

Числове дослідження задачі перенесення ліків у стінці судини

Ярема Савула¹, Юлія Турчин²

¹ д. ф.-м. н., професор, Львівський національний університет ім. І. Франка, вул. Університетська, 1, Львів, 79000, email: savula@franko.lviv.ua

² Львівський національний університет ім. І. Франка, вул. Університетська, 1, Львів, 79000, email: juliaturchyn@gmail.com

Розглянуто математичну модель процесу розповсюдження ліків у стінках судин у разі катетерного лікування атеросклерозу, що є початково-крайовою задачею для системи двох диференціальних рівнянь. Наведено варіаційне формулювання задачі, показано неперервність і V -еліптичність оператора задачі. У ході першого чисельного експерименту виявлено, що пряме застосування методу скінченних елементів зі стандартними лінійними та квадратичними базисними функціями призводить до втрати стійкості розв'язку. Це пов'язано зі специфікою вхідних параметрів задачі, а власне значною перевагою коефіцієнтів адвекції над коефіцієнтами дифузії. Недолік подолано шляхом використання апроксимацій на основі функцій-бульбашок і наведено результати обчислювального експерименту для одновимірної за просторовими змінними стаціонарної задачі.

Ключові слова: рівняння адвекції-дифузії, метод скінченних елементів (МСЕ), число Пекле, функції-бульбашки.

Вступ. Математичне моделювання фізіологічних процесів в організмі людини є актуальний напрямок наукових досліджень. Атеросклероз — це хронічне захворювання, що характеризується відкладенням жирової бляшки на стінці артерії. Ліки, що є сукупністю наночастинок, кожна з яких містить інкапсульовані біоактивні речовини, доставляють локально до уражених стінок артерії з допомогою катетера. Після поглинання наночастинок тканиною стінок судин, процес їх подальшого переносу відбувається в основному внаслідок процесу адвекції-дифузії, за якого вивільняються інкапсульовані ліки, що забезпечує терапевтичний вплив на цільовій ділянці артерії. Дослідження задачі, що описує процес розповсюдження ліків у стінці судини у разі катетерного лікування атеросклерозу, дасть змогу оптимізувати процес лікування [1]. У роботі [2] показано, що пряме застосування МСЕ зі стандартними базисними функціями призводить до втрати стійкості розв'язку. У цій праці запропоновано усунути таку проблему шляхом використання апроксимацій на основі поліномів Лежандра.

1. Формулювання задачі

Нехай Ω — відкрита зв'язна обмежена множина в R^d , $d = \overline{1,3}$ з кусково-гладкою межею $\Gamma = \partial\Omega$, де $\partial\Omega$ складається з неперетинних Γ_D, Γ_N . Необхідно знайти c_1, c_2 — невідомі концентрації наночастинок і ліків, відповідно, які задовольняють головні рівняння змішаної моделі переміщення ліків

$$\begin{cases} \frac{\partial c_1}{\partial t} + \nabla \cdot (Vc_1) - \nabla \cdot (K_1 \cdot \nabla c_1) + \sigma_1 c_1 = 0; \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} + \nabla \cdot (Vc_2) - \nabla \cdot (K_2 \cdot \nabla c_2) + \sigma_2 c_2 = c_1 f, \end{cases} \quad (1)$$

а також початкові та граничні умови

$$c_1(x, 0) = c_1^0, \quad c_2(x, 0) = c_2^0, \quad (2)$$

$$c_1 = g_1, \quad c_2 = g_2 \text{ на } \Gamma_D \times (0, T), \quad (3)$$

$$\begin{aligned} n \cdot (K_1 \cdot \nabla c_1) + \lambda_1 (c_1 - c_{1,\infty}) &= 0, \\ n \cdot (K_2 \cdot \nabla c_2) + \lambda_2 (c_2 - c_{2,\infty}) &= 0 \text{ на } \Gamma_N \times (0, T). \end{aligned} \quad (4)$$

У рівняннях (1)-(4) K_1, K_2 — коефіцієнти дифузії, V — поле швидкостей у стінці артерії, σ_1, σ_2 — сталі метаболізму, f — рівень розчинності ліків на кожну наночастинку [3].

2. Варіаційне формулювання задачі

Оскільки рівняння зв'язані між собою лише присутністю невідомої концентрації наночастинок у правій частині другого рівняння, то доцільним є спершу шукати наближений розв'язок першого рівняння, а потім знаходити розв'язок другого рівняння. Надалі розглядатимемо окремо кожне рівняння, оскільки оператор A для них є спільний і має вигляд

$$Ac = \nabla \cdot (\bar{w}c) - \nabla \cdot (K \cdot \nabla c) + \sigma c.$$

Таким чином можна розглядати рівняння:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + Ac = \tilde{f},$$

де $\tilde{f} = \begin{cases} 0, & i=1, \\ c_1 f, & i=2, \end{cases}$ з граничними та початковими умовами (2)-(4).

Введемо деякий простір V :

$$V = \left\{ u(x) \in W_2^{(1)}(\bar{\Omega}), \quad u = g \text{ на } \Gamma_D \right\}.$$

Домножимо рівняння та початкову умову на довільну функцію $u(x) \in V$ і зінтегруємо в області Ω [4]. Отримаємо

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} u d\Omega + \int_{\Omega} A c u d\Omega = \int_{\Omega} \tilde{f} u d\Omega \quad \forall u \in V ;$$

$$\int_{\Omega} (c(x, 0) - c^0(x)) v d\Omega = 0 .$$

Уведемо позначення

$$m(c, u) = \int_{\Omega} c u d\Omega, \quad a(c, u) = \int_{\Omega} A c u d\Omega, \quad (5)$$

$$l(u) = \int_{\Omega} \tilde{f} u d\Omega, \quad c' = \frac{\partial c}{\partial t} .$$

Розглянемо білінійну форму (5) і застосуємо до другого доданку під інтегралом формулу Остроградського

$$a(c, u) = \int_{\Omega} [\nabla \cdot (\bar{w} c) u - \nabla \cdot (K \cdot \nabla c) u + \sigma c u] d\Omega = \int_{\Omega} [\nabla \cdot (\bar{w} c) u + \sigma c u] d\Omega +$$

$$+ \int_{\Omega} \nabla u K \nabla c d\Omega - \int_{\Gamma_D} \left(\frac{\partial c}{\partial v_D} K u + \frac{\partial c}{\partial v_D} K u \right) d\Gamma_D - \int_{\Gamma_N} \left(\frac{\partial c}{\partial v_N} K u + \frac{\partial c}{\partial v_N} K u \right) d\Gamma_N .$$

Наведемо варіаційне формулювання задачі. Знайти функції $c_i(x, t) \in L_2(0, T; V)$, $i = 1, 2$, що задовольняють рівняння та початкові умови

$$m(c'_i, u) + a(c_i, u) = l(u) \quad \forall u \in V ,$$

$$m(c_i(x, 0) - c_i^0, u) = 0 . \quad (6)$$

3. Апроксимації функціями-бульбашками

За реальними біологічними та хімічними параметрами для рівнянь, крайових і початкових умов виконано числові обчислення. Для розв'язування задачі (1)-(4) використовували пакет FreeFEM++ — відкритий продукт для розв'язання диференціальних рівнянь у часткових похідних із використанням МСЕ, розроблений співробітниками Університету П'єра і Марії Кюрі [5]. Оскільки за цими параметрами одержали великі числа Пекле, то розв'язки, одержані методом скінченних елементів із використанням лінійних і квадратичних базисних функцій, є нестійкі навіть у близькі до початкового моменту часу. Оскільки простежується осциляція розв'язків, то задачу треба розв'язувати, застосовуючи спеціальні чисельні методи. Зокрема, пакет FreeFEM++ таких проблем не усуває. Пропонуємо використовувати апроксимації на основі функцій-бульбашок [4]. Для цього спершу розглядаємо стаціонарну одновимірну задачу.

Введемо одновимірні скінченні елементи. Поділимо проміжок $[a, b]$ на множину точок, тоді скінченні елементи матимуть вигляд

$$\Omega = \{x, x_{k-1} < x < x_k\}, \quad k = \overline{1, n}. \quad (7)$$

За допомогою співвідношення

$$x = \frac{1-\xi}{2}x_{k-1} + \frac{1+\xi}{2}x_k, \quad \xi \in \Omega_*$$

відобразимо кожен елемент (7) на скінченний елемент такого вигляду

$$\Omega_* = \{\xi: -1 < \xi < 1\}.$$

На елементі Ω_* побудуємо послідовність базисних функцій

$$\varphi_1 = \frac{1-\xi}{2}, \quad \varphi_2 = \frac{1+\xi}{2}, \quad \varphi_j = \Phi_{j-1}(\xi), \quad j = \overline{3, p+1},$$

де $\Phi_j(\xi)$ — це функції, визначені поліномами Лежандра за формулою

$$\Phi_j(\xi) = \sqrt{\frac{2j-1}{2}} \int_{-1}^{\xi} P_{j-1}(t) dt, \quad j = 2, 3, \dots$$

Базисні функції $\varphi_i, i = \overline{1, p+1}$ називають функціями-бульбашками, а базисні функції φ_1, φ_2 називають вузловими функціями. Апроксимація розв'язку задачі (1)-(4) матиме вигляд суми за базисними функціями

$$c_i = c_{i,k-1}\varphi_1(\xi) + c_{i,k}\varphi_2(\xi) + \sum_{j=3}^{p+1} a_{i,j}\varphi_j(\xi), \quad i = 1, 2.$$

Тут $c_{i,k-1}, c_{i,k}$ — вузлові значення невідомих функцій c_1, c_2 , відповідно, у вузлах x_{k-1}, x_k . Коефіцієнти $a_{1,j}, a_{2,j}$ не є вузловими значеннями.

Наведемо матричний запис апроксимуючої функції на Ω_j

$$c_i = N_j q_{i,j}, \quad (8)$$

де $N_j = [\varphi_1^j \quad \varphi_3^j \quad \varphi_4^j \quad \dots \quad \varphi_{p+1}^j \quad \varphi_2^j]$, $q_{i,j} = [c_{i,j-1} \quad a_{i,3} \quad a_{i,4} \quad \dots \quad a_{i,p+1} \quad c_{i,j}]^T$.

З варіаційного формулювання задачі (6) в одновимірному стаціонарному випадку одержимо, що за визначених апроксимацій вигляду (8), загальна матриця МСЕ буде складатися з таких матриць на кожному $\Omega_i = (x_{i-1}, x_i)$

$$A_i = M_i + K_i + L_i + R_i.$$

Тут

$$K_i = \frac{h_i}{2} \int_{-1}^1 \left(\frac{d}{d\xi} N_i(\xi) \right)^T D \frac{d}{d\xi} N_i(\xi) d\xi, \quad M_i = \frac{h_i}{2} \int_{-1}^1 N_i^T(\xi) \sigma N_i(\xi) d\xi,$$

$$L_i = \frac{h_i}{2} \int_{-1}^1 \left(\frac{d}{d\xi} N_i(\xi) \right)^T V N_i(\xi) d\xi.$$

Граничні умови (3)-(4) додатково є включені у головну матрицю МСЕ, а також у праву частину. Під час програмної реалізації використовувалися функції-бульбашки до 3 і 5 порядків включно.

4. Результати обчислювальних експериментів

Наведемо результати обчислювальних експериментів, одержаних із допомогою розробленого авторами програмного забезпечення, що створювалось у середовищі Microsoft Visual Studio 2012 Professional на платформі .NET Framework 4.0 мовою програмування C# [6].

На рис. 1 зображено результат виконання програми за заданого числа Пекле, рівного 50. Як видно, розв'язок швидко збігається зі збільшенням розбиття, а також порядку апроксимацій. На рис. 2 зображено наближені розв'язки за заданого числа Пекле, рівного 300. У цьому випадку розв'язки збігаються з меншою швидкістю, що свідчить про вагомий вплив числа Пекле на швидкість збіжності.

Зауважимо, що застосування апроксимацій на основі поліномів Лежандра усуває осциляцію розв'язку.

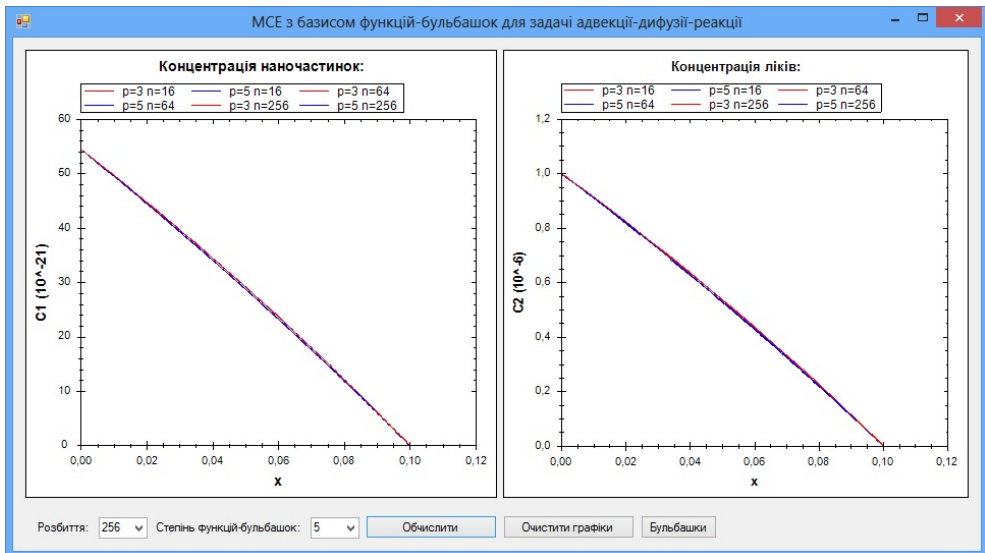


Рис. 1. Результати обчислень (Pe = 50)

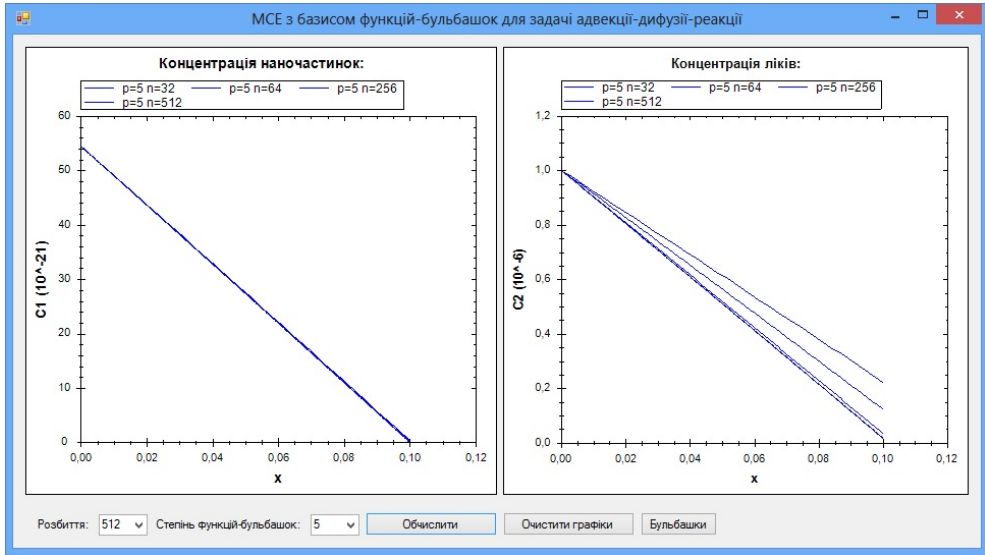


Рис. 2. Результати обчислень ($Pe = 300$)

Висновок. У роботі здійснено числове дослідження задачі поширення ліків у живих тканинах. За результатами обчислень встановлено, що у разі значного домінування адвекції над дифузією, числова схема МСЕ з лінійним і квадратичним базисом стає нестійкою. Для усунення осциляції розв'язку експериментально доведено, що застосування апроксимацій на основі функцій-бульбашок значно покращує стійкість і збіжність розв'язку.

Література

- [1] *Hossain S., Hossainy F., Bazilevs Y.* Mathematical modeling of coupled drug and drug-encapsulated nanoparticle transport in patient-specific coronary artery walls. — Texas: University of Texas, 2010. — 162 p.
- [2] *Савула Я., Турчин Ю., Кім Н.* Комп'ютерне моделювання процесу перенесення ліків у живих тканинах // Вісник ЛНУ ім. І. Франка. Серія прикл. матем. — 2013. — Вип. № 19. — С. 93-98.
- [3] *Crank Y.* The mathematics of diffusion. Second edition. — Oxford: Butterworth & Heinemann, 1975. — 414 p.
- [4] *Савула Я. Г.* Числовий аналіз задач математичної фізики варіаційними методами. — Львів: видавничий центр ЛНУ ім. Івана Франка, 2004. — 221 с.
- [5] *Hecht F.* FreeFEM++ un logiciel de resolution EDP en 2 et 3d. — Paris: Labolatoire Jacques-Louis Lions, 2008. — 125 p.
- [6] *Шилдт Г.* Полное руководство C# 3.0. — Москва: Издательский дом «Вильямс», 2010. — 951 с.

Numerical research of the problem of drug release in the artery wall

Yarema Savula, Yuliya Turchyn

A mathematical model of drug distribution in the artery walls during catheter treatment of atherosclerosis, which is presented as initial-boundary value problem for a system of two differential equations, is formulated. The variational formulation of the problem is shown. During the first numerical experiment revealed that direct application of the finite element method with standard linear and quadratic basis functions leads to a loss of stability of the solution. This is due to the specific so the input parameters of the problem, in fact a significant advantage over advection coefficients of diffusion coefficients. The drawback is overcome by using approximations based on function-bubbles and the results of computational experiments for one-dimensional spatial variables for stationary problems are demonstrated.

Численное исследование задачи переноса лекарств в стенке сосуда

Ярема Савула, Юлия Турчин

Рассмотрена математическая модель процесса распространения лекарств в стенках сосудов при катетерной методике лечения атеросклероза, что представляет собой начально-краевую задачу для системы двух дифференциальных уравнений, приведено вариационное формулирование задачи. В ходе первого численного эксперимента выявлено, что прямое применение метода конечных элементов со стандартными линейными и квадратичными базисными функциями приводит к потере устойчивости решения. Это связано со спецификой входных параметров задачи, а именно значительным преимуществом коэффициентов адвекции над коэффициентами диффузии. Недостаток преодолен путем использования аппроксимаций на основе функций-пузырей и приведены результаты вычислительного эксперимента для одномерной по пространственным переменным стационарной задачи.

Отримано 16.10.14