



طراحی کنترل کننده گام به عقب فازی تطبیقی برای سیستم مرتبه کسری ایمن درمانی

تومور

مریم سرحدی^(۱) مهدی یعقوبی*^(۲) حمیدرضا کبروی^(۳)

(۱) گروه مهندسی برق، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

(۲) گروه مهندسی برق، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران*

(۳) گروه مهندسی پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۰۷)

چکیده

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در انسان است. هدف درمان، کنترل سلول‌های توموری و کاهش دادن آن با فراهم آوردن یک برنامه زمان‌بندی برای مصرف دارو است. سهم اصلی این مقاله ارائه یک مدل مرتبه کسری از دینامیک سلول‌های توموری و ارائه یک کنترل کننده برای ایمن درمانی تومور است به طوری که از مزایای کنترل گام به عقب، کنترل مد لغزشی، کنترل فازی و تخمین پارامترها به طور تطبیقی بهره می‌برد که برای اولین بار پیشنهاد شده است. در این مقاله یک کنترل کننده جدید گام به عقب فازی تطبیقی با مدل مرتبه کسری جهت کنترل سیستم مرتبه کسری ایمن درمانی تومور پیشنهاد شده است. به دلیل آنکه می‌توان از مشتقات و انتگرال‌های کسری در مدل‌سازی سیستم‌هایی مانند بدن انسان و سیستم‌های بیولوژیکی استفاده نمود و با توجه به خلا استفاده از مدل‌های مرتبه کسری در این موضوع، تاکید این مقاله بر روی طراحی کنترل کننده با مدل مرتبه کسری است. از آنجایی که مدل مرتبه کسری سیستم ایمن درمانی تومور دارای عدم قطعیت است و برخی از عبارات غیر خطی نامعین هستند، از مدل فازی جهت مدل‌سازی آن استفاده شده است. سپس به منظور کنترل آن یک کنترل کننده گام به عقب تطبیقی طوری طراحی شده است که به هدف رساندن سلول‌های توموری به سمت صفر با یک عبارت نمایی برسیم. به منظور نشان دادن کارایی روش پیشنهادی، شبیه‌سازی‌ها مربوط به دو حالت مرتبه کسری و مرتبه صحیح مقایسه شده است. نتایج عملکرد بالا و موثر بودن طرح پیشنهادی با مدل مرتبه کسری را نشان داده‌اند. واژه‌های کلیدی: کنترل کننده تطبیقی فازی، کنترل کننده گام به عقب، سرطان، ایمنی درمانی

عهده دار مکاتبات:

مهدی یعقوبی

نشانی: گروه مهندسی برق، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک: yaghoobi@mshdiau.ac.ir

سرطان دومین عامل مرگ و میر بشر است [۱]. به طور کلی از هر ۶ مرگ، یکی از آن‌ها به دلیل بیماری سرطان است. روش‌های درمانی از جمله پرتودرمانی، ایمنی‌درمانی، جراحی یا درمان‌های چندگانه می‌توانند در درمان سرطان به کار گرفته شوند. شیمی‌درمانی و پرتودرمانی سالیان زیادی جزو اصلی‌ترین روش‌های درمانی مورد استفاده قرار گرفته بودند. اما مشکل این روش‌ها اثرات منفی آن‌ها است به طوری که پس از اتمام دوره درمانی آن‌ها، برخی از سرطان‌ها دوباره شروع به عود شدن نموده و نسبت به این نوع درمان‌ها مقاومت از خود نشان می‌دادند [۲]. بنابراین محققان روشی دیگر به نام ایمن‌درمانی را پیشنهاد نمودند که در آن از سلول‌های ایمنی به منظور مقابله با سلول‌های توموری استفاده می‌شود [۳]. ایمنی‌درمانی در سرطان یک حالت معمول درمان است که قدرت سیستم ایمنی بدن را برای ریشه‌کن کردن تومورها را افزایش می‌دهد. اساس درمان سرطان تا به حال از بین بردن تومور به روش‌های همچون شیمی‌درمانی، جراحی و پرتودرمانی بوده است، اما در ایمنی‌درمانی، هدف این است که سیستم ایمنی خود علیه تومور وارد عمل شود که این کار از طریق تقویت یا تربیت سیستم‌ایمنی یا به عبارت دیگر سلول‌های T (نوعی گلبول سفید) صورت می‌گیرد. این سلول‌ها یکی از مهم‌ترین سلاح‌های بدن در مبارزه با بیماری‌ها به خصوص عفونت‌ها و سرطانی شده‌است. در مورد سرطان یکی از عوامل رشد تومور این است که سلول‌های سرطانی خود را از دید رادارهای سیستم ایمنی مخفی نگه می‌دارند. سلول‌های T در حمله به ویروس‌ها و باکتری‌ها شرکت دارند و در واقع سوابق این مجرمان را در بایگانی خود نگه می‌دارند تا اگر دوباره سر و کله آن‌ها در بدن پیدا شد، پادتن‌هایی را که دفعه قبل برای مهار آن‌ها ترشح شده بود، بی‌درنگ فعال کند.

مدل‌های زیادی در تحقیقات در زمینه ایمن‌درمانی تومور مورد استفاده قرار گرفته شده است [۴-۶]. روش‌های کنترلی مختلفی برای این مدل‌ها در منابع آمده‌است. در [۷] یک مدل ریاضی از سرطان سینه به وسیله یک سیستم از معادلات دیفرانسیل معمولی در حضور درمان شیمی‌درمانی و رژیم غذایی کتوژنتیک مورد بررسی قرار گرفته‌است. در [۸] کاربرد کنترل مقاوم پیش‌بینی برای دوز بهینه شیمی‌درمانی سرطان سینه مطالعه شد. ژانگ و همکاران در [۹] یک مدل دینامیکی مرتبه کسری از تومور را ارائه کرده و روش اولیبر را برای بدست آوردن سیستم گسسته آن استفاده کردند. در [۱۰] یک مدل ریاضی از ایمنی‌درمانی پالسی متناوب با استفاده از سلول‌های T و سیتوکین‌های ضد تومور در نظر گرفته‌اند. تحلیل ریاضی در این مقاله برای تعیین آستانه درمان موفق انجام شد. در [۱۱] مروری بر روش‌های مدل‌سازی تحت چالش‌های گوناگون در سیستم ایمنی درمانی انجام شد. در [۱۲] یک کنترل‌کننده فیدبک حالت غیرخطی بر اساس تکنیک معادله ریکاتی وابسته به حالت برای حذف تومور انجام شد. ایتیک و همکاران نیز در [۱۳] تکنیک کنترل بهینه مبتنی بر معادله ریکاتی وابسته به حالت را برای مدل رشد تومور غیرخطی به کار بردند.

در [۱۴] برنامه‌ریزی مجدد تومور در مقابل با سلول‌های T در مقابل با ارتعاش جهت کنترل تومور پیشنهاد شد. شبکه عروقی تومور به عنوان یک هدف جدید برای ایمن‌درمانی سرطانی در [۱۵] پیشنهاد شد. در [۱۶] هدف قرار دادن ماکروفاژها مرتبط با تومور سرطانی بررسی شد. در [۱۷] یک کنترل‌کننده گام به عقب فازی تطبیقی زمان محدود به منظور درمان سرطان ارائه شد. در این مقاله کنترل‌کننده گام به عقب دارای قانون کنترلی مجازی نمی‌باشد. این منجر به ساختار مقاوم ساده‌تر شده است. نتایج

شبیه سازی عملکرد موثر کنترل کننده گام به عقب فازی تطبیقی را در کاهش سلول های توموری نشان داده اند. از ویژگی های مرتبه کسری در این مدل استفاده نشده است. در [۱۸] یک کنترل مدل پیش بینی با افق متحرک برای تعیین دوز بهینه شیمی درمانی سرطان استفاده شده است. مقاله [۱۹] یک کنترل ایمنی درمانی بهینه برای حمله به رشد تومورها پیشنهاد داده است. در [۲۰] یک روش کنترل تطبیقی برای کنترل دوز دارو استفاده شده و عملکرد سه مدل نامعین مقایسه شده است. همچنین در [۲۱] فواید کنترل بهینه و پایداری آن و اثر روش های بهینه سازی در کاهش بار سرطان مورد بررسی قرار گرفته است، گرچه حذف تومور به طور کامل انجام نشده است.

در این مقاله مدل کرشنر پانتا^۱ به علت سادگی آن و توصیف مناسب دینامیک های تومور ایمنی که شامل دینامیک های ایترا لئوکین- $IL-2$ است مورد توجه قرار گرفته شده است [۶]. با وجود این که تحقیقات زیادی پیرامون ارتباط بین سلول های تومور و سیستم ایمنی انجام شده است، اما مدل های ریاضی به کار رفته در آن ها اکثرا از نوع معادلات دیفرانسیلی معمولی مرتبه صحیح هستند. مدل سازی سیستم بیولوژیکی به وسیله معادلات دیفرانسیلی مرتبه کسری فواید بیشتری نسبت به مدل ریاضی مرتبه صحیح کلاسیک دارد. موضوع محاسبات کسری یعنی محاسبات انتگرال و مشتقات سیستم دلخواه، محبوبیت و اهمیت زیادی دارد که عمدتا بخاطر کاربردهای غالب آن در سیستم بیولوژی [۲۲] و دیگر زمینه های علمی است [۲۳-۲۴].

سیستم ایمنی به عنوان یکی از طرح های شگفت انگیز در زیست شناسی و ریاضیات است. سیستم ایمنی، سیستمی فرکشنال چندگانه با مسیرهای متابولیک است، بنابراین سلول های موثر می توانند بیش از یک تابع باشد. به علاوه، هر تابع از سیستم ایمنی معمولا با بیش از یک اثرگر انجام می شود که بسیار پیچیده است [۲۵]. معادلات دیفرانسیلی با مرتبه صحیح، در مقالات متعددی در مورد مدل سازی سرطان به کار گرفته شده است، اما معادلات دیفرانسیلی مرتبه کسری تاریخچه اندکی در مدل سازی چنین سیستم هایی دارد [۲۶]. از این رو، در این مقاله معادلات دیفرانسیلی مرتبه کسری در مدل سازی اثرات متقابل سیستم ایمنی و تومور مورد استفاده قرار گرفته شده است که طبیعتا مربوط به سیستمی باحافظه است. همچنین پارامتر قابلیت تنظیم بیشتری در اختیار طراح قرار می دهد. طبق بررسی های انجام شده، در مورد مدل مرتبه کسری سیستم تداخلی ایمنی-تومور مطالعات اندکی صورت گرفته است. در مقالات [۲۳-۲۲] مدل مرتبه کسری سیستم ایمنی-تومور مطرح شده است. همچنین در [۲۵] نیز یک مدل مرتبه کسری برای سیستم سرطان با ایمنی درمانی پیشنهاد شده است. در هر سه مقاله فوق، مسائلی همچون تحلیل پایداری و خصوصیات سیستم مورد بررسی قرار گرفته و هیچ کنترل کننده ای برای سیستم طراحی نشده است. کنترل کننده ی مدنظر در این تحقیق از نوع کنترل گام به عقب فازی تطبیقی است.

¹ Kirschner and Panetta

² Interleukin

روش گام به عقب روش خاصی در علم کنترل است. این روش کل سیستم را با شروع از متغیرهای حالتی که باید به وسیله سیستم حلقه بسته ردگیری شوند، به صورت بازگشتی پایدار می‌کند. این تقسیم‌بندی می‌تواند مطابق با نیازهای طراحی و خصوصیات فیزیکی متغیرهای دینامیکی پلنت انجام شود. در گام به عقب، الزامی به حذف عوامل غیرخطی سیستم در قانون کنترلی وجود ندارد؛ بنابراین عوامل غیرخطی مفیدی به صورت پایدارکننده عمل می‌کنند، حذف نمی‌شود و از خاصیت پایدارسازی آن‌ها استفاده می‌شود. در این روش ابتدا یک زیرسیستم کوچک از کل سیستم در نظر گرفته می‌شود و یک قانون کنترل مجازی برای آن تشکیل می‌شود. سپس طراحی در چندین گام تکرار می‌شود تا یک قانون کنترلی برای کل سیستم ساخته شود. هم‌زمان با تشکیل قانون کنترلی، یک تابع لیاپانوف برای سیستم تحت کنترل تشکیل می‌گردد. روش گام به عقب یکی از روش‌های بکار رفته در سیستم‌های کنترل است که مبنای آن بر قاعده لیاپانوف استوار است. کنترل غیرخطی گام به عقب یکی از روش‌های مهم در سیستم‌های غیرخطی مرتبه صحیح است. برخی محققان از ایده کنترل گام به عقب برای سیستم‌های مرتبه کسری استفاده کرده‌اند [۲۷-۲۹]. اما در این مطالعات فقط تعداد محدودی سیستم مرتبه کسری با فرضیات خاصی مورد بررسی قرار گرفته است.

لازم به ذکر است که به دلیل وجود عدم قطعیت‌ها در سیستم با مدل مرتبه کسری نمی‌توان کنترل گام به عقب به طور مستقیم به سیستم اعمال نمود. با توجه به نامعین بودن عبارات غیر خطی در سیستم، مدل‌سازی فازی پیشنهاد شده است. از آنجایی که پارامترهای مدل فازی معلوم نمی‌باشند، تخمین پارامترها با استفاده از روش‌های کنترل تطبیقی لازم است. بنابراین در این مقاله روش حداقل مربعات به منظور تخمین پارامترهای مدل فازی استفاده شده است.

۲- مواد و روش‌ها

محاسبات مرتبه کسری یک تعمیم از محاسبه مرتبه صحیح برای عمل‌گر مرتبه غیر صحیح است که ${}_a D_t^q$ است که a و t محدوده‌های عمل‌گر و q مرتبه‌ای است که می‌تواند هر عدد حقیقی باشد.

تعاریف عددی مختلفی برای حل معادلات دیفرانسیل مرتبه کسری توسط محققان ارائه شده‌اند که می‌توان به تعریف ریمان-لیوویل، کاپاتو و گرانوالد لتنیکوو اشاره نمود. در این تحقیق از تعریف گرانوالد لتنیکوو به علت اجرای ساده و کارایی خوب آن استفاده شده است [۳۰].

تعریف گرانوالد لتنیکوو:

مشتق مرتبه کسری گرانوالد لتنیکوو به صورت زیر تعریف می‌شود [۳۱]:

$${}_a D_t^\alpha f(x) = \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{j=0}^{[(x-a)/h]} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(x - jh). \quad (1)$$

که $\binom{\alpha}{j}$ یک ضریب دو جمله‌ای و a مقدار اولیه است. در یک حالت، مشتق کسری گرانوالد-لتنیکوو یک نوع تعمیم یافته از مشتق صحیح است که به وسیله اختلاف عددی به حالت کسری گرفته می‌شود. به منظور تحلیل پایداری سیستم‌های مرتبه

کسری، یک توسعه‌ی مرتبه کسری از روش مستقیم لیاپانوف در [۳۲] ارائه شده‌است که در این مقاله یک لم جدید برای مشتقات مرتبه کسری کاپوتو، زمانیکه $0 < \alpha < 1$ است، پیشنهاد شده‌است که برای نشان دادن پایداری سیستم‌های مرتبه کسری غیرخطی و متغیر با زمان کاربرد دارد.

۳- توصیف سیستم و معادلات مربوط به آن

یک مدل ایمنی - تومور که شامل یک مجموعه از معادلات دیفرانسیلی است که به‌وسیله‌ی کوزنتسو و معرفی شده است [۱]. سلول‌های توموری و سلول‌های موثر دو جمعیت اصلی در این مدل می‌باشند. در ۱۹۹۸ این مدل به‌وسیله کرشنر و پانتا توسعه داده‌شد. یک مدل ریاضی به‌وسیله‌ی ترکیب دینامیک‌های (IL-2) با دینامیک‌های ایمنی - توموری توسط آنها ایجاد شد. فعل و انفعال سیستم ایمنی و تومور به‌وسیله‌ی این تلاش بیان شده است. با در نظر گرفتن شکل ساده‌ی این مدل اغلب مفاهیم مهم سرطان مانند تومور برگشت یافته و نوسانات در اندازه‌های تومور نشان داده شده است، که پارامترهای سیستم در جدول ۱ داده شده است.

جدول ۱- پارامترهای سیستم

علامت اختصاری پارامتر	توضیحات
c	آنتی ژنی
μ_2	نرخ مرگ سلول‌های ایمنی
p1	نرخ تکثیر سلول‌های ایمنی
g2	نقطه نیمه اشباع برای ظرفیت سرطان
r2	نرخ رشد سرطان
b	رشد منطقی ظرفیت سرطان
μ_3	نیمه عمر مولکول موثر
p2	نرخ تولید مولکول موثر
g1	نیمه اشباع برای دوره‌ی تکثیر
a	دوره‌ی زوددگی سرطان
g3	نیمه اشباع تولید

مدل مرتبه صحیح آن در [۱] داده شده که در نتیجه مدل مرتبه کسری آن به وسیله معادلات زیر بیان می‌شود:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E + \frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L} + u_1 \\ \frac{dT}{dt} &= r_2(1 - bT)T - \frac{aET}{g_2 + T} \\ \frac{dI_L}{dt} &= \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I_L + u_2 \end{aligned} \quad (2)$$

در این تحقیق با مدل مرتبه کسری سروکار داریم. بنابراین مدل مرتبه کسری آن به صورت معادله (۳) در نظر گرفته می‌شود.

$$\begin{aligned} D^q E &= cT - \mu_2 E + \frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L} + u_1 \\ D^q T &= r_2(1 - bT)T - \frac{aET}{g_2 + T} \\ D^q I_L &= \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I_L + u_2 \end{aligned} \quad (3)$$

که E, T, I_L به ترتیب تعداد سلول‌های موثر، سلول‌های توموری و غلظت IL-2 می‌باشند. پارامتر c پادتن تومور را مدل می‌کند. عبارت دوم در معادله سه بخش اول نشان دهنده مرگ طبیعی و p_1 نرخ بیشینه تولید یک سلول موثر و g_1 نقطه شبه اشباع است. سوم اثر بهبوددهنده تکثیر زیاد سیتوکین I_L است. آخرین مورد u_1 نشان دهنده یک منبع خارجی سلول‌های موثر مانند لیمفوکین-فعال شده کشنده (LAK) یا سلول‌های لمفوسیت نفوذ توموری (TIL^1) است. در معادله اول قسمت دوم، اولین عبارت نشان دهنده رشد تومور و دومین عبارت یک عبارت آشکار به وسیله سلول‌های موثر ایمنی در نرخ a است. این نرخ ثابت است. g_1 نشان دهنده قدرت پاسخ ایمنی است. معادله (۳) بخش سوم نرخ تغییرات در غلظت I_L را نشان می‌دهد. در حالی که عبارت a, g_2, g_3, p_2 مشابه با g_1 و g_2 می‌باشند. عبارت μ_3 نشان دهنده نرخ کاهشی IL-2 است. عبارت نهایی u_2

¹ Tumor infiltrating lymphocyte

نشان دهنده‌ی یک منبع خارجی از سلول‌های موثر مانند LAK یا سلول‌های TIL است. مقادیر پارامترهای سیستم در جدول ۲ داده شده است.

جدول ۲- مقدار پارامترها

$g_1 = 2 * 10^7$	$p_1 = 0.1245$	$\mu_2 = 0.03$	$0 \leq c \leq 0.05$
$a = 1$	$b = 1 * 10^{-9}$	$r_2 = 0.18$	$g_2 = 1 * 10^5$
	$g_3 = 1 * 10^3$	$p_2 = 5$	$\mu_3 = 10$

۴- روش پیشنهادی

سیستم مدل (۳) را می‌توان به صورت زیر نوشت.

$$\begin{aligned}
 D^q x &= cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} + u_1 \\
 D^q y &= r_2(1 - by)y - \frac{axy}{g_2 + y} \\
 D^q z &= \frac{p_2 xy}{g_3 + y} - \mu_3 z + u_2
 \end{aligned} \tag{۴}$$

به طوری که $[xyz] = [ETI_L]$ می‌باشد. اکنون معادله دوم در (۴) را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$D^q y = f_y(y) - g_y(y)x \tag{۵}$$

که $f_y(y) = r_2(1 - by)y$ و $g_y(y) = \frac{ay}{g_2 + y}$. سناریوی مطلوب طوری است که y_d برای کاهش تومور به صورت زیر در نظر گرفته شود.

$$y_d = (y_0 - y_f) \exp(-\lambda t) + y_f \tag{۶}$$

که λ نرخ کاهش تومور است. y_0 و y_f مقادیر اولیه و مطلوب حجم تومور به ترتیب می‌باشند. برای حجم تومور y ، متغیر خطای تعقیب e_y به صورت زیر معرفی شده است:

$$e_y = y - y_d \quad (7)$$

در نتیجه مشتق زمانی آن با در نظر گرفتن (7) به صورت زیر داده شده است.

$$D^q e_y = D^q y - D^q y_d = f_y(y) - g_y(y)x - D^q y_d \quad (8)$$

اکنون معادله‌ی خطای دینامیک مطلوب به صورت زیر پیشنهاد شده است.

$$D^q e_y + k_y e_y = 0 \quad (9)$$

که k_y یک ثابت مثبت طراحی شده است. با انتخاب ورودی کنترل مجازی ω^* به صورت زیر داریم:

$$\omega^* = g_y(y)x = (-1) \left[-f_y(y) + D^q y_d - k_y e_y \right] \quad (10)$$

می‌توان نتیجه گرفت که $\lim_{t \rightarrow \infty} e_y(t) = 0$. اما توابع غیر خطی $f_y(y)$ و $g_y(y)$ مجهول می‌باشند و به صورت تطبیقی

تقریب زده می‌شوند. بنابراین ورودی کنترل مجازی ω به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\omega = (-1) \left[-\hat{f}_y(y) + D^q y_d - k_y e_y \right] \quad (11)$$

در معادله‌ی بالا به ترتیب $\hat{f}_y(y)$ تخمین $f_y(y)$ می‌باشند. با استفاده از ویژگی‌های تقریب سیستم فازی، $\hat{f}_y(y)$ را می‌توان به صورت زیر انتخاب نمود:

$$\hat{f}_y(y | \theta_{f_y}) = \theta_{f_y}^T \eta_y(y) \quad (12)$$

که $\theta_{f_y} = (\theta_{f_{y1}}, \dots, \theta_{f_{ym}})^T$ بردار پارامترهای قابل تنظیم است و

$$Q_y(y) = [Q_y^1(y) \dots Q_y^M(y)]^T \quad (13)$$

که $Q_y(y)$ یک بردار تابع پایه‌ای فازی است. همچنین $\hat{g}_y(y)$ تقریبی از $g_y(y)$ به وسیله سیستم‌های فازی است به طوری که:

$$\hat{g}_y(y | \theta_{g_y}) = \theta_{g_y}^T \xi_y(y) \quad (14)$$

از آنجایی که سیستم‌های فازی بالا نمی‌توانند به طور دقیق توابع غیر خطی را نمایش دهند، خطای تقریب وجود دارد. بنابراین یک جبران‌ساز مقاوم u_{r_y} برای غلبه بر خطای بازسازی و سیگنال کنترلی (۱۱) به صورت زیر اصلاح می‌شود:

$$\omega = -(-\hat{f}_y(y) + D^q y_d - k_y e_y - u_{r_y}) \quad (15)$$

اکنون (۹) به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$D^q e_y = f_y(y) - D^q y_d \quad (16)$$

خطای عبارت کنترلی ω به صورت (۱۷) می‌شود:

$$e_{x_{\hat{g}_y(y)}} = x_{\hat{g}_y(y)} - \omega \quad (17)$$

با در نظر گرفتن (۱۷) و اعمال قانون کنترلی (۱۵) در (۷) داریم:

$$e_y = -e_{x_{\hat{g}_y(y)}} + [f_y(y) - \hat{f}_y(y)] - k_y e_y - u_{r_y} \quad (18)$$

پارامتر بهینه $\theta_{f_y}^*$ به صورت زیر معرفی می‌شود:

$$\theta_{f_y}^* = \arg \min_{\theta_{f_y} \in \Omega_{\theta_{f_y}}} (\sup_{y \in R} |f_y^{\wedge}(y | \theta_{f_y}) - f_y(y)|) \quad (19)$$

با در نظر گرفتن (۱۹) با استفاده از (۱۵) و (۱۷) آنگاه (۱۶) را می توان به صورت زیر نوشت:

$$D^q e_y = e_{x_{\hat{g}_y(y)}} - \tilde{\theta}_{f_y}^T \eta_y(y) \alpha + [f_y(y) - \hat{f}_y(y | \theta_{f_y}^*)] - k_y e_y - u_{ry} \quad (20)$$

که $\tilde{\theta}_{f_y} = \theta_{f_y} - \theta_{f_y}^*$ بردار خطا برای تخمین پارامتر است و $\theta_{f_y}^*$ بردارهای پارامتری ایده آل است که خطای تقریب کمینه به صورت (۱۹) تعریف شده است. پارامترهای $f_y(y)$ و $g_y(y)$ به کمک روش حداقل مربعات LS تخمین زده می شوند.

اکنون تابع مثبت لیپانوفی زیر به صورت زیر نامزد شده است.

$$V_y = \frac{1}{2} e_y^2 \quad (21)$$

مشتق زمانی V_y به صورت زیر می شود:

$$D^q V_y = e_y D^q e_y \quad (22)$$

با اعمال (۲۰) در (۲۱) منجر می شود:

$$D^q V_y \leq -k_y e_y^2 - u_{ry} \quad (23)$$

به وسیلهی تعریف u_{ry} به صورت زیر:

$$u_{ry} = k_{ry} \operatorname{sgn}(e_y) \quad (24)$$

که k_{ry} یک ثابت مثبت است. با اعمال (۲۴) در (۲۳) خواهیم داشت:

$$D^q V_y \leq -k_y e_y^2 + k_y (-|e_y|) \quad (25)$$

از (24) و (25) داریم:

$$D^q V_y \leq -k_y e_y^2 \quad (26)$$

اکنون u_1 در (4) معادله‌ی اول باید طوری تعیین شود که x به سمت صفر برود. بنابراین خطای دینامیک زیر پیشنهاد می‌شود:

$$D^q e_x + k_x e_x = 0 \rightarrow D^q x - D^q \omega + k_x e_x = 0 \quad (27)$$

با اعمال دینامیک (4) معادله‌ی اول در (27) به دست می‌آید:

$$cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} + u_1 - D^q \omega + k_x e_x = 0 \quad (28)$$

$$f_x(x, y) = \begin{bmatrix} c & \mu_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y \\ -x \end{bmatrix} = \theta_{f_x}^T \eta_x(x, y) \text{ و } g_x(z) = \frac{p_1 z}{z + g_1}$$

آن‌گاه (28) را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\theta_{f_x}^T \eta_x(x, y) + x g_x(z) + u_1 - D^q \omega + k_x e_x = 0 \quad (29)$$

اگر u_1 به صورت زیر انتخاب شود و به معادله (18) اول اعمال شود، آن‌گاه دینامیک خطای (27) برقرار می‌شود.

$$u_1^* = -\theta_{f_x}^T \eta_x(x, y) - x g_x(z) + D^q \omega - k_x e_x \quad (30)$$

عبارت $f_x(x, y)$ توسط روش LS تخمین زده می‌شود:

$$\begin{aligned}\Phi_2 &= \begin{bmatrix} \eta_{xy_1} & \eta_{xy_2} & \eta_{xy_3} \end{bmatrix} \\ \hat{\theta}_{f_x} &= (\Phi_2^T \Phi_2)^{-1} \Phi_2 f_x \\ \hat{f}_x &= \hat{\theta}_{f_x}' \Phi_2'\end{aligned}\quad (31)$$

به علت آن که θ_{f_x} و $g_x(z)$ مجهول می‌باشند، سیگنال کنترلی ایده‌آل s_1 ممکن است تحقق نیابد. از آنجایی که یک سیستم فازی تقریب‌گر عمومی است بنابراین عبارت غیر خطی $g_x(z)$ در (۲۹) را می‌توان به وسیله‌ی یک مدل فازی تقریب زد. این عبارت به وسیله‌ی روابط LS به صورت زیر تخمین زده می‌شود:

$$\begin{aligned}\Phi_3 &= \begin{bmatrix} \eta_{z_1} & \eta_{z_2} & \eta_{z_3} \end{bmatrix} \\ \hat{\theta}_{g_x} &= (\Phi_3^T \Phi_3)^{-1} \Phi_3 f_z \\ \hat{f}_{g_x} &= \hat{\theta}_{g_x}' \Phi_3'\end{aligned}\quad (32)$$

اکنون ورودی کنترلی زیر پیشنهاد می‌شود:

$$s_1 = -\hat{\theta}_{f_x}'^T \eta_x(x, y) - x \hat{g}_x(z | \theta_{g_x}) + D^q \alpha - k_x e_x - u_{rx} \quad (33)$$

در معادله‌ی بالا $\hat{\theta}_{f_x}$ تخمینی از θ_{f_x} است و $\hat{g}_x(z | \theta_{g_x})$ تقریبی از $g_x(z)$ توسط سیستم‌های فازی به صورت زیر است:

$$\hat{g}_x(z | \theta_{g_x}) = \theta_{g_x}'^T \xi_x(z) \quad (34)$$

که $\theta_{g_x} = (\theta_{g_{x1}}, \dots, \theta_{g_{xM}})^T$ بردار پارامترهای قابل تنظیم و $Q_x(z) = [Q_x^1(z) \dots Q_x^M(z)]^T$ بردار تابع

پایه‌ای فازی است. $Q_x^l(z) = \frac{\mu_{F^l}(z)}{\sum_{M} \mu_{F^l}(z)}$, $l = 1, 2, \dots, M$. عبارت $\hat{g}_x(z | \theta_{g_x})$ به کمک روش

حداقل مربعات تخمین زده می‌شود.

همچنین برای جبران خطای تقریب فازی، عبارت مقاوم u_{rx} را می‌توان به سیگنال کنترلی در (۳۳) اضافه نمود. به وسیله‌ی اعمال کنترل کننده (۳۳) در (۴) بخش اول نتیجه می‌شود:

$$D^q e_x = D^q x - D^q \alpha = (\theta_{f_x}^T - \hat{\theta}_{f_x}^T) \eta_x(x, y) + x(g_x(z) - \hat{g}_x(z | \theta_{g_x})) + d_x(t) - k_x e_x - u_{rx} \quad (35)$$

اگر پارامترهای بهینه $\theta_{g_x}^*$ در (۳۵) به صورت زیر معرفی شود:

$$\theta_{g_x}^* = \arg \min_{\theta_{g_x} \in \Omega_{\theta_{g_x}}} \left(\sup | \hat{g}_x(z | \theta_{g_x}) - g_x(z) | \right) \quad (36)$$

آن‌گاه (۳۵) را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$D^q e_x = -\tilde{\theta}_{f_x}^T \eta_x(x, y) - \tilde{\theta}_{g_x}^T \xi_x(z) x + [g_x(z) - \hat{g}_x(z | \theta_{g_x}^*)] x - k_x e_x - u_{rx} \quad (37)$$

که $\tilde{\theta}_{g_x} = \hat{\theta}_{f_x} - \theta_{g_x}^*$ و $\tilde{\theta}_{f_x} = \hat{\theta}_{f_x} - \theta_{f_x}$ بردارهای خطای تخمین پارامترها می‌باشند. عبارت $g_x(z)$ توسط روش حداقل مربعات تخمین زده می‌شود. بنابراین (۳۷) را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$D^q e_x = -k_x e_x - u_{rx} \quad (38)$$

اکنون تابع مثبت زیر در نظر گرفته می‌شود.

$$V_x = \frac{1}{2} e_x^2 \quad (39)$$

مشتق V_x مرتبه کسری در مواجهه با زمان به صورت زیر نتیجه می‌شود:

$$\begin{aligned}
 D^q V_x &= -k_x e_x^2 - u_{r_x} \\
 &= -k_x e_x^2 - u_{r_x} \\
 &\leq -k_x e_x^2 - u_{r_x}
 \end{aligned}
 \tag{40}$$

به وسیله‌ی تعریف u_{r_x} به صورت زیر

$$u_{r_x} = k_{rx} \operatorname{sgn}(e_x) \tag{41}$$

که k_x یک ثابت مثبت است. در ادامه از (41) نتیجه می‌شود:

$$D^q V_x \leq -k_x e_x^2 - k_{rx} |e_x| \tag{42}$$

مشابه با گام‌های پیشین، سیگنال کنترل S_2 را می‌توان طوری تعیین نمود که Z به سمت Z_d هم‌گرا می‌شود. خطای e_z به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$e_z = z - z_d \tag{43}$$

و دینامیک خطای مطلوب به صورت زیر انتخاب می‌شود:

$$D^q e_z + k_z e_z = 0 \tag{44}$$

که k_z یک ثابت طراحی مثبت است. اکنون ورودی کنترلی زیر پیشنهاد شده است:

$$u_2 = \hat{\mu}_3 z - x \hat{f}_z(y | \theta_{f_z}) + D^q z_d - k_z e_z - u_{r_z} \tag{45}$$

در معادله‌ی بالا $\hat{\mu}_3$ تخمین μ_3 و $\hat{f}_z(y | \theta_{f_z})$ تقریبی از $f_z(y) = \frac{p_2 y}{g_3 + y}$ به وسیله‌ی سیستم‌های فازی می‌باشد.

$$\hat{f}_z(y | \theta_{f_z}) = \theta_{f_z}^T \xi_z(y) \tag{46}$$

که $\theta_{f_z} = (\theta_{f_{z1}}, \dots, \theta_{f_{zM}})^T$ بردار پارامترهای قابل تنظیم بوده و $Q_z(y) = [Q_z^1(y), \dots, Q_z^M(y)]^T$ بردار

تابع پایه‌ای فازی است. عبارت $Q_z^l(y) = \frac{\mu_{F^l}(y)}{\sum_M \mu_{F^l}(y)}$, $l = 1, 2, \dots, M$ عبارت مقاوم u_{r_z} در (۴۵) برای

جبران خطای تقریب فازی می‌باشد. به وسیله‌ی اعمال کنترل کننده (۴۵) به معادله اصلی سیستم نتیجه می‌دهد:

$$D^q e_z = D^q z - D^q z_d = (\hat{\mu}_3 - \mu_3)z + x(f_z(y) - \hat{f}_z(y | \theta_{f_z})) - k_z e_z - u_{r_z} \quad (47)$$

اگر بردار پارامترهای بهینه $\theta_{f_z}^*$ در (۴۶) به صورت زیر معرفی شود:

$$\theta_{f_z}^* = \arg \min_{\theta_{f_z} \in \Omega_{\theta_{f_z}}} (\sup_{y \in R} |f_z(y | \theta_{f_z}) - f_z(y)|) \quad (48)$$

عبارت f_{zy} به صورت زیر تخمین زده می‌شود:

$$\begin{aligned} \Phi_{zy} &= [\eta_{y_1} \quad \eta_{y_2} \quad \eta_{y_3}] \\ \hat{\theta}_{f_z} &= \Phi_{zy}' (\Phi_{zy} \Phi_{zy}')^{-1} f_{zy} \\ \hat{f}_{zy} &= \hat{\theta}_{f_z} \Phi_{zy}' \end{aligned} \quad (49)$$

سپس (۴۷) را می‌توان به صورت زیر نوشت :

$$D^q e_z = \tilde{\mu}_3 z + [f_z(y) - \hat{f}_z(y | \theta_{f_z}^*)] x - k_z e_z - u_{r_z} \quad (50)$$

به ترتیب خطای تخمین پارامتر اسکالر است. $\tilde{\mu}_3 = \hat{\mu}_3 - \mu_3$

پارامترهای عبارت $f_z(y)$ که $\hat{\theta}_{f_z}$ می‌باشند توسط روش LS تخمین زده می‌شوند.

بنابراین (۵۰) را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$D^q e_z = \tilde{\mu}_3 - k_z e_z - u_{r_z} \quad (51)$$

اکنون تابع لیپانوف به صورت زیر در نظر گرفته شود:

$$V_z = \frac{1}{2}e_z^2 + \frac{1}{2\gamma_\mu} \tilde{\mu}_3^2 \quad (52)$$

مشتق زمانی V_z به صورت زیر نتیجه می شود:

$$D^q V_z = e_z D^q e_z + \frac{1}{\gamma_\mu} \tilde{\mu}_3 D^q \hat{\mu}_3 \quad (53)$$

با جای گذاری (51) در (53) نتیجه می شود:

$$\begin{aligned} D^q V_z &= -k_z e_z^2 + \tilde{\mu}_3 z e_z + w_z(t) e_z - u_{r_z} e_z \\ &+ \frac{1}{\gamma_\mu} \tilde{\mu}_3 \hat{\mu}_3 \\ &\leq -k_z e_z^2 + \tilde{\mu}_3 \left(\frac{1}{\gamma_\mu} D^q \hat{\mu}_3 + z e_z \right) \\ &+ D_z |e_z| - u_{r_z} e_z \end{aligned} \quad (54)$$

فرض شود که u_{r_z} به صورت $u_{r_z} = k_{r_z} \operatorname{sgn}(e_z)$ باشد که

معادله (54) به صورت زیر می شود:

$$D^q V_z \leq -k_z e_z^2 + \tilde{\mu}_3 \left(\frac{1}{\gamma_\mu} D^q \hat{\mu}_3 + z e_z \right) - k_{r_z} |e_z| \quad (55)$$

اکنون قانون تطبیق مناسب به صورت زیر انتخاب می شود:

$$D^q \hat{\mu}_3 = -\gamma_\mu z e_z \quad (56)$$

بنابراین (55) به صورت (57) می شود:

$$D^q V_z \leq -k_z e_z^2 \quad (57)$$

تذکر: به منظور اجتناب از پدیده‌های ناخواسته مانند چترینگ به طور معمول یک تابع پیوسته مانند تابع اشباع یا تانژانت هایپربولیک استفاده می‌شود.

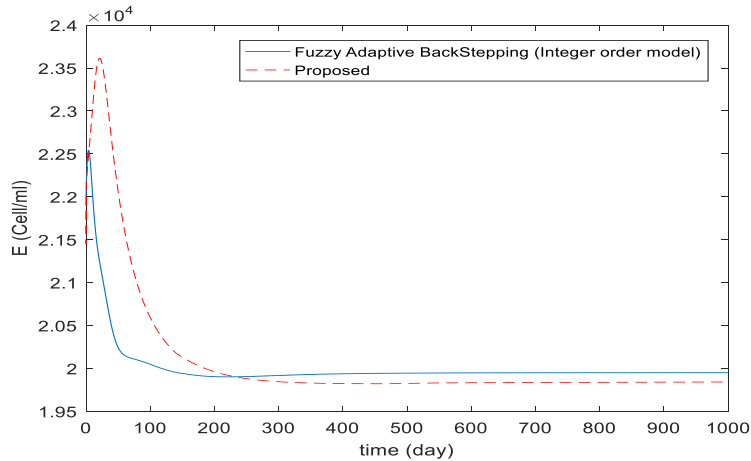
۵- نتایج شبیه‌سازی و تحلیل آن

یک شبیه‌سازی به منظور نشان دادن کنترل‌کننده فازی تطبیقی ارائه شده‌است. جهت نشان دادن اعتبار طرح پیشنهادی، شبیه‌سازی عددی با نرم افزار متلب ارائه شده است. به منظور حل معادلات دیفرانسیلی سیستم، روش حل گرانشال لئونارد لئونارد با اندازه گام ۰,۰۰۵ به کار برده شده‌است.

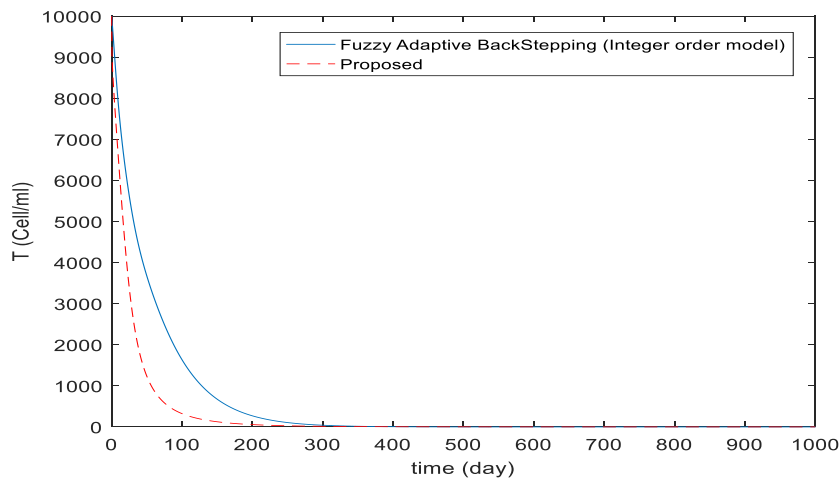
سه تابع گوسی به صورت معادل در فاصله‌ی زمانی $[0, 2.2 \times 10^4]$ برای x و $[0, 10^4]$ برای y و z به صورت در نظر گرفته شده‌اند که در [۱] آورده شده است. همچنین y_d و z_d به صورت $y_d = y_0 e^{-t/60}$ و $z_d = z_0 e^{-t/60}$ انتخاب شده‌اند.

برای شبیه‌سازی، شرایط اولیه به صورت $[x_0 \ y_0 \ z_0] = [22000 \ 10000 \ 10000]$ انتخاب شده است. مقادیر $k_y=0.05$, $k_x=0.05$, $k_z=40$ برای بهره کنترل‌کننده‌ها به صورت سعی و خطا انتخاب شده‌است.

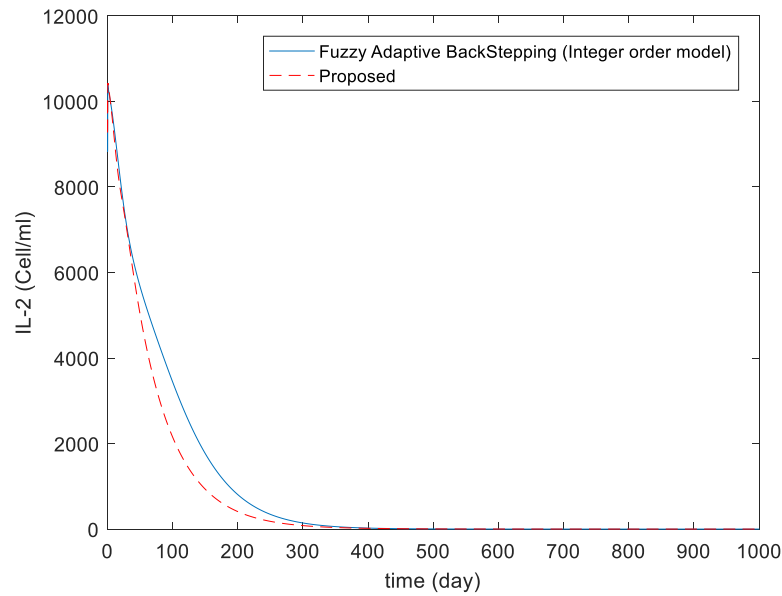
نتایج شبیه‌سازی مقایسه‌ای میان کنترل‌کننده پیشنهادی و مدل مرتبه صحیح آن در شکل‌های ۱ الی ۵ نشان داده شده‌اند. تمام پارامترهای تنظیم و شرایط اولیه به وسیله سعی و خطا به منظور دستیابی به بهترین عملکرد پاسخ، انتخاب شده‌اند. شکل ۱ نتایج اعمال کنترل فازی تطبیقی پیشنهادی است. در کنترل پیشنهادی، بار تومور کاهش یافته و نزدیک به سطح مقدار صفر پس از ۲۵۰ روز می‌رسد. به طور مشابه تعداد IL-2 به نزدیک صفر هم‌گرا شده و پایدار باقی می‌ماند و سلول‌های موثر به صورت محدود باقی می‌مانند.



شکل ۱- منحنی سلول‌های موثر بر حسب زمان (روز) با استفاده از کنترل‌کننده فازی تطبیقی گام به عقب مرتبه کسری از شکل ۱ مشاهده می‌شود که سلول‌های موثر ابتدا با یک شیب تند زیاد شده و سپس با شیب زیادی کاهش یافته و سرانجام به یک مقدار ثابت رسیده‌اند.

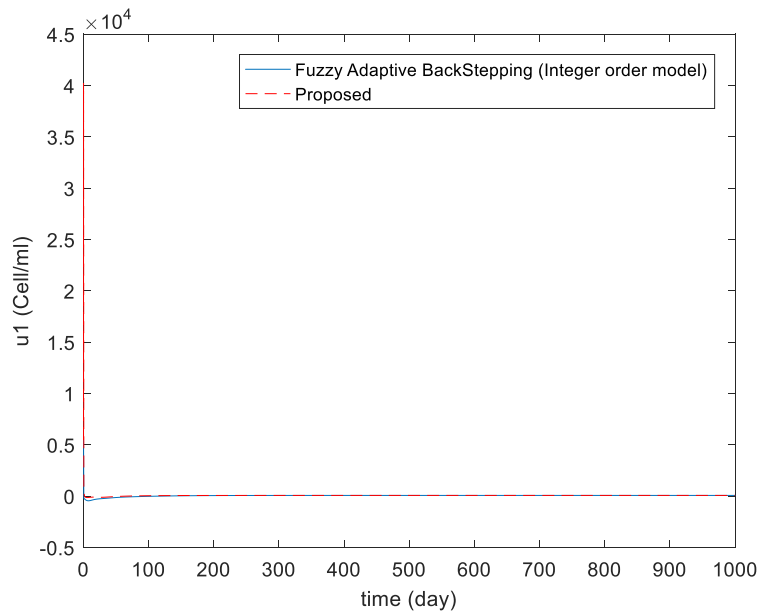


شکل ۲- منحنی سلول‌های توموری بر حسب زمان با استفاده از کنترل‌کننده فازی تطبیقی گام به عقب مرتبه کسری از شکل ۲ مشاهده می‌شود که پس از ۲۰۰ روز سلول‌های توموری به سمت صفر نزدیک شده‌اند. سرعت رسیدن به سمت صفر توسط روش پیشنهادی سریع‌تر از حالت مرتبه صحیح آن بوده است.

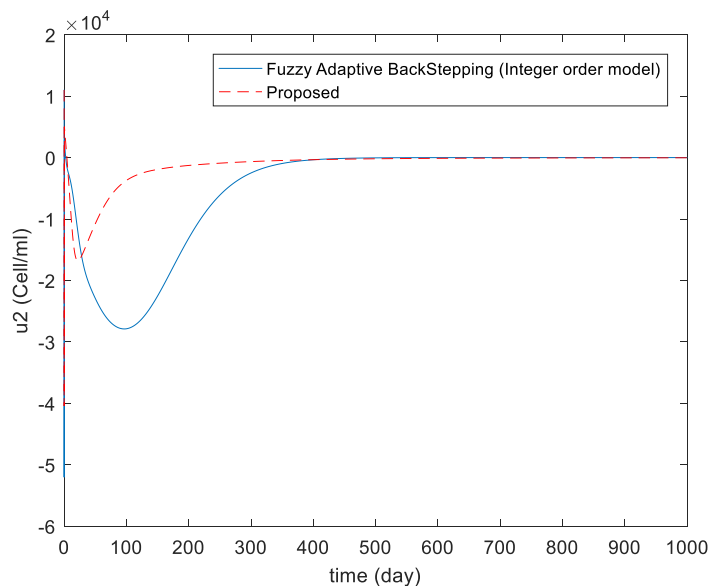


شکل ۳- منحنی IL بر حسب زمان با استفاده از کنترل کننده فازی تطبیقی گام به عقب مرتبه کسری از شکل ۳ مشاهده می شود که IL پس از ۳۰۰ روز به سمت صفر می رسد. مقایسه نشان می دهد که با روش پیشنهادی، IL-2 زودتر به سمت صفر رسیده است.

در شکل ۴ منحنی کنترل کننده گام به عقب فازی u_1 نشان داده شده است.



شکل ۴- منحنی تلاش کنترلی u_1 بر حسب زمان (روز)



شکل ۵- منحنی تلاش کنترلی u_2 بر حسب زمان (روز)

از شکل‌های ۴ و ۵ مشاهده می‌شود که u_1 و u_2 ابتدا زیاد بوده و سپس کاهش یافته و به سمت صفر رسیده‌اند. درمقایسه با حالت کنترل‌کننده گام به عقب فازی تطبیقی مرتبه صحیح مشاهده می‌شود که سیگنال‌های کنترلی زودتر به سمت صفر رسیده‌اند.

۶- نتیجه‌گیری

یک کنترل‌کننده گام به عقب فازی تطبیقی مرتبه کسری جهت کنترل سیستم ایمنی درمانی با مدل مرتبه کسری در این مقاله پیشنهاد شد. معیار پایداری لیاپانوف مرتبه کسری جهت برقراری پایداری معرفی شده و با استفاده از قوانین تطبیقی پایداری بررسی شد. شبیه‌سازی‌ها به منظور نشان دادن عملکرد روش پیشنهادی بر روی مدل مرتبه کسری ایمن‌درمانی تومور انجام شدند. برطبق شبیه‌سازی ساختار کنترلی مرتبه کسری پیشنهادی به طور موفقیت‌آمیزی به سیستم ایمن - تومور اعمال شد. نتایج مقایسه‌ای نشان داده‌است که کنترل‌کننده پیشنهادی توانسته است که سریع‌تر از کنترل‌کننده گام به عقب فازی تطبیقی مرتبه صحیح، سلول‌های توموری را به سمت صفر برساند. بنابراین کارایی و عملکرد کنترل‌کننده پیشنهادی به نتیجه رسیده‌است.

مراجع

1. Nasiri H, Kalat AA. Adaptive fuzzy back-stepping control of drug dosage regimen in cancer treatment, BIOMED SIGNAL PROCES 42 2018; 267-276.
2. Bunimovich-Mendrazitsky, S., Byrne, H., & Stone, L. (2008). Mathematical model of pulsed immunotherapy for superficial bladder cancer. Bulletin of mathematical biology, 70(7), 2055. <https://doi.org/10.1007/s11538-008-9344-z>.
3. Mamat M, Kartono A. Mathematical model of cancer treatments using immunotherapy. chemotherapy and biochemotherapy. Appl. Math. Sci, 2013; 7(5), 247-261.

4. Yang J, Tang S, Cheke R A. Modelling pulsed immunotherapy of tumour-immune interaction. *Mathematics and Computers in Simulation*, 2015; 109, 92-112.
5. Itik M, Banks S P. Chaos in a three-dimensional cancer model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2010; 20(01), 71-79.
6. Kirschner D, Panetta J C. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction.. *Journal of mathematical biology*, 1998; 37(3), 235-252.
7. Isaac Oke S, Matadi M B, Xulu S S. Optimal Control Analysis of a Mathematical Model for Breast Cancer. *Mathematical and Computational Applications*, 2018; 23(2), 21.
8. Bumroongsri P, Kheawhom S. Optimal dosing of breast cancer chemotherapy using robust MPC based on linear matrix inequalities. *Engineering Journal*, 2015; 19(1), 97-106.
9. Zhang Y, Zhang X., Zhang Y. Dynamical Behavior Analysis and Control of a Fractional-order Discretized Tumor Model. *DEStech Transactions on Engineering and Technology Research*, (iect 2016). 10.12783/dtetr/iect2016/3731.
10. Wei H C, Yu J L., Hsu, C. Y. Periodically Pulsed Immunotherapy in a Mathematical Model of Tumor, CD4. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2017.
11. Konstorum, A., Vella, A. T., Adler, A. J., & Laubenbacher, R. C. Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling. *Journal of The Royal Society Interface*, 2017; 14(131), 20170150.
12. Batmani Y., Khaloozadeh H. Optimal chemotherapy in cancer treatment: state dependent Riccati equation control and extended Kalman filter. *Optimal Control Applications and Methods*, 2013; 34(5), 562-577.
13. Itik M, Salamci M. U, Banks S P. SDRE optimal control of drug administration in cancer treatment. *Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences*, 2010 18(5), 715-730.
14. Arina .A, Beckett . M, Fernandez. C , W. Zheng, Pitroda. S, J. Chmura, Luke J, Forde. M, Y. Hou, Burnette. B, Mauceri. H., Lowy. I, Sims. T, Khodarev . N, Fu, Y. X. Weichselbaum. R. Tumor-reprogrammed resident T cells resist radiation to control tumors. *NATURE COMMUNICATIONS* | 2019; 10:3959.
15. Liu. Z, Wang. Y, Huang Y., Kim. B. Y. S, Shan. H, Wu. D. Jiang. W. Tumor Vasculatures: A New Target for Cancer Immunotherapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, September 2019, Vol. 40, No. 9.
16. Pathria, P, Louis. T. L, Varner. J. A. Targeting Tumor-Associated Macrophages in Cancer. *Trends in Immunology*, April 2019, Vol. 40, No. 4.
17. Moradi Zirkohi. M. Finite-time adaptive fuzzy backstepping control of drug dosage regimen in cancer treatment. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*. 2019;1-10.
18. Chen T, Kirkby N. F, Jena R. Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation. *Computer methods and programs in biomedicine*, 2012; 108(3), 973-983.
19. Kiani E K, Kamyad A V, Shirzad H. Optimal immunotherapy control of aggressive tumors growth. *Intelligent Control and Automation*, 2012; 3(2), 168-175.
20. Moradi H., Sharifi M, Vossoughi G. Adaptive robust control of cancer chemotherapy in the presence of parametric uncertainties: A comparison between three hypotheses. *Computers in biology and medicine*, 2015; 56, 145-157.
21. Cappuccio A, Castiglione F, Piccoli B. Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Mathematical biosciences*, 2007; 209(1), 1-13.

22. Rihan F A, Lakshmanan S, Hashish A H, Rakkiyappan R, Ahmed E. Fractional-order delayed predator–prey systems with Holling type-II functional response. *Nonlinear Dynamics*, 2015 80(1-2), 777-789.
23. Ferdi Y. Some applications of fractional order calculus to design digital filters for biomedical signal processing. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 2012; 12(02), 1240008.
24. Rudolf H. (Ed). *Applications of fractional calculus in physics*. World Scientific. 2000.
25. Arshad S, Baleanu D, Huang J, Tang Y, Al Qurashi M. M. Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors. *Advances in Mechanical Engineering*, 2016; 8(7), 1687814016656704.
26. Khalil H K, Grizzle J. *Nonlinear systems*, vol. 3. Prentice hall Upper Saddle River. 2002.
27. Efe M Ö. Fractional order systems in industrial automation—a survey. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, 2011; 7(4), 582-591.
28. Rihan F A. Numerical modeling of fractional-order biological systems. In *Abstract and Applied Analysis* (Vol. 2013). Hindawi.
29. Kumar M, Shukla B, Sharma B. Backstepping based stabilization and synchronization of a class of fractional order chaotic systems. *Chaos, Solitons and Fractals* 0 0 0 2017; 1–11.
30. Li Y, Chen Y, Podlubny I. Stability of fractional-order nonlinear dynamic systems : Lyapunov direct method and generalized Mittag–Leffler stability. *Comput Math with Appl* 2010; 59:1810–21.
31. Ding D, Qi D, Wang Q. Non-linear Mittag–Leffler stabilisation of commensurate fractional-order non-linear systems. *IET Control Theory Appl* 2015:21–7.
32. Aguila-Camacho N, Duarte-Mermoud M, Gallegos J. Lyapunov functions for fractional order systems. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul* 2014;19:2951–7. doi: 10.1016/j.cnsns.2014.01.022 .