

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ КІБЕР-ФІЗИЧНОЇ ІМУНОСЕНСОРНОЇ СИСТЕМИ НА ГЕКСАГОНАЛЬНІЙ РЕШІТЦІ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕШІТЧАСТИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

Марценюк В. П. – д-р техн. наук, професор кафедри інформатики та автоматики Університету в Бельско-Бялій, м. Бельско-Бяла, Польща.

Сверстюк А. С. – канд. техн. наук, доцент кафедри медичної інформатики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Україна.

АНОТАЦІЯ

Актуальність. Важливим етапом проектування кібер-фізичних імуносенсорних систем є розробка та дослідження їх математичних та комп'ютерних моделей, побудова яких опиралася б на біологічних припущеннях для отримання відповідних систем диференціальних рівнянь популяційної динаміки. Математичне моделювання дозволило б отримати значення параметрів, які б забезпечили операційну стійкість імуносенсорних систем.

Мета. Метою роботи є розробка математичної та комп'ютерної моделі кібер-фізичної імуносенсорної системи з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці та дослідження її стійкості.

Метод. В роботі розроблено математичну та комп'ютерну моделі кібер-фізичної імуносенсорної системи на гексагональній решітці. Для моделювання неперервної динаміки використано систему решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Для моделювання дискретних подій використано динамічну логіку першого порядку. Описано постійні стани моделі як розв'язки відповідних алгебраїчних систем. Висновок про стійкість робиться на основі аналізу відповідних фазових діаграм, решітчастих зображень та сигналів, отриманих з відповідної комп'ютерної моделі.

Результати. Представлено аналіз результатів 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.

Висновки. Проведено математичне та комп'ютерне моделювання кібер-фізичної 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 кібер-фізичних 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 моделі імуносенсора з врахуванням запізнення в часі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: комп'ютерне моделювання; математичне моделювання; кібер-фізична система; імуносенсорна система; біосенсор; імуносенсор; диференціальні рівняння із запізненням; решітчасті диференціальні рівняння; стійкість моделі; гексагональна решітка.

АБРЕВІАТУРИ

КФС – кібер-фізична система;
КФСС – кібер-фізична сенсорна система;
КФІСС – кібер-фізична імуносенсорна система;
ГП – гібридна програма.

НОМЕНКЛАТУРА

BI_j – решітчасте зображення ймовірності зв'язування антигенів антитілами в імуносенсорі j ;

D – коефіцієнт дифузії;

$D\Delta^{-2}$ – швидкість дифузії;

$F_{i,j,k}(t)$ – концентрація антитіл в імунопікселі;

FL_j – решітчасте зображення флуоресценціюючих пікселів в імуносенсорі j ;

ISB – набір імуносенсорів;

i, j, k – координати імунопікселів;

k_{fl} – коефіцієнт пропорційності інтенсивності

флуоресценції до кількості контактів між антитілами та антигенами;

n – коефіцієнт дифузійного дисбалансу;

N – ціле натуральне число, яке характеризує кількість імунопікселів в гексагональній решітці;

PP_j – фазові портрети імунопікселів імуносенсора

j ;

QA_j – набір вихідних зображень та сигналів, що характеризують динамічні властивості імуносенсора;

s_j – зображення вихідного сигналу імуносенсора

j ;

s_{fl} – стан флуоресценції;

$s_{non\ fl}$ – нефлуоресцентний стан;

\hat{S} – просторовий оператор дифузії між сусідніми пікселями;

$V_{i,j,k}(t)$ – концентрація антигенів;

γ – ймовірнісна швидкість нейтралізації антиге-

нів антитілами;

Δ – відстань між пікселями;

δ_f – швидкість, з якою популяція антитіл прагне

до деякої межі насичення;

δ_v – швидкість, з якою популяція антигенів прагне

до деякої межі насичення;

$\epsilon_{i,j,k}$ – стан рівноваги;

$\epsilon_{i,j,k}^{0,0}$ – стійкий стан без антигенів та антитіл;

$\epsilon_{i,j,k}^{*,0}$ – стійкий стан без антитіл;

$\epsilon^{\text{идент}}$ – ідентичний ендемічний стійкий стан;

$\epsilon^{\text{неидент}}$ – неідентичний ендемічний стійкий стан;

η – ймовірнісна швидкість імунної відповіді на збільшення щільності антигенів;

Θ_f – порогове значення флуоресценції;

μ_f – постійна смертності антитіл;

τ – постійна запізнення в часі, з якою настає імунна відповідь;

Φ_t – еволюційне доменне обмеження у вигляді формули логіки першого порядку.

ВСТУП

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 ГП 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 біосенсо-

рів 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 КФІСС є розробка та дослідження їх математичних моделей, які б адекватно відображали процеси, що лежать в основі їх функціонування.

1 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 (емісійний), 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. Для цього визначають типи сенсорних пристроїв, враховуючи їх функціональне застосування. Для прикладу, імуносенсиори можуть використовуватися для оцінки критичних станів при серцево-судинних захворюваннях, величини інсуліну при вимірюванні величини глюкози в крові, виявлення кількісних показників у деяких фармацевтичних сполуках і ін.

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

- розробка функціональної схеми КФІСС;
- розробка математичної моделі неперервної динаміки КФІСС на основі вхідних параметрів моделі $\beta, \gamma, \mu_f, \eta, \delta_v, \delta_f, \tau$;
- розробка математичної моделі дискретної динамічної логіки КФІСС на основі вхідних параметрів $k_{fl}(t), \Theta_{fl}$;
- визначення постійних станів для дослідження стійкості моделі КФІСС на гексагональній 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.

Об'єктом дослідження є КФІСС, що представлена тривимірним масивом імунопікселів.

Предметом дослідження є математична та комп'ютерна моделі КФІСС на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

Мета роботи. Розробити математичну та комп'ютерну моделі КФІСС на основі тривимірного масиву імунопікселів з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці та дослідити її стійкість.

2 ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ

Нехай ми маємо набір імуносенсорів $ISB = \{sensor_j\}, j = 1, 2, \dots, n$. Кожен імуносенсор будемо розглядати як сукупність числових параметрів $sensor_j = \{\beta_j, \gamma_j, \mu_{f,j}, \eta_j, \delta_{v,j}, \delta_{f,j}, \tau_j, k_{fl,j}(t), \Theta_{fl,j}\}$.

Тоді задача якісного аналізу операційної стійкості імуносенсора полягає у визначенні набору вихідних зображень та сигналів $QA_j = \{PP_j, BI_j, FL_j, s_j\}$, що характеризують динамічні властивості імуносенсора $sensor_j$ та будуються на основі відповідної математичної моделі.

3 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У роботі [11] запропоновано загальну структуру КФСС. 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 КФСС з врахуванням особливостей інтелектуальних імуносенсорів. З додатковими навиками (пунктирна лінія на рис. 1) імуносенсор розширюється до КФІСС.

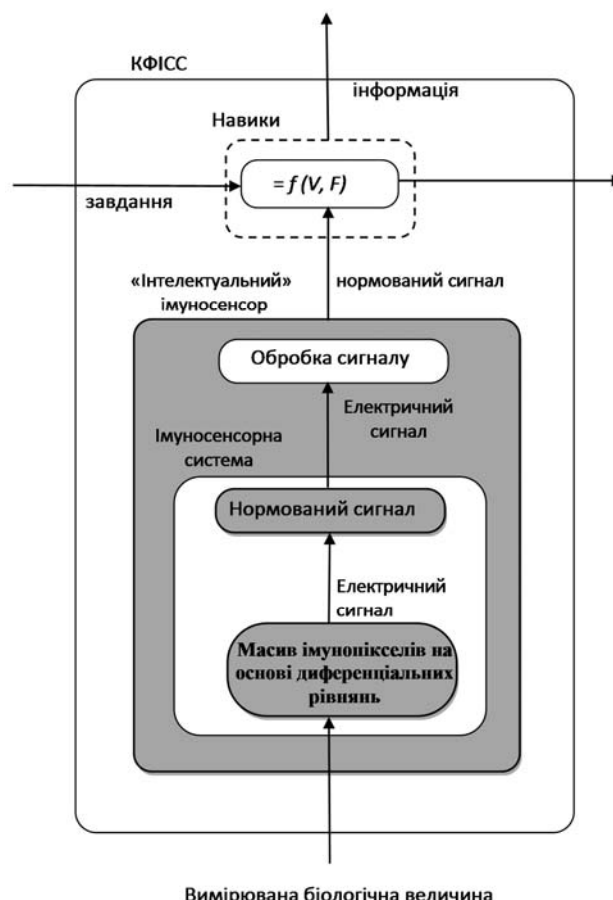


Рисунок 1 – Функціональна схема КФІСС

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

Розглядається математична модель імуносенсора на основі гексагональної решітки. При цьому для нумерації імунопікселів $(i, j, k), i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0$ використовується кубічна система координат [12].

Математична модель імуносенсора на основі гексагональної решітки має вигляд решітчастої системи диференціальних рівнянь із запізненням

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

яка задана початковими функціями (2):

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

та набором вхідних параметрів $\beta, \gamma, \mu_f, \eta, \delta_v, \delta_f, \tau$.

Модель використовує просторовий оператор, який запропонований в [13] (додаткова інформація с. 10)

$\hat{S}\{V_{i,j,k}\}$ вигляду (див. рис. 2):

$$\hat{S}\{V_{i,j,k}\} = \begin{cases} D\Delta^{-2}[V_{i+1,j,k-1} + V_{i+1,j-1,k} + \\ + V_{i,j-1,k+1} + V_{i-1,j,k+1} + \\ + V_{i-1,j+1,k} + V_{i,j+1,k-1} - 6nV_{i,j,k}], \\ i, j, k \in \overline{-N+1, N-1}, \quad i + j + k = 0. \end{cases} \quad (3)$$

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

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

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

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

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

© Марценюк В. П., Сверстюк А. С., 2019
DOI 10.15588/1607-3274-2019-2-14

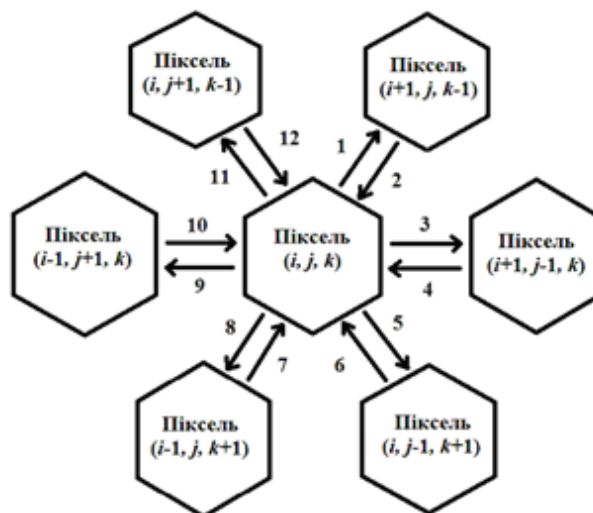


Рисунок 2 – Гексагональна решітка, яка пов'язує шість сусідніх пікселів в моделі імунопікселя з використанням кубічних координат: Позначення:

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

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

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

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, k) ; $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ стани s_{fl} і s_{nonfl} , як

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

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, k) , $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$. У стані флуоресценції змінній $s_{fl, i, j, k}$ присвоюється значення 1. Це веде до дискретної, стрибкоподібної зміни, оскільки значення $s_{fl, i, j, k}$ змінюється миттєво.

При дослідженні стійкості математичної моделі імуносенсора на гексагональній 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 $\varepsilon_{i, j, k} \equiv (V_{i, j, k}, F_{i, j, k})$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ для системи (1) можна знайти як розв'язок алгебраїчної системи:

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

Розглядаючи $(V_{i, j, k}, F_{i, j, k})$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, маємо такі випадки.

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

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

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

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

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 $\varepsilon^{\text{неідент}} = (V_{i, j, k}^{\text{неідент}}, F_{i, j, k}^{\text{неідент}})$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$.

У випадку, якщо всі $(V_{i, j, k}^{\text{неідент}}, F_{i, j, k}^{\text{неідент}}) > 0$, тоді $\varepsilon^{\text{неідент}}$ є ендемічним станом. Значення $V^{\text{неідент}}$ та $F^{\text{неідент}}$ 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.

4 ЕКСПЕРИМЕНТИ

Чисельні експерименти на основі комп'ютерного моделювання проводилися із врахуванням цілого натурального числа N , яке характеризує кількість пікселів в гексагональній решітці. Розглянемо модель

$$(1)-(3) \quad \text{при } N = 4, \quad \beta = 2xv^{-1}, \quad \gamma = 2 \frac{\text{мл}}{xv \cdot \text{мкг}},$$

$$\mu_f = 1xv^{-1}, \quad \eta = \frac{0,8}{\gamma}, \quad \delta_v = 0,5 \frac{\text{мл}}{xv \cdot \text{мкг}},$$

$$\delta_f = 0,5 \frac{\text{мл}}{xv \cdot \text{мкг}}, \quad n = 0,9, \quad D = 0,2, \quad \Delta = 0,3.$$

Комп'ютерне моделювання було реалізовано для різних значень τ .

5 РЕЗУЛЬТАТИ

Проаналізовано тривалу поведінку моделі (1)–(3) при $\tau = 0,05$, $\tau = 0,25$, $\tau = 0,287$ з набором значень параметрів, які представлені вище (рис. 3–5). Спостерегаємо якісні зміни поведінки імунопікселів та моделі КФІСС в цілому.

6 ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи фазові діаграми популяції антигенів щодо антитіл (рис. 3а) можна зробити висновок, що при $\tau = 0,05$ розв'язок системи (1) прагне до неідентичного ендемічного стану, який в даному випадку є стійким фокусом. Такі залежності спостерігаються для всіх імунопікселів кібер-фізичної моделі імуносенсорної системи на гексагональній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням при $\tau \in [0, 0,25)$ (рис. 3а).

Аналізуючи фазові діаграми популяції антигенів щодо антитіл (рис. 3б) можна зробити висновок, що при $\tau = 0,25$ виникає біфуркація Хопфа і всі подальші траєкторії відповідають стійким граничним циклам для всіх пікселів (рис. 3в). Для теоретичного обґрунтування виникнення біфуркації Хопфа необхідно обчислити відповідну пару чисто уявних розв'язків характеристичного рівняння лінеаризованої системи (1). Результати чисельного моделювання узгоджені з теоретичними результатами на основі теореми про біфуркацію Хопфа [15]. При цьому розв'язок системи (1) прагне до стійкого граничного циклу з двома локальними екстремумами (один локальний максимум і один локальний мінімум) в циклі.

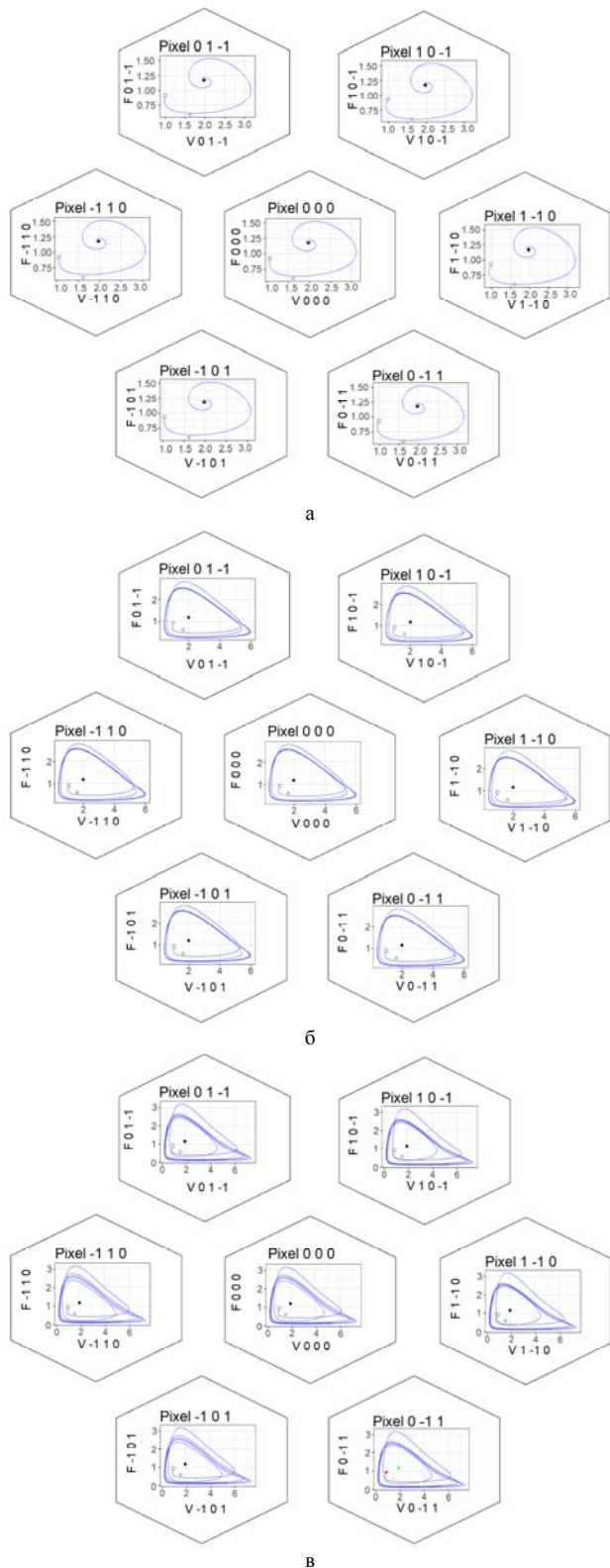


Рисунок 3 – Результати чисельного моделювання системи (1) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.25$, $\tau = 0.287$.

Зображення фазових площин в координатах $(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})$ для пікселя $(0,0,0)$ і його шести сусідніх пікселів. Позначення: \square – початковий стан, \circ – ідентичний сталий стан, \bullet – неідентичний сталий стан

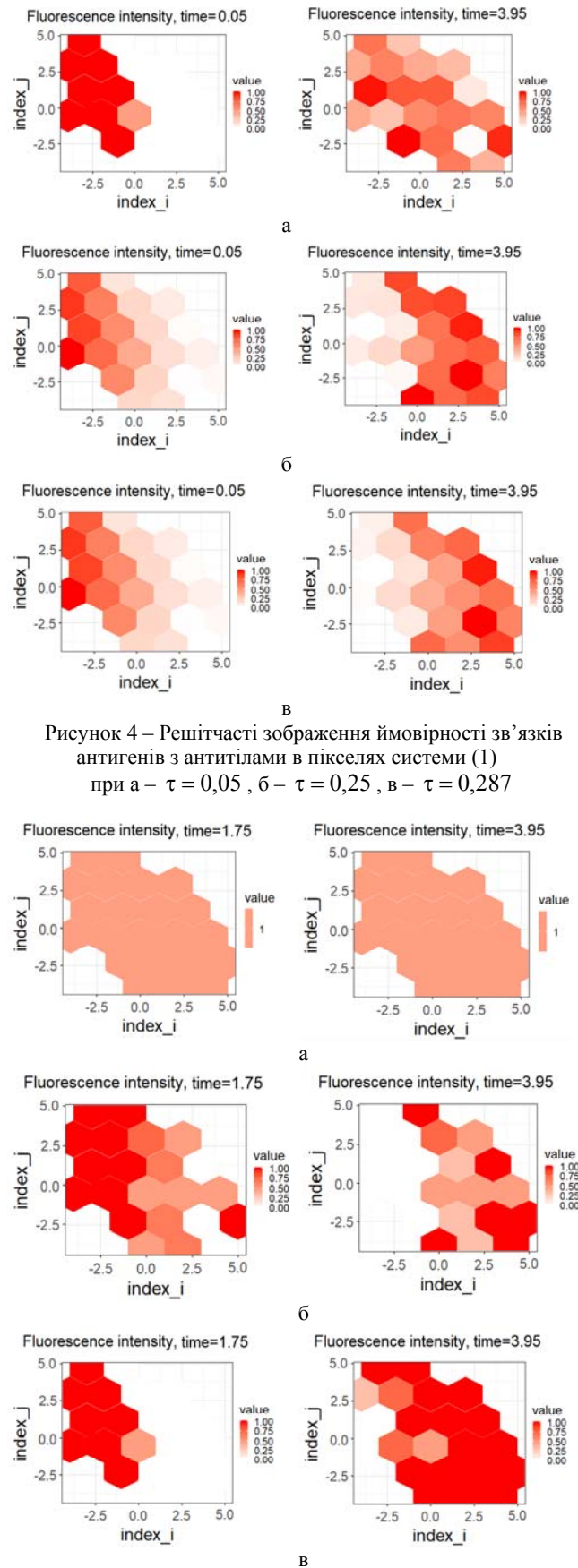


Рисунок 4 – Решітчасті зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (1) при а – $\tau = 0,05$, б – $\tau = 0,25$, в – $\tau = 0,287$

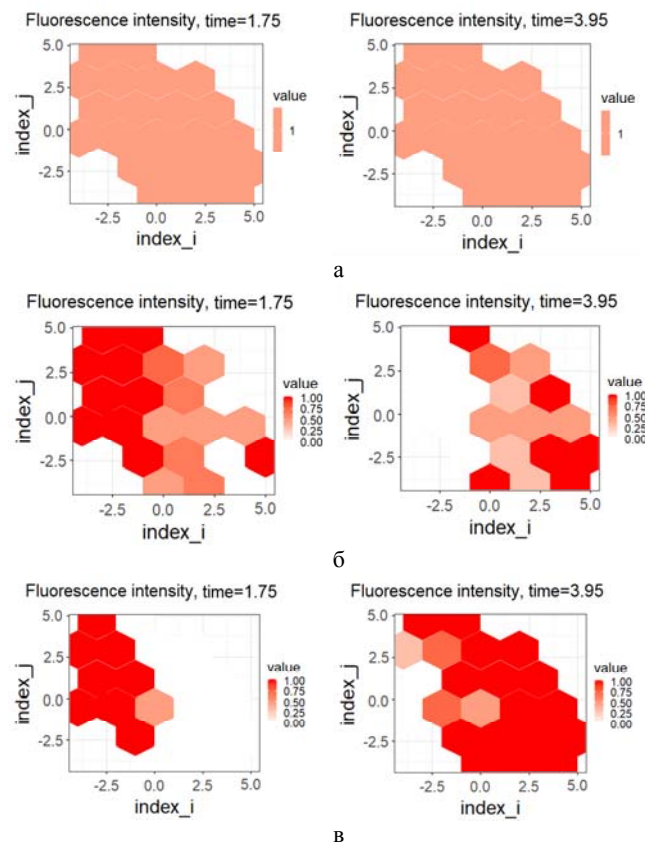


Рисунок 5 – Зображення флуоресценціюючих пікселів системи (1) при а – $\tau = 0,05$, б – $\tau = 0,25$, в – $\tau = 0,287$

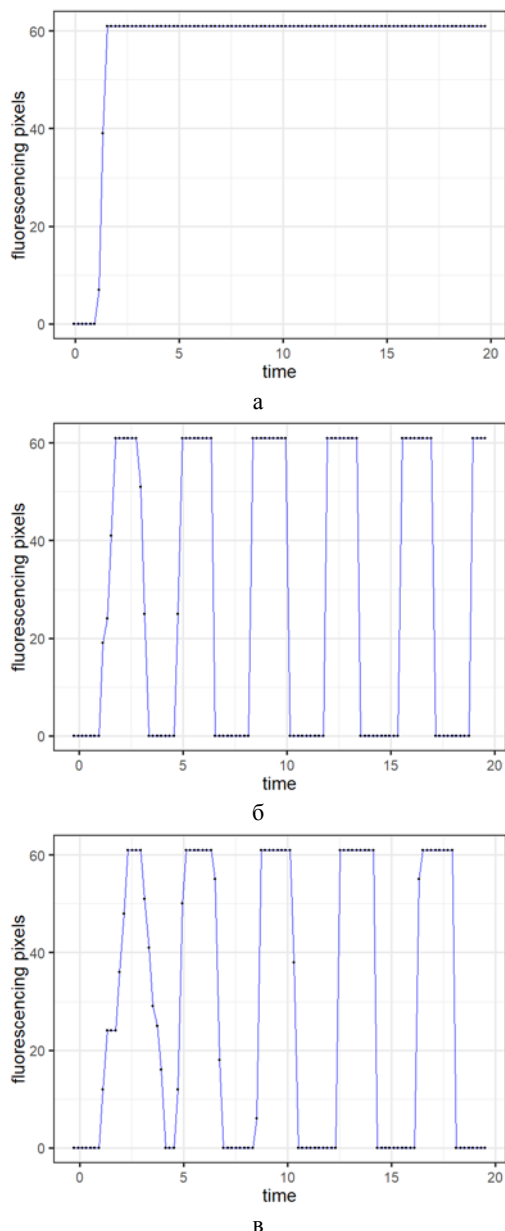


Рисунок 6 – Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів при а – $\tau = 0,05$, б – $\tau = 0,25$, в – $\tau = 0,287$

Далі для комп'ютерного моделювання кібер-фізичної 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 $\tau = 0,05$, $\tau = 0,25$, $\tau = 0,287$, представлені на рис. 4а–в.

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФІСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (6), які наведені на рис. 5а–в.

В якості прикладу завершального етапу комп'ютерного моделювання КФІСС отримано вигляд електричного сигналу перетворювача, який

характеризує число флуоресціюючих пікселів в залежності від різного значення запізнення в часі τ (рис. 6а–в). Для чисельного моделювання КФІСС було використано порогове значення для флуоресценції $\Theta_{fl} = 1,5$.

На рис. 6а наведено результат чисельного моделювання системи (1) при $\tau = 0.05$, який відповідає стійкому фокусу. При $\tau = 0.25$, $r = 0.287$ спостерігається біжуча хвиля флуоресціюючих пікселів, яка представлена на рис. 6 б,в.

Як показали результати чисельного аналізу, флуоресціюючі стани в імунопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки. Аналізуючи отримані результати, зроблено висновок, що при зміні значення τ якісно змінюється поведінка пікселів та КФІСС.

ВИСНОВКИ

В роботі розроблено математичну модель КФІСС на гексагональній 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 дозволяє 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.

Залишаються відкритими питання щодо використання стохастичних диференціальних рівнянь в якості математичних моделей КФІСС, що планується дослідити в наступних наших роботах.

ПОДЯКИ

В даній статті наведені результати виконання ініціативної міжкафедральної науково-дослідної роботи «Кібер-фізичне моделювання в медико-біологічних дослідженнях» ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» та докторської дисертації доцента кафедри медичної інформатики Сверстюка Андрія Степановича на тему: «Комп'ютерне моделювання в кібер-фізичних дослідженнях медико-біологічних процесів на основі компартментних динамічних систем решітчастого типу».

ЛІТЕРАТУРА / LITERATURA

1. Meissner H. Implications of cyber-physical production systems on integrated process planning and scheduling / H. Meissner, J. Aurich // *Procedia Manufacturing*. – 2019. – Vol. 28. – P. 167–173.
2. Lee J. A cyber-physical systems architecture for industry 4.0-based manufacturing systems / J. Lee, B. Bagheri, H.-A. Kao // *Manufacturing Letters*. – 2015. – Vol. 3. – P. 18–23.
3. Thiede S. Implementing cyber-physical production systems in learning factories / S. Thiede, M. Juraschek, C. Herrmann // *Procedia CIRP*. – 2016. – Vol. 54. – P. 7–12.
4. Platzer A. Differential dynamic logic for hybrid systems / A. Platzer // *Journal of Automated Reasoning*. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 143–189.
5. Platzer A. Logical foundations of cyber-physical systems / A. Platzer. – Berlin: Springer, 2018. – 639 p.
6. Klos-Witkowska A. The phenomenon of fluorescence in immunosensors / A. Klos-Witkowska // *Acta Biochimica Polonica*. – 2016 – Vol. 63, № 2. – P. 215–221.
7. Martsenyuk V. P. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks / V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, A. S. Sverstiuk // *Medical informatics and engineering*. – 2018. – № 1(41). – P. 13–19.
8. Martsenyuk V. P. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors / V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, A. S. Sverstiuk, T. V. Bihunyak // *Medical informatics and engineering*. – 2018. – № 2 (42). – P. 28–36.
9. Paper-based immunosensors: current trends in the types and applied detection techniques / [G. Zhu, X. Yin, D. Jin et al.] // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2019. – Vol. 111. – P. 100–117.
10. Jiang X. Electrochemical impedance biosensor with electrode pixels for precise counting of CD4+ cells: A microchip for quantitative diagnosis of HIV infection status of AIDS patients [Text] / X. Jiang, M. Spencer // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2010. – Vol. 25, Issue 7. – P. 1622–1628.
11. Characterization of Cyber-Physical Sensor Systems / [C. Berger, A. Hees, S. Braunreuther, G. Reinhart] // *Procedia CIRP*. – 2016. – Vol. 41. – P. 638–643.
12. Hexagonal grids [Electronic resource]: Access mode: <https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/>
13. A sensing array of radically coupled genetic biopixels / [A. Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 481, № 7379. – P. 39–44.
14. Soulier P. A survey of language-based approaches to cyber-physical and embedded system development / P. Soulier, D. Li, J. Williams // *Tsinghua Science and Technology*. – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 130–141.
15. Hofbauer J. A hopf bifurcation theorem for difference equations approximating a differential equation / J. Hofbauer, G. Iooss // *Monatshefte fur Mathematik*. – 1984 – Vol. 98, № 2. – P. 99–113.

Стаття надійшла до редакції 02.01.2019.
Після доробки 19.04.2019.

УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИБЕР-ФИЗИЧЕСКОЙ ИМУНОСЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ НА ГЕКСАГОНАЛЬНОЙ РЕШЕТКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕШЕТЧАТЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

Марценюк В. П. – д-р техн. наук, профессор кафедры информатики и автоматизации, Университета в Бельско-Бялой, г. Бельско-Бяла, Польша.

Сверстюк А. С. – канд. техн. наук, доцент кафедры медицинской информатики, Тернопольского государственного медицинского университета имени И. Я. Горбачевского, Украина.

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Важным этапом проектирования кибер-физических иммуносенсорных систем является разработка и исследование их математических и компьютерных моделей, при построении которых использовались биологических предположения для получения соответствующих систем дифференциальных уравнений популяционной динамики. Математическое моделирование позволило бы получить значения параметров, которые бы обеспечили операционную устойчивость иммуносенсорных систем.

Цель. Целью работы является разработка математической и компьютерной модели кибер-физической иммуносенсорной системы с использованием решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием на гексагональной решетке и исследования ее устойчивости.

Метод. В работе разработана математическая и компьютерная модели кибер-физической иммуносенсорной системы на гексагональной решетке. Для моделирования непрерывной динамики использована система решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием. Для моделирования дискретных событий использовано динамическое логику первого порядка. Описаны постоянные состояния модели, как решения соответствующих алгебраических систем. Вывод об устойчивости делается на основе анализа соответствующих фазовых диаграмм, решетчатых изображений и сигналов, полученных с соответствующей компьютерной модели.

Результаты. Представлен анализ результатов численного моделирования исследуемой модели в виде изображения фазовых плоскостей, решетчатых изображений вероятности связей антигенов с антителами и электрический сигнал с преобразователя, характеризующий количество флуоресцирующих пикселей.

Выводы. Проведено математическое и компьютерное моделирование кибер-физической иммуносенсорной системы. Установлено, что ее качественное поведение существенно зависит от времени иммунного ответа. Вывод об устойчивости иммуносенсора может быть сделано на основе решетчатого изображения пикселей, что флуоресцируют. Электрический сигнал, моделируется количеством иммунопикселей, которые флуоресцируют, является важным при проектировании кибер-физических иммуносенсорных систем и исследованиях их устойчивости. Предельный цикл или устойчивый фокус определяют соответствующий вид иммуносенсорного электрического сигнала. Полученные экспериментальные результаты позволили выполнить полный анализ устойчивости модели иммуносенсора с учетом опоздания во времени.

© Марценюк В. П., Сверстюк А. С., 2019
DOI 10.15588/1607-3274-2019-2-14

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: компьютерное моделирование; математическое моделирование; кибер-физическая система; иммуносенсорная система; биосенсор; иммуносенсор; дифференциальные уравнения с опозданием; решетчатые дифференциальные уравнения; устойчивость модели; гексагональная решетка.

UDC 602.1:519.85:53.082.9:616-07

COMPUTER MODELING OF CYBER-PHYSICAL IMMUNOSENSOR SYSTEM IN A HEXAGONAL LATTICE USING LATTICE DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH DELAY

Martsenyuk V. P. – Dr. Sc., Professor of Computer Science and Automation, University of Bielsko-Biala, m. Bielsko-Biala, Poland.

Sverstiuk A. S. – PhD, Associate Professor of Medical Informatics Department, Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky, Ukraine.

ABSTRACT

Context. An important stage in the design of cyber-physical immunosensory systems is the development and research of their mathematical and computer models, the construction of which would be based on biological assumptions to obtain appropriate systems of differential equations of population dynamics. Mathematical modeling would allow to obtain the value of parameters that would ensure the operational stability of immunosensory systems.

Objective. The aim of the work is to develop a mathematical and computer model of the cyber-physical immunosensory system using lattice-delayed differential equations on a hexagonal lattice and study its stability.

Method. The mathematical and computer models of the cyber-physical immunosensory system on the hexagonal lattice are developed. For the simulation of continuous dynamics, the system of lattice differential equations with delay was used. Dynamic logic of the first order is used to simulate discrete events. The permanent states of the model as solutions of the corresponding algebraic systems are described. The conclusion on stability is based on the analysis of the corresponding phase diagrams, lattice images and signals obtained from the corresponding computer model.

Results. The analysis of the results of numerical simulation of the investigated model in the form of an image of phase planes, lattice images of the probability of antibody bonds and an electron signal from the converter, which characterizes the number of fluorescing pixels, is presented.

Conclusions. Mathematical and computer modeling of the cyber-physical immunosensory system was performed. 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 immunopips, is important in the design of cyber-physiological immunosensory systems and studies of their resilience. Limit cycle or steady focus determine the appropriate form of immunosensory electrical signal. The experimental results obtained have made it possible to perform a complete analysis of the stability of the immunosensor model, taking into account the delay in time.

KEYWORDS: computer simulation; mathematical modeling; cyber-physical system; immunosensory system; biosensor; immunosensor; differential equations with delay; lattice differential equations; stability of the model; hexagonal lattice.

REFERENCES

1. Meissner H., Aurich J. Implications of cyber-physical production systems on integrated process planning and scheduling, *Procedia Manufacturing*, 2019, Vol. 28, pp. 167–173.
2. Lee J., Bagheri B., Kao H.-A. A cyber-physical systems architecture for industry 4.0-based manufacturing systems, *Manufacturing Letters*, 2015, Vol. 3, pp. 18–23.
3. Thiede S., Juraschek M., Herrmann C. Implementing cyber-physical production systems in learning factories, *Procedia CIRP*, 2016, Vol. 54, pp. 7–12.
4. Platzer A. Differential dynamic logic for hybrid systems, *Journal of Automated Reasoning*, 2018, Vol. 41, No. 2, pp. 143–189.
5. Platzer A. Logical foundations of cyber-physical systems. Berlin, Springer, 2018, 639 p.
6. Klos-Witkowska A. The phenomenon of fluorescence in immunosensors, *Acta Biochimica Polonica*, 2016, Vol. 63, No. 2, pp. 215–221.
7. Martsenyuk V. P., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A. S. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks, *Medical informatics and engineering*, 2018, No. 1(41), pp. 13–19.
8. 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, No. 2 (42), pp. 28–36.
9. Zhu G., Yin X., Jin D., Zhang B., Gu Y., An Y. Paper-based immunosensors: current trends in the types and applied detection techniques, *Trends in Analytical Chemistry*, 2019, Vol. 111, pp. 100–117.
10. Jiang X., Spencer M. 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, Issue 7, pp. 1622–1628.
11. Berger C., Hees A., Braunreuther S., Reinhart G. Characterization of Cyber-Physical Sensor Systems, *Procedia CIRP*, 2016, Vol. 41, pp. 638–643.
12. Hexagonal grids [Electronic resource]: Access mode: <https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/>
13. Prindle A., Samayoa P., Razinkov I., Danino T., Tsimring L., Hasty J. A sensing array of radically coupled genetic biopixels, *Nature*, 2011, Vol. 481, No. 7379, pp. 39–44.
14. 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, pp. 130–141.
15. Hofbauer J., Iooss G. A hopf bifurcation theorem for difference equations approximating a differential equation, *Monatshefte fur Mathematik*, 1984, Vol. 98, No. 2, pp. 99–113.