УДК 519.71:616-092.18

О ЗАДАЧЕ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ В МОДЕЛЯХ РОСТА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ РИХАРДА

В. П. Марценюк, О. А. Багрий-Заяц

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

Поступила в редакцию 15.03.2013 г.

Аннотация. В данной работе предложена модель управления патологическим процессом, развитие которого описывает динамика Рихарда. Модель представлена как задача оптимального управления системой нелинейных дифференциальных уравнений. Сформулированы необходимые условия оптимальности и аналитически показан вид оптимального решения на некотором интервале времени.
Ключевые слова: оптимальное управление, принцип максимума Понтрягина, необходимые условия оптимальности.
Annotation. In the work there is offered the model of control for pathologic process that describe Richard dynamics. The model is presented as optimal control problem for the system of nonlinear differential equations. There are stated necessary optimality conditions and the form of optimal solution is analytically shown on some initial interval.
Keywords: optimal control, Pontryagin's maximum principle, necessary optimality conditions.

ВВЕДЕНИЕ

При проведении системных медицинских исследований возникают вопросы прогнозирования количественного и качественного поведения заболевания. Это, в первую очередь, форма патологического процесса, на которую влияет ряд неопределенностей – время формирования каскада специфических плазматических клеток, влияние поврежденного органа на иммунный ответ, схема проведенного лечения и др. Решение проблем такого рода требует разработки соответствующих алгоритмов системного анализа [1–10].

Исследование проблемы развития патологических образований в человеческом организме является актуальным и в наше время. В частности, в работах [1–7] рассматривают рост опухолевых популяций на основе динамики Гомпертца. В работе [8] изучают развитие общего патологического образования на основе динамики Рихарда. В [9] рассмотрены вопросы устойчивости в модели роста патологического образования на основе динамики Рихарда. Однако не исследовано вопросы управления процессом роста патологических образований.

Целью работы является применить общую методологию оптимального управления для получения решения задачи оптимальной лазеротерапии общего патологического образования, которое описывает динамика Рихарда.

Модель развития общего патологического образования на основе динамики Рихарда.

Рассматривается модель развития общего патологического образования на основе динамики Рихарда, предложенная в работе [8]. В модели считаем, что основными действующими факторами процесса роста общего патологического образования (узлов, фолликулярных образований и др.) являются следующие величины:

1. Концентрация клеток патологического образования $L_p(t)$.

2. Концентрация антител $F(t)$. Под антителами понимают субстраты иммунной системы, нейтрализуют рецепторы клеток патологического образования.

3. Концентрация плазматических клеток $C(t)$. Это популяция носителей и производителей антител.

4. Относительная характеристика роста патологического образования $m(t)$.

В модели предполагается, что лазеротерапия применяется к доброкачественным патологическим образованиям. При этом считаем, что объем лазеротерапии является функцией от времени $u(t)$. Тоэсть $u(t)$ – это доля уязвимых клеток патологического образования, подвергшихся лазеротерапевтическому воздействию за единицу времени в момент времени t. Таким образом мы приходим к системе управления:

$$\begin{aligned} L_p{}' &= \alpha_L L_p \left[1-\left(\frac{L_p}{\theta_L}\right)^n\right] - \gamma_L F L_p - u(t)L_p, \\ C' &= \xi(m)\alpha L_p F - \mu_C(C-C_0), \\ F' &= b_f C - (\mu_f + \eta\gamma_L L_p)F, \\ m' &= \sigma L_p - \mu_m m, \end{aligned} \tag{1}$$

с соответствующими начальными условиями:

$$\begin{aligned} L_p(t) &= L_{p0}(t), \\ C(t) &= C_0(t), \\ F(t) &= F_0(t), \\ m(t) &= m_0(t). \end{aligned} \tag{2}$$

Биологически значимой областью для (1), (2) являются:

$$\Omega = \{(L_p, C, F, m) \in R_+^7 \big| L_p + C + F + m \le N\},$$

что накладывает фазовые ограничения:

$$L_p \ge 0,\ C \ge 0,\ F \ge 0,\ m \ge 0. \tag{3}$$

$$L_p + C + F + m \le N. \tag{4}$$

Множество управления U задается как:

$$U = \{u(t) : 0 \le u(t) \le 1,\ 0 \le t \le t_f,\ u(t) - \text{измеримая}\}.$$

Здесь t_f – конечное время управления.

Критерием качества является функционал:

$$J[u] = \int_0^{t_f} (L_p{}^2(t) + 5Wu^2(t))dt,$$

где W – весовой коэффициент.

Таким образом, целью является определение оптимального управления $u^* \in U$, которое удовлетворяет:

$$J[u^*] = \inf_{u \in U} J[u]. \tag{5}$$

На основе теоремы [11, 12] мы видим, что оптимальное управление в задаче (1) - (5) существует, поскольку подынтегральное выражение в критерии качества является выпуклой функцией, а траектория системы принадлежит пространству L^∞.

Применим теорему [13, 14] для получения необходимых условий оптимальности. Функция Гамильтона-Понтрягина имеет вид:

$$\begin{aligned} H &= L_p{}^2 + u^2 + \\ &+ \lambda_1\left(\alpha_L L_p\left[1-\left(\frac{L_p}{\theta_L}\right)^n\right] - \gamma_L F L_p - \right. \\ &\left. - u(t)L_p\right) + \lambda_2(\xi(m)\alpha L_p F - \\ &- \mu_C(C-C_0)) + \lambda_3(b_f C - \\ &- (\mu_f + \eta\gamma_L L_p)F) + \\ &+ \lambda_4(\sigma L_p - \mu_m m). \end{aligned} \tag{6}$$

Итак, имеем сопряженную систему:

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial L_p} = -2L_p - \\ &-\lambda_1\left(\alpha_L - \alpha_L(n+1)\left(\frac{L_p}{\theta_L}\right)^n - \gamma_L F - u^*\right) - \\ &-\lambda_2\xi(m)\alpha F + \lambda_3\eta\gamma_L F - \lambda_4\sigma, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial C} = \lambda_2\mu_C - \lambda_3 b_f, \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial F} = \lambda_1\gamma_L L_p - \\ &-\lambda_2\xi(m)\alpha L_p + \lambda_3(\mu_f + \eta\gamma_L L_p), \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial m} = \lambda_4\mu_m. \end{aligned} \tag{7}$$

На множестве $\{t : 0 < u^*(t) < 1\}$ имеем $\left.\frac{\partial H(\lambda_i(t), u(t), t)}{\partial u}\right|_{u=u^*} = 0$, а именно:

$$\left.\frac{\partial H}{\partial u}\right|_{u=u^*} = 10Wu^* - \lambda_1 L_p = 0.$$

Отсюда:

$$u^*(t) = \frac{\lambda_1(t)L_p(t)}{10W}.$$

В целом, используя верхнее и нижнее ограничение на управление $u^*(t)$, видим, что оптимальное управление может быть выражено как:

$$u^*(t) = \min\left\{1, \left(\frac{\lambda_1(t)L_p(t)}{10W}\right)^+\right\}. \tag{8}$$

Здесь введено обозначение

$$(x)^+ = \begin{cases} x, & x \ge 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases}$$

Итак, оптимальное управление в задаче (1)–(5) может быть построено в результате решения такой краевой задачи:

$$\frac{dL_p}{dt} = \alpha_L L_p \left[1 - \left(\frac{L_p}{\theta_L}\right)^n\right] -$$
$$-\gamma_L F L_p - \min\left\{1, \left(\frac{\lambda_1(t) L_p(t)}{2}\right)^+\right\} L_p,$$
$$\frac{dC}{dt} = \xi(m)\alpha L_p F - \mu_C (C - C_0),$$
$$\frac{dF}{dt} = b_f C - (\mu_f + \eta\gamma_L L_p) F,$$
$$\frac{dm}{dt} = \sigma L_p - \mu_m m,$$
$$L_p(t) = L_{p0}(t),$$
$$C(t) = C_0(t),$$
$$F(t) = F_0(t),$$
$$m(t) = m_0(t).$$

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial L} =$$
$$= -L_p{}^2 - \lambda_1\left(\alpha_L - \alpha_L (n+1)\left(\frac{L_p}{\theta_L}\right)^n -\right.$$
$$\left. -\gamma_L F - \min\left\{1, \left(\frac{\lambda_1(t) L_p(t)}{2}\right)^+\right\}\right) -$$
$$-\lambda_2 \xi(m)\alpha F + \lambda_3 \eta\gamma_L F - \lambda_4 \sigma,$$
$$\frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial C} = \lambda_2 \mu_C - \lambda_3 b_f, \qquad (9)$$
$$\frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial F} = \lambda_1 \gamma_L L_p -$$
$$-\lambda_2 \xi(m)\alpha L_p + \lambda_3(\mu_f + \eta\gamma_L L_p),$$
$$\frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial m} = \lambda_4 \mu_m,$$
$$\lambda_k(t_f) = 0, \quad k = \overline{1,4}.$$

Теорема 1. Для достаточно малого значения t_f решение системы (9) является единственным.

Доказательство. Предположим наоборот, что существуют два решения (9), а именно:

$$X^* = (L_p{}^*, C^*, F^*, m^*, \lambda_1{}^*, \lambda_2{}^*, \lambda_3{}^*, \lambda_4{}^*)$$

и

$$X^{**} = (L_p{}^{**}, C^{**}, F^{**}, m^{**}, \lambda_1{}^{**}, \lambda_2{}^{**}, \lambda_3{}^{**}, \lambda_4{}^{**}).$$

Правые части системы (13) являются Липшицевимы функциями аргументов $L_p, C, F, m, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$. Отсюда существует постоянная $C > 0$ такая, что:

$$\left\|X^*(t) - X^{**}(t)\right\| \le$$
$$\le \int_0^{t_f} C\left(\left\|X^*(s) - X^{**}(s)\right\|\right) ds. \qquad (10)$$

Применяя к (10) теорему о среднем значении, имеем, что существует момент времени $\xi : 0 \le \xi \le t_f$ такой, что:

$$\left\|X^*(t) - X^{**}(t)\right\| \le t_f C\left(\left\|X^*(\xi) - X^{**}(\xi)\right\|\right)$$

при всех $t \in [0, t_f]$. Если выберем t_f таким, что $t_f < \dfrac{1}{C}$, то получаем противоречие.

Итак, можем сформулировать следующую теорему.

Теорема 2. Пусть $(L_p{}^*, C^*, F^*, m^*, \lambda_1{}^*, \lambda_2{}^*, \lambda_3{}^*, \lambda_4{}^*)$ – решение задачи оптимального управления (1)–(5). Тогда $(L_p{}^*, C^*, F^*, m^*, \lambda_1{}^*, \lambda_2{}^*, \lambda_3{}^*, \lambda_4{}^*)$ – решение краевой задачи (9).

ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

Прямой метод численного решения задачи оптимального управления, приведенной выше, реализовано в пакете Java-классов dyn.Opt [15].

В качестве примера рассматривалась задача (1)–(5). Описание задачи сделано с помощью входящего текстового файла. Так переменные состояния системы определени командой:

state L_p C F m

переменная управления:

control u

константы:

real alphal n hamal xi alpha muc c0 bf muf eta sigma mum W tetal

количество временных узлов:

nodes = 356

метод решения задачи нелинейного программирования:

method = dyn_sqp

метод интегрирования системы дифференциальных уравнений:

ode = huen

файл исходных данных:

output_file = Richardcontrol

точность метода:

epsilon = 1.0e-4

Систему управления (1) со значениями параметров описано в блоке:

dynamic_equation:

alphal = 0.00396

n = 10

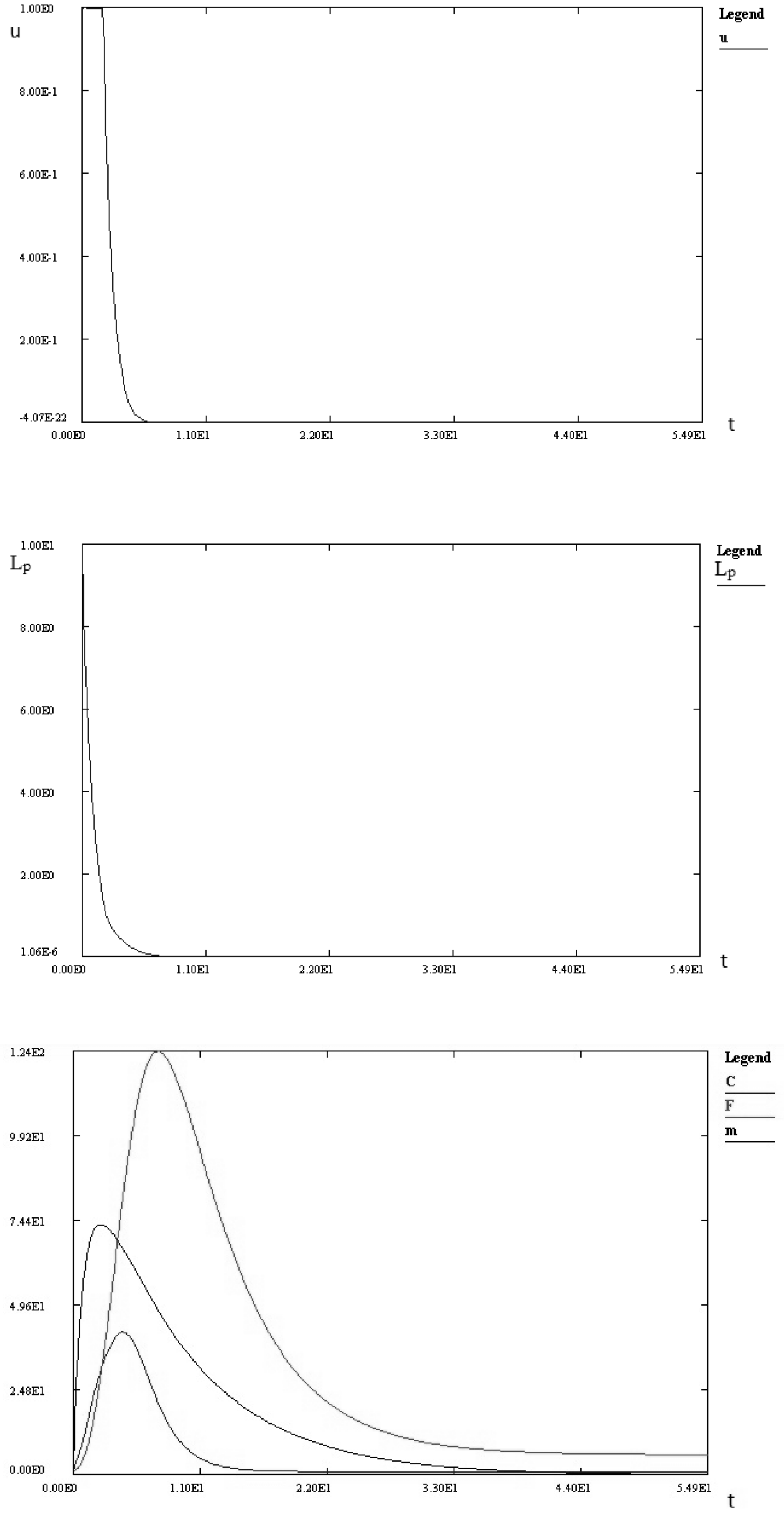

*Рис. 1.*Численное моделирование задачи оптимального управления

hamal = 0.008
xi = 1
alpha = 1
muc = 0.5
c0 = 1
bf = 1
muf = 0.17
eta = 10
sigma = 10
mum = 0.12
tetal = 14000
ddt L_p = alphal* L_p *(1-pow(L_p /tetal,n)) - hamal*F* L_p - u* L_p
ddt C = xi*alpha* L_p *F-muc*(C-c0)
ddt F = bf*C-(muf+eta*hamal* L_p)*F
ddt m = sigma* L_p -mum*m

Блок начальных условий (2):
initial_condition:
L_p = 10
C = 1
F = 1
m = 0

Ограничения типа неравенства:
inequality_constraint:
d = -u # -u <= 0
d = u-1 # u <= 1
Блок критерия качества:
cost_functional:
W = 0.2
initial_time = 0.0
final_time = 55
L = L_p * L_p +u*u

Данные по применению метода следующие:
$ f = 3784075.596838219
$ hg_max = 0.049150674707690155
$ |dL| = 529.1810423858765
$ nfun = 33580
$ ngrad = 91
# of function evaluations = 10001

Результаты решения задачи представлены на рис. 1.

На рисунке 2 показано результаты численного интегрирования системы (5) при $u \equiv 0$, т.е. без применения лазеротерапии.

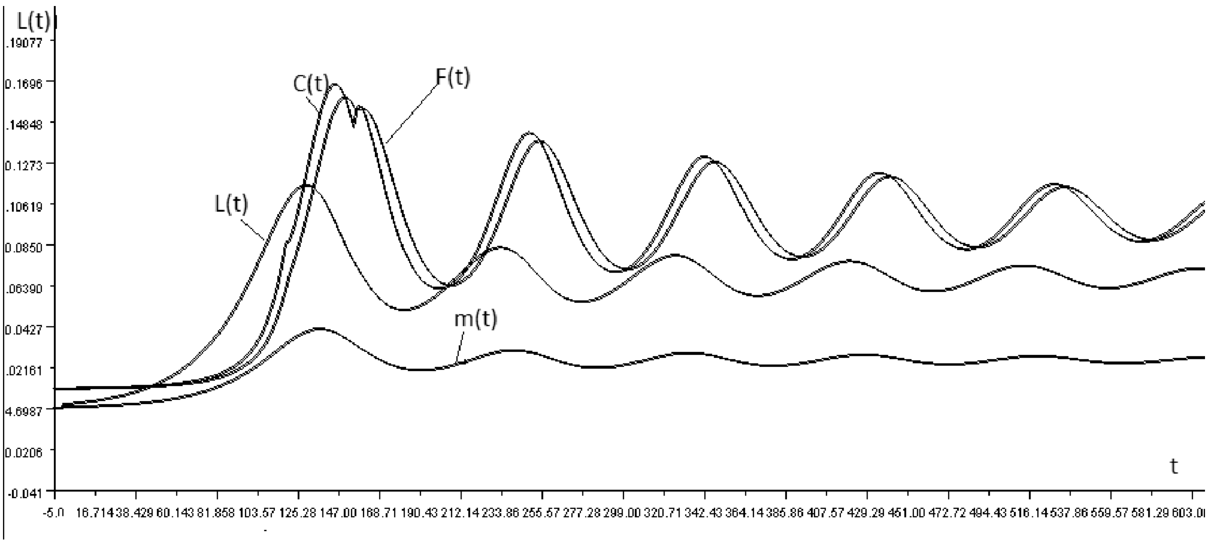

Рис. 2. Результаты численного интегрирования системы (5)

Сравнивая решения на рисунках 1 и 2 видно, что применение в модели (5) оптимального режима лазеротерапии позволяет избежать повторного роста патологических образований, который наблюдается на рисунке 2.

ВЫВОДЫ

В работе изучены вопросы существования и единственности решения задач управления ростом общего патологического образования на основе динамики Рихарда.

На основе необходимых условий оптимальности построено краевую задачу для нахождения оптимальных режимов лазеротерапии. Также предложено и программно реализован прямой метод решения задачи оптимального управления, который применен на реальном примере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Марценюк В.П.* Построение и изучение устойчивости модели противоопухолевого иммунитета / В. П. Марценюк // Кибернетика и системный анализ. – 2004. – № 5. – С. 123–130.

2. *Марценюк В.П.* Про алгоритм розв'язування задачі оптимального керування на основі моделі динаміки Гомперца / В.П. Марценюк, Р.Б. Ладика, Д.В. Вакуленко // Вісник Київського університету. Серія: фізико-математичні науки. – 2004. – № 1. – С. 250–255.

3. *Марценюк В.П.* О задаче выбора схемы химиотерапии с точки зрения теории управления / В. П. Марценюк // Проблемы управления и информатики. – 2003. – № 2. – С. 134–145.

4. *Marzeniuk V.P.* Taking Into Account Delay in the Problem of Immune Protection of Organism / V. P. Marzeniuk // Nonlinear Analysis: Real World Applications. – 2001. – Vol. 2/4. – P. 483–496.

5. *Марценюк В.П.* Про оптимізаційний підхід в задачі вибору схеми хіміотерапії / В.П. Марценюк, Р.Б. Ладика, О.Я. Ковальчук // Вісник Харківського національного університету. Серія : математика, прикладна математика і механіка. – 2003. – Т. 582, вип. 52. – С. 71–80.

6. *Наконечный А.Г.* Задачи управляемости для дифференциальных уравнений динамики Гомперца / А.Г. Наконечный, В.П. Марценюк // Кибернетика и системный анализ. – 2004. – № 2. – С. 123–133.

7. *Марценюк В.П.* Об обобщенной модели динамики Гомперца / В.П. Марценюк // Проблемы управления и информатики. – 2004. – № 6. – С. 130–141.

8. *Марценюк В.П.* Про модель Ріхарда в задачах росту патологічних утворень з урахуванням імунної відповіді / В.П. Марценюк, О.А. Багрій-Заяць // Штучний інтелект. – 2012. – № 1. – С. 267–274.

9. *Марценюк В.П.* Про умови асимптотичної стійкості в моделях росту патологічних утворень на основі динаміки Ріхарда / В.П. Марценюк, І.Є. Андрущак, О.А. Багрій-Заяць // Математичне та комп'ютерне моделювання. Серія: Технічні науки : зб. наук. пр. – Кам'янець-Подільський : Кам'янець-Подільський нац. ун-т, 2012. – Вип. № 6. – С. 131–142.

10. *Бублик Б.Н.* Основы теории управления / Б.Н. Бублик, Н.Ф. Кириченко – К.: Вища школа, 1975. – 328 с.

11. *Macki, J.*, and *Strauss, A.*, Introduction to Optimal Control Theory, Springer-Verlag, New York, 1982.

12. *Fleming, W.H.*, and *Rishel, R.W.*, Deterministic and Stochastic Optimal Control, Springer Verlag, New York, 1975.

13. *Kamien, M.I.*, and *Schwartz, N.L.*, Dynamic Optimization, North-Holland, Amsterdam, 1991.

14. *Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф.* Математическая теория оптимальных процессов. – М.: Наука, 1969.

15. *Fabien, B.C.*, Some Tools for the Direct Solution of Optimal Control Problems, Advances in Engineering Software, Vol. 29, pp. 45–61, 1998.

Марценюк Василий Петрович – д.т.н., проф. Кафедра медицинской информатики Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского. Тел.: (0352) 52-47-71. Email: marceniuk@yahoo.com

Багрий-Заяц Оксана Андреевна – Кафедра медицинской физики и медицинского оборудования, Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского. Тел.: (0352) 43-11-68. Email: bagrijzayats@gmail.com

Marceniuk V.P. – Doctor of Technical Sciences, Professor of Department of Medical Informatics. Ternopil State Medical University. I.Ya.Gorbachevskogo. Ukraine. Tel.: (0352) 52-47-71. E-mail: marceniuk@yahoo.com

Bagrij-Zayats O. – Department of Medical Physics and Medical Devices. Ternopil State Medical University. I.Ya.Gorbachevskogo. Ukraine. Tel.: (0352) 43-11-68. Email: bagrijzayats@gmail.com