



Control of the Amount of Oncolytic Virus Injection by Considering Time Delay

F. Rahimi, Y. Bazargan lari*

Mechanical Engineering Department, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

ABSTRACT: Oncolytic viral therapy is a new promising strategy against cancer. Oncolytic viruses can replicate in cancer cells rather than in normal cells, leading to lysis of the tumor mass and stimulate the immune system. During cancer viral therapy, there is a time delay from the initial virus infection of the tumor cells up to the time those infected cells reach the stage of being able to infect other cells. It is important to understand how the delay affects cancer viral therapy. For this purpose, a mathematical model is introduced to identify this delay. To analyze the effects of delay on virus therapy, the model was reconstructed by adding both virus therapy and immunotherapy control. Finally, using a numerical simulation, a fuzzy parallel distributed compensation controller was designed for the first time. Numerical results showed that with proper control, the tumor cell population decreased to below 10% over time. It is also observed that the use of a delay-independent stability criterion for the design of the parallel distributed compensation controller has reduced the sensitivity of the system response to increasing time delay to an acceptable level. Since the studied system is introduced only in one reference and only the optimal controller is applied, the comparison shows the superiority and power of the designed fuzzy parallel distributed compensation controller.

Review History:

Received: Oct. 30, 2019

Revised: Feb. 14, 2020

Accepted: Mar. 10, 2020

Available Online: Mar. 27, 2020

Keywords:

Cancer

Viral Therapy

Time Delay

Control

Linear Matrix Inequality

1. INTRODUCTION

Owing to the high mortality rate caused by cancers worldwide, many different therapeutic approaches against tumors are being studied, including chemotherapy, immunotherapy, and radiotherapy. Chemotherapy drugs are transported through the blood to cancer cells and all parts of the body. They also have a detrimental effect on healthy cells, which can have side effects. One of the most important side effects of chemotherapy is a decrease in the number of blood cells. The importance of this complication is to the extent that it can cause the patient to die. Radiotherapy is a treatment that uses high-energy rays, such as X-rays, gamma rays, electron or proton rays, to kill or damage cancer cells and prevent their growth and proliferation. The rays used in radiotherapy have high energy so that they can destroy the DNA of cancer cells and cause their death and destruction. This is a lasting impact. In addition to the destruction of cancer cells' DNA, healthy cells are also killed. In immunotherapy, the goal is to get the immune system to act against the tumor, either by strengthening or training the immune system, in other words, T cells (a type of white blood cell). T cells are one of the body's most important weapons in the fight against diseases, especially infections and cancer. In the meantime, a virus-based treatment approach has recently been considered, in which an oncolytic virus acts as a treatment agent by targeting and invading cancer cells using the virus itself or its genetic modification [1]. The term cancer-causing viruses are used for viruses that are capable of proliferating and destroying

cancer cells, in particular, and have little effect on normal cells. This ability can be inherited or associated with viruses through genetic engineering [2].

Since cancer viral therapy applies a virus infection, its complex dynamics should be analyzed using a mathematical model to identify its most effective treatment mechanism. Moreover, the mathematical model should provide an understanding of the interaction between the number of viruses and immune cells under various environments [3].

During cancer viral therapy, there is a time delay from the initial virus infection of the tumor cells up to the time those infected cells reach the stage of being able to infect other cells. Because the duration of this "time delay" varies with each virus, it is important to understand how the delay affects cancer viral therapy. Therefore, a mathematical model is needed to explain the effects of this time delay. Wang et al. [4] proposed a mathematical model for explaining the dynamics of oncolytic virus therapy, which involves the combination of the lytic cycle of the virus. Their results showed that the time course of virus outbreak size and intracellular viral life cycle had an inverse relationship. They proved the existence of a Hopf bifurcation with stability and time delay.

Since the model investigated in this study is directly related to people's health, it is not sufficient to provide local stability conditions. Therefore, there is a need to provide global stability conditions for success equilibrium point of treatment. Therefore, the long-term behavior of the system should be investigated. In this paper, the system model

*Corresponding author's email: bazarganlari@iaushiraz.ac.ir



is defined based on the Takagi-Sugeno [5] fuzzy model. The stability criterion can be categorized based on delay dependence into two categories: delay-dependent stability criterion and delay independent stability criterion, the former being less conservative. This study investigates the stability independent of the delay of this model. The model-based fuzzy stabilizer is designed using the concept of Parallel Distributed Compensation (PDC). The basic idea behind the design of this controller is to produce a control law to compensate for each law of a fuzzy system. The problem of finding the control signal is formulated as a Linear Matrix Inequality (LMI) problem.

2. METHODOLOGY

2-1. Mathematical model formulation

Similar to the time delay being an important factor in virus dynamics, the cellular infection process can be divided into multiple steps during cancer viral therapy, and each step requires a certain time for successful completion [6-8]. Therefore, to describe the time delay between the entry of virus particles into uninfected tumor cells and the production of new viral particles, the delay τ is incorporated in the model proposed by Kim et al. [9] The proposed model is Eq. (1):

$$\begin{cases} \frac{dT_u(t)}{dt} = \beta T_u(t-\tau)V(t-\tau) - d_1 T_u(t) - a_2 T_u(t)I(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} = \pi T_i(t) - d_2 V(t) + u_v(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = r_1 T_u(t)I(t) + r_2 T_i(t)I(t) - d_3 I(t) + u_i(t) \\ \frac{dT_u(t)}{dt} = a T_u(t)(1 - b(T_u(t) + T_i(t))) - \beta T_u(t)V(t) - a_1 T_u(t)I(t) \end{cases} \quad (1)$$

where a is the maximal production rate per uninfected tumor cells and $1/b$ is the carrying capacity. Uninfected tumor cells are infected at a rate $\beta T_u V$, and infected tumor cells are destroyed at a rate $d_1 T_i$. Also, uninfected tumor cells and infected tumor cells are eliminated by immune cells at a rate $a_1 T_u I$ and $a_2 T_i I$. Viruses are released by infected tumor cells at a rate πT_i and removed at a rate $d_2 V$. Immune cells are produced by uninfected and infected tumor cells at a rate $r_1 T_u I$ and $r_2 T_i I$, die at a rate $d_3 I$. Note that the term corresponding to the absorption of viruses by tumor cells ($-\beta T_u V$) was not directly shown in the second line in Eq. (1). However, the effects of the absorption of viruses are included in the parameter (d_2), and the numerical results are not sensitive to the parameter.

Kim et al. [9] showed that the above model has two equilibrium points. They called E_0 the treatment failure equilibrium point and E_1 the treatment success equilibrium point and discussed the conditions for each local asymptotic stability. By designing the optimal controller, they presented their optimal value for each of the control inputs.

2-2. Design of fuzzy controller

For the fuzzy controller design, the system model (1) is considered as the reference model, except that in this paper the immunotherapy ($u_i(t)$) and viral therapy ($u_v(t)$) control inputs will be determined.

The state feedback stabilization design problem can be stated as follows: Given a plant described by Eq. (1) model, find a PDC control that quadratically stabilizes the closed-

loop system. The design variables in this problem are the gain matrices $F_i (0 \leq i \leq 1)$. The following theorem states conditions that are sufficient for the existence of such a PDC controller. Taken together, these conditions form an LMI feasibility problem. If this problem is analyzed numerically and a feasible solution is found, then a set of stabilizing gain matrices can be computed directly from the solution data [10].

THEOREM A sufficient condition for the existence of a PDC controller that quadratically stabilizes the T-S model is that there exist matrices $X > 0$, $W_1 > 0$, and $M_i, (1 \leq i \leq r)$, such that the following two LMI conditions hold: (a) For $1 \leq i \leq r$, the following equation is satisfied:

$$\begin{bmatrix} \left(\begin{array}{cc} A_i X + X A_i^T + A_{id} W A_{id}^T & X \\ -B_i M_i - M_i^T B_i^T & -W \end{array} \right) & X \\ X & -W \end{bmatrix} < 0 \quad (2)$$

(b) For every pair of indices satisfying $1 \leq i \leq j \leq r$, the equation

$$\begin{bmatrix} U_{ij} + V_{ij} + W_{ij} & X \\ X & -\frac{1}{2}W \end{bmatrix} \leq 0 \quad (3)$$

holds, where

$$\begin{aligned} U_{ij} &= A_i X + X A_i^T + A_j X + X A_j^T \\ W_{ij} &= A_{id} W A_{id}^T + A_{jd} W A_{jd}^T \\ V_{ij} &= -B_i M_j - M_j^T B_i - B_j M_i - M_i^T B_j \end{aligned}$$

3. DISCUSSION AND RESULTS

Figs. 1 (a, b) show the changes of closed-loop system states by applying the resulting control signal under the same initial conditions and various delays. It is observed that over time even at high delays the system states tend to zero, which means that the system (1) is directed toward the equilibrium point of the treatment success.

It is observed that by applying the calculated control signal, the states of the system move towards a healthy equilibrium. As the treatment process begins, that is, the injection of virus particles and immunotherapy, the virus-infected tumor cells gradually increase and the non-infected tumor cells decrease. It is also observed that with the increase in the number of oncolytic virus particles, the number of immune cells has been increasing, confirming the basic assumptions that the virus affects enhancing the efficiency of immune cells and proliferation of tumor antigens. Over time, the tumor cells became more infected with the oncolytic virus as well as with the help of immune cells, reducing the tumor cell population and moving the system toward the health equilibrium point. As can be seen, by increasing the amount of time delay, the system states need more time to balance.

4. CONCLUSIONS

The purpose of this paper is to design and present a fuzzy PDC controller to reduce the number of tumor cells presented in the delayed model and ultimately move to a health equilibrium point. To this end, by fuzzy system modeling, the application of fuzzy control rules and the

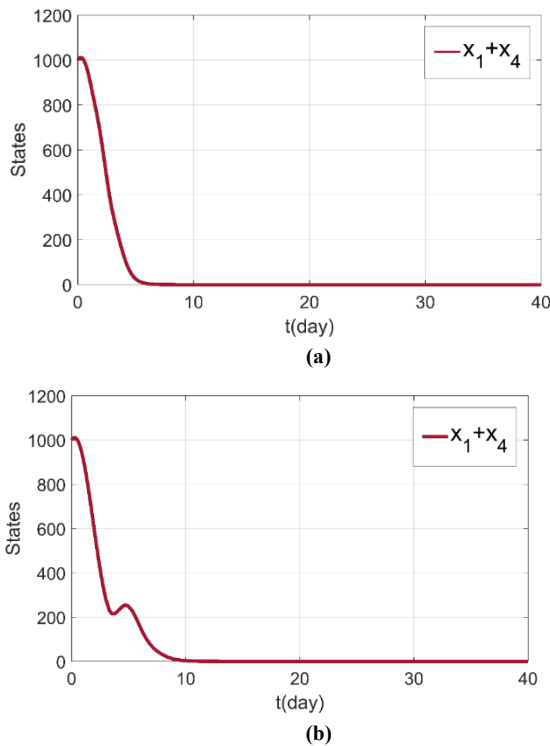


Fig. 1. Changes of sum of the states x_1 and x_4 under initial conditions (0,1,2,1000) and (a) $\tau = 1$, (b) $\tau = 4$

design of a PDC controller, thereby designing an appropriate delay-independent control signal, namely determining the appropriate rate of the virus and drug injection to minimize tumor cells, for each, The amount of time delay was obtained. Numerical results showed that with proper control, over time, the tumor cell population decreased to below 10% and the system moved to a health equilibrium point. The results also support the claim that the PDC controller provides a more efficient performance than the optimal control results presented in reference [9]. It is also observed that the use of delay-independent stability criterion for the design of a PDC controller has reduced the sensitivity of the response of the

system to the time delay increase to an acceptable level. Since the system studied is introduced in reference [9] and applied only to the optimal controller, the comparison shows the superiority and power of the designed fuzzy PDC controller.

5. REFERENCES

- [1] J.S. Butel, Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease, *Carcinogenesis*, 21(3) (2000) 405-426.
- [2] Sivanandam, Venkatesh, Christopher J LaRocca, Nanhai G Chen, Yuman Fong, and Susanne G Warner. "Oncolytic Viruses and Immune Checkpoint Inhibition: The Best of Both Worlds. *Molecular therapy oncolytics* 13 (2019): 93.
- [3] J. Li, K. Wang, Y. Yang, Dynamical behaviors of an HBV infection model with logistic hepatocyte growth, *mathematical and computer modelling*, 54(1-2) (2011) 704-711.
- [4] Wang, Zizi, Zhiming Guo, and Hal Smith. "A Mathematical Model of Oncolytic Virotherapy with Time Delay." (2019).
- [5] T. Takagi, M. Sugeno, Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control, *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, (1) (1985) 116-132.
- [6] A.R. Hall, B.R. Dix, S.J. O'Carroll, A.W. Braithwaite, p53-dependent cell death/apoptosis is required for a productive adenovirus infection, *Nature medicine*, 4(9) (1998) 1068.
- [7] J.N. Harada, A.J. Berk, p53-Independent and-dependent requirements for E1B-55K in adenovirus type 5 replication, *Journal of virology*, 73(7) (1999) 5333-5344.
- [8] B.R. Dix, S.J. O'Carroll, C.J. Myers, S.J. Edwards, A.W. Braithwaite, Efficient induction of cell death by adenoviruses requires binding of E1B55k and p53, *Cancer research*, 60(10) (2000) 2666-2672.
- [9] K.S. Kim, S. Kim, I.H. Jung, Hopf bifurcation analysis and optimal control of Treatment in a delayed oncolytic virus dynamics, *Mathematics and Computers in Simulation* (2018).
- [10] K. Tanaka, H.O. Wang, Fuzzy control systems design and analysis: a linear matrix inequality approach, John Wiley & Sons, 2004.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

F. Rahimi, Y. Bazargan lari, *Control of the Amount of Oncolytic Virus Injection by Considering Time Delay. Amirkabir J. Mech Eng., 53(special issue 2) (2021) 267-270.*

DOI: [10.22060/mej.2020.17294.6566](https://doi.org/10.22060/mej.2020.17294.6566)





کنترل میزان تزریق ویروس آنکولیتیک با در نظر گرفتن تاخیر زمانی

فاطمه رحیمی، یوسف بازرگان لاری*

گروه مهندسی مکانیک، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۰۸
بازنگری: ۱۳۹۸/۱۱/۲۵
پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۲۰
ارائه آنلاین: ۱۳۹۹/۰۱/۰۸

کلمات کلیدی:

سرطان
ویروس درمانی
تاخیر زمانی
کنترل
نامساوی ماتریسی خطی

خلاصه: ویروس درمانی آنکولیتیک یک استراتژی نوید دهنده جدید علیه سرطان است. ویروس‌های آنکولیتیک می‌توانند در سلول‌های سرطانی و نه در سلول‌های طبیعی تکثیر شوند، که منجر به لیز توده تومور و تحریک سیستم ایمنی می‌شود. حین ویروس‌درمانی، یک تاخیر زمانی از زمانی که سرایت ویروسی اولیه در سلول تومور اتفاق افتاده تا زمانی که این سلول‌های آلوده به مرحله‌ای برسند که قادر به آلوده کردن سایر سلول‌های تومور باشند، وجود دارد. دانستن تاثیر این تاخیر بر ویروس‌درمانی سرطان مهم است. بدین منظور یک مدل ریاضی برای شناخت این تاخیر معرفی شده است. برای تحلیل اثرات تاخیر در ویروس‌درمانی، مدل با افزودن دو کنترل ویروس‌درمانی و ایمن‌درمانی بازسازی شد. در نهایت، با استفاده از شبیه‌سازی عددی، برای نخستین بار طراحی و استفاده از یک کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع شده موازی فازی انجام شد. نتایج عددی نشان داد با اعمال کنترل مناسب، با گذشت زمان، کاهش جمعیت سلول‌های توموری به زیر ۱۰ درصد رخ می‌دهد. همچنین مشاهده می‌شود استفاده از معیار پایداری مستقل از تاخیر برای طراحی کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع شده موازی حساسیت پاسخ سیستم به افزایش تاخیر زمانی را تا حد قابل قبولی کاهش داده است. از آنجا که سیستم مورد مطالعه فقط در یکی از مراجع معرفی و تنها کنترل‌کننده بهینه بر آن اعمال شده است، مقایسه صورت گرفته، برتری و قدرت کنترل‌کننده طراحی شده را نشان می‌دهد.

۱- مقدمه

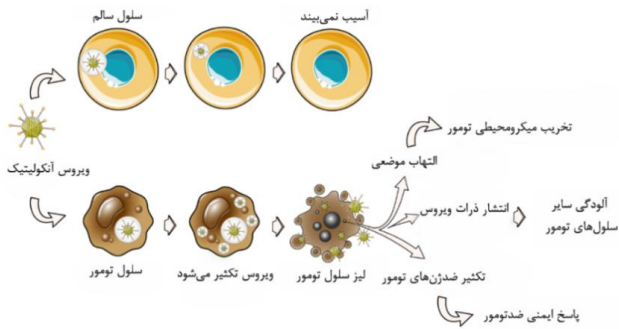
تعداد سلول‌های خونی است. اهمیت این عارضه تا حدی است که می‌تواند موجب مرگ بیمار شود. داروهای شیمی‌درمانی از طریق گردش خون به همه جای بدن منتقل شده، هر گونه رشد و تکثیر را متوقف کرده یا کاهش می‌دهند. یکی از این نقاط، مغز استخوان است. مغز استخوان به صورت یک بافت اسفنجی در داخل استخوان قرار دارد و به طور دائم در حال ساختن سلول‌های خونی است. محصول نهایی مغز استخوان، گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها است. این سلول‌ها بعد از ساخته شدن توسط سیستم گردش خون و شبکه لنفاوی به نقاط گوناگون بدن منتقل شده و وظایفی را انجام می‌دهند. پرتودرمانی یک شیوه درمانی است که از اشعه‌های پر انرژی مانند اشعه ایکس، اشعه گاما، پرتوهای الکترون

با توجه به آمار بالای نرخ مرگ و میر ناشی از سرطان در سرتاسر جهان، رویکردهای درمانی گوناگونی برای مبارزه با تومورها مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از جمله این رویکردها می‌توان شیمی‌درمانی^۱، ایمن‌درمانی^۲ و پرتودرمانی^۳ را نام برد. داروهای شیمی‌درمانی از طریق خون به سلول‌های سرطانی و تمام قسمت‌های بدن منتقل می‌شوند. این داروها روی سلول‌های سالم هم اثر تخریبی دارند، که به صورت عوارض جانبی بروز می‌کند. از مهم‌ترین عوارض شیمی‌درمانی، کاهش

- 1 Chemotherapy
- 2 Immunotherapy
- 3 Radiotherapy

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: bazarganlari@iaushiraz.ac.ir





شکل ۱: عملکرد ویروس آنکولیتیک
Fig.1. Oncolytic virus operation

است سلول عناصر حیاتی، که در دفاع درون سلولی نقش دارند را در این فرآیند از دست داده و به دنبال آن، شبیه زمین حاصلخیزی برای تکثیر بسیاری از ویروس‌ها شود [۳]. شکل (۱) عملکرد ویروس آنکولیتیک در بدن بیمار را نشان می‌دهد [۴].

استفاده از ویروس‌ها جهت درمان سرطان به قبل از دهه ۱۹۵۰ برمی‌گردد و تا به امروز گستره‌ی وسیعی از ویروس‌ها در انسان و حیوانات گوناگون شناخته شده‌اند که کارایی آن‌ها جهت پتانسیل ضد سرطانی و اختصاصی به سرطان و همچنین ایمن بودن مورد آزمایش قرار گرفته است. نخستین گزارش بهبود سرطان تحت سرایت ویروسی در سال ۱۹۰۴ برای یک زن مبتلا به لوسمی میلوئیدی^۵ پس از آلوده شدن به آنفولانزا توصیف شد [۵]. پژوهش‌های سازمان یافته‌ای برای آشکار ساختن اثرات بالقوه ضد سرطانی ویروس‌ها از سال‌های ۱۹۴۰ تا ۱۹۵۰ آغاز شده است. در یک آزمایش بالینی که به لنفوم هوچکین^۶ اعمال شده بود، دینگلی و همکاران^۷ متوجه شدند که ۷ مورد از ۲۲ بیمار در زمینه بالینی بیماری بهبود یافتند؛ کاهش میزان حجم تومور در ۴ نفر از ۲۲ بیمار مشاهده شد [۶، ۷].

از آنجا که ویروس‌درمانی یک سرایت ویروسی را اعمال می‌کند، دینامیک پیچیده‌ی آن باید با استفاده از مدل ریاضی، به منظور شناسایی مکانیزم درمان موثر، تحلیل شود. علاوه بر این، مدل ریاضی باید اثر متقابل بین ویروس‌ها و سلول‌های ایمنی را نیز بررسی نماید [۸]. چنین ویروس‌درمانی، یک گونه تأخیر زمانی سرایت ویروس نخستین به سلول‌های سرطانی تا زمانی که سلول‌های آلوده به ویروس به مرحله‌ای می‌رسند که قادر به آلوده کردن سلول‌های

یا پروتون، برای کشتن و یا صدمه زدن به سلول‌های سرطانی و جلوگیری از رشد و تکثیر آن‌ها استفاده می‌کند. پرتوهایی که در پرتودرمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، انرژی بالایی دارند به طوری که می‌توانند دی‌ان‌ای^۱ سلول‌های سرطانی را تخریب کنند و منجر به مرگ و نابودی آن‌ها شوند. این تأثیر دائمی می‌باشد. علاوه بر تخریب دی‌ان‌ای سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم نیز از بین می‌روند. از شایع‌ترین عوارض این روش درمانی می‌توان به درد، خستگی، ریزش مو، عفونت‌ها، بی‌اشتهایی، تهوع و عوارض پوستی اشاره کرد. در ایمن‌درمانی، هدف این است که سیستم ایمنی خود علیه تومور وارد عمل شود؛ که این کار از طریق تقویت یا تربیت سیستم ایمنی یا به عبارت دیگر سلول‌های تی^۲ (نوعی گلبول سفید) صورت می‌گیرد. سلول‌های تی یکی از مهم‌ترین سلاح‌های بدن در مبارزه با بیماری‌ها به خصوص عفونت‌ها و سرطانی شدن است. در این میان، روش درمان مبتنی بر ویروس‌ها اخیراً مورد توجه قرار گرفته است، که در آن یک ویروس آنکولیتیک^۳ به عنوان عامل درمان، با هدف گیری و حمله به سلول‌های سرطانی با استفاده از خود ویروس یا اصلاح ژنتیکی آن، عمل می‌کند [۱].

اصطلاح ویروس‌های لیزکننده سرطان برای ویروس‌هایی به کار می‌رود که قادرند به‌طور ویژه در درون سلول‌های سرطانی تکثیر و آن‌ها را تخریب کنند و از سوی دیگر اثر ناچیزی بر سلول‌های طبیعی داشته باشند. این توانایی می‌تواند به‌طور وراثتی با ویروس‌ها همراه باشد و یا به واسطه مهندسی ژنتیک در آن‌ها ایجاد شود. در حالت وراثتی، ویروس‌ها به‌طور ویژه سلول‌های سرطانی را به وسیله بهره‌کشی با شبیه بسیار مشابه با بی‌نظمی و انحراف‌هایی که در این سلول‌ها رخ می‌دهد، تحت تأثیر قرار می‌دهند. در حقیقت، این روش کلاسی از روش‌های درمانی سرطان است که سبب پیوند درمان بیولوژیک و ایمن‌درمانی می‌شود [۲]. یکی از راه‌های موفقیت در ویروس‌درمانی^۴ آنکولیتیک، شناخت و تشریح ساز و کارهایی است که سبب پذیرا شدن سلول‌ها به عوامل ویروسی می‌شوند. این اطلاعات می‌تواند منجر به پیشرفت استراتژی‌هایی جهت افزایش کارایی و ویژگی ویروس‌های آنکولیتیک شود. بدین معنی که گرچه در سلول‌های سرطانی توانایی تکثیر افزایش می‌یابد، اما در این هنگام، به طور خودبخود ممکن

- 1 DNA
- 2 T-Lymphocyte
- 3 Oncolytic
- 4 Virotherapy

5 Myelogenous Leukemia
6 Hodgkin's lymphoma
7 Dingli et.al

سلول‌های تومور را بیشتر از ویروس‌هایی که سلول‌های تومور را به سرعت از بین می‌برد، کاهش دهند. به طور خاص، موکوپادای و باتوچارلیا^۴ [۱۰] یک مدل تصادفی، شامل نويز اتفاقی در یک مدل قطعی پیشنهاد کردند.

دینامیک ویروس به یک تاخیر زمانی بین تماس ویروس با سلول میزبان و سرایت به سلول نیاز دارد. میتلر و همکاران^۵ [۱۱] تاثیر تاخیر زمانی تولید ویروس در بیماران مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی^۶ (ایدز) را بررسی کردند. نتایج آنان نشان داد که با در نظر گرفتن تاخیر زمانی، مدل حاصل با پیش‌بینی نیمه عمر ویروس آزاد، ریسک درمان بیماران را کاهش می‌دهد. دامرنگپفن و همکاران^۷ [۱۲] یک مدل معادلات دیفرانسیل تاخیری برای عفونت ویروسی نقص ایمنی انسانی و کنترل ایمن‌درمانی ارائه کردند. تحلیل مدل آنان نشان داد پیش‌بینی تاخیر بحرانی (τ_c) نقش مهمی در کنترل مکانیزم ایمن‌درمانی ایفا می‌کند. گورلی و همکاران^۸ [۱۳] با بررسی دینامیک مدل معادلات دیفرانسیل تاخیری ویروس‌درمانی هپاتیت ب، نشان دادند که وجود حالت پایدار محلی به طور صریح به میزان تاخیر زمانی وابسته است. وانگ و همکاران^۹ [۱۴] یک مدل ریاضی برای توضیح دینامیک ویروس‌درمانی آنکولیتیک، که شامل ترکیب چرخه ی لیتیک^۱ ویروس است را پیشنهاد دادند. نتایج آن‌ها نشان داد که دوره زمانی اندازه شیوع ویروس و چرخه عمر ویروسی داخل سلولی یک رابطه معکوس دارد. آن‌ها وجود دوشاخگی هاف را مطابق با پایداری و تاخیر زمانی اثبات کردند. علاوه بر این، وانگ و همکاران [۱۵] یک مدل ریاضی برای توضیح دینامیک ویروس‌درمانی آنکولیتیک، که شامل ترکیب چرخه ی لیتیک ویروس است را پیشنهاد دادند. نتایج آن‌ها نشان داد که دوره زمانی اندازه شیوع ویروس و چرخه عمر ویروسی داخل سلولی یک رابطه معکوس دارد. وودارز [۷] نشان داد که میزان تکثیر ویروسی و سمیت سلولی ویروسی عامل مهمی برای ویروس‌درمانی موفق هستند. بنابراین، برای یک ویروس‌درمانی موثر و موفقیت‌آمیز، ارزیابی رابطه بین نرخ تکثیر و سمیت سلولی ویروسی با تاخیر زمانی لازم است. کیم و همکاران

دیگر می‌شوند، وجود دارد. از آنجا که مدت این تاخیر زمانی برای هر ویروس متفاوت است، دانستن تاثیر این تاخیر بر روند درمان مهم است. بنابراین، به یک مدل ریاضی برای توضیح و بررسی تاثیرات این تاخیر زمانی نیاز است. مکانیزم بیماری سرطان با رشد بی‌وقفه و خارج از کنترل سلول‌ها شناخته می‌شود. عملکرد نامطلوب سیستم ایمنی بدن در برابر سلول‌های غیرطبیعی سرطانی منجر به آسیب جدی و حتی مرگ می‌شود. بنابراین، مکانیزم این بیماری نیاز به کنترل دارد. در سال‌های اخیر با توسعه و اکتشاف روش‌های نوین درمانی و تلفیق آن با علوم ریاضیات و کنترل انتظار می‌رود رویکردهای درمانی کنترل شده‌تر و هدفمندتری ارائه شود. روش‌های کنترلی پیشرفته به دلیل دارا بودن ابزار بسیار قدرتمند برای تحلیل و بررسی سیستم‌ها جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده است.

ویروس‌های آنکولیتیک با ژنتیک‌های گوناگونی در دسترس قرار گرفته‌اند و تنوع ترکیبات این مدل درمانی در سال‌های اخیر به سرعت در حال افزایش است. با امید به هدایت و بهینه‌سازی این درمان‌های پیچیده، مدل‌های ریاضی برای درک مکانیزم‌های کلیدی در تعاملات پیچیده بیولوژیکی توسعه داده شده است. داشتن مدل‌های کمی که می‌تواند ویروس‌درمانی موثر را شبیه‌سازی کند، می‌تواند زمان و تلاش را در جستجو برای درمان بهینه بیماری سرطان کاهش دهد. دینگلی و همکاران [۶] یک مدل ریاضی پرتو-ویروس‌درمانی، ترکیبی از ویروس‌درمانی با پرتو را در نظر گرفتند، که به وسیله آن پارامترهای مدل از طریق اتصالات آن‌ها به داده‌های تجربی برآورد می‌شوند. آن‌ها وجود سه نقطه تعادل مربوط به درمان کامل، درمان جزئی، و شکست درمان را مورد بحث قرار دادند. نتایج حاصل از درمان‌شناختی بر روی پارامترهایی که تعامل بین ویروس و سلول‌های تومور را توصیف می‌کنند، از طریق شبیه‌سازی‌ها تجزیه و تحلیل شد. باجزر و همکاران^۱ [۹] یک مدل ریاضی بر اساس نتایج تجربی از نژاد ادمونستون^۲ از ویروس سرخک ایجاد کردند. نتایج شامل دو اصطلاح ناپیدا در مدل وودارز بودند. این اصطلاحات عفونت را از روی برخورد بین سلول‌های آلوده و غیرآلوده تشریح می‌کند و نشان‌دهنده حذف ذرات ویروس آزاد توسط سلول‌های آلوده است. شبیه‌سازی آن‌ها نشان می‌دهد که ویروس‌های ضعیف سیتوپاتیک^۳ می‌توانند

4 Mukhopadhyay and Bhattacharyya
5 Mittler et.al
6 Human Immunodeficiency Virus (HIV)
7 Dumrongpokaphan et.al
8 Gourley et.al
9 Wang et.al
10 Lytic cycle

1 Bajzer et.al
2 Edmonston
3 Cytopathic

درمان به صورت سراسری مهیا شود. بنابراین باید رفتار طولانی مدت سیستم را بررسی کرد. در این مقاله، مدل سیستم بر اساس مدل فازی تاکاگی-سوگنو^۲ [۱۹] تعریف شده است. معیار پایداری می‌تواند براساس وابستگی به تاخیر به دو دسته معیار پایداری وابسته به تاخیر و معیار پایداری مستقل از تاخیر دسته‌بندی شود، که نوع نخست دارای محافظه‌کاری کمتری است. در این پژوهش پایداری مستقل از تاخیر این مدل بررسی می‌شود. پایدارکننده فازی مبتنی بر مدل با استفاده از مفهوم جبران‌ساز توزیع‌شده موازی^۳ طراحی می‌شود. ایده اصلی طراحی این کنترل‌کننده، تولید قانون کنترل برای جبران هر قانون یک سیستم فازی است. مسئله یافتن سیگنال کنترل، به عنوان مسئله نامساوی ماتریسی خطی^۴ فرمول بندی می‌شود.

۲- معادلات حاکم بر سیستم

کارایی ویروس‌درمانی آنکولیتیک به دینامیک رشد تومور بستگی دارد که مدل‌سازی ریاضی آن دارای تاریخچه‌ای طولانی است. معادلات دیفرانسیل معمولاً مکانیزم‌هایی که تغییر در تعداد سلول‌های تومور یا حجم تومور را کنترل می‌کنند، توصیف می‌کند. ساده‌ترین مدل برای بیان تعداد سلول‌های سرطانی به شرح زیر است:

$$\frac{dc}{dt} = r \times c \quad (1)$$

جایی که متغیر c نشان دهنده تعداد سلول‌ها، dc نشان دهنده تغییر در تعداد سلول‌ها طی یک بازه زمانی dt است. r نرخ تغییر خالص جمعیت سلولی را توصیف می‌کند [۷، ۸].

یک مدل ساده و خودگردان برای تومورهای مبتنی بر مدل‌های ویروس‌درمانی که توسط دینگی و همکاران پیشنهاد شده [۶]، به شرح زیر است:

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = ry [1 - (x+y)^{\epsilon} / k^{\epsilon}] - kyv \\ \frac{dx}{dt} = kyv - \delta x \\ \frac{dv}{dt} = \alpha x - \omega v \end{cases} \quad (2)$$

که در آن، $y(t)$ ، $x(t)$ و $v(t)$ نشان دهنده جمعیت

[۱۶] یک مدل ریاضی شامل تاخیر زمانی در چرخه سلولی درمان سرطان ارایه و نشان دادند مدل دارای دو نقطه تعادل است. آن‌ها نقطه تعادل شکست درمان را E_0 و نقطه تعادل موفقیت درمان را E_1 نامیدند و شرایط ایجاد پایداری مجانبی محلی هر یک را بررسی نمودند. همچنین آنان با ارایه یک کنترل‌کننده بهینه برای مدل خود، میزان دوز داروی پیشنهادی خود جهت اعمال درمان تومور را پیشنهاد دادند. وانگ و همکاران [۱۷] یک مدل ریاضی در مورد درمان با ویروس آنکولیتیک شامل چرخه لیتیک ویروسی و پاسخ لنفوسیت تی‌کشنده^۱ اختصاصی به ویروس پیشنهاد دادند. آن‌ها آستانه درمان ویروسی و پاسخ لنفوسیت تی‌کشنده اختصاصی به ویروس را بدست آوردند. نتایج کار آن‌ها همچنین تأیید می‌کند که داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی می‌تواند اثر آنکولیتیک ویروس را تقویت کند. نونی و همکاران [۱۸] در مقاله‌ای یک استراتژی درمانی امیدوارکننده با ارایه یک مدل ریاضی که دینامیک درمان سرطان با ویروس‌های آنکولیتیک را توصیف می‌کند، مورد بررسی قرار دادند. مدل ارائه شده توسط آن‌ها، زمان لازم برای سلول‌های تومور آلوده جهت تولید ویروس‌های جدید پس از ورود ویروس و احتمال زنده ماندن در دوره نهفته و اثر اشباع را ادغام می‌کند. این مدل وجود سه نقطه تعادل را اثبات کرده که نشان دهنده نتیجه مطلوب درمان، شکست کامل درمان و موفقیت جزئی بخشی از درمان است. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل پایداری تعادل و وجود دوشاخگی هاف را با دقت مورد بررسی قرار دادند.

علت اصلی شکست در درمان سرطان، تجویز میزان نامناسب ورودی‌های هر یک از روش‌های درمان یا اعمال آن‌ها در زمان نامناسب و یا انتخاب روش نادرست برای ترکیب دو یا چند روش درمان است. دستیابی به الگوهای درمانی مناسب با روش‌های تجربی هزینه‌های جانی و مالی زیادی برای جامعه در پی دارد، لذا با مدل‌سازی دینامیک تومور و نیز بررسی عملکرد درمان‌های گوناگون در بدن بیمار، کنترل و شبیه‌سازی آن‌ها، پیشرفت چشمگیری در راستای یافتن سناریوی مناسب درمان تومور حاصل می‌گردد.

از آنجا که مدل مورد بررسی در پژوهش حاضر مستقیماً با سلامت افراد در ارتباط است، نمی‌توان به فراهم کردن شرایط پایداری محلی بسنده کرد. لذا نیاز است که شرایط پایداری نقطه تعادل موفقیت

2 Takagi - Sugeno (T-S)

3 Parallel Distributed Compensation (PDC)

4 Linear Matrix Inequality (LMI)

1 Human Immunodeficiency Virus (CTL)

نرخ δ از بین می‌روند و با نرخ pIC توسط پاسخ ایمنی لئفوسیت‌های تی کشنده حذف می‌شوند. مرگ یک سلول آلوده منجر به انتشار ویروس $\frac{h}{\delta}$ در سلول آلوده می‌شود و ویروس‌ها دارای طول عمر $\frac{1}{l}$ در خون هستند. ویروس‌ها می‌میرند یا سلول‌های آلوده با موفقیت به وجود می‌آیند. سلول‌های لئفوسیت تی کشنده اختصاصی ویروس با سرعت $hI(t)$ توسط سلول‌های آلوده ثابت می‌شوند و با سرعت δ می‌میرند. آن‌ها وجود دوشاخگی هاف^۵ را اثبات کرده و و آن را زمانی که تاخیر τ از آستانه تاخیر زمانی گذشت، مشاهده کرد. آن‌ها ادعا کردند که در شرایط بدون درمان، وجود یک راه‌حل دوره‌ای به این معنی است که تغییرات ویروسی در نزدیکی نقطه‌ی تعادل است، که در توصیف بالینی نیز به عنوان پدیده جف^۶ شناخته شده است.

طی درمان ویروسی سرطان، یک تاخیر زمانی وجود دارد. این تاخیر از زمان سرایت ویروس به سلول‌های تومور، تا زمانی که سلول‌های آلوده به ویروس به مرحله‌ای برسند که قادر به آلوده کردن سلول‌های دیگر باشند، عملکرد ویروس‌ها را به تعویق می‌اندازد. دانستن مقدار تاثیر این تاخیر بر روند ویروس‌درمانی بسیار مهم است. به منظور بررسی تاخیر زمانی که یک عامل مهم در دینامیک ویروس‌ها است، می‌توان فرآیند سرایت سلولی را طی ویروس‌درمانی سرطان به چندین مرحله تقسیم کرد که هر مرحله به زمان خاصی برای اتمام موفقیت‌آمیز نیاز دارد [۲۱-۲۳]. بنابراین، برای توصیف زمان بین ورود ذرات ویروس به سلول‌های تومور غیرآلوده و تولید ذرات ویروسی جدید، تاخیر τ در مدل ارائه شده توسط کیم و همکاران [۲۴] جای داده می‌شود. مدل پیشنهادی به صورت (۴) است:

$$\begin{cases} \frac{dT_i(t)}{dt} = \beta T_u(t-\tau) \mathcal{V}(t-\tau) - d_1 T_i(t) - a_2 T_i(t) I(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} = \pi T_i(t) - d_2 V(t) + u_v(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = r_1 T_u(t) I(t) + r_2 T_i(t) I(t) - d_3 I(t) + u_i(t) \\ \frac{dT_u(t)}{dt} = a T_u(t) (1 - b(T_u(t) + T_i(t))) - \beta T_u(t) \mathcal{V}(t) - a_1 T_u(t) I(t) \end{cases} \quad (4)$$

که در آن β پارامتر نشان‌دهنده قدرت آلودگی ویروس، π میزان تکثیر ویروس، d_1 سمیت ویروسی، a نرخ تولید حداکثر برای سلول تومور غیرآلوده و $\frac{1}{b}$ ظرفیت حمل و سایر پارامترهای مربوطه می‌باشد. سلول‌های توموری به دو زیرگروه تقسیم شده‌اند که

سلول‌های تومور غیرآلوده، سلول‌های تومور آلوده به ویروس و ذرات ویروس آلوده آزاد است. سلول‌های تومور غیرآلوده با نرخ رشد منطقی عمومی $\gamma [1 - (x+y)^{\epsilon} / k^{\epsilon}] - k\gamma V$ تولید می‌شوند. این سلول‌ها ممکن است در معرض ویروس قرار گیرند و با سرعت $k\gamma V$ آلوده شوند. سلول‌های تومور آلوده به ویروس به طور طبیعی با سرعت δx می‌میرند؛ ویروس‌ها با سرعت αx تکثیر شده و در نهایت با سرعت ωV منقرض می‌شوند. با این فرض که درمان ویروس در زمان $t = t_0$ آغاز شود. تفاوت عمده این مدل در پژوهش دینگی و همکاران در مقایسه با کار وودارز^۱ [۷] توان $\epsilon = 0$ برای انعطاف‌پذیری است که سینتیک رشد تومورهای غیرآلوده گوناگون را توصیف می‌کند. وودارز یک مدل معادله دیفرانسیل معمولی^۲ از سلول‌های تومور آلوده و غیرآلوده و سمیت لئفوسیت تی^۳ برای ویروس و تومور خاص، پیشنهاد داد. وی شرایط لازم برای ویروس‌درمانی موفق با تکثیر ویروسی در سلول‌های تومور و سمیت سلولی ویروسی را شناسایی کرد.

دینامیک ویروس به یک تاخیر زمانی بین تماس ویروس با سلول میزبان و سرایت به سلول نیاز دارد. شی و همکاران^۴ [۱۸] رفتار دینامیک ویروس‌ها همراه با پاسخ ایمنی لئفوسیت تی کشنده شامل تاخیر زمانی (یعنی تاخیر بین سرایت به سلول‌ها و انتشار ذرات ویروسی) مورد بررسی قرار دادند. مدل آن‌ها مطابق (۳) است:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - dT + dT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) - \frac{bTV}{1+aV} \\ \frac{dI}{dt} = \frac{bT(t-\tau)\mathcal{V}(t-\tau)}{1+aV(t-\tau)} - \delta I - pIC \\ \frac{dV}{dt} = hI - IV \\ \frac{dC}{dt} = qIC - \sigma C \end{cases} \quad (3)$$

که در آن $T(t)$ تعداد سلول‌های غیرآلوده به ویروس، $I(t)$ سلول‌های آلوده، $V(t)$ تعداد ویروس‌های آزاد و $C(t)$ تعداد سلول‌های لئفوسیت تی کشنده است. آن‌ها فرض کردند سلول‌های غیرآلوده به ویروس با سرعت ثابت s از منبع موجود در بدن مانند مغز استخوان تولید شده و طول عمر $\frac{1}{b}$ دارند. سلول‌های توموری غیرآلوده توسط ویروس‌ها با نرخ $\frac{bT(t-\tau)\mathcal{V}(t-\tau)}{1+aV(t-\tau)}$ آلوده می‌شوند و با

1 Wodarz

2 Ordinary Differential Equation (ODE)

۳ لئفوسیت T از انواع سلول‌های سیستم ایمنی بدن است.

4 Shi et.al

5 1 Hopf Bifurcation

6 Jeff's phenomenon

سیستم فازی است. مسئله یافتن سیگنال کنترل، به عنوان مسئله نامساوی ماتریسی خطی فرمول‌بندی می‌شود.

برای طراحی کنترل‌کننده فازی، مدل سیستم (۴) به عنوان مدل مرجع در نظر گرفته می‌شود با این تفاوت که در مقاله حاضر ورودی‌های کنترلی ایمن‌درمانی ($u_i(t)$) و ویروس‌درمانی ($u_v(t)$) توسط کنترل‌کننده فازی تعیین خواهد شد.

به طور خاص، سیستم فازی تاکاگی سوگنو با قوانین فازی اگر آنگاه^۱ توصیف می‌شود. سیستم فازی تاکاگی-سوگنو به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\dot{x}(t) = A_i x(t) + A_{ii} x(t - \tau) + B_i u(t) \quad (5)$$

قانون i :

اگر $p_1(t)$ برابر M_{i1} ، ...، و $p_l(t)$ برابر M_{il} باشد، آنگاه:

$$i = 1, 2, \dots, r$$

جایی که $x(t)$ ، $u(t)$ و $p(t)$ به ترتیب نشان‌دهنده بردارهای حالت، ورودی و پارامترها می‌باشد. مولفه j ام $p(t)$ با $p_j(t)$ و توابع عضویت^۲ فازی مربوط به قانون i ام و مولفه پارامتر j ام با M_{ij} نشان داده می‌شود. هر $p_j(t)$ یک کمیت متغیر با زمان قابل اندازه‌گیری است. به طور کلی این متغیرها ممکن است تابعی از متغیرهای حالت، اختلالات خارجی و یا زمان باشند.

دو تابع شامل $p_j(t)$ مرتبط با هر قانون وجود دارد. نخستین تابع، مقدار حقیقت^۳ نامیده شده است. مقدار حقیقت برای قاعده i ام با معادله (۶) تعریف می‌شود:

$$\omega_i(p(t)) = \prod_{j=1}^l M_{ij}(p_j(t)) \quad (6)$$

در این جا، ω_i یک تابع غیر صفر فرض شده و همیشه غیر صفر است. دومین تابع، احتمال برانگیزش^۴ نامیده شده است. احتمال برانگیزش برای قانون i ام با معادله (۷) تعریف می‌شود:

$$h_i(p(t)) = \frac{\omega_i(p(t))}{\sum_{i=1}^r \omega_i(p(t))} \quad (7)$$

جایی که r تعداد قوانین فازی را نشان می‌دهد. تحت فرضیه‌هایی که قبلاً بیان شده، زمانی این تابع درست تعریف شده است که مقادیر

سلول‌های تومور غیرآلوده و سلول‌های تومور آلوده به ویروس نامیده شده و تعداد آن‌ها با $T_u(t)$ و $T_i(t)$ نشان داده شده است. $V(t)$ و $I(t)$ نشان‌دهنده تعداد ذرات ویروس و سلول‌های ایمنی در زمان t است. $u_v(t)$ و $u_i(t)$ ورودی‌های کنترلی به ترتیب میزان تزریق ویروس و ایمن‌درمانی است. سلول‌های تومور غیرآلوده با نرخ $\beta T_u(t)V(t)$ آلوده شده و سلول‌های تومور آلوده به ویروس با نرخ $d_1 T_i(t)$ از بین می‌روند. همچنین سلول‌های تومور آلوده و غیرآلوده به ترتیب با نرخ $a_2 T_i(t)I(t)$ و $a_1 T_u(t)I(t)$ به وسیله سلول‌های ایمنی نابود می‌شوند. ویروس‌های تولید شده توسط سلول تومور آلوده به ویروس با نرخ $\pi T_i(t)$ رشد کرده و با نرخ $d_2 V(t)$ حذف می‌شوند. عبارت $a T_u(t)(1 - b(T_u(t) + T_i(t)))$ نشان‌دهنده نرخ رشد منطقی سلول‌های تومور غیرآلوده است. جمعیت لنفوسیت‌های تی کشنده با نرخ $r_1 T_u(t)I(t) + r_2 T_i(t)I(t)$ افزایش می‌یابد و با نرخ $d_3 I(t)$ حذف می‌شوند. عبارت مربوط به جذب ویروس‌ها توسط سلول‌های تومور ($-\beta T_u V$) به طور مستقیم در خط دوم در معادلات (۴) نشان داده نشده است. با این حال، اثرات جذب ویروس‌ها در پارامتر d_2 گنجانده شده و نتایج عددی به این پارامتر حساسیت ندارد. از آنجایی که ویروس‌ها بیان‌کننده آنتی‌ژن‌های تومور هستند، فرض می‌شود $r_2 = n \times r_1, (n \geq 1)$.

کیم و همکاران [۱۶] نشان دادند مدل فوق دارای دو نقطه تعادل است. آن‌ها نقطه تعادل شکست درمان را E_0 و نقطه تعادل موفقیت درمان را E_1 نامیدند و شرایط ایجاد پایداری مجانبی محلی هر یک را بررسی و معرفی نمودند. آن‌ها با طراحی کنترل‌کننده بهینه مقدار بهینه پیشنهادی خود برای هریک از ورودی‌های کنترلی را ارائه نمودند.

۳- طراحی کنترل‌کننده فازی

در این بخش، مدل سیستم بر اساس مدل فازی تاکاگی-سوگنو تعریف شده است. معیار پایداری می‌تواند براساس وابستگی به تاخیر به دو دسته معیار پایداری وابسته به تاخیر و معیار پایداری مستقل از تاخیر دسته‌بندی شود، که نوع نخست دارای محافظه‌کاری کمتری است. در این پژوهش پایداری مستقل از تاخیر این مدل بررسی می‌شود. پایدارکننده فازی مبتنی بر مدل با استفاده از مفهوم جبران‌سازی توزیع شده موازی طراحی می‌شود. ایده اصلی طراحی این کنترل‌کننده، تولید قانون کنترل برای جبران هر قانون یک

1 If-Then
2 Membership function
3 Truth value
4 Firing probability

که در آن $G_{ij} = A_{i0} - B_{i0}F_j$ است.

۳-۲- پایداری سیستم حلقه بسته

در این قسمت، یک شرط کافی برای پایداری سراسری سیستم حلقه بسته (۱۳) تعیین می‌شود.

قضیه ۱: اگر ماتریس‌های $R_1 > 0, P > 0$ وجود داشته باشند به طوری که نامساوی‌های ماتریسی زیر ارضا شود، سیستم حلقه بسته (۱۳) پایدار درجه دوم خواهد بود.

$$PG_{ii} + G_{ii}^T P + PA_{id} R_1^{-1} A_{id}^T P + R_1 < 0 \quad i = 1, \dots, r \quad (14)$$

و

$$P \left(\frac{G_{ij} + G_{ji}}{2} \right) + \left(\frac{G_{ij} + G_{ji}}{2} \right)^T P + \frac{1}{2} P (A_{id} R_1^T A_{id}^T + A_{jd} R_1^T A_{jd}^T) + R_1 \leq 0 \quad (15)$$

اثبات: اگر تابع لیاپانوف زیر برای سیستم حلقه بسته تعریف شود:

$$V(x) = x(t)^T P x(t) + \int_{t-\tau}^t x(s)^T R x(s) ds \quad (16)$$

با مشتق‌گیری از $V(x)$ طی سیستم حلقه بسته و با توجه به این حقیقت که برای هر بردار x_1 و x_2 و ماتریس Y ، رابطه زیر برقرار است:

$$x_1^T Y x_2 + x_2^T Y^T x_1 \leq x_1^T Y R^{-1} Y^T x_1 + x_2^T R x_2 \quad (17)$$

جایی که R یک ماتریس مثبت معین است، بنابراین:

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^r h_i^2(p) x(t)^T (PG_{ii} + G_{ii}^T P + PA_{id} R_1^{-1} A_{id}^T P + R_1) x(t) + 2 \sum_{i=1}^r \sum_{i < j} h_i h_j x(t)^T \left\{ P \left(\frac{G_{ij} + G_{ji}}{2} \right) + \left(\frac{G_{ij} + G_{ji}}{2} \right)^T P + \frac{1}{2} P (A_{id} R_1^T A_{id}^T + A_{jd} R_1^T A_{jd}^T) + R_1 \right\} x(t) \quad (18)$$

چون $\sum_{i=1}^r h_i > 0$ و $h_i \geq 0$ ، بنابراین:

$$\dot{V}(x) < 0 \quad \forall x \neq 0 \quad (19)$$

بدین ترتیب قضیه ۱ اثبات شد [۲۵].

۳-۳- طراحی پایداری فیدبک حالت با نامساوی ماتریسی خطی

مسئله طراحی پایداری فیدبک حالت را می‌توان به شرح زیر بیان کرد:

با توجه به سیستم که توسط مدل (۴) توصیف شده، مسئله پیدا کردن یک کنترل جبران‌ساز توزیع‌شده موازی است به طوری که پایداری درجه دوم سیستم حلقه بسته را تثبیت کند. متغیرهای طراحی در این مسئله، ماتریس‌های بهره F_i هستند.

قضیه ۲: شرایط کافی برای وجود یک کنترل‌کننده جبران‌ساز

بین ۰ و ۱ را نتیجه دهد. همچنین باید توجه داشت که مجموع احتمالات برانگیزش برابر با ۱ خواهد بود [۲۵].

۳-۱- کنترل جبران‌ساز توزیع‌شده موازی

برای نخستین بار وانگ و همکاران با استفاده از مفهوم جبران‌ساز توزیع‌شده موازی در طراحی کنترل‌کننده‌های فازی برای پایداری سیستم فازی اقدام نمودند. در این شیوه، ایده این است که برای هر قانون مدل فازی، یک جبران‌کننده طراحی شود. نتیجه نهایی کنترل‌کننده فازی، که به طور کلی غیرخطی است، یک ترکیب فازی از هر یک از کنترل‌کننده‌های خطی است. لذا گام بعدی، تعریف یک قانون کنترل برای هر قانون فازی است.

قانون ۱:

اگر x_i کوچک و x_j بزرگ باشد؛ آنگاه:

$$u_1(t) = -F_1 x(t) \quad (8)$$

قانون ۲:

اگر x_i بزرگ و x_j کوچک باشد؛ آنگاه:

$$u_2(t) = -F_2 x(t) \quad (9)$$

قانون ۳:

اگر x_i بزرگ و x_j بزرگ باشد؛ آنگاه:

$$u_3(t) = -F_3 x(t) \quad (10)$$

قانون ۴:

اگر x_i کوچک و x_j کوچک باشد؛ آنگاه:

$$u_4(t) = -F_4 x(t) \quad (11)$$

در نهایت خروجی کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی مطابق (۱۲) به صورت مجموع قوانین کنترل تعیین می‌شود.

$$u(t) = -\sum_{i=1}^r h_i(p) F_i x(t) \quad (12)$$

توجه داشته باشید که کنترل‌کننده (۱۲) در حالت کلی غیرخطی است.

با جاگذاری (۱۲) در (۴) سیستم حلقه بسته فازی به معادله (۱۳) تبدیل می‌شود.

$$\dot{x}(t) = \sum_{i=1}^r h_i^2(p) \{G_{ii} x(t) + A_{ii} x(t-\tau)\} + 2 \sum_{i=1}^r h_i(p) \sum_{i < j} h_j(p) \left\{ \frac{G_{ij} + G_{ji}}{2} x(t) + \frac{A_{ij} x(t-\tau) + A_{ji} x(t-\tau)}{2} \right\} \quad (13)$$

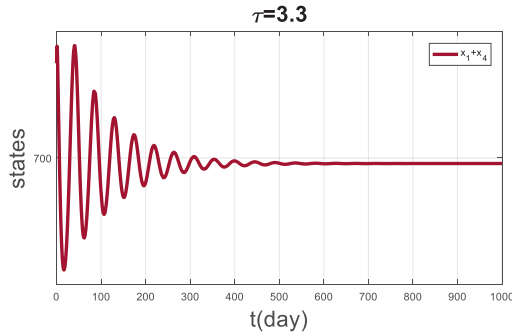


Fig. 3. Changes of Sum of the states x_1 and x_4 under initial conditions (0,1,2,1000) and $\tau = 3.3$

شکل ۳: تغییرات مجموع حالت‌های x_1 و x_4 تحت شرایط اولیه $\tau = 3/3$ و (۰, ۱, ۲, ۱۰۰۰)

جدول ۱: مقادیر پارامترهای سیستم برای یک بیمار فرضی

Table 1. System parameter values for an assumptive patient

پارامتر	مقدار	پارامتر	مقدار
a	۰/۲۰۶	d_3	۰/۲
b	$1 \div 1985/3$	a_1	۰/۰۰۶۷۳
β	۰/۰۶۹	a_2	$a_1 \times n$
d_1	۰/۷۰۳	r_1	$d_3 \div 2000$
π	۰/۰۰۱۵	r_2	r_1
n	۱/۳	d_2	۰/۲۹۵

۴- یافته‌ها و بحث

به منظور بررسی یافته‌های عددی، پارامترها و داده‌های نخستین از پژوهش‌های کیم و همکاران و تادوا و همکاران استخراج شده است [۲۳، ۲۶].

برای طراحی پایداری فیدبک حالت، یعنی به دست آوردن ماتریس‌های بهره فیدبک F_i ، به طوری که شرایط کافی برای وجود یک کنترل کننده جبران ساز توزیع شده موازی که مدل غیرخطی تاخیردار (۴) را پایدار درجه دوم می‌کند، فراهم شود، دو شرط نامساوی ماتریسی خطی (۲۰) و (۲۱) با استفاده از جعبه ابزارهای لازم نرم افزار متلب بررسی و مقادیر بهینه ماتریس‌های بهره فیدبک F_i حاصل شد. در نهایت با اعمال خروجی کنترل کننده جبران ساز توزیع شده موازی به (۱۳) و همچنین (۴)، پایداری مجانبی سراسری سیستم حلقه بسته فراهم شد. شکل (۲) نمودار مقادیر کنترلی به دست آمده از کنترل کننده فازی بر حسب واحد تزریق هر دارو را نمایش می‌دهد.

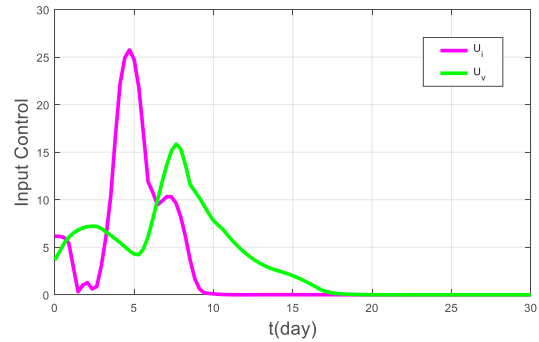


Fig. 2. Diagram of control inputs obtained from the fuzzy PDC controller

شکل ۲: نمودار ورودی‌های کنترلی به دست آمده از کنترل کننده جبران ساز توزیع شده موازی فازی

توزیع شده موازی که مدل غیرخطی تاخیردار را پایدار درجه دوم می‌کند، وجود ماتریس‌های M_i ($1 \leq i \leq r$) و $W > 0$ ، $X > 0$ است به طوری که دو شرط نامساوی ماتریسی خطی الف و ب برقرار باشند.

الف) برای هر $1 \leq i \leq r$ ، معادله زیر ارضا شود:

$$\begin{bmatrix} \left(\begin{matrix} A_i X + X A_i^T + A_{id} W A_{id}^T \\ -B_i M_i - M_i^T B_i^T \end{matrix} \right) X \\ X \quad -W \end{bmatrix} < 0 \quad (20)$$

ب) برای هر جفت شاخص که $1 \leq i \leq j \leq r$ را ارضا می‌کند،

معادله (۲۱) برقرار باشد:

$$\begin{bmatrix} U_{ij} + V_{ij} + W_{ij} \quad X \\ X \quad -\frac{1}{2}W \end{bmatrix} \leq 0 \quad (21)$$

جایی که

$$U_{ij} = A_i X + X A_i^T + A_j X + X A_j^T$$

$$W_{ij} = A_{id} W A_{id}^T + A_{jd} W A_{jd}^T$$

$$V_{ij} = -B_i M_j - M_j^T B_i - B_j M_i - M_i^T B_j$$

علاوه بر این، اگر ماتریس‌هایی وجود داشته باشند که این نامساوی‌ها را برآورده سازند، بهره‌های فیدبک $F_i = M_i X^{-1}$ ، یک کنترل کننده جبران ساز توزیع شده موازی پایدار ساز درجه دوم را فراهم خواهند کرد.

اثبات: با فرض $P = X^{-1}$ و $W = R_1^{-1}$ ، نتایج قضیه ۱ به دست خواهد آمد [۲۵].

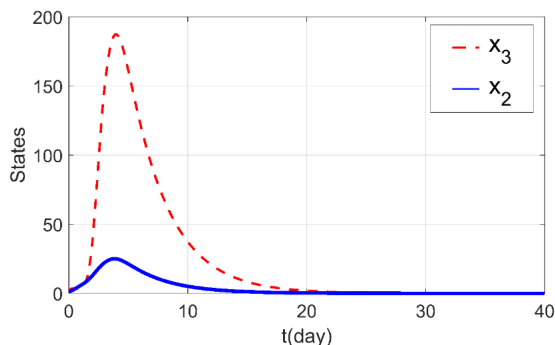


Fig. 6. Changes of the states x_2 and x_3 under initial conditions $(0, 1, 2, 1000)$ and $\tau = 1$ by applying the control command obtained from the PDC controller

شکل ۶: تغییرات حالت‌های x_2 و x_3 تحت شرایط اولیه $(0, 1, 2, 1000)$ و $\tau = 1$ با اعمال دستور کنترلی حاصل از کنترل کننده جبران ساز توزیع شده موازی

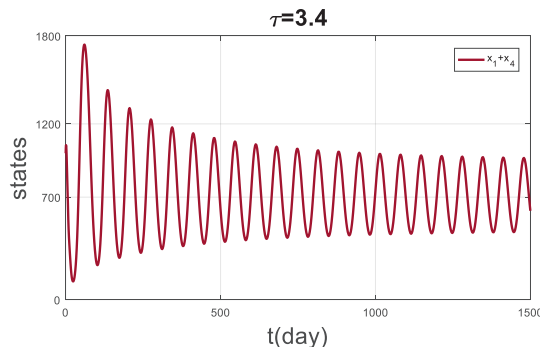


Fig. 4. Changes of Sum of the states x_1 and x_4 under initial conditions $(0, 1, 2, 1000)$ and $\tau = 3.4$

شکل ۴: تغییرات مجموع حالت‌های x_1 و x_4 تحت شرایط اولیه $(0, 1, 2, 1000)$ و $\tau = 3.4$

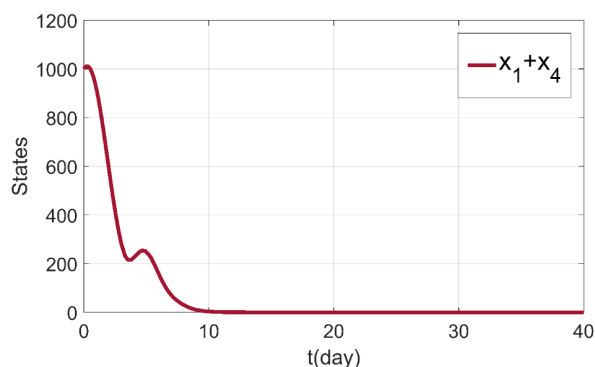


Fig. 7. Changes of sum of the states x_1 and x_4 under initial conditions $(0, 1, 2, 1000)$ and $\tau = 4$ by applying the control command obtained from the PDC controller

شکل ۷: تغییرات مجموع حالت‌های x_1 و x_4 تحت شرایط اولیه $(0, 1, 2, 1000)$ و $\tau = 4$ با اعمال دستور کنترلی حاصل از کنترل کننده جبران ساز توزیع شده موازی

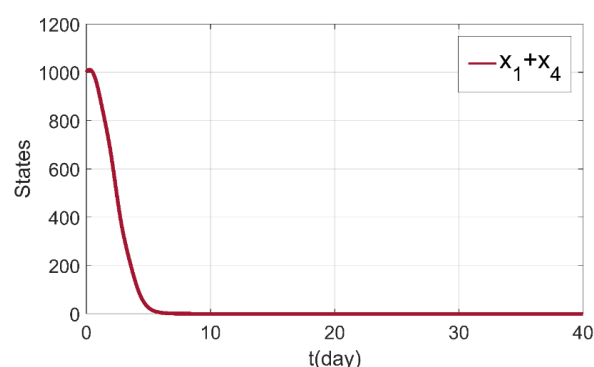


Fig. 5. Changes of sum of the states x_1 and x_4 under initial conditions $(0, 1, 2, 1000)$ and $\tau = 1$ by applying the control command obtained from the PDC controller

شکل ۵: تغییرات مجموع حالت‌های x_1 و x_4 تحت شرایط اولیه $(0, 1, 2, 1000)$ و $\tau = 1$ با اعمال دستور کنترلی حاصل از کنترل کننده جبران ساز توزیع شده موازی

زمان حالت‌های سیستم به سمت صفر میل می‌کنند که به معنی هدایت سیستم (۴) به سمت نقطه تعادل موفقیت درمان است. در نهایت مشاهده می‌شود که در طولانی مدت پایداری سیستم تضمین شده است. همانطور که نمودارهای شکل (۵) و (۶) نشان می‌دهند با اعمال مقادیر کنترل شده هر واحد دارو به سیستم با تاخیر $\tau = 1$ ، حالت‌های سیستم در حداقل زمان ممکن به صفر میل کرده که نشان از پایداری سیستم در حداقل زمان ممکن و تامین سلامت بیمار دارد. نمودارهای (۷) تا (۸) تغییرات حالت‌های سیستم حلقه بسته با اعمال سیگنال کنترلی حاصل را تحت شرایط اولیه مشابه نمودارهای

شکل‌های (۳) و (۴) به ترتیب، تغییرات مجموع حالت‌های x_4 و x_1 سیستم پیش از اعمال سیگنال کنترلی را تحت شرایط اولیه $(0, 1, 2, 1000)$ و تاخیرهای $\tau = 3/3$ و $\tau = 3/4$ نمایش می‌دهد. مشاهده می‌شود که بدون اعمال کنترل به سیستم، افزایش مقدار تاخیر زمانی موجب نوسان در حالت‌های سیستم و ناپایداری شده و لذا باعث عدم موفقیت در فرایند درمان خواهد بود.

شکل‌های (۵) تا (۸) به ترتیب، تغییرات حالت‌های سیستم حلقه بسته با اعمال سیگنال کنترلی حاصل را تحت شرایط اولیه و تاخیرهای داده شده نمایش می‌دهد. مشاهده می‌شود که با گذشت

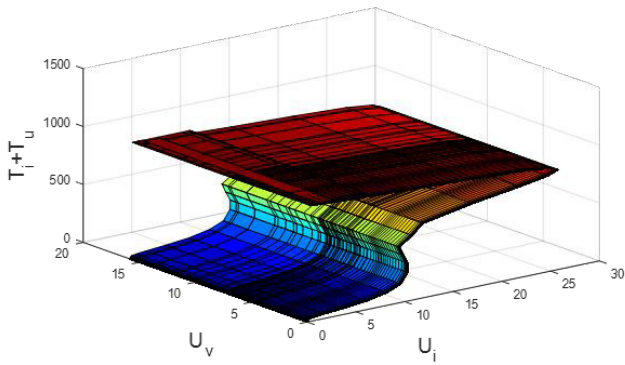


Fig. 9. Fuzzy level

شکل ۹: سطح فازی

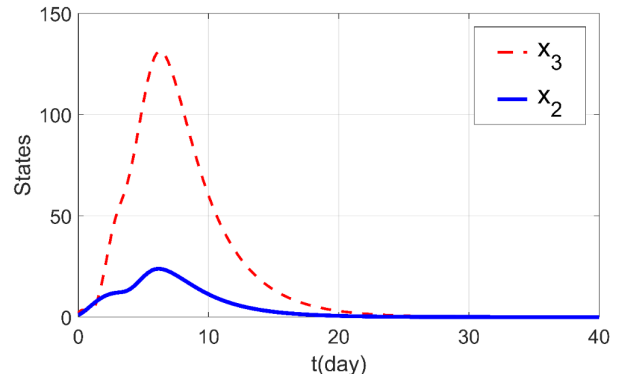


Fig. 8. Changes of the states x_2 and x_3 under initial conditions $(0, 1, 2, 1000)$ and $\tau = 4$ by applying the control command obtained from the PDC controller

شکل ۸: تغییرات حالت‌های x_2 و x_3 تحت شرایط اولیه $(0, 1, 2, 1000)$ و $\tau = 4$ با اعمال دستور کنترلی حاصل از کنترل کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی

افزایش و مقدار ایمن‌درمانی لازم، کاهش یافت. شکل (۹) سطح فازی حاصل از اعمال ورودی‌های کنترلی (u_i و u_v) به دست آمده از کنترل کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی فازی به مدل سیستم جهت نمایش خروجی مورد نظر (مجموع سلول‌های توموری $T_i + T_u$) در تاخیر $\tau = 4$ را نمایش می‌دهد.

شکل (۱۰) تغییر مجموع سلول‌های توموری سیستم با اعمال خروجی کنترل کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی در تاخیرهای گوناگون زمانی در طولانی مدت را به عنوان مولفه سوم با رنگ نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که در طولانی مدت مجموع سلول‌های تومور به سمت کمترین مقدار خود نزول می‌کند. همچنین مشاهده می‌شود که با افزایش مقدار تاخیر، ویروس‌ها به زمان بیشتری برای آلوده کردن سلول‌های توموری نیازمندند. همچنین شکل (۱۱) مجموع سلول‌های توموری سیستم با اعمال کنترل بهینه ارایه شده توسط کیم و همکاران [۱۶] را نمایش می‌دهد. مشاهده می‌شود در مقایسه با کنترل بهینه، کنترل کننده فازی جبران‌ساز توزیع‌شده موازی موفق به پایداری هرچه بیشتر و سریعتر سیستم، یعنی کاهش تعداد سلول‌های تومور مستقل از میزان تاخیر، شده است که این نتیجه بیانگر مزایای استفاده از کنترل کننده فازی جبران‌ساز توزیع‌شده موازی است.

۵- نتیجه‌گیری و پیشنهادها

هدف از این مقاله طراحی و ارایه یک کنترل کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی فازی به منظور کاهش تعداد سلول‌های توموری در مدل تاخیری ارایه شده و در نهایت حرکت به سمت نقطه تعادل سلامت است. بدین منظور، با مدل‌سازی فازی سیستم، اعمال قوانین

پیشین و تاخیر $\tau = 4$ نمایش می‌دهد. مشاهده می‌شود که با گذشت زمان حتی در تاخیرهای بالا نیز حالت‌های سیستم به سمت صفر میل می‌کنند که به معنی هدایت سیستم (۴) به سمت نقطه تعادل موفقیت درمان است.

مشاهده شد که با اعمال سیگنال کنترلی محاسبه‌شده، حالت‌های سیستم به سمت تعادل سلامت پیش می‌روند. با آغاز فرآیند درمان، یعنی تزریق ذرات ویروس و ایمن‌درمانی، به تدریج سلول‌های تومور آلوده به ویروس افزایش و سلول‌های توموری غیرآلوده کاهش می‌یابند. همچنین مشاهده شد که با افزایش تعداد ذرات ویروس آنکولیتیک، تعداد سلول‌های ایمنی سیر صعودی داشته که موید فرايض ابتدایی یعنی تاثیر ویروس بر افزایش کارایی سلول‌های ایمنی و تکثیر ضد ژن‌های تومور می‌باشد. با گذشت زمان و آلوده‌شدن هرچه بیشتر سلول‌های تومور به ویروس آنکولیتیک و همچنین با کمک سلول‌های ایمنی، کاهش جمعیت سلول‌های توموری و حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل موفقیت درمان رخ داد. همانطور که مشاهده می‌شود، با افزایش مقدار تاخیر زمانی، حالت‌های سیستم به زمان بیشتری برای میل به تعادل نیاز دارند. همچنین مشاهده می‌شود که مستقل از مقدار تاخیر، پایداری مجانبی سراسری سیستم حلقه بسته، با اعمال دستور کنترلی حاصل، تضمین شده است. همچنین مشاهده شد با افزایش زمان تاخیر، میزان ویروس‌درمانی

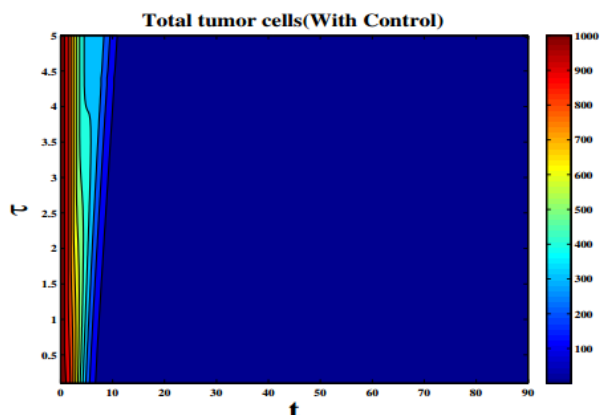


Fig. 11. Long-term behavior of total tumor cells in the system by applying optimal controller under initial conditions

(0, 1, 2, 1000)

شکل ۱۱: رفتار طولانی مدت مجموع سلول‌های توموری سیستم با اعمال کنترل‌کننده بهینه تحت شرایط اولیه (۰, ۱, ۲, ۱۰۰۰)

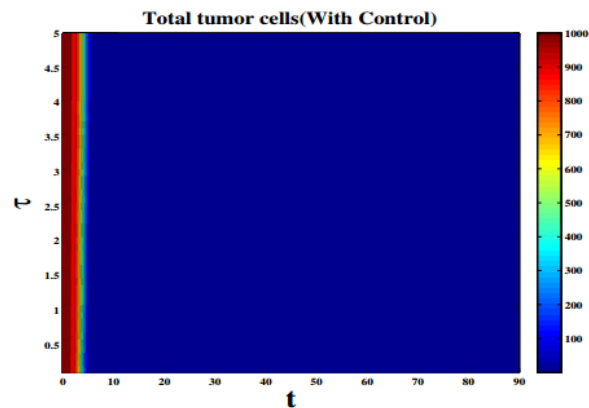


Fig. 10. Long-term behavior of total tumor cells in the system by applying PDC controller output under initial conditions

(0, 1, 2, 1000)

شکل ۱۰: رفتار طولانی مدت مجموع سلول‌های توموری سیستم با اعمال خروجی کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی تحت شرایط اولیه (۰, ۱, ۲, ۱۰۰۰)

بررسی دقیق مدل‌های درمانی و با استفاده از ابزارهای نوظهور دنیای ریاضیات و کنترل، می‌توان ریسک شیوه‌های درمانی جدید و ترکیبی را تا حد قابل قبولی کاهش داد.

مراجع

- [1] J.S. Butel, Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease, *Carcinogenesis*, 426-405 (2000) (3)21
- [2] A.H. Choi, M.P. O'Leary, Y. Fong, N.G. Chen, From benchtop to bedside: a review of oncolytic virotherapy, *Biomedicine*, 18 (2016) (3)4
- [3] W. Pan, V. Bodempudi, T. Esfandyari, F. Farassati, Utilizing ras signaling pathway to direct selective replication of herpes simplex virus 1-, *PLoS One*, 2009) (8)4 e.6514
- [4] Sivanandam, Venkatesh, Christopher J LaRocca, Nanhai G Chen, Yuman Fong, and Susanne G Warner. "Oncolytic Viruses and Immune Checkpoint Inhibition: The Best of Both Worlds. *Molecular therapy oncolytics* 93 : (2019) 13.
- [5] Sivanandam, Venkatesh, Christopher J LaRocca, Nanhai G Chen, Yuman Fong, and Susanne G Warner. "Oncolytic Viruses and Immune Checkpoint Inhibition: The Best of Both Worlds. *Molecular therapy oncolytics* 93 : (2019) 13.
- [6] D. Dingli, M.D. Cascino, K. Josić, S.J. Russell, Ž. Bajzer, Mathematical modeling of cancer radiotherapy,

کنترل فازی و طراحی کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی، در نتیجه طراحی سیگنال کنترلی مناسب و مستقل از تاخیر، یعنی تعیین میزان مناسب تزریق ویروس و دارو به منظور به حداقل رساندن سلول‌های تومور، برای هر میزان از تاخیر زمانی، حاصل شد. نتایج عددی نشان داد با اعمال کنترل مناسب، با گذشت زمان، کاهش جمعیت سلول‌های توموری به زیر ۱۰ درصد و حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل سلامت رخ می‌دهد. همچنین نتایج موید این ادعا است که در مقایسه با نتایج کنترل بهینه ارایه شده در مرجع [۱۶]، کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی طراحی‌شده عملکرد سودمندتری ارایه می‌دهد. همچنین مشاهده می‌شود استفاده از معیار پایداری مستقل از تاخیر برای طراحی کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی حساسیت پاسخ سیستم به افزایش تاخیر زمانی را تا حد قابل قبولی کاهش داده است. از آنجا که سیستم مورد مطالعه در مرجع [۱۶] معرفی و تنها کنترل‌کننده بهینه بر آن اعمال شده است، مقایسه صورت‌گرفته، برتری و قدرت کنترل‌کننده جبران‌ساز توزیع‌شده موازی فازی طراحی‌شده را نشان می‌دهد. در عصر حاضر، با پیشرفت همه‌جانبه علوم گوناگون مانند پزشکی، ریاضیات و کنترل، لازمی هماهنگ بودن با این روند، آگاهی و مشارکت در استفاده از علوم بین‌رشته‌ای می‌باشد. علوم بین‌رشته‌ای، فرصت عبور از مرزهای سنتی رشته‌های گوناگون دانش را در راه رسیدن به نتیجه مطلوب در یک رشته فراهم می‌سازد. آنچه از نتایج این پژوهش حاصل شد، با

- (2018).
- [17] Wang, Zizi, Zhiming Guo, and Hal Smith. "A Mathematical Model of Oncolytic Virotherapy with Time Delay." (2019).
- [18] Nouni, Ayoub, Khalid Hattaf, and Noura Yousfi. "Dynamics of a Mathematical Model for Cancer Therapy with Oncolytic Viruses. Commun. Math. Biol. Neurosci. 2019) 2019): Article ID 12.
- [19] T. Takagi, M. Sugeno, Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control, IEEE transactions on systems, man, and cybernetics, (.132-116 (1985) (1
- [20] X. Shi, X. Zhou, X. Song, Dynamical behavior of a delay virus dynamics model with CTL immune response, Nonlinear Analysis: Real World Applications, (3)11 .1809-1795 (2010)
- [21] A.R. Hall, B.R. Dix, S.J. O'Carroll, A.W. Braithwaite, p-53dependent cell death/apoptosis is required for a productive adenovirus infection, Nature medicine, (9)4 .1068 (1998)
- [22] J.N. Harada, A.J. Berk, p-53Independent and-dependent requirements for E1B55-K in adenovirus type 5 replication, Journal of virology, .5344-5333 (1999) (7)73
- [23] B.R. Dix, S.J. O'Carroll, C.J. Myers, S.J. Edwards, A.W. Braithwaite, Efficient induction of cell death by adenoviruses requires binding of E1B55k and p53, Cancer research, .2672-2666 (2000) (10)60
- [24] K.S. Kim, S. Kim, I.H. Jung, Dynamics of tumor virotherapy: A deterministic and stochastic model approach, Stochastic Analysis and Applications, (3)34 .495-483 (2016)
- [25] K. Tanaka, H.O. Wang, Fuzzy control systems design and analysis: a linear matrix inequality approach, John Wiley & Sons, .2004
- [26] T. Todo, R.L. Martuza, M.J. Dallman, S.D. Rabkin, In situ expression of soluble B1-7 in the context of oncolytic herpes simplex virus induces potent antitumor immunity, Cancer research, .161-153 (2001) (1)61
- Mathematical biosciences, .78-55 (2006) (1)199
- [7] D. Wodarz, Viruses as antitumor weapons: defining conditions for tumor remission, Cancer research, (8)61 .3507-3501 (2001)
- [8] J. Li, K. Wang, Y. Yang, Dynamical behaviors of an HBV infection model with logistic hepatocyte growth, mathematical and computer modelling, (2011) (2-1)54 .711-704
- [9] Ž. Bajzer, T. Carr, K. Josić, S.J. Russell, D. Dingli, Modeling of cancer virotherapy with recombinant measles viruses, Journal of theoretical Biology, .122-109 (2008) (1)252
- [10] B. Mukhopadhyay, R. Bhattacharyya, A nonlinear mathematical model of virus-tumor-immune system interaction: deterministic and stochastic analysis, Stochastic Analysis and Applications, -409 (2009) (2)27 .429
- [11] J.E. Mittler, B. Sulzer, A.U. Neumann, A.S. Perelson, Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV1- infected patients, Mathematical biosciences, .163-143 (1998) (2)152
- [12] T. Dumrongpokaphan, Y. Lenbury, R. Ouncharoen, Y. Xu, An intracellular delay-differential equation model of the HIV infection and immune control, Mathematical Modelling of Natural Phenomena, .112-84 (2007) (1)2
- [13] S.A. Gourley, Y. Kuang, J.D. Nagy, Dynamics of a delay differential equation model of hepatitis B virus infection, Journal of Biological Dynamics, .153-140 (2008) (2)2
- [14] Y. Wang, J.P. Tian, J. Wei, Lytic cycle: a defining process in oncolytic virotherapy, Applied Mathematical Modelling, .5978-5962 (2013) (8)37
- [15] S. Wang, S. Wang, X. Song, Hopf bifurcation analysis in a delayed oncolytic virus dynamics with continuous control, Nonlinear Dynamics, .640-629 (2012) (1)67
- [16] K.S. Kim, S. Kim, I.H. Jung, Hopf bifurcation analysis and optimal control of Treatment in a delayed oncolytic virus dynamics, Mathematics and Computers in Simulation

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

F. Rahimi, Y. Bazargan Iari, Control of the Amount of Oncolytic Virus Injection by Considering Time Delay. AmirKabir J. Mech Eng., 53(special issue 2) (2021) 1125-1136.

DOI: [10.22060/mej.2020.17294.6566](https://doi.org/10.22060/mej.2020.17294.6566)

