ARTICLE HISTORY: Received: October 12, 2021 Accepted: December 06, 2021 Published: December 13, 2021

УДК 517.977.52

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПА МАКСИМУМА ПОНТРЯГИНА ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА ОПУХОЛИ

Отман шериф Абделиллах.
Нижегородский государственный университет им Н. И. Лобачевского,
Нижний Новгород 603105.

APPLICATION OF THE PONTRYAGIN MAXIMUM PRINCIPLE TO CONTROL TUMOR ANGIOGENESIS

Otmane Cherif Abdelillah
Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN),
Nizhny Novgorod 603105.

Аннотация. Мы представляем пример приложения, охватывающий несколько случаев, с использованием расширения принципа минимума Понтрягина (PMP) [3]. Нас интересует управление ангиогенеза опухоли, то есть терапевтический управление пролиферации раковых клеток, развивающих новые кровеносные сосуды. Сформулируем задачу и выведем оптимальное управление и применим принцип максимума Понтрягина к нашей оптимальной траектории, и мы выводим теорему и проверяем ее на примере. Потом изучим стабилизацию.

Abstract. We present a sample application covering several cases using an extension of the Pontryagin Minimum Principle (PMP) [3]. We are interested in the management of tumor angiogenesis, that is, the therapeutic management of the proliferation of cancer cells that develop new blood vessels. Let us formulate the problem and derive the optimal control and apply the Pontryagin maximum principle to our optimal trajectory, and we derive the theorem and check it with an example. Then we will study stabilization.

Ключевые слова: оптимальное управление - принцип максимума Понтрягина - минимизация - управление ангиогенеза опухоли - стабилизация.

Key words: optimal control - Pontryagin's maximum principle - minimization - control of tumor angiogenesis - stabilization.

Оформление проблема:

Обозначим $x(t)$ объем опухоли и $y(t)$ емкость сосудистой системы, развиваемую опухоль, в момент времени t. Эволюция этих величин моделируется системой управления (S):

$$\dot{x}(t) = -x \ln\frac{x}{y}$$

$$\dot{y}(t) = S(x,y) - I(x,y) - uy$$

где управление $u \in L^{\infty}(0,+\infty)$ (антиангиогенное лечение) удовлетворяет ограничению

$$0 \leq u(t) \leq M$$

для почти всех t с фиксированным $M > 0$. Функции S (стимуляция) и I (торможение) непрерывны на $(0,+\infty)$ класса C^{∞} на $(0,+\infty)^2$ и проверяют, что:

$$S(x,y) \geq 0\,, I(x,y) \geq 0\,, I(x,0) = 0\,, \forall x,y > 0\ (H_1)$$

А по диагонали:

$$S(x,y) - I(x,y) - Mx < 0 \ \forall x > 0 \ (H_2)$$

Пусть $x_0, y_0 > 0$ фиксированы. Предположим, что $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$

Предварительный:

Пока решение четко определено, $\forall t > 0$ у нас есть $x(t) > 0$ и $y(t) > 0$ для любого управление u с положительными значениями. Потому что гипотеза (H_1) означает, что 0 является решением дифференциального уравнения относительно y значит $y(t) > 0$, и вообще $\dot{x}(t) = -x(t)f(t)$ значит $x(t) > 0$.

I. Оптимальное управление

Пусть фиксировано $A > 0$. Нас интересует задача оптимального управления, заключающаяся в минимизации $x(t_f)$, в конечный момент времени $t_f > 0$ свободный, при дополнительном ограничении $\int_0^{t_f} u(t)\, dt \le A$.

Чтобы смоделировать это дополнительное ограничение, мы вводим новую переменную состояния $z(t)$ проверяя $\dot{z} = u$, $z(0) = 0$, $z(t_f) \le A$.

задача оптимального управления имеет вид:

$$\dot{x}(t) = -x \ln\frac{x}{y}, \ x(0) = x_0$$

$$\dot{y}(t) = S(x,y) - I(x,y) - uy, \ y(0) = y_0$$

$$\dot{z} = u, \ z(0) = 0, \ z(t_f) \le A.$$

$$\min x(t_f), \ 0 \le u(t) \le M$$

Теперь предположим, что существует оптимальная траектория, определенная на $[0, t_f]$ с $t_f > 0$

Применяя принцип максимума Понтрягина к этой оптимальной траектории:

Гамильтониан этой задачи будет: $H = -p_x\, x \ln\frac{x}{y} + p_y(S(x,y) - I(x,y) - uy) + p_z u$ (такое, что (p_x, p_y, p_z, p^0) смежные переменные).

Экстремальные уравнения будут:

$$\begin{cases} \dot{p}_x(t) = p_x\left(\ln\frac{x}{y} + 1\right) - p_y\left(\frac{\delta S}{\delta x} - \frac{\delta I}{\delta x}\right), \\ \dot{p}_y = p_x\frac{x}{y} - p_y\left(\frac{\delta S}{\delta x} - \frac{\delta I}{\delta x} - u\right) \\ \dot{p}_z = 0, \end{cases}$$

условия трансверсальности на векторе, добавленном к финальному времени, будут:

$$\begin{cases} p_x(t_f) = p^0, \\ p_y(t_f) = 0 \\ p_z = 0, \text{если } z(t_f) < A \end{cases}$$

Мы максимизируем $(-p_y y + p_z)u$ для $0 \le u(t) \le M$ итак :

$$u(t) = 0 \text{ если } -p_y(t)y(t) + p_z < 0$$

$$u(t) = M \text{ если } -p_y(t)y(t) + p_z > 0$$

$$u(t) \text{ не определено, если } -p_y(t)\,y(t) + p_z = 0$$

максимизированный Гамильтониан равен нулю вдоль любой экстремали. Потому что t_f свободный и Гамильтониан H не зависит от t. ([4], [5])

Если учесть монотонность $x(.)$ В квадранте $(x > 0, y > 0)$ в каждом регионе $x > y$ и $y < x$ Будет: $x(t_f) = y(t_f)$ и $\dot{x}(t_f) = 0$. Потому что:

В регионе $x < y$ у нас есть $ln\frac{x}{y} < 0$ следовательно, $x(.)$ увеличивается конечная точка $(x(t_f), y(t_f))$ не может принадлежать этой зоне, потому что точка во время $t_f - \varepsilon$, $\forall\varepsilon > 0$ лучше.

В регионе $x > y$ у нас есть $ln\frac{x}{y} > 0$ следовательно, $x(.)$ уменьшается конечная точка $(x(t_f), y(t_f))$ не может принадлежать этой зоне, потому что, продлевая траекторию, например с $u = 0$, точка во время $t_f + \varepsilon$, $\forall\varepsilon > 0$ лучше.

Итак, $x(t_f) = y(t_f)$. Следовательно, из уравнения в x мы также имеем $\dot{x}(t_f) = 0$.

Теперь покажем, что: $z(t_f) = 0$ и что: $p_z < 0$:

Предположим, что $p_z = 0$. Как $p_y(t_f) = 0$ и $p_x(t_f) = p^0$, у нас обязательно $p^0 \neq 0$ (иначе полный сопряженный вектор был бы тривиальным, что абсурдно). Нормализуя $p^0 = -1$ будет $p_x(t_f) = -1$.

Из уравнения p_y , и поскольку $x(t_f) = y(t_f)$ и $p_x(t_f) = -1$ и $p_y(t_f) = 0$, у нас будет $\dot{p}_y(t_f) = 1$, поэтому по непрерывности $p_y(.)$ строго возрастает в интервале $[t_f - \varepsilon, t_f]$ $\forall\varepsilon > 0$. Так как $p_y(t_f) = 0$, то $p_y(t) < 0$ на $[t_f - \varepsilon, t_f]$, поэтому при $p_z = 0$ у нас будет $-p_y(t)y(t) + p_z > 0$ на $[t_f - \varepsilon, t_f]$, так что $u(t) = M$ на этом интервале.

с расчетом мы имеем $\ddot{x} = -\dot{x}\left(ln\frac{x}{y} + 1\right) + \frac{x}{y}\dot{y}$, следовательно, поскольку $x(t_f) = y(t_f)$, мы выводим, что $\ddot{x}(t_f) = \dot{y}(t_f) = S\left(x(t_f), x(t_f)\right) - I\left(x(t_f), x(t_f)\right) - Mx(t_f) < 0$ по гипотезе (H_2). Как $\dot{x}(t_f) = 0$ получаем, что $x(\cdot)$ строго возрастает на интервале $[t_f - \mu, t_f]$,что противоречит оптимальности (потому что мы минимизируем $x(t_f)$).

Таким образом, на данном этапе мы показали, что $p_z \neq 0$. Итак, $z(t_f) = 0$.

К абсурду, если $p_z > 0$ то $-p_y(t)y(t) + p_z > 0$ на небольшом интервале $[t_f - \varepsilon, t_f]$ так что $u(t) = M$ на этом интервале и мы находим, то же противоречие, что и выше, используя гипотезу (H_2). Итак, поскольку $p_z \neq 0$, заключаем, что $p_z < 0$.

Управление u обязательно нетривиально (иначе $z(t_f) = 0 < A$). Как $p_z < 0$ то $-p_y(t)y(t) + p_z < 0$ на небольшом интервале $[t_f - \varepsilon, t_f]$ так что $u(t) = 0$ на этом интервале.

У нас если $\frac{\delta s}{\delta x} - \frac{\delta I}{\delta x} = 0$ то $\dot{p}_x = p_x\,(ln\frac{x}{y} + 1)$ и так p_x никогда не отменяет (по уникальности Коши), и как $p_x(t_f) = -1$ мы заключаем, что $p_x(t) < 0$ За все $t \in [0, t_f]$.

Предположим, что $p_y(t_1) = 0$, во время t_1. Тогда из дифференциального уравнения в p_y имеем $\dot{p}_y(t_1) = p_x(t_1)\frac{x(t_1)}{y(t_1)} > 0$ и так функция $t \to p_y(t)$ может пересечь ось x, только строго увеличивая - поэтому она имеет максимум один ноль. Так как $p_y(t_f) = 0$, отсюда следует, что $p_y(t) < 0$ За все $t \in [0, t_f]$.

Мы ставим $\phi(t) = -p_y(t)y(t) + p_z$ (функция переключения) тогда у нас будет $\dot{\phi} = p_x x + p_y(y\frac{\delta s}{\delta x} - s - y\frac{\delta I}{\delta x} + I)$

эта функция ϕ не сокращается тождественно ни на каком под-интервале. (легко продемонстрировать абсурдом)

<u>Теорема:</u>

Если $\frac{\delta s}{\delta x} = \frac{\delta I}{\delta x}$ и $y\frac{\delta s}{\delta x} - s - y\frac{\delta I}{\delta x} + I \geq 0$ тогда есть $t_1 \in [0, t_f]$ такое, что:

$$u(t) = \begin{cases} M \text{ если } t \in [0, t_1] \\ 0 \text{ если } t \in [t_1, t_f] \end{cases}$$

<u>доказательство</u>

у нас есть $p_x(t) < 0$ и $p_y(t) < 0$ За все $t \in [0, t_f]$, отсюда $\dot{\phi} < 0$ и поэтому ϕ строго убывающая на $[0, t_f]$. Поскольку мы уже знаем, что u нетривиально и заканчивается интервалом, где $u = 0$, мы заключаем что если $\frac{\delta s}{\delta x} = \frac{\delta I}{\delta x}$ и $y\frac{\delta s}{\delta x} - s - y\frac{\delta I}{\delta x} + I \geq 0$ тогда есть $t_1 \in [0, t_f]$ такое, что:

$$u(t) = \begin{cases} M \text{ если } t \in [0, t_1] \\ 0 \text{ если } t \in [t_1, t_f] \end{cases}$$

Пример:

$$S(x, y) = by^{\alpha} \text{ и } I(x, y) = 0 \ \forall\, b > 0 \text{ и } \alpha > 1$$

II. Стабилизация

мы будем предполагать, что $S(x, y) = bx$ и $I(x, y) = x^{2/3}y$ где $0 < b < M$ фиксировано.

точки равновесия $((\bar{x}, \bar{y}), \bar{u})$системы (S) в области $(x > 0\,, y > 0\,; 0 \le u \le M)$ задаются семейством одному параметру $\bar{x} = \ \bar{y} = (b - \bar{u})^{2/3}$, $0 \le \bar{u} \le b$.

Линеаризованная система в $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{u})$ (в $(\bar{x}, \bar{x}\,, \bar{u})$) задается парой матриц:

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ b - \dfrac{2}{3}\bar{x}^{2/3} & -(\bar{x}^{\frac{2}{3}} + \bar{u}) \end{pmatrix} B = \begin{pmatrix} 0 \\ -\bar{x} \end{pmatrix}$$

которая проверяет условие Калмана, как только $\bar{x} \neq 0$ т.е $\bar{u} < b$

Мы выводим локальную управляемость (S), как только $0 < \bar{u} < b$. (это условие, гарантирует, что u находится внутри $[0, M]$).

Теперь мы определим линейные управления с обратной связью (путем размещения полюсов), которые асимптотически стабилизируют линеаризованную систему, и выведем семейство управлений с обратной связью, асимптотически стабилизирующих систему (S) вокруг точки равновесия, таких что $0 < \bar{u} < b$.

Мы ищем $K = (k_1 \quad k_2)$ такие, что $A + BK = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ b - \frac{2}{3}\bar{x}^{2/3} - \bar{x}k_1 & -(\bar{x}^{2/3} + \bar{u} + \bar{x}k_2) \end{pmatrix}$. мы будем работать с « Hurwitz ».

пусть Hurwitz (т.е. trace < 0 и определитель > 0), что дает:

$$\bar{x}^{2/3} + \bar{u} + 1 + \bar{x}k_2 > 0 \text{ и } \tfrac{5}{3}\bar{x}^{2/3} + \bar{u} - b + \bar{x}(k_1 + k_2) > 0$$

под этим условиям на k_1 и k_2 , Обратная связь $u = \bar{u} + k_1(x - \bar{x}) + k_2(y - \bar{y})$ локально стабилизирует систему (S) в такой точке равновесия, что $0 < \bar{u} < b$

Мы ставим $q = \frac{x}{y}$ и $u = bq - q^{\frac{2}{3}}b^{\frac{2}{3}} + v$ где v это новый элемент управления. это изменение переменной учитывает начальное ограничение на u, если q достаточно близко к 1, а y не слишком велико.

Наша система (S) эквивалентна системе (S') :

$$\dot{q}(t) = \ -q\, lnq + vq$$

$$\dot{y}(t) = \ -vy$$

С $v = 0$ и около точки равновесия $(q = 1, y = 0)$ функция $q \to \frac{1}{2}q^2 \ln q - \frac{1}{4}q^2 + \frac{1}{4}$ определенна на $[0, +\infty[$ является функцией **Lyapunov** [1] для системы (S') потому что, эта функция убывающая на $[0{,}1]$ и возрастающая на $[1, +\infty[$ и имеет глобальный минимум в $q = 1$ (который равно 0)

Кроме того, взяв $v = 0$, получим $\dot{V}(t) = \ -q^{\,2} ln^2 q$. Мы заключаем, что V - функция **Lyapunov** [1] (не строгая), около точки равновесия $(q = 1, y = 0)$.

Теперь мы определим управление с обратной связью, которое делает систему локально асимптотически на $(q = 1, y = 0)$:

У нас есть $\dot{V}(t) = \ -q^{\,2} ln^2 q + v(q^{\,2} \ln q - y^2)$, и мы можем взять $v = -\varepsilon\, sat\,(-1, q^{\,2} \ln q - y^2, 1)$, $\forall \varepsilon > 0$ достаточно маленький, чтобы сделать чек допустимым (по возможности в начальной точке). Мы заключаем асимптотическую устойчивость по **LaSalle** [6]. (мы можем создать довольно плавный элемент управления, чтобы избежать технических проблем, но насыщенный в любом случае подойдет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] H. Khalil, Nonlinear Systems. Prentice Hall, 2002.

[2] Emmanuel Trélat. Contrôle optimal. Mathématiques Concrètes. Vuibert, Paris, 2005. Théorie & applications.

[3] Отман Шериф.А. Пример применения принципа минимума Понтрягина «расширение PMP»: задача Zermelo (при гипотезе скорость течения больше, чем скорости лодки). Кронос. Том 6, выпуск 11(61), С. 55-59.

[4] M. G. Crandall, P. L. Lions, Viscosity solutions of Hamilton-Jacobi equations, Trans. Amer. Math. Soc. 277, 1983, 1–42.

[5] M. Bardi, I. Capuzzo-Dolcetta, Optimal control and viscosity solutions of Hamilton-JacobiBellman equations, Birkhäuser, Inc., Boston, 1997.

[6] H. Hermes, J.P. LaSalle, Functional analysis and time optimal control, Mathematics in Science and Engineering, Vol. 56, Academic Press, New York-London, 1969.