
doi:<https://doi.org/10.15407/emodel.41.01.105>

УДК 004:94:53:616-073

А.С. Сверстюк, канд. техн. наук
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
(Україна, 46001, Тернопіль, вул. Руська, 12,
тел. +380677695968, e-mail: sverstyuk@tdmu.edu.ua)

Чисельний аналіз стійкості кібер-фізичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь

Проведено чисельний аналіз стійкості кібер-фізичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь. Запропоновано клас решітчастих різницевих рівнянь із запізненням в часі для моделювання взаємодії антигенів-антитіл всередині імунопікселів. Використано просторовий оператор, який моделює взаємодію між імунопікселями подібно до явища дифузії. При дослідженні кібер-фізичної моделі імуносенсора електричний сигнал вказує кількість імунопікселів, в яких відбувається явище флуоресценції. Такий підхід має велике значення при розробці кібер-фізичних імуносенсорних систем. Отримані експериментальні результати забезпечують повний аналіз стійкості моделі імуносенсора з врахуванням запізнення в часі.

Ключові слова: кібер-фізична імуносенсорна система, імуносенсор, різницеві диференціальні рівняння із запізненням.

Постановка проблеми та результати відомих досліджень. Стрімкий розвиток науки і техніки потребує появи нових методів детекції. Тому в науці та промисловості зростає інтерес до кібер-фізичних систем (КФС), які є фізичними системами з можливістю інтеграції обчислень та фізичних процесів. У КФС використовуються біосенсорні системи, які є альтернативою відомим методам вимірювання, що характеризуються поганою вибірковістю, високою вартістю, поганою стабільністю, повільною реакцією і часто можуть бути виконані тільки висококваліфікованим персоналом. Це нове покоління давачів, в яких використано біологічний матеріал, що забезпечує дуже високу селективність та дає змогу швидко і просто проводити вимірювання [1].

Для кількісної оцінки інфікування організму за допомогою певних електрохімічних чи оптичних явищ у КФС використовуються клітинні

© Сверстюк А.С., 2019

біосенсори. У роботі [2] описано клітинний біосенсор, в якому використано електрохімічну імпедансну спектроскопію. Цей біосенсор призначений для підрахунку людських клітин CD4+. Область його 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 імуносенсорної системи, в основі якої лежить явище флуоресценції. Імуносенсори [3] 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 стабільних комплексів.

Важливим етапом проектування КФС є чисельний аналіз математичної моделі імуносенсора, за результатами якого можна зробити висновок про стійкість досліджуваної моделі. Якість (адекватність, конструктивність) математичної моделі імуносенсора визначає точність та достовірність методів їх обробки, імітації в інформаційній системі, зумовлює рівень інформативності та репрезентативності діагностичних (аутентифікаційних, прогностичних) ознак, які є характеристиками (параметрами) математичної моделі, впливає на достовірність прийнятих рішень та, певною мірою, зумовлює структуру програмної та апаратної складових спроектованої кібер-фізичної імуносенсорної системи (КФІСС).

Саме тому проблемою є чисельний аналіз кібер-фізичної математичної моделі імуносенсора, яка враховувала б ряд біологічних припущень щодо основних складових пристрою, а саме колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями та ін.

Найчастіше КФС розробляють 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 [4]. Кібер-фізичні системи ототожнюють з проявом четвертої промислової революції, яка відбувається в сучасному світі [5]. 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 [6] запропоновано 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.

Результати чисельного аналізу КФІСС. Термін «кібер-фізична сенсорна система (КФСС)» [6] 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 КФІСС, що дає змогу виконати його чисельне моделювання.

У КФІСС фізично виміряні імунологічні показники перетворюються у цифрову інформацію, яка дає змогу проводити обробку сигналів в часі, використовуючи певні алгоритми.

В імуносенсорних пристроях використовуються чотири основні види детектування: електрохімічний (потенціометричний, амперометричний, ємнісний), оптичний, мікрогравіметричний та термометричний [3]. Усі типи сенсорів можна використовувати, як прямі (немарковані) або як непрямі (марковані) імуносенсори. Прямі сенсори здатні виявляти фізичні зміни під час утворення імунного комплексу, а непрямі використовують різні рівні генерованого сигналу, що дає змогу більш чутливо та універсально проводити детектування у вимірювальних системах.

КФІСС є високоінтелектуалізованими інформаційними системами. Вони використовують доступний набір інтерфейсів, які дозволяють отримувати швидко та достовірну інформацію про стан та внутрішні дані системи, доступні для інших КФС. Згідно [7] КФІСС як самоорганізуюча система потребує всебічних знань про власну динамічну структуру та інфраструктуру загальної системи. Для цього необхідно визначити типи імуносенсорних пристроїв, враховуючи їх функціональне застосування. Наприклад, імуносенсори можна використовувати для оцінки критичних станів при серцево-судинних захворюваннях, об'єму інсуліну при вимірюванні вмісту глюкози в крові та виявлення кількісних показників у деяких фармацевтичних сполуках [8—10].

Неперервна динаміка КФІСС. Для математичного опису неперервної динаміки КФІСС використаємо нелінійні різницеві рівняння із запізненням, де $V_{i,j}(n)$ — концентрація антигенів, $F_{i,j}(n)$ — концентрація антитіл в імунному пікселі (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$. Модель засновано на таких біологічних припущеннях для довільного імунопікселя (i, j) :

1. Введено константу народжуваності $\beta > 0$ для популяції антигенів.

2. Антигени детектуються, зв'язуються і, нарешті, нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.

3. Введено деяку сталу смертності антитіл $\mu_f > 0$.

4. Коли колонії антитіл відсутні, колонії антигенів регулюються відомим логістичним рівнянням із затримкою: $V_{i,j}(n+1) = (1 + \beta - \delta_v V_{i,j}(n - \tau)) V_{i,j}(n)$, де β і δ_v — додатні числа, а $r \geq 0$ означає затримку негативного відгуку колоній антигенів.

5. Антитіла зменшують середні темпи лінійного зростання антигенів з певною затримкою в часі τ . Це припущення свідчить про те, що антитіла не можуть миттєво виявляти і зв'язувати антигени; антитілам доводиться витрачати r одиниць часу, перш ніж вони зможуть зменшити середню швидкість зростання колоній антигенів. Ці фактори включено в динаміку антигенів через включення величини $-\gamma F_{i,j}(n-r)$, де γ — позитивна константа, яка може змінюватися в залежності від конкретних колоній антитіл та антигенів.

6. У випадку відсутності колоній антигенів відбувається зменшення середньої швидкості зростання колоній антитіл на величину $-\mu_f$. Для того щоб врахувати негативні ефекти скупчення антитіл, введено величину $-\delta_f F_{i,j}(n)$.

7. В середній швидкості росту антитіл $\eta V_{i,j}(n-r)$ враховано величину запізнення r , яка пов'язана із дозріванням антитіл. Лише після досягнення моменту зрілості дорослі антитіла можуть сприяти виробництву біомаси антитіл.

8. Враховується дифузія антигенів ($D > 0$) з чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$ (рис. 1). Розглядається тільки дифузія антигенів, тому що модель описує так звану конкурентну конфігурацію імуно-сенсора [10].

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

$$k_{fl} V_{i,j}(n) F_{i,j}(n) \geq \Theta_{fl}, \quad (1)$$

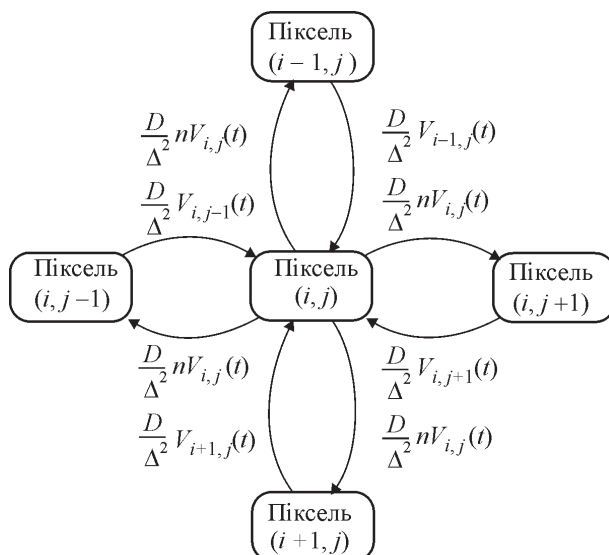


Рис. 1. Лінійна решітка, яка пов'язує чотири сусідні пікселі в моделі ($n > 0$ — стала дисбалансу)

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.

На основі наведених припущень розглянемо модель антитіла—антигени для біопікселів двовимірного масиву, у якій використано відому імунологічну модель Марчука [13—16] та просторовий оператор \hat{S} , запропонований у роботі [17]:

$$\begin{aligned} V_{i,j}(n+1) &= V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j}(n-r) - \delta_x V_{i,j}(n-r)\} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\}, \\ F_{i,j}(n+1) &= F_{i,j}(n) \exp\{-\mu_y + \eta\gamma V_{i,j}(n-r) - \delta_y F_{i,j}(n)\}. \end{aligned} \quad (2)$$

Модель (2) задано наступними початковими умовами:

$$\begin{aligned} V_{i,j}(n) = V_{i,j}^0(n) \geq 0, F_{i,j}(n) = F_{i,j}^0(n) \geq 0, n < 0, \\ V_{i,j}(n), F_{i,j}(0) > 0. \end{aligned}$$

Для квадратного масиву $N \times N$ використовуємо таку дискретну дифузію для просторового оператора [17]:

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

Кожна популяція піддається впливу антигенів, продукованих у чотирьох сусідніх імунопікселях: два по кожному напрямку, розділені рівними відстанями Δ . Використовуємо граничну умову $V_{i,j} = 0$ для ребер масиву $i, j = 0, N+1$.

Динамічне логічне моделювання КФІСС. З метою моделювання динамічної логіки КФІСС використовуємо синтаксис, запропонований для загальної КФС у роботі [6]. Для КФС використовується мова програмування ГП, яка має більше особливостей, ніж диференціальні рівняння. Перший рівень ГП є динамічними програмами з наступною граматику:

$$\begin{aligned} a &::= V_{i,j}(n+1) = V_{i,j}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j}(n-r) - \delta_x V_{i,j}(n-r)\} + \hat{S}\{V_{i,j}(n)\}, \\ F_{i,j}(n+1) &= F_{i,j}(n) \exp\{-\mu_y + \eta\gamma V_{i,j}(n-r) - \delta_y F_{i,j}(n)\} \& \Phi_t, \end{aligned} \tag{3}$$

де Φ_t — еволюційне доменне обмеження у вигляді формули логіки першого порядку дійсної арифметики,

$$\begin{aligned} \Phi_t^{\text{def}} &\equiv V^{\min} \leq V_{i,j}(n) \leq V^{\max}, \\ \wedge F^{\min} &\leq F_{i,j}(n) \leq F^{\max} \wedge i, j = \overline{1, N} \wedge n > 0. \end{aligned}$$

Функціонування імунопікселя (i, j) можна визначити двома станами щодо виникнення флуоресценції, а саме s_{fl} є станом флуоресценції, а s_{nonfl} — нефлуоресцентний стан. Використовуючи семантику логіки першого порядку, стани s_{fl} і s_{nonfl} пікселя (i, j) можна визначити як

$$s_{fl} | = k_{fl} V_{i,j}(t) F_{i,j}(t) \geq \theta_{fl}, \quad s_{\text{nonfl}} | = k_{fl} V_{i,j}(t) F_{i,j}(t) < \theta_{fl}.$$

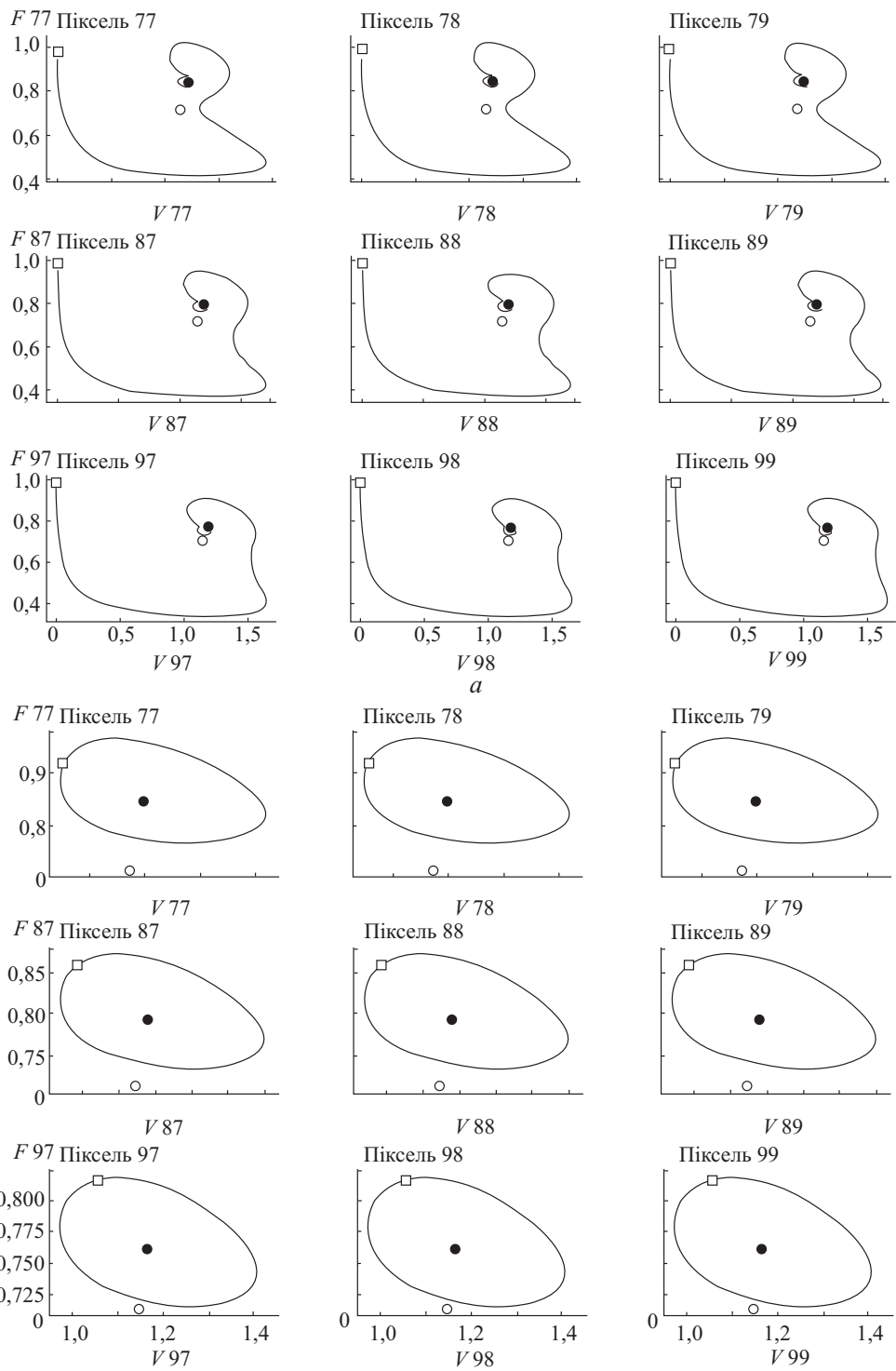
У комп'ютерних програмах відбуваються дискретні зміни, коли змінні приймають нові значення. Така ситуація відбувається у випадку виникнення явища флуоресценції в пікселі (i, j) . При цьому стані змінної $s_{fl, i, j}$ присвоюється значення одиниці. Отже, відбувається дискретна стрибкоподібна зміна значення $s_{fl, i, j}$. Таким чином, отримуємо дискретну модель змін $s_{fl, i, j} := 1$, крім неперервної моделі змін (3). Використовуючи цю особливість, можна моделювати будь-який піксель, що є дискретним або неперервним.

Результати чисельного моделювання. Чисельне моделювання проводилося із врахуванням цілого натурального числа N , яке характеризує кількість пікселів в рядку (стовбці) прямокутної решітки. Розглянемо модель (2) при $N=16$, $\beta = 2 \text{ хв}^{-1}$, $\gamma = 2 \text{ мл} / (\text{хв} \cdot \text{мкг})$, $\mu_{f_2} = 1 \text{ хв}^{-1}$, $\eta = 0,8/\gamma$, $\delta_v = 0,5 \text{ мл} / (\text{хв} \cdot \text{мкг})$, $\delta_f = 0,5 \text{ мл} / (\text{хв} \cdot \text{мкг})$, $D = 0,2 \text{ нм}^2 / \text{хв}$, $\Delta = 0,3 \text{ нм}$. Результати чисельного моделювання було реалізовано для різних значень запізнення в часі r (рис. 2). Як видно з рис. 2, а, розв'язок збігається до неідентичного сталого стану, який є стійким фокусом. На рис. 2, б, при $r \in [0, 10)$ видно траєкторії, які відповідають стійкому фокусу для всіх пікселів. При $r=10$ виникає біфуркація Хопфа [7] і наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоїдальної форми для всіх пікселів. При $r=12$ фазові діаграми показують, що розв'язок є граничним циклом з двома локальними екстремумами (один локальний максимум та один локальний мінімум на цикл). На рис. 2, в, розв'язок збігається до стійкого граничного циклу з двома локальними екстремумами в циклі. При $r=16$ спостерігаємо хаотичну поведінку, тобто відсутність жодної періодичної поведінки на великому інтервалі часу.

Для того щоб перевірити, чи є розв'язок хаотичним при $r=16$, початкові умови було збурено з метою тестування чутливості системи. Порівнюючи розв'язки для популяції антигенів $V_{1,3}$ із початковими умовами $V_{1,3}(t)=1$, $V_{1,3}(t)=1,001$, $n \in [-r, 0]$ з усіма іншими ідентичними початковими умовами, бачимо хаотичну поведінку, а саме на початку два розв'язки виглядають однаковими, через деякий час спостерігається різниця між ними. Це підтверджує висновок про те, що поведінка системи є хаотичною при $r=16$.

Аналізуючи вигляд електричного сигналу на рис. 3, бачимо, що при зміні значення r якісно змінюється поведінка пікселів і усього імуносенсора. На рис. 3, а, наведено результат чисельного моделювання системи (2) при $r=8$, який відповідає стійкому фокусу (спостерігається біжуча хвиля нефлуоресціюючих пікселів). Порогове значення для флуоресценції при цьому становить $\Theta_{fl} = 1,5$.

Модель імуносенсора проаналізовано за допомогою решітчастого графіку, що представляє флуоресцентні пікселі. При аналізі моделювання



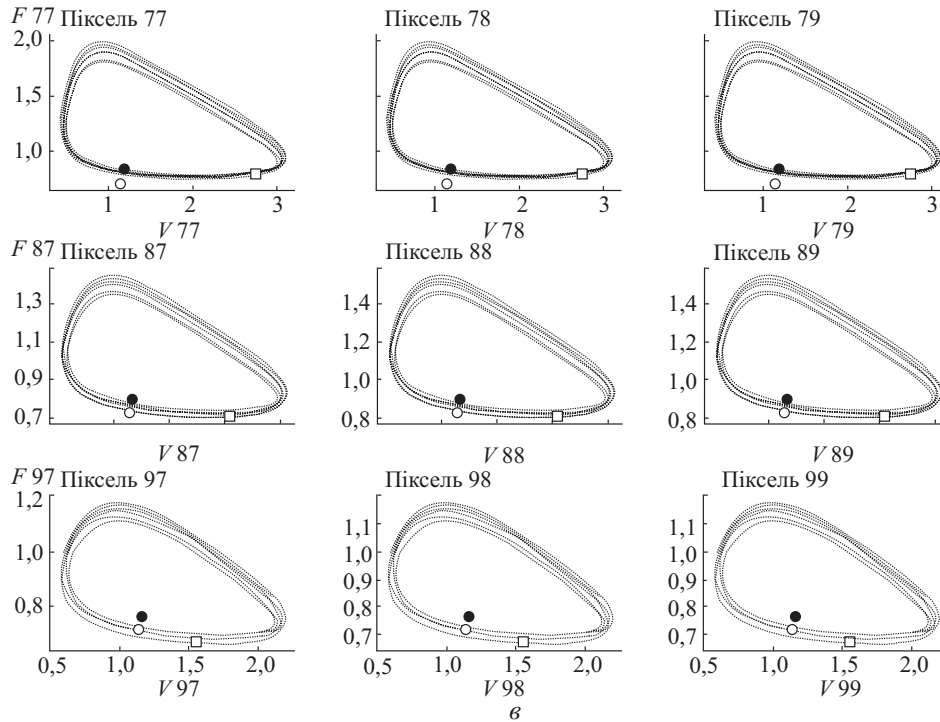


Рис. 2. Фазові площини системи (2) для популяцій антитіл $F_{i,j}$ відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$, $i, j = 7, 9$, як результат чисельного моделювання при $r = 8$ (а), $r = 12$ (б) і $r = 16$ (в): □ — початковий стан; ○ — ідентичний сталий стан; ● — неідентичний сталий стан

флуоресценції відповідно до умови (1) прийнято $\Theta_{fl} = 1,5$. Спочатку отримано решітчасте зображення, що вказують на кількість зв'язків антигенів і антитіл всередині пікселя (рис. 4).

Дослідження флуоресціюючих пікселів і вихідного сигналу, величина якого залежить від їх кількості, повністю відповідає попереднім дослідженням щодо стійкості масиву імунопікселів. При $r = 8$ спостерігається самостійкість. Починаючи з моменту часу $n = 1000$ спостерігаються усі пікселі, у яких відбувається явище флуоресценції (рис. 5, а).

При збільшенні запізнення часу спостерігається біфуркація Хопфа та періодичний граничний цикл (див. рис. 3, б, 5, б). На рис. 5, б, наведено результат чисельного моделювання системи (2) 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 (див. рис. 3, в) та швидко переходить до хаотичних змін. На рис. 5, в, наведено результат

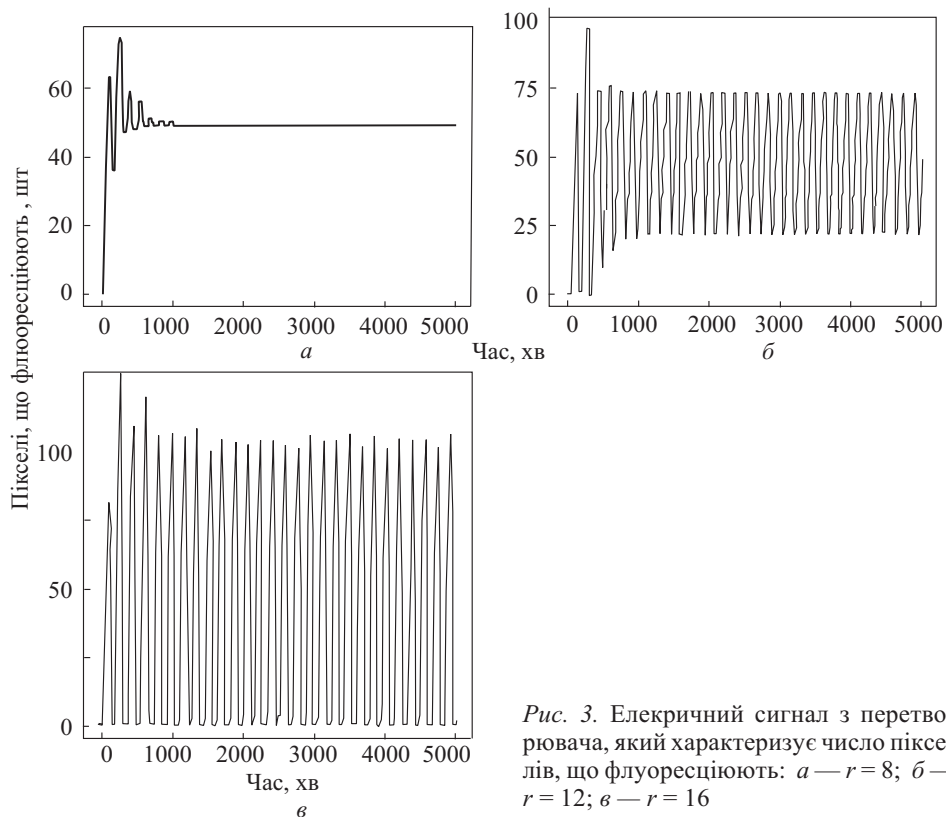


Рис. 3. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує число пікселів, що флуоресціюють: a — $r=8$; b — $r=12$; v — $r=16$

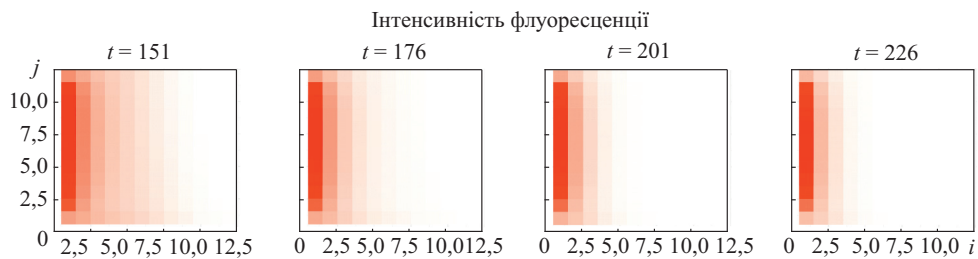


Рис. 4. Решітчасті зображення зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (2) при $r=8$

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

Розглянуті імуносенсори подано у вигляді двовимірного масиву імунопікселів. Для врахування неперервної динаміки імунологічної відповіді кожний імунопіксель розглянуто як КФС. Результати числового аналізу показали, що флуоресціюючі стани в імунопікселях змінюються відпо-

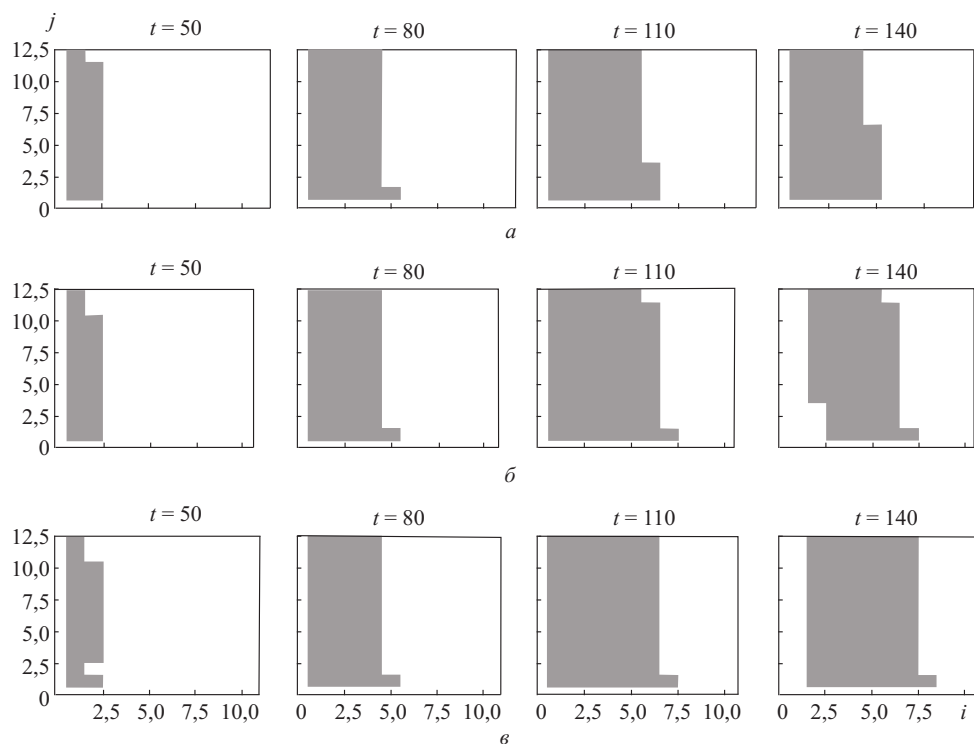


Рис. 5. Зображення флуоресценції пікселів системи (2) як результат чисельного моделювання при $r = 8$ (а); $r = 12$ (б); $r = 16$ (в)

відно до законів дискретної динаміки. В моделі враховано взаємодію імунопікселів між собою за допомогою дифузії антигенів.

Математичний опис КФІСС містить дискретну популяційну динаміку, яку поєднано з динамічною логікою, що використовується для дискретних подій. Використано клас решітчатих різницевих рівнянь із запізненням у часі, які моделюють взаємодію антигенів та антитіл в імунопікселях. Просторовий оператор моделює взаємодію типу дифузії між імунопікселями.

Висновки

Отримані результати чисельного моделювання дають змогу провести аналіз стійкості досліджуваної моделі з урахуванням запізнення в часі. Електричний сигнал, що моделюється кількістю імунопікселів, які флуоресціюють, є важливим при проектуванні КФІСС та дослідженнях їх стійкості. Стійкий фокус, граничний цикл або хаотична поведінка мають відповідний вигляд імуносенсорного електричного сигналу. Висновок про

стійкість імуносенсорів може бути зроблено на основі решітчастого зображення пікселів, що флуоресціюють. Отримані експериментальні результати дозволили виконати повний аналіз стійкості моделі імуносенсора з урахуванням запізнення у часі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Mehrotra P.* Biosensors and their applications — a review // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 2016, vol. 6, № 2, p. 153—159.
2. *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.
3. *Luppa 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.
4. *Lee E.A.* Cyber physical systems: Design challenges. Center for Hybrid and Embedded Software Systems, EECS University of California, Berkeley, CA 94720, USA, Tech. Rep. UCB/EECS-2008-8, Jan. 2008. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www2.eecs.berkeley.edu/Pubs/TechRpts/2008/EECS-2008-8.pdf>.
5. *Lee J., Bagheri B., Kao H.-A.* A cyber-physical systems architecture for industry 4.0-based manufacturing systems // *Manufacturing Letters*, 2015, vol. 3, p. 18—23. ISSN: 2213- 8463. Режим доступу: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221384631400025X>.
6. *Platzer A.* Differential dynamic logic for hybrid systems // *J. Autom. Reas.*, 2008, vol. 41, № 2, p. 143—189. DOI: 10.1007/s10817-008-9103-8.
7. *Berger C., Hees A., Braunreuther S., Reinhart G.* Characterization of cyber-physical sensor systems // *Procedia CIRP*, 2016, vol. 41, p. 638—643. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2015.12.019>.
8. *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.
9. *Бігуняк Т.В., Сверстюк А.С., Бігуняк К.О.* Деякі аспекти використання імуносенсорів у медицині // *Медичний форум*, 2018, № 14 (14), с. 8—11.
10. *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.
11. *Cruz H.J., Rosa C.C., Oliva A.G.* Immunosensors for diagnostic applications // *Parasitology research*, 2002, vol. 88, S4—S7.
12. *Paek S.-H., Schramm W.* Modeling of immunosensors under nonequilibrium conditions: mathematic modeling of performance characteristics // *Analytical biochemistry*, 1991, vol. 196, № 2, p. 319—325.
13. *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. DOI: 10.1016/S0022-5193(05)80142-0.
14. *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. DOI: 10.1080/10273660290052151.
15. *Nakonechny A., Marzeniuk V.* Uncertainties in medical processes control // *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*, 2006, vol. 581, p. 185—192.

16. Marzeniuk V. Taking into account delay in the problem of immune protection of organism// *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 2001, vol. 2, № 4, p. 483—496. DOI: 10.1016 / S1468 - 1218(01) 00005 - 0.
17. Prindle A., Samayoa P., Razinkov I., et al. A sensing array of radically coupled genetic ‘biopixels’// *Nature*, 2011, vol. 481, № 7379, p. 39—44. DOI: 10.1038/nature10722.

Отримано 27.12.18

REFERENCES

1. Mehrotra, P. (2016), “Biosensors and their applications – a review,” *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, Vol. 6, no. 2, pp. 153-159.
2. Jiang, X. and Spencer, M.G. (2010), “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*, Vol. 25, no. 7, pp. 1622-1628.
3. Lippa, P.B., Sokoll, L.J. and Chan, D.W. (2001), “Immunosensors principles and applications to clinical chemistry,” *Clinica Chimica Acta*, Vol. 314, no. 1, pp. 1-26.
4. Lee, E.A. (2008), “Cyber physical systems: Design challenges,” available at: <https://www2.eecs.berkeley.edu/Pubs/TechRpts/2008/EECS-2008-8.pdf>.
5. Lee, J., Bagheri, B. and Kao, H.A. (2015), “A cyber-physical systems architecture for industry 4.0-based manufacturing systems,” *Manufacturing Letters*, Vol. 3, pp. 18-23, available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221384631400025X>.
6. Platzer, A. (2008), “Differential dynamic logic for hybrid systems.”, *J. Autom. Reas.*, Vol. 41, no. 2, pp. 143-189, DOI: 10.1007/s10817-008-9103-8.
7. Berger, C., Hees, A., Braunreuther, S. and Reinhart, G. (2016), “Characterization of cyber-physical sensor systems,” *Procedia CIRP*, Vol. 41, pp. 638-643, available at: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2015.12.019>.
8. Martsenyuk, V.P., Klos-Witkowska, A. and Sverstiuk, A.S. (2018), “Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks”, *Medical informatics and engineering*, Vol. 1, no. 41, pp. 13-19.
9. Bihuniak, T.V., Sverstiuk, A.S. and Bihuniak, K.O. (2018), “Some aspects of using immunosensors in medicine”, *Medychnyi forum*, Vol. 14, no. 14, pp. 8-11.
10. Martsenyuk, V.P., Klos-Witkowska, A., Sverstiuk, A.S., Bihuniak, T.V. (2018), “On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors”, *Medical informatics and engineering*, Vol. 2, no. 42, pp. 28-36.
11. Cruz, H.J., Rosa, C.C. and Oliva, A.G. (2002), “Immunosensors for diagnostic applications”, *Parasitology research*, Vol. 88, S4-S7.
12. Paek, S.H. and Schramm, W. (1991), “Modeling of immunosensors under nonequilibrium conditions: mathematic modeling of performance characteristics”, *Analytical biochemistry*, Vol. 196, no. 2, pp. 319-325.
13. Marchuk, G., Petrov, R., Romanyukha, A. and Bocharov, G. (1991), “Mathematical model of antiviral immune response. I. data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B”, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 151, no. 1, pp. 1-40, DOI: 10.1016/S0022-5193(05)80142-0.
14. Forys, U. (2002), “Marchuk’s model of immune system dynamics with application to tumour growth,” *Journal of Theoretical Medicine*, Vol. 4, no. 1, pp. 85-93, DOI: 10.1080/10273660290052151.
15. Nakonechny, A. and Marzeniuk, V. (2006), “Uncertainties in medical processes control”, *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*, Vol. 581, pp. 185-192.

16. Marzeniuk, V. (2001), "Taking into account delay in the problem of immune protection of organism", *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, Vol. 2, no. 4, pp. 483-496, DOI: 10.1016 / S1468 - 1218(01) 00005 - 0.
17. Prindle, A., Samayoa, P., Razinkov, I., Danino, T., Tsimring, L.S. and Hasty, J. (2011), "A sensing array of radically coupled genetic 'biopixels' ", *Nature*, Vol. 481, no. 7379, pp. 39-44, DOI: 10.1038/nature10722.

Received 27.12.18

A.C. Сверстюк

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ КИБЕР-ФИЗИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИММУНОСЕНСОРА НА ПРЯМОУГОЛЬНОЙ РЕШЕТКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗНОСТНЫХ УРАВНЕНИЙ

Проведен численный анализ устойчивости кибер-физической модели иммуносенсора на прямоугольной решетке с использованием разностных уравнений. Предложен класс решетчатых разностных уравнений с запаздыванием во времени для моделирования взаимодействия антигенов-антител внутри иммунопикселей. Использован пространственный оператор, моделирующий взаимодействие между иммунопикселями подобно явлению диффузии. При исследовании кибер-физической модели иммуносенсора электрический сигнал указывает количество иммунопикселей, в которых происходит явление флуоресценции. Такой подход имеет большое значение при разработке кибер-физических иммуносенсорных систем. Полученные экспериментальные результаты обеспечивают полный анализ устойчивости модели иммуносенсора с учетом опоздания во времени.

К л ю ч е в ы е с л о в а: кибер-физическая иммуносенсорная система, иммуносенсор, разностные дифференциальные уравнения с запаздыванием.

A.S. Sverstiuk

NUMERICAL ANALYSIS OF THE CYBER-PHYSICAL MODEL OF THE IMMUNOSENSOR IN A RECTANGULAR GRID BASED ON LATTICE DIFFERENCE EQUATIONS

A numerical analysis of the stability of the cyber-physical model of the immunosensor on a rectangular grid using lattice differential equations has been carried out. A class of lattice difference equations with delay was proposed for modeling the interaction of antigen-antibody within immunopixels. The spatial operator used, simulates the interaction between immunopixels like diffusion phenomena. In the study of the cyber-physical model of the immunosensor, the electrical signal characterizes the number of immunopixel cells in which the fluorescence phenomenon occurs. Such an approach is of great importance from the point of view of the development of cyber-physical immunosensory systems. The obtained experimental results provide a complete analysis of the stability of the immunosensor model taking into account the delay in time.

К e y w o r d s: cyber-physical immunosensor system, immunosensor, differential differential equations with delay.

СВЕРСТЮК Андрій Степанович, канд. техн. наук, доцент кафедри медичної інформатики Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. У 2001 р. закінчив Тернопільський державний технічний університет ім. Івана Пулюя. Область наукових досліджень — біосенсори та імуносенсори.