

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ НА ГЕКСАГОНАЛЬНОЙ РЕШЕТКЕ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИММУНОСЕНСОРОВ

Аннотация. Предложена модель иммуносенсора, основанная на системе дифференциальных уравнений с запаздыванием на гексагональной решетке. Приведен результат — условия локальной асимптотической устойчивости эндемического состояния. Применен метод функционалов Ляпунова, сочетающий общий подход к их построению для моделей хищник–жертва с использованием дифференциальных уравнений с запаздыванием на гексагональной решетке. Численным примером показано их влияние на устойчивость величины запаздывания, а именно переход от устойчивого фокуса через бифуркацию Хопфа к предельному циклу.

Ключевые слова: биосенсор, иммуносенсор, дифференциальные уравнения на гексагональной решетке, дифференциальные уравнения с запаздыванием, асимптотическая устойчивость, функционал Ляпунова.

ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия повышается интерес к исследованиям в области биосенсоров. Это связано, прежде всего, с их специфичностью и высокой чувствительностью, которая достигается вследствие использования биологических молекул и систем.

Биосенсоры — это аналитические приборы, содержащие биологический чувствительный элемент (фермент, антитело, ДНК, клеточные органеллы, клетки), который соединен с преобразователем (электрохимическим, оптическим, калориметрическим, акустическим).

С помощью биосенсоров достигается высокая чувствительность, селективность, точность, они позволяют осуществлять быстрые и простые измерения [1]. Биосенсоры эффективны и широко используются в оборонной и пищевой промышленности, в сфере защиты окружающей среды, но чаще всего — в медицине [2] как инструмент для диагностики, раннего выявления веществ, вызывающих сердечные заболевания, для быстрого обнаружения вируса папилломы человека и др. Поэтому биосенсоры интенсивно исследуются, что стимулирует интерес к ним ученых [3–5].

Семейство биосенсоров можно разделить на две группы. Первая — слой рецепторов (энзим, протеин, порфирин, антиген или антитело) к биологическому материалу, который используется в его построении; вторая — слой проводника, где биологический эффект превращается в измерительный сигнал (электрохимический, импедансный, амперометрический, оптический и др.).

Среди большого семейства биосенсоров типичными являются иммуносенсоры, содержащие слой чувствительного и селективного рецепторов, а также иммобилизованный биологический элемент, например антитело, антиген или хаптен — иммунологические рецепторы для исследуемых молекул. В иммуносенсоре (иммуносенсоре) происходит реакция, основанная на взаимодействии между антителом и антигеном или маленькими молекулами хаптенами. Антитела часто называют иммуноглобулинами, потому что они являются протеинами, связанными с иммунной системой.

Иммуноглобулины используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации инородных объектов. Они имеют свойства связывания антигенов. Антитела и антигены могут использоваться в слое рецептора в биосенсорах. В частности, во время процесса иммобилизации антигенов свойства антител используются в конструкции слоя рецептора, в котором антитела выполняют функцию аналитов [6].

Молекулы, принимающие участие в детекции, обеспечивают связывание антител с антигенами, образуя сложные конструкции. При этом между антигенами и антителами образуются очень сильные связи с константой $K_c = 10^{-12} - 10^{-14}$ [7].

Целью настоящей работы является построение математической модели иммуносенсора в классе дифференциальных уравнений с запаздыванием на гексагональной решетке и получение условий устойчивости ее эндемического состояния равновесия.

1. РЕШЕТЧАТАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО ДЛЯ ГЕКСАГОНАЛЬНОГО МАССИВА БИОПИКСЕЛЕЙ

Рассмотрим модель биосенсора на основе гексагональной решетки. При этом для нумерации биопикселей (i, j, k) , $i, j, k = -N, N$, $i + j + k = 0$, используется кубическая система координат [8].

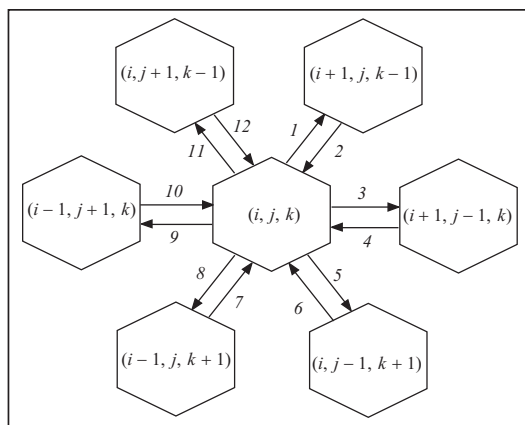


Рис. 1. Гексагональная решетка, связывающая шесть соседних пикселей в модели

Пусть $V_{i,j,k}(t)$ — концентрация антигенов, $F_{i,j,k}(t)$ — концентрация антител в биопикселе (i, j, k) , $i, j, k = -N, N$, $i + j + k = 0$.

Модель основана на следующих биологических предположениях для произвольного биопикселя (i, j, k) :

- имеется некоторая константа рождаемости $\beta > 0$ для популяции антигенов;
- антигены нейтрализуются антителами с некоторой вероятностной скоростью $\gamma > 0$;
- популяция антигенов стремится к некоторому пределу насыщения со скоростью $\delta_v > 0$;

— имеется некоторая диффузия антигенов шести соседних пикселей: $(i+1, j, k-1)$, $(i+1, j-1, k)$, $(i, j-1, k+1)$, $(i-1, j, k+1)$, $(i-1, j+1, k)$, $(i, j+1, k-1)$ (рис. 1), со скоростью диффузии $D\Delta^{-2}$, где $D > 0$, а $\Delta > 0$ — расстояние между пикселями. Гексагональная решетка, связывающая эти пиксели, имеет такие кубические координаты (см. рис. 1):

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

- имеется некоторая постоянная смертности антител $\mu_f > 0$;
- в результате иммунного ответа увеличивается плотность антител с вероятностной скоростью $\eta\gamma$;
- популяция антител стремится к некоторому уровню насыщения со скоростью $\delta_f > 0$;
- иммунный ответ приходит с некоторой постоянной задержкой во времени $\tau > 0$.

Исходя из этого, рассмотрим простую конструкцию модели антиген–антитело с запаздыванием для гексагонального массива биопикселей, основанную на известной модели Марчука [9–11] и использующую пространственный оператор \hat{S} [12]:

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

Модель (1) задана начальными функциями:

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

Для гексагонального массива используется такая дискретная диффузия для пространственного оператора:

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

Каждый пиксель подвергается влиянию антигенов из шести соседних пикселей, разделенных равными расстояниями Δ .

Используем граничное условие $V_{i,j,k} = 0$ для пикселей (i, j, k) таких, что $i \in \{-N, N\} \vee j \in \{-N, N\} \vee k \in \{-N, N\}$ и $i+j+k=0$.

Определим фазовое пространство C системы (1)–(3) как банахово пространство непрерывных функций $\phi: [-\tau, 0] \rightarrow R^{2+6N(N+1)}$ с нормой $\|\phi\|^\tau = \sup_{t \in [-\tau, 0]} |\phi(t)|$.

Пусть

$$C_+ = \{\phi = \{(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})\}_{i,j,k=\overline{-N,N}, i+j+k=0} \in C: V_{i,j,k}, F_{i,j,k}(i, j, k = \overline{-N, N}, i+j+k=0)$$

являются неотрицательными и ограниченными на $[-\tau, 0]$,

$$V_{i,j,k}(0) > 0, \quad F_{i,j,k}(0) > 0\}.$$

Согласно биологическому обоснованию системы (1)–(3) начальные условия решений удовлетворяют $\{(V_{i,j,k}^0, F_{i,j,k}^0)\}_{i,j,k=\overline{-N,N}, i+j+k=0} \in C_+$.

Можно показать, что функционал в правой части системы (1) непрерывный и удовлетворяет локальному условию Липшица относительно $\{(V_{i,j,k}(t), F_{i,j,k}(t))\}_{i,j,k=\overline{-N,N}, i+j+k=0}$ в пространстве C . Таким образом, из теории функционально-дифференциальных уравнений с конечным запаздыванием [13]

следует, что для любого $\phi = \{(V_{i,j,k}^0, F_{i,j,k}^0)\}_{i,j,k=\overline{-N,N}, i+j+k=0} \in C_+$ система (1) имеет единственное решение $\{(V_{i,j,k}(t), F_{i,j,k}(t))\}_{i,j,k=\overline{-N,N}, i+j+k=0}$, удовлетворяющее на-

чальному условию (2). Также можно показать, что когда $\phi \in C_+$, то решение положительное, т.е., $V_{i,j,k}(t, \phi) > 0, F_{i,j,k}(t, \phi) > 0, i, j, k = \overline{-N, N}, i+j+k=0$, на интервале существования.

Результаты численного моделирования (1) показали, что качественное поведение системы определяется главным образом временем иммунного ответа τ (или временем запаздывания) и скоростью диффузии $D\Delta^{-2}$.

2. ЗАДАЧА УСТОЙЧИВОСТИ В ИММУНОСЕНСОРАХ

2.1. Постоянные состояния. Постоянные состояния модели (1) находятся на пересечении нульклин $dV_{i,j,k}(t)/dt = 0$ и $dF_{i,j,k}(t)/dt = 0, i, j, k = \overline{-N, N}, i+j+k=0$.

Постоянные состояния, свободные от антигенов. Если $V_{i,j,k}(t) \equiv 0$, то равновесие, свободное от антигенов, имеет место в точке $\varepsilon_{i,j,k}^0 \equiv (0, 0)$ или $\varepsilon_{i,j,k}^0 \equiv (0, -\mu_f / \delta_f), i, j, k = \overline{-N, N}, i+j+k=0$. Последнее решение не имеет биологического смысла и не может быть достигнуто для неотрицательных начальных условий (2).

Рассматривая эндемическое постоянное состояние $\varepsilon_{i,j,k}^* \equiv (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*), i, j, k = \overline{-N, N}, i+j+k=0$, для (1), получаем систему алгебраических уравнений:

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F_{i,j,k}^* - \delta_v V_{i,j,k}^*) V_{i,j,k}^* + \hat{S} \{V_{i,j,k}^*\} &= 0, \\ (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j,k}^* - \delta_f F_{i,j,k}^*) F_{i,j,k}^* &= 0, \end{aligned} \quad (4)$$

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

Определить $(V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$ по формуле (4) можно в результате решения решетчатого уравнения относительно $V_{i,j,k}^*$, используя взаимосвязь

$$F_{i,j,k}^* = \frac{-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j,k}^*}{\delta_f}.$$

Таким образом, различаются два случая.

Идентичное эндемическое состояние для всех пикселей. Предположим, что существует решение (4) $V_{i,j,k}^* \equiv V^*, F_{i,j,k}^* \equiv F^*, i, j, k = \overline{-N, N}, \hat{S} \{V_{i,j,k}^*\} \equiv 0$.

Тогда $\varepsilon_{i,j,k}^* \equiv (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*), i, j, k = \overline{-N, N}, i+j+k=0$, можно вычислить как

$$V^* = \frac{\beta \delta_f + \gamma \mu_f}{\delta_v \delta_f + \eta \gamma^2}, F^* = \frac{-\delta_v \mu_f + \eta \gamma \beta}{\delta_v \delta_f + \eta \gamma^2} \quad (5)$$

при условии, что $\delta_v \mu_f - \eta \gamma \beta < 0$.

Неидентичное эндемическое состояние для пикселей. В общем случае имеем эндемическое постоянное состояние, которое отличается от (5). Численно показано, что оно появляется в результате диффузии между пикселями D / Δ^2 .

Если диффузия не происходит, т.е. $D = 0$, то существует только идентичное эндемическое состояние для пикселей внутреннего слоя. В случае наличия диф-

фузии, т.е. $D > 0$, неидентичное эндемическое состояние стремится к идентичному (5) во внутренних пикселях, что можно наблюдать при численном моделировании. Это хорошо видно при увеличении количества пикселей.

2.2. Базовые числа репродукции. Введем понятие базового числа репродукции для колонии антигена, которая располагается в пикселе (i, j, k) .

При рассмотрении эпидемических моделей базовое число репродукции R_0 определяется как ожидаемое количество повторных случаев инфицирования в полностью уязвимой популяции. Отметим, что R_0 является безразмерным числом. Когда это определение применяется к пикселю, описанному уравнением (1), получается базовое число репродукции $R_{0,i,j,k} = T_{i,j,k} \bar{c}_{i,j,k} d_{i,j,k}$, где $T_{i,j,k}$ — вероятность связывания антигена антителом, $\bar{c}_{i,j,k}$ — средняя скорость контактирования между

антигенами и антителами, $d_{i,j,k}$ — длительность связывания антигена антителом до момента деактивации. К сожалению, решетчатая система (1) не включает всех параметров, которые позволяют вычислить базовые числа репродукции в явном виде. Поэтому вначале рассмотрим пиксель (i^*, j^*, k^*) без диффузии, т.е. $\hat{S}\{V_{i^*,j^*,k^*}\} \equiv 0$.

В этом случае имеем такие состояния равновесия (1):

$$\varepsilon_{i^*,j^*,k^*}^0 = (V^0, 0) = \left(\frac{\beta}{\delta_v}, 0 \right), \quad \varepsilon_{i^*,j^*,k^*}^* = (V^*, F^*).$$

В соответствии с подходом, предложенным в [14, 15], для модели с запаздыванием вводится базовое число репродукции для пикселя без диффузии, которое задается выражением

$$R_{0,i^*,j^*,k^*} := \frac{V^0}{V^*} = \frac{\beta}{\delta_v V^*} = \frac{\beta(\eta\gamma^2 + \delta_v \delta_f)}{\delta_v (\beta\delta_f + \gamma\mu_f)}.$$

Его биологический смысл состоит в том, что это среднее число связываний антигенов и антител, проведенных взрослым антителом, когда оно вводилось в среду с антигенами, популяция которых находилась на пределе насыщения.

В соответствии с общей теорией можно показать, что условие $R_{0,i^*,j^*,k^*} > 1$ достаточное для существования эндемического состояния равновесия. Естественно, можно расширить это определение базового числа репродукции для общего случая решетчатой системы (1), т.е. когда рассматривается диффузия. Тогда решетка базовых чисел репродукции $R_{0,i,j,k}$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, определяется следующим образом:

$$R_{0,i,j,k} := \frac{V_{i,j,k}^0}{V_{i,j,k}^*}, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0,$$

где $V_{i,j,k}^0$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, — неидентичные постоянные состояния, которые находятся в результате решения алгебраической системы

$$(\beta - \delta_v V_{i,j,k}^0) V_{i,j,k}^0 + \hat{S}\{V_{i,j,k}^0\} = 0, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0.$$

Эндемические состояния $\varepsilon_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, находятся с использованием (4). Отметим, что условия $R_{0,i,j,k} > 1$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, достаточные для существования эндемического состояния $\varepsilon_{i,j,k}^*$ и будут использоваться при формулировке условий его локальной асимптотической устойчивости [16].

2.3. Локальная асимптотическая устойчивость. Рассмотрим локальную асимптотическую устойчивость положительного состояния равновесия

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

Линеаризируя систему (1) в этой точке $\varepsilon_{i,j,k}^*$, получаем для $v_{i,j,k}(t) = V_{i,j,k}(t) - V_{i,j,k}^*$ и $f_{i,j,k}(t) = F_{i,j,k}(t) - F_{i,j,k}^*$ такие соотношения:

$$\begin{cases} \frac{dv_{i,j,k}(t)}{dt} = - \left(\frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*} + k(i, j, k)D\Delta^2 n \right) v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t - \tau) - \\ - \gamma V_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t - \tau) + \hat{S}(i, j, k, t), \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0, \\ \frac{df_{i,j,k}(t)}{dt} = \eta \gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t). \end{cases}$$

Здесь $\hat{S}(i, j, k, t) = \hat{S}\{v_{i,j,k}(t)\} - 6D\Delta^{-2}v_{i,j,k}(t)$. Заметим, что локальная равномерная асимптотическая устойчивость эндемического состояния равновесия $\varepsilon_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, системы (4) вытекает из нулевого решения системы.

Теорема 1. Предположим следующее:

— базовые числа репродукции удовлетворяют неравенствам

$$R_{0,i,j,k} > 1, \quad i, j, k = \overline{-N, N}, \quad i + j + k = 0;$$

— имеют место неравенства

$$\begin{aligned} \alpha_1 = \max_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N} \\ i+j+k=0}} & \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (-2K_1(i, j, k) + 6(1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \right. \\ & + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \tau + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau) + \\ & \left. + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (2(\eta \gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \right] < 0, \\ \alpha_2 = \max_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N} \\ i+j+k=0}} & \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 2\gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \right. \\ & \left. + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (-2\delta_f F_{i,j,k}^* + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \right] < 0. \end{aligned}$$

Здесь $K_1(i, j, k) := \frac{\hat{S}\{V_{i,j,k}^*\}}{V_{i,j,k}^*} = 6D\Delta^{-2} + \delta_v V_{i,j,k}^*$. Тогда положительное состояние равновесия $\varepsilon_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$, системы (1) является равномерно асимптотически устойчивым.

Доказательство. Предположение относительно базовых чисел репродукции гарантирует существование эндемического постоянного состояния $\varepsilon_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = -N, N$, $i + j + k = 0$.

Запишем уравнения для линеаризованной системы следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left[v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds - \gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) ds \right] = \\ = -K_1(i, j, k) v_{i,j,k}(t) - \gamma V_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t) + \hat{S}(i, j, k, t), \\ \frac{d}{dt} \left[f_{i,j,k}(t) + \eta \gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds \right] = \eta \gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) - \delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t). \end{aligned}$$

Определим функционал Ляпунова

$$W_{i,j,k,1,1}(t) = \left[v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds - \gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) ds \right]^2.$$

Вычисляя производную $W_{i,j,k,1,1}(t)$ вдоль линеаризованной системы, имеем

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,k,1,1}(t)}{dt} = 2 \left[v_{i,j,k}(t) - \delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds - \gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) ds \right] \times \\ \times [-K_1(i, j, k) v_{i,j,k}(t) - \gamma V_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t) + \hat{S}(i, j, k, t)]. \end{aligned}$$

Используя неравенство $2ab \leq a^2 + b^2$, получаем

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,k,1,1}(t)}{dt} \leq -2K_1(i, j, k) v_{i,j,k}^2(t) - 2\gamma V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) + \\ + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) v_{i,j,k}(t) ds + 2\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) v_{i,j,k}(t) ds + \\ + 2\delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) f_{i,j,k}(t) ds + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) f_{i,j,k}(t) ds + \\ + 2v_{i,j,k}(s) \hat{S}\{i, j, t\} + 2\delta_v V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) \hat{S}\{i, j, k, t\} ds + \\ + 2\gamma V_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}(s) \hat{S}\{i, j, k, t\} ds \leq -2K_1(i, j, k) v_{i,j,k}^2(t) - \\ - 2\gamma V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) + \delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \left[\tau v_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds \right] + \\ + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) \left[\tau v_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(s) ds \right] + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \left[\tau f_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds \right] + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \left[\tau f_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(s) ds \right] + v_{i,j,k}^2(t) + \hat{S}\{i, j, k, t\} + \\
& + \delta_v V_{i,j,k}^* \left[\tau \hat{S}\{i, j, k, t\} + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds \right] + \gamma V_{i,j,k}^* \left[\tau \hat{S}\{i, j, k, t\} + \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(s) ds \right].
\end{aligned}$$

Здесь

$$\begin{aligned}
\hat{S}\{i, j, k, t\} := & D\Delta^{-2} [v_{i,j,k-1}^2(t) + v_{i-1,j,k}^2(t) + v_{i+1,j,k}^2(t) + v_{i,j-1,k}^2(t) + v_{i,j+1,k}^2(t) + \\
& + v_{i,j,k+1}^2(t)].
\end{aligned}$$

Рассмотрим функцию $W_{i,j,k,1}(t) = W_{i,j,k,1,1}(t) + W_{i,j,k,1,2}(t)$, где

$$\begin{aligned}
W_{i,j,k,1,2}(t) = & (\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 + \delta_v V_{i,j,k}^*) \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(\xi) d\xi ds + \\
& + (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k) + \gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 + \gamma V_{i,j,k}^*) \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t f_{i,j,k}^2(\xi) d\xi ds. \quad (6)
\end{aligned}$$

В результате получаем

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,k,1}(t)}{dt} \leq & (-2K_1(i, j, k) + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k)\tau + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i, j, k)\tau + \\
& + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau) v_{i,j,k}^2 - 2\gamma V_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) + \\
& + (\gamma V_{i,j,k}^* K_1 \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) f_{i,j,k}^2 + \\
& + (1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) \hat{S}\{i, j, k, t\}. \quad (7)
\end{aligned}$$

Исходя из вида второго уравнения линеаризованной системы, определяем

$$W_{i,j,k,2,1}(t) = \left[f_{i,j,k}(t) + \eta \gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds \right]^2.$$

Вычисляя производную $W_{i,j,k,2,1}(t)$, получаем

$$\begin{aligned}
\frac{dW_{i,j,k,2,1}(t)}{dt} = & 2 \left[f_{i,j,k}(t) + \eta \gamma F_{i,j,k}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) ds \right] [\eta \gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) - \delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}(t)] \leq \\
\leq & 2\eta \gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k} f_{i,j,k}(t) - 2\delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}^2(t) + 2(\eta \gamma F_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) v_{i,j,k}(t) ds + \\
& + 2\eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}(s) f_{i,j,k}(t) ds \leq 2\eta \gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k} f_{i,j,k}(t) - 2\delta_f F_{i,j,k}^* f_{i,j,k}^2(t) + \\
& + (\eta \gamma F_{i,j,k}^*)^2 \left[\tau v_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds \right] + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \left[\tau f_{i,j,k}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(s) ds \right].
\end{aligned}$$

Определим $W_{i,j,k,2,2}(t)$ как

$$W_{i,j,k,2,2}(t) = (\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \int_{t-\tau}^t \int_{t-\tau}^t v_{i,j,k}^2(\xi) d\xi ds.$$

Пусть $W_{i,j,k,2}(t) = W_{i,j,k,2,1}(t) + W_{i,j,k,2,2}(t)$. Тогда

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,k,2}(t)}{dt} &\leq 2\eta\gamma F_{i,j,k}^* v_{i,j,k}(t) f_{i,j,k}(t) - (2\delta_f F_{i,j,k}^* - \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) f_{i,j,k}^2(t) + \\ &+ (2(\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \tau) v_{i,j,k}^2(t). \end{aligned}$$

Положим

$$W(t) = \sum_{i,j,k=1}^N \left\{ \frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} W_{i,j,k,1}(t) + \frac{1}{\eta\gamma F_{i,j,k}^*} W_{i,j,k,2}(t) \right\}.$$

Тогда окончательно имеем

$$\begin{aligned} \frac{dW(t)}{dt} &\leq \sum_{\substack{i,j,k=-N \\ i+j+k=0}}^N \left\{ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (-2K_1(i,j,k) + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \right. \right. \\ &+ \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau) + \frac{1}{\eta\gamma F_{i,j,k}^*} (2(\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \\ &+ \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \left. \right] v_{i,j,k}^2(t) + \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \right. \\ &+ 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \frac{1}{\eta\gamma F_{i,j,k}^*} (-2\delta_f F_{i,j,k}^* + \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \left. \right] f_{i,j,k}^2(t) + \\ &+ \frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) \hat{S}\{i,j,k,t\} \left. \right\} = \\ &= \sum_{\substack{i,j,k=-N \\ i+j+k=0}}^N \left\{ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (-2K_1(i,j,k) + k(i,j,k) D^2 (1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \right. \right. \\ &+ 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* \tau) + \\ &+ \frac{1}{\eta\gamma F_{i,j,k}^*} (2(\eta\gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \left. \right] v_{i,j,k}^2(t) + \\ &+ \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \gamma V_{i,j,k}^* \tau) + \right. \\ &+ \frac{1}{\eta\gamma F_{i,j,k}^*} (-2\delta_f F_{i,j,k}^* + \eta\gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau) \left. \right] f_{i,j,k}^2(t) \left. \right\} < 0. \end{aligned}$$

Теорема доказана.

Следствие 1. Предположим, что условия теоремы 1 выполнены. Тогда положительное состояние равновесия $\varepsilon_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = -N, N$, $i + j + k = 0$, системы (1) является локально-асимптотически устойчивым для

$$\tau < \min \{\tau_1, \tau_2\},$$

где

$$\begin{aligned} \tau_1 := & \max_{\substack{i,j,k=-N,N \\ i+j+k=0}} \left[\left(\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (2K_1(i,j,k) - k(i,j,k) - 1) \right) + \right. \\ & + \left(\frac{1}{\gamma V_{i,j,k}^*} (k(i,j,k)V_{i,j,k}^* (\delta_v + \gamma) + V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) (2\delta_v + \gamma) + \delta_v V_{i,j,k}^* (\gamma V_{i,j,k}^* + 1)) + \right. \\ & + F_{i,j,k}^* + 2\delta_v V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \\ & \left. \left. + 1 + \delta_v V_{i,j,k}^* k \tau \right) + \frac{1}{\eta \gamma F_{i,j,k}^*} (2(\eta \gamma F_{i,j,k}^*)^2 \tau + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \tau)^{-1} \right], \\ \tau_2 := & \max_{\substack{i,j,k=-N,N \\ i+j+k=0}} \left[2\delta_f F_{i,j,k}^* / \left(\frac{\eta \gamma F_{i,j,k}^*}{\gamma V_{i,j,k}^*} (\gamma V_{i,j,k}^* K_1(i,j,k) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j,k}^*)^2 \tau + \right. \right. \\ & \left. \left. + 2\gamma^2 (V_{i,j,k}^*)^2 + \gamma V_{i,j,k}^* + \eta \gamma (F_{i,j,k}^*)^2 \delta_f \right) \right]. \end{aligned}$$

Замечание 1. Условия локальной асимптотической устойчивости положительного состояния равновесия $\varepsilon_{i,j,k}^* = (V_{i,j,k}^*, F_{i,j,k}^*)$, $i, j, k = -N, N$, $i + j + k = 0$, системы (1) зависят от скорости диффузии D и расстояния между пикселями Δ .

3. ЧИСЛЕННЫЙ ПРИМЕР

Рассмотрим модель (1)–(3) при $N = 4$, $\beta = 2 \text{ мин}^{-1}$, $\gamma = 2 \frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{мкг}}$,

$$\mu_f = 1 \text{ мин}^{-1}, \quad \eta = \frac{0.8}{\gamma}, \quad \delta_v = 0.5 \frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{мкг}}, \quad \delta_f = 0.5 \frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{мкг}}, \quad n = 0.9, \quad D = 0.2,$$

$\Delta = 0.3$. Численное моделирование реализовано для различных значений запаздывания τ .

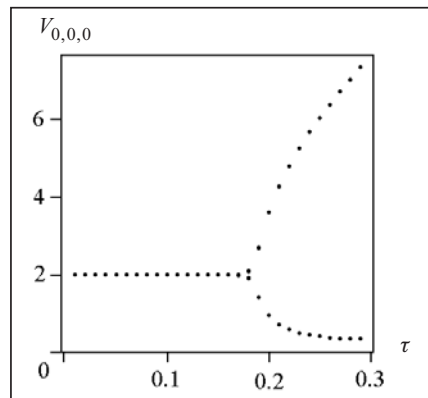


Рис. 2. Бифуркационная диаграмма

При изменении значений τ получаем изменение качественного поведения пикселей иммуносенсора. Характер таких изменений можно проанализировать с помощью бифуркационной диаграммы, полученной при изменениях величины запаздывания (рис. 2), где точки представляют значения локальных экстремумов для популяции $V_{0,0,0}$ при различных значениях τ .

С учетом заданного набора значений параметров проанализировано длительное поведение системы (1)–(3) при $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$. Фазовые диаграммы популяций

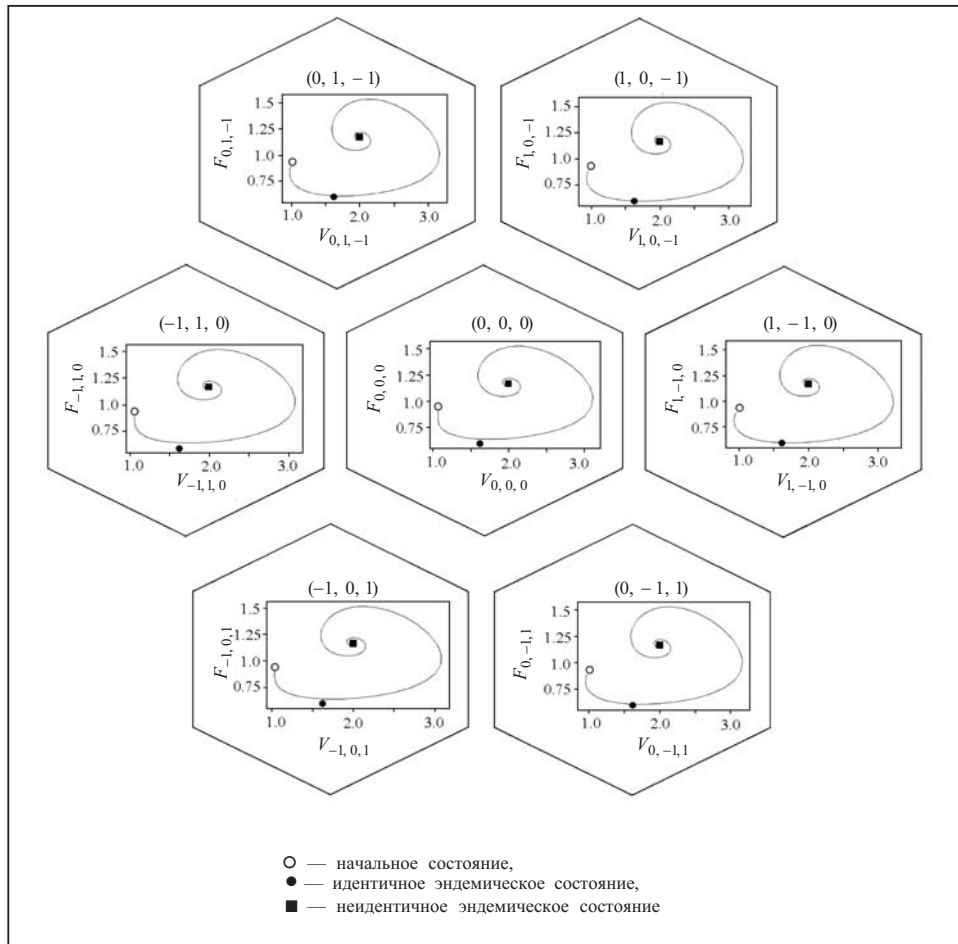


Рис. 3. Численное моделирование системы (1) при $\tau = 0.05$.

антигенов относительно антител для пикселя $(0, 0, 0)$ для этих значений τ показаны на рис. 3 и 4. Например, при $\tau \in [0, 0.17)$ для всех пикселей траектории соответствуют устойчивому фокусу (см. рис. 3). Заметим, что в данном случае имеют место условия теоремы 1 о локальной асимптотической устойчивости.

При значениях τ , близких 0.17 мин, возникает бифуркация Хопфа и все дальнейшие траектории соответствуют устойчивым граничным циклам эллипсоидальной формы для всех пикселей (см. рис. 4). Для теоретического обоснования возникновения бифуркации Хопфа необходимо вычислить соответствующую пару чисто мнимых решений характеристического уравнения линеаризованной системы для (1). При $\tau = 0.22$ фазовые диаграммы (см. рис. 4) показывают решение в виде предельного цикла с двумя локальными экстремумами (один локальный максимум и один локальный минимум) в цикле.

Анализ соответствующих изображений динамических изменений в пикселях гексагональной решетки при $\tau = 0.05$ и $\tau = 0.22$ показал, что согласно полученным результатам при $\tau = 0.05$ в пикселях видно стремление к устойчивому эндемическому состоянию, тогда как при $\tau = 0.22$ наблюдаются периодические изменения. При численном моделировании системы (1) использован пакет R.

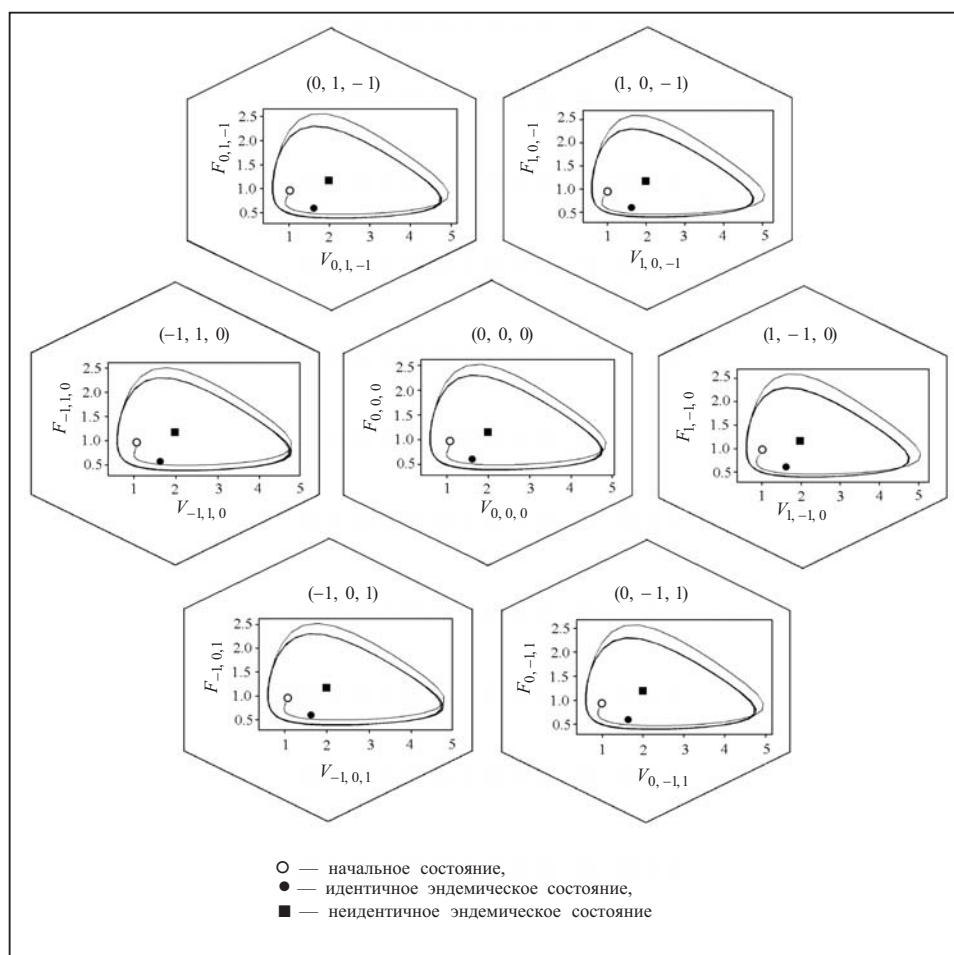


Рис. 4. Численное моделирование системы (1) при $\tau = 0.22$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе предложена модель иммуносенсора на основе системы дифференциальных уравнений с запаздыванием на гексагональной решетке. Качественные исследования «нерешетчатых» моделей иммунного ответа проведены в [17–21].

Главным результатом данной работы являются условия локальной асимптотической устойчивости эндемического состояния на гексагональной решетке. Для этого использовался метод функционалов Ляпунова и общий подход к построению функционалов Ляпунова для моделей типа хищник–жертва, который применялся для дифференциальных уравнений с запаздыванием на гексагональной решетке.

Численное моделирование системы (1) указывает на изменение качественного поведения решений при различных значениях τ . При увеличении значений запаздывания имеем переход фазовых траекторий системы от устойчивого фокуса к предельному циклу, что подтверждено численно с помощью бифуркационной диаграммы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mosinska L., Fabisiak K., Paprocki K., Kowalska M., Popielarski P., Szybowicz M., Stasiak A. et al. Diamond as a transducer material for the production of biosensors. *Przemysl Chemiczny*. 2013. Vol. 92, N 6. P. 919–923.

2. Mehrotra P. Biosensors and their applications — a review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2016. Vol. 6, N 2. P. 153–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002>.
3. Klos-Witkowska A. Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2015. Vol. 24. P. 19– 25. DOI: <https://doi.org/10.15244/pjoes/28352>.
4. Martsenyuk V.P., Klos-Witkowska A., Sverstyuk A.S. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks. *Medical Informatics and Engineering*. 2018. N 1. P. 13–19. DOI: <https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887>.
5. Марценюк В.П., Андрущак И.Е., Зинько П.Н., Сверстюк А.С. Об использовании решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием для моделирования иммуносенсора. *Международный научно-технический журнал «Проблемы управления и информатики»*. 2018. № 3. С. 37–45.
6. Moina C., Ybarra G. Fundamentals and applications of immunosensors. In: *Advances in Immunoassay Technology*. Chiu N. (Ed.). 2012. P. 65–80. DOI: <https://dx.doi.org/10.5772/1967>.
7. Klos-Witkowska A. The phenomenon of fluorescence in immunosensors. *Acta Biochimica Polonica*. 2016. Vol. 63, N 2. P. 215–221. DOI: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.
8. Hexagonal grids. URL: <https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/>.
9. McCluskey C.C. Complete global stability for an SIR epidemic model with delay — distributed or discrete. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2010. Vol. 11, N 1. P. 55–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2008.10.014>.
10. Nakonechny A., Marzeniuk V. Uncertainties in medical processes control In: *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*. 2006. Vol. 581. P. 185–192. DOI: https://doi.org/10.1007/3-540-35262-7_11.
11. Marzeniuk V. Taking into account delay in the problem of immune protection of organism. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2001. Vol. 2, N 4. P. 483–496 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1468-1218\(01\)00005-0](https://doi.org/10.1016/S1468-1218(01)00005-0).
12. Prindle A., Samayoa P., Razinkov I., Danino T., Tsimring L.S., Hasty J. A sensing array of radically coupled genetic “biopixels”. *Nature*. 2011. Vol. 481, N 7379. P. 39–44 DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10722>.
13. Hale J.K., Lunel S.M.V. Introduction to functional differential equations. In: *Applied Mathematical Series*. New York : Springer Verlag, 2013. Vol. 99. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4342-7>.
14. Foryś U. Marchuk’s model of immune system dynamics with application to tumour growth. *Journal of Theoretical Medicine*. 2002. Vol. 4, N 1. P. 85–93. DOI: <https://doi.org/10.1080/10273660290052151>.
15. McCluskey C.C. Global stability for an SIR epidemic model with delay and nonlinear incidence. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2010. Vol. 11, N 4. P. 3106–3109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2009.11.005>.
16. He X.-z. Stability and delays in a predator-prey system. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 1996. Vol. 198, N 2. P. 355–370. DOI: <https://doi.org/10.1006/jmaa.1996.0087>.
17. Martsenyuk V.P., Andrushchak I.Y., Gvozdetska I.S. Qualitative analysis of the antineoplastic immunity system on the basis of a decision tree. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2015. Vol. 51, N 3. P. 461–470. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10559-015-9737-6>.
18. Martsenyuk V.P., Gandzyuk N.M. Stability estimation method for compartmental models with delay. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2013. Vol. 49, N 1. P. 81–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10559-013-9488-1>.
19. Martsenyuk V.P., Andruschchak I.Ye., Gvozdetska I.S. Estimating the solutions in the model of antitumor immunity with impulsive disturbance. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2012. Vol. 48, N 2. P. 200–204. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10559-012-9398-7>.
20. Martsenyuk V.P., Gvozdetska I.S. On the existence and stability of periodic solutions in the absence of immunity in an impulsive model based on gompertzian dynamics. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2012. Vol. 48, N 4. P. 586–591. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10559-012-9438-3>.

21. Akimenko V., Anguelov R. Steady states and outbreaks of two-phase nonlinear age-structured model of population dynamics with discrete time delay. *Journal of Biological Dynamics*. 2017. Vol 11, N 1. P. 75–101. DOI: <https://doi.org/10.1080/17513758.2016.1236988>.

Надійшла до редакції 25.12.2018

В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк, І.С. Гвоздецька
ВИКОРИСТАННЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ
НА ГЕКСАГОНАЛЬНІЙ РЕШІТЦІ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОСЕНСОРІВ

Анотація. Запропоновано модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці. Наведено результат — умови локальної асимптотичної стійкості ендемічного стану. Використано метод функціоналів Ляпунова, який поєднує загальний підхід до побудови функціоналів Ляпунова моделей хижак–жертва з використанням диференціальних рівнянь із запізненням на гексагональній решітці. Чисельний приклад показав вплив на стійкість величини запізнення, а саме, перехід від стійкого фокуса через біфуркацію Хопфа до граничного циклу.

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, диференціальні рівняння на гексагональній решітці, диференціальні рівняння із запізненням, асимптотична стійкість, функціонал Ляпунова.

V. Martsenyuk, A. Sverstiuk, I.S. Gvozdetska
APPLICATION OF DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH TIME DELAY
ON A HEXAGONAL LATTICE FOR IMMUNOSENSOR MODELING

Abstract. A model of immunosensor is proposed, which is based on the system of differential equations with time delay on a hexagonal lattice. The main result is conditions of local asymptotic stability of endemic state. To this end, the method of Lyapunov functionals is used. It combines the general approach to construction of Lyapunov functionals for the predator-prey models and differential equations with time delay on a hexagonal lattice. A numerical example shows the influence of time delay on stability, namely, we have transition from stable focus to the limit cycle through the Hopf bifurcation.

Keywords: biosensor, immunosensor, differential equations on a hexagonal lattice, differential equations with delay, asymptotic stability, Lyapunov functional.

Марценюк Васильй Петрович,
доктор техн. наук, професор кафедри Университета в Бельско-Бялой, Польща,
e-mail: vmartsenyuk@ath.bielsko.pl.

Сверстюк Андрей Степанович,
кандидат техн. наук, доцент кафедри Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, e-mail: sverstyuk@tdmu.edu.ua; sverstyuk@ukr.net.

Гвоздецкая Ирина Степановна,
кандидат техн. наук, доцент кафедри Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, e-mail: hvozdecka@tdmu.edu.ua.