

# ЛИНЕАРИЗАЦИЯ НЕЛИНЕЙНОЙ СИСТЕМЫ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ ПО СОСТОЯНИЮ В ЗАДАЧЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПОДАВЛЕНИЯ РОСТА ОПУХОЛИ

**М.О. Расколова**

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова*  
Россия, Москва, 119991, ул. Ленинские горы д.1  
E-mail: [maria.khilko.msu@gmail.com](mailto:maria.khilko.msu@gmail.com)

**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](mailto:afanval@mail.ru)

**Ключевые слова:** управление, линеаризация обратной связью по состоянию.

**Аннотация:** В данной работе рассматривается проблема построения управляющего воздействия в задаче медикаментозного подавления роста опухоли. Синтез управления осуществляется с помощью применения метода линеаризации нелинейной системы обратной связью по состоянию. В результате исследования был получен закон управления, обеспечивающий системе локальную устойчивость, что в физическом смысле означает прекращение роста опухоли. Оценка эффективности полученного решения производится с помощью математического моделирования, результаты которого приведены в данной работе.

## 1. Введение

Существует ряд методов синтеза управляющих воздействий для нелинейных систем. Например, метод линеаризации нелинейных систем по первому приближению, предложенный А.М. Ляпуновым состоит в том, что производится разложение нелинейной функции в окрестности некоторой точки, определяющей заданный режим, в ряд Тейлора, после чего отбрасываются нелинейные члены, в результате чего дальнейшая работа ведется с приближенной линейной моделью.

На данный момент развивается другой метод представления нелинейных систем – линеаризация обратной связью. Такой метод позволяет совершить такое преобразование, при котором можно получить линеаризованную систему эквивалентную исходной. 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. Эффективность работы полученного регулятора выполняется путем проведения математического моделирования.

## 2. Общая постановка задачи линеаризации нелинейной системы обратной связью по состоянию

Рассмотрим нелинейную стационарную систему, у которой  $m$  входов и  $n$  состояний

$$\dot{x} = f(x) + \sum_{i=1}^m g_i(x)u_i = f(x) + g(x)u,$$

$$x(0) = x_0,$$

где  $x(t) \in \mathbb{R}^n$ ,  $f(0) = 0$ ,  $f, g_1, \dots, g_m$  – гладкие векторные поля. Если указанная выше система линеаризуема на  $U_x$ , то существует координатное преобразование  $z = \Phi(x)$  и пара функций обратной связи  $\alpha(x), \beta(x)$ , определённых на  $U_x$ , такие, что  $\beta(x)$  является невырожденной для любого  $x$  из  $U_x$  и

$$\left[ \frac{\partial \Phi}{\partial x} (f(x) + g(x)\alpha(x)) \right]_{x=\Phi^{-1}(z)} = A_0 z$$

$$\left[ \frac{\partial \Phi}{\partial x} (g(x)\beta(x)) \right]_{x=\Phi^{-1}(z)} = B_0$$

$$A_0 = \text{diag} (A_1, \dots, A_m)$$

$$B_0 = \text{diag} (b_1, \dots, b_m)$$

$$i = 1, \dots, m, \quad \sum_{i=1}^m d_i = n$$

В этом случае, применив закон обратной связи

$$u(t) = \alpha(x) + \beta(x)v(t)$$

к исходной системе, где  $v$  – управление для линеаризованной системы, учитывая преобразование координат  $z = \Phi(x)$  получим

$$\dot{z} = A_0 z + B_0 v,$$

$$z(0) = x_0$$

## 3. Метод линеаризации нелинейной системы обратной связью в задаче построения стратегии подавления роста опухоли

По результатам изучения литературных источников была выбрана математическая модель [1], описывающая воздействие ангиогенных ингибиторов на динамику роста опухоли (карцинома легких Льюис):

$$\dot{x}_1 = -\lambda x_1 \ln \left( \frac{x_1}{x_2} \right)$$

$$\dot{x}_2 = b x_1 - d x_1^{\frac{2}{3}} x_2 - e x_2 u$$

$$y = x_1,$$

где  $x_1$  – объем опухоли ( $\text{мм}^3$ ),  $x_2$  – объем сосудистого русла ( $\text{мм}^3$ ),  $u$  – концентрация ингибитора ( $\frac{\text{мг}}{\text{кг}}$ ). Коэффициенты, характерные для карциномы легких Льюис:  $\lambda = 0.192$  ( $\text{день}^{-1}$ ),  $b = 5.85$  ( $\text{день}^{-1}$ ),  $d = 0.00873$  ( $\text{день}^{-1} \text{мм}^{-2}$ ). Параметр, характерный для эндогенного ингибитора (эндостатин):  $e = 0.66$  ( $\text{день}^{-1} (\text{мг}/\text{кг})^{-1}$ ).

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

Проверив условия существования линеаризации системы обратной связью, запишем систему в новых координатах:

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

Далее запишем систему дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= \frac{\partial \phi_1}{\partial x} \dot{x} = L_f h(x) = \frac{\partial h(x)}{\partial x} f(x) = -\lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) = z_2 \\ \dot{z}_2 &= \frac{\partial \phi_2}{\partial x} \dot{x} = L_f^2 h(x) + L_g L_f h(x) u = \\ &= \left(\lambda \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) + \lambda\right) \lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) + \lambda \frac{x_1}{x_2} \left(bx_1 - dx_1^{\frac{2}{3}} x_2\right) - \lambda e x_1 u = v \end{aligned}$$

Выберем квадратичский функционал качества в виде:

$$J(z, v) = \frac{1}{2} \lim_{t_0}^T \int [\|z\|_Q^2 + \|v\|_R^2] dt$$

Тогда закон управления обратной связи:

$$\begin{aligned} v &= L_f^2 h(x) + L_g L_f h(x) u = \alpha(x) + \beta(x) u(t) \\ u &= \frac{1}{L_g L_f h(x)} (-L_f^2 h(x) + v) = \frac{v - \alpha(x)}{\beta(x)} \\ \alpha(x) &= \left(\lambda \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) + \lambda\right) \lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) + \lambda \frac{x_1}{x_2} \left(bx_1 - dx_1^{\frac{2}{3}} x_2\right) \\ \beta(x) &= -\lambda e x_1 \end{aligned}$$

Выбрав матрицы штрафа для функционала качества, используем программную среду MATLAB для вычисления коэффициентов.

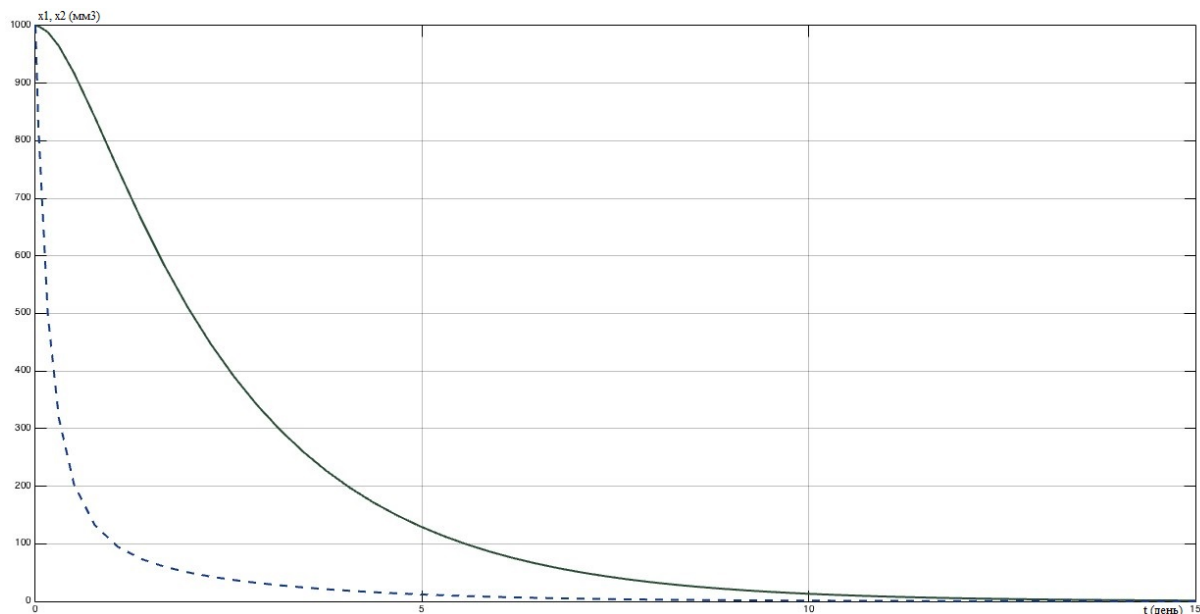
Закон управления запишется в виде:

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

Выполняем обратную подстановку и получаем правление для исходной системы:

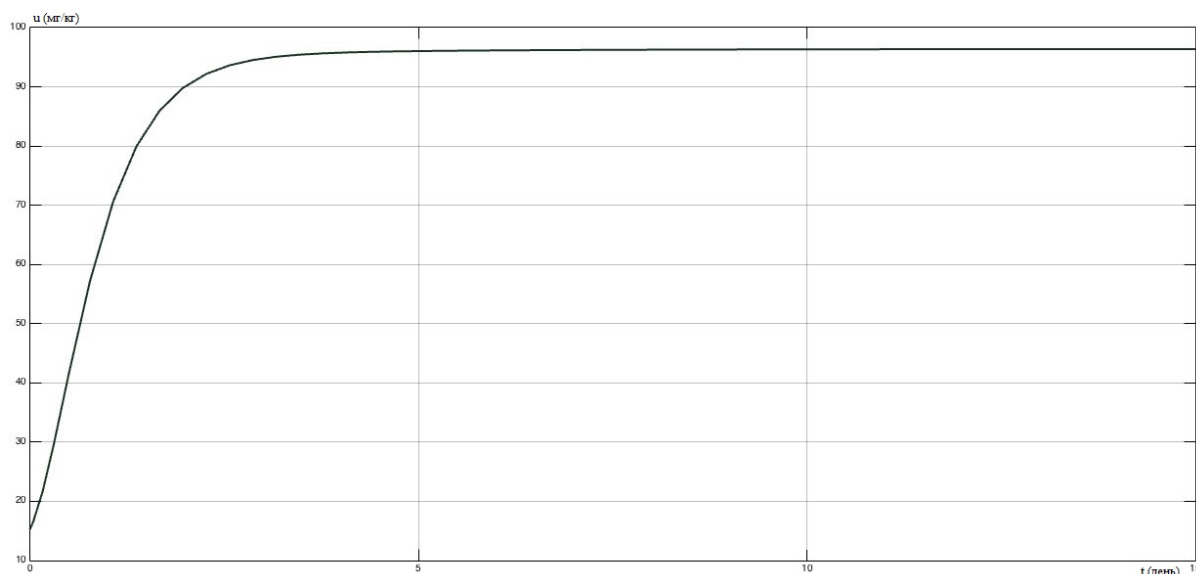
$$u = \frac{-x_1 + 2,6458\lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) - \left(\lambda \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) + \lambda\right) \lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) - \lambda \frac{x_1}{x_2} \left(bx_1 - dx_1^{\frac{2}{3}} x_2\right)}{-\lambda e x_1}$$

Для оценки эффективности полученного решения был выполнен ряд компьютерных экспериментов, моделирующих рассматриваемые процессы. Синтезированное управление является нелинейным, обеспечивает исходной системе устойчивость, а также следующие переходные процессы, представленные на рис. 1.



**Рис. 1.** График зависимости  $x_1(t)$  – сплошная линия,  $x_2(t)$  – пунктирная линия.

Согласно графику, управление, полученное в ходе вычислений при начальных условиях  $x_1 = 1000, x_2 = 1000$ , обеспечивает, за рассматриваемый промежуток времени, постепенный переход  $x_1, x_2$  к практически нулевому значению. То есть, в физическом смысле, это означает, что под действием эндогенного ингибитора рост сосудистого русла и опухоли прекращается. В этом случае управление представлено на рис. 2.



**Рис. 2.** График зависимости  $u(t)$ .

Исходя из графика переходного процесса, 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: объем опухоли и сосудистого русла снижается практически до нулевого значения 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.

## 4. Заключение

В данной работе решена задача синтеза регулятора для линейной системы, описывающей воздействие ангиогенных ингибиторов на динамику роста опухоли, с применением метода линеаризации системы обратной связью. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что синтезированное управление способно обеспечить остановку развития патологического процесса в пределах допускаемых приближений.

## Список литературы

1. Szeles A., Drexler D.A., Sapi J., Harmati I., Kovacs L. Model-based Angiogenic Inhibition of Tumor Growth using Feedback Linearization // Italy: IEEE, 2013. 2054-2059 p.
2. Афанасьев В. Н. Управление нелинейными неопределенными динамическими объектами. М.: Либроком/URSS, 2015. 224 с.
3. Ляпунов, А.М. Собрание сочинений. Т. 2. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1956. Т. 2. 481 с.
4. Isidori A. Nonlinear Control Systems / 3<sup>rd</sup> Edition. London: Springer, 1995. 549 p.
5. Ким Д.П. Теория автоматического управления. Т. 2. Многомерные, нелинейные и адаптивные системы / Учеб. пособие. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004. 464 с.