

УДК 004.3+519.6

## **Использование наблюдателя состояния при моделировании процесса антиангиогенной терапии**

Виноградова М. С.<sup>1,\*</sup>, Ткачев С. Б.<sup>1</sup>

[\\*mrnvinogradova@rambler.ru](mailto:mrnvinogradova@rambler.ru)

<sup>1</sup>МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

---

Для нелинейной динамической системы, описывающей развитие раковой опухоли при антиангиогенной терапии, уточнен вид ее нормальной формы и построен нелинейный наблюдатель с высоким коэффициентом усиления. В качестве выхода системы, доступного измерению, выбрана переменная, соответствующая объему раковой опухоли. Оценка полного вектора состояния системы, полученная наблюдателем, использована для построения обратной связи по состоянию, стабилизирующей программную траекторию. Приведен алгоритм идентификации параметров нелинейной системы по ограниченной выборке данных измерений объема раковой опухоли (алгоритм идентификации), с использованием оценки полного вектора состояния получаемого из наблюдателя. Теоретические положения подтверждены математическим моделированием.

**Ключевые слова:** управление; нормальная форма; идентификация параметров; антиангиогенез, наблюдатель с высоким коэффициентом усиления

---

### **Введение**

Антиангиогенная терапия – это один из современных и прогрессивных методов лечения онкологических заболеваний (ангиогенез – формирование сосудов). Антиангиогенная терапия подавляет формирование новых сосудов (неоангиогенез) в растущей опухоли, необходимых ей для получения питания и отвода продуктов жизнедеятельности. Введение в организм средств подавления роста новых сосудов (ингибиторов ангиогенеза) в экспериментах *in vivo* приводило к остановке роста опухолей и их регрессии [1, 3]. Данная терапия может применяться как самостоятельно, так и совместно с химиотерапией. Обычная химиотерапия направлена на уничтожение быстроделющихся клеток, однако к таким относятся не только раковые клетки, но и другие клетки организма, например, клетки костного мозга. При этом медленно растущие опухоли имеют низкую чувствительность к химиотерапии [2]. Кроме того, опухолевые клетки могут стать устойчивыми к химиотерапии, что делает необходимым поиск и использование новых лекарственных средств. Антиангиогенная терапия воздействует на эндотелиальные клетки, а не на опухолевые клетки, и следовательно последние не могут стать устойчивыми к препаратам.

В работе [4] приведена модель развития раковой опухоли при использовании антиангиогенной терапии и синтезировано управление, определяющее распределение дозы лекарственного препарата по времени лечения. Для достижения требуемого результата лечения (уменьшение объема опухоли до заданной величины) при предложенном управлении требуется 120 суток.

В работе [8] синтез управления проведен для той же модели с использованием дифференциально-геометрических методов [10] и концепции обратных задач динамики. Использование нелинейных методов позволило сократить время, требуемое для достижения заданного результата лечения в два раза (до 60 суток), и существенно уменьшить требуемую дозу лекарства.

Заметим, что в [4, 8] предложено программное управление, причем стабилизация программной траектории возможна только при наличии информации о полном векторе состояния модели развития раковой опухоли. В связи с этим возникает задача получения оценки полного вектора состояния с использованием наблюдателя состояния. Отметим, что использование рассматриваемой модели и предложенных сценариев лечения для конкретного пациента также требует получения оценки полного вектора состояния на основе информации о функции переменных состояния, доступной измерению, то есть о выходе соответствующей динамической системы.

Модель развития опухоли в присутствии лекарственных средств, вводимых для лечения, можно использовать для теоретического анализа различных стратегии лечения. Примеры приведены в работах [4, 8].

Другим вариантом использования модели является применение ее для контроля процесса лечения конкретного пациента. В этом случае требуется не только получить оценку полного вектора состояния на основе выхода системы, т.е. построить наблюдатель, но и получить оценку параметров модели, соответствующих реальному пациенту. Такую оценку можно найти с использованием алгоритма идентификации, предложенного в [13, 14]. Необходимый для работы алгоритма полный вектор состояния системы в требуемые моменты времени можно заменить их оценкой, получаемой с помощью нелинейного наблюдателя.

Работа организована следующим образом. В первом разделе приведена базовая нелинейная модель развития раковой опухоли, разработанная в [2] и дополненная в [4], для которой следуя [4, 8] приведены основные результаты по преобразованию к нормальной форме. С использованием нормальной формы построен наблюдатель с высоким коэффициентом усиления.

В последнем разделе приведен алгоритм идентификации параметров нелинейной модели, с использованием оценки полного вектора состояния, получаемого из наблюдателя.

## 1. Базовая модель и ее преобразование к нормальной форме

Рассмотрим нелинейную трехмерную модель развития раковой опухоли [8]

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -\lambda_1 x_1 \ln \frac{x_1}{x_2}; \\ \dot{x}_2 = b x_1 - d x_1^{2/3} x_2 - e x_2 x_3; \\ \dot{x}_3 = -\lambda_3 x_3 + u. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь  $x_1$  — объем опухоли, мм<sup>3</sup>;  $x_2$  — объем эндотелия, мм<sup>3</sup>;  $x_3$  — концентрация ингибитора, мг/кг;  $\lambda_1$  — скорость роста опухоли, 1/день;  $b$  — скорость формирования новых кровеносных сосудов, 1/день;  $d$  — скорость гибели кровеносных сосудов,  $\frac{1}{\text{мм}^{2/3} \cdot \text{день}}$ ;  $e$  — параметр, характеризующий влияние лекарственных средств на гибель кровеносных сосудов  $\frac{\text{кг}}{\text{мг} \cdot \text{день}}$ ;  $\lambda_3$  — клиренс (объем крови, который очищается от лекарственного средства за единицу времени), 1/день.

Управлением в этой системе является доза  $u$  подаваемого лекарства,  $\frac{\text{мг}}{\text{кг} \cdot \text{день}}$ .

Параметры системы  $\lambda_1, b, d, e, \lambda_3$  являются положительными числами. В качестве начальных значений для объемов опухоли и эндотелия выбраны значения, равные 200 мм<sup>3</sup> [4], что соответствует ранней стадии развития болезни.

Задача терминального управления состоит в нахождении программного управления  $u = u_p(t)$ , переводящего динамическую систему (1) из заданного начального состояния за время  $T = t_* - t_0$  в заданное конечное состояние.

Следуя [8], начальное стационарное состояние выберем:

$$t_0 = 0, \quad x_{10} = 200, \quad x_{20} = 200, \quad x_{30} = 8.4113. \quad (2)$$

Конечное стационарное состояние примет вид:

$$t = t_* = 60, \quad x_{1*} = 2, \quad x_{2*} = 1.75, \quad x_{3*} = 8.8426. \quad (3)$$

Для решения поставленной задачи перевода системы (1) из состояния (2) в состояния (3) преобразуем систему к специальному виду.

## 2. Преобразование системы к нормальной форме

Следуя [8], выберем в качестве выхода для системы (1)  $y = x_1$ , (объем опухоли), которую будем считать доступной измерению. Исследуем возможность преобразования системы (1) к нормальной форме [11]. Замена переменных в области

$$\Omega = \left\{ x_1^{\max} \geq x_1 \geq x_1^{\min}, x_2^{\max} \geq x_2 \geq x_2^{\min}, x_3^{\max} \geq x_3 \geq x_3^{\min} \right\} \quad (4)$$

имеет вид

$$\begin{cases} z_1 = x_1, \\ z_2 = \dot{z}_1 = \dot{x}_1 = -\lambda_1 x_1 \ln \frac{x_1}{x_2} = -\lambda_1 x_1 \ln x_1 + \lambda_1 x_1 \ln x_2, \\ z_3 = \dot{z}_2 = \lambda_1^2 (1 + \ln x_1 - \ln x_2) x_1 \ln \frac{x_1}{x_2} + \lambda_1 b \frac{x_1^2}{x_2} - \lambda_1 d x_1^{5/3} - \lambda_1 e x_1 x_3, \end{cases} \quad (5)$$

Здесь  $x_i^{\min} > 0$ ,  $x_i^{\max} > 0$ ,  $i = 1, 2, 3$ , минимальные и максимальные значения переменных выбираются из содержательных соображений.

Полученная замена  $z = \Phi(x)$  в области  $\Phi(\Omega)$  обратима. Обратная замена имеет вид

$$\begin{cases} x_1 = z_1, \\ x_2 = \exp\left(\frac{z_2 + \lambda_1 z_1 \ln z_1}{\lambda_1 z_1}\right) = \varphi(z_1, z_2), \\ x_3 = \frac{-z_3 + \left(-\lambda_1 + \frac{z_2}{z_1}\right)z_2 + \lambda_1 b z_1^2 \exp\left(-\frac{z_2 + \lambda_1 z_1 \ln z_1}{\lambda_1 z_1}\right) - \lambda_1 d z_1^{5/3}}{\lambda_1 e z_1} = \psi(z_1, z_2, z_3). \end{cases} \quad (6)$$

С помощью замен в (5, 6) приходим к эквивалентной (1) системе

$$\begin{cases} \dot{z}_1 = z_2, \\ \dot{z}_2 = z_3, \\ \dot{z}_3 = F(z_1, z_2, z_3) + G(z_1, z_2, z_3)u, \end{cases} \quad (7)$$

где

$$F(z) = \left(\lambda_1 \lambda_3 z_1 + \frac{z_2^2}{z_1} - z_3\right) b \exp\left(-\frac{z_2}{\lambda_1 z_1}\right) - (\lambda_1 + \lambda_3) z_3 + (\lambda_3 + \lambda_1) \frac{z_2^2}{z_1} - \lambda_1 d z_1^{2/3} \left(\frac{2}{3} z_2 + \lambda_3 z_1\right) - \lambda_1 \lambda_3 z_2 - 2 \frac{z_2^3}{z_1^2} + 3 \frac{z_2 z_3}{z_1},$$

$$G(z) = -\lambda_1 e z_1.$$

Отметим, что в выражении для  $F(z)$ , приведенного в (7) исправлены опечатки и неточности, допущенные в [8].

Поскольку  $G(z) \neq 0$  в  $\Phi(\Omega)$ , то (7) есть нормальная форма системы (1) на множестве  $\Phi(\Omega)$  и выход  $y = x_1$  имеет относительную степень, равную трем.

Полученная нормальная форма совпадает с каноническим видом [10] системы (1).

Для системы вида (7) (системы канонического вида с одним управлением  $u$ ) указанную выше терминальную задачу можно решить следующим образом [12]. Получить полином пятого порядка  $p(t)$ , удовлетворяющим при  $t_0$  и  $t_*$  заданным условиям, затем положить  $z_1^* = p(t)$ , и последовательно найти  $z_2^* = \dot{z}_1^*$ ,  $z_3^* = \dot{z}_2^*$  и  $\dot{z}_3^*$ .

Далее можно найти программное управление

$$u^*(t) = \frac{\dot{z}_3^* - F(z^*)}{G(z^*)}.$$

Поскольку  $z_1^* \neq 0$  при  $t \in [t_0, t_*]$ , то  $u^*$  определено при  $t \in [t_0, t_*]$ .

Заметим, что  $z_1^*$ ,  $z_2^*$  и  $z_3^*$  определяют программную траекторию, которую необходимо стабилизировать. Если  $z_1$ ,  $z_2$  и  $z_3$  — реализующая траектория, то управление, стабилизирующее программную траекторию определяется следующим образом. Пусть

$$\Delta z_1 = z_1 - z_1^*, \quad \Delta z_2 = z_2 - z_2^*, \quad \Delta z_3 = z_3 - z_3^*,$$

где  $z_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ , — текущие значения переменных.

Имеем

$$\Delta \dot{z}_3 = \Delta F(z, t) + G(z_1) \Delta u,$$

где  $\Delta u$  — стабилизирующее управление, а

$$\Delta F(z, t) = F(z) - F(z^*(t)) + (G(z_1) - G(z^*(t)))u^*(t).$$

Стабилизирующее управление

$$\Delta u = \frac{1}{G(z_1)} (-\Delta F(z, t) - c_1 \Delta z_1 - c_2 \Delta z_2 - c_3 \Delta z_3),$$

где  $c_1, c_2, c_3$  — коэффициенты полинома  $c_3 s^2 + c_2 s + c_1$ . Эти коэффициенты выбираются так, чтобы корни этого полинома лежали в левой полуплоскости.

В итоге получим

$$u = u^*(t) + \Delta u.$$

### 3. Наблюдатель с высоким коэффициентом усиления

Система (7) имеет нижнетреугольный вид, управление  $u(t)$ , предложенное в [8], ограничено и не выводит систему (7) из области  $\Phi(\Omega)$ , функция  $F(z_1, z_2, z_3) + G(z_1, z_2, z_3)u$  является равномерно липшицевой в  $\Phi(\Omega)$ .

Для систем нижнетреугольного вида, правая часть которых удовлетворяет в некоторой области условию Липшица, одним из часто используемых наблюдателей является наблюдатель с высоким коэффициентом усиления, рассмотренный в [5], где приведено подробное описание метода построения наблюдателя. Применение наблюдателя с высоким коэффициентом усиления для построения стабилизирующей обратной связи подробно описано в [7]. Одним из недостатков рассматриваемого наблюдателя является использование достаточно больших коэффициентов усиления, что приводит к существенным колебаниям траектории наблюдателя на начальном участке. Для систем большой размерности этот недостаток играет существенную роль. Однако для систем небольшой размерности (2-3) этим недостатком можно пренебречь, а для систем большой размерности разработан метод [6], позволяющий ограничивать коэффициенты усиления.

Отметим, что одной из существенных особенностей наблюдателя с высоким коэффициентом усиления является необходимость фильтрации и сглаживания выхода, используемого в наблюдателе.

Для систем третьего порядка вида (7) будем использовать стандартные методы построения наблюдателя. Наблюдатель для системы (7) имеет вид

$$\begin{cases} \dot{\hat{z}}_1 = \hat{z}_2 - l_3 \theta (\hat{z}_1 - z_1), \\ \dot{\hat{z}}_2 = \hat{z}_3 - l_2 \theta^2 (\hat{z}_1 - z_1), \\ \dot{\hat{z}}_3 = F(\hat{z}) + G(z_1)u(t) - l_1 \theta^3 (\hat{z}_1 - z_1). \end{cases} \quad (8)$$

Пусть  $e_i = \hat{z}_i - z_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ ,  $\gamma = F(\hat{z}) - F(z)$ .

Если  $u(t)$  — программное управление, то слагаемые, включающие  $G(z_1)$  и  $u(t)$ , сокращаются.

В (8)  $l_1, l_2, l_3$  — коэффициенты характеристического многочлена

$$s^3 + l_3s^2 + l_2s + l_1. \quad (9)$$

Указанные параметры определяют динамику наблюдателя.

Коэффициенты  $l_1, l_2, l_3$  можно, например, выбирать так, чтобы полином (9) был полиномом Ньютона.

Из (7) и (8) получим

$$\begin{aligned} \dot{e}_1 &= e_2 - l_3\theta e_1, \\ \dot{e}_2 &= e_3 - l_2\theta^2 e_1, \\ \dot{e}_3 &= \gamma(e) - l_1\theta^3 e_1, \end{aligned}$$

где  $l_1, l_2, l_3$  — коэффициенты характеристического многочлена (9), а  $\theta \geq 1$  — коэффициент усиления, который выбирается достаточно большим.

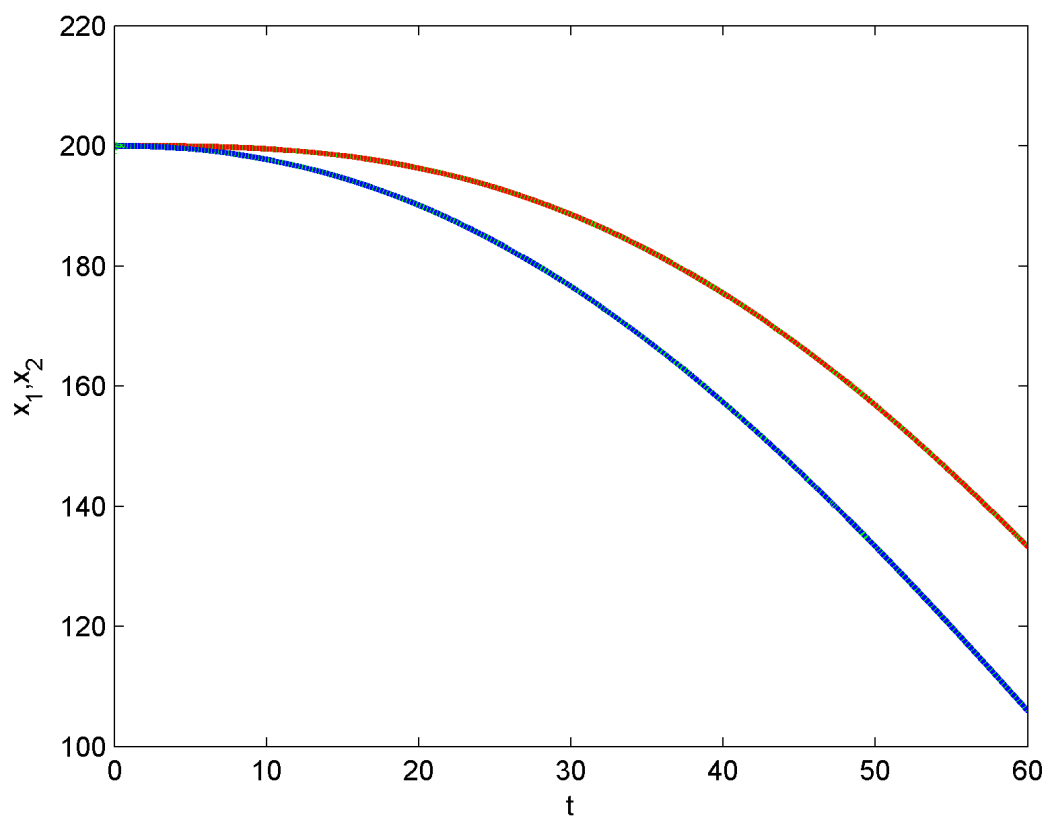
Для системы степени три положим  $l_1 = 1$ ,  $l_2 = 2$ ,  $l_3 = 1$ . Параметр  $\theta$  будем подбирать экспериментально. Указанные коэффициенты определяют динамику наблюдателя.

Полученная в наблюдателе оценка вектора состояния может использоваться для стабилизации программной траектории. Общий вид формул стабилизирующего управления в виде обратной связи по состоянию, приведены в [10, 12]. Возможность применения оценок состояния в обратной связи гарантируется принципа разделения [7].

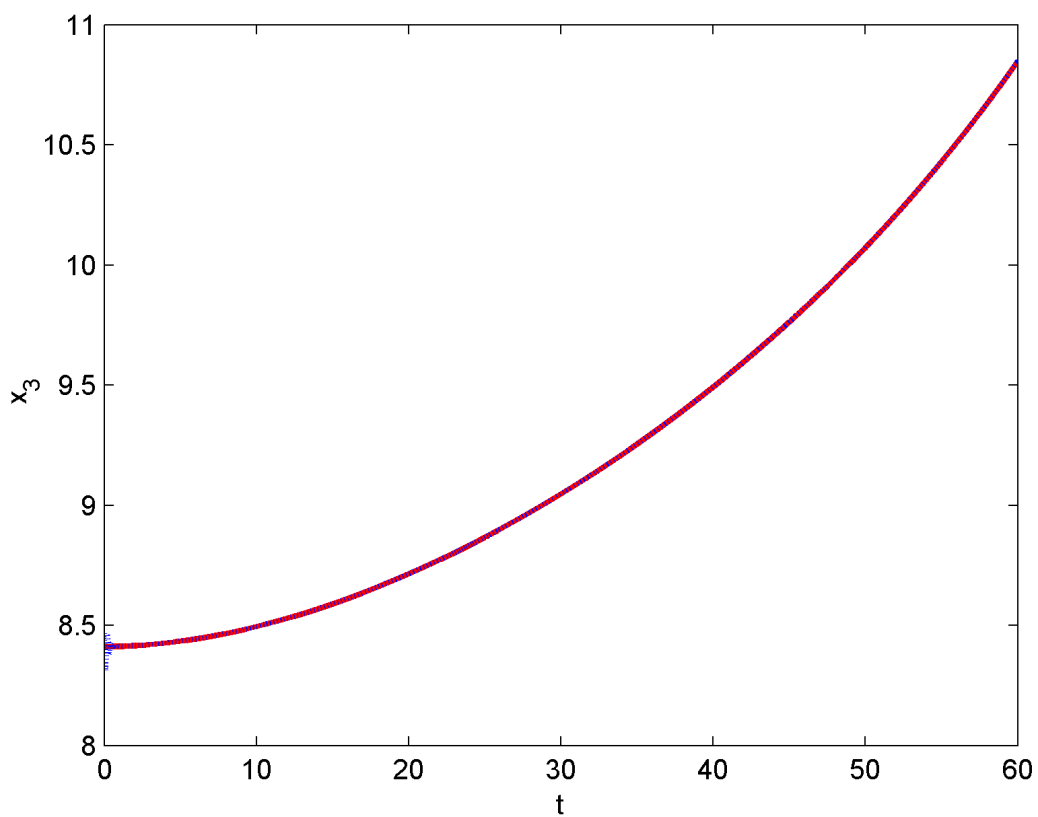
На рис. 1 приведены графики зависимостей  $x_1(t)$  (красный) и его оценки  $\hat{x}_1(t)$  (зеленый) (практически сливаются), ниже расположены графики зависимостей  $x_2(t)$  (синий) и  $\hat{x}_2(t)$  (зеленый) (практически сливаются). На рис. 2 приведены графики зависимостей  $x_3(t)$  и его оценки  $\hat{x}_3(t)$  (синий) (практически сливаются). Детальный анализ показывает, что построенный наблюдатель позволяет с высокой точностью получить оценку полного вектора состояния.

#### 4. Идентификация базовой модели

Для адаптации математической модели (1) к реальным условиям с целью ее дальнейшего практического использования необходимо решить задачу параметрической идентификации. Для решения указанной задачи построим дискретный аналог модели (1) по стандартной схеме. Непосредственно оценить значения параметров модели не представляется возможным, поскольку по результатам экспериментов можно оценить только объем опухоли и при необходимости концентрацию ингибитора в крови пациента. Будем предполагать, что соответствующие измерения объема опухоли можно считать проведенными через равные промежутки времени  $\Delta t$ . Рассматриваемая модель (1) является линейной относительно оцениваемых параметров и поэтому для нахождения параметров математической модели можно



**Рис. 1.** Изменение переменных  $x_1$  и  $x_2$  и их оценок



**Рис. 2.** Изменение переменной  $x_3$  и ее оценки

воспользоваться методикой, предложенной в работах [13, 14]. Считаем, что наблюдения содержат случайные ошибки наблюдения, которые представляют собой независимые случайные векторы, распределенные по  $n$ -мерному нормальному закону с нулевым математическим ожиданием и неизвестной положительно определенной ковариационной матрицей  $\Sigma$ .

Задача оценивания — задача нахождения оценки матрицы  $A$  неизвестных параметров ДС по данным наблюдений  $\{\mathcal{W}_k, k = \overline{1, 2N}\}$ .

Дискретный аналог модели (1) имеет вид

$$\begin{cases} X_{k+1}^{(1)} = X_k^{(1)} + \lambda_1^d X_k^{(1)} \ln \frac{X_k^{(1)}}{X_k^{(2)}}, \\ X_{k+1}^{(2)} = b^d X_k^{(1)} + 1X_k^{(2)} + d^d (X_k^{(1)})^{2/3} X_k^{(2)} + e^d X_k^{(2)} X_k^{(3)}, \\ X_{k+1}^{(3)} = \lambda_3^d X_k^{(3)} + U^d. \end{cases} \quad (10)$$

Здесь  $X_{k+1}^{(1)}$  — объем опухоли в момент времени  $k + 1$ , мм<sup>3</sup>;  $X_k^{(1)}$  — объем опухоли в момент времени  $k$ , мм<sup>3</sup>;  $X_{k+1}^{(2)}$  — объем эндотелия на момент  $k + 1$  измерения, мм<sup>3</sup>;  $X_k^{(2)}$  — объем эндотелия на момент  $k$  измерения, мм<sup>3</sup>;  $X_{k+1}^{(3)}$  — концентрация ингибитора на момент  $k + 1$  измерения, мг/кг;  $X_k^{(3)}$  — концентрация ингибитора на момент  $k$  измерения, мг/кг;  $\lambda_1^d = -\lambda_1 \Delta t$ ;  $b^d = b \cdot \Delta t$ ;  $d^d = -d \Delta t$ ;  $e^d = -e \cdot \Delta t$ ;  $\lambda_3^d = 1 - \lambda_3 \cdot \Delta t$ ;  $U^d = u \cdot \Delta t$ , где параметры  $\lambda_1, b, d, e, \lambda_3$  — определены в модели (1). Запишем модель (10) в матричном виде:

$$\begin{pmatrix} \tilde{X}_{k+1}^{(1)} \\ \tilde{X}_{k+1}^{(2)} \\ \tilde{X}_{k+1}^{(3)} \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} \tilde{X}_k^{(1)} \\ \tilde{X}_k^{(2)} \\ \tilde{X}_k^{(1)} \ln \left( \frac{X_k^{(1)}}{X_k^{(2)}} \right) \\ (\tilde{X}_k^{(1)})^{2/3} X_k^{(2)} \\ \tilde{X}_k^{(3)} \\ \tilde{X}_k^{(2)} X_k^{(3)} \\ \tilde{U}_k \end{pmatrix} \quad (11)$$

где

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \lambda_1^d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b^d & 1 & 0 & b^d & 0 & e^d & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda_3^d & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

— матрица параметров математической модели (11),  $\tilde{X}_k^i, 1 \in \{1, 2, 3\}, k = \overline{1, 2N}$ , — значения векторов состояния системы в момент времени  $t_k, X_k^i, 1 \in \{1, 2, 3\}, k = \overline{1, 2N}$  — наблюдаемые значения величин  $\tilde{X}_k^i, 1 \in \{1, 2, 3\}, i = \overline{1, 2N}$ .

Согласно схеме (алгоритму), предложенному в работах [13, 14], сформируем из множества наблюдений  $X_k^i, 1 \in \{1, 2, 3\}, k = \overline{1, 2N}$ , множество четных и множество нечетных узлов.



Для нахождения точечных оценок элементов матрицы  $A$ , записанной на максимально возможной системе непересекающихся шаблонов разностного уравнения математической модели, запишем эту модель в виде:

$$\begin{pmatrix} X_{k+1}^{(1)} \\ X_{k+1}^{(2)} \\ X_{k+1}^{(3)} \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} X_k^{(1)} \\ X_k^{(2)} \\ X_k^{(1)} \ln \left( \frac{X_k^{(1)}}{X_k^{(2)}} \right) \\ (X_k^{(1)})^{2/3} X_k^{(2)} \\ X_k^{(3)} \\ X_k^{(2)} X_k^{(3)} \\ U_k \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon \\ \eta \\ \xi \end{pmatrix}, \quad (12)$$

где матрица  $A$  определена в (11), а матрицы-строки

$$\varepsilon = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_N), \quad \eta = (\eta_1, \dots, \eta_N), \quad \xi = (\xi_1, \dots, \xi_N) \quad (13)$$

являются реализациями случайных ошибок наблюдения, обусловленных как случайными возмущениями самой математической модели, так и погрешностями в экспериментальных данных (возмущениями).

Заметим, что рассматриваемая модель является линейной относительно оцениваемых параметров, поэтому при решении задачи параметрической идентификации математической модели воспользуемся методом, предложенным в [13, 14]. Задачу идентификации матрицы параметров системы можно разбить на три независимые подзадачи:

- 1) нахождение оценки параметра  $\lambda_1^d t$ ;
- 2) нахождение оценок параметров  $b^d, d^d$  и  $e^d$ ;
- 3) нахождение оценки параметра  $\lambda_3^d t$ .

Считая, что  $X_{k+1}$  зависит только от  $X_k$ , разделим массив экспериментальных данных на два.

Сформируем массивы экспериментальных данных для нахождения оценок параметров модели.

Массивы экспериментальных данных для первого уравнения математической модели имеют вид:

$$\begin{cases} X_{ev}^{(1)} \triangleq (X_2^{(1)}, X_4^{(1)}, \dots, X_{2N}^{(1)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{odd}^{(1)} \triangleq (X_1^{(1)}, X_3^{(1)}, \dots, X_{2N-1}^{(1)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{ev}^{(2)} \triangleq (X_2^{(2)}, X_4^{(2)}, \dots, X_{2N}^{(2)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{odd}^{(2)} \triangleq (X_1^{(2)}, X_3^{(2)}, \dots, X_{2N-1}^{(2)}) \in M_{1 \times N}(R). \end{cases} \quad (14)$$

Согласно (12) и (14)

$$X_{ev} = H_1^d W_1 + \varepsilon,$$

где матрица-строка  $\varepsilon$  определена в (13).

Здесь матрица-строка

$$H_1^d = (1, \lambda_1^d),$$

Матрица

$$W_1 \triangleq \begin{pmatrix} X_1^{(1)} & X_3^{(1)} & \dots & X_{2N-1}^{(1)} \\ X_1^{(1)} \ln\left(\frac{X_1^{(1)}}{X_1^{(2)}}\right) & X_3^{(1)} \ln\left(\frac{X_3^{(1)}}{X_3^{(2)}}\right) & \dots & X_{2N-1}^{(1)} \ln\left(\frac{X_{2N-1}^{(1)}}{X_{2N-1}^{(2)}}\right) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{odd}^{(1)} \\ X_{odd}^{(1)} \ln\left(\frac{X_{odd}^{(1)}}{X_{odd}^{(2)}}\right) \end{pmatrix}.$$

Массивы экспериментальных данных для второго уравнения математической модели имеют вид:

$$\begin{cases} X_{ev}^{(1)} \triangleq (X_2^{(1)}, X_4^{(1)}, \dots, X_{2N}^{(1)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{odd}^{(1)} \triangleq (X_1^{(1)}, X_3^{(1)}, \dots, X_{2N-1}^{(1)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{ev}^{(2)} \triangleq (X_2^{(2)}, X_4^{(2)}, \dots, X_{2N}^{(2)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{odd}^{(2)} \triangleq (X_1^{(2)}, X_3^{(2)}, \dots, X_{2N-1}^{(2)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{ev}^{(3)} \triangleq (X_2^{(3)}, X_4^{(3)}, \dots, X_{2N}^{(3)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{odd}^{(3)} \triangleq (X_1^{(3)}, X_3^{(3)}, \dots, X_{2N-1}^{(3)}) \in M_{1 \times N}(R). \end{cases} \quad (15)$$

Согласно (12) и (15)

$$X_{ev} = H_2^d W_2 + \eta,$$

где матрица-строка  $\eta$  определена в (13).

Здесь матрица-строка

$$H_2^d = (b^d, 1, b^d, e^d).$$

Матрица

$$W_2 \triangleq \begin{pmatrix} X_1^{(1)} & X_3^{(1)} & \dots & X_{2N-1}^{(1)} \\ X_1^{(2)} & X_3^{(2)} & \dots & X_{2N-1}^{(2)} \\ (X_1^{(1)})^{2/3} X_1^{(2)} & (X_3^{(1)})^{2/3} X_3^{(2)} & \dots & (X_{2N-1}^{(1)})^{2/3} X_{2N-1}^{(2)} \\ X_1^{(2)} X_1^{(3)} & X_3^{(2)} X_3^{(3)} & \dots & X_{2N-1}^{(2)} X_{2N-1}^{(3)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{odd}^{(1)} \\ X_{odd}^{(2)} \\ (X_{odd}^{(1)})^{2/3} X_{odd}^{(2)} \\ X_{odd}^{(2)} X_{odd}^{(3)} \end{pmatrix}.$$

Массивы экспериментальных данных для третьего уравнения математической модели имеют вид:

$$\begin{cases} X_{ev}^{(3)} \triangleq (X_2^{(3)}, X_4^{(3)}, \dots, X_{2N}^{(3)}) \in M_{1 \times N}(R), \\ X_{odd}^{(3)} \triangleq (X_1^{(3)}, X_3^{(3)}, \dots, X_{2N-1}^{(3)}) \in M_{1 \times N}(R). \end{cases} \quad (16)$$

Согласно (12) и (15)

$$X_{ev} = H_3^d W_3 + \xi,$$

где матрица-строка  $\xi$  определена в (13).

Здесь матрица-строка

$$H_3^d = (\lambda_3^d, 1).$$

Матрица

$$W_3 \triangleq \begin{pmatrix} X_1^{(3)} & X_3^{(3)} & \dots & X_{2N-1}^{(3)} \\ U_1 & U_3 & \dots & U_{2N-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{odd}^{(3)} \\ U_{odd} \end{pmatrix}.$$

Реализация оценки вектора параметров  $H_1^d$  МНК может иметь вид:

$$\widehat{H}_1^d = X_{ev}W_1^+, \quad \widehat{H}_2^d = X_{ev}W_2^+, \quad \widehat{H}_3^d = X_{ev}W_3^+,$$

где  $W_1^+$  — матрица, псевдообратная по отношению к матрице  $XW_1$ , определенной в (14);  $W_2^+$  — матрица, псевдообратная по отношению к матрице  $XW_2$ , определенной в (15);  $W_3^+$  — матрица, псевдообратная по отношению к матрице  $XW_4$ , определенной в (16).

Численное моделирование проводилось по следующей схеме. Для получения оценки параметров было выбрано 12 отсчетов, начиная с момента времени, когда отклонение оценки переменной  $x_1$  от входного значения становилось меньше заранее заданной достаточно малой величины. Существенная особенность используемой схема заключается в том, что оценки переменных состояния  $X^{(2)}$ ,  $X^{(3)}$  вычислялись по соотношениям (6), где вместо неизвестных параметров системы были использованы их априорные оценки. Для моделирования использовались следующие значения параметров [4]:

$$\lambda_1 = 0.0834; \quad b = 5.85; \quad d = 0.00873; \quad e = 0.66; \quad \lambda_3 = 1.700,$$

В результате работа алгоритма были получены оценки параметров:

$$\hat{\lambda}_1 = 0.0830; \quad \hat{b} = 5.8208; \quad \hat{d} = 0.00870; \quad \hat{e} = 0.6567; \quad \hat{\lambda}_3 = 1.7293.$$

Полученные оценки параметров близки к исходным значениям. Отметим, что оценки были получены по достаточно малой выборке, содержащей всего 12 значений.

### Заключение

Для модели медико-биологической системы с уравнениями, описывающими развитие раковой опухоли в условиях антиангиогенной терапии, предложена схема синтеза управления, стабилизирующего программную траекторию, с использованием оценки полного вектора состояния, получаемого с помощью наблюдателя с высоким коэффициентом усиления.

Реализован алгоритм получения оценок параметров модели на малых выборках экспериментальных данных.

Отметим, что основной проблемой, возникающей при применении рассматриваемой модели для контроля лечения конкретного пациента, является проблема быстрого получения параметров модели, соответствующих реальному больному. В работе приведена возможность подхода к решению указанной проблемы. Математическое моделирования показало работоспособность предложенного подхода.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-07-00902 в части общей схемы использования наблюдателя для построения управления медико-биологическими объектами с использованием оценки состояния и в части идентификации нелинейной системы. и проекта №15-07-06484 в части синтеза управления для нелинейной динамической системы на основе выхода.

### Список литературы

1. Hahnfeldt P., Panigrahy D., Folkman J., Hlatky L. Tumor development under angiogenic signaling: A dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy // *Cancer research*. 1999. Vol. 59, iss. 19. P. 4770–4775.
2. Kerbel R., Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors // *Nature Reviews Cancer*. 2002. Vol. 2, no. 10. P. 727–739. DOI: [10.1038/nrc905](https://doi.org/10.1038/nrc905)
3. Степанова Е.В. Антиангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний // *Практическая онкология*. 2002. Т. 3, № 4. С. 246–252.
4. Drexler D., Kovacs L., Sapi J., Harmati I., Benyo Z. Model-based analysis and synthesis of tumor growth under angiogenic inhibition: a case study // *IFAC Proceedings Volumes*. 2011. Vol. 44, iss. 1. P. 3753–3758. DOI: [10.3182/20110828-6-IT-1002.02107](https://doi.org/10.3182/20110828-6-IT-1002.02107)
5. Gauthier J.P., Kupka I. *Deterministic observation theory and applications*. Cambridge University Press, 2001. 226 p.
6. Astolfi D., Marconi L. A High-Gain Nonlinear Observer with Limited Gain Power // *arXiv.org*. 2015. arXiv:1501.04330 [cs.SY]. DOI: [10.1109/TAC.2015.2408554](https://doi.org/10.1109/TAC.2015.2408554)
7. Khalil H.K., Praly L. High-gain observers in nonlinear feedback control // *Int. J. of Robust and Nonlinear Control*. 2014. Vol. 24, iss. 6. P. 993–1015. DOI: [10.1002/rnc.3051](https://doi.org/10.1002/rnc.3051)
8. Мухоморова О.Ю., Крищенко А.П. Анализ модели развития раковой опухоли и построение схем антиангиогенной терапии на начальной стадии // *Математика и математическое моделирование*. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2015. № 3. С. 39–58. DOI: [10.7463/mathm.0315.0790877](https://doi.org/10.7463/mathm.0315.0790877)
9. Ergun A., Camphausen K., Wein L.M. Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitor // *Bulletin of Mathematical Biology*. 2003. Vol. 65, iss. 3. P. 407–424. DOI: [10.1016/S0092-8240\(03\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(03)00006-5)
10. Краснощёченко В.И., Крищенко А.П. *Нелинейные системы: геометрические методы анализа и синтеза*. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. 520 с.
11. Isidori A. *Nonlinear Control Systems*. 3<sup>rd</sup> ed. London: Springer, 1995. 549 p. DOI: [10.1007/978-1-84628-615-5](https://doi.org/10.1007/978-1-84628-615-5)
12. Жевнин А.А., Крищенко А.П., Глушко Ю.В. Управляемость, наблюдаемость нелинейных систем и синтез терминального управления // *Доклады Академии наук СССР*. 1982. Т. 266, № 4. С. 807–811.

13. Виноградова М.С. Параметрическая идентификация модели взаимодействующих клеточных популяций на основе байесовского подхода // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2012. № 11. С. 155–182. DOI: [10.7463/1112.0490900](https://doi.org/10.7463/1112.0490900)
14. Виноградова М.С. Получение точечных оценок и законов распределения вероятностей параметров математической модели развития клеточной популяционной системы с учетом контактного торможения // Наука и Образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2015. № 11. С. 406–425. DOI: [10.7463/1115.0826730](https://doi.org/10.7463/1115.0826730)

## Using a state observer in the anti-angiogenesis therapy simulation

Vinogradova M. C.<sup>1,\*</sup>, Tkachev C. D.<sup>1</sup>

\*[mrnvinogradova@rambler.ru](mailto:mrnvinogradova@rambler.ru)

<sup>1</sup>Bauman Moscow State Technical University, Russia

---

**Keywords:** control, normal form, parameters identification, antiangiogenesis, high gain observer

---

Anti-angiogenesis therapy is one of the modern and progressive methods for treatment of cancerous disease in which the growth of new vessels is suppressed.

In the paper a model of cancerous tumour evolution in the framework of anti-angiogenesis therapy is analyzed. Earlier a treatment for this model was developed which was determined by a distribution of medicament dose along the treatment. To reach the required result of the tumour volume reduction upto the given level the treatment requires 120 days. This result is refined using the differential-geometric methods and the new scheme requires only 60 days.

The proposed treatment schemes are based on the full state vector of the system but this can be hardly provided by measurements. Hence, the problem of observer design arises which obtains a state vector estimate from the measured tumour volume.

In this note the normal form of the system is refined and an observer with high gain is designed. An estimate of the full state vector of the system obtained by the observer is used in the output feedback which stabilizes the system. An identification algorithm for parameters of the nonlinear system is also presented which is based on lower sample of the output measurement. The identification algorithm is based on using the observer. The theoretical results obtained in this work are verified by numerical simulation.

### References

1. Hahnfeldt P., Panigrahy D., Folkman J., Hlatky L. Tumor development under angiogenic signaling: A dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer research*, 1999, vol. 59, iss. 19, pp. 4770–4775.
2. Kerbel R., Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, 2002, vol. 2, no. 10, pp. 727–739. DOI: [10.1038/nrc905](https://doi.org/10.1038/nrc905)
3. Stepanova E.V. Anti-angiogenesis Therapy: new ability of treatment of malignancies. *Prakticheskaja onkologija = Practical oncology*, 2002, vol. 3, no. 4, pp. 246–252. (in Russian).

4. Drexler D., Kovacs L., Sapi J., Harmati I., Benyo Z. Model-based analysis and synthesis of tumor growth under angiogenic inhibition: a case study. *IFAC Proceedings Volumes*, 2011, vol. 44, iss. 1, pp. 3753–3758. DOI: [10.3182/20110828-6-IT-1002.02107](https://doi.org/10.3182/20110828-6-IT-1002.02107)
5. Gauthier J.P., Kupka I. *Deterministic observation theory and applications*. Cambridge University Press, 2001. 226 p.
6. Astolfi D., Marconi L. A High-Gain Nonlinear Observer with Limited Gain Power. *arXiv.org*, 2015, arXiv:1501.04330 [cs.SY]. DOI: [10.1109/TAC.2015.2408554](https://doi.org/10.1109/TAC.2015.2408554)
7. Khalil H.K., Praly L. High-gain observers in nonlinear feedback control. *Int. J. of Robust and Nonlinear Control*, 2014, vol. 24, iss. 6, pp. 993–1015. DOI: [10.1002/rnc.3051](https://doi.org/10.1002/rnc.3051)
8. Mukhomorova O.Yu., Krishchenko A.P. Cancerous Tumour Model Analysis and Constructing schemes of Anti-angiogenesis Therapy at an Early Stage. *Matematika i matematicheskoe modelirovanie. MGTU im. N.E. Baumana = Mathematics and Mathematical Modelling of the Bauman MSTU*, 2015, no. 3, pp. 39–58. DOI: [10.7463/mathm.0315.0790877](https://doi.org/10.7463/mathm.0315.0790877) (in Russian).
9. Ergun A., Camphausen K., Wein L.M. Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitor. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2003, vol. 65, iss. 3, pp. 407–424. DOI: [10.1016/S0092-8240\(03\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(03)00006-5)
10. Krasnoshchechenko V.I., Krishchenko A.P. *Nelineinye sistemy: geometricheskie metody analiza i sinteza* [Nonlinear systems: geometric methods of analysis and synthesis]. Moscow, Bauman MSTU Publ., 2005. 520 p. (in Russian).
11. Isidori A. *Nonlinear Control Systems. 3<sup>rd</sup> ed.* London, Springer, 1995. 549 p. DOI: [10.1007/978-1-84628-615-5](https://doi.org/10.1007/978-1-84628-615-5)
12. Zhevnnin A.A., Krishchenko A.P., Glushko Yu.V. Controllability, observability of non-linear control-systems, and synthesis of terminal control. *Doklady Akademii nauk SSSR*, 1982, vol. 266, no. 4, pp. 807–811. (in Russian).
13. Vinogradova M.S. Parametrical identification of a model of cooperating cellular populations on the basis of Bayesian approach. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2012, no. 11, pp. 155–182. DOI: [10.7463/1112.0490900](https://doi.org/10.7463/1112.0490900) (in Russian).
14. Vinogradova M.S. Point Estimates and Probability Distribution of Mathematical Model Parameters of Evolving Cell Population System Taking into Account Contact Inhibition. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2015, no 11, pp. 406–425. DOI: [10.7463/1115.0826730](https://doi.org/10.7463/1115.0826730) (in Russian).