

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРАТЕГИЙ УПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМЫ¹

Ткачева О.С., Уткин А.В.

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,
Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная д. 65
Tkolga17@gmail.com, utkin-av@rambler.ru*

Виноградова М.С.

*Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана,
Россия, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1*

Аннотация: В работе рассматривается математическая модель лекарственной терапии глиомы без учета пространственной диффузии. Для модели глиомы сравниваются две стратегии управления: приведение к каноническому управляемому виду, в качестве управления - линеаризация обратной связью и применение блочного подхода с использованием разрывных управлений.

Ключевые слова: разрывные управления, канонический управляемый вид, линеаризующая обратная связь, математическая модель глиомы, положительное управление.

Введение

В работе для математической модели лекарственной терапии глиомы без учета пространственной диффузии проводится сравнительный анализ трех различных стратегий управления. Глиома – это опухоль, которая входит в гетерогенную группу и имеющая нейроэктодермальное происхождение. Глиома — одна из самых распространенная первичная опухоль головного мозга. Глиомы классифицируют по степени злокачественности, гистологическим признакам, возрастом манифестации, способности к инвазии и опухолевому прогрессу и др [1].

В литературе подробно описаны разные способы лечения: химиотерапия, убивающая, как и здоровые, так и больные клетки, антиангиогенная терапия, препятствующая росту новых сосудов, и лучевая терапия, представляющая собой электромагнитное излучение, убивающее клетки опухоли. Следует отметить, что каждый из описанных способов имеет свои осложнения и противопоказания. Выбор типа лечения связан с типом глиомы, местом ее расположения и риском ее возврата. Представляется важным и интересным исследовать поведение математической модели лекарственной терапии глиомы при разных управлениях. В данной работе рассматриваемая лекарственная терапия – это химиотерапия.

Математическая модель, рассматриваемая в статье, представляет собой систему из трех дифференциальных уравнений, описывающих динамику больных и здоровых клеток, концентрации лекарства в крови [2]. Под управлением в данной работе понимается очередная доза лекарства. Целью работы было выбор стратегии лечения, при которой количество больных клеток значительно сократится, а количество здоровых клеток останется на адекватном с точки зрения биологии уровне, то есть лечение не приведет к летальному исходу.

В работе рассматриваются две стратегии управления. В качестве первой стратегии выбрано приведение к каноническому управляемому виду и линеаризация обратной связью [3,4]. Подобная стратегия, например, использовалась для модели антиангиогенной терапии глиомы [4]. Для данной стратегии также необходимо разработать программную траекторию, то есть определить каким образом должно меняться количество больных и здоровых клеток [3,4]. В качестве второй стратегии был выбран блочный подход с использованием разрывных управлений [5]. В этом случае отдельной задачей представляется выбор параметров [5].

В работе рассматриваются две стратегии управления. В качестве первой стратегии выбрано приведение к каноническому управляемому виду и линеаризация обратной связью [3,4]. Подобная стратегия, например, использовалась для модели антиангиогенной терапии глиомы [4]. Для данной стратегии также необходимо разработать программную траекторию, то есть определить каким

¹ Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-07-00294, 19-07-00817)

образом должно меняться количество больных и здоровых клеток [3,4]. В качестве второй стратегии был выбран блочный подход с использованием разрывных управлений [5]. В этом случае отдельной задачей представляется выбор параметров [5].

1 Математическая модель лекарственной терапии глиомы

В работе рассматривается следующая упрощенная модель лекарственной терапии глиомы [2]:

$$\begin{aligned}\frac{dc(t)}{dt} &= \rho_1 c(1 - \beta_1 \ln(c)) - k_1 c \left(\frac{h}{1+h}\right), \\ \frac{dn(t)}{dt} &= \rho_2 n(1 - \beta_2 \ln(n)) - k_2 n \left(\frac{h}{1+h}\right), \\ \frac{dh(t)}{dt} &= -\gamma h + u.\end{aligned}\quad (1)$$

Здесь $c(t)$ – количество раковых клеток, $n(t)$ – количество здоровых клеток, $h(t)$ – концентрация количества лекарства в крови. Модель имеет следующие параметры:

- ρ_1 – параметр пролиферации для раковых клеток;
- ρ_2 – параметр пролиферации для здоровых клеток;
- β_1 – параметр насыщения для раковых клеток;
- β_2 – параметр насыщения для здоровых клеток;
- k_1 – параметр лекарственного воздействия на здоровые клетки;
- k_2 – параметр лекарственного воздействия на больные клетки.

Отметим, что под термином «пролиферация» подразумевается разрастание ткани организма путём размножения клеток делением.

Введем, не меняя общности, следующую замену переменных, упрощающую математические выкладки:

$$\begin{aligned}C &= \ln(c(t)) \\ N &= \ln(n(t))\end{aligned}\quad (2)$$

Таким образом, получаем следующую систему дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}\frac{dC(t)}{dt} &= \rho_1(1 - \beta_1 C(t)) - k_1 \frac{h(t)}{1+h(t)}, \\ \frac{dN(t)}{dt} &= \rho_2(1 - \beta_2 N(t)) - k_2 - k_2 \frac{h(t)}{1+h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} &= -\gamma h(t) + u(t).\end{aligned}\quad (3)$$

Данная замена переменных (2) с одной стороны упрощает все последующие преобразования модели, с другой сохраняет основные биологические свойства модели.

2 Преобразование к каноническому виду

В работе рассматривается задача стабилизации количества раковых клеток с использованием управления $u(t)$. Заметим, что система (3) приводима к стандартному каноническому виду:

$$\begin{aligned}\dot{z}_1 &= z_2 \\ \dot{z}_2 &= z_3 \\ &\vdots \\ \dot{z}_n &= f(z_1, z_2 \dots z_n).\end{aligned}\quad (4)$$

Согласно подходу, описанному в [3], получаем систему для получения замены переменных:

$$\begin{aligned}z_1 &= k_2 C - k_1 N; \\ z_2 &= k_2 \rho_1(1 - \beta_1 C) - k_1 \rho_2(1 - \beta_2 N); \\ z_3 &= -k_2 \rho_1^2 \beta_1(1 - \beta_1 C) + k_1 \rho_2^2 \beta_2(1 - \beta_2 N) + k_1 k_2 \frac{h}{1+h}(\rho_1 \beta_1 - \rho_2 \beta_2).\end{aligned}\quad (5)$$

Получим обратную замену переменных:

$$\begin{aligned}C &= -D_2(z_2 + \beta_2 \rho_2 z_1 + D_1) \\ N &= -D_2(z_2 + \beta_1 \rho_1 z_1 + D_1) \\ h &= -1 + \frac{\Gamma - D_3}{z_3 + S_2 z_2 + \Gamma + S_1 z_1},\end{aligned}$$

$$D_1 = k_1\rho_2 - k_2\rho_1; D_2 = \frac{1}{k_2(\beta_1\rho_1 - \beta_2\rho_2)};$$

$$D_3 = k_1\beta_1\rho_1\rho_2 - k_2\beta_2\rho_1\rho_2;$$

$$S_2 = \beta_1\rho_1 + \beta_2\rho_2; S_1 = \beta_1\beta_2\rho_1\rho_2;$$

$$\Gamma = -\beta_1\rho_1k_1k_2 + k_1k_2\beta_2\rho_2 + k_1\beta_1\rho_1\rho_2 - k_2\beta_2\rho_1\rho_2.$$

Найдем \dot{z}_3 через C, N, h :

$$\begin{aligned} \dot{z}_3 &= k_2\rho_1^2\beta_1^2\dot{C} + k_1\rho_2^2\beta_2^2\dot{N} - k_1k_2\frac{\dot{h}}{(1+h)^2}(\rho_1\beta_1 - \rho_2\beta_2) = \\ &= -k_2\rho_1^2\beta_1^2\left(\rho_1(1 - \beta_1C) - k_1\frac{h}{1+h}\right) + k_1\rho_2^2\beta_2^2\left(\rho_2(1 - \beta_2N) - k_2\frac{h}{1+h}\right) - \\ &- k_1k_2\frac{\gamma h + u}{(1+h)^2}(\rho_1\beta_1 - \rho_2\beta_2) = -k_2\rho_1^3\beta_1^2 + k_1\rho_2^3\beta_2^2 + k_2\rho_1^2\beta_1^3C - k_1\rho_2^2\beta_2^3N + \\ &+ k_1k_2\frac{h}{1+h}\left(\rho_1^2\beta_1^2 - \rho_2^2\beta_2^2 - \frac{\gamma}{1+h}(\rho_1\beta_1 - \rho_2\beta_2)\right) - \frac{k_1k_2}{(1+h)^2}\gamma(\rho_1\beta_1 - \rho_2\beta_2)u. \end{aligned}$$

Перепишем с учетом следующих обозначений:

$$\begin{aligned} \dot{z}_3 &= V_0 + V_1C + V_2N + \left(V_3 - \frac{V_4}{1+h}\right)\frac{k_1k_2h}{1+h} - \frac{V_u}{(1+h)^2}u; \\ V_0 &= -k_2\rho_1^3\beta_1^2 + k_1\rho_2^3\beta_2^2; \\ V_1 &= k_2\rho_1^2\beta_1^3; \\ V_2 &= -k_1\rho_2^2\beta_2^3; \\ V_3 &= \rho_1^2\beta_1^2 - \rho_2^2\beta_2^2; \\ V_4 &= \gamma(\rho_1\beta_1 - \rho_2\beta_2); \\ V_u &= k_1k_2\gamma(\rho_1\beta_1 - \rho_2\beta_2). \end{aligned}$$

Подставим z :

$$\begin{aligned} \dot{z}_3 &= F(z) + G(z)u; \\ F(z) &= V_0 - V_1D_2(z_2 + \beta_2\rho_2z_1 + D_1) - V_2D_2(z_2 + \beta_1\rho_1z_1 + D_1) + \\ &+ \left(V_3 - V_4\frac{z_3 + S_2z_2 + S_1z_1 + \Gamma}{k_1k_2(\beta_2\rho_2 - \beta_1\rho_1)}\right)\frac{-z_3 - S_2z_2 - S_1z_1 - D_3}{(\beta_2\rho_2 - \beta_1\rho_1)}; \\ G(z) &= \gamma\frac{(z_3 + S_2z_2 + S_1z_1 + \Gamma)^2}{k_1k_2(\beta_2\rho_2 - \beta_1\rho_1)}. \end{aligned}$$

Таким образом, через две замены мы привели систему (1) к каноническому виду. Зададим управление, как функцию линеаризующей обратной связи:

$$u = \frac{1}{G(z)}\left(-F(z) + R_1(z_1 - z_{1*}) + R_2(\dot{z}_1 - \dot{z}_{1*})\right).$$

Здесь R_1, R_2 – коэффициенты, подбираемые так, чтобы обеспечить системе устойчивость [3,4], z_{1*}, \dot{z}_{1*} – желаемая траектория динамики болезни и ее производная. Сначала траектория ищется среди n, h, c , потом выражается через z . В данной работе предлагается использовать полином пятой степени, зависящий от времени. Однако данный способ представляется достаточно трудоемким и с учетом ограниченности и униполярности, т.е. однозначности, управления, малоэффективным.

3 Синтез управления с использованием блочного подхода

Приведем модель (1) к следующему виду:

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} &= \rho_1(1 - \beta_1C(t)) - k_1v(t), \\ \frac{dN(t)}{dt} &= \rho_2(1 - \beta_2N(t)) - k_2 - k_2v(t) \\ \frac{dh(t)}{dt} &= -\gamma h(t) + u(t), \end{aligned} \quad (3)$$

где $v(t) = \frac{h(t)}{1+h(t)}$ будем рассматривать как фиктивное управление.

Цель управления состоит в следующем:

$$|C(t) - C_1| \leq \Delta, t > t_1,$$

где $C_1 = \text{const} > 0$, $\Delta = \text{const} > 0$ - заданные значения, которые выбираются из требований к лечению.

Ошибка стабилизации имеет вид:

$$e_1(t) = C(t) - C_1.$$

Выпишем дифференциальное уравнение для нее:

$$\dot{e}_1(t) = \rho_1(1 - \beta_1(e_1(t) + C_1)) - k_1 v(t).$$

Желаемое стабилизирующее фиктивное управление:

$$v^*(t) = m_1 \text{sat}(p_1 e_1(t)),$$

где $p_1 = \text{const} > 0$, $m_1 = \text{const} > 0$.

Невязка имеет вид:

$$e_2(t) = v(t) - v^*(t).$$

Дифференциальное уравнение на невязку:

$$\dot{e}_2(t) = \frac{\dot{h}}{1+h^2} - \frac{d}{dt}(v^*(t)) = \frac{1}{1+h^2}(-\gamma h + u) - \frac{d}{dt}(v^*(t)).$$

Учтем, что:

$$h(t) = \frac{v(t)}{1-v(t)}.$$

В качестве управления выберем функцию:

$$u(t) = m_2 \text{sat}^+(p_2 e_2(t)),$$

где $p_2 = \text{const} > 0$, $m_2 = \text{const} > 0$. Здесь управление задается положительной функцией следующего вида [5]:

$$\text{sat}^+(e_2) = \min(p_2, e_2)(1.01 + \text{sign}(e_2)). \quad (7)$$

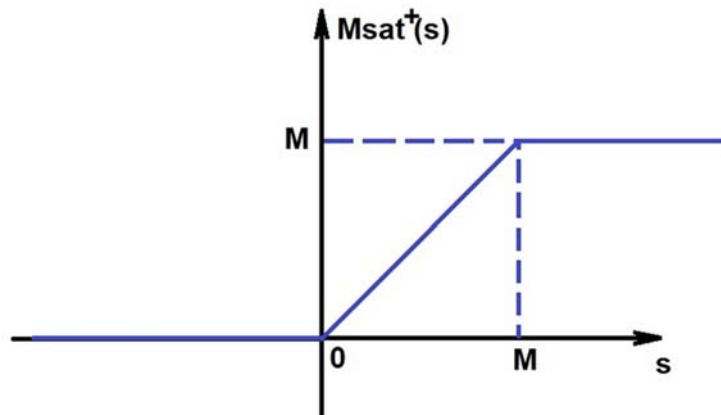


Рис. 1. Общий вид функции $\text{sat}^+(e_2)$

Как видно из рис. 1 управление u - переменная, соответствующая дозе лекарства, не принимает отрицательных значений. Таким образом, управление соответствует следующей схеме лечения: двойная доза лекарства и минимальная доза в зависимости от значения невязки e_2 . Таким образом создается биологический аналог скользящего режима.

Тогда дифференциальное уравнение, описывающее поведение здоровых клеток:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \rho_2(1 - \beta_2 N(t)) - k_2 - k_2 v(t).$$

рассматриваем как устойчивую нулевую динамику.

Рассмотрим проблему выбора параметров. Замкнутая система для динамики ошибки имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \dot{e}_1(t) &= \rho_1(1 - \beta_1(e_1(t) + C_1)) - k_1(e_2 + m_1 \text{sat}(p_1 e_1)) = \\ &= -k_1 e_2 + \rho_1(1 - C_1) - \rho_1 \beta_1 e_1(t) - k_1 m_1 \text{sat}(p_1 e_1), \\ \dot{e}_2(t) &= \frac{1}{1+h^2}(-\gamma h - m_2 \text{sat}^+(p_2 e_2)) - \frac{d}{dt}(v^*(t)). \end{aligned}$$

В ней реализуется последовательная сходимость переменных - сначала сходится e_2 , затем e_1 :

$$|e_2(t)| \leq \Delta_2, t > t_2, |e_1(t)| \leq \Delta_1, t > t_1,$$

где Δ_1, Δ_2 - заданы, t_2, t_1 - некоторые моменты времени.

Параметры p_i свяжем с точностью Δ_i :

$$p_i \geq 1/\Delta_i, i = 1, 2.$$

Тогда амплитуды m_i определяются из достаточных условий $e_i \dot{e}_i < 0$ вне заданных окрестностей $|e_i(t)| \leq \Delta_i$ (второй метод Ляпунова).

Имеет место оценка:

$$e_1 \dot{e}_1 \leq |e_1|(k_1|e_2| + \rho_1(1 + C_1) - k_1 m_1).$$

С учетом данной оценки и $|e_2| \leq \Delta_2, t > t_2$, выбор

$$m_1 > \frac{k_1 \Delta_2 + \rho_1(1 + C_1)}{k_1}$$

приводит к $e_1 \dot{e}_1 < 0$ вне заданной окрестности $|e_1(t)| \leq \Delta_1$ и попаданию в нее за некоторое время t_1 . Аналогичное достаточное условие на выбор m_2 :

$$m_2 > \gamma|h| + (1 + |h|^2)m_1 p_1 |\dot{e}_1|.$$

Здесь возникает проблема оценивания $|h|$ и $|\dot{e}_1|$.

Оценка $|\dot{e}_1|$ получается на основании следующего неравенства:

$$|\dot{e}_1(t)| \leq k_1|e_2| + 2k_1 m_1.$$

Поскольку по переменной e_2 происходит аperiodический переходный процесс, то имеет место быть следующее неравенство:

$$|e_2| \leq |e_2(0)|.$$

Если $v(0) + m_1 \text{sat}(p_1 e_1(0)) \leq m_1$, следовательно $m_1 \geq \frac{v(0)}{1 - \text{sat}(p_1 e_1(0))}$, то $|e_2| \leq m_1$, и в итоге получаем $|\dot{e}_1(t)| \leq 3k_1 m_1$.

Для оценки $|h|$ сделаем предположение, что на лекарство наложено ограничение:

$$|h| \leq \bar{h},$$

где \bar{h} известно.

В итоге имеем следующие условия на выбор параметров:

$$\begin{aligned} p_i &\geq 1/\Delta_i, i = 1, 2. \\ m_1 &> \max \left\{ \frac{k_1 \Delta_2 + \rho_1(1 + C_1)}{k_1}, \frac{v(0)}{1 - \text{sat}(p_1 e_1(0))} \right\}, \\ m_2 &> \gamma \bar{h} + 3(1 + \bar{h}^2) m_1^2 p_1 k_1. \end{aligned}$$

Заключение

В работе рассматриваются два различных подхода к построению управления для модели лекарственной терапии глиомы. Несмотря на сложность настройки параметров, стратегия управления с помощью блочного подхода представляется более эффективной, чем приведение к каноническому виду. Неэффективность канонического управляемого вида в данном случае осложняется не только громоздкостью выкладок, но и тем, что фактически возможно влиять не на количество раковых клеток, а на новую переменную, представляющую собой линейную комбинацию раковых и больных клеток, что значительно уменьшает эффективность лечения и затрудняет подбор программной траектории.

Литература

1. Смолин А. В., Кобяков Г.Л. и др. Возможности антиангиогенной терапии при рецидивах глиом высокой степени злокачественности. – Фарматека, 2009. – №. 18. – С. 41–48.
2. Братусь А.С., Коваленко С. Ю. Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы //Компьютерные исследования и моделирование Т. 5 № 4. - 2013. - С. 749–765.
3. Краснощёченко В.И., Крищенко А.П. Нелинейные системы: геометрические методы анализа и синтеза. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. - 520 с.
4. Виноградова М.С., Ткачев С.Б. М Использование наблюдателя состояния при моделировании процесса антиангиогенной терапии. // Машиностроение и компьютерные технологии. 2016–№12. – С. 264–278.
5. Gulyukina S. I, Utkin V. A. Акинфиев В.К., The Problem of Controlling a Steam Generator under Conditions of Uncertainty and Restrictions on Phase Variables and Controls//13th International Conference MLSD, 2020, P. 1-5.