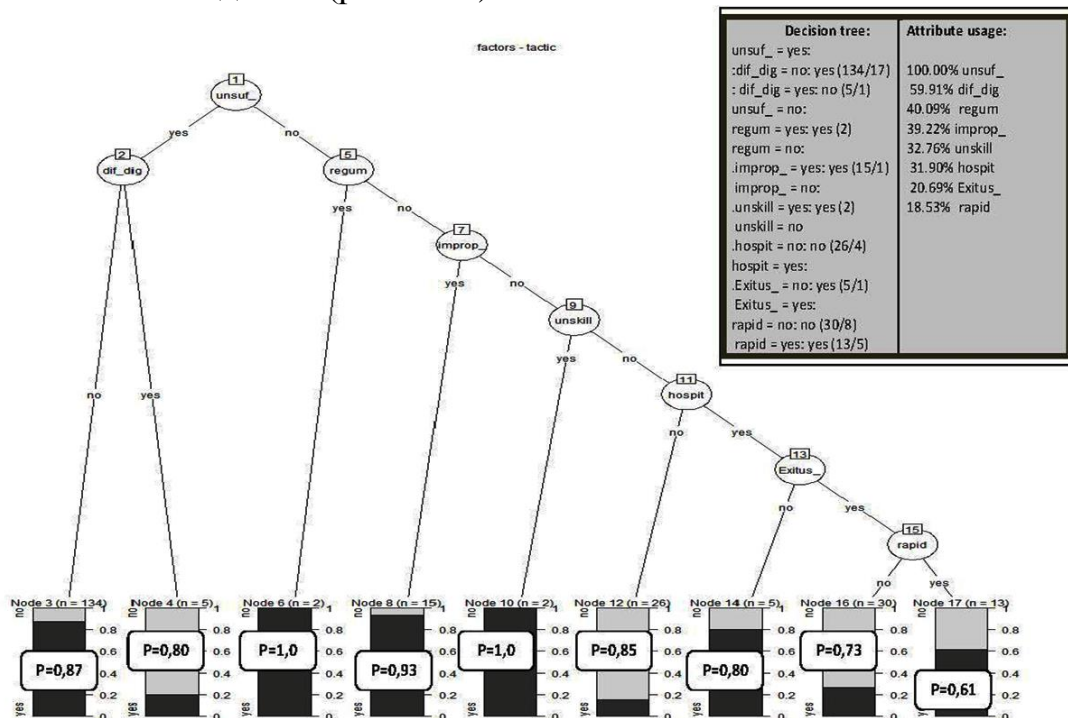


Рис. 7.14. Дерево рішень для виявлення помилок у лікувально-діагностичній діяльності

Згідно результатів методу дерева рішень для виявлення помилок у лікувально-діагностичній діяльності лікарів, можна стверджувати, що найбільше недоліки пов'язані з недостатнім рівнем надання медичної допомоги. Тобто, можна стверджувати, що лікувально-діагностичні помилки зумовлені недостатнім обсягом відповідних лікувально-діагностичних заходів.

Таким чином, застосування запропонованої технології аналізу та опрацювання даних Data Mining із використанням методу індукції дерев

рішень в КФБСС підвищить наукову обґрунтованість і посилить доказовість судово-медичних експертних висновків під час досудового розслідування кримінальних справ, пов'язаних з неналежним наданням медичної допомоги.

7.7. Використання комп'ютерних програм при проектуванні та дослідженні кіберфізичних медико-біологічних систем

У роботі [114] розроблено сценарій віртуальної програми термоциклююча система «Rotor-Gene 6000», а в роботі [124] – сама віртуальна програма «Полімеразно-ланцюгова реакція».

На рисунку 7.15 представлено фрагмент роботи з розробленою програмою у вигляді алгоритму роботи з програмним забезпеченням ампліфікатора «Rotor-Gene 6000».

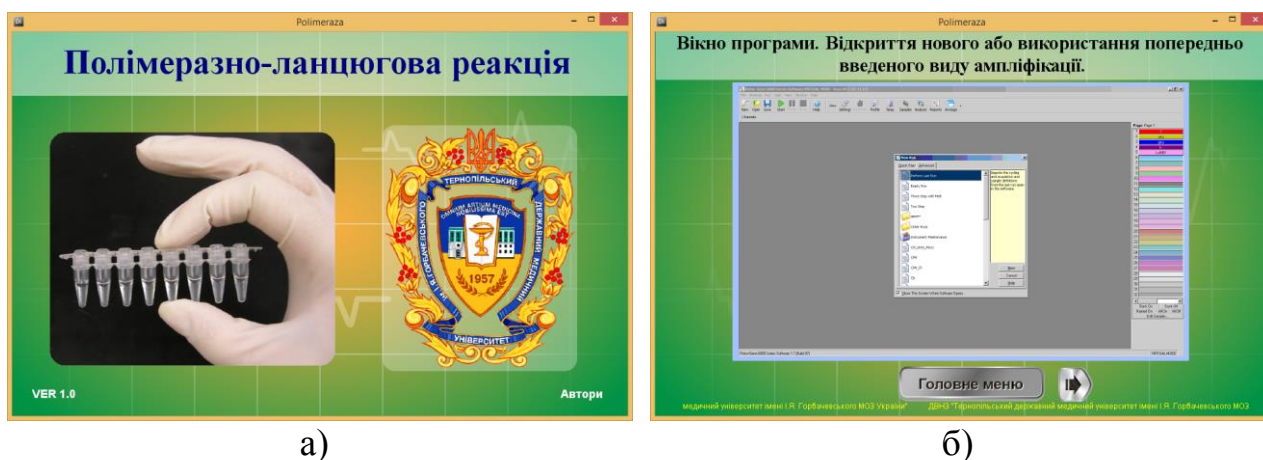


Рис. 7.15. Інтерфейс віртуальної програми «Полімеразно-ланцюгова реакція»: вхідне вікно програми (а) та вибір типу ампліфікації (б)

Віртуальна програма «Полімеразно-ланцюгова реакція» дає змогу набутися вмінь та навиків при роботі з сучасними методами діагностики в клініко-лабораторних КФБСС.

У роботах [121, 122] розроблено віртуальні програми «Флуориметр» та «Основи магнітотерапії», фрагменти роботи з якими наведено на рисунку 7.16.

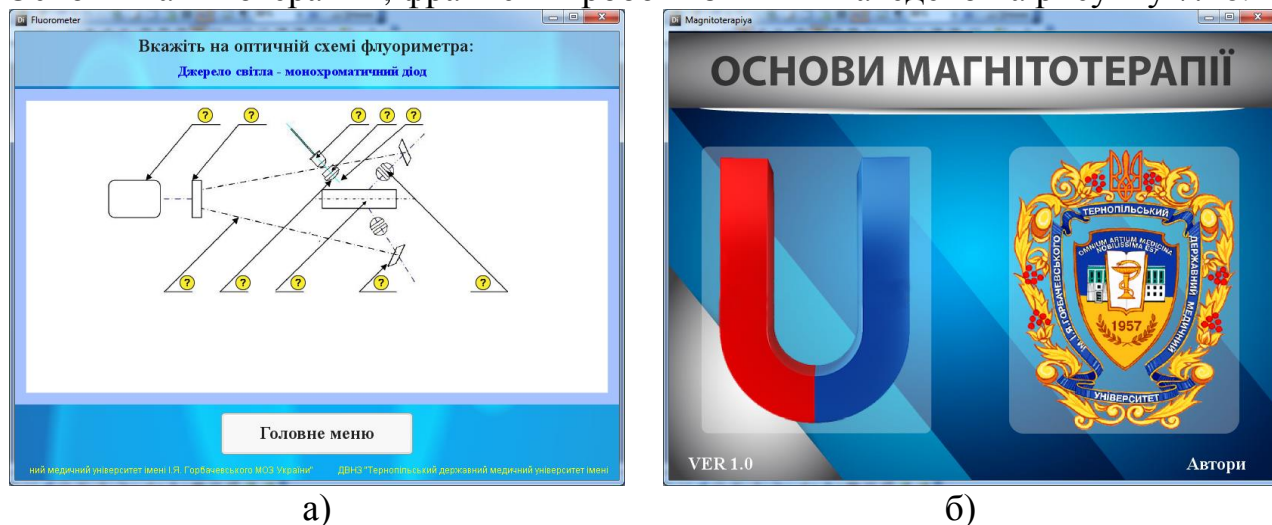


Рис. 7.16. Фрагменти роботи з віртуальними програмами «Флуориметр» (а) та «Основи магнітотерапії» (б)

У віртуальних програмах «Флуориметр» та «Основи магнітотерапії» розглянуто основні біофізичні принципи, які необхідно враховувати при розробленні КФБСС.

Підхід до якісного аналізу моделі Ходжкіна-Хакслі з використанням класифікаційних правил проведено в роботі [423]. Метрологічні аспекти, які потрібно враховувати при проектуванні КФС, розглянуто в роботі [26].

У роботах [116, 135] розглянуто приклади використання комп'ютерних програм WolframAlpha та Vensim для моделювання медико-біологічних процесів при проектуванні КФС.

Середовище VENSIM призначене для моделювання та аналізу динамічних систем різного типу. Приклад застосування середовища VENSIM Для моделювання однокамерної фармакокінетичної моделі першого порядку в КФБСС на рисунку 7.17 наведено функціональну схему та результат моделювання процесу введення лікарської речовини в КФС засобами середовища VENSIM. Представлені результати моделювання однокамерної лінійної фармакокінетичної моделі є узагальненими для більшості лікарських препаратів, які введені в кров за допомогою ін'єкції.

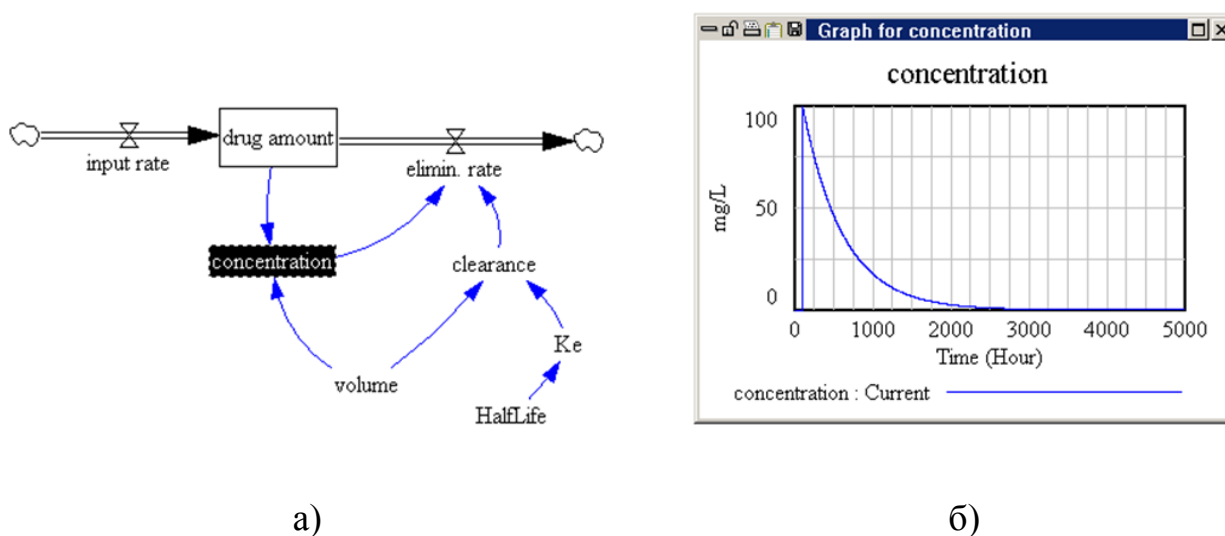


Рис. 7.17. Функціональна схема (а) та результат моделювання (б) процесу введення лікарської речовини в КФС засобами середовища VENSIM

Програмне середовище VENSIM містить візуальні засоби для побудови структурних діаграм моделей КФБСС, редагування аналітичних виразів, які є складовими елементами досліджуваних моделей з можливістю налаштування відповідних параметрів, а також візуалізацією аналітичних та графічних результатів моделювання в КФС медико-біологічних процесів.

На рисунку 7.18 наведено приклад використання ресурсу WolframAlpha для побудови залежності кількості введених лікарських препаратів від часу в КФБСС.

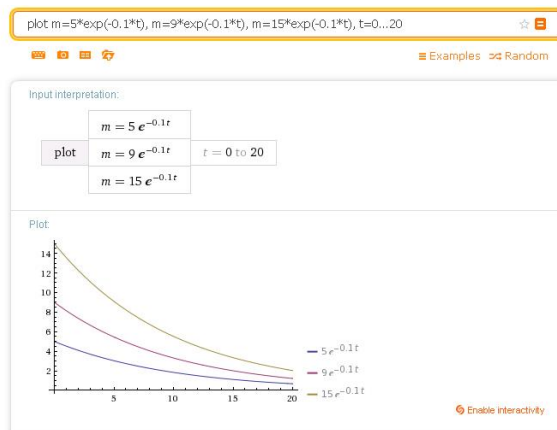


Рис. 7.18. Приклад використання ресурсу WolframAlpha для побудови залежності кількості введених лікарських препаратів від часу в КФБСС

У роботах [30, 42] розроблено та застосовано інтегроване онтоорієнтоване інформаційно-аналітичне середовище наукових досліджень, на основі якого в роботі запропоновано використовувати отримані результати для народної медицини (НМ) з використання КФБСС моніторингу стану пацієнта з метою оцінювання ефективності лікування.

КФС наукових досліджень НМ складається з: 1) графічного інтерфейсу користувача (дослідника, науковця); 2) модуля аналізу результатів діагностування й терапії методами НМ, включаючи КФБСС; 3) модуля оцінювання якості та оптимізації результатів діагностування та терапії методами НМ; 4) модуля верифікації теорій моделей, методів та гіпотез в науковому напрямі методами НМ; 5) сховища даних наукових статей, монографій, підручників, посилань на електронні інформаційні ресурси, які стосуються наукових досліджень НМ.

Узагальнену архітектуру КФС наукових досліджень наведено на рисунку 7.19.

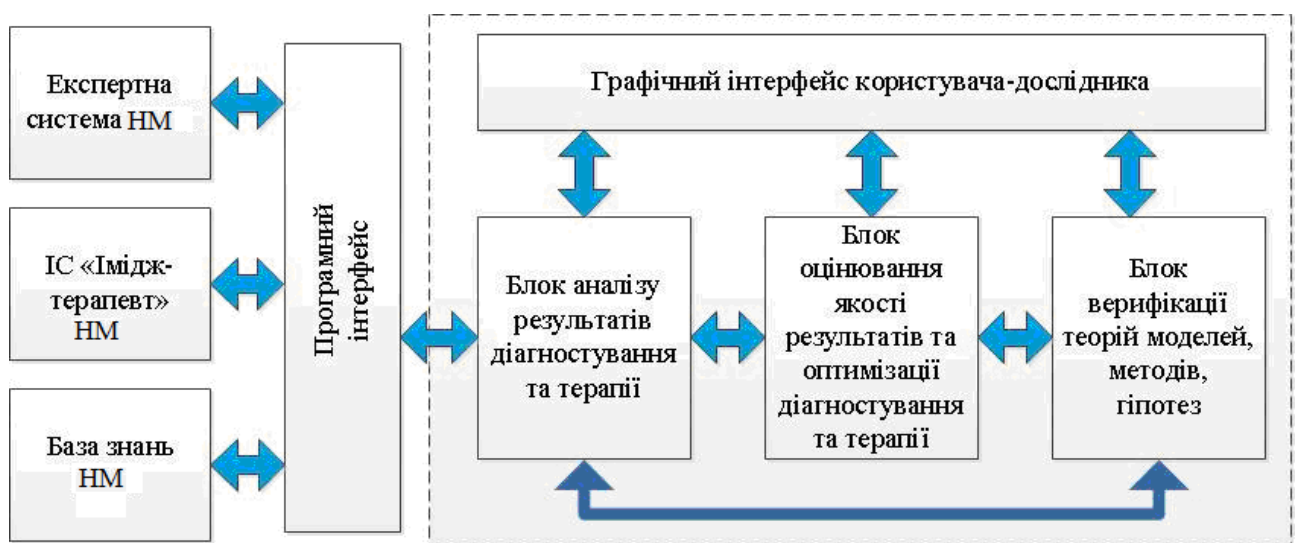


Рис. 7.19. Узагальнена архітектура КФС наукових досліджень НМ

КФС наукових досліджень КОМ повинна мати доступ до інформаційної системи професійної цілительської діяльності «Імідж-терапевт» НМ, бази знань НМ та експертної системи НМ. Підходи до врахування метрологічних аспектів при розробці КФБСС розглянуто в роботі [26].

7.8. Ідентифікація параметрів математичної моделі бутирилхолінестеразного біосенсора для визначення α -чаконіну

Для ідентифікації параметрів математичної моделі біосенсора для визначення α -чаконіну проводилося порівняння змодельованого та експериментального відгуків. Для отримання експериментального відгуку було використано потенціометричні перетворювачі, які виготовлені в Інституті фізики напівпровідників ім. В. Є. Лашкарьова НАН України [160].

Потенціометричні вимірювання було проведено після розміщення перетворювачів у вимірювальній комірці, яка була заповнена 5 мМ фосфатним буфером з рН рівним 7.0. Розчин піддавався перемішуванню.

Після стабілізації диференціального вихідного сигналу у вимірювальну комірку було додано необхідну кількість субстрату, а після стабілізації відгуку на субстрат, було введено певні обсяги концентрованих розчинів α -чаконіну для вимірювання рівня інгібування.

Спочатку за результатами експерименту за сприяння проф. Дзядевича С.В. в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України було отримано відгук бутирилхолінестеразного біосенсора на додавання в комірку субстрату бутирилхолін хлориду та наступне введення α -чаконіну, який наведений на рисунку 7.20.

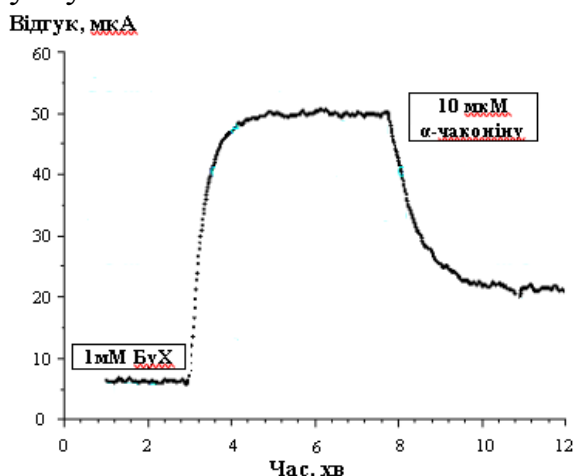


Рис. 7.20. Експериментальний відгук потенціометричного біосенсора на додавання в експериментальну комірку бутирилхолін хлориду та введення α -чаконіну

Даний експериментальний відгук отриманий при концентраціях ензиму 5.8×10^{-4} моль/л, субстрату 1×10^{-3} моль/л, інгібітору 10×10^{-6} моль/л. Для моделювання роботи біосенсора, система (2.47) – (2.53) була розв’язана за допомогою пакету R.

На нульовому етапі моделювання задаються наступні початкові умови $n_s(0) = n_i(0) = n_{es}(0) = n_{ei}(0) = n_{esi}(0) = n_p(0) = 0$, тобто коли в системі немає субстрату та інгібітору, а лише вводиться початкова концентрація ензиму у робочій мембрані біосенсора. При заданих початкових умовах та заданих параметрах знаходяться розв'язки системи.

На першому етапі система диференціальних рівнянь (2.47) – (2.53), яка описує математичну модель функціонування біосенсора для визначення α -чаконіну, розв'язується при початкових умовах (таблиця 3.8), які задаються розв'язками системи нульового етапу, а також задається початкова концентрація субстрату, що додається у робочу комірку.

Результати чисельного моделювання концентрації ензиму $n_e(t)$, субстрату $n_s(t)$, інгібітору $n_i(t)$, продукту $n_p(t)$, ензим-субстратного $n_{es}(t)$, ензим-інгібіторного $n_{ei}(t)$, ензим-субстрат-інгібіторного $n_{esi}(t)$ комплексів, а також моделювання струму (current simulated), вихідного сигналу (output signal) та похибки моделювання (error) системи (2.47) – (2.53), які змінюються з часом представлено на рисунку 7.21.

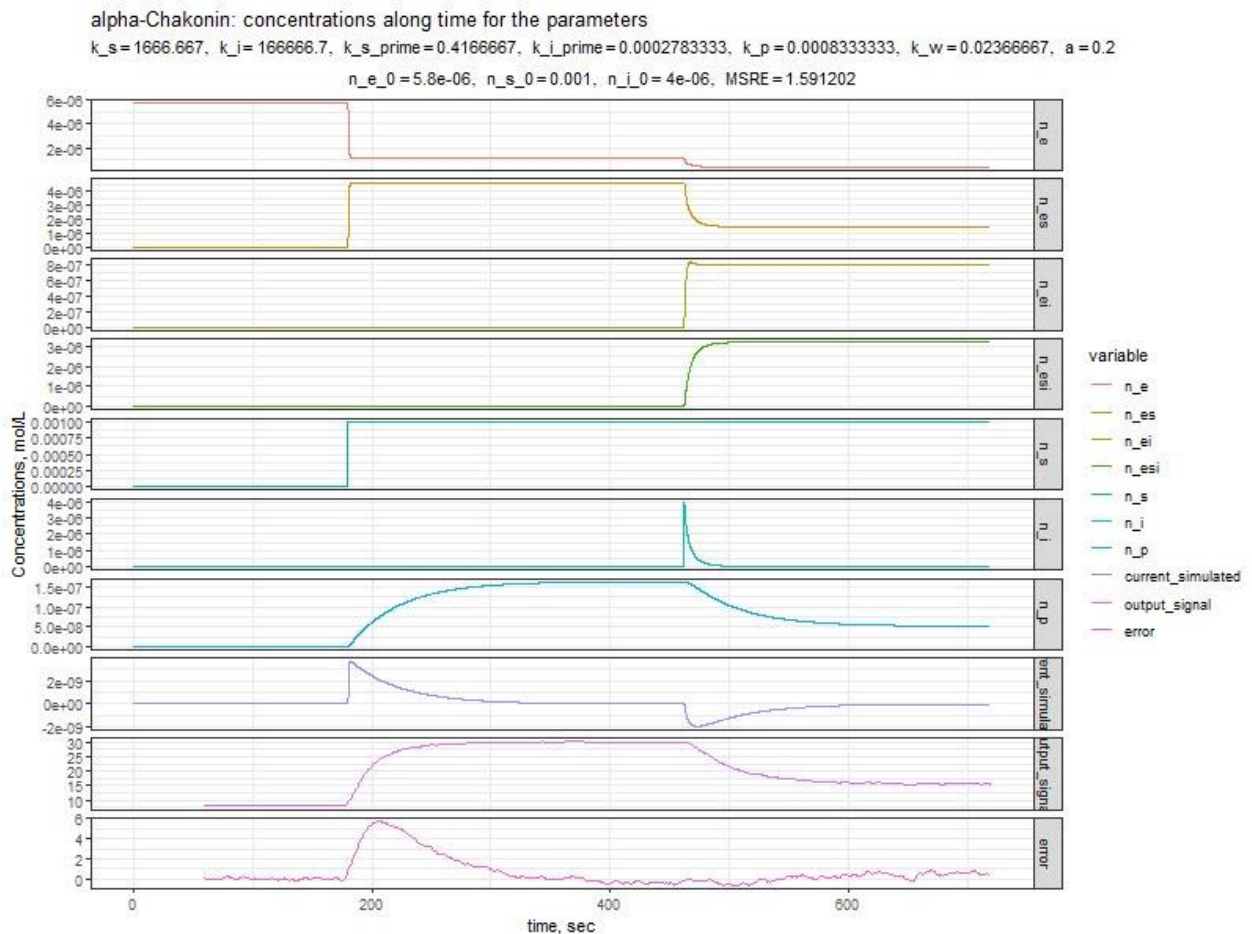


Рис. 7.21. Результати чисельного моделювання концентрації ензиму $n_e(t)$, субстрату $n_s(t)$, інгібітору $n_i(t)$, продукту $n_p(t)$, ензим-субстратного $n_{es}(t)$, ензим-інгібіторного $n_{ei}(t)$, ензим-субстрат-інгібіторного $n_{esi}(t)$ комплексів, а також моделювання струму (current simulated), вихідного сигналу (output signal) та похибки моделювання (error) системи (2.47) – (2.53)

Біохімічні константи швидкості реакцій k важко отримати прямо з експерименту. В даному дослідженні ці константи були підібрані таким чином, щоб змодельований відгук співпадав із експериментальними відгуками. Встановлено, що стабільна робота біосенсора (при заданих концентрація ензиму, субстрату та інгібітору, згідно таблиці 3.8) досягається при обмеженому балансі між досліджуваними параметрами.

За результатами детального аналізу вхідних параметрів системи (2.47) – (2.53), було проведено їх ідентифікація (таблиця 3.8) таким чином, щоб змодельований відгук досліджуваного біосенсора максимально співпадав із експериментальним (рис. 7.22 (а)). На рисунку 7.22 (б) представлено абсолютне значення похибки між експериментальним та змодельованим відгуками біосенсора для вимірювання α -чаконіну, яке не перевищує 5.7 ум. од.

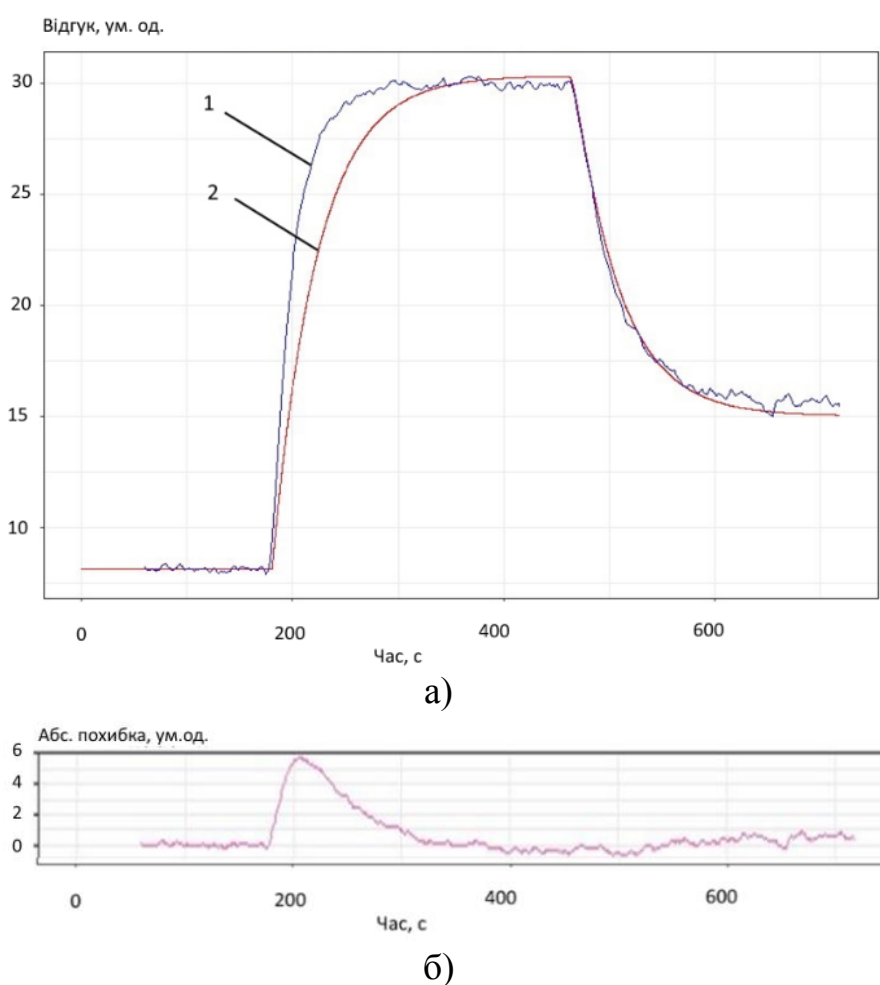


Рис. 7.22. Результат порівняння відгуків біосенсора для визначення α -чаконіну (1 – експериментальний; 2 – змодельований відгуки) (а); абсолютне значення похибки між експериментальним та змодельованим відгуками (б)

Аналізуючи рисунок 7.22 встановлено, що середньоквадратична похибка між експериментальним та змодельованим відгуками біосенсора для вимірювання α -чаконіну становить 1.6 ум. од., що відповідає 5.33 %.

На рисунку 7.22 показано результат роботи програмного модуля ідентифікації параметрів на прикладі математичної моделі біосенсора 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.

Числові значення такого моделювання наведено в таблиці 3.8, а результат верифікації математичної моделі біосенсора для визначення α -чаконіну та похибки моделювання наведено на рисунку 7.22.

За результатом ідентифікації параметрів біосенсора для визначення α -чаконіну (рис. 7.22) отримано залежність зміни абсолютної похибки на етапах наявності ензиму ($t=0\dots180$ с), субстрату ($t=180\dots460$ с) та інгібітору ($t=460\dots700$ с). Числові значення параметрів такого моделювання наведено в таблиці 3.8. Максимальна похибка чисельного моделювання етапі наявності ензиму не перевищує 0.3 ум. од., субстрату – 5.7 ум. од., інгібітору – 0.9 ум. од.

Формування максимальної похибки моделі в порівнянні з експериментальною кривою у вказаній області пояснюється особливостями роботи біосенсора для визначення α -чаконіну при стабілізації його відгуку на дію субстрату.

7.9. Дослідження стійкості кіберфізичних біосенсорних систем під впливом електромагнітного випромінювання

Однією із найважливіших технічних характеристик, які необхідно враховувати при проектуванні КФБСС, є врахування їх стійкості. Вивчення даної проблеми є надзвичайно актуальним, оскільки експлуатаційні параметри досліджуваних систем змінюються під впливом зовнішніх чинників (електромагнітного випромінювання, температури, тиску, вологості).

Дослідження впливу зовнішнього електромагнітного випромінювання на складову зшивання рецептора біосенсора представлено в роботі [350], в якості якого використовувався бичачий сироватковий альбумін (БСА), який широко застосовуються при розробці нових імунохімічних тестів.

Проведені експерименти полягали у вивченні стійкості БСА під впливом електромагнітного випромінювання з довжиною хвилі $\lambda = 660$ нм.

На рисунку 7.23 показано розподіл електромагнітного поля для опромінення рецептора біосенсора, яки отримано за допомогою спектроскопії.

Проведені дослідження стійкості біосенсора на основі БСА під впливом електромагнітного випромінювання з довжиною хвилі $\lambda = 660$ нм та часом витримки 10 хв, 20 хв, 30 хв, 40 хв, 50 хв, 60 хв. За результатами експериментів зроблено висновок, що найбільші відмінності в стабільності досліджуваного біосенсора виникають між четвертим та восьмим днем.

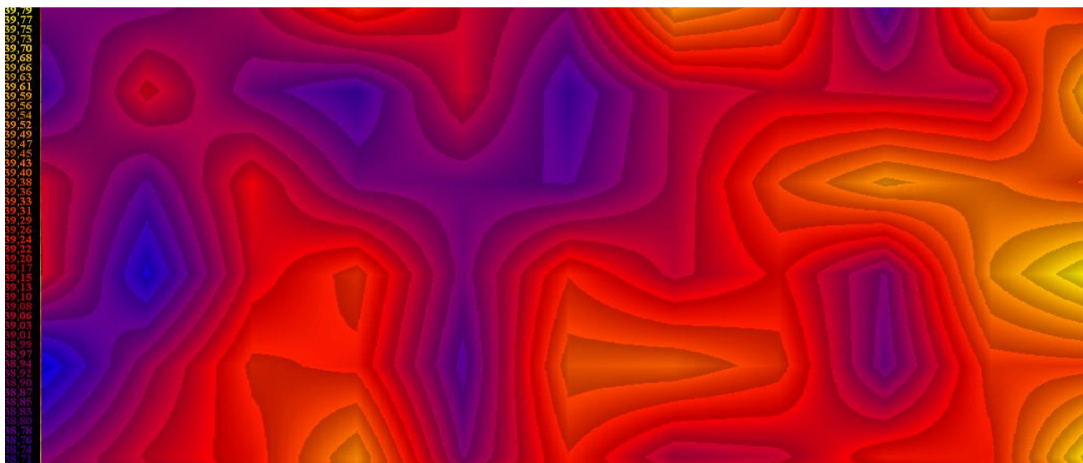


Рис. 7.23. Схематичне зображення електромагнітного поля з $\lambda = 660$ нм, яке було використано для опромінення компоненту рецепторного шару

Отримані результати по дослідженні стійкості біосенсора на основі БСА під дією електромагнітного випромінювання доцільно використовувати при розробці нових КФБСС.

7.10. Висновки до сьомого розділу

1. Розроблено програмний комплекс для дослідження стійкості КФБСС, який складається з наступних 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. Завдяки усім складовим модулям та блокам розробленого програмного комплексу проведено повне дослідження стійкості нових математичних моделей КФБСС.

2. Розроблено програмне забезпечення кіберфізичних систем аналізу біосигналів у поліграфічному програмному комплексі. Запропоновано нові діагностичні ознаки в КФС для аналізу кардіосигналів. Розглянутий підхід до використання відкритих ресурсів біосигналів PhysioNet при розробці кіберфізичних систем кардіодіагностики. Завдяки розробленим комп'ютерним програмам отримано нові діагностичні показники про стан серцево-судинної системи людини.

3. Розроблені телемедичні технології у КФС медико-біологічних процесів у вигляді віртуальної програми, що дає змогу використовувати розроблені КФБСС на відстані.

4. Розроблено метод індукції дерев рішень у кіберфізичних системах для потреб судово-медичної експертної практики. Метод аналізу та опрацювання даних Data Mining, з використанням методу індукції дерев рішень (decision trees), що пропонується, дозволяє встановити математично обґрунтовані фактори ризику в КФС медико-біологічного призначення під час надання медичної допомоги, що слугує важливим чинником для запобігання та

профілактики виникнення недоліків у професійній діяльності медичних працівників.

5. Розглянуто підходи до використання комп'ютерних програм для проектування та дослідження КФС медико-біологічного призначення. Це дало змогу розробити комп'ютерні програми для полімеразно-ланцюгової реакції, процесу введення лікарської речовини засобами середовища VENSIM, що ефективно використовується в КФС медико-біологічних процесів.

6. Проведено ідентифікацію параметрів математичної моделі біосенсору для визначення α -чаконіну, як розв'язок відповідної задачі спостереження із середньоквадратичним критерієм якості на основі експериментального відгуку. Представлено 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 %.

ВИСНОВКИ

В монографії вирішено 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.

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, сталу 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 бифуркація 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 бифуркація 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 використаних джерел

1. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М. : Медицина, 1980. 215 с.
2. Барціховський В. В., Шерстюк П. Я. Медична біологія : підручник. К : ВСВ «Медицина». 2011. С. 312.
3. 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.
4. Бєлих І. А., Клещев М. Ф. Біологічні та хімічні сенсорні системи. Посібник. Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут». Харків : НТУ «ХПІ». 2011. С. 144
5. Бігуняк Т. В., Сверстюк А. С., Бігуняк К. О. Деякі аспекти використання імуносенсорів у медицині. *Медичний форум*. 2018. № 14 (14). С. 8–11.
6. Бугрій Н. В., Єлейко Я. І., Жерновий Ю. В. Граничні розподіли часових середніх випадкових еволюцій, побудованих на розв'язках звичайних диференціальних рівнянь. *Вісник Львівського університету. Серія прикладна математика та інформатика*. 2004. Вип. 9. С. 63–73.
7. 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*. 2017. № 3. С. 47–52.
8. 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.
9. Вакуленко Д. В., Вакуленко Л. О., Кравець Н. О., Кутакова О. В., Сверстюк А. С., Лєсів В. В. [Застосування кореляційного портрету в диференційній діагностиці захворювань серцево-судинної, легеневої та нервової системи](#). *Медична інформатика та інженерія*, 2017. № 2. С. 4–8.
10. 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.
11. 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.

12. Вишневецкий В. Ю., Строчан Т. П. Построение биосенсорной системы для экологического мониторинга на основе имитационной компьютерной модели биосенсора Известия ЮФУ. Технические науки. 2015. № 12 (173). С. 161–171.
13. Власюк А. П., Багнюк О. М. Знаходження невідомих параметрів джерела забруднення в одновимірних нестационарних задачах масопереносу *Математичне та комп'ютерне моделювання. Серія: Технічні науки.* 2014. Вип. 11. С. 29–36.
14. Власюк А. П., Жуковська Н. А., Жуковський В. В., Федорчук В. Ю. Математичне та комп'ютерне моделювання впливу тепломасоперенесення на просторовий напружено-деформований стан ґрунтового масиву. Вчені записки Таврійського національного університету імені В. І. Вернадського. Серія : Технічні науки. 2018. Т. 29 (68), № 2. С. 108–115.
15. Гречаніна О. Я. Перспективи розвитку клінічної генетики в Україні. Журнал Академії медичних наук України. 2003. № 4. С. 668–680.
16. Гречаніна О. Я., Хоффманн Г., Богатирьова Р. В., Волосовець О. П. Медична генетика. Підручник. К : «Медицина». 2007. С. 536.
17. Дзядевич С. В. Амперометричні ферментні біосенсори. Біотехнологія. 2008. Т. 1, № 1. С. 46–60.
18. Єлейко Я., Косаревич К. Про рівноважні змішані стратегії кооперації та узагальненого лідерства симетричної олігополії у випадковому середовищі. *Вісник Львівського університету. Серія прикладна математика та інформатика.* 2010. Вип. 16. С. 114–123.
19. Зарипова В. М. База знань для проєктирования біосенсоров. Перспективи розвитку строительного комплексу. 2016. № 1. С. 324–331.
20. Зарипова В. М., Евдошенко О. И., Лежнина Ю. А., Петрова И. Ю. Автоматизированная система поддержки концептуального проєктирования биосенсоров *Перспективы развития строительного комплекса.* 2017. № 1. С. 255–261.
21. Зарипова В. М., Петрова И. Ю. Фундаментальные исследования. Принципы концептуального проєктирования биосенсоров. 2016. № 9–3. С. 483–488.
22. Кунцевич А. В., Кунцевич В. М. Синтез управления инвариантными множествами семейств линейных и нелинейных дискретных систем с ограниченными возмущениями. *Кибернетика и системный анализ.* 2011. Т. 47, № 4. С. 65–78.
23. Кунцевич В. М. Управление и идентификация в условиях неопределенности: результаты и нерешенные проблемы. *Радиоелектронні і комп'ютерні системи.* 2007. № 5. С. 34–46.
24. Кучеренко І. С., Солдаткін О. О., Касап Б. О., Аката Б., Солдаткін О. П., Дзядевич С. В. Використання силікалітів з різним розміром частинок при створенні ферментних кондуктометричних біосенсорів. *Сенсорна електроніка і мікросистемні технології.* 2013. Т. 10. № 1. С. 60–69.

25. Литвиненко Я. В., Лупенко С. А., Сверстюк А. С. Програмний комплекс для обробки та моделювання синхронно зареєстрованих кардіосигналів з використанням моделей та методів теорії циклічних функціональних відношень. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2009. № 5. С. 80–87.
26. Литвиненко Я. В., Лупенко С. А., Щербак Л. М., Сверстюк А. С. Основи метрології та вимірювальної техніки : Навч. посіб. Тернопіль: Укрмедкнига, 2016. С. 232.
27. Лупенко С. А. Детерминированные и случайные циклические функции как модели колебательных явлений и сигналов: определение и классификация. *Электронное моделирование. Ин-т проблем моделирования в энергетике им. Г. Е. Пухова НАН Украины*. Киев. 2006. Т. 28, № 4. С. 29–45.
28. Лупенко С. А. Завдання інтерполяції функції ритму циклічної функції з відомою зонною структурою. *Електроніка та системи управління. Національний авіаційний університет*. Київ, 2007. № 2 (12). С. 27–35.
29. Лупенко С. А. Теоретичні основи моделювання та опрацювання циклічних сигналів в інформаційних системах: монографія. Львів : Магнолія–2006, 2016. 343 с.
30. 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.
31. Лупенко С. А., Литвиненко Я. В., Сверстюк А. С. Статистичний сумісний аналіз біосигналів на основі вектора циклічних ритмічно пов'язаних випадкових процесів. *Електроніка та системи управління*. 2008. № 4 (18). С. 22–29.
32. Лупенко С. А., Поліщук Г. В., Луцик Н. С., Сверстюк А. С. Напрями розвитку математичного та програмного забезпечення інформаційних систем діагностики та прогнозування за циклічними біометричними сигналами. *Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах*. Хмельницький. 2012. № 2 (40). С. 17–27.
33. Лупенко С. А., Сверстюк А. С., Луцик Н. С., Стадник Н. Б., Зозуля А. М. Умовний циклічний випадковий процес як математична модель коливних сигналів та процесів із подвійною стохастичністю. *Поліграфія і видавнича справа*. 2016. № 1 (71). С. 147–159.
34. Лупенко С. А., Сверстюк А. С., Стадник Н. Б., Зозуля А. М. Математичне моделювання та методи опрацювання сигналів серця на базі циклічних випадкових процесів та векторів. *Natural and Technical Sciences*. 2018. VI (20). Issue 172. P. 47–54.
35. Марценюк В. П., Андрущак И. Е., Зинько П. Н., 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

36. 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.

37. Марценюк В. П., Сверстюк А. С. Про задачу ідентифікації параметрів систем із запізненням аргументу. *Вісник Київського університету. Серія: фізико-математичні науки*. 2003. № 4. С. 83–87.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. Марценюк В. П., Лупенко С. А., Сверстюк А. С. Використання вектора циклічних ритмічно пов'язаних випадкових процесів у задачах професійного поліграфічного обстеження. XVII International conference Problems of decision making under uncertainties (PDMU–2011), (May 23–27), Abstracts, Skhidnytsia, Ukraine. 2011. P. 134–135.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. Марценюк В. П., Сверстюк А. С. Комп'ютерна модель кіберфізичної імуносенсорної системи з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці. *Науковий журнал Радіоелектроніка, інформатика, управління*. 2019. № 2 (49). С. 131–139.

46. Марценюк В. П., Сверстюк А. С. Модель імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. *Штучний інтелект*. 2018. № 1. С. 42–47.
47. 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.
48. 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.
49. Марценюк В. П., Сверстюк А. С., Андрущак И. Е. 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.
50. Марценюк В. П., Сверстюк А. С., Андрущак І. Є. Математичне моделювання біосенсорних та імуносенсорних інформаційних систем. *Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво*. Луцьк, 2018. № 6. С. 110–120.
51. 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.
52. 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.
53. Марценюк В. П., Сверстюк А. С., Гвоздецкая И. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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 симпозиуму *Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку 25–26 вересня 2019 р.*: Тернопіль, 2019. С. 7–10.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. Марценюк В. П., Сверстюк А. С., Козодій Н. В., Дзядевич С. В., Стравська М. Я. Функціональні особливості біосенсорів та їх моделювання. *Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво*. Луцьк, 2019. № 4 (37). С. 81–88.

62. 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. *Всеукраїнська науково-практична конференція Довкілля і здоров'я 25–26 квітня*: матеріали конф. Тернопіль, 2019. С. 74–75.

63. 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.

64. 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.

65. Марценюк В. П., Сверстюк А. С., Кучвара О. М., Козодій Н. В., Шмигер Г. П. Застосування пакету R для чисельного моделювання решітчастих зображень флуоресціюючих пікселів в кіберфізичних імуносенсорних системах. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*. Хмельницький. 2019. № 6. С. 84–91.

66. 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: матеріали конф.* Тернопіль. 2019. С. 37–40.
67. 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.
68. 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.:* м. Івано–Франківськ, 2019. С. 218–221.
69. 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.
70. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. М.: Наука, Главная редакция физико-математической литературы, 1980. 264 с.
71. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. М.: Наука. 1985. С. 240.
72. Мельник А. О. Кіберфізичні системи: проблеми створення та напрями розвитку. *Вісник Нац. ун-ту «Львівська політехніка». Комп'ютерні системи та мережі.* 2014. № 806. С. 154–161.
73. Наконечний О. Г., Філіпенков А. О. Дискретне мінімаксне оцінювання при невизначеності з роздільними обмеженнями. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Фізико-математичні науки.* 2014. Вип. 1. С. 165–168.
74. Наконечний О. Г., Шушарін Ю. В., Демиденко С. В. Гарантовані оцінки середнього значення випадкових послідовностей. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Фізико-математичні науки.* 2014. Вип. 4. С. 204–205.
75. Никашина А. А., Пурьгин П. П., Решетилов А. Н. Биосенсоры для экологического контроля Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009. Т. 11. № 1–6. С. 1355–1358.
76. Патент Амперометричний біосенсор на основі глутаматоксидази для визначення концентрації глутамату у розчині: пат 113557 Україна. МПК G01N 27/327 (2006.01) G01N 33/02 (2006.01) C12Q 1/25 (2006.01) (О. О. Солдаткін; Д. Ю. Кучеренко; І. С. Кучеренко; С. В. Дзядевич; О. П. Солдаткін; Т. О. Борисова; А. А. Борисов; Н. В. Крисанова; Б. О. Касап;

С. К. Кірдесілер; Б. А. Курч). – № а201502752. Заявлено 12.09.2016. Опубл. 10.02.2017. Бюл. № 3.

77. Патент Біосенсор для визначення патуліну: пат. 115485 Україна. МПК G01N 33/02 (2006.01) G01N 27/26 (2006.01) C12Q 1/25 (2006.01) (О. О. Солдаткін; К. В. Степурська; Т. П. Величко; В. М. Архипова; С. В. Дзядевич; О. П. Солдаткін; Г. В. Єльська; О. Л. Кукла; В. Г. Мельник). — № а201601485 Заявлено 27.02.2017. Опубл. 10.11.2017. Бюл. № 21.

78. Патент Кондуктометричний біосенсор для визначення концентрації сечовини у водних розчинах: пат. 107618 Україна. МПК G01N 33/00 (2006.01) G01N 27/00 (2006.01) (О. О. Солдаткін; С. В. Марченко; Т. П. Величко; О. П. Солдаткін). – № а201308719 Заявлено 10.02.2014. Опубл. 26.01.2015. Бюл. № 2.

79. Патент Кондуктометричний біосенсор на основі гексокінази для визначення концентрації аденозин–5'–трифосфату у водних розчинах: пат. 112141 Україна. МПК G01N 33/48 (2006.01) G01N 27/26 (2006.01) C12Q 1/25(2006.01) (І. С. Кучеренко; Д. Ю. Кучеренко; О. О. Солдаткін; С. В. Дзядевич; О. П. Солдаткін; Б. О. Касап; С. К. Кірдесілер; Б. А. Курч). – № а201506793. Заявлено 25.01.2016. Опубл. 25.07.2016. Бюл. № 14.

80. Патент Кондуктометричний сенсор на основі каліксарену для кількісного аналізу аргініну в водних розчинах. Солдаткіна О. В, Марченко С. В, Кучеренко І. С, Солдаткін О. О, Дзядевич С. В, Черенок С. О, Пріньова О. С. Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, патентовласник. № 129983. 26.11.2018.

81. Патент Спосіб кіберфізичного моделювання сенсорного масиву: пат. № 139048 Україна: МПК (2019.01), G01N 33/483 (2006.01), G09B 23/00, G09B 23/06 (2006.01), A61B 5/107 (2006.01) (Н. В. Мілян, В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, А. Клос-Вітковська); № u 2019 01590; заявл. 18.02.2019; опубл. 15.12.2019. Бюл. № 6.

82. Патент Ферментний потенціометричний біосенсор для визначення l–аргініну у водних розчинах на основі рН-чутливих польових транзисторів та ефекту інгібування уреазі: пат. 105570 Україна. МПК G01N 33/00 (2006.01) G01N 27/00 (2006.01) B82Y 15/00 (2011.01) (В. М. Архипова; М. К. Шелякіна; О. О. Солдаткін; С. В. Дзядевич). – № а201212245. Заявлено 12.05.2014. Опубл. 26.05.2014. Бюл. № 10.

83. Патологическая физиология; под ред. А. Д. Адо и Л. М. Ишимовой. М., 1980. 535 с.

84. Петрик М.Р., Фрессард Ж., Михалик Д.М. Моделирование и анализ концентрационных полей нелинейной компетитивной диффузии в среде нанопористых частиц. *Проблемы управления и информатики*. 2009. № 4. С.1 – 12.

85. Понтрягин Л. С., Болтянский В. Г., Гамкрелидзе Р. В., Мищенко Е. Ф. Математическая теория оптимальных процессов. М. 1983. С. 393.

86. Путинцева Г. Й. Медична генетика : підручник. К.: Медицина, 2008. С. 392.

87. Пшеничный Б. Н. Структура дифференциальных игр. *Теория оптимальных решений*. 1968. № 1. С. 3–8.
88. Пшеничный Б. Н., Данилин Ю. М. О дифференцируемости решений системы дифференциальных уравнений с разрывными правыми частями по начальным значениям. *Теория оптимальных решений*. 1968. № 1. С. 25–43.
89. Сабадишин Р. О., Бухальська С. Є. Медична біологія : підручник. Вінниця : Нова Книга. 2008. С. 288.
90. Сабадишин Р. О., Бухальська С. Є. Медична біологія: підручник. Вінниця : Нова Книга. 2008. С. 71–73.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Сверстюк А. С. Кіберфізичні біосенсорні та імуносенсорні системи. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*. Хмельницький, 2019. № 1. С. 145–154.
97. 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.
98. Сверстюк А. С. Математичне моделювання та методи обробки синхронно зареєстрованих сигналів серця з використанням циклічних ритмічно пов'язаних випадкових процесів: автореф. дис. ... канд. техн. наук: 01.05.02. Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Київ, 2010. 20 с.
99. Сверстюк А. С. Математичне моделювання та методи обробки синхронно зареєстрованих сигналів серця з використанням циклічних ритмічно пов'язаних випадкових процесів: дис. ... канд. техн. наук: 01.05.02. Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Київ, 2010. 183 с.

100. Сверстюк А. С. Модель імуносенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці. *Штучний інтелект*. 2018. № 3. С. 125–134.
101. Сверстюк А. С. Огляд поліграфів та методів обробки психофізіологічної інформації. *Медична інформатика та інженерія*. 2011. № 2. С. 44–48.
102. Сверстюк А. С. Оптимальне керування стадією відпалу полімеразно-ланцюгової реакції. *XXIII International conference Problems of decision making under uncertainties (PDMU-2014), (May 12-16), Abstracts, Mukachevo, Ukraine*. 2014. P. 117.
103. 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.
104. Сверстюк А. С. Про кібер-фізичну модель імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь популяційної динаміки. *Вісник ТНТУ*. 2018. № 4. С. 147–161.
105. Сверстюк А. С. Чисельне обчислення оптимального керування стадії відпалу полімеразно-ланцюгової реакції. *Тези II-го з'їзду з міжнародною участю Медична та біологічна інформатика і кібернетика. Медична інформатика та інженерія*. 2015. № 4. С. 109.
106. Сверстюк А. С. Чисельний алгоритм побудови оптимального керування стадією відпалу полімеразно-ланцюгової реакції. *Вісник ТНТУ*. 2019. № 1. С. 147–160.
107. Сверстюк А. С. Чисельний аналіз стійкості кібер-фізичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь. *Електронне моделювання*. 2019. № 1. С. 105–118.
108. Сверстюк А. С., Багрій-Заяць О. А., Горкуненко А. Б., Майхрук З. В., Гайда В. Я. Кіберфізичні системи для визначення рівня глюкози. *Комп'ютерно-інтегровані технології: освіта, наука, виробництво*. Луцьк, 2019. № 3(36). С. 69–76.
109. 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*. Хмельницький. 2019. № 5. С. 252–257.
110. 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.: матеріали конф. Тернопіль*. 2018. С. 112–113.
111. Сверстюк А. С., Бігуняк Т. В., Перевізник Б. О. Огляд методів та моделей полімеразно-ланцюгової реакції. *Медична інформатика та інженерія*, Київ. № 3. 2014. С. 97–100.
112. 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. Технічні науки*. Хмельницький, 2018. № 6. С. 165–170.

113. Сверстюк А. С., Горкуненко А. Б. Нейромережеві експертні системи для діагностики та прогнозування стану серцево-судинної системи. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*. Хмельницький. 2014. № 4. С. 102–108.

114. 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.

115. Сверстюк А. С., Корніцький Н. Є. Математичне моделювання біосигналів для покращення безпеки інформаційних технологій. *Науково-технічна конференція Національного авіаційного університету, 23–24 травня 2011 р. : матеріали конф.* Київ, 2011. С. 98.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. 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 (AIS'2018), 18–19 жовтня, 2018 р. : матеріали конф.* Київ, 2018. С. 98–101.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. 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.

134. 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.

135. 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.

136. Сидоренко В. А., Куценко В. П., Вакуленко Д. В., Сверстюк А. С., Андрущак І. Є. Клінічний Fuzzy–контролер в оцінці нелінійних особливостей варіабельності серцевого ритму і лікуванні гіпертензивних ускладнень вагітності. *Медична інформатика та інженерія.* 2011. № 4. С. 66–72.

137. Солдаткін О. О. Оптимізація одночасної роботи трьох мікробіосенсорів для мультианалізу глюкози, лактату та глютамату. *Сенсорна електроніка і мікросистемні технології.* 2012. Т. 3. № 3. С. 53–61.

138. Старченко І. Б., Вишневецкий В. Ю., Ледяева В. С., Строчан Т. П. Моделирование биосенсоров для построения системы определения степени токсичности водной среды. *Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии.* 2013. № 3. С. 129–140.

139. Степурська К. В., Дзядевич С.В. Розробка математичної моделі потенціометричного біосенсору на основі зворотного інгібування ацетилхолінстерази для визначення афлотоксину В1. *Сенсорна електроніка та мікросистемні технології.* 2016. № 1. С. 66–74.

140. 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.

141. Хомів Б. А., Лупенко С. А., Сверстюк А. С. Компаративний аналіз математичних моделей, методів та засобів оцінювання опінії в текстових даних інтернет-ресурсів. *Вісник Хмельницького національного університету.* 2011. № 6. С. 7–16.

142. Aach J., Church G. M. Mathematical models of diffusion-constrained polymerase chainreactions: basis of high-throughput nucleic acid assays and simple self-organizing systems. *Journal of Theoretical Biology.* 2004. Vol. 228. P. 31–46.

143. Abdallah A. Y. Asymptotic behavior of the Klein-Gordon-Schrodinger lattice dynamical systems. *Communications on Pure & Applied Analysis.* 2006. Vol. 5. P. 55–69.

144. Abdallah, A. Y. Uniform global attractors for first order non-autonomous lattice dynamical systems. *American Mathematical Society*. 2010. Vol. 138. P. 3219–3228.
145. Acharya U. R., Oh S. L., Hagiwara Y., Tan J. H., Adeli H. Deep convolutional neural network for the automated detection and diagnosis of seizure using EEG signals. *Computers in Biology and Medicine*. 2018. Vol. 100. P. 270–278.
146. Achi F., Bourouina-Bacha S., Bourouina M., Amine A. Mathematical model and numerical simulation of inhibition based biosensor for the detection of Hg(II). *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2015. Vol. 207. P. 413–423.
147. Adley C. Past, present and future of sensors in food production. *Foods*. 2014. Vol. 3. No. 3. P. 491–510.
148. Afraimovich V. S., Nekorkin V. I. Chaos of traveling waves in a discrete chain of diffusively coupled maps. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 1994. Vol. 4. P. 631–637.
149. Alguliyev R., Imamverdiyev Y., Sukhostat L. Cyber-physical systems and their security issues. *Computers in Industry*. 2018. Vol. 100. P. 212–223.
150. Ali M. S. Robust stability of stochastic uncertain recurrent neural networks with markovian jumping parameters and time-varying delays. *International Journal of Machine Learning and Cybernetics*. 2012. Vol. 5(1). P. 13–22.
151. Ali M. S., Arik S., Saravanakumar R. Delay-dependent stability criteria of uncertain markovian jump neural networks with discrete interval and distributed time-varying delays. *Neurocomputing*. 2015. Vol. 158. P. 167–173.
152. Ali M. S., Balasubramaniam P. Global asymptotic stability of stochastic fuzzy cellular neural networks with multiple discrete and distributed time-varying delays. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2011. Vol. 16(7). P. 2907–2916.
153. Ali M. S., Saravanakumar R., Arik S. Novel H_∞ state estimation of static neural networks with interval time-varying delays via augmented Lyapunov-Krasovskii functional. *Neurocomputing*. 2016. Vol. 171. P. 949–954.
154. Allen L. J. Persistence, extinction, and critical patch number for island populations. *Journal of Mathematical Biology*. 1987. Vol. 24. No. 6. P. 617–625.
155. Amari S. I. Dynamics of pattern formation in lateral-inhibition type neural fields. *Biological cybernetics* 1977. Vol. 27. P. 77–87.
156. Amato F., López A., Peña-Méndez E.M., Vañhara P., Hampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *Journal of Applied Biomedicine*. 2013. Vol. 11(2). P. 47–58.
157. Ambrosio C. M., Alencar S. M., Sousa R. L., Moreno A. M., Gloria E. M. Antimicrobial activity of several essential oils on pathogenic and beneficial bacteria. *Industrial Crops and Products*. 2017. Vol. 97. P. 128–136.
158. Amin S., Cardenas A., Sastry S. Safe and secure networked control systems under denial-of-service attacks. *In Hybrid Systems: Computation and Control*. 2009. Vol. 5469. P. 31–45.

159. Amin S., Litrico X., Sastry S. S., Bayen A. M. Stealthy deception attacks on water SCADA systems. *In Hybrid Systems: Computation and Control*. Stockholm, Sweden. 2010. P. 161–170.
160. Arkhypova V.N, Dzyadevych S.V., Soldatkin A.P., El'skaya A.V., Martelet C., Jaffrezic-Renault N. Development and optimisation of biosensors based on pH-sensitive field effect transistor and cholinesterase for sensitive detection of solanaceous glycoalkaloids. *Biosensors & Bioelectronics*. 2003. 18. P. 1047–1053.
161. Arnéodo A., Argoul F., Elezgaray J., Richetti P. Homoclinic chaos in chemical systems. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1993. Vol. 62(1). P. 134–169.
162. Arnheim N. Polymerase chain reaction strategy. *Annual review of biochemistry*. 1992. Vol. 61. P. 131–156.
163. Arnold L. Random dynamical systems. Springer Monographs in Mathematics. Springer-Verlag, Berlin. 1998. P. 625.
164. Ašeris V., Baronas R., Kulys J. Modelling the biosensor utilising parallel substrates conversion. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. Vol. 685. 2012. P. 63–71.
165. Ašeris V., Gaidamauskaitė E., Kulys J., Baronas R. Modelling glucose dehydrogenase-based amperometric biosensor utilizing synergistic substrates conversion. *Electrochimica Acta*. Vol. 146. 2014, P. 752–758.
166. Aubin J. P., Cellina A. Differential Inclusions, Set-Valued Maps and Viability Theory. Springer-Verlag, Berlin. 1984. P. 93–138.
167. Babak N. A. Transport Construction Negative Impact on the Environment, *Procedia Engineering*. 2017. Vol. 189. P. 867–873.
168. Bacha S., Bergel A., Comtat M. Modeling of amperometric biosensors by a finite-volume method. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 1993. Vol. 359 (1). P. 21–38.
169. Bahadır E. B., Sezgentürk M. K. Applications of commercial biosensors in clinical, food, environmental, and biothreat/biowarfare analyses, *Analytical Biochemistry*. 2015. Vol. 478. P. 107–120.
170. Bahadır E. B., Sezgentürk M. K. Electrochemical biosensors for hormone analyses. *Biosensors and Bioelectronics*. 2015. Vol. 68. P. 62–71.
171. Baronas R. Nonlinear effects of diffusion limitations on the response and sensitivity of amperometric biosensors. *Electrochimica Acta*. 2017. Vol. 240. P. 399–407.
172. Baronas R., Žilinskas A., Litvinas L. Optimal design of amperometric biosensors applying multi-objective optimization and decision visualization. *Electrochimica Acta*. 2016. Vol. 211. P. 586–594.
173. Bates P., Lisei H., Lu K. Attractors for stochastic lattice dynamical systems. *Stochastics and Dynamics*. 2006. Vol. 6. P. 1–21.
174. Bates P. W., Chen X., Chmaj A. J. Traveling waves of bistable dynamics on a lattice. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*. 2003. Vol. 35. P. 520–546.
175. Bates P., Lu K., Wang B. Attractors for lattice dynamical systems. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2001. Vol. 11. P. 143–153.

176. Bell J. Some threshold results for models of myelinated nerves. *Math. Biosci.* 1981. Vol. 54. P. 181–190.
177. Bell J., Cosner C. Threshold behaviour and propagation for nonlinear differential-difference systems motivated by modeling myelinated axons. *Quarterly of Applied Mathematics.* 1984. Vol. 42. P.1–14.
178. Ben-Yoav H., Biran A., Pedahzur R., Belkin S., Buchinger S., Reifferscheid G., Shacham-Diamand Y. A whole cell electrochemical biosensor for water genotoxicity bio-detection. *Electrochimica Acta.* 2009. Vol. 54. P. 6113–6118.
179. Berger C., Hees A., Braunreuther S., Reinhart G. Characterization of Cyber-Physical Sensor Systems. *Procedia CIRP.* 2016. Vol. 41. P. 638–643.
180. Betts J. T. Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming. *Society for Industrial and Applied Mathematics.* 2001. P. 190.
181. Bevers M., Flather C. Numerically exploring habitat fragmentation effects on populations using cell-based coupled map lattices. *Theoretical Population Biology.* 1999. Vol. 55(1). P. 61–76.
182. Bhaisare M., Gedda G., Khan M., Wu H.–F. Fluorimetric detection of pathogenic bacteria using magnetic carbon dots. *Analytica Chimica Acta.* 2016. Vol. 920. P. 63–71.
183. Bohrer B., Luo A., Chuang X., Platzer A. CoasterX: A Case Study in Component-Driven Hybrid Systems Proof Automation. *IFAC–PapersOnLine.* 2018. Vol. 51 (16). P. 55–60.
184. Bohrer B., Tan Y., Mitsch S., Myreen M., Platzer A. VeriPhy: Verified controller executables from verified cyber-physical system models. *Proceedings of the 39th ACM SIGPLAN Conference on Programming Language Design and Implementation.* 2018. P. 617–630.
185. Buber E., Soylemez S., Udum Y., Toppare L. Fabrication of a promising immobilization platform based on electrochemical synthesis of a conjugated polymer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2018. Vol. 167. P. 392–396.
186. Bula I., Radin M. A., Wilkins N. Neuron model with a period three internal decay rate. *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations.* 2017. Vol. 46. P. 1–19.
187. Burnworth M., Rowan S., Weder C. Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents. *Chemistry – A European Journal.* 2007. Vol. 13 (28). P. 7828–7836.
188. Byelyx I. A., Kleshhev M. F. Biological and chemical sensory systems. XPI. 2011. P. 143.
189. Cahn J., Chow S., Vleck V. Spatially discrete nonlinear diffusion equations. *Mathematical Reviews number.* 1995. Vol. 25. P. 87–118.
190. Cahn J.W., Mallet-Paret J., Van Vleck E.S. Traveling wave solutions for systems of ODEs on a two-dimensional spatial lattice. *SIAM Journal on Applied Mathematics.* 1999. Vol. 59. P. 455–493.
191. Campanella L., Martini E., Tomassetti M. Determination of HIgG and anti-HIgG using a single potentiometric immunosensor and two different

“competitive methods”: Application to the analysis of globulin G in human serum. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2008. Vol. 130 (1). P. 520–530.

192. Cao J., Wang J., Absolute exponential stability of recurrent neural networks with Lipschitz-continuous activation functions and time delays. *Neural networks*. 2004. Vol. 17(3). P. 379–390.

193. Capota E. A., Stangaciu C. S., Micea M. V., Curiac D.-I. Towards mixed criticality task scheduling in cyber physical systems: Challenges and perspectives. *Journal of Systems and Software*. 2019. Vol. 156. P. 204–216.

194. Caraballo T., Lu K. Attractors for stochastic lattice dynamical systems with a multiplicative noise. *Frontiers of Mathematics in China*. 2008. Vol. 3. P. 317–335.

195. Caraballo T., Morillas F., Valero J. Attractors of stochastic lattice dynamical systems with a multiplicative noise and non-Lipschitz nonlinearities. *Differential Equations*. 2012. Vol. 253. P. 667–693.

196. Caraballo T., Morillas F., Valero J. On differential equations with delay in Banach spaces and attractors for retarded lattice dynamical systems. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*. 2014. Vol. 34. P. 51–77.

197. Caraballo T., Morillas F., Valero J. Random attractors for stochastic lattice systems with non-Lipschitz nonlinearity. *Journal of Difference Equations and Applications*. 2011. Vol. 17. P. 161–184.

198. Cardenas A. A., Amin S., Sastry S. S. Research challenges for the security of control systems. In *Proceedings of the 3rd Conference on Hot Topics in Security, Berkeley, CA, USA*. 2008. P. 61–66.

199. Cardenas A. A., Amin S., Sinopoli B., Giani A., Perrig A. A., Sastry S. S. Challenges for securing cyber physical systems. In *Workshop on Future Directions in Cyber-physical Systems Security, Newark, NJ, USA*. 2009. P. 1–4.

200. Carstensen J. T., Franchini M., Ertel K. Statistical approaches to stability protocol design. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1992. Vol. 81. P. 303–308.

201. Celdrán A. H., Pérez M. G., Clemente F. J., Pérez G. M. Sustainable securing of Medical Cyber-Physical Systems for the healthcare of the future. *Sustainable Computing: Informatics and Systems*. 2018. Vol. 19. P. 138–146.

202. Cervera-Chiner L., Juan-Borrás M., March C., Arnau A., Escriche I., Montoya A., Jiménez Y. High Fundamental Frequency Quartz Crystal Microbalance (HFF-QCM) immunosensor for pesticide detection in honey. *Food Control*. 2018. Vol. 92. P. 1–6.

203. Chaniotakis N. A. Enzyme stabilization strategies based on electrolytes and polyelectrolytes for biosensor applications. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2004. Vol. 378. P. 89–95.

204. Chaochen Z., Ji W., Ravn A. A formal description of hybrid systems. *Hybrid Systems of LNCS*. Berlin. Springer. 1995. Vol. 1066. P. 511–530.

205. Chaplin M. Do we underestimate the importance of water in cell biology?. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006. Vol. 7. P. 861–866.

206. Chen C., Gong N., Qu F., Gao Y., Fang W., Sun C., Men Z. Effects of carotenoids on the absorption and fluorescence spectral properties and

fluorescence quenching of Chlorophyll a, *Spectrochimica Acta Part A. Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018. Vol. 204. P. 440–445.

207. Chen T., Cheng G., Ahmed S., Wang Y., Wang X., Hao H., Yuan Z. New methodologies in screening of antibiotic residues in animal-derived foods. *Biosensors, Talanta*. 2017. Vol. 175. P. 435–442.

208. Chen X., Guo J. Existence and asymptotic stability of traveling waves of discrete quasilinear monostable equations. *Journal of Differential Equations*. 2002. Vol. 184. P. 549–569.

209. Chen Y., Li Y., Deng D., He H., Yan X., Wang Z., Fan C., Luo Li. Effective immobilization of Au nanoparticles on TiO₂ loaded graphene for a novel sandwich-type immunosensor. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. Vol. 102. P. 301–306.

210. Chen Y., Wu Y. Novel delay-dependent stability criteria of neural networks with time-varying delay. *Neurocomputing*. 2009. Vol. 72, No. 4–6, P. 1065–1070.

211. Chow S.–N., Mallet–Paret J., Shen W. Traveling waves in lattice dynamical systems. *Journal of Differential Equations*. 1998. Vol. 149. No. 2. P. 248–291.

212. Chow S. N., Mallet–Paret J., Van Vleck E. S. Dynamics of lattice differential equations. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 1996, Vol. 6, P. 1605–1621.

213. Chow S. N., Shen W. Dynamics in a discrete Nagumo equation: Spatial topological chaos. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 1995. Vol. 55. P. 1764–1781.

214. Chu T. An exponential convergence estimate for analog neural networks with delay. *Physics Letters A*. 2001. Vol. 283, No. 1–2. P. 113–118.

215. Chu T., Zhang Z., Wang Z. A decomposition approach to analysis of competitive-cooperative neural networks with delay, *Physics Letters A*. 2003. Vol. 312, No. 5–6. P. 339–347.

216. Chua L., Roska T. The CNN paradigm. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*. 1993. Vol. 40. P. 147–156.

217. Chua L., Yang L. Cellular neural networks: Applications. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*. 1988. Vol. 35. P. 1273–1290.

218. Chua L., Yang L. Cellular neural networks: Theory. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*. 1988. Vol. 35. P. 1257–1272.

219. Chuang C. H., Du Y. C., Wu T. F., Chen C. H., Lee D. H., Chen S. M., Huang T. C., Wu H. P., Shaikh M. O. Immunosensor for the ultrasensitive and quantitative detection of bladder cancer in point of care testing. *Biosensors and Bioelectronics*. 2016. Vol. 84. P. 126–132.

220. Ciolacu M., Chraif M. The Relationship between Blood Glucose Levels and Performance at Cognitive Processing and Motor Coordination Tasks. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*. 2015. Vol. 187. P. 777–782.

221. Citartan M., Gopinath S. C., Tominaga J., Tang T. H. Label-free methods of reporting biomolecular interactions by optical biosensors. *Analyst*. 2013. Vol. 138. P. 3576–3592.

222. Coombes S., Graben P. B., Potthast R., Wright J. (Editors): Neural Fields: Theory and Applications. *Springer, Heidelberg*. 2014. P. 487.
223. Cosnier S. Biomolecule immobilization on electrode surfaces by entrapment or attachment to electrochemically polymerized films. A review, *Biosens. Bioelectron.* 1999. Vol. 14. P. 443–456.
224. Costa J., Silva C., Antunes M., Ribeiro B. Adaptive learning for dynamic environments: A comparative approach. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*. 2017. Vol. 65. P. 336–345.
225. Cruz H. J., Rosa C. C., Oliva A. G. Immunosensors for diagnostic applications. *Parasitology research*. 2002. Vol. 88. P. 4–7.
226. Cuijpers P., Reniers M. Hybrid process algebra. *The Journal of Logic and Algebraic Programming*. 2005. Vol. 62 (2). P. 191–245.
227. D’Orazio P. Biosensors in clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta*. 2003. Vol. 334. P. 41–69.
228. Dan G., Sandberg H. Stealth attacks and protection schemes for state estimators in power systems. *In IEEE Int. Conf. on Smart Grid Communications, Gaithersburg, MD, USA*. 2010. P. 214–219.
229. De M. R., Carimi F., Frommer W. B. Mitochondrial biosensors. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2014. Vol. 48. P. 39–44.
230. Deimling K. Differential Equations on Banach Spaces. Springer-Verlag, Heidelberg. 1977. P. 136.
231. DeMarco C. L., Sariashkar J. V., Alvarado F. The potential for malicious control in a competitive power systems environment. *IEEE International Conference on Control Applications, Dearborn, MI, USA*. 1996. P. 462–467.
232. Deng H., Zhang L., Shu X. Feature memory-based deep recurrent neural network for language modeling. *Applied Soft Computing*. 2018. Vol. 68. P. 432–446.
233. Dias A. D., Kingsley D. M., Corr D. T. Recent advances in bioprinting and applications for biosensing. *Biosensors*. 2014. Vol. 4. P. 111–136.
234. Diekmann O., Heesterbeek J. Mathematical Epidemiology of Infectious Disease. *John Wiley & Son*. 2000. P. 303.
235. Ding L., Bond A. M., Zhai J., Zhang J. Utilization of nanoparticle labels for signal amplification in ultrasensitive electrochemical affinity biosensors: a review. 2013. *Analytica Chimica Acta*. Vol. 797. P. 1–12.
236. Ding S. X. Model-Based Fault Diagnosis Techniques. *Design Schemes, Algorithms, and Tools*. Springer. 2008. P. 473.
237. DNA structure. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/molecular%20biology/dna-structure.html>. (дата звернення 30.03.2017). Назва з екрана.
238. Dogaru R., Chua L. Edge of chaos and local activity domain of FitzHugh–Nagumo equation. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 1998. Vol. 8. P. 211–257.
239. Dosi G., Ermoliev Y., Kaniovski Y. Generalized urn schemes and technological dynamics. *Journal of Mathematical Economics*. 1994. Vol. 23(1). P. 1–19.

240. Du Y., Zhong S., Xu J., Zhou N. Delay-dependent exponential passivity of uncertain cellular neural networks with discrete and distributed time-varying delays. *ISA Transactions*. 2015. Vol. 56. P. 1–7.
241. Du Z., Li H., Gu T. A state of the art review on microbial fuel cells: a promising technology for wastewater treatment and bioenergy. *Biotechnology Advances*. 2007. Vol. 25. P. 464–482.
242. Durliat H., Causserand C., Comtat M. Bienzyme amperometric lactate-specific electrode. *Analytica Chimica Acta*. 1990. Vol. 231. P. 309–311.
243. Eduard D., Silvana A. Chapter Eleven – Bioapplications of Electrochemical Sensors and Biosensors. *Methods in Enzymology*. Academic Press. 2017. Vol. 589. P. 301–350.
244. Ermoliev Y., Ermolieva T., Matthias J., Obersteiner M., Wagner F., Winiwarter W. Integrated model for robust emission trading under uncertainties: Cost-effectiveness and environmental safety. *Technological Forecasting and Social Change*. 2015. Vol. 98. P. 234–244.
245. Erneux T., Nicolis G. Propagating waves in discrete bistable reaction diffusion systems. *Physica D*. 1993. Vol. 67. P. 237–244.
246. Escaleras M., Chiang E. Fiscal decentralization and institutional quality on the business environment. *Economics Letters*. 2017. Vol. 159. P. 161–163.
247. Esteves S., Gökmen E., José J. Oliveira Global exponential stability of nonautonomous neural network models with continuous distributed delays, *Applied Mathematics and Computation*. 2013. Vol. 219(17). P. 9296–9307.
248. Evtugyn G. A., Shamagsumova R. V., Hianik T. Biosensors for detection mycotoxins and pathogenic bacteria in food. *Nanobiosensors*. Academic Press. 2017. P. 35–92.
249. Fabien B. C. Some tools for the direct solution of optimal control problems. *Advances in Engineering Software*. 1998. Vol. 29. P. 45–61.
250. Fan X., Wang Y. Attractors for a second order nonautonomous lattice dynamical system with nonlinear damping. *Physics Letters A*. 2007. Vol. 365. P. 17–27.
251. Fang F. C., Frawley E. R., Tapscott T., Vázquez-Torres A. Discrimination and Integration of Stress Signals by Pathogenic Bacteria. *Cell Host & Microbe*. 2016. Vol. 20 (2). P. 144–153.
252. Fang S., Jiang M., Wang X. Exponential convergence estimates for neural networks with discrete and distributed delays. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2009. Vol. 10 (2). P. 702–714.
253. Faria T., Rost G. Persistence, permanence and global stability for a ndimensional nicholson system. *Journal of Dynamics and Differential Equations*. 2014. Vol. 26 (3). P. 723–744.
254. Fawzi H., Tabuada P, Diggavi S. Security for control systems under sensor and actuator attacks. *Decision and Control (CDC) 2012 IEEE 51st Annual Conference*. 2012. P. 3412–3417.
255. Faye G. Traveling fronts for lattice neural field equations. *Physica D*. 2018. Vol. 378–379. P. 20–32.

256. Feng R., Gao X.-S., Huang Z. Rational solutions of ordinary difference equations. *Journal of Symbolic Computation*. 2008. Vol. 43 (10). P. 746–763.
257. Feng X., Loparo K., Fang Y. Optimal state estimation for stochastic systems: An information theoretic approach. *Automatic Control, IEEE Transactions*. 1997. Vol. 42 (6). P. 771–785.
258. Ferrini A. M., Mannoni V., Carpico G., Pellegrini G. E. Detection and identification of beta-lactam residues in milk using a hybrid biosensor. *Agricultural and Food Chemistry*. 2008. Vol. 56. P. 784–788.
259. finzi.psych.upenn.edu. [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. – Електронні дані. R Site Search. – Режим доступу: <http://finzi.psych.upenn.edu/nmz.html>. (дата звернення 30.03.2017). Назва з екрана.
260. Fitz T., Theiler M., Smarsly K. A metamodel for cyber-physical systems. *Advanced Engineering Informatics*. 2019. Vol. 41. P. 80–93.
261. Fleming W. H., Rishel R. W. Deterministic and Stochastic Optimal Control. *Springer Verlag, New York*. 1975. Vol. XIII. P. 222.
262. Forrest L. J. Computed Tomography Imaging in Oncology, Veterinary Clinics of North America. *Small Animal Practice*. 2016. Vol. 46 (3). P. 499–513.
263. Forys U. Marchuk's model of immune system dynamics with application to tumour growth. *Journal of Theoretical Medicine*. 2002. Vol. 4 (1). P. 85–93.
264. Fu H., Zhang S., Chen H., Weng J. Graphene enhances the sensitivity of fiber-optic surface plasmon resonance biosensor. *IEEE Sensors Journal*. 2015. Vol. 15 (10). P. 5478–5482.
265. Fu X. On detecting environment sensitivity using slicing. *Theoretical Computer Science*. 2016. Vol. 656. P. 27–45.
266. Fulton N., Mitsch S., Bohrer B., Platzer A. Bellerophon. Tactical theorem proving for hybrid systems. *Springer. LNCS*. 2017. Vol. 10499. P. 207–224.
267. Fulton N., Mitsch S., Quesel J.-D., Volp M., Platzer A. An axiomatic tactical theorem prover for hybrid systems. *CADE. LNCS. Berlin. Springer*. 2015. Vol. 9195. P. 527–538.
268. Garlick M., Powell J., Eyre D., Robbins T. Mathematically modeling PCR: an asymptotic approximation with potential for optimization. *Mathematical biosciences and engineering*. 2010. Vol. 7 (2). P. 363–384.
269. Gibson T. D. Biosensors: The stability problem. *Analysis*. 1999. Vol. 27 (7). P. 630–638.
270. Gibson T. D., Hulbert J. N., Parker S. M., Woodward J. R., Higgins I. J. Extended shelf life of enzyme-based biosensors using a novel stabilization system, *Biosensors and Bioelectronics*. 1992. Vol. 7. P. 701–708.
271. Glatt M., Aurich J. Physical modeling of material flows in cyber-physical production systems. *Procedia Manufacturing*. 2019. Vol. 28. P. 10–17.

272. Glushkov V. M., Kaspshitskaya M. F., Sergienko I. V. Formalization and solution of a class of discrete optimization problems. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 1980. Vol. 20 (6). P. 23–36.
273. Grossman A., Gafter-Gvili A., Schmilovitz-Weiss H., Koren-Morag N., Beloosesky Y., Weiss A. Association of glycosylated hemoglobin with hemoglobin levels in elderly nondiabetic subjects. *European Journal of Internal Medicine*. 2016. Vol. 36. P. 32–35.
274. Grossman R. L., Nerode A., Ravn A. P., Rishel H., Zalewski J. Hybrid systems. Series: *Lecture Notes in Computer Science*. Springer-Verlag. Berlin. Germany. 1993. Vol. 736. P. 474.
275. Gruhl F. J., Rapp B. E., Lange K. Biosensors for diagnostic applications. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. 2013. Vol. 133. P. 115–148.
276. Gu A., Kloeden P. E. Asymptotic Behavior of a nonautonomous p-Laplacian lattice system. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2016. Vol. 26. P. 165–174.
277. Gu Z., Zhu H., Rodriguez A., Mhaisen M., Schultz C., Adderson E., Hayden R. Comparative Evaluation of Broad-Panel PCR Assays for the Detection of Gastrointestinal Pathogens in Pediatric Oncology Patients. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2015. Vol. 17 (6). P. 715–721.
278. Guo J., Wu C. Traveling wave front for a two-component lattice dynamical system arising in competition models. *Journal of Differential Equations*. 2012. Vol. 252. P. 4357–4391.
279. Gutierrez J. C., Amaro F., Martin-Gonzalez A. Heavy metal wholecell biosensors using eukaryotic microorganisms: an updated critical review. *Frontiers in Microbiology*. 2015. Vol. 6 (48). P. 1–8.
280. Hale J. K., Lunel S. M. Introduction to functional differential equations. *Springer Science & Business Media*. 2013. Vol. 99. P. 447.
281. Han X. Asymptotic dynamics of stochastic lattice differential equations: a review. *Continuous and distributed systems. Studies in Systems, Decision and Control*. 2015. Vol. 30. P. 121–136.
282. Han X., Kloeden P. E. Lattice Dynamical Systems in the Biological Sciences. In: Yin G., Zhang Q. Modeling, Stochastic Control, Optimization, and Applications. *The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*. Springer, Cham. 2019. Vol. 164. P. 233.
283. Han X., Kloeden P. E. Asymptotic behaviour of a neural field lattice model with a Heaviside operator. *Physica D : Nonlinear Phenomena*. 2019. Vol. 389. P. 1–12.
284. Han X., Kloeden P. E. Attractors under Discretisation. *Springer Briefs series, Springer-Verlag*. 2017. P. 121.
285. Han X., Kloeden P. E. Lattice systems with switching effects and delayed recovery. *Journal of Differential Equations*. 2016. Vol. 261. P. 2986–3009.
286. Han X., Kloeden P. E. Random Ordinary Differential Equations and their Numerical Solution. *Springer Nature, Singapore*. 2017. P. 222.

287. Han X., Kloeden P. E., Simsen J. Sequence spaces with variable exponents for lattice models with nonlinear diffusion. *Modern Mathematics and Mechanics – Fundamentals, Problems, Challenges, Springer-Verlag*. 2018. P. 195–214.
288. Han X., Kloeden P. E., Sonner S. Discretisation of the global attractor of a lattice system. *Journal of Dynamics and Differential Equations*. 2019. P. 1–18.
289. Han X., Kloeden P., Usman B. Long term behavior of a random Hopfield neural lattice model. 2019. Vol. 18. P. 809–824.
290. Han X., Kloeden P. E. Asymptotic behaviour of a neural field lattice model with a Heaviside operator, *Phys. D*, 2019. Vol. 389. P. 1–12.
291. Han X., Kloeden P. E., Wang X. Sigmoidal approximation of Heaviside functions in neural lattice models. *Journal of Differential Equations*. 2019. Vol. 5. P. 55–65.
292. Han X., Shen W., Zhou S. Random attractors for stochastic lattice dynamical systems in weighted spaces. *Journal of Differential Equations*. 2011. Vol. 250. P. 1235–1266.
293. Hare S. A. Diverse structural approaches to haem appropriation by pathogenic bacteria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics*. 2017. Vol. 1865 (4). P. 422–433.
294. Harris J. M., Reyes C., Lopez G. P. Common causes of glucose oxidase instability in vivo biosensing: a brief review. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013. Vol. 7. P. 1030–1038.
295. Hartwig R. Review of the theory of matrices. *Linear Algebra and its Applications*. 1988. Vol. 108. P. 173–175.
296. Haykin S. *Neural Networks and Learning Machines. A Comprehensive Foundation 3rd Edition, Kindle Edition, Pearson*. 2011. P. 936.
297. He X. Z. Stability and delays in a predator–prey system. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 1996. Vol. 198 (2). P. 355–370.
298. He Y., Wang Q.-G., Lin C., Wu M. Delay-range-dependent stability for systems with time-varying delay. *Automatica*. 2007. Vol. 43 (2). P. 371–376.
299. Hendrie H., Zheng M., Li W., Lane K., Ambuehl R., Purnell C., Unverzagt F., Torke A., Balasubramanyam A., Callahan C., Gao S. Glucose level decline precedes dementia in elderly African Americans with diabetes. *Alzheimer's & Dementia*. 2017. Vol. 13 (2). P. 111–118.
300. Hiatt L. A., Cliffel D. E. Real-time recognition of Mycobacterium tuberculosis and lipoarabinomannan using the quartz crystal microbalance. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2012. Vol. 174. P. 245–252.
301. Hijjawi N., Zahedi A., Kazaleh M., Ryan U. Prevalence of Cryptosporidium species and subtypes in paediatric oncology and non-oncology patients with diarrhoea in Jordan. *Infection, Genetics and Evolution*. 2017. Vol. 55. P. 127–130.
302. Hildebrand M., Bär M., Eiswirth M. Statistics of Topological Defects and Spatiotemporal Chaos in a Reaction-Diffusion System. *Physical Review Letters*. 1995. Vol. 75. P. 1503–1506.

303. Hofbauer J., Iooss G. A hopf bifurcation theorem for difference equations approximating a differential equation. *Monatshefte fur Mathematik*. 1984. Vol. 98 (2). P. 99–113.
304. Hoffman A., Hupkes H., Vleck V., Entire E. Solutions for Bistable Lattice Differential Equations with Obstacles. *American Mathematical Society: Providence, RI, USA*. 2017. Vol. 5 (2). P. 95–107.
305. Honda T., Pun V., Manjourides J., Suh H. Anemia prevalence and hemoglobin levels are associated with long-term exposure to air pollution in an older population, *Environment International*. 2017. Vol. 101. P. 125–132.
306. Hopfield J.J. Neurons with graded response have collective computational properties like those of two-state neurons. *Proceedings of the national academy of sciences*. 1984. Vol. 81. No. 10. P. 3088–3092.
307. Hsu C. H., Lin S. S. Existence and Multiplicity of Traveling Waves in a Lattice Dynamical System. *Journal of Differential Equations*. 2000. Vol. 164. P. 431–450.
308. Huang B., Zhang H., Gong D., Wang J. Synchronization analysis for static neural networks with hybrid couplings and time delays. *Neurocomputing*. 2015. Vol. 148. P. 288–293.
309. Huang C., Huang L., Feng J., Nai M., He Y. Hopf bifurcation analysis for a two-neuron network with four delays. *Chaos, Solitons Fractals*. 2007. Vol. 34. No. 3. P. 795–812.
310. Huang H., Feng G., Cao J. Guaranteed performance state estimation of static neural networks with time-varying delay. *Neurocomputing*. 2011. Vol. 74. No. 4. P. 606–616.
311. Huang J. The random attractor of stochastic FitzHugh-Nagumo equations in an infinite lattice with white noises. *Journal of Physics D*. 2007. Vol. 233. P. 83–94.
312. Huang, J., Lu G., Zou X. Existence of traveling wave fronts of delayed lattice differential equations. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2004. Vol. 298. P. 538–558.
313. Hupkes H. J., Van Vleck E. S. Negative diffusion and traveling waves in high dimensional lattice systems. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*. 2013. Vol. 45. No. 3. P. 1068–1135.
314. Hupkes H. J., Van Vleck E. S. Travelling waves for complete discretizations of reaction diffusion systems. *Journal of Dynamics and Differential Equations*. 2016. Vol. 28. No. 3–4. P. 955–1006.
315. Hutter E., Maysinger D. Gold-nanoparticle-based biosensors for detection of enzyme activity. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013. Vol. 34. P. 497–507.
316. Hyman D. M., Taylor B. S., Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell*. 2017. Vol. 168 (4). P. 584–599.
317. Ibupoto Z. H., Jamal N., Khun K., Liu X., Willander M. A potentiometric immunosensor based on silver nanoparticles decorated ZnO nanotubes, for the selective detection of d.dimer. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2013. Vol. 182. P. 104–111.

318. Ivanauskas F., Baronas R. Numerical simulation of a plate-gap biosensor with an outer porous membrane. *Simulation Modelling Practice and Theory*. 2008. Vol. 16(8). P. 962–970.
319. Jančíková Z. K., Košťál P., Heger M., Frischer R., David J., Spička I., Garzinová R., Ruziak I., Spačková H. Review on Artificial Intelligence. *Applications in Material Diagnostics and Technology. MATEC Web of Conferences*. 2018. P. 1–10.
320. Jasevičius R., Baronas R., Kruggel-Emden H. Numerical modelling of the normal adhesive elastic-plastic interaction of a bacterium. *Advanced Powder Technology*. 2015. Vol. 26. P. 742–752.
321. Jeong Y., Kook Y. M., Lee K., Koh W. G. Metal enhanced fluorescence (MEF) for biosensors: General approaches and a review of recent developments. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. Vol. 111. P. 102–116.
322. Jezewski J., Pawlak A., Horoba K., Wrobel J., Czabanski R., Jezewski M. Selected design issues of the medical cyber-physical system for telemonitoring pregnancy at home. *Microprocessors and Microsystems*. 2016. Vol. 46. P. 35–43.
323. Jezewski J., Pawlak A., Wrobel J., Horoba K., Penkala P. Towards a medical cyber-physical system for home telecare of high-risk pregnancy. *IFAC-PapersOnLine*. 2015. Vol. 48 (4). P. 466–473.
324. Ji M.-D., He Y., Wu M., Zhang C.-K. Further results on exponential stability of neural networks with time-varying delay. *Applied Mathematics and Computation*. 2015. Vol. 256. P. 175–182.
325. Jiang X., Spencer M. G. Electrochemical impedance biosensor with electrode pixels for precise counting of CD4+ cells: A microchip for quantitative diagnosis of HIV infection status of AIDS patients. *Biosensors and Bioelectronics*. 2010. Vol. 25 (7). P. 1622–1628.
326. Jiang Y., Zhang X., Pei L., Yue S., Ma L., Zhou L., Huang Z., He Y., Gao J. Silver nanoparticles modified two-dimensional transition metal carbides as nanocarriers to fabricate acetylcholinesterase-based electrochemical biosensor, *Chemical Engineering Journal*. 2018. Vol. 339. P. 547–556.
327. John T. Betts. Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming. *Society for Industrial and Applied Mathematics*. 2001. P. 190.
328. Joyner R. W., Ramza B. M., Osaka T., Tan R. C. Cellular mechanisms of delayed recovery of excitability in ventricular tissue. *American Journal of Physiology*. Vol. 1991. Vol. 260. P. 225–233.
329. Justino C. I., Duarte A. C., Rocha-Santos T. A. Critical overview on the application of sensors and biosensors for clinical analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016. Vol. 85. P. 36–60.
330. Kagan S. H. The Future of Gero-Oncology Nursing. *Seminars in Oncology Nursing*. 2016. Vol. 32(1). P. 65–76.
331. Kamien M. I., Schwartz N. L. Dynamic Optimization. *North-Holland, Amsterdam*. 1991. Vol. 3. P. 272.

332. Kapval R. Discrete models for chemically reacting systems. *Journal of Mathematical Chemistry*. 1991. Vol. 6. P. 113–163.
333. Karachalios N. I., Yannacopoulos A. N. Global existence and compact attractors for the discrete nonlinear Schrodinger equation. *Journal of Differential Equations*. 2005. Vol. 217. P. 88–123.
334. Kaspshitskaya M. F., Sergienko I. V., Stiranka A. I. Some properties of discrete fuzzy sets. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 1990. Vol. 30(4). P. 103–107.
335. Kawamura A., Miyata T. Biosensors. *Biomaterials Nanoarchitectonics*. William Andrew Publishing. 2016. P. 157–176.
336. Keener J. P. Propagation and its failure in coupled systems of discrete excitable cells. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 1987. Vol. 47. P. 556–572.
337. Keener J. P. The effects of discrete gap junction coupling on propagation in myocardium. *Journal of Theoretical Biology*. 1991. Vol. 148. P. 49–82.
338. Kelly K., Kostin M. Non-Arrhenius rate constants involving diffusion and reaction. *Journal of Chemical Physics*. 1986. Vol. 85 (12). P. 7318–7335.
339. Kertesz V. Stability investigations and exponential estimations for functional differential equations of retarded type. *Acta Mathematica Hungarica*. 1990. Vol. 55. No. 3–4. P. 365–378.
340. Khansili N., Rattu G., Krishna P. Label-free optical biosensors for food and biological sensor applications. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2018. Vol. 265. P. 35–49.
341. Khimji I., Kelly E. Y., Helwa Y., Hoang M., Liu J. Visual optical biosensors based on DNA-functionalized polyacrylamide hydrogels. *Methods*. 2013. Vol. 64. P. 292–298.
342. Khusainov D., Marzeniuk V. Two-side estimates of solutions of linear systems with delay. *Russian, Reports of Ukr.Nat.Acad.Sciences*. 1996. Vol. 8. P. 8–13.
343. Kirichenko M. F., Krak Y. V., Lazorik V. V. Structural Representation for Problems of Mechanical Systems Modeling and Synthesis. *IFAC Proceedings Vol. s*. 2000. Vol. 33 (27). P. 639–643.
344. Kirichenko N. F., Nakonechnyi A. G. Minimax approach to recursive estimation of states of linear dynamic systems. *Cybernetics*. 1977. Vol. 13. No. 4. P. 527–531.
345. Kirthiga O. M., Rajendran L. Approximate analytical solution for non-linear reaction diffusion equations in a mono-enzymatic biosensor involving Michaelis-Menten kinetics. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2015. Vol. 751. P. 119–127.
346. Klip I. T., Postmus D., Voors A. A., Brouwers F. P., Gansevoort R. T., Bakker S. J., Hillege H. L., Boer R. A., Harst P. V., Gilst W. H., Veldhuisen D. J., Meer P. V. Hemoglobin levels and new-onset heart failure in the community. *American Heart Journal*. 2015. Vol. 169 (1). P. 94–101.

347. Kloeden P. E., Lorenz J. Stable attracting sets in dynamical systems and in their one-step discretizations. *SIAM Journal on Numerical Analysis*. 1986. Vol. 23. P. 986–995.
348. Kloeden P. E., Rasmussen M. Nonautonomous dynamical systems. *Mathematical Surveys and Monographs*. American Mathematical Society. Providence. 2011. P. 176.
349. Kloeden P. E., Simsen J. Pullback attractors for non-autonomous evolution equations with spatially variable exponents. *Communications on Pure & Applied Analysis*. 2014. Vol. 13. P. 2543–2557.
350. Kłos-Witkowska A., Martsenyuk V., Sverstiuk A. Badania stabilności w czasie i pod wpływem pola elektromagnetycznego roztworów komponentu sieciującego warstw receptorowych biosensorów. *Pomiary Automatyka Robotyka*. 2019. Vol. 4. P. 71–76.
351. Kłos-Witkowska A. The phenomenon of fluorescence in immunosensors. *Acta Biochimica Polonica*. 2016. Vol. 63 (2). P. 215–221.
352. Ko P. J., Ishikawa R., Sohn H., Sandhu A. Porous silicon platform for optical detection of functionalized magnetic particles biosensing. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2013. Vol. 13. P. 2451–2460.
353. Kohn W., Nerode A., Rummel J., Yakhnis A. Viability in hybrid systems. *Theoretical Computer Science*. 1995. Vol. 138 (1). P. 141–168.
354. Kommanaboyina B., Rhodes C. T. Effects of temperature excursions on mean kinetic temperature and shelf life. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1999. Vol. 25. P. 1301–1306.
355. Koutny T. Blood glucose level reconstruction as a function of transcapillary glucose transport. *Computers in Biology and Medicine*. 2014. Vol. 53. P. 171–178.
356. Koutny T., Krcma M., Kohout J., Jezek P., Varnuskova J., Vcelak P., Strnadek J. On-line Blood Glucose Level Calculation. *Procedia Computer Science*. 2016. Vol. 98. P. 228–235.
357. Kuang Y. Delay differential equations with applications in population dynamics. *New York: Academic Press*. 1993. P. 398.
358. Kulys J., Higgins I. J., Bannister J. V. Amperometric determination of phosphate ions by biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*. 1992. Vol. 7 (3). P. 187–191.
359. Kulys J. J., Sorochinskii V. V., Vidziunaite R. A. Transient response of bienzyme electrodes. *Biosensors*. 1986. Vol. 2 (3). P. 135–146.
360. Kulys J., Tetianec L. Synergistic substrates determination with biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*. 2005. Vol. 21 (1). P. 152–158.
361. Kumar S., Kundu S., Pakshirajan K., Dasu V. V. Cephalosporins determination with a novel microbial biosensor based on permeabilized *Pseudomonas aeruginosa* whole cells. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2008. Vol. 151. P. 653–664.
362. Kunzelmann S., Solscheid C., Webb M. R. Fluorescent biosensors: design and application to motor proteins. *EXS*. 2014. Vol. 105. P. 25–47.

363. Kuo Yi. C., Lee C. K., Lin C. T. Data on a new sensitivity-improved miniaturized label-free electrochemical biosensor. *Data in Brief*. 2018. Vol. 17. P. 1288–1294.
364. Kuo Yi. C., Lee C. K., Lin C. T. Improving sensitivity of a miniaturized label-free electrochemical biosensor using zigzag electrodes. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. Vol. 103. P. 130–137.
365. Kushwaha A. S., Kumar A., Rajeev Kumar, Srivastava S. K. A study of surface plasmon resonance (SPR) based biosensor with improved sensitivity. *Photonics and Nanostructures – Fundamentals and Applications*. 2018. Vol. 31. P. 99–106.
366. Kwon S. J., Bard A. J. DNA analysis by application of Pt nanoparticle electrochemical amplification with single label response. *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134. P. 10777–10779.
367. Lamprecht C., Hinterdorfer P., Ebner A. Applications of biosensing atomic force microscopy in monitoring drug and nanoparticle delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2014. Vol. 11. P. 1237–1253.
368. Laplante J. P., Erneux T. Propagating failure in arrays of coupled bistable chemical reactors. *Journal of Physical Chemistry*. 1992. Vol. 96. P. 4931–4934.
369. Lee E. A. Cyber-physical systems: Design challenges. *11th IEEE international symposium on object oriented real-time distributed computing*. 2008. P. 363–369.
370. Lee J., Bagheri B., Kao H. A cyber-physical systems architecture for industry 4.0-based manufacturing systems. *Manufacturing Letters*. 2015. Vol. 3. P. 18–23.
371. Letellier C., Elaydi S., Aguirre L., Alaoui A. Difference equations versus differential equations, a possible equivalence for the Rössler system. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. Vol. 195. No. 1–2. P. 29–49.
372. Lever-van Milligen B. A., Vogelzangs N., Smit J. H., Penninx B. W. Hemoglobin levels in persons with depressive and/or anxiety disorders. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014. Vol. 76 (4). P. 317–321.
373. Levrat E., Jung B., Crespo Marquez A. E-maintenance: review and conceptual framework. *Production Planning & Control*. 2008. Vol. 19 (4). P. 408–429.
374. Li H., Yun L., Feng H., Dayang W. A quantitative analysis model of grid cyber physical systems. *Global Energy Interconnection*. 2018. Vol. 1 (5). P. 618–626.
375. Li M., Li R., Li C. M., Wu N. Electrochemical and optical biosensors based on nanomaterials and nanostructures: a review. *Frontiers in Bioscience*. 2011. Vol. 3. P. 1308–1331.
376. Liao X., Chen G., Sanchez E. N. Delay-dependent exponential stability analysis of delayed neural networks: An LMI approach. *Neural Networks*, 2002. Vol. 15. No. 7. P. 855–866.

377. Liao X., Li C., Wong K.-W. Criteria for exponential stability of cohen-grossberg neural networks. *Neural Networks*. 2004. Vol. 17. No. 10. P. 1401–1414.
378. Liao X., Liu Y., Wang H., Huang T. Exponential estimates and exponential stability for neutral-type neural networks with multiple delays, *Neurocomputing*. 2015. Vol. 149. P. 868–883.
379. Liebes Y., Amir L., Marks R., Banai M. Chemiluminescent optical fiber immunosensor detection of Brucella cells presenting smooth-A antigen. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2009. Vol. 140 (2). P. 568–576.
380. Liebes Y., Amir L., Marks R., Banai M. Immobilization strategies of Brucella particles on optical fibers for use in chemiluminescence immunosensors. *Talanta*. 2009. Vol. 80 (1). P. 338–345.
381. Lien C. H., Chung L. Y. Global asymptotic stability for cellular neural networks with discrete and distributed time-varying delays. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2007. Vol. 34. No. 4. P. 1213–1219.
382. Liu C., Vengayil H., Zhong R., Xu X. A systematic development method for cyber-physical machine tools. *Journal of Manufacturing Systems*. 2018. Vol. 48. P. 13–24.
383. Liu C. X., Jiang L. Y., Wang H., Guo Z. H., Cai X. X. A novel disposable amperometric biosensor based on trienzyme electrode for the determination of total creatine kinase. *Sensors & Actuators: B*. 2007. Vol. 122. P. 295–300.
384. Liu L., Liu Z. Asymptotic behaviors of a delayed nonautonomous predator-prey system governed by difference equations. *Discrete Dynamics in Nature and Society*. 2011. Vol. 2011. P. 1–15.
385. Liu Y., Raymond R., Zenga X. Single Chain Fragment Variable Recombinant Antibody Functionalized Gold Nanoparticles for a Highly Sensitive Colorimetric Immunoassay. *Biosensors and Bioelectronics*. 2009. Vol. 24 (9). P. 2853–2857.
386. Liu Y., Reiter M. K., Ning P. False data injection attacks against state estimation in electric power grids. In *ACM Conference on Computer and Communications Security, Chicago, IL, USA*. 2009. P. 21–32.
387. Lou X., Ye Q., Cui B. Exponential stability of genetic regulatory networks with random delays. *Neurocomputing*. 2010. Vol. 73 (4–6). P. 759–769.
388. Luisa P. M. Dynamic optimization. The calculus of variations and optimal control in economics and management. By Morton I. Kamien and Nancy L. Schwartz. *Amsterdam and New York*. 1991. P. 377.
389. Lukes D. L. *Differential Equations: Classical to Controlled*. Academic Press, New York. 1982. Vol. 162. P. 322.
390. Lun Y., D’Innocenzo A., Smarra F., Malavolta I., Di Benedetto M. State of the art of cyber-physical systems security: An automatic control perspective. *Journal of Systems and Software*. 2019. Vol. 149. P. 174–216.
391. Luppia P. B., Sokoll L. J., Chan D. W. Immunosensors principles and applications to clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta*. 2001. Vol. 314 (1). P. 1–26.

392. Lv M., Liu Y., Geng J., Kou X., Xin Z., Yang D. Engineering nanomaterials-based biosensors for food safety detection. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. Vol. 106. P. 122–128.
393. Lytvynenko I., Maruschak P, Lupenko S., Panin S. Segmentation and Statistical Processing of Geometric and Spatial Data on Self-Organized Surface Relief of Statically Deformed Aluminum Alloy. *Applied Mechanics and Materials*. 2015. Vol. 770. P. 288–293.
394. Lytvynenko I. V. Method of segmentation of determined cyclic signals for the problems related to their processing and modelling. *Scientific Journal of the ternopil national technical university*. 2018. Vol. 88(4). P. 153–169.
395. Lytvynenko I. V. Method of the quadratic interpolation of the discrete rhythm function of the cyclical signal with a defined segment structure. *Scientific Journal of the ternopil national technical university*. 2016. Vol. 84 (4). P. 131–138.
396. Ma S., Weng P., Zou X. Asymptotic speed of propagation and traveling wavefronts in a non-local delayed lattice differential equation. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*. 2006. Vol. 65 (10). P. 1858–1890.
397. Ma S., Zhao X. Existence, uniqueness and stability of travelling waves in a discrete reaction diffusion monostable equation with delay. *Journal of Differential Equations*. 2005. Vol. 217. P. 54–87.
398. Ma Y., Farrell G., Semenova Y., Chan H.P., Zhang H., Wu Q. Sensitivity enhancement for a multimode fiber sensor with an axisymmetric metal grating layer. *Photonics and Nanostructures: Fundamentals and Applications*. 2014. Vol. 12. P. 69–74.
399. Mackay D. Information theory, inference, and learning algorithms. *Cambridge, UK New York: Cambridge University Press*. 2003. P. 628.
400. Macki J., Strauss A. Introduction to Optimal Control Theory. *Springer-Verlag, New York*. 1982. Vol. XIV. P. 168.
401. Maftuch I., Isma K., Adam A., Zamzami I. Antibacterial effect of *Gracilaria verrucosa* bioactive on fish pathogenic bacteria. *The Egyptian Journal of Aquatic Research*. 2016. Vol. 42 (4). P. 405–410.
402. Maharana P. K., Jha R., Padhy Pu. On the electric field enhancement and performance of SPR gas sensor based on graphene for visible and near infrared. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2015. Vol. 207. P. 117–122.
403. Malhotra B. D., Chaubey A. Biosensors for clinical diagnostics industry. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2003. Vol. 91 (1–3). P. 117–127.
404. Mallet-Paret J. The Global Structure of Traveling Waves in Spatially Discrete Dynamical Systems. *Journal of Dynamics and Differential Equations*. 1999. Vol. 11. P. 49–127.
405. Mannoor Manu S. Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel. *Nature Communications*. 2012. Vol. 3. P. 763–773.
406. Marceniuk V. On construction of exponential estimates for linear systems with delay. *In Proceedings of the Second International Conference on Difference Equations*. Gordon and Breach Science Publishers. 1997. P. 439–444.

407. Marchuk G., Petrov R., Romanyukha A., Bocharov G. Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B. *Journal of Theoretical Biology*. 1991. Vol. 151 (1). P. 1–40.
408. Marcus C.M., Waugh F.R., Westervelt R.M. Nonlinear dynamics and stability of analog neural networks. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 1991. Vol. 51, Issues 1–3. P. 234–247.
409. Martsenyuk V. On an indirect method of exponential estimation for a neural network model with discretely distributed delays. *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*. 2017. No. 23. P. 1–16.
410. 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.
411. 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.
412. Martsenyuk V., Andrushchak I., Zinko P., Sverstiuk A. On Application of Latticed Differential Equations with a Delay for Immunosensor Modeling. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2018. Vol. 50. Is. 6. P. 55–65.
413. Martsenyuk V., Andrushchak I., Sverstiuk A., Milyan N. 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.
414. 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).
415. 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.
416. 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.
417. 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. 73–75.

418. 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. 52–61.

419. Martsenyuk V., Sverstiuk A. Cyber-physical model of the immunosensor system at the hexagonal lattice with the use of differential equations of the population dynamics. *Innovative Technologies and Scientific Solutions for Industries.* 2019. No. 1. P. 75–83.

420. Martsenyuk V., Sverstiuk A., Dzyadevych S. Identification of parameters and investigation of stability of the mathematical model of biosensor for measuring α -chaconine. *Scientific Journal of TNTU.* 2019. Vol. 96. № 4. P. 101–111.

421. 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.

422. 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.

423. Martsenyuk V. P., Rudyak Yu. A., Sverstiuk A. S., Mayhruk Z. V., Horkunenko A. B., Kasianchuk M. M. Qualitative analysis of the Hodgkin–Huxley model of neuron excitability based on classification rules. *In: 1st International Workshop Information–Communication Technologies&Embedded Systems. 14–15 November, Mykolaiv.* 2019. Vol. 1. P. 165–176.

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

425. 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 Eqations. *Advances in Cyber-Physical Systems.* 2019. Vol. 4 (2). P. 75–85.

426. 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.

427. 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 Information-Communication Technologies&Embedded Systems. 14–15 November, Mykolaiv.* 2019. Vol. 1. P. 149–164.

428. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Karpinski M.P., Klos-Witkowska A. 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.

429. 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.

430. Marzeniuk V., Nakonechny A. Investigation of delay system with piecewise right side arising in radiotherapy. *WSEAS Transactions on Mathematics.* 2004. Vol. 3(1). P. 181–187.

431. Matveev A. S., Savkin A. V. Optimal chemotherapy regimens: influence of tumors on normal cells and several toxicity constraints. *Mathematical Medicine and Biology.* 2001. Vol. 18. P. 25–40.

432. McAteer K., Simpson C. E., Gibson T. D., Gueguen S., Boujtita M., El Murr N. Proposed model for shelf-life prediction of stabilized commercial enzyme-based systems and biosensors. *Molecular Catalysis B: Enzymatic.* 1999. Vol. 7. P. 47–56.

433. Mccluskey C. C. Complete global stability for an SIR epidemic model with delay – distributed or discrete. *Nonlinear Analysis: Real World Applications.* 2010. Vol. 11 (1). P. 55–59.

434. Mccluskey C. C. Global stability for an SIR epidemic model with delay and nonlinear incidence. *Nonlinear Analysis: Real World Applications.* 2010. Vol. 11 (4). P. 3106–3109.

435. Meena A., Rajendran L. Mathematical modeling of amperometric and potentiometric biosensors and system of non-linear equations – Homotopy perturbation approach. *Journal of Electroanalytical Chemistry.* 2010. Vol. 644 (1). P. 50–59.

436. Mehrotra P. Biosensors and their applications – a review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2016. Vol. 6 (2). P. 153–159.

437. Meissner H., Aurich J. Implications of cyber-physical production systems on integrated process planning and scheduling. *Procedia Manufacturing.* 2019. Vol. 28. P. 167–173.

438. Mello L. D., Kisner A., Goulart M. O., Kubota L. T. Biosensors for antioxidant evaluation in biological systems. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening.* 2013. Vol. 16. P. 109–120.

439. Melnik A. Cyber-physical systems multilayer platform and research framework. *Advances in cyber-physical systems.* 2016. Vol. 1 (1). P. 1–6.

440. Metke A. R., Ekl R. L. Security technology for smart grid networks. *IEEE Transactions on Smart Grid.* 2010. Vol. 1 (1). P. 99–107.

441. Mickens R. E. Advances in the applications of nonstandard finite difference schemes. *World Scientific.* 2005. P. 664.

442. Mickens R. E. Nonstandard finite difference models of differential equations. *World Scientific.* 1994. P. 264.

443. Mo Y. Sinopoli B. Secure control against replay attacks. *In Allerton Conf. on Communications, Control and Computing, Monticello, IL, USA.* 2010. P. 911–918.

444. Mohamad S. Exponential stability preservation in discrete-time analogues of artificial neural networks with distributed delays. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 2008. Vol. 215 (1). P. 270–287.
445. Moina C., Ybarra G. Fundamentals and applications of immunosensors. *Advances in immunoassay technology*. 2012. P. 65–80.
446. Mosinska L., Fabisiak K., Paprocki K., Kowalska M., Popielarski P., Szybowicz M., Stasiak A. Diamond as a transducer material for the production of biosensors, *Przemysl Chemiczny*. 2013. Vol. 92 (6). P. 919–923.
447. Motallebi H., Azgomi M. Modeling and verification of hybrid dynamic systems using multisingular hybrid Petri nets. *Theoretical Computer Science*. 2012. Vol. 446. P. 48–74.
448. Nagra N. S., Popta D., Whiteside S., Holt E. An analysis of postoperative hemoglobin levels in patients with a fractured neck of femur. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2016. Vol. 50 (5). P. 507–513.
449. Nakano F., Sakushima K., Umeki R., Yabe I., Endoh A., Sasaki H. Effects of age and glucose levels on lactate levels in cerebrospinal fluid examination of neurodegenerative diseases. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017. Vol. 378. P. 45–48.
450. Nakonechny A., Marzeniuk V. Uncertainties in medical processes control. *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*, 2006. Vol. 581, P. 185–192.
451. Nakonechnyi A. G., Levoshich O. L. Estimating the solutions of linear stochastic equations by the information criterion. *Journal of Soviet Mathematics*, 1992. Vol. 60. No. 4. P. 1619–1625.
452. 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.
453. Nerode A. Logic and control. LNCS. Berlin. Springer. 2007. Vol. 4497. P. 585–597.
454. Nezami A., Dehghani S., Nosrati R., Eskandari N., Taghdisi S. M., Karimi G. Nanomaterial–based biosensors and immunosensors for quantitative determination of cardiac troponins. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018. Vol. 159. P. 425–436.
455. Nicholson A. J., Bailey V. A. The balance of animal populations. *Proceedings of the Zoological Society of London*. Wiley Online Library. 1935. Vol. 105. P. 551–598.
456. Nie S., Xing Y., Kim G. J., Simons J. W. Nanotechnology applications in cancer. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007. Vol. 9. P. 257–288.
457. Nieto J., Rodríguez-López R. Some results on boundary value problems for fuzzy differential equations with functional dependence. *Fuzzy Sets and Systems*. 2013. Vol. 230. P. 92–118.

458. Niu H. Spreading speeds in a lattice differential equation with distributed delay. *Turkish Journal of Mathematics*, 2015. Vol. 39. No. 2. P. 235–250.
459. Ogi H. Wireless-electrodeless quartz-crystal-microbalance biosensors for studying interactions among biomolecules: a review. *Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences*. 2013. Vol. 89. P. 401–417.
460. Oldach L., Zhang J. Genetically encoded fluorescent biosensors for live-cell visualization of protein phosphorylation. *Chemistry & Biology*. 2014. Vol. 21. P. 186–197.
461. Padjen I., Öhler L., Studenic P., Woodworth T., Smolen J., Aletaha D. Clinical meaning and implications of serum hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017. Vol. 47. Issue 2. P. 193–198.
462. Paek S. H., Schramm W. Modeling of immunosensors under nonequilibrium conditions: mathematic modeling of performance characteristics. *Analytical biochemistry*. 1991. Vol. 196. No. 2. P. 319–325.
463. Pan S. Propagation of delayed lattice differential equations without local quasimonotonicity. *Annales Polonici Mathematici*. 2015. Vol. 114, P. 219–233.
464. Panjan P., Virtanen V., Sesay A. M. Determination of stability characteristics for electrochemical biosensors via thermally accelerated ageing. *Talanta*. 2017. Vol. 170. P. 331–336.
465. Pankov A., Pfluger K. Travelling waves in lattice dynamical systems. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*. 2000. Vol. 23. P. 1223–1235.
466. Park J. H. On global stability criterion for neural networks with discrete and distributed delays. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2006. Vol. 30. No. 4. P. 897–902.
467. Park J. H., Cho H. J. A delay-dependent asymptotic stability criterion of cellular neural networks with time-varying discrete and distributed delays. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2007. Vol. 3. No. 2. P. 436–442.
468. Park K., Jung J., Son J., Kim S. H., Chung B. H. Anchoring foreign substances on live cell surfaces using Sortase A specific binding peptide. *Chemical Communications*. 2013. Vol. 49. P. 9585–9587.
469. Pasqualetti F., Dorer F., Bullo F. Attack detection and identification for cyber-physical systems. *Part I: Models and fundamental limitations*. 2012, P. 1–13.
470. Pasqualetti F., Zampieri R., Bullo F. Controllability metrics and algorithms for complex networks. *American Control Conference*. 2013. P. 1–11.
471. Peng F., Su Y., Zhong Y., Fan C., Lee S. T., He Y. Silicon nanomaterials platform for bioimaging, biosensing, and cancer therapy. *Accounts of Chemical Research*. 2014. Vol. 47. P. 612–623.
472. Persson E., Halle B. Cell water dynamics on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. Vol. 105, P. 6266–6271.

473. Pfaffl M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Oxford Journals Science & Mathematics Nucleic Acids Research*. Vol. 29. No. 900. P. 45–51.
474. Piccinini L. C., Stampacchia G., Vidossich G. Ordinary Differential Equations in \mathbb{R}^n . Problems and Methods Ordinary. *Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, Springer-Verlag*. 1984. Vol. XII. P. 385.
475. pj.freefaculty.org. [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. Електронні дані. 1000 R tutorials/Links. Режим доступу: <http://pj.freefaculty.org/R/Rtips.html> (дата звернення 30.03.2017). Назва з екрана.
476. Plant_genetics. [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. Електронні дані. Режим доступу: http://en.wikipedia.org/wiki/Plant_genetics. (дата звернення 30.03.2017). Назва з екрана.
477. Plappert M., Mandery C., Asfour T. Learning a bidirectional mapping between human whole-body motion and natural language using deep recurrent neural networks. *Robotics and Autonomous Systems*. 2018. Vol. 109. P. 13–26.
478. Platzer A. A complete uniform substitution calculus for differential dynamic logic. *Journal of Automated Reasoning*. 2017. Vol. 59 (2). P. 219–265.
479. Platzer A. Differential dynamic logic for hybrid systems. *Journal of Automated Reasoning*. 2018. Vol. 41. № 2. P. 143–189.
480. Platzer A. How to prove hybrid systems and why that matters. *International Conference on Complex Systems Engineering (ICCSE)*. Storrs. 2015. P. 1–2.
481. Platzer A. Logical foundations of cyber-physical systems. *Berlin: Springer*. 2018. P. 639.
482. Platzer A. Logics of Dynamical Systems. *27th Annual IEEE Symposium on Logic in Computer Science, Dubrovnik*. 2012. P. 13–24.
483. Platzer A. The complete proof theory of hybrid systems. *In 27th Annual ACM/IEEE Symposium on Logic in Computer Science*. 2012. P. 541–550.
484. Platzer A. Towards a Hybrid Dynamic Logic for Hybrid Dynamic Systems. *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*. 2007. Vol. 174 (6). P. 63–77.
485. Pnueli A. The temporal logic of programs. *Foundations of Computer Science*. 1977. P. 46–57.
486. Popovtzer R., Neufeld T., Biran D., Ron E., Rishpon J., Shacham-Diamand Y. Novel integrated electrochemical nano-biochip for toxicity detection in water. *Nano Letters*. 2005. Vol. 5. P. 1023–1027.
487. Popovtzer R., Natan A., Shacham-Diamand Y. Mathematical model of whole cell based bio-chip: An electrochemical biosensor for water toxicity detection. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2007. Vol. 602 (1). P. 17–23.
488. Prindle A., Samayoa P., Razinkov I., Danino T., Tsimring L. S., Hasty J. A sensing array of radically coupled genetic ‘biopixels’. *Nature*. 2011. Vol. 481. No. 7379. P. 39–44.

489. Qin C., Yao D., Shi Y., Song Z. Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence. *A survey BioMedical Engineering*. 2018. Vol. 17. No. 113.
490. Rahman M. S., Rikta K. A., Bashar L. B., Anower M. S. Numerical analysis of graphene coated surface plasmon resonance biosensors for biomedical applications. *Optik*. 2018. Vol. 156. P. 384–390.
491. Ramanavicius A., Oztekin Y., Ramanaviciene A. Electrochemical formation of polypyrrole-based layer for immunosensor design. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2014. Vol. 197. P. 237–243.
492. Randriamampita C., Lellouch A. C. Imaging early signaling events in T lymphocytes with fluorescent biosensors. *Biotechnology Journal*. 2014. Vol. 9. P. 203–212.
493. Rasooly A., Jacobson J. Development of biosensors for cancer clinical testing. *Biosensors and Bioelectronics*. 2006. Vol. 21 (10). P. 1851–1858.
494. Rath H., Panda S. Enhanced capture efficiencies of antigens in immunosensors. *Chemical Engineering Journal*. 2015. Vol. 260. P. 657–670.
495. redblobgames.com [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. – Електронні дані. – Режим доступа: <https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/>. (дата звернення 30.03.2017). – Назва з екрана.
496. Reddy S., Mainwaring D., Kobaisi M., Zeephongsekul P., Fecondo J. Acoustic wave immunosensing of a meningococcal antigen using gold nanoparticle-enhanced mass sensitivity. *Biosensors and Bioelectronics*. 2012. Vol. 31. Issue 1. P. 382–387.
497. Rembielak A., Green M., Saleem A., Price P. Diagnostic and therapeutic imaging in oncology. *Medicine*. 2016. Vol. 44, Issue 1. P. 6–9.
498. Ronkainen N. J., Halsall H. B., Heineman W. R. Electrochemical biosensors. *Chemical Society Reviews*. 2010. Vol. 39. P. 1747–1763.
499. Rössler O. E. Chemical Turbulence: Chaos in a Simple Reaction-Diffusion System. *Zeitschrift fur Naturforschung*. 31a. 1976. P. 1168–1172.
500. Rossman L. A. Epanet 2, water distribution system modeling software. *US Environmental Protection Agency. Water Supply and Water Resources Division. Tech Rep*. 2000. P. 200.
501. Rossokhaty V., Rossokhata N. Mathematical model of a biosensor with multilayer charged membrane, *Computer Physics Communications*. 2002. Vol. 147. Issues 1–2. P. 366–369.
502. Rozhkov V. I., Popov A. M. Estimates of the solutions of certain systems of differential equations with time lag. *Differentsialniye Uravnyeniya*. 1971. Vol. 7. P. 271–278.
503. r-project.org [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. – Електронні дані. The R Project for Statistical Computing. Режим доступа: <http://www.r-project.org/>. (дата звернення 30.03.2017). – Назва з екрана.
504. Ruan S., Wei J. On the zeros of a third degree exponential polynomial with applications to a delayed model for the control of testosterone secretion. *Mathematical Medicine and Biology*. 2001. Vol. 18. No. 1. P. 41–52.

505. Ruan S., Wei J. On the zeros of transcendental functions with applications to stability of delay differential equations with two delays. *Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Series A: Mathematical Analysis*. 2003. Vol. 10. No. 6. P. 863–874.
506. Ruiz-Arenas S., Horváth I., Mejía-Gutiérrez R., Opiyo E. Towards the maintenance principles of cyber-physical systems. *Strojniški vestnik-Journal of Mechanical Engineering*. 2014. Vol. 60 (12). P. 815–831.
507. Sáenz J., González-Rojí S. J., Carreno-Madinabeitia S., Ibarra-Berastegi G. Analysis of atmospheric thermodynamics using the R package aiRthermo. *Computers & Geosciences*. 2019. Vol. 122. P. 113–119.
508. Salmain M., Ghasemi M., Boujday S., Spadavecchia J., Técher C., Val F., Moigne V., Gautier M., Briandet R., Pradier C. Piezoelectric immunosensor for direct and rapid detection of staphylococcal enterotoxin A (SEA) at the ng level. *Biosensors and Bioelectronics*. 2011. Vol. 29 (1). P. 140–144.
509. Salmain M., Ghasemi M., Boujday S., Pradier C. Elaboration of a reusable immunosensor for the detection of staphylococcal enterotoxin A (SEA) in milk with a quartz crystal microbalance, *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2012. Vol. 173. P. 148–156.
510. Sang S., Wang Y., Feng Q., Wei Y. Ji, Zhang W. Progress of new label-free techniques for biosensors: a review. *Critical review Biotechnology*. 2015. Vol. 15. P. 1–17.
511. Scheller F., Yarman A., Bachmann T., Hirsch T., Kubick S., Renneberg R. Future of biosensors: a personal view. *Biochemical Engineering/Biotechnology*. 2014. Vol. 140. P. 1–28.
512. Schneider E., Clark D. S. Cytochrome P450 (CYP) enzymes and the development of CYP biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*. 2013. Vol. 39. P. 1–13.
513. Schütze A., Helwig N., Schneider T. Sensors 4.0 – smart sensors and measurement technology enable industry 4.0. *Journal of Sensors and Sensor Systems*, May 2018. Vol. 7. No. 1. P. 359–371.
514. Schwenk M. Chemical warfare agents. *Classes and targets, Toxicology Letters*. 2018. Vol. 293. P. 253–263.
515. Scott A. C. Analysis of a myelinated nerve model. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1964. Vol. 26. P. 247–254.
516. Sha K., Liang X., Li W. Editorial: Special Issue on Security in Medical Cyber-physical Systems. *Smart Health*. 2019. Vol. 12. P. 1–2.
517. Shamsipur M., Emami M., Farzin L., Saber R. A sandwich-type electrochemical immunosensor based on in situ silver deposition for determination of serum level of HER2 in breast cancer patients. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. Vol. 103. P. 54–61.
518. Sharma M. K., Rao V. K., Merwyn S., Agarwal G. S., Upadhyay S., Vijayaraghavan R. A novel piezoelectric immunosensor for the detection of malarial Plasmodium falciparum histidine rich protein-2 antigen. *Talanta*. 2011. Vol. 85, Issue 4. P. 1812–1817.

519. Shen M. Y., Li B. R., Li Y. K. Silicon nanowire field-effect-transistor based biosensors: from sensitive to ultra-sensitive. *Biosens. Bioelectron.* 2014. Vol. 60. P. 101–111.
520. Shen W. Lifted lattices, hyperbolic structures, and topological disorders in coupled map lattices. *SIAM Journal on Applied Mathematics.* 1996. Vol. 56. P. 1379–1399.
521. Shipston M. J. Alternative splicing of potassium channels: a dynamic switch of cellular excitability. *Trends in Cell Biology.* 2001. Vol. 11. P. 353–358.
522. Shushama K. N., Rana M. M., Inum R., Hossain M. B. Graphene coated fiber optic surface plasmon resonance biosensor for the DNA hybridization detection: simulation analysis. *Optics Communications.* 2017. Vol. 383. P. 186–190.
523. Shushan Y., Portugali J., Blumenfeld-Lieberthal E. Using virtual reality environments to unveil the imageability of the city in homogenous and heterogeneous environments. *Computers, Environment and Urban Systems.* 2016. Vol. 58. P. 29–38.
524. Sieniutycz S., Szwast Z. 4-Neural Networks – A Review of Applications. Editor(s): Stanislaw Sieniutycz, Zbigniew Szwast. *Optimizing Thermal, Chemical and Environmental Systems.* Elsevier. 2018. P. 109–120.
525. Singh V. New global robust stability results for delayed cellular neural networks based on norm-bounded uncertainties. *Chaos, Solitons & Fractals.* 2006. Vol. 30. No. 5. P. 1165–1171.
526. Slay J., Miller M. Lessons learned from the Maroochy water breach. *Critical Infrastructure Protection.* 2007. Vol. 253. P. 73–82.
527. Smith R. A decoupled feedback structure for covertly appropriating network control systems. *In IFAC World Congress, Milan, Italy.* 2011. P. 90–95.
528. Snyder S. L., McAuley K. B., McLellan P. J., Brouwer E. B., McCaw T. Modeling the thermal stability of enzyme-based in vitro diagnostics biosensors. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2011. Vol. 156. Issue 2. P. 621–630.
529. Song Y., Luo Y., Zhu C., Li H., Du D., Lin Y. Recent advances in electrochemical biosensors based on graphene two-dimensional nanomaterials. *Biosensors and Bioelectronics.* 2016. Vol. 76. P. 195–212.
530. Soulier P., Li D., Williams J. A survey of language-based approaches to cyber-physical and embedded system development. *Tsinghua Science and Technology.* 2015. Vol. 20. No 2. P. 130–141.
531. Sridhar S., Hahn A., Govindarasu M. Cyber-physical system security for the electric power grid. *Proceedings of the IEEE.* 2012. Vol. 99. No. 1. P. 1–15.
532. stat.ethz.ch/pipermail/r-help [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. Електронні дані. The R-help Archives. – Режим доступа: <https://stat.ethz.ch/pipermail/r-help/>. (дата звернення 30.03.2017). – Назва з екрана.
533. [statmethods.net/index.html](http://www.statmethods.net/index.html) [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. Електронні дані. R Site Search. Режим доступа: <http://www.statmethods.net/index.html> (дата звернення 30.03.2017). Назва з екрана.

534. Stehlik P., Volek J. Maximum principles for discrete and semidiscrete reaction-diffusion equation. *Discrete Dynamics in Nature and Society*. Vol. 2015. P. 1–13.
535. Stiver J. A., Antsaklis P. J., Lemmon M. D. A logical DES approach to the design of hybrid control systems. *Mathematical and Computer Modelling*. 1996. Vol. 23 (11–12). P. 55–76.
536. Stock D., Schel D. Cyber-physical Production System Fingerprinting. *Procedia CIRP*. 2019. Vol. 81. P. 393–398.
537. Stone E., Goldes J., Garlick M. A multi-stage model for quantitative PCR. *Mathematical biosciences and engineering*. 2000. Vol. 00. No. 0. P. 1–17.
538. Stryk O., Bulirsch R. Direct and indirect methods for trajectory optimization. *Annals of Operations Research*. 1992. Vol. 37. No. 2. Iss. 1–4. P. 357–373.
539. Su L., Jia W., Hou C., Lei Y. Microbial biosensors: a review. *Biosensors and Bioelectronics*. 2011. Vol. 26. P. 1788–1799.
540. Sun J. Z., Peter K. G., Si R. W., Zhai D. D., Liao Z. H., Sun D. Z., et al. Microbial fuel cell-based biosensors for environmental monitoring: a review. *Water Science and Technology*. 2015. Vol. 71. P. 801–809.
541. 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. 75–85.
542. 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. No 4. P. 112–125.
543. 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.
544. 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.
545. 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.
546. Sverstyuk A. On direct method for the constructing the optimal controller for annealing stage of polymerase chain reaction. *Projekt interdyscyplinarny projektem XXI wieku*. 2017. T. 2. P. 317–328.
547. Tao F., Qi Q., Wang L., Nee A. Digital Twins and Cyber-physical Systems toward Smart Manufacturing and Industry 4.0: Correlation and Comparison. *Engineering*. 2019. Vol. 5. Issue 4, P. 653–661.
548. Tao F, Zhang M., Nee A., Chapter 12 – Digital Twin, Cyber-physical System, and Internet of Things, Editor(s): Fei Tao, Meng Zhang, A.Y.C. Nee, *Digital Twin Driven Smart Manufacturing*, Academic Press. 2019. P. 243–256.

549. Teixeira A., Amin S., Sandberg H., Johansson K. H., Sastry S. Cyber security analysis of state estimators in electric power systems. *In IEEE Conf. on Decision and Control, Atlanta, GA, USA*. 2010. P. 5991–5998.
550. Thiede S., Juraschek M., Herrmann C. Implementing cyber-physical production systems in learning factories. *Procedia CIRP*. 2016. Vol. 54. P. 7–12.
551. Tokarskyy O., Marshall D. Immunosensors for rapid detection of *Escherichia coli* O157:H7 – perspective for use in the meat processing industry. *Food Microbiology*. 2008. Vol. 141 (18). P. 1–12.
552. Tomita Y., Omatu S., Soeda T. An application of the information theory to filtering problems. *Information Sciences*. 1976. Vol. 11. No. 1. P. 13–27.
553. Tsotsou G. E., Cass A. E. G., Gilardi G. High throughput assay for cytochrome P450 BM3 for screening libraries of substrates and combinatorial mutants. *Biosensors and Bioelectronics*. 2002. Vol. 17. P. 119–131.
554. Turner A. P. Biosensors: sense and sensibility. *Chemical Society Reviews*. 2013. Vol. 42. P. 3184–3196.
555. Valentini F., Galache F. L., Tamburri E., Palleschi G. Single walled carbon nanotubes/polypyrrole–GOx composite films to modify gold microelectrodes for glucose biosensors: study of the extended linearity. *Biosensors and Bioelectronics*. 2013. Vol. 43. P. 75–78.
556. Vernick S., Freeman A., Rishpon J., Niv Y., Vilkin A., Shacham-Diamand Y. Electrochemical biosensing for direct biopsy slices screening for colorectal cancer detection. *Journal of The Electrochemical Society*. 2011. Vol. 158. P. 1–4.
557. Vigneshvar S., Sudhakumari C. C., Senthilkumaran B., Prakash H. Recent Advances in Biosensor Technology for Potential Applications. *An Overview Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2016. Vol. 4. P. 11.
558. Vorotyntsev M. A., Antipov A. E. Reduction of bromate anion via autocatalytic redox-mediation by Br₂/Br⁻ redox couple. Theory for stationary 1D regime. Effect of different Nernst layer thicknesses for reactants, *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2016. Vol. 779. P. 146–155.
559. Wang B. Asymptotic behavior of non-autonomous lattice systems. *Mathematical Analysis*. 2007. Vol. 331. P. 121–136.
560. Wang B. Dynamics of systems on infinite lattices. *Differential Equations*. 2006. Vol. 221. P. 224–245.
561. Wang B., Takahashi S., Du X., Anzai J. Electrochemical biosensors based on ferroceneboronic acid and its derivatives: a review. *Biosensor*. 2014. Vol. 4 P. 243–256.
562. Wang H., Yu Y., Wen G., Zhang S., Yu J. Global stability analysis of fractional-order hopfield neural networks with time delay. *Neurocomputing*. 2015. Vol. 154. P. 15–23.
563. Wang P., Li M., Pei F., Li Y., Liu Q., Dong Y., Chu Q., Zhu H. An ultrasensitive sandwich-type electrochemical immunosensor based on the signal amplification system of double-deck gold film and thionine unite with platinum nanowire inlaid globular SBA-15 microsphere. *Biosensors and Bioelectronics*. 2017. Vol. 91. P. 424–430.

564. Wang Q., Liu X. Exponential stability of impulsive cellular neural networks with time delay via Lyapunov functionals. *Applied Mathematics and Computation*. 2007. Vol. 194. No. 1. P. 186–198.
565. Wang Q., Wang B. Sensitivity enhanced SPR immunosensor based on graphene oxide and SPA co-modified photonic crystal fiber, *Optics & Laser Technology*. 2018. Vol. 107. P. 210–215.
566. Wang S., Poon G. M., Wilson W. D. Quantitative investigation of protein-nucleic acid interactions by biosensor surface plasmon resonance. *Methods in Molecular Biology*. 2015. Vol. 1334. P. 313–332.
567. Wang X., Kloeden P. E., Yang M. Asymptotic behaviour of a neural field lattice model with delays. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2019. Vol. 389. P. 1–12.
568. Wang Y., Li X., Cao W., Li Y., Li H., Du B., Wei Q. Facile fabrication of an ultrasensitive sandwich-type electrochemical immunosensor for the quantitative detection of alpha fetoprotein using multifunctional mesoporous silica as platform and label for signal amplification, *Talanta*, 2014. Vol. 129. P. 411–416.
569. Wang Y., Yang C., Zuo Zh. On exponential stability analysis for neural networks with time-varying delays and general activation functions. *Communications in Nonlinear Science*. 2012. Vol. 17. No. 3. P. 1447–1459.
570. Wang Z. C., Li W. T., Wu J. Entire solutions in delayed lattice differential equations with monostable nonlinearity. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*. 2009. Vol. 40. No. 6. P. 2392–2420.
571. Wang Zh., Liu Zh., Zheng Ch. Qualitative analysis and control of complex neural networks with delays. *Springer, Heidelberg*. 2016. P. 388.
572. Waschburger R., Galva R. Time delay estimation in discretetime state-space models. *Signal Process*. 2013. Vol. 93(4). P. 904–912.
573. Waschburger R. R., Galvao K. H. Time delay estimation in discretetime state-space models. *Signal Process*. 2013. Vol. 93(4). P. 904–912.
574. Watts D. G. Estimating parameters in nonlinear rate equations, *Can. J. Chem. Eng.* 1994. Vol. 72. P. 701–710.
575. Wei J., Ruan S. Stability and bifurcation in a neural network model with two delays. *Physica D Nonlinear Phenomena*. 1999. Vol. 130. P. 255–272.
576. Weinstein R. S., Krupinski E. A., Doarn C. R. Clinical Examination Component of Telemedicine, Telehealth, mHealth, and Connected Health Medical Practices. *Medical Clinics of North America*. 2018. Vol. 102 (3). P. 533–544.
577. Wennberg A. M., Spira A. P., Pettigrew C., Soldan A., Zipunnikov V., Rebok G. W., Roses A. D., Lutz M. W., Miller M. M., Thambisetty M., Albert M. S. Blood glucose levels and cortical thinning in cognitively normal, middle-aged adults, *Journal of the Neurological Sciences*. 2016. Vol. 365. P. 89–95.
578. Wilson K., Hawken S., Murphy M., Atkinson K., Potter B., Sprague A., Walker M., Chakraborty P., Little J. Postnatal Prediction of Gestational Age Using Newborn Fetal Hemoglobin Levels. *EbioMedicine*. 2017. Vol. 15. P. 203–209.

579. Wu F. Asymptotic speed of spreading in a delay lattice differential equation without quasimonotonicity. *Electronic Journal of Differential Equations*. 2014. P. 1–10.
580. Wu M., Liu F., Shi P., He Y., Yokoyama R. Exponential stability analysis for neural networks with time-varying delay. *Systems, Man, and Cybernetics, Part B: Cybernetics, IEEE Transactions*. 2008. Vol. 38. No. 4. P. 1152–1156.
581. Xiangchun X., Sinton D., Dongqing L. Thermal end effects on electroosmotic flow in capillary. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 2004. Vol. 47 (14–16). P. 3145–3157.
582. Yagi K. Applications of whole-cell bacterial sensors in biotechnology and environmental science. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2007. Vol. 73 P. 1251–1258.
583. Yamamoto M. Surface plasmon resonance (SPR) theory, *Review of Polarography*. 2002. Vol. 48. P. 209.
584. Yamane T., Kozuka M., Wada-Yoneta M., Sakamoto T., Nakagaki T., Nakano Y., Ohkubo I. Aronia juice suppresses the elevation of postprandial blood glucose levels in adult healthy Japanese. *Clinical Nutrition Experimental*. 2017. Vol. 12. P. 20–26.
585. Yan X. P., Li W. T. Stability and bifurcation in a simplified four-neuron bam neural network with multiple delays. *Discrete Dynamics in Nature and Society*. 2006. Vol. 2006. P. 1–29.
586. Yana H., Gong L., Zang L., Yan H., Gong L., Zang L., Dai H., Xu G., Zhang S., Lin Y. Dual-responsive competitive immunosensor for sensitive detection of tumor marker on g-CN/rGO conjugation. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2016. Vol. 230. P. 810–817.
587. Yang X. Uniform persistence and periodic solutions for a discrete predator-prey system with delays. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2006. Vol. 316. No. 1. P. 161–177.
588. Yoetz-Kopelman T., Porat-Ophir C., Shacham-Diamand Y., Freeman A. Whole-cell amperometric biosensor for screening of cytochrome P450 inhibitors. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2016. Vol. 223. P. 392–399.
589. Yoetz-Kopelmana T., Pandeya R., Freemanb A., Shacham-Diamand Y. Modeling of suspended vs. immobilized whole-cell amperometric biosensors. *Sensors and Actuators B*. 2017. Vol. 238. P. 1248–1257.
590. Yongkun L., Yaping R. Exponential convergence for bam neural networks with distributed delays. *Electronic Journal of Differential Equations*. 2008. Vol. 2008. P. 1–8.
591. Yoo Y. Hyperparameter optimization of deep neural network using univariate dynamic encoding algorithm for searches. *Knowledge-Based Systems*. 2019. Vol. 178. P. 74–83.
592. Zaitseva M. F., Magnitskii N. A. Space-time chaos in a system of reaction-diffusion equations. *Differential Equations*. 2017. Vol. 53. P. 1519–1523.

593. Zeng Y., Zhu Z., Du D., Lin Y. Nanomaterial-based electrochemical biosensors for food safety. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2016. Vol. 781. P. 147–154.
594. Zhan T., Meng X., Zhang T. Global analysis for a delayed SIV model with direct and environmental transmissions. *Journal of Applied Analysis and Computation*. 2016. Vol. 6 (2). P. 479–491.
595. Zhang G. B. Global stability of traveling wave fronts for non-local delayed lattice differential equations. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2012. Vol. 13. P. 1790–1801.
596. Zhang Q., Wei X., Xu J. Stability of delayed cellular neural networks. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2007. Vol. 31. No. 2. P. 514–520.
597. Zhang X., Zhao J., Mu L., Tang Y., Xu C. Identity-based proxy-oriented outsourcing with public auditing in cloud-based medical cyber-physical systems. *Pervasive and Mobile Computing*. 2019. Vol. 56. P. 18–28.
598. Zhang Y., Zhang C., Ma R., Du X., Dong W., Chen Y., Chen Q. An ultra-sensitive Au nanoparticles functionalized DNA biosensor for electrochemical sensing of mercury ions. *Materials Science and Engineering*. 2017. Vol. 75. P. 175.
599. Zhang Z., Liu J., Qi Z. M., Lu D. F. In situ study of self-assembled nanocomposite films by spectral SPR sensor. *Materials Science and Engineering*. 2015. Vol. 51. P. 242–247.
600. Zhao X., Zhou S. Kernel sections for processes and nonautonomous lattice systems. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*. 2008. Vol. 9. P. 763–785.
601. Zhou J., Zhou Y., Wang B., Zang J. Human-Cyber-physical Systems (HCPSs) in the Context of New-Generation Intelligent Manufacturing. *Engineering*. 2019. Vol. 5 (4). P. 624–636.
602. Zhou S. Attractors and approximations for lattice dynamical systems. *Journal of Differential Equations*. 2004. Vol. 200. P. 342–368.
603. Zhou S. Attractors for first order dissipative lattice dynamical systems. *Journal of Physics D*. 2003. Vol. 178. P. 51–61.
604. Zhou S. Attractors for lattice systems corresponding to evolution equations. *Nonlinearity*. 2002. Vol. 15. P. 1079–1095.
605. Zhou S. Attractors for second order lattice dynamical systems. *Journal of Differential Equations*. 2002. Vol. 179. P. 605–624.
606. Zhou Y., Chiu C. W., Liang H. Interfacial structures and properties of organic materials for biosensors: an overview. *Sensors*. 2012. Vol. 12. P. 15036.
607. Zhu M., Martinez S. Stackelberg-game analysis of correlated attacks in cyber-physical systems. *In American Control Conference, San Francisco, CA, USA*. 2011. P. 4063–4068.
608. Zinner B. Existence of traveling wave front solutions for the discrete Nagumo equation. *Journal of Differential Equations*. 1992. Vol. 96. P.1–27.
609. zoonek2.free.fr. [Електронний ресурс]: [Інтернет-портал]. Електронні дані. Statistics with R. Режим доступа: http://zoonek2.free.fr/UNIX/48_R/all.html (дата звернення 30.03.2017). Назва з екрана.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Класифікація та використання кіберфізичних біосенсорних систем

КФБСС поділяються на електрохімічні, оптичні, на основі оксиду кремнію, на основі наноматеріалів, генетично кодовані, та клітинні.

А.1. Електрохімічні кіберфізичні біосенсорні системи

Електрохімічні КФБСС системи дуже популярні в клініках і діагностичних установах, так як вони необхідні для періодичного моніторингу рівня глюкози в крові пацієнтів з цукровим діабетом [108]. Однак ці КФБСС мають недоліки в силу нестабільної активності або негомогенності ферменту [294], яка зумовлює важливість додаткового калібрування. Фактично ці потенційні недоліки привели до розробки спектру біомолекул [188], які володіють різними електрохімічними властивостями, що зумовило появу більш стабільно працюючих КФБСС для вимірювання рівня глюкози. Останнім часом електрохімічні КФБСС [561], як правило, виготовляються шляхом модифікування поверхні металевих і вуглецевих електродів з використанням біоматеріалів, таких як ферменти, антитіла або ДНК. Вихідний сигнал КФБСС зазвичай генерується в результаті специфічних реакцій зв'язування або каталітичних реакцій між матеріалами [561] на поверхні електроду. Необхідність розробки електрохімічних КФБСС стала особливо актуальною для клінічної діагностики захворювань [5, 275, 421, 422], в яких велике значення має раннє виявлення або довготривалий моніторинг біологічних показників. В даному контексті для розробки неферментативних КФБСС замість білків використовуються синтетичні матеріали. Цікавим є той факт, що різні типи біомолекул володіють різною стабільністю і вибірковістю, що в кінцевому підсумку дає змогу розробляти нові типи електрохімічних КФБСС для різних цілей. Ще одним сучасним винаходом є КФБСС для оцінки рівнів активних форм кисню в фізіологічних системах [438]. Залежно від сфери застосування були розроблені різні типи електрохімічних КФБСС.

А.2. Оптичні кіберфізичні біосенсорні системи

Відомо, що біомедицина та екологія вимагають розробки простих, швидко працюючих і високочутливих КФБСС. Це може бути реалізовано за допомогою імобілайзерів [233, 459, 471, 512, 519, 554], які можуть виготовлятися із золота, матеріалів на основі вуглецю, кварцу або скла. Використання золотих наночастинок або квантових точок з використанням мікротехнологічних методів являє собою нову технологію розробки високочутливих і портативних КФБСС на основі ферменту цитохрому Р450 для застосування в певних цілях. Більш того, оптоволоконні хімічні сенсори дуже актуальні для різних областей, таких як пошук нових лікарських засобів, біозондування і біомедицини. Останнім часом гідрогелі, що застосовують в якості сенсорів на основі ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота), набувають популярності в якості матеріалів для імобілізації в оптоволоконній хімії [233]. У порівнянні з іншими матеріалами імобілізація в гідрогелі відбувається а

трьох вимірах, що забезпечує завантаження великої кількості чутливих молекул. Гідрогелі (поліакриламід) представляють собою гідрофільні полімери [341] з поперечними зв'язками, яким для іммобілізації можна надавати різні форми, починаючи від тонких плівок і закінчуючи наночастинками. Гідрогелі вважаються простим субстратом для іммобілізації ДНК, які мають низку переваг, таких як можливість утримання молекул, їх контрольованого вивільнення, збагачення аналітів та захисту ДНК.

А.3. Кіберфізичні біосенсорні системи на основі оксиду кремнію

Пошук нових методів розробки КФБСС привів до використання унікальних властивостей матеріалів з оксиду кремнію, кварцу і скла. Серед цих матеріалів особливе місце займають наноматеріали на основі оксиду кремнію, що володіють найбільш високим потенціалом для використання у виробництві КФБСС завдяки своїй біосумісності, доступності, а також електронним, оптичним та механічним властивостям. Більш того, такі матеріали нетоксичні, що є дуже важливою умовою для біомедичних і біологічних сфер застосування. Матеріали на основі оксиду кремнію [471, 519] можуть використовуватися для біовізуалізації, біосенсорного аналізу та для лікування онкологічних захворювань. Крім цього флуоресцентні матеріали на основі оксиду кремнію вже давно застосовуються для біовізуалізації при лікуванні онкологічних захворювань [519], що застосовуються в рамках революційних підходів до. Ковалентне прикріплення модифікованих тіолами олігомерів ДНК до оксиду кремнію або скла забезпечує формування ДНК-плівок, що підвищують ефективність УФ-спектроскопії і методів гібридизації [341]. Незважаючи на безліч переваг застосування наночасток з оксиду кремнію, існує цілий ряд труднощів, які потребують вирішення. Серед них слід відзначити розробку методів великомасштабного малозатратного виробництва, а також біосумісності після біомолекулярного контакту. Вирішення цих питань забезпечить можливість перетворення наноматеріалів на основі оксиду кремнію в компоненти сучасних КФБСС.

Унікальні характеристики матеріалів на основі оксиду кремнію дали змогу розробити кілька нових високотехнологічних КФБСС для удосконалення вимірювальних приладів, що застосовуються в області біомедичних технологій [4, 459, 471, 519, 554].

А.4. Кіберфізичні біосенсорні системи на основі наноматеріалів

Для іммобілізації КФБСС використовується широкий спектр наноматеріалів, в тому числі наночастинки золота, срібла, оксиду кремнію і міді, а також матеріали на основі вуглецю, такі як графіт, графен і вуглецеві нанотрубки [352, 367, 375, 459, 510, 555, 606]. При і електрохімічних та інших КФБСС матеріалів на основі наночастинок забезпечується висока чутливість та специфічність. Серед металевих наночастинок для практичного використання найбільш придатні золоті наночастинки, стійкі до окислення [315] і практично нетоксичні. У той же час наночастинки з інших металів, таких як срібло, при введенні в організм, наприклад, для доставки препаратів, окислюються і

надають токсичну дію. В цілому застосування наноматеріалів у біомедичних КФБСС асоційоване з потенційними складнощами [539]. Більш того, підходи підсилення сигналу за допомогою наночастинок мають потенційні переваги і недоліки [235]. Проте, наноматеріали вважаються важливими компонентами КФБСС, завдяки їх здатності підвищувати чутливість і пороги виявлення при детектуванні одиничних молекул [4, 554]. В якості прикладу можна навести використання наночастинок на основі платини для електрохімічної ампліфікації з однорівневою реакцією для виявлення низької концентрації ДНК [366]. Аналогічним чином напівпровідникові квантові точки та нанокристали з оксиду заліза, що володіють як оптичними, так і магнітними властивостями, можна ефективно пов'язувати з пухлиноспецифічними лігандами, такими як моноклональні антитіла, пептиди або малі молекули, для прицільного впливу на пухлинні антигени з високою афінністю та специфічністю [456]. Технологія квантових точок може застосовуватися при вивченні пухлинного мікрооточення при проведенні терапії, а також для транспортування нанопрепаратів.

А.5. Генетично кодовані кіберфізичні біосенсорні системи

Розробка мічених КФБСС із використанням генетично кодованої чи синтетичної флуоресценції надала можливість вивчати біологічні процеси, в тому числі різні молекулярні шляхи всередині клітин [362, 460, 492]. Фактично метод виявлення мічених флуоресценцією антитіл вперше був розроблений для отримання зображень фіксованих клітин [460]. Ця стратегія надала нові можливості розробки таких КФБСС з використанням біологічних білків і малих молекул, що зв'язуються з аналітичними і вторинними месенджерами. Згодом були розроблені флуоресцентні КФБСС для аналізу рухових білків, що використовують метод виявлення поодиноких молекул при певній концентрації аналіту [362]. Незважаючи на ці переваги, методологія виявлення і аналізу міток виглядає складною. Винахід зеленого флуоресцентного білка та інших флуоресціюючих білків надало ряд переваг з точки зору дизайну та ефективності оптичного зонду [460]. За останнє десятиліття генетично закодовані КФБСС, специфічні до молекул, які залучені в синтез енергії активних форм кисню і АТФ (аденозинтрифосфат) дали змогу краще вивчити фізіологію мітохондрій. АТФ є важливою сигнальною молекулою і терапевтичної мішенню для серцево-судинної системи. З огляду на це КФБСС, що функціонують на основі методу резонансного переносу енергії флуоресценції, були розроблені для візуалізації АТФ та іонів кальцію всередині клітини. Деякі з таких КФБСС ефективно застосовуються для *in vivo* візуалізації в первинних культурах і живих клітинах [460]. На сьогоднішній день опрацьовано досить багато аспектів розробки КФБСС для візуалізації в умовах живого організму. З'явилися в результаті оптимізації таких підходів, зокрема резонансний перенос енергії флуоресценції визнані найкращими КФБСС методиками в сучасній фізіології [460]. Таким чином був розроблений ряд специфічних до певних мішенів КФБСС на основі мікроорганізмів (бактерій) і клітинних органел [229].

А.6. Клітинні кіберфізичні біосенсорні системи

Протягом останніх років для моніторингу стану навколишнього середовища та біологічної очистки застосовуються останні інноваційні технології, які засновані на генетичній інженерії та синтетичній біології. Такі підходи використовуються для програмування мікроорганізмів, наділяючи їх специфічними вихідними сигналами, чутливістю та селективністю. Наприклад, живі клітини, що володіють ферментативною активністю, що забезпечує деградацію ксенобіотичних з'єднань, будуть мати широке застосування для біологічної очистки [468]. Також були розроблені КФБСС на мікробному паливі для моніторингу біохімічної потреби в кисні і токсичності в навколишньому середовищі. Бактерії мають потенціал деградувати органічний субстрат і генерувати електричний сигнал для ферментації. По суті технологія полягає у використанні біоелектрохімічних пристроїв, що регулюють силу мікробного дихання для конвертації органічних субстратів безпосередньо в електричну енергію. Незважаючи на ці можливості, обмеження застосування мікробних КФБСС обумовлені низькою питомою потужністю з точки зору собівартості та експлуатаційних витрат. Завдяки останнім розробкам вдалося значно поліпшити продуктивність і знизити витрати за допомогою нових системних підходів, що дозволило створити на основі цих технологій платформу, яка володіє заданими властивостями клітинних КФБСС з автономними джерелами живлення [241, 540]. Ще однією областю використання клітинних КФБСС є їх застосування для виявлення пестицидів і важких металів [279], при якому еукаріотичні мікроорганізми мають перевагу перед прокаїотами. Це переважно зумовлено перевагою розробки цілоклітинних КФБСС [279] для виявлення токсичності пестицидів і важких металів з високою вибірковістю і чутливістю. Крім цього більш складні еукаріотичні мікроорганізми можуть володіти більш широким спектром чутливості до різних токсичних молекул і мають більшу спорідненість до вищих тварин. Мікробні КФБСС мають широкий спектр застосування, починаючи від моніторингу навколишнього середовища і закінчуючи виробництвом енергії. У майбутньому такі клітинні КФБСС [241, 540] матимуть більш широке застосування для моніторингу забруднення навколишнього середовища важкими металами та екологічної ефективності при виробництві електроенергії.

А.7. Порівняльний аналіз кіберфізичних біосенсорних систем

Проведемо порівняння КФБСС з точки зору фізико-хімічних методів, які лежать в основі вимірювання. Біовиробництво медичних систем забезпечує кращі результати з точки зору масового виробництва КФБСС. Електрохімічні та оптичні КФБСС є основними технологічними компонентами при розробці високоякісних систем. Сучасні оптичні технології з використанням наномеханічних КФБСС на основі технології поверхневого резонансу покладені в основу інноваційних ДНК-чипів для проведення специфічного і чутливого аналізу в режимі реального часу [511, 566, 599]. Переваги оптичних

КФБСС головним чином полягають у високій швидкості проведення аналізу із можливістю забезпечення стійкості сигналу під час вимірювання. Основним недоліком при цьому є висока вартість, яка обумовлена певними вимогами до устаткування. Вирішення технічних проблем, таких як складність іммобілізації, особливо для біовиробництва, і необхідність стерильних умов, є критичним питанням для отримання максимальної користі від оптичних КФБСС.

Новітні досягнення в області технологій мікро- і нановиробництва забезпечили можливість розробки механічних пристроїв з рухомими деталями нанорозмірів [160]. Можливість виробництва таких структур із застосуванням процедур обробки напівпровідникових матеріалів об'єднали біофізичні і біоінженерні принципи в напрямку прогресу мікро- і наноелектромеханічних КФБСС, придатних для масового виробництва [160]. Матеріали на основі оксиду кремнію успішно використовуються після мічення флуоресціюючими агентами або золотими наночастинками. Незважаючи на те, що такі КФБСС володіють більш високою точністю при виявленні індивідуальних молекул, однак їх масове виробництво не є дешевим [471, 519]. На сьогоднішній день жодна з КФБСС технологій не дає змогу в режимі реального часу здійснювати одночасний кількісний аналіз великих масивів зразків, однак ефективно впровадження нанотехнологій може зробити це реальністю [233].

Ще одним важливим технічним досягненням в галузі розробки біосенсорних та імуносенсорних систем стала можливість створення генетично закодованих або синтетичних флуоресцентних КФБСС для аналізу молекулярних механізмів біологічних процесів [362, 460, 492].

Інтегровані стратегії з використанням сучасних технологій розробки КФБСС [557], починаючи від електрохімічних, електромеханічних, флуоресцентної-оптичних і закінчуючи генетично модифікованими мікроорганізмами, є сучасними методами розробки досліджуваних систем, порівняльний аналіз яких наведено в таблиці А.1, згідно якої проведено порівняльний аналіз різних КФБСС, відносно принципів їх роботи та використання.

Використовуючи результати порівняльного аналізу різних КФБСС, відносно принципів їх роботи та використання, зроблено висновок, що для створення високочутливих мініатюрних пристроїв [511] потрібна розробка мікро- і нано-КФБСС платформ із залученням інтегрованих технологій, які використовують електрохімічний або оптичний біоелектронні принципи з комбінацією біомолекул або біологічних матеріалів, полімерів і наноматеріалів на основі ефективних математичних моделей та методів обробки досліджуваних систем.

Таблиця А.1. Класифікація КФБСС відносно фізико-хімічних методів, які лежать в основі вимірювання та їх використання

№	Назва КФБСС	Фізико-хімічні методи, які лежать в основі вимірювання	Використання КФБСС
1	2	3	4
1.	КФБСС на основі електродів з іммобілізованою глюкозооксидазою	Електрохімічні методи з використанням окислення глюкози	Аналіз рівня глюкози в біологічних зразках
2.	КФБСС для вимірювання рівня гемоглобіну	Електрохімічні методи з використанням ферроценілборної кислоти	Надійний аналітичний метод для аналізу гемоглобіну
3.	КФБСС для вимірювання рівня сечової кислоти	Електрохімічні методи	Для виявлення клінічний аномалій або захворювань
4.	КФБСС на основі інгібування ацетилхолінестерази	Електрохімічні методи	Аналіз впливу пестицидів
5.	П'єзоелектронні КФБСС	Електрохімічні методи	Виявлення органофосфатів і карбаматів
6.	Мікротехнологічні КФБСС	Оптичні методи з використанням ферменту цитохрому Р450	Для розробки лікарських препаратів
7.	КФБСС на основі гідрогелю	Оптичні методи	Для іммобілізації біомолекул
8.	КФБСС на основі оксиду кремнію	Оптично-флуоресцентні методи	Біовізуалізація, біосенсорне виявлення і терапія онкологічних захворювань
9.	КФБСС на кристалах кварцу	Електромагнітні методи	Для розробки ультрависокочутливих методів виявлення білків у рідинах
10.	КФБСС на основі наноматеріалів	Електрохімічні або оптично-флуоресцентні методи	Для різноманітних областей застосування, в тому числі біомедицини, наприклад, в якості інструментів для діагностики

Продовження таблиці А.1

1	2	3	4
11.	Генетично заковані або мічені флуоресцентним агентом КФБСС	Флуоресцентні методи	Для вивчення біологічних процесів, в тому числі різних внутрішньоклітинних молекулярних систем
12.	КФБІСС на основі мікробіологічних елементів	Оптичні методи	Для моніторингу біохімічної потреби в кисні та токсичності в навколишньому середовищі, а також токсичності важких металів і пестицидів

ДОДАТОК Б

Базові числа репродукції математичної моделі біосенсора на прямокутній та гексагональній решітках

Б.1. Базові числа репродукції математичної моделі біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь

Аналогічно до роботи [49] розглянемо базові числа репродукції математичної моделі біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь.

У роботі [234] описано метод матриці наступного покоління, який дозволяє отримати основне число репродукції \mathfrak{R}_0 як усереднений показник швидкості відтворення популяції в епідеміологічних моделях. У роботі [594] показано використання методу матриці наступного покоління для системи із запізненням. Даний показник часто використовується як ефективний інструмент отримання достатніх умов асимптотичної стійкості ендемічних станів у популяційних моделях та буде застосований для решітчастої моделі біосенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь (2.9).

Для отримання основних чисел репродукції певної субстанції в пікселі (i, j) ($\mathfrak{R}_{0,v,i,j}$ – основне число для антигенів і $\mathfrak{R}_{0,f,i,j}$ – для антитіл) слід істотно розрізняти новостворені субстанції (антигени або антитіла) від усіх інших змін у субстанціях. Вводимо наступні позначення для фазових координат решітчастої моделі $P(t) = (P_{i,j}(t))_{i,j=1}^N$, 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).

Далі запропоновано порядок застосування методу матриці наступного покоління у випадку розгляду певної субстанції (нижче розглянуто окремо приклади для антигенів і для антитіл, метод може бути узагальнений на випадок довільного числа субстанцій), який володіє станом рівноваги $E_{i,j}^0$, що характеризується відсутністю в ньому субстанції, яку розглядаємо.

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

Основні кроки застосування методу матриці наступного покоління для решітчастої моделі (2.11) полягають у наступному. По-перше, модель (2.11) представлено у вигляді:

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

У формулі (3.14) $T_{i,j} = T_{i,j}^- - T_{i,j}^+$.

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

Остаточне основне число репродукції $\mathfrak{R}_{0,i,j}$ обчислюємо, як спектральний радіус матриці $S_{i,j}$, тобто, $R_{0,i,j} = \rho(S_{i,j})$.

Далі отримуємо основні числа репродукції для обох типів субстанції біопікселя. Для антигенів у моделі (2.11) існує єдиний (причому тривіальний) постійний стан, що є вільним від антигенів, а саме, $E_{v,i,j}^0 = (0,0)$.

При цьому використовуємо оператори для моделі (2.11):

$$A_{v,i,j}(P) = \begin{pmatrix} \beta V_{i,j}(t) \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$T_{v,i,j}(P) = \begin{pmatrix} (\gamma F_{i,j}(t-r) + \delta_v V_{i,j}(t-r))V_{i,j}(t) - \hat{S}\{V_{i,j}(t)\} \\ (\mu_f - \eta\gamma V_{i,j}(t-r) + \delta_f F_{i,j}(t))F_{i,j}(t) \end{pmatrix}.$$

Якобіани в точці $E_v^0 = (E_{v,i,j}^0)_{i,j=1}^N$:

$$JA_{v,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} \beta & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad JT_{v,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} 4D\Delta^{-2} & 0 \\ 0 & \mu_f \end{pmatrix}.$$

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

$$\mathfrak{R}_{0,v,i,j} = \rho(JA_{v,i,j}(E_v^0)[JT_{v,i,j}(E_v^0)]^{-1}) = \frac{\beta\Delta^2}{4D}$$

Для антитіл у моделі (2.11) існують єдині постійні стани, що є вільними від антитіл, а саме: $E_{f,i,j}^0 = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0\right)$.

При цьому маємо оператори

$$A_{f,i,j}(P) = \begin{pmatrix} 0 \\ (\eta\gamma V_{i,j}(t-r)F_{i,j}(t)) \end{pmatrix},$$

$$T_{i,j}(P) = \begin{pmatrix} (\gamma F_{i,j}(t-r) + \delta_v V_{i,j}(t-r) - \beta)V_{i,j}(t) - \hat{S}\{V_{i,j}(t)\} \\ (\mu_f + \delta_f F_{i,j}(t))F_{i,j}(t) \end{pmatrix}.$$

Якобіан в точці $E_f^0 = (E_{f,i,j}^0)_{i,j=1}^N$:

$$JA_{i,j}(E_f^0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta\gamma\beta}{\delta_v} \end{pmatrix}, \quad \mathcal{L}_{f,i,j}(E_v^0) = \begin{pmatrix} \beta + 4D\Delta^{-2} & \frac{\gamma\beta}{\delta_v} \\ 0 & \mu_f \end{pmatrix}.$$

При цьому

$$[\mathcal{L}_{f,i,j}(E_v^0)]^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\beta + 4D\Delta^{-2}} & -\frac{\gamma\beta}{\delta_v\mu_f(\beta + 4D\Delta^{-2})} \\ 0 & \frac{1}{\mu_f} \end{pmatrix}.$$

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

$$\mathfrak{R}_{0,f,i,j} = \rho(JA_{f,i,j}(E_f^0)[\mathcal{L}_{f,i,j}(E_f^0)]^{-1}) = \frac{\eta\gamma\beta}{\delta_v\mu_f}. \quad (\text{B.2})$$

Із загальної теорії популяційної динаміки випливають такі результати стійкості.

Твердження Б.1. Припускається, що параметри моделі (2.11) 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 локально асимптотично стійким.

Твердження Б.2. Припускається, що параметри моделі (2.11) 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 $E_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, $V_{i,j}^* > 0$, $F_{i,j}^* > 0$.

Б.2. Базові числа репродукції математичних моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних та різницевих рівнянь

Базові числа репродукції математичних моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь, які розглянуто в роботі [107], можна поширити й на різницеві рівняння.

Для введення поняття базового числа репродукції для колонії антигенів, яка розташовується в пікселі (i, j, k) , розглянуто епідемічні моделі. При цьому базове число репродукції \mathfrak{R}_0 визначаємо, як очікувану кількість повторних випадків інфікування у повністю вразливій популяції. Важливо відзначити, що \mathfrak{R}_0 є безрозмірним числом. При застосуванні цього визначення до пікселя, який описуємо рівнянням моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних (2.11) та різницевих рівнянь (2.17) отримуємо базове число репродукції у вигляді

$$\mathfrak{R}_{0,i,j,k} = T_{i,j,k} \bar{c}_{i,j,k} d_{i,j,k},$$

де $T_{i,j,k}$ – ймовірність зв'язування антигену антитілом; $\bar{c}_{i,j,k}$ – середня швидкість контактування між антигенами і антитілами; $d_{i,j,k}$ – тривалість зв'язування

антигену антитілом до моменту деактивації. Слід зазначити, що недоліком решітчастих моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних (2.11) та різницевих рівнянь (2.17) є те, що вони не включають усіх параметрів, які б давали змогу обчислити базові числа репродукції в явному вигляді. Тому спочатку розглядаємо піксель (i^*, j^*, k^*) без дифузії, тобто $\hat{S}\{V_{i^*, j^*, k^*}\} \equiv 0$. У цьому випадку розглядаємо наступні стани рівноваги для моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних (2.11) та різницевих рівнянь (2.17)

$$E_{i^*, j^*, k^*}^0 = (V^0, 0) := \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0\right), \quad E_{i^*, j^*, k^*}^* = (V^*, F^*).$$

Відповідно до підходу, запропонованого в [263, 433], вводиться для моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних (2.11) та різницевих рівнянь (2.17) базове число репродукції для пікселя без дифузії, яке задано наступним виразом

$$\mathfrak{R}_{0, i^*, j^*, k^*} := \frac{V^0}{V^*} = \frac{\beta}{\delta_v V^*} = \frac{\beta(\eta\gamma^2 + \delta_v \delta_f)}{\delta_v (\beta \delta_f + \gamma \mu_f)}. \quad (\text{Б.2})$$

Біологічний сенс базового числа репродукції для пікселя без дифузії (Б.2) полягає в тому, що це середнє число зв'язувань антигенів і антитіл, які вироблені дорослим антитілом, коли воно було введено в середовище з антигенами, популяція яких перебувала на межі насичення.

Відповідно до загальної теорії можна показати, що умова $R_{0, i^*, j^*, k^*} > 1$ є достатньою для існування ендемічного стану рівноваги. Можна природно розширити дане визначення базового числа репродукції для загального випадку решітчастих моделей біосенсора на гексагональній решітці з використанням диференціальних (2.11) та різницевих рівнянь (2.17), тобто коли розглядається дифузія. В даному випадку визначається решітка базових чисел репродукції $\mathfrak{R}_{0, i, j, k}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ у вигляді

$$\mathfrak{R}_{0, i, j, k} := \frac{V_{i, j, k}^0}{V_{i, j, k}^*}, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0,$$

де $V_{i, j, k}^0$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ – неідентичні постійні стану, які знаходяться в результаті розв'язку алгебраїчної системи

$$(\beta - \delta_v V_{i, j, k}^0) V_{i, j, k}^0 + \hat{S}\{V_{i, j, k}^0\} = 0, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0.$$

Ендемічні стани $E_{i, j, k}^* = (V_{i, j, k}^*, F_{i, j, k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, знаходимо з використанням (3.2). Варто зазначити, що умови $\mathfrak{R}_{0, i, j, k} > 1$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ – достатні для існування ендемічного стану $E_{i, j, k}^*$ і будуть використовуватися при формулюванні умов його локальної асимптотичної стійкості [297].

ДОДАТОК В

Доведення умов локальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці

Доведення Твердження 3.5. Припущення щодо базових чисел репродукції гарантує існування ендемічного постійного стану $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$.

Рівняння для лінеаризованої системи можна записати

$$\begin{aligned} & \frac{d}{dt} \left[v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds - \gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) ds \right] = \\ & = -K_1(i, j, k) v_{i,j,k}(t) - \gamma V_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t) + \hat{S}(i, j, k, t), \\ & \frac{d}{dt} \left[f_{i,j,k}(t) + \eta \gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds \right] = \eta \gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) - \delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t). \end{aligned}$$

Для визначення функціонала Ляпунова записуємо формулу.

$$W_{i,j,k,1,1}(t) = \left[v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds - \gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) ds \right]^2.$$

Обчислюючи похідну $W_{i,j,k,1,1}$ вздовж лінеаризованої системи, отримуємо

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,k,1,1}(t)}{dt} &= 2 \left[v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds - \gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) ds \right] \left[-K_1(i, j, k) v_{i,j,k}(t) - \right. \\ & \left. - \gamma V_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t) + \hat{S}(i, j, k, t) \right]. \end{aligned}$$

Використовуючи нерівність $2ab \leq a^2 + b^2$, можна записати співвідношення

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,k,1,1}(t)}{dt} &\leq -2K_1(i, j, k) v_{i,j,k}^2(t) - 2\gamma V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) + \\ &+ 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) v_{i,j,k}(t) ds + \\ &+ 2\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) v_{i,j,k}(t) ds + \\ &+ 2\delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) f_{i,j,k}(t) ds + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) f_{i,j,k}(t) ds + \\ &+ 2v_{i,j,k}(s) \hat{S}\{i, j, t\} + 2\delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) \hat{S}\{i, j, k, t\} ds + \\ &2\gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) \hat{S}\{i, j, k, t\} ds \leq \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&\leq -2K_1(i, j, k)v_{i,j,k}^2(t) - 2\gamma V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) + \delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) [\tau v_{i,j,k}^2(t) + \\
&+ \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds] + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) [\tau v_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(s) ds] + \\
&\delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 [\tau f_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds] + \gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 [\tau f_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(s) ds] + \\
&+ v_{i,j,k}^2(t) + \hat{S}\{i, j, k, t\} + \delta_v V_{i,j,k}^* [\tau \hat{S}\{i, j, k, t\} + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds] + \\
&+ \gamma V_{i,j,k}^* [\tau \hat{S}\{i, j, k, t\} + \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(s) ds].
\end{aligned}$$

В останній нерівності

$$\begin{aligned}
\hat{S}\{i, j, k, t\} := D\Delta^{-2} [&v_{i,j,k-1}^2(t) + v_{i-1,j,k}^2(t) + v_{i+1,j,k}^2(t) + \\
&+ v_{i,j-1,k}^2(t) + v_{i,j+1,k}^2(t) + v_{i,j,k+1}^2(t)]
\end{aligned}$$

Розглядаємо функцію

$$W_{i,j,k,1}(t) = W_{i,j,k,1,1}(t) + W_{i,j,k,1,2}, \quad (\text{B.3})$$

де

$$\begin{aligned}
W_{i,j,k,1,2}(t) = &(\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 + \delta_v V_{i,j,k}^*) \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(\xi) d\xi ds + \\
&+ (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) + \gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 + \gamma V_{i,j,k}^*) \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(\xi) d\xi ds
\end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

Враховуючи вищенаведені співвідношення, а також формули (B.3) та (B.4), можна записати

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,k,1}(t)}{dt} \leq &(-2K_1(i, j, k) + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k)\tau + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k)\tau + \\
&+ \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau) v_{i,j,k}^2 - 2\gamma V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) + (\gamma V_{i,j,k}^* K_1 \tau + \\
&+ \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) f_{i,j,k}^2 + \\
&+ (1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) \hat{S}\{i, j, k, t\}
\end{aligned} \quad (\text{B.5})$$

З другого рівняння формули (B.5), можна визначити

$$W_{i,j,k,2,1}(t) = \left[f_{i,j,k}(t) + \eta \gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds \right]^2. \quad (\text{B.6})$$

Обчислюючи похідну $W_{i,j,k,2,1}(t)$, формула (B.6), отримуємо

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,k,2,1}(t)}{dt} &= 2 \left[f_{i,j,k}(t) + \eta\gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) \right] \left[\eta\gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) - \delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t) \right] \leq \\
&\leq 2\eta\gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k} f_{i,j,k}(t) - 2\delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}^2(t) + 2(\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) v_{i,j,k}(t) ds + \\
&+ 2\eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) f_{i,j,k}(t) ds \leq 2\eta\gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k} f_{i,j,k}(t) - 2\delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}^2(t) + \\
&+ (\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \left[\tau v_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds \right] + \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \left[\tau f_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds \right].
\end{aligned}$$

Проведено визначення $W_{i,j,k,2,2}(t)$ як

$$W_{i,j,k,2,2}(t) = (\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(\xi) d\xi ds.$$

Нехай $W_{i,j,k,2}(t) = W_{i,j,k,2,1}(t) + W_{i,j,k,2,2}(t)$. Тоді:

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,k,2}}{dt} &\leq 2\eta\gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) - (2\delta_f F_{i,j,k}^* - \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) f_{i,j,k}^2(t) + \\
&+ (2(\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \tau) v_{i,j,k}^2(t).
\end{aligned}$$

Приймається

$$W(t) = \sum_{i,j,k=1}^N \left\{ \frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} W_{i,j,k,1}(t) + \frac{1}{\eta\gamma F_{i,j,k}^*} W_{i,j,k,2}(t) \right\}.$$

Тоді остаточно можна записати

$$\begin{aligned}
\frac{dW(t)}{dt} &\leq \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N \left\{ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (-2K_1(i,j,k) + 2\delta_\nu V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k)\tau + \right. \right. \\
&+ \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k)\tau + \delta_\nu \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \tau) + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (2(\eta \gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \\
&+ \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \Big] v_{i,j,k}^2 + \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k)\tau + \delta_\nu \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 + \right. \\
&+ \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (-2\delta_f F_{i,j,k}^* + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \Big] f_{i,j,k}^2(t) + \\
&+ \left. \frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (1 + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) \hat{S}\{i,j,k,t\} \right\} = \\
&= \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N \left\{ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (-2K_1(i,j,k) + k(i,j,k)D^2(1 + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \right. \right. \\
&+ 2\delta_\nu V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k)\tau + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k)\tau + \delta_\nu \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \tau) + \\
&+ \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (2(\eta \gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \Big] v_{i,j,k}^2(t) + \\
&+ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k)\tau + \delta_\nu \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \right. \\
&+ \left. \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (-2\delta_f F_{i,j,k}^* + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \Big] f_{i,j,k}^2 \right\} < 0.
\end{aligned}$$

Твердження 3.7 доведено.

Наслідок В.1. Припускається, що умови Твердження 3.7 виконані. Тоді додатний стан рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = -N, N$, $i + j + k = 0$ системи (2.11) є локально-асимптотично стійким для

$$\tau < \min\{\tau_1, \tau_2\},$$

де

$$\tau_1 := \max_{\substack{i,j,k \in \overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} \left[\begin{aligned} & \left(\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (2K_1(i,j,k) - k(i,j,k) - 1) \right) + \\ & + \left(\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (k(i,j,k) V_{i,j,k}^* (\delta_v + \gamma) + V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) (2\delta_v + \gamma) + \right. \\ & + \delta_v V_{i,j,k}^* (\gamma V_{i,j,k}^* + 1)) + F_{i,j,k}^* + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \\ & \left. \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau \right) + \\ & + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (2(\eta \gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau)^{-1} \end{aligned} \right],$$

$$\tau_2 := \max_{\substack{i,j,k \in \overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} \left[\frac{2\delta_f F_{i,j,k}^*}{\frac{\eta \gamma F_{i,j,k}^*}{\gamma V_{i,j,k}^*} (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 + \right. \\ \left. + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 + \gamma V_{i,j,k}^*) + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f} \right].$$

Зауваження В.1. Умови локальної асимптотичної стійкості додатного стану рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k \in \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.11) залежать від швидкості дифузії D і відстані між пікселями Δ .

ДОДАТОК Д
Доведення квазіперманентності математичної моделі біосенсора на основі
різницевих рівнянь на гексагональній решітці

Щоб довести квазіперманентність системи (2.17), використано допоміжні результати з [587].

Твердження Д.1. Приймається

$$\begin{aligned}\alpha_{1,i,j,k} &= -\mu_f + \eta\gamma M_{v,i,j,k} \frac{\exp(\beta - 1)}{\delta_v}, \\ \alpha_{2,i,j,k} &= \beta - \gamma \frac{\exp(\alpha_{1,i,j,k} - 1)}{\delta_f}, \\ \alpha_{3,i,j,k} &= -\mu_f + \frac{\eta\gamma}{\delta_v} \exp(\alpha_{2,i,j,k} (1 - \delta_v V_{i,j,k}^u)).\end{aligned}\tag{Д.1}$$

У формулі (Д.1)

$$V_{i,j,k}^u = V_{i,j,k}(0) \exp \beta.\tag{Д.2}$$

Якщо існує $M_{v,i,j,k}(r) > 1$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ такі, що умови

$$\min \{ \alpha_{l,i,j,k} \mid l = 1, 3, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0 \} > 0\tag{Д.3}$$

Тоді, система (2.17) є квазіперманентною.

Доведення Твердження Д.1.

Перевіряється, що $\Omega = \{ (V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n)) : V_{i,j,k}(n) > 0, F_{i,j,k}(n) > 0 \}$ є додатня інваріантна множина (2.17) з $V_{i,j,k}(0) > 0, F_{i,j,k}(0) > 0, i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0$.

Припускається, що $\{ (V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n)), i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0 \}$ будь-який додатний розв'язок (2.17).

Для доведення, що $\{ (V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n)), i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0 \}$ є рівномірно обмеженими зверху, перше рівняння системи (2.17) представляється у вигляді

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(n+1) &\leq V_{i,j,k}(n) \exp \{ \beta - \delta_v V_{i,j,k}(n-r) \} + \hat{S} \{ \beta - \delta_v V_{i,j,k}(n-r) \} \\ &= V_{i,j,k}(n) \exp \left\{ \beta \left(1 - \frac{\delta_v}{\beta} V_{i,j,k}(n-r) \right) \right\} + \hat{S} \{ V_{i,j,k}(n) \}.\end{aligned}\tag{Д.4}$$

Враховуючи, що $n_{1,i,j,k}(r) \in Z^+$, можна записати

$$\frac{V_{i,j,k}(n)}{V_{i,j,k}(n-r)} < M_{v,i,j,k}, \quad n > n_1.$$

Для $n > n_{1,i,j,k}(r)$

$$\begin{aligned} V_{i,j,k}(n+1) &\leq M_{v,i,j,k}(r) V_{i,j,k}(n-r) \exp\left\{\beta\left(1 - \frac{\delta_v}{\beta} V_{i,j,k}(n-r)\right)\right\} + \hat{S}\{V_{i,j,k}(n)\} \leq \\ &\leq M_{v,i,j,k}(r) \frac{\beta \exp(\beta-1)}{\delta_v} + \hat{S}\{V_{i,j,k}(n)\} = M_{v,i,j,k}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \hat{S}\{V_{i,j,k}(n)\}. \end{aligned}$$

Отже, для $n > n_1(r) = \max_{i,j,k=-N, i+j+k=0} n_{1,i,j,k}(r)$ можна записати

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N V_{i,j,k}(n) \leq \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N M_{v,i,j,k}(r) = M_v(r).$$

Крім того, існує досить велике $n_2(\varepsilon) \in \mathbb{Z}^+$, що для будь-якої константи $\varepsilon > 0$ отримуємо

$$V_{i,j,k}(n) \leq M_{v,i,j,k}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \varepsilon, \quad n \geq n_2(\varepsilon). \quad (Д.5)$$

Запишемо друге рівняння системи (2.17) у вигляді

$$\begin{aligned} F_{i,j,k}(n+1) &\leq F_{i,j,k}(n) \exp\left\{-\mu_f + \eta\gamma \left[M_{v,i,j,k}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \varepsilon\right] - \delta_f F_{i,j,k}(n)\right\} = \\ &= F_{i,j,k}(n) \exp\left\{\alpha_{v,i,j,k}^\varepsilon \left(1 - \frac{\delta_f}{\alpha_{v,i,j,k}^\varepsilon} F_{i,j,k}(n)\right)\right\}. \end{aligned}$$

В останній формулі $\alpha_{v,i,j,k}^\varepsilon = -\mu_f + \eta\gamma \left[M_{v,i,j,k}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} + \varepsilon\right]$.

Застосовуючи допоміжне твердження 3.2 і приймаючи $\varepsilon \rightarrow 0$, отримаємо

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} F_{i,j,k}(n) \leq \frac{\exp(\alpha_{v,i,j,k}^0 - 1)}{\delta_f} =: F_{i,j,k}^u. \quad (Д.6)$$

З формули (Д.6) випливає, що

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N F_{i,j,k}(n) \leq \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N \frac{\exp(\alpha_{1,i,j,k}^0 - 1)}{\delta_f} =: M_f.$$

Доведемо, що $\{(V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n)), i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0\}$ є рівномірно обмеженими знизу.

Відповідно до (Д.6) існує $n_3(\varepsilon) > n_2(\varepsilon)$ так, що

$$F_{i,j,k}(n) \leq \frac{\exp(\alpha_{1,i,j,k}^0 - 1)}{\delta_f} + \varepsilon,$$

для $n > n_3$; константа ε визначена вище.

Використовуючи вищенаведені формули, перше рівняння (2.17) можна записати у вигляді

$$V_{i,j,k}(n+1) \geq V_{i,j,k}(n) \exp \left\{ \beta - \gamma \left(\frac{\exp(\alpha_{1,i,j,k}^0 - 1)}{\delta_f} + \varepsilon \right) - \delta_v V_{i,j,k}(n-r) \right\}$$

Доцільно розглянути два випадки.

Випадок Д.1. Існує $n_4(\varepsilon) > n_3(\varepsilon)$, таке, що $V_{i,j,k}(n) < V_{i,j,k}(n-r), n > n_4$. Це означає, що

$$V_{i,j,k}(n+1) \geq V_{i,j,k}(n) \exp \{ \alpha_{2,i,j,k}^\varepsilon (1 - \delta_v V_{i,j,k}(n)) \}.$$

Звідки

$$\alpha_{2,i,j,k}^\varepsilon = \beta - \gamma \left(\frac{\exp(\alpha_{1,i,j,k}^0 - 1)}{\delta_f} + \varepsilon \right).$$

Використовуючи допоміжне твердження 3.3, можна записати:

$$V_{i,j,k}(n) \geq \frac{1}{\delta_v} \exp \left\{ \alpha_{2,i,j,k}^\varepsilon \left(1 - \delta_v \left(M_{v,i,j,k}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} \right) + \varepsilon \right) \right\}.$$

Враховуючи $\varepsilon \rightarrow 0$, отримаємо

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} V_{i,j,k}(n) \geq \frac{1}{\delta_v} \exp \left\{ \alpha_{2,i,j,k}^\varepsilon \left(1 - \delta_v \left(M_{v,i,j,k}(r) \frac{\exp(\beta-1)}{\delta_v} \right) \right) \right\}$$

Випадок Д.2. Для всіх $n > n_2(\varepsilon)$ можна записати $V_{i,j,k}(n) \geq V_{i,j,k}(n-r)$. Звідси випливає, що

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} V_{i,j,k}(n) =: V_{i,j,k}^u \text{ існує.}$$

В іншому випадку $V_{i,j,k}^u \geq \frac{1}{\delta_v}$. Звідси

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} V_{i,j,k}(n) \geq \frac{1}{\delta_v} \exp\{\alpha_{2,i,j,k}(1 - \delta_v V_{i,j,k}^u)\}.$$

Враховуючи друге рівняння (2.17), отримуємо

$$F_{i,j,k}(n+1) \geq F_{i,j,k}(n) \exp\left\{\alpha_{3,i,j,k} \left(1 - \frac{\delta_f}{\alpha_{3,i,j,k}} F_{i,j,k}(n)\right)\right\},$$

де $\alpha_{3,i,j,k} := -\mu_f + \frac{\eta\gamma}{\delta_v} \exp\{\alpha_{2,i,j,k}^0(1 - \delta_v V_{i,j,k}^u)\}$.

На наступному кроці використовуємо нерівність $\frac{1}{V} \exp(V-1) > 1$ для $V > 0$.

$$\frac{\delta_f}{\alpha_{3,i,j,k}} F_{i,j,k}^u = \frac{\exp(\alpha_{1,i,j,k}^0) - 1}{\alpha_{3,i,j,k}} \geq \frac{\exp(\alpha_{1,i,j,k}^0) - 1}{\alpha_{1,i,j,k}^0} > 1.$$

Застосовуючи допоміжне твердження 3.3, отримаємо

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} F_{i,j,k}(n) \geq \frac{\alpha_{3,i,j,k}}{\delta_f} \exp\left\{\alpha_{3,i,j,k} \left(1 - \frac{\delta_f}{\alpha_{3,i,j,k}} F_{i,j,k}^u\right)\right\}.$$

Твердження Д.1 доведено.

ДОДАТОК Е

Умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці

У роботі [53] досліджено умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі диференціальних рівнянь на гексагональній решітці.

Використовуємо узагальнене визначення персистентності з роботи [234] для решітчастих диференціальних рівнянь.

Визначення Е.1. Система (2.11) називається рівномірно персистентною, якщо для всіх $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ існують компактні області $D_{i,j,k} \subset \text{int } R^2$, такі, що кожен розв'язок $(V_{i,j,k}(t), F_{i,j,k}(t))$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, (2.11) з початковими умовами (2.10) входить і залишається в області $D_{i,j,k}$.

Твердження Е.1. Нехай $(V_{i,j,k}(t), F_{i,j,k}(t))$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ розв'язок (2.11) з початковими умовами (2.12). Якщо виконується умова

$$\beta\eta\gamma - \mu_f \delta_v > 0, \quad (\text{E.1})$$

тоді виконуються умови

$$\begin{aligned} 0 < V_{i,j,k}(t) &\leq M_v, \\ 0 < F_{i,j,k}(t) &\leq M_f \end{aligned} \quad (\text{E.2})$$

для деяких досить великих значень t .

У формулі (E.2)

$$\begin{aligned} M_v &= \frac{\beta}{\delta_v} e^{\beta\tau}, \\ M_f &= \frac{1}{\delta_f} (\eta\gamma M_v - \mu_f). \end{aligned} \quad (\text{E.3})$$

Доведення твердження Е.1. Спочатку доведемо, що існує деякий великий момент часу T_1 , що $\hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\} \leq 0$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, $t > T_1$.

Припустимо від зворотного, тобто існують $i^*, j^*, k^* \in \overline{-N, N}$, $i^* + j^* + k^* = 0$, що $\hat{S}\{V_{i^*,j^*,k^*}(t)\} > 0$, при $t > T_1$ що є протиріччям принципу балансу.

Оскільки розв'язок системи (2.11), (2.12) є додатним, маємо

$$\frac{dV_{i,j,k}(t)}{dt} \leq (\beta - \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t). \quad (\text{E.4})$$

Далі застосовуємо основні кроки доведення допоміжного твердження 1 згідно до [297], які використані для нерешітчастого випадку, тобто без просторового оператора.

Зауваження Е.1. Як впливає з допоміжного твердження 1, умова рівномірної персистентності системи (2.11) впливає з нерівності (Е.4).

Розглядається глобальна асимптотична стійкість ендемічного стану рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$.

Твердження Е.2. Припускається, що:

1) базові числа репродукції задовольняють нерівності

$$\mathfrak{R}_{0,i,j,k} > 1, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0; \quad (\text{Е.5})$$

2) мають місце нерівності

$$\alpha_1 := \max_{\substack{i,j,k = \overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} \left[-\delta_v V_{i,j,k}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta \gamma V_{i,j,k}^* + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}|}{V_{i,j,k}^*} (\delta_v M_v \tau + 1) \right] < 0, \quad (\text{Е.6})$$

$$\alpha_2 := \max_{\substack{i,j,k = \overline{-N,N}, \\ i+j+k=0}} [\gamma F_{i,j,k}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j,k}^*] < 0.$$

Тоді існує додатний стан рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.11), який є глобально асимптотично стійким.

Доведення твердження Е.2. Існування ендемічного стану $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$ системи (2.11) впливає з (Е.5).

Для доведення глобальної асимптотичної стійкості виконується заміна змінних

$$x_{i,j,k}(t) = \log\left(\frac{V_{i,j,k}(t)}{V_{i,j,k}^*}\right), \quad y_{i,j,k}(t) = \log\left(\frac{F_{i,j,k}(t)}{F_{i,j,k}^*}\right), \quad i, j, k = \overline{-N, N}. \quad (\text{Е.7})$$

Звідси,

$$V_{i,j,k}(t) = V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t)}, \quad F_{i,j,k}(t) = F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t)}. \quad (\text{Е.8})$$

Підставляючи (Е.8) в (2.11) отримуємо систему (Е.9)

$$V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t)} \frac{dx_{i,j,k}(t)}{dt} = \left(\beta - \gamma F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - \delta_v V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} \right) V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t)} + \hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\}, \quad (\text{Е.9})$$

$$F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t)} \frac{dy_{i,j,k}(t)}{dt} = \left(-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} - \delta_f F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} \right) F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t)}.$$

Систему (Е.9) запишемо у вигляді

$$\begin{aligned}\frac{dx_{i,j,k}(t)}{dt} &= \beta - \gamma F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - \delta_v V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} + V_{i,j,k}^{-1}(t) \hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\} \\ \frac{dy_{i,j,k}(t)}{dt} &= -\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t)} - \delta_f F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t)}\end{aligned}\quad (\text{E.10})$$

З системи (E.10) отримуємо формули для константи народжуваності популяції антигенів β та постійної смертності антитіл μ_f

$$\beta = \gamma F_{i,j,k}^* + \delta_v V_{i,j,k}^* - \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*}, \quad \mu_f = \eta\gamma V_{i,j,k}^* - \delta_f F_{i,j,k}^* \quad (\text{E.11})$$

Тоді

$$\begin{aligned}\frac{dx_{i,j,k}(t)}{dt} &= -\gamma F_{i,j,k}^* [e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1] - \delta_v V_{i,j,k}^* [e^{x_{i,j,k}(t-\tau)}] + \\ &+ V_{i,j,k}^{-1}(t) \hat{S}\{V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t)}\} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*},\end{aligned}\quad (\text{E.12})$$

$$\frac{dy_{i,j,k}(t)}{dt} = -\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} - \delta_f F_{i,j,k}^* e^{y_{i,j,k}(t)}$$

$$\text{Виходить, що } \hat{S}\{x_{i,j,k}(t)\} = V_{i,j,k}^{-1}(t) \hat{S}\{V_{i,j,k}^* e^{x_{i,j,k}(t)}\} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*}.$$

Перше рівняння системи (E.12) можна записати у вигляді

$$\begin{aligned}\frac{dx_{i,j,k}(t)}{dt} &= -\delta_v V_{i,j,k}^* [e^{x_{i,j,k}(t)} - 1] - \gamma F_{i,j,k}^* [e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1] + \\ &+ \delta_v V_{i,j,k}^* [e^{x_{i,j,k}(t)} - e^{x_{i,j,k}(t-\tau)}] + \hat{S}\{x_{i,j,k}(t)\} = -\delta_v V_{i,j,k}^* [e^{x_{i,j,k}(t)} - 1] - \\ &- \gamma F_{i,j,k}^* [e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1] + \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t e^{x_{i,j,k}(s)} \frac{dx_{i,j,k}(s)}{ds} ds + \tilde{S}\{x_{i,j,k}(t)\} = \\ &= -\delta_v V_{i,j,k}^* [e^{x_{i,j,k}(t)} - 1] - \gamma F_{i,j,k}^* [e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1] \\ &+ \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t e^{x_{i,j,k}(s)} \left\{ -\gamma F_{i,j,k}^* [e^{y_{i,j,k}(s-\tau)} - 1] - \delta_v V_{i,j,k}^* [e^{x_{i,j,k}(s-\tau)} - 1] + \tilde{S}\{x_{i,j,k}(s)\} \right\} ds \\ &+ \tilde{S}\{x_{i,j,k}(t)\}\end{aligned}\quad (\text{E.13})$$

Для довільного пікселя (i, j, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ розглядаємо функціонал Ляпунова $G_{i,j,k,1,1}(t) = |x_{i,j,k}(t)|$.

Тоді правосторонню похідну вздовж (E.13) можна записати у вигляді

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j,k,1,1}(t)}{dy(\text{E.13})} &\leq \delta_\nu V_{i,j,k}^* \left| e^{x_{i,j,k}(t)} - 1 \right| + \gamma F_{i,j,k}^* \left[e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1 \right] + \\
&+ \delta_\nu V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left[\gamma F_{i,j,k}^* \left| e^{y_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \left| e^{x_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| + \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(s) \right\} \right] ds + \\
&+ \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(t) \right\} \right|.
\end{aligned} \tag{E.14}$$

Згідно з допоміжним твердженням 3.1 відомо, що існує таке $T_0 \geq 0$, що $V(t) \leq M_\nu$ для $t \geq T_0$ і для $t \geq T = T_0 + \tau$,

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j,k,1,1}(t)}{dy(\text{E.13})} &\leq \delta_\nu V_{i,j,k}^* \left| e^{x_{i,j,k}(t)} - 1 \right| + \gamma F_{i,j,k}^* \left[e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1 \right] + \\
&+ \delta_\nu M_\nu \left[\gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{y_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| ds + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{x_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| ds + \int_{t-\tau}^t \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(s) \right\} \right] ds \right] + \\
&+ \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(t) \right\} \right|.
\end{aligned}$$

Приймаємо, що

$$\begin{aligned}
G_{i,j,k,1,2}(t) &= \delta_\nu M_\nu \left[\gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \int_{\xi}^t \left| e^{y_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| ds d\xi + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \int_{\xi}^t \left| e^{x_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| ds d\xi \right] + \\
&+ \delta_\nu M_\nu \tau \left[\gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{y_{i,j,k}(s)} - 1 \right| ds + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{x_{i,j,k}(s)} - 1 \right| ds \right], \\
G_{i,j,k,1,3}(t) &= \gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{y_{i,j,k}(s)} - 1 \right| ds
\end{aligned}$$

Тоді має місце нерівність $t \geq T$.

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j,k,1}(t)}{dt(\text{E.13})} &= \frac{d(G_{i,j,k,1,1}(t) + G_{i,j,k,1,2}(t) + G_{i,j,k,1,3}(t))}{dt(\text{E.13})} \leq \\
&\leq -\delta_\nu V_{i,j,k}^* \left| e^{x_{i,j,k}(t)} - 1 \right| + \gamma F_{i,j,k}^* \left| e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1 \right| + \\
&+ \delta_\nu M_\nu \left[\gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{y_{i,j,k}(s-t)} - 1 \right| ds + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{x_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| ds + \int_{t-\tau}^t \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(s) \right\} \right] ds + \right. \\
&+ \left. \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(t) \right\} \right| + \delta_\nu M_\nu \left[-\gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t \left| e^{y_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| ds + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \tau \left| e^{x_{i,j,k}(s-\tau)} - 1 \right| \right] + \right. \\
&+ \left. \delta_\nu M_\nu \tau \left[\gamma F_{i,j,k}^* \left(\left| e^{y_{i,j,k}(t)} - 1 \right| - \left| e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1 \right| \right) + \delta_\nu V_{i,j,k}^* \left(\left| e^{x_{i,j,k}(t)} - 1 \right| - \left| e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} - 1 \right| \right) \right] + \right. \\
&+ \left. \gamma F_{i,j,k}^* \left[\left| e^{y_{i,j,k}(t)} - 1 \right| - \left| e^{y_{i,j,k}(t-\tau)} - 1 \right| \right] = -\delta_\nu V_{i,j,k}^* (1 - \delta_\nu M_\nu \tau) \left| e^{x_{i,j,k}(t)} - 1 \right| + \right. \\
&+ \left. \gamma F_{i,j,k}^* (1 + \delta_\nu M_\nu \tau) \left| e^{y_{i,j,k}(t)} - 1 \right| + \delta_\nu M_\nu \int_{t-\tau}^t \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(s) \right\} \right] ds + \left| \tilde{S} \left\{ x_{i,j,k}(t) \right\} \right|.
\end{aligned}$$

Друге рівняння (E.12) можна записати у вигляді (E.15)

$$\frac{dy_{i,j,k}(t)}{dt} = \eta \gamma V_{i,j,k}^* \left[e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} - 1 \right] - \delta_f F_{i,j,k}^* \left[e^{y_{i,j,k}(t)} - 1 \right] \tag{E.15}$$

Для довільного пікселя (i, j, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ розглядаємо функціонал Ляпунова $G_{i,j,k,2}(t) = |y_{i,j,k}(t)| + \eta\gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t |e^{x_{i,j,k}(s)} - 1| ds$.

Правостороння похідна вздовж (E.15)

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,k,2}(t)}{dt} (E.15) &\leq \eta\gamma V_{i,j,k}^* |e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} - 1| - \delta_f F_{i,j,k}^* |e^{y_{i,j,k}(t)} - 1| + \\ &+ \eta\gamma V_{i,j,k}^* [|e^{x_{i,j,k}(t)} - 1| - |e^{x_{i,j,k}(t-\tau)} - 1|] = \\ &= \eta\gamma V_{i,j,k}^* |e^{x_{i,j,k}(t)} - 1| - \delta_f F_{i,j,k}^* |e^{y_{i,j,k}(t)} - 1|. \end{aligned} \quad (E.16)$$

Розглядаючи для довільного пікселя (i, j, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ функціонал Ляпунова $G_{i,j,k}(t) = G_{i,j,k,1}(t) + G_{i,j,k,2}(t)$ можна записати для правосторонньої похідної вздовж (E.15)

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,k}(t)}{dt} (E.15) &\leq [-\delta_v V_{i,j,k}^* (1 - \delta_v M_v \tau) = \eta\gamma V_{i,j,k}^*] |e^{x_{i,j,k}(t)} - 1| + \\ &+ [\gamma F_{i,j,k}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j,k}^*] |e^{y_{i,j,k}(t)} - 1| + \\ &+ \delta_v M_v \int_{t-\tau}^t |\tilde{S}\{x_{i,j,k}(s)\}| ds + |\tilde{S}\{x_{i,j,k}(t)\}| \end{aligned} \quad (E.17)$$

Розглядається

$$\begin{aligned} \tilde{S}\{x_{i,j,k}(t)\} &= \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\}}{V_{i,j,k}(t)} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*} = \\ &= \left[\frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\}}{V_{i,j,k}(t)} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\}}{V_{i,j,k}^*} \right] + \left[\frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\}}{V_{i,j,k}^*} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*} \right] = \\ &= \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\}}{V_{i,j,k}(t)} (1 - e^{x_{i,j,k}(t)}) + \left[\frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}(t)\}}{V_{i,j,k}^*} - \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*} \right] \end{aligned}$$

Оскільки $V_{i,j,k}^*$ є постійним станом, то для будь-якого довільного малого $\varepsilon > 0$ існує певний момент часу $T_1(\varepsilon)$, що

$$\tilde{S}\{x_{i,j}(t)\} \leq \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} (1 - e^{x_{i,j}(t)}) + \varepsilon. \quad (E.18)$$

Розглядаємо $t \geq \max\{T_0, T_1(\varepsilon)\}$ та усуваємо ε в (E.18) без втрати загальності, тоді можна записати

$$\begin{aligned} \frac{dG_{i,j,k}(t)}{dt} \leq & -\delta_v V_{i,j,k}^* (1 - \delta_v M_v \tau) + \eta \gamma V_{i,j,k}^* + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}|}{V_{i,j,k}^*} (\delta_v M_v \tau + 1) |e^{x_{i,j,k}(t)} - 1| + \\ & + \left[\gamma F_{i,j,k}^* (1 + \delta_v M_v \tau) - \delta_f F_{i,j,k}^* \right] |e^{y_{i,j,k}(t)} - 1|. \end{aligned}$$

Остаточно розглядаємо $G(t) = \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N G_{i,j,k}(t)$. Обчислюючи похідну $G(t)$

вздовж розв'язків (E.15), отримуємо

$$\frac{dG(t)}{dt} \leq \alpha_1 \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |e^{x_{i,j,k}(t)} - 1| + \alpha_2 \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |e^{y_{i,j,k}(t)} - 1| \leq 0.$$

Наслідок Е.1. Припустимо, що умови твердження 1 мають місце, тоді ендемічний стан рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.11) є глобально асимптотично стійким при $\tau < \min\{\tau_1, \tau_2\}$, де

$$\begin{aligned} \tau_1 &:= \min_{\substack{i,j,k=-N,N, \\ i+j+k=0}} \left\{ \frac{\delta_v V_{i,j,k}^* - \eta \gamma V_{i,j,k}^* - \frac{|\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}|}{V_{i,j,k}^*}}{\delta_v^2 V_{i,j,k}^* M_v + \frac{|\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}|}{V_{i,j,k}^*} \delta_v M_v} \right\}, \\ \tau_2 &:= \min_{\substack{i,j,k=-N,N, \\ i+j+k=0}} \left\{ \frac{\delta_f - \gamma}{\gamma \delta_v M_v} \right\}. \end{aligned}$$

Зауваження Е.1. Умови глобальної асимптотичної стійкості додатного стану рівноваги $E_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.11) залежать від швидкості дифузії D , відстані між пікселями Δ та постійної дисбалансу n .

ДОДАТОК Ж

Умови глобальної притягувальності математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці

У роботі [93] досліджено умови глобальної асимптотичної стійкості математичної моделі біосенсора на основі різницевих рівнянь на гексагональній решітці.

Визначення Ж.1. Додатний розв'язок $\{(V_{i,j,k}^*(n), F_{i,j,k}^*(n))\}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.17) є глобально притягуючим, якщо інший додатний розв'язок $\{(V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n))\}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ системи (2.17) задовольняє

$$\lim_{n \rightarrow \infty} |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| = 0, \quad \lim_{n \rightarrow \infty} |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| = 0, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \\ i + j + k = 0.$$

Твердження Ж.1. Припускається, що довільний додатний розв'язок системи (2.17) є персистентним та існує додатня константа ξ така, що

$$\exp\{\gamma m_f + \delta_v m_v - \beta\} - \delta_v - \frac{1}{m_v} - \eta\gamma \geq \xi \\ \min\left\{\delta_f, \frac{2}{M_f} - \delta_f\right\} - \gamma \geq \xi \tag{Ж.1}$$

Тоді будь-який додатний розв'язок $\{(V_{i,j,k}^*(n), F_{i,j,k}^*(n))\}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0\}$ системи (2.17) є глобально притягуючим.

Доведення твердження Ж.1. Розглянемо $\{(V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n))\}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0\}$ як довільний додатний розв'язок системи (2.17).

Позначимо

$$W_{1,1,i,j,k}(n) = \left| \ln(V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}) - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}) \right|.$$

Тоді з першого рівняння (2.17) випливає, що

$$W_{1,1,i,j,k} \leq \left| \ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n) \right| + \gamma |F_{i,j,k}(n-r) - F_{i,j,k}^*(n)(n-r)| \\ + \delta_v |V_{i,j,k}(n)(n-r) - V_{i,j,k}^*(n)(n-r)|. \tag{Ж.2}$$

За теоремою про середнє значення можна записати

$$\ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n) = \frac{1}{\theta_1(n)} (V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)),$$

де $\theta_1(n)$ лежить між $V_{i,j,k}(n)$ і $V_{i,j,k}^*(n)$,

$$\begin{aligned} & \ln V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}) = \\ & = \frac{1}{\theta_2(n)} \left((V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)) - (\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}) \right), \end{aligned}$$

де $\theta_2(n)$ лежить між $V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}$ та $V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}$.

Розглядаємо

$$\begin{aligned} & \left| \ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n) \right| = \\ & = \left| \ln(V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}) - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}) \right| - \\ & - \left| \ln(V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}) - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}) \right| + \\ & + \left| \ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n) \right| \geq \tag{Ж.3} \\ & \geq V_{1,1,i,j}(n) - \left(\frac{1}{\theta_2(n)} - \frac{1}{\theta_1(n)} \right) \left| V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n) \right| - \\ & - \frac{1}{\theta_2(n)} \left(\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\} \right) \end{aligned}$$

Поєднуючи формули (Ж.2) та (Ж.3), отримаємо

$$\begin{aligned} \Delta W_{1,1,i,j,k}(n) & = W_{1,1,i,j,k}(n+1) - W_{1,1,i,j,k}(n) \leq \\ & \leq - \left(\frac{1}{\theta_2(n)} - \frac{1}{\theta_1(n)} \right) \left| V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n) \right| + \gamma \left| F_{i,j,k}(n-r) - F_{i,j,k}^*(n-r) \right| + \tag{Ж.4} \\ & + \delta_v \left| V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r) \right| - \frac{1}{\theta_2(n)} \left(\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\} \right) \end{aligned}$$

Приймаємо

$$W_{1,2,i,j,k}(n) = \sum_{s=n-r}^{n-1} \delta_v \left| V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s) \right| + \sum_{s=n-r}^{n-1} \gamma \left| F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s) \right|.$$

Отримуємо

$$\begin{aligned}
\Delta W_{1,2,i,j,k}(n) &= W_{1,2,i,j,k}(n+1) - W_{1,2,i,j,k}(n) = \sum_{s=n+1-r}^n \delta_v |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| + \\
&+ \sum_{s=n+1-r}^n \gamma |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| - \sum_{s=n-r}^{n-1} \delta_v |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| - \sum_{s=n-r}^{n-1} \gamma |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| = \quad (\text{Ж.5}) \\
&= \delta_v |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| - \delta_v |V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r)| + \gamma |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| - \\
&- \gamma |F_{i,j,k}(n-r) - F_{i,j,k}^*(n-r)|.
\end{aligned}$$

Позначимо $W_{1,i,j,k} = W_{1,1,i,j,k}(n) + W_{1,2,i,j,k}(n)$.

Тоді з формул (Ж.4) та (Ж.5) випливає, що

$$\begin{aligned}
\Delta W_{1,i,j,k}(n) &= \Delta W_{1,1,i,j,k}(n) + \Delta W_{1,2,i,j,k}(n) \leq \\
&\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} \right) |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \gamma |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| - \quad (\text{Ж.6}) \\
&- \frac{1}{\theta_2(n)} \left(\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\} \right).
\end{aligned}$$

Аналогічну процедуру виведення проведемо для другого рівняння (2.17):

$$W_{2,i,j,k}(n) = W_{2,1,i,j,k}(n) + W_{2,2,i,j,k}(n),$$

де

$$\begin{aligned}
W_{2,1,i,j,k}(n) &= |\ln F_{i,j,k}(n) - \ln F_{i,j,k}^*(n)|, \\
W_{2,2,i,j,k}(n) &= \sum_{s=n-r}^{n-1} \eta \gamma |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)|.
\end{aligned}$$

Тоді отримуємо

$$\begin{aligned}
\Delta W_{2,1,i,j,k}(n) &= V_{2,1,i,j,k}(n+1) - V_{2,1,i,j,k}(n) \leq \\
&\leq - \left(\frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| + \\
&+ \eta \gamma |V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r)|,
\end{aligned}$$

де θ_3 знаходиться між $F_{i,j,k}(n)$ та $F_{i,j,k}^*(n)$,

$$\Delta W_{2,2,i,j,k}(n) = \eta \gamma |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| - \eta \gamma |V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r)|.$$

Отже,

$$\begin{aligned}
\Delta W_{2,i,j}(n) &= \Delta W_{2,1,i,j}(n) + \Delta W_{2,2,i,j}(n) \leq \\
&\leq - \left(\frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) |F_{i,j}(n) - F_{i,j}^*(n)| + \eta\gamma |V_{i,j}(n) - V_{i,j}^*(n)|.
\end{aligned} \tag{Ж.7}$$

Вводимо для будь-якого пікселя $(i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0)$ функцію Ляпунова

$$W_{i,j,k}(n) = W_{1,i,j,k}(n) + W_{2,i,j,k}(n). \tag{Ж.8}$$

Згідно з формулами (Ж.6)-(Ж.8) отримаємо

$$\begin{aligned}
\Delta W_{i,j,k}(n) &= \Delta W_{1,i,j,k}(n) + \Delta W_{2,i,j,k}(n) \leq \\
&\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} + \eta\gamma \right) |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\
&+ \left(\gamma - \frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| - \\
&- \frac{1}{\theta_2(n)} \left(\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\} \right)
\end{aligned}$$

Прийmemo, що $W(n) = \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N W_{i,j,k}(n)$.

Підсумовуючи $\Delta W_{i,j,k}(n)$ для $i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0$ та враховуючи дифузійні властивості просторового оператора, отримуємо

$$\begin{aligned}
\Delta W(n) &\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} + \eta\gamma \right) \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\
&+ \left(\gamma - \frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| \leq \\
&\leq \left(\delta_v - \exp\{\gamma m_f + \delta_v m_v - \beta\} + \frac{1}{m_v} + \eta\gamma \right) \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\
&+ \left(\gamma - \min\left\{ \delta_f, \frac{2}{M_f} - \delta_f \right\} \right) \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| \leq \\
&\leq -\xi \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| \right).
\end{aligned}$$

Звідси

$$\begin{aligned} \sum_{s=0}^n \Delta W(s) &= \sum_{s=0}^n (W(s+1) - W(s)) \leq \\ &\leq -\xi \sum_{s=0}^n \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| + \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| \right). \end{aligned}$$

Таким чином

$$W(n+1) + \xi \sum_{s=0}^{+\infty} \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| + \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| \right) \leq W(0).$$

Звідси отримуємо

$$\sum_{n=0}^{+\infty} \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N (|V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)|) \right) \leq \frac{W(0)}{\xi} < +\infty.$$

Таким чином

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N (|V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)|) = 0,$$

тобто

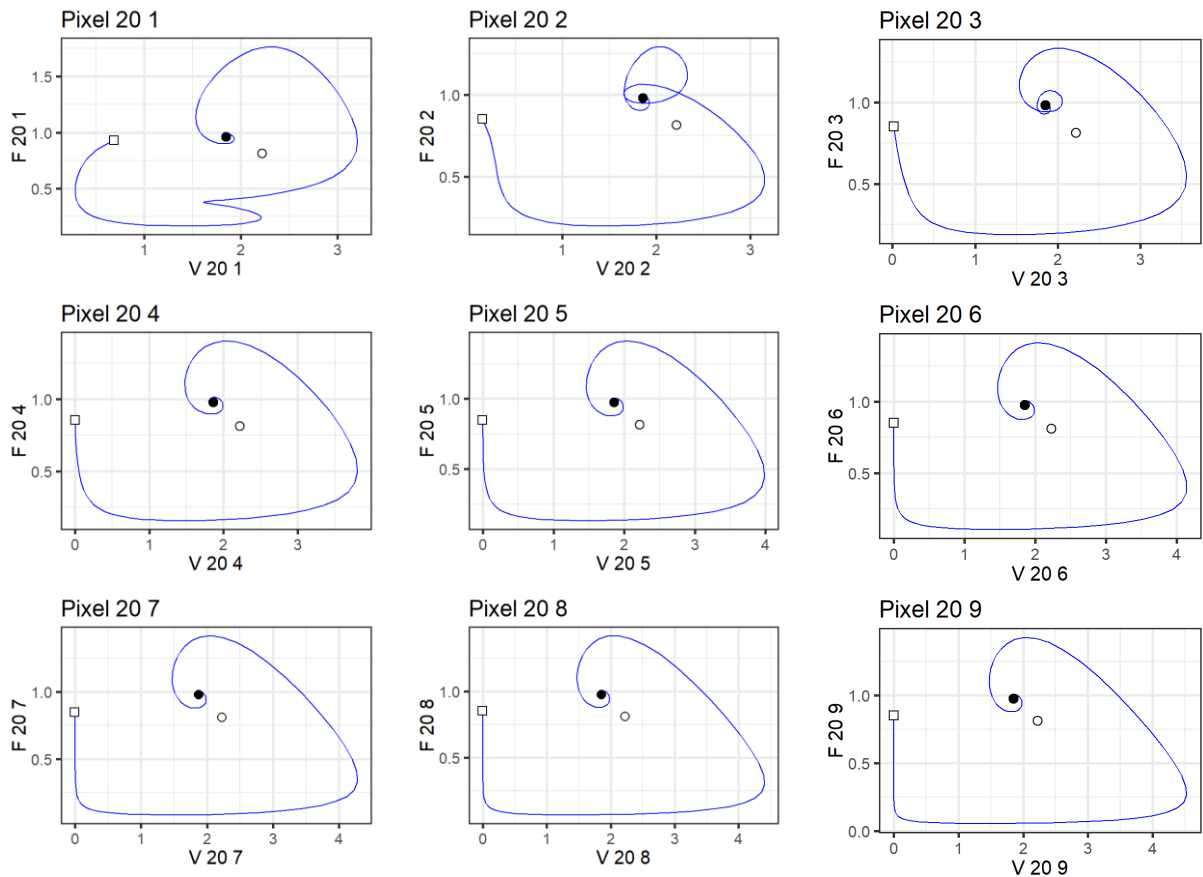
$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow +\infty} |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| &= 0, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0, \\ \lim_{n \rightarrow +\infty} |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| &= 0, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0. \end{aligned}$$

Твердження Ж.1 доведено.

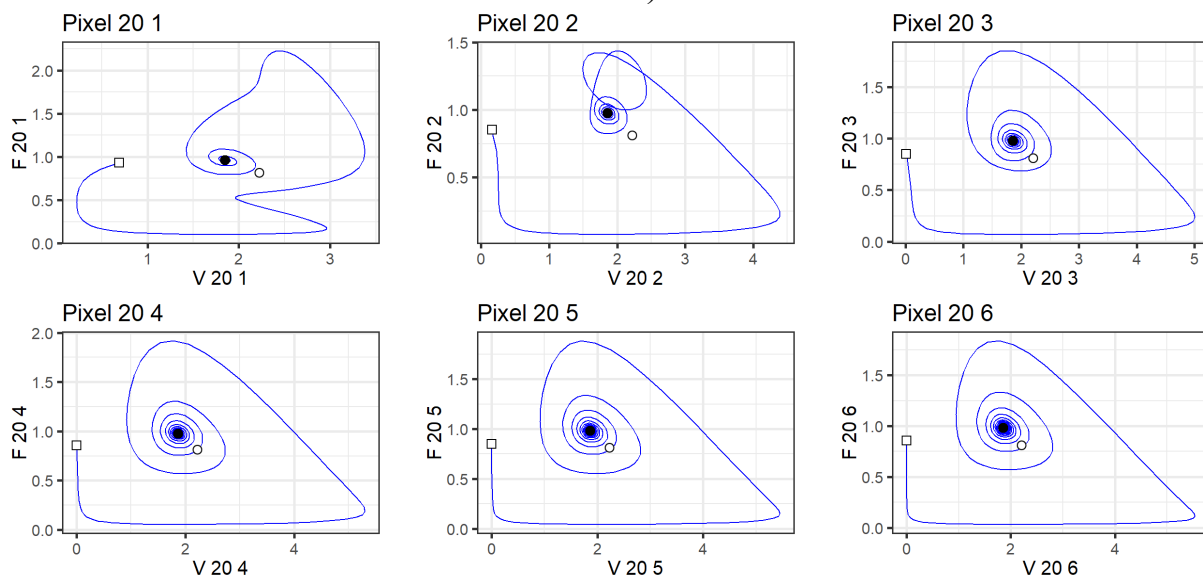
ДОДАТОК И

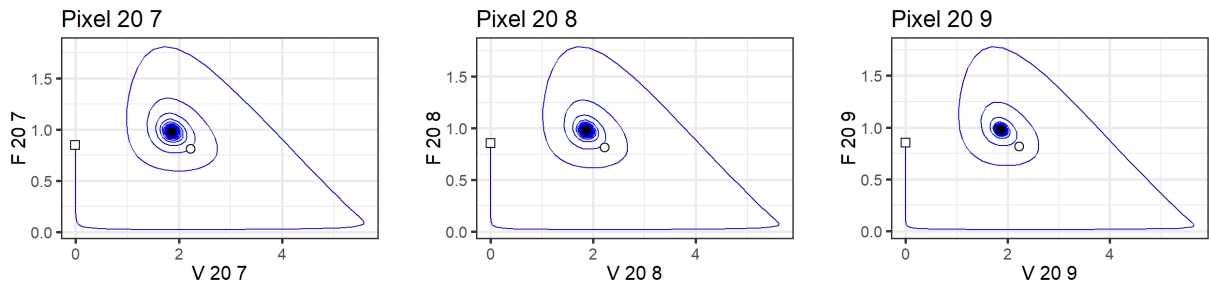
Фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл в біопікселях кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (2.2) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ з набором значень параметрів, які представлені вище (рис. И.1 (а–г)) в пакеті R. Спостерігаються якісні зміни поведінки біопікселів та моделі КФБСС в цілому.

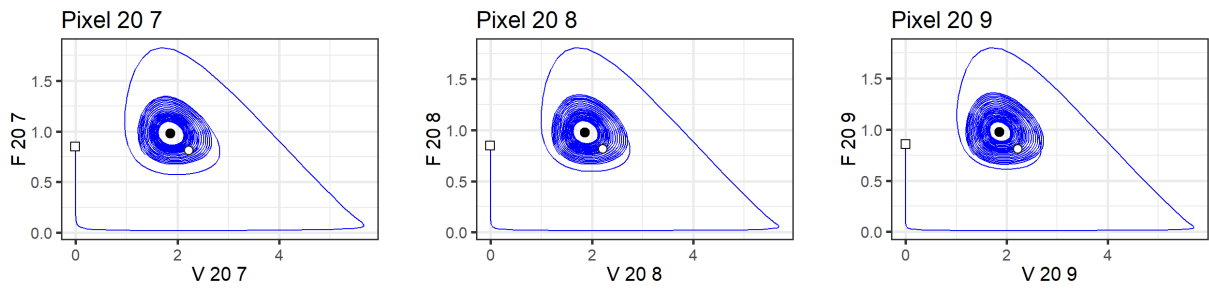
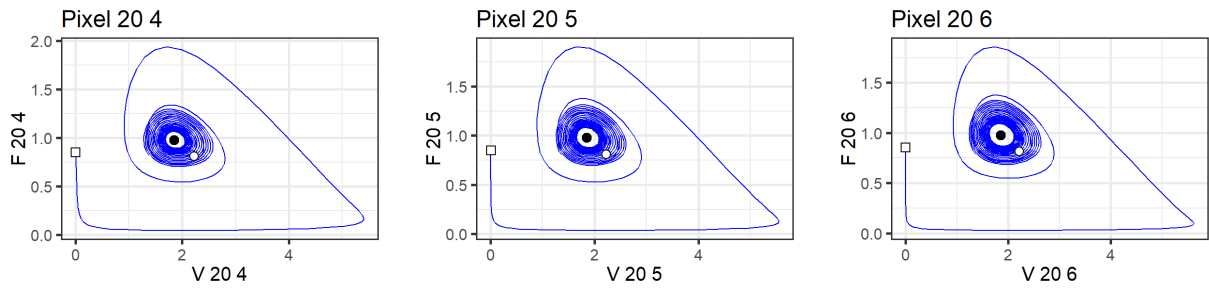
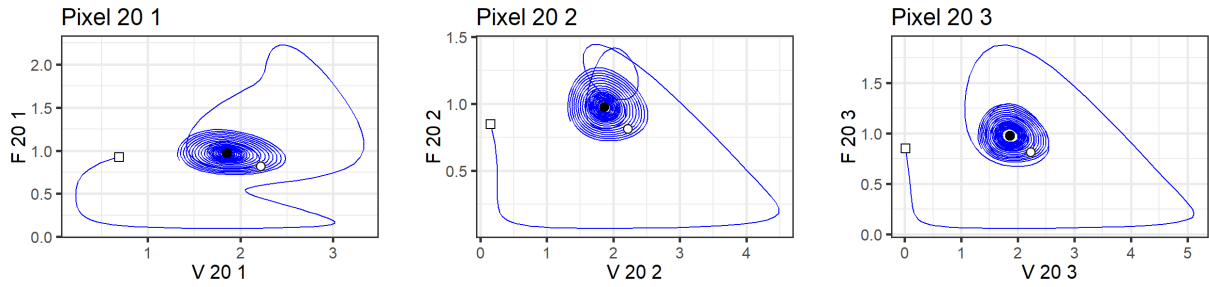


a)

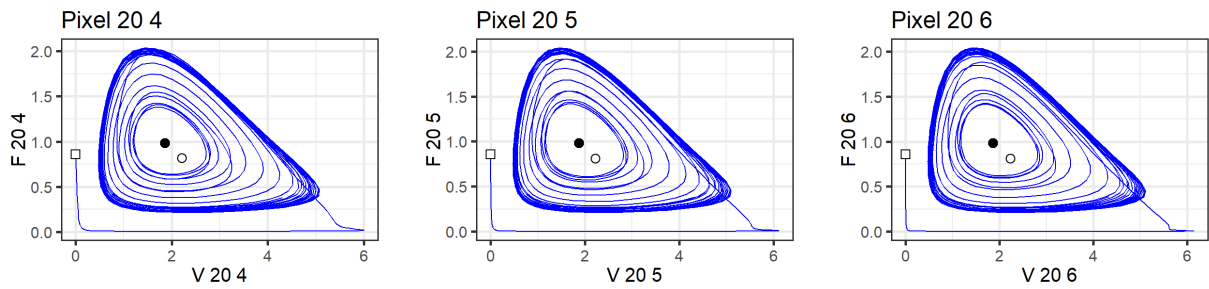
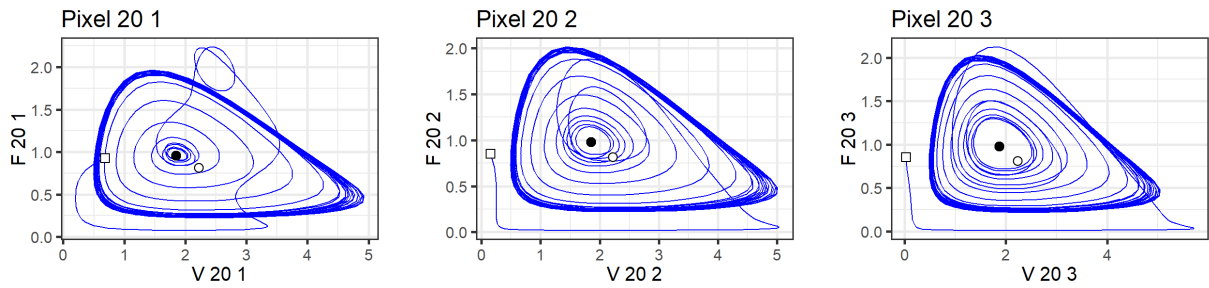




б)



В)



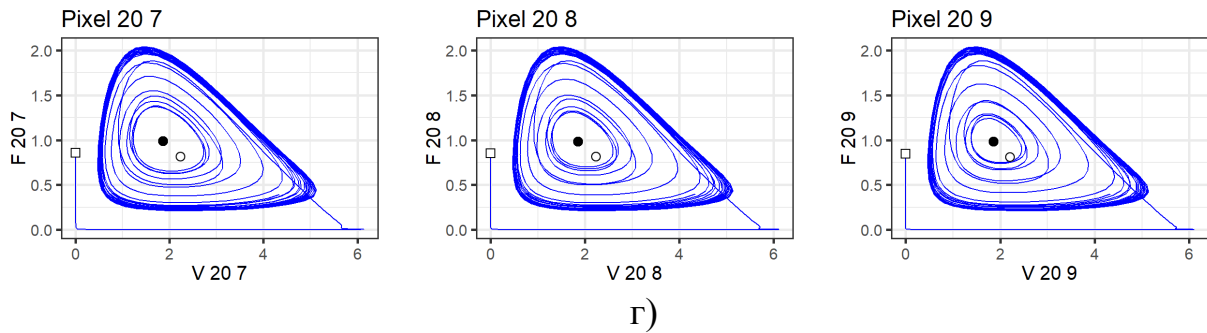


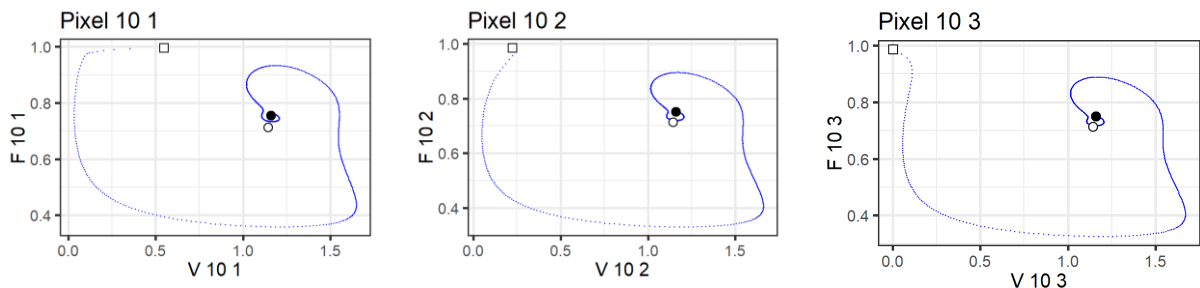
Рис. И.1. Фазові діаграми системи (2.2) для популяцій антитіл $F_{i,j}$ відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$, як результат чисельного моделювання при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г): \square – початковий стан; \circ – ідентичний сталий стан; \bullet – неідентичний сталий стан

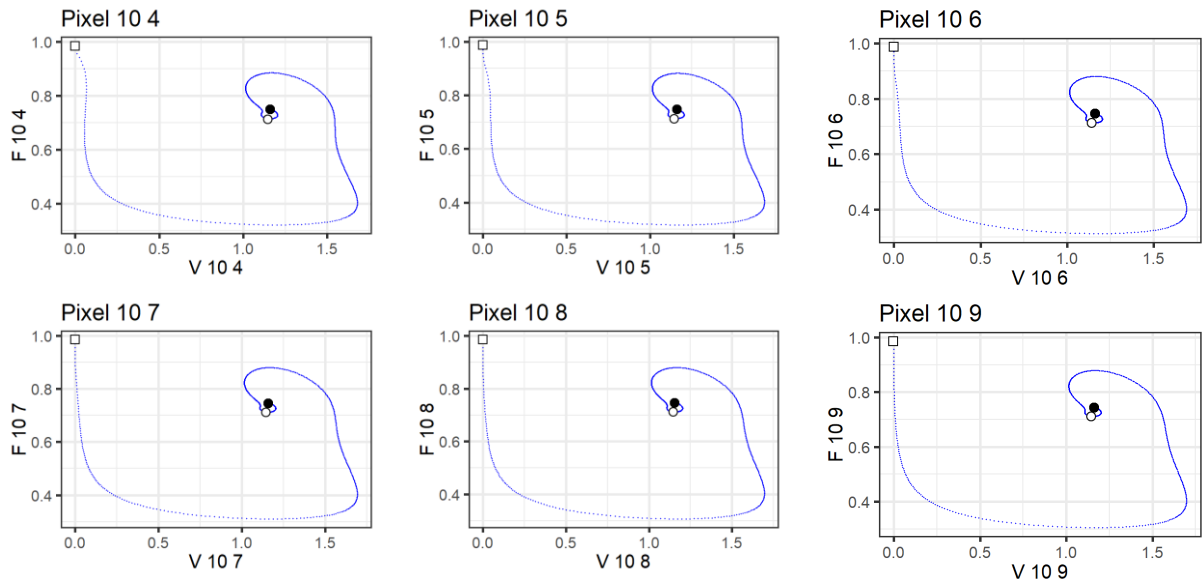
Аналізуючи фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл (рис. И.1 (а)) можна зробити висновок, що при $\tau = 0.05$ розв'язок системи (2.2) прагне до неідентичного ендемічного стану, який в даному випадку є стійким фокусом. При зміні значення τ змінюється якісна поведінка пікселів та всього імуносенсора. Наприклад, при $\tau \in [0, 0.22]$ спостерігаються траєкторії, що відповідають стійким вузлам для всіх пікселів (рис. И.1 (а, б)).

При значенні τ близьких до 0.23 *хв* виникає бифуркація Хопфа та подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для усіх пікселів (рис. И.1 (в)). Для значень τ після 0.2865 спостерігаємо хаотичну поведінку наступної форми (рис. И.1 (г)).

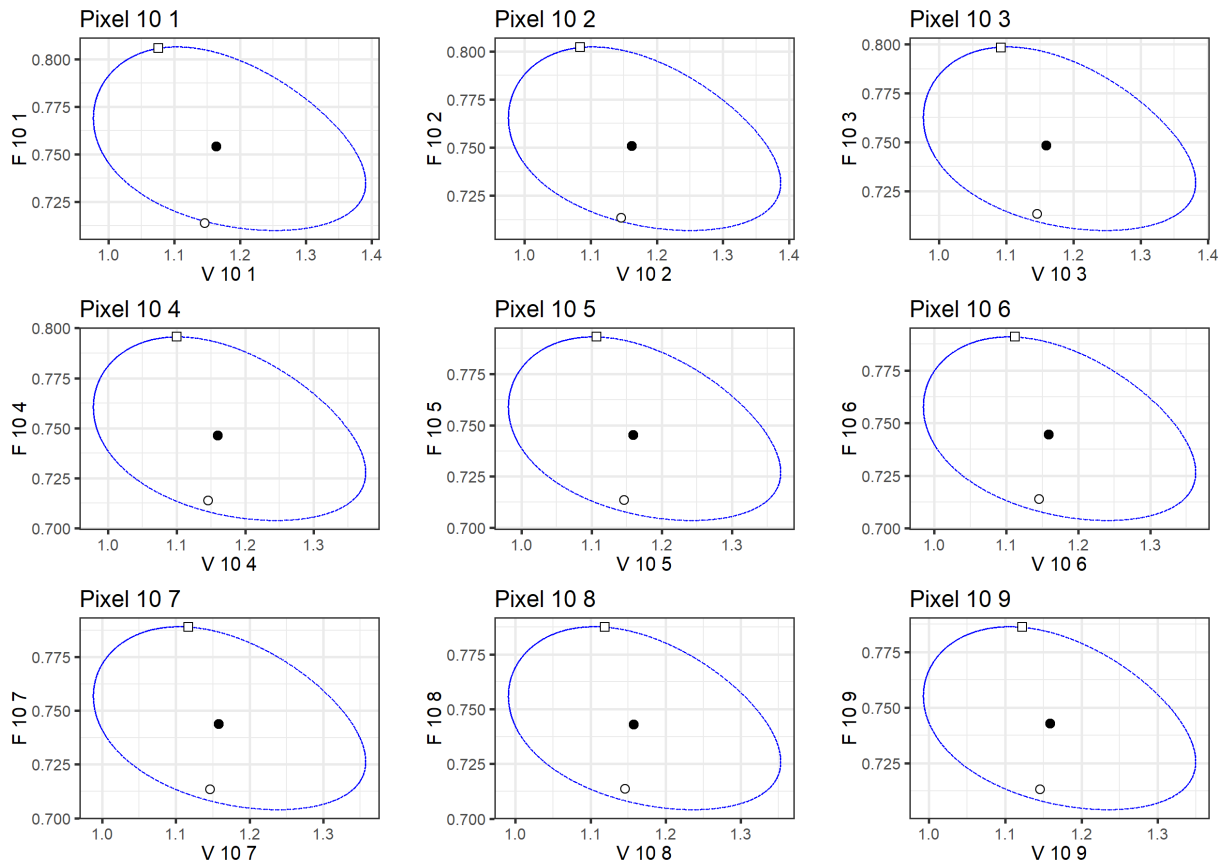
Розглядається модель (2.9) при: $N = 16$, $\beta = 2\text{хв}^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}$, $\mu_f = 1\text{хв}^{-1}$,
 $\eta = \frac{0.8}{\gamma}$, $\delta_v = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}$, $\delta_f = 0.5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}$, $n = 0.9$, $D = 0.2$, $\Delta = 0.3$.

Результати чисельного моделювання були реалізовані для різних значень запізненням в часі r (рис. И.2 (а–в)).

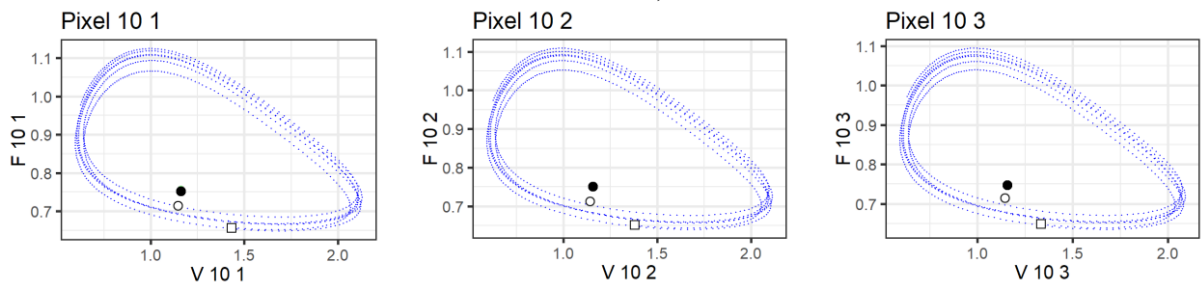




a)



b)



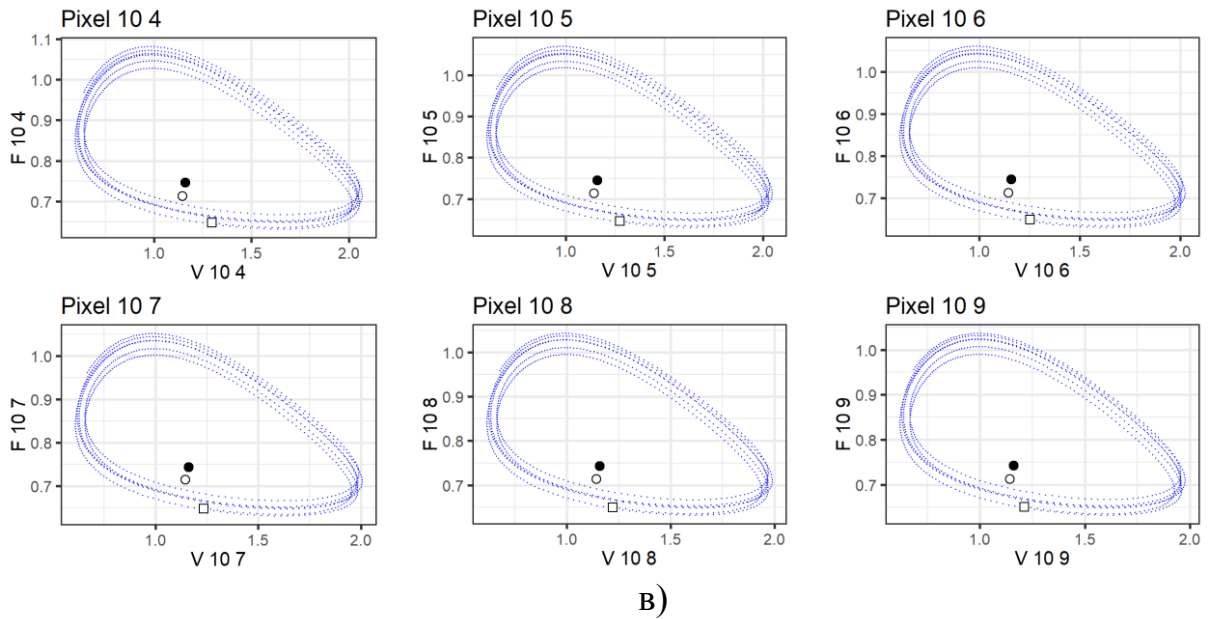


Рис. И.2. Зображення фазових площин системи (2.9) для популяцій антитіл $F_{i,j}$, відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$, $i, j = \overline{7,9}$, як результат чисельного моделювання при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в). Позначення: □ – початковий стан, ○ – ідентичний сталий стан, ● – неідентичний сталий стан

Результати чисельного моделювання, представлені на рисунку И.2 (а – б), були побудовані для $n \in [0, 5000]$. Як видно з рисунка И.2 (а) розв'язок сходиться до неідентичного сталого стану, який є стійким фокусом.

На рисунку И.2 (а) при $r \in [0, 10)$ видно траєкторії, які відповідають стійкому фокусу для всіх пікселів. Для значень $r = 12$ (рис. И.2 (б)) виникає біфуркація Хопфа [317] і наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоїдальної форми для всіх пікселів.

Для $r = 12$ фазові діаграми показують, що розв'язок є граничним циклом з 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. И.2 (в)) спостерігається хаотична поведінка, тобто відсутність жодної періодичної поведінки на великому інтервалі часу.

ДОДАТОК К

Дослідження кіберфізичної системи з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь

Однією з найважливіших задач для моделі (2.18) є проблема оцінювання. Значна кількість досліджень присвячена проблемі оцінювання стану для стохастичних систем.

У роботі [552] розглянуто проблему фільтрації з використанням теорії інформації. Як результат отримано фільтр Калмана-Бьюсі для системи з дискретним та неперервним часом.

У роботі [552] розглянуто проблему оптимального оцінювання стану або фільтрації в стохастичних системах із використанням підходу, що базується на інформаційних мірах. Використано теорію фільтрації Калмана, для якої запропоновано нову інтерпретацію. Показано, що для лінійної гаусівської системи фільтр Калмана є оптимальним не тільки для міри на основі середньоквадратичної похибки, але й для кількох інших інформаційних мір, запропонованих в [257].

У роботі [344] отримано рекурсивне рівняння типу Калмана-Б'юсі для оцінювання станів. Аналогічно до цієї роботи припускаємо, що необхідно оцінити вектор стану $x(T)$ на основі спостережень за функцією $y(t), t = \overline{0, T-1}$. Очевидно, що для того, щоб знайти оцінку компонента вектора $x(T)$, достатньо обчислити оцінку виразу $a^T x(T)$ для будь-якого вектора $a \in R^n$.

У [451] інформаційний критерій застосовано для оцінювання стану лінійних динамічних систем із неперервним часом за наявності випадкових збурень на вході й виході. Проблема пошуку найкращого інформаційного оцінювання була зведена до задачі оптимального керування.

Застосовано основні ідеї конструктивного методу, запропоновані в [344, 451] та [450] для дискрипторної системи (2.18).

Отже, проблема оцінювання полягає в тому, щоб знайти для (2.18) оцінку $a^T \hat{x}(T)$ для довільного вектора $a \in R^n$. Таку оцінку запишемо у вигляді

$$a^T \hat{x}(T) = \sum_{t=0}^{T-1} v^T(t) y(t), \quad (\text{K.1})$$

де $v(t) \in R^p$. Для подальшого дослідження використовується поняття взаємної інформації згідно з роботою [47].

Визначення К.1. Взаємною інформацією між випадковими векторами ξ та η є величина

$$I(\xi, \eta) = E \log \frac{p(\xi, \eta)}{p(\xi)p(\eta)}, \quad (\text{K.2})$$

де $p(\xi, \eta)$ – функція щільності спільного закону розподілу ξ та η ; $p(\xi)$ та $p(\eta)$ є функціями щільності окремих законів розподілів ξ та η відповідно.

Визначення К.2. Оцінка (К.1) при $v(t) = v^*(t)$ називається інформаційною мінімаксною оцінкою для моделі КФС (2.18), якщо

$$\begin{aligned} v^*(t) = \arg \sup_{v(t)} \inf_{n^{(*)} \in G} I(a^T x(T), \overline{a^T x(T)}), \\ t = \overline{0, T-1} \\ \sup \left| E(a^T(T) - \overline{a^T x(T)}) \right| \leq C \\ u_x(t) \in G_1(t) \quad \overline{a^T x(T)} = \lambda a^T x(T \setminus T-1) \\ u_y(t) \in G_2(t) \end{aligned} \quad (\text{К.3})$$

для деякої заданої додатньої сталої C .

Твердження К.1. Інформаційна мінімаксна оцінка скалярного добутку $a^T x(t)$ на основі спостереження $y(t)$ (2.18) має вигляд

$$\alpha^T x(T) = \lambda \alpha^T \hat{x}(T|T-1), \quad (\text{К.4})$$

де \hat{x} задовольняє рекурентне рівняння

$$\begin{aligned} \hat{x}(t+1|t) = A(t)\hat{x}(t|t-1) + A(t)K(t)\{y(t) - C(t)\hat{x}(t|t-1)\} \\ \hat{x}(0|-1) = Ex(0), \end{aligned} \quad (\text{К.5})$$

де $K(t)$ визначається із співвідношення

$$K(t) = P(t|t-1)C^T \{C(t)P(t|t-1)C^T(t) + Q^{-1}\}^{-1}, \quad (\text{К.6})$$

де

$$\begin{aligned} P(t+1|t) = A(t)P(t|t-1)A^T(t) - \\ - A(t)P(t|t-1)C^T(t)\{C(t)P(t|t-1)C^T(t) + Q^{-1}\}^{-1} * \\ * C(t)P(t|t-1)A^T(t) + R(t), \quad P(0|-1) = R_0 \end{aligned} \quad (\text{К.7})$$

Тут $\lambda \neq 0$ визначається з таких виразів:

$\max(0, \lambda_1) < \lambda \leq \lambda_2$, якщо $\lambda > 0$;

$\lambda_1 \leq \lambda \leq \min(0, \lambda_2)$, якщо $\lambda < 0$, де λ_1, λ_2 , корені рівняння,

$$\begin{aligned} \sum_{t=0}^{T-1} (z_1^T(t)Q_1^{-1}z_1(t))^{1/2} + (z_1(-1), m_0) + \\ + \sup_{u_y(t) \in G_2(t)} \left| \sum_{t=0}^{T-1} (u(t), u_y(t)) \right| - C = 0 \end{aligned} \quad (\text{К.8})$$

де

$$\hat{v} = Q(t)C(t)(\lambda p(t) - p_1(t)), \quad t = \overline{0, T-1}, \quad (\text{К.9})$$

де p та p_1 є розв'язками,

$$\begin{aligned} p(t+1) &= A(t)p(t) + R(t)z(t+1), \\ p(0) &= R_0 z(0) \end{aligned} \quad (\text{К.10})$$

$$\begin{aligned} p_1(t+1) &= A(t)p_1(t) + R(t)z_1(t+1), \\ p_1(0) &= R_0 z_1(0), \end{aligned} \quad (\text{К.11})$$

де вектори $z(t)$ та $z_1(t)$ визначаються за формулами.

$$\begin{aligned} z_1(t) &= A^T(t)z_1(t+1) + C^T(t)v(t), \\ z_1(T) &= 0. \end{aligned} \quad (\text{К.12})$$

$$\begin{aligned} z(t) &= A^T(t)z(t+1), \\ z(T) &= a. \end{aligned} \quad (\text{К.13})$$

Зауваження К.1. Зазначимо, що надалі можна опустити транспонування матриці $A(t)$ через припущення про симетричність для моделі мережі (2.18).

Для обґрунтування такого конструктивного підходу розрахунку інформаційної мінімаксної оцінки використовується наступний результат.

Твердження К.2. Оцінка вигляду (К.1), що визначається критерієм (К.3), при умові, що модель має вигляд

$$\begin{aligned} x(t+1) &= A(t)x(t) + \varepsilon(t), \\ x(0) &= x_0, Ex_0 = 0. \end{aligned} \quad (\text{К.14})$$

$$y(t) = C(t)x(t) + \eta(t) \quad (\text{К.15})$$

і всі припущення щодо інших змінних мають місце, є незміщеною.

Крім того, задача (К.1), (К.3), (К.14), (К.15) є тотожною до задачі оптимального керування для системи (К.12) та максимізації критерію якості

$$\begin{aligned} J(v) &= \left[\sum_{t=0}^{T-1} z_1^T(v, t+1)R(t)z(t+1) + z_1^T(v, 0)R_0 z(0) \right]^2 * \\ &* \left[\sum_{t=0}^{T-1} z^T(t+1)R(t)z(t+1) + z^T(0)R_0 z(0) \right]^{-1} * \\ &* \left[\sum_{k=0}^{T-1} z_1^T(v, t+1)R(t)z_1(v, t+1) + \sum_{t=0}^{T-1} v^T(t)Q^{-1}(t)v(t) + z_1^T(v, 0)R_0 z_2(v, 0) \right]^{-2}, \end{aligned} \quad (\text{К.16})$$

де z є розв'язком системи (К.13). Тобто задача оцінювання системи без атаки може бути зведена до задачі оптимального керування.

На основі твердження К.2 проблема оцінювання зводиться до задачі оптимального керування. Оптимальне керування \hat{v} можна знайти, прирівнявши до нуля похідну функціонала

$$\frac{dJ(\hat{v} + \epsilon \omega)}{d\epsilon} \Big|_{\epsilon=0} \equiv 0. \quad (\text{K.17})$$

Відділивши частину, яка є лінійною щодо ω , вводимо вектори p і p_1 . Таким чином ми можемо отримати оптимальне керування \hat{v} у вигляді

$$\hat{v} = Q(t)C(t)(\lambda p(t) - p_1(t)), \quad t = 0, T-1 \quad (\text{K.18})$$

та отримати оцінку $a^T \hat{x}(T)$.

Умову для λ можна легко отримати, підставивши $a^T \hat{x}(T)$ та $\overline{a^T \hat{x}(T)}$ у критерій.

Наслідок К.1. Інформаційна мінімаксна оцінка, отримана в твердженні 3.8, співпадає з точністю до сталого множника з оптимальною середньоквадратичною оцінкою.

Вираз для оцінки похибки можна записати у вигляді

$$\sup_{\substack{v(t), \\ t=0, T-1}} \inf_{n^{(*)} \in G} I(a^T \hat{x}(T), \overline{a^T \hat{x}(T)}) = -\frac{1}{2} \log \left[1 - \frac{a^T \hat{p}_1(T)}{a^T p(T)} \right]. \quad (\text{K.19})$$

Для чисельного моделювання КФС з атаками стану та вимірювань на основі стохастичних різницевих рівнянь використані з [572]. Моделювана система розглядається з використанням дискретного часу на основі моделі у вигляді (2.17) при

$$A = \begin{pmatrix} 0.05 & 1 & 0 \\ -0.25 & 0.05 & 0 \\ 0.025 & 0.025 & 1 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Система піддається білому гаусівському шумові (рис. К.1 (а)) з нульовим середнім значенням та коваріаційною матрицею $R(t) = R$ у вигляді

$$R = \begin{pmatrix} 2.53706e-04 & 1.370836e-05 & -0.0001357441 \\ 1.370836e-05 & 4.624875e-04 & 0.0002487681 \\ -1.357441e-04 & 2.487681e-04 & 0.0002349471 \end{pmatrix}$$

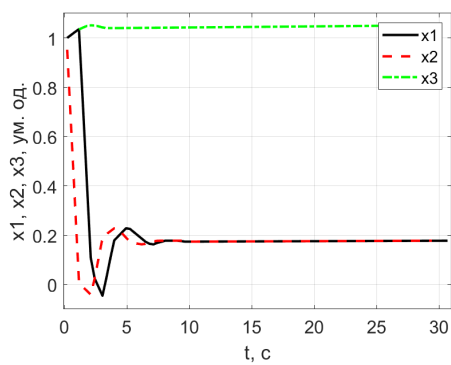
Значення $\eta(t)$ випадковим чином генеруються на основі заданої матриці

$$Q = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \sigma^2 = 0.0125$$

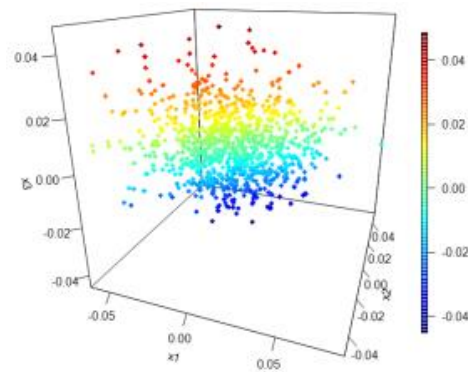
Динаміка системи піддається атаці стану

$$u_x = \begin{cases} (0.5, 0.5, 0.5)^T, & \text{якщо } t = 7 \cdot i, \quad i \in N \\ (0, 0, 0)^T, & \text{інакше} \end{cases}$$

На рисунку К.1 (б) представлені результати моделювання системи (2.17) без білого шуму і без будь-яких атак.



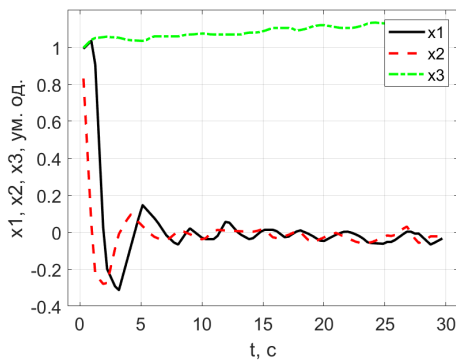
а)



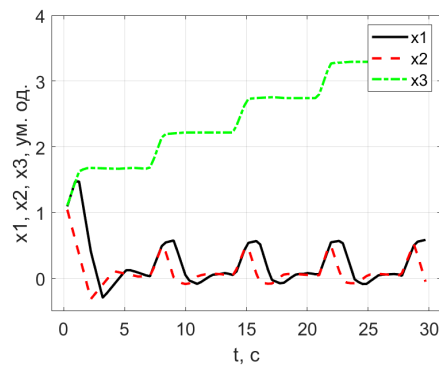
б)

Рис. К.1 . Стан моделі КФС без шуму та атак (а); білий шум (б)

На рисунках К.2 (а,б), К.2 (а) представлені результати моделювання з врахуванням впливу білого шуму та атаки стану.



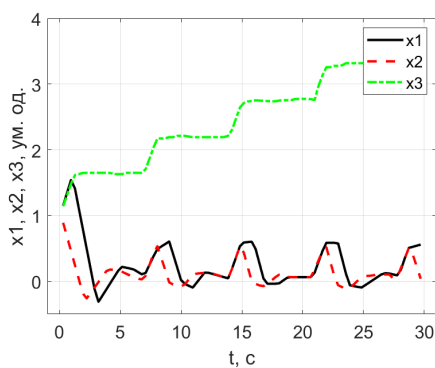
а)



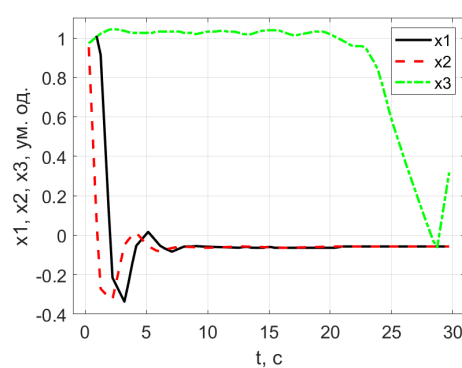
б)

Рис. К.2. Стан моделі КФС: з шумом і без атак (а); без шуму та з атаками (б)

В результаті застосування твердження К.1 отримано оцінку моделі КФС (рис. К.3 (б)).



а)



б)

Рис. К.3. Стан моделі КФС з шумом і атаками (а), оцінка з врахуванням шуму та атак стану (б)

Оцінка x_3 може бути застосована тільки для обмеженого інтервалу часу. Починаючи з $t \approx 20$ с похибка збільшується до нескінченності. Цей ефект пояснюється постійним впливом атаки стану.

ДОДАТОК Л

Семантика гібридних програм та приклад їх застосування

Л.1. Семантика гібридних програм

Визначення Л.1. Семантика ГП α визначає перехідне відношення $\llbracket \alpha \rrbracket \subseteq S \times S$ індукованих початкових та кінцевих станів [481]:

$$\begin{aligned} \llbracket x := e \rrbracket &= \{(\omega, \nu) : \nu = \omega, \text{ крім того } \nu \llbracket x \rrbracket = \omega \llbracket e \rrbracket\} \\ \llbracket ?Q \rrbracket &= \{(\omega, \omega) : \omega \in \llbracket Q \rrbracket\} \\ \llbracket x' = f(x) \ \& \ Q \rrbracket &= \{(\omega, \nu) : \varphi(0) = \omega, \text{ крім того } x' \text{ та } \varphi(r) = \nu \text{ для } \varphi \text{ – значень} \\ &\varphi : [0, r] \rightarrow S \text{ для будь-якої тривалості } r, \text{ задовільняючи } \varphi \models x' = f(x) \wedge\} \quad (\text{Л.1}) \\ \llbracket \alpha \cup \beta \rrbracket &= \llbracket \alpha \rrbracket \cup \llbracket \beta \rrbracket \\ \llbracket \alpha \circ \beta \rrbracket &= \llbracket \alpha \rrbracket \circ \llbracket \beta \rrbracket = \{(w, \nu) : (w, \mu) \in \llbracket \alpha \rrbracket, (\mu, \nu) \in \llbracket \beta \rrbracket\} \\ \llbracket \alpha^* \rrbracket &= \bigcup_{n \in \mathbb{N}} \llbracket \alpha^n \rrbracket \text{ з } \alpha^{n+1} \equiv \alpha^n; \alpha \text{ та } \alpha^0 \equiv ? \text{ істинне} \end{aligned}$$

У формулах (Л.1)

$$\begin{aligned} \varphi \models x' = f(x) \wedge Q, \text{ для усіх часових інтервалів } 0 \leq z \leq r : \varphi(z) \in \llbracket x' = f(x) \wedge Q \rrbracket \text{ з} \\ \varphi(z)(x') \stackrel{\text{def}}{=} \frac{d\varphi(t)(x)}{dt}(z) \text{ та } \varphi(z) = \varphi(0) \text{ крім } x, x'. \end{aligned}$$

Тобто відношення $\varphi \models x' = f(x) \wedge Q$ має місце, коли φ є розв'язком диференціального рівняння $x' = f(x)$, що враховує обмеження в еволюційній області Q у будь-який момент часу.

Семантика $\llbracket \alpha \cup \beta \rrbracket$ недетермінованого вибору $\alpha \cup \beta$ – це об'єднання $\llbracket \alpha \rrbracket \cup \llbracket \beta \rrbracket$ індивідуальної семантики. Семантика $\llbracket \alpha; \beta \rrbracket$ послідовного поєднання $\alpha; \beta$ є відношення $\llbracket \alpha \rrbracket \circ \llbracket \beta \rrbracket$. Семантика $\llbracket \alpha \rrbracket^*$ недетермінованого повторення є рефлексивним перехідним закриттям $\llbracket \alpha \rrbracket^*$ семантики $\llbracket \alpha \rrbracket^*$ з α або рівнозначної семантики всіх n кратних ітерацій α^n з α . Завданням семантики $x := e$ є змінювати значення змінної x у новому стані ν до реального значення $\omega \llbracket e \rrbracket$.

Семантика $\llbracket ?Q \rrbracket$ тесту $?Q$ не змінювати стан, однак така зміна можлива лише у станах, в яких Q є істинним.

Визначення Л.2. Семантика формул гібридних програм та формул диференціальної динамічної логіки визначається індуктивно для кожної dL формула P , як сукупність станів, представлена у вигляді $\llbracket P \rrbracket \subseteq S$, в яких P є істинним [481]:

$$\begin{aligned}
[[e = \tilde{e}]] &= \{\omega : \omega[[e]] = \omega[[\tilde{e}]]\} \\
[[e \geq \tilde{e}]] &= \{\omega : \omega[[e]] \geq \omega[[\tilde{e}]]\} \\
[[\neg P]] &= [[P]]^c = S \setminus [[P]] \\
[[P \wedge Q]] &= [[P]] \cap [[Q]] \\
[[P \vee Q]] &= [[P]] \cup [[Q]] \\
[[P \rightarrow Q]] &= [[P]]^c \cup [[Q]] \\
[[\exists_x P]] &= \{\omega : v \in [[P]] \text{ для деякого стану } v, \text{ який узгоджується з } \omega, \text{ крім } x\} \\
[[\forall_x P]] &= \{\omega : v \in [[P]] \text{ для всіх станів } v, \text{ які узгоджуються з } \omega, \text{ крім } x\} \\
[[\langle \alpha \rangle P]] &= \{\omega : v \in [[P]] \text{ для деякого стану } v, \text{ таких, що } (\omega, v) \in \|\alpha\|\} \\
[[[\alpha]P]] &= \{\omega : v \in [[P]] \text{ для всіх станів } v, \text{ таких, що } (\omega, v) \in \|\alpha\|\}
\end{aligned}
\tag{Л.2}$$

Формула dL (Л.2) для P є дійсною, записаною у вигляді $\models P$, якщо вона є істинною в усіх станах, тобто $[[P]] = S$.

Формула $[\alpha]P$ є істинною у будь-якому стані ω , коли всі стани v мають місце після запуску ГП α та задовольняють P . Формула $\langle \alpha \rangle P$ вірна в будь-якому стані ω , з якого виникає стан v , доступний після запуску ГП α та задовольняє P .

Дійсні формули є найважливішими, оскільки можна вважати, що вони є істинними незалежно від того, в якому стані зараз знаходиться система.

Наприклад, імплікація $P \rightarrow Q$ є дійсною, якщо $[[P]] \subseteq [[Q]]$ множина всіх станів, у яких істинна P є підмножиною множини всіх станів, у яких Q є істинним.

Л.2. Приклад застосування гібридної програми

В якості простої гібридної системи розглядається підстрибуюча куляка на висоті x зі швидкістю v , яка піднімається вгору і вниз протягом певного часу t . При цьому діє сила тяжіння $x' = v$, $v' = -g$, де $g > 0$ – константа для сили тяжіння (рис. Л.1).

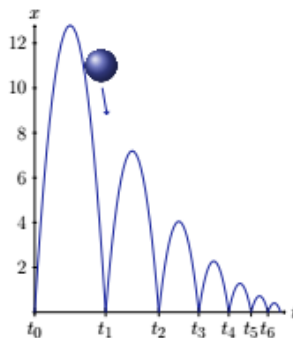


Рис. Л.1. Траєкторія стрибачої кулі, яка характеризує зміну її висоти з часом

Гібридна програма, яка описує траєкторію стрибаючої кулі, яка характеризує зміну її висоти з часом, буде мати вигляд

$$(\{x' = v, v' = -g \ \& \ x \geq 0\}; (?x = 0; v := -cv \cup ?x \neq 0))^* \quad (Л.3)$$

Куля, що підстрибує, залишається над поверхнею землі, тому диференціальне рівняння обмежене, щоб $x' = v, v' = -g \ \& \ x \geq 0$. Тобто, куля, що підстрибує, може продовжувати падати під дією сили тяжіння протягом будь-якого часу, але ніколи не може провалитися крізь землю. Після того, як підстрибуюча кулька припиняє рух, права частина ГП перевіряє чи кулька знаходиться в повітрі у вигляді тесту $?x \neq 0$. Ліва частина ГП перевіряє, чи куля лежить на землі, при цьому перевіряється тест $?x = 0$, а потім відбувається інвертування швидкості за допомогою дискретного призначення ($v := -cv$) за умови коефіцієнта демпфування $0 \leq c \leq 1$.

Дискретний контролер у правій частині ГП можна записати у вигляді $f(x=0)v := -cv$. Швидкість кульки змінює напрям з від'ємного на додатній, коли кулька летить вгору $x' = v, v' = -g \ \& \ x \geq 0$. Оператор повторення (*) в кінці ГП, вказує на те, що процес підстрибування кульки можна повторювати будь-яку довільну кількість разів.

Слід зазначити, що всі варіанти виборів у всіх операторів ГП вирішуються недетерміновано. Диференціальне рівняння можна зупинити в будь-який час (просто не може порушити обмеження в області константи $x \geq 0$).

У випадку зупинки кульки над землею ($x > 0$) наступний дискретний контролер не має ефективного застосування і єдиний шлях вперед полягає в тому, щоб недетерміновано зупинити або повторювати цикл. У кінцевому випадку ($x = 0$).

Недетермінований підхід має більш детерміновану поведінку, яку завжди можна визначити, підбираючи правильні тести на виконання недетермінованої програми. Найважливішим для КФС є не лише використання диференціальних рівнянь, а також недетермінованість та реальні величини.

Продовжуючи ГП (Л.3), формула dL , що виражає безпечно підстрибування кулі, має наступний вигляд:

$$0 \leq x \wedge x = H \rightarrow \left[(\{x' = v, v' = -g \ \& \ x \geq 0\}; (?x = 0; v := -cv \cup ?x \neq 0))^* \right] \quad (Л.4)$$

$$(0 \leq x \wedge x \leq H)$$

Формула (Л.4) виражає, що якщо куля, що підстрибує, починає рух з початкової висоти H над землею, тоді вона завжди залишатиметься над землею, але нижче початкової висоти ($0 \leq x \wedge x \leq H$).

ДОДАТОК М

Динамічне логічне моделювання КФБСС на прямокутній та гексагональній решітках

М.1. Динамічне логічне моделювання КФБСС на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням

У роботах [96, 542] розроблено метод динамічного логічного моделювання КФБСС на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь із запізненням.

У 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

$$k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \Theta_{fl}, \quad (M.1)$$

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

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

Інформацію про кількість біологічних вимірювань значень розраховано на основі вихідного сигналу.

Для моделювання динамічної логіки КФБСС використовується синтаксис, який запропонований А. Платцером для загальної КФС [479]. Для КФС використовується мова програмування гібридних програм (ГП), яка має більше особливостей, ніж диференціальні рівняння. Перший рівень ГП є динамічними програмами, які визначаються граматикою

$$\begin{aligned} a ::= V_{i,j}(n+1) &= V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j}(n-r) - \delta_v V_{i,j}(n-r)\} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\}, \\ F_{i,j}(n+1) &= F_{i,j}(n) \exp\{-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(n-r) - \delta_f F_{i,j}(n)\} \& \Phi_t \end{aligned} \quad (M.2)$$

де Φ_t є еволюційним доменним обмеженням у формі формули логіки першого порядку дійсної арифметики

$$\begin{aligned} \Phi_t \stackrel{def}{=} V^{\min} \leq V_{i,j}(n) \leq V^{\max} \\ \wedge F^{\min} \leq F_{i,j}(n) \leq F^{\max} \wedge i, j = \overline{1, N} \wedge n > 0 \end{aligned} \quad (M.3)$$

Функціонування біопікселя (i, j) визначається двома станами щодо флуоресценції. А саме, s_{fl} є станом флуоресценції та s_{nonfl} є одним із нефлуоресцентних станів. Використання першого порядку семантики логіки та

співвідношення задоволення $s| = L$ для формули першого порядку L реальної арифметики та стану s можна визначити для деяких пікселів $(i, j), i, j \in \overline{1, N}$ стани s_{fl} і s_{nonfl} :

$$\begin{aligned} s_{fl}| &= k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \theta_{fl}, \\ s_{nonfl}| &= k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) < \theta_{fl}. \end{aligned} \quad (M.4)$$

Дискретні зміни відбуваються в комп'ютерних програмах, коли вони набувають 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 ($s_{fl,i,j} := 1$). Це веде до дискретної, стрибкоподібної зміни, оскільки значення $s_{fl,i,j}$ не змінюється плавно, а стрімко, коли раптово змінюється від 1 до $s_{fl,i,j}$, що викликає дискретний стрибок значень $s_{fl,i,j}$.

Таким чином отримуємо дискретну модель змін $s_{fl,i,j} := 1$, крім неперервної моделі змін (M.4). Використовуючи цю особливість, можна моделювати будь-який піксель, який є дискретним або неперервним.

M.2. Динамічне логічне моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням

У роботі [542] розроблено метод динамічного логічного моделювання КФБСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

Для математичного моделювання динамічної логіки КФБСС використано такі припущення.

У 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

$$k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n) \geq \Theta_{fl}, \quad (M.5)$$

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

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

Для математичного моделювання динамічної логіки КФБСС використовується синтаксис, який запропонований А. Платцером для загальної

КФС [479] у вигляді мови програмування ГП. У випадку КФБСС перший рівень ГП є динамічною програмою, яка визначається наступною граматикою

$$\begin{aligned} a &::= \frac{dV_{i,j,k}(t)}{dt} = (\beta - \gamma F_{i,j,k}(t - \tau) \\ &- \delta_v V_{i,j,k}(t - \tau)) V_{i,j,k}(t) + \hat{S}\{V_{i,j,k}\}, \\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j,k}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j,k}(t)) F_{i,j,k}(t) \& \Phi_t \end{aligned} \quad (M.6)$$

У формулі (4.14) Φ_t є еволюційним доменним обмеженням у вигляді формули логіки першого порядку

$$\begin{aligned} \Phi_t &\stackrel{\text{def}}{=} V^{\min} \leq V_{i,j,k}(n) \leq V^{\max} \\ &\wedge F^{\min} \leq F_{i,j,k}(n) \leq F^{\max} \wedge i, j, k = \overline{-N, N} \wedge t > 0, \\ &i + j + k = 0 \end{aligned} \quad (M.7)$$

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

Інтенсивність флуоресценції пропорційна кількості контактів між антигенами та антитілами, тобто $k_{fl} V_{i,j,k}(t) F_{i,j,k}(t)$. Припускається, що піксель (i, j, k) знаходиться у стані флуоресценції, якщо

$$k_{fl} V_{i,j,k}(t) F_{i,j,k}(t) \geq \Theta_{fl}, \quad (M.8)$$

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

Використавши в синтаксисі логіки першого порядку співвідношення задоволення $s \mid = L$ для формули логіки першого порядку L та стану s , можна визначити для конкретних пікселів (i, j, k) ; $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ стани s_{fl} і s_{nonfl} :

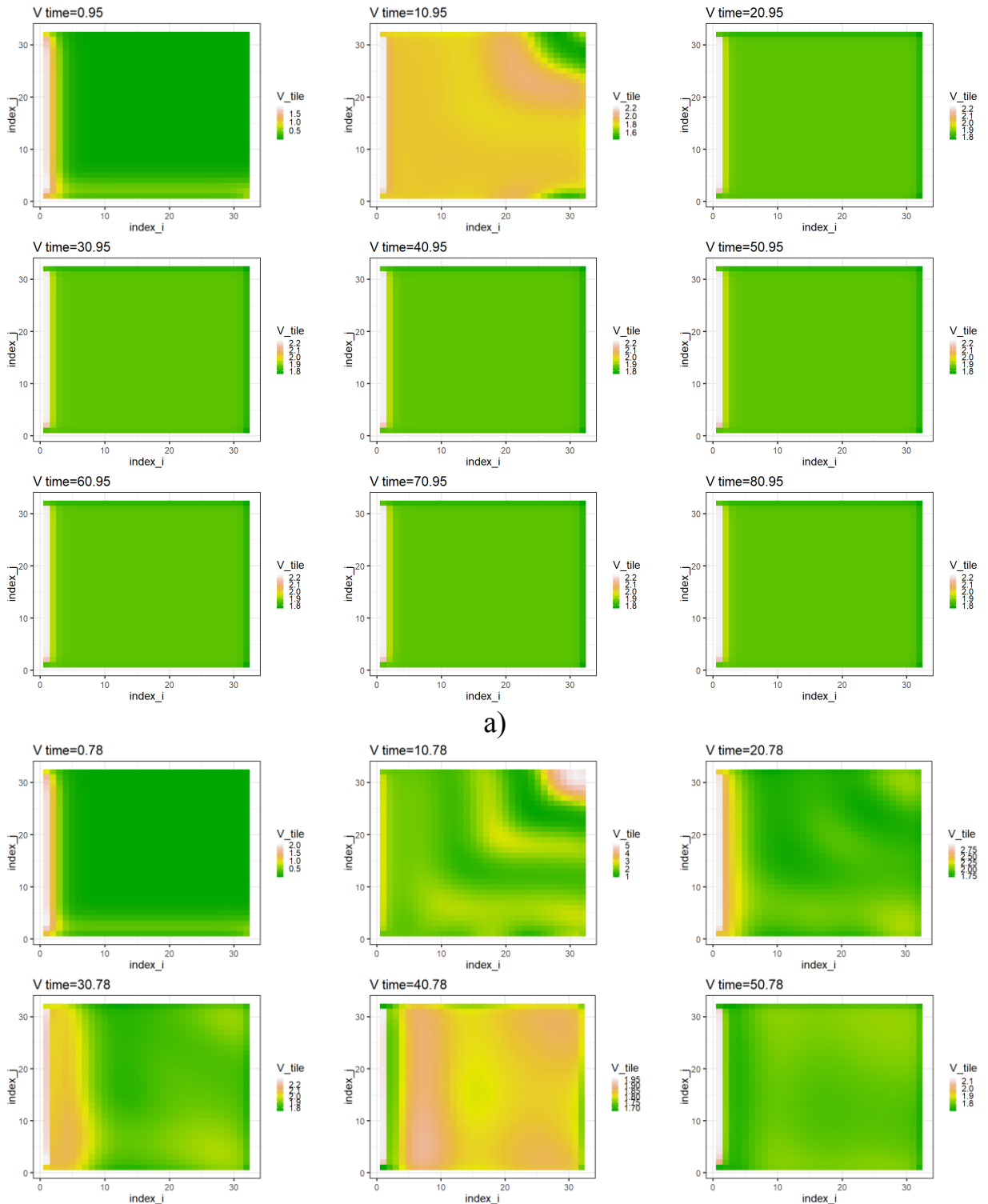
$$\begin{aligned} s_{fl} \mid &= k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n) \geq \Theta_{fl}, \\ s_{nonfl} \mid &= k_{fl} V_{i,j,k}(n) F_{i,j,k}(n) < \Theta_{fl}. \end{aligned} \quad (M.9)$$

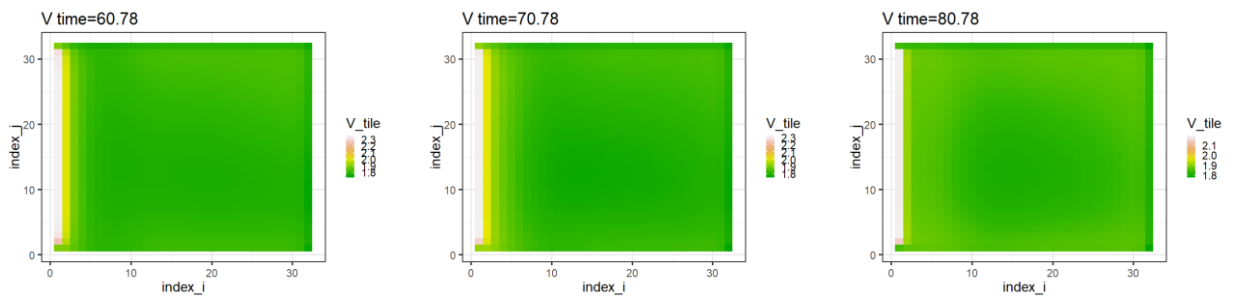
Дискретні зміни відбуваються в комп'ютерних програмах, коли вони набувають нові значення для змінних. Така ситуація відбувається у випадку виникнення явища флуоресценції в пікселі (i, j, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$. У стані флуоресценції змінній $s_{fl,i,j,k}$ присвоюється значення 1. Це призводить до дискретної, стрибкоподібної зміни, оскільки значення $s_{fl,i,j,k}$ змінюється миттєво.

ДОДАТОК Н

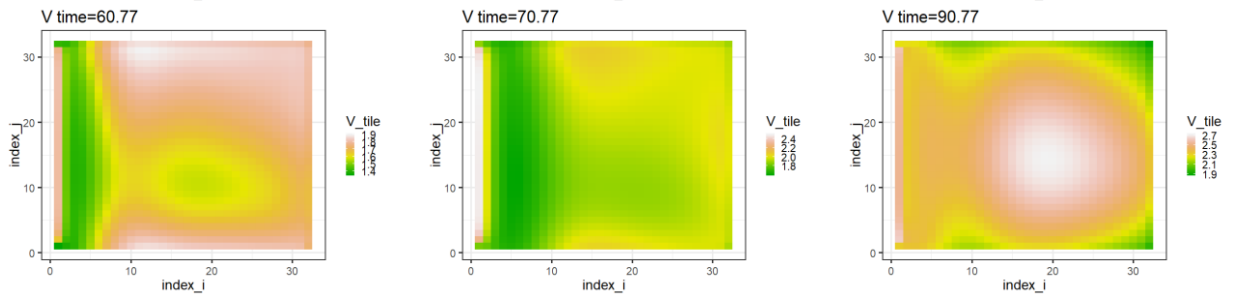
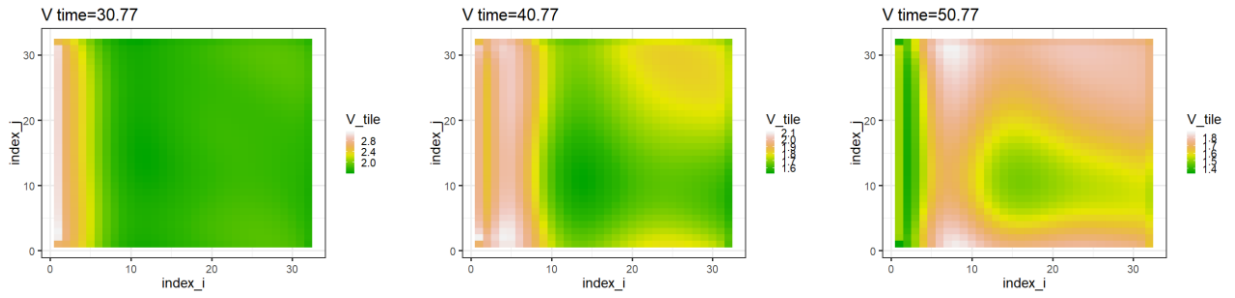
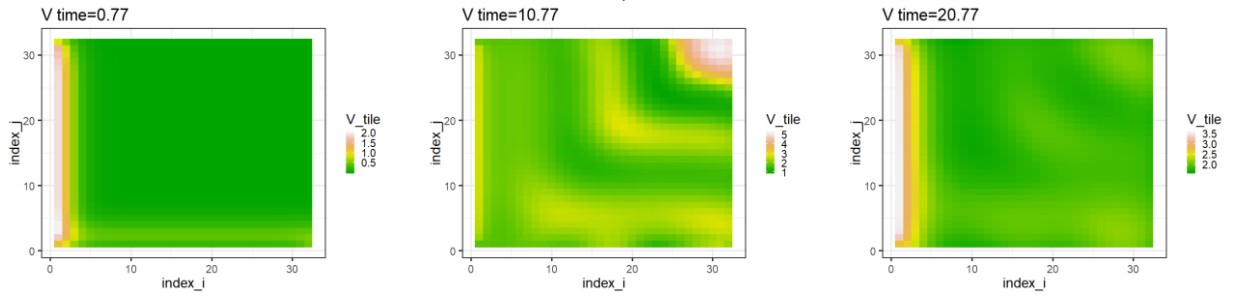
Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

На рисунках Н.1 та Н.2 наведено перший етап комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС, у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи.

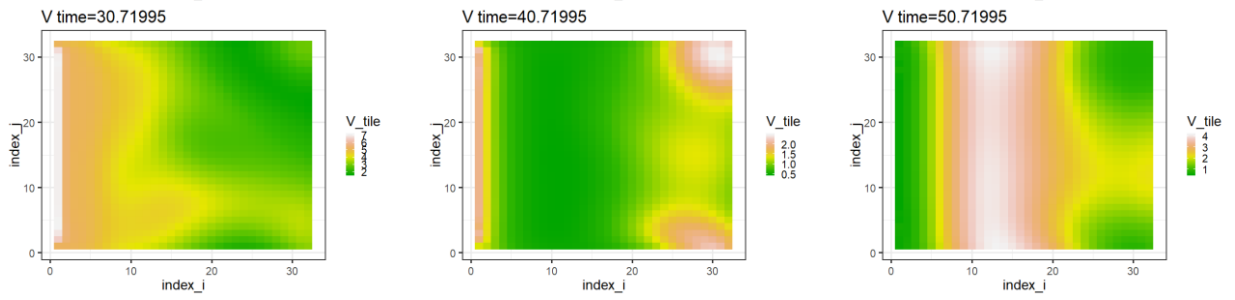
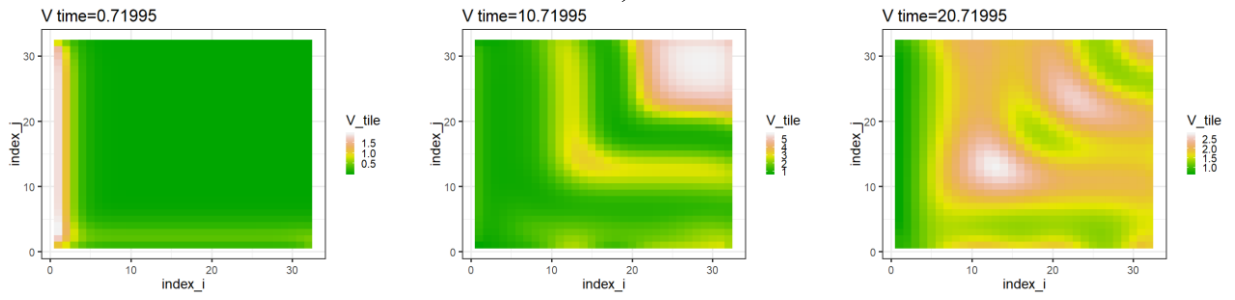




б)



В)



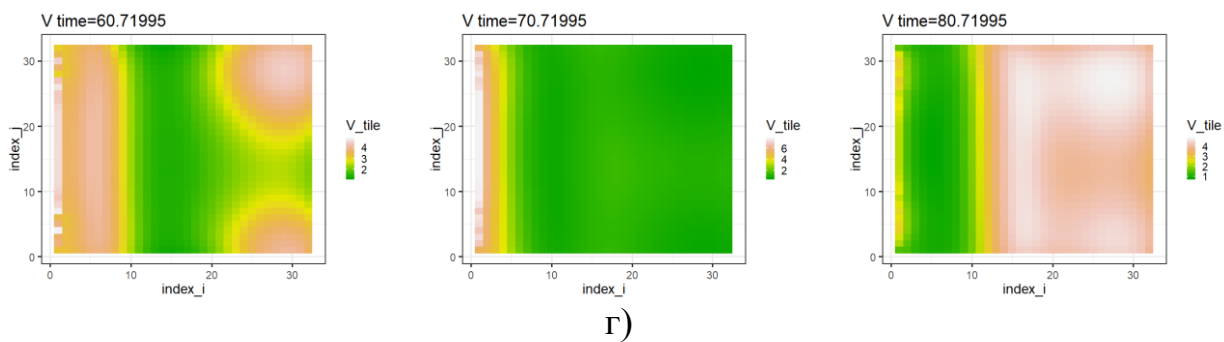
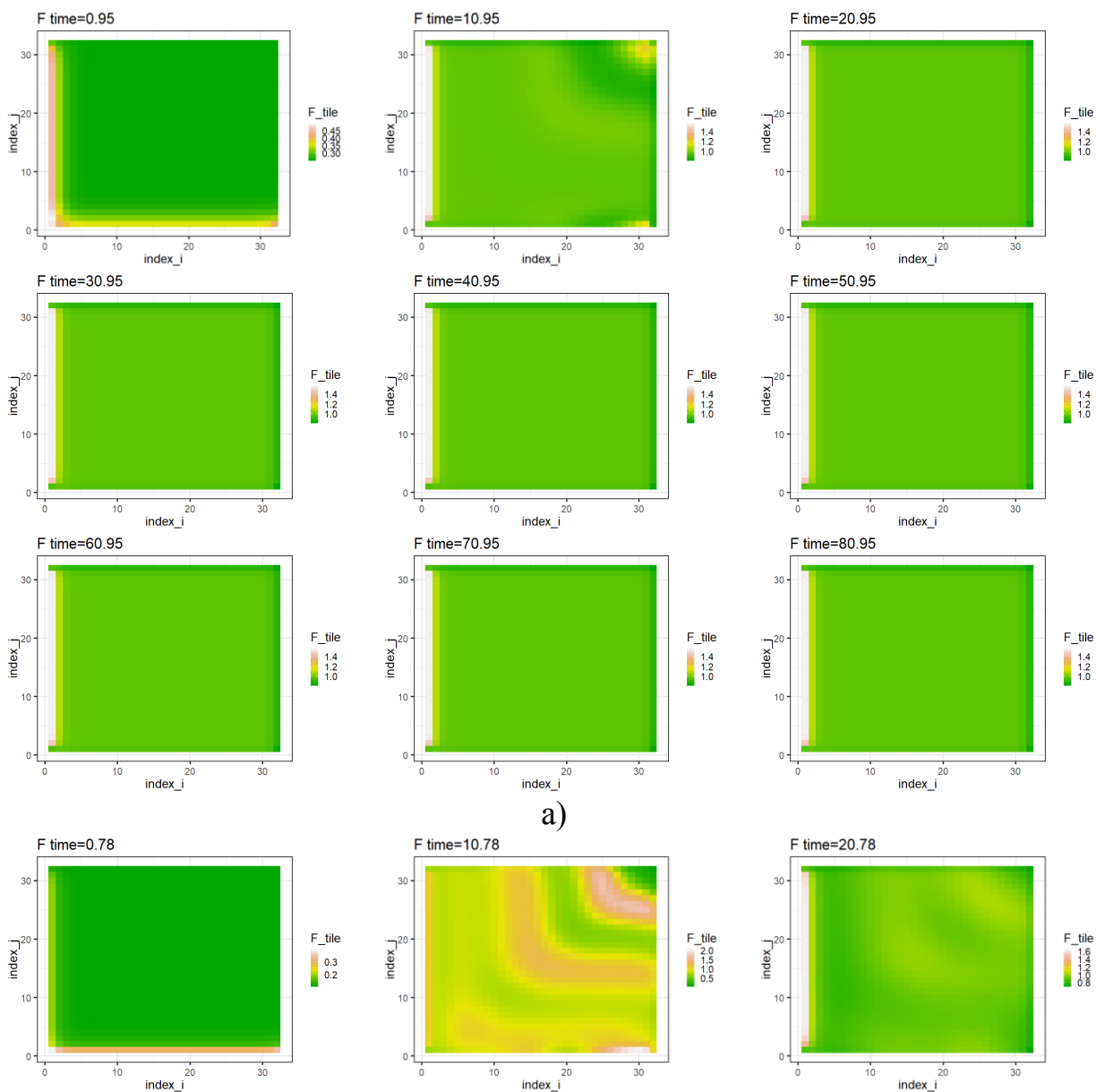
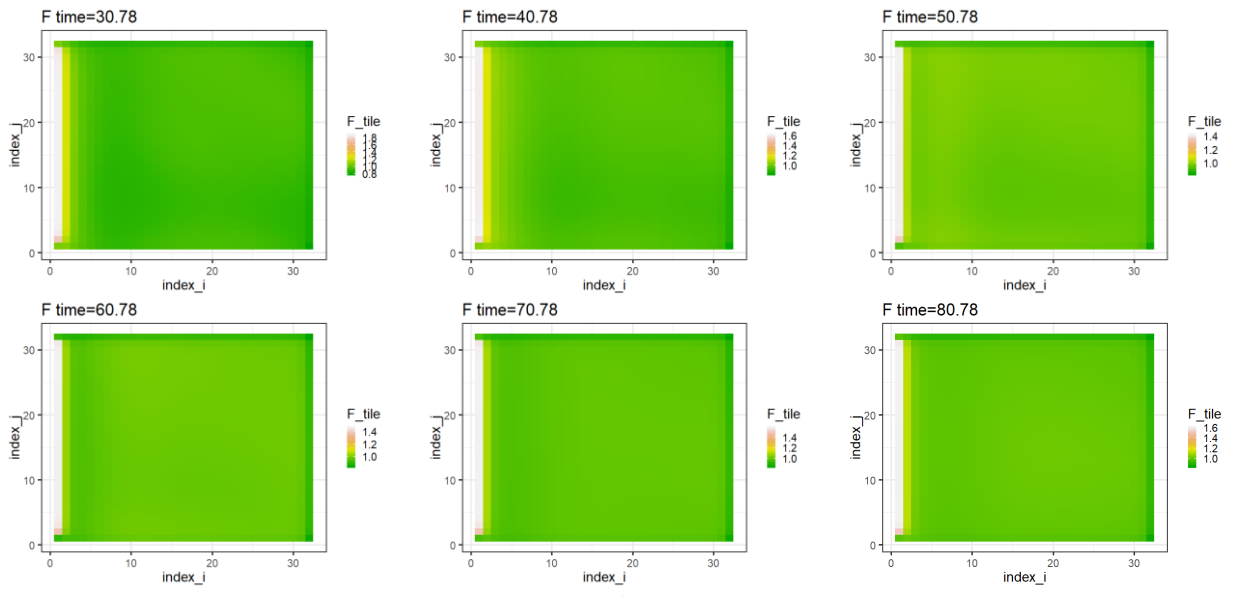
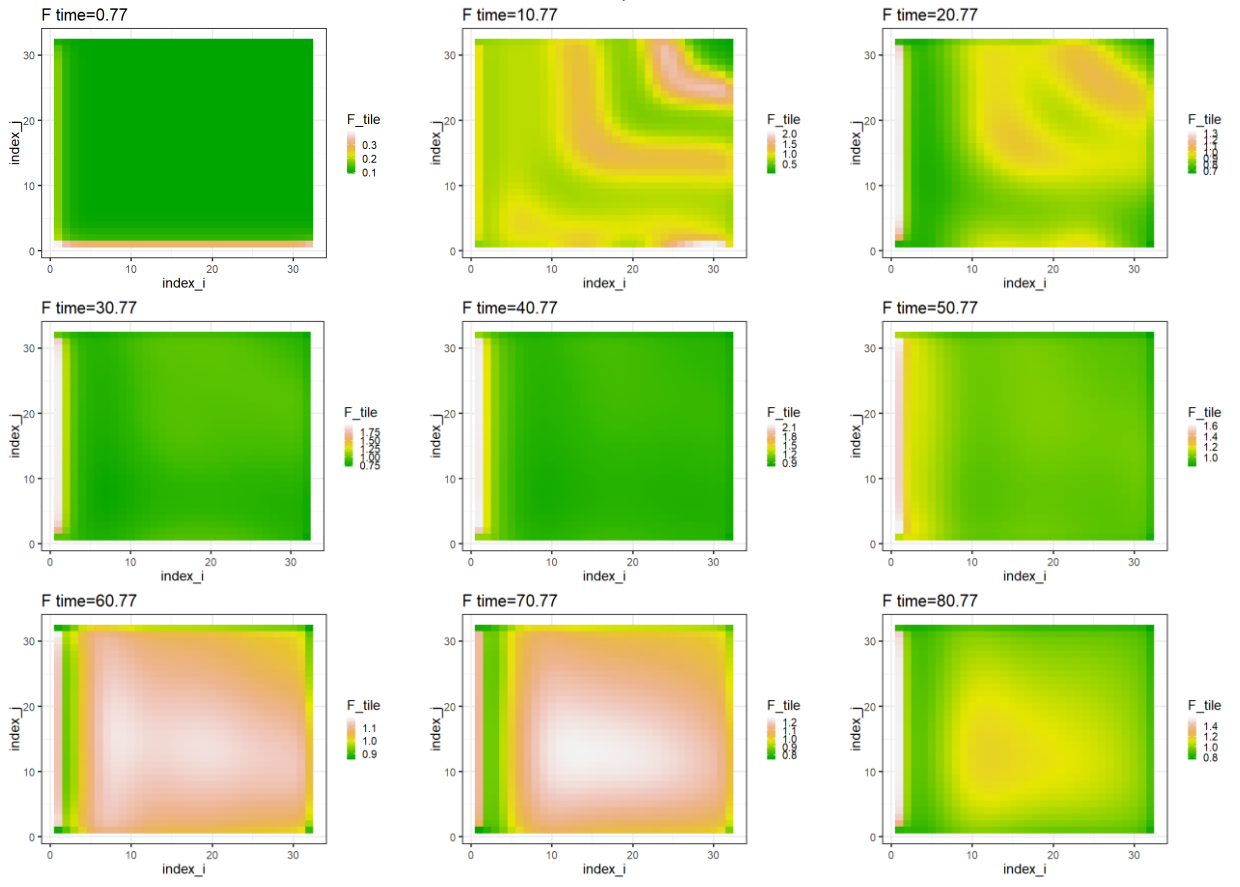


Рис. Н.1. Решітчасті зображення антигенів в пікселях КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

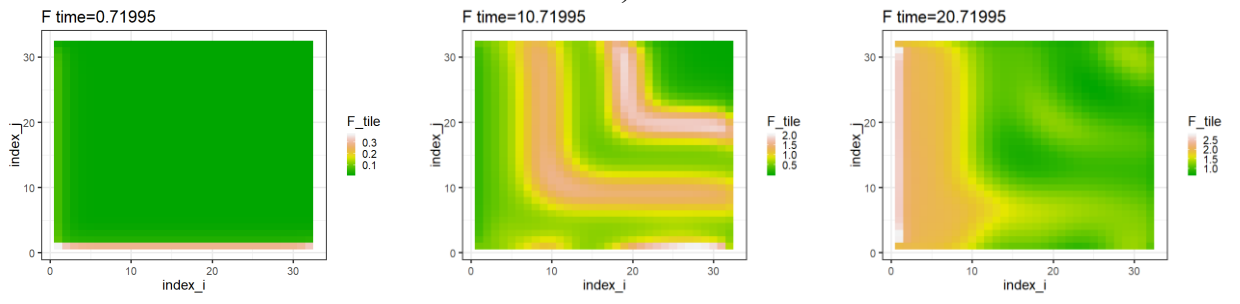


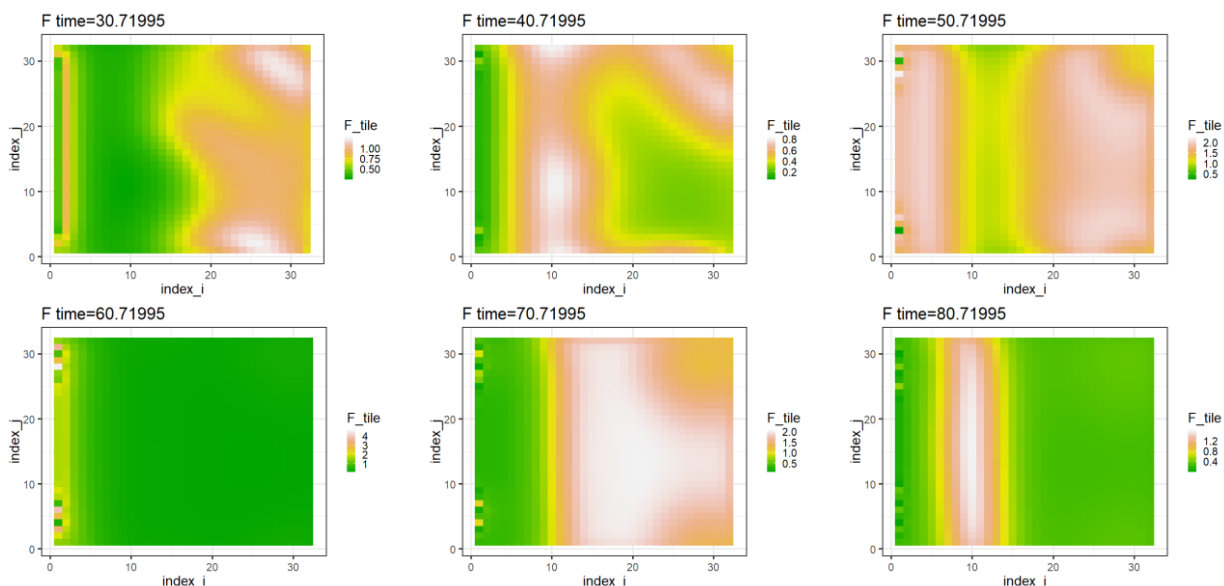


б)



В)

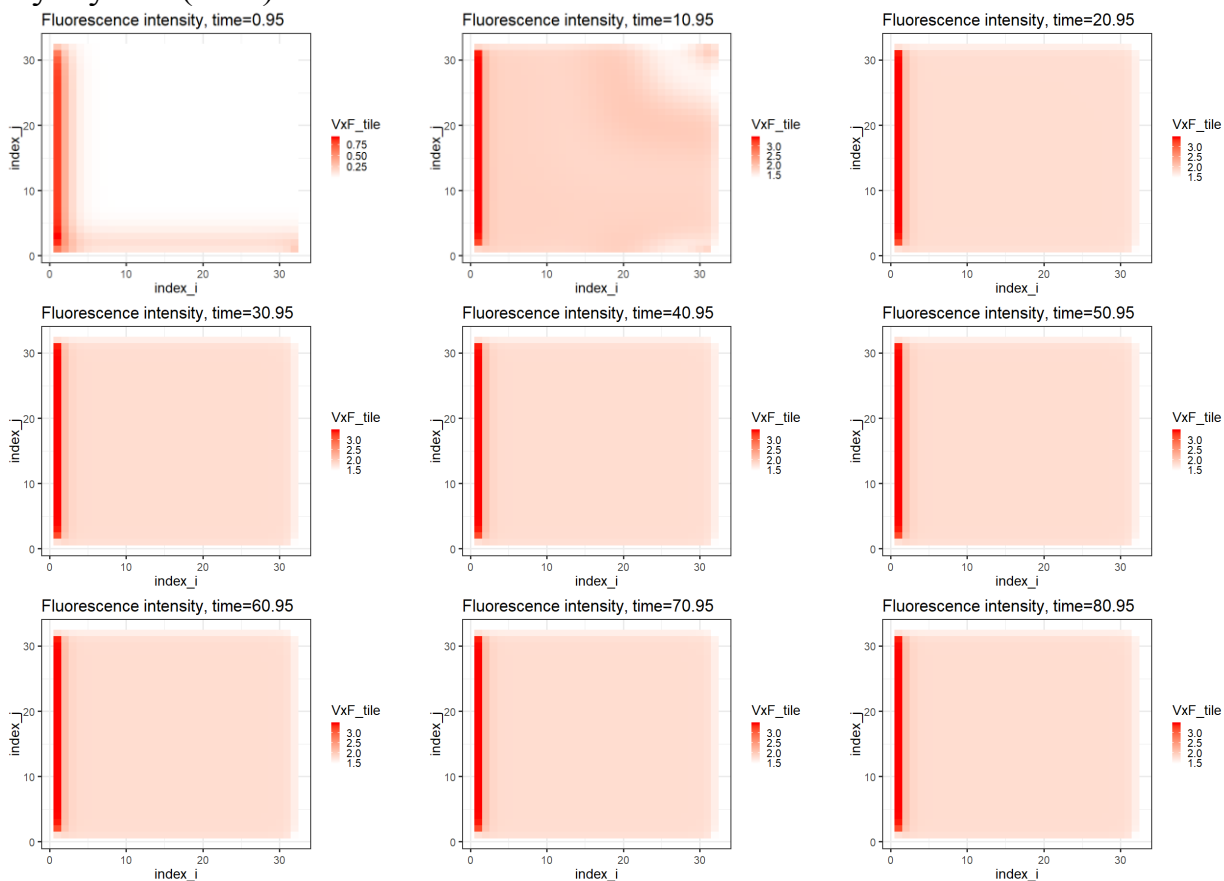




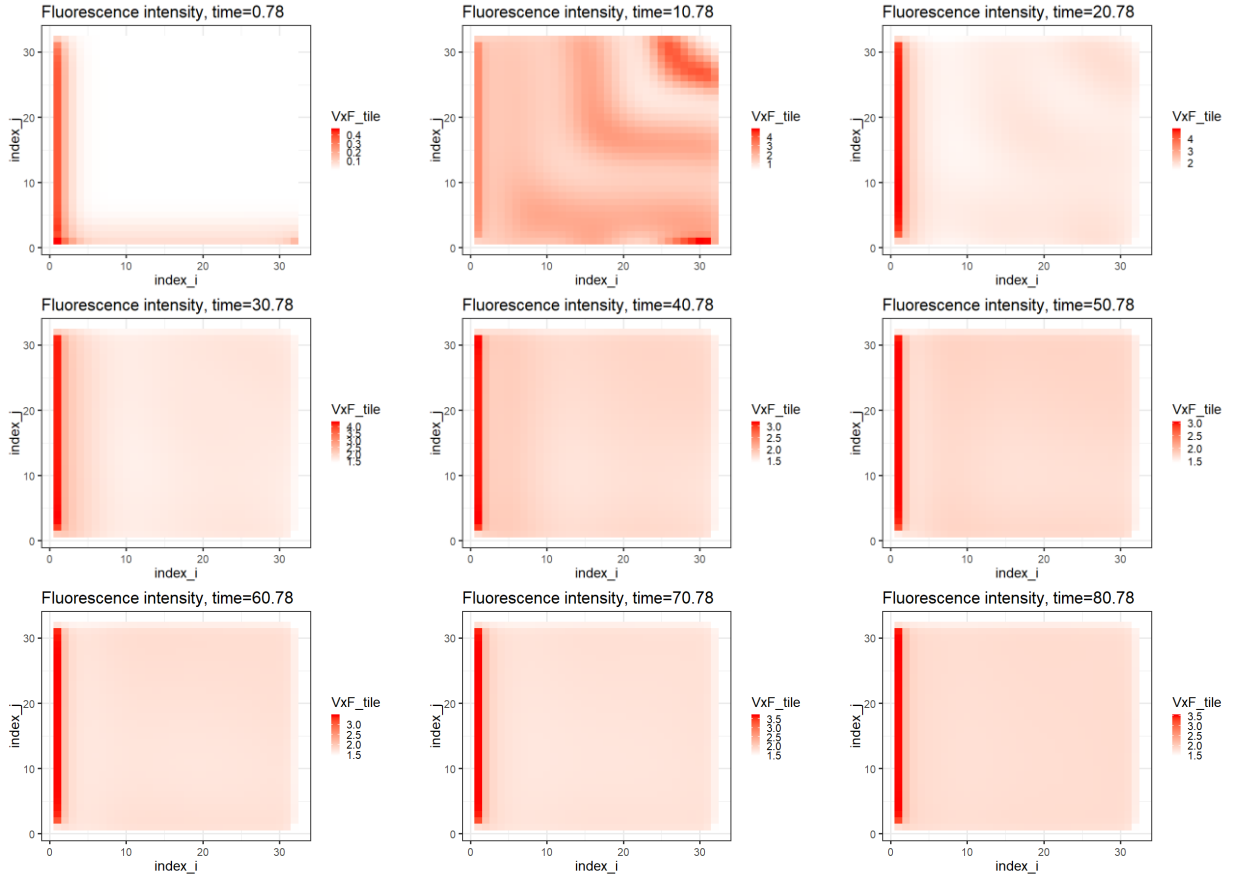
Г)

Рис. Н.2. Решітчасті зображення антитіл в пікселях КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

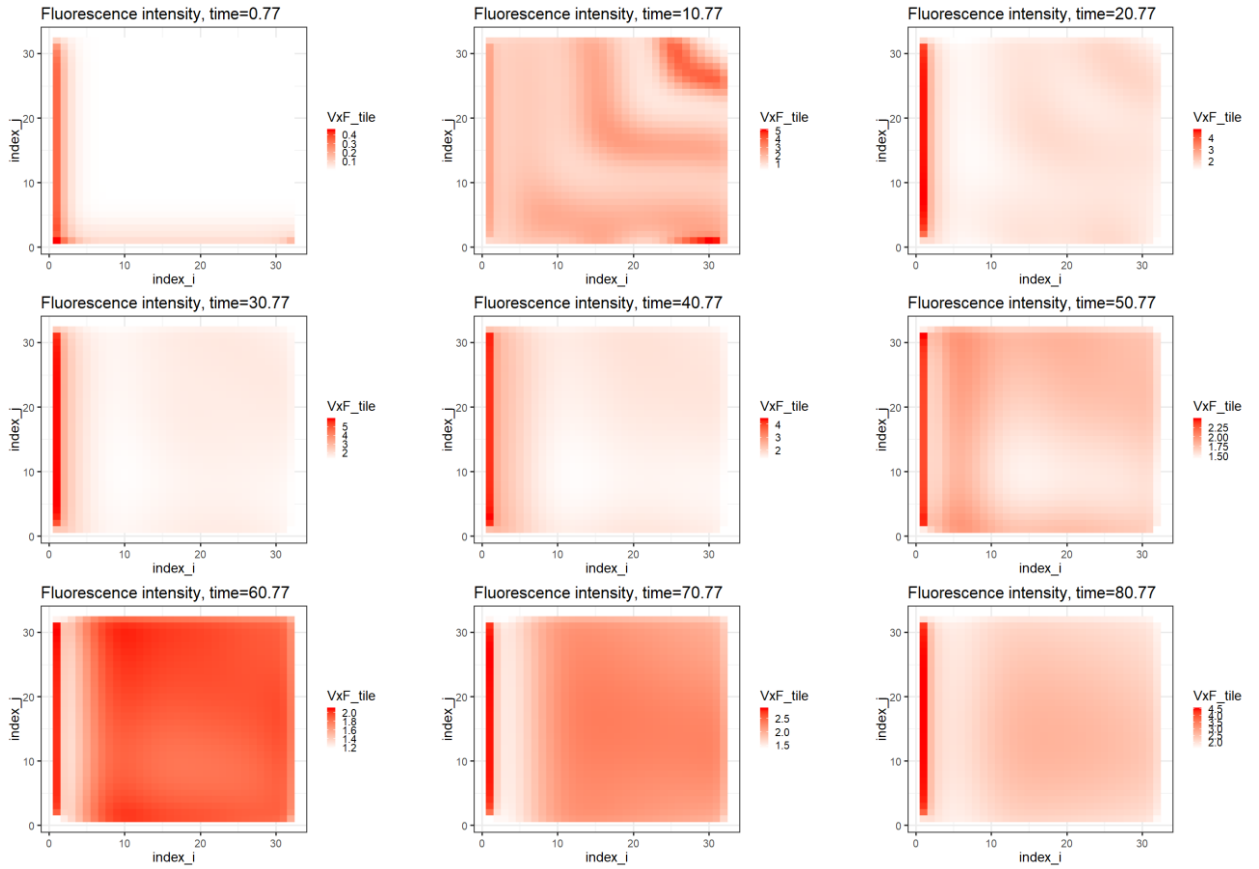
На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС було використано решітчасті графіки. Спершу побудовано відповідні графіки, на яких для кожного пікселя представлено ймовірність контакту антигенів з антитілами, як $V_{i,j} \times F_{i,j}$ при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.287$, представлені на рисунку Н.3 (а – г).



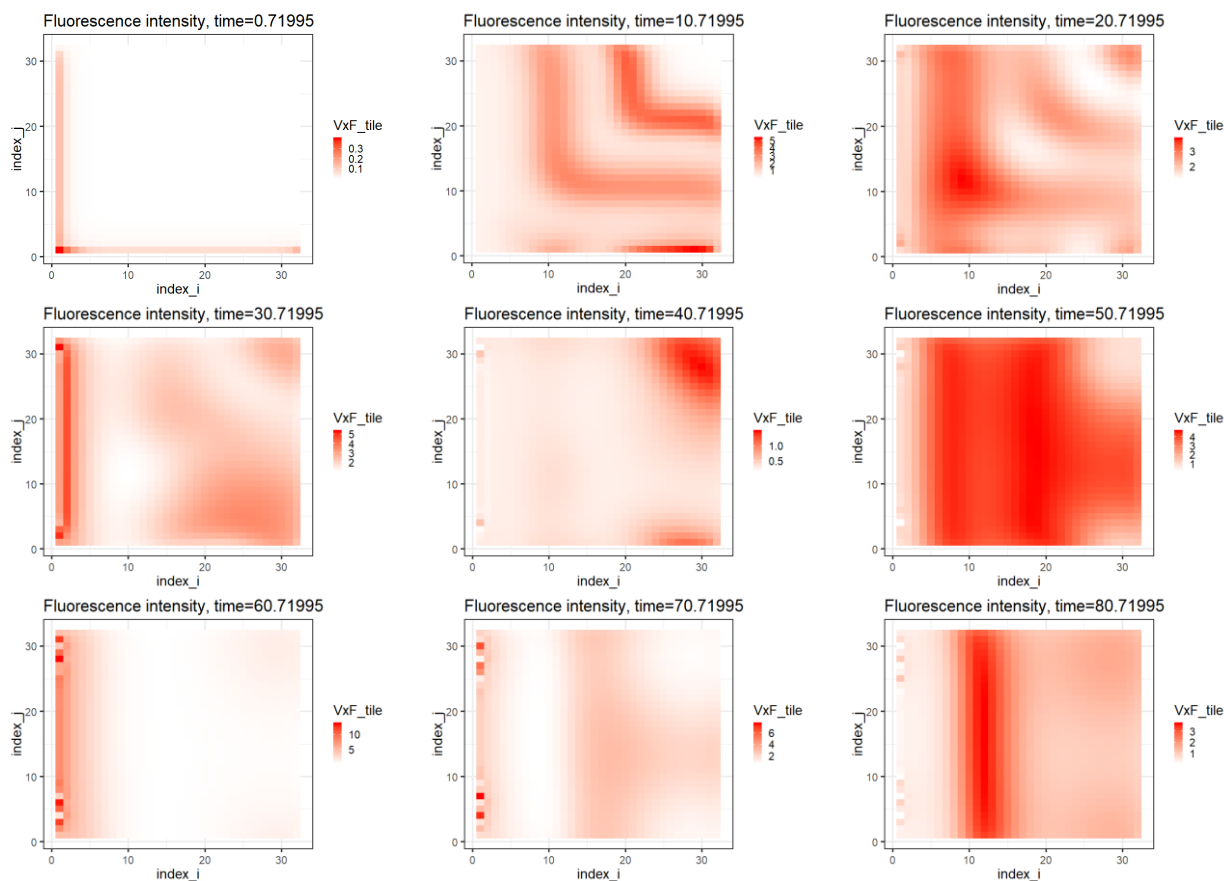
a)



b)



B)

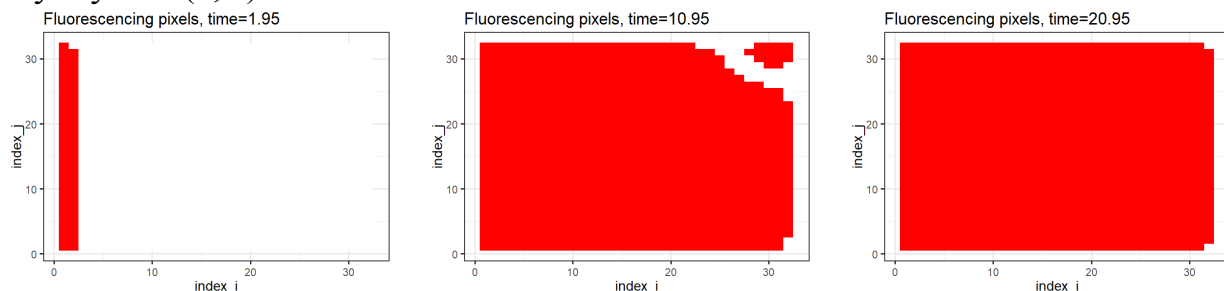


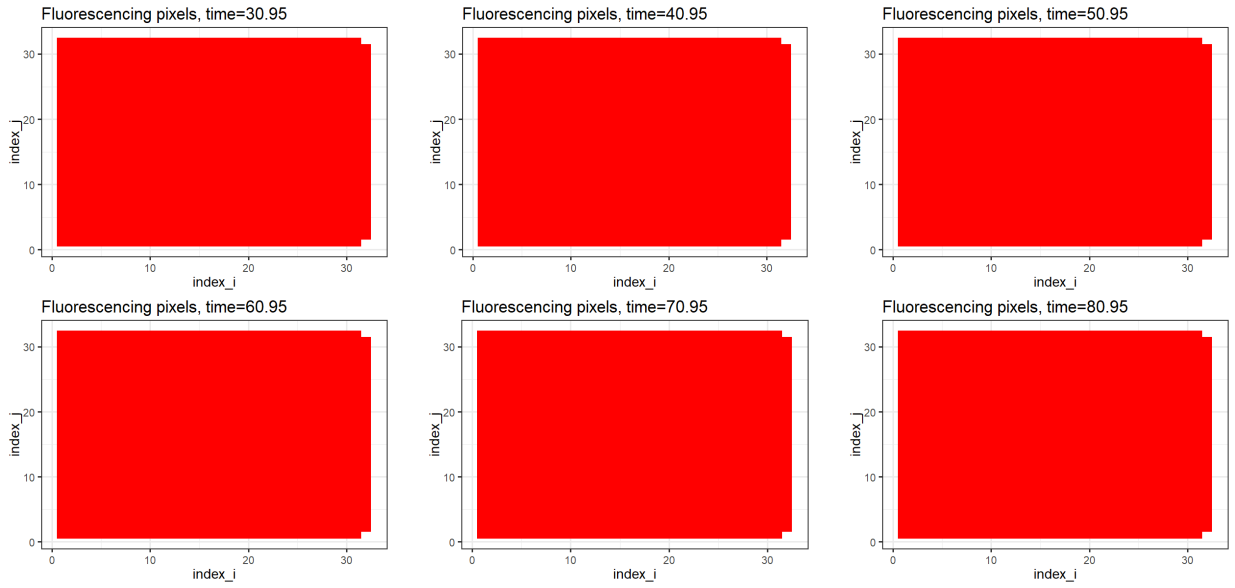
Г)

Рис. Н.3. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

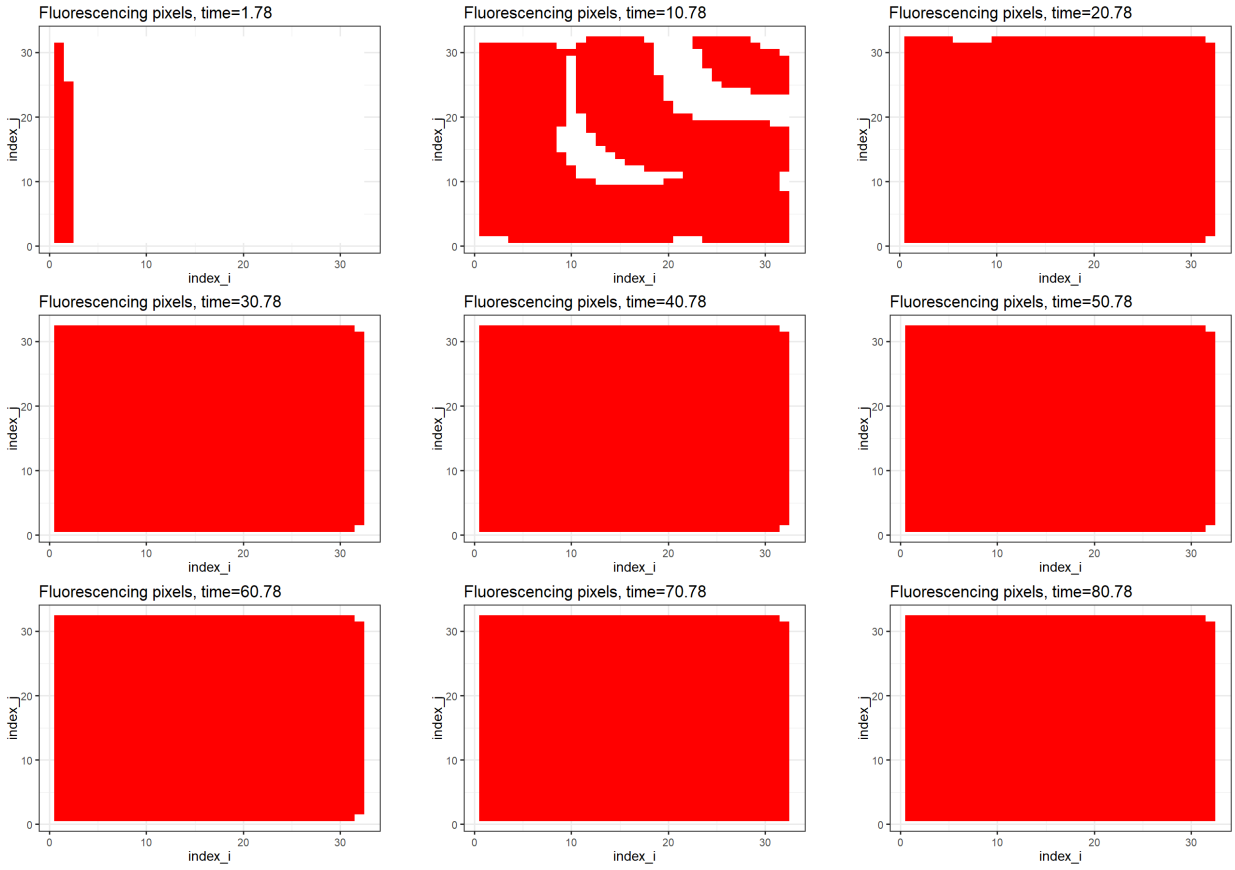
На третьому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів, які наведені на рисунку Н.4 (а – г).

На рисунку Н.4 (а) наведено результат чисельного моделювання КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.22$ спостерігається менш виражена (рис. Н.4 (б)), а при $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ більш виражена біжуча хвиля флуоресценціюючих пікселів, яка представлена на рисунку Н.4 (в, г).

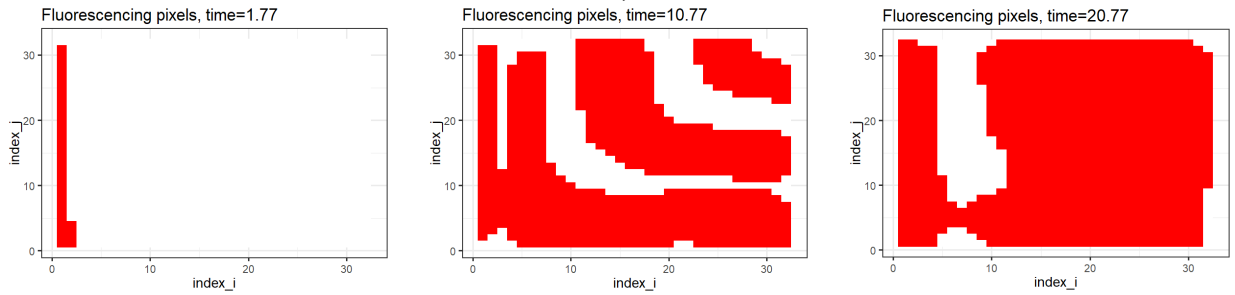




a)



b)



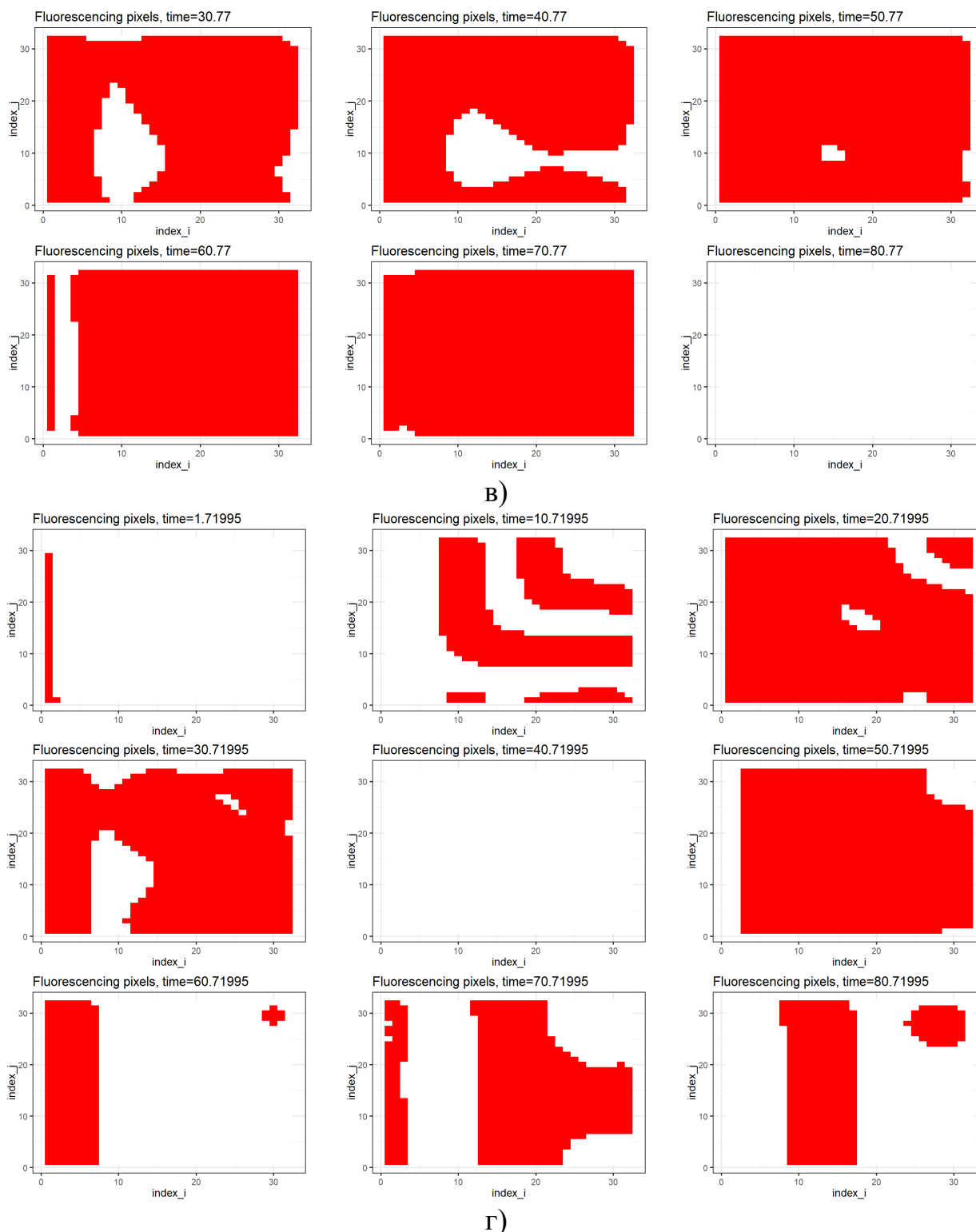


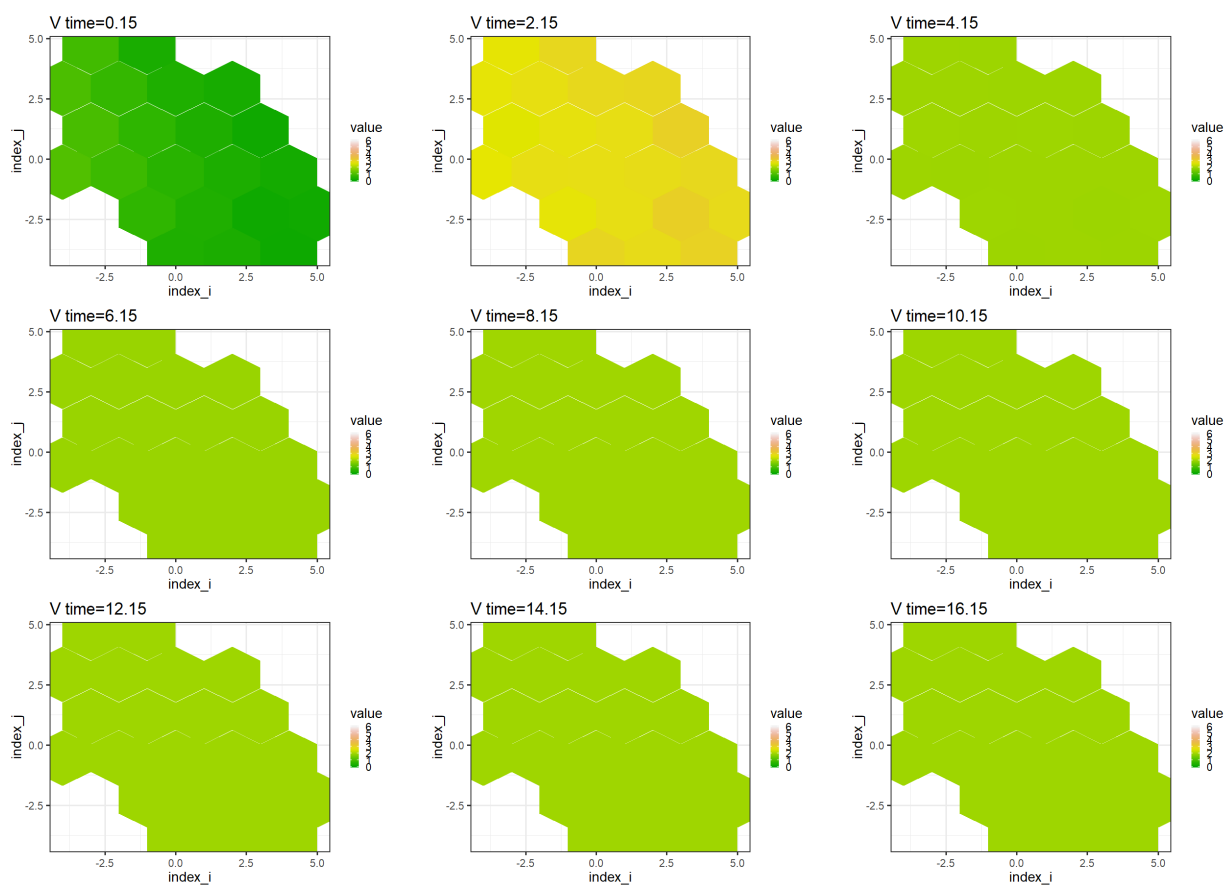
Рис. Н.4. Зображення флуоресценції системи в пікселях КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г)

На рисунку Н.4 (в) наведено результат чисельного моделювання КФБСС на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau = 0.23$, який відповідає наближенню до граничного циклу (спостерігається біжуча хвиля флуоресцюючих пікселів). У випадку $\tau = 0.2865$ спостерігається хаотична поведінка.

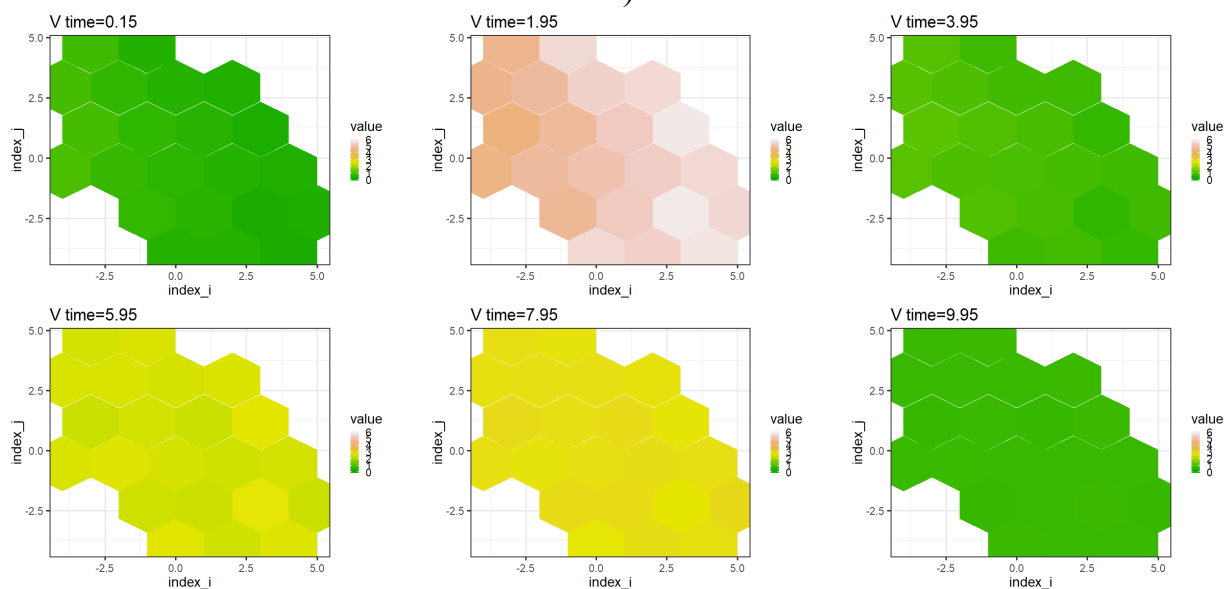
ДОДАТОК П

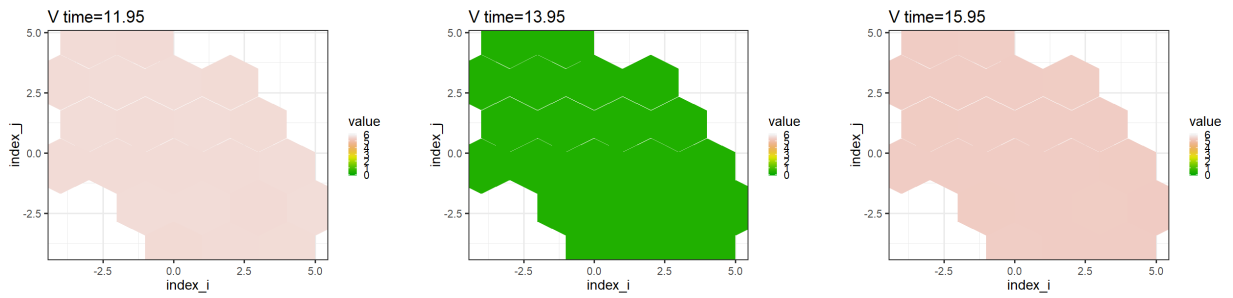
Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням

На рисунках П.1 та П.2 представлений перший етап комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС, у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи.

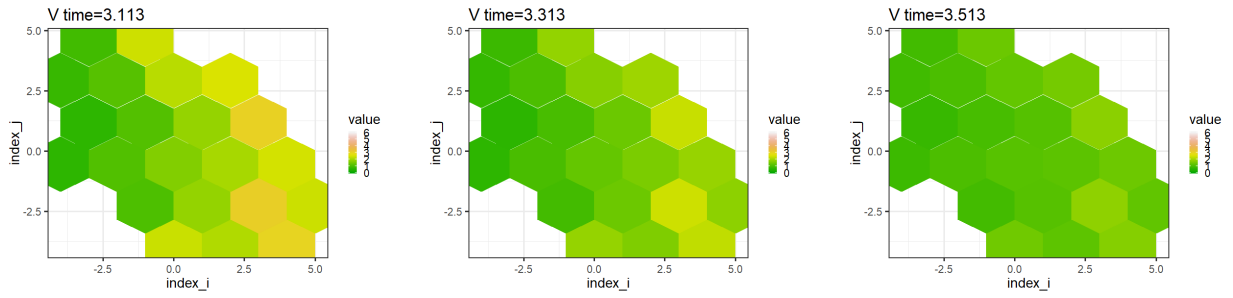
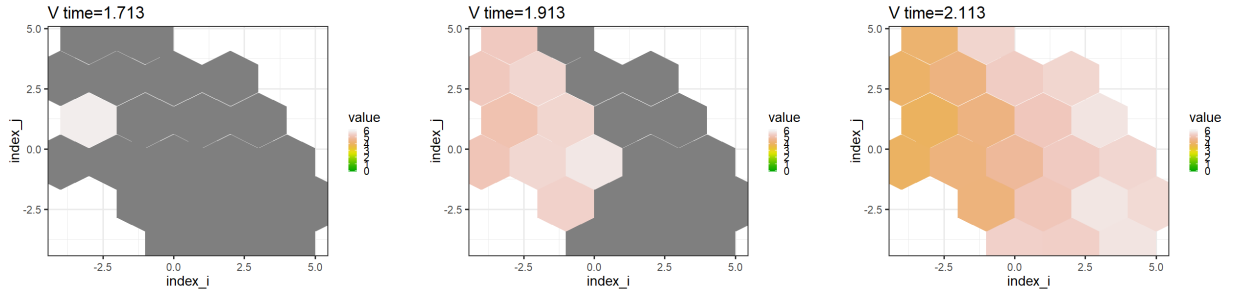
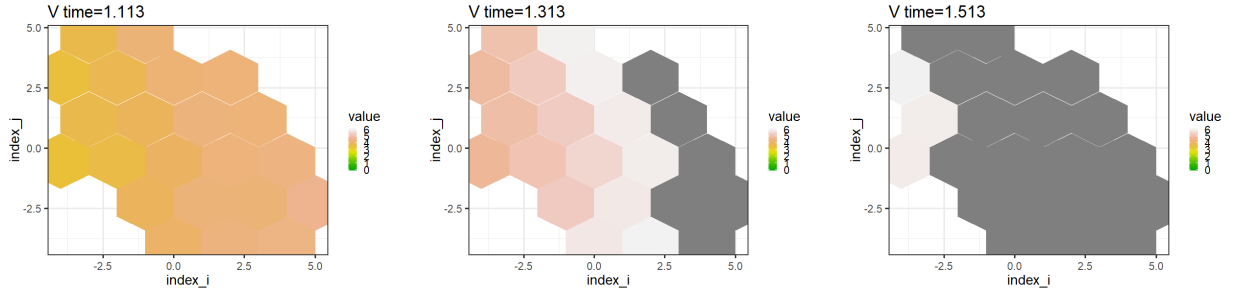


a)



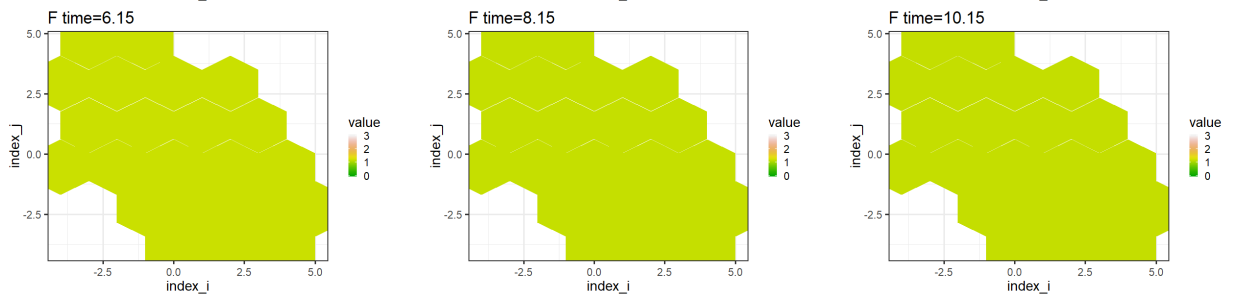
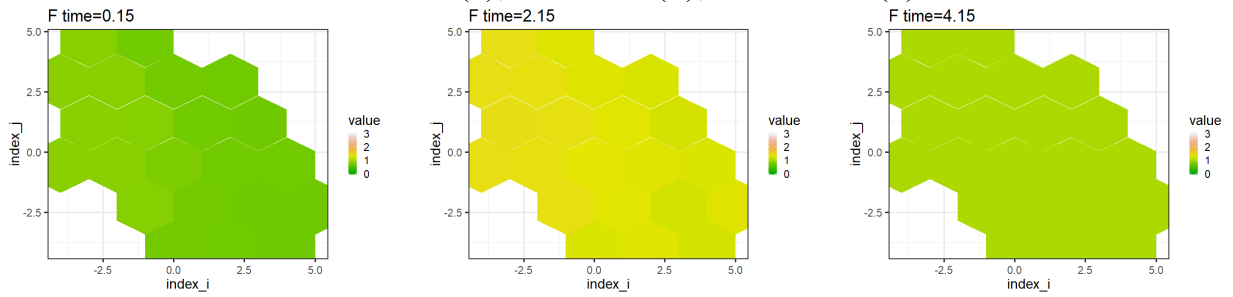


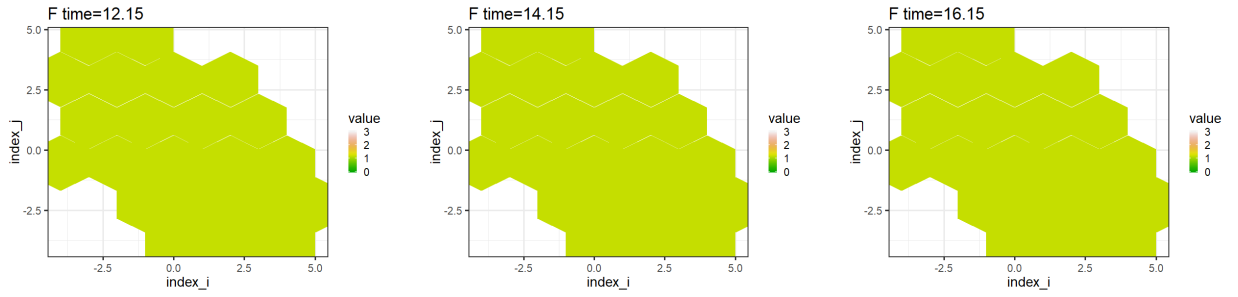
б)



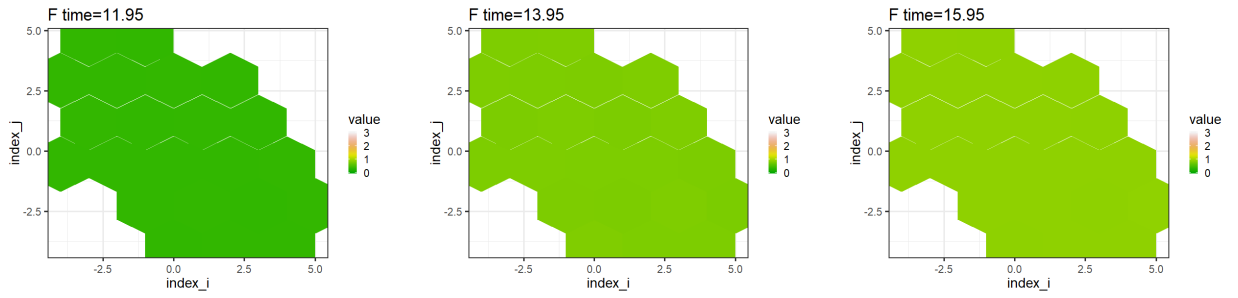
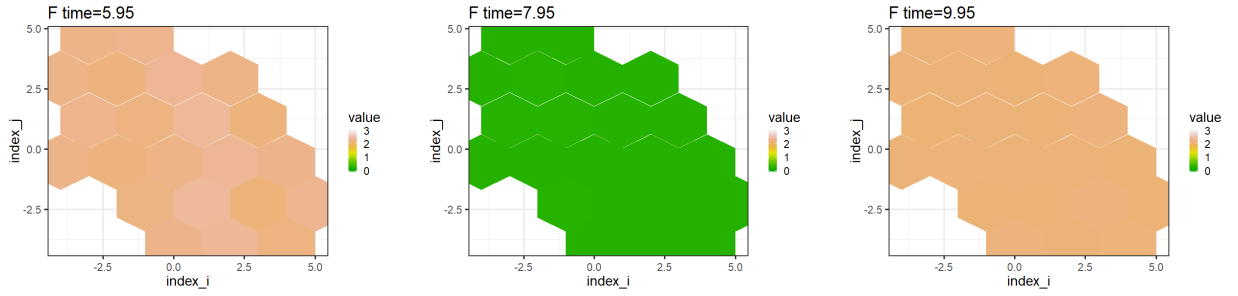
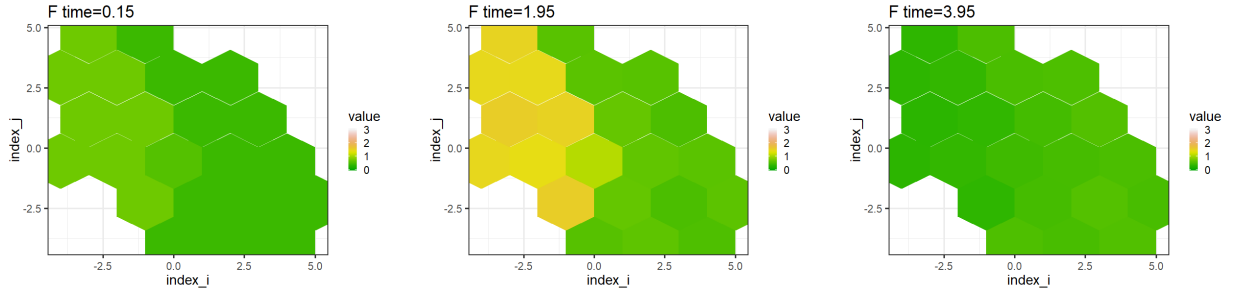
в)

Рис. П.1. Решітчасті зображення антигенів в пікселях системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

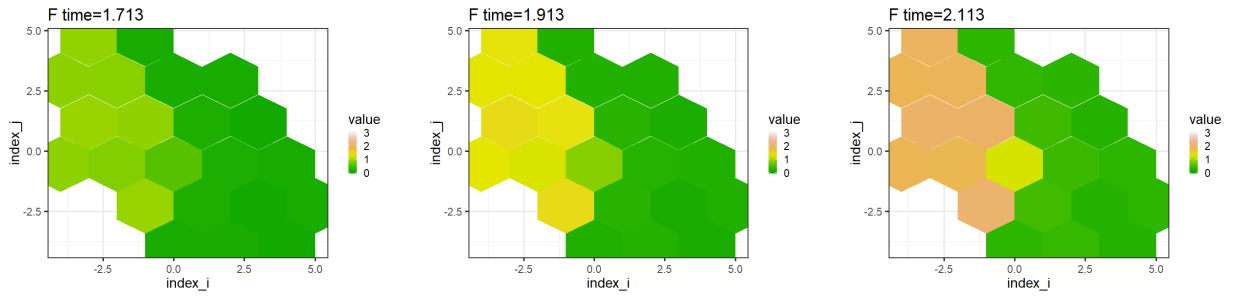
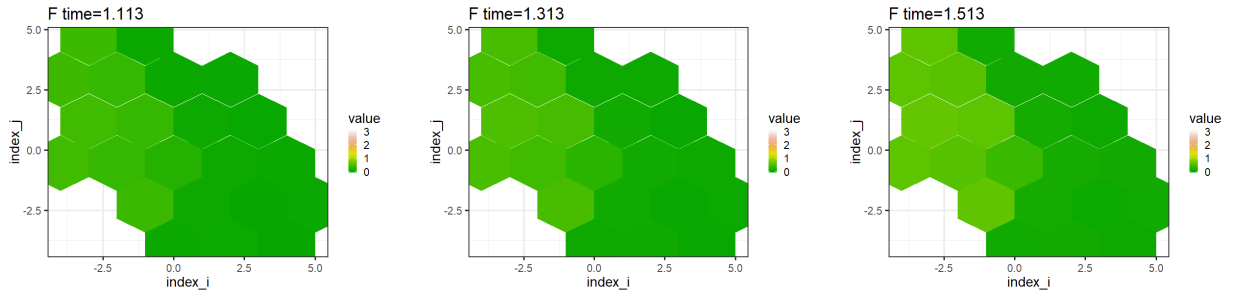




a)



b)



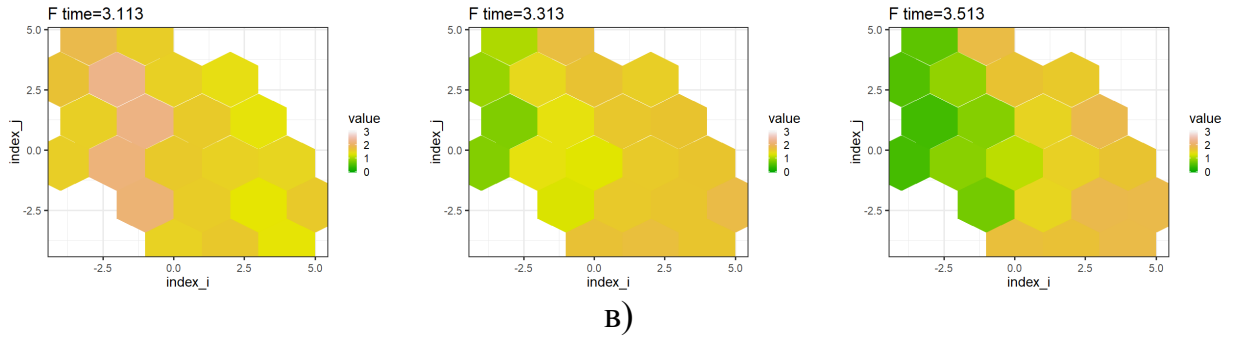
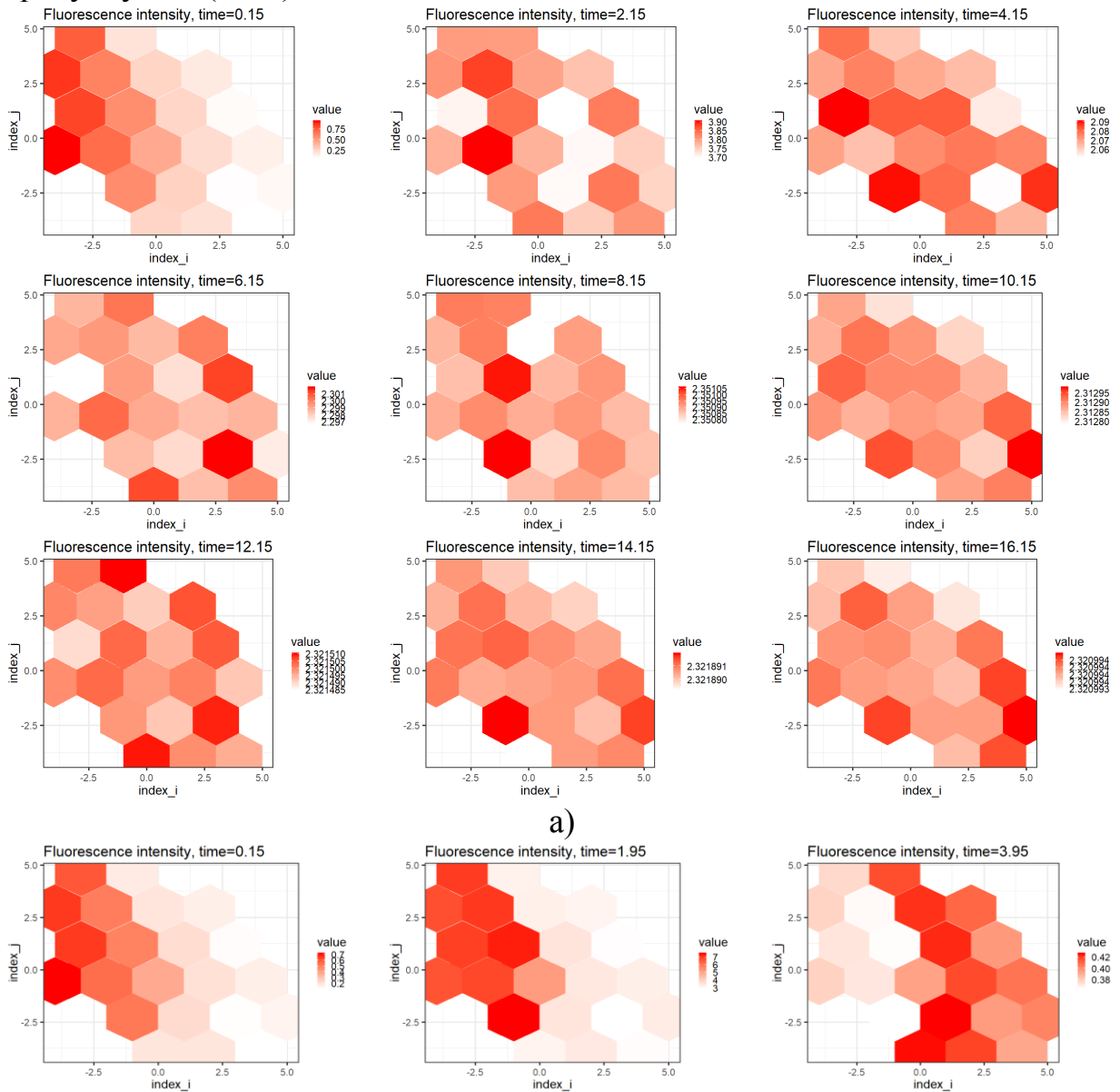


Рис. П.2. Решітчасті зображення антитіл в пікселях системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами, які наведені на рисунку П.3 (а – в).



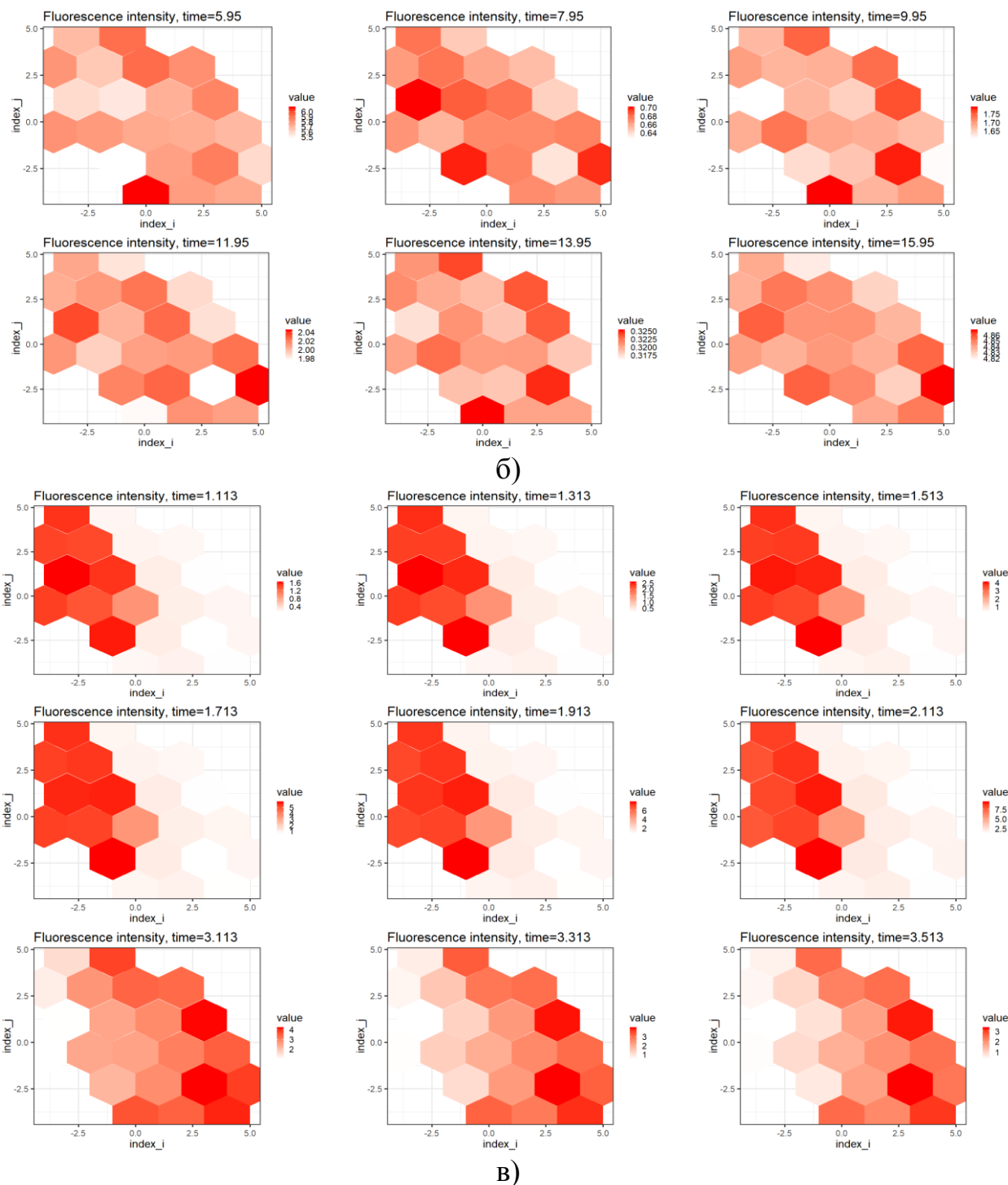
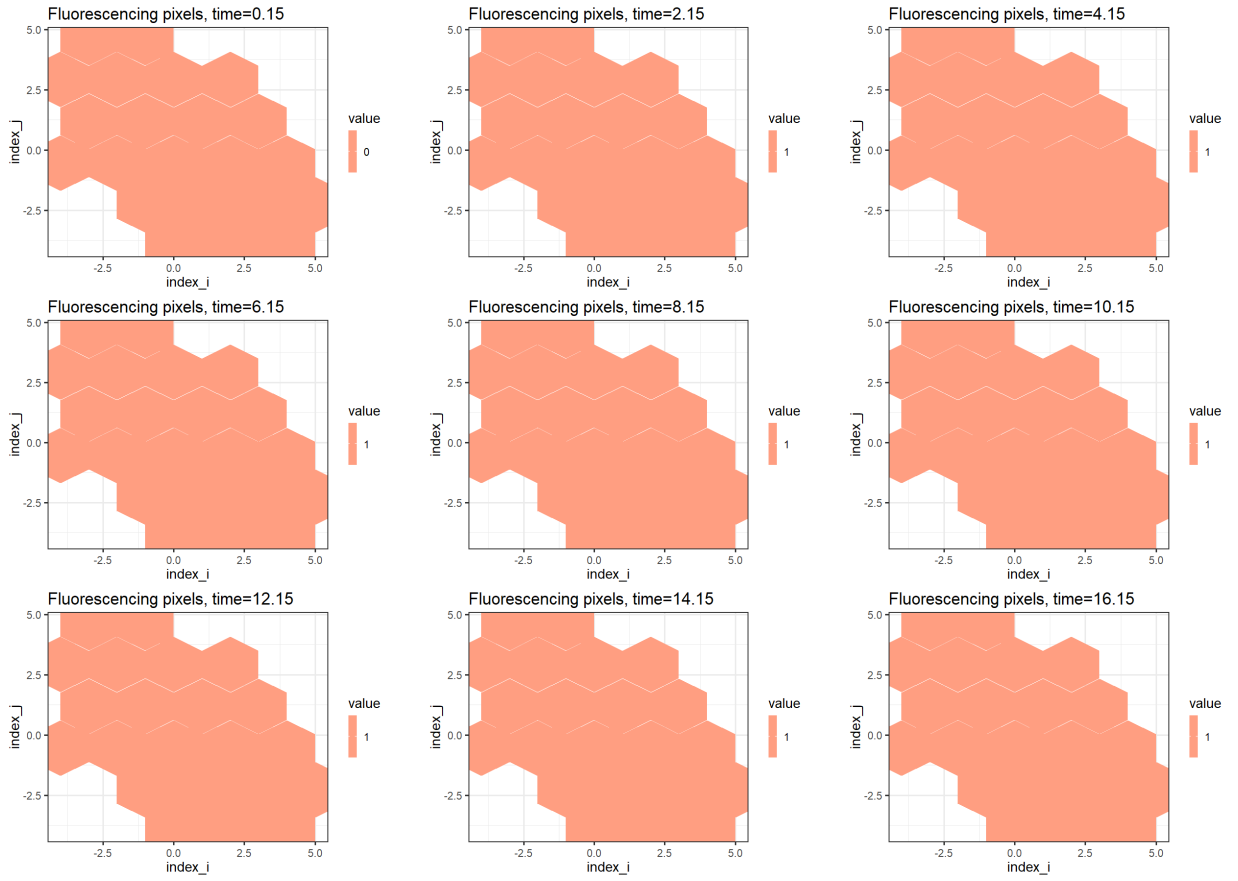


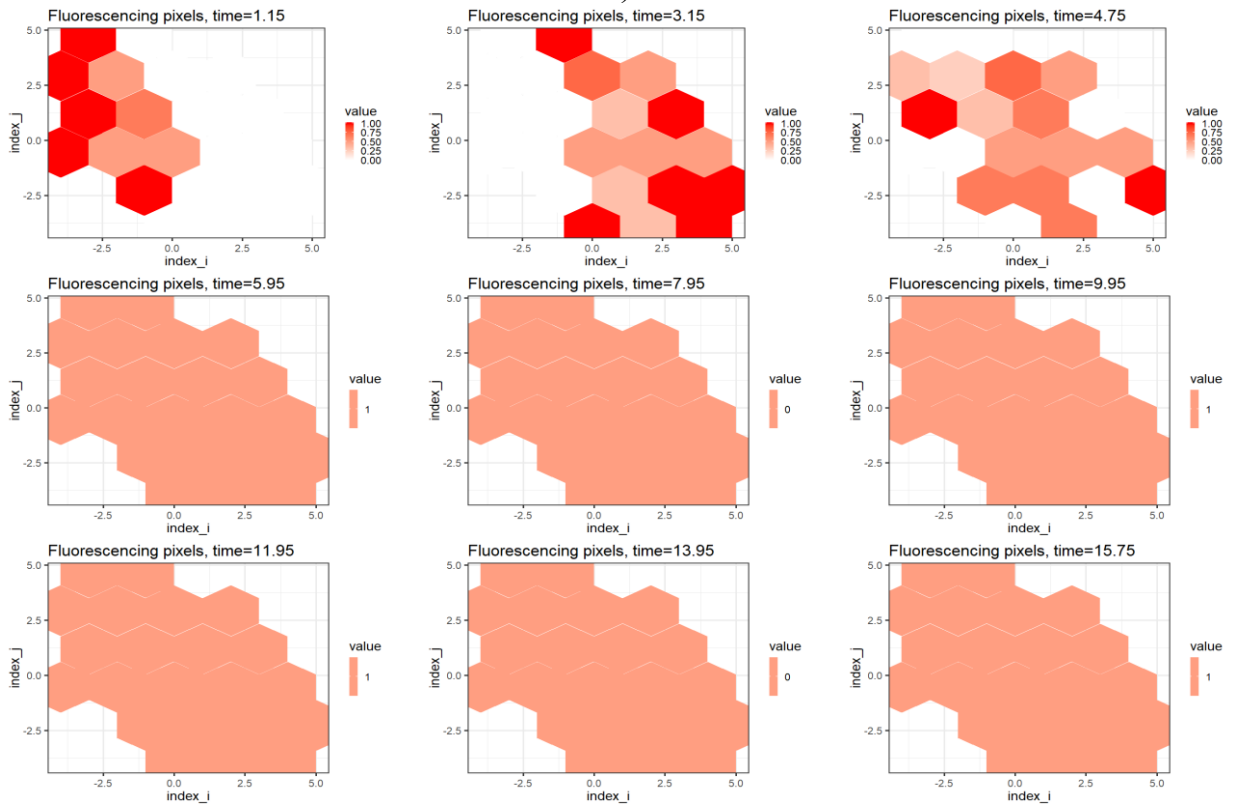
Рис. П.3. Решітчасті зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

На третьому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (4.5), які наведені на рисунку П.4 (а – в).

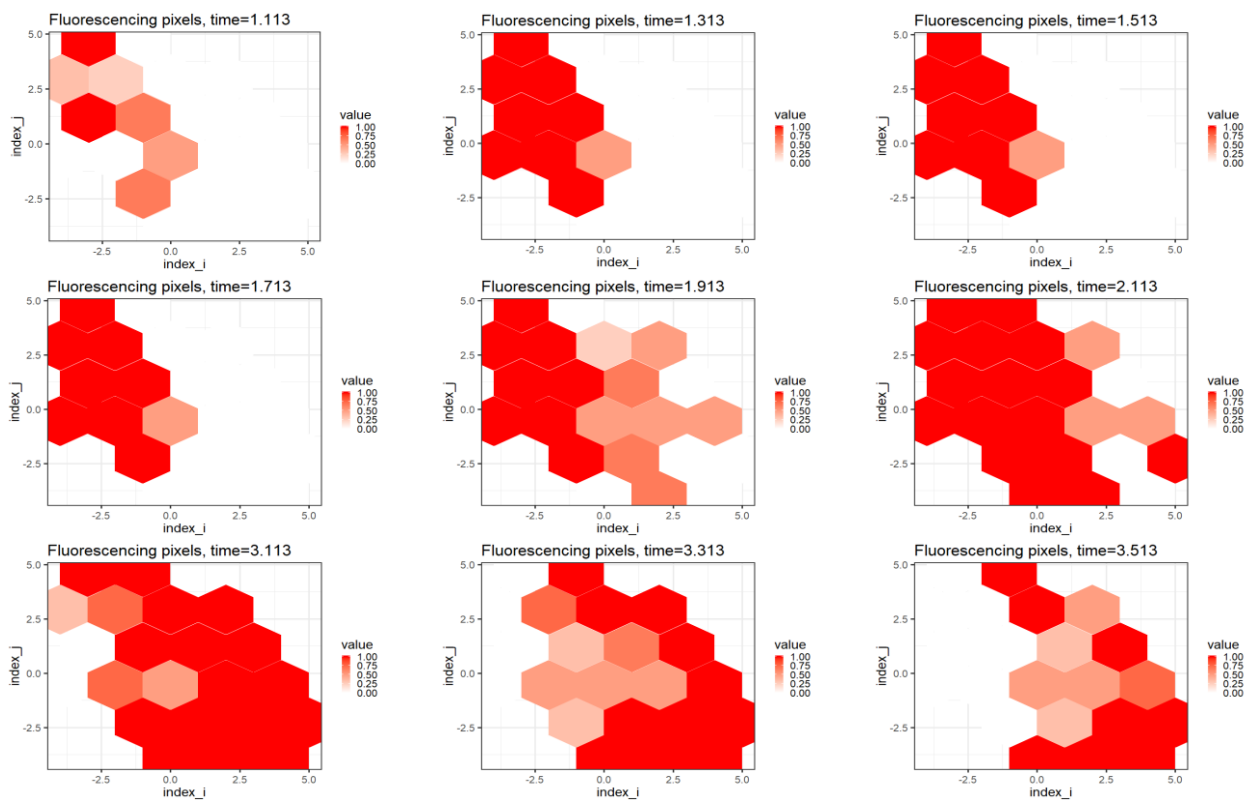
На рисунку П.4 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.10) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.25$, $r = 0.287$ спостерігається біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка представлена на рисунку П.4 (б, в).



a)



b)



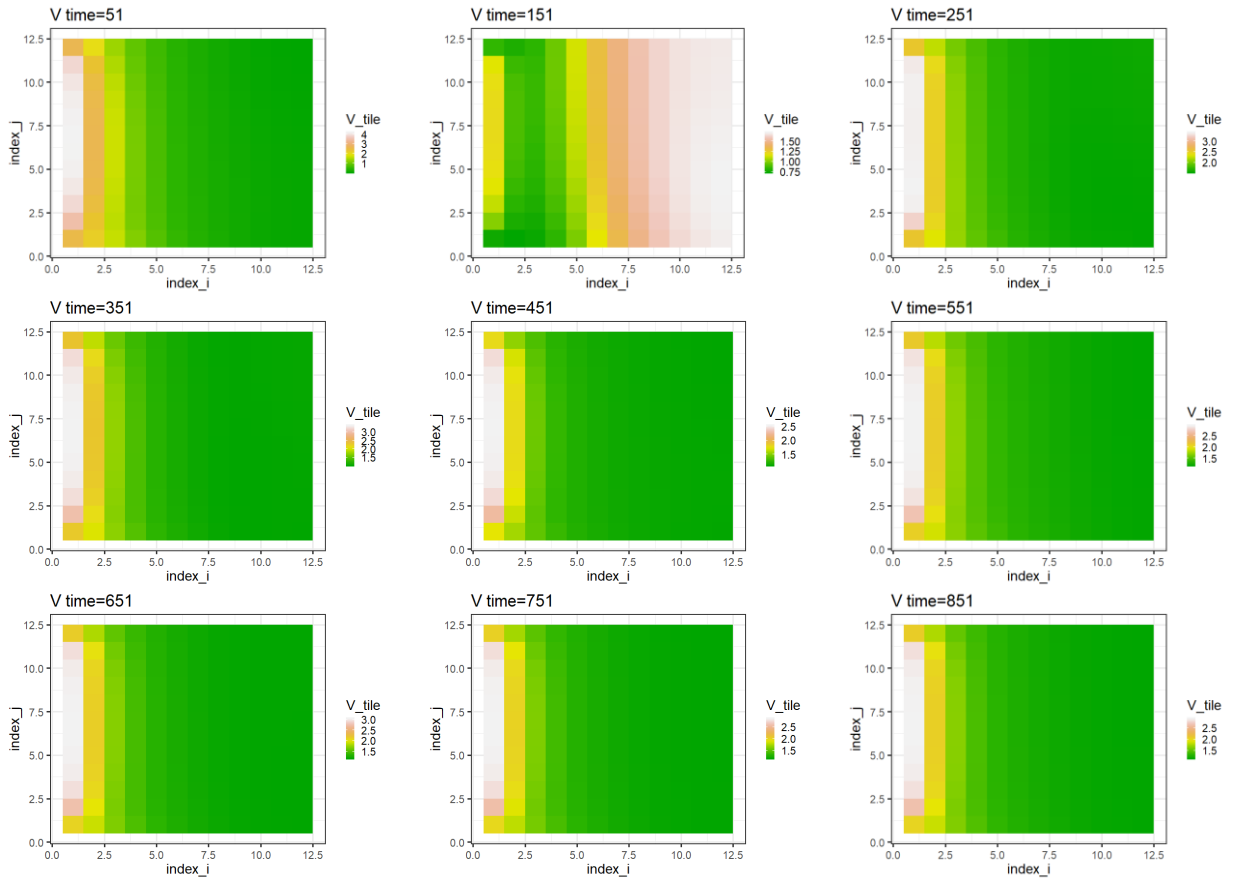
В)

Рис. П.4. Зображення флуоресцюючих пікселів системи (2.11) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.25$ (б), $\tau = 0.287$ (в)

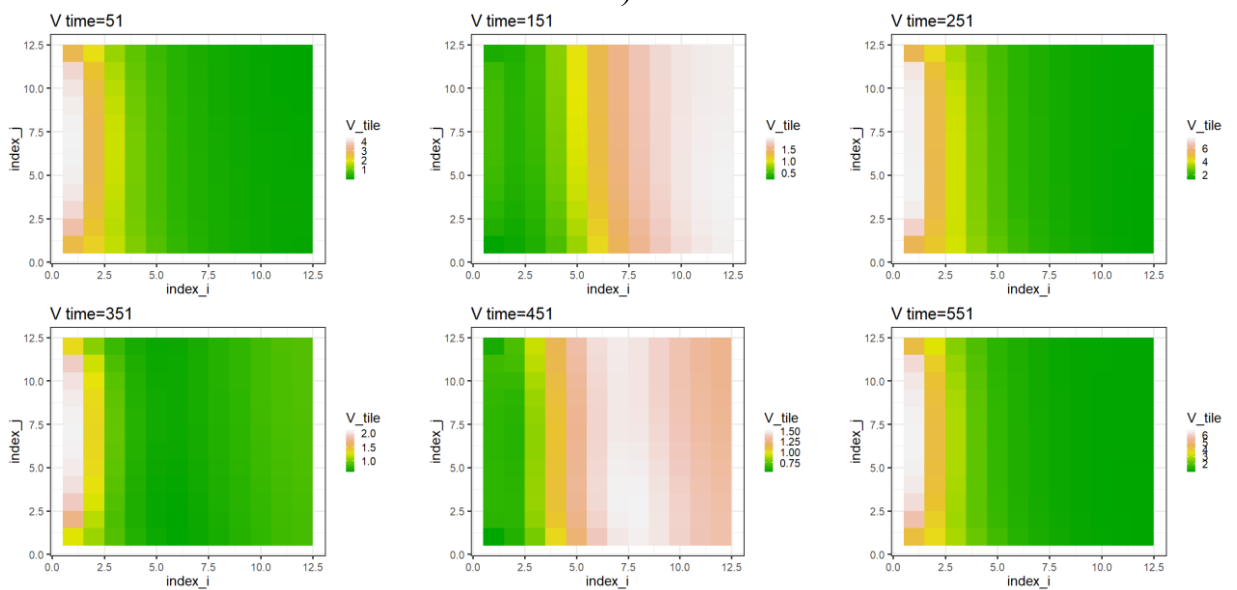
ДОДАТОК Р

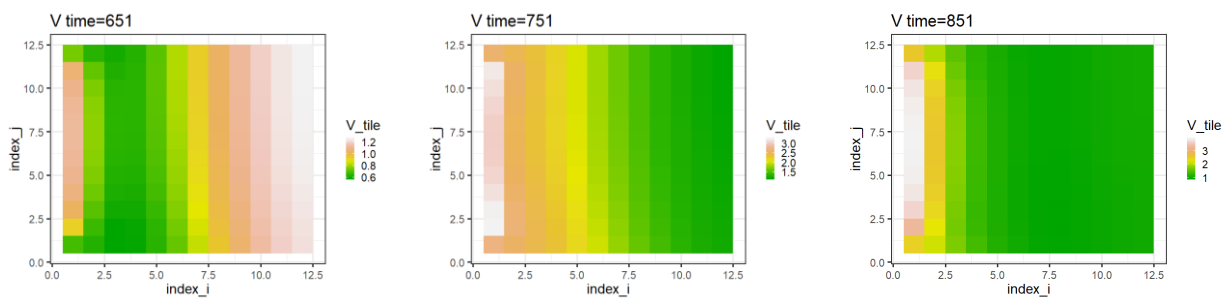
Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням

На рисунках Р.1 та Р.2 представлений перший етап комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС, у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи (2.9).

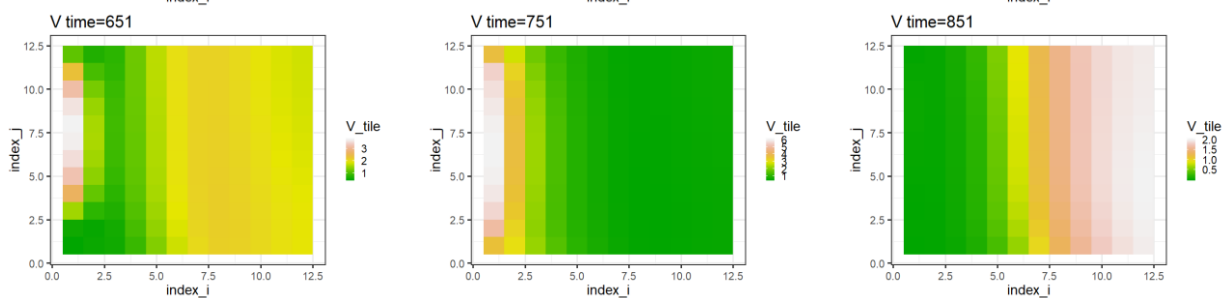
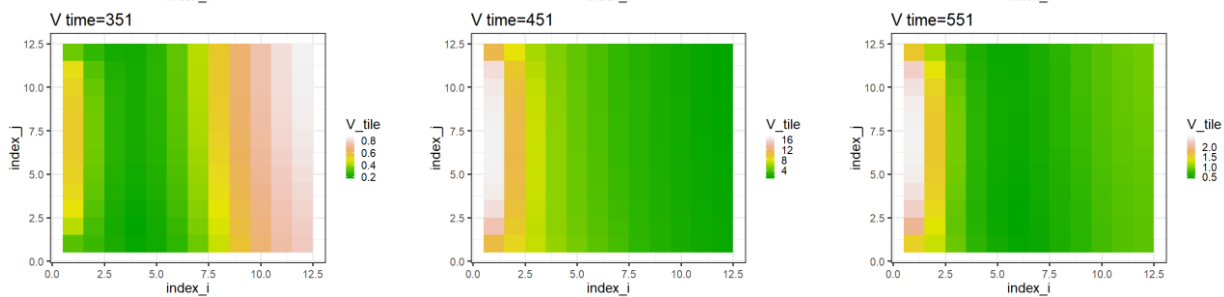
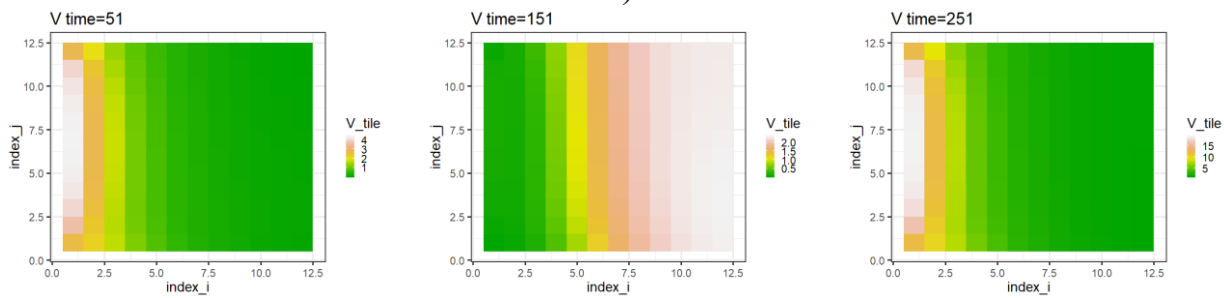


a)



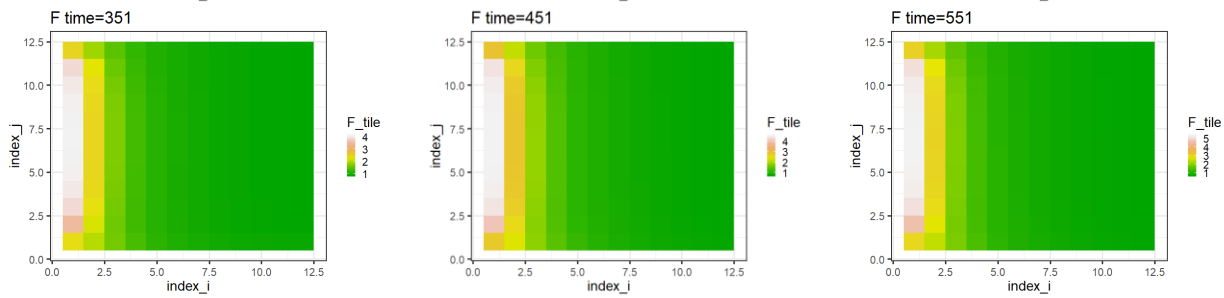
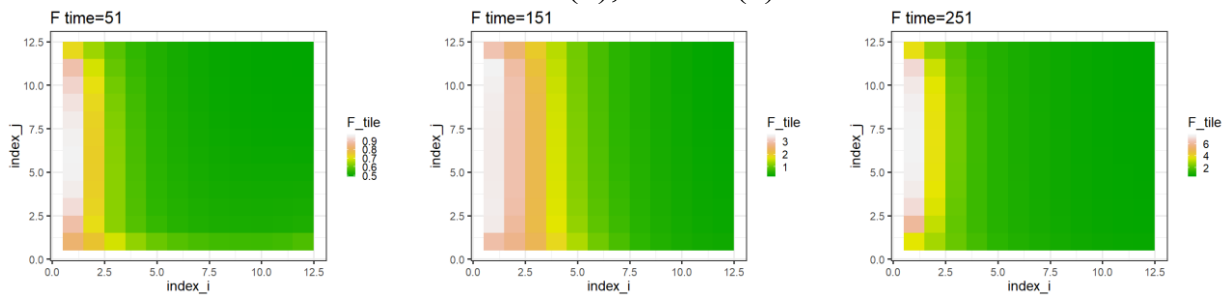


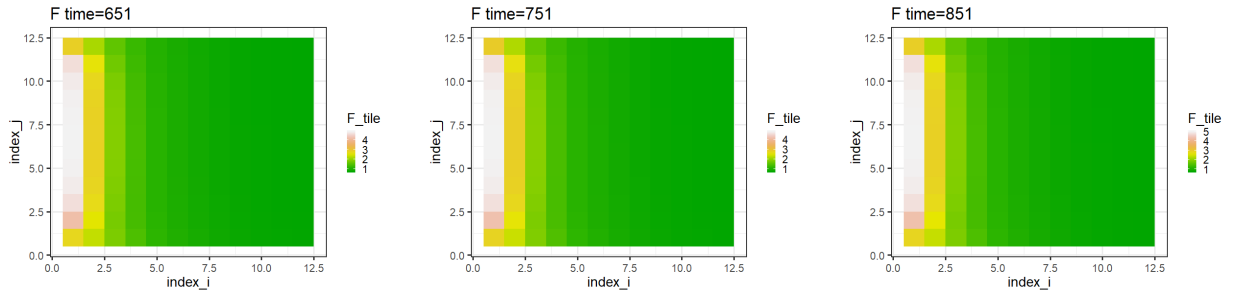
б)



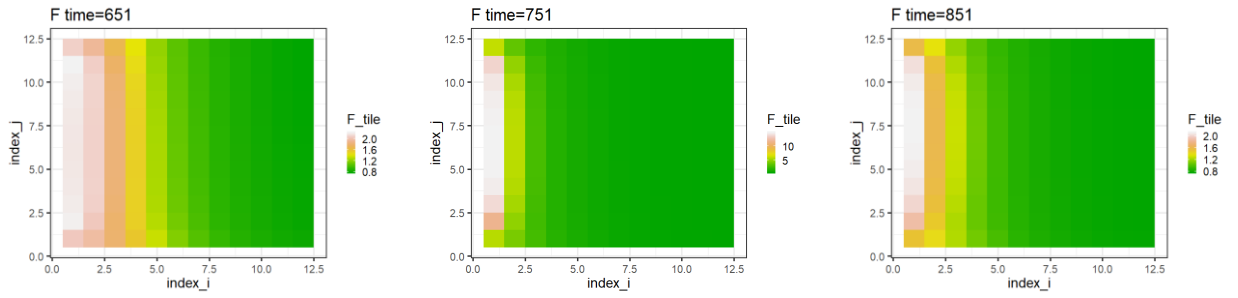
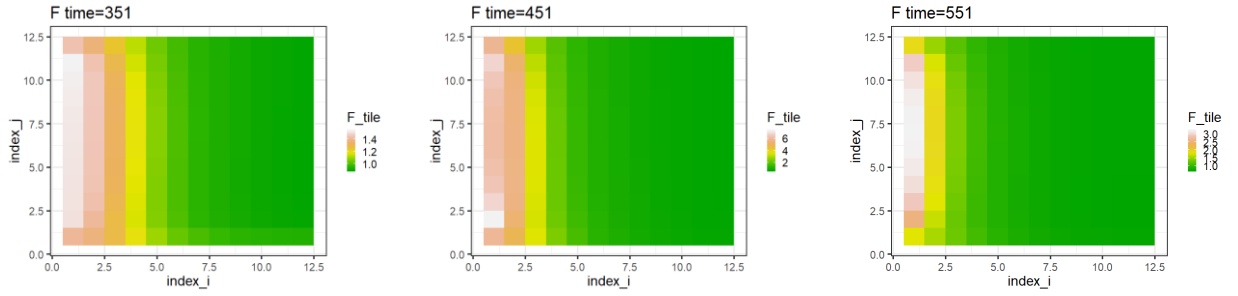
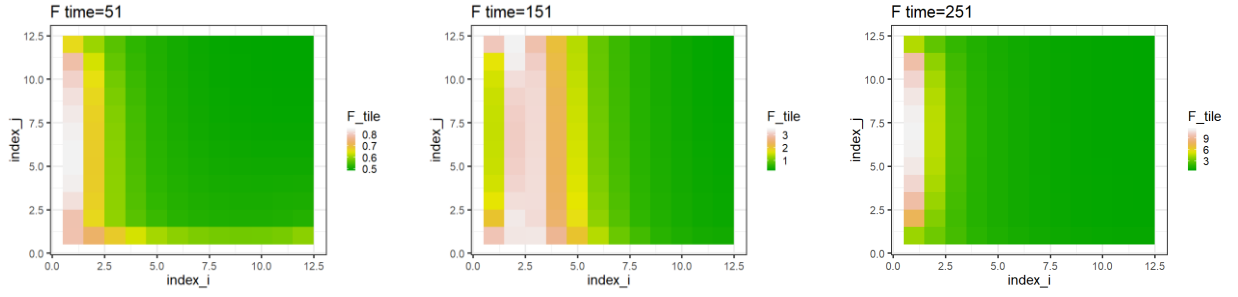
в)

Рис. Р.1. Решітчасті зображення антигенів в пікселях системи (2.9) при $r = 8$ (а), $\tau = 12$ (б), $r = 16$ (в)

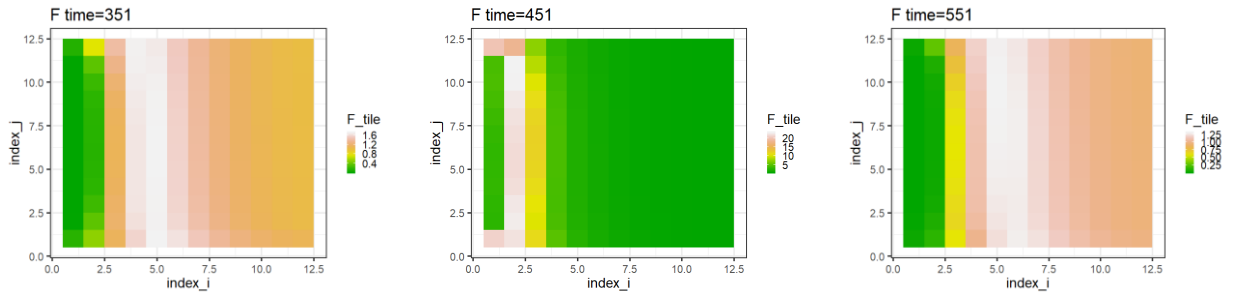
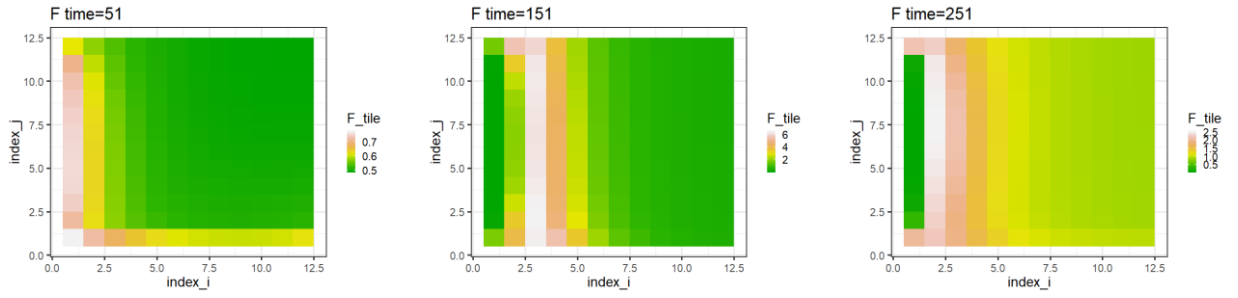




a)



b)



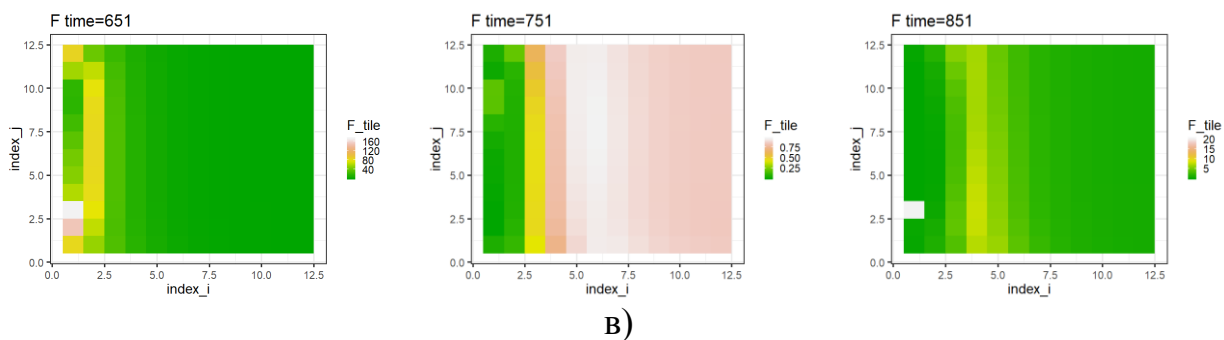
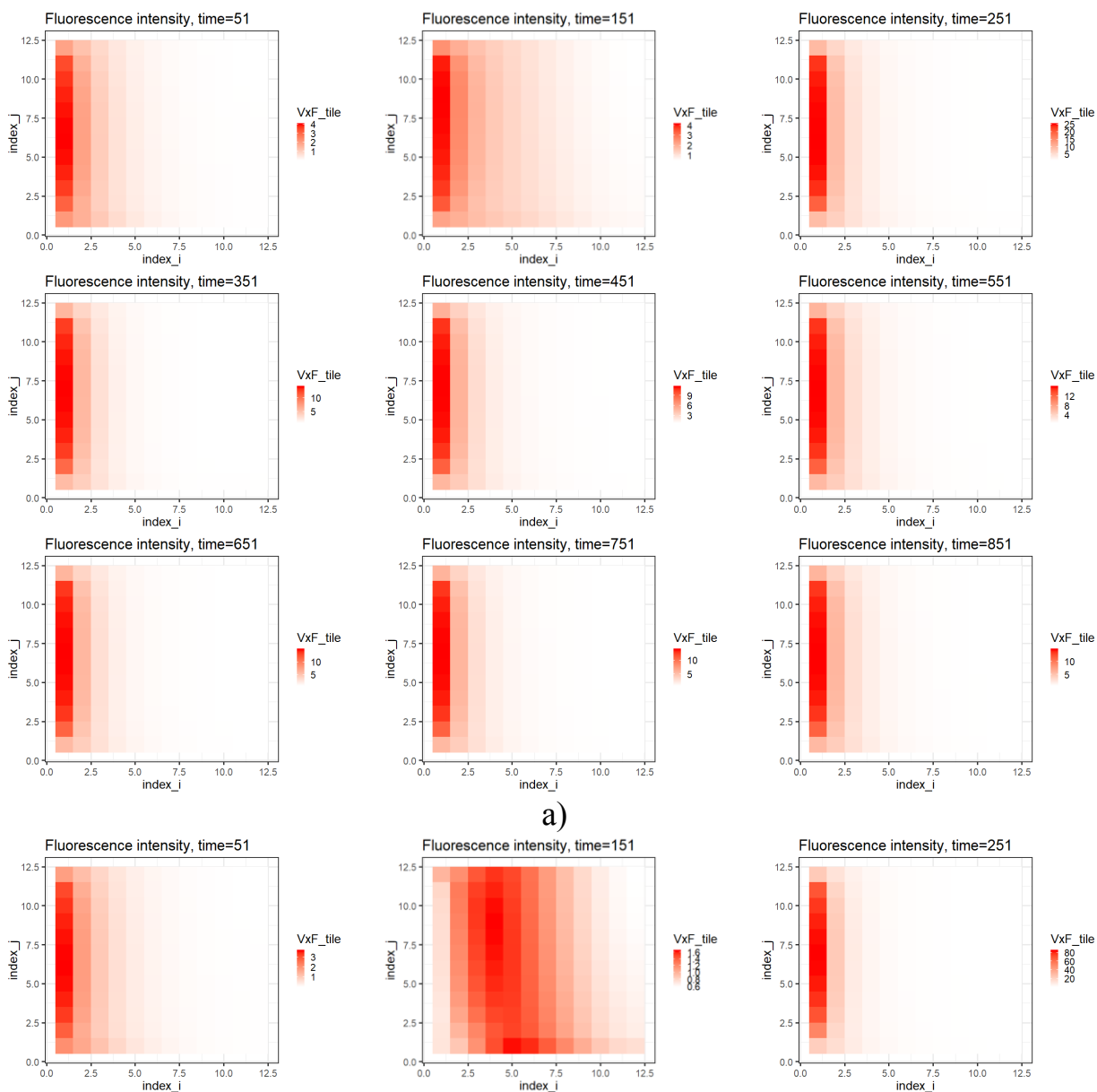
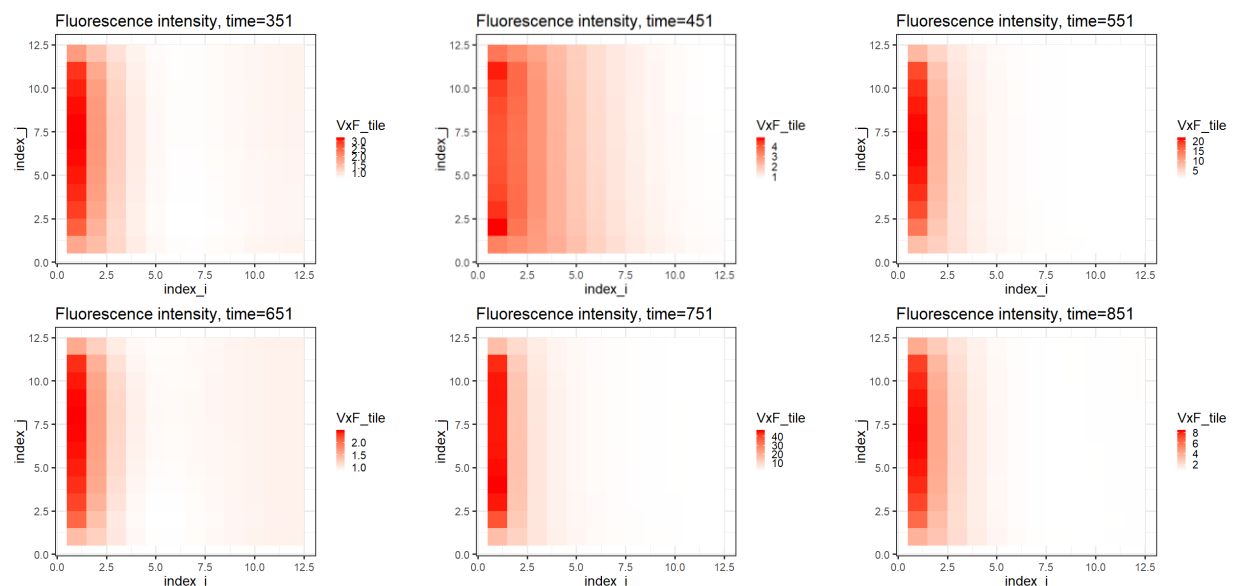


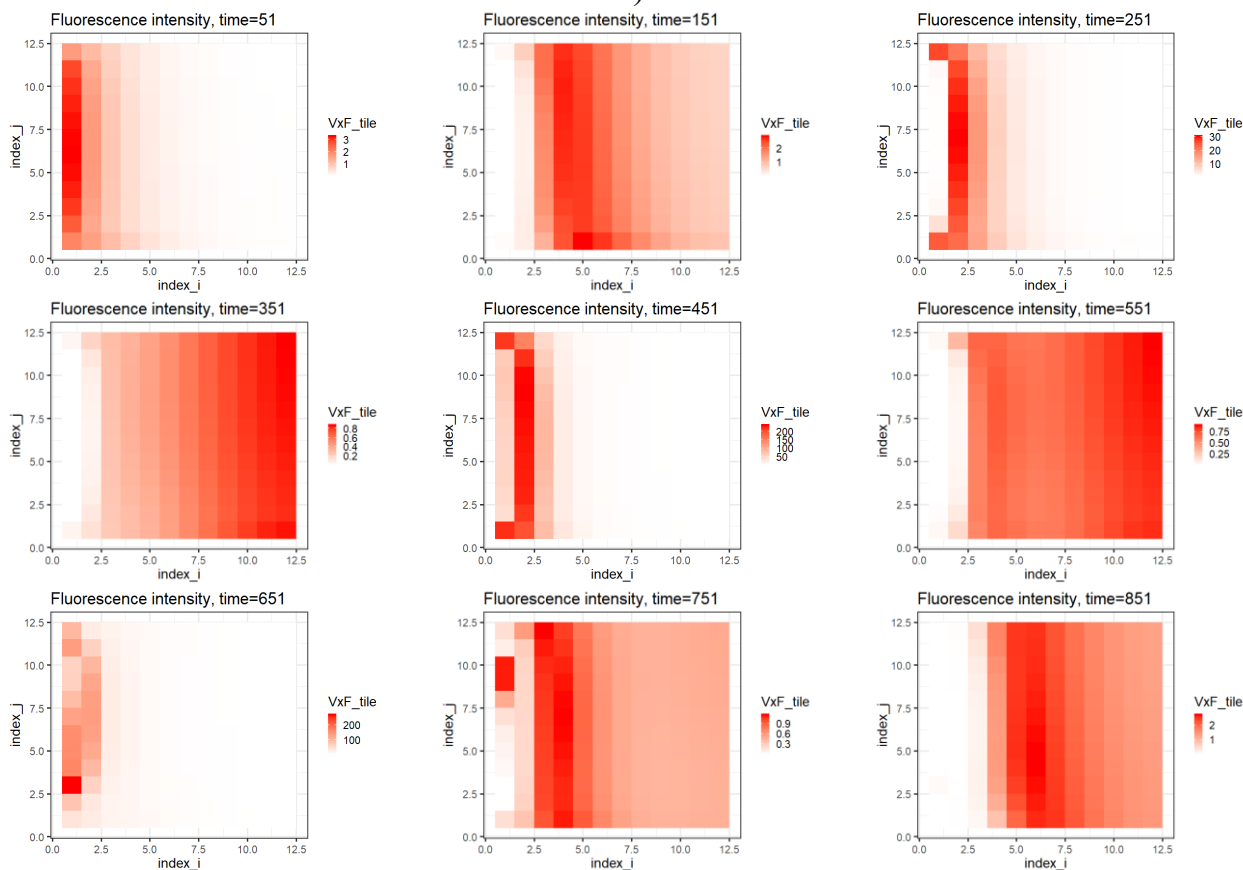
Рис. Р.2. Решітчасті зображення антитіл в пікселях системи (2.9) при $r = 8$ (а), $\tau = 12$ (б), $r = 16$ (в)

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС було використано решітчасті графіки. Спершу побудовано відповідні графіки, на яких для кожного пікселя представлено ймовірність контакту антигенів з антитілами, як $V_{i,j,k} \times F_{i,j,k}$ при $r = 8$, $r = 12$, $r = 16$ представлені на рисунку Р.3 (а – г).





б)



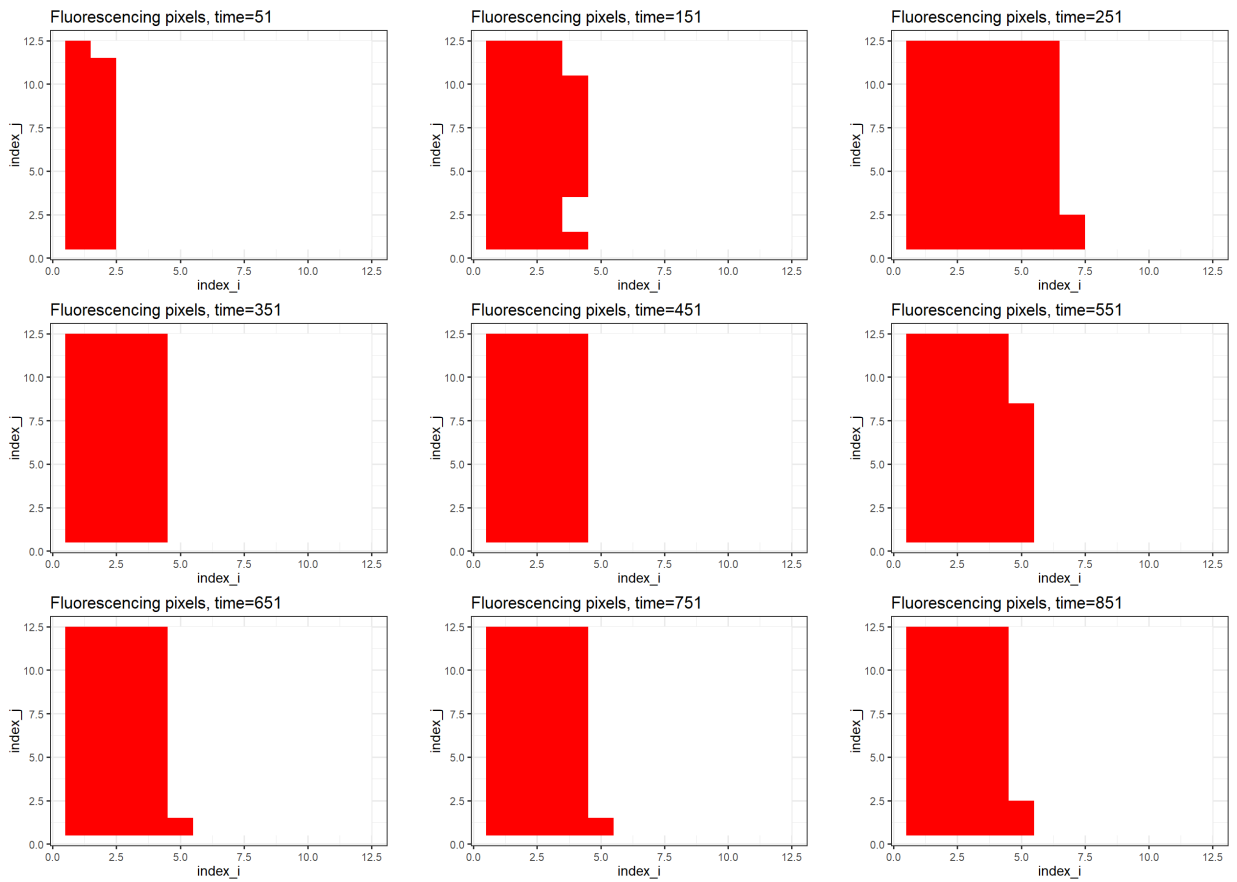
в)

Рис. Р.3. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.9) при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в)

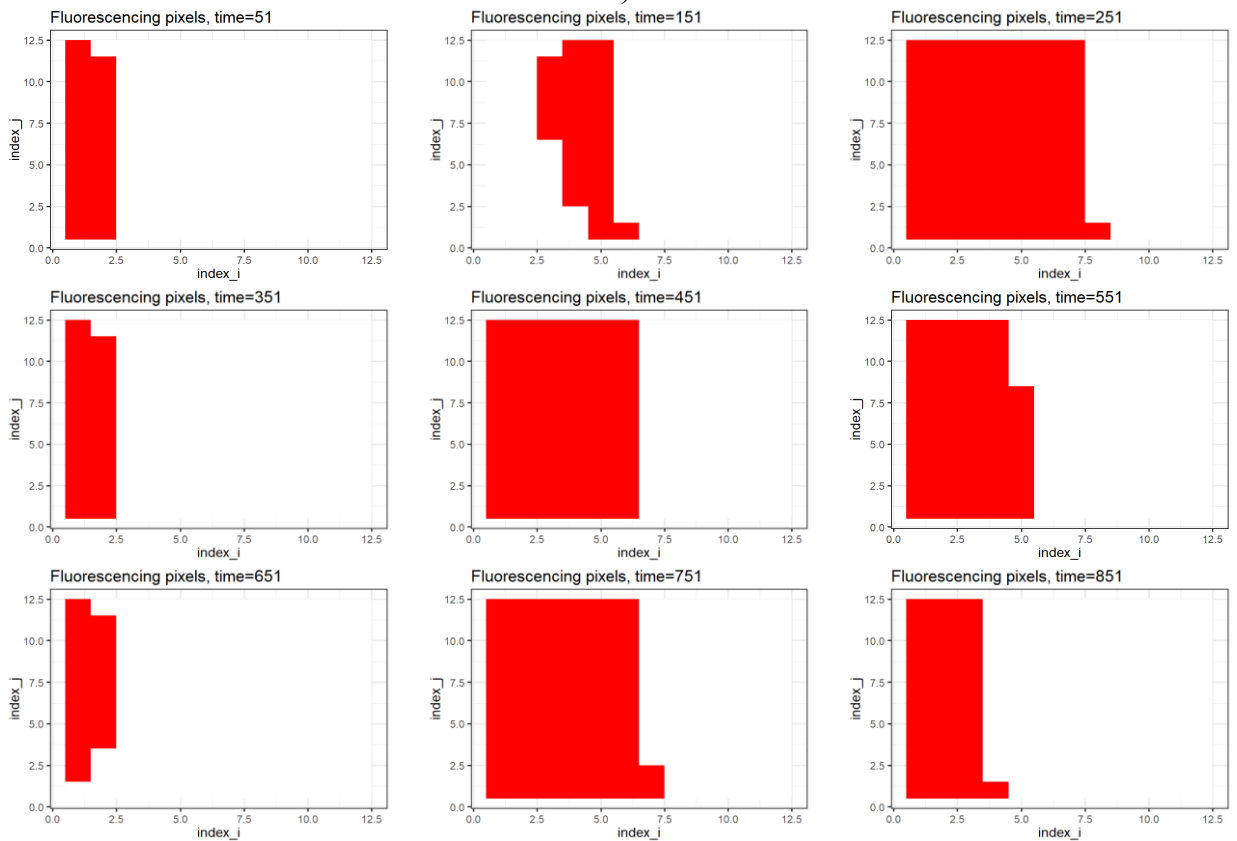
На третьому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (4.9), які наведені на рисунку Р.3 (а – г).

На рисунку Р.4 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.9) при $r = 8$, який відповідає стійкому фокусу. При $r = 12$ спостерігається

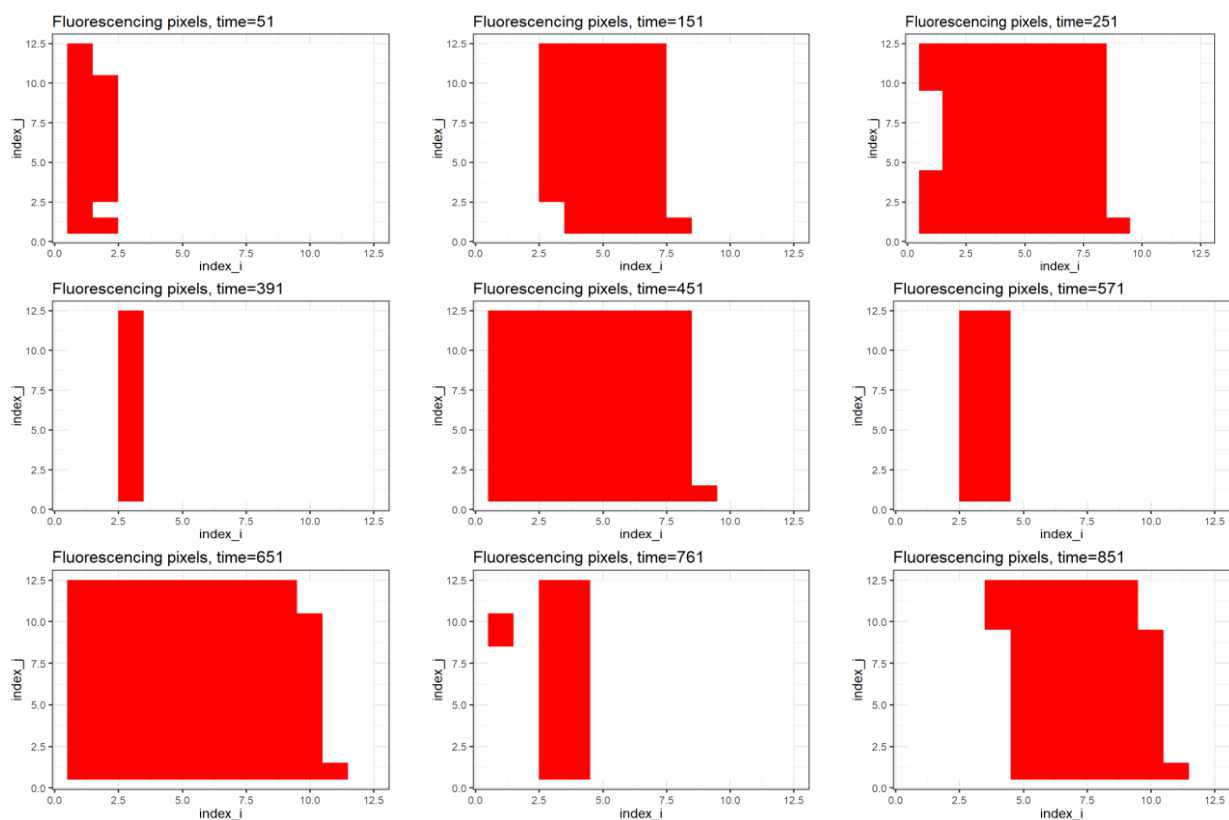
менш виражена (рис. Р.4 (б)), а при $r=16$ – більш виражена біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка представлена на рисунку Р.4 (в, г).



a)



б)



в)

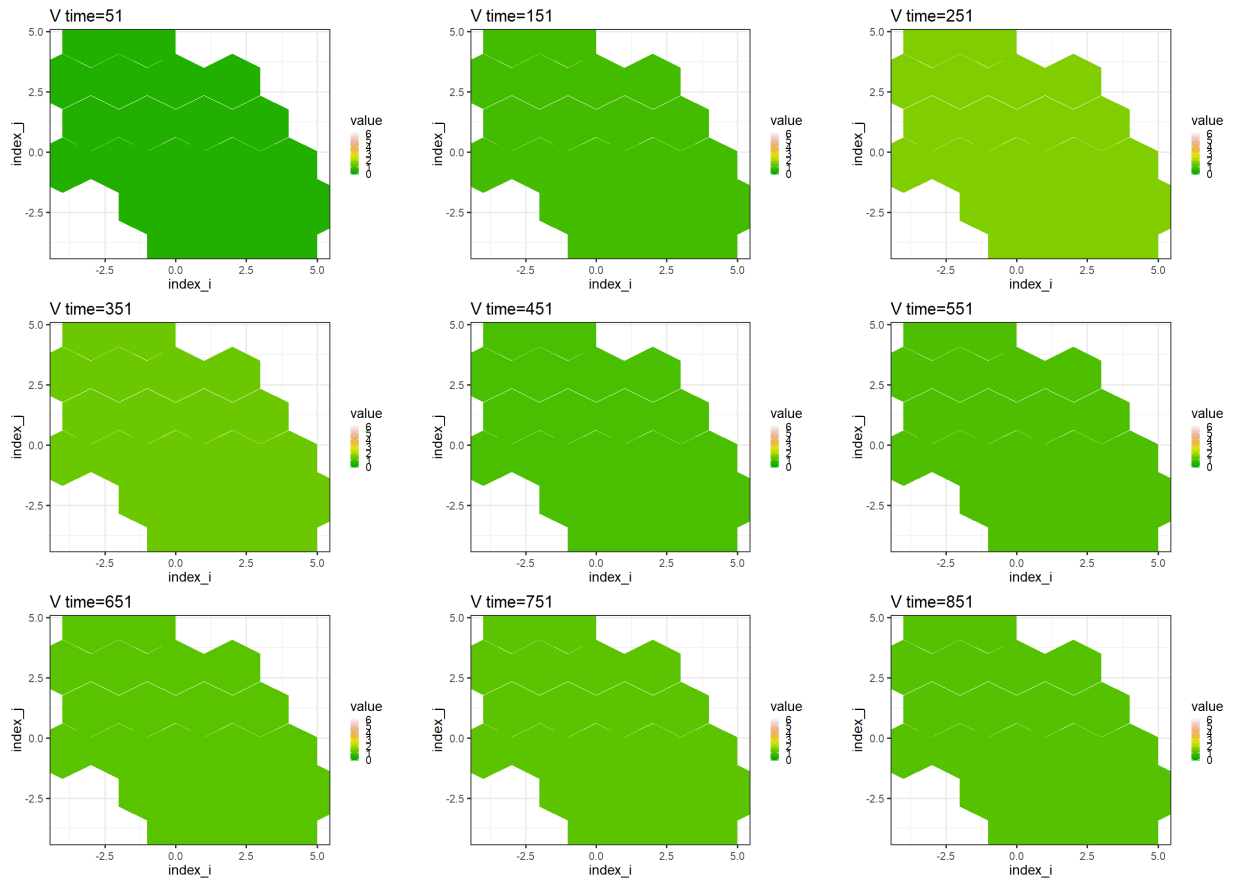
Рис. Р.4. Зображення флуоресценції системи (2.9) як результат чисельного моделювання при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б), $r = 16$ (в)

При збільшенні запізнення часу, спостерігається біфуркація Хопфа та періодичний граничний цикл (див. рис. Р.4 (в)). На рисунку Р.4 (в) наведено результат чисельного моделювання системи (2.9) при $r = 12$, який відповідає наближенню до граничного циклу (спостерігається біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів). У випадку $r = 16$ спостерігається хаотична поведінка, яка починається з хвилеподібних змін у флуоресціюючих пікселях та швидко переходить до хаотичних змін.

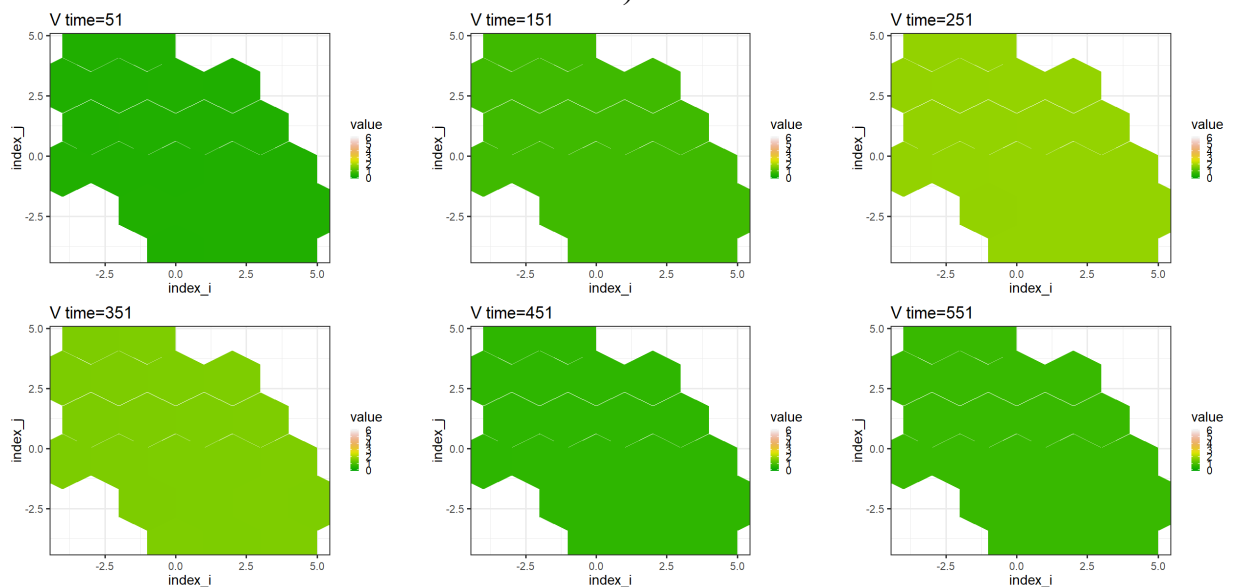
ДОДАТОК С

Результати чисельного моделювання дискретної динаміки кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням решітчастих різницевих рівнянь із запізненням

На рисунках С.1 та С.2 представлений перший етап комп'ютерного моделювання дискретної динаміки КФБСС, у вигляді решітчастих зображень антигенів та антитіл в пікселях досліджуваної системи.



a)



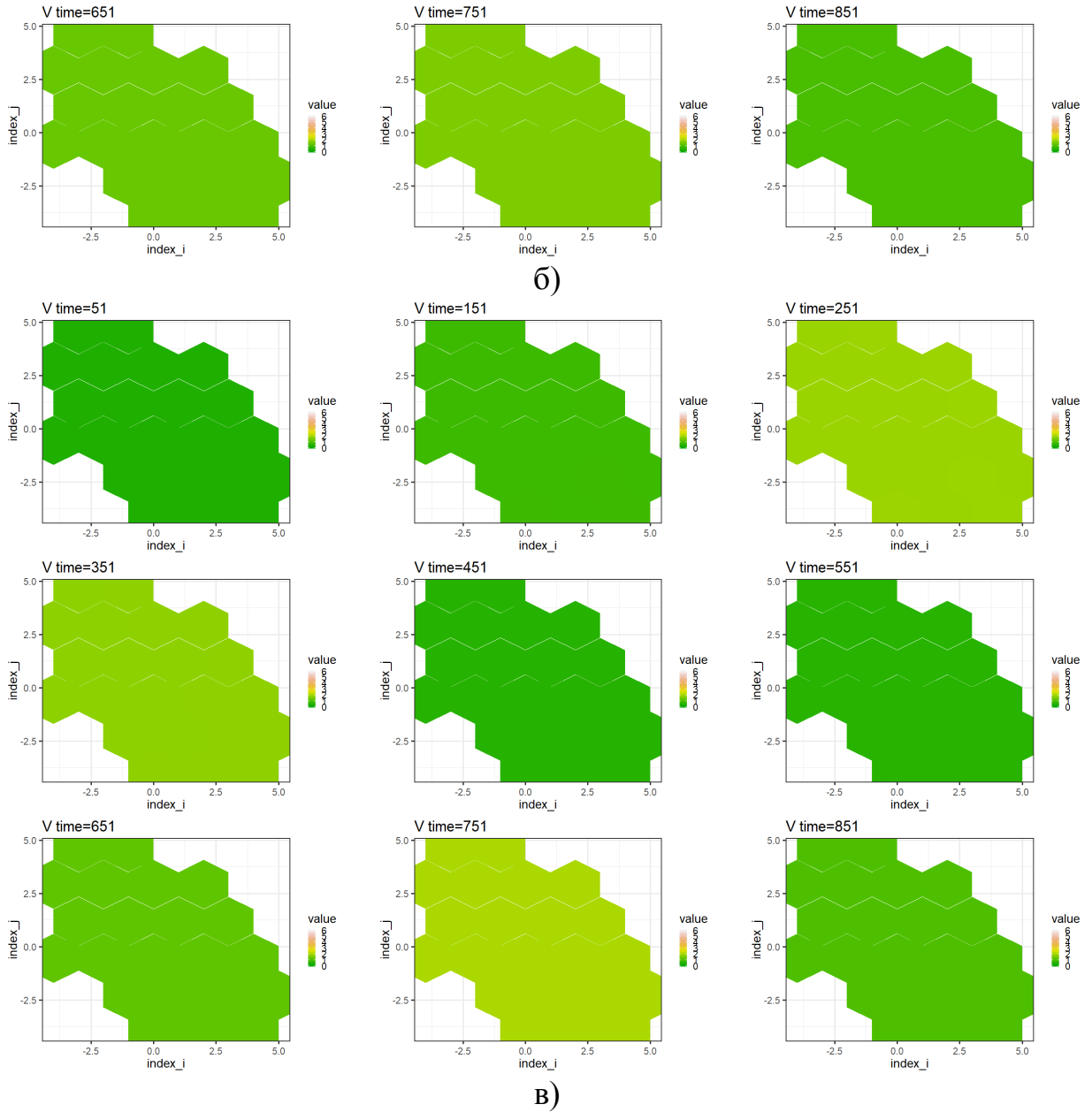
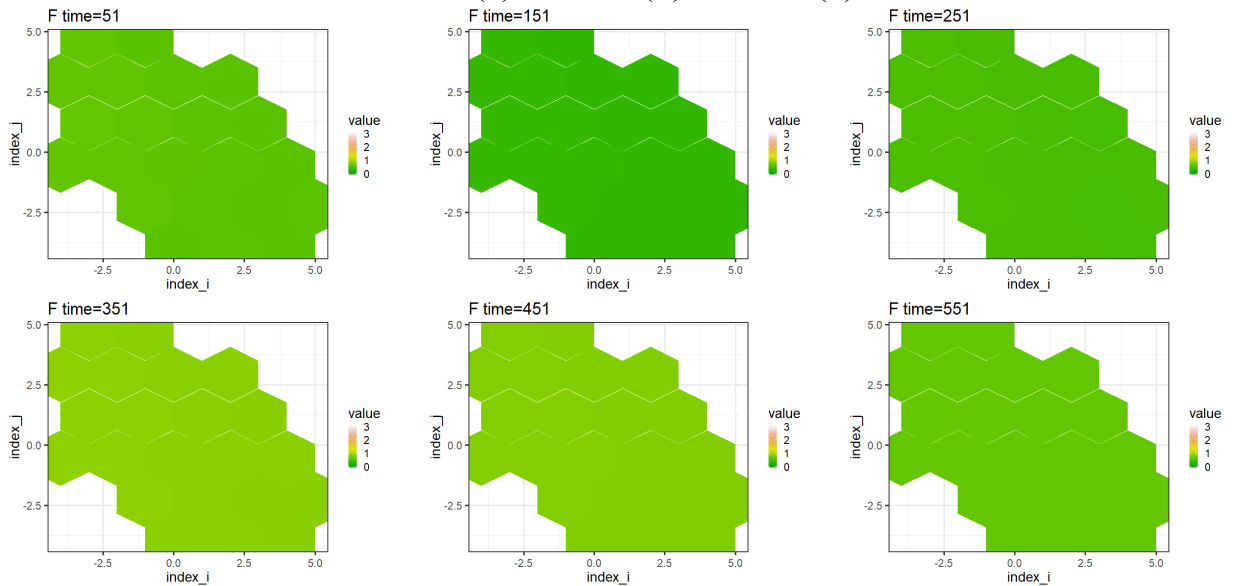
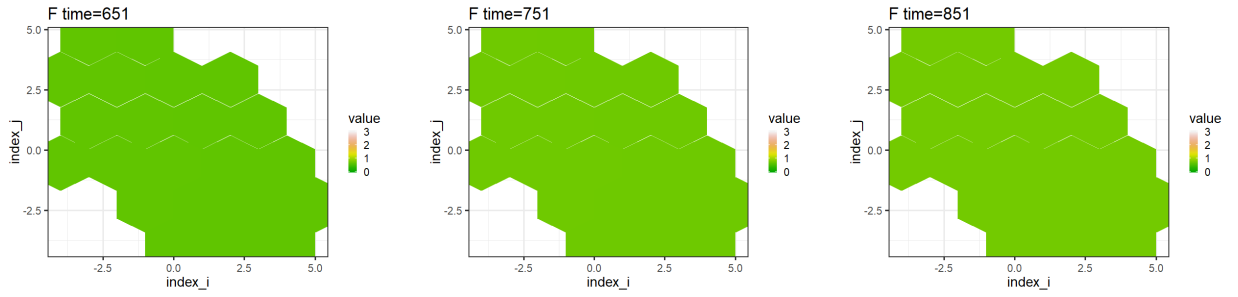
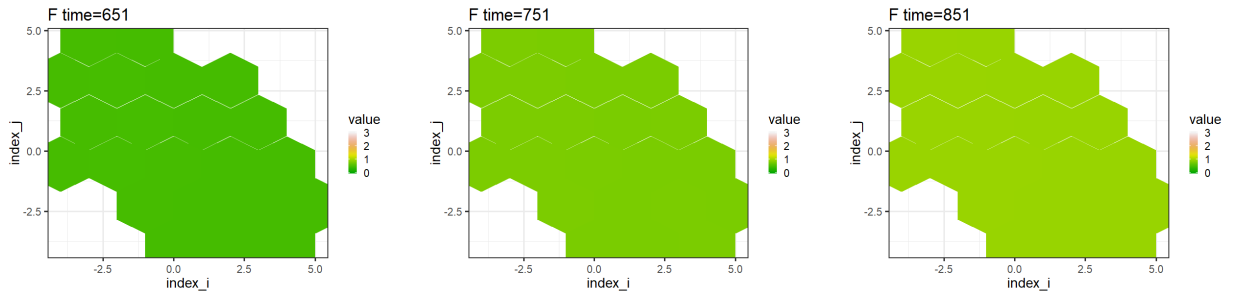
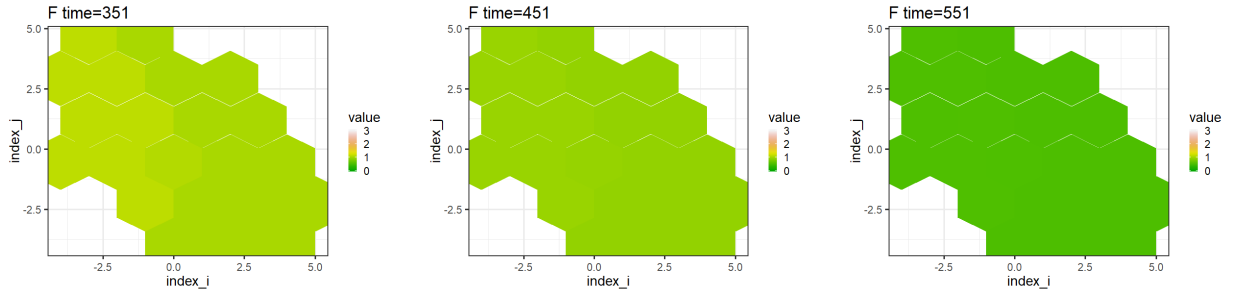
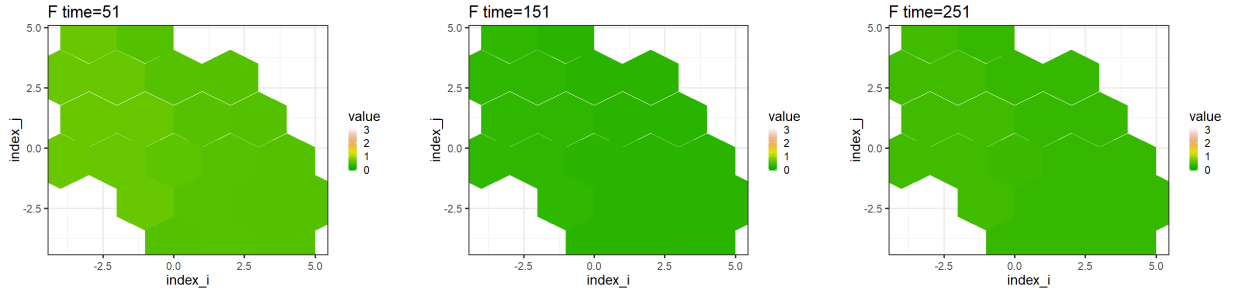


Рис. С.1. Решітчасті зображення антигенів в пікселях системи (2.17) при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)

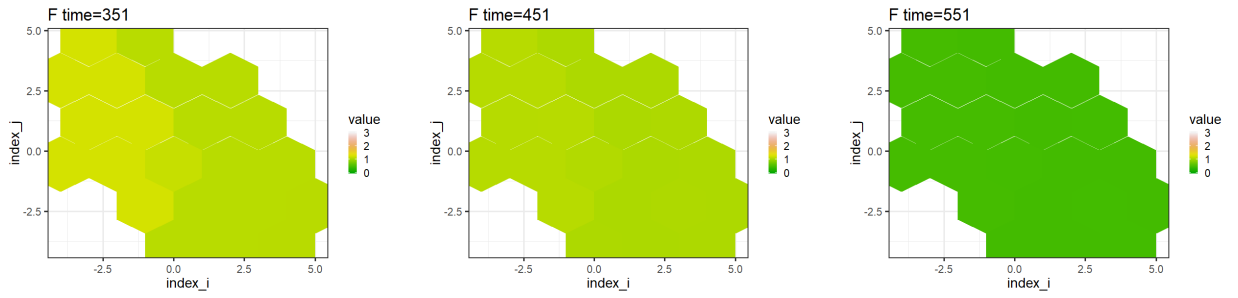
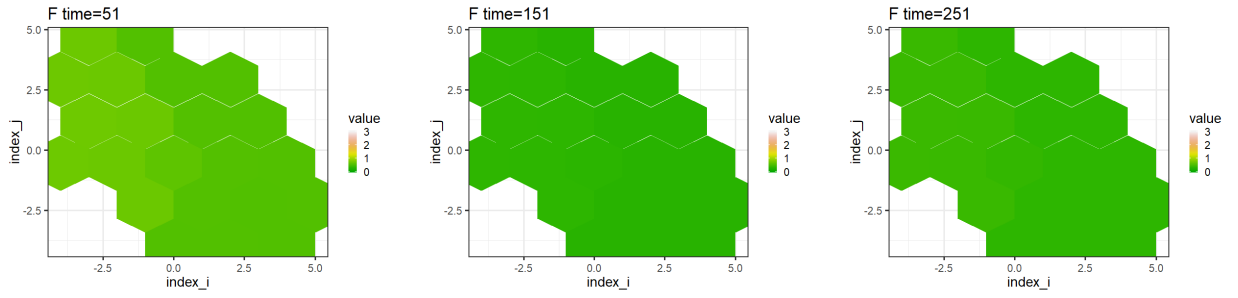




a)



b)



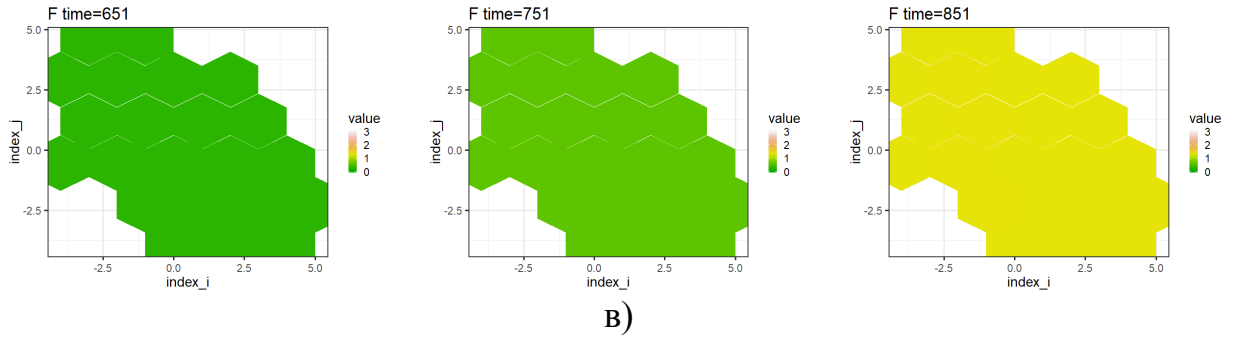
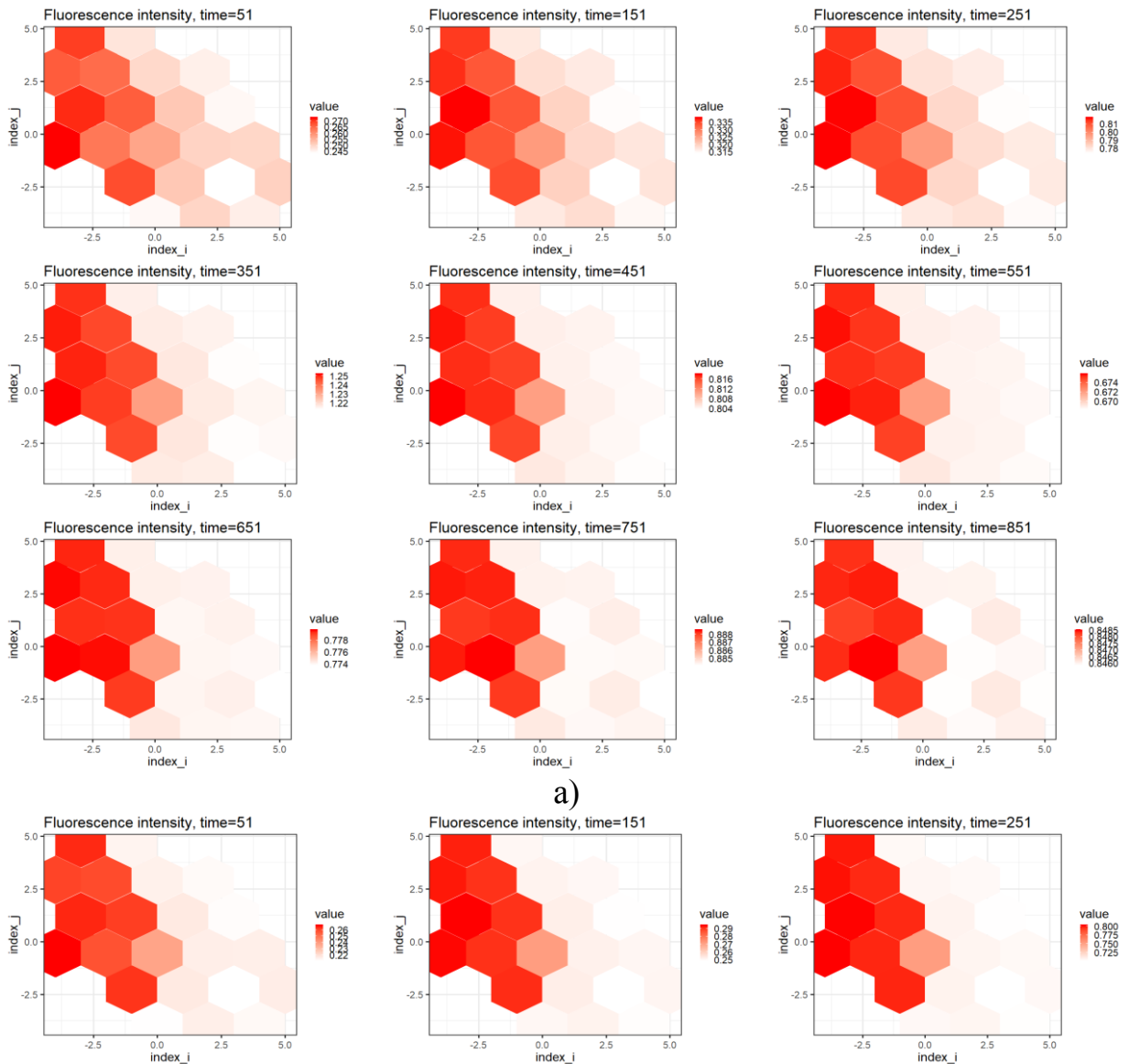


Рис. С.2. Решітчасті зображення антитіл в пікселях системи (2.17) при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС було використано решітчасті графіки. Спершу побудовано відповідні графіки, на яких для кожного пікселя представлено ймовірність контакту антигенів з антитілами, як $V_{i,j,k} \times F_{i,j,k}$ при $r = 5$, $r = 17$, $r = 22$ представлені на рисунку 4.20 (а – в).



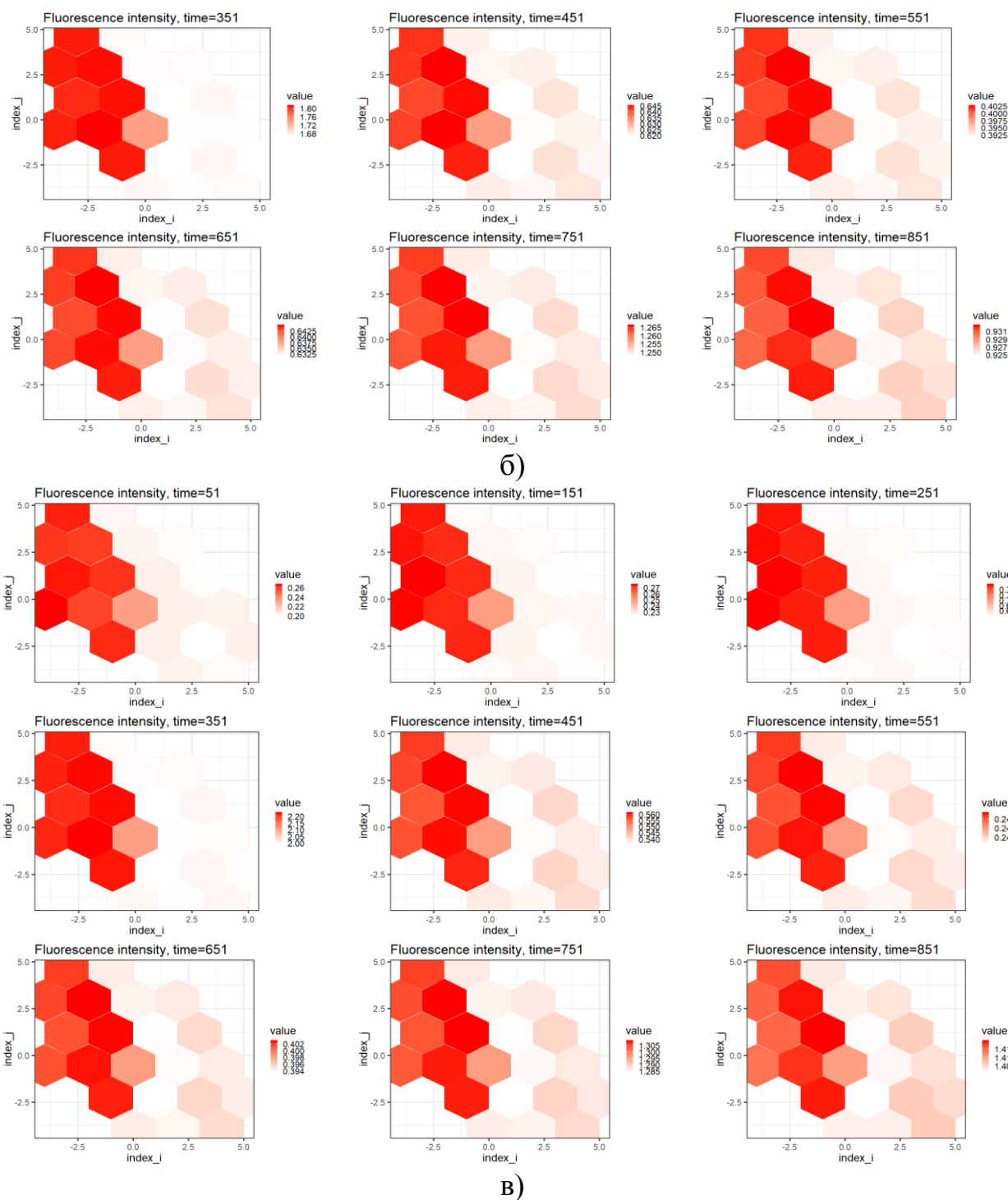
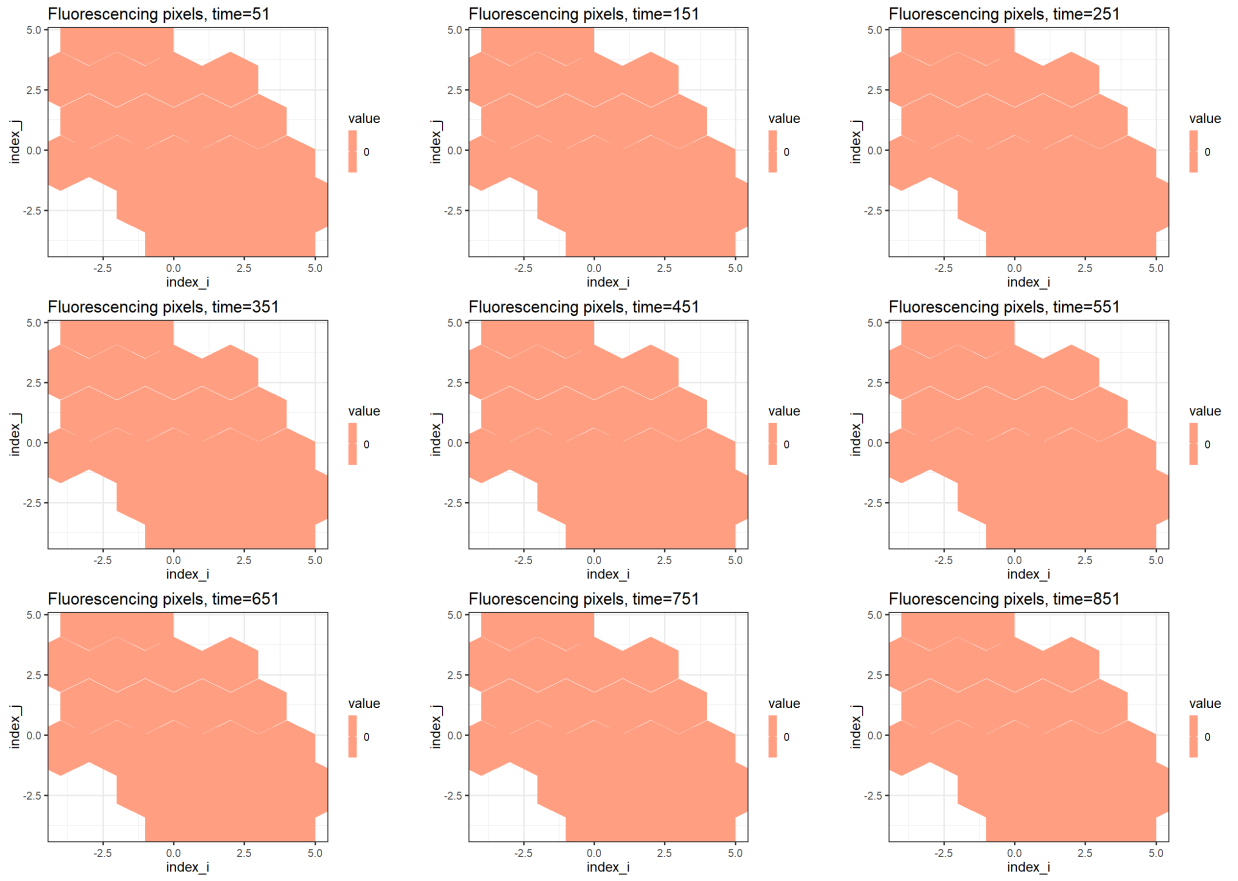


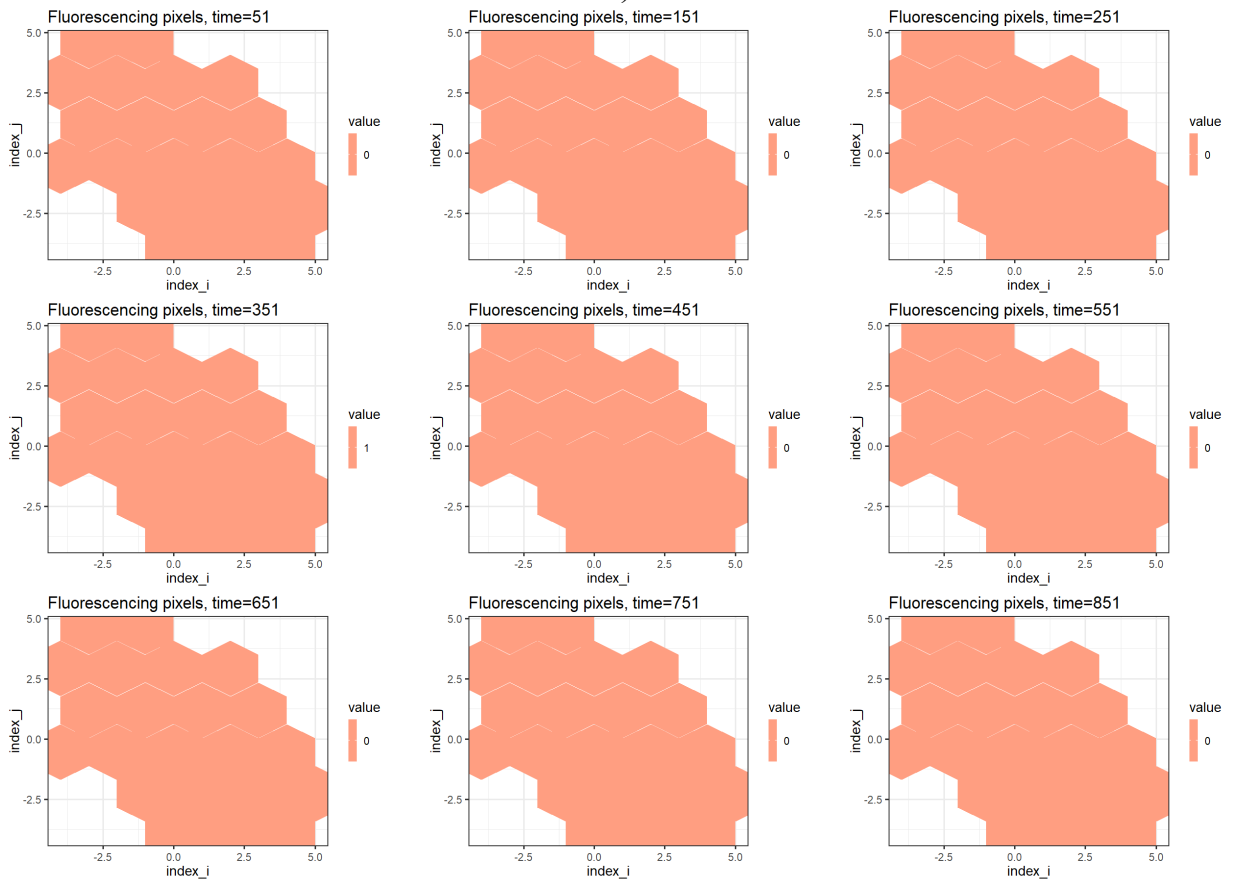
Рис. С.3. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2.9) при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)

На третьому етапі комп'ютерного моделювання КФБСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів, які наведені на рисунку С.4 (а – в).

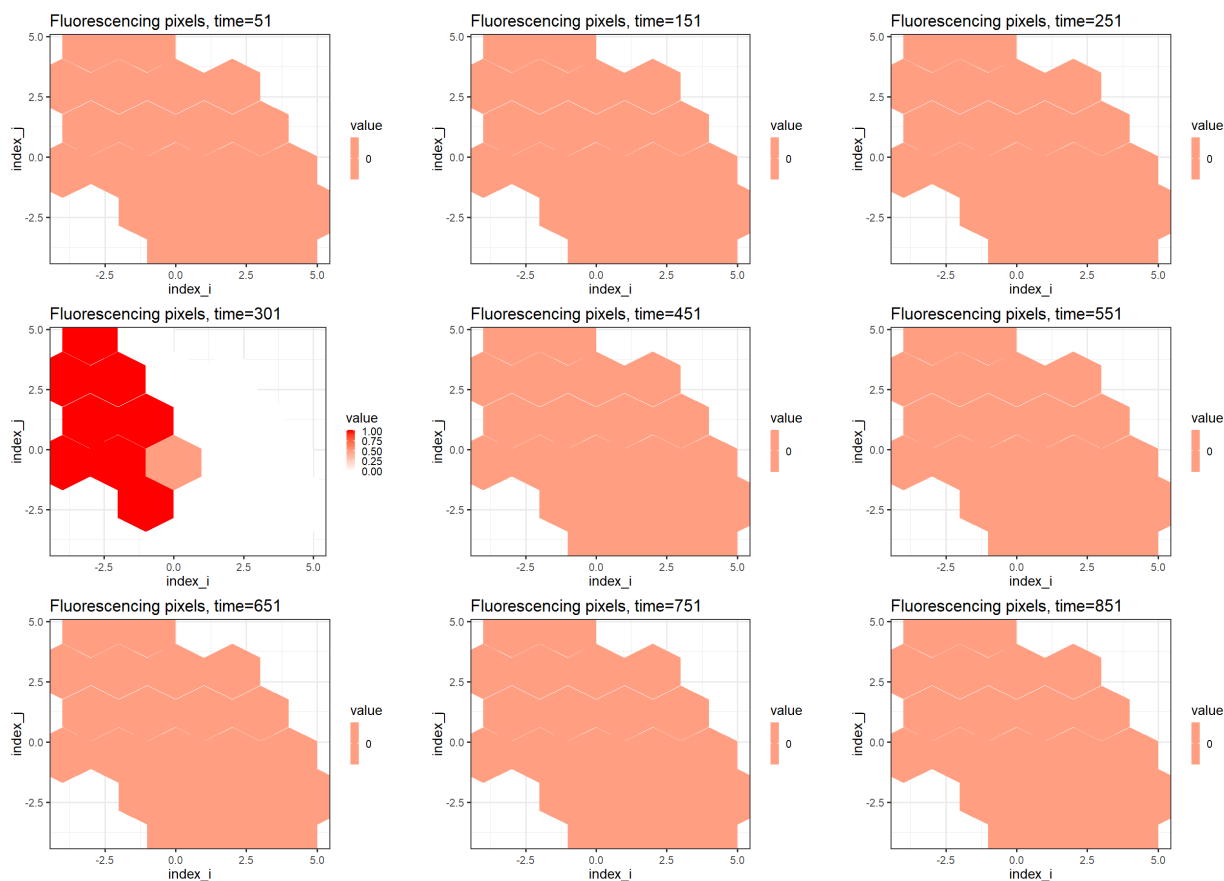
На рисунку С.4 (а) наведено результат чисельного моделювання системи (2.17) при $r = 5$, який відповідає стійкому фокусу. При $r = 17$ спостерігається менш виражена (рис. С.4 (б)), а при $r = 22$ більш виражена біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка представлена на рисунку С.4 (б, в).



a)



b)



В)

Рис. С.4. Зображення флуоресценції системи (2.17) як результат чисельного моделювання при $r = 5$ (а), $r = 17$ (б), $r = 22$ (в)

При збільшенні запізнення часу, спостерігаємо біфуркацію Хопфа. На рисунку С.4 (в) наведено результат чисельного моделювання системи (2.17) при $r = 17$, який відповідає граничному циклу (спостерігається біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів). У випадку $r = 22$ не спостерігаємо хаотичну поведінку, яка починається з хвилеподібних змін у флуоресціюючих пікселях (рис. С.4 (в)). На рисунку С.4 (в) наведено результат чисельного моделювання системи (2.9), при якому спостерігаємо поодинокі пікселі, в яких відбувається явище флуоресценції.

ДОДАТОК Т

Етапи створення медичних нейромережових експертних кіберфізичних систем

Нейромережева експертна КФС складається з чотирьох блоків: інтерфейс з користувачем, база знань, обчислювальний блок, блок пояснень, що дозволяє користувачеві прослідкувати «послідовність роздумів» системи в конкретному випадку. Елементом, що пов'язує, між цими блоками є метод, з допомогою якого експертна КФС у відповідь на запит користувача видає результат. У роботі [113] пропонується класифікація таких методів на три основні групи – методи логічних правил «в чистому вигляді» коли формалізація правил отримання результату здійснюється фахівцем; ті ж методи, проте формалізація правил здійснюється дослідником, що спостерігає за роботою фахівця з боку, і методи, основані на принципі «дивися і вчися».

Створення експертної КФС можна умовно розділити на наступні етапи.

1. Постановка завдання: визначення цілей роботи експертної КФС, набору вхідних даних і форми представлення відповіді.

2. Збір даних: набір репрезентативного матеріалу для статистичних досліджень і його структуризація розділення на підгрупи по ознаках.

3. Статистична обробка: виявлення закономірностей, що пов'язують вхідні дані з відповіддю, розрахунок середніх і відносних величин, їх порівняння, кореляційний, регресійний, факторний аналізи та інші.

4. Створення бази знань: оформлення логічних правил, по яких повинна працювати експертна КФС.

5. Програмування алгоритмів: перенесення логічних правил на мову програмування.

6. Створення інтерфейсу системи: розробка засобів взаємодії системи з користувачем – форми введення даних, виведення відповіді і тому подібне.

7. Відладка і тестування: перевірка роботи програми і випробування в реальних умовах.

ДОДАТОК У

Ієрархічна модель якісного аналізу решітчастих компартментних математичних моделей кіберфізичних медико-біологічних систем

Основною складовою ієрархічної моделі якісного аналізу решітчастих компартментних математичних моделей кіберфізичних моделей при розробленні КФБСС є кластеризація проблеми на окремі класи понять, які називають концептуальними класами або об'єктами.

Одним із початкових етапів проектування КФБСС є моделювання предметної області. Такий підхід необхідний для виявлення, формалізації та класифікації відомостей при медико-біологічних дослідженнях, що визначають властивості розроблюваних системи [61, 109].

Для описування предметної області системних медичних досліджень у КФБСС використовувалася мова програмування UML та інструментальний засіб Visual Paradigm SE.

При моделюванні предметної області враховано, що проєктоване програмне середовище КФБСС призначене для введення, зберігання та опрацювання інформації про системні медичні дослідження.

Програмне середовище КФБСС повинно забезпечувати виконання таких основних функцій:

- реєстрацію та опрацювання первинної статистичної медичної інформації в КФБСС;
- розроблення компартментних математичних моделей КФБСС на основі неперервної динаміки;
- розроблення дискретної динаміки компартментних моделей КФБСС ;
- прийняття рішень у КФБСС для медико-біологічних досліджень.

Програмний модуль інтелектуального аналізу даних складається з трьох основних блоків:

- блок аналізу даних;
- блок побудови компартментних моделей КФБСС;
- інтерпретація результатів КФБСС.

Підвищення ефективності лікувальних та профілактичних методик можна досягнути за рахунок застосування методів інтелектуального аналізу даних. На основі результатів експериментальних досліджень для використання засобів data mining вибрано метод індукції дерева рішень.

Для розв'язання поставлених задач найпродуктивнішим є використання даних методів у середовищі оперативного аналітичного опрацювання. Підсистема інтелектуального аналізу даних у цьому випадку реалізується на основі розроблених компартментних моделей. Тому необхідною умовою для проведення аналізу є формування аналітичних метаданих для системи опрацювання.

Для оцінювання чутливості й специфічності побудованих моделей КФБСС використовуємо крос-перевірку (cross validation test), тобто метод оцінювання моделі та її поведінки на незалежних даних.

Функціональній зв'язок основних модулів розробленої КФС підтримки прийняття рішення наведено на рисунку У.1.

Основні модулі КФС підтримки прийняття рішення: вхідні дані; база даних; інтелектуальний аналіз; інтерпретація результатів; користувацький додаток. Вхідні дані, що надходять до бази даних КФС медичних досліджень надаються працівниками лабораторій.

Крім даних для побудови часових рядів, база даних містить масиви даних із результатами імітаційного моделювання медико-біологічних процесів та якісними заключеннями фахівців експериментальної та клінічної медицини при побудові структур знань.

На рисунку У.1. наведено структурну схему системи підтримки прийняття рішення.

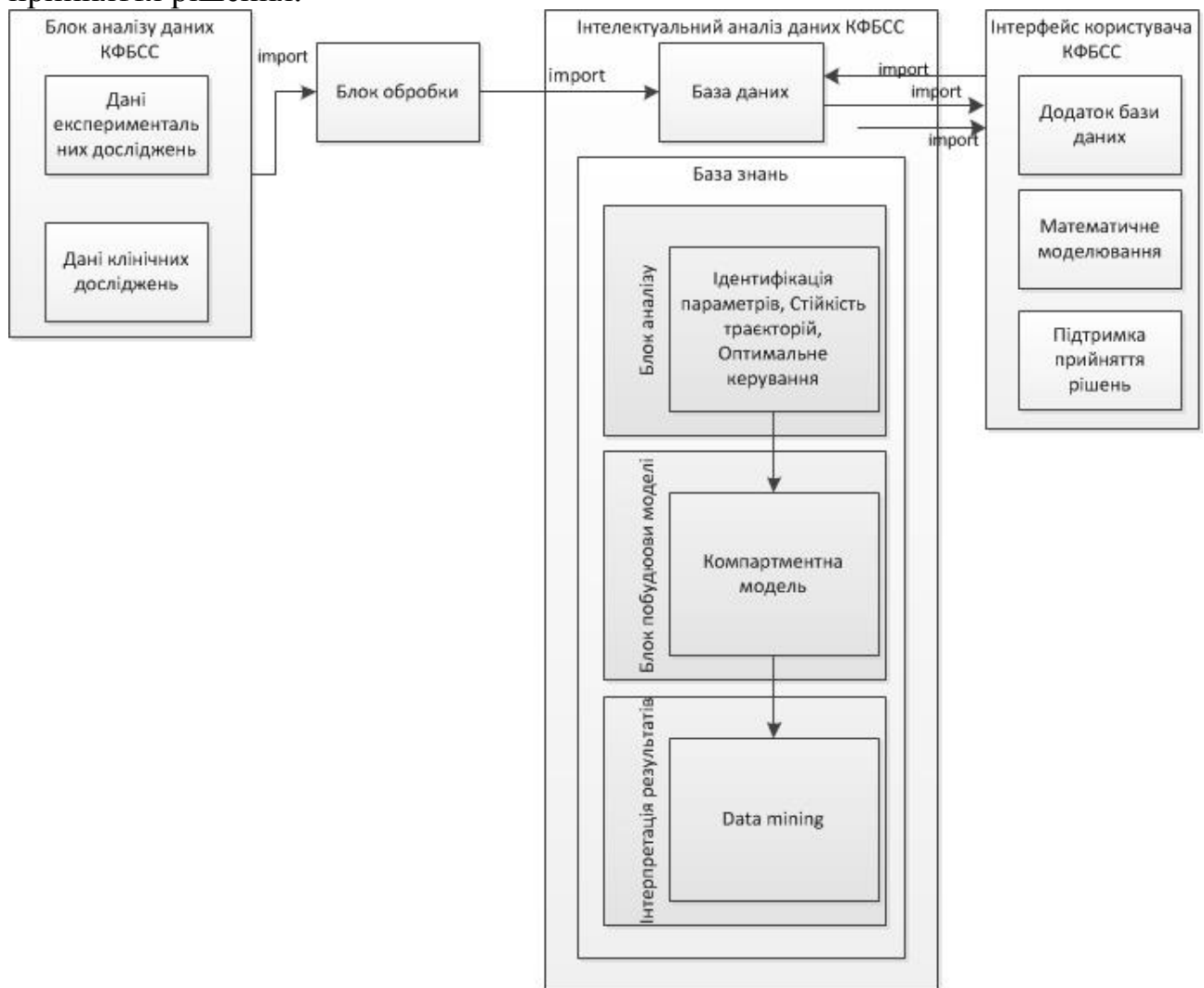


Рис. У.1. Структурна схема системи підтримки прийняття рішення в КФС медико-біологічних процесів

Якщо розглядати систему з точки зору користувача, то для нього найважливішими критеріями при роботі з даними є робота з зручним для користувача інтерфейсом, високою швидкістю опрацювання даних, можливістю налаштування системи під власні потреби.

ДОДАТОК Ф

Використання пакету R для розроблення та дослідження кіберфізичних систем медико-біологічних процесів

Ф.1. Пакет R як середовище програмування для статистичного аналізу даних

Не зважаючи на велике різноманіття мов програмування, які використовуються при розробленні КФС (Assembly, C, C++, D, Java, JavaScript, Python, Ada та ін.), мова програмування R в даний час широко використовується у багатьох галузях, що займаються машинним навчанням та візуалізацією даних. Пакет R – це середовище програмування для статистичного аналізу даних, яке складається з базової програми R, що працює як інтерпретатор мови статистичного програмування S, та окремих пакетів, які реалізують спеціальні методи й технології статистичного опрацювання даних. Програма R є некомерційною і вільно розповсюджується за умови дотримання вимог GNU General Public License [385]. Дана програма також використовується, як альтернатива комерційним програмним середовищам аналізу даних рівня MatLab / Octave. З іншого боку, цілком природно, що основна обчислювальна потужність R найкраще проявляється при статистичному аналізі: від обчислення середніх величин до вейвлет-перетворень тимчасових рядів.

Додаткової популярності R дало створення системи зберігання й розповсюдження пакетів – CRAN (Comprehensive R Archive Network – <http://cran.r-project.org>) [507]. Статистичні алгоритми зазвичай виконуються у вигляді скриптів і зібрані в пакети (packages) R. Під час інсталяції разом з базовою програмою інсталюються й основні пакети, у яких реалізовано найпопулярніші методи статистичного аналізу. Частина цих пакетів автоматично завантажується під час запуску R. Інші пакети можна завантажити, використовуючи функцію library.

Переваги пакета R :

- пакет R є вільнопоширюваним програмним забезпеченням;
- є реалізації під операційні системи Microsoft Windows, Mac OS X, Linux;
- базова комплектація R займає небагато місця на диску і містить всі функції, необхідні для проведення статистичного аналізу;
- завжди можна додатково встановити додаткові пакети;
- добра графічна візуалізація подання даних та результатів їхнього аналізу;
- можливість самостійного введення необхідних функцій.

При роботі з R одночасно можна виконувати багато інструкцій, що записані в окремому файлі. Для цього необхідно завантажити відповідний файл у будь-якому текстовому редакторі, скопіювати, а потім вставити в програму. В базовій програмі є можливість відкрити вікно редактора для створення нового скрипту, або завантажити файл зі скриптом, використовуючи пункти головного меню File→Newscript або File→Openscript. Виконати завантажений у вікні

редактора скрипт повністю можна, використовуючи Edit→Runall. Закінчивши роботу зі скриптом, його можна зберегти, використовуючи File→Save.

Серед корисних ресурсів з документацією та прикладами роботи в пакеті R слід зазначити сайт проекту [503], список посилань [532], пошук матеріалів по пакету R [259], довідникові ресурси по пакету R [475, 533, 609].

Слід зазначити, що програмний пакет R використовується як інструмент для швидкого та ефективного моделювання при розробленні КФБСС [60, 63, 92]. Методи програмної реалізації ефективні, надійні та добре задокументовані. Вони включають чотири інтегратори з пакета ODEPACK (LSODE, LSODES, LSODA, LSODAR), DVODE та DASPK2.0. Крім того, це набір інтеграторів Рунге-Кутта і спеціальних розв'язків для ефективного використання диференціальних рівнянь в частинних похідних першого, другого та третього порядків. Програми розв'язують як жорсткі, так і нежорсткі задачі.

Ф.2. Короткий опис функцій пакета R deSolve

Усі функції типу lsode, vode та daspk використовують диференціювання із змінним кроком та порядком. Їх доцільно використовувати для вирішення жорстких завдань для нижчих порядків (від 1 до 5). Функції lsode і vode також містять змінні кроки та методи Адамса вищих порядків (від 1 до 12).

Функції ode.1D, ode.2D та ode.3D спеціально розроблені для розв'язування рівнянь в частинних похідних.

Функція lsoda дає змогу автоматично вибирати жорсткий або нежорсткий метод. Це перемикання може відбуватися між двома методами під час моделювання при зміні жорсткості системи. Після замовчування використовується метод ode, який найкраще підходить для розв'язування простих задач. Функції lsodar схожа на lsoda, але містить метод знаходження кореня.

Функції lsode та vode дають змогу розв'язувати жорсткі та нежорсткі задачі. Однак користувач має вирішити, який метод найбільш підходить для конкретної проблеми та обрати відповідний метод розв'язування. Код zvode є варіантом vode, що розв'язує рівняння за участю змінних, які є складними числами. Код lsode за замовчуванням використовується в ode.1D

Функція lsodes використовується для великих жорстких проблем з певними взаємодіями між змінними стану, що призводить до розрідження якобіанів. При використанні lsodes можна досягти значної економії часу обчислень. Даний тип коду використовується в ode.2D і ode.3D.

Функція daspk єдиний інтегратор у пакеті R, який розв'язує диференціальні алгебраїчні рівняння індексами нуль і один.

Пакет R також включає розв'язки для кількох методів Рунге-Кутта (rk) із змінним або фіксованим часом. Сюди відноситься класичний метод четвертого порядку Рунге-Кутта та Ейлера (rk4, euler).

Крім того, набір коефіцієнтів для найпоширеніших методів Рунге-Кутта доступні у функції rkMethod.

Усі розв'язки повертають масив, який містить у своїх стовпцях значення часу (1 стовпець) і значення всіх змінних стану (наступні колонки), за якими прямують звичайні вихідні змінні. Цей формат особливо підходить для графічних процедур пакета R (наприклад, `matplot`). Крім того, додається `plot`-метод, який для моделей з незначною кількістю змінних стану дає можливість усі вихідні дані вивести на одному графіку.

Ф.3. Приклад моделювання в пакеті R моделі типу Лотки–Вольтерри

Розглядається проста модель типу Лотки–Вольтерри, що описує взаємодію «хижак–жертва». Ця модель отримала величезну популярність та називається класичною моделлю взаємодії популяцій хижака і жертви або просто моделлю «хижак – жертва». Проста математична модель добре описує складні біологічні системи. Прикладом цього служать довготривалі взаємовідносини між видами хижака і жертви в будь-якій екосистемі. Математичні розрахунки зростання популяції окремо взятого виду показують, що межі щільності популяції можна описати простими рівняннями, розв'язок яких дає характерну криву чисельності популяції, яка експоненціально зростає, поки вона невелика, а потім вирівнюється, коли вона досягає меж можливості екосистеми підтримувати її. Просте продовження цієї концепції дозволяє зрозуміти екосистему, в якій взаємодіють два види – хижак і жертва.

Взаємодія «хижак–жертва», згідно роботи [92] представляється у вигляді наступних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= r_G \cdot P \cdot \left(1 - \frac{P}{K}\right) - r_I \cdot P \cdot C \\ \frac{dC}{dt} &= k_{AE} \cdot r_I \cdot P \cdot C - r_M \cdot C \end{aligned} \quad , \quad (\text{Ф.1})$$

де P і C – чисельність жертв та хижаків, відповідно; r_G – коефіцієнт природного приросту популяції «жертв» або швидкість зростання чисельності травоядних за відсутності хижаків; r_I – коефіцієнт впливу популяції «хижаків» на чисельність популяції «жертв» або швидкість, з якою зустрічі хижаків з жертвами видаляють травоядних з популяції; r_M – коефіцієнт природної смертності популяції «хижаків», або швидкість скорочення чисельності м'ясоїдних за відсутності травоядних; K та k_{AE} – характеризують спадання чисельності жертви і хижака відповідно внаслідок внутрішньовидової конкурентної боротьби.

В пакеті R спочатку визначається модельова функція, яка називається `LVmod0D`. Необхідно задати вхідні дані: поточний час моделювання, значення змінних стану та параметри моделі. Ці три аргументи завжди повинні бути присутніми, і в цьому порядку; інші аргументи можуть бути додані після них. Фрагмент лістингу відповідного програмного коду наведено нижче.

```
R> LVmod0D <- function(Time, State, Pars) {
+   with(as.list(c(State, Pars)), {
+     IngestC <- rI * P * C
```

```

+   GrowthP <- rG * P * (1 - P/K)
+   MortC <- rM * C
+
+   dP <- GrowthP - IngestC
+   dC <- IngestC * AE - MortC
+   return(list(c(dP, dC)))
+   })
+ }

```

Для параметрів задається ім'я та значення (`pars`), ініціалізуються змінні стану (`yini`) та моменти часу, в які ми хочемо вказати їх кількість (`times`). Виходячи з цих входів, отримуємо результати моделювання. Для цього доцільно використати функцію інтеграції за замовчуванням `ode`, яка заснована на методі `lsoda`; кінцевий результат виводиться в `matrix`, відмітивши `out`.

Перша частина матриці (`head(out)`). Матриця `out` в першій колонці відліки часу, а в наступних колонках – концентрації хижаків та жертв. Фрагмент лістингу програмного коду наведено нижче.

```

R> pars <- c(rI = 0.2, rG = 1.0, rM = 0.2, AE = 0.5, K = 10)
R> yini <- c(P = 1, C = 2)
R> times <- seq(0, 200, by = 1)
R> print(system.time(
+   out <- ode(func = LVmod0D,y = yini, parms = pars, times = times)))
user system elapsed
0.04 0.00 0.04
R> head(out, n = 3)
time    P    C
[1,] 0 1.000000 2.000000
[2,] 1 1.626853 1.863283
[3,] 2 2.488467 1.871156

```

В підсумку, модель виводу побудовано, використовуючи функцію `matplot`, пакету `R` :

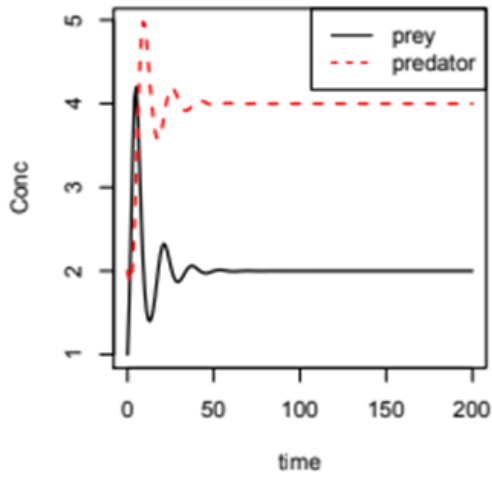
```

Lotka-Volterra", lwd = 2)
R> matplot(out[, "time"], out[, 2:3], type = "l", xlab = "time", ylab = "Conc",
+   main = "Lotka-Volterra", lwd = 2)
R> legend("topright", c("prey", "consumer"), col = 1:2, lty = 1:2)

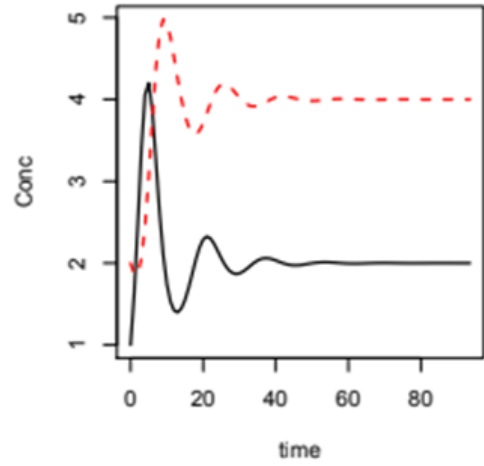
```

Результати (рис. Ф.7 (а, б)) показують, що після початкових коливань концентрації хижаків і жертв досягають стаціонарного стану. Це займає 0,04 с (`lsoda, daspk`) і 0,02 с (`lsode, vode, lsodes`) для розв'язку цієї моделі.

Програмне забезпечення `R` швидко завойовує популярність серед науковців та дослідників. Після впровадження пакету `odesolve`, з'явилася можливість використовувати пакет `R`, як інструмент для розв'язку задач моделювання звичайними диференціальними.



а)



б)

Рис. Ф.7. Результати чисельного дослідження моделі Лотки–Вольтерра (а) та моделі Лотки–Вольтерра, яка розв’язана для стаціонарного стану (б) (prey – жертва, predator – хижак)

Пакети (rootSolve, bvpSolve) використовуються для розв’язку крайових задач диференціальних рівнянь.

ДОДАТОК X

Фрагмент програми для дослідження фазових діаграм кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

```
library(deSolve)
library(rootSolve)
#libraries for visualization
library(ggplot2)
library(reshape)
#-----
# setting parameters
#-----
N <- 16#4#16
beta <- 2.
gamma <- 2.    #2
mu_f <- 1.
etha <- 0.8/gamma #0.01184/gamma
delta_v <- 0.5 #0.035 #0.7
delta_f <- 0.5 #0.0175 #0.2

tau <- 0.23#0.28725#0.287#0.2825#0.2865

D <- 0.2
Delta <- 0.3
n <- 0.9 #1.

#-----
# endemic "identical" steady state
#-----
V_ij_star <- (-beta*delta_f - gamma * mu_f)/(delta_v * delta_f - etha * gamma
*gamma)
F_ij_star <- (delta_v * mu_f - etha * gamma * beta)/(delta_v*delta_f -
etha*gamma*gamma)

print(V_ij_star)
print(F_ij_star)

#-----
# finding endemic steady state
# as a result of solution of
# system of N nonlinear algebraic
# equations
#-----
```

```

system.steady_states <- function(x) {

  for(i in 1:N){
    for(j in 1:N){
      if((i==1) && (j==1)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j+1)]-
2*n*x[N*(i-1)+j])
      else if((i==1) && (j>1) && (j<N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-
2)+j]+x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-1)]+x[N*(i-1)+(j+1)]- 3*n*x[N*(i-1)+j])
      else if((i==1) && (j==N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-
1)]- 2*n*x[N*(i-1)+j])
      else if((i>1) && (i<N) && (j==N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-
2)+j]+x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-1)]-3*n*x[N*(i-1)+j])
      else if((i==N) && (j==N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-2)+j]+x[N*(i-
1)+(j-1)]-2*n*x[N*(i-1)+j])
      else if((i==N) && (j>1) && (j<N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-
2)+j]+x[N*(i-1)+(j-1)]+x[N*(i-1)+(j+1)]-3*n*x[N*(i-1)+j])
      else if((i==N) && (j==1)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-2)+j]+x[N*(i-
1)+(j+1)]-2*n*x[N*(i-1)+j])
      else S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-2)+j]+x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-
1)]+x[N*(i-1)+(j+1)]-4*n*x[N*(i-1)+j])
      F[N*(i-1)+j] <- (beta - gamma * x[N*N + (N*(i-1)+j)] - delta_v * x[N*(i-
1)+j])*x[N*(i-1)+j] + S_hat
      F[N*N + (N*(i-1)+j)] <- (-mu_f + etha * gamma * x[N*(i-1)+j] - delta_f *
x[N*N + (N*(i-1)+j)])*x[N*N + (N*(i-1)+j)]
    }
  }
  c(F)
}

```

```

nonident_endemic_state <- multiroot(f = system.steady_states, start =
c(rep(V_ij_star,N*N),rep(F_ij_star,N*N)))

```

```

print(nonident_endemic_state$root)

```

```

#-----
# estimation of delay for local asymptotic stability
#-----

```

```

i<-4

```

```

J<-4

```

```

V_ij_star_nonident <- nonident_endemic_state$root[N*(i-1)+j]

```

```

F_ij_star_nonident <- nonident_endemic_state$root[N*N + (N*(i-1)+j)]

```

```

print(V_ij_star_nonident)

```



```

print(F_ij_star_nonident)
k <- 4
S_hat_nonident <- (D/(Delta*Delta))*(nonident_endemic_state$root[N*(i-
2)+j]+nonident_endemic_state$root[N*i+j]+nonident_endemic_state$root[N*(i-
1)+(j-1)]+nonident_endemic_state$root[N*(i-1)+(j+1)]-
k*n*nonident_endemic_state$root[N*(i-1)+j])
K_1 <- (S_hat_nonident/V_ij_star_nonident)+k*(D/(Delta*Delta))*n + delta_v *
V_ij_star_nonident

alpha11 = (1/(gamma*V_ij_star_nonident))*(-2*K_1 +
k*(1+delta_v*V_ij_star_nonident*tau + gamma *V_ij_star_nonident*tau) +
2*delta_v*V_ij_star_nonident*K_1*tau + gamma*V_ij_star_nonident*K_1*tau +
delta_v * gamma *V_ij_star_nonident*V_ij_star_nonident*tau + 1 +
delta_v*V_ij_star_nonident*tau) +
(1/(etha*gamma*F_ij_star_nonident))*(2*(etha*gamma*F_ij_star_nonident)*(etha*
gamma*F_ij_star_nonident)*tau +
etha*gamma*F_ij_star_nonident*F_ij_star_nonident*delta_f*tau)
alpha22 = (1/(gamma*V_ij_star_nonident))*(gamma*V_ij_star_nonident*K_1*tau +
delta_v*gamma*V_ij_star_nonident*V_ij_star_nonident*tau +
2*gamma*gamma*V_ij_star_nonident*V_ij_star_nonident*tau +
gamma*V_ij_star_nonident*tau) + (1/(etha*gamma*F_ij_star_nonident))*(-
2*delta_f*F_ij_star_nonident +
etha*gamma*F_ij_star_nonident*F_ij_star_nonident*delta_f*tau)

A <- matrix(nrow = 2, ncol = 2, byrow = TRUE, data = c(
  alpha11, 0.0,
  0.0, alpha22))

print(A)

sprintf("lambda_max = %f", max(eigen(A)$values))

# _____
# initial values and times
# _____
Vinit <- matrix(nrow = N, ncol = N, byrow = TRUE, data = c(rep(1.,N),rep(0,N*N-
N)))
Finit <- matrix(nrow = N, ncol = N, byrow = TRUE, data = c(rep(1.,N*N)))
times <- seq(-tau, 200., by = 0.1)#by = 0.1

# _____
#"right side" of system
# _____
derivs <- function (t, x, parms) {

```

```

tlag <- t - tau
if (tlag < 0)
{
  xlag <- c(Vinit,Finit)
}
else
{
  xlag <- lagvalue(tlag) # returns list of two matrices
}

xNew <- c(rep(0.0,2*N*N))
for(i in 1:N){
  for(j in 1:N){
    if((i==1) && (j==1)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j+1)]-
2*n*x[N*(i-1)+j])
    else if((i==1) && (j>1) && (j<N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-
2)+j]+x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-1)]+x[N*(i-1)+(j+1)]-3*n*x[N*(i-1)+j])
    else if((i==1) && (j==N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-
1)]-2*n*x[N*(i-1)+j])
    else if((i>1) && (i<N) && (j==N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-
2)+j]+x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-1)]-3*n*x[N*(i-1)+j])
    else if((i==N) && (j==N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-2)+j]+x[N*(i-
1)+(j-1)]-2*n*x[N*(i-1)+j])
    else if((i==N) && (j>1) && (j<N)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-
2)+j]+x[N*(i-1)+(j-1)]+x[N*(i-1)+(j+1)]-3*n*x[N*(i-1)+j])
    else if((i==N) && (j==1)) S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-2)+j]+x[N*(i-
1)+(j+1)]-2*n*x[N*(i-1)+j])
    else S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[N*(i-2)+j]+x[N*i+j]+x[N*(i-1)+(j-
1)]+x[N*(i-1)+(j+1)]-4*n*x[N*(i-1)+j])
    xNew[N*(i-1)+j] <- (beta - gamma * xlag[N*N + (N*(i-1)+j)] - delta_v *
xlag[N*(i-1)+j])*x[N*(i-1)+j] + S_hat
    xNew[N*N + (N*(i-1)+j)] <- (-mu_f + etha * gamma * xlag[N*(i-1)+j] -
delta_f * xlag[N*N + (N*(i-1)+j)])*xlag[N*N + (N*(i-1)+j)]
  }
}

list(xNew)
}

# _____
# solve the model
# _____

```

```
yout <- dede(y = c(Vinit,Finit), times = times, func = derivs, parms = c(N=N,beta =
beta, gamma = gamma, rho = rho, mu_f = mu_f, etha = etha, tau=tau), atol = 1e-10)
```

```
#-----
# plotting graphs for solution
#-----
```

```
dir.create(file.path("D:/My_doc/Sverstiuk/Biosensors/Imunosensory/Plots6",
paste("Tau",tau,sep="")), showWarnings = FALSE)
setwd(file.path("D:/My_doc/Sverstiuk/Biosensors/Imunosensory/Plots6",
paste("Tau",tau,sep="")))

```

```
leg_V <-
c("V11","V12","V13","V14","V21","V22","V23","V24","V31","V32","V33","V34",
"V41","V42","V43","V44")
leg_F <-
c("F11","F12","F13","F14","F21","F22","F23","F24","F31","F32","F33","F34","F41",
"F42","F43","F44")

```

```
matplot(yout[,1], yout[,-1], main = "Biosensor model", type = "l", xlab = "t", ylab =
"")
legend("topright", legend = leg_V, lty = 1:3, col = 1:3)

```

```
dev.new()
matplot(yout[,1], yout[,c(18)], main = "Biosensor model", type = "l", xlab = "t",
ylab = "")
legend("topright", legend = c("F11"), lty = 1:3, col = 1:3)

```

```
dev.new()
matplot(yout[,1], yout[,c(7,23)], main = "Biosensor model", type = "l", xlab = "t",
ylab = "")
legend("topright", legend = c("V22","F22"), lty = 1:3, col = 1:3)

```

```
dev.new()
matplot(yout[,1], yout[,c(2,18)], main = "Biosensor model", type = "l", xlab = "t",
ylab = "")
legend("topright", legend = c("V11","F11"), lty = 1:3, col = 1:3)
dev.off()

```

```
df <- as.data.frame(yout)
#-----
# plotting limit cycle
#-----
df_limit_cycle <- tail(df,-1)#tail(df,-3000) # in order to construct limit cycle – we
omit 3000 first points

```

```

#-----
phasecurves <- list()
for(i in 1:N) {
  for(j in 1:N) {
    png(paste(paste("Tau",tau,"Pixel",i,j,sep="_"),"png", sep = "."), width = 800,
height = 600)
    #png(paste(paste("Tau",tau,"Pixel",i,j,sep="_"),"png", sep = "."), width = 4800,
height = 3600)
    print(ggplot(data=df_limit_cycle, aes(x=df_limit_cycle[,N*(i-1)+j+1],
y=df_limit_cycle[,N*N + (N*(i-1)+j+1])))
      + geom_path(colour="blue",size=1)+xlab(paste("V",i,j))+ylab(paste("F",i,j))
+ labs(title=paste("Pixel",i,j))
      + geom_point(data = df_limit_cycle,aes(x=df_limit_cycle[1,N*(i-
1)+j+1],y=df_limit_cycle[1,N*N + (N*(i-1)+j+1])), colour="red",size=8)
      + geom_point(data =
as.data.frame(nonident_endemic_state$root),aes(x=nonident_endemic_state$root[N*
(i-1)+j],y=nonident_endemic_state$root[N*N + (N*(i-1)+j])),
colour="green",size=8)
      + geom_point(aes(V_ij_star,F_ij_star),colour="yellow",size=8)
      + theme_set(theme_bw(base_size=40)))
    dev.off()
  }
}

#-----
# plotting nonidentical steady states
# dataframe for biosensor_matrix_steady_state
#-----
V_steady<-c(rep(0.0,N*N))
F_steady<-c(rep(0.0,N*N))
index_i<-c(rep(0,N*N))
index_j<-c(rep(0,N*N))
counter = 1
for(i in 1:N) {
  for(j in 1:N) {
    V_steady[counter] <- nonident_endemic_state$root[counter]
    F_steady[counter] <- nonident_endemic_state$root[N+counter]
    index_i[counter] <- i
    index_j[counter] <- j
    counter <- counter + 1
  }
}
biosensor_matrix_steady_state.data <- data.frame(V_steady,index_i,index_j)
biosensor_matrix_steady_state <- ggplot(biosensor_matrix_steady_state.data,
aes(x=index_i,y=index_j))

```

```

  png(paste(paste("Tau",tau,"_Matrix_V_Steady",sep=""),"png",sep="."), width =
800, height = 600)
  biosensor_matrix_steady_state_V <- biosensor_matrix_steady_state +
geom_tile(aes(fill=V_steady))
  biosensor_matrix_steady_state_V <- biosensor_matrix_steady_state_V +
scale_fill_gradientn(colours = terrain.colors(10))
  print(biosensor_matrix_steady_state_V)
  dev.off()

  png(paste(paste("Tau",tau,"_Matrix_F_steady",sep=""),"png",sep="."), width = 800,
height = 600)
  biosensor_matrix_steady_state_F <- biosensor_matrix_steady_state +
geom_tile(aes(fill=F_steady))
  biosensor_matrix_steady_state_F <- biosensor_matrix_steady_state_F +
scale_fill_gradientn(colours = terrain.colors(10))
  print(biosensor_matrix_steady_state_F)
  dev.off()
}# end of program

```

ДОДАТОК Ц

Фрагмент програми для дослідження біфуркаційних діаграм в кіберфізичній біосенсорній системі на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

```
#-----  
# construction of bifurcation diagram  
#-----  
for (z in 1:length(tau_array)) {  
  tau <- tau_array[z]  
  print(tau)  
  xl <- dede(y = c(Vinit,Finit), times = times, func = derivs, atol = 1e-10)  
  
  #uval <- unique(xl[1450:t_max,2]) # it was for unique values  
  tt <- xl[70000:t_max,4] #V_13  
  if(diff(tt)[length(tt)-1]==0) {  
    uval <- tt[length(tt)] # for stable node  
    number_extrema <- 1  
  }  
  else{  
    # here we apply rounding of values (4 digits after comma) in order to get distinct  
    values – in spite of precision of calculations  
    uval <- round(tt[which(diff(sign(diff(tt)))==2 | diff(sign(diff(tt)))== -2) +1],3) # it is  
    for local maxima and minima of limit cycle  
    #uval <- tt[which(diff(sign(diff(tt)))==2 | diff(sign(diff(tt)))== -2) +1] # it is for  
    local maxima and minima of limit cycle  
    uval <- unique(uval)  
    number_extrema <- length(uval)  
  }  
  ### Here is where we can save the output for ggplot  
  out.df <- rbind(out.df, cbind(rep(tau_array[z], length(uval)), uval))  
  out.extrema.df <- rbind(out.extrema.df, cbind(tau_array[z], number_extrema))  
}  
out.df <- as.data.frame(out.df)  
colnames(out.df) <- c("tau", "V_13")  
ggplot(out.df, aes(x = tau, y = V_13)) + geom_point(size = 0.5, colour="blue") +  
geom_point(data=out.df[out.df$tau >=  
0.2872,],aes(x=tau,y=V_13),colour="red",size=0.5) #ggplot(out.df, aes(x = tau, y =  
V_13)) + geom_point(size = 0.5)  
dev.new()  
out.extrema.df <- as.data.frame(out.extrema.df)  
colnames(out.extrema.df) <- c("tau", "number_extrema")  
ggplot(out.extrema.df, aes(x = tau, y = number_extrema)) + geom_point(size = 0.5)  
}# end of program
```

ДОДАТОК Ш

Фрагмент програми для дослідження фазових діаграм кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

```
#####  
# model for N-hexagonal biopixels  
#####  
library(deSolve)  
library(rootSolve)  
#libraries for visualization  
library(ggplot2)  
library(reshape)  
library(hexbin)  
#-----  
# setting parameters  
#-----  
N <- 4#4#16  
beta <- 2.  
gamma <- 2.    #2  
mu_f <- 1.  
etha <- 0.8/gamma    #0.01184/gamma  
delta_v <- 0.5 #0.035 #0.7  
delta_f <- 0.5 #0.0175 #0.2  
  
tau <- 0.287#0.05#0.25#0.287#0.2825#0.2865  
  
D <- 0.2  
Delta <- 0.3  
n <- 0.9 #1.  
  
#-----  
# endemic "identical" steady state  
#-----  
V_ijk_star <- (beta*delta_f + gamma * mu_f)/(delta_v * delta_f + etha * gamma  
*gamma)  
F_ijk_star <- (-delta_v * mu_f + etha * gamma * beta)/(delta_v*delta_f +  
etha*gamma*gamma)  
  
print(V_ijk_star)  
print(F_ijk_star)  
  
#-----  
# finding endemic steady state  
# as a result of solution of
```

```
# system of N nonlinear algebraic
# equations
#-----
```

```
index1d <- function(i_,j_,k_) {
  #print(i_)
  #print(j_)
  #print(k_)
  if(i_ < (-N)) {i_ <- (-N)}
  if(i_ > N) {i_ <- N}
  if(j_ < (-N)) {j_ <- (-N)}
  if(j_ > N) {j_ <- N}
  if(k_ < (-N)) {k_ <- (-N)}
  if(k_ > N) {k_ <- N}
  ind1d=0
  max_ijk = max(abs(i_),abs(j_),abs(k_))
  if(max_ijk >= 1) {
    if(i_ == -max_ijk) {
      ind1d <- j_ + 1
      #print(ind1d)
    }
    else if(j_ == max_ijk) {
      ind1d <- max_ijk + abs(k_) + 1
      #print(ind1d)
    }
    else if(k_ == -max_ijk) {
      ind1d <- 2*max_ijk + i_ + 1
      #print(ind1d)
    }
    else if(i_ == max_ijk) {
      ind1d <- 3*max_ijk + abs(j_) + 1
      #print(ind1d)
    }
    else if(j_ == -max_ijk) {
      ind1d <- 4*max_ijk + k_ + 1
      #print(ind1d)
    }
    else if(k_ == max_ijk) {
      ind1d <- 5*max_ijk + abs(i_) + 1
      #print(ind1d)
    }
    ind1d <- ind1d + 1 + ifelse(max_ijk > 1, sum(1:(max_ijk-1)), 0)*6
  }
  else ind1d <- ind1d + 1
  #print(ind1d)
}
```



```

return(ind1d)
}

system.steady_states <- function(x) {
  for(i in -N:N){
    for(j in -N:N){
      for(k in -N:N){
        if(i+j+k==0){
          S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[index1d(i-1,j,k+1)]+x[index1d(i-
1,j+1,k)]+x[index1d(i,j+1,k-1)]
          +x[index1d(i+1,j,k-1)]+x[index1d(i+1,j-1,k)]+x[index1d(i,j-
1,k+1)]
          -6*n*x[index1d(i,j,k)])
          F[index1d(i,j,k)] <- (beta - gamma * x[1+sum(1:N)*6 + index1d(i,j,k)] -
delta_v * x[index1d(i,j,k)])*x[index1d(i,j,k)] + S_hat
          F[1+sum(1:N)*6 + index1d(i,j,k)] <- (-mu_f + etha * gamma *
x[index1d(i,j,k)] - delta_f * x[1+sum(1:N)*6 + index1d(i,j,k)])*x[1+sum(1:N)*6 +
index1d(i,j,k)]

          }
        }
      }
    }
  }
  c(F)
}

nonident_endemic_state <- multiroot(f = system.steady_states,
start =
c(rep(V_ij_star,1+sum(1:N)*6),rep(F_ij_star,1+sum(1:N)*6)))

print(nonident_endemic_state$root)

#-----
# stop the program
#-----

#if (TRUE) {print("The value is TRUE, so the script must end here")} else
{
  # rest of program

  #-----
  # initial values and times
  #-----
  Vinit <- c(rep(1.,N*6),rep(0,1+sum(1:N-1)*6))
  Finit <- c(rep(1.,1+sum(1:N)*6))

```

```

times <- seq(-tau, 20., by = 0.1)#by = 0.1

#-----
#"right side" of system
#-----
derivs <- function (t, x, parms) {
  tlag <- t - tau
  if (tlag < 0)
  {
    xlag <- c(Vinit,Finit)
  }
  else
  {
    xlag <- lagvalue(tlag) # returns list of two matrices
  }

  xNew <- c(rep(0.0,2*(1+sum(1:N)*6)))

  for(i in -N:N){
    for(j in -N:N){
      for(k in -N:N){
        if(i+j+k==0){
          S_hat <- (D/(Delta*Delta))*(x[index1d(i-1,j,k+1)]+x[index1d(i-
1,j+1,k)]+x[index1d(i,j+1,k-1)]
                    +x[index1d(i+1,j,k-1)]+x[index1d(i+1,j-
1,k)]+x[index1d(i,j-1,k+1)]
                    -6*n*x[index1d(i,j,k)])
          xNew[index1d(i,j,k)] <- (beta - gamma * xlag[1+sum(1:N)*6 +
index1d(i,j,k)] - delta_v * xlag[index1d(i,j,k)])*x[index1d(i,j,k)] + S_hat
          xNew[1+sum(1:N)*6 + index1d(i,j,k)] <- (-mu_f + etha * gamma *
xlag[index1d(i,j,k)] - delta_f * xlag[1+sum(1:N)*6 +
index1d(i,j,k)])*xlag[1+sum(1:N)*6 + index1d(i,j,k)]
        }
      }
    }
  }

  list(xNew)
}
#-----
# solve the model
#-----

```

```

yout <- dede(y = c(Vinit,Finit), times = times, func = derivs, parms = c(N=N,beta =
beta, gamma = gamma, rho = rho, mu_f = mu_f, etha = etha, tau=tau), atol = 1e-10)

df <- as.data.frame(yout)

#-----
# plotting graphs for solution
#-----

dir.create(file.path("C:/Dane/My_doc/
Biosensors/Imunosensory/PlotsCP_Diff_Hex", paste("Tau",tau,sep="")),
showWarnings = FALSE)
setwd(file.path("C:/Dane/My_doc/ Biosensors/Imunosensory/PlotsCP_Diff_Hex",
paste("Tau",tau,sep="")))

#-----
# plotting limit cycle
#-----
df_limit_cycle <- tail(df,-1)#tail(df,-3000) # in order to construct limit cycle – we
omit 3000 first points
#-----
phasecurves <- list()
for(i in -N:N) {
  for(j in -N:N) {
    for(k in -N:N) {
      if(i+j+k==0) {
        png(paste(paste("Tau",tau,"Pixel",i,j,k,sep="_"),"png", sep = "."), width = 800,
height = 600)
        #png(paste(paste("Tau",tau,"Pixel",i,j,sep="_"),"png", sep = "."), width = 4800,
height = 3600)
        print(ggplot(data=df_limit_cycle, aes(x=df_limit_cycle[,1+index1d(i,j,k)],
y=df_limit_cycle[,1+1+sum(1:N)*6 + index1d(i,j,k)]))
          +
geom_path(colour="blue",size=1)+xlab(paste("V",i,j,k))+ylab(paste("F",i,j,k)) +
labs(title=paste("Pixel",i,j,k))
          + geom_point(data =
df_limit_cycle,aes(x=df_limit_cycle[1,1+index1d(i,j,k)],y=df_limit_cycle[1,1+1+su
m(1:N)*6 + index1d(i,j,k)]), colour="red",size=8)
          + geom_point(data =
as.data.frame(nonident_endemic_state$root),aes(x=nonident_endemic_state$root[ind
ex1d(i,j,k)],y=nonident_endemic_state$root[1+sum(1:N)*6 + index1d(i,j,k)]),
colour="green",size=8)
          + geom_point(aes(V_ij_star,F_ij_star),colour="yellow",size=8)
          + theme_set(theme_bw(base_size=40)))
        dev.off()

```

```

    }
  }
}

#-----
# plotting nonidentical steady states
# dataframe for biosensor_matrix_steady_state
#-----
V_steady<-c(rep(0.0,1+sum(1:N)*6))
F_steady<-c(rep(0.0,1+sum(1:N)*6))
index_i<-c(rep(0,1+sum(1:N)*6))
index_j<-c(rep(0,1+sum(1:N)*6))
index_k<-c(rep(0,1+sum(1:N)*6))
counter = 1
for(i in -N:N) {
  for(j in -N:N) {
    for(k in -N:N) {
      if(i+j+k==0) {
        V_steady[counter] <- nonident_endemic_state$root[counter]
        F_steady[counter] <- nonident_endemic_state$root[1+sum(1:N)*6+counter]
        index_i[counter] <- i
        index_j[counter] <- j
        index_k[counter] <- k
        counter <- counter + 1
      }
    }
  }
}
}
}

```

```

}# end of program

```

```

# for differential equations

```

ДОДАТОК Ш

Фрагмент програми для дослідження біфуркаційних діаграм в кіберфізичній біосенсорній системі на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

```
#-----  
# construction of bifurcation diagram  
#-----  
for (z in 1:length(tau_array)) {  
  tau <- tau_array[z]  
  print(tau)  
  xl <- dede(y = c(Vinit,Finit), times = times, func = derivs, parms = c(N=N,beta =  
beta, gamma = gamma, rho = rho, mu_f = mu_f, etha = etha, tau=tau), atol = 1e-10)  
  
  #uval <- unique(xl[1450:t_max,2]) # it was for unique values  
  tt <- xl[7000:t_max,2] #V_000  
  if(diff(tt)[length(tt)-1]==0) {  
    uval <- tt[length(tt)] # for stable node  
    number_extrema <- 1  
  }  
  else{  
    # here we apply rounding of values (4 digits after comma) in order to get distinct  
values – in spite of precision of calculations  
    uval <- round(tt[which(diff(sign(diff(tt)))==2 | diff(sign(diff(tt)))== -2) +1],3) # it  
is for local maxima and minima of limit cycle  
    #uval <- tt[which(diff(sign(diff(tt)))==2 | diff(sign(diff(tt)))== -2) +1] # it is for  
local maxima and minima of limit cycle  
    uval <- unique(uval)  
    number_extrema <- length(uval)  
  }  
  out.df <- as.data.frame(out.df)  
  colnames(out.df) <- c("tau", "V_000")  
  ggplot(out.df, aes(x = tau, y = V_000)) + geom_point(size = 1.5, colour="blue") +  
  geom_point(data=out.df[out.df$tau >=  
0.2872,],aes(x=tau,y=V_000),colour="red",size=1.5)+  
  theme_set(theme_bw(base_size=40)) #ggplot(out.df, aes(x = tau, y = V_000)) +  
  geom_point(size = 0.5)  
  dev.new()  
  out.extrema.df <- as.data.frame(out.extrema.df)  
  colnames(out.extrema.df) <- c("tau", "number_extrema")  
  ggplot(out.extrema.df, aes(x = tau, y = number_extrema)) + geom_point(size = 1.5) +  
  theme_set(theme_bw(base_size=40))
```

ДОДАТОК Ю

Фрагмент програми для дослідження електричного сигналу з перетворювача кіберфізичної біосенсорної системи на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

```
#-----  
# plotting "signal"  
#-----  
dev.new()  
p <- ggplot(data=fluorescence_sum, aes(x=time, y=fluorescence_tile_sum)) +  
ylab("fluorescing pixels") +  
  geom_line(color="blue") +  
  geom_point()  
print(p)  
dev.off()  
  
dir.create(file.path(paste("D:/My_doc/Sverstiuk/Biosensors/Imunosensory/Plots6_CyberPhysical/", paste("Tau",tau,sep=""),sep=""), "fluorescence_matrix"),  
showWarnings = FALSE)  
  
setwd(file.path(paste("D:/My_doc/Sverstiuk/Biosensors/Imunosensory/Plots6_CyberPhysical/", paste("Tau",tau,sep=""),sep=""), "fluorescence_matrix"))  
png(paste(paste("Tau",tau,"time",time,"signal",sep=""), "png",sep="."), width = 800,  
height = 600)  
print(p)  
dev.off()  
  
}# end of program
```

ДОДАТОК Я

Фрагмент програми для дослідження електричного сигналу з перетворювача кіберфізичної біосенсорної системи на гексагональній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням

```
# tile plot of "fluorescencing" pixels: the state of fluorescence is if contact
probability is greater than some threshold value
#-----
fluorescence_tile<-
ifelse(k_fl*yout[i,2:(1+sum(1:N)*6+1)]*yout[i,(1+sum(1:N)*6+2):(2*(1+sum(1:N)*
6)+1)]>fluorescence_intensity_threshold,1,0)
#time = yout[i,1]
# for signal
fluorescence_sum <- rbind(fluorescence_sum, list(time=time,
fluorescence_tile_sum=sum(fluorescence_tile)))
# end for signal
biosensor_matrix_fluorescence_tile.data <-
data.frame(fluorescence_tile,index_i,index_j)
biosensor_matrix_fluorescence_tile <-
ggplot(biosensor_matrix_fluorescence_tile.data, aes(x=index_i,y=index_j)) +
ggtitle(paste("Fluorescencing pixels, time=",time,sep=""))

dir.create(file.path(paste("C:/Dane/My_doc/Sverstiuk/Biosensors/Imunosensory/Plots
CP_Diff_Hex/", paste("Tau",tau,sep=""),sep=""),"fluorescence_matrix"),
showWarnings = FALSE)

setwd(file.path(paste("C:/Dane/My_doc/Sverstiuk/Biosensors/Imunosensory/PlotsCP
_Diff_Hex/", paste("Tau",tau,sep=""),sep=""),"fluorescence_matrix"))
png(paste(paste("Tau",tau,"time",time,"_Matrix_VxF",sep=""),"png",sep="."),
width = 800, height = 600)
fluorescence_tile <- factor(fluorescence_tile, levels = c("0","1"))
biosensor_matrix_fluorescence_tile <- biosensor_matrix_fluorescence_tile +
stat_summary_hex(bins=4,aes(z=fluorescence_tile)) +
scale_fill_gradient(low="white", high="red") #+
scale_fill_manual(values=colors,guide=FALSE)
biosensor_matrix_fluorescence_tile <- biosensor_matrix_fluorescence_tile +
theme_set(theme_bw(base_size=28))
print(biosensor_matrix_fluorescence_tile)
dev.off()
}
#-----
# plotting "signal"
#-----
dev.new()
```

```
p <- ggplot(data=fluorescence_sum, aes(x=time, y=fluorescence_tile_sum)) +  
ylab("fluorescing pixels") +  
  geom_line(color="blue") +  
  geom_point()  
print(p)  
dev.off()
```

```
setwd(file.path(paste("C:/Dane/My_doc/Sverstiuk/Biosensors/Imunosensory/PlotsCP  
_Diff_Hex/", paste("Tau",tau,sep=""),sep=""), "fluorescence_matrix"))  
png(paste(paste("Tau",tau,"time",time,"signal",sep=""), "png",sep="."), width = 800,  
height = 600)  
print(p)  
dev.off()
```

```
}# end of program  
# for differential equations
```