

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕШЕТЧАТЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИММУНОСЕНСОРА

Введение

Научно-технический прогресс и потребность новых методов детекции обуславливают возрастающий интерес к биосенсорам в науке и промышленности. Биосенсоры — альтернатива общеиспользуемым методам измерения, которые характеризуются плохой выборочностью, высокой стоимостью, плохой устойчивостью лишь высококвалифицированный персонал и может их выполнять и использовать. Биосенсоры — новая генерация сенсоров, использующих биологические материалы, которые предоставляют высокую селективность, точность, дают возможность осуществлять быстрые и простые измерения [1]. Биосенсоры характеризуются высокой эффективностью и широко используются в пищевой промышленности [2], для защиты окружающей среды [3], в оборонной промышленности [4], но чаще всего в медицине [5] — в диагностировании. В целом семейство биосенсоров делится на две части. Первая связана со слоем рецептора к биологическому материалу, используемому для его построения. В качестве рецепторов могут быть энзим, протеин, порфирин, антиген или антитело. Вторая часть биосенсоров есть слоем проводника, где биологический эффект превращается в измерительный сигнал, который может быть электрохимическим, импедансным, амперометрическим, оптическим и др.

Среди большого семейства биосенсоров иммуносенсоры являются типичными сенсорами, которые содержат слой чувствительного и селективного рецептора, включая иммобилизованный биологический элемент, например антитело, антиген или хаптен, которые являются иммунологическими рецепторами для исследуемых молекул. В иммуносенсоре (иммуносенсоре) происходит реакция, которая основывается на взаимодействии антитела и антигена или маленьких молекул хаптепов. Антитела часто называются иммуноглобулинами, поскольку являются протеинами, связанными с иммунной системой.

Имуноглобулины используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации инородных объектов с помощью свойства связывания антигенов. Антигены и антитела могут использоваться в слое рецептора в биосенсорах. Уменьшение свойств, связанных с антителами во время процесса иммобилизации антигена, используется в конструкции слоя рецептора, где антитела играют функцию аналитов (молекул предметного детектирования) [6].

Молекулы, связанные с детекцией, обеспечивают взаимодействие антител с антигенами, образуя сложные конструкции. При этом между антигенами и антителами образуются очень сильные связи [7].

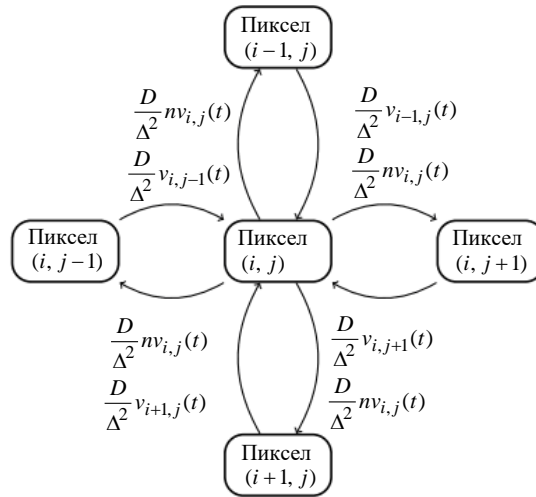
Цель работы — построение математической модели иммуносенсора в классе решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием и получение условий устойчивости ее эндемического состояния равновесия.

1. Решетчатая модель взаимодействия антиген–антитело для двумерного массива биопикселей

Пусть $V_{i,j}(t)$ — концентрация антигенов, $F_{i,j}(t)$ — концентрация антител в биопикселе (i, j) ; $i, j = \overline{1, N}$.

Модель основывается на таких биологических предположениях для произвольного биопиксела (i, j) .

1. Имеется некоторая константа рождаемости $\beta > 0$ для популяции антигенов.
2. Антигены нейтрализуются антителами с некоторой вероятностной скоростью $\gamma > 0$.
3. Популяция антигенов стремится к некоторому пределу насыщения со скоростью $\delta_v > 0$.
4. Имеется некоторая диффузия антигенов с четырех соседних пикселей $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$ (рисунок: линейная решетка, которая связывает четыре соседних пиксела в модели ($n > 0$ — постоянная дисбаланса)) со скоростью диффузии $D\Delta^{-2}$, где $D > 0$ и $\Delta > 0$ — расстояния между пикселями.
5. Имеется некоторая постоянная смертности антител $\mu_f > 0$.
6. В результате иммунного ответа увеличивается плотность антител с вероятностной скоростью η .



7. Популяция антител стремится к некоторому уровню насыщения со скоростью $\delta_f > 0$.
8. Иммунный ответ сопряжен с некоторой постоянной задержкой во времени $\tau > 0$.

На основе этого рассмотрим очень простую конструкцию модели антиген–антитело с запаздыванием для двухмерного массива биопикселей, которая основывается на хорошо известной модели Марчука [11–13] и использует пространственный оператор \hat{S} , предложенный в [14]:

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

Модель (1) задана начальными функциями:

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

Для квадратного массива $N \times N$ используем такой вид пространственного оператора, описывающего диффузию антигенов:

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

Каждая колония поддается влиянию антигенов, произведенных в четырех соседних колониях: две по каждому направлению, разделенных равными расстояниями Δ .

Используем граничное условие $V_{i,j} = 0$ для ребер массива $i, j = 0, N + 1$.

В дальнейшем постоянную обозначим

$$k(i, j) = \begin{cases} 2, & i, j = 1; \quad i = 1, j = N; \quad i = N, j = N; \quad i = N, j = 1, \\ 3, & i = 1, j \in \overline{2, N-1}; \quad i \in \overline{2, N-1}, j = N; \quad i = N, j \in \overline{2, N-1}, \\ & i \in \overline{2, N-1}, j = 1, \\ 4, & i, j \in \overline{2, N-1}. \end{cases} \quad (4)$$

Формула (4) будет использоваться в преобразованиях с пространственным оператором (3).

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

2. Задача устойчивости в иммуносенсорах

В контексте биосенсоров различают два вида устойчивости: самоустойчивость и операционную устойчивость.

Самоустойчивость определяется как улучшение активности энзима, протеина, когда он поддерживается в определенных условиях.

Операционная устойчивость — это поддержка деятельности устройства во время работы. Устойчивость чувствительного элемента, который размещается на слое рецептора биосенсора, и устойчивость, которая связана с деятельностью компонент матрицы биосенсора во время использования, определяют полезность устройства.

Качественные результаты, полученные в работе, могут применяться для обоих типов устойчивости, а именно, моделирование разных типов задач устойчивости может быть реализовано при разных начальных условиях пикселей (особенно для граничных).

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

Рассмотрим постоянные состояния, свободные от антигенов. Если $V_{i,j}(t) \equiv 0$, то равновесие, свободное от антигенов, имеет место в точке $\varepsilon_{i,j}^0 \equiv (0, 0)$, $i, j = \overline{1, N}$, или $\varepsilon_{i,j}^0 \equiv \left(0, -\frac{\mu_f}{\delta_f} \right)$, $i, j = \overline{1, N}$. Последнее решение не имеет биологического смысла и не может быть достигнуто для неотрицательных начальных условий (2).

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

$$\begin{aligned} (\beta - \gamma F_{i,j}^* - \delta_v V_{i,j}^*) V_{i,j}^* + \hat{S}\{V_{i,j}^*\} &= 0, \\ (-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^* - \delta_f F_{i,j}^*) F_{i,j}^* &= 0, \quad i, j = \overline{1, N}. \end{aligned} \quad (5)$$

Решение $(V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$ для (5) можно найти из решетчатого уравнения относительно $V_{i,j}^*, F_{i,j}^*$, используя взаимосвязь $F_{i,j}^* = \frac{-\mu_f + \eta \gamma V_{i,j}^*}{\delta_f}$.

Таким образом, различаем два случая.

- Идентичное эндемическое состояние для всех пикселей. Предположим, что существует решение (5) $V_{i,j}^* \equiv V^*$, $F_{i,j}^* \equiv F^*$, $i, j = \overline{1, N}$, $\hat{S}\{V_{i,j}^*\} \equiv 0$. Тогда $\varepsilon_{i,j}^* \equiv (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, может быть вычислено как

$$V^* = \frac{-\beta \delta_f - \gamma \mu_f}{\delta_v \delta_f - \eta \gamma^2}, \quad F^* = \frac{\delta_v \mu_f - \eta \gamma \beta}{\delta_v \delta_f - \eta \gamma^2} \quad (6)$$

при условии, что $\delta_v \delta_f - \eta \gamma^2 < 0$.

- Неидентичные эндемические состояния для пикселей. В общем случае имеем эндемическое постоянное состояние, которое отличается от (6). Численно показано, что оно появляется в результате диффузии между пикселями.

При отсутствии диффузии, т.е. $D = 0$, имеем только идентичное эндемическое состояние для пикселей внутреннего слоя. В случае наличия диффузии, т.е. $D > 0$, неидентичное эндемическое состояние стремится к идентичному состоянию (6) во внутренних пикселях, что можно увидеть при численном моделировании. Это явление 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) .

При рассмотрении эпидемических моделей базовое число репродукции R_0 определяется как ожидаемое количество повторных случаев инфицирования в полностью уязвимой популяции. Важно отметить, что R_0 — безразмерное число. Применив это определение к пикселу, который описывается уравнением (5), получаем базовое число репродукции:

$$R_{0,i,j} = T_{i,j} \bar{c}_{i,j} d_{i,j},$$

где $T_{i,j}$ — вероятность связывания антигена антителом, $\bar{c}_{i,j}$ — средняя скорость контактирования между антигенами и антителами, $d_{i,j}$ — длительность связыва-

ния антигена антителом до момента деактивации. К сожалению, решетчатая система (5) не включает всех параметров, которые позволяют вычислить базовые числа репродукции в явном виде. Поэтому сначала рассмотрим пиксел (i^*, j^*) без диффузии, т.е. $\hat{S}\{V_{i^*,j^*}\} \equiv 0$. В этом случае имеем такие состояния равновесия (5):

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

В соответствии с подходом, предложенным в [8, 9], вводим для модели с запаздыванием базовое число репродукции для пиксела без диффузии, которое задается выражением

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

Базовое число репродукции для пиксела без диффузии — это среднее число связываний антигенов и антител, произведенных взрослым антителом, после его введения в среду с антигенами, находящимися на пределе насыщения.

В соответствии с общей теорией можно показать, что условие $R_{0,i^*,j^*} > 1$ является достаточным для существования эндемического состояния равновесия. Определение базового числа репродукции можно естественно расширить для общего случая решетчатой системы (5), т.е. когда рассматривается диффузия. В этом случае определяем решетку базовых чисел репродукции $R_{0,i,j}$, $i, j = \overline{1, N}$, таким образом:

$$R_{0,i,j} := \frac{V_{i,j}^0}{V_{i,j}^*}, \quad i, j = \overline{1, N},$$

где $V_{i,j}^0, i, j = \overline{1, N}$, — неидентичные постоянные состояния, которые получены в результате решения алгебраической системы:

$$(\beta - \delta_v V_{i,j}^0) V_{i,j}^0 + \hat{S}\{V_{i,j}^0\} = 0, \quad i, j = \overline{1, N}.$$

Эндемические состояния $\varepsilon_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*), i, j = \overline{1, N}$, вычисляются с использованием (5). Стоит отметить, что условия $R_{0,i,j} > 1, i, j = \overline{1, N}$, достаточны для существования эндемического состояния $\varepsilon_{i,j}^*$ и используются при формулировке условий его локальной асимптотической устойчивости [10].

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

$$\varepsilon_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*), \quad i, j = \overline{1, N}.$$

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

$$\begin{cases} \frac{dv_{i,j}(t)}{dt} = - \left(\frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} + k(i, j) D\Delta^{-2n} \right) v_{i,j}(t) - \delta_v V_{i,j}^* v_{i,j}(t - \tau) - \gamma V_{i,j}^* f_{i,j}(t - \tau) + \hat{S}(i, j, t), \\ \frac{df_{i,j}(t)}{dt} = \eta\gamma F_{i,j}^* v_{i,j}(t - \tau) - \delta_f F_{i,j}^* f_{i,j}(t), \quad i, j = \overline{1, N}. \end{cases}$$

Здесь $\hat{S}(i, j, t) = \hat{S}\{v_{i,j}(t)\} - k(i, j)D\Delta^{-2}n v_{i,j}(t)$. Заметим, что локальная равномерная асимптотическая устойчивость эндемического состояния равновесия $\varepsilon_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, системы (5) следует из нулевого решения системы.

Теорема. Предположим следующее:

1) базовые числа репродукции удовлетворяют неравенствам

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

2) имеют место неравенства

$$\alpha_i = \max_{i,j=1,N} \left[\frac{1}{\gamma V_{i,j}^*} (-2K_1(i, j) + k(i, j)(1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau) + 2\delta_v V_{i,j}^* K_1(i, j) \tau + \gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) \tau + \delta_v \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 1 + \delta_v V_{i,j}^* \tau) + F_{i,j}^* \tau (2\eta\gamma + 1) \right] < 0,$$

$$\alpha_2 = \max_{i,j=1,N} \left[\tau (K_1(i, j) + \delta_v V_{i,j}^* + 2\gamma V_{i,j}^* + 1) - \frac{2\delta_f}{\eta\gamma} \right] < 0.$$

Здесь $K_1(i, j) := \frac{\hat{S}\{V_{i,j}^*\}}{V_{i,j}^*} + k(i, j)D\Delta^{-2}n + \delta_v V_{i,j}^*$.

Тогда положительное состояние равновесия $\varepsilon_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$, системы (1) равномерно асимптотически устойчиво.

Доказательство. Предположение относительно базовых чисел репродукции гарантирует существование эндемического постоянного состояния: $\varepsilon_{i,j}^* = (V_{i,j}^*, F_{i,j}^*)$, $i, j = \overline{1, N}$.

Перепишем уравнения для линеаризованной системы следующим образом:

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

Определим функционал Ляпунова:

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

Вычисляя производную $W_{i,j,1,1}$ вдоль решений линеаризованной системы, имеем

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

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

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,1}(t)}{dt} &\leq -2K_1(i, j)v_{i,j}^2(t) - 2\gamma V_{i,j}^* v_{i,j}(t) f_{i,j}(t) + 2\delta_0 V_{i,j}^* K_1(i, j) \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) v_{i,j}(t) ds + \\ &\quad + 2\gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) v_{i,j}(t) ds + 2\delta_0 \gamma (V_{i,j}^*)^2 \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) f_{i,j}(t) ds + \\ &\quad + 2\gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) f_{i,j}(t) ds + 2v_{i,j}(s) \hat{S}\{i, j, t\} + 2\delta_0 V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t v_{i,j}(s) \hat{S}\{i, j, t\} ds + \\ &\quad + 2\gamma V_{i,j}^* \int_{t-\tau}^t f_{i,j}(s) \hat{S}\{i, j, t\} ds \leq -2K_1(i, j)v_{i,j}^2(t) - 2\gamma V_{i,j}^* v_{i,j}(t) f_{i,j}(t) + \\ &\quad + \delta_0 V_{i,j}^* K_1(i, j) \left[\tau v_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds \right] + \gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) \left[\tau v_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j}^2(s) ds \right] + \\ &\quad + \delta_0 \gamma (V_{i,j}^*)^2 \left[\tau f_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds \right] + \gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 \left[\tau f_{i,j}^2(t) + \int_{t-\tau}^t f_{i,j}^2(s) ds \right] + \\ &\quad + v_{i,j}^2(t) + \hat{S}\{i, j, t\} + \delta_0 V_{i,j}^* \left[\tau \hat{S}\{i, j, t\} + \int_{t-\tau}^t v_{i,j}^2(s) ds \right] + \gamma V_{i,j}^* \left[\tau \hat{S}\{i, j, t\} + \int_{t-\tau}^t f_{i,j}^2(s) ds \right]. \end{aligned}$$

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

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

$$\begin{aligned} W_{i,j,1,2}(t) &= (\delta_0 V_{i,j}^* K_1(i, j) + \delta_0 \gamma (V_{i,j}^*)^2 + \delta_0 V_{i,j}^*) \int_{t-\tau}^t \int_s^t v_{i,j}^2(\xi) d\xi ds + \\ &\quad + (\gamma V_{i,j}^* K_1(i, j) + \gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 + \gamma V_{i,j}^*) \int_{t-\tau}^t \int_s^t f_{i,j}^2(\xi) d\xi ds. \end{aligned} \quad (7)$$

В результате получаем

$$\begin{aligned} \frac{dW_{i,j,1}(t)}{dt} &\leq (-2K_1(i, j) + 2\delta_0 V_{i,j}^* K_1(i, j)\tau + \gamma V_{i,j}^* K_1(i, j)\tau + \delta_0 \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 1 + \\ &\quad + \delta_0 V_{i,j}^* \tau) v_{i,j}^2 - 2\gamma V_{i,j}^* v_{i,j}(t) f_{i,j}(t) + (\gamma V_{i,j}^* K_1 \tau + \delta_0 \gamma (V_{i,j}^*)^2 \tau + 2\gamma^2 (V_{i,j}^*)^2 \tau + \\ &\quad + \gamma V_{i,j}^* \tau) f_{i,j}^2 + (1 + \delta_0 V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau + \gamma V_{i,j}^* \tau) \hat{S}\{i, j, t\}. \end{aligned} \quad (8)$$

Из второго уравнения формулы (8) определим

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

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

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

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

Определим $W_{i,j,2,2}(t)$ как

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

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

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

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

получаем

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

Теорема доказана.

Заключение

В настоящей работе предложена модель иммуносенсора на основе системы решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием.

Главным результатом работы являются условия локальной асимптотической устойчивости эндемического состояния. С этой целью использовался метод функционалов Ляпунова и общий подход построения функционалов Ляпунова для моделей типа хищник–жертва с применением его для решетчатых дифференциальных уравнений.

В.П. Марценюк, І.Є. Андрущак, П.М. Зінько, А.С. Сверстюк

ПРО ВИКОРИСТАННЯ РЕШІТЧАСТИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОСЕНСОРА

Запропоновано модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Головним результатом роботи є умови локальної асимптотичної стійкості ендемічного стану. В роботі використовується метод функціоналів Ляпунова і загальний підхід до їх побудови, моделей хижак–жертва, використовуючи решітчасті диференціальні рівняння. Чисельні приклади показали вплив на стійкість параметрів моделі.

V.P. Martsenyuk, I.Ye. Andrushchak, P.N. Zinko, A.S. Sverstiuk

ON APPLICATION OF LATTICE DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH DELAY FOR IMMUNOSENSOR MODELING

The model of immunosensor, which is based on the system of lattice differential equations with delay is offered. The main result is conditions of local asymptotic stability of endemic state. For this purpose we have used the method of Lyapunov functionals. It combines a general approach in order to construct Lyapunov functionals for the predator-prey models and lattice differential equations. Numerical examples showed an influence of model parameters on stability.

1. *Diamond* as a transducer material for the production of biosensors / L. Mosinska, K. Fabisiak, K. Paprocki, M. Kowalska, P. Popielarski, M. Szybowicz, A. Stasiak, et al. // *Przemysl Chemiczny*. — 2013. — **92**, N 6. — P. 919–923
2. *Adley C.* Past, present and future of sensors in food production. — 2014. — **3**, N 3. — P. 491–510.
3. *Klos-Witkowska A.* Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications // *Polish Journal of Environmental Studies*. — 2015. — **24**. — P. 19–25.
4. *Burnworth M., Rowan S., Weder C.* Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents // *Chemistry — A European Journal*. — 2007. — **13**, N 28. — P. 7828–7836.
5. *Mehrotra M.* Biosensors and their applications — a review // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. — 2016. — **6**, N 2. — P. 153–159:
6. *Moina C., Ybarra G.* Fundamentals and applications of immunosensors // *Advances in Immunoassay Technology*. — 2012. — P. 65–80.
7. *Klos-Witkowska A.* The phenomenon of fluorescence in immunosensors // *Acta Biochimica Polonica*. — 2016. — **63**, N 2. — P. 215–221.
8. *McCluskey C.C.* Complete global stability for an SIR epidemic model with delay — distributed or discrete // *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. — 2010. — **11**, N 1. — P. 55–59.
9. *Global stability for an SIR epidemic model with delay and nonlinear incidence* // *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. — 2010. — **11**, N 4. — P. 3106–3109.
10. *He X.-Z.* Stability and delays in a predator-prey system // *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. — 1996. — **198**, N 2. — P. 355–370.
11. *Foryś U.* Marchuk's model of immune system dynamics with application to tumour growth // *Journal of Theoretical Medicine*. — 2002. — **4**, N 1. — P. 85–93.
12. *Nakonechny A., Marzeniuk V.* Uncertainties in medical processes control // *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*. — 2006. — **581**. — P. 185–192.
13. *Marzeniuk V.* Taking into account delay in the problem of immune protection of organism // *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. — 2001. — **2**, N 4. — P. 483–496.
14. *A sensing array of radically coupled genetic 'biopixels* / A. Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov, T. Danino, L.S. Tsimring, J. Hasty // *Nature*. — 2011. — **481**, N 7379. — P. 39–44.

Получено 18.01.2018

Статья представлена к публикации членом редколлегии доктором техн. наук Ф.Г. Гаращенко.