

ارائه روشی نو برای کنترل فعال دارو دهی در شیمی درمانی سرطان

بهروز رحمانی*

استادیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران

سعید خوش اقبال

دانشجوی کارشناسی، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران

چکیده

در این پژوهش، روشی برای کنترل فعال دارو دهی به بیماران سرطانی پیشنهاد می‌شود. در این راستا، از یکی از مدل‌های ریاضی موجود که دینامیک بین سلول‌های تومور، سلول‌های دفاعی بدن و داروی سیتوکین-اینترلوکین ۲ (IL-2) را به صورت غیرخطی در نظر گرفته، استفاده شده است. این مدل ریاضی جهت توصیف دینامیک حاکم بین سلول‌های سرطانی، غلظت سیتوکین نوع IL-2 (که به ترشح و تکثیر سلول‌های ایمنی فعال شده کمک می‌کند) و همچنین سلول‌های ایمنی فعال به کار برده می‌شود. راه کار پیشنهادی بر مبنای تلفیق روش‌های خطی سازی فیدبک، مدل سازی فازی تاکاگی-ساجینو و جبران سازی توزیع شده موازی استوار است. به این ترتیب که ورودی‌های کنترلی در نظر گرفته شده شامل دو بخش است: الف) بخشی از آن برای از بین بردن بعضی از عبارت‌های غیرخطی معادلات است؛ ب) بخشی از آن وظیفه‌ی پایداری سیستم غیرخطی باقیمانده را بر عهده دارد. همچنین طراحی کنترل کننده‌ی پایداری سیستم حلقه بسته به کمک قضیه‌ی لیاپانوف انجام می‌شود. شبیه سازی‌های انجام شده کارایی روش پیشنهادی را نسبت به پژوهش‌های مشابه نشان می‌دهد. این راه کار دو برتری نسبت به روش‌های دیگر مشابه دارد: الف) مقدار بیشینه‌ی سلول‌های سرطانی در روش پیشنهادی بسیار پایین است، که این خود بیانگر کاهش احتمال مرگ در طول دوره‌ی درمان است؛ ب) سلول‌های سرطانی سریع از بین رفته و در نتیجه مدت زمان درمان کوتاه است.

کلمات کلیدی: کنترل تومور سرطانی، روش تاکاگی-ساجینو، خطی سازی فیدبک، تنظیم میزان دارو.

A New Control Methodology for Active Control of Drug Administration in Cancer Chemotherapy

B. Rahmani

Mechanical Engineering Department, Yasouj University, Yasouj, Iran

S. Khosh-eghbal

Mechanical Engineering Department, Yasouj University, Yasouj, Iran

Abstract

In this paper, a new methodology is proposed for active feedback control of drug administration in cancer chemotherapy. In this way, a nonlinear mathematical model is used to describe the dynamics between the tumor cells, immune-effector cells, and the cytokine interleukin-2 (IL-2). The proposed control method is based on the combination of takagi-sugeno fuzzy modelling, parallel distributed compensation and feedback linearization strategies. For this purpose, the control input has two components: a) a part is used to eliminate some nonlinear terms; b) another part is considered to stabilize the reminding nonlinear dynamical model. Then, the direct Lyapunov method is used for stability analysis and stabilizing controller design. Simulation studies on well-known benchmark problems demonstrate the effectiveness of the proposed method.

Keyword: Control of tumor cells, Takagi-sugeno fuzzy modelling, Regulation of drug administration.

۱- مقدمه

بیودرمانی هم نامیده می‌شود، از سیستم ایمنی خود بدن برای مبارزه با سرطان و کاهش عوارض جانبی مربوط به معالجات استفاده می‌شود. ایمنی درمانی به بازسازی، برانگیختن و افزایش کارایی واکنش سیستم ایمنی طبیعی بدن کمک می‌کند. از ایمنی درمانی در توقف، کنترل یا مهار روند رشد سرطان، قابل شناسایی تر کردن سلول‌های سرطانی، افزایش حساسیت آنها نسبت به تخریب به وسیله دستگاه ایمنی، ارتقای قدرت کشندگی سلول‌های دستگاه ایمنی نظیر سلول‌های T، سلول‌های قاتل^۱ و ماکروفاژها، تغییر الگوی رشد سلول‌های سرطانی و وادار کردن آنها به رفتاری مشابه سلول‌های سالم، توقف روند منجر به تغییر سلول سالم یا سلولی که زمینه سرطانی شدن را دارد به سرطان، توانایی بخشی به بدن برای جایگزین کردن سلول‌های سالمی که به وسیله سایر روش‌های دیگر درمان سرطان، نظیر شیمی درمانی و پرتو درمانی، تخریب شده یا آسیب دیده‌اند و همچنین جلوگیری از انتشار سلول‌های سرطانی به سایر قسمت‌های

سرطان نوعی بیماری و فرآیند پویاست که در آن سلول‌ها توانایی تقسیم و رشد عادی خود را از دست می‌دهند و به صورت کنترل نشده تکثیر یافته و می‌توانند بافت‌های همسایه را درگیر کنند. این موضوع منجر به تخریب و فاسد شدن بافت‌های سالم می‌شود. از اجتماع این سلول‌های سرطانی و تخریب سلول‌های بافت‌های سالم توده‌ای به نام تومور ایجاد می‌شود. اگر تومور به لایه‌ای محدود ختم شود و به سایر بافت‌ها و ارگان‌ها سرایت نکند تومور خوش خیم (غیرسرطانی) است و اگر تومور گسترده شده یا به طور بالقوه قابلیت پخش شدن و احاطه کردن سایر بافت‌ها و ارگان‌ها را داشته باشد، بدخیم یا سرطانی نامیده می‌شود. سرطان بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی، دومین عامل شایع مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و سومین عامل مرگ در کشورهای کمتر توسعه یافته است و به تنهایی بیش از بیماری‌های سل، ایدز و مالاریا افراد را به کام مرگ می‌کشد. در دهه‌ی اخیر، استفاده از ایمنی درمانی برای بهبود سرطان مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. در این روش درمان (که درمان بیولوژیکی و

¹Natural killer cell: NK

بدن، استفاده می‌شود. نوع ایمنی درمانی که بیمار دریافت می‌کند به چند عامل فردی وابسته است و با بهره‌گیری از اطلاعات آزمایش‌های تشخیصی، یک برنامه‌ی درمانی متناسب با وضعیت بیمار فراهم خواهد شد. همچنین در حال حاضر، از ایمنی درمانی به همراه دیگر روش‌های درمانی از قبیل جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی استفاده می‌شود.

تهیه‌ی داروهای ضد سرطان، با استفاده از نمونه‌های انسانی و یا حیوانی، نیازمند زمان طولانی است. همچنین انجام آزمایشات پزشکی بر روی بیماران می‌تواند پیامدهای جبران‌ناپذیری داشته باشد. همین امر باعث شده تا پژوهش‌های زیادی در راستای تبیین مدل‌های مناسب ریاضی برای رشد سلول‌های سرطانی انجام شود. تهیه و تدوین مدل ریاضی، با کمک به دانشمندان در تحلیل اثر داروهای جدید، بسیاری از مشکلات را از بین برده و پزشکان را قادر به پیش‌بینی رفتار تومور سرطانی می‌کند. همچنین استفاده از این مدل‌ها، به گسترش روش‌های کنترلی مناسبی برای تزریق دارو به بیماران منجر شده است. در سال‌های اخیر مقالات زیادی در زمینه مدل‌سازی ریاضی و کنترل سلول‌های سرطانی ارائه شده است. در سال ۱۹۹۸ میلادی، یک مدل ریاضی برای بیان روابط بین تومور و سیستم ایمنی توسط کریشنر و پانتا ارائه شد. این مدل، دینامیک میان سلول‌های تومور، سلول‌های ایمنی و سلول‌های سایتوکسینک را مشخص می‌کند [۱]. در سال ۲۰۰۳ میلادی، اُون و همکاران دینامیک بین سلول‌های ماکروفاژ و سلول‌های سرطانی را مدل کردند [۲]. دیپیلیس و رادونسکایا در سال ۲۰۰۳ میلادی به آنالیز پایداری مدل رشد تومور با در نظر گرفتن پاسخ شیمی درمانی و ایمنی درمانی پرداختند [۳]. در سال ۲۰۰۴ بردن و همکاران، ایمنی درمانی هوشمند را به کمک کنترل بهینه مورد بررسی قرار دادند [۴]. در سال ۲۰۰۵ دیپیلیس و رادونسکایا روابط دینامیکی حاکم بین سلول‌های کشنده، سلول‌های سرطانی، سلول‌های T8 و لنفوسیت‌ها را در هنگام شیمی‌درمانی مدل‌سازی کردند [۵]. در سال ۲۰۰۵ فیستر و دنلی دو اصل کنترلی را به منظور بررسی مدل ریاضی مربوط به دینامیک بین سلول‌های تومور و سلول‌های دفاعی بدن و سیتوکین-اینترلوکین ۲ (IL2) و بهتر مشخص کردن شرایطی که تومور را در آن میتوان از بین برد، طراحی کردند [۶]. در سال ۲۰۰۷ کاپسیو و همکاران به تعیین یک راه‌کار بهینه‌ی درمان به منظور ایمنی درمانی سرطان پرداختند [۷]. در سال ۲۰۰۷ کاستیگلیان و پیکولی برای مشخص کردن میزان بهینه‌ی تجویز دارو، یک روش دو مرحله‌ای پیشنهاد کردند. برای انجام این کار، ابتدا یک مدل ریاضی برای توصیف سرطان به صورت ایمن ارائه نموده و سپس از تئوری کنترل بهینه برای تعیین زمان و میزان تحریک سیستم ایمنی بدن در برابر مقدار داروی متغیری که در یک دوره درمانی مورد استفاده قرار گرفته، بهره بردند [۸]. در سال ۲۰۰۹ غفاری و ناصری یک مدل ریاضی جدید را بین سلول‌های تومور، طبیعی و ایمنی، غلظت داروهای شیمی‌درمانی و میزان سمی بودن داروها توسعه دادند و سپس برای طراحی زمان‌بندی درمان از تئوری پایداری لیاپانوف استفاده کردند [۹]. در سال ۲۰۱۲ کیانی و همکاران، با استفاده از روش جدید و مناسب به عنوان روش AVK به کنترل بهینه مدل ریاضی رشد تومورهای مهاجم پرداختند [۱۰]. در سال ۲۰۱۲ بصیرزاده و نظری یک مدل ریاضی برای اداره بهینه درمان

سرطان در نظر گرفتند. آنها با استفاده از تئوری کنترل بهینه، به همراه تزریق سلول‌های T- لنفوسیت، به کمینه شدن سلول‌های تومور کمک کردند [۱۱]. در سال ۲۰۱۳ بتمانی و خالوزاده با ترکیب روش‌های SDRE^۱ و EKF^۲ رژیم برای تزریق دارو به دست آوردند که از انعطاف‌پذیری و بهره‌وری بالایی برخوردار است. آنها از روش SDRE برای طراحی یک کنترل غیرخطی بازخورد حالت و همچنین از روش EKF برای طراحی یک مشاهده‌گر حالت غیرخطی بهره بردند [۱۲]. در سال ۲۰۱۴ ناظری و بصیرزاده از مدل ریاضی ایمونوتراپی تومور دیپیلیس استفاده کردند و با استفاده از تئوری کنترل بهینه، کمینه شدن سلول‌های سرطانی را سبب شدند [۱۳]. در سال ۲۰۱۰ غفاری و ناصری فر از کنترل بهینه برای تزریق مناسب دارو بهره بردند [۱۴].

در این پژوهش از ایمنی درمانی برای درمان بیماران سرطانی استفاده شده است. برای رسیدن به این هدف، روش جدیدی برای داروهای به بیماران و از بین بردن سلول‌های سرطانی پیشنهاد می‌شود. در این راستا، یکی از مدل‌های ریاضی موجود که دینامیک بین سلول‌های تومور، سلول‌های دفاعی بدن و داروی سیتوکین-اینترلوکین ۲ (IL2) را به صورت غیرخطی در نظر گرفته، استفاده می‌شود. برای رسیدن به این هدف، راه‌کاری پیشنهاد می‌شود که بر مبنای تلفیق روش‌های خطی‌سازی پس‌خور، مدل‌سازی فازی تاکاگی-ساجینو و جبران‌سازی توزیع شده موازی استوار است. به این ترتیب که ورودی‌های کنترلی در نظر گرفته شده شامل دو بخش است: الف) بخشی از آن برای از بین بردن بعضی از عبارت‌های غیرخطی معادلات است؛ ب) بخشی از آن وظیفه‌ی پایداری‌سازی سیستم غیرخطی باقیمانده را بر عهده دارد. همچنین طراحی کنترل‌کننده‌ی پایداری‌سازی سیستم حلقه‌بسته به کمک قضیه‌ی لیاپانوف انجام می‌شود. شبیه‌سازی‌های انجام شده کارایی روش پیشنهادی را نسبت به پژوهش‌های مشابه نشان می‌دهد. این راه‌کار دو برتری نسبت به روش‌های مشابه دارد: الف) مقدار بیشینه‌ی سلول‌های سرطانی در روش پیشنهادی بسیار پایین است، که این خود بیانگر کاهش احتمال مرگ در طول دوره‌ی درمان است؛ ب) سلول‌های سرطانی سریع از بین رفته و در نتیجه مدت زمان درمان کوتاه است.

در ادامه، ابتدا به معرفی نمادهای به کار رفته پرداخته شده و سپس مدل غیرخطی در نظر گرفته شده تشریح می‌شود. در بخش ۳، روش‌های فازی تاکاگی-ساجینو و خطی‌سازی پس‌خور به عنوان مقدمات لازم برای ارائه‌ی روش پیشنهادی مورد بحث قرار می‌گیرد. در بخش ۴ نشان داده می‌شود که استفاده از روش تاکاگی-ساجینو به‌تنهایی به پاسخ مناسب منجر نشده و بر آن اساس در بخش ۵ روشی نو معرفی می‌شود. در بخش ۶، کارایی راه‌کار پیشنهادی در قالب شبیه‌سازی‌های عددی نشان داده می‌شود.

نمادهای به کار رفته

در ادامه‌ی این مقاله، R^n و $R^{n \times m}$ به ترتیب بیان‌گر فضای اقلیدسی n -بعدی و مجموعه‌ی تمامی ماتریس‌های حقیقی $n \times m$

¹ State Dependent Riccati Equation

² Extended Kalman Filter

۳- مقدمات مورد نیاز

۳-۱- مدل فازی تاکاگی-ساجینو و روش جبران‌سازی توزیع‌شده موازی

همان‌گونه که در بخش پیش مشاهده شد، معادلات حاکم بر سیستم مورد بررسی غیرخطی بوده، بنابراین از روش‌های کنترلی غیرخطی برای آن باید بهره برد. یکی از این رویکردهای کنترلی، روش جبران‌سازی توزیع‌شده موازی^۱ یا پی‌دی‌سی است. در این روش، نخست در قالب روشی با نام تاکاگی-ساجینو^۲ یا تی-اس، معادلات دیفرانسیل غیرخطی حاکم بر دینامیک فرآیند یا دستگاه مورد بررسی به مجموعه‌ای از زیرسیستم‌های خطی تبدیل می‌شود. مدل‌های فازی تاکاگی-ساجینو توانایی تشریح بسیار دقیق رفتار هر مدل غیرخطی که درون یک مجموعه‌ی محدب قرار گیرد را دارند (شرط غیرخطی ناحیه‌ای). در این راستا، هر بخش غیرخطی سیستم تحت کنترل، به صورت مجموع وزن داده شده‌ی دو بخش خطی که بر تابع غیر خطی محیط هستند، نوشته می‌شود. بر این اساس، معادلات سیستم غیرخطی به تعدادی زیرسیستم خطی با درجه عضویت مشخص تفکیک می‌شود؛ به گونه‌ای که تلفیق فازی این زیرسیستم‌ها به بازبانی دقیق مدل غیرخطی سیستم منجر می‌شود. بنابراین برتری استفاده از این مدل را می‌توان این‌گونه بیان کرد که استفاده از منطق فازی، امکان به کار بردن قضیه‌های کنترلی بسط داده شده برای سیستم‌های خطی را در سیستم‌های غیرخطی فراهم می‌سازد ([۱۵] و [۱۶]). سپس، بهره‌های بازخورد حالت در هر یک از این ناحیه‌ها به صورت جداگانه طراحی و به صورت فازی تلفیق می‌گردد. با ترکیب فازی خروجی این کنترل‌کننده‌ها می‌توان یک ورودی کنترلی پایدارساز در هر لحظه برای سیستم غیرخطی ایجاد نمود. شرایط پایداری حلقه بسته در این روش با استفاده از قضیه‌ی لیاپانوف برای سیستم‌های فازی قابل تحقیق و صحت‌گذاری خواهد بود.

سیستم دینامیک غیرخطی زیر را در نظر بگیرید:

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \quad (4)$$

که در آن $x(t) \in R^n$ بردار حالت و $u(t)$ بردار ورودی کنترلی است. میدان برداری $f: U \subset R^n \times R^m \rightarrow V \subset R^n$ روی یک مجموعه U مفروض است. در مدل فازی تاکاگی-ساجینو، عبارت غیرخطی $f(x(t), u(t))$ در نواحی مختلف عملکردی با یک نگاهت خطی به صورت رابطه (۵) جایگزین می‌شود:

$$\chi(x(t), u(t)): U \subset R^n \times R^m \rightarrow V \subset R^n \quad (5)$$

همچنین، برای افزایش دقت این جایگزینی لازم است که شرط زیر برقرار باشد:

$$\sup_{x(t), u(t) \in U} \|f(x(t), u(t)) - \chi(x(t), u(t))\| \leq \varepsilon \quad (6)$$

که ε یک مقدار اسکالر دلخواه، مثبت و کوچک است. فرض کنید که تعداد q جفت $v_i = (A_i, B_i)$ برای بیان دینامیکی محلی (۴) وجود دارند، به نحوی که

$$F = Co\{[A_1, B_1], \dots, [A_q, B_q]\} \quad (7)$$

است. همچنین، نماد $P > 0 (P \geq 0)$ نشان‌دهنده‌ی (نیمه) مثبت معین و متقارن بودن ماتریس P است. برای ماتریس P ، P^T بیان‌گر ترانزپوز آن است.

۲- مدل ریاضی

در این پژوهش، مدل ریاضی ارائه شده توسط فیستر و همکارش [6] در نظر گرفته شده است، که در آن دینامیک حاکم بین سلول‌های سرطانی، غلظت سیتوکین نوع IL-2 که به ترشح و تکثیر سلول‌های ایمنی فعال شده کمک می‌کند و همچنین سلول‌های ایمنی فعال، در نظر گرفته شده است. معادلات مشتقی معمولی حاکم بر این سیستم در روابط زیر ارائه گردیده است.

$$\frac{dx}{dt} = cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x w}{g_1 + w} + u(t) S_1 \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} \quad (2)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{p_2 xy}{g_3 + y} - \mu_3 w + v(t) S_2 \quad (3)$$

که در این معادلات، $x(t)$ سلول‌های سیستم ایمنی فعال بدن و $y(t)$ سلول‌های موثر، $w(t)$ غلظت اینترلوکین IL-2 در فضای محفظه‌ی تک‌توموری مدل‌سازی و $u(t)$ و $v(t)$ ورودی‌های کنترلی سیستم است. شرایط اولیه برای این سه دسته سلول به صورت نرمال $x(0)=1$ ، $y(0)=1$ و $w(0)=1$ در نظر گرفته شده است [6]. معادله‌ی (۱) نشان‌دهنده‌ی نرخ تغییرات در جمعیت سلول‌های ایمنی فعال است. عبارت اول در این معادله نسبت سلول‌های سرطانی موجود را به سلول‌های ایمنی می‌شناساند، درحالی‌که پارامتر c میزان درجه آنتی‌ژنی تومور را مدل‌سازی می‌کند. عبارت $\mu_2 x$ مرگ طبیعی سلول‌های ایمنی را با نرخ μ_2 نشان می‌دهد و عبارت سوم حالت اشباع تولید سلول‌های ایمنی را در اثر مشاهده سلول‌های IL-2 نشان می‌دهد. همچنین $u(t) S_1$ ، ورودی کنترلی سلول‌های ایمنی را مدل می‌کند. معادله‌ی (۲) مشخص‌کننده‌ی نرخ تغییر سلول‌های تومور است. در این رابطه، عبارت اول که یک تابع logistic است، نرخ تغییر سلول‌های تومور را نشان می‌دهد. به‌منظور نشان دادن محدودیت تقابل سلول‌های ایمنی با سلول‌های تومور، مرگ سلول‌های سرطانی با عبارت دوم نشان داده شده است. معادله‌ی (۳) نرخ تغییرات در سلول‌های IL-2 را نشان می‌دهد. عبارت اول این معادله نشان‌دهنده‌ی منبع تولید سلول‌های IL-2 است که در آن تقابل سلول‌های ایمنی با سلول‌های سرطانی موجب افزایش سلول‌های IL-2 می‌شود. بخش‌های دوم و سوم این معادله، به ترتیب کاهش این سلول‌ها با نرخ μ_3 و ورودی کنترلی این سلول‌ها را نشان می‌دهد. در واقع عبارت $v(t) S_2$ تثیر مستقیمی بر روی سلول‌های IL-2 دارد که در نتیجه کاهش غیر مستقیم سلول‌های سرطانی را سبب می‌شود؛ به این ترتیب که با افزایش سلول‌های IL-2 رشد سلول‌های ایمنی تحریک شده و با افزایش سلول‌های ایمنی $x(t)$ تلفات بیشتری در سلول‌های سرطانی حاصل می‌شود.

¹ Parallel distributed compensation: PDC

² Takagi-sugeno

شامل ناحیه U و Co نشان‌دهنده‌ی یک بدنه محدب از مجموعه $V = Co\{v_1, v_2, \dots, v_q\}$ و $A_i \in R^{n \times n}$ و $B_i \in R^{n \times m}$ است.

بنابراین می‌توان یک نگاشت مناسب در لحظه زمانی t با خطای \mathcal{E} یافت که

$$\chi(x(t), u(t)) = A(\theta)x(t) + B(\theta)u(t) \quad (8)$$

در این رابطه، $A(\theta)$ و $B(\theta)$ روی مجموعه‌های ماتریسی زیر تغییر می‌نماید:

$$A(\theta) \in Co\{A_1, \dots, A_q\}$$

$$B(\theta) \in Co\{B_1, \dots, B_q\}$$

که در آن $\theta_i \geq 0$ و $\sum_{i=1}^q \theta_i = 1$

ایده کلیدی در استنتاج فازی تاکاگی-ساجینو، تعیین ضرایب θ_i است که با ترکیب محدب رؤس V به مقادیر عددی تبدیل می‌شود. به عبارت دیگر، i امین قانون فازی تاکاگی-ساجینو که با نام زیرسیستم نام شناخته می‌شود، به صورت زیر تعریف می‌شود:

قانون نام: اگر $z_1(t)$ حوالی Γ_1^i و... و $z_p(t)$ حوالی Γ_p^i باشد، آنگاه

$$\dot{x}(t) = A_i x(t) + B_i u(t) \quad (9)$$

که به ازای $i = 1, \dots, q$ و $h = 1, \dots, p$ ، $z_h(t)$ ، h -امین متغیر تصمیم و Γ_h^i مجموعه‌ی فازی h -ام در i -امین قانون فازی است. با استفاده از روش میانگین مرکز، روند غیرفازی‌سازی انجام شده و در نتیجه مدل فازی تاکاگی-ساجینوی سیستم (۴) اینچنین توصیف می‌شود:

$$\dot{x}(t) = \frac{\sum_{i=1}^q \omega_i(z(t)) \{A_i x(t) + B_i u(t)\}}{\sum_{i=1}^q \omega_i(z(t))} \quad (10)$$

$$= \sum_{i=1}^q \theta_i(z(t)) (A_i x(t) + B_i u(t))$$

که $z(t) = [z_1(t) \ z_2(t) \ \dots \ z_p(t)]$

$$\theta_i(t) = \frac{\omega_i(z(t))}{\sum_{i=1}^q \omega_i(z(t))} \quad (11)$$

و

$$\omega_i(z(t)) = \prod_{h=1}^p \Gamma_h^i(z_h(t)) \quad (12)$$

است. در اینجا، $\Gamma_h^i(z_h(t))$ مقدار عضویت h -امین متغیر تصمیم $z_h(t)$ در Γ_h^i است.

اکنون با استفاده از مدل فازی تاکاگی-سوجینو می‌توان با ترکیبی از ضرایب بهره، یک کنترل‌کننده دینامیکی پایدارساز برای سیستم غیرخطی ساخت. چنین روش طراحی سیستم کنترلی، جبران‌سازی توزیع شده‌ی موازی نام‌گذاری شده که در آن از تلفیق بهره‌های بازخورد حالت پایدارساز $K_i, i = 1, 2, \dots, q$ متناظر با هر زیرسیستم، برای طراحی کنترل‌کننده‌ی بازخورد حالت برآیند (کلی)

سیستم غیرخطی استفاده می‌شود. ساختار کلی این کنترل‌کننده را می‌توان این‌گونه نوشت:

$$\text{قانون } i^{\text{th}}: \text{ اگر } z_1(t) \text{ حوالی } \Gamma_1^i \text{ و... و } z_p(t) \text{ حوالی } \Gamma_p^i \text{ باشد، آنگاه} \\ u_i = -K_i x(t), \quad (13)$$

که با استفاده از روش میانگین مرکز، روند غیرفازی‌سازی انجام شده و در نتیجه دستور کنترلی پایدارساز سیستم (۴) اینچنین توصیف می‌شود:

$$u = -\frac{\sum_{i=1}^q \omega_i(z) K_i x(t)}{\sum_{i=1}^q \omega_i} = -\sum_{i=1}^q \theta_i K_i x(t). \quad (14)$$

بنابراین معادله‌ی حاکم بر سیستم حلقه بسته‌ی دارای بازخورد حالت را می‌توان این‌گونه نوشت:

$$\dot{x}(t) = \sum_{i=1}^q \sum_{l=1}^q \theta_i(z(t)) \theta_l(z(t)) (A_i - B_l K_l) x(t) \quad (15)$$

ذکر این نکته ضروری است که مدل فازی تاکاگی-ساجینو و کنترل‌کننده توزیع شده‌ی موازی دارای شمار مساوی قوانین فازی هستند و همچنین از توابع عضویت یکسان استفاده می‌کنند.

همانطور که در بالا نیز بدان اشاره شد، برای هر قانون فازی یک کنترل‌کننده طراحی می‌شود، در حالی که تلفیق فازی آنها باید تضمین‌کننده‌ی پایداری سیستم غیرخطی اصلی باشد. برای رسیدن به این هدف، از روش معیار پایداری لیاپانوف برای سیستم‌های فازی بهره برده و در نهایت با حل مجموعه‌ای از نامعادله‌های ماتریسی خطی، کنترل‌کننده‌های محلی طراحی می‌شود.

۳-۲- روش خطی سازی پسخور

یکی از روش‌های طراحی کنترل‌کننده برای سیستم‌های غیرخطی، خطی‌سازی پسخور نام دارد. از این روش، در سال‌های اخیر به دلیل سرعت پردازش بسیار بالا، استفاده زیادی شده است. در این راستا، با انتخاب متغیرهای حالت مناسب، سعی می‌شود که معادلات حالت غیرخطی حاکم بر سیستم، نخست خطی شود. سپس روش‌های کنترل خطی برای پایدارسازی و طراحی کنترل‌کننده‌ی مناسب آن به کار برده می‌شود.

۴- بررسی امکان استفاده از روش جبران‌سازی

توزیع شده موازی برای کنترل سرطان

برای طراحی کنترل‌کننده‌ی فازی، ابتدا با استفاده از روش تاکاگی-ساجینو، معادلات غیرخطی (۱)-(۳) حاکم بر سیستم، به مجموعه‌ای از زیرسیستم‌های خطی تبدیل می‌شود. برای رسیدن به این هدف، بخشی از چهار عبارت غیرخطی مدل، به‌عنوان متغیرهای

تصمیم در نظر گرفته می‌شود؛ یعنی $z_1 = \frac{p_1 w}{g_1 + w}$

$$z_2(t) = r_2(1 - by) \quad \text{و} \quad z_3(t) = \frac{ay}{g_2 + y} \quad \text{و} \quad z_4(t) = \frac{p_2 y}{g_3 + y}$$

این اساس، (۱)-(۳) را می‌توان به صورت زیر بازنویسی نمود:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= cy + -\mu_2 x + u'(t)S_1 \\ \frac{dy}{dt} &= r_2 y(1-by) - \frac{axy}{g_2 + y} \\ \frac{dw}{dt} &= -\mu_3 w + v'(t)S_2 \end{aligned} \quad (22)$$

اشکار است که معادلات (22) تنها دارای دو عبارت غیرخطی $z_3(t) = \frac{ay}{g_2 + y}$ و $z_2(t) = r_2(1-by)$ است. پس مدل فازی تاکاگی-ساجینوی منطبق بر خطی‌سازی فیدبک به صورت زیر می‌باشد:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{w} \end{bmatrix} &= \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 E_{i2}(z_2(t)) E_{j3}(z_3(t)) \\ &\times \begin{bmatrix} -\mu_2 & c & 0 \\ -\alpha_{j3} & \alpha_{i2} & 0 \\ 0 & 0 & \mu_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ w \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} S_1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & S_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u'(t) \\ v'(t) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (23)$$

همان‌گونه که مشاهده می‌شود، این مدل غیرخطی دارای چهار زیرسیستم به صورت زیر است:
قانون نام: اگر $z_2(t)$ حوالی E_{i2} و $z_3(t)$ حوالی E_{j3} باشد، آنگاه که

$$\dot{X} = A_i X + BU' \quad (24)$$

$$B = \begin{bmatrix} S_1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & S_2 \end{bmatrix} \text{ و } A_i = \begin{bmatrix} -\mu_2 & c & 0 \\ -\alpha_{j3} & \alpha_{i2} & 0 \\ 0 & 0 & \mu_3 \end{bmatrix}$$

روش میانگین مرکز، روند غیرفازی‌سازی انجام شده و در نتیجه مدل فازی تاکاگی-ساجینوی سیستم (24) اینچنین توصیف می‌شود:

$$\dot{X} = \sum_{i=1}^4 h_i(z(t))(A_i X + BU') \quad (25)$$

در این رابطه، $h_i(z(t)) = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 E_{i2}(z_2(t)) E_{j3}(z_3(t))$ بیان‌گر حاصل ضرب وزن‌های هر قانون فازی (یا هر زیرسیستم) است. اکنون با استفاده از روش جبران‌سازی توزیع شده موازی، می‌توان با ترکیبی از ضرایب بهره برای چهار زیرسیستم، یک کنترل‌کننده دینامیکی پایدارساز برای سیستم غیرخطی ساخت. ساختار کلی این کنترل‌کننده این‌گونه است:

$$\begin{aligned} U' = \begin{bmatrix} u' \\ v' \end{bmatrix} &= -\sum_{k=1}^2 \sum_{l=1}^2 E_{k2}(z_2(t)) E_{l3}(z_3(t)) K_{kl} x(t) \\ &= -\sum_{j=1}^4 h_j(z(t)) K_j x(t) \end{aligned} \quad (26)$$

بنابراین معادله‌ی حاکم بر سیستم حلقه بسته‌ی دارای بازخورد حالت، با ترکیب روابط بالا به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$\dot{X}(t) = \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1}^4 h_i h_j (A_i - BK_j) X(t) \quad (27)$$

در ادامه، از روش معیار پایداری لیاپانوف برای سیستم‌های فازی بهره برده و در نهایت با حل مجموعه‌ای از نامعادله‌های ماتریسی خطی، کنترل‌کننده‌های محلی K_j طراحی می‌شود.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= cy + (z_1(t) - \mu_2)x + u(t)S_1 \\ \frac{dy}{dt} &= z_2(t)y - z_3(t)x \\ \frac{dw}{dt} &= z_4(t)x - \mu_3 w + v(t)S_2 \end{aligned} \quad (16)$$

با فرض $z_1(t) \in [\alpha_{11}, \alpha_{21}]$ ، $z_2(t) \in [\alpha_{12}, \alpha_{22}]$ ، $z_3(t) \in [\alpha_{13}, \alpha_{23}]$ و $z_4(t) \in [\alpha_{14}, \alpha_{24}]$ می‌توان این عبارتها را به صورت زیر نوشت:

$$z_{ij}(t) = \sum_{i=1}^2 E_{ij}(z_j(t)) \alpha_{ij} \quad (17)$$

که

$$E_{1j}(z_j(t)) = \frac{z_j(t) - \alpha_{1j}}{\alpha_{2j} - \alpha_{1j}} \quad (18)$$

$$E_{2j}(z_j(t)) = 1 - E_{1j}(z_j(t))$$

بنابراین مدل فازی تاکاگی-ساجینو به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{w} \end{bmatrix} &= \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 E_{i1}(z_1(t)) E_{j2}(z_2(t)) E_{k3}(z_3(t)) E_{l4}(z_4(t)) \\ &\times \begin{bmatrix} \alpha_{i1} - \mu_2 & c & 0 \\ -\alpha_{k3} & \alpha_{j2} & 0 \\ \alpha_{l4} & 0 & \mu_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ w \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} s_1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & s_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u(t) \\ v(t) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (19)$$

اما با توجه به داده‌هایی که در مرجع‌های مختلف به آن‌ها استناد شده است، برخی از زیرسیستم‌های خطی کنترل‌پذیر نبوده و در نتیجه امکان طراحی کنترل‌کننده‌ی پایدارساز برای این سیستم وجود ندارد. برای حل این مشکل در بخش آینده روشی پیشنهاد شده که به کارگیری آن، سبب پایدارسازی سیستم حلقه بسته می‌شود.

۵- روش کنترلی پیشنهادی

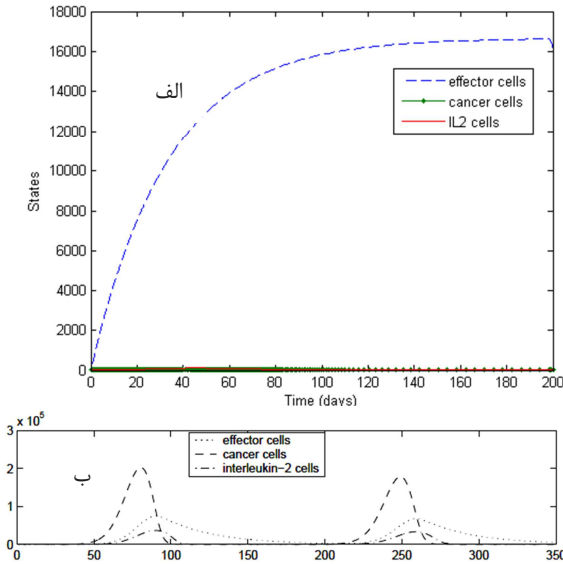
همان‌گونه که در بخش پیشین اشاره شد، به کارگیری روش تاکاگی-ساجینو بر روی معادلات حاکم بر مدل موردنظر به ۱۶ زیرسیستم غیرخطی منجر شده که برخی از آن‌ها کنترل‌پذیر نبوده و در نتیجه امکان طراحی کنترل‌کننده‌ی پایدارساز برای این مدل وجود ندارد. در این بخش، برای حل مشکل گفته شده راه‌کاری پیشنهاد می‌شود که بر مبنای تلفیق روش‌های خطی‌سازی فیدبک و تاکاگی-ساجینو استوار است. به این ترتیب که ورودی‌های کنترلی در نظر گرفته شده شامل دو بخش است: الف) بخشی از آن برای از بین بردن بعضی از عبارت‌های غیرخطی معادلات است؛ ب) بخشی از آن وظیفه‌ی پایدارسازی سیستم غیرخطی باقیمانده را بر عهده دارد. بر این اساس، ورودی‌های کنترلی $u(t)$ و $v(t)$ به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$u(t) = -\frac{P_1 x w}{S_1(g_1 + w)} + u'(t) \quad (20)$$

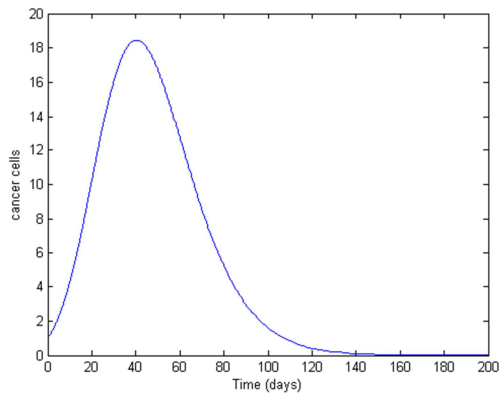
$$v(t) = -\frac{P_2 x y}{S_2(g_3 + y)} + v'(t) \quad (21)$$

پس می‌توان معادلات سیستم را به صورت زیر بازنویسی نمود:

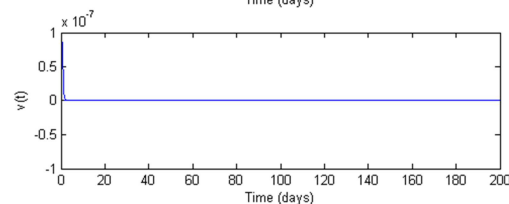
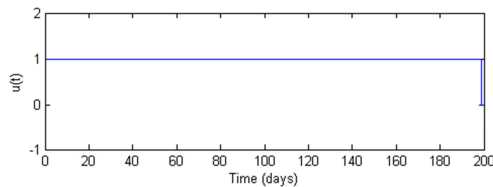
طول دوره‌ی درمان است. برای نمایش بهتر، از بین رفتن سلول‌های سرطانی در ۰ به صورت مستقل نمایش داده شده است. زمان درمان در پژوهش کنونی ۲۰۰ روز است، در حالی که در [6] ۲۷۰ روز گزارش شده است؛ پس نابودی سلول‌های سرطانی نیز در پژوهش پیشنهادی زودتر اتفاق می‌افتد. ورودی‌های کنترلی اعمال شده در دو روش مورد بررسی در شکل ۳ و شکل ۴ مشاهده می‌شود.



شکل ۱- رفتار سلول‌های سرطانی، ایمنی و IL-2 در طول درمان برای بیمار اول: الف) روش پیشنهادی؛ ب) روش [۶]



شکل ۲- رفتار سلول‌های سرطانی در طول درمان برای بیمار اول



شکل ۳- ورودی‌های کنترلی اعمال شده در روش پیشنهادی برای بیمار اول

لم ۱ [۱۵]: سیستم حلقه‌بسته‌ی (۲۷) پایدار مجانبی است، اگر یک ماتریس مثبت معین X و ماتریس‌های $M_{i'}$ برای $i', j' = \{1, 2, 3, 4\}$ وجود داشته باشد، به گونه‌ای که:

$$-XA_{i'}^T - A_{i'}X + M_{i'}^T B^T + B M_{i'} > 0, \quad (28)$$

$$\begin{aligned} & -XA_{i'}^T - A_{i'}X - XA_{j'}^T - A_{j'}X \\ & + M_{j'}^T B^T + B M_{j'} + M_{i'}^T B^T + B M_{i'} \geq 0, \\ & i' < j' \text{ st } h_{i'} \cap h_{j'} \neq \emptyset \end{aligned} \quad (29)$$

باشد؛ در این صورت، بهره‌های کنترل‌کننده‌ی بازخورد حالت فازی برابر خواهد بود با:

$$K_{i'} = M_{i'}(X)^{-1}. \quad (30)$$

۶- شبیه‌سازی عددی

در این بخش، کارایی روش پیشنهادی به کمک شبیه‌سازی و کنترل رفتار دینامیکی مدل موردنظر (۱)-(۳) بررسی می‌شود. در این راستا، این مسأله برای ۲ بیمار مختلف با c ، S_1 و S_2 های خاص خود بررسی شده است. پارامترهای به کار رفته در این شبیه‌سازی در جدول ۱ مشخص شده است.

$$c = 0.025 \text{ و } S_2 = 7 \times 10^7, S_1 = 500 \text{ بیمار با } 1$$

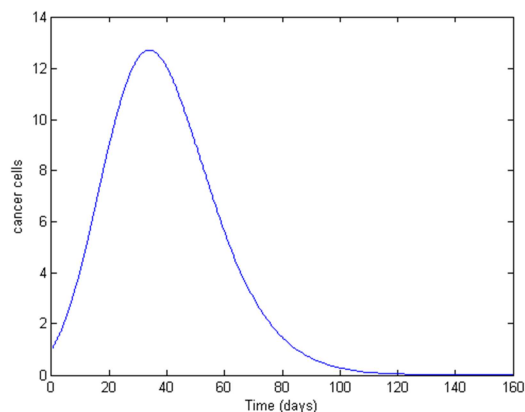
برای این بیمار، ابتدا به کمک لم ۱ بهره‌های کنترل‌کننده به صورت زیر طراحی می‌شود:

$$\begin{aligned} K_1 &= 10^{12} \times \begin{bmatrix} 0 & -7.1289 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1.2886 & -1e^{-12} \end{bmatrix} \\ K_2 &= 10^5 \times \begin{bmatrix} 0 & -1.2886 & 0 \\ 0 & 0 & -1e^{-12} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ K_3 &= 10^{12} \times \begin{bmatrix} 5e^{-7} & -7.1289 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & -2.7325 & 0 \end{bmatrix} \\ K_4 &= 10^5 \times \begin{bmatrix} 0 & -2.7325 & 0 \\ 0 & 0 & -1e^{-12} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

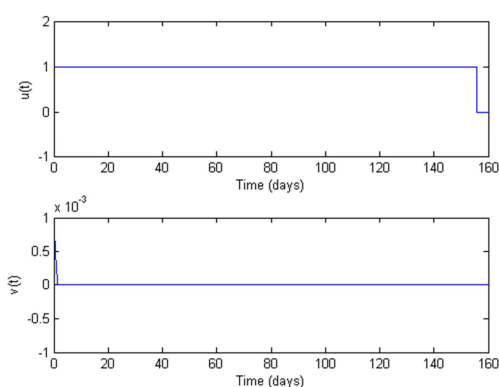
جدول ۱- مقدار پارامترهای در نظر گرفته شده برای شبیه‌سازی

پارامتر	مقدار عددی
P_1	0.1254
g_1	2×10^7
μ_2	0.03
g_2	6.5×10^4
r_2	0.18
b	1×10^{-9}
a	1
μ_3	10
P_2	5
g_3	1×10^3
α_{12}	1×10^{-2}
α_{22}	0.18
α_{13}	0.0
α_{23}	0.5

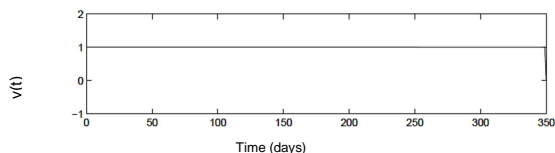
شکل ۱ نتایج حاصل از شبیه‌سازی رفتار دینامیکی سیستم تحت کنترل را نشان می‌دهد، که در آن متغیرهای حالت $w(t)$ و $y(t)$ ، $x(t)$ برای دو روش دارودهی مختلف (روش‌های پیشنهادی در این پژوهش و [6]) است. همانطور که مشاهده می‌شود دو روش معادلات سیستم را به سمت ناحیه با سلول‌های سرطانی کمتر هدایت کرده است. اما مقدار بیشینه‌ی سلول‌های سرطانی در روش پیشنهادی بسیار پایین‌تر از پژوهش فیستر است، که این خود بیانگر کاهش احتمال مرگ در



شکل ۶- رفتار سلول‌های سرطانی در طول درمان برای بیمار دوم



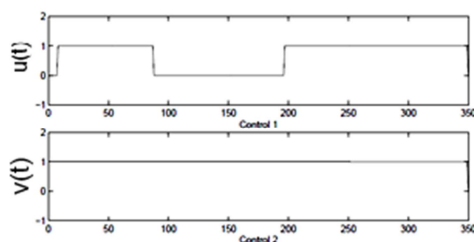
شکل ۷- ورودی‌های کنترلی اعمال شده در روش پیشنهادی برای بیمار دوم



شکل ۸- ورودی کنترلی اعمال شده در روش [۶] برای بیمار دوم

۷- نتیجه‌گیری

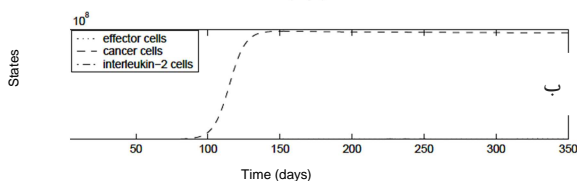
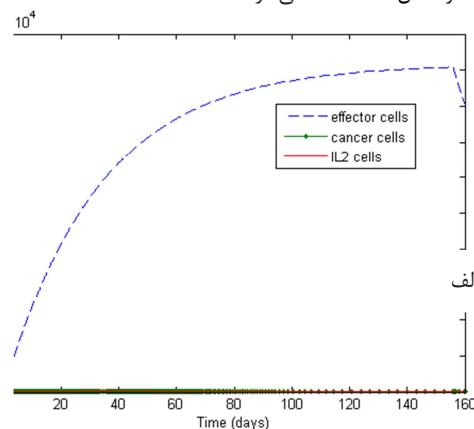
در این پژوهش روشی برای درمان بیماران سرطانی پیشنهاد شد. برای رسیدن به این هدف، با توجه به غیرخطی بودن مدل حاکم بر سیستم، راه‌کاری پیشنهاد شد که بر مبنای تلفیق روش‌های خطی-سازی فیدبک، مدل‌سازی فازی تاکاگی-ساجینو و جبران‌سازی توزیع شده‌ی موازی استوار است. همچنین طراحی کنترل‌کننده‌ی پایدارساز سیستم حلقه‌بسته به کمک قضیه‌ی لیاپانوف انجام شده است. شبیه‌سازی‌های انجام شده کارایی روش پیشنهادی را نسبت به پژوهش‌های مشابه نشان داد. این راه‌کار دو برتری نسبت به روش مشابه دارد: الف) مقدار بیشینه‌ی سلول‌های سرطانی در روش پیشنهادی بسیار پایین است، که این خود بیانگر کاهش احتمال مرگ در طول دوره‌ی درمان است؛ ب) سلول‌های سرطانی سریع‌تر از بین رفته و در نتیجه مدت زمان درمان کوتاه‌تر است.



شکل ۴- ورودی‌های کنترلی اعمال شده در روش [۶] برای بیمار اول

۲- بیمار با $S_1 = 550$ ، $S_2 = 1 \times 10^4$ و $c = 0.000085$

برای این بیمار، ابتدا به کمک لم ۱ بهره‌های کنترل‌کننده طراحی می‌شود. ۵۰ نتایج حاصل از شبیه‌سازی رفتار دینامیکی سیستم تحت کنترل را در دو روش نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود روش پیشنهادی توانسته به خوبی سیستم را به سمت ناحیه با سلول‌های سرطانی کمتر هدایت کند، اما روش [۶] نتوانسته این سیستم را پایدار کند و اعمال این روش به مرگ بیمار منجر می‌شود. برای نمایش بهتر، از بین رفتن سلول‌های سرطانی در ۰ به صورت مستقل نمایش داده شده است. زمان درمان در پژوهش کنونی ۱۶۰ روز است؛ همچنین ورودی‌های کنترلی اعمال شده در دو روش مورد بررسی در شکل ۷ و شکل ۸ مشاهده می‌شود.



شکل ۵- رفتار سلول‌های سرطانی، ایمنی و IL-2 در طول درمان برای بیمار دوم: الف) روش پیشنهادی؛ ب) روش [۶]

۸- مراجع

- [1] Kirschner D. and Panetta J. C., 1998, Modeling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction, *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 37, pp. 235-252.
- [2] Owena M. R., Byrne H. M. and Lewis C. E., 2004, Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 226, pp. 377-391.
- [3] De Pillis L. G. and Radunskaya A. E., 2003, The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, pp. 1221-1244.
- [4] Burden T., Ernstberger J., and Fister R., 2004, Optimal Control Applied to Immunotherapy, *Discrete and Continuous Dynamical Systems, Series B* 4, 1, pp. 135-146.
- [5] De Pillis L. G. and Radunskaya A. E., 2005, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 238, pp. 841-862.
- [6] Fister K. R. and Donnelly J. H., 2005, Immunotherapy: An Optimal Control Theory Approach, *MATHEMATICAL BIOSCIENCES AND ENGINEERING*, Vol. 2, No.3, pp. 499-510.
- [7] Cappuccio A., Castiglione F., Piccoli B., 2006, Determination of the optimal therapeutic protocol in cancer immunotherapy. *Mathematical Biosciences*.
- [8] Castiglione F. and Piccoli, B., 2007, Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 247, pp. 723-732.
- [9] Ghaffari A. and Nasserifar N., 2009, Mathematical modeling and lyapunov-based drug administration in cancer chemotherapy, *Iranian Journal of Electrical & Electronic Engineering*, Vol. 3, pp. 151-158.
- [10] Kiani E. k., Kamyad A. V., Shirzad H., 2012, Optimal Immunotherapy Control of Aggressive Tumors Growth, *Intelligent Control and Automation*, Vol. 3, pp. 168-175.
- [11] Basirzadeh H. and Nazari S., 2012, T-lymphocyte Cell Injection Cancer Immunotherapy: an Optimal Control Approach, *Iranian Journal of Operations Research*, Vol.3, No. 1, pp.46-60.
- [12] Batmani Y. and Khaloozadeh H., 2013, Optimal chemotherapy in cancer treatment: state dependent Riccati equation control and extended Kalman filter, *Optimal Control Applications and Methods*, Vol. 34, No. 5, pp. 562-577.
- [13] Nazari S. and Basirzadeh H., 2014, Natural killer or T-lymphocyte cells: which is the best immune therapeutic agent for cancer? An optimal control approach, *International Journal of Control, Automation and Systems*, Vol. 12, No. 1, pp. 84-92.
- [14] Ghaffari A. and Naserifar N., 2010, Optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy, *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 40, pp. 261-270.
- [15] Tanaka K., Wang H. O., 2001, *Fuzzy Control Systems Design and Analysis*, New York: JOHN WILEY & SONS.
- [16] Takagi T. and Sugeno M., 1985, Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control, *Systems, Man, and Cybernetics*, *IEEE Transactions on*, Vol. 15, pp. 116-132.