УДК 517.997

МЕТОДЫ ОПТИМИЗАЦИИ В ЗАДАЧЕ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ НЕЛИНЕЙНОЙ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ РАКА

Н.А. Матвеева
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Россия, 119234, Москва, Ленинские горы ул., 1
E-mail: matveeva.nataljja@physics.msu.ru

В.Н. Афанасьев
Московский институт электроники и математики Национального исследовательского университета – Высшей школы экономики
Россия, 117997, Москва, Таллинская ул., 34
E-mail: afanval@mail.ru

Ключевые слова: нелинейные дифференциальные уравнения, квадратический функционал качества, алгоритмическое конструирование, параметрическая оптимизация.

Аннотация: В работе рассматривается метод алгоритмического конструирования для нестационарных систем управления в приложении к задаче идентификации параметров объекта. Идентификация осуществляется при помощи настраиваемой модели, параметры которой могут изменяться, в соответствии с алгоритмом, использующим необходимые условия минимума функционала качества. Описываемый подход применяется для оценки неизвестных параметров взаимодействия клеточных популяций при развитии рака, для которого задается настраиваемая нелинейная математическая модель и критерий качества идентификации. Модель включает набор параметров с учетом допустимых областей изменения и характеристик отдельных элементов.

1. Введение

В данной работе с помощью методов алгоритмического конструирования осуществляется идентификация параметров объекта при помощи настраиваемой модели, параметры которой могут изменяться. Успешность оценки параметров модели существенно зависит от степени достоверности, с которой математическая модель описывает реальную ситуацию (объект, измерения, внешние параметрические возмущения при их наличии). Предполагается, что математическая модель объекта полностью известна, нелинейна и точно описывает объект лишь с тем различием, что численное значение параметров объекта и модели может отличаться. Алгоритм параметрической настройки модели представляет собой организацию движения системы к оптимальному режиму с помощью введения поисковых процедур, обладающую тем свойством, что система, находясь в оптимальном режиме, не будет испытывать поисковых воздействий [1]. В основе алгоритмов параметрической оптимизации модели объекта используются необходимые условия минимума функционала (критерия идентификации), обеспечивающие выход системы на оптимальный режим. Значение функционала определяет соответствие настраиваемой модели объекту, т. е. качество идентификации, и зависит от разности выходов настраиваемой модели и выходов объекта.

Для демонстрации процедуры идентификации параметров объекта, описываемого нелинейной математической моделью, был выбран биологический процесс роста опухоли, описываемый обыкновенными дифференциальными уравнениями, учитывающий характер роста клеточных популяций нормальных, раковых клеток, клеток иммунной системы и межпопуляционные взаимодействия [2-5]. К достоинствам модели можно отнести довольно точное качественное описание роста опухоли, соотносящееся с экспериментальными данными при правильном подборе параметров закона роста, к существенным недостаткам - пренебрежение внутренней пространственной структурой опухоли (наличие некротического ядра), допущение однородности и априорное знание параметра предельной численности клеточной популяции [3].

2. Общая постановка задачи идентификации для нестационарных систем

Пусть управляемый нестационарный динамический объект описывается нелинейным дифференциальным уравнением (1)

$$\frac{d}{dt}x(t) = f(x(t),\eta(t),t) \qquad (1)$$
$$x(t_0) = x_0,$$

а измерения его состояния уравнением (2)

$$y(t) = Cx(t), \qquad (2)$$

где $x \in R^n$ – вектор состояния объекта, $\eta \in R^k$ – вектор неизвестных (и возмущаемых) параметров, $y \in R^m$ – вектор измеряемых параметров ($n \geq m$).

Предполагается, что:

- вектор-функция $f(x(t),\eta(t),t)$ гладкая и допускает дифференцирование необходимое количество раз по совокупности переменных;
- параметрическая неопределенность имеет интервальный характер, т.е. $\underline{\eta}_i \leq \eta_i(t) \leq \overline{\eta}_i$, $i = 1,...,k$, таким образом, известна область изменения возмущенных, в данном случае неизвестных, параметров объекта $\eta(t)$, причем
$$\|\eta(t)\| \leq N, \left|\frac{d}{dt}\eta(t)\right| \leq \Lambda, \quad N, \Lambda = const > 0, \ t \geq t_0.$$

В качестве модели объекта используются следующее уравнение (3)

$$\frac{d}{dt}\hat{x}(t) = f_m(y(t),\alpha(t)) \qquad (3)$$
$$\hat{x}(t_0) = \hat{x}_0.$$

где $\hat{x}(t) \in R^n$ – вектор оценок состояний процесса, $\alpha \in R^k$ - вектор подстраиваемых параметров математической модели под неизвестные параметры объекта. Будем полагать, что функция $f_m(y(t),\alpha(t))$ дважды дифференцируема по $\alpha(t)$.

Введем функцию рассогласования (ошибки) состояния объекта и модели как их разность

$$\varepsilon(t) = x(t) - \hat{x}(t),$$

где $\varepsilon(t) \in R^n$ – ошибка слежения (невязка) модели за объектом. Задача идентификации параметров, таким образом, заключается в построении оценки процесса $\hat{x}(t)$ по математической модели по наблюдениям *y(t)*, наилучшей, с позиций минимума функционала

$$J(\varepsilon) = M\left[F(\varepsilon(t,\eta,\alpha))\right] \tag{4}$$

методом соответствующей перестройки параметров $\alpha(t)$.

Исходя из условий минимума функционала (4), используется алгоритм вида

$$\frac{d}{dt}\alpha(t) = -\Gamma M\left[\left\{\frac{\partial F(\varepsilon(t,\eta,\alpha))}{\partial \alpha(t)}\right\}^T\right] \tag{5}$$

$$\alpha(t_0) = \alpha_0$$

где Γ – матрица усиления. Скалярная матрица усиления

$$\Gamma = \gamma I,\ \gamma > 0,$$

соответствует градиентному методу.

Условие, обеспечивающее необходимость процессу оптимизации, имеет вид

$$\frac{d}{dt}J\left(\varepsilon(t,\eta,\alpha)\right) = \frac{\partial}{\partial t}J\left(\varepsilon(\cdot)\right) + \frac{\partial}{\partial \alpha(t)}J\left(\varepsilon(\cdot)\right)\frac{d}{dt}\alpha(t) + \frac{\partial}{\partial \eta(t)}J\left(\varepsilon(\cdot)\right)\frac{d}{dt}\eta(t) \le 0$$

Неравенство будет выполняться, если скорость перестройки параметров модели будет отвечать условию

$$\left\| M\left[\frac{\partial F\left(\varepsilon(t,\eta,\alpha)\right)}{\partial \alpha(t)}\right]\right\|^2 > \left|\left\{M\left[\frac{\partial F\left(\varepsilon(t,\eta,\alpha)\right)}{\partial \eta(t)}\right]\right\}\Lambda\right| \tag{6}$$

Таким образом, выполнение условия (6) гарантирует успешное «отслеживание» изменений параметров объекта с выбранными алгоритмами изменения параметров модели (5). При этом обеспечивается «перевод» функционала качества из любых периферийных значений к его минимальному значению асимптотически.

3. Метод параметрической идентификации на примере ракового заболевания

В качестве демонстрации описанного метода проведем процедуру параметрической идентификации для оценки параметров нелинейной модели взаимодействия клеточных популяций при раковом заболевании [4,5]. Модель объекта состоит из трех компонентов: популяции нормальных клеток, популяции раковых клеток и популяции иммунных клеток (лимфоцитов) организма и имеет следующий вид:

$$\frac{dN(t)}{dt} = r_2 N(t)\left[1 - b_2 N(t)\right] - c_4 T(t)N(t) + w_N,$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_1 T(t)\left[1 - b_1 T(t)\right] - c_2 T(t)I(t) - c_3 T(t)N(t) + w_T,$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = s + \frac{\rho T(t)I(t)}{\alpha + T(t)} - d_1 I(t) - c_1 T(t)I(t) + w_I,$$

где $N(t)$, $T(t)$ и $I(t)$ – нормированное количество нормальных, раковых и иммунных клеток соответственно, слагаемые w_N, w_T, w_I показывают неопределенность (возмущение) при изменении количества клеток. Для описания роста численности популяций нормальных и раковых клеток с плотностно-зависимым регуляторным механизмом, на динамику которых влияют эффекты перенаселения и ограниченности ресурсов, используются логистические уравнения (первые слагаемые уравнений для N и T). В модели предполагается, что при малом T опухоль стимулирует пролиферацию лимфоцитов, а при большом – подавляет. Остальные параметры для модели фиксированы, их допустимые значения указаны в таблице 1 [5].

Таблица 1. Значения параметров модели и объекта с ограничениями.

Параметр	Описание	Модель (начальное значение)	Объект	Ограничения
b_1	Емкость популяции раковых клеток	1,0	1,0	$b_1^{-1} < b_2^{-1}$
b_2	Емкость популяции нормальных клеток	1,0	1,0	–
c_1	Коэффициент уничтожения иммунных клеток раковыми	1,0	**1,2**	$c_1 > 0$
c_2	Коэффициент уничтожения раковых клеток иммунными	0,5	0,5	$c_2 > 0$
c_3	Коэффициент уничтожения раковых клеток нормальными	1,0	1,0	$c_3 > 0$
c_4	Коэффициент уничтожения нормальных клеток раковыми	1,0	1,0	$c_4 > 0$
d_1	Коэффициент естественной гибели иммунных клеток	0,2	0,2	–
r_1	Скорость размножения раковых клеток	1,5	**1,8**	$r_1 > r_2$ $r_1 > sc_2/d_1 + c_3$
r_2	Скорость размножения нормальных клеток	1,0	**1,3**	–
s	Приток лимфоцитов из стволовых клеток	0,3	0,3	$0 < s < 0,5$
α	Показатель антигенности опухоли	0,3	0,3	$\alpha > 0$
ρ	Коэффициент размножения лимфоцитов при максимальной стимуляции	0,01	0,06	$0 < \rho < 2$

Выберем начальные условия аналогично [4]: $N(t_0) = 1,\ T(t_0) = 0,2,\ I(t_0) = 0,15$. Так же, как и в [4], осуществим преобразование системы по формулам: $x_1 = N - 1/b_2,\ x_2 = T,\ x_3 = I - s/d_1$. Функционал качества назначим в виде:

$$J(\varepsilon) = M\left\|\varepsilon(t)\right\|^2 = M\left\|x(t) - \hat{x}(t)\right\|^2 = J(x, \hat{x})$$

Будем предполагать, что некоторые параметры объекта известны (табл. 1) и равны параметрам модели, а остальные – r_1, r_2, c_1 – требуется определить с помощью метода алгоритмического конструирования. Результаты моделирования представлены на рис. 1: значения параметров модели сходятся к неизвестным параметрам объекта.

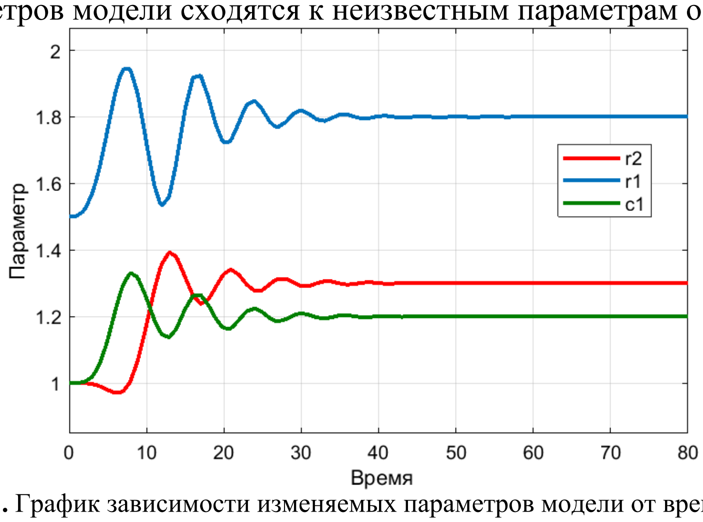

Рис. 1. График зависимости изменяемых параметров модели от времени.

На рис. 2 представлены переходные процессы функции рассогласования в зависимости от времени: ошибка сходится к нулю, – значение выбранного функционала качества достигает минимума.

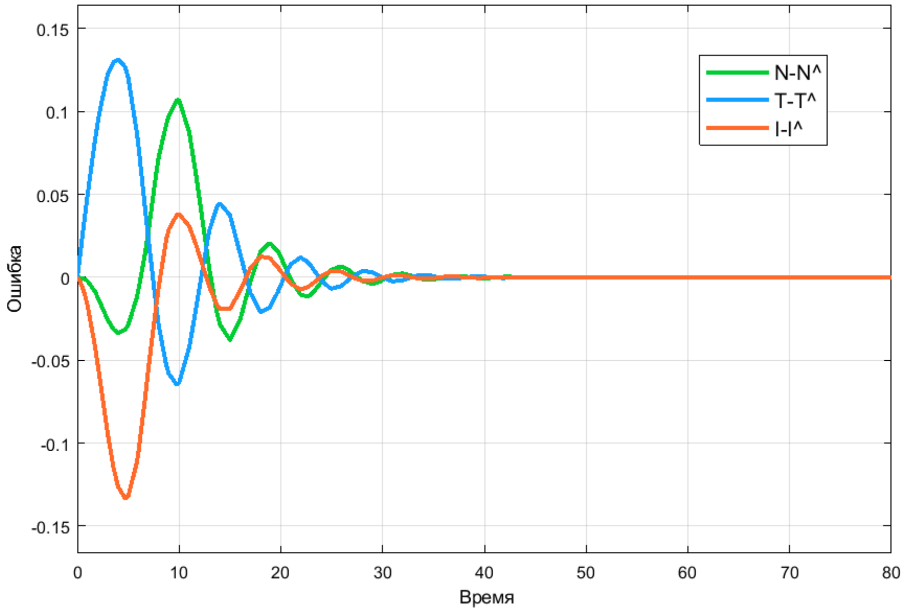

Рис. 2. График зависимости ошибки от времени.

6. Заключение

В работе описывается процедура идентификации параметров модели развития ракового заболевания с помощью метода алгоритмического конструирования. Приводятся результаты моделирования при определении параметров, которые показывают хорошую сходимость к нужным значениям. Ввиду того, что модель нелинейна и алгоритмы настройки параметров модели включают нелинейные функции чувствительности, идентификация всех параметров разом может также не дать желаемый результат. В таком случае рекомендуется проводить идентификацию каждого параметра или группы параметров последовательно, предварительно сделав вывод о влиянии рассогласования в каждой ситуации.

Список литературы

1. Афанасьев В.Н. Динамические системы управления с неполной информацией: алгоритмическое конструирование. М.: ЛЕНАНД, 2018. 216 с.
2. Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009. 400 с.
3. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М.: Наука, Главная редакция физико-математической литературы, 1984. 304 с.
4. dePillis L.G., Radunskaya A.E. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study // Mathematical and Computer Modelling. 2003. Vol. 37, No. 11. P. 1221-1244.
5. Babaei N., Salamci M.U. Personalized drug administration for cancer treatment using Model Reference Adaptive Control // Journal of Theoretical Biology. 2015. Vol. 371. P. 24-44.