УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

**В. П. Марценюк,** *д.т.н., професор,*
Університет в Бєльсько-Бялій
вул. Willowa, 2, Бєльсько-Бяла, 43-309, Польща
**А. С. Сверстюк,** *к.т.н., доцент,*
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна
**Н. В. Козодій,** *магістр,*
Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя
вул. Руська, 56, Тернопіль, 46001, Україна
**Є. О. Давиденко**, *к.т.н.*
Чорноморський національний університет імені Петра Могили
вул. 68 Десантників, 10, Миколаїв, 54003, Україна

# ДОСЛІДЖЕННЯ ФАЗОВИХ ПЛОЩИН МОДЕЛІ ІМУНОСЕНСОРА НА ПРЯМОКУТНІЙ РЕШІТЦІ З ВИКОРИСТАННЯМ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ В ПАКЕТІ *R*

*У роботі проведено комп'ютерне моделювання імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням за допомогою пакета R. Проведено дослідження фазових площин моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням, наведено параметри моделі, їх числові значення, а також представлено параметри в пакеті R. Проаналізовано останні дослідження в галузі імуносенсорів, їх видів і популярність наукових напрямів дослідження протягом останніх п'яти років. Незважаючи на величезну різноманітність сучасних фізико-хімічних методів детектування аналітичного сигналу в імуноаналізі, лідирують електрохімічні методи, які мають низку незаперечних переваг: висока чутливість і точність, селективність і експресність, невисока собівартість і універсальність. Описано пакет R як середовище програмування для статистичного аналізу даних зі заданими значеннями параметрів моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням. Наведено посилання на корисні сайти, списки посилань і документацію з встановлення та початку роботи з пакетом R. Результати чисельного моделювання імуносенсора на прямокутній решітці у вигляді фазових площин дають змогу провести дослідження стійкості моделі імуносенсора.*

***Ключові слова:*** *біосенсор, імуносенсор, математична модель, диференціальні рівняння, пакет R.*

**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 [1].

Біосенсор – це компактний аналітичний пристрій, що містить біологічно чутливий елемент, інтегрований у фізико-хімічний перетворювач, метою якого є отримання оптичних або електронних сигналів, що відповідають концентрації аналізованої проби [2]. Вплив на суспільство внаслідок наявності таких систем є величезним, тому вивчення будь-якої стратегії, яка могла б скоротити час розробки й витрат та розкрити альтернативні конструкції, є надзвичайно важливим. Зокрема, математичне моделювання є потужним інструментом для наукового аналізу і прогнозування.

Серед великого сімейства біосенсорів імуносенсори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який є чутливим і селективним, включаючи іммобілізований біологічний елемент, наприклад антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для молекул, що досліджуються [3]. В імунсорі (імуносенсорі) відбувається реакція, яка ґрун-

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

тується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами (хаптенами). Антитіла часто називаються імуноглобулінами, тому що вони є протеїнами, які пов'язані з імунною системою.

Імуноглобуліни використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Вони використовують властивості зв'язування антигенів. Антигени і антитіла можуть використовуватися в шарі рецептора в біосенсорах [4]. Зменшення властивостей, які пов'язані з антитілами під час процесу іммобілізації антигену, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування).

**Мета дослідження.** Провести комп'ютерне моделювання імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням в пакеті *R*.

**Аналіз останніх досліджень**. Імуносенсор – аналітичні пристрої для якісного і кількісного аналізу біологічних компонентів проб, що базуються на виявленні специфічних антигенів та антитіл за допомогою імунокомплексів. Функціональну схему імуносенсора зображено на рисунку 1.

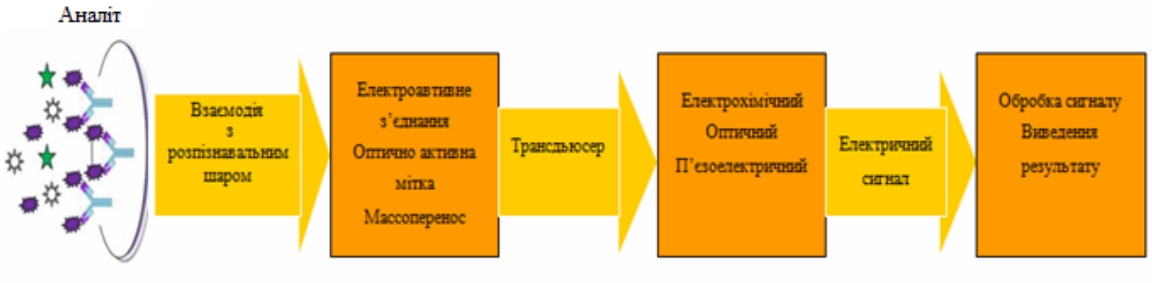



**Рисунок 1 – Функціональна схема імуносенсора**

Імуносенсори, що розробляються і розроблені до теперішнього часу, як правило, використовують гетерогенний формат імуноаналізу. Ґрунтуючись на характері механізму детектування, імуносенсори можуть бути розділені на електрохімічні, оптичні, п'єзоелектричні та ін. Для кожного типу характерні певні переваги і недоліки, що призводить до великої кількості досліджень по розробці імуносенсорів [5].

Незважаючи на величезну різноманітність сучасних фізико-хімічних методів детектування аналітичного сигналу в імуноаналізі, лідирують електрохімічні методи, які мають низку незаперечних переваг: висока чутливість і точність (завдяки унікальному поєднанню специфічної взаємодії антиген-антитіло і чутливої електрохімічної детекції), селективність і експресність, невисока собівартість і універсальність.

Серед електрохімічних імуносенсорів найбільш популярними є:

а) імуносенсор з ферментною міткою;

б) імуносенсор з наночастинками, в тому числі квантовими точками;

в) ємнісний та імпедансометричний імуносенсор;

г) магнітоімуносенсори.

Ферментний та імпедансометричний імуносенсор являють собою найбільш вивчені типи сенсорів (рисунок 2). Кількість публікацій, присвячених імуносенсорам на основі квантових точок і магнітних наночастинок, помітно збільшується і в сукупності становить 9 % від загальної кількості опублікованих робіт протягом другої половини останнього десятиліття. Найбільша кількість опублікованих досліджень стосується імуносенсорів на основі різних типів наночастинок.

Слід зазначити, що основним компонентом усіх імуносенсорів є рецепторний шар, що являє собою антигени, моно-поліклональні антитіла або їх фрагменти, певним чином нанесені на робочу поверхню трансдьюсера. Одна з проблем, пов'язана з ефективністю сендвіч-аналізу на основі антитіл, полягає в можливості взаємодії не тільки з визначеними антитілами, а й іншими імуноглобулінами, що утворюються при різних системних захворюваннях. Ці білки знаходяться в 40 % сироватки здорових пацієнтів і можуть призводити до хибних позитивних результатів аналізу. У пошуках альтернативних антитіл застосовують фрагменти антитіл, аптамери і білкові каркаси

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

неімуноглобулінів [6-8]. Альтернативні молекули повинні задовольняти ряду вимог, а саме: їх необхідно швидко і недорого виготовляти, вони повинні бути стабільні в різних умовах, мати тривалий термін зберігання. При цьому «замінники» антитіл мають володіти необхідною чутливістю і специфічністю [9]. Фрагменти антитіл, що мають високу специфічність для їх цільового аналіту, здатність підтримувати розпізнавання антигену, невеликі розміри порівняно з повним антитілом, більш застосовні для іммобілізації, ніж наявні природно сформовані антитіла, і стають важливими інструментами в дослідженні і створенні імуносенсора [10]. Для іммобілізації біорецепторів в імуносенсорах застосовують методи, які використовуються при розробці біосенсорів.

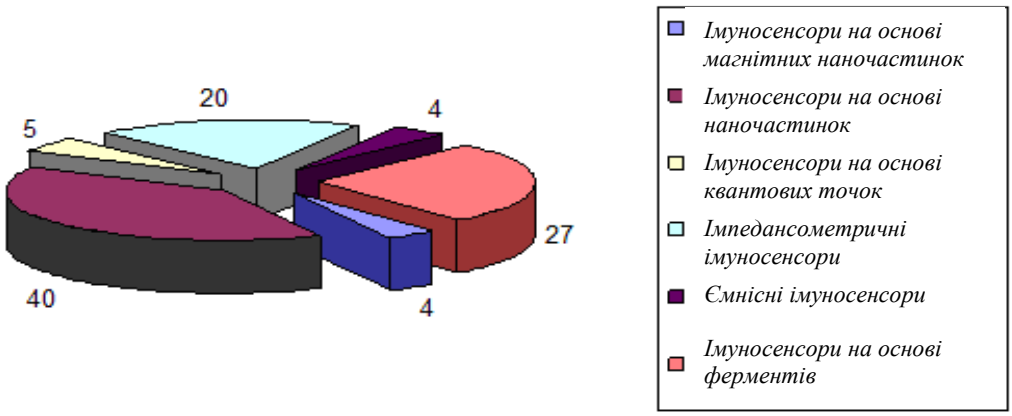



**Рисунок 2 – Відсоток опублікованих статей, що відносяться до кожного типу імуносенсорів протягом 2013–2018 рр. за даними бази Scopus**

У роботі [11] проведено порівняльний аналіз електрохімічних імуносенсорів з іммобілізованими антитілами чотирма різними способами (фізичної сорбції, ковалентного зв'язування з застосуванням глутарового альдегіду, ковалентного зв'язування з застосуванням IgG людини і протеїну А). Проведені випробування показали, що найкращими аналітичними характеристиками володіє останній тип сенсорів.

В ідеалі імуносенсор повинен бути багаторазовим пристроєм, оскільки оборотність взаємодії антиген-антитіло може дати змогу регенерувати іммобілізований компонент. Однак висока константа афінності і проблема часто необхідних досить «суворих» умов іммобілізації антитіла або антигену роблять регенерацію поверхні важкою для реалізації, тим самим обмежуючи практичне застосування імуносенсорів [12].

**Пакет *R* як середовище програмування для статистичного аналізу даних.** Пакет *R* – це середовище програмування для статистичного аналізу даних, яке складається з базової програми *R*, що працює як інтерпретатор мови статистичного програмування *S*, та окремих пакетів, які реалізують спеціальні методи і технології статистичної обробки даних. Програма *R* є некомерційною і вільно розповсюджується за умови дотримання вимог GNU General Public License [13].

*R* застосовується скрізь, де потрібна робота з даними. Це не тільки статистика у вузькому сенсі слова, а й «первинний» аналіз (графіки, таблиці спряженості), а також сучасне математичне моделювання. Ця програма також використовується як альтернатива комерційним програмним середовищам аналізу даних рівня MatLab/Octave. З другого боку, цілком природно, що основна обчислювальна потужність *R* найкраще проявляється при статистичному аналізі: від обчислення середніх величин до вейвлет-перетворень часових рядів.

Додаткової популярності *R* надало створення системи зберігання і розповсюдження пакетів – CRAN (Comprehensive *R* Archive Network – http://cran.r-project.org) [14]. Статистичні алгоритми зазвичай виконуються у вигляді скриптів і зібрані у пакети (packages) *R*. Під час інсталяції разом з базовою програмою інсталюються й основні пакети, в яких реалізовано найбільш популярні методи статистичного аналізу. Частина цих пакетів автоматично завантажується під час

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

запуску *R*. Інші пакети можна завантажити, використовуючи функцію library.

При роботі з *R* можна виконувати одразу багато інструкцій, що записані в окремому файлі. Найпростіший спосіб зробити це – завантажити такий файл в якому-небудь текстовому редакторі, скопіювати, а потім вставити на консолі. При цьому, якщо інструкції у файлі розміщені в окремих рядках, розділових знаків між ними не потрібно.

**Результати чисельного моделювання імуносенсора на прямокутній решітці у вигляді фазових площин.** З метою отримання результатів чисельного моделювання імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням вводяться значення параметрів моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням. У комп'ютерній програмі «Дослідження фазових площин моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням» визначальними є назви параметрів моделі, їх числові значення, а також представлення параметрів та їх числових значень в пакеті *R* згідно з таблицею 1.

Таблиця 1 – **Значення параметрів моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням**

| № | Назва параметра моделі | Числові значення параметрів | Представлення параметрів та їх числових значень у пакеті *R* |
|---|---|---|---|
| 1. | Ціле натуральне число, яке характеризує кількість імунопікселів у прямокутній решітці | $N = 4$ | *N* < -16#4#16 |
| 2. | Константа народжуваності для популяції антигенів | $\beta = 2\,\text{min}^{-1}$ | beta <- 2 |
| 3. | Ймовірнісна швидкість нейтралізації антигенів антитілами; | $\gamma = 2\frac{mL}{\text{min}\cdot\mu g}$ | gamma <- 2 |
| 4. | Стала смертності антитіл | $\mu_f = 1\text{min}^{-1}$ | mu_*f* <- 1 |
| 5. | Щільність антигенів | $\eta = 0.8/\gamma$ | etha <- 0.8/gamma #0.01184/gamma |
| 6. | Швидкість, з якою популяція антигенів прагне до деякої межі насичення | $\delta_v = 0.5\frac{mL}{\text{min}\cdot\mu g}$ | delta_*v* <- 0.5 #0.035 #0.7 |
| 7. | Швидкість, з якою популяція антитіл прагне до деякої межі насичення | $\delta_f = 0.5\frac{mL}{\text{min}\cdot\mu g}$ | delta_*f* <- 0.5 #0.0175 #0.2 |
| 8. | Постійна запізнення в часі, з якою настає імунна відповідь | $\tau = 0.05$, $\tau = 0.22$, $\tau = 0.23$, $\tau = 0.2865$ | tau <- 0.05#0.22#0.23#0.2865 |
| 9. | Коефіцієнт дифузії | $D = 0.2\frac{nm^2}{\text{min}}$ | *D* <- 0.2 |
| 10. | Відстань між пікселями | $\Delta = 0.3nm$ | Delta <- 0.3 |
| 11. | Стала дисбалансу | $n > 0$ | *n* <- 0.9 #1 |

Після введення відповідних значень параметрів моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням згідно з таблицею 1 представлення в пакеті *R* x64 3.5.2 отримаємо у вигляді рисунка 3.

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

RGui (64-bit) - [D:\Наука\СТАТТІ_2019\Авторське Свідоцтво\AC_1_фазові_площини_прям_р_ДР\R_ImmunosensorModel6.R - R Editor]

File Edit Packages Windows Help

```
library(deSolve)
library(rootSolve)
#libraries for visualization
library(ggplot2)
library(reshape)
#------------------------------
# setting parameters
#------------------------------
N <- 16#4#16
beta <- 2.
gamma <- 2.        #2
mu_f <- 1.
etha <- 0.8/gamma     #0.01184/gamma
delta_v <-  0.5  #0.035 #0.7
delta_f <-  0.5  #0.0175 #0.2

tau <- 0.23#0.28725#0.287#0.2825#0.2865

D <- 0.2
Delta <- 0.3
n <- 0.9 #1.


#------------------------------
#  endemic "identical" steady state
#------------------------------
V_ij_star <- (-beta*delta_f - gamma * mu_f)/(delta_v * delta_f - etha * gamma *gamma)
F_ij_star <- (delta_v * mu_f - etha * gamma * beta)/(delta_v*delta_f - etha*gamma*gamma)

print(V_ij_star)
print(F_ij_star)

#------------------------------
#  finding endemic steady state
#  as a result of solution of
#  system of N nonlinear algebraic
#  equations
```

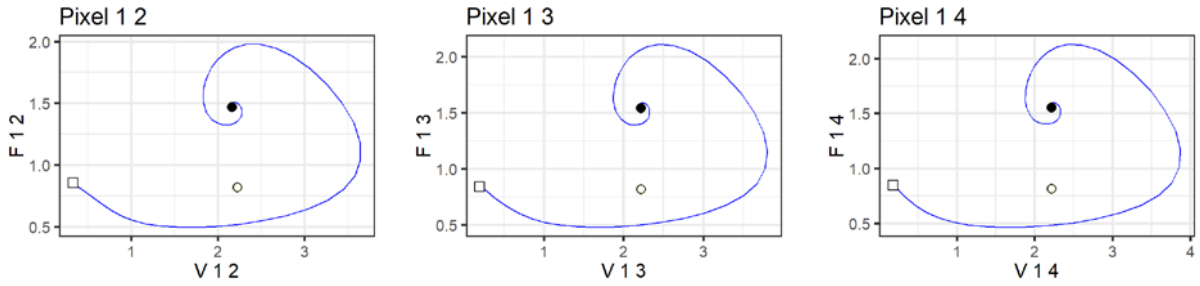
**Рисунок 3 – Представлення в пакеті *R* x64 3.5.2 математичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням та відповідних параметрів згідно з таблицею 1**

На рисунку 3 також наведено результат введення математичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь, яка має вигляд

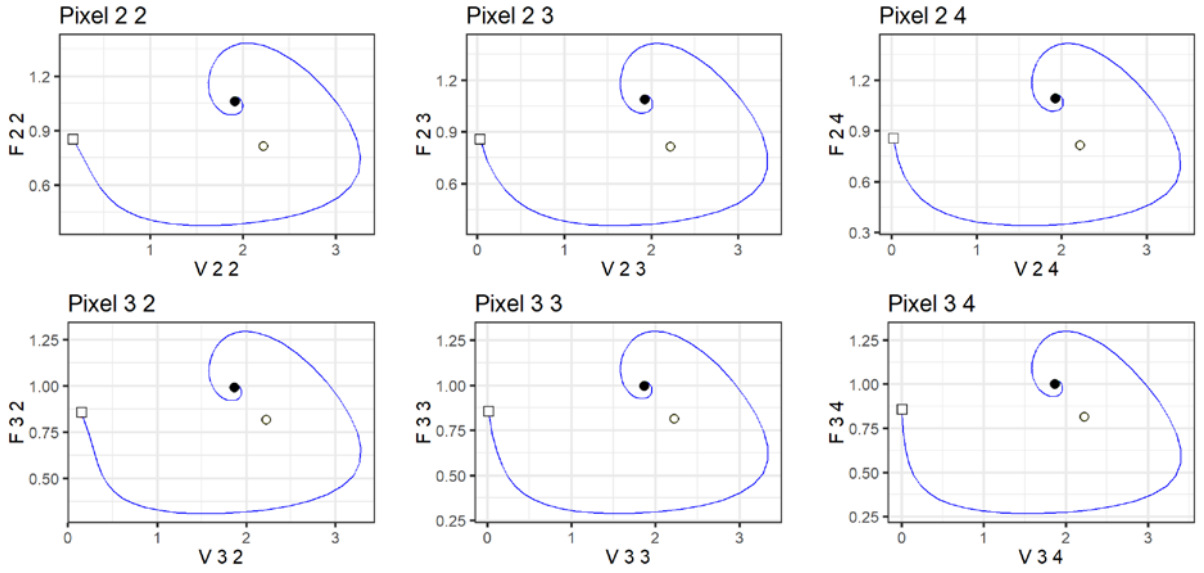
$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t-\tau) - \delta_{\upsilon} V_{i,j}(t-\tau))V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\}, \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(t-\tau) - \delta_f F_{i,j}(t))F_{i,j}(t) \end{aligned} \quad (1)$$

Наступне числове моделювання було виконано при різних значеннях при $n \in (0,1]$.

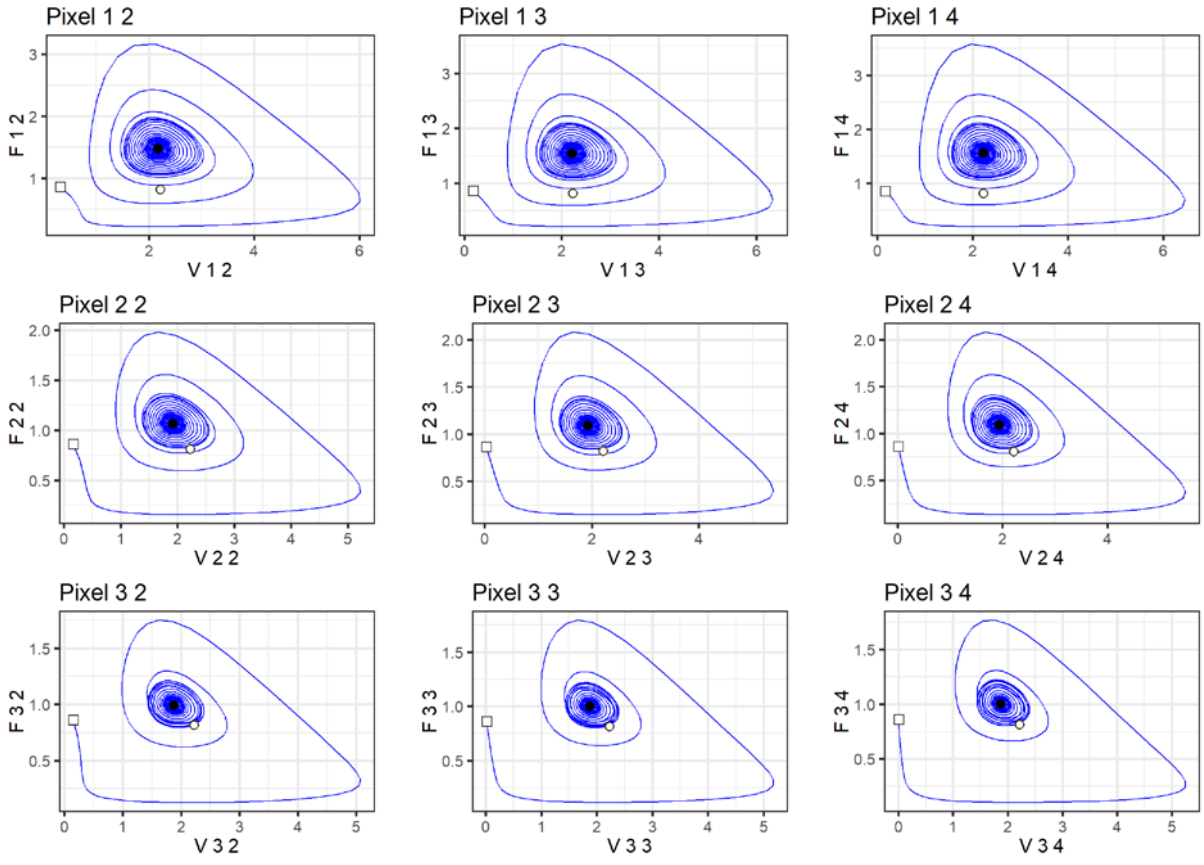
Наприклад, коли $n = 0.9$, відповідні результати моделювання для $\tau > 0$ наведені на рисунку 4 (*а-г*).



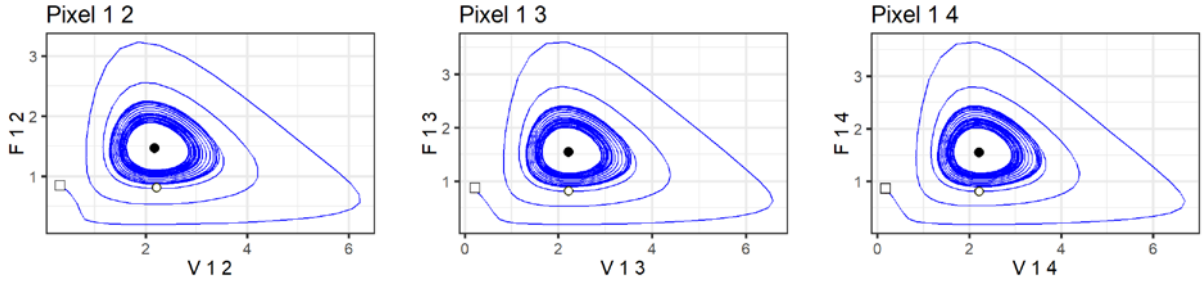

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004



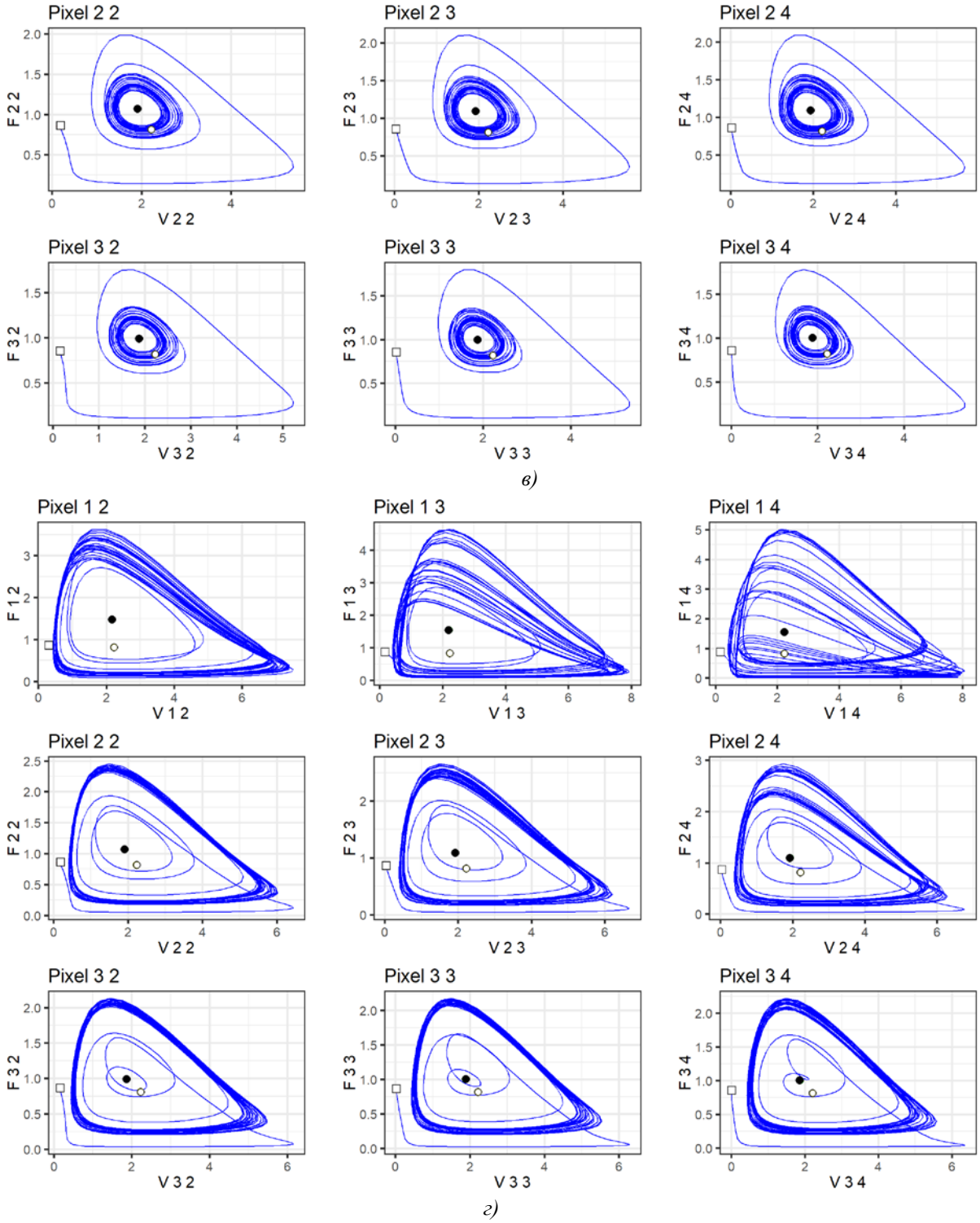

*а)*




*б)*




© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004




*в)*

*г)*

**Рисунок 4 – Фазові площини системи (1) для популяцій антитіл $F_{i,j}$ відносно популяцій антигенів $V_{i,j}$, $i=\overline{1,3}$, $j=\overline{2,4}$ як результат чисельного моделювання при $\tau=0.05$; (*а*), $\tau=0.22$ (*б*), $\tau=23$ (*в*), $\tau=0.2865$ (*г*): □ – початковий стан; ○ – ідентичний та ● – неідентичний сталі стани**

Згідно з рисунком 4 (*а-г*) спостерігаємо, що при зміні значення $\tau$ змінюється якісна поведінка пікселів та всього імуносенсора. Наприклад, при $\tau\in[0,\,0.22]$ бачимо траєкторію, що відповідає стійкому вузлу для всіх пікселів (рисунок 4 (*а*, *б*)).

При значеннях $\tau$, близьких до $0.23$ *хв.*, виникає біфуркація Хопфа і подальші траєк-

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

торії відповідають стійким граничним циклам еліпсоподібної форми для усіх пікселів (рисунок 4 (*в*) для $\tau = 0.23$). Для значень $\tau > 0.27$ спостерігаємо хаотичну поведінку (рисунок 4 (*г*)).

Детальний опис математичної моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням представлено в роботах [16-19].

**Фрагмент лістингу комп'ютерної програми «Дослідження фазових площин моделі імуносенсора на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь із запізненням»**

```
#----------------------------
# plotting nonidentical steady states
# dataframe for
biosensor_matrix_steady_state
#----------------------------
V_steady<-c(rep(0.0,N*N))
F_steady<-c(rep(0.0,N*N))
 index_i<-c(rep(0,N*N))
 index_j<-c(rep(0,N*N))
 counter = 1
 for(i in 1:N) {
  for(j in 1:N) {
   V_steady[counter] <-
nonident_endemic_state$root[counter]
   F_steady[counter] <-
nonident_endemic_state$root[N+counter]
   index_i[counter] <- i
   index_j[counter] <- j
   counter <- counter + 1
  }
 }
 biosensor_matrix_steady_state.data <-
data.frame(V_steady,index_i,index_j)
 biosensor_matrix_steady_state <-
ggplot(biosensor_matrix_steady_state.data,
aes(x=index_i,y=index_j))
 png(paste(paste("Tau",tau,"_Matrix_V_Ste
ady",sep=""),"png",sep="."), width = 800, height
= 600)
 biosensor_matrix_steady_state_V <-
biosensor_matrix_steady_state +
geom_tile(aes(fill=V_steady))
 biosensor_matrix_steady_state_V <-
biosensor_matrix_steady_state_V +
scale_fill_gradientn(colours = terrain.colors(10))
 print(biosensor_matrix_steady_state_V)
 dev.off()
 png(paste(paste("Tau",tau,"_Matrix_F_ste
ady",sep=""),"png",sep="."), width = 800, height
= 600)
 biosensor_matrix_steady_state_F <-
biosensor_matrix_steady_state +
geom_tile(aes(fill=F_steady))
 biosensor_matrix_steady_state_F <-
biosensor_matrix_steady_state_F +
scale_fill_gradientn(colours = terrain.colors(10))
 print(biosensor_matrix_steady_state_F)
 dev.off()
}# end of program
```

**Висновок.** У роботі проведено дослідження фазових площин моделі імуносенсорної системи на прямокутній решітці з використанням диференціальних рівнянь за допомогою пакета *R*. Отримані результати мають визначальне значення при дослідженні стійкості моделі імуносенсора. При цьому враховується наявність колоній антигенів та антитіл, що локалізовані у пікселях, а також дифузія колоній антигенів між пікселями. Математичний опис імуносенсора містить дискретну популяційну динаміку, яку поєднано з динамічною логікою, що використовується для дискретних подій.

## Список літератури


[1] L. Mosinska, K. Fabisiak, K. Paprocki, M. Kowalska, P. Popielarski, M. Szybowicz, A. Stasiak et al., "Diamond as a transducer material for the production of biosensors", *Przemysl Chemiczny*, vol. 92, no. 6, pp. 919-923, 2013.

[2] P. Mehrotra, "Biosensors and their applications – a review", *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, vol. 6, no. 2, pp. 153-159, May 2016. DOI: 10.1016/j.jobcr.2015. 12.002. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002.

[3] V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, and A. S. Sverstiuk, "Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks", *Medical informatics and engineering*, no. 1 (41), pp. 13-19, 2018. DOI: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887.

[4] A. Kłos-Witkowska, "The phenomenon of fluorescence in immunosensors", *Acta Biochimica Polonica*, vol. 63, no. 2, pp. 215-221, 2016. DOI: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.

[5] Ch. Karunakaran, M. Pandiaraj, and P. Santharaman, *Chapter 4. Immunosensors,*


© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

*Biosensors and Bioelectronics*. New York: Elsevier Inc.

[6] H. Kaspar Binz, P. Amstutz, and A. Plückthun, "Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains", *Natural Biotechnology,* vol. 23, iss. 10, pp. 1257-1268, 2005.

[7] B. Renberg, J. Nordin, A. Merca, M. Uhlén, and J. Feldwisch, "Affibody molecules in protein capture microarrays: evaluation of multidomain ligands and different detection formats", *Journal of Proteome Resourses,* vol. 6, pp.171-179, 2007.

[8] Z. Miao, J. Levi, and Z. Cheng, "Protein scaffold-based molecular probes for cancer molecular imaging, *Amino Acids,* vol. 1, p. 9, 2010.

[9] H. K. Binz, "Engineered proteins as specific binding reagents", *Current Opinion in Biotechnology,* vol. 16, pp. 459-469, 2005.

[10] P. P. Dillon, S. J. Daly, B. M. Manning, and R. O'Kennedy, "Immunoassay for the determination of morphine–3–glucuronide using a surface plasmon resonance-based biosensor", *Biosensors and Bioelectronics,* vol. 18, pp. 217-227, 2003.

[11] J. Tang, Y. Huang, C. Zhang, H. Liu, and D. Tang, "Amplified impedimetric immunosensor based on instant catalyst for sensitive determination of ochratoxin A", *Biosensors and Bioelectronics,* vol. 86, pp. 386-392, 2016.

[12] Y. Liu, Y. Liu, R. L. Raymond, and X. Zenga, "Single chain fragment variable recombinant antibody functionalized gold nanoparticles for a highly sensitive colorimetric immunoassay", *Biosensors and Bioelectronics,* vol. 24, iss. 9, pp. 2853-2857, 2009.

[13] Jon Sáenz, Santos J. González-Rojí, Sheila Carreno-Madinabeitia, and Gabriel Ibarra-Berastegi, "Analysis of atmospheric thermodynamics using the R package aiRthermo", *Computers & Geosciences,* vol. 122, pp. 113-119, 2019, ISSN 0098-3004. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.cageo.2018.10.007.

[14] Carla A. R. S. Fontoura, Gastone Castellani, and José C. M. Mombach, "The R implementation of the CRAN package PATHChange, a tool to study genetic pathway alterations in transcriptomic data", *Computers in Biology and Medicine,* vol. 78, pp. 76-80, 2016, ISSN 0010-4825, [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2016.09.010.

[15] Daniel Adler, Duncan Murdoch et al., rgl: 3D Visualization Using OpenGL. R package version 0.96.0, 2016. [Online]. Available: https://CRAN.R-project.org/package=rgl.

[16] V. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, and A. Sverstiuk, "Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay", *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations,* no. 27, pp. 1-31, 2018. ISSN: 1417-3875. Scopus, Web of Science. Impact Factor: 0.881. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.

[17] В. П. Марценюк, И. Е. Андрущак, П. Н. Зинько, и А. С. Сверстюк, "Об использовании решетчастых дифференциальных уравнений с запаздыванием для моделирования иммуносенсора", *Проблемы управления и информатики:* междунар. науч.-техн. журн., № 3, с. 37-45, 2018.

[18] В. П. Марценюк, та А. С. Сверстюк, "Модель імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням", *Штучний інтелект,* № 1, с. 42-47, 2018.

[19] В. П. Марценюк А. С. Сверстюк, и И. Е. Андрущак, "Подход к исследованию глобальной асимптотической устойчивости решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием для моделирования иммуносенсоров", *Проблемы управления и информатики:* междунар. науч.-техн. журн., № 1, с. 62-74, 2019.

## References

[1] L. Mosinska, K. Fabisiak, K. Paprocki, M. Kowalska, P. Popielarski, M. Szybowicz, A. Stasiak et al., "Diamond as a transducer material for the production of biosensors", *Przemysl Chemiczny,* vol. 92, no. 6, pp. 919-923, 2013.

[2] P. Mehrotra, "Biosensors and their applications – a review", *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research,* vol. 6, no. 2, pp. 153-159, May 2016. DOI: 10.1016/j.jobcr.2015. 12.002. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002.

[3] V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, and A. S. Sverstiuk, "Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

tasks", *Medical informatics and engineering*, no. 1 (41), pp. 13-19, 2018. DOI: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887.

[4] A. Kłos-Witkowska, "The phenomenon of fluorescence in immunosensors", *Acta Biochimica Polonica,* vol. 63, no. 2, pp. 215-221, 2016. DOI: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.

[5] Ch. Karunakaran, M. Pandiaraj, and P. Santharaman, *Chapter 4. Immunosensors, Biosensors and Bioelectronics*. New York: Elsevier Inc.

[6] H. Kaspar Binz, P. Amstutz, and A. Plückthun, "Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains", *Natural Biotechnology,* vol. 23, iss. 10, pp. 1257-1268, 2005.

[7] B. Renberg, J. Nordin, A. Merca, M. Uhlén, and J. Feldwisch, "Affibody molecules in protein capture microarrays: evaluation of multidomain ligands and different detection formats", *Journal of Proteome Resourses,* vol. 6, pp.171-179, 2007.

[8] Z. Miao, J. Levi, and Z. Cheng, "Protein scaffold-based molecular probes for cancer molecular imaging", *Amino Acids,* vol. 1, p. 9, 2010.

[9] H. K. Binz, "Engineered proteins as specific binding reagents", *Current Opinion in Biotechnology*, vol. 16, pp. 459-469, 2005.

[10] P. P. Dillon, S. J. Daly, B. M. Manning, and R. O'Kennedy, "Immunoassay for the determination of morphine–3–glucuronide using a surface plasmon resonance-based biosensor", *Biosensors and Bioelectronics,* vol. 18, pp. 217-227, 2003.

[11] J. Tang, Y. Huang, C. Zhang, H. Liu, and D. Tang, "Amplified impedimetric immunosensor based on instant catalyst for sensitive determination of ochratoxin A", *Biosensors and Bioelectronics,* vol. 86, pp. 386-392, 2016.

[12] Y. Liu, Y. Liu, R. L. Raymond, and X. Zenga, "Single chain fragment variable recombinant antibody functionalized gold nanoparticles for a highly sensitive colorimetric immunoassay", *Biosensors and Bioelectronics,* vol. 24, iss. 9, pp. 2853-2857, 2009.

[13] Jon Sáenz, Santos J. González-Rojí, Sheila Carreno-Madinabeitia, and Gabriel Ibarra-Berastegi, "Analysis of atmospheric thermodynamics using the R package aiRthermo", *Computers & Geosciences,* vol. 122, pp. 113-119, 2019, ISSN 0098-3004. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.cageo.2018.10.007.

[14] Carla A. R. S. Fontoura, Gastone Castellani, and José C. M. Mombach, "The R implementation of the CRAN package PATHChange, a tool to study genetic pathway alterations in transcriptomic data", *Computers in Biology and Medicine,* vol. 78, pp. 76-80, 2016, ISSN 0010-4825, [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2016.09.010.

[15] Daniel Adler, Duncan Murdoch et al., rgl: 3D Visualization Using OpenGL. R package version 0.96.0, 2016. [Online]. Available: https://CRAN.R-project.org/package=rgl.

[16] V. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, and A. Sverstiuk, "Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay", *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations,* no. 27, pp. 1-31, 2018. ISSN: 1417-3875. Scopus, Web of Science. Impact Factor: 0.881. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.

[17] V. P. Martsenyuk, I. E. Andrushchak, P. N. Zynko, and A. S. Sverstiuk, "On the use of lattice differential equations with a delay for modeling an immunosensor", *Problemy upravleniya i informatiki*, no. 3, pp. 37-45, 2018 [in Russian].

[18] V. P. Martsenyuk, and A. S. Sverstiuk, "Immunosensor model based on lattice differential equations with delay", *Shtuchnyy intelekt,* no. 1, pp. 42-47, 2018 [in Ukrainian].

[19] V. P. Martsenyuk, A. S. Sverstiuk, and I. E. Andrushchak, "Approach to the study of the global asymptotic stability of lattice differential equations with delay for modeling immunosensors", *Problemy upravleniya i informatiki*, no. 1, pp. 62-74, 2019 [in Russian].

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004

**V. P. Marsenyuk,** *D. Sc., professor,*
University in Belsko Biala
Willowa str., 2, Bielsko-Biala, 43-309, Poland
**A. S. Sverstiuk,** *Ph. D., associate professor,*
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
Maydan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine
**N. V. Kozodii,** *master degree,*
Ivan Pul'uj Ternopil National Technical University
Ruska str., 56, Ternopil, 46001, Ukraine
**Ye. O. Davydenko,** *Ph. D.*
Petro Mohyla Black Sea National University
68 Desantnykiv str., 10, Mykolaiv, 54003 Ukraine

# RESEARCH OF PHASE PLANES OF IMMUNOSENSOR MODEL ON A RECTANGULAR LATTICE USING THE DIFFERENTIAL EQUATIONS WITH DELAY IN THE *R* PACKAGE

*The computer simulation of an immunosensor on a rectangular lattice using the differential equations with delay in the R package is carried out in the work. The phase planes of the immunosensor model on the rectangular lattice using the differential equations with delay are investigated, the parameters of the model, their numerical values, as well as the parameters in the R package are presented. The latest researches in the field of immunosensors, their types, and popularity of scientific directions of research during the last five years are analyzed. Despite the huge variety of modern physico-chemical methods for detecting the analytical signal in immunoassay, electrochemical methods with a number of undeniable advantages, such as: high sensitivity and accuracy, selectivity and expressiveness, not high cost and versatility, are in the lead. The R package is described as a programming environment for statistical analysis of data with given values of parameters of the immunosensor model on the rectangular lattice using differential equations with delay. The links to useful sites, referral lists and documentation on the installation and inception of the R package are presented. The results of numerical immunosensor simulation on a rectangular lattice in the form of phase planes make it possible to study the stability of the immunosensor model. In this work, the phase planes of the model of the immunosensor system on the rectangular lattice using differential equations with the help of R package are investigated. The results obtained are crucial in the study of the stability of the immunosensor model. This takes into account the presence of colonies of antigens and antibodies localized in pixels, as well as the diffusion of antigen colonies between pixels. The mathematical description of the immunosensor contains discrete population dynamics, which is combined with the dynamic logic used for discrete events.*

***Keywords:*** *biosensor, immunosensor, mathematical model, differential equations, R package.*

*Стаття надійшла 30.06.2019*
*Прийнято 24.07.2019*

© В. П. Марценюк, А. С. Сверстюк, Н. В. Козодій, Є. О. Давиденко, 2019
DOI: 10.24025/2306-4412.2.2019.172004