

БІОСЕНСОРИ

BIOSENSORS

PACS 78.20.Bh; УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07
DOI <http://dx.doi.org/10.18524/1815-7459.2019.2.171240>

МОДЕЛЮВАННЯ КІБЕРФІЗИЧНОЇ ІМУНОСЕНСОРНОЇ СИСТЕМИ НА ПРЯМОКУТНІЙ РЕШІТЦІ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕШІТЧАСТИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

А. С. Сверстюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,
кафедра медичної інформатики,
вул. Руська, 12, Тернопіль, 46022, Україна

МОДЕЛЮВАННЯ КІБЕРФІЗИЧНОЇ ІМУНОСЕНСОРНОЇ СИСТЕМИ НА ПРЯМОКУТНІЙ РЕШІТЦІ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕШІТЧАСТИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

А. С. Сверстюк

Анотація. Стаття присвячена проблемі розробки нових математичних і обчислювальних засобів для отримання та аналізу результатів чисельного моделювання при проектуванні кіберфізичних імуносенсорних систем. Розроблено математичну та комп'ютерну моделі кіберфізичної імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Для моделювання дискретних подій використано динамічну логіку першого порядку. Представлено результати чисельного моделювання досліджуваної моделі у вигляді зображення фазових площин, решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів з антитілами та електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів.

Ключові слова: комп'ютерне моделювання – кіберфізична система – імуносенсорна система – диференціальні рівняння із запізненням – прямокутна решітка

MODELING OF THE CYBER-PHYSICAL IMMUNOSENSOR SYSTEM IN THE RECTANGULAR LATTICE BY USING LATTICE DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH DELAY

A. S. Sverstiuk

Abstract. The article is devoted to the problem of developing new mathematical and computational tools for obtaining and analyzing the results of numerical simulation in the design of cyber-physical immunosensory systems. The mathematical and computer models of the cyberphysical immunosensory system on a rectangular lattice using delay lattice differential equations are developed. Dynamic logic of the first order is used to simulate discrete events. The results of numerical modeling of the studied model in the form of image of phase planes, lattice images of the probability of bonds antigens with antibody and an electron signal with a transformer, which characterizes the number of fluorescing pixels, are presented.

Keywords: computer simulation – cyberphysical system – immunosensory system – differential equations with delay – rectangular grid

МОДЕЛИРОВАНИЕ КИБЕРФИЗИЧЕСКОЙ ИММУНОСЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ НА ПРЯМОУГОЛЬНОЙ РЕШЁТКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕШЁТЧАТЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

A. С. Сверстюк

Аннотация. Статья посвящена проблеме разработки новых математических и вычислительных средств для получения и анализа результатов численного моделирования при проектировании киберфизических иммуносенсорных систем. Разработана математическая и компьютерная модели киберфизической иммуносенсорной системы на прямоугольной решетке с использованием решётчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием. Для моделирования дискретных событий использовано динамическую логику первого порядка. Представлены результаты численного моделирования исследуемой модели в виде изображения фазовых плоскостей, решётчатых изображений вероятности связей антигенов с антителами и электрического сигнала с преобразователя, характеризующий количество флуоресцирующих пикселей.

Ключевые слова: компьютерное моделирование – киберфизическая система – иммуносенсорная система – дифференциальные уравнения с запаздыванием – прямоугольная решётка

Вступ. Кіберфізична система (КФС) – фізична система, яка реалізує інтеграцію обчислень та фізичних процесів. Вони відбуваються найчастіше у вигляді вбудованих систем та мереж для моніторингу та контролю фізичних процесів в системах зі зворотним зв'язком. У таких системах динаміка

фізичних процесів є джерелом інформації досліджуваного явища з можливістю контролю та розрахунку сигналів керування об'єктом [1].

КФС ототожнюються з проявом четвертої промислової революції, яка відбувається в сучасному світі [2], і яка пов'язується з

розвитком технологій “Internet of Things (Інтернет речей)”, де необхідно використовувати сигнали від давачів і вимірювальних приладів. Системні дослідження КФС ґрунтуються на використанні математичного та комп’ютерного моделювання. У роботі [3] із застосуванням математичного моделювання представлено огляд КФС в різних галузях і застосуваннях – мережеве керування, гібридні системи, обчислення в реальному часі, мережі реального часу, безпроводні сенсорні мережі, системи захисту і розробки, керовані моделями. З метою математичного та комп’ютерного моделювання КФС А.Платцер запропонував підхід на основі “динамічної логіки” [4], [5]. При цьому використовують гібридні програми на простій мові програмування з простою семантикою, де програміст може звертатись безпосередньо до значень змінних, які представляють реальні величини і визначають їх динаміку.

Біосенсори є альтернативою відомим методам вимірювання, які використовують в конструкції біологічний матеріал, що забезпечує дуже високу селективність та дає змогу швидко і просто проводити вимірювання [6-8]. Дослідження КФС на основі біосенсорів та імуносенсорів зокрема є особливо актуальними в зв’язку з необхідністю більш точних методів моніторингу та аналізу різних параметрів медико-біологічних процесів. Важливим етапом проектування кіберфізичних імуносенсорних систем (КФІСС) є розробка та дослідження їх математичних моделей, які б адекватно відображали процеси, що лежать в основі їх функціонування.

Огляд літератури. Імуносенсори [9] є підгрупою біосенсорів, в яких відбувається імунохімічна реакція пов’язана з перетворювачем. Принцип роботи усіх імуносенсорів полягає в специфічному молекулярному розпізнаванні антигенів антитілами для утворення стабільного комплексу. В імуносенсорних пристроях використовуються чотири основні види детектування: електрохімічний (потенціометричний, амперометричний або кондуктометричний (ємнісний), оптичний і термометричний). Усі типи сенсорів можуть використовуватися, як прямі (немарковані)

або як непрямі (марковані) імуносенсори. 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 [9].

Клітинні біосенсори можуть застосовуватися для кількісної оцінки інфікування організму за допомогою певних електрохімічних чи оптичних явищ. В роботі [10] описано клітинний біосенсор, який використовує електрохімічну імпедансну спектроскопію. Даний біосенсор призначений для підрахунку людських клітин CD4+. Область зондування цього біосенсора включає в себе електродні пікселі, розмір кожного з яких порівнюваний з розміром клітин CD4+, які захоплюються пікселями електроду. Клітини виявляються шляхом спостереження за інформативними змінами на пікселі. Стан “Ввімкнено” або “Вимкнено” електродного пікселя вказує на виявлення однієї клітини CD4+. Таким чином, щоб підрахувати кількість клітин CD4+, підсумовують електродні пікселі в стані “Ввімкнено”. Цей загальний підхід до кількісного виявлення клітин використано для моделювання імуносенсорної системи, яка ґрунтується на явищі флуоресценції, в даній роботі.

Визначення терміну КФСС, наведене в [11], передбачає для сенсорної системи “більш високий ступінь поєднання, розподілення системи, можливість використовувати вбудовані системи в області автоматизації та дотримання діючих стандартів“. Таке трактування використано і для побудови функціональної схеми КФІСС, її математичного та комп’ютерного моделювання.

КФСС відносяться до високоінтелектуалізованих інформаційних систем. Вони використовують доступний набір інтерфейсів, які дають змогу отримувати швидко та достовірну інформацію про стан та внутрішні дані системи, які повинні бути доступні для інших КФС. Згідно [11] КФСС, як самоорганізуюча система, потребує всебічних знань про власну динамічну

структуру та інфраструктуру загальної системи. З цією метою здійснюється вибір відповідних сенсорних пристроїв, враховуючи їх функціональне застосування. Для прикладу, імуносенсиори можуть використовуватися для оцінки критичних станів при серцево-судинних захворюваннях, контролю рівня глюкози в крові та дозованого введення інсуліну відповідно до глікемії при цукровому діабеті (інсулінова помпа), виявлення кількісних показників у деяких фармацевтичних сполуках.

Об'єктом дослідження є процес моделювання кіберфізичної імуносенсорної системи з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці.

Предметом дослідження є математична та комп'ютерна моделі кіберфізичної імуносенсорної системи та методи дослідження їх стійкості.

Мета. Метою роботи є розробка математичної та комп'ютерної моделі кіберфізичної імуносенсорної системи з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці та дослідження їх стійкості.

Постановка завдання. Для розробки та дослідження математичної та комп'ютерної моделі КФІСС з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці необхідно вирішити наступні завдання:

- розробка функціональної схеми КФІСС;
- розробка математичної моделі неперервної динаміки КФІСС на прямокутній решітці;
- розробка математичної моделі дискретної динамічної логіки;
- визначення постійних станів для дослідження стійкості моделі КФІСС на прямокутній решітці;
- побудова за допомогою комп'ютерного моделювання в пакеті R КФІСС зображення фазових площин, решітчастих зображень ймовірностей зв'язків антигенів з антитілами, решітчастих зображень флуоресценціюючих пікселів, електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресценціюючих пікселів.

Функціональна схема КФІСС. У роботі [11] запропоновано загальну структуру КФІСС. При застосуванні цього підходу у випадку імуносенсорів можна виокремити три види завдань: отримати загальну інформацію про імуносенсор; виміряти імунологічні показники з перетворенням одиниць та калібруванням; взаємодіяти з іншими імуносенсорами.

В основі функціональної схеми КФІСС (зовнішній прямокутник на рис. 1) покладено концепцію КФІСС з врахуванням особливостей інтелектуальних імуносенсорів.

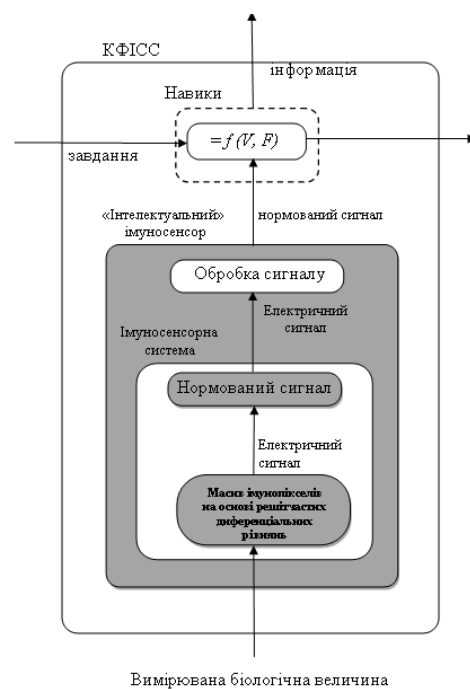


Рис. 1. Функціональна схема КФІСС.

З додатковими навиками (пунктирна лінія на рис. 1) імуносенсор розширюється до КФІСС.

Неперервна динаміка КФІСС. Для дослідження неперервної динаміки КФІСС використовується математична модель за допомогою нелінійних решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

Нехай $V_{i,j}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j}(t)$ – концентрація антитіл в біопікселі (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$.

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

1. Маємо деяку 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 з швидкістю $\delta_v > 0$.

4. Ми маємо деяку дифузію антигенів з чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$, (рис. 2) з швидкістю дифузії $D\Delta^2$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ є відстань між пікселями.

5. Ми маємо деяку сталу смертності анти-тіл $\mu_f > 0$.

6. В результаті імунної відповіді ми збільшуємо щільність антитіл з ймовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.

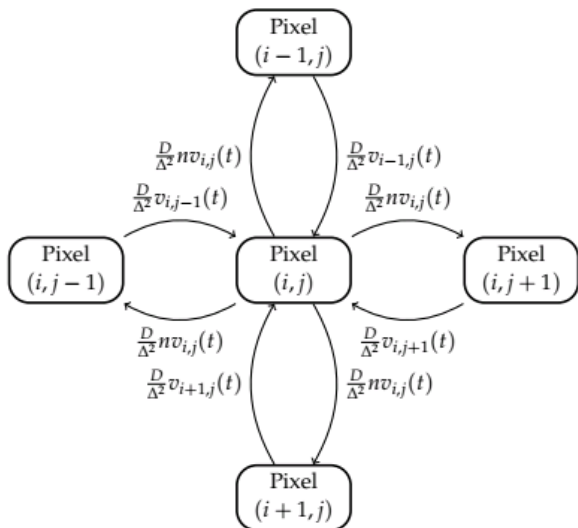


Рис. 2. Лінійна решітка, яка пов’язує чотири сусідні пікселі в моделі ($n > 0$ – стала дисбалансу).

7. Популяція антитіл прагне до деякого рівня насичення з швидкістю $\delta_f > 0$.

8. Імунна відповідь з’являється з деякою сталою затримкою в часі $\tau > 0$.

9. Розглядається поверхнева дифузія (рух молекул на твердій поверхні для іммобілізованих молекул) [12].

10. Використано означення звичайного оператора дифузії у випадку поверхневої дифузії з коефіцієнтом дифузійного дисбалансу $n \in (0, 1]$. Це означає що тільки n -ну частину антигенів пікселя (i, j) може бути включено у дифузійний процес до будь-якого

сусіднього пікселя внаслідок поверхневої дифузії.

11. У результаті зв’язування антигенів з антитілами у пікселі відбувається флуоресценція. 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) перебуває у стані флуоресценції, якщо

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

де $\Theta_{fl} > 0$ – деяке порогове значення зв’язування, при якому відбувається явище флуоресценції.

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

13. Інформацію про кількість біологічних вимірювань значень розраховано на основі вихідного сигналу.

Модель використовує просторовий оператор, який запропонований в [13] (додаткова інформація с. 10) $\hat{S}\{V_{i,j,k}\}$ вигляду (див. рис.2):

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

Модель (1) задана початковими функціями (2):

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

(2)

Для квадратного масиву $N \times N$ ми використовуємо таку дискретну дифузію для просторового оператора $\hat{S}\{V_{i,j,k}\}$:

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

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

Динамічна логіка КФІСС. Для математичного моделювання динамічної логіки КФІСС використовується синтаксис, який запропонований А. Платцером для загальної КФС [4] у вигляді мови програмування ГП. У випадку КФІСС перший рівень ГП є динамічною програмою, яка визначається наступною граматику

$$\begin{aligned} a ::= \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau) \\ &- \delta_v V_{i,j}(t - \tau)) V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\}, \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t) \& \Phi_t \end{aligned} \quad (4)$$

У формулі (4) Φ_t є еволюційним доменним обмеженням у вигляді формули логіки першого порядку

$$\begin{aligned} \Phi_t \stackrel{\text{def}}{=} V^{\min} \leq V_{i,j}(n) \leq V^{\max} \\ \wedge F^{\min} \leq F_{i,j}(n) \leq F^{\max} \wedge t > 0, \end{aligned} \quad (5)$$

В результаті зв'язування антигенів з антитілами в імунопікселі відбувається явище флуоресценції. Функціонування імунопікселя (i, j) , 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 $k_{fl} V_{i,j}(t) F_{i,j}(t)$. Припускається, що піксель (i, j) знаходиться у стані флуоресценції, якщо

$$k_{fl} V_{i,j}(t) F_{i,j}(t) \geq \Theta_{fl},$$

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

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

$$\begin{aligned} s_{fl} | &= k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \Theta_{fl}, \\ s_{nonfl} | &= k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) < \Theta_{fl} \end{aligned} \quad (6)$$

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 веде до дискретної, стрибкоподібної зміни, оскільки значення $s_{fl,i,j}$ змінюється миттєво.

При дослідженні стійкості математичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці розраховуються постійні стани: стійкий стан без антитіл, стійкий стан без антигенів та антитіл, ідентичний та неідентичний ендемічні стійкі стани.

У загальному випадку стан рівноваги $\varepsilon_{i,j} \equiv (V_{i,j}, F_{i,j})$ для системи (1) можна знайти як розв'язок алгебраїчної системи:

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F_{i,j}^* - \delta_v V_{i,j}^*) V_{i,j}^* + \hat{S}\{V_{i,j}^*\} &= 0 \\ (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* - \delta_f F_{i,j}^*) F_{i,j}^* &= 0. \end{aligned} \quad (7)$$

Розглядаючи $(V_{i,j}, F_{i,j})$ маємо такі випадки.

Стійкий стан без антигенів та антитіл $\varepsilon_{i,j}^{0,0} \equiv \varepsilon^{0,0} = (0, 0)$.

Стійкий стан без антитіл $\varepsilon_{i,j}^{*,0} \equiv \varepsilon^{*,0} = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0 \right)$.

Для ідентичного ендемічного стійкого стану розглянемо випадок, коли $V_{i,j} \equiv V^{\text{ідент}} > 0$, $(\hat{S}\{V_{i,j}\} \equiv 0)$. Тоді отримаємо стійкий стан, при якому $\varepsilon_{i,j} \equiv \varepsilon^{\text{ідент}} = (V^{\text{ідент}}, F^{\text{ідент}})$,

$$\text{де } V^{\text{ідент}} = \frac{\beta \delta_f + \gamma \mu_f}{\eta \gamma^2 + \delta_v \delta_f}, \quad F^{\text{ідент}} = \frac{-\mu_f \delta_v + \eta \gamma \beta}{\eta \gamma^2 + \delta_v \delta_f}.$$

Тобто, якщо $-\mu_f \delta_v + \eta \gamma \beta > 0$, то $\varepsilon^{\text{ідент}}$ є ендемічним станом.

Для обчислення неідентичного ендемічного стаціонарного стану у загальному випадку потрібно розв'язати алгебраїчну систему (7) та знайти ендемічний стійкий стан. Останній вид постійного стану називатимемо неідентичним постійним станом $\varepsilon^{\text{неідент}} = (V_{i,j}^{\text{неідент}}, F_{i,j}^{\text{неідент}})$. У випадку, якщо всі

$(V_{i,j}^{\text{неидент}}, F_{i,j}^{\text{неидент}}) > 0$, тоді $\varepsilon^{\text{неидент}}$ є ендемічним станом. Значення $V^{\text{идент}}$ та $F^{\text{идент}}$ можуть бути використані як початкові наближення для чисельних методів розв'язування нелінійної алгебраїчної системи (7).

З метою комп'ютерного моделювання КФІСС використано мову програмування R та середовище розробки R Studio. Це пов'язано з тим, що, незважаючи на велике різноманіття мов програмування, які використовуються при розробці КФС (Assembly, C, C++, D, Java, JavaScript, Python, Ada та ін. [14]) мова R широко використовується в даний час у багатьох галузях, що займаються машинним навчанням і з чим будуть пов'язані

подальші дослідження. Візуалізація даних в комп'ютерному моделюванні здійснена за допомогою пакету ggplot.

Результати комп'ютерного моделювання. Чисельні експерименти на основі комп'ютерного моделювання проводилися із врахуванням цілого натурального числа N , яке характеризує кількість пікселів в прямокутній решітці. Розглянемо модель (1)-

$$(3) \text{ при } N=4, \beta=2x_{\text{XB}}^{-1}, \gamma=2\frac{\text{МЛ}}{x_{\text{XB}} \cdot \text{МКГ}}, \mu_f=1x_{\text{XB}}^{-1},$$

$$\eta=\frac{0.8}{\gamma}, \delta_v=0.5\frac{\text{МЛ}}{x_{\text{XB}} \cdot \text{МКГ}}, \delta_f=0.5\frac{\text{МЛ}}{x_{\text{XB}} \cdot \text{МКГ}}, n=0.9, D=0.2, \Delta=0.3.$$

Комп'ютерне моделювання було реалізовано для різних значень τ .

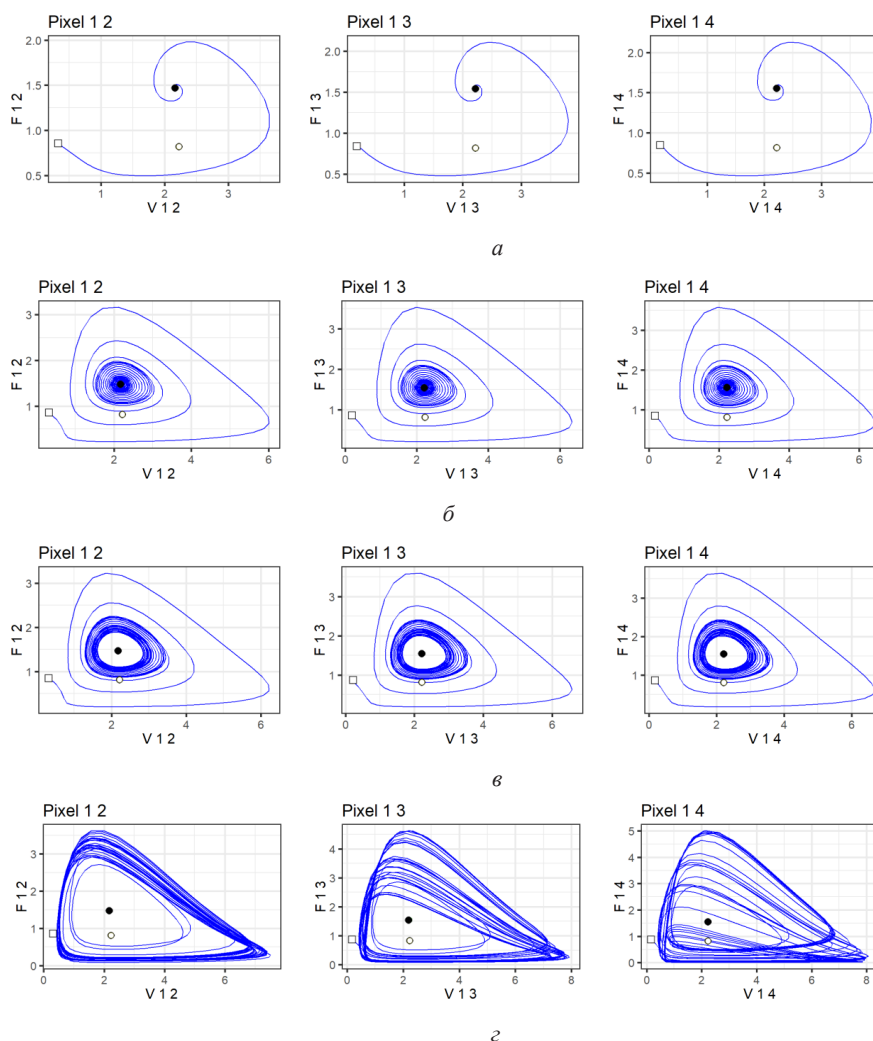


Рис. 3. Фазові діаграми системи (2) для популяцій антитіл $F_{i,j}$ відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$, як результат чисельного моделювання при $\tau=0.05$ (а), $\tau=0.22$ (б), $\tau=0.23$ (в), $\tau=0.2865$ (г): \square – початковий стан; \circ – ідентичний сталий стан; \bullet – неідентичний сталий стан.

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (1)-(3) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ з набором значень параметрів, які представлені вище (рис. 3-5). Спостерігаємо якісні зміни поведінки імунопікселів та моделі КФІСС в цілому.

Аналізуючи фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 3а) можна зробити висновок, що при $\tau = 0.05$, розв'язок системи (1) прагне до неідентичного ендемічного ста-

ну, який в даному випадку є стійким фокусом. При зміні значення τ змінюється якісна поведінка пікселів та всього імуносенсора. Наприклад, при $\tau \in [0, 0.2]$ спостерігаються траєкторії, що відповідає стійкому вузлу для всіх пікселів (рис. 3 (а,б)).

При значенні τ близьких до 0.23 хв. виникає біфуркація Хопфа та подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для усіх піксе-

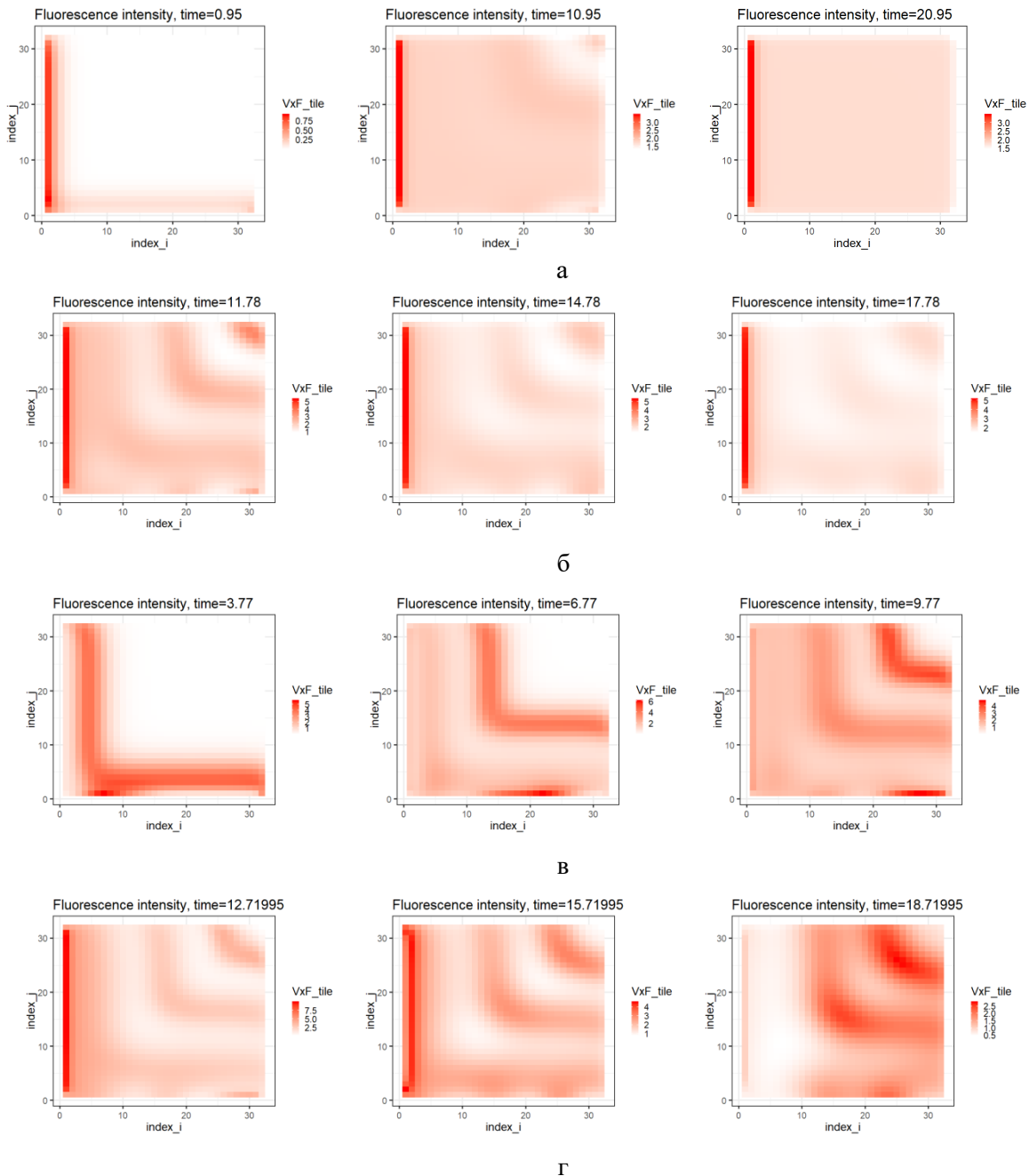


Рис. 4. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2) при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г).

лів (рис. 3(в)). Для значень τ після 0.2865 спостерігаємо хаотичну поведінку наступної форми (рис. 3(г)).

На другому етапі комп'ютерного моделювання кіберфізичної моделі імуносенсора 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 $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.287$, представлені на рис. 4(а-г).

На третьому етапі комп'ютерного моделю-

вання КФІСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (6), які наведені на рис. 5(а-г).

На рис. 5а наведено результат чисельного моделювання системи (1) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.22$ спостерігається менш виражена (рис. 5(б)), а при $\tau = 23$, $\tau = 0.2865$ більш виражена біжуча хвиля флуоресценціюючих пікселів, яка представлена на рис. 5(в, г).

При збільшенні запізнення часу, спостерігається бифуркація Хопфа [15, 16]

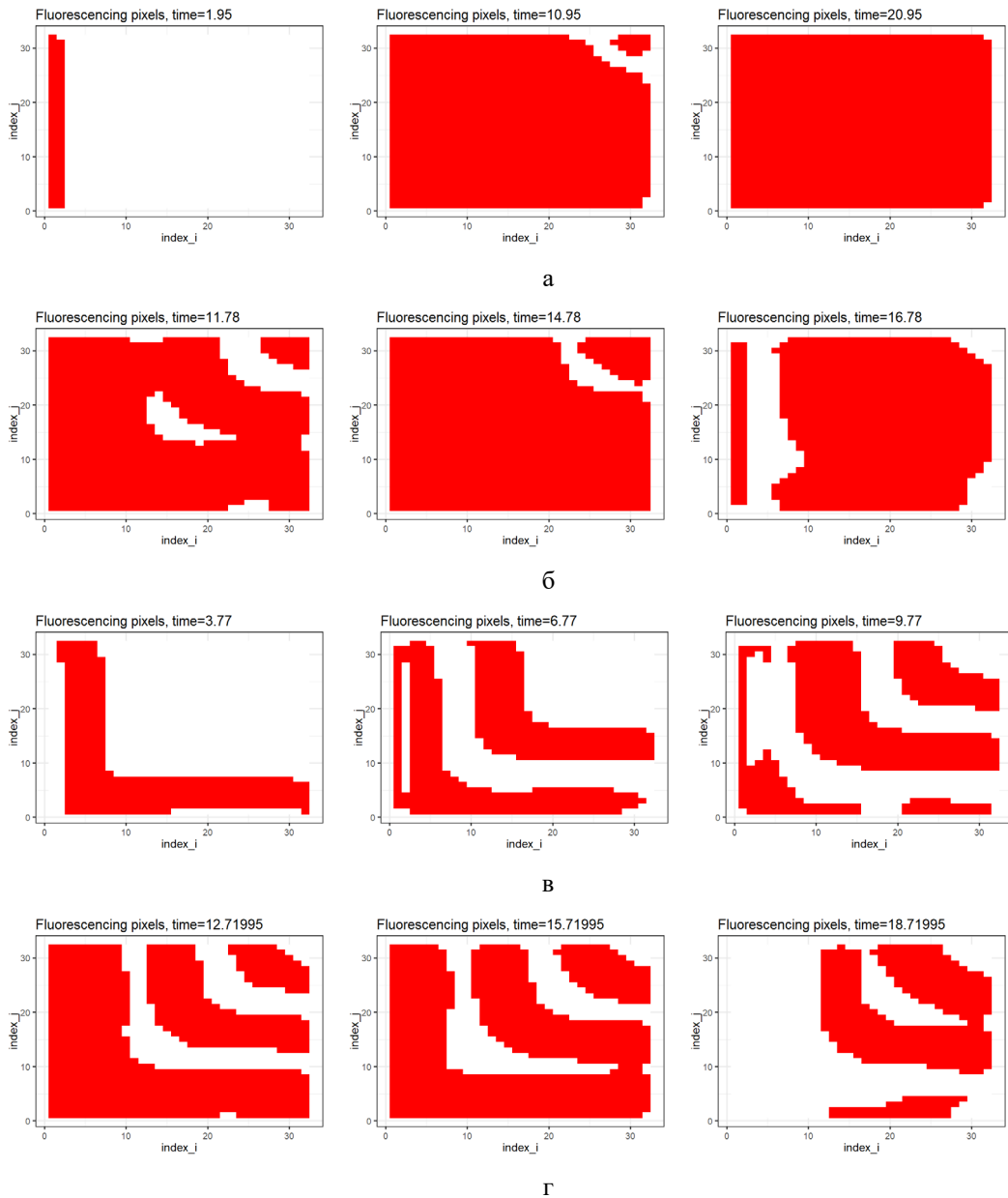


Рис. 5. Зображення флуоресценції системи (2) як результат чисельного моделювання при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г).

та періодичний граничний цикл (див. рис. 3в, 5в). На рис. 5, в, наведено результат чисельного моделювання системи (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. 3, г) та швидко переходить до хаотичних змін. На рис. 5, з,

наведено результат чисельного моделювання системи (2), при якому спостерігається хаотична хвиля флуоресціюючих пікселів.

Для контролю та керування процесом вимірювання у КФІСС надзвичайно велике значення має результат комп'ютерного моделювання електричного сигналу з перетворювача (рис. 3(а-г)), який характеризує число флуоресціюючих пікселів при значеннях $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$.

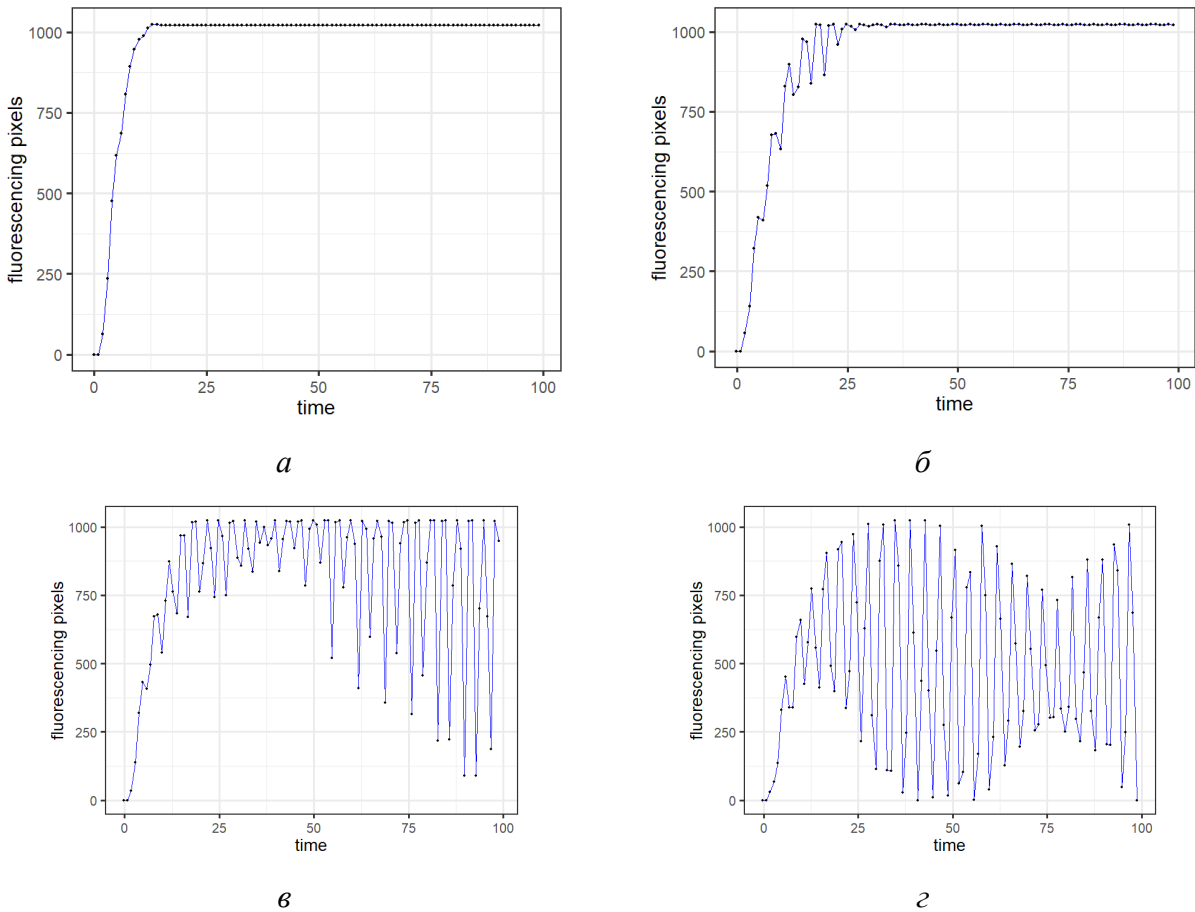


Рис. 6. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує число флуоресціюючих пікселів при $\tau = 0.05$ (а), $\tau = 0.22$ (б), $\tau = 0.23$ (в), $\tau = 0.2865$ (г).

Аналізуючи вигляд електричного сигналу на рис. 3 бачимо, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка пікселів і усього імунно-сенсора. На рис. 3а спостерігаємо стійкий стан при $\tau = 0.05$. На рис. 3(б) ($\tau = 0.22$) виникає, а на рис. 3(в,г) ($\tau = 0.23, \tau = 0.2865$) добре видно біжучу хвилю нефлуоресціюючих пікселів. Порогове значення для флуоресценції при цьому становить $\Theta_{fl} = 1,5$.

Розглянуті імуносенсори представлені у вигляді двовимірного масиву імунопікселів. Для врахування неперервної динаміки імунологічної відповіді кожний імунопіксель розглянуто в якості КФС. Як показали результати чисельного аналізу, флуоресціючі стани в імунопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки.

Висновки

В роботі розроблено математичну модель КФІСС на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням, досліджено її стійкість. При цьому враховується наявність колоній антигенів та антитіл, що локалізовані у пікселях, а також дифузю колоній антигенів між пікселями. Математичний опис КФІСС містить неперервну популяційну динаміку, яку поєднано з динамічною логікою, що використовується для дискретних подій.

Комп'ютерне моделювання дає змогу отримати відповідні візуальні представлення змінних, що характеризують функціонування КФІСС. Так, висновок про стійкість імуносенсорів може бути зроблено на основі решітчастого зображення пікселів, що флуоресціюють. Електричний сигнал, що моделюється кількістю імунопікселів, які флуоресціюють, є важливим при проектуванні КФІСС та дослідженні їх стійкості. Стійкий фокус або граничний цикл визначають відповідний вигляд імуносенсорного електричного сигналу. Отримані експериментальні результати дають змогу виконати повний аналіз стійкості моделі імуносенсора з врахуванням запізнення в часі.

Список використаної літератури

- [1]. H. Meissner, J. Aurich. Implications of cyber-physical production systems on integrated process planning and scheduling // *Procedia Manufacturing*, 28, pp. 167-173 (2019).
- [2]. J. Lee, B. Bagheri, H.-A. Kao. A cyber-physical systems architecture for industry 4.0-based manufacturing systems // *Manufacturing Letters*, 3, pp. 18-23 (2015).
- [3]. S. Thiede, M. Juraschek, C. Herrmann. Implementing cyber-physical production systems in learning factories // *Procedia CIRP*, 54, pp.7-12 (2016).
- [4]. A. Platzer. Differential dynamic logic for hybrid systems // *Journal of Automated Reasoning*, 2(41), pp. 143-189 (2018).
- [5]. A. Platzer. Logical foundations of cyber-physical systems // Berlin: Springer, pp. 639 (2018).
- [6]. A. Klos-Witkowska. The phenomenon of fluorescence in immunosensors // *Acta Biochimica Polonica*, 2 (63), pp. 215-221 (2016).
- [7]. V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, A. S. Sverstiuk. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks // *Medical informatics and engineering*, 1(41), pp. 13-19 (2018).
- [8]. V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, A. S. Sverstiuk, T. V. Bihunyak. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors // *Medical informatics and engineering*, 2 (42), pp. 28-36 (2018).
- [9]. G. Zhu, X. Yin, D. Jin, B. Zhang, Y. Gu, Y. An. Paper-based immunosensors: current trends in the types and applied detection techniques // *Trends in Analytical Chemistry*, 111, pp. 100-117 (2019).
- [10]. X. Jiang, M. Spencer. 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*, 7 (25), pp. 1622-1628 (2010).
- [11]. C. Berger, A. Hees, S. Braunreuther, G. Reinhart. Characterization of Cyber-Physical Sensor Systems // *Procedia CIRP*, 41, pp. 638-643 (2016).
- [12]. S.-H. Paek, W. Schramm. Modeling of immunosensors under nonequilibrium conditions: mathematic modeling of performance characteristics // *Analytical biochemistry*, 2(196), pp. 319-325 (1991).
- [13]. A. Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov, T. Danino, L. Tsimring, J. Hasty. A sensing array of radically coupled genetic biopixels // *Nature*, 7379 (481), pp. 39-44 (2011).
- [14]. P. Soulier, D. Li, J. Williams. A survey of language-based approaches to cyber-physical and embedded system development // *Tsinghua Science and Technology*, 2(20), pp. 130-141 (2015).
- [15]. J. Hofbauer, G. Iooss. A hopf bifurcation theorem for difference equations approximating a differential equation // *Monatshefte fur Mathematik*, 2(98), pp. 99-113 (1984).
- [16]. V. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska,

A. Sverstiuk. 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, 27, pp. 1-31 (2018).
Стаття надійшла до редакції 09.04.2019 р.

PACS 78.20.Bh; UDC 602.1:519.85:53.082.9:616-07
DOI <http://dx.doi.org/10.18524/1815-7459.2019.2.171240>

MODELING OF THE CYBER-PHYSICAL IMMUNOSENSOR SYSTEM IN THE RECTANGULAR LATTICE BY USING LATTICE DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH DELAY

A. S. Sverstiuk

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University,
Department of Medical Informatics,
Ruska str., 12, Ternopil, 46022, Ukraine

Summary

The purpose of the work is to develop a mathematical and computer model of the cyber-physical immunosensory system using lattice differential equations with delay on a rectangular lattice and study their stability.

The article is devoted to the problem of developing new mathematical and computational tools for obtaining and analyzing the results of numerical simulation in the design of cyber-physical immunosensory systems. The mathematical and computer models of the cyber-physical immunosensory system on a rectangular lattice using delay lattice differential equations are developed. Dynamic logic of the first order is used to simulate discrete events. The results of numerical modeling of the studied model in the form of image of phase planes, lattice images of the probability of bonds antigens with antibody and an electron signal with a transformer, which characterizes the number of fluorescing pixels, are presented. Computer simulation of cyber-physical immunosensory system was carried out. It is established that its qualitative behavior significantly depends on the time of the immune response. The conclusion on the stability of immunosensors can be made on the basis of the grid image of the pixels that are fluorescing. An electrical signal, modeled by the number of fluorescent immunopicles, is important in the design of cyberphysical immunosensory systems and studies of their resistance. Limit cycle or steady focus determine the appropriate form of immunosensory electrical signal. The experimental results obtained made it possible to carry out a complete analysis of the stability of the cyber-physical model of the immunosensor on a rectangular grid, taking into account the latency in time.

Keywords: computer simulation – cyber-physical system – immunosensory system – differential equations with delay – rectangular grid

PACS 78.20.Bh; УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07
DOI <http://dx.doi.org/10.18524/1815-7459.2019.2.171240>

МОДЕЛЮВАННЯ КІБЕРФІЗИЧНОЇ ІМУНОСЕНСОРНОЇ СИСТЕМИ НА ПРЯМОКУТНІЙ РЕШІТЦІ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕШІТЧАСТИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

А. С. Сверстюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,
кафедра медичної інформатики,
вул. Руська, 12, Тернопіль, 46022, Україна

Реферат

Метою роботи є розробка математичної та комп'ютерної моделі кіберфізичної імуносенсорної системи з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній решітці та дослідження їх стійкості.

Стаття присвячена проблемі розробки нових математичних і обчислювальних засобів для отримання та аналізу результатів чисельного моделювання при проектуванні кіберфізичних імуносенсорних систем. Розроблено математичну та комп'ютерну моделі кіберфізичної імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Для моделювання дискретних подій використано динамічну логіку першого порядку. Представлено результати чисельного моделювання досліджуваної моделі у вигляді зображення фазових площин, решітчастих зображень ймовірності зв'язків антигенів з антитілами та електричного сигналу з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів. Проведено комп'ютерне моделювання кіберфізичної імуносенсорної системи. Встановлено, що її якісна поведінка суттєво залежить від часу імунної відповіді. Висновок про стійкість імуносенсорів може бути зроблено на основі решітчастого зображення пікселів, що флуоресціюють. Електричний сигнал, що моделюється кількістю імунопікселів, які флуоресціюють, є важливим при проектуванні кіберфізичних імуносенсорних систем та дослідженнях їх стійкості. Граничний цикл або стійкий фокус визначають відповідний вигляд імуносенсорного електричного сигналу. Отримані експериментальні результати дали змогу виконати повний аналіз стійкості кіберфізичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з врахуванням запізнення в часі.

Ключові слова: комп'ютерне моделювання – кіберфізична система – імуносенсорна система – диференціальні рівняння із запізненням – прямокутна решітка