



## مسئله‌ی کنترل بهینه در بیماری فیبروز ریه و حل آن با روش‌های ریاضی

فاطمه بهرام یزدرودی، علاءالدین ملک \*

گروه ریاضی کاربردی، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

دبیر مسئول: علی‌رضا فخارزاده چهرمی

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۳/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۶/۲۲

چکیده: در این مقاله، یک مسئله‌ی کنترل بهینه را برای کاهش انتشار میوفیبروبلاست به منظور جلوگیری از تشکیل بافت فیبروزی در فرآیند ترمیم در بافت ریه ارائه می‌کنیم. از آن‌جا که فاکتور رشد بتا سبب تکثیر و فعال‌سازی میوفیبروبلاست می‌شود، این فاکتور را به‌عنوان تابع کنترلی مسئله‌ی کنترل بهینه در نظر می‌گیریم. با ارائه قضیه‌ای وجود کنترل بهینه مسئله‌ی بالا تضمین می‌گردد. در راستای حل مسئله‌ی کنترل بهینه نیاز به تبدیل معادله با مشتقات جزئی به سیستم معادلات دیفراسیل معمولی خطی است. این مشکل را با استفاده از روش تفاضلات متناهی مرکزی حل می‌کنیم. سپس با استفاده از دو روش اصل ماکسیمال (معادله‌های هامیلتونی) و روش حساب تغییرات (معادله‌ی اولر- لاگرانژ) در مسئله‌ی تنظیم بهینه خطی به کنترل مهم‌ترین عامل، یعنی فاکتور رشد بتا که در همه‌ی بافت‌های فیبروزی مشترک است، می‌پردازیم. در قضیه‌ای اثبات می‌کنیم که جواب مسئله‌ی تنظیم بهینه خطی از هر دو روش یک‌سان است. در آخر نتایج محاسباتی با دو روش ارائه‌شده را مقایسه می‌کنیم.

واژه‌های کلیدی: بافت فیبروز، تنظیم بهینه خطی، حساب تغییرات، کنترل، فاکتور رشد بتا.

رده‌بندی ریاضی: 93C10; 49J15; 92-10

### مقدمه ۱

به‌هنگام بروز آسیب یا عفونت در یک عضو یا اندام، پاسخ ایمنی درجهت سرکوب این عفونت شکل می‌گیرد، که در این بین رها شدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی در طول التهاب، نشان‌دهنده تلاش بدن برای پاسخ‌دهی به عفونت است. نکته مهمی که در طول این فرآیندها وجود دارد، تنظیم پاسخ‌های التهابی ایجادشده است. پاسخ‌های التهابی در صورت بروز مداوم یا بیش از حد، منجر به ظهور آسیب‌های جدی در بافت ملتهب می‌شوند، که در صورت ادامه‌دار بودن، یک‌سری یا برخی از بیماری‌ها را که در اصطلاح به آن‌ها بیماری‌های خودالتهابی گفته می‌شود، ایجاد می‌کنند. از جمله فیبروز که نتیجه‌ای از پاسخ ترمیم بافتی است که به دنبال بسیاری از آسیب‌های بافتی، به‌ویژه در هنگام اختلالات التهابی مزمن، رخ می‌دهد [۶، ۱۲، ۱۴]. فیبروزها در ریه شرایطی را توصیف می‌کنند که در آن بافت ریه ضخیم و سفت می‌شود. آلوئول‌ها (کیسه‌های هوا) و رگ‌های خونی موجود در ریه‌ها، وظیفه رساندن اکسیژن به بدن از جمله مغز، قلب و سایر اندام‌ها را برعهده دارند. با ترشح

\*نویسنده مسئول مقاله

و ضخیم‌تر شدن بافت ریه، انتقال اکسیژن برای ریه‌ها دشوارتر می‌شود. در نتیجه مغز، قلب و سایر اندام‌ها، اکسیژن کافی را برای فعالیت صحیح خود دریافت نمی‌کنند. در این اختلال، بعد از تخریب سلولی، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها در میان سطح‌هایی که به آن‌ها بینابینی گفته می‌شود، شروع به تولید واسطه‌های التهابی (مولکول‌های پیام‌رسان) از جمله فاکتور رشد بتا می‌کنند. این فاکتور رشد، سبب تکثیر و فعال‌سازی فیبروبلاست می‌شود. فیبروبلاست فعال می‌شود و به میوفیبروبلاست تغییر می‌کند و به آن قابلیت انقباض می‌دهد. میوفیبروبلاست، کلاژن و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی را سنتز می‌کند و باعث رسوب نمودن و یا تجمع بافت هم‌بندی می‌شود. هدف ما بسته شدن زخم ایجادشده از التهاب و جلوگیری از تشکیل بافت فیروزی در روند ترمیم بافتی در ریه است.

## ۱.۱ پیشینه پژوهش

در سال ۲۰۱۸، ملک و هم‌کاران برای حل یک مسئله‌ی کنترل بهینه، یک کلاس از معادلات همیلتون ژاکوبی-بلمن را با استفاده از روش‌های شبه طیفی حل کردند [۱۳]. ملک و عباسی در سال ۲۰۱۹، درمان سرطان هیپرترمی را با روش‌های تجزیه دامنه با استفاده از نیم‌گروه پیوسته معرفی کردند [۱]. در سال ۲۰۲۰، ملک و عباسی از یک راه‌حل کنترل نقطه‌ای بهینه برای درمان سرطان توسط هیپرترمی با انتقال موج حرارتی زیستی استفاده کردند [۲]. ونروی هائو در سال ۲۰۱۴ مدل ریاضی را برای بیماری سارکوئیدوز (که از تجمع غیرطبیعی سلول‌های التهابی مزمن که به صورت گره در ارگان‌های متعدد بدن است تشکیل می‌شوند) ارائه کرد [۱۰]. ونروی و هم‌کاران در سال ۲۰۱۵ [۸] با الهام از نحوه مدل‌سازی سال ۲۰۱۴ یک مدل ریاضی برای سیستم ایمنی بیماری فیروز بینابینی کلیه ارائه دادند. آن‌ها نشان دادند که این مدل می‌تواند برای نظارت بر اثر درمان با داروهای ضد فیبروتیک (که در حال حاضر استفاده می‌شوند یا تحت آزمایشات بالینی در فیروز غیر کلیه قرار دارند) استفاده شود. در سال ۲۰۱۴ ونروی و برد [۱۱] مدل قبلی را برای اندام ریه توسعه دادند. هم‌چنین دو ویژگی منحصر به فرد برای فیروز ریوی شامل ماکروفاژهای التهابی مشتق از مونوسیت M1 و ماکروفاژهای آلوئولار ضد التهاب M2 را در مدل لحاظ کردند. در سال ۲۰۱۷ ونروی از این مدل برای بررسی تأثیر سایر داروهای بالقوه با هدف جلوگیری از فیروز کبدی استفاده کرد [۵]. به دنبال آن در سال ۲۰۱۷ ونروی و هم‌کاران مدل ۲۰۱۴ را برای بیماری پانکراتیت مزمن استفاده کردند [۹].

در مدل‌های ارائه شده برای زخم فیروز مراجع ([۱۰]-[۹])، تنها با تغییر ضرایب پارامترها در سیستم دینامیکی اعلام نمودند که سیستم دینامیکی مربوطه را کنترل نموده‌اند. البته در مراجع ([۱۰]-[۹]) هیچ مسئله‌ی کنترل بهینه‌ی ریاضی حل نگردیده است. در این مقاله برای اولین بار با ارائه یک مسئله‌ی کنترل بهینه ریاضی، انتشار میوفیبروبلاست را کنترل نمودیم که در آن از سیستم دینامیکی ونروی استفاده کردیم تا یک مسئله‌ی کنترل بهینه جدید ارائه گردد. سپس دو روش حل (مسئله تنظیم بهینه خطی با استفاده از اصل ماکسیمال و مسئله تنظیم بهینه خطی با استفاده از حساب تغییرات) ارائه گردیده است. نتایج این تحقیق می‌تواند در بررسی اثربخشی داروهای ضد فیبروتیک برای درمان فیروز کلیه، ریه و کبد در بیماران مفید باشد. اگرچه این فرآیند انتشار میوفیبروبلاست در تمام اندام‌ها تقریباً به روش یک‌سان تکامل می‌یابد، ممکن است جنبه‌هایی وجود داشته باشد که فقط مخصوص اندام‌های خاصی باشد. از این رو در تحقیقات بعدی می‌توان با الهام از این مقاله مدل ریاضی مشابه‌ای برای فیروز روده و فیروز پوست و سایر ارگان‌ها ارائه کرد.

در این مقاله در بخش اول به مقدمه و پیشینه‌ی پژوهش پرداختیم. در بخش دوم به روش عمومی حل پرداختیم و در آن حل مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه خطی با اصل ماکسیمال و حل مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه خطی از روش حساب تغییرات بیان نمودیم. در روش اصل ماکسیمال، ابتدا مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه خطی (۱.۲) - (۲.۲) برای تابع هزینه را نوشتیم. مسئله‌ی بهینه‌سازی مقید برای تابع هزینه را به مسئله‌ی نامقید تبدیل نمودیم. با استفاده از معادله‌ی هامیلتونی و شرط مرتبه‌ی اول اویلر - لاگرانژ، معادله‌ی ریکاتی را نوشته و حل نمودیم. اگر معادله ریکاتی متناظر جواب داشته باشد، بنا به قضیه (۲.۳)، وجود مقدار کنترل بهینه مناسب فاکتور رشد بتا حتمی است. ما تابع کنترل بهینه را به دست آوردیم. هم‌چنین مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه خطی (۱.۲) - (۲.۲) را مجدداً با استفاده از روش حساب تغییرات حل نمودیم. در بخش سوم به مدل‌سازی بافت ریه ملتهب پرداختیم و مسئله‌ی کنترل بهینه آن را نوشتیم. مسئله‌ی کنترل بهینه‌ی در این مقاله، یک مسئله‌ی مینیمم سازی با قید معادله با مشتقات جزئی (۲.۳) - (۴.۳) است. معادله با مشتقات جزئی با استفاده از روش تفاضلات مرکزی مرتبه دوم به سیستم معادلات با مشتقات معمولی تبدیل شده است. در نهایت مسئله‌ی کنترل بهینه به مسئله‌ی تنظیم بهینه خطی تبدیل شد. سپس با استفاده از روش اصل ماکسیمال و حساب تغییرات و با تابع کنترل فاکتور رشد بتا که در همه‌ی بافت‌های فیروزی مشترک است مسئله‌ی تنظیم بهینه خطی را حل کردیم. سپس براساس نتایج عددی نمودارها ارائه گردید. در آخر، در بخش چهارم، نتیجه‌گیری ارائه شده است.

## ۲ روش عمومی حل

### ۱.۲ حل مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه خطی با اصل ماکسیمال

در مسائل عمومی تنظیم بهینه خطی، فرم عمومی تابع هزینه و سیستم دینامیکی به فرم زیر است [۳]:

$$J = \frac{1}{\gamma} \int_{t_0}^{t_f} (x(t)^T Q x(t) + u(t)^T R u(t)) dt, \quad (1.2)$$

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t). \quad (2.2)$$

که فرض می‌کنیم  $Q, R$  ماتریس وزن  $n \times n$  نیمه‌معیین مثبت،  $t \in (t_0, t_f)$  بردار حالت  $x(t)$  و بردار کنترل سیستم دینامیکی باشد. برای مینیمم‌سازی تابع هزینه  $J$  از روش اصل ماکسیمال، با استفاده از روش ضریب لاگرانژ، مسئله مینیمم‌سازی مقید را نامقید می‌کنیم. سپس تابع هامیلتونی را تعریف نموده و شرط لازم را برای این که  $J$  دارای مینیمم باشد، اعمال می‌کنیم و با استفاده از معادله‌ی ریکاتی تابع کنترل بهینه  $u$  و تابع حالت بهینه  $x$  را به دست می‌آوریم [۳].

## ۲.۲ حل مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه خطی از روش حساب تغییرات

مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه‌ی خطی (۱.۲)-(۲.۲) با استفاده از روش حساب تغییرات بررسی شده است که در آن تابع هزینه به فرم زیر است.

$$J = \int_{t_0}^{t_f} \phi[x(t), u(t), \dot{x}(t), \lambda(t), t] dt. \quad (3.2)$$

که  $\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t)$  سیستم دینامیکی مسئله‌ی عمومی تنظیم بهینه‌ی خطی است و در آن

$$\phi[x(t), u(t), \dot{x}(t), \lambda(t), t] = x(t)^T Q x(t) + u(t)^T R u(t) + \lambda^T(t) (Ax(t) + Bu(t) - \dot{x}). \quad (4.2)$$

شرط لازم برای اینکه  $J$  مینیمم داشته باشد آن است که معادلات اویلر-لاگرانژ زیر برقرار باشد [۳]:

$$\begin{cases} \frac{\partial \phi}{\partial x} - \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial \phi}{\partial \dot{x}} \right] = 0, \\ (\delta x)^T \frac{\partial \phi}{\partial \dot{x}} = 0, \\ \frac{\partial \phi}{\partial u} - \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial \phi}{\partial \dot{u}} \right] = 0, \\ (\delta u)^T \frac{\partial \phi}{\partial \dot{u}} = 0. \end{cases} \quad (5.2)$$

## ۳ مدل سازی بافت ریه ملتهب و مسئله‌ی کنترل بهینه آن

مقدار غلظت میوفیبروبلاست در حالت نرمال و بدون التهاب مقدار مشخص و ثابتی دارد. در زمان التهاب این مقدار افزایش یافته و دیگر ثابت نیست. در چنین شرایطی مطلوب است که یک راهبرد کنترلی اجرا شود که غلظت میوفیبروبلاست را به حالت تعادلی قبلی بازگرداند. در این مقاله برای کاهش انتشار میوفیبروبلاست با کنترل فاکتور رشد بتا به‌هنگام التهاب از مسئله‌ی تنظیم بهینه خطی استفاده شده است. بافت ریه را به صورت مربع واحد و بافت ملتهب را به صورت یک مربع کوچک‌تر درون بافت ریه فرض می‌کنیم. همچنین انتشار میوفیبروبلاست را یک بعدی در نظر می‌گیریم.

معادله‌ی سیستم دینامیکی انتشار میوفیبروبلاست برای شرایط مرزی و شرایط اولیه بصورت زیر است [۲]: متغیرهای آن در جدول ۱ بیان شده است.

$$\frac{\partial C(t)}{\partial t} - D_m \nabla^2 C(t) = \underbrace{\lambda_{mfT} \left( \frac{TG}{K_{T\beta} + TG} + \lambda_{mfG} \frac{G}{K_G + G} \right)}_{f \rightarrow m} f - \underbrace{d_m m(t)}_{apoptosis}. \quad (1.3)$$

جدول ۱: پارامترها

پارامترها	تعریف
$m$	چگالی میوفیبروبلاست
$f$	چگالی فیبروبلاست
$K_{T\beta}$	فراوانی فاکتور رشد بتا برای آپتوز بافت آلوتولی
$G$	فاکتور رشد بافت همبند
$D_m$	ضریب انتشار میوفیبروبلاست
$TG$	فاکتور رشد بتا
$d_m$	نرخ مرگ میوفیبروبلاست‌ها
$K_G$	فراوانی فاکتور رشد بافت همبند برای فعال سازی میوفیبروبلاست‌ها
$\lambda_{m f T}$	فعال سازی میوفیبروبلاست‌ها به دلیل فاکتور رشد بتا
$\lambda_{m f G}$	فعال سازی میوفیبروبلاست‌ها به دلیل فاکتور رشد بافت همبند

مسئله‌ی کنترل بهینه براساس معادله‌ی سیستم دینامیکی انتشار میوفیبروبلاست (۱.۳) به فرم زیر درمی‌آید که در آن  $C$  تابع حالت و  $T$  تابع کنترل است:

$$\min_{C, T} J(C, T, t) = \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} (C^2(t) + (\frac{TG(t)}{K_{T\beta} + TG(t)})^2) dt, \quad (2.3)$$

s.t.

$$\frac{\partial C(t)}{\partial t} - D_m C_{xx}(t) = \lambda_{m f T} (\frac{TG(t)}{K_{T\beta} + TG(t)} + \lambda_{m f G} \frac{G}{K_G + G}) f - d_m C(t). \quad (3.3)$$

مقدار استاندارد میوفیبروبلاست در بافت سالم را که در مقاله [۲] ذکر شده است، به عنوان مقدار اولیه برای حل مسئله انتشار میوفیبروبلاست در نظر می‌گیریم. از آنجا که درون ناحیه ملتهب تغییرات غلظت میوفیبروبلاست را داریم، شار را روی مرز صفر فرض می‌کنیم. شرط اولیه و شرایط مرزی به صورت زیر است:

$$\begin{cases} C(x, 0) = 7.5 \times 10^{-3}, \\ \frac{dC}{dx} = 0, \quad x = 0, 1. \end{cases} \quad (4.3)$$

### ۱.۳ حل عددی مسئله با استفاده از اصل ماکسیمال

معادله‌ی سیستم دینامیکی انتشار میوفیبروبلاست به صورت زیر است:

$$\frac{\partial C(t)}{\partial t} - D_m C_{xx}(t) = F_C(C(t)). \quad (5.3)$$

قرار می‌دهیم  $T(t) = \frac{TG(t)}{K_{T\beta} + TG(t)}$  در این صورت داریم:

$$TG(t) = \frac{T(t)K_{T\beta}}{1 - T(t)}. \quad (6.3)$$

با انگیزه گسسته‌سازی،  $n$  به عنوان یک عدد صحیح مثبت  $0 \leq i \leq n$  و  $x_i = i/n$  در نظر گرفته می‌شود. همچنین با استفاده از فرم صریح تفاضلات متناهی برای (۵.۳) داریم:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = D_m (k^2 [C_{i+1}(t) + C_{i-1}(t) - 2C_i(t)]) + F_C(C_i(t)). \quad (7.3)$$

برای حل مسئله‌ی کنترل بهینه داده شده (۲.۳)-(۴.۳) با استفاده از (۷.۳) مسئله را به دستگاهی از معادلات دیفرانسیل معمولی به فرم (۸.۳) تبدیل می‌نماییم.

$$\frac{dC}{dt} = AC(t) + BT(t). \tag{۸.۳}$$

که در آن

$$A = \begin{bmatrix} M & L^T & \mathbb{O} & \mathbb{O} & \dots & \mathbb{O} \\ L & M & L^T & \mathbb{O} & \dots & \mathbb{O} \\ \mathbb{O} & L & M & L^T & \dots & \mathbb{O} \\ \vdots & & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \mathbb{O} & \mathbb{O} & \dots & \mathbb{O} & L & M \end{bmatrix}_{(n-1)^2 \times (n-1)^2},$$

$$M = \begin{bmatrix} -\gamma c_m - d_m & c_m & \circ & \dots & \circ \\ c_m & -\gamma c_m - d_m & c_m & \dots & \circ \\ \circ & c_m & -\gamma c_m - d_m & \dots & \circ \\ \vdots & & \ddots & \ddots & c_m \\ \circ & \dots & \circ & c_m & -\gamma c_m - d_m \end{bmatrix}_{(n-1) \times (n-1)},$$

$$L = \begin{bmatrix} \circ & \circ & \circ & \dots & \circ \\ c_m & \circ & \circ & \dots & \circ \\ \circ & c_m & \circ & \dots & \circ \\ \vdots & & \ddots & \ddots & \vdots \\ \circ & \dots & \circ & c_m & \circ \end{bmatrix}_{(n-1) \times (n-1)}.$$

که در آن  $dx = \frac{1}{n}$  و  $c_m = \frac{a(D_m \times dx^2)}{\gamma}$  علاوه براین

$$B = \begin{bmatrix} \theta_m I & I & \circ & \dots & \circ \\ I & \theta_m I & I & \dots & \circ \\ \circ & I & \theta_m I & \dots & \circ \\ \vdots & & \ddots & \ddots & I \\ \circ & \dots & \circ & I & \theta_m I \end{bmatrix}_{(n-1)^2 \times (n-1)^2},$$

که در آن  $\theta_m = \lambda_{mft} f(t_0)$  و  $I$  ماتریس همانی است. برای مینیمم‌سازی تابع هزینه‌ی  $J$  از روش ضریب لاگرانژ استفاده می‌کنیم و  $\hat{J}$  به‌عنوان تابع جدید به‌صورت زیر در می‌آید:

$$\hat{J} = \frac{1}{\gamma} \int_{t_0}^{t_f} (C(t)^T Q C(t) + T(t)^T R T(t) + \lambda^T(t) [A(t)C(t) + B(t)T(t) - \dot{C}(t)]) dt, \tag{۹.۳}$$

که در آن  $\lambda$  بردار ضرایب لاگرانژ است و  $J = \hat{J}$  (زیرا  $A(t)C(t) + B(t)T(t) - \dot{C}(t) = \circ$ ). تابع هامیلتونی را به فرم زیر تعریف می‌کنیم:

$$H(C, T, \lambda, t) = \frac{1}{\gamma} C(t)^T Q C(t) + \frac{1}{\gamma} T(t)^T R T(t) + \lambda^T(t) [A(t)C(t) + B(t)T(t)]. \tag{۱۰.۳}$$

با جای‌گذاری (۱۰.۳) در معادله‌ی  $\hat{J}$  داریم:

$$\hat{J} = \int_{t_0}^{t_f} [H(C, T, \lambda, t) - \lambda^T(t)\dot{C}(t)]dt. \quad (11.3)$$

با انتگرال‌گیری جزء‌جزء از  $\hat{J}$  داریم:

$$\hat{J} = -[\lambda^T(t)C(t)]_{t_0}^{t_f} + \int_{t_0}^{t_f} [H(C, u, \lambda, t) - \dot{\lambda}^T(t)C(t)]dt. \quad (12.3)$$

دیفرانسیل اول  $\delta\hat{J}$  نسبت به  $C$  و  $T$  به صورت زیر است:

$$\delta\hat{J} = -\lambda^T(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} \{\delta C^T [\frac{\partial H}{\partial C} + \dot{\lambda}] + \delta T^T [\frac{\partial H}{\partial T}]\}dt. \quad (13.3)$$

شرط لازم برای این که  $J$  دارای مینیمم یا ماکسیمم باشد این است که  $\delta\hat{J} = 0$ . از این رو با استفاده از معادله‌ی (۱۳.۳)، شرط لازم برای  $\delta\hat{J}$  و معادله‌ی (۱۰.۳) داریم:

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial C} = -\dot{\lambda}(t) = QC(t) + A^T(t)\lambda(t), \\ \frac{\partial H}{\partial T} = 0 = RT(t) + B^T(t)\lambda(t), \\ \frac{\partial H}{\partial \lambda} = \dot{C}(t) = A(t)C(t) + B(t)T(t). \end{cases} \quad (14.3)$$

در این صورت

$$T(t) = -R^{-1}B^T(t)\lambda(t). \quad (15.3)$$

فرض می‌کنیم که تابع کنترل از معادله زیر تبعیت کند:

$$T(t) = K(t)C(t), \quad (16.3)$$

که در آن به  $K(t)$  ماتریس بازخورد حالت می‌گویند. هم‌چنین فرض می‌کنیم

$$\lambda(t) = P(t)C(t), \quad (17.3)$$

که در آن  $K(t)$  و  $P(t)$  مجهول‌اند. با جای‌گذاری (۱۷.۳) در (۱۵.۳) داریم:

$$T(t) = -R^{-1}B^T(t)P(t)C(t). \quad (18.3)$$

با مقایسه (۱۶.۳) با (۱۸.۳) داریم:

$$K(t) = -R^{-1}B^T(t)P(t). \quad (19.3)$$

برای به‌دست‌آمدن تابع کنترل  $T(t)$  کافی است  $P(t)$  را به‌دست آوریم. با جای‌گذاری (۱۸.۳) در سیستم دینامیکی (۲.۲) داریم:

$$\dot{C}(t) = AC(t) - BR^{-1}B^T(t)P(t)C(t). \quad (20.3)$$

با مشتق گیری از معادله ی (۱۷.۳) و استفاده از رابطه ی (۱۴.۳) داریم:

$$\dot{\lambda}(t) = \dot{P}(t)C(t) + P(t)\dot{C}(t) = -QC(t) - A^T(t)\lambda(t). \quad (21.3)$$

در نهایت اگر (۲۰.۳) و (۱۷.۳) را در (۲۱.۳) جای گذاری کنیم داریم:

$$C(t)(\dot{P}(t) - P(t)A(t) + A^T(t)P(t) - P(t)B(t)R^{-1}B^T(t)P(t) + Q) = 0, \quad (22.3)$$

که  $C(t)$  مخالف صفر است. در نتیجه داریم:

$$\dot{P}(t) - P(t)A(t) + A^T(t)P(t) - P(t)B(t)R^{-1}B^T(t)P(t) = -Q. \quad (23.3)$$

با حل معادله ریکاتی (۲۳.۳)،  $P(t)$  معلوم و تابع کنترل بهینه  $T$  و در نهایت با استفاده از رابطه ی (۶.۳) تابع  $TG(t)$  به دست می آید. همچنین با مشخص شدن تابع کنترل بهینه  $T$  و با حل معادله دیفرانسیل معمولی (۸.۳) تابع حالت بهینه  $C$  نیز به دست می آید.

### ۲.۳ قضیه

مینیم  $J^*$  برای ماتریس های معین مثبت  $Q, R$  موجود است اگر و تنها اگر جواب  $P(t)$  از معادلات ریکاتی، موجود و کران دار باشد [۲]. تحت این شرایط مینیم تابع هزینه  $J^*$  به صورت زیر است:

$$J^* = \frac{1}{2}C^T(t_0)P(t_0)C(t_0). \quad (24.3)$$

### ۳.۳ حل مسئله ی تنظیم بهینه خطی از روش حساب تغییرات

در این بخش از مقاله، مسئله ی تنظیم بهینه ی خطی (۲.۳)، (۴.۳) و (۸.۳) با استفاده از روش حساب تغییرات حل شده است که در آن تابع هزینه به فرم زیر است:

$$J = \int_{t_0}^{t_f} \phi[C(t), T(t), \dot{C}(t), \lambda(t), t] dt, \quad (25.3)$$

و  $\dot{C}(t) = AC(t) + Bu(t)$  سیستم دینامیکی مسئله ی تنظیم بهینه ی خطی و (۲۶.۳)

$$\phi[C(t), T(t), \dot{C}(t), \lambda(t), t] = C(t)^T QC(t) + T(t)^T RT(t) + \lambda^T(t)(AC(t) + BT(t) - \dot{C}(t)).$$

شرط لازم برای این که  $J$  دارای مینیم یا ماکسیم باشد این است که  $\delta J = 0$ . با دیفرانسیل گیری مرتبه اول از  $J$  معادله اوپلر-لاگرانژ (۳۱.۳) با شرایط مرزی (۲۸.۳) و معادله اوپلر-لاگرانژ (۳۲.۳) با شرایط مرزی (۳۳.۳) به فرم زیر به دست می آید. با حل (۳۲.۳) با شرایط مرزی (۳۳.۳) مقدار تابع کنترل بهینه  $T$  و با حل (۳۱.۳) با شرایط مرزی (۲۸.۳) تابع حالت بهینه  $C$  به دست می آید.

$$\frac{\partial \phi}{\partial C} - \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial \phi}{\partial \dot{C}} \right] = 0, \quad (27.3)$$

$$(\delta C)^T \frac{\partial \phi}{\partial \dot{C}} = 0, \quad (28.3)$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial T} - \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial \phi}{\partial \dot{T}} \right] = 0, \quad (29.3)$$

$$(\delta T)^T \frac{\partial \phi}{\partial \dot{T}} = 0. \quad (30.3)$$

### ۴.۳ قضیه (جواب روش اصل ماکسیمال و روش حساب تغییرات با هم برابرند)

فرض کنیم که  $H$  تابع هامیلتونی برای مسئله‌ی تنظیم بهینه خطی (۲.۳)، (۴.۳) و (۸.۳) باشد. در این صورت جواب این مسئله از روش حساب تغییرات با جواب از روش اصل ماکسیمال برابر است.

اثبات:

با توجه به شرایط مرزی (۲۸.۳) و (۳۳.۳) که در هر دو روش یکسان است، قرار دهیم:

$\Psi(C(t), T(t), \dot{C}(t), \lambda, t) = H(C(t), T(t), \lambda, t) - \lambda \dot{C}(t)$  از معادلات اویلر-لاگرانژ برای تابع  $\Psi$  داریم:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial C} - \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial \Psi}{\partial \dot{C}(t)} \right] = 0 \rightarrow \frac{\partial H}{\partial C} - \frac{d}{dt} [-\lambda] = 0 \rightarrow \frac{\partial H}{\partial C} = -\dot{\lambda}(t), \quad (۳۱.۳)$$

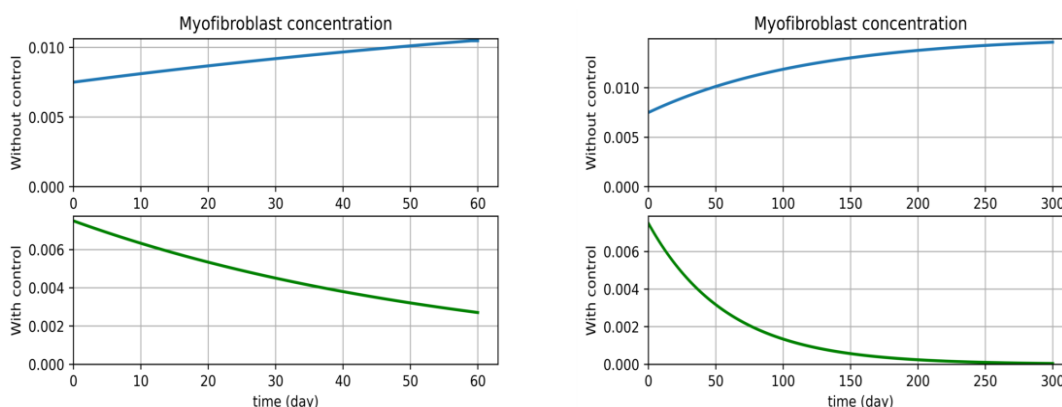
$$\frac{\partial \Psi}{\partial T} - \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial \Psi}{\partial \dot{T}} \right] = 0 \rightarrow \frac{\partial H}{\partial T} = 0, \quad (۳۲.۳)$$

$$\frac{\partial \Psi}{\partial \lambda} - \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial \Psi}{\partial \dot{\lambda}} \right] = 0 \rightarrow \frac{\partial H}{\partial \lambda} = 0 \rightarrow \frac{\partial H}{\partial \lambda} = \dot{C}(t). \quad (۳۳.۳)$$

که در آن معادلات (۳۱.۳)، (۳۲.۳) و (۳۳.۳) همان (۱۴.۳) است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که مسئله را چه از روش حساب تغییرات حل نماییم و چه از روش اصل ماکسیمال نهایتاً جواب یکسانی خواهیم داشت.

### ۵.۳ نتایج عددی

از برنامه‌نویسی پایتون ورژن ۳.۸ در محیط اسپایدر استفاده شد. نمودار غلظت میوفیبروبلاست در ۶۰ و ۳۰۰ روز از دو روش اصل ماکسیمال و حساب تغییرات را به دست آوردیم و در شکل ۱ و شکل ۲ نمایش دادیم و در شکل ۳ کانتور ارائه گردید. در شکل ۱ همان‌طور که دیده می‌شود با حل سیستم دینامیکی (۳.۳) و (۴.۳) بدون کنترل فاکتور رشد بتا در ۶۰ و ۳۰۰ روز (منحنی آبی رنگ) غلظت میوفیبروبلاست از مقدار  $10^{-3} \times 7/5$  شروع و زیاد می‌گردد. با حل مسئله‌ی کنترل بهینه (۲.۳)-(۴.۳) به خوبی غلظت میوفیبروبلاست با کنترل فاکتور رشد بتا پس از ۲۷ روز و به صفر میل می‌نماید (توجه شود به گراف‌های سبز رنگ برای ۶۰ و ۳۰۰ روز). در شکل ۲ نمودارهای حل مسئله‌ی کنترل بهینه (۲.۳)-(۴.۳) را برای دو روش اصل ماکسیمال و روش حساب تغییرات برای ۳۰۰ روز نشان داده‌ایم. با توجه به این که حل روش حساب تغییرات نتایج یکسانی را با حل از روش اصل ماکسیمال محاسبه می‌کند، از ارائه جواب از روش حساب تغییرات جلوگیری کردیم.

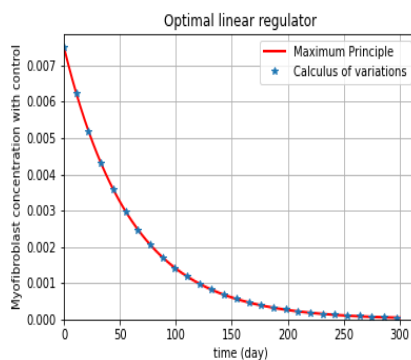


شکل ۱: غلظت میوفیبروبلاست کنترل شده و بدون کنترل در زمان التهاب بافت در ۶۰ و ۳۰۰ روز با روش اصل ماکسیمال

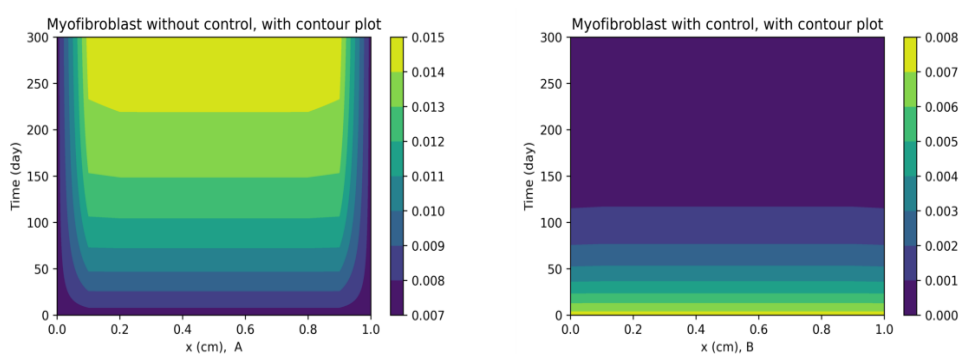
### ۴ نتیجه‌گیری

در این مقاله برای اولین بار یک مسئله کنترل بهینه برای جلوگیری از تشکیل بافت فیبروزی در زخم ریه را ارائه کردیم. سپس مسئله را از دو روش ریاضی کنترل بهینه حل کردیم. ابتدا سیستم دینامیکی انتشار غلظت میوفیبروبلاست را در ناحیه‌ی التهاب در بافت ریه بررسی کردیم





شکل ۲: در شکل فوق غلظت میوفیبروبلاست کنترل شده در دوران التهاب بافت با روش اصل ماکسیمال (قرمز) و غلظت میوفیبروبلاست کنترل شده در دوران التهاب بافت از روش حساب تغییرات (\*) ارائه شده است. با مقایسه هر دو نمودار در  $270^{\circ}$  روز انتشار میوفیبروبلاست متوقف می‌گردد. یعنی به صفر می‌انجامد.



شکل ۳: نمودار کانتور A غلظت میوفیبروبلاست در  $300^{\circ}$  روز بدون کنترل تنظیم خطی، نمودار کانتور B غلظت میوفیبروبلاست با کنترل. در شکل A میوفیبروبلاست در دو طرف مرز مقادیر کمتری دارد و با افزایش زمان غلظت میوفیبروبلاست زیاد می‌گردد. در حالی که در شکل B نشان داده شده است که غلظت میوفیبروبلاست پس از اعمال کنترل روی فاکتور رشد بتا، با افزایش زمان غلظت میوفیبروبلاست کم و کمتر شده و نهایتاً پس از حدود  $270^{\circ}$  روز به مقدار صفر می‌رسد.

و پس از آن یک تابع هزینه برای کاهش غلظت میوفیبروبلاست با کنترل فاکتور رشد بتا مطرح کردیم. برای رسیدن غلظت میوفیبروبلاست به تعادل در زمان التهاب بافت، مسئله تنظیم بهینه‌ی خطی مطلوب است. مسئله فوق را طراحی و با روش اصل ماکسیمال حل نمودیم. همچنین مسئله‌ی کم‌ترین انتشار غلظت میوفیبروبلاست در زمان التهاب بافتی را از روش حساب تغییرات نیز حل کردیم. همان‌طور که انتظار داشتیم، نتایج از هر دو روش یک‌سان شد. مشاهده شد که بعد از حدود ۲۷۰ روز با کنترل فاکتور رشد بتا انتشار میوفیبروبلاست متوقف شد. می‌دانیم با توقف به‌موقع انتشار میوفیبروبلاست، کلاژن‌سازی برای ترمیم زخم آسیب‌دیده صورت نمی‌گیرد و ترمیم زخم منجر به فیبروز بافتی نمی‌شود [۴، ۷]. نتایج عددی شواهد بیمارستانی را به خوبی تفسیر می‌کنند. یعنی با روبه‌کاهش گذاردن (زیادن نشدن) فیبروز بافتی زخم ریه تدریجاً ترمیم می‌یابد.

## فهرست منابع

- [1] Abbasi G. and Malek A., *Hyperthermia cancer therapy by domain decomposition methods using strongly continuous semigroups*, Mathematics and Computers in Simulation 165 (2019): 1-12.
- [2] Abbasi G. and Malek A., *Pointwise optimal control for cancer treatment by hyperthermia with thermal wave bioheat transfer*, Automatica 111 (2020): 108579.
- [3] Choudhury, Roy D., *Modern control engineering*, PHI Learning Pvt. Ltd., 2005.
- [4] Darby, Ian A., Laverdet B., Bonté F. and Desmoulière A., *Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing*, Clinical, cosmetic and investigational dermatology (2014): 301-311.
- [5] Friedman A. and Hao W., *Mathematical modeling of liver fibrosis*, Mathematical Biosciences and Engineering 14.1 (2017): 143.
- [6] Kisseleva, Tatiana., *The origin of fibrogenic myofibroblasts in fibrotic liver*, Hepatology 65.3 (2017): 1039-1043.
- [7] Klingberg F., Hinz B. and White E.S., *The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis*, The Journal of pathology 229.2 (2013): 298-309.
- [8] Hao W., Crouser E.D. and Friedman A., *Mathematical model of sarcoidosis*, Proceedings of the National Academy of Sciences 111.45 (2014): 16065-16070.
- [9] Hao W., Komar H. M., Hart P. A., Conwell D. L., Lesinski G. B. and Friedman A., *Mathematical model of chronic pancreatitis*, Proceedings of the National Academy of Sciences 114.19 (2017): 5011-5016.
- [10] Hao W., Marsh C. and Friedman A., *A mathematical model of idiopathic pulmonary fibrosis*, PLoS One 10.9 (2015): e0135097.
- [11] Hao W., Rovin B.H. and Friedman A., *Mathematical model of renal interstitial fibrosis*, Proceedings of the National Academy of Sciences 111.39 (2014): 14193-14198.
- [12] Henderson N.C., Rieder F. and Wynn T.A., *Fibrosis: from mechanisms to medicines*, Nature 587.7835 (2020): 555-566.
- [13] Mehrali-Varjani M., Shamsi M. and Malek A., *Solving a class of Hamilton-Jacobi-Bellman equations using pseudospectral methods*, Kybernetika 54.4 (2018): 629-647.
- [14] Prockop D.J., *Inflammation, fibrosis, and modulation of the process by mesenchymal stem/stromal cells*, Matrix Biology 51 (2016): 7-13.



## Optimal control problem in pulmonary fibrosis and its solution by mathematical methods

Fateme Bahram Yazdrodi, Alaeddin Malek<sup>†</sup>

Department of Applied Mathematics, Faculty of Mathematical Sciences, Tarbiat Modares, Tehran, Iran

Communicated by: Ali Reza Fakharzadeh Jahromi

Received: 2022/9/13

Accepted: 2023/6/10

**Abstract:** In this paper, we presented an optimal control problem for the least myofibroblast diffusion in order to prevent the formation of fibrotic tissue in the repair process in lung tissue. Since transforming growth factor-beta causes the proliferation and activation of myofibroblast, we considered this factor as the control function of the optimal control problem. By presenting a theorem, the optimal control of the above issue is guaranteed. In order to solve the problem of optimal control, there is a need to convert an equation with partial derivatives into a system of linear ordinary differential equations. Therefore, we solved this problem by using the central finite difference method. Then, using two methods of the maximum principle (Hamiltonian equations) and the calculus of variations (Euler-Lagrange equation) in optimal linear regulator problem, we controlled the most important factor, i.e. transforming growth factor-beta, which is common to all fibrotic tissues. In a theorem, we prove that the solution of the optimal linear regulator problem is the same for both methods. Finally, we compared the calculation results with the two presented methods.

**Keywords:** Tissue fibrosis, Optimal linear regulator, Calculus of variations, Control, Transforming growth factor-beta.



©2023 Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<sup>†</sup>Corresponding author.

E-mail addresses: [mala@modares.ac.ir](mailto:mala@modares.ac.ir) (A. Malek), [f.bahramyazdrodi@modares.ac.ir](mailto:f.bahramyazdrodi@modares.ac.ir) (F. Bahram Yazdrodi).