

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ПЕРЕНОСЕННЯ ЛІКІВ У ЖИВИХ ТКАНИНАХ

Я. Савула, Ю. Турчин, Н. Кіт

Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Університетська, 1, Львів, 79000, e-mail: juliaturchyn@gmail.com

Сформульовано математичну модель процесу розповсюдження ліків у стінках судин при катетерному лікуванні атеросклерозу. Показано, що пряме застосування методу скінченних елементів зі стандартними базисними функціями призводить до втрати стійкості розв'язку.

Ключові слова: рівняння адвекції-дифузії, метод скінченних елементів, втрата стійкості розв'язку.

1. ВСТУП

Математичне моделювання нормальних фізіологічних і патологічних процесів сьогодні – це найактуальніший напрям наукових досліджень [1]. Наша мета – змоделювати процес розповсюдження ліків у стінці судини при катетерному лікуванні атеросклерозу [3]. Атеросклероз характеризується ущільненням артеріальної стінки внаслідок розростання сполучної тканини через відкладення жовтої жирової речовини на поверхні стінок артерій, утворенням атеросклеротичних бляшок. Потік крові зменшується і збільшується кров'яний тиск, що може призвести до інфаркту, інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

За допомогою ангіографічних зображень лікар направляє катетер через артерії в серце, поки не досягне цільового місця хворої коронарної артерії. Доставити ліки в ділянку ураження можна шляхом вивільнення препарату, що містить інкапсульовані ліки. Засобів перенесення для препарату може бути багато, в тім числі ліпосомальні, міцелярні, полімерні частинки та мікроміхур. Ми розглядатимемо полімерні наночастинки. Після поглинання наночастинок тканиною стінок судин процес їхнього подальшого перенесення відбувається головню завдяки процесу адвекції-дифузії, за якого з наночастинок вивільнюються інкапсульовані ліки, що забезпечує терапевтичний вплив на цільовій ділянці артерії.

2. ФОРМУЛЮВАННЯ ЗАДАЧІ

Радіальні випуски наночастинок у кров відбуваються протягом декількох серцевих циклів, тоді як перенесення ліків в стінці артерії може тривати протягом декількох днів, якщо не тижнів. Оскільки такі суттєві різниці в масштабах часу, то розумно обмежитися чисельним моделюванням лише в стінці артерії. Врахування вмісту просвіту артерії входить до моделі за допомогою відповідних граничних умов.

Нехай Ω – відкрита зв'язна обмежена множина R^d , $d = 1, 2, 3$ з кусково-гладкою межею $\Gamma = \partial\Omega$, де $\partial\Omega$ складається з двох неперетинних частин Γ_D, Γ_N , які є відповідно границями Діріхле та Ньютонів.

Треба знайти такі $C_1, C_2 : \bar{\Omega} \times (0, T) \rightarrow R$ – невідомі концентрації наночастинок і ліків відповідно, що задовольняють головні рівняння змішаної моделі переміщення ліків, які у декартових координатах набули вигляду

$$\begin{cases} \frac{\partial C_1}{\partial t} + \nabla \cdot (u C_1) - \nabla \cdot (K_1 \cdot \nabla C_1) + \sigma_1 C_1 = 0; \\ \frac{\partial C_2}{\partial t} + \nabla \cdot (u C_2) - \nabla \cdot (K_2 \cdot \nabla C_2) + \sigma_2 C_2 - C_1 f = 0, \end{cases} \quad (1)$$

а також початкові та граничні умови

$$C_1(x, 0) = 0, x \in \bar{\Omega} \quad (2)$$

$$C_2(x, 0) = 0, x \in \bar{\Omega}$$

$$C_1 = g_1, C_2 = g_2 \text{ на } \Gamma_D \times (0, T) \quad (3)$$

$$\begin{aligned} n \cdot (K_1 \cdot \nabla C_1) + \lambda_1 (C_1 - C_{1,\infty}) = \psi_1 \\ n \cdot (K_2 \cdot \nabla C_2) + \lambda_2 (C_2 - C_{2,\infty}) = \psi_2 \end{aligned} \text{ на } \Gamma_N \times (0, T). \quad (4)$$

У рівняннях (1)–(4) K_1, K_2 – коефіцієнти дифузії наночастинок і ліків, u – поле швидкостей в стінці артерії; σ_1, σ_2 – сталі рівня метаболізму наночастинок і ліків; f – рівень розчинності ліків на кожну наночастинку, $C_{1,\infty}, C_{2,\infty}$ – відповідні концентрації на зовнішньому шарі стінки кровоносної судини.

У літературі [3] типові фізіологічні дифузії описані в трансмуральному (радіальному) та плоскому (окружному й осьовому) напрямках у зв'язку з притаманною циліндричною структурою артерії. Тому розглядається також модель адвекції-дифузії ліків у стінках судин в циліндричних координатах, основні рівняння якої набули вигляду

$$\begin{cases} \frac{\partial C_1}{\partial t} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (D_{r,1} r \frac{\partial C_1}{\partial r}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} (D_{\theta,1} \frac{\partial C_1}{\partial \theta}) + \frac{\partial}{\partial z} (D_{z,1} \frac{\partial C_1}{\partial z}) \\ \quad - \left(\frac{1}{r} \frac{\partial (r V_r C_1)}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial (V_\theta C_1)}{\partial \theta} + \frac{\partial (V_z C_1)}{\partial z} \right) - \sigma_1 C_1 \\ \frac{\partial C_2}{\partial t} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (D_{r,2} r \frac{\partial C_2}{\partial r}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} (D_{\theta,2} \frac{\partial C_2}{\partial \theta}) + \frac{\partial}{\partial z} (D_{z,2} \frac{\partial C_2}{\partial z}) \\ \quad - \left(\frac{1}{r} \frac{\partial (r V_r C_2)}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial (V_\theta C_2)}{\partial \theta} + \frac{\partial (V_z C_2)}{\partial z} \right) - \sigma_2 C_2 + C_1 f \end{cases} \quad (5)$$

з відповідними початковими та граничними умовами

$$C_1(\bar{r}, 0) = 0, x \in \bar{\Omega} \quad (6)$$

$$C_2(\bar{r}, 0) = 0, x \in \bar{\Omega}$$

$$C_1 = g_1, C_2 = g_2 \text{ на } \Gamma_D \times (0, T) \quad (7)$$

$$\begin{aligned} -D_{r,1} \frac{\partial C_1}{\partial r} = \frac{k_{m,1} b}{D_{r,1}^0} (C_1 - C_{1,\infty}) \\ -D_{r,2} \frac{\partial C_2}{\partial r} = \frac{k_{m,2} b}{D_{r,2}^0} (C_2 - C_{2,\infty}) \end{aligned} \text{ на } \Gamma_N \times (0, T), \quad (8)$$

де $D_{i,j} = D_{i,j}^0 \varphi_i(\bar{r}, t)$, $i = r, z, \theta$, $j = 1, 2$ – коефіцієнти дифузії, відповідно, у радіальному, окружному й осьовому напрямках; V_r, V_θ, V_z – адвективні швидкості у відповідних напрямках; b – товщина артеріальної стінки; $k_{m,1}, k_{m,2}$ – коефіцієнти переміщення наночастинок і ліків, відповідно.

3. ВАРІАЦІЙНЕ ФОРМУЛЮВАННЯ

Розглянемо плоский випадок (радіальний та осьовий напрями). Подавши спочатку (5)–(8) у матричній формі та помноживши скалярно на деякий вектор-рядок U з простору $V = \{(U_1, U_2) : U_i \in W_2^1(\bar{\Omega}), U_1 = g_1, U_2 = g_2, \text{ на } \Gamma_D \times (0, T)\}$ зліва рівняння та початкові умови, одержано таке варіаційне формулювання. Знайти такі $C = (C_1, C_2)^T \in V$, що

$$m(C', U) + a(C, U) = 0 \tag{9}$$

$$m(C(\bar{r}, 0), U) = 0, \tag{10}$$

де

$$a(C, U) = b(C, U) + c(C, U) + d(C, U) \tag{11}$$

$$m(C, U) = \iint_{\Omega} (U_1 C_1 + U_2 C_2) r dr dz \tag{12}$$

$$b(C, U) = \iint_{\Omega} (U_1 \operatorname{div}(\vec{V}C_1) + U_2 \operatorname{div}(\vec{V}C_2)) r dr dz \tag{13}$$

$$c(C, U) = \iint_{\Omega} (D_1 \overline{\operatorname{grad}U_1} \overline{\operatorname{grad}C_1} + D_2 \overline{\operatorname{grad}U_2} \overline{\operatorname{grad}C_2}) r dr dz - \int_{\Gamma} \left(\frac{\partial C_1}{\partial \nu} DU_1 + \frac{\partial C_2}{\partial \nu} DU_2 \right) d\Gamma. \tag{14}$$

4. ЧИСЛОВІ ЕКСПЕРИМЕНТИ

У числових експериментах використовували безрозмірну форму моделі.

Таблиця 1

Зв'язки безрозмірних величин

Позначення	Визначення
r^*	r/b
t^*	$tb^2 / D_{r,2}^0$
C_1^*	$C_1 / C_{1,0}$
C_2^*	$C_2 / C_{2,0}$
$D_{r,1}^*$	$D_{r,1} / D_{r,2}^0$
$D_{z,1}^*$	$D_{z,1} / D_{r,2}^0$
$D_{r,2}^*$	$D_{r,2} / D_{r,2}^0$
$D_{z,2}^*$	$D_{z,2} / D_{r,2}^0$
V_r^*	$V_r / V_{r,0}$
V_z^*	$V_z / V_{r,0}$
$C_1^* f^*$	$\frac{C_1}{C_{1,0}} f \frac{C_{1,0}}{C_{2,0}} \frac{b^2}{D_{r,2}^0}$

Для того, щоб звести рівняння до безрозмірного вигляду, застосували такі перетворення:

$$r^* = \frac{r}{b}, \quad t^* = \frac{tb^2}{D_{r,2}^0}. \quad (15)$$

Зв'язки безрозмірних величин з попередніми подано у табл. 1

Таблиця 2

Результати обчислень

Параметр	Величина	Рівняння 1	Рівняння 2
V_r^*	–	1	1
V_z^*	–	0	0
D_r^*	–	1/1000	1
D_z^*	–	1/1000	1
$D_{r,2}^0$	см ² /с	10e-9	10e-9
$V_{r,0}$	см/с	3e-7	3e-7
b	см	0.1	0.1
\bar{P}	–	–	10
h	см	0.001	0.001
<i>Factor</i>	–	1	1
σ	1/с	0	10e-5
K_1'	1/с	0.0033	–
K_1''	1/с	1.65e-6	–
k_m	см/с	10e-5	2.44e-7

За реальними біологічними та хімічними параметрами [3] для рівнянь, крайових і початкових умов (табл. 2) виконано числові обчислення.

Для розв'язування задачі (1)–(4) використовували пакет COMSOL Multiphysics – моделюючий пакет, з допомогою якого розв'язують системи диференціальних рівнянь у часткових похідних МСЕ [4], а для розв'язування задачі (5)–(8) – FreeFEM++ – відкритий продукт для розв'язання диференціальних рівнянь у часткових похідних з використанням МСЕ, розроблений співробітниками Університету П'єра і Марії Кюрі [2].

Оскільки за цими параметрами одержали великі числа Пекле, то розв'язки, одержані методом скінченних елементів з використанням лінійних і квадратичних базисних функцій, є нестійкими навіть у близькі до початкового моменту часу.

На рис. 1 зображено переріз графіка розв'язку (C_2) при фіксованій осьовій координаті. Як бачимо, простежується велика осциляція розв'язків. Задачі зі значною перевагою конвекції над дифузією треба розв'язувати, застосовуючи спеціальні чисельні методи. Зокрема, пакет FreeFEM++ таких проблем не усуває.

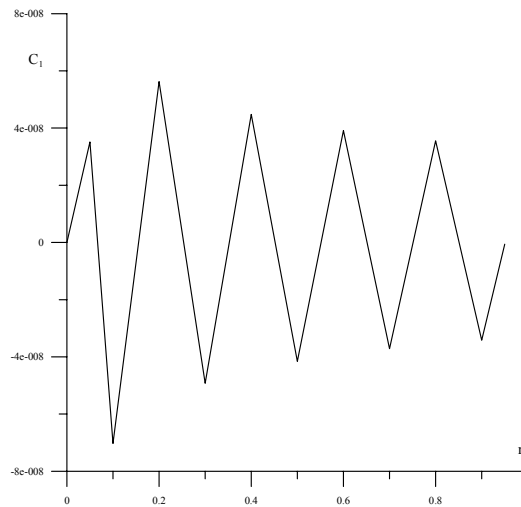


Рис. 1. Концентрація біологічно активних речовин ($Pe = 30$)

Штучно задавши параметри так, щоб число Пекле дорівнювало 1, отримали такі розв'язки.

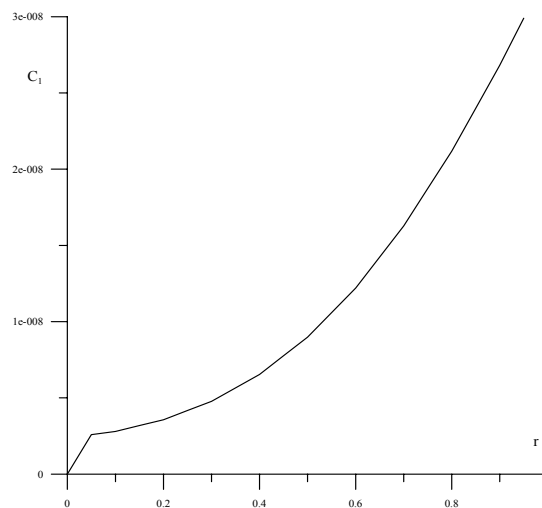


Рис. 2. Концентрація біологічно активних речовин ($Pe=1$)

На нашу думку, одним із шляхів вирішення проблеми великих чисел Пекле є використання апроксимацій функціями-бульбашками.

5. ВИСНОВКИ

Отже, за допомогою числового експерименту виявили, що для реальних числових параметрів, які відповідають математичній моделі процесу перенесення ліків у стінках судин при катетерному лікуванні атеросклерозу, розв'язок відповідної початково-крайової задачі адвекції-дифузії, одержаний з використанням МСЕ з лінійними та квадратичними базисними функціями, нестійкий.

Намічено шляхи подолання цього недоліку, що полягають у використанні апроксимацій функціями-бульбашками.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Formaggia L.* Mathematical models and numerical simulation of drug release in the vascular system / L. Formaggia. – Milano, Italy. – 2008.
2. *Hecht F.* FreeFEM++ un logiciel de resolution EDP en 2 et 3d / F. Hecht. – Paris, France. – 2008.
3. *Hossain S.S.* Mathematical modeling of coupled drug and drug-encapsulated nanoparticle transport in patient-specific coronary artery walls / Shaolie Samira Hossain. – Texas, USA. – 2009.
4. *Кухарський В.М.* Комп'ютерне моделювання засобами Femlab / В.М. Кухарський. – Львів, 2008.
5. *Савула Я.Г.* Числовий аналіз задач математичної фізики варіаційними методами / Я.Г. Савула. – Львів, 2004.

*Стаття: надійшла до редколегії 24.10.2012
доопрацьована 28.11.2012
прийнята до друку 05.12.2012*

**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕНОСА
ЛЕКАРСТВ В ЖИВЫХ ТКАНЯХ**

Я. Савула, Ю. Турчин, Н. Кит

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Университетская, 1, Львов, 79000, e-mail: juliaturchyn@gmail.com*

Сформулировано математическую модель процесса распространения лекарств в стенках сосудов при катетерном лечении атеросклероза. Показано, что прямое применение метода конечных элементов со стандартными базисными функциями приводит к потере устойчивости решения.

Ключевые слова: уравнение адвекции-диффузии, метод конечных элементов, потеря устойчивости решения.

COMPUTER SIMULATION OF DRUG DISSOLUTION IN LIVING TISSUES

Y. Savula, J. Turchyn, N. Kit

*Ivan Franko National University of Lviv,
Universytetska Str., 1, Lviv, 79000, e-mail: juliaturchyn@gmail.com*

The article contains a formulation of mathematical model of drug release in the vascular system during catheter-based treatment of atherosclerosis. There was determined that direct application of finite element method using standard basic functions leads to the loss of stability of results.

Key words: advection-diffusion equations, finite element method, loss of stability.