

РАСКОЛОВА М.О.,

к.т.н., МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия,
e-mail: mraskolova@mail.ru

АФАНАСЬЕВ В.Н.,

д.т.н., профессор, НИУ ВШЭ, Москва, Россия,
e-mail: afanval@mail.ru

НЕУСЫПИН К.А.,

д.т.н., профессор, МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия, e-mail: neysipin@mail.ru

СЕЛЕЗНЕВА М.С.,

к.т.н., МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия, e-mail: m.s.selezneva@mail.ru

ПОДАВЛЕНИЕ РОСТА ОПУХОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЛИНЕЙНОГО УПРАВЛЕНИЯ И АЛГОРИТМА САМООРГАНИЗАЦИИ

DOI: 10.25881/18110193_2022_3_4

Аннотация.

Рассмотрена проблема построения управляющего воздействия в задаче медикаментозного подавления роста опухоли. Синтез управления осуществлен с помощью метода линеаризации нелинейной системы обратной связью по состоянию. В результате исследования получен закон управления, обеспечивающий системе локальную устойчивость, что в физическом смысле означает прекращение роста опухоли. Адекватность модели роста опухоли достигается с помощью ее построения алгоритмом самоорганизации с резервированием трендов. Линеаризованные тренды применяются в законе управления, а нелинейные самоорганизующиеся модели использованы для проверки результата лечения. Результаты математического моделирования подтвердили эффективность полученных решений.

Ключевые слова: лечение рака, модель роста опухоли, линеаризация обратной связью по состоянию; управление; нелинейные модели, линейные тренды, алгоритм самоорганизации.

Для цитирования: Расколова М.О., Афанасьев В.Н., Неусыпин К.А., Селезнева М.С. Подавление роста опухоли с использованием нелинейного управления и алгоритма самоорганизации. Врач и информационные технологии. 2022; 3: 4-13. doi: 10.25881/18110193_2022_3_4.

RASKOLOVA M.O.,

PhD, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,
e-mail: mraskolova@mail.ru

AFANASIEV V.N.,

DSc, Professor, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia,
e-mail: afanval@mail.ru

NEUSYPIN K.A.,

DSc, Professor, BMSTU, Moscow, Russia, e-mail: neysipin@mail.ru

SELEZNEVA M.S.,

PhD, BMSTU, Moscow, Russia, e-mail: m.s.selezneva@mail.ru

SUPPRESSION OF TUMOR GROWTH USING NONLINEAR CONTROL AND SELF-ORGANIZATION ALGORITHM

DOI: 10.25881/18110193_2022_3_4

Abstract.

Here we describe building a control impact intended to medically suppress tumor growth. The synthesis of control has been carried out using the method of linearization of a nonlinear system with state feedback. As a result of the study, a control law was obtained that provides the system with local stability, which translates into cessation of tumor growth in physical sense. The adequacy of the tumor growth model is achieved by constructing it using a self-organization algorithm with trend reservation. Linear trends are applied in the control law, while non-linear self-organizing models are used to test the treatment outcome. The results of mathematical modeling confirmed the effectiveness of the solutions obtained.

Keywords: cancer treatment, tumor growth model, state feedback linearization; control; nonlinear models, linear trends, self-organization algorithm.

For citation: Raskolova M.O., Afanasiev V.N., Neusypin K.A., Selezneva M.S. Suppression of tumor growth using nonlinear control and self-organization algorithm. Medical doctor and information technology. 2022; 3: 4-13. doi: 10.25881/18110193_2022_3_4.

В настоящее время по данным ВОЗ рак является второй из основных причин смерти в мире [1]. Разработка эффективного метода лечения рака — одна из наиболее актуальных задач для медицинского сообщества. Одной из развивающихся методик, представляющих большой интерес, является молекулярно-таргетная терапия, которая позволяет блокировать рост раковых клеток при помощи воздействия на таргетные (целевые) молекулы и в отличие от других методов лечения (химиотерапии, радиотерапии и т.д.) вызывает меньшее побочное влияние на нормальные клетки.

По результатам изучения литературных источников была выбрана математическая модель [2; 3], описывающая воздействие ангиогенных ингибиторов на динамику роста опухоли (карцинома легких Льюис),

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\lambda x_1 \ln\left(\frac{x_2}{x_1}\right) \\ \dot{x}_2 &= bx_1 - dx_1^2 x_2 - ex_2 u \\ y &= x_1 \end{aligned} \quad (1)$$

где: x_1 — объём опухоли, мм³; x_2 — объём сосудистого русла, мм³; u — концентрация ингибитора,

$\frac{\text{мм}}{\text{кг}}$; $\lambda = 0,192$ день⁻¹, $b = 0,585$ день⁻¹,

$d = 0,00873$ день⁻¹ * мм⁻² — коэффициенты для карциномы легких Льюис; параметр для эндогенного ингибитора (эндостатина) $e = 0,66$ день⁻¹ * (мм/кг)⁻¹.

Выбранная система является нелинейной, а значит получение аналитического решения напрямую не представляется возможным. Чтобы получить закон управления для рассматриваемого объекта, необходимо линеаризовать нелинейную систему, выбрать функционал качества, провести синтез нелинейного управления с использованием линеаризованной модели и далее перейти от линеаризованной системы к нелинейной.

При использовании нелинейных моделей возникает проблема адекватности модели и исследуемого процесса. Для решения этой проблемы используются различные методы построения моделей на основе проведенных измерений реального процесса. Известные методы

позволяют строить модели различного уровня подробности и точности. Выбор конкретного метода построения модели исследуемого процесса представляет собой сложную задачу, так как необходимо учитывать требуемую точность модели, ее форму, определяющую возможность дальнейшего использования.

МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ МОДЕЛЕЙ

Линейные тренды. Линии тренда достаточно часто используются в задачах прогнозирования. С помощью регрессионного анализа можно продолжить линию тренда вперед или назад, экстраполировать ее за пределы, в которых данные уже известны, и показать тенденцию их изменения. Можно также построить линию скользящего среднего, которая сглаживает случайные флуктуации, яснее демонстрирует модель и прослеживает тенденцию изменения данных.

Линейные тренды отличаются простотой реализации и позволяют определить тенденцию изменения исследуемого процесса за минимальный интервал времени. Такие тренды можно использовать для прогноза с использованием коротких измерительных выборок. Классические тренды имеют невысокую точность.

Подход самоорганизации. Подход самоорганизации [4] может быть использован в условиях минимального объема априорной информации, а также без учета некоторых существенных факторов. Использование подхода самоорганизации возможно в условиях превышения в несколько раз помех по сравнению с полезным сигналом.

Возможность прогнозирования без учета некоторых определяющих факторов объясняется тем, что в сложных системах факторы коррелированы между собой, следовательно измерение одного фактора содержит информацию о других факторах, связанных с измеряемым.

Методологической основой использования подхода самоорганизации для прогнозирования, а именно для построения моделей, является допущение о том, что исчерпывающая информация, характеризующая динамику исследуемого объекта, содержится в измерениях (таблице наблюдений, выборке данных) и в ансамбле критериев селекции моделей.

Итак, подход самоорганизации позволяет построить математическую модель без

априорного указания закономерностей исследуемого объекта.

Разработчик математической модели должен задать ансамбль критериев селекции (критериев самоорганизации, выбора модели), а математическая модель оптимальной сложности выбирается уже автоматически.

Адекватность выбранной математической модели определяется по минимуму критериев селекции. Удачно выбранные критерии селекции позволяют исключить лишние, случайные и неинформативные переменные состояния, определить их связи оптимальным образом. «Если, согласно Лейбницу, половина искусства изобретателя состоит в постепенном повышении сложности комбинаций (или в построении генератора предложений), то можно утверждать, что вторая половина состоит в выборе критериев самоорганизации» [4].

При синтезе алгоритмов экстраполяции наиболее известны следующие критерии селекции моделей: критерий регулярности, критерий минимума смещения модели, критерий баланса, а также менее популярные критерии простоты модели, разнообразия аргументов, информационный и так далее. Каждый из перечисленных критериев имеет существенные недостатки. Так, критерий минимума смещения, который требует совпадение моделей, полученных на различных выборках, может выявить одинаковые неоптимальные модели. Критерий баланса заключается в выборе той модели, у которой ярче прослеживаются закономерности, выявленные в процессе наблюдения. Как правило, на определенном интервале времени множество моделей соответствуют заранее определенной закономерности. Этот критерий, так же как и уже упомянутый критерий минимума смещения, приводит к многозначности выбора модели.

Ансамбль критериев селекции делает выбор модели однозначным.

Таким образом, алгоритмы самоорганизации позволяют построить высокоточные нелинейные модели исследуемых процессов. Эти модели целесообразно использовать для прогнозирования процесса изменения состояния опухоли, а также для контроля текущего состояния при обработке измерений с помощью нелинейного фильтра Калмана с самоорганизующейся моделью оцениваемого процесса [5]. Для управления

процессом лечения использовать такие сложные нелинейные модели не всегда возможно, так как сложно обеспечить устойчивость системы. Особенно большие сложности возникают при использовании в законе управления модели, которая представляет собой комбинацию базисных функций. Поэтому для синтеза закона управления необходимо использовать специальные приемы, обеспечивающие устойчивость системы [6].

Синтез управления. Модели, рассматриваемые в теории автоматического управления, по структуре могут быть линейными, когда модель объекта представляет собой систему линейных уравнений, и нелинейными. В первом случае решение найти достаточно просто с использованием известных прямых и итерационных методов решения. На практике ситуация обстоит сложнее, так как модели реальных систем являются системами нелинейных уравнений. Они имеют ряд отличий от линейных систем, которые существенно влияют на процесс поиска решений и усложняют его. Некоторые математические модели нелинейных систем могут быть представлены в виде линейных систем с нелинейной обратной связью, то есть может быть произведено соответствующее координатное преобразование исходной динамической модели. Для линейных систем существует удобный и достаточно простой математический аппарат, позволяющий проводить синтез управлений, а для некоторых нелинейных систем он применим ограниченно либо неприменим вовсе. Известный метод преобразования нелинейной модели системы в нелинейную модель с линейной структурой основан на SDC-представлении модели [6]. Этот подход имеет достаточно много практических приложений, однако его особенностью является наличие серьезного ограничения. Применять его можно только для ограниченного класса систем, представимых с помощью SDC-метода.

Существует несколько методов синтеза управляющих воздействий для нелинейных систем. А.М. Ляпунов первым разработал алгоритм исследования нелинейных систем по их линейному приближению. Метод линеаризации состоит в том, что проводится разложение нелинейной функции в окрестности некоторой точки, определяющей заданный режим, в ряд Тейлора, и отбрасываются нелинейные члены. При этом

устойчивость нелинейной системы определяется по расположению корней характеристического уравнения линеаризованной системы. При применении такого алгоритма поиска решений получается замена исходной нелинейной модели на приближенную линейную модель, что влечет за собой некоторые недостатки:

1. Качество системы и её устойчивость гарантируются лишь в малой окрестности точки разложения, размеры самой окрестности неизвестны. При больших отклонениях система может быть неустойчивой.
2. В случае если заданный режим зависит от времени, то линеаризованная модель становится нестационарной, таким образом: получается несущественное упрощение вычислений.
3. При применении такого типа линеаризации можно получать только линейные законы управления, которые не всегда способны обеспечить системе требуемое качество.

При решении ряда «критических» задач, когда согласно одной из теорем Ляпунова об устойчивости по первому приближению в зависимости от выбора членов высших порядков можно получить как устойчивость, так и неустойчивость, рассмотрения первого приближения недостаточно [6].

Ввиду некоторых особенностей указанного метода в настоящее время всё больше развивается другой метод представления нелинейных систем, а именно, линеаризации обратной связью. Стоит отметить, что в отличие от метода линеаризации с помощью разложения в ряд Тейлора, линеаризация обратной связью является не приближенным, а эквивалентным преобразованием. Значит, получаемая линеаризованная система эквивалентна исходной нелинейной системе. При этом происходит замена управления исходной системы на новое, а функция преобразования включает в себя как новое управление, так и вектор состояния, следовательно, происходит замыкание обратной связью [6]. Далее выполняют проверку корректности работы полученного закона управления для исходной системы путём математического моделирования.

Различают два основных метода линеаризации обратной связью: линеаризация обратной связью по состоянию и линеаризация обратной связью по выходу. Именно метод линеаризации

обратной связью по состоянию будет использоваться в данной статье.

Запишем систему в общем виде:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) + g(x)u \\ y(t) &= h(x) \end{aligned} \quad (2)$$

при этом

$$\begin{aligned} f(x) &= \begin{bmatrix} -\lambda x_1 \ln\left(\frac{x_2}{x_1}\right) \\ bx_1 - dx_1^{\frac{2}{3}}x_2 \end{bmatrix}; \\ g(x) &= \begin{bmatrix} 0 \\ -ex_2 \end{bmatrix}; \\ h(x) &= x_1. \end{aligned}$$

Здесь x_1 — объем опухоли; x_2 — объем сосудистого русла.

Рассматриваемая нелинейная система уравнений может быть линеаризована обратной связью около положения равновесия тогда и только тогда, когда распределение векторного поля D_i определяется как

$$D_i = \text{span}\{g(x), ad_f g(x), \dots, ad_f^{i-1} g(x)\}$$

и выполняются следующие условия: размерность

$$\dim D_n(x^0) = n,$$

а распределение D_{n-1} является инволютивным около точки x^0 .

Для рассматриваемой системы $i = 2$, тогда первое условие (о размерности) выглядит как:

$$\begin{aligned} D_2 &= \text{span}\{g(x), ad_f g(x)\}; \\ ad_f g(x) &= [f, g] = \begin{bmatrix} \lambda x_1 e \\ ebx_1 \end{bmatrix} \\ D_2 &= e^2 \lambda x_1 x_2 \\ x_1, x_2 \neq 0 &\Rightarrow \text{rank } D_2 = 2 \end{aligned} \quad (3)$$

Детерминант равен нулю, если величина x_1 или x_2 равна нулю. Если $x_1 = 0$, то это означает, что опухоль отсутствует и лечение не требуется. Если $x_2 = 0$ то рост эндотелия в опухоли отсутствует, управление не требуется. Если $x_1, x_2 \neq 0$, то система управляема [6].

Второе условие (о распределении) так же выполняется, распределение $D_1 = \text{span} \{g(x)\}$ — инволютивное, если скобки Ли $[g(x), g(x)] = 0 \in D_1$, то

$$[g(x), g(x)] = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -e \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ -ex_2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 \\ -ex_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -e \end{bmatrix} = 0 \in D_1 \quad (4)$$

Значит, система уравнений является линеаризуемой обратной связью.

Управление для исходной системы уравнений задано в виде

$$u(t) = a(x) + \beta(x)v(t) \quad (5)$$

Как было указано ранее, система имеет относительную степень r в точке x^0 , если;

- 1) $L_g L_f^k h(x) = 0, \forall x$, в окрестности x^0 и $\forall k : k < r-1$;
- 2) $L_g L_f^{r-1} h(x) \neq 0$.

Тогда в рассматриваемом случае

$$\begin{aligned} L_g h(x) &= \frac{\partial h(x)}{\partial x} g = 0 \\ L_g L_f h(x) &= \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial h(x)}{\partial x} f \right) g = -\lambda e x_1 \end{aligned} \quad (6)$$

Полученный результат означает, что относительная степень измеряемого выхода равна порядку системы. Значит, линеаризация существует и может быть выполнена в следующем виде

$$\begin{aligned} z_1 &= \phi_1(x) = h(x) = x_1 \\ z_2 &= \phi_2(x) = L_f h(x) = \frac{\partial h(x)}{\partial x} f = -\lambda x_1 \ln \left(\frac{x_1}{x_2} \right) \end{aligned} \quad (7)$$

Запишем систему дифференциальных уравнений в координатах \dot{z}_1, \dot{z}_2 :

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= \frac{\partial \phi_1(x)}{\partial x} \dot{x} = L_f h(x) = \frac{\partial h(x)}{\partial x} f = -\lambda x_1 \ln \left(\frac{x_1}{x_2} \right) = z_2 \\ \dot{z}_2 &= \frac{\partial \phi_2(x)}{\partial x} \dot{x} = L_f^2 h(x) + L_g L_f h(x) u = \\ &= \left[\lambda x_1 \ln \left(\frac{x_1}{x_2} \right) + \lambda \right] \lambda x_1 \ln \left(\frac{x_1}{x_2} \right) + \\ &+ \lambda \frac{x_1}{x_2} \left(b x_1 - d x_1^3 x_2 \right) - \lambda e x_1 u = v \end{aligned} \quad (8)$$

Выберем квадратичный функционал качества в виде

$$J(z, v) = \frac{1}{2} \lim \int_{t_0}^T \left[\|z\|_Q^2 + \|v\|_R^2 \right] dt; \quad (9)$$

$t \in [t_0, T]$; R, Q — матрицы штрафа функционала.

Закон управления обратной связи:

$$v = L_f^2 h(x) + L_g L_f h(x) u = \alpha(x) + \beta(x) u(t)$$

$$u = \frac{1}{L_g L_f h(x)} \left(-L_f^2 h(x) + v \right) = \frac{v - \alpha(x)}{\beta(x)}$$

$$\begin{aligned} \alpha(x) &= \left[\lambda x_1 \ln \left(\frac{x_1}{x_2} \right) + \lambda \right] \lambda x_1 \ln \left(\frac{x_1}{x_2} \right) + \lambda \frac{x_1}{x_2} \left(b x_1 - d x_1^3 x_2 \right) \\ \beta(x) &= -\lambda e x_1 \end{aligned} \quad (10)$$

Управление $v(t)$ задается в виде

$$v = -R^{-1} B_0^T S z(t). \quad (11)$$

Введем обозначение:

$$K = -R^{-1} B_0^T S.$$

Закон управления:

$$\begin{aligned} v &= -Kz \\ \dot{z} &= A_0 z \\ A_0 &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\ v &= -k_1 z_1 - k_2 z_2 \end{aligned} \quad (12)$$

Пусть матрицы штрафа равны $R = 1$ и $Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 5 \end{bmatrix}$.

Используя программную среду MATLAB и модель [2; 3], получим $K = [1 \ 2,6458]$.

Тогда закон управления запишется в виде

$$v(t) = -z_1 - 2,6458 z_2 \quad (13)$$

Найдем управление для исходной системы:

$$u = \left[-x_1 + 2,6458 \lambda x_1 \ln \left(\frac{x_1}{x_2} \right) \right]$$

$$-\left(\lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) + \lambda\right) \lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) - \lambda \frac{x_1}{x_2} \left[bx_1 - dx_1^{\frac{2}{3}} x_2 \right] \Bigg/ -\lambda e x_1 \quad (14)$$

Математическое моделирование. Для оценки эффективности полученного решения был выполнен ряд компьютерных экспериментов, моделирующих рассматриваемые процессы. Синтезированное управление является нелинейным, обеспечивает исходной системе устойчивость.

Управление, полученное в ходе вычислений при начальных условиях $x_1 = 1000 \text{ мм}^3$, $x_2 = 1000 \text{ мм}^3$, обеспечивает за рассматриваемый промежуток времени t , постепенный переход величин x_1 , x_2 к практически нулевому значению.

В реальных условиях эти приближения являются чрезвычайно жесткими, поэтому полученное управление используется как базовое для реализации процесса лечения.

Пусть уравнение вектора состояния имеет вид

$$x_k = \Phi_{k, k-1}(x_{k-1}) + w_k, \quad (15)$$

где x_k — вектор состояния; $\Phi_{k, k-1}(x_{k-1})$ — матрица нелинейной модели системы.

Часть вектора состояния измеряется:

$$z_k = H_k x_k + v_k, \quad (16)$$

где z_k — вектор измерений; H_k — матрица измерений; w_k и v_k — дискретные аналоги гауссовского белого шума с нулевыми математическими ожиданиями и матрицами ковариаций Q_k и R_k , соответственно, некоррелированные между собой.

В условиях стохастической неопределенности для построения модели исследуемого процесса предложено использовать алгоритм самоорганизации с резервированием трендов. Тренды в дальнейшем будут использованы в законе управления.

Алгоритм с резервированием трендов.

При построении прогнозирующих моделей методом самоорганизации предлагается проводить резервирование трендов. Такая модификация алгоритма самоорганизации обусловлена тем, что

если в процессе построения модели появляются существенные изменения условий функционирования объекта, то время получения модели оптимальной сложности увеличивается, а объем вычислений возрастает. Когда изменения среды появляются на завершающем этапе формирования модели, то есть модель сложна и близка к последнему ряду селекции, то для получения модели оптимальной сложности требуются значительные вычислительные затраты. Модель приходится строить практически заново.

При резервировании трендов модели вместо того, чтобы строить модель заново, появляется возможность использовать их, что сократит объем вычислений и, соответственно, время, необходимое для получения модели оптимальной сложности. Другим преимуществом такой модификации алгоритма самоорганизации является возможность повысить степень управляемости модели динамического объекта.

Зарезервированные тренды запоминаются и используются при усложнении модели на более поздних рядах селекции. Например, если исходный базис содержит линейную и гармоническую функции, на первых рядах селекции модели используется их комбинация. Если при скрещивании моделей наиболее эффективной становится гармоническая функция, так как исследуемый процесс имеет явно синусоидальный характер, то в дальнейшем используется только гармоническая функция, которая становится доминирующей в процессе построения модели. В процессе обновления измерительной выборки, на которой строится модель, характер исследуемого процесса может существенно измениться. При этом на точность построения модели будет влиять эффект старения измерений и эффект инбридинга. Резервирование трендов позволяет снизить влияние этих эффектов, а резервирование трендов с высокой степенью управляемости и использование их в процессе селекции позволяет строить простые модели, которые в дальнейшем могут быть использованы для эффективного управления динамическими объектами. На рис. 1 представлена функциональная схема алгоритма самоорганизации с резервированием трендов.

Измерительная выборка формируется на основе данных мониторинга размера опухоли. На первом этапе построения модели осуществляется сравнение используемых базисных функций с

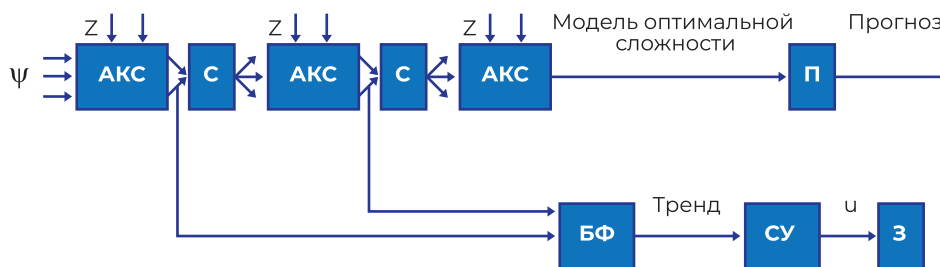


Рисунок 1 — Функциональная схема системы управления процессом лечения опухоли. ψ — базисные функции, z — измерительная выборка, АКС — ансамбль критериев селекции, С — способ скрещивания моделей, П — блок прогноза, БФ — блок формирования тренда, СУ — система управления, u — управляющий сигнал, З — опухоль.

измерительной выборкой. С помощью ансамбля критериев селекции отбираются наиболее близкие к измерительной выборке базисные функции, которые становятся моделями-претендентами и используются для дальнейшей селекции.

В соответствии с принципом Габора [4] на каждый следующий ряд селекции поступают несколько моделей-претендентов. В блоке С происходит усложнение моделей, например, путем попарного скрещивания. Скрещивание моделей осуществляется путем алгебраического сложения и вычитания, а также умножения и деления. Усложненные модели являются комбинациями базисных функций. После усложнения модели вновь поступают в АКС для селекции. На каждом ряду селекции в алгоритме самоорганизации происходит резервирование трендов. Тренды отбираются с помощью критерия простоты модели [4], который включен в ансамбль критериев селекции. Тренды с каждого ряда селекции поступают в блок БФ, где формируется результирующий тренд. Этот тренд используется в системе управления для выработки закона управления.

Полученная на выходе алгоритма самоорганизации модель оптимальной сложности используется в блоке П для получения прогнозных значений размера опухоли.

Линейные тренды определяются двумя точками, которые выбираются следующими способами.

Тренд, построенный по точкам выборки, выражается в виде:

$$\hat{z}_{oi} = k_{oi}t_i + d_{oi} \quad (17)$$

где \hat{z}_0 — прогнозируемая величина, k_0, d_0 — параметры тренда, являющиеся крутизной и константой тренда соответственно, i — обозначает момент времени, в который используется данная модель для получения прогнозируемой величины.

Линейный тренд, построенный на основе осредненных значений выборки с выбранными опорными точками a_1, b_1 , выражается в виде:

$$\hat{z}_i(a_1, b_1) = k_1t_i + d_1 \quad (18)$$

где \hat{z}_1 — прогнозируемая величина, k_1, d_1 — параметры тренда, являющиеся крутизной и константой, a_1, b_1 — координаты опорных точек, i — обозначает момент времени, в который используется данная модель для получения прогнозируемой величины.

Метод самоорганизации позволяет уточнять линейный тренд. Уточнение тренда проводится за счет его усложнения с помощью нелинейной части. Нелинейная часть модели строится методом самоорганизации. Известный алгоритм модифицированных трендов имеет вид [7]:

$$\hat{x}_k = \hat{x}_{k-1} + c_{k-1} \quad (19)$$

где \hat{x}_k — прогноз переменной состояния интеллектуальной системы динамического объекта; c_{k-1} — функция, характеризующая крутизну тренда. Посредством коэффициента крутизны тренда определяется тенденция происходящих изменений переменной состояния. Использование вместо коэффициента функции позволяет уточнить характер происходящих изменений. Функции выбираются из стандартного набора базисных функций.

Прогнозирующая модель в классическом алгоритме самоорганизации имеет вид:

$$c_{k-1} = \sum_{i=1}^L a_i \mu_i(f_i, x) \quad (20)$$

здесь L — число базисных функций; μ_i — базисные функции из параметризованного множества F_p ; $F_p = \{a_i \mu_i(f_i, x) | i = \overline{1, L}\}$, набор базисных функций. Каждая базисная функция определяется в соответствии с двухмерным вектором параметров $(a_i, f_i)^T$, где a_i — амплитуда, f_i — частота.

Для получения конкретной модели размера опухоли использованы реальные измерительные выборки состояния опухолей пациентов в больнице г. Нанкин КНР, полученные в 2016 году в рамках Проекта 111 КНР. Размеры опухолей регистрировались и зафиксированы в медицинских карточках пациентов.

В результате обработки данных алгоритмом самоорганизации с резервированием трендов получены следующие уравнения переменных состояния:

$$D(t) = D(t)_1 + D(t)_2 + \dots + D(t)_i \quad (21)$$

Где $D(t)_i = a_{i0} + a_{i1} \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) + a_{i2} \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right)$;

Рассчитаны значения для первых пяти моделей. Остальные значения рассчитываются аналогично

$$\begin{aligned} D(t)_1 &= -22.7141 + 77.5322 \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) - \\ &\quad - 33.0899 \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right), T = 13.02; \\ D(t)_2 &= -44.7933 - 78.2831 \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) + \\ &\quad + 103.5872 \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right), T = 8.92; \\ D(t)_3 &= -0.0828 + 53.5574 \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) - \\ &\quad - 10.0088 \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right), T = 21.72; \\ D(t)_4 &= -0.7436 - 45.6909 \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) - \\ &\quad - 50.6196 \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right), T = 27.52; \\ D(t)_5 &= 0.5392 - 62.5526 \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) + \\ &\quad + 23.0743 \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right), T = 3.74; \end{aligned} \quad (22)$$

На рис. 2 представлены результаты моделирования изменения размеров опухоли без регулирования и с применением разработанного алгоритма управления.

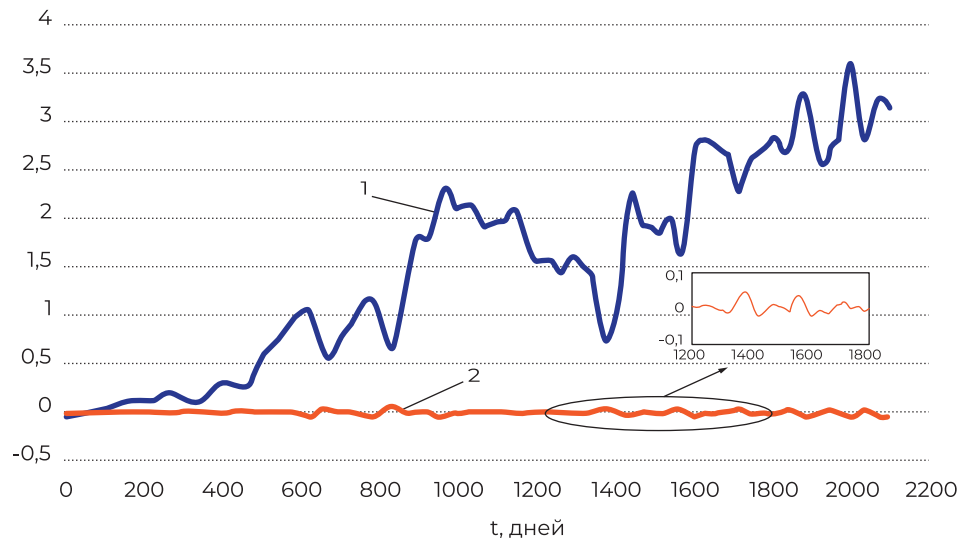


Рисунок 2 — Изменение размеров опухоли при проведении лечения и без лечения. Под цифрой 1 представлено изменение опухоли без регулирования (без лечения). Под цифрой 2 представлен размер опухоли, который поддерживается при помощи разработанного алгоритма управления.

Обсуждение результатов. Полученные результаты при использовании управления можно интерпретировать следующим образом. В физическом смысле это означает, что под действием эндогенного ингибитора рост сосудистого русла и опухоли прекращается.

Исходя из графика переходных процессов (Рис. 2), можно сделать вывод, что убывание значений параметров x_1 , x_2 может быть достигнуто при некотором постоянном значении u . Данный результат можно интерпретировать следующим образом: объёмы опухоли x_1 и сосудистого русла x_2 снижаются практически до нуля при систематическом введении определенного количества эндостатина в ходе применения молекулярно-таргетной терапии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что синтезируемый регулятор способен обеспечить эффективное решение исходной задачи в рамках используемых приближений.

Решена задача синтеза управления для линейной системы, описывающей воздействие ангиогенных ингибиторов на динамику роста опухоли, с помощью метода линеаризации системы обратной связью по состоянию. Полученные результаты показывают, что синтезированный регулятор способен обеспечить остановку развития патологического процесса в пределах допустимых приближений.

При моделировании по данным лабораторного эксперимента на рис. 2 график 1 получен у пациента с лекарственной непереносимостью. Начальный размер опухоли на графиках 1 и 2 практически не отличается, что обусловлено моментом обнаружения болезни у пациентов на начальной стадии. Некоторая колебательность процесса изменения опухоли объясняется погрешностями проведенных измерений. График 2 получен при использовании управления на основе самоорганизующегося тренда.

Управление процессом доставки медикаментов к опухоли позволяет существенно уменьшить ее размер, то есть подтверждает эффективность предложенного решения проблемы. Естественно, такой эффект достигается при правильном определении рабочего медицинского препарата. Использована простая схема лечения: воздействие постоянной дозой препарата на всем интервале лечения. Применение более сложной схемы лечения несколько усложнит синтез алгоритма управления, но не вызовет принципиальных проблем. Например, при использовании переменной дозы препарата осуществляется разбиение интервала лечения на подынтервалы, на которых доза препарата постоянна и синтез управления проводится для каждого подынтервала. В этом случае на всем интервале лечения применяется релейное управление, состоящее из последовательности найденных управлений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Magni P, Simeoni M, Poggese L, Rocchetti M, De Nicolao G. A mathematical model to study effects of drugs administration on tumor growth dynamics. *Mathematical biosciences*. 2006; 200(2): 127-151.
2. Bru A, Albertos S, Subiza JL, Garcia-Asenjo JL, Bru I. The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical journal*. 2003; 85(5): 2948-2961.
3. Weekes SL, Barker B, Bober S, Cisneros K, Cline J, Thompson A, Hlarky L, Hahnfeldt P, Enderfing H. A multicompartiment mathematical model of cancer stem cell-driven tumor growth dynamics. *Bulletin of mathematical biology*. 2014; 76(7): 1762-1782.
4. Ивахненко А.Г., Мюллер Й.Я. Самоорганизация прогнозирующих моделей. — Киев: Техника, 1985. — 385 с. [Ivahnenko AG, Myuller JYA. Samoorganizaciya prognoziruuyushchih modelej. Kiev: Tekhnika, 1985. 385 p. (In Russ.)]
5. Neusyypin KA, Proletarsky AV, Shen Kai, et al. Aircraft self-organization algorithm with redundant trend. *Journal of Nanjing University of Science and Technology*. 2014; 5: 602-607.
6. Афанасьев В.Н. Управление нелинейными неопределенными динамическими объектами. — М.: Либроком, 2015. [Afanas'ev VN. Upravlenie nelinejnymi neopredelennymi dinamicheskimi ob'ektami. M.: Librokom, 2015. (In Russ.)]
7. Неусыпин К.А. Разработка модифицированных алгоритмов самоорганизации для коррекции навигационной информации // Автоматизация и современные технологии. — М.: Машиностроение. — 2009. — №1. — С.37-39. [Neusyypin KA. Razrabotka modifitsirovannyh algoritmov samoorganizacii dlya korrekcii navigacionnoj informacii. Avtomatizaciya i sovremennye tekhnologii. M.: Mashinostroenie, 2009; 1: 37-39. (In Russ.)]