

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده مهندسی برق و رباتیک

پایان نامه کارشناسی ارشد مهندسی کنترل

تنظیم دوز دارو با روش مود لغزشی فازی جهت بهبود بیماری ویروس

نقص ایمنی

نگارنده: فاطمه مرادی

استاد راهنما:

دکتر محمد حداد ظریف

خرداد ۹۸

تقدیم

تقدیم به رنج های بی پایان پدرم

چشم های همیشه بیدار مادرم

و قلب همیشه مهربان خواهرانم

و تقدیم به همسرم که نشانه لطف الهی در زندگی من است و مرا
در این راه استوار و ثابت قدم نمود و مسیح وار با صبرش در
تمامی این لحظات رفیق راهم بود.

پروردگارا سپاس میگویمت که بر من منت نهادی و خلعت
تحصیل بر من پوشاندی، چه زیباست ستایش خالق، او که زندگی
میکنیم برای وصالش.

بر خود وظیفه میدانم تا از تمامی بزرگوارانی که صبورانه در
راستای انجام این پژوهش مرا یاری کردند، تشکر و قدردانی
نمایم.

چرا که اگر یاری این عزیزان نبود، این تلاش به پایان نمی رسید.

از استاد راهنمای خود جناب آقای دکتر حداد تشکر مینمایم.

همچنین از پدر و مادر و همسر عزیزم که برترین آموزگاران
خوش بینی و امید من در دوران تحصیل بودند تشکر و قدر دانی
مینمایم به پاس محبت و زحمات بی دریغشان.

تعهد نامه

اینجانب فاطمه مرادی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته مهندسی کنترل دانشکده مهندسی برق و رباتیک اطلاعات دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه تنظیم دوز دارو با روش مود لغزشی فازی جهت بهبود بیماری ویروس نقص ایمنی تحت راهنمایی آقای دکتر محمد حداد ظریف متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « **Shahrood University of Technology** » به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت های آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده:

در این پایان نامه، یک قانون کنترل مود لغزشی فازی جهت تنظیم مقدار تزریق دارو برای مدل مرتبه سه بیماری ویروس نقص ایمنی پیشنهاد می شود. وجود دینامیک های غیر خطی و اثر متقابل بین متغیرهای حالت، مسئله کنترل را چالش برانگیز نموده است. هدف از طراحی کنترل کننده، افزایش همزمان تعداد سلول های سالم و کاهش سلول های آلوده و ویروس در بدن فرد بیمار است. بدین منظور ابتدا مدل مرتبه سه سیستم را با بکارگیری نظریه ی براکت لی به دو زیر سیستم تبدیل کرده و سپس قانون کنترل مود لغزشی در حضور عدم قطعیت پارامتری طراحی می شود. در ادامه، با نامعلوم در نظر گرفتن دینامیک های مدل، از سیستم فازی جهت تقریب ترم های نامعلوم استفاده می شود. اثبات پایداری سیستم کنترل های پیشنهادی توسط تابع لیاپانوف تضمین می شود. نتایج شبیه سازی با در نظر گرفتن دو سناریو مختلف جهت تزریق دارو ارائه می شود. نتایج حاکی از موفقیت روش های پیشنهادی در تحقق اهداف کنترلی در حضور نامعینی می باشد.

کلمات کلیدی: ویروس نقص ایمنی، کنترل مود لغزشی، کنترل مود لغزشی_فازی، نظریه براکت لی، تابع لیاپانوف.

فهرست مطالب:

۱ فصل اول: مقدمه	۱
۱-۱ مقدمه	۲
۲-۱ تشریح ویروس نقص ایمنی و عملکرد آن	۴
۳-۱ اساس بهبود بیماری	۶
۴-۱ تعریف مسئله و پیشینه تحقیق	۷
۵-۱ مروری بر ساختار پایان نامه	۱۱
۲ فصل دوم: مدل‌های رایج و آنالیز مدل	۱۳
۱-۲ مقدمه	۱۴
۱-۱-۲ مروری بر مدل‌های پیشین از بیماری	۱۴
۲-۲ مدل عمومی ویروس نقص ایمنی	۱۴
۳-۲ مدل‌های ریاضی از بیماری	۱۶
۱-۳-۲ مدل با سه متغیر حالت	۱۶
۲-۳-۲ مدل با چهار متغیر حالت	۱۷
۳-۳-۲ مدل با پنج متغیر حالت	۱۸
۴-۲ آنالیز مدل در نظر گرفته شده	۲۰
۵-۲ نقطه تعادل مدلها	۲۴
۳ فصل سوم: طراحی کنترلکننده	۲۷

۱-۳	مقدمه	۲۸
۲-۳	طراحی کنترلکننده مود لغزشی برای مدل ویروس نقص ایمنی	۲۸
۳-۳	طراحی کنترل کننده مود لغزشی_فازی برای مدل ویروس نقص ایمنی	۳۳
۳۷	فصل چهارم: نتایج شبیه سازی	۳۷
۱-۴	مقدمه	۳۸
۲-۴	شبیه سازی	۳۸
۳-۴	نتایج شبیه‌سازی	۳۹
۱-۳-۴	سناریو اول	۳۹
۲-۳-۴	سناریو دو	۴۲
۴۷	فصل پنجم: نتیجه گیری و پیشنهادات	۴۷
۱-۵	نتیجه گیری	۴۸
۲-۵	پیشنهادات	۴۸
۴۹	مراجع	۴۹

فهرست اشکال:

- شکل (۲-۱) مدل کلی عفونت ویروس نقص ایمنی، شامل مدل فارماکوکنتیک + فارماکو دینامیک ۱۵
- شکل (۲-۲) شبیهسازی مدل دینامیکی برای مجموعه پارامترهای (۲-) و شرایط اولیه (۲-) ۲۳
- شکل (۱-۴) توابع عضویت ورودیهای سیستم های فازی ۳۹
- شکل (۲-۴) رفتار سلولهای لنفوسیت T در طی دوره درمان در حضور کنترلکننده سطح لغزش (سبز) و کنترلکننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز) ۴۰
- شکل (۳-۴) رفتار سلولهای آلوده در طی دوره درمان در حضور کنترلکننده سطح لغزش (سبز) و کنترلکننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز) ۴۰
- شکل (۴-۴) رفتار ویروس های آزاد T در طی دوره درمان در حضور کنترلکننده سطح لغزش (سبز) و کنترلکننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز) ۴۱
- شکل (۵-۴) سیگنال کنترل، کنترلکننده فازی سطح لغزش (بالا) و کنترلکننده سطح لغزش (پایین) ۴۱
- شکل (۶-۴) تخمین سیستم فازی f (بالا) و g (پایین) ۴۲
- شکل (۷-۴) رفتار سلولهای لنفوسیت T در طی دوره درمان در حضور کنترلکننده سطح لغزش (سبز) و کنترلکننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز) ۴۳
- شکل (۸-۴) رفتار سلولهای آلوده در طی دوره درمان در حضور کنترلکننده سطح لغزش (سبز) و کنترلکننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز) ۴۴
- شکل (۹-۴) رفتار ویروس های آزاد در طی دوره درمان در حضور کنترلکننده سطح لغزش (سبز) و کنترلکننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز) ۴۴
- شکل (۱۰-۴) سیگنال کنترل کنترلکننده فازی سطح لغزش (بالا) و کنترلکننده سطح لغزش (پایین) ۴۵
- شکل (۱۱-۴) تخمین زیر سیستم های f و g به کمک سیستم فازی ۴۵

فهرست جداول:

- جدول (۱-۲) شرح پارامترهای مدل (۱-۲) عفونت نقص ایمنی با توجه به این که واحد اندازه گیری T و T^* بر حسب $cell\ mm^{-3}$ و V بر حسب $particle - 1mm^3$ است. ۱۷.....
- جدول (۲-۲) شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه (۲-۲) توجه کنید که واحد اندازه گیری در T و T^* و L : $cell\ mm^{-3}$ و V : $particle - 1\ mm^3$ است. ۱۸.....
- جدول (۳-۲) شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه (۳-۲). ۱۹.....

فصل اول: مقدمه

۱-۱ مقدمه

برای اولین بار حدود سی سال پیش، بیماری لاعلاجی به نام «سندروم اکتسابی نقص سیستم ایمنی بدن انسان» شناسایی شد که به سرعت تمام دنیا را تحت الشعاع خود قرار داد. فعالیت‌های بسیاری برای یافتن واکسن این بیماری و داروهای موثر در بهبود آن انجام شده است. ایدز یک بیماری واحد نیست بلکه مجموعه‌ای از بیماری‌ها و علائم است که وقتی سیستم ایمنی بدن به وسیله ویروس نقص ایمنی^۱ آسیب می‌بیند، به وجود می‌آید. به عبارت دیگر وقتی HIV سیستم ایمنی انسان را به حدی ضعیف کند که فرد دیگر نتواند در مقابل بیماری‌هایی که پیش از این به طور عادی آن‌ها را مهار می‌کرده محافظت کند، فرد وارد مرحله‌ای از بیماری شده که به اختصار به آن ایدز می‌گویند. مطالعات نشان می‌دهد که در هر دقیقه پنج نفر به علت ایدز مرده و نه نفر به ویروس اچ آی وی آلوده می‌شوند. در دهه اول شناسایی این بیماری، شیوع آن به صورت مداوم گسترش یافت [۱]، [۲].

از زمان توصیف ویروس نقص ایمنی انسانی نوع یک در سال ۱۹۸۳ و نوع دو در سال ۱۹۸۶، تقریباً ۲۰ سال است که این دو ویروس به عنوان عامل اصلی ایدز شناخته شده‌اند. به نظر می‌آید که ویروس نقص ایمنی-یک متعلق به مناطق جنوبی کامرون و تکامل یافته‌ی ویروس نقص ایمنی میمونی^۲ که در میان شامپانزه‌های وحشی شیوع دارد، بوده است. هم‌چنین ویروس نقص ایمنی-دو، تکامل یافته ویروس نقص ایمنی میمونی میان گونه‌ای میمون به نام منگانی دودی بوده که در غرب آفریقا از جنوب سنگال تا غرب ساحل عاج زندگی می‌کرده است. مدارکی موجود است که نشان می‌دهد انسان-هایی که در شکار و یا فروش حیوانات دخالت داشتند دچار ویروس نقص ایمنی میمونی شده‌اند. اگر چه ویروس نقص ایمنی میمونی، ویروس ضعیفی است که سیستم دفاعی بدن انسان با آن مقابله می‌کند و بیش از چند هفته در بدن انسان باقی نمی‌ماند، اما انتقال سریع و متوالی آن بین انسان‌های مختلف زمان کافی را به این ویروس برای تبدیل آن به ویروس نقص ایمنی می‌دهد [۱].

^۱ Human Immunodeficiency Virus (HIV)

^۲ SIV

راه‌های انتقال پر خطر، بسته به زمان انتقال از حیوان به انسان، به ویروس این امکان را می‌دهد که با انسان سازگار شود و در بین جامعه پخش شود. مطالعات ژنتیکی ویروسی نشان می‌دهد که اجداد گروه ویروس نقص ایمنی به سال ۱۹۱۰ بر می‌گردد. در حالی که میزان انتقال ویروس نقص ایمنی در رابطه جنسی در حالت عادی کم است، اما اگر یکی از طرفین مبتلا به یک بیماری باشد، احتمال انتقال افزایش خواهد یافت. در سال ۱۹۲۸ حدود ۴۵٪ زنان ساکن کینشاسا شرقی و در سال ۱۹۳۳ در حدود ۱۵٪ ساکنان همان شهر به بیماری سیفلیس مبتلا شده بودند. از نگاهی دیگر مشاهده می‌شود که اعمال خطرناک پزشکی در آفریقا در طول جنگ جهانی دوم مانند استریل نبودن، استفاده مجدد از سرنگ‌ها در واکسن‌های عمومی، آنتی‌بیوتیک و آنتی‌مالاریا از عواملی بوده‌اند که باعث پخش ویروس و سازگاری آن با انسان‌ها شده است. بررسی نمونه‌های خونی به جامانده از گذشته نشان می‌دهد که اولین انسانی که مبتلا به ایدز شده در سال ۱۹۵۹ در کنگو جان خود را از دست داده است. این نخستین و قدیمی‌ترین مورد مرگ شناخته شده در اثر ابتلا به این بیماری محسوب می‌شود. همچنین ویروس نقص ایمنی، نخستین بار در سال ۱۹۶۶ به آمریکا رسیده است. ولی عمده شیوع ویروس نقص ایمنی مربوط به خارج از صحرای آفریقا و همچنین آمریکا می‌شود و می‌توان آن را به فردی ناشناس و مبتلا به ایدز نسبت داد که در هائیتی زندگی می‌کرده است و با ورود به آمریکا در سال ۱۹۶۹ به آن شیوع بخشیده است. پس از آن به سرعت بین گروه‌های پر خطر پخش شد. در سال ۱۹۸۷ شیوع ویروس نقص ایمنی در بین ساکنین نیویورک و سانفرانسیسکو، ۵ درصد تخمین زده شد که بیانگر این است که هزاران نفر در آنجا مبتلا به ایدز بوده‌اند [۲].

همانند تمام سیستم‌های پیچیده چند بخشی، سیستم ایمنی نیز در معرض نارسایی‌های جزئی یا کلی اجزای خود می‌باشد. این نارسایی‌ها می‌توانند پیامدهای شومی داشته باشند. هنگامی که این سیستم قدرت تشخیص خودی از بیگانه را از دست دهد، یعنی بدن به اشتباه حمله به خود بدن را آغاز کند،

نتیجه آن خود ایمنی^۱ می‌باشد و زمانی که این سیستم با ناتوانی در حفاظت فرد از عوامل بیماری‌زا یا سلول‌های بدخیم، دچار خطا شود، نتیجه آن نقص ایمنی^۲ است. اطلاع از فرایندهای بیماری‌زایی، جهش‌های ژنی، حساسیت و مقاومت دارویی، عوارض جانبی داروها، کنترل و پایش درمان و تفسیر نتایج آزمایشات بالینی، از جمله چالش‌های دانشمندان محسوب می‌شوند و زمینه انجام مطالعات گسترده را فراهم آورده است.

۲-۱ تشریح ویروس نقص ایمنی و عملکرد آن

ویروس نقص ایمنی انسانی یک آر-ان-ای^۳ ویروس و از گروه رتروویروس‌ها (با سرعت تکثیر پایین) و عامل بیماری ایدز است. آر-ان-ای ژنومی خود را توسط آنزیم رونوشت بردار معکوس^۴ به دی-ان-ای^۵ پرو ویروسی رونوشت برداری کرده و سپس پرو ویروس را با استفاده از آنزیم اینتگراز^۶ به دی-ان-ای میزبان وارد می‌کند [۳]. ویروس نقص ایمنی باعث عفونت سلول‌های حیاتی دستگاه ایمنی بدن از جمله لنفوسیت تی کمک‌کننده، ماکروفاژها و سلول‌های دندریت (دارینه‌ها) می‌شود که در ادامه توضیح داده می‌شود. ویروس نقص ایمنی بدن انسان است به این معنا که با ورود این ویروس به بدن انسان سلول‌های لنفوسیت تی که نقش اساسی در مبارزه با ویروس‌ها دارند از بین می‌روند و سیستم ایمنی بدن از هم پاشیده می‌شود و باعث مشکلات زیادی در بدن در مقابل سایر عفونت‌های احتمالی می‌گردد [۴].

سلول لنفوسیت تی نوعی گلبول سفید است که نقش مهمی را در کنترل و هدایت سیستم ایمنی به ویژه سازگاری آن با محیط ایفا می‌کند. این سلول‌ها به فعال شدن سایر سلول‌های ایمنی با آزاد شدن سیتوکین سلول‌های تی کمک کرده و در به حداکثر رساندن فعالیت‌های ضد باکتریایی چون ماکروفاژ

¹ autoimmunity

² Immunodeficiency

³ RNA

⁴ Reverse Transcriptase(RT)

⁵ DNA

⁶ Integrase

نقش دارند. اهمیت سلول‌های تی کمکی در ویروس نقص ایمنی دیده می‌شود که با به تحلیل بردن سلول‌های لنفوسیت تی منجر به ایدز و تضعیف سیستم دفاعی بدن و همچنین عفونت فرصت طلب می‌شود. در هر میلی‌متر مکعب از خون یک فرد سالم ۱۰۰۰ عدد از این سلول‌ها وجود دارد.

ماکروفاژها^۱ یاخته‌هایی دارای قدرت بیگانه‌خواری هستند که در مغز استخوان ساخته می‌شوند و بقایای سلولی ریزسازواره‌ها و یاخته‌های فرسوده را به درون خود کشیده و توسط آنزیم لیزوزومی از بین می‌برند. ماکروفاژها در حفظ و ترمیم (به طور مستقیم) و دفاع از بدن (به‌طور غیرمستقیم) دخیل هستند.

دندریت‌ها زائده‌های رشته‌مانندی هستند که به جسم سلولی یاخته‌های عصبی^۲ متصل هستند و نقش آورنده پیام‌های صادر شده از یاخته حسی مجاور یا یاخته‌های عصبی رده بالاتر به درون دارینه را به عهده دارند. این پیام‌های عصبی، به صورت سیگنال‌های الکتریکی در طول دارینه‌ها حرکت می‌کنند [۵].

هنگامی که جسم خارجی یا آنتی‌ژن وارد بدن می‌شود سیستم ایمنی از خود واکنش می‌دهد تا آن جسم خارجی را هر چه سریعتر از بین ببرد. در پاسخ سیستم ایمنی بدن انسان، لنفوسیت تی کمک-کننده به لنفوسیت‌های بی هستند که مواد شیمیایی با نام آنتی‌بادی تولید می‌کنند. ویروس نقص ایمنی مانند بیشتر ویروس‌ها رفتار ساده‌ای دارد زیرا توانایی تکثیر را به‌طور مستقل ندارند، لذا آن‌ها باید میزبانی انتخاب کنند تا آن‌ها را در امر تکثیر کمک کنند.

بیشتر ویروس‌ها یک کپی از برنامه کاری خود را همیشه همراه دارند و هنگامی که وارد یک سلول دیگر می‌شوند آن کپی را وارد سلول میزبان می‌کنند. بنابراین هنگامی که در حضور عامل بیماری‌زا یا همان پاتوژن سلول میزبان شروع به تکثیر کرد، یک کپی از ویروس را نیز می‌سازد. زمانیکه ویروس

¹ Macrophage

² Neurons

نقص ایمنی به بدن حمله می‌کند، هدفش سلول‌های لنفوسیت تی است و از آنجائی که این لنفوسیت-ها در سیستم ایمنی نقش کلیدی دارند، دلیل اصلی تأثیر ویرانگر ویروس نقص ایمنی مشخص می-شود [۶].

لازم به ذکر است که ویروس نقص ایمنی به حرارت حساس است. چنانچه ویروس ۳۰ دقیقه در معرض حرارت ۵۶ درجه سانتی‌گراد قرار بگیرد قدرت آلوده‌کنندگی آن دست‌کم صد بار کمتر می-شود. این ویروس در مقابل پرتو فرابنفش به نسبت مقاوم است. مواد شیمیایی مانند الکل ایتلیک ۴۰٪، فنول‌ویزول و فرمالین تا حدودی ویروس را از فعالیت باز می‌دارند. تحقیقات نشان داده‌اند ویروس نقص ایمنی در محیط خشک تا ۷ روز و در آب تا ۱۵ روز قدرت عفونت‌زایی خود را حفظ می-کند [۷]. از اثرات عفونت ویروس نقص ایمنی می‌توان به تحلیل رفتن عضلات بدن، ضعف کارکرد بدن و از بین رفتن تفکر آگاهانه و رفتارهای عادی اشاره کرد که در این حالت ویروس به فرد حمله کرده است. ویروس نقص ایمنی یک ویروس خیلی متغیر است یعنی اینکه ژن‌ها و پوشش خارجی خود را خیلی سریع می‌تواند تغییر دهد که سیستم ایمنی بدن به سختی با آن همراه می‌شود، این امر موجب فعال شدن واکنش‌های بسیار شدید سیستم ایمنی می‌شود که سرانجام سیستم را خسته می‌کند و فرد را از پای در می‌آورد [۲].

۳-۱ اساس بهبود بیماری

اساس درمان ایدز مشابه درمان سرطان‌هاست و بهبود قطعی ندارد و فقط می‌توان جلوی پیشرفت آن را گرفت. تهیه واکسن ضد ویروس نقص ایمنی میسر نیست زیرا ویروس نقص ایمنی ژنوم خود را وارد کروموزوم‌های آلوده کرده و آن را به عنوان یک واحد کروموزوم به سلول‌ها و نسل‌های بعد منتقل می-کند. این ویروس از هرگونه واکنش خنثی‌کننده‌ی پادتن سلول میزبان پرهیز می‌کند. ویروس نقص ایمنی می‌تواند به صورت پنهان در سلول آلوده باقی بماند و از تماس با اجزای سیستم ایمنی بگریزد و از طریق فرایندی بنام هم‌جوشی سلولی ذرات ویروس با پادتن‌های سیار در تماس قرار نمی‌گیرند و

محافظت می‌شوند. قابلیت تغییرپذیری زیاد این ویروس باعث می‌شود بتواند سال‌ها به تکثیر بپردازد و برای پیدایش و تثبیت گونه‌های مختلف وقت کافی داشته باشد.

پس تهیه واکسن به روش پادتن آماده یا ویروس ضعیف شده کارساز نیست چون ویروس نقص ایمنی اصلاً در تماس با پادتن قرار نمی‌گیرد بلکه واکسن‌های ساخته شده به تعداد سلول‌های لنفوسیت تی می‌افزایند و یا سیستم ایمنی جدیدی جایگزین سیستم ایمنی تخریب شده توسط ویروس نقص ایمنی می‌کنند. داروهایی مانند ای-زد - تی^۱ جلوی تکثیر ویروس را می‌گیرند و حدود ۶ ماه به عمر مبتلایان می‌افزاید ولی ویروس نقص ایمنی خیلی زود در برابر این دارو مقاوم می‌شود پس هر دارو تأثیری موقتی دارد. روش دیگر اینترفرون آلفاستکه در ۴۰٪ افراد تا یک سال بهبودی نسبی یا کامل ایجاد می‌کند و روش‌های شیمی درمانی که تا حدودی زندگی را بهبود می‌بخشد و بسیاری داروها که سرعت تبدیل ویروس نقص ایمنی به ایدز را کاهش می‌دهند [۱]. امروزه عفونت نقص ایمنی با استفاده از ترکیب چندین داروی آنتی ویروس به مرز بهبودی خوبی می‌رسد. داروی ممانعت کننده از رونویسی معکوس^۲ و ممانعت کننده از پروتئاز^۳، دو شاخه اصلی از داروهای مقابله کننده با ویروس نقص ایمنی هستند. تأثیر داروی رونویسی معکوس تنها در کاهش آلوده شدن سلول‌های جدید است اما از تولید ویروس‌ها توسط لنفوسیت تی آلوده شده جلوگیری نمی‌کند چرا که مرحله رونویسی معکوس را گذرانده‌اند. در برخی از مدل‌ها تنها اثر داروی رونویسی معکوس و در برخی فقط اثر داروی ممانعت کننده از پروتئاز بررسی شده است ولی در این جا ما اثر ترکیبی این دو دارو را با هم بررسی می‌کنیم [۵], [۸].

۴-۱ تعریف مسئله و پیشینه تحقیق

تا بحال تحقیقات متعددی در زمینه‌ی استخراج مدل بیولوژیکی و کنترل بیماری ویروس نقص ایمنی

^۱ EZT

^۲ RTIS

^۳ PTIS

انجام شده و در راستای طراحی استراتژی کنترلی مناسب به منظور بهبود بیماری، ایده‌هایی توسط محققین ارائه شده است. بعلاوه مدل‌های غیرخطی بیماری فوق توسط نتایج کلینیکی تحلیل شده است. مطالعات دقیقی که تاکنون روی ترکیب آنالیز مدل با نتایج بالینی انجام شده نشان می‌دهد که مرحله اول آلودگی می‌تواند با بکارگیری روش‌های غیرخطی کنترل شود. به همین علت با بکارگیری کنترل تحلیلی غیرخطی، شمار تحقیقات برای استراتژی درمان ویروس نقص ایمنی با استفاده از اصول کنترل رو به افزایش است.

در [۹] از کنترل غیرخطی دو حلقه‌ای در بهبود HIV استفاده شده که در این روش غلظت بار ویروسی و سلول‌های سالم مورد بررسی قرار گرفته است. حلقه داخلی برای تنظیم ترم‌های غیرخطی مدل و حلقه خارجی به عنوان کنترل‌کننده ناظر برای ردیابی مناسب غلظت بار ویروسی و فرمان دادن به کنترل‌کننده داخلی استفاده شده است. اما سیگنال کنترل در این روش نرم نیست و بررسی روی سلول‌های آلوده صورت نگرفته است و همچنین زمان درمان هم بالاست.

در [۱۰] طراحی کنترل‌کننده فازی با بکارگیری الگوریتم ژنتیک برای مدل عفونت ویروس نقص ایمنی مورد توجه واقع شده است. در این روش از الگوریتم ژنتیک برای بهینه سازی نقاط مشخصه هر ورودی یا خروجی و قواعد فازی خروجی‌ها و قواعد فازی استفاده شده است. اگر چه روش سعی و خطا برای پیدا کردن قواعد به علت محدود بودن تعداد قواعد و تعداد خروجی‌ها کاربرد ولی با افزایش تعداد ورودی و خروجی و توابع تعلق هر ورودی خروجی اهمیت این روش مشخص خواهد شد. مشکلی که در نتایج این روش وجود دارد کاهش سلول‌های سالم قبل از افزایش آن در هنگام درمان می‌باشد و اینکه سلول‌های آلوده مورد بررسی قرار نگرفته اند.

در [۱۱] استراتژی کنترل ضربه‌ای بر مبنای مدل دقیق خطی شده ویروس نقص ایمنی داده شده است. ضعف این روش در اختیار نداشتن فرکانس ضربه‌ها می‌باشد.

در [۱۲] به منظور تحقق اهداف کنترلی از دو حلقه کنترل استفاده شده است. حلقه داخلی به منظور خطی سازی فیدبکی دینامیک‌های ویروس طراحی شده است و حلقه خارجی هدف کنترل را بر مبنای کنترل بهینه خطی محقق می‌سازد. سیستم حلقه بسته توانایی غلبه بر عدم قطعیت‌های بزرگ را نیز دارد.

در [۱۳] قانون کنترل پیش بین برای مدل ویروس نقص ایمنی ارائه شده است. این روش در برابر تغییرات پارامترهای سیستم مقاوم عمل کرده است.

در [۱۴] روش کنترل ضربه‌ای بهینه برای مدل ویروس نقص ایمنی پیشنهاد شده است. در این روش یک تابع هزینه، به منظور بهینه کردن پارامترهای کنترل کننده ضربه‌ای معرفی شده است. لرزش سیگنال کنترل یکی از عیوب این روش است.

در [۱۵] قانون کنترل فازی بهینه برای مدل ویروسی نقص ایمنی ارائه شده است. در این روش پارامترهای کنترل کننده فازی با کمک الگوریتم ژنتیک بهینه می‌شوند. این روش جنبه آزمایشی نداشته و صرفاً یک بحث نظری است.

در [۱۶] قانون کنترل بهینه مرتبه کسری برای مدل ویروس نقص ایمنی مطرح شده است. این روش بسیار قوی در دفع سلول‌های بیمار و افزایش سلول‌های سالم در بدن فرد بیمار است.

در [۱۷] کنترل کننده غیرخطی بهینه مبتنی بر الگوریتم بهینه‌سازی تغذیه باکتری برای بهبود بیماری HIV پیشنهاد شده است. در تحقیق مذکور، از مدل فضای حالت تصادفی غیرخطی برای مدل بیماری استفاده شده و همچنین الگوریتم بهینه سازی در بروزرسانی سه پارامتر کنترل کننده بکارگرفته شده است.

در [۱۸] قانون کنترل تطبیقی مقاوم برای مدل دینامیکی بیماری ویروس نقص ایمنی طراحی شده است. مکانیزم طراحی بر پایه‌ی کنترل کننده مودلغزشی دکوپله شده که حکم یک واحد نظارتی را در

سیستم کنترل پیشنهادی دارد، می‌باشد.

در [۱۹] استراتژی کنترلی غیرخطی از نوع PI به منظور کاهش ویروس HIV در پلاسمای خون در حضور اغتشاشات نامعین ورودی ارائه شده که عملکرد و پایداری مقاوم سیستم حلقه بسته توسط تئوری لیاپانوف اثبات گردیده است.

در [۲۰] مبحث آنالیز پایداری و مدل‌سازی مبتنی بر مدل فازی TS با بکارگیری رویکرد ناتساوی ماتریس خطی برای مدل HIV گزارش شده که پایداری مجانبی سیستم در حضور تاخیر زمانی تضمین شده است.

در [۲۱] کنترل‌کننده فازی مقاوم بر پایه روش H_∞ برای مدل بیماری ویروس نقص ایمنی ارائه شده است که اساس طراحی سیستم فازی بر پایه مدل فازی TS می‌باشد.

به طور کلی امروزه توجه مهندسين کنترل به رفتار عفونت ویروس نقص ایمنی جلب شده و بیشتر روش‌های کنترلی بر روی رفتار ویروس نقص ایمنی اعمال شده است. مدل‌های دینامیکی زیادی اثر دارو بر رفتار این عفونت را مدل کرده‌اند. از روش کنترل بهینه تا به حال برای افزایش جلوگیری از ویروس نقص ایمنی استفاده شده است. روش‌های کنترلی حلقه باز در فضای محدود، مدل درمان دارویی را به عنوان یک تابع هدف که تعداد سلول‌های سالم لنفوسیت تی را افزایش و میزان استفاده از دارو را کاهش دهد، بکار گرفته شده است.

مطالعات پیشین از چندین روش جدید برای کنترل عفونت نقص ایمنی استفاده کرده است. اگر چه بسیاری از این طرح‌ها و ایده‌ها قابلیت اعمال به یک بیمار واقعی را ندارد چرا که مصرف مقادیر زیاد دارو ضربه‌ای است که به دشواری توسط پارامترهای ریاضی مربوط به داده‌های کلینیکی تحلیل شده است.

۵-۱ مروری بر ساختار پایان نامه

در این پایان نامه به منظور رسیدن به بیشترین سلول های سالم و به حداقل رساندن سلول های آلوده و ویروس در جهت بهبود بیماری HIV، دو کنترل کننده مود لغزشی و مود لغزشی فازی طراحی می شود. ساختار و محتوای پایان نامه شامل ۵ فصل است که مختصری از فصل های آتی در ادامه آورده شده است. فصل اول مقدمه ای در مورد ویروس نقص ایمنی ارائه می نماید. فصل دوم مدل های معروف ویروس نقص ایمنی و پارامترها و متغیرهای موجود در مدل ها و بررسی پارامترهای متفاوت و انتخاب مدل برای ادامه ی کار در این پایان نامه را شرح خواهد داد. فصل سوم به طراحی کنترل حالت لغزشی پیشنهادی و کنترل حالت لغزشی فازی با تعریف سطوح لغزش مناسب می پردازد و اثبات پایداری بر پایه تئوری لیاپانوف حاصل خواهد شد. در فصل چهارم نتایج شبیه سازی به کمک نرم افزار متلب ارائه خواهد گردید و در نهایت فصل پنجم به بیان نتیجه گیری و پیشنهادات می پردازد.

فصل دوم: مدل‌های رایج و آنالیز مدل

۱-۲ مقدمه

در این فصل ابتدا انواع دینامیک‌های بیان‌کننده بیماری HIV را مورد بررسی قرار می‌دهیم و سپس با مقایسه آن‌ها مدل مناسب را انتخاب می‌کنیم. پس از مروری بر مدل‌های مختلف به بررسی رفتار سامانه و تحلیل ریاضی آن می‌پردازیم.

۱-۱-۲

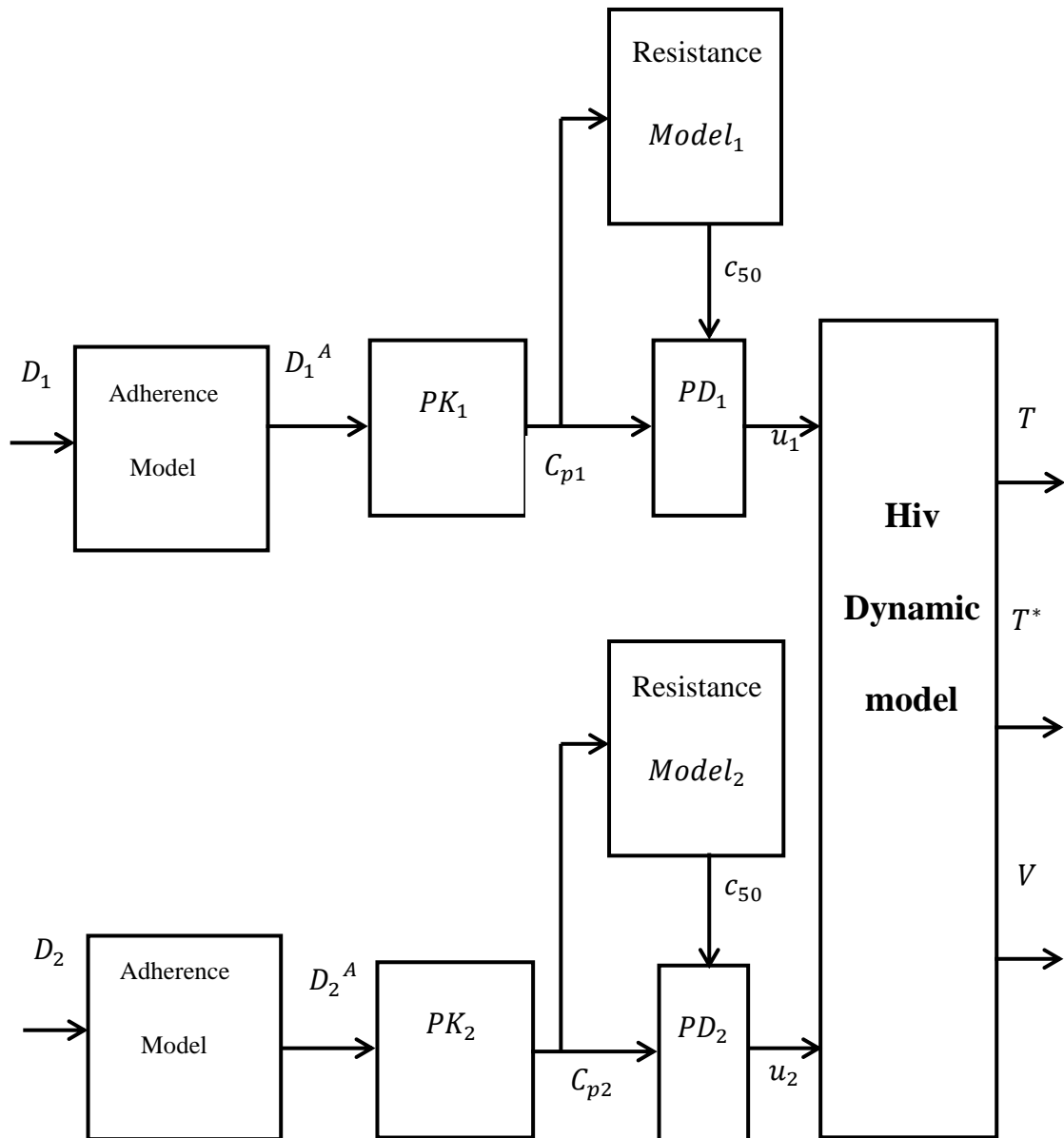
مروری بر مدل‌های پیشین از بیماری

از سال ۱۹۹۰ تا حال حاضر، تعداد فراوانی مدل برای بیان رابطه بین سامانه دفاعی و HIV ارائه شده است. این مدل‌ها یک رابطه ساده بین $CD4+$ ها و ویروس را نشان می‌دهند و همچنین تأثیر $CD4+$ ها را در بیماری به خوبی نشان می‌دهند ولی در بیان حرکت تدریجی که به سمت ایدز صورت می‌گیرد، ضعیف عمل می‌کند. اغلب آن‌ها از مدل‌های فضای حالت و مشتقات جزئی استفاده کرده‌اند. یکی از مهمترین خصوصیت‌های این مدل‌ها زمانبندی رشد بیماری است و این روش توانایی نمایش آن را با دقت بالا دارد. بعضی از دیگر محققان با تعریف پارامترهای مختلفی در دینامیک اصلی که برای مثال باعث کاهش میزان $CD4+$ ها می‌باشند مدل‌های جدیدی به دست آورده‌اند. به دلیل پیچیدگی بسیار زیاد در بیماری، شاهد مدل‌های دینامیکی قطعی بسیاری هستیم که هرکدام با بیان تأثیر برخی از پارامترها به شکلی بیماری را بیان کرده‌اند. اگرچه مدل‌های متنوعی برای بیان دینامیک این بیماری ارائه شده است اما میتوان نشان داد که مدل‌های موجود در پیش بینی دینامیک بیماری تفاوت زیادی ندارند و تفاوت اصلی آنها در بیان جزئیات پیشرفت بیماری در بدن بیمار است.

۲-۲ مدل عمومی ویروس نقص ایمنی

مدل عفونت ویروس نقص ایمنی با توجه به شرایط خاص و دارو در این قسمت بررسی می‌شود. این

مدل چهار قسمت اصلی دارد: مدل پایبندی، مدل فارماکوکنتیک^۱، مدل فارماکودینامیک^۲ و دینامیک ویروس. شکل (۱-۲) جزئیات این مدل سازی را نشان می دهد:



شکل (۲-۱) مدل کلی عفونت ویروس نقص ایمنی، شامل مدل فارماکوکنتیک + فارماکو دینامیک

در شکل فوق D_i دوز داروی ممانعت کننده از رونویسی معکوس و ممانعت کننده از پروتئاز را نشان

^۱PK
^۲PD

می‌دهد. این دو دارو امکان شبیه‌سازی برای درمان عفونت ویروس نقص ایمنی را فراهم می‌کنند. D_i به عنوان داروی ورودی به مدل پایبندی وارد می‌شود و در صورتی که بیمار به دنبال درمان باشد به D_i^A تبدیل می‌شوند. در این تحقیق ما قسمت مدل دینامیک ویروس را با یک ورودی کنترلی و با ترکیب دو دارو در نظر گرفتیم.

۲-۳ مدل‌های ریاضی از بیماری

۲-۳-۱ مدل با سه متغیر حالت

مدل بکار رفته در این پایان‌نامه شامل سه قسمت اصلی است: سلول‌های لنفوسیت تی، سلول‌های آلوده لنفوسیت تی و در نهایت ویروس‌های آزاد [۲۳]، [۲۸].

$$\begin{cases} \dot{T} = s - \delta T - \beta TV \\ \dot{T}^* = \beta TV - \mu T^* \\ \dot{V} = kT^*(1-u) - cV \end{cases} \quad (2-1)$$

معادله اول نشان دهنده جمعیت سلول‌های سالم لنفوسیت تی است. βTV تعداد سلول‌های آلوده شده را که با نرخ β توسط ویروس‌ها آلوده می‌شوند را نشان می‌دهد. در نتیجه می‌توان گفت در معادله اول سلول‌های T با نرخ ثابت s توسط غده‌ی تیموس تولید می‌شوند، با نرخ طبیعی δ از بین می‌روند و با نرخ ثابت β آلوده می‌شوند و از بین می‌روند. در معادله دوم، T^* سلول‌های آلوده شده است که با نرخ ثابت μ به طور طبیعی از بین می‌روند. سلول‌های سالم توسط ویروس‌ها با نرخ ثابت β به سلول‌های آلوده تبدیل می‌شوند. لازم به ذکر است μ با δ برابر نیست. در معادله سوم، ویروس‌های آزاد از سلول‌های آلوده با یک نرخ ثابت k تولید می‌شود و با نرخ ثابت c نیز به طور طبیعی از بین می‌روند. در این چرخه، در واقع سلول‌های سالم T توسط ویروسی که وارد بدن شده آلوده می‌گردد و این سلول‌های آلوده خودشان ویروس‌های جدیدی تولید می‌کنند و هر سه با یک نرخ ثابتی به طور طبیعی از بین می‌روند. در این معادلات تاثیر اعمال دارو با متغیر u نشان داده شده است. که بازه‌ی تغییرات آن $[0, 1]$ است. پارامترهای موجود در معادلات بالا به همراه واحدهایشان در جدول زیر آورده

شده است

جدول (۱-۲) شرح پارامترهای مدل (۱-۲) عفونت نقص ایمنی با توجه به این که واحد اندازه گیری T و T^* بر حسب

$cell\ mm^{-3}$ و V بر حسب $particle^{-1}mm^3$ است.

واحد اندازه گیری	شرح	پارامتر
$cell\ mm^{-3}\ day^{-1}$	نرخ بازسازی سلول سالم CD4+T	S
day^{-1}	نرخ مرگ سلول سالم CD4+T	δ
$particle^{-1}\ mm^3\ day^{-1}$	ضریب نرخ عفونت	β
day^{-1}	متوسط نرخ مرگ سلول آلوده CD4+T	μ
$particle\ cell^{-1}\ day^{-1}$	ضریب میزان تولید ویروس	k
day^{-1}	متوسط نرخ مرگ ویروس	C
بدون واحد	اثر RTI و PTI	U

۲-۳-۲ مدل با چهار متغیر حالت

فرض می‌کنیم که در مدل قبلی تکثیر سلول‌های لنفوسیت تی، بخوبی تخمین زده نشده است این مدل با اضافه کردن یک ترم اضافی تکثیر سلول‌ها را هم در نظر می‌گیرد. از طرفی این مدل، جمعیت دو دسته سلول لنفوسیت تی آلوده‌ی موجود را بررسی می‌کند: سلول‌های تأخیری لنفوسیت تی آلوده (L) و سلول‌های فعال آلوده (T^*). در این مدل [۱۰] و [۲۳] همچنین اثر دو داروی رونویسی معکوس و ممانعت کننده از پروتئاز به طور جداگانه بررسی می‌شود و به ترتیب به عنوان ورودی u_1 و u_2 در جدول قرار می‌گیرند. هدف از این مدل مانند قبل، بررسی سلول‌های سالم لنفوسیت تی (T) و ویروس‌های آزاد در خون (V) بر اساس دوز دارو است.

$$\begin{cases} \dot{T} = s - \delta T + PT \left(1 - \frac{T_{tot}}{T_{max}}\right) - (1 - u_1)\beta TV \\ \dot{L} = (1 - u_1)\beta TV - \delta L - \beta_L L \\ \dot{T}^* = \beta_L L - \mu T^* \\ \dot{V} = (1 - u_2)kT^* - (1 - u_1)\beta' TV - cV \end{cases} \quad (۲-۲)$$

در اینجا $T_{eq} = T + L + T^*$ کل سلول‌های سالم لنفوسیت تی است. پارامترها و واحدهای اندازه‌گیری این مدل در جدول زیر آورده شده است.

جدول (۲-۲) شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه (۲-۲) توجه کنید که واحد اندازه‌گیری در T و T^* و L :

$cell\ mm^{-3}$ و $\nu: particle^{-1}\ mm^3$ است

پارامتر	شرح	واحد اندازه‌گیری
s	نرخ بازسازی سلول سالم CD4+T	$cell\ mm^{-3}\ day^{-1}$
δ	نرخ مرگ سلول سالم CD4+T	day^{-1}
β	ضریب نرخ عفونت	$particle^{-1}\ mm^3\ day^{-1}$
μ	متوسط نرخ مرگ سلول سالم CD4+T	day^{-1}
k	ضریب میزان تولید ویروس	$particle\ cell^{-1}\ day^{-1}$
c	متوسط نرخ مرگ ویروس	day^{-1}
P	متوسط نرخ رشد سرانه سلول‌های سالم CD4+T	$0.03\ day^{-1}$
T_{max}	حداکثر تعداد سلول CD4+T	$1500\ cell\ day^{-1}$
β_l	متوسط میزان فعال‌سازی سلول‌های آلوده مخفی CD4+T	$0.08\ day^{-1}$
β'	ضریب میزان عفونت (مشابه β)	$4 * 10^{-6}\ cell^{-1}\ mm^3\ day^{-1}$
u_1	اثر RTI	بدون واحد
u_2	اثر PI	بدون واحد

۲-۳-۳ مدل با پنج متغیر حالت

هدف اصلی ویروس‌های HIV آلوده ساختن سلول‌های CD4+ T است، اما داده‌های آزمایشگاهی ارائه شده در مراجع نشان می‌دهند که بیش از یک منبع برای تولید ذرات ویروسی در طول بیماری وجود دارد. بنابراین سلول‌های دیگر، غیر از سلول‌های CD4+ T شناخته شدند که نسبت به ویروس‌های HIV حساس هستند. بعضی از این سلول‌ها، سلول‌های CD4+ هستند که ممکن است توسط ویروس‌های HIV به صورت فعال آلوده شوند. ویروس‌های HIV تمایل به آلوده سازی سلول‌های بیگانه خوار ندارند، همچنین سلول‌های بیگانه خوار آلوده منبعی برای تولید ویروس‌های HIV در کنار سلول‌های CD4+T هستند. در این مدل [۲۳] و [۳۱] نیز مانند مدل قبل تأثیر دو دارو به طور جداگانه آورده شده

است. این مدل دارای ۵ متغیر حالت است.

$$\begin{cases} \dot{T} = s - \delta T - (1 - u_1)\beta TV \\ \dot{T}^* = (1 - u_1)\beta TV - \mu T^* \\ \dot{M} = s_M - \delta_M M - (1 - u_1)\beta_M MV \\ \dot{M}^* = (1 - u_1)\beta_M MV - \mu_M M^* \\ \dot{V} = (1 - u_2)(kT^* + k_M M^*) - cV \end{cases} \quad (۲-۳)$$

سلول‌های سالم لنفوسیت تی، سلول‌های آلوده لنفوسیت تی، ماکروفاژهای سالم M و ماکروفاژهای آلوده M^* و ذرات ویروس آزاد را این مدل تشکیل داده‌اند [۲۵]. پارامترهای موجود در این مدل در جدول زیر آمده است.

جدول (۲-۳) شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه‌ی (۲-۳)

پارامتر	شرح	واحد اندازه‌گیری
s	نرخ بازسازی سلول سالم CD4+T	$cell\ mm^{-3}\ day^{-1}$
δ	نرخ مرگ سلول سالم CD4+T	day^{-1}
β	ضریب نرخ عفونت	$particle^{-1}\ mm^3\ day^{-1}$
μ	متوسط نرخ مرگ سلول آلوده CD4+T	day^{-1}
k	ضریب میزان تولید ویروس	$particle\ cell^{-1}\ day^{-1}$
c	متوسط نرخ مرگ ویروس	day^{-1}
P	متوسط نرخ رشد سرانه سلول‌های سالم CD4+T	$0.03\ day^{-1}$
T_{max}	حداکثر تعداد سلول CD4+T	$1500\ cell\ day^{-1}$
β_l	متوسط میزان فعال‌سازی سلول‌های آلوده مخفی	$0.08\ day^{-1}$
β'	ضریب میزان عفونت (مشابه β)	$4 * 10^{-6}\ cell^{-1}\ mm^3\ day^{-1}$
s_M	نرخ دوباره پر کردن ماکروفاژهای سالم CD4+	$3\ cell^2\ mm^3\ day^{-1}$
d_M	میزان متوسط مرگ و میر ماکروفاژهای سالم CD4+	$0.1\ day^{-1}$
β_M	ضریب نرخ عفونت ماکروفاژها	$8 * 10^{-7}\ particle^{-1}\ mm^3\ day^{-1}$
μ_M	میزان متوسط مرگ و میر ماکروفاژهای سالم CD4+	$0.1\ day^{-1}$
k_M	ضریب میزان تولید ویروس	$20\ particle^{-1}\ cell^{-1}\ day^{-1}$
u_1	اثر RTI	بدون واحد

بدون واحد	اثر PI	u_2
-----------	--------	-------

۲-۴ آنالیز مدل در نظر گرفته شده

T و T^* و V متغیرهای حالت x_1 و x_2 و x_3 هستند و θ بردار پارامترهای مدل است.

$$X \triangleq (x_1, x_2, x_3)' = (T, T^*, V)' \quad (2-4)$$

$$\theta \triangleq (s, \delta, \beta, \mu, k, c) \quad (2-5)$$

$$\dot{X} = f(X, \theta, u) \quad (2-6)$$

قبل از اینکه ویروس وارد بدن شود و فرد آلوده شود $x_2 = x_3 = 0$ و در نتیجه سلول‌های سالم به تعادل $x_1 = \frac{s}{\delta}$ نزدیک است (در $t=0$). وقتی که ویروس وارد بدن می‌شود و آلودگی اتفاق می‌افتد، جمعیت ویروس‌ها به V_0 می‌رسد. به این معنا که شرایط اولیه برای یک فرد آلوده به صورت زیر است:

$$x_1(0) = \frac{s}{\delta} \quad (2-7)$$

$$x_2(0) = 0$$

$$x_3(0) = V_0$$

در مرحله بعد فرض می‌کنیم که وقتی آلودگی اتفاق می‌افتد، برای بیمار داروی ضد ویروس تجویز نشده است یعنی $u = 0$.

برای طول مدت عفونت، اندازه‌گیری نسبت اصلی باروری مهم است. R_0 به عنوان تعدادی از سلول‌های تازه آلوده شده می‌باشد:

$$R_0 = \frac{\beta k}{\mu c} x_1(0) = \frac{\beta k s}{\mu c \delta} \quad (2-8)$$

اگر $R_0 < 1$ باشد، عفونت پخش نخواهد شد و هر کدام از سلول‌های آلوده به طور متوسط کمتر از یک سلول دیگر تولید می‌کند. اما اگر $R_0 > 1$ عفونت موفق به پخش خواهد شد و ویروس به طور نمایی

افزایش می‌یابد.

عامل دیگری که در تجزیه و تحلیل مدل شرکت می‌کند، نقطه تعادل است. مدل رابطه‌ی (۱-۳) دارای دو نقطه تعادل است. که در بخش ۲-۵ روش محاسبه آن‌ها آورده شده است.

$$\bar{X}^1 = \left(\frac{s}{\delta}, 0, 0 \right)$$

(۲-۹)

$$\bar{X}^2 = \left(\frac{\mu c}{\beta k}, \frac{s}{\mu} - \frac{\delta c}{\beta k}, \frac{sk}{\mu c} - \frac{\delta}{\beta} \right)$$

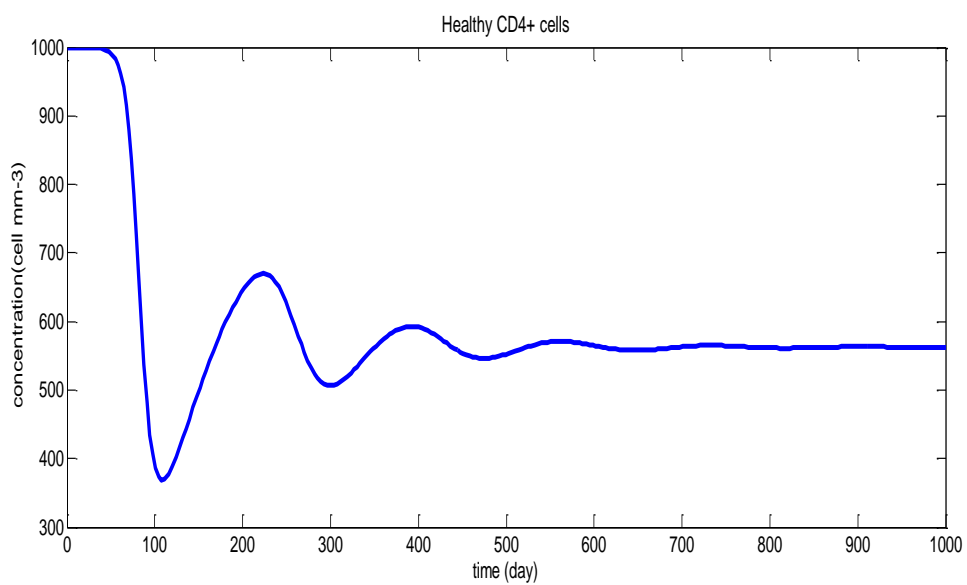
نقاط تعادل مطابق سایر سیستم‌های دینامیکی به شرایط اولیه بستگی ندارند و در اینجا تنها به پارامترهای θ وابسته‌اند. با این حال چون شرایط اولیه اطلاعاتی را در مورد وضعیت بیمار و سرعت پیشرفت بیماری را می‌دهند، مهم هستند. این سیستم دو نقطه تعادل دارد که یکی از این نقاط پایدار و دیگری ناپایدار است. در حالتی که ویروسی وجود نداشته باشد سیستم در نقطه تعادل ناپایدار خود قرار دارد و با ورود تنها مقدار بسیار کمی ویروس سیستم از نقطه تعادل ناپایدار خارج شده و در نهایت به نقطه تعادل پایدار می‌رسد. در واقع قرار گرفتن سیستم در نقطه تعادل پایدار نامطلوب است و تمام سعی تجویزهای دارو برای سوق دادن سیستم به سمت نقطه تعادل ناپایدار است. هنگامی که درمان در حال انجام شدن است، هدف کاهش بار ویروس به زیر $50 \text{ copies mm}^{-3}$ و تعداد سلول‌های سالم به مقدار $820 \text{ cells mm}^{-3}$ است (در حالت ایده‌آل، تعداد سلول‌های سالم حداکثر به هزار نیز می‌رسد). در واقع اندازه‌گیری تعداد ویروس برای درمان عفونت ویروس نقص ایمنی لازم است. پارامترهای مدل در زیر آورده شده است [۲۹]، [۳۱]:

$$\theta = (s, \delta, \beta, \mu, k, c)' = (9, 0.009, 4 \times 10^{-6}, 0.3, 80, 0.6)' \quad (۲-۱۰)$$

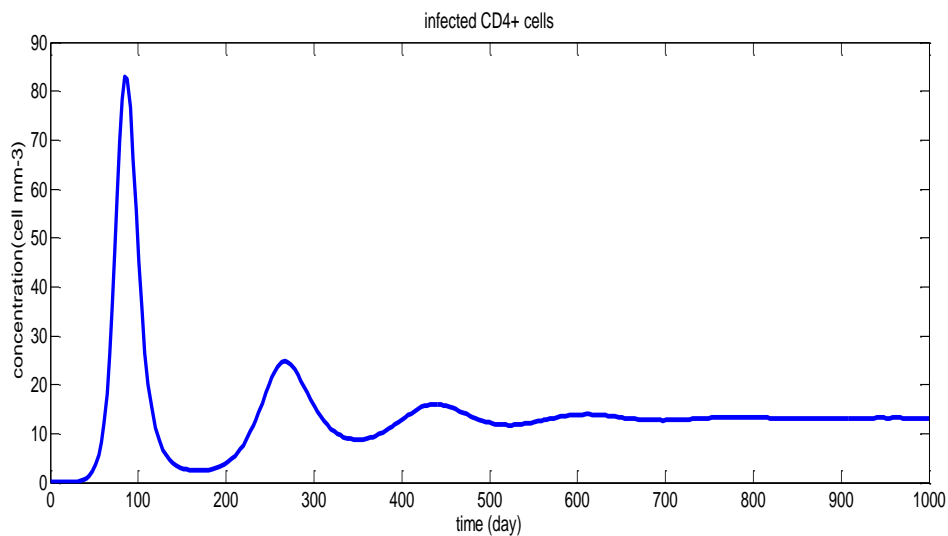
و شرایط اولیه:

$$X_0 = X(0) = \begin{bmatrix} 1000 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (2-11)$$

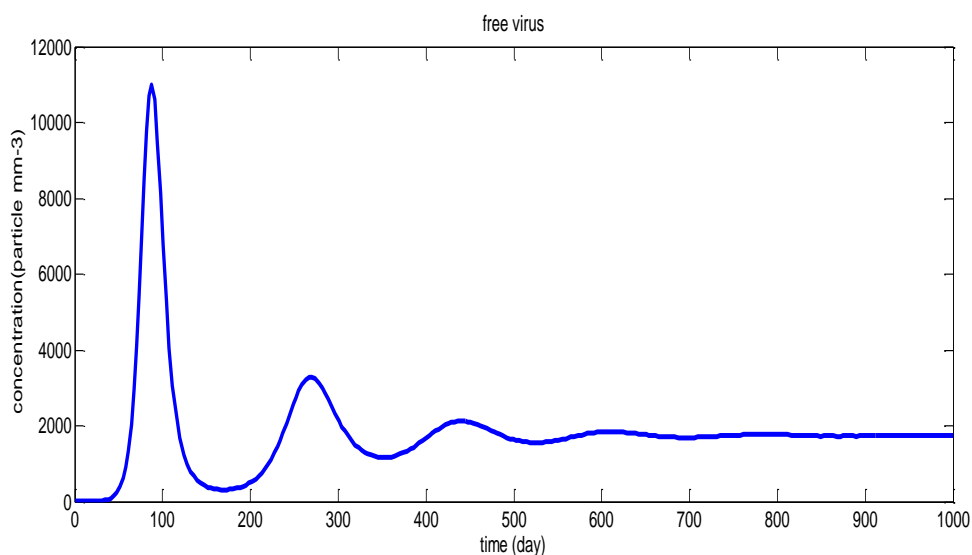
در اینجا فرض می‌کنیم که هیچ دارویی استفاده نشده است. بنابراین برای $u = 0$ سیستم غیر خطی شبیه‌سازی شده است. برای این مجموعه پارامترها $R_0 = 1.78$ است. به این معنا که آلودگی موفق به پخش شده است. نتایج این شبیه‌سازی در شکل (۲-۲) آمده است.



الف) سلول‌های سالم



ب) سلول‌های آلوده



ج) ویروس آزاد در جریان خون

شکل (۲-۲) شبیه‌سازی مدل دینامیکی برای مجموعه پارامترهای (۲-۲) و شرایط اولیه (۲-۲)

این نتایج نشان می‌دهد که رشد نمایی ویروس‌ها در مراحل اولیه عفونت، با افت سریع سلول‌های سالم لنفوسیت تی همراه است. بعد از اولین اوج، بار ویروس و تعداد سلول‌های T نهایتاً به نقطه تعادل رابطه (۲-۹) می‌رسند که پیش‌بینی برای درمان را ممکن می‌کند.

$$X_{eq} = \begin{bmatrix} 562.5 \\ 13.125 \\ 1750 \end{bmatrix} \quad (2-12)$$

۵-۲ نقطه تعادل مدل‌ها

برای همه مدل‌ها با رابطه $\dot{X} = f(X, \theta, u)$ اگر ورودی را $u=0$ قرار دهیم و به ازای $\dot{X} = 0$ یعنی $f(X, \theta) = 0$ می‌توانیم به راحتی نقطه تعادل این سه مدل را به دست بیاوریم.

محاسبه نقطه تعادل

مدل (۱-۲) که در این پایان‌نامه کار شده، با توجه به روابط (۲-۴) و (۲-۵) با فرض صفر بودن اثر دارو به صورت زیر است:

$$f(x, \theta) = \begin{cases} \dot{T} = s - \delta T - \beta TV(1 - u) \\ \dot{T}^* = \beta TV(1 - u) - \mu T^* \\ \dot{V} = kT^* - cV \end{cases}$$

بعد از صفر کردن ورودی یعنی $u=0$ ، برای محاسبه نقطه تعادل باید $f(x, \theta) = 0$ را محاسبه کنیم.

$$f(x, \theta) = \begin{cases} \dot{T} = s - \delta T - \beta TV \\ \dot{T}^* = \beta TV - \mu T^* \\ \dot{V} = kT^* - cV \end{cases} \quad (2-13)$$

برای معادله حالت اول داریم:

$$s - \delta T_{eq} = \mu T^*_{eq} \Rightarrow T^*_{eq} = \frac{s - \delta T_{eq}}{\mu} \quad (2-14)$$

حال با کمک گرفتن از معادله حالت سوم داریم:

$$kT^*_{eq} = cV_{eq} \Rightarrow T^*_{eq} = \frac{cV_{eq}}{k} \quad (2-15)$$

با توجه به روابط زیر داریم:

$$\frac{s-\delta T_{eq}}{\mu} = \frac{cV_{eq}}{k} \Rightarrow T_{eq} = \frac{ks-c\mu V_{eq}}{k\delta} \quad (2-16)$$

حال روابط (2-15) و (2-16) را در معادله حالت دوم جایگزین می کنیم.

$$\left[\frac{ks-c\mu V_{eq}}{k\delta} \beta - \frac{\mu c}{k} \right] V_{eq} = 0 \quad (2-17)$$

با حل رابطه (2-17)

$$V_{eq} = 0, V_{eq} = \frac{sk}{\mu c} - \frac{\delta}{\beta} \quad (2-18)$$

$$V_{eq} = 0 \Rightarrow T^*_{eq} = 0 \Rightarrow T_{eq} = \frac{s}{\delta} \quad (2-19)$$

$$V_{eq} = \frac{sk}{\mu c} - \frac{\delta}{\beta} \Rightarrow T^*_{eq} = \frac{s}{\mu} - \frac{\delta c}{\beta k} \Rightarrow T_{eq} = \frac{\mu c}{\beta k} \quad (2-20)$$

در نهایت دو نقطه تعادل برای مدل (2-1) به صورت زیر بدست می آید:

$$T_{eq} = \frac{s}{\delta}, T^*_{eq} = 0, V_{eq} = 0 \quad (2-21)$$

$$T_{eq} = \frac{\mu c}{\beta k}, T^*_{eq} = \frac{s}{\mu} - \frac{\delta c}{\beta k}, V_{eq} = \frac{sk}{\mu c} - \frac{\delta}{\beta} \quad (2-22)$$

با مطالعه مقالات مرتبط با این حوزه و بررسی انجام شده در زمینه مدلسازی بیماری HIV، مدل های مرتبه سه و بالاتر ارائه شده است. از آنجاکه مدل مرتبه سه بیان نسبتا جامعی از بیماری دارد و همچنین از ترکیب دو دارو به صورت همزمان استفاده می کند لذا جهت طراحی قانون کنترل به منظور تاثیر دارو بر بدن انتخاب گردیده است که در فصول آتی به آن رسیدگی خواهد شد. لازم به ذکر است که اکثریت مقالات مرتبط با طراحی قانون کنترل در بهبود بیماری HIV، بر روی مدل مرتبه سه پیاده سازی شده است.

فصل سوم: طراحی کنترل کننده

۱-۳ مقدمه

کنترل لغزشی یک رهیافت قدرتمند در جهت کنترل سیستم‌های غیرخطی و غیرقطعی می‌باشد. کنترل لغزشی یک روش کنترل مقاوم است و می‌تواند با داشتن مدل عدم قطعیت‌ها و اغتشاش‌های پارامتر به کار رود، به شرطی که محدوده این عدم قطعیت‌ها و اغتشاش‌ها معلوم باشد. مسئله کنترل لغزشی به طور کلی به دو مرحله تقسیم می‌گردد:

۱- طراحی یک سطح لغزش $s(x) = 0$ به نحوی که تابعی از حالت‌های سیستم بوده و مرتبه آن کوچکتر از مرتبه معادلات حالت سیستم باشد و رفتار حالت‌های سیستم بر روی آن مستقل از ورودی‌ها گردد.

۲- بدست آوردن یک ورودی سیگنال کنترل $u(x, t)$ به طوری که حالت‌های سیستم را از محدوده خارج از سطح لغزش به طرف آن ببرد و بر روی آن نگه دارد تا در مدت معین به حالت مطلوب برسد.

۲-۳ طراحی کنترل‌کننده مود لغزشی برای مدل ویروس نقص ایمنی

به منظور طراحی قانون کنترل مود لغزشی پیشنهادی، نخست مدل دینامیکی منتخب در فصل دو را با بکارگیری تکنیک خطی سازی پس‌خورد بصورت زیر بازنویسی می‌کنیم. لذا نیاز به اعمال تغییر متغیر با بهره جستن از براکت لی است.

تذکرا: در سیستم‌های غیرخطی به فرم (۱-۳) برای بررسی قابلیت خطی سازی ورودی حالت بایستی دو شرط زیر مورد بررسی قرار گیرد [۳۳]:

- میدان‌های $\{g, ad_f g, \dots, ad_f^{n-1} g\}$ در ناحیه Ω مستقل خطی باشند.
- مجموعه‌ی $\{g, ad_f g, \dots, ad_f^{n-2} g\}$ در Ω غیرپیچشی باشد.

تذکره ۲: مدل غیر خطی زیر را در نظر می‌گیریم:

$$\dot{x} = f(x) + g(x)u \quad (3-1)$$

$$y = h(x)$$

برای تبدیل این سیستم به یک سیستم خطی معادل، نیاز به تغییر متغیری به شکل $z = P(x)$ داریم. در این حالت سیگنال کنترل با رابطه‌ی $u(x) = a(x) + b(x)v$ بدست می‌آید. بعد از این تغییر متغیر برای دستیابی اهداف مورد نظر سیگنال v باید طراحی شود.

تعریف: درجه‌ی نسبی یک سیستم تک ورودی تک خروجی به فرم r است اگر

$$L_g L_f^k h(x) = 0 \quad (3-2)$$

$$L_g L_f^{r-1} h(x) \neq 0$$

در واقع طبق این تعریف درجه نسبی برابر با تعداد مشتق‌هایی از y است که در آن یک رابطه‌ی صریح از u بدست آید.

در ادامه با توجه به توضیحات فوق ابتدا مدل سیستم را به فرم همراه تبدیل و سپس قانون مودلغزشی را طراحی می‌کنیم. برای نوشتن معادلات (۲-۳) به شکل (۳-۱) داریم:

$$f(x) = \begin{bmatrix} s - \delta T - \beta TV \\ \beta TV - \mu T^* \\ kT^* - cV \end{bmatrix} \quad g(x) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -kT^* \end{bmatrix} \quad (3-3)$$

هدف از طراحی سیگنال کنترل u کاهش میزان سلول‌های آلوده و ویروس‌ها و افزایش سلول‌های سالم است، به عبارتی هدف نگه داشتن سیستم حول نقطه تعادل است ($T_0 = \frac{s}{\delta}, T_0^* = 0, V_0 = 0$). با توجه به این که مرتبه‌ی سیستم سه است، اگر خروجی سیستم را $y = h(x) = (T - T_0) + T^*$ در نظر بگیریم، سیستم در صورتی قابل خطی‌سازی است که داشته باشیم:

$$L_g h(x) = 0 \quad (3-4)$$

$$L_g L_f h(x) = 0$$

$$L_g L_f^2 h(x) = -(\delta - \mu)\beta T T^* \neq 0$$

برای خطی سازی تغییر متغیر زیر را اعمال می کنیم:

$$Z = \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} h(x) \\ L_f h(x) \\ L_f^2 h(x) \end{bmatrix} \quad (3-5)$$

که

$$h(x) = (T - T_0) + T^* \quad (3-6)$$

$$L_f h(x) = s - \delta T - \mu T^*$$

$$L_f^2 h(x) = -\delta \dot{T} - \mu \dot{T}^*$$

لذا فرم نهایی سیستم به صورت زیر بیان می شود:

$$\left. \begin{matrix} \dot{z}_1 = z_2 \\ \dot{z}_2 = z_3 \end{matrix} \right\} \rightarrow \ddot{z}_1 = z_3 \quad (3-7)$$

$$\dot{z}_3 = F + Gu + d$$

که d ترم نامعینی، $G = L_g L_f^2 h(x)$ و $F = L_f^3 h(x)$ است که با توجه به تعاریف فوق، G و F بصورت زیر محاسبه شده اند:

$$L_f^3 h(x) = [\delta^2 + \beta V(\delta - \mu)]\dot{T} + \mu^2 \dot{T}^* - c(\delta - \mu)\beta TV + k(\delta - \mu)\beta T T^* \quad (3-8)$$

$$G = L_g L_f^2 h(x) = -(\delta - \mu)\beta K T T^*$$

۳-۳ ایده کلی طراحی به روش پسگام

روش پسگام باپسخور گرفتن از حالات سیستم، تضمین کننده پایداری سیستم و تعیین کننده تابع لیاپانوف سیستم می‌باشد. این روش یکی از روش های کنترل مقاوم است، که به دلیل سادگی در طراحی و طراحی گام به گام کاربرد زیادی دارد و این روش نسبت به مود لغزشی از نظر نداشتن چترینگ برتری دارد و همچنین در برابر اغتشاشات و تغییر پارامترها و نویز های مزاحم کاملاً مقاوم می‌باشد.

ایده اصلی طراحی پسگام، انتخاب توابعی از متغیرهای حالت به صورت بازگشتی است، که این توابع به عنوان ورودی های کنترلی مجازی برای زیر سیستم هایی با ابعادی کوچکتر از سیستم اصلی انتخاب می‌شوند. در هر مرحله طراحی پسگام، یک طرح کنترلی مجازی حاصل می‌شود، که به شکل جملاتی از طرح کنترلی مجازی مرحله قبل بیان می‌شود. طراحی ورودی کنترل واقعی برای اعمال به سیستم اصلی، در مرحله آخر توسط تابع لیاپانوف از مجموع توابع لیاپانوف هر مرحله تشکیل می‌شود.

برای زیر سیستم اول، سطح لغزش را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$s_1 = (\dot{z}_1 - \dot{z}_{1d}) + k_1(z_1 - z_{1d}) \quad (3-9)$$

مشتق سطح لغزش بصورت زیر بدست می‌آید:

$$\dot{s}_1 = (\ddot{z}_1 - \ddot{z}_{1d}) + k_1(\dot{z}_1 - \dot{z}_{1d}) \quad (3-10)$$

$$\dot{s}_1 = (\dot{z}_3 - \dot{z}_{1d}) + k_1(\dot{z}_1 - \dot{z}_{1d})$$

تابع لیاپانوف برای زیرسیستم اول بصورت زیر پیشنهاد می‌شود:

$$V_1 = \frac{1}{2} s_1^2 \quad (3-11)$$

سطح لغزش دوم را به صورت $s_2 = z_3 - z_{3d}$ تعریف می‌کنیم. لذا مشتق تابع V_1 بصورت زیر قابل

بازنویسی است:

$$\begin{aligned}\dot{V}_1 &= s_1(\dot{s}_1) = s_1(z_3 - \ddot{z}_{1d} + k_1(\dot{z}_1 - \dot{z}_{1d})) \\ &= s_1(s_2 + z_{3d} - \ddot{z}_{1d} + k_1(\dot{z}_1 - \dot{z}_{1d}))\end{aligned}\quad (3-12)$$

حال ورودی مجازی زیرسیستم اول را به صورت زیر پیشنهاد می‌دهیم:

$$z_{3d} = \ddot{z}_{1d} - k_1(\dot{z}_1 - \dot{z}_{1d}) - \lambda_1 s_1 \quad (3-13)$$

لذا \dot{V}_1 بصورت زیر حاصل می‌شود:

$$\dot{V}_1 = -\lambda_1 s_1^2 + s_1 s_2 \quad (3-14)$$

از طرفی در طراحی کنترل‌کننده، کران نامعینی را نامعلوم در نظر گرفته‌ایم:

$$|d| < \rho_1 \quad (3-15)$$

که $\rho_1 + \eta_1 = \gamma_1$ و η_1 یک مقدار ثابت مثبت در نظر گرفته می‌شود. تابع لیاپانوف نهایی سیستم به صورت زیر پیشنهاد می‌گردد ($\gamma_1 - \gamma_1^* = \tilde{\gamma}_1$):

$$V_2 = \frac{1}{2}s_1^2 + \frac{1}{2}s_2^2 + \frac{1}{2\alpha}\tilde{\gamma}_1^2 \quad (3-16)$$

مشتق تابع لیاپانوف V_2 مطابق زیر محاسبه می‌شود:

$$\dot{V}_2 = -\lambda_1 s_1^2 + s_1 s_2 + s_2(F + Gu + d - \dot{z}_{3d}) + \frac{1}{\alpha}\tilde{\gamma}_1 \dot{\tilde{\gamma}}_1 \quad (3-17)$$

لذا قانون کنترل مودلغزشی به صورت زیر پیشنهاد می‌شود:

$$u = G^{-1}(-F + \dot{z}_{3d} - s_1 - \lambda_2 s_2 - \gamma_1 \text{sgn}(s_2)) \quad (3-18)$$

که با انتخاب قانون تطبیق $\dot{\gamma}_1 = \alpha \|s_2\|$ و جایگذاری سیگنال کنترل پیشنهادی در \dot{V}_2 داریم:

$$\dot{V}_2 = -\lambda_1 s_1^2 - \lambda_2 s_2^2 - \eta_1 \|s_2\| \leq 0 \quad (3-19)$$

لذا پایداری سیستم حلقه بسته تضمین می‌شود.

تذکر: قانون کنترل طراحی شده‌ی مود لغزشی بر پایه روش پسگام می‌باشد. با توجه به اینکه برای فرم نهایی از مدل، دو زیرسیستم بیان شد لذا دو سطح لغزش تعریف می‌شود که در نهایت با پیشنهاد قانون کنترل و جایگذاری در مشتق تابع لیاپانوف، پایداری سیستم تضمین می‌شود.

۳-۴ طراحی کنترل کننده مود لغزشی_فازی برای مدل ویروس نقص ایمنی

هدف از این قسمت، طراحی کنترل کننده پسگام به منظور بهبود بیماری HIV می‌باشد. با توجه به قسمت قبلی، اگر $F = \hat{F} + \Delta F$ و $G = \hat{G} + \Delta G$ توصیف کنیم، قانون کنترل مود لغزشی با توجه به دراختیار داشتن \hat{F} و \hat{G} طراحی شد. اما همانطور که می‌دانیم مدل دقیق معمولاً در اختیار طراح نمی‌باشد لذا بکارگیری سیستم فازی مورد توجه واقع می‌شود و از دو سیستم فازی به منظور تقریب ترم های نامعین استفاده می‌گردد. ابتدا m مجموعه‌ی فازی برای ورودی در نظر گرفته می‌شود. با استفاده از قانون زیر، $\hat{F}(E, \theta)$ ساخته می‌شود.

• اگر E, A^l باشد، آنگاه \hat{F}^l, S^l است.

که l تعداد قوانین فازی است. در روند طراحی، s_1 و s_2 به عنوان ورودی‌های سیستم فازی منظور گردید که به ازای هر ورودی سه تابع تعلق در نظر گرفته شده است لذا تعداد قوانین فازی ۹ می‌شود. به عبارتی دیگر $E = (s_1 \quad s_2)^T$ تعریف می‌شود

اگر از فازی ساز منفرد، غیر فازی ساز میانگین مراکز (با استفاده از توابع عضویت گوسی) و موتور استنتاج ضرب ممدانی برای سیستم فازی استفاده شود داریم [۳۴]:

$$\hat{F}(E, \theta) = \frac{\sum_{l=1}^m \{\bar{y}^l \{ \prod_{i=1}^n \exp\left(-\left(\frac{E_i - \bar{e}^l}{\sigma^l}\right)^2\right)\}}}{\sum_{l=1}^m \prod_{i=1}^n \exp\left(-\left(\frac{E_i - \bar{e}^l}{\sigma^l}\right)^2\right)} \quad (3-20)$$

که $n=2$, $m=9$ و \bar{e} ها و σ ها پارامترهای هستند، که در روند کنترل ثابت هستند. \bar{y} ها مراکز توابع عضویت S^l هستند و توسط قانون تطبیقی که در ادامه معرفی می شود به روزرسانی می شوند. اگر تعریف کنیم:

$$\hat{\theta}^T = [\bar{y}^1 \quad \bar{y}^2 \quad \dots \quad \bar{y}^l] \quad (3-21)$$

$$\xi = [\xi_1 \quad \xi_2 \quad \dots \quad \xi_l]^T$$

$$\xi_l(E) = \frac{\prod_{i=1}^n \exp\left(-\left(\frac{E_i - \bar{e}^l}{\sigma^l}\right)^2\right)}{\sum_{l=1}^m \prod_{i=1}^n \exp\left(-\left(\frac{E_i - \bar{e}^l}{\sigma^l}\right)^2\right)}$$

آنگاه داریم:

$$\hat{F}(E, \theta) = \hat{\theta}^T \xi(E) \quad (3-22)$$

به طور مشابه تخمین G نیز به صورت زیر بیان می گردد:

$$\hat{G}(E, \theta) = \hat{g}^T \vartheta(E) \quad (3-23)$$

لذا با بکارگیری تقریب گره های فازی در رابطه (3-18)، قانون کنترل مود لغزشی - فازی به صورت زیر ارائه می شود:

$$u = \hat{G}^{-1}(-\hat{F} + \dot{z}_{3d} - s_1 - \lambda_2 s_2 - \gamma_{11} \text{sgn}(s_2)) \quad (3-24)$$

در این قسمت، تابع لیاپانوف کلی سیستم نیز بصورت زیر اصلاح می شود:

$$V_2 = \quad (3-25)$$

$$\frac{1}{2}s_1^2 + \frac{1}{2}s_2^2 + \frac{1}{2\alpha}\tilde{\gamma}_{11}^2 + \frac{1}{2w_1}(\theta - \hat{\theta})^T(\theta - \hat{\theta}) + \frac{1}{2w_2}(\bar{g} - \hat{g})^T(\bar{g} - \hat{g})$$

با مشتق‌گیری از رابطه فوق، عبارت زیر حاصل می‌شود:

$$\begin{aligned} \dot{V}_2 = & -\lambda_1 s_1^2 + s_1 s_2 + s_2(F + Gu + d - \dot{z}_{3d}) + \frac{1}{\alpha}\tilde{\gamma}_{11}\dot{\tilde{\gamma}}_{11} - \frac{1}{w_1}(\theta - \hat{\theta})^T \dot{\hat{\theta}} \quad (3-26) \\ & - \frac{1}{w_2}(\bar{g} - \hat{g})^T \dot{\hat{g}} \end{aligned}$$

لازم به ذکر است که کران عدم قطعیت در این حالت، خطای تقریب فازی را نیز پوشش می‌دهد و با در نظر گرفتن قاعده‌ی تطبیق $\dot{\tilde{\gamma}}_{11} = \alpha \|s_2\|$ و جایگذاری قانون کنترل داریم:

$$\begin{aligned} \dot{V}_2 = & -\lambda_1 s_1^2 - \lambda_2 s_2^2 - (\theta - \hat{\theta})^T \left(\frac{1}{w_1} \dot{\hat{\theta}} + s_2 \xi \right) - (\bar{g} - \hat{g})^T \left(\frac{1}{w_2} \dot{\hat{g}} + s_2 \vartheta u \right) \quad (3-27) \\ & - \eta_{11} \|s_2\| \end{aligned}$$

لذا با انتخاب قوانین تطبیق مراکز گروه‌های فازی خروجی به صورت زیر، پایداری سیستم محقق می‌شود:

$$\dot{\hat{\theta}} = -w_1 s_2 \xi \quad (3-28)$$

$$\dot{\hat{g}} = -w_2 s_2 \vartheta u$$

که w_1 و w_2 نرخ‌های یادگیری قواعد تطبیق می‌باشند که توسط طراح انتخاب می‌شوند. گفتنی است که $\rho_1 + \eta_{11} = \gamma_{11}$ می‌باشد که کران نامعینی بصورت $|d + \epsilon_1 u + \epsilon_2| < \rho_1$ فرض شده است. همچنین η_{11} یک مقدار ثابت مثبت در نظر گرفته می‌شود. در فصل آینده نتایج حاصل از طراحی کنترل‌کننده‌های طراحی شده رو نمایش خواهیم داد.

فصل چهارم: نتایج شبیه سازی

۱-۴ مقدمه

در فصل قبل طراحی دو کنترل‌کننده‌ی سطح لغزش و فازی سطح لغزش انجام شد. در این فصل برآنیم که شبیه‌سازی سیستم بدن و بیماری نقص ایمنی را به همراه کنترل‌کننده‌های طراحی‌شده انجام دهیم و نتایج حاصل را با جزئیات بررسی کنیم. بدین منظور قوانین کنترل طراحی شده به سیستم اعمال می‌شود و رفتار تغییرات سلول‌های سالم، سلول‌های آلوده و ویروس‌های آزاد مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای بررسی بهتر موضوع دو سناریو مختلف در نظر گرفته شده است. در سناریوی اول نخست دارو از روز ۵۰ ام به بدن بیمار تزریق می‌شود و بصورت مستمر این امر انجام می‌شود. در سناریو دوم تزریق دارو در بازه‌های زمانی خاص اعمال می‌شود. لازم به ذکر است که برای شبیه‌سازی از سیمولینک نرم افزار متلب استفاده شده است.

۲-۴ شبیه‌سازی

برای شبیه‌سازی پارامترها به صورت زیر در نظر گرفته شده است:

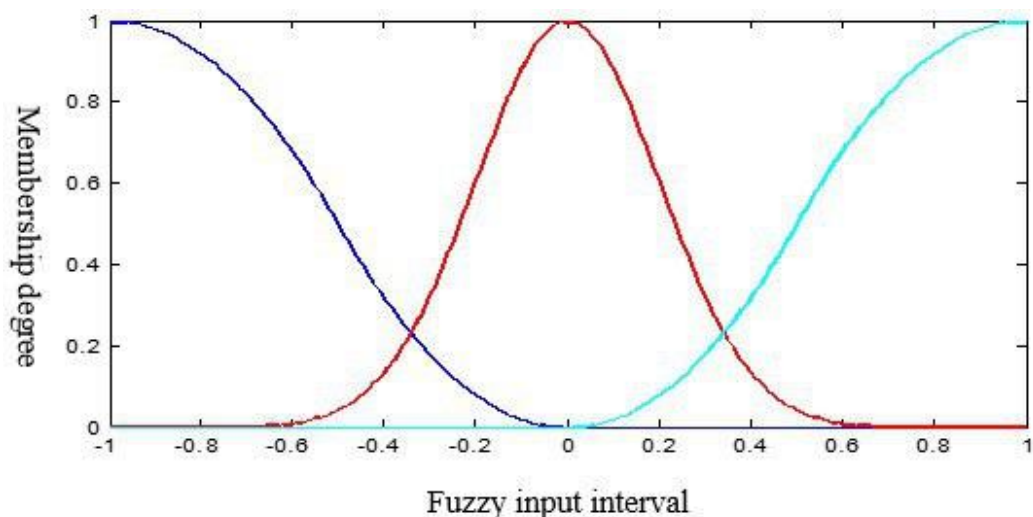
$$\theta = (s, \delta, \beta, \mu, k, c)' = (0.272, 0.00136, 27 \times 10^{-5}, 0.33, 50, 2)' \quad (1-4)$$

همچنین از شرایط اولیه زیر برای سیستم استفاده شده است:

نقاط انتخابی نزدیک به نقطه تعادل ناپایدار سیستم هستند.

$$X_0 = X(0) = \begin{bmatrix} 1000 \\ 1 \\ 50 \end{bmatrix} \quad (2-4)$$

توابع تعلق استفاده شده برای سیستم‌های فازی در شکل (۱-۴) نشان داده شده است. مراکز توابع عضویت نیز با قوانین تطبیقی که در فصل قبل بیان شد به روز می‌شوند.

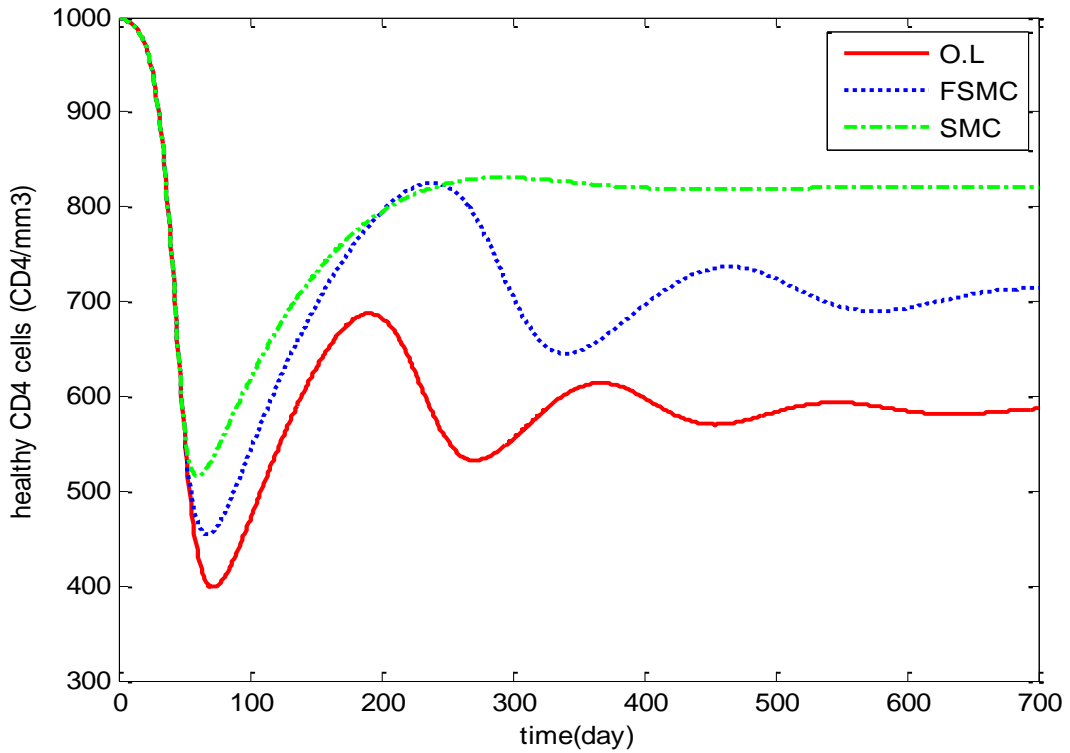


شکل (۱-۴) توابع عضویت ورودی‌های سیستم‌های فازی

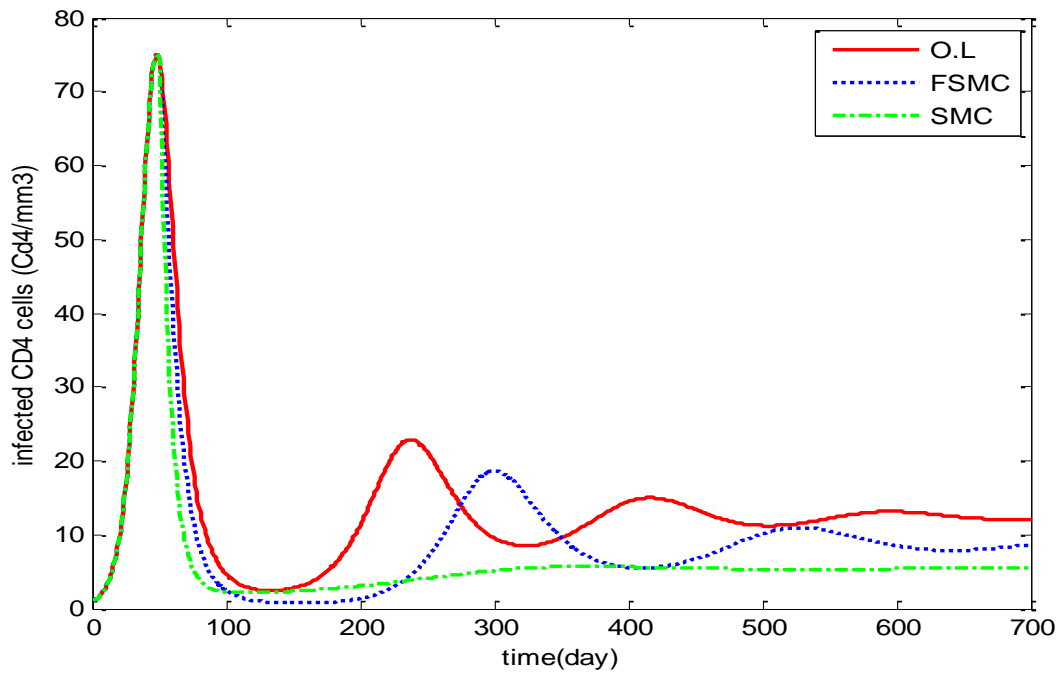
۳-۴ نتایج شبیه‌سازی

۱-۳-۴ سناریو اول

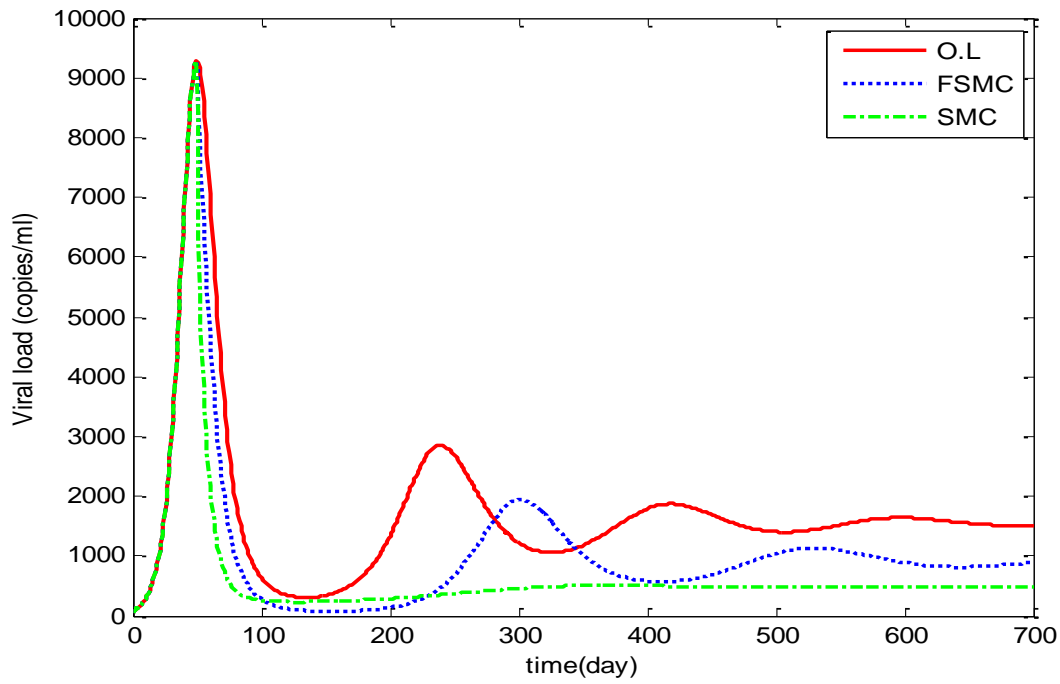
در شکل (۲-۴) رفتار سلول‌های لنفوسیت T در حالت استفاده از کنترل‌کننده‌های سطح لغزش، فازی سطح لغزش و در حالت بدون اعمال کنترل‌کننده مشاهده می‌شود. لازم به ذکر است که مقدار ۰،۱۵ مدلی به عنوان عدم قطعیت پارامتری برای هر دو سناریو در نظر گرفته شده است. واضح است که تغییرات سلول‌های سالم در حالت اعمال کنترل‌کننده سطح لغزش نسبت به کنترل‌کننده فازی سطح لغزش مطلوب‌تر می‌باشد که یک امر طبیعی است. سیستم فازی طراحی شده، مدل نامعلوم سیستم را تخمین می‌زند که مزیت اصلی آن نسبت به روش خطی‌سازی پس‌خورد، در اختیار نداشتن مدل دقیق سیستم است. البته به همین دلیل با توجه به این که کنترل‌کننده‌ی سطح لغزش از مدل دقیق سیستم استفاده می‌کند نتایج آن از کنترل‌کننده‌ی فازی سطح لغزش بهتر شده است. در شکل (۳-۴) و شکل (۴-۴) به ترتیب رفتار سلول‌های آلوده و ویروس‌های آزاد نمایش داده شده است. سیگنال کنترل نیز در (۵-۴) مشاهده می‌شود که در بازه قابل قبول خود قرار دارد. در شکل (۶-۴) زیر سیستم‌های f و g که توسط دو سیستم فازی از نوع ممدانی تخمین زده شده است مشاهده می‌شود.



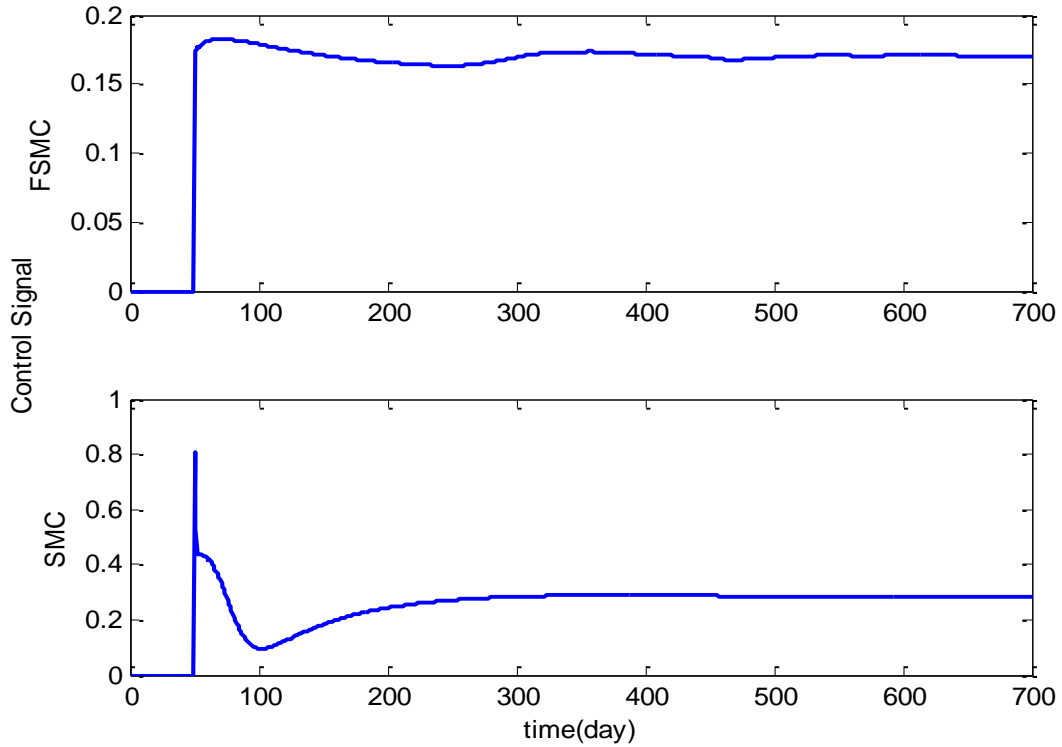
شکل (۲-۴) رفتار سلولهای لنفوسیت T در طی دوره درمان در حضور کنترل کننده سطح لغزش (سبز) و کنترل کننده فازای سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز)



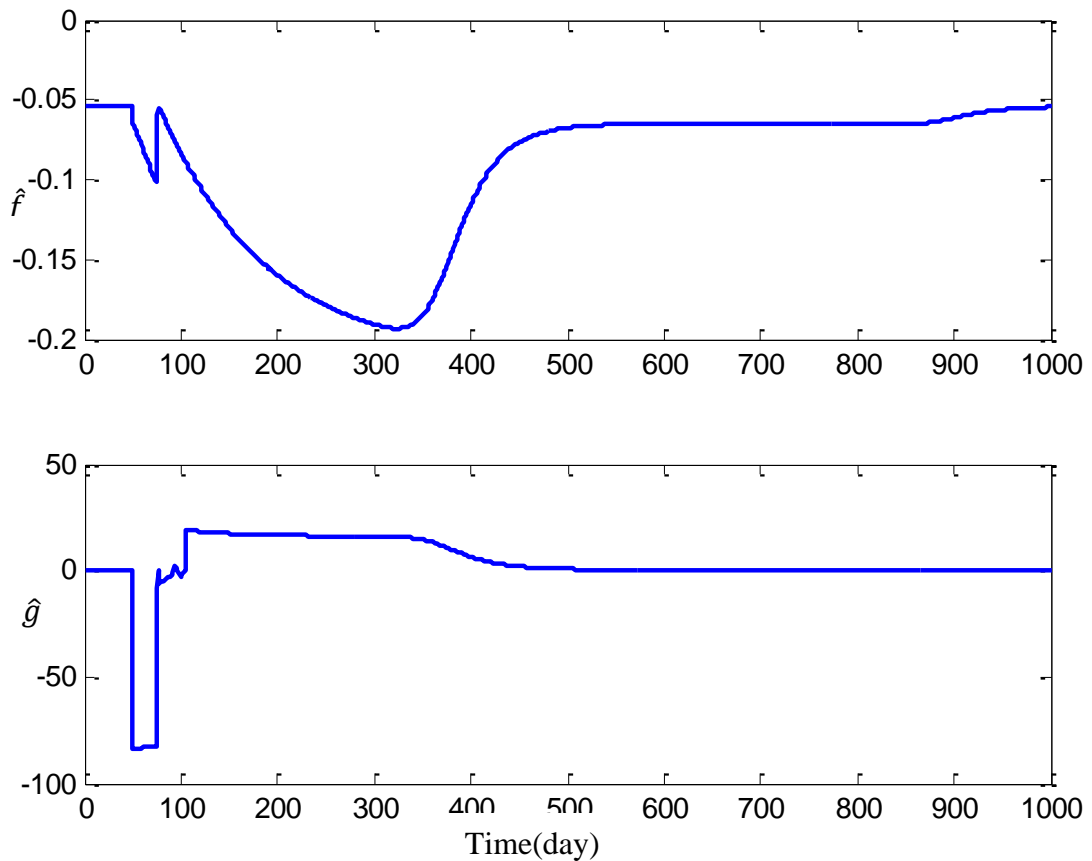
شکل (۳-۴) رفتار سلولهای آلوده در طی دوره درمان در حضور کنترل کننده سطح لغزش (سبز) و کنترل کننده فازای سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز)



شکل (۴-۴) رفتار ویروس های آزاد T در طی دوره درمان در حضور کنترل کننده سطح لغزش (سبز) و کنترل کننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز)



شکل (۴-۵) سیگنال کنترل، کنترل کننده فازی سطح لغزش (بالا) و کنترل کننده سطح لغزش (پایین)

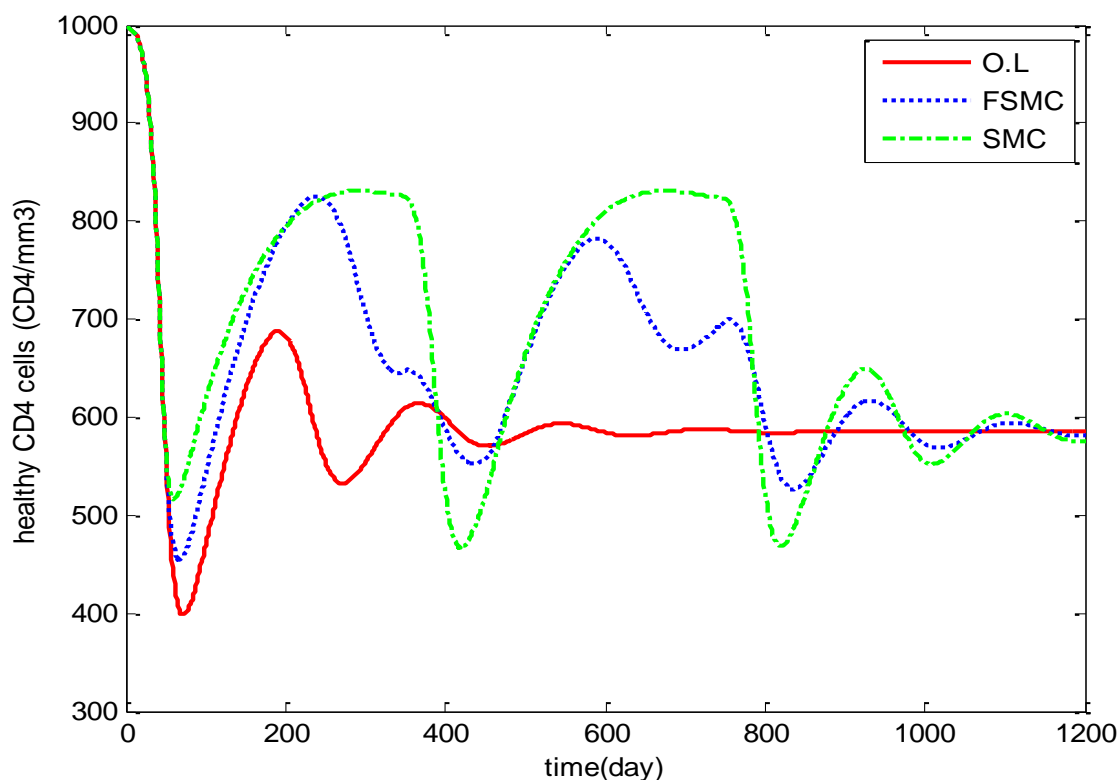


شکل (۴-۶) تخمین سیستم فازی f (بالا) و g (پایین)

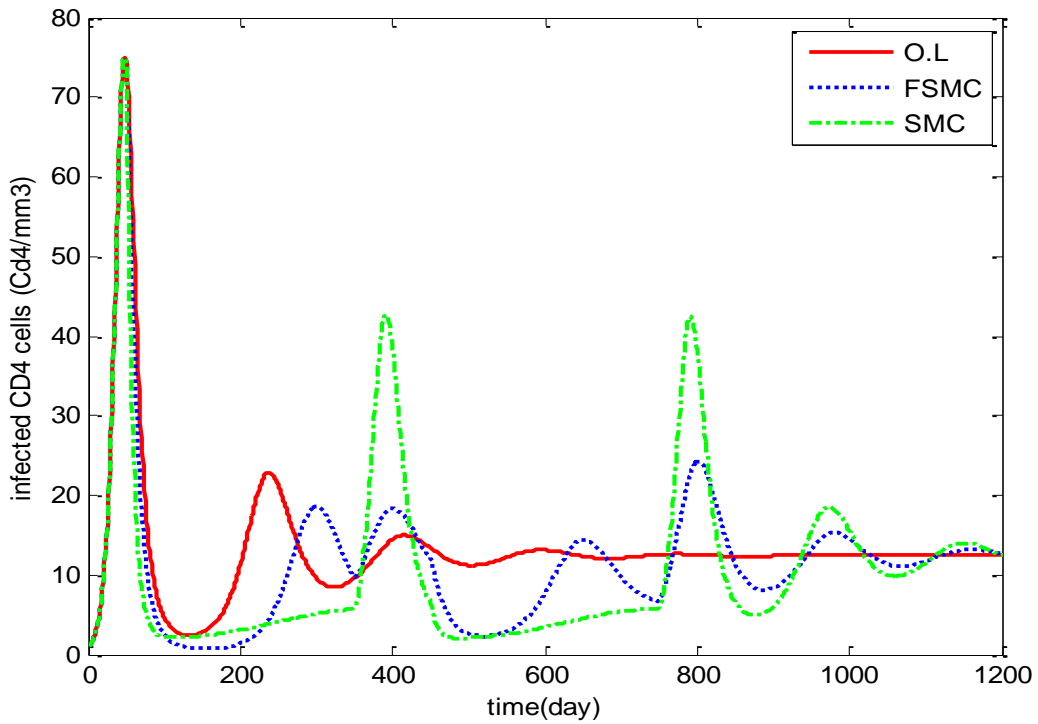
۴-۳-۲ سناریو دو

در این بخش می‌خواهیم عملکرد کنترل‌کننده فازی مقاوم را به ازای تغییر روند تزریق دارو مورد بررسی قرار دهیم. مجدداً متذکر می‌شویم که متغیرهای حالت مدل، سلول‌های سالم لنفوسیت T ، سلول‌های آلوده و ویروس‌های آزاد می‌باشند. نحوه تزریق دارو به این صورت انجام شده است که تا روز ۵۰ ام هیچ دارویی به بیمار تزریق نشده و سپس از روز ۵۰ تا ۳۵۰ ام بیمار دارو دریافت کرده و سپس به مدت ۱۰۰ روز دارویی تزریق نشده و مجدداً از روز ۴۵۰ تا ۷۵۰ دارو به بیمار تزریق شده است و در نهایت عمل تزریق دارو قطع شده است. روند تغییرات رفتار دینامیک‌های مدل در شکل (

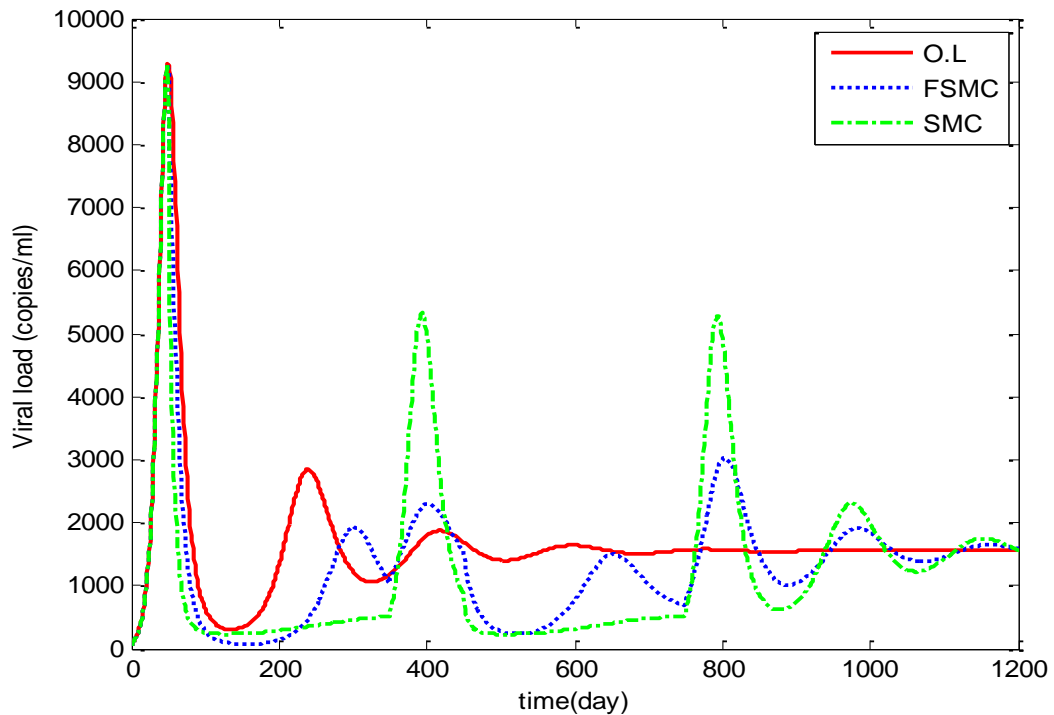
شکل (۷-۴) ، شکل (۸-۴) و شکل (۹-۴) نمایش داده شده است. در این سناریو هم برتری کنترل کننده سطح لغزش در مقایسه با کنترل کننده فازی سطح لغزش کاملاً مشهود است. مشاهده می شود که بعد از قطع اعمال دارو متغیرهای حالت هر دو سیستم دارای کنترل کننده به سمت نقطه تعادل پایدار سیستم که حالت عفونت شدید در بیمار است حرکت می کنند. شکل (۱۰-۴) نیز سیگنال کنترل تولیدی که در علم پزشکی میزان داروی تزریقی به بیمار است نشان داده شده است که در محدوده مناسب قرار گرفته است. و در نهایت شکل (۱۱-۴) f و g را که توسط سیستم فازی تخمین زده شده است را نشان می دهد.



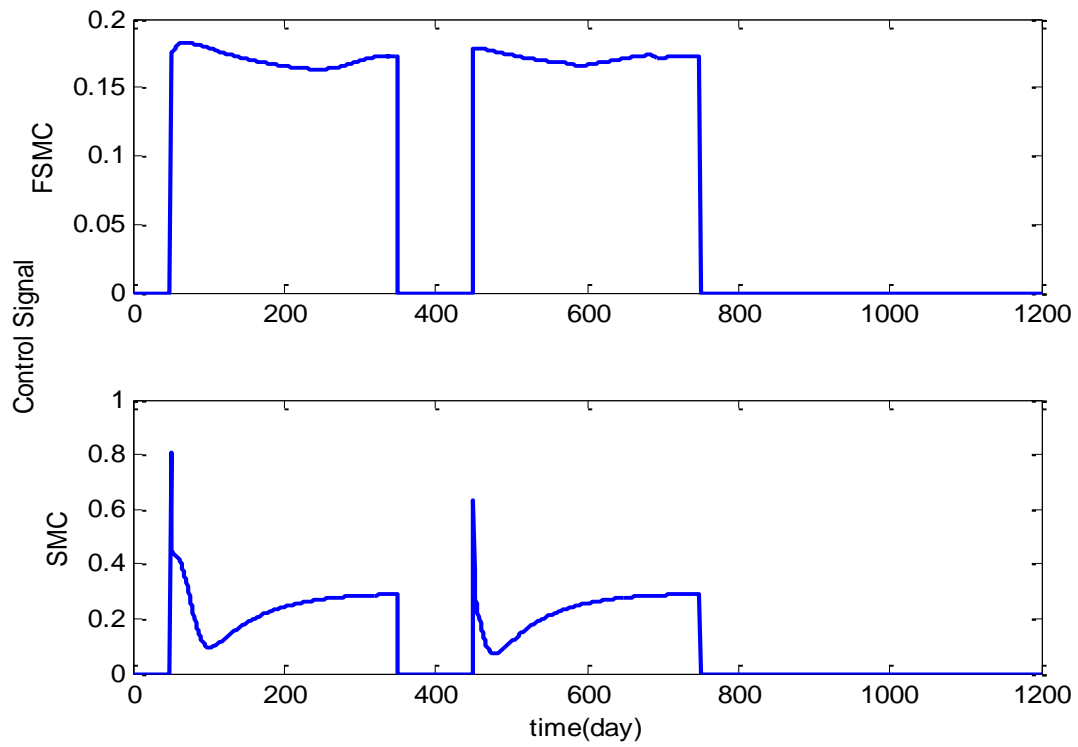
شکل (۷-۴) رفتار سلولهای لنفوسیت T در طی دوره درمان در حضور کنترل کننده سطح لغزش (سبز) و کنترل کننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز)



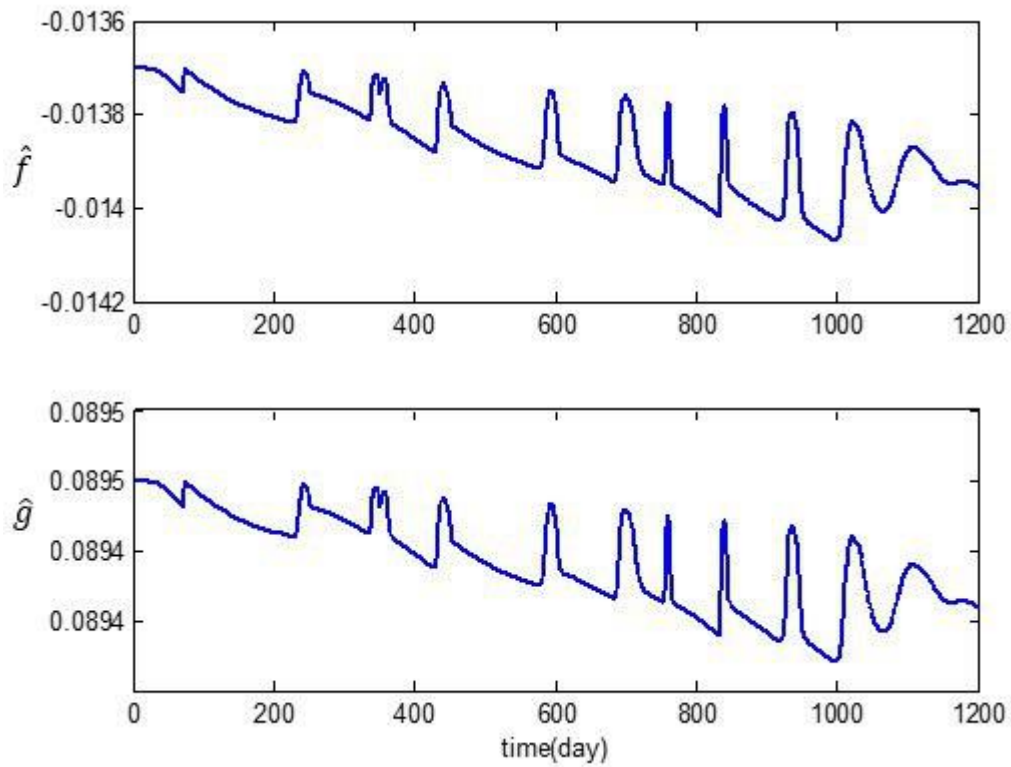
شکل (۸-۴) رفتار سلولهای آلوده در طی دوره درمان در حضور کنترل کننده سطح لغزش (سبز) و کنترل کننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز)



شکل (۹-۴) رفتار ویروس های آزاد در طی دوره درمان در حضور کنترل کننده سطح لغزش (سبز) و کنترل کننده فازی سطح لغزش (آبی) - رفتار سلولهای لنفوسیت T بدون تزریق دارو (قرمز)



شکل (۱۰-۴) سیگنال کنترل کننده فازی سطح لغزش (بالا) و کنترل کننده سطح لغزش (پایین)



شکل (۱۱-۴) تخمین زیر سیستم های f و g به کمک سیستم فازی

فصل پنجم: نتیجه گیری و پیشنهادات

۵-۱ نتیجه گیری

در این تحقیق، به منظور بهبود بیماری ویروس نقص ایمنی، به کنترل کننده پسگام جهت تاثیر دارو بر بدن بیمار توجه شده است. در فصل دوم با بررسی مدل های مختلف ارائه شده برای بیماری، مدل مرتبه سه به عنوان سیستم مورد مطالعه انتخاب گردید که متغیر های حالت آن متشکل از تعداد سلول های سالم، تعداد سلول های آلوده و ویروس می باشد. در فصل سوم با اعمال تغییر متغیر مناسب، یک فرم متعارف برای مدل بیماری استخراج کرده که از دو زیر سیستم تشکیل شده است. سپس یک قانون کنترل مود لغزشی جهت تنظیم دارو در حضور نامعینی پارامتری طراحی شد. در راستای تحقیق انجام شده، با در نظر گرفتن دینامیک های سیستم به صورت ترم های نامعلوم، از سیستم فازی در جایگاه تقریب گر استفاده گردید و قانون کنترل مود لغزشی فازی، حاصل شد. این روش علاوه بر دارا بودن مزیت های روش مود لغزشی، از این حیث قابل توجه است که بدون در اختیار داشتن بخش معلوم از دینامیک های سیستم، اهداف کنترلی (افزایش سلول های سالم، از بین رفتن سلول های آلوده و ویروس) در حضور نامعینی پارامتری محقق می شود. پایداری سیستم حلقه بسته به کمک تابع منتخب لیاپانوف بررسی و اثبات گردید. نتایج شبیه سازی موفقیت روش های پیشنهادی را در بهبود بیماری با در نظر گرفتن دو سناریو مختلف برای تزریق دارو نمایش داد.

۵-۲ پیشنهادات

در این بخش پیشنهاداتی به منظور رسیدن به نتایجی بهتر و ارائه راهکارهایی برای تحقیقات و پژوهش های آینده بیان می گردد:

- ۱- بکارگیری تقریب گر فازی نوع ۲ به منظور بهبود عملکرد سیستم حلقه بسته
- ۲- استفاده از الگوریتم های فرا ابتکاری در تنظیم ضرایب کنترل کننده
- ۳- بکارگیری کنترل کننده مدل پیش بین، به منظور ارزیابی وضعیت بهبود بیمار در آینده با توجه به تزریق داروی فعلی

- [1] UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance, "Guidelines for Second Generation HIV Surveillance: The next decade," *WHO Guidel.*, vol. <http://www>, p. Accessed 3 March 2015. , 2000.
- [2] Unaid, "AIDS epidemic update," *Aids*, vol. 37, no. 6, pp. 1287–96, 2000.
- [3] M. C. I. Lipman, T. a. Gluck, and M. a. Johnson, "An atlas of differential diagnosis in HIV disease," p. 139, 1995.
- [4] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organisation, "UNAIDS report on the global AIDS epidemic," *Jt. United Nations Program. HIV/AIDS World Heal. Organ.*, 2010.
- [5] X. Anglaret, "[Global AIDS epidemic: from epidemiology to universal treatment].," *La Rev. médecine interne / fondée ... par la Société Natl. Fr. médecine interne*, vol. 29 Suppl 3, pp. S269–73, 2008.
- [6] H. Zarei, A. V. Kamyad, and S. Effati, "An Adaptive Memetic Algorithm With Dynamic Population Management for Designing HIV Multidrug Therapies," *World Acad. Sci. Eng. Technol.*, vol. 79, pp. 986–993, 2011.
- [7] F. J. Palella *et al.*, "Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection," *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 13, pp. 853–860, 1998.
- [8] D. Kirschner, "Using mathematics to understand HIV immune dynamics," *AMS Not.*, vol. 43, no. 2, pp. 191–202, 1996.
- [9] B. A. Costa and J. M. Lemos, "Nonlinear feedback control of a HIV-1 infection model," *2011 19th Mediterr. Conf. Control Autom. MED 2011*, pp. 79–84, 2011.
- [10] a. Z. R. mirzadeh, "Fuzzy logic controls designed based on Genetic Algorithm for a model of Disease HIV," *3rd Iran. Conf. Electr. Electron. Eng.*, 2011.
- [11] P. S. Rivadeneira and C. H. Moog, "Impulsive control of single-input nonlinear systems with application to HIV dynamics," *Appl. Math. Comput.*, vol. 218, no. 17, pp. 8462–8474, 2012.
- [12] M. Barão and J. M. Lemos, "Nonlinear control of HIV-1 infection with a singular perturbation model," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 2, no. 3, pp. 248–257, 2007.
- [13] R. Zurakowski, M. J. Messina, S. E. Tuna, and a. R. Teel, "HIV treatment scheduling via robust nonlinear model predictive control," *2004 5th Asian Control Conf. (IEEE Cat. No.04EX904)*, vol. 1, 2004.

- [14] V. Yadav and S. N. Balakrishnan, "Optimal Impulse Control of Systems with Control Constraints and Application to HIV Treatment," *Proceeding Am. Control Conf.*, pp. 4824–4829, 2006.
- [15] M. a. Melgarejo, C. a. Peña-Reyes, and E. Sanchez, "A genetic-fuzzy system approach to control a model of the HIV infection dynamics," *IEEE Int. Conf. Fuzzy Syst.*, pp. 2323–2330, 2006.
- [16] Y. Ding, Z. Wang, and H. Ye, "Optimal control of a fractional-order HIV-immune system with memory," *IEEE Trans. Control Syst. Technol.*, vol. 20, no. 3, pp. 763–769, 2012.
- [17] A. Esmaeili Abharian, S. Zarie Sarabi, and M. Yomi, "Optimal sigmoid nonlinear stochastic control of HIV-1 infection based on bacteria foraging optimization method," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 10, no. 1, pp. 184–191, 2014.
- [18] H. Jahanshahi, "Smooth control of HIV/AIDS infection using a robust adaptive scheme with decoupled sliding mode supervision," *Eur. Phys. J. Spec. Top.*, vol. 227, no. 7–9, pp. 707–718, 2018.
- [19] R. Aguilar-López, R. V. Gómez-Acata, G. Lara-Cisneros, and R. Femat, "Nonlinear and Robust Control Strategy Based on Chemotherapy to Minimize the HIV Concentration in Blood Plasma," *J. Control Sci. Eng.*, vol. 2016, 2016.
- [20] R. Abbasi, M. T. Hamidi Beheshti, and M. Mohraz, "Modeling and stability analysis of HIV-1 as a time delay fuzzy T-S system via LMIs," *Appl. Math. Model.*, vol. 39, no. 23–24, pp. 7134–7154, 2014.
- [21] W. Assawinchaichote, "Control of HIV/AIDS infection system with drug dosages design via robust H_∞ fuzzy controller," *Biomed. Mater. Eng.*, vol. 26, pp. S1945–S1951, 2015.
- [22] C. H. Hamburg, H. H. Kiel, and P. K. Essen, *HIV 2010*. Medizin Fokus Verlag, 2010.
- [23] I. K. Craig, X. Xia, and J. W. Venter, "Introducing HIV/AIDS Education Into the Electrical Engineering Curriculum at the University of Pretoria," *IEEE Trans. Educ.*, vol. 47, no. 1, pp. 65–73, 2004.
- [24] P. W. Nelson and A. S. Perelson, "Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection," *Math. Biosci.*, vol. 179, no. 1, pp. 73–94, 2002.
- [25] V. Costanza, P. S. Rivadeneira, F. L. Biafore, and C. E. D'Attellis, "A closed-loop approach to antiretroviral therapies for HIV infection," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 4, no. 2, pp. 139–148, 2009.
- [26] J. V. Pinheiro, J. M. Lemos, and S. Vinga, "Nonlinear MPC of HIV-1 infection with periodic inputs," *Proc. IEEE Conf. Decis. Control*, pp. 65–70, 2011.

- [27] J. M. Bailey and W. M. Haddad, “Drug Dosing Control in Clinical Pharmacology,” *IEEE Control Syst.*, vol. 25, no. 2, pp. 35–51, 2005.
- [28] R. Eils, S. Ivanchenko, W. J. Godinez, M. Lampe, H. Kra, and B. Mu, “Dynamics of HIV-1 Assembly and Release,” *PLoS Pathog.*, vol. 5, no. 11, 2009.
- [29] A. S. Perelson and P. W. Nelson, “Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo,” *SIAM Rev.*, vol. 41, no. 1, pp. 3–44, 1999.
- [30] M. J. Mhaweji, C. H. Moog, F. Biafore, and C. Brunet-François, “Control of the HIV infection and drug dosage,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 5, no. 1, pp. 45–52, 2010.
- [31] M. Legrand, E. Comets, G. Aymard, R. Tubiana, C. Katlama, and B. Diquet, “An in vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic model for antiretroviral combination,” *HIV Clin Trials*, vol. 4, no. 3, pp. 170–183, 2003.
- [32] C. Hiv and A. B. Controlled, “Can HIV/AIDS Be Controlled? Applying control engineering concepts outside traditional fields,” *IEEE Control Syst.*, no. February 2005, pp. 80–83, 2008.
- [33] J.-J. E. Slotine and W. Li, “Applied Nonlinear Control,” *Appl. Spectrosc.*, vol. 62, no. 7, pp. 174–174, 1991.
- [34] L. X. Wang, “Adaptive Fuzzy Systems and Control: Design and Stability Analysis,” p. 352 pp., 1994.

Abstract:

In this thesis, a fuzzy sliding mode control law is proposed for 3-dimensional nonlinear ODEs of human immunodeficiency virus (HIV) model. The complexity and coupling between states make analysis and designing more complex. The aim of controller design is to increase CD4+ cells and reduce the viruses and infection cells. First, to this reason, the model of system is described in the form of two subsystems by using Lie Bracket. Then, a sliding mode controller is developed for the system in the presence of parametric uncertainties. In addition, a fuzzy system is adopted to approximate the unknown terms. The stability of the closed loop system is verified via the Lyapunov function. With respect to the schedule of drug dosage injection, two scenarios are considered for simulation. Finally, the simulation results show the effectiveness of the proposed controller in the presence of uncertainties.

Keywords: Human immunodeficiency virus, Sliding-mode control, Fuzzy sliding mode control, Lie bracket theory, Lyapunov function.



Faculty of Electrical and Robotics Engineering

M.Sc. Thesis in Control Engineering

The Influence of Drug by Back stepping Method to Improve HIV Disease

By: Fatemeh Moradi

Supervisor:

Dr Mohammad Haddad Zarif

Mey 2019

