عملکرد کنترل کننده PD مرتبه کسری بهینه در مدل مرتبه کسری بیماری HIV

محسن ابراهیمیان بیدختی[1*]، محمد ابراهیمیان بیدختی[2]، سجاد شیخی[3]
[1] مدرس و عضو باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی واحد گناباد
[2] مدرس و عضو باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی واحد گناباد
[3] مدرس دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان
ebrahimian.mo@gmail.com

چکیده

کنترل بیماری HIV همواره یک مساله‌ی مهم در مبحث سیستم‌های کنترل و پزشکی بوده است. با توجه به این علم استفاده از حسابان کسری به صورت خیلی وسیعی در حال استفاده و گسترش می باشد و از طرفی در مراجع مختلف به صراحت بیان شده که سیستم ها در عالم واقع به صورت مرتبه کسری هستند به همین منظور در این مقاله برای این که نتایج شبیه سازی واقعی تر باشند از مدل مرتبه کسری بیماری HIV استفاده شده است. معادلات بیان شده برای مدل بیماری HIV به گونه ای است که رفتار سیستم به شدت به تعداد ویروس های تولید شده توسط سلول های الوده وابسته است به صورتی که اگر تعداد ویروس ها از ۲۰۲ ویروس بیشتر باشد رفتار بیماری به گونه ای است که باعث انتشار ویروس و بیماری می شود.

برای کنترل بیماری HIV از کنترل کننده PD مرتبه کسری بهینه استفاده شده است که ضرایب این کنترل کننده توسط الگوریتم بهینه سازی فاخته بدست امده است. نتایج حاصل از شبیه سازی نشان میدهد که کنترل کننده طراحی شده برای این بیماری به ازای مقادیر مختلف ویروس ها باعث انتشار بیماری نمیشود.

واژه‌های کلیدی: مدل مرتبه کسری،بیماری HIV ، کنترل کننده مرتبه کسری PD ،بهینه سازی،الگوریتم فاخته.

مقدمه

در نیمه دوم سال 1994 مبتلایان به ویروس HIV حدود 17 میلیون نفر در سراسر دنیا تخمین زده شده اند. بیماری HIV در حال حاضر نه‌تنها یک بیماری عفونی و ایمنولوژیک بلکه یک مشکل عظیم اجتماعی محسوب می‌شود [۱-۲] .

این ویروس سلول‌های CD4+T که برای سیستم ایمنی بدن مهم می‌باشند ، تحت تأثیر قرار می‌دهد.بیماری HIV مهم‌ترین بیماری عفونی نوظهور در قرن بیستم است که در کمتر از 30 سال میلیون‌ها نفر را در جهان مبتلا و یا به هلاکت رسانده است به طوری که هنوز هیچ درمان قطعی برای این بیماری به وجود نیامده است .تنها درمان‌های دارویی ضدویروس وجود دارد که پیشرفت HIV به سمت AIDS را آهسته‌تر می‌کند و در این حالت فرد چند سال می‌تواند زندگی نسبتاً سالمی داشته باشد . [3]در برخی موارد، درمان ضدویروس پس از چند سال تأثیر خود را از دست می‌دهند و در برخی موارد دیگر فرد با HIV برای دهه‌ها زندگی می‌کند ولی این افراد مجبورند که برای تمام عمر روزانه داروهای قوی مصرف کنند که گاهی با عوارض جانبی ناخوشایند همراه است از طرفی مصرف طولانی‌مدت دارو باعث ایجاد عوارض جانبی حاد در بدن بیمار می‌شود .در یک تلاش برای حل این مشکل ، مدل‌سازی ریاضی و تکنیک‌های سیستم های کنترل می‌توانند برای ترکیب و آمیختن دانش موجود استفاده شوند و یک چهارچوب تئوریک را برای مدل‌ها و الگوهای موجود فراهم کنند و می‌توانند به‌عنوان یک ابزار قدرتمند دریافتن یک استراتژی کنترل بهینه مناسب ، خدمت کنند . بر اساس مدل‌سازی‌های مختلف بیماری و توابع هزینه‌ای که در مقالات

استفاده‌شده است ، روش‌های گوناگونی برای کنترل بهینه بیماری ارائه‌شده است . که درنهایت منجر به کاهش عوارض جانبی دارو و نگه‌داشتن جمعیت ویروس در یک سطح پایین و افزایش امید به زندگی می‌شوند .و همچنین این تکنیک‌ها در دیگر حوزه‌های مهندسی پزشکی مانند درمان سرطان نیز کاربرد دارند[1] .

برای کنترل بیماریHIV در شبیه سازی ها روش های مختلفی استفاده شده است از جمله استفاده از منطق فازی یا شبکه های عصبی که ایراد اصلی این روش های اولا طراحی مشکل این کنترل کننده ها در عالم واقع و ثانیا پایین بودن سرعت عملکرد سیستم به دلیل حجم محاسبات بالا می باشد[8,9] .

در برخی دیگر از روش از کنترل بهینه LQR استفاده شده است که ایراد اصلی این روش اولا خطی بودن سیستم ثانیا اصلاع کامل از تمامی پارامتر ها و روابط سیستم می باشد[10] .

به نواقص بیان شده در روش های بالا میتوان در نظر گرفتن روابط سیستم به صورت مرتبه صحیح نیز اشاره کرد.با توجه به این که تمامی سیستم ها در عالم واقع به صورت مرتبه کسری هستند پس مطالعات سیستم به صورت مرتبه صحیح نمیتواند به واقعی بودن نتایج کمک کند.

مدل سازی بیماری HIV

با توجه به این‌که تلاش‌های زیادی برای درمان بیماری HIV انجام‌شده است ولی هنوز درمان قطعی برای این بیماری حاصل نشده است و فقط می‌توان طول عمر بیمار را افزایش داد.با توجه به مطالعات جدید دو نوع دارو برای درمان این بیماری وجود دارد یکی RTI که مانع تولید سلول‌های آلوده می‌شود و دیگریPTI که مانع از تولید ویروس‌های آزاد در خون می‌شود.

برای مدل انتشار ویروس ،مدل‌های مختلفی به وجود آمده است که در این مقاله از مدل دارای ۳ متغییر حالت استفاده می‌شود.

در رابطه (۱) مدل مرتبه صحیح [۴-۵-۷] مورد استفاده در این مقاله بیان‌شده است.

$$\begin{cases} \dfrac{dx(t)}{dt} = \lambda - \delta x(t) - (1-\gamma)\beta x(t) z(t) \\ \dfrac{dy(t)}{dt} = (1-\gamma)\beta x(t) z(t) - a y(t) \\ \dfrac{dz(t)}{dt} = (1-\eta)\,\mathrm{Nay(t)} - \mathrm{uz(t)} - (1-\gamma)\beta x(t) z(t) \end{cases} \tag{1}$$

همان‌طور که در رابطه(۱) مشاهده می‌شود سیستم موردنظر دارای سه متغییر حالت x(t)، y(t) و z(t) می‌باشد که به ترتیب هرکدام بیانگر تعداد سلول‌های آلوده نشده،تعداد سلول‌های آلوده شده و تعداد ویروس‌ها می‌باشد.دیگر پارامترهای سیستم و مقادیر مربوط به شبیه‌سازی در جدول (۱) بیان‌شده است.

جدول(۱) مقادیر و پارامترهای سیستم [۷]

Parameters		Values
x_0	Initial concentration of uninfected cells	$10000\ dm^{-3}$
y_0	Initial concentration of infected cells	$10000\ dm^{-3}$
z_0	Initial concentration of virus particles	$10000\ dm^{-3}$
$(1-\gamma)$	The reverse transcriptase inhibitor drug effect	0.5
$(1-\eta)$	The protease inhibitor drug effect	0.5
λ	The total rate of production of healthy cells	$10^6\ day^{-1}\ dm^{-3}$
β	Rate uninfected become infected with virus	$1\times10^{-8}\ day^{-1}\ dm^3$
δ	Nature death rate of healthy cells	$0.1\ day^{-1}$
a	Nature death rate of infected cells	$0.5\ day^{-1}$
u	Nature death rate of infective virus particles	$5\ day^{-1}$
N	Number of virus produced by infected cells	Varies

رابطه (۱) نشان می‌دهد که سیستم فوق سیستمی غیرخطی می‌باشد و از طرفی با توجه به متغیرهای حالت سیستم می‌توان گفت هدف در شبیه‌سازی باید به صورتی باشد که متغییر حالت اول ماکزیمم شود و دیگر متغیرها مینیم شوند.

۲-۱ سیستم مرتبه کسری

مفاهیم مشتق و انتگرال نقش بسیار ارزنده‌ای در پیشرفت علوم و فنون سیستم‌های طبیعی و مصنوعی داشته‌اند. حسابان کسری حوزه‌ای از ریاضیات است که می‌خواهد این مفاهیم را بسط و توسعه دهد. بسیاری از پدیده‌های طبیعی مرتبه کسری هستند و می‌توان آن‌ها را به شکل معادلات دیفرانسیل مرتبه کسری، توابع تبدیل مرتبه کسری و یا فضای حالت مرتبه کسری نشان داد به‌طوری‌که حسابان کسری برای بسیاری از اهداف مورداستفاده قرارگرفته است[۱۱-۱۲].

به‌منظور انعطاف‌پذیری برحسب مرتبه ، سیستم‌های مرتبه کسری ، درجات آزادی بیشتری نسبت به سیستم‌های مرتبه صحیح دارند به‌طوری‌که مشابه یک سیستم مرتبه کسری ، بی‌نهایت سیستم مرتبه صحیح متناظر با آن وجود دارد. مدل‌سازی و کنترل مقاوم در کاربردهای مختلف مانند کنترل مبدل‌های الکترونیک قدرت، سیستم‌های با پارامترهای نامعین، انتشار گرما و پدیده‌های ویسکوالاستیک در نظر گرفته می‌شود[۱۳].

معادلات دیفرانسیل مرتبه کسری سیستم‌های دنیای واقعی را بهتر می‌توانید توصیف کنند. علاوه بر این، پیاده‌سازی معادلات دیفرانسیل مرتبه کسری افق‌های جدیدی در مهندسی کنترل به ارمغان آورد.

اکثر مطالعات و شبیه‌سازی‌های انجام‌شده برای کنترل بیماری HIV به‌صورت سیستم های مرتبه صحیح بوده است ولی در این مقاله از مدل مرتبه کسری این بیماری برای شبیه‌سازی‌ها استفاده‌شده است که روابط مربوط به این حالت به‌صورت روابط(۲) می‌باشد [۷].

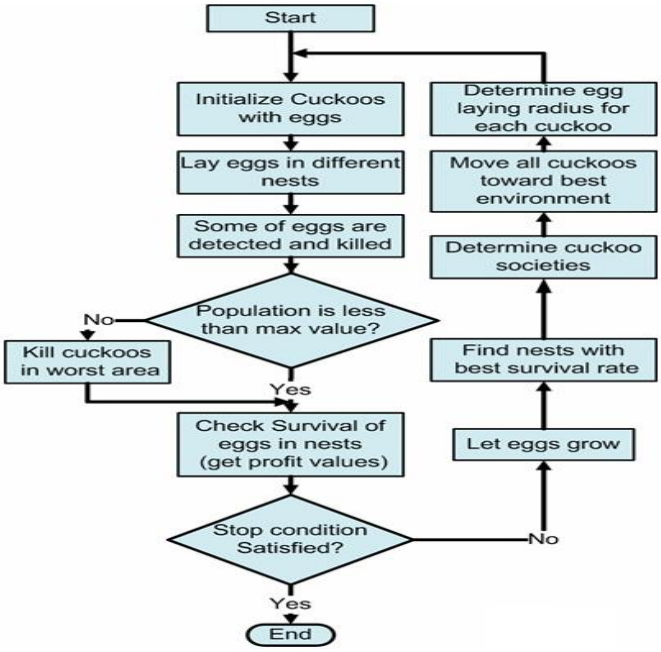
$$\begin{cases} D^{\alpha}x(t) = \lambda - \delta x(t) - (1-\gamma)\beta x(t)z(t) \\ D^{\alpha}\,\mathrm{y}(t) = (1-\gamma)\beta x(t)z(t) - ay(t) \\ D^{\alpha}\,\mathrm{z}(t) = (1-\eta)\,\mathrm{Nay(t)} - \mathrm{uz(t)} - (1-\gamma)\beta x(t)z(t) \end{cases}$$
(2)

۱.الگوریتم بهینه‌سازی فاخته

پس از معرفی الگوریتم رقابت استعماری روش جدید دیگری به نام الگوریتم بهینه‌سازی فاخته (Cuckoo Optimization Algorithm) که توانایی بیشتری در پیدا کردن نقاط بهینه کلی (global optimal) دارد شکل گرفت. الگوریتم فاخته با الهام از روش زندگی پرنده‌ای به نام فاخته است که در سال ۲۰۰۹ توسط Yang,X.S وDeb,S توسعه‌یافته است. الگوریتم فاخته بعدها در سال ۲۰۱۱ توسط رامین رجبیون به‌طور کامل با جزییات بیشتر موردبررسی قرارگرفته است.

در شکل (۱) می‌توان فلوچارت الگوریتم بهینه‌سازی فاخته (COA) را مشاهده نمود. همانند سایر الگوریتم‌های تکاملی COA با یک جمعیت اولیه متشکل از فاخته‌ها (Cuckoos) کار خود را شروع می‌کند.

دلیل اصلی اینکه COA بهتر از سایر الگوریتم‌های تکاملی عمل می‌کند در کارکرد چندگانه عملگرهای COA، مثل تخم‌گذاری و مهاجرت مستتر می‌باشد. در سایر الگوریتم‌های بهینه‌سازی تکاملی با عملگرهایی مواجه می‌شویم که فقط یک هدف خاص را بر عهده‌دارند ولی در الگوریتم بهینه‌سازی فاخته (COA) عملگرهای تعریف‌شده به‌صورت هم‌زمان چندین هدف را تحقق می‌بخشند و برای آشنایی بیشتر و نحوه عملکرد الگوریتم فاخته می‌توان مراجع [۱۴-۱۷] بررسی نمود.



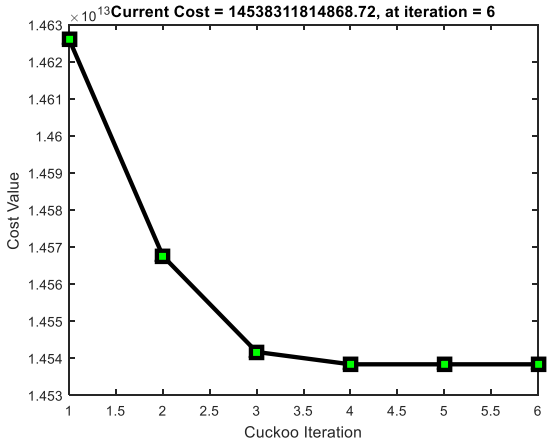
شکل (۱) فلوچارت الگوریتم بهینه‌سازی فاخته

۱.نتایج و شبیه‌سازی

همان‌طور که قبلاً بیان شد سیستم شبیه‌سازی‌شده در این مقاله دارای ۳ متغییر حالت می‌باشد و هدف کنترل در بیماری HIV این است که متغییر تعداد سلول‌های سالم زیاد شود و دو متغییر تعداد سلول‌های ناسالم و تعداد ویروس‌ها کم شوند بر همین اساس می‌توان گفت سیستم موردنظر علاوه بر اینکه غیرخطی است، سیستمی چندهدفه نیز می‌باشد.

برای کنترل بیماری از کنترل‌کننده PD بهینه استفاده‌شده است که ضرایب این کنترل‌کننده توسط الگوریتم فاخته بهینه‌شده است .مسئله بهینه‌سازی در این کنترل‌کننده مسئله‌ای جند معیاره می‌باشد به‌طوری‌که ۲ معیار باید مینیم شود و یک معیار باید ماکزیمم شود بر همین اساس تابع هزینه معرفی‌شده به‌صورت جریمه به سیستم اضافه می‌شود و اگر قیدهای مطرح‌شده ارضا نشود الگوریتم دوباره بهینه‌سازی را انجام دهد و نرخ بهینه‌سازی الگوریتم در شکل (۲) نشان داده‌شده است.

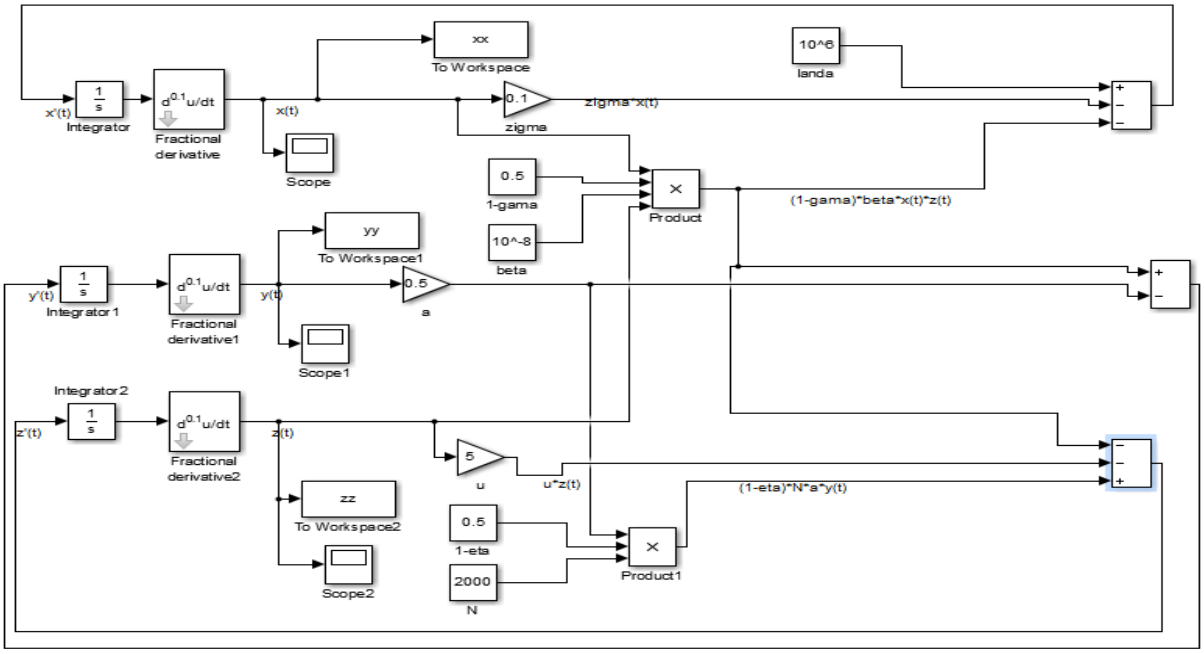
طراحی کنترل کننده پیشنهادی به صورتی است که از متغییر تعداد سلول های الوده به عنوان ورودی کنترل کننده استفاده شده است و خروجی کنترل کننده به این متغییر اضافه شده است.



شکل(۲) نرخ بهینه‌سازی الگوریتم

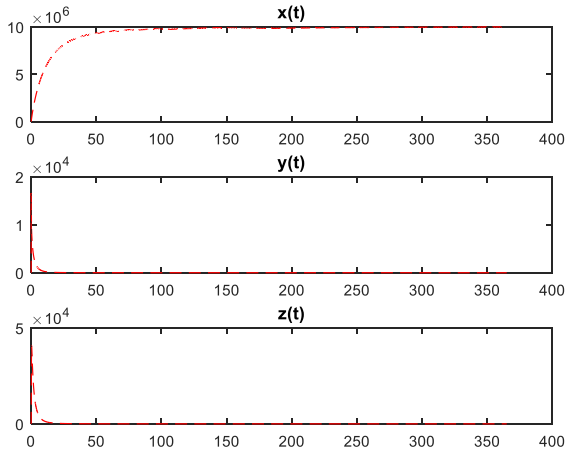
شکل(۳) بلوک دیاگرام سیستم شبیه سازی شده در متلب را نشان می دهد.

مدل مورد مطالعه در این مقاله از مرجع [7] استفاده‌شده است که با توجه به این مرجع پایداری سیستم با توجه به روابط لیاپانوف مطرح شده در مقاله وابسته به تعداد سلول‌های تولیدی سالم می‌باشد به‌طوری‌که اگر تعداد ویروس های تولید شده توسط سلول های الوده کمتر از ۲۰۲(N<202) باشد سیستم پایدار خواهد بود به‌عبارتی‌دیگر تعداد سلول‌های سالم زیاد می‌شود و تعداد سلول‌های آلوده و تعداد ویروس‌ها کم می‌شود و به صفر می‌رسد در غیر این صورت سیستم ناپایدار می‌شود با به‌بیان‌دیگر تعداد سلول‌های سالم کمتر می‌شوند و تعداد سلول‌های آلوده و تعداد ویروس‌ها دیگر به صفر نمی‌رسند. کنترل‌کننده مطرح‌شده برای بیماری HIV به‌گونه‌ای عمل می‌کند که به ازای مقادیر مختلف N پایدار می‌باشد.



شکل (۳) بلوک دیاگرام سیستم شبیه سازی شده

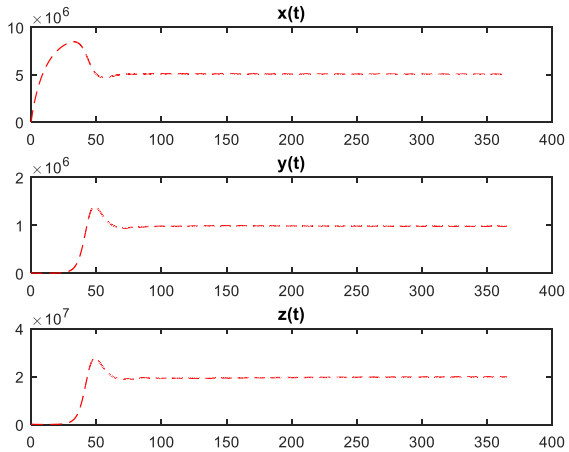
شبیه سازی انجام شده برای سیستمی با مرتبه کسری۰,۹ انجام شده است که در اولین شبیه‌سازی N=100 فرض شده است و در شکل (۴) می‌توان نتایج حاصل بدست آمده را مشاهده نمود. همان‌طور که قبلاً گفته بیان شده است سیستم به ازای N های کوچک‌تر از ۲۰۲ پایدار می‌باشد بر همین اساس در این قسمت نیازی به اعمال کنترل‌کننده نیست.



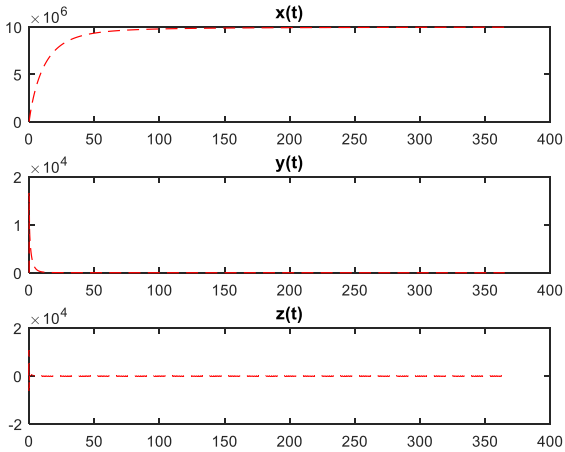
شکل(۴) عملکرد سیستم مرتبه کسری به ازای N=100

در دومین شبیه‌سازی N=400 در نظر گرفته‌شده که با توجه به روابط بیان شده در مرجع [7] به ازای این حالت انتظار می‌رود سیستم ناپایدار باشد به‌گونه‌ای که دو متغییر تعداد سلول‌های ناسالم و تعداد ویروس‌های آلوده به صفر نرسند که با توجه به استفاده از کنترل‌کننده پیشنهادی می‌توان دو متغییر یادشده را به صفر رساند.

شکل‌های (۵) و (۶) عملکرد سیستم با توجه به حضور و عدم حضور کنترل‌کننده را نشان می‌دهد.



شکل(۵) عملکرد سیستم مرتبه کسری بدون کنترل‌کننده به ازای N=400

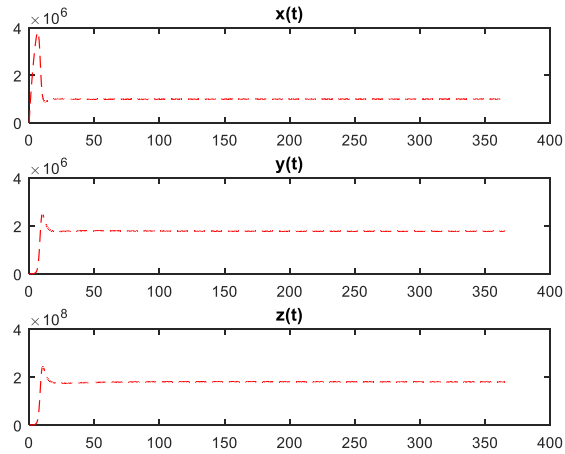


شکل(۶) عملکرد سیستم مرتبه کسری با کنترل‌کننده به ازای N=400

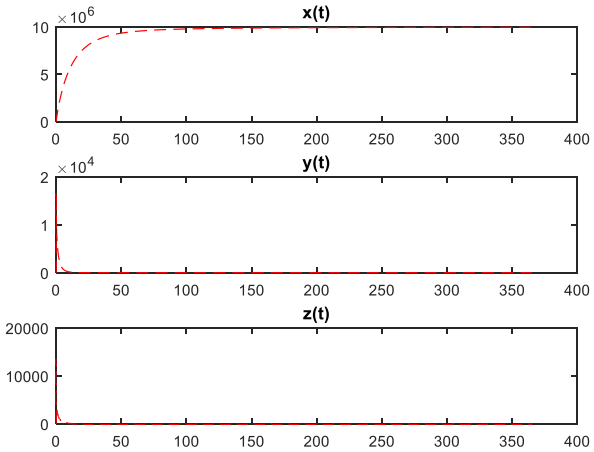
در شکل (۵) به‌وضوح می‌توان مشاهده کرد که تعداد سلول‌های سالم از 10×10^6 به 5×10^6 کاهش‌یافته است همچنین تعداد سلول های آلوده از صفر به 1×10^6 و تعداد ویروس‌ها نیز از صفر به 2×10^7 افزایش‌یافته است.

در شکل (۶) می‌توان به‌خوبی عملکرد سیستم با کنترل‌کننده PD مرتبه کسری بهینه را مشاهده نمود به طوری که کنترل کننده توانسته است تعداد سلول‌های سالم را زیاد کند همچنین تعداد سلول‌های آلوده و تعداد ویروس‌ها را به صفر برساند.

در آخرین شبیه‌سازی سیستم مربوطه را به ازای N=2000 شبیه‌سازی‌شده است که مانند حالت قبل نتایج برای دو حالت با کنترل‌کننده و بدون کنترل‌کننده در زیر نمایش داده می‌شود.



شکل(۷) عملکرد سیستم مرتبه کسری بدون کنترل‌کننده به ازای N=2000



شکل(۸) عملکرد سیستم مرتبه کسری با کنترل‌کننده به ازای N=2000

درست مانند حالت قبل همان‌طور که تصور می‌شد با افزایش مقدار N سیستم بدون کنترل‌کننده ناپایدار می‌شود.

شکل (۸) عملکرد سیستم مربوطه با کنترل‌کننده را نشان می‌دهد به طوری که نتایج حاصله نشان می‌دهد کنترل‌کننده طراحی‌شده در این شرایط نیز توانسته است سیستم را کنترل کند.

شکل‌های (۶) و (۸) به‌وضوح نشان می‌دهند کنترل‌کننده پیشنهادی طراحی‌شده در کمترین زمان ممکن تعداد ویروس‌ها و تعداد سلول‌های آلوده را به صفر می‌رسانند همچنین تعداد سلول‌های سالم را افزایش می‌دهد.

با توجه به شبیه‌سازی‌های انجام‌شده و مراجع استفاده‌شده می‌توان نتیجه گرفت که سیستم موردمطالعه به تعداد سلول‌های تولیدشده وابسته است به‌طوری‌که اگر تعداد سلول‌ها کمتر از ۲۰۲ باشد سیستم پایدار است و می‌توان پایداری سیستم را به کنترل بیماری تعبیر نمود همچنین اگر این تعداد سلول‌ها بیشتر از ۲۰۲ باشد سیستم ناپایدار می‌شود به‌طوری‌که هرچقدر این مقدار بیشتر شود انتشار بیماری بیشتر می‌شود ولی کنترل‌کننده طراحی‌شده این توانایی را دارد که در شرایط مختلف بازهم سیستم را کنترل کند یا به‌بیان‌دیگر بتواند بیماری HIV را کنترل کند.

۱.نتیجه‌گیری

علم استفاده از حسابان کسری با توجه به این‌که اکثر سیستم های عالم واقع به‌صورت کسری هستند موردتوجه زیادی قرارگرفته است و بر همین اساس مدل‌سازی و شبیه‌سازی سیستم‌ها به‌صورت مرتبه کسری اهمیت زیادی پیدا کرده است.

در این مقاله از مدل مرتبه کسری بیماریHIV برای شبیه‌سازی استفاده‌شده است.سیستم مربوطه ،سیستمی غیرخطی می‌باشد و پایداری ان به شرایط اولیه سیستم بستگی دارد به‌طوری‌که اگر تعداد سلول‌های تولیدی سالم از ۲۰۲ سلول کمتر باشد سیستم ذاتاً پایدار می‌باشد ولی اگر بیشتر باشد سیستم ناپایدار می‌باشد به‌طوری‌که هرچقدر این مقدار بیشتر شود ناپایداری سیستم بیشتر می‌شود.

برای کنترل بیماری HIV از کنترل‌کننده PD مرتبه کسری بهینه استفاده‌شده است که بهینه‌سازی پارامترهای کنترل‌کننده توسط الگوریتم فاخته انجام‌شده است. عملکرد کنترل‌کننده پیشنهادی به‌طوری بوده است که سیستم مربوطه به تعداد سلول‌های سالم تولیدی وابسته نیست و در تمامی حالات سیستم پایدار می‌باشد.

مراجع

1- www.hivdex.ir

2- www.ircha.tums.ac.ir

3- H. Zarei, A. V. Kamyad, and M. H. Farahi," *Optimal Control of HIV Dynamic Using EmbeddingMethod*" Computational and MathematicalMethods inMedicine, Hindawi Publishing Corporation2011.

4- M. Gachpazan, A. H. Borzabadi, and A. V. Kamyad, "*A measure-theoretical approach for solving discrete optimal control problems*", Applied Mathematics and Computation, vol. 173, no. 2, pp. 736–752, 2006.

5- H. Zarei, A. V. Kamyad, and S. Effati, "*Multiobjective optimal control ofHIV dynamics*", Mathematical Problems in Engineering, vol. 2010, Article ID 568315, 29 pages, 2010.

6- Yongsheng Ding,,Zidong Wang and Haiping Ye," *Optimal Control of a Fractional-Order HIV-Immune System With Memory*", IEEE TRANSACTIONS ON CONTROL SYSTEMS TECHNOLOGY, VOL. 20, NO. 3, MAY 2012 .

7- Caibin Zeng1 and Qigui Yang,"*A Fractional Order HIV Internal Viral Dynamics Model*", CMES, vol.59, no.1, pp.65-77, 2010.

8- Gary B. Fogel, Enoch S. Liu, Marco Salemi, Susanna L. Lamers, Michael S. McGrath," *Evolved Neural Networks for HIV-1 Co-receptor Identification"*2014 IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC), July 6-11, 2014, Beijing, China

9- Hassan Zarei, Ali Vahidian Kamyad, and Ali Akbar Heydari," *Fuzzy Modeling and Control of HIV Infection*"Computational and Mathematical Methods in Medicine, Volume 2012 (2012), Article ID 893474, 17 pages

10- Fatma A. ALAZABI, Mohamed A. ZOHDY and Abdulhakim A. EZZABI," *A Regulator Design for Nonlinear HIV-1 Infection system*"INTERNATIONAL JOURNAL OF INTELLIGENT CONTROL AND SYSTEMS, VOL. 17, NO. 1, MARCH 2012, 1-6

11- Shahab Ghasemi, Ahmadreza Tabesh and Javad Askari," *Application of Fractional Calculus Theory to Robust Controller Design for Wind Turbine Generators* " IEEE TRANSACTIONS ON ENERGY CONVERSION, VOL. 29, NO. 3, SEPTEMBER 2014.

12- Munmun Khanra, Jayanta Pal and Karabi Biswas,*" Reduced Order Approximation of MIMO Fractional Order Systems*" IEEE JOURNAL ON EMERGING AND SELECTED TOPICS IN CIRCUITS AND SYSTEMS, VOL. 3, NO. 3, SEPTEMBER 2013.

13- H. Y. Jia, Z. Q. Chen, and G. Y. Qi," *Chaotic Characteristics Analysis and Circuit Implementation for a Fractional-Order System*", IEEE TRANSACTIONS ON CIRCUITS AND SYSTEMS—I: REGULAR PAPERS, VOL. 61, NO. 3, MARCH 2014

14- R. Rajabioun, "*Cuckoo Optimization Algorithm*'', Applied Soft Computing Journal, Vol. 11, no.8, 2011, pp. 5508–5518.

15- X.-S. Yang and S. Deb, "*Multiobjective cuckoo search for design optimization*", Computers and Operations Research, Vol. 40, no. 6, 2013, pp. 1616–1624.

16- www.coasite.ir

17- S.Walton, O. Hassan, K. Morgan, and M. R. Brown, "*Modified cuckoo search: a new gradient free optimization algorithm Chaos*", Solutions & Fractals, vol. 44, 2011, pp. 710–718.