

ТЕХНОЛОГІЇ ХІМІЧНОЇ, ХАРЧОВОЇ ТА ЛЕГКОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

DOI 10.31891/2307-5732-2021-301-5-177-187

УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

МАРЦЕНЮК В.П.

Університет в Бельсько Бяла, Польща

ORCID ID: 0000-0001-5622-1038

e-mail: vmartsenyuk@ath.bielsko.pl

СВЕРСТЮК А.С.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ORCID ID: 0000-0001-8644-0776

e-mail: sverstyuk@tdmu.edu.ua

БАГРІЙ-ЗАЯЦЬ О.А.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ORCID ID: 0000-0002-5533-3561

e-mail: bagriyayats@tdmu.edu.ua

ПАВЛИШИН А.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ORCID ID: 0000-0002-5506-7582

e-mail: pavlyshynav@tdmu.edu.ua

БОЙМИСТРУК І.І.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ORCID ID: 0000-0003-3343-3104

e-mail: boymystruk@tdmu.edu.ua

**МОДЕЛЮВАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ
ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИМИ РІВНЯННЯМИ**

У роботі розглянуто підходи до моделювання фізико-хімічних та біологічних процесів диференціальними рівняннями. Наведено закон радіоактивного розпаду, закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем, закон розмноження бактерій, закон розчинення лікарської речовини з таблетки, хімічні реакції першого та другого порядку, математична модель Г.І. Марчука, математична модель кібер-фізичної імуносенсорної системи на гексагональній решітці з використанням системи диференціальних рівнянь із запізненням. Представлено результати математичного моделювання у вигляді результатів чисельного моделювання динамічної логіки кібер-фізичної імуносенсорної системи. Отримано фазові площини, решітчасті зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами, зображення флуоресценціюючих пікселів, електричний сигнал з перетворювача, який характеризує кількість флуоресціюючих пікселів. З метою підвищення науково-дослідного інтересу студентів при вивченні природничих дисциплін та покращення рівня розуміння навчального матеріалу з дисциплін "Біофізика з фізичними методами аналізу" та "Вища математика" слід на заняттях інформувати студентів про найновітніші відкриття в даній галузі знань, особливу увагу приділяти науковим розробкам сучасних наукових математичних та фізичних шкіл, адже це значною мірою є мотиваційним фактором формування майбутніх фахівців в галузі медицини, фармації, біології. Ознайомлення студентів з актуальними результатами власних наукових досліджень дає змогу зацікавити їх процесом моделювання медико-біологічних процесів з використанням диференціальних рівнянь, мотивуючи їх до власних наукових досліджень та розроблення різного роду біосенсорних пристроїв.

Ключові слова: математичне моделювання, диференціальні рівняння, фізико-хімічні процеси.

MARTSENYUK VP

University of Bielsko-Biala, Poland

SVERSTIUK AS, BAGRIY-ZAYATS OA, PAVLYSHYN AV, BOYMISTRUK II

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky

MODELING OF PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROCESSES DIFFERENTIAL EQUATIONS

The approaches to modeling of physicochemical and biological processes of differential equations are explained in the work. The law of radioactive decay, the law of absorption of ionizing radiation by the environment, the law of reproduction of bacteria, the law of dissolution of medicinal substance from a tablet, chemical reactions of the first and second order, mathematical model G.I. Marchuk are resulted, mathematical model of a cyber-physical immunosensory system on a hexagonal lattice using a system of delayed differential equations. The results of mathematical modeling in the form of the results of numerical modeling of the dynamic logic of the cyber-physical immunosensory system are presented. Phase planes, lattice images of the probability of antigen-antibody binding, images of fluorescent pixels, electrical signal from the transducer, which characterizes the number of fluorescent pixels, were obtained. In order to increase the student's research interest in the study of natural sciences and improve the level of understanding of educational material in the disciplines "Biophysics with physical methods of analysis" and "Higher Mathematics" it is important to inform students about the latest discoveries in this field of knowledge, modern scientific mathematical and physical schools, because it is largely a motivating factor in the formation of future specialists in medicine, pharmacy, biology. Acquainting students with the current results of their own research allows them to be interested in the process of modeling medical and biological processes using differential equations, motivating them to their own research and development of various biosensor devices.

Keywords: mathematical modeling, differential equations, physicochemical processes.

Постановка проблеми

«Біологічна фізика з фізичними методами аналізу» та «Вища математика» входять до переліку обов'язкових дисциплін для студентів медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Відповідно до освітньо-професійних програм, одним із програмних результатів навчання дисциплін є вміння студентів обирати оптимальні методи та способи розв'язування складних та спеціальних задач, відшукуючи шляхи вирішення проблемних ситуацій у професійній діяльності. Кваліфіковане проведення біофармацевтичних та фармакологічних досліджень неможливе без ґрунтовних математичних та фізичних знань.

Застосування математичного моделювання та інформаційних засобів навчання стали невід'ємною частиною наукового-технічного процесу. Широке застосування математики пов'язане з тим, що подальший успіх розвитку всіх наук можливий лише на базі використання точних кількісних методів дослідження, тобто застосування математичного апарату, також математика досягла такого розвитку, який дозволяє створити потужні електронно-обчислювальні машини, які здатні використовувати великі об'єми громіздких обчислень.

Мета дослідження – провести огляд існуючих підходів до моделювання фізико-хімічних та біологічних процесів однорідними диференціальними рівняннями. Запропонувати математичну модель кібер-фізичної імуносенсорної системи на гексагональній решітці з використанням системи диференціальних рівнянь із запізненням. Навести результати математичного моделювання у вигляді результатів чисельного моделювання динамічної логіки кібер-фізичної імуносенсорної системи

Аналіз останніх джерел

Математичні моделі опису біофізичних процесів та явищ є інструментом для змістовного розуміння студентами навчального матеріалу. Більшість фізичних, біологічних, хімічних, медичних процесів описують функціональною залежністю, зокрема, біологічні системи та відповідні їм математичні моделі молекулярного, кінетичного та популяційного рівня, динаміка та умови їх існування і взаємодії були об'єктами дослідження таких вчених, як В. М. Глушков, А.П. Власюк, О.Г. Наконечний, В.П. Марценюк, А. Б. Рубін, Г. Ю. Різніченко, Ю. М. Романовський, Н. В. Степанова, Є. А. Леонтович Я. Г. Сінай, Г. М. Обатуров тощо. Серед видатних досягнень біофізики ХХ століття слід виділити розшифрування просторових структур білка Л. Полігом та подвійної спіралі ДНК Дж. Уотсоном та Ф. Кріком [1]. Проблему математичного моделювання на заняттях з біофізики порушено в роботах Н. Філоненко, А. Коченова, Г. Гнатюк [2], О. І. Олар, О. Ю. Микитюк, В. І. Федів, Д. І. Остафійчук [3].

Спроби використовувати математичного моделювання у біомедичних напрямках розпочалися у 80-х роках ХІХ століття. Ідея кореляційного аналізу, висунута Гальтоном та вдосконалена біологом та математиком Пірсоном, виникла як результат спроб опрацювання біомедичних даних. Починаючи з 40-х років минулого століття математичні методи проникли у медицину і біологію через кібернетику та інформатику. Тому у ХХ столітті, крім технічних спеціальностей і природничих наук, математичне моделювання почала широко використовувати медицина у різних її проявах.

Математичне моделювання сприяло розвитку науки й техніки індустріального суспільства, а з появою електронно-обчислювальних засобів обробки інформації привело до бурхливого розвитку сучасного – постіндустріального – суспільства. Моделювання є методом дослідження властивостей певного об'єкта (оригіналу) за допомогою вивчення властивостей іншого об'єкта (моделі), який є зручнішим для дослідження і знаходиться у певній відповідності до першого об'єкта (оригіналу).

Вперше біологічні процеси були описані математичними моделями у 80-х роках ХІХ століття. Спроби опрацювання статистичних біомедичних даних англійським математиком та біологом Карлом Пірсоном у 1900 р. привели до бурхливого використання математичних методів і моделей у біології, хімії, медицині та фармації. Безперечно, моделювання у медицині отримало самостійні функції і стає все більш необхідним у процесі проведення досліджень. Сьогодні моделювання в медицині є тим засобом, який дозволяє встановити глибокі і складні взаємозв'язки між теорією та експериментом. Протягом останнього століття експериментальні методи в медицині почали наštтовхуватися на цілий ряд обмежень і виявилося, що проведення деяких досліджень неможливе без моделювання, оскільки втручання в біологічні системи може призводити до неможливості встановлення причин змін, що виникають при цьому; деякі теоретично обґрунтовані експерименти неможливо здійснити внаслідок недостатнього рівня розвитку експериментальної техніки, а також ряд експериментів, які необхідно проводити на людях, слід відхиляти з морально-етичних та правових питань [1]

Завдяки використанню математичних методів та автоматизованих комп'ютерних систем у медицині та фармації суттєво розширилися можливості діагностики та терапії захворювань, здійснення контролю якості лікарських засобів, фармацевтичних субстанцій, лікарської рослинної сировини та допоміжних речовин із використанням фізичних, фізико-хімічних та хімічних методів контролю. При моделюванні процесів, що відбуваються у живих тканинах, у більшості випадків використовують диференціальні рівняння [2]. Створення математичної моделі для реальної біологічної системи неможливе без формалізації процесів, що в ній відбуваються, у вигляді системи математичних співвідношень та введення спеціальних параметрів системи.

На заняттях з біологічної фізики з фізичними методами аналізу та вищої математики студенти знайомляться з класичними математичними моделями опису реальних біологічних систем, такими, як модель динаміки розмноження, модель динаміки епідемії, фармакокінетичними моделями тощо. Диференціальні рівняння ефективно використовують в багатьох прикладних науках, таких, як медицина, біологія, фармація (дослідження хімічних реакцій), опрацювання зображень, матеріалознавство.

Доцільно також з метою розширення наукового світогляду студентів до їх уваги пропонувати сучасні результати наукових досліджень з галузі використання диференціальних рівнянь для опису фізико-хімічних та біологічних процесів.

Виклад основного матеріалу та обґрунтування результатів досліджень

Диференціальне рівняння $\frac{dv}{dx} + p(x)v = 0$ є математичною моделлю для багатьох фізико-хімічних та біологічних процесів і служить першим наближенням за ідеальних умов. Розглянемо змістовні задачі, що приводять до поняття диференційного рівняння та математичної моделі, зокрема на прикладі моделювання процесів лінійними однорідними диференціальними рівняннями першого порядку.

1. Закон радіоактивного розпаду.

Кількість атомів радіоактивних елементів (радіоактивних ізотопів або ядер) з часом зменшується (розпадається) – це є результат експериментального спостереження. Нехай на момент часу $t = 0$ є N_0 ядер радіоактивного ізотопу. Експериментально визначено, що активність пропорційна до кількості ядер даного радіоактивного ізотопу, тобто

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N,$$

де λ — стала розпаду.

Дана формула є однорідним лінійним диференціальним рівнянням першого порядку, яке має такий частинний розв'язок:

$$N = N_0 e^{-\lambda t},$$

Ця формула визначає *основний закон радіоактивного розпаду*.

2. Закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем.

Зменшення інтенсивності іонізуючого випромінювання ΔI при проходженні через тонкий шар середовища пропорційне інтенсивності I та товщині шару Δx : $\Delta I = -\mu \Delta x$, де μ — коефіцієнт поглинання.

Замінюємо прирости диференціалами й отримуємо диференціальне рівняння закону поглинання:

$$dI = -\mu I dx.$$

Після інтегрування цього рівняння отримуємо закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем:

$$I = I_0 e^{-\mu x},$$

де I — інтенсивність іонізуючого випромінювання після проходження шару середовища завтовшки x , $I(x=0) = I_0$.

3. Закон розмноження бактерій.

Швидкість розмноження бактерій $\frac{dN}{dt}$ пропорційна до кількості бактерій N у даний момент часу. Диференціальне рівняння, що характеризує процес розмноження має вигляд:

$$\frac{dN}{dt} = kN,$$

де k — коефіцієнт розмноження.

Інтегральний закон розмноження бактерій описується такою формулою:

$$N = N_0 e^{kt},$$

де $N(t=0) = N_0$.

4. Закон розчинення лікарської речовини з таблетки.

Якщо швидкість розчинення лікарської речовини з таблетки $\frac{dm}{dt}$ пропорційна до кількості лікарської речовини у таблетці m , то

$$\frac{dm}{dt} = -km,$$

де k — стала швидкості розчинення.

Закон розчинення лікарської речовини з урахуванням початкової умови $m(t=0) = m_0$ описується такою формулою:

$$m = m_0 e^{-kt}.$$

5. Хімічні реакції першого порядку: $A \rightarrow \text{продукт реакції}$.

Нехай при $t = 0$ початкова концентрація речовини A дорівнює a , за час t концентрація речовини A стане $(a - x)$.

Кінетика хімічних реакцій першого порядку описується таким диференціальним рівнянням:

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a - x),$$

де k_1 — константа швидкості реакції першого порядку.

Розв'язок цього диференціального рівняння записуємо у такому вигляді:

$$x = a(1 - e^{-k_1 t}).$$

6. Хімічні реакції другого порядку: $A+B \rightarrow \text{продукт реакції}$.

Нехай a — початкова концентрація речовини A ; b — початкова концентрація речовини B при $t = 0$.

За час t відповідні концентрації стануть такими: $(a - x)$ та $(b - x)$.

Кінетика хімічних реакцій другого порядку описується таким диференціальним рівнянням:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a - x)(b - x),$$

де k_2 — константа швидкості хімічної реакції другого порядку.

$$x = a \left(1 - \frac{1}{1 + k_2 a t} \right).$$

Якщо $a = b$, то розв'язок даного рівняння має такий вигляд:

$$x = \frac{ab(e^{(b-a)k_2 t} - 1)}{be^{(b-a)k_2 t} - a}.$$

Якщо $a \neq b$, то розв'язок даного рівняння записуємо так:

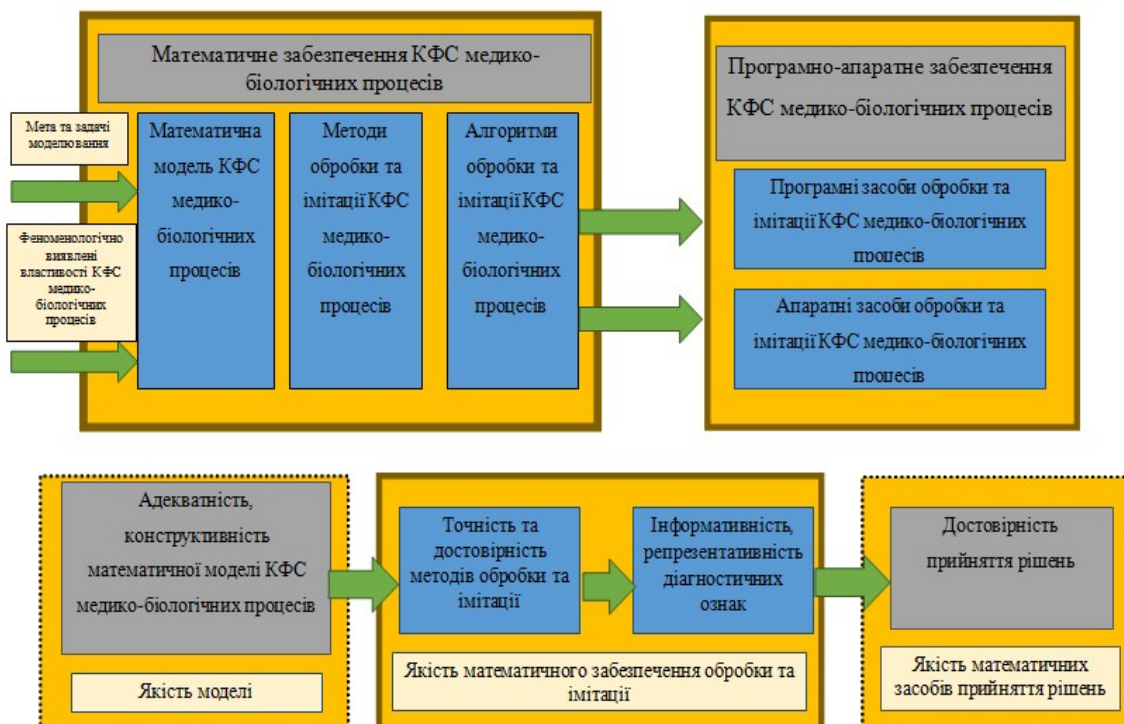


Рис. 1. Етапи розроблення та створення КФС медико-біологічних процесів

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

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

Якість математичної моделі біосенсора суттєво визначає ефективність методів його опрацювання в КФС медико-біологічних процесів, зумовлює рівень інформативності та репрезентативності діагностичних ознак та зумовлює структуру програмної та апаратної складових проектованої інформаційної системи. Процедура створення КФС підпорядковується такому алгоритму: розробляється математична модель медико-біологічних процесів, розробляються методи аналізу та опрацювання досліджуваних процесів на основі розробленої моделі, проектується система розпізнавання образів (діагностична система), створюється необхідне програмне та апаратне забезпечення, в якому втілюються результати попередніх етапів (рис. 1).

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

Математична модель Г.І. Марчука, крім концентрації антигенів та антитіл, враховує популяцію антитілотвірних клітин (плазмоклітин) C , а також ступінь пошкодження органа m . В даній моделі [3-13] в якості збудників захворювання використовуються антигени, які нейтралізуються антитілами.

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

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha V(t-\tau)F(t-\tau) - \mu_c(C - C_0), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V)F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m\end{aligned}$$

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

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

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

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

8. Математична модель кібер-фізичної імуносенсорної системи на гексагональній решітці, яка ґрунтується на системі диференціальних рівнянь із запізненням.

8.1. Решітчаста модель взаємодії антиген-антитіло для гексагонального масиву імунопікселів.

В роботі [13] побудовано математичну модель імуносенсора в класі диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці і отримано умови стійкості її ендемічного стану рівноваги.

Розглянуто модель імуносенсора на основі гексагональної решітки. При цьому для нумерації імунопікселів (i, j, k) , $i, j, k = -N, N$, $i + j + k = 0$ використовується кубічна система координат [14].

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

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

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

2. Антигени нейтралізує антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Популяція антигенів прагне до деякої межі насичення зі швидкістю $\delta_v > 0$.
4. Маємо деяку дифузію антигенів з шести сусідніх пікселів $(i+1, j, k-1)$, $(i+1, j-1, k)$, $(i, j-1, k+1)$, $(i-1, j, k+1)$, $(i-1, j+1, k)$, $(i, j+1, k-1)$, (Рис. 2) із швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, где $D > 0$ і $\Delta > 0$ є відстанню між пікселями.
5. Маємо деяку постійну смертності антитіл $\mu_f > 0$.
6. В результаті імунної відповіді збільшується щільність антитіл з ймовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.
7. Популяція антитіл прагне до деякого рівня насичення зі швидкістю $\delta_f > 0$.
8. Імунна відповідь настає з деякою постійною затримкою в часі $\tau > 0$.

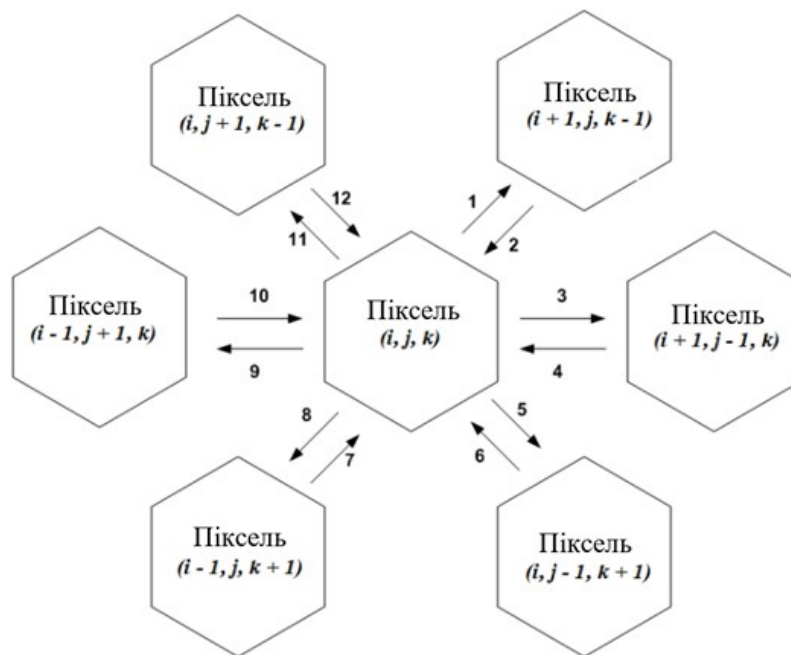


Рис. 2. Гексагональна решітка, яка пов'язує шість сусідніх пікселів в моделі з використанням кубічних координат

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

На основі цього розглянуто дуже просту конструкцію моделі антиген-антитіло із запізненням для гексагонального масиву імунопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [15, 16] і використовує просторовий оператор \hat{S} , запропонований в [17].

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

Модель (1) задана початковими функціями (2):

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

Для гексагонального масиву використовується дискретна дифузія для просторового оператора.

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

Кожна колонія піддається впливу антигенів, вироблених в шести сусідніх колоніях, які розділені рівними відстанями Δ .

Використовується гранична умова $V_{i,j,k} = 0$ для пікселів (i, j, k) таких, що $i \in \{-N, N\} \vee j \in \{-N, N\} \vee k \in \{-N, N\}$; $i+j+k=0$.

8.2. Математичне моделювання динамічної логіки кібер-фізичної імуносенсорної системи.

Для математичного моделювання динамічної логіки КФІСС використовується синтаксис, який запропонований А. Платцером для загальної КФС [18] у вигляді мови програмування ГП. У випадку КФІСС перший рівень ГП є динамічною програмою, яка визначається наступною граматикою

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

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 $S^{non\ fl}$ є одним із нефлуоресцентних станів.

Інтенсивність флуоресценції пропорційна кількості контактів між антигенами та антитілами, тобто $k_{fl}V_{i,j,k}(t)F_{i,j,k}(t)$. Припускається, що піксель (i, j, k) знаходиться у стані флуоресценції, якщо $k_{fl}V_{i,j,k}(t)F_{i,j,k}(t) \geq \Theta_{fl}$,

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 $S^{non\ fl}$, 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.

8.3. Комп'ютерне моделювання динамічної логіки кібер-фізичної імуносенсорної системи.

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. [19]) 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.

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

$$(15) \text{ при } N = 4, \beta = 2\chi\psi^{-1}, \gamma = 2 \frac{\text{мл}}{\chi\psi \cdot \text{мкг}}, \mu_f = 1\chi\psi^{-1}, \eta = \frac{0.8}{\gamma}, \delta_v = 0.5 \frac{\text{мл}}{\chi\psi \cdot \text{мкг}}, \delta_f = 0.5 \frac{\text{мл}}{\chi\psi \cdot \text{мкг}}, n = 0.9, D = 0.2, \Delta = 0.3.$$

було реалізовано для різних значень τ .

Результат комп'ютерного моделювання моделі (15) при $\tau = 0.25$ з набором значень параметрів, які представлені вище, наведено на рис. 3.

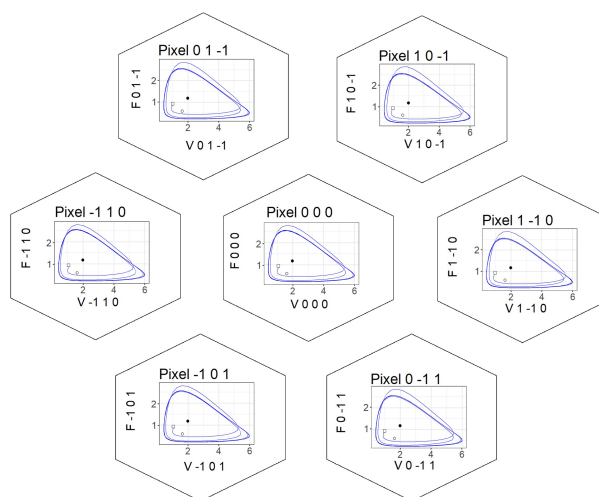


Рис. 3. Результати чисельного моделювання системи (15) при $\tau = 0.25$. Зображення фазових площин в координатах $(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})$ для пікселя $(0,0,0)$ і його шести сусідніх пікселів. Позначення: \square – початковий стан, \circ – ідентичний сталий стан, \bullet – неідентичний сталий стан

Згідно рис. 3 спостерігаємо якісні зміни поведінки імунопікселів та моделі КФІСС в цілому. Аналізуючи фазові діаграми популяцій антигенів щодо антитіл (рис. 3) можна зробити висновок, що при $\tau = 0.25$ виникає біфуркація Хопфа. Для теоретичного обґрунтування виникнення біфуркації Хопфа необхідно обчислити відповідну пару чисто уявних розв'язків характеристичного рівняння лінеаризованої системи (15). Результати чисельного моделювання узгоджені з теоретичними результатами на основі теореми про біфуркацію Хопфа [20]. При цьому розв'язок системи (15) прагне до стійкого граничного циклу з двома локальними екстремумами (один локальний максимум і один локальний мінімум) в циклі.

Для комп'ютерного моделювання кібер-фізичної моделі імуносенсора було використано решітчасті графіки. Спочатку 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 $\tau = 0.25$ (рис. 4).

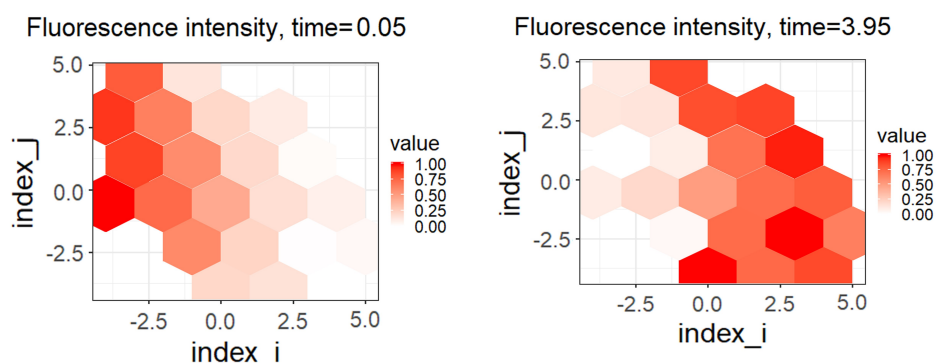
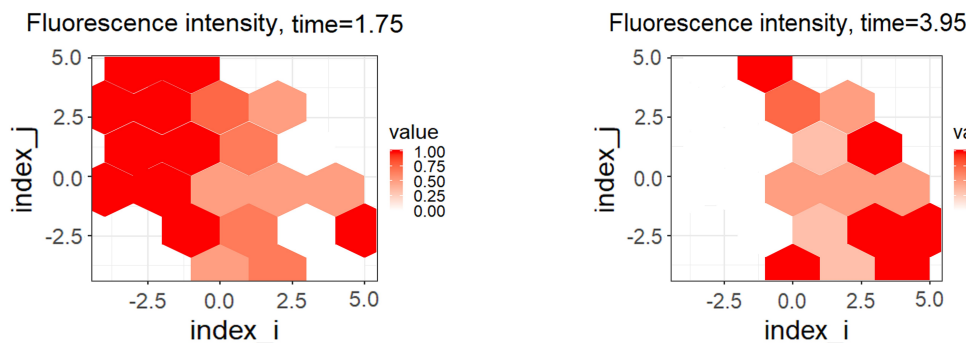
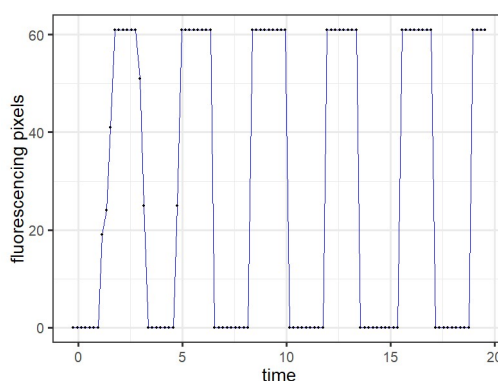


Рис. 4. Решітчасті зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами в пікселях системи (15) при $\tau = 0.25$

На другому етапі комп'ютерного моделювання КФІСС отримано решітчасті графіки флуоресціюючих пікселів на основі виконання умови (20), які наведені на рис. 5.

Рис. 5. Зображення флуоресценціюючих пікселів системи (15) при $\tau = 0.25$

В якості прикладу завершального етапу комп'ютерного моделювання КФІСС отримано вигляд електричного сигналу перетворювача, який характеризує число флуоресценціюючих пікселів в залежності від різного значення запізнення в часі τ (рис. 6). Для чисельного моделювання КФІСС було використано порогове значення для флуоресценції $\Theta_{fl} = 1,5$.

Рис. 6. Електричний сигнал з перетворювача, який характеризує кількість флуоресценціюючих пікселів при $\tau = 0.25$

Як показали результати чисельного аналізу, флуоресценціюючі стани в імунопікселях змінюються відповідно до законів дискретної динаміки.

Висновки

У роботі розглянуто підходи до моделювання фізико-хімічних та біологічних процесів диференціальними рівняннями: закон радіоактивного розпаду, закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем, закон розмноження бактерій, закон розчинення лікарської речовини з таблетки, хімічні реакції першого та другого порядку, математична модель Г.І. Марчука, математична модель кібер-фізичної імуносенсорної системи на гексагональній решітці з використанням системи диференціальних рівнянь із запізненням. Представлено результати математичного моделювання у вигляді результатів чисельного моделювання динамічної логіки кібер-фізичної імуносенсорної системи. Отримано

фазові площини в координатах $(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})$ для пікселя $(0,0,0)$ і його шести сусідніх пікселів, решітчасті зображення ймовірності зв'язків антигенів з антитілами, зображення флуоресценціюючих пікселів, електричний сигнал з перетворювача, який характеризує кількість флуоресценціюючих пікселів.

Отже, з метою підвищення науково-дослідного інтересу студентів при вивченні природничих дисциплін та покращення рівня розуміння навчального матеріалу з дисциплін "Біофізика з фізичними методами аналізу" та "Вища математика" слід на заняттях інформувати студентів про найновітніші відкриття в даній галузі знань, особливу увагу приділяти науковим розробкам сучасних наукових математичних та фізичних шкіл, адже це значною мірою є мотиваційним фактором формування майбутніх фахівців в галузі медицини, фармації, біології. Ознайомлення студентів з актуальними результатами власних наукових досліджень дає змогу зацікавити їх процесом моделювання медико-біологічних процесів з використанням диференціальних рівнянь, мотивуючи їх до власних наукових досліджень та розроблення різного роду біосенсорних пристроїв, включаючи швидке тестування на різні штами COVID-19 [21].

Література

1. Олар О. І., Микитюк О. Ю., Федів В. І., Остафійчук Д. І. Методи математичного моделювання як важливий розділ знань для студентів медичних та фармацевтичних спеціальностей. Наукова промисловість

- Європейського континенту – 2013 : зб. матеріалів IX Міжнар. наук.-практ. конф. – Прага : Publishing House “Education and Science”, 2013. – Режим доступу : <https://core.ac.uk/download/pdf/144954141.pdf>.
2. Філоненко Н., Коченов А., Гнатюк І. Математичне моделювання в фізиці. Наукові записки. – Вип. 10. – Серія: Проблеми методики фізико-математичної і технологічної освіти. Частина 2. – Кіровоград : РВВ КДПУ ім. В. Винниченка, 2016. – С. 89–92.
3. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Klos-Witkowska A., Horkunenکو A.B., Rajba S. Vector of Diagnostic Features in the Form of Decomposition Coefficients of Statistical Estimates Using a Cyclic Random Process Model of Cardiosignal. *The 10th IEEE International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications*, 18–21 September. Metz, 2019. Vol. 1. P. 298–303.
4. Марценюк В.П., Сверстюк А.С. Комп'ютерна модель кібер-фізичної імуносенсорної системи з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці. *Науковий журнал Радіoeлектроніка, інформатика, управління*. 2019. № 2 (49). С. 131–139.
5. Martsenyuk V., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A. Stability investigation of biosensor model based on lattice difference equations. *Difference Equations and Discrete Dynamical Systems with Applications. Springer Proceedings in Mathematics and Statistics*. 24th ICDEA, Dresden, Germany. 2020. Vol. 312. P. 297–322.
6. Nakonechnyi O., Martsenyuk V., Sverstiuk A. On Application of Kertesz Method for Exponential Estimation of Neural Network Model with Discrete Delays. In: *Zawiślak S., Rysiński J. (eds) Engineer of the XXI Century. Mechanisms and Machine Science. Springer, Cham. Projekt interdyscyplinarny projektem XXI wieku*. 2020. Vol. 70. P. 165–176.
7. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Дзядевич С.В., Семенець А.В., Паляниця Ю.Б., Сидоров О.П. Математична модель імуносенсорів для моніторингу навколишнього середовища. Матеріали Першого міжнародного україно-німецького симпозиуму Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку 25–26 вересня 2019 р: Тернопіль, 2019. С. 7–10.
8. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Дорош Н.В., Семенець А.В., Кучвара О.М., Паляниця Ю.Б., Кравець Н.О., Климук Н.Я. Розробка математичної моделі кіберфізичної біосенсорної системи для фізичної реабілітації. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги, 10–11 жовтня 2019 р.: Тернопіль, 2019. С. 116–119.
9. Марценюк В.П., Сверстюк А.С., Семенець А.В., Андрушак І.Є., Кучвара О.М., Паляниця Ю.Б., Багрій-Заяць О.А., Горкуненко А.Б. Математична модель кіберфізичної біосенсорної системи для клініко-лабораторної діагностики. Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень, 10–11 жовтня 2019 р.: Тернопіль, 2019. С. 116–119.
10. Martsenyuk V. Cyber-physical model of the immunosensor system at the hexagonal lattice with the use of differential equations of the population dynamics / A. Sverstiuk // *Innovative Technologies and Scientific Solutions for Industries*. – 2019. – № 1. – p.75-83.
11. Сверстюк А.С. Моделювання кібер-фізичної імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням / А.С. Сверстюк // *Сенсорна електроніка та мікросистемні технології*. – 2019. – № 2. – С. 53–65.
12. Сверстюк А.С. Про кібер-фізичну модель імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням різницевих рівнянь популяційної динаміки / А.С. Сверстюк // *Вісник ТНТУ*. – 2018. – № 4. – С. 147-161.
13. Sverstiuk A.S. Research of Global Attractability of Solutions and Stability of the Immunosensor Model Using Difference Equations on the Hexagonal Lattice / A.S. Sverstiuk // “*Innovative biosystems and bioengineering*”. – 2019. – Vol. 3, № 1. – С. 17-26. doi: 10.20535/ibb.2019.3.1.157644.
14. Інтернет-ресурс: <https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/>.
15. C.C. McCluskey, “Complete global stability for an SIR epidemic model with delay — distributed or discrete,” *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 11, no. 1, pp. 55–59, Feb. 2010. doi: 10.1016/j.nonrwa.2008.10.014. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2008.10.014>.
- 15.1 Nakonechnyi V. Marzeniuk, “Uncertainties in medical processes control,” *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*, vol. 581, pp. 185–192, 2006, cited By 2. doi: 10.1007/3-540-35262-7_11. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-53749093113&doi=10.1007%2F3-540-35262-7_11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbb1e94cacbb471daa03f.
- 15.1.1 Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov, T. Danino, L. S. Tsimring, and J. Hasty, “A sensing array of radically coupled genetic ‘biopixels’,” *Nature*, vol. 481, no. 7379, pp. 39–44, Dec. 2011. doi: 10.1038/nature10722. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nature10722>.
- 15.2 Platzter, “Differential dynamic logic for hybrid systems,” *J. Autom. Reas.*, vol. 41, no. 2, pp. 143–189, 2008, ISSN: 0168-7433. DOI: 10.1007/s10817-008-9103-8.
16. Martsenyuk V. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay / A. Klos-Witkowska, A. Sverstiuk // *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*: No. 2018(27), p. 1-31. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.
17. Hale J. K., Lunel S. M. V. Introduction to functional differential equations. Springer Science & Business Media, 2013, vol. 99.

18. Suhad Abbas Abid, Ahmed Ahmed Muneer, Israa M.S. Al-Kadmy, Anas A. Sattar, Amany Magdy Beshbishy, Gaber El-Saber Batiha, Helal F. Hetta. Biosensors as a future diagnostic approach for COVID-19, Life Sciences, Volume 273, 2021, 119117, ISSN 0024-3205, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119117>.

References

1. Olar O. I., Mykytiuk O. Yu., Fediv V. I., Ostafiichuk D. I. Metody matematychnoho modeliuвання yak vazhlyvyi rozdil znan dla studentiv medychnykh ta farmatsevtichnykh spetsialnostei. Naukova promyslovist Yevropeiskoho kontynentu – 2013 : zb. materialiv IX Mizhnar. nauk.-prakt. konf. – Praha : Publishing House “Education and Science”, 2013. – Rezhym dostupu : <https://core.ac.uk/download/pdf/144954141.pdf>.
2. Filonenko N., Kochenov A., Hnatiuk I. Matematychno modeliuвання v fizytsi. Naukovi zapysky. – Vyp. 10. – Seriya: Problemy metodyky fizyko-matematychnoi i tekhnolohichnoi osvity. Chastyna 2. – Kirovohrad : RVV KDPU im. V. Vynnychenka, 2016. – S. 89–92.
3. Martsenyuk V.P., Sverstiuk A.S., Klos-Witkowska A., Horkunenko A.B., Rajba S. Vector of Diagnostic Features in the Form of Decomposition Coefficients of Statistical Estimates Using a Cyclic Random Process Model of Cardiosignal. The 10th IEEE International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications, 18–21 September. Metz, 2019. Vol. 1. P. 298–303.
4. Martseniuk V.P., Sverstiuk A.S. Kompiuterna model kiber-fizychnoi imunosenornoj systemy z vykorystanniam reshitchastykh dyferentsialnykh rivnian iz zapiznenniam na heksahonalnii reshitti. Naukovyi zhurnal Radioelektronika, informatyka, upravlinnia. 2019. № 2 (49). S. 131–139.
5. Martsenyuk V., Klos-Witkowska A., Sverstiuk A. Stability investigation of biosensor model based on lattice difference equations. Difference Equations and Discrete Dynamical Systems with Applications. Springer Proceedings in Mathematics and Statistics. 24th ICDEA, Dresden, Germany. 2020. Vol. 312. P. 297–322.
6. Nakonechnyi O., Martsenyuk V., Sverstiuk A. On Application of Kertesz Method for Exponential Estimation of Neural Network Model with Discrete Delays. In: Zawislak S., Rysiński J. (eds) Engineer of the XXI Century. Mechanisms and Machine Science. Springer, Cham. Projekt interdyscyplinarny projektem XXI wieku. 2020. Vol. 70. P. 165–176.
7. Martseniuk V.P., Sverstiuk A.S., Dziadevych S.V., Semenets A.V., Palianytsia Yu.B., Sydorov O.P. Matematychna model imunosenoriv dla monitorynhu navkolyshnoho seredovyshcha. Materialy Pershoho mizhnarodnoho ukraïno-nimetskoho sympoziumu Hromadske zdorovia v sotsialnomu i osvïtomu prostori – vyklyky sohodennia i perspektyvy rozvytku 25–26 veresnia 2019 r. Ternopil, 2019. S. 7–10.
8. Martseniuk V.P., Sverstiuk A.S., Dorosh N.V., Semenets A.V., Kuchvara O.M., Palianytsia Yu.B., Kravets N.O., Klymuk N.Ia. Rozrobka matematychnoi modeli kiberfizychnoi biosenornoj systemy dla fizychnoi reabilitatsii. Materialy Vseukraïnskoi naukovo-praktychnoi konferentsii Perspektyvy rozvytku medychnoi ta fizychnoi reabilitatsii na rïznykh rïvniakh nadannia medychnoi dopomohy, 10–11 zhovtnia 2019 r.: Ternopil, 2019. S. 116–119.
9. Martseniuk V.P., Sverstiuk A.S., Semenets A.V., Andrushchak I.Ie., Kuchvara O.M., Palianytsia Yu.B., Bahrii-Zaiats O.A., Horkunenko A.B. Matematychna model kiberfizychnoi biosenornoj systemy dla kliniko-laboratornoi diahnostyky. Zbirnyk tez dopovidei Vseukraïnskoi naukovo-praktychnoi konferentsii Prykladni aspekty morfolohii eksperymentalnykh i klinichnykh doslidzhen, 10–11 zhovtnia 2019 r.: Ternopil, 2019. S. 116–119.
10. Martsenyuk V. Cyber-physical model of the immunosensor system at the hexagonal lattice with the use of differential equations of the population dynamics / A. Sverstiuk // Innovative Technologies and Scientific Solutions for Industries. – 2019. – № 1. – p.75-83.
11. Sverstiuk A.S. Modeliuвання kiber-fizychnoi imunosenornoj systemy na priamokutnii reshitti z vykorystanniam reshitchastykh dyferentsialnykh rivnian iz zapiznenniam / A.S. Sverstiuk // Sensorna elektronika ta mikrosystemni tekhnolohii. – 2019. – № 2. – S. 53–65.
12. Sverstiuk A.S. Pro kiber-fizychnu model imunosenornoj systemy na priamokutnii reshitti z vykorystanniam rïznytsevykh rivnian populiatsiïnoi dynamiky / A.S. Sverstiuk // Visnyk TNTU. – 2018. – № 4. – S. 147-161.
13. Sverstiuk A.S. Research of Global Attractability of Solutions and Stability of the Immunosensor Model Using Difference Equations on the Hexagonal Lattice / A.S. Sverstiuk // “Innovative biosystems and bioengineering”. – 2019. – Vol. 3, № 1. – S. 17-26. doi: 10.20535/ibb.2019.3.1.157644.
14. Internet-resurs: <https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/>.
15. C.C. McCluskey, “Complete global stability for an SIR epidemic model with delay — distributed or discrete,” Nonlinear Analysis: Real World Applications, vol. 11, no. 1, pp. 55–59, Feb. 2010. doi: 10.1016/j.nonrwa.2008.10.014. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2008.10.014>.
- 15.1 Nakonechnyi and V. Marzeniuk, “Uncertainties in medical processes control,” Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems, vol. 581, pp. 185–192, 2006, cited By 2. doi: 10.1007/3-540-35262-7_11. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-53749093113&doi=10.1007%2F3-540-35262-7_11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbbc1e94cacbb471daa03f.
- 15.1.1 Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov, T. Danino, L. S. Tsimring, and J. Hasty, “A sensing array of radically coupled genetic ‘biopixels,’” Nature, vol. 481, no. 7379, pp. 39–44, Dec. 2011. doi: 10.1038/nature10722. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nature10722>.
- 15.2 Platzer, “Differential dynamic logic for hybrid systems,” J. Autom. Reas., vol. 41, no. 2, pp. 143–189, 2008, ISSN: 0168-7433. DOI: 10.1007/s10817-008-9103-8.
16. Martsenyuk V. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay / A. Klos-Witkowska, A. Sverstiuk // Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations: No. 2018(27), r. 1-31. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.
17. Hale J. K., Lunel S. M. V. Introduction to functional differential equations. Springer Science & Business Media, 2013, vol. 99.
18. Suhad Abbas Abid, Ahmed Ahmed Muneer, Israa M.S. Al-Kadmy, Anas A. Sattar, Amany Magdy Beshbishy, Gaber El-Saber Batiha, Helal F. Hetta. Biosensors as a future diagnostic approach for COVID-19, Life Sciences, Volume 273, 2021, 119117, ISSN 0024-3205, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119117>.

Рецензія/Peer review : 08.09.2021 р.

Надрукована/Printed : 10.10.2021 р.