

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛОБАЛЬНОЇ ПРИТЯГУВАЛЬНОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ І СТІЙКОСТІ МОДЕЛІ ІМУНОСЕНСОРА З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИЦЕВИХ РІВНЯНЬ НА ГЕКСАГОНАЛЬНІЙ РЕШІТЦІ

А.С. Сверстюк*

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Тернопіль, Україна

*Corresponding author: sverstyuk@tdmu.edu.ua

Received 18 January 2019; Accepted 25 February 2019

Проблематика. Важливим етапом проектування імуносенсорних систем є розробка та дослідження їх математичних моделей, які б адекватно відображали важливі, з точки зору дослідження сторони просторової структури імунопікселів, задачі, адже якість математичної моделі імуносенсора визначає ефективність методів його обробки у вимірювальних системах. Проектування імуносенсорних пристроїв передбачає вибір параметрів, які б забезпечували їх операційну стійкість. Така задача, зокрема, постає при розробці імуносенсора, що включає тривимірний масив імунопікселів, і полягає у знаходженні відповідних параметрів, які описують імунологічні та дифузійні процеси. Ця проблема може бути вивчена за допомогою дослідження глобальної притягувальності розв'язків і стійкості відповідної динамічної моделі на гексагональній решітці. Результати дослідження моделі імуносенсора з використанням різницеви рівнянь дадуть змогу розробити високоселективні сенсорні системи для швидких і точних вимірювань у харчовій промисловості, при контролі параметрів навколишнього середовища, в оборонній промисловості та медицині.

Мета. Дослідити глобальну притягувальність розв'язків та стійкість моделі імуносенсора з використанням системи різницеви рівнянь на гексагональній решітці, яка б враховувала наявність колоній антигенів і антитіл, що локалізовані в пікселях, а також дифузію колоній антигенів між пікселями.

Методика реалізації. Проведено дослідження глобальної притягувальності розв'язків та стійкості моделі імуносенсора, яка ґрунтується на системі різницеви рівнянь на гексагональній решітці з використанням пакета *R*. Введено клас решітчастих різницеви рівнянь із запізненням у часі для моделювання взаємодії “антиген–антитіло” в пікселях імуносенсора. Модель ґрунтується на низці біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів і антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат різницеви рівнянь на гексагональній решітці.

Результати. Результати числового моделювання імуносенсора з використанням різницеви рівнянь на гексагональній решітці показали, що якісна поведінка системи суттєво залежить від часу імунної відповіді r . Зокрема, при $r \leq 16$ спостерігаються траєкторії, що відповідають стабільному фокусу для всіх пікселів. При значенні $r = 17$ відбувається біфуркація Хопфа і наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоїдальної форми для всіх пікселів. Для значень $r \geq 22$ поведінка досліджуваної моделі стає хаотичною.

Висновки. Проведено дослідження глобальної притягувальності розв'язків та стійкості моделі імуносенсора з використанням системи різницеви рівнянь на гексагональній решітці, яка враховує наявність колоній антигенів і антитіл, що локалізовані у пікселях, а також дифузію колоній антигенів між пікселями. За результатами числового моделювання імуносенсора для різного часу імунної відповіді r можна зробити висновок, що від його значення суттєво залежить якісна поведінка досліджуваної моделі. Отримані результати дослідження моделі імуносенсора з використанням різницеви рівнянь на гексагональній решітці можуть бути застосовані для проектування імуносенсорних пристроїв з можливістю контролю параметрів, які б забезпечували їх операційну стійкість.

Ключові слова: біосенсор; імуносенсор; стійкість моделі; різницеви рівняння; гексагональна решітка.

Вступ

Останніми роками чимала кількість наукових досліджень пов'язана з розробкою експрес-методів аналізу, що характеризуються високою доступністю і мають достатній рівень чутливості та селективності. Особливий інтерес викликає

можливість мініатюризації подібних аналітичних пристроїв. Найбільш характерними представниками аналітичних систем, які поєднують в собі перелічені якості, є біосенсори.

Біосенсор — це аналітичний прилад, у якому для визначення хімічних сполук використовують реакції цих сполук, що каталізуються

ферментами, імунохімічні реакції або реакції, які перебігають в органелах, клітинах чи тканинах. За допомогою біосенсорів проводять швидкі та прості вимірювання з високою селективністю і точністю [1]. Біосенсори характеризуються високою ефективністю і широко використовуються у харчовій промисловості [2], при захисті навколишнього середовища [3], в оборонній промисловості [4], але найчастіше їх застосовують у медицині [5–8] як інструмент для постановки діагнозів. У цілому сімейство біосенсорів ділиться на дві групи. Перша пов'язана з рівнем рецептора до біологічного матеріалу, який у ньому використовується. Рецепторами можуть слугувати ензим, протеїн, порферін, антиген чи антитіло. Друга група біосенсорів обмежена до шару провідника, де біологічний ефект перетворюється на вимірювальний сигнал, який може бути електрохімічним, імпедансним, амперометричним, оптичним тощо [3].

Серед чималого сімейства біосенсорів імуносенсори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який чутливий і селективний, включаючи імубілізований біологічний елемент, наприклад антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для вимірюваних молекул. В імуносенсорі (імуносенсорі) відбувається реакція, яка ґрунтується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами хаптенами. Антитіла часто називаються імуноглобулінами тому, що вони є протеїнами, пов'язаними з імуною системою.

Імуноглобуліни використовуються імуною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Вони мають властивості зв'язування антигенів. Антигени й антитіла можуть бути шаром рецептора в біосенсорах. Зменшення властивостей, які пов'язані з антитілами під час процесу імубілізації антигена, використовується в конструкції шару рецептора, де антитіла відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування) [9].

Молекули, які пов'язані з детекцією, забезпечують зв'язування антитіл з антигенами, утворюючи складні конструкції. При цьому між антигенами й антитілами встановлюються доволі сильні зв'язки з константою зв'язування $Ka = 10^{-12} - 10^{-14}$ [10].

Модель імуносенсора на гексагональній решітці повинна враховувати просторово-часові властивості пристрою. Стосовно просторової організації, досліджувана модель повинна ґрун-

туватися на певній дискретній структурі, яка адекватно враховуватиме взаємодію пікселів імуносенсора. В континуальному просторі модель повинна описувати процеси, відомі як популяційна динаміка. Саме тому актуальним є дослідження стійкості моделі імунопікселя, яка б враховувала низку біологічних припущень щодо основних складових пристрою – колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, та дифузії колонії антигенів між пікселями.

Динаміка імуносенсора для гексагонального масиву імунопікселів

Для динаміки імуносенсора використаємо математичний опис за допомогою нелінійних різнищевих рівнянь із запізненням.

Розглядається модель імуносенсора на основі гексагональної решітки. При цьому для нумерації імунопікселів (i, j, k) , $i, j, k = -N, \bar{N}$, $i + j + k = 0$ використовується кубічна система координат [11].

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

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

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

2. Припускається, що коли колонії антитіл відсутні, то колонії антигенів регулюються логістичним рівнянням із запізненням:

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

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

3. Вводиться константа народжуваності $\beta > 0$ для популяції антигенів.

4. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.

5. Популяція антигенів намагається досягнути деякої певної межі насичення зі швидкістю $\delta_v > 0$.

6. Розглядається дифузія антигенів із шести сусідніх пікселів $(i+1, j, k-1)$, $(i+1, j-1, k)$, $(i, j-1, k+1)$, $(i-1, j, k+1)$, $(i-1, j+1, k)$ та

$(i, j + 1, k - 1)$ (рис. 1) зі швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ – коефіцієнт дифузії; $\Delta > 0$ – відстань між двома сусідніми пікселями.

7. Вводиться стала смертності антитіл $\mu_f > 0$.

8. У результаті імунної відповіді щільність антитіл збільшується з імовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.

9. Популяція антитіл наближається до деякого рівня насичення зі швидкістю $\delta_f > 0$.

10. Імунна відповідь відбувається з деякою постійною затримкою в часі $r > 0$.

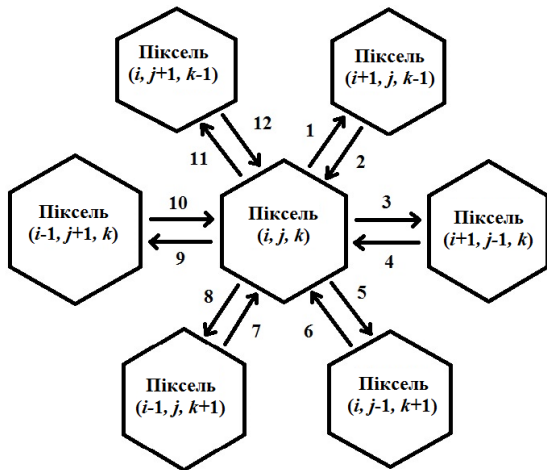


Рисунок 1: Гексагональна решітка, яка пов'язує шість сусідніх пікселів у моделі імунопікселя з використанням кубічних координат: 1, 3, 5, 8, 9, 11 – $\left(\frac{D}{\Delta^2} V_{i,j,k}(t)\right)$; 2 –

$$\left(\frac{D}{\Delta^2} V_{i+1,j,k-1}(t)\right); 4 - \left(\frac{D}{\Delta^2} V_{i+1,j-1,k}(t)\right); 6 - \left(\frac{D}{\Delta^2} V_{i,j-1,k+1}(t)\right); 7 - \left(\frac{D}{\Delta^2} V_{i-1,j,k+1}(t)\right); 10 - \left(\frac{D}{\Delta^2} V_{i-1,j+1,k}(t)\right); 12 - \left(\frac{D}{\Delta^2} V_{i,j+1,k-1}(t)\right)$$

На основі наведеної вище інформації запишемо математичну модель взаємодії антиген–антитіло із запізненням для гексагонального масиву імунопікселів, яка ґрунтується на відомій моделі Марчука [12–14] і використовує просторовий оператор \hat{S} , запропонований у [15] (додаткова інформація на с. 10):

$$\begin{aligned} V_{i,j,k}(n+1) &= V_{i,j,k}(n) \exp\{\beta - \gamma F_{i,j,k}(n-r) - \delta_v V_{i,j,k}(n-r)\} + \hat{S}\{x_{i,j,k}(n)\}, \\ F_{i,j,k}(n+1) &= F_{i,j,k}(n) \exp\{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(n-r) - \delta_f F_{i,j,k}(n)\}. \end{aligned} \quad (2)$$

Означення. Додатній розв'язок

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

системи (2) є **глобально притягуючим**, якщо інший додатній розв'язок $\{(V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n))\}$,

$i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0$ системи (2) задовольняє

$$\lim_{n \rightarrow \infty} |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| = 0,$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| = 0,$$

$$i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0.$$

Дослідження стійкості моделі імуносенсора на гексагональній решітці

Постійні стани. У загальному випадку стабільний стан $\varepsilon_{i,j,k} \equiv (V_{i,j,k}, F_{i,j,k})$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ для системи (2) можна знайти як розв'язок алгебричної системи

$$\begin{aligned} V_{i,j,k} &= V_{i,j,k} \exp\{\beta - \gamma F_{i,j,k} - \delta_v V_{i,j,k}\} + \hat{S}\{V_{i,j,k}\}, \\ F_{i,j,k} &= F_{i,j,k} \exp\{-\mu_f + \eta\gamma x_{i,j,k} - \delta_f F_{i,j,k}\}. \end{aligned} \quad (3)$$

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

Стійкий стан без антигенів і 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. Система (2) має так звані антитіла, які відповідають за стійкий стан, а саме

$$\varepsilon_{i,j,k}^{*,0} \equiv \varepsilon^{*,0} = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0\right),$$

$$i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0.$$

Ідентичний ендемічний стійкий стан. У випадку, якщо $V_{i,j,k} \equiv V > 0$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ (приріст $\hat{S}\{V_{i,j,k}\} \equiv 0$), отримуємо стабільний стан $\varepsilon_{i,j,k} \equiv \varepsilon^{\text{ідент}} = (V^{\text{ідент}}, F^{\text{ідент}})$, де

$$V^{\text{ідент}} = \frac{\beta\delta_f + \gamma\mu_f}{\eta\gamma^2 + \delta_v\delta_f},$$

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

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

Неідентичний ендемічний стаціонарний стан.

У загальному випадку потрібно розв'язати алгебричну систему (3) і знайти ендемічний стійкий стан, який називається неідентичним стаціонарним станом $\varepsilon^{\text{неидент}} = (V_{i,j,k}^{\text{неидент}}, F_{i,j,k}^{\text{неидент}})$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$. У випадку, якщо всі $(V_{i,j,k}^{\text{неидент}}, F_{i,j,k}^{\text{неидент}}) > 0$, то $\varepsilon^{\text{неидент}}$ є ендемічним станом. Значення $V^{\text{идент}}$ і $F^{\text{идент}}$ можуть бути використані як початкові наближення для числових методів розв'язання нелінійної алгебричної системи (3).

Глобальна притягуваність розв'язків моделі імуносенсора на гексагональній решітці

Теорема. Припустимо, що довільний додатний розв'язок системи (2) є персистентним та існує додатна константа ξ така, що

$$\exp\{\gamma m_f + \delta_v m_v - \beta\} - \delta_v - \frac{1}{m_v} - \eta \gamma \geq \xi, \quad (4)$$

$$\min\left\{\delta_f, \frac{2}{M_f} - \delta_f\right\} - \gamma \geq \xi.$$

Тоді будь-який додатний розв'язок $\{(V_{i,j,k}^*(n), F_{i,j,k}^*(n)), i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0\}$ системи (2) є глобально притягуючим.

Доведення. Розглянемо $\{(V_{i,j,k}(n), F_{i,j,k}(n)), i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0\}$ як довільний додатний розв'язок системи (2).

Позначимо

$$W_{1,1,i,j,k}(n) = |\ln(V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}) - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\})|.$$

Тоді з першого рівняння (2) випливає, що

$$W_{1,1,i,j,k} \leq |\ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n)| + \gamma |F_{i,j,k}(n-r) - F_{i,j,k}^*(n)(n-r)| + \delta_v |V_{i,j,k}(n)(n-r) - V_{i,j,k}^*(n)(n-r)|. \quad (5)$$

За теоремою про середнє значення можна записати

$$\ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n) = \frac{1}{\theta_1(n)} (V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)),$$

де $\theta_1(n)$ лежить між $V_{i,j,k}(n)$ і $V_{i,j,k}^*(n)$,

$$\begin{aligned} & \ln V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \\ & - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}) = \\ & = \frac{1}{\theta_2(n)} ((V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)) - \\ & - (\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\})), \end{aligned}$$

де $\theta_2(n)$ лежить між $V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}$ та $V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}$.

Розглядається

$$\begin{aligned} & |\ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n)| = \\ & = |\ln(V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}) - \\ & - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\})| - \\ & - |\ln(V_{i,j,k}(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\}) - \\ & - \ln(V_{i,j,k}^*(n) - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\})| + \\ & + |\ln V_{i,j,k}(n) - \ln V_{i,j,k}^*(n)| \geq \\ & \geq V_{1,1,i,j}(n) - \left(\frac{1}{\theta_2(n)} - \frac{1}{\theta_1(n)}\right) \times \\ & \times |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| - \\ & - \frac{1}{\theta_2(n)} (\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}). \quad (6) \end{aligned}$$

Поеднуючи формули (5) і (6), отримаємо

$$\begin{aligned} \Delta W_{1,1,i,j,k}(n) & = W_{1,1,i,j,k}(n+1) - W_{1,1,i,j,k}(n) \leq \\ & \leq -\left(\frac{1}{\theta_2(n)} - \frac{1}{\theta_1(n)}\right) |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\ & + \gamma |F_{i,j,k}(n-r) - F_{i,j,k}^*(n-r)| + \\ & + \delta_v |V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r)| - \\ & - \frac{1}{\theta_2(n)} (\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}). \quad (7) \end{aligned}$$

Покладемо

$$W_{1,2,i,j,k}(n) = \sum_{s=n-r}^{n-1} \delta_v |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| + \sum_{s=n-r}^{n-1} \gamma |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)|.$$

Отримаємо

$$\begin{aligned} \Delta W_{1,2,i,j,k}(n) &= W_{1,2,i,j,k}(n+1) - W_{1,2,i,j,k}(n) = \\ &= \sum_{s=n+1-r}^n \delta_v |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| + \\ &+ \sum_{s=n+1-r}^n \gamma |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| - \\ &- \sum_{s=n-r}^{n-1} \delta_v |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| - \\ &- \sum_{s=n-r}^{n-1} \gamma |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| = \\ &= \delta_v |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| - \\ &- \delta_v |V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r)| + \\ &+ \gamma |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| - \\ &- \gamma |F_{i,j,k}(n-r) - F_{i,j,k}^*(n-r)|. \end{aligned} \quad (8)$$

Позначимо

$$W_{1,i,j,k} = W_{1,1,i,j,k}(n) + W_{1,2,i,j,k}(n).$$

Тоді з формул (7) та (8) випливає, що

$$\begin{aligned} \Delta W_{1,i,j,k}(n) &= \Delta W_{1,1,i,j,k}(n) + \Delta W_{1,2,i,j,k}(n) \leq \\ &\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} \right) |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\ &+ \gamma |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| - \\ &- \frac{1}{\theta_2(n)} (\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}). \end{aligned} \quad (9)$$

Аналогічну процедуру виведення проведемо для другого рівняння (2):

$$W_{2,i,j,k}(n) = W_{2,1,i,j,k}(n) + W_{2,2,i,j,k}(n),$$

де

$$W_{2,1,i,j,k}(n) = |\ln F_{i,j,k}(n) - \ln F_{i,j,k}^*(n)|,$$

$$W_{2,2,i,j,k}(n) = \sum_{s=n-r}^{n-1} \eta \gamma |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)|.$$

Тоді отримаємо

$$\begin{aligned} \Delta W_{2,1,i,j,k}(n) &= V_{2,1,i,j,k}(n+1) - V_{2,1,i,j,k}(n) \leq \\ &\leq - \left(\frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| + \\ &+ \eta \gamma |V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r)|, \end{aligned}$$

де θ_3 знаходиться між $F_{i,j,k}(n)$ та $F_{i,j,k}^*(n)$,

$$\begin{aligned} \Delta W_{2,2,i,j,k}(n) &= \eta \gamma |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| - \\ &- \eta \gamma |V_{i,j,k}(n-r) - V_{i,j,k}^*(n-r)|. \end{aligned}$$

Отже,

$$\begin{aligned} \Delta W_{2,i,j}(n) &= \Delta W_{2,1,i,j}(n) + \Delta W_{2,2,i,j}(n) \leq \\ &\leq - \left(\frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_y \right| \right) |y_{i,j}(n) - \\ &- y_{i,j}^*(n)| + \eta \gamma |x_{i,j}(n) - x_{i,j}^*(n)|. \end{aligned} \quad (10)$$

Введемо для будь-якого пікселя $(i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0)$ функцію Ляпунова:

$$W_{i,j,k}(n) = W_{1,i,j,k}(n) + W_{2,i,j,k}(n). \quad (11)$$

Згідно з формулами (9), (10) та (11) отримаємо

$$\begin{aligned} \Delta W_{i,j,k}(n) &= \Delta W_{1,i,j,k}(n) + \Delta W_{2,i,j,k}(n) \leq \\ &\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} + \eta \gamma \right) \times \\ &\times |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\ &+ \left(\gamma - \frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) \times \\ &\times |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| - \\ &- \frac{1}{\theta_2(n)} (\hat{S}\{V_{i,j,k}(n-1)\} - \hat{S}\{V_{i,j,k}^*(n-1)\}). \end{aligned}$$

Покладемо, що $W(n) = \sum_{\substack{i,j,k=-N \\ i+j+k=0}}^N W_{i,j,k}(n).$

Підсумовуючи $\Delta W_{i,j,k}(n)$ для $i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0$ та враховуючи дифузійні властивості просторового оператора, отримаємо

$$\begin{aligned} \Delta W(n) &\leq \left(\delta_v - \frac{1}{\theta_2(n)} + \frac{1}{\theta_1(n)} + \eta\gamma \right) \times \\ &\times \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\ &+ \left(\gamma - \frac{1}{\theta_3(n)} - \left| \frac{1}{\theta_3} - \delta_f \right| \right) \times \\ &\times \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| \leq \\ &\leq \left(\delta_v - \exp\{\gamma m_f + \delta_v m_v - \beta\} + \frac{1}{m_v} + \eta\gamma \right) \times \\ &\times \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \\ &+ \left(\gamma - \min \left\{ \delta_f, \frac{2}{M_f} - \delta_f \right\} \right) + \\ &+ \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| \leq \\ &\leq -\xi \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + \right. \\ &\left. + \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| \right). \end{aligned}$$

Звідси

$$\begin{aligned} \sum_{s=0}^n \Delta W(s) &= \sum_{s=0}^n (W(s+1) - W(s)) \leq \\ &\leq -\xi \sum_{s=0}^n \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| + \right. \\ &\left. + \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| \right). \end{aligned}$$

Таким чином,

$$W(n+1) + \xi \sum_{s=0}^{+\infty} \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |V_{i,j,k}(s) - V_{i,j,k}^*(s)| + \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N |F_{i,j,k}(s) - F_{i,j,k}^*(s)| \right) \leq W(0).$$

Звідси отримуємо

$$\sum_{n=0}^{+\infty} \left(\sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N (|V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)|) \right) \leq \frac{W(0)}{\xi} < +\infty.$$

Таким чином,

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sum_{\substack{i,j,k=-N, \\ i+j+k=0}}^N (|V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| + |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)|) = 0,$$

Тобто

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow +\infty} |V_{i,j,k}(n) - V_{i,j,k}^*(n)| &= 0, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \\ &i + j + k = 0, \\ \lim_{n \rightarrow +\infty} |F_{i,j,k}(n) - F_{i,j,k}^*(n)| &= 0, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \\ &i + j + k = 0. \end{aligned}$$

Теорему доведено.

Числове моделювання

Розглядається модель (2) при

$$\begin{aligned} N &= 4, \quad \beta = 2 \text{ хв}^{-1}, \quad \gamma = 2 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}, \quad \mu_f = 1 \text{ хв}^{-1}, \\ \eta &= \frac{0,8}{\gamma}, \quad \delta_v = 0,5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}, \quad \delta_f = 0,5 \frac{\text{МЛ}}{\text{ХВ} \cdot \text{МКГ}}, \\ \frac{D}{\Delta^2} &= 2,22 \frac{1}{\text{ХВ}}. \end{aligned}$$

Значення параметрів вибрано відповідно до моделі імунної відповіді Г.І. Марчука [13, 14].

Проводимо аналіз дискретного аналога, який отримуємо за допомогою масштабування відповідних параметрів, які залежать від кроку дискретизації $h = 0,01^2$; $\beta = 2h$; $\gamma = 2h$; $\mu_f = h$; $\eta = 0,01184/\gamma$; $\delta_v = 0,5h$; $\delta_f = 0,5h$; $D/\Delta^2 = 2,22\sqrt{h}$; $N = 4$.

Дослідження розпочато із визначення постійних станів на основі (3), для яких перевіряли виконання умов глобальної притягальності (4) за різних значень часу запізнення r .

Подібно до диференціальних рівнянь у моделі з дискретним часом при зміні значення часу запізнення r спостерігаємо якісні зміни поведінки імунопікселів та досліджуваної моделі в цілому. Числове моделювання проводиться за значень параметрів, наведених вище.

При цьому досліджено довготривалу поведінку системи (2), яка описує гексагональний масив імунопікселів при $N = 4$ для $r = 17$; $r = 22$. Фазові діаграми популяцій антитіл і антигенів для пікселя $(0, 0, 0)$ та їх сусідство з іншими значеннями r показано на рис. 2, 3.

Наприклад, при $r \leq 16$ спостерігаються траєкторії, що відповідають стабільному фокусу для всіх пікселів (див. рис. 2). При значенні $r = 17$ відбувається біфуркація Хопфа – наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоїдальної форми для всіх пікселів. Результати числового моделювання біфуркації Хопфа узгоджені з теоретичними результатами

на основі теореми про біфуркацію Хопфа [16], що підтверджує вигляд малих інваріантних циклів радіуса $O(\sqrt{h})$.

Як результат числового моделювання на рис. 3 для $r = 22$ наведено фазові діаграми, які являють собою граничні цикли з двома екстремумами (один локальний максимум і один місцевий мінімум).

Слід зазначити, що для $r \geq 22$ поведінка стає хаотичною, аналогічно як і в моделі для неперервного часу [17]. Хаотичність пов'язана із неможливістю відшукування періодичної поведінки на тривалому проміжку часу при числовому моделюванні.

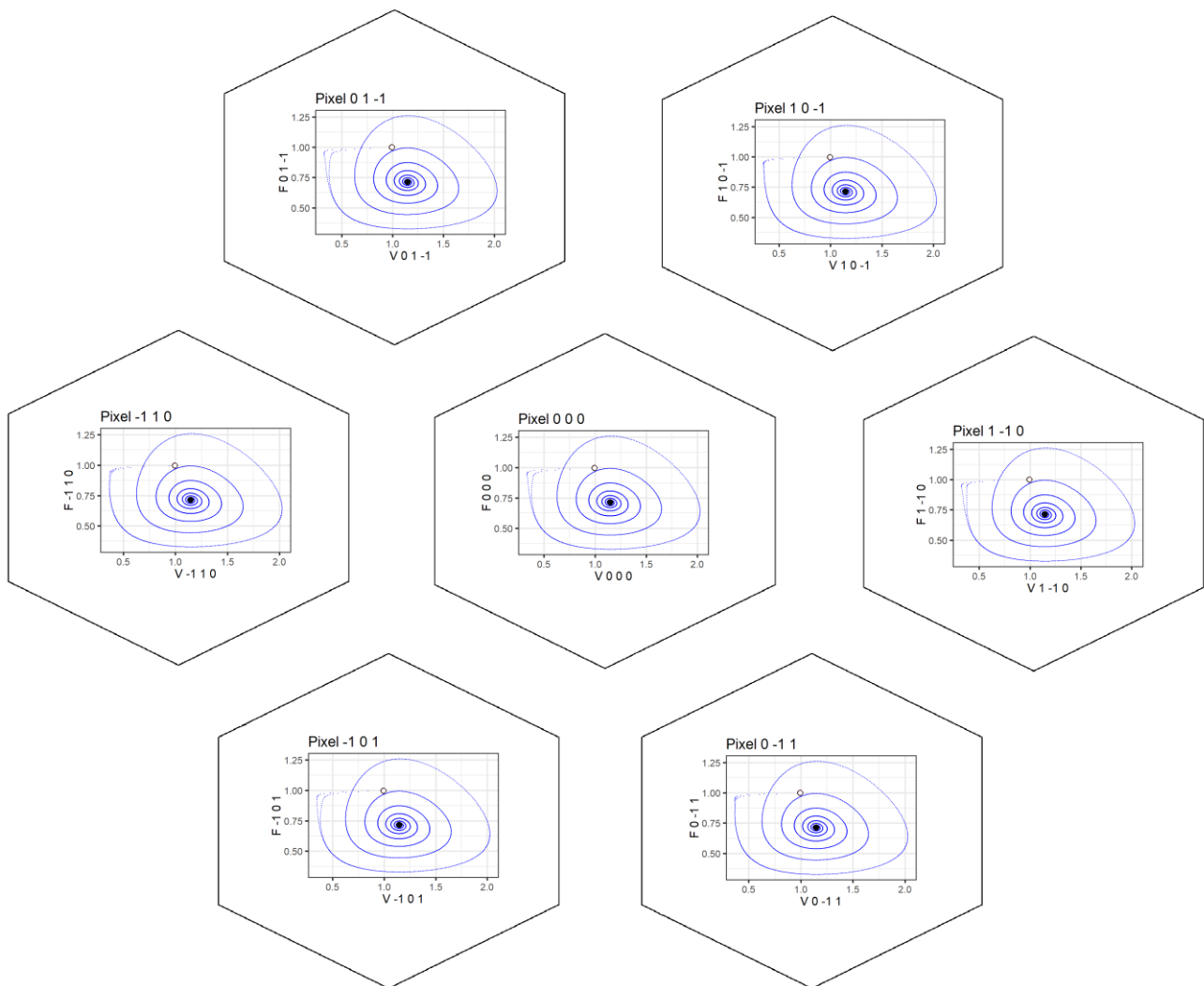


Рисунок 2: Числове моделювання системи (2) при $r = 17$. Зображення фазових площин у координатах $(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})$ для пікселя $(0, 0, 0)$ і його шести сусідніх пікселів: \circ – ідентичний сталий стан, \bullet – неідентичний сталий стан

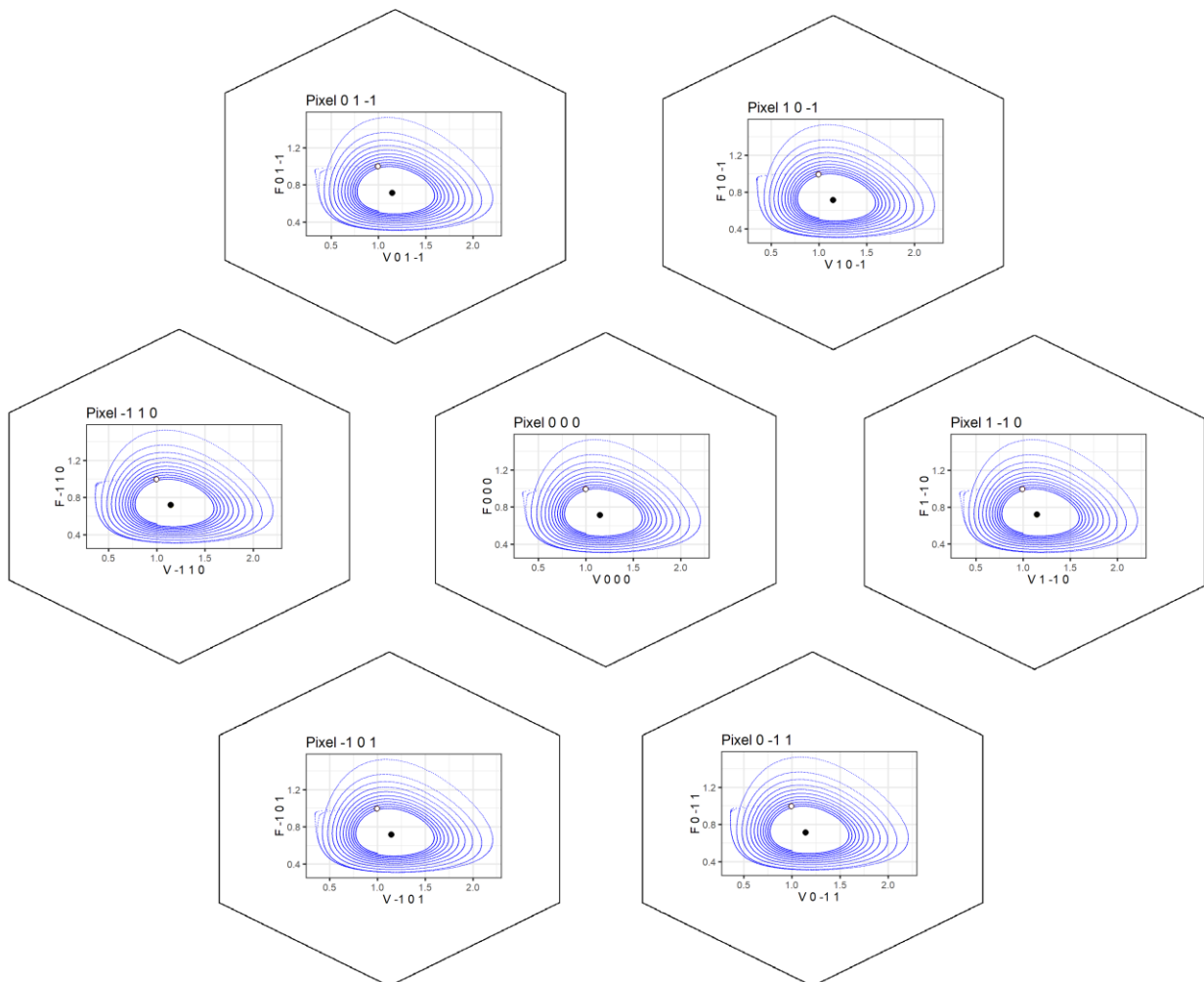


Рисунок 3: Числове моделювання системи (2) при $r = 22$. Зображення фазових площин у координатах $(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})$ для пікселя $(0,0,0)$ і його шести сусідніх пікселів: \circ – ідентичний сталий стан, \bullet – неідентичний сталий стан

Висновки

У роботі проведено дослідження глобальної притягальності розв'язків та стійкості моделі імуносенсора, яка ґрунтується на системі різницевих диференціальних рівнянь на гексагональній решітці із запізненням. В основі досліджуваної моделі використано біологічні припущення щодо взаємодії колоній антигенів і антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат різницевих решітчастих диференціальних рівнянь.

Результати числового моделювання (2) показали, що якісна поведінка системи суттєво

залежить від часу імунної відповіді r . Зокрема, при $r \leq 16$ спостерігаються траєкторії, що відповідають стабільному фокусу для всіх пікселів. При значенні $r = 17$ відбувається біфуркація Хопфа; наступні траєкторії відповідають стійким граничним циклам еліпсоїдальної форми для всіх пікселів. Для значень $r \geq 22$ поведінка досліджуваної моделі стає хаотичною.

У подальших дослідженнях доцільно провести порівняльний аналіз дослідження стійкості в моделях імуносенсора на основі різницевих диференціальних рівнянь із запізненням на прямокутній та гексагональній решітках.

References

- [1] Mosinska L, Fabisiak K, Paprocki K, Kowalska M, Popielarski P, Szybowski M, et al. Diamond as a transducer material for the production of biosensors. *Przemysl Chemiczny*. 2013;92(6):919-23.
- [2] Adley C. Past, present and future of sensors in food production. *Foods*. 2014;3(3):491-510. DOI: 10.3390/foods3030491
- [3] Kłos-Witkowska A. Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications. *Polish J Environ Stud*. 2015;24:19-25. DOI: 10.15244/pjoes/28352
- [4] Burnworth M, Rowan S, Weder C. Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents. *Chemistry – A European Journal*. 2007;13(28):7828-36. DOI: 10.1002/chem.200700720
- [5] Mehrotra P. Biosensors and their applications – a review. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2016;6(2):153-9. DOI: 10.1016/j.jobcr.2015.12.002
- [6] Martsenyuk VP, Kłos-Witkowska A, Sverstiuk AS. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks. *Medical Inform Eng*. 2018;1:13-9. DOI: 10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887
- [7] Martsenyuk VP, Kłos-Witkowska A, Sverstiuk AS, Bihunyak TV. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors. *Medical Inform Eng*. 2018;2:28-36. DOI: 10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9289
- [8] Bihuniak TV, Sverstiuk AS, Bihuniak KO. Some aspects of using immunosensors in medicine. *Medychnyi Forum*. 2018;14:8-11.
- [9] Moina C, Ybarra G. Fundamentals and applications of immunosensors. In: Chiu N, editor. *Advances in Immunoassay Technology*. InTech; 2012. p. 65-80. DOI: 10.5772/36947
- [10] Kłos-Witkowska A. The phenomenon of fluorescence in immunosensors. *Acta Biochimica Polonica*. 2016;63(2):215-21. DOI: 10.18388/abp.2015_1231
- [11] Red Blob Games: Hexagonal Grids [Internet]. [Redblobgames.com](https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/). 2019 [cited Jun 2019]. Available from: <https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/>
- [12] McCluskey CC. Complete global stability for an SIR epidemic model with delay – distributed or discrete. *Nonlinear Analysis Real World Applications*. 2010;11(1):55-9. DOI: 10.1016/j.nonrwa.2008.10.014
- [13] Nakonechny A, Marzeniuk V. Uncertainties in medical processes control. *Lect Notes Econom Math Syst*. 2006;581:185-92. DOI: 10.1007/3-540-35262-7_11
- [14] Marzeniuk V. Taking into account delay in the problem of immune protection of organism. *Nonlinear Analysis Real World Applications*. 2001;2(4):483-96. DOI: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0
- [15] Prindle A, Samayoa P, Razinkov I, Danino T, Tsimring LS, Hasty J. A sensing array of radically coupled genetic 'biopixels'. *Nature*. 2011;481(7379):39-44. DOI: 10.1038/nature10722
- [16] Hofbauer J, Iooss G. A hopf bifurcation theorem for difference equations approximating a differential equation. *Monatshefte für Mathematik*. 1984;98(2):99-113. DOI: 10.1007/BF01637279
- [17] Martsenyuk V, Kłos-Witkowska A, Sverstiuk A. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay. *Electron J Qual Theory Differ Equ*. 2018;27:1-31. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27

.....
A.C. Сверстюк

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРИТЯГИВАЕМОСТИ РЕШЕНИЙ И УСТОЙЧИВОСТИ МОДЕЛИ ИММУНОСЕНСОРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗНОСТНЫХ УРАВНЕНИЙ НА ГЕКСАГОНАЛЬНОЙ РЕШЕТКЕ

Проблематика. Важным этапом проектирования иммуносенсорных систем является разработка и исследование их математических моделей, которые адекватно отражали бы важные, с точки зрения исследования стороны пространственной структуры иммунопикселей, задачи, поскольку качество математической модели иммуносенсора определяет эффективность методов его обработки в измерительных системах. Проектирование иммуносенсорных устройств предполагает выбор параметров, обеспечивающих их операционную устойчивость. Такая задача, в частности, возникает при разработке иммуносенсора, включающего трехмерный массив иммунопикселей, и состоит в нахождении соответствующих параметров, описывающих иммунологические и диффузные процессы. Данная проблема может быть изучена с помощью исследования глобальной притягиваемости решений и устойчивости соответствующей динамической модели на гексагональной решетке. Результаты исследования модели иммуносенсора с использованием разностных уравнений позволят разработать высокоселективные сенсорные системы для быстрых и точных измерений в пищевой промышленности, при контроле параметров окружающей среды, в оборонной промышленности и медицине.

Цель. Исследовать глобальную притягиваемость решений и устойчивость модели иммуносенсора с использованием системы разностных уравнений на гексагональной решетке, которая учитывала бы наличие колоний антигенов и антител, локализованных в пикселях, а также диффузию колоний антигенов между пикселями.

Методика реализации. В работе проведено исследование глобальной притягиваемости решений и устойчивости модели иммуносенсора, которая основывается на системе разностных уравнений на гексагональной решетке с использованием пакета *R*. Введены класс решетчатых разностных уравнений с запаздыванием во времени для моделирования взаимодействия "антиген-антитело" в пикселях иммуносенсора. Модель основывается на ряде биологических предположений относительно взаимодействия колоний антигенов и антител, а также диффузии антигенов. Для описания дискретных в пространстве колоний, локализо-

ванных в соответствующих пикселях, использован аппарат разностных уравнений на гексагональной решетке.

Результаты. Результаты численного моделирования модели иммуносенсора, которая основывается на системе разностных уравнений на гексагональной решетке, показали, что качественное поведение системы существенно зависит от времени иммунного ответа r . В частности, при $r \leq 16$ наблюдаются траектории, соответствующие стабильному фокусу для всех пикселей. При значении $r = 17$ происходит бифуркация Хопфа и последующие траектории соответствуют устойчивым предельным циклам эллипсоидальной формы для всех пикселей. Для значений $r \geq 22$ поведение исследуемой модели становится хаотичным.

Выводы. Проведено исследование глобальной притягиваемости решений и устойчивости модели иммуносенсора с использованием системы разностных уравнений на гексагональной решетке, которая учитывает наличие колоний антигенов и антител, локализованных в пикселях, а также диффузию колоний антигенов между пикселями. По результатам численного моделирования иммуносенсора для разного времени иммунного ответа r можно сделать вывод, что от его значения существенно зависит качественное поведение исследуемой модели. Полученные результаты исследования модели иммуносенсора с использованием разностных уравнений на гексагональной решетке могут быть применены для проектирования иммуносенсорных устройств с возможностью контроля параметров, обеспечивающих их операционную устойчивость.

Ключевые слова: биосенсор; иммуносенсор; разностные уравнения; гексагональная решетка.

.....
A.S. Sverstiuk

RESEARCH OF GLOBAL ATTRACTABILITY OF SOLUTIONS AND STABILITY OF THE IMMUNOSENSOR MODEL USING DIFFERENCE EQUATIONS ON THE HEXAGONAL LATTICE

Background. An important stage in the design of immunosensor systems is the development and research of their mathematical models that adequately would reflect the important aspects of the spatial structure of immunopicles, which are important in terms of the research tasks. After all, the quality of the mathematical model of the immunosensor determines the effectiveness of its processing methods in measuring systems. Designing immunosensor devices involves the selection of parameters that would ensure its operational stability. Such a task, in particular, arises in the development of an immunosensor, which includes a three-dimensional array of immune pixels, and which consists in finding appropriate parameters describing immunological and diffusion processes. This problem can be studied by studying the global attractability of the solutions and the stability of the corresponding dynamic model on the hexagonal lattice. The results of the immunosensor model study using differential equations will enable the development of highly selective sensory systems for rapid and accurate measurements in the food industry, with the control of environmental parameters, defense industry and medicine.

Objective. The aim of the paper is to investigate the global attractability of the solutions and stability of the immunosensor model using the system of difference equations on the hexagonal lattice, taking into account the presence of colonies of antigens and antibodies that are localized in pixels, as well as the diffusion of colonies of antigens between pixels.

Methods. The paper studies the global attractability of solutions and stability of a model of immunosensor, based on a system of difference equations on a hexagonal lattice using packet R . A class of lattice variance equations with delay in time is introduced for modeling the interaction of "antigen-antibody" in pixels of an immunosensor. The model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens. To describe colonies discrete in the space localized in the corresponding pixels, the apparatus of difference equations on a hexagonal lattice is used.

Results. The results of numerical simulation of a model of an immunosensor based on a system of difference equations on a hexagonal lattice showed that the qualitative behavior of the system significantly depends on the time of the immune response r . In particular for $r \leq 16$, there are trajectories that correspond to a stable focus for all pixels. For $r = 17$ the Hopf bifurcation occurs, and the following trajectories correspond to the stable ellipsoidal boundary cycles for all pixels. For values $r \geq 22$, the behavior of the model under study becomes chaotic.

Conclusions. The paper studied the global attractability of the solutions and stability of the immunosensor model using a system of difference equations on a hexagonal lattice, which takes into account the presence of colonies of antigens and antibodies localized in pixels, as well as the diffusion of colonies of antigens between pixels. Based on the results of numerical modeling of the immunosensor for different time of the immune response r , one can conclude that the qualitative behavior of the model under study depends heavily on its significance. The obtained results of the study of a model of an immunosensor using difference equations on a hexagonal lattice can be used for the design of immunosensor devices with the ability to control parameters that would ensure their operational stability.

Keywords: biosensor; immunosensor; difference equations; hexagonal lattice.