

УПРАВЛЕНИЕ СИСТЕМАМИ С РАСПРЕДЕЛЕННЫМИ ПАРАМЕТРАМИ, МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 517.9, 519.6

Г.В. Сандраков, С.И. Ляшко, Е.С. Бондар, Н.И. Ляшко, В.В. Семенов

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНФИГУРАЦИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СИСТЕМ МИКРОИГЛ

Ключевые слова: моделирование конфигураций, системы микроигл, оптимизация параметров, проблемы минимизации, интегральные функционалы.

Введение

Недавние публикации подтверждают высокую эффективность систем микроигл для подкожных инъекций при лечении различных заболеваний [1–7]. Такие системы, как правило, формируются достаточно большим количеством очень тонких микроигл, закрепленных на плоском основании периодическим образом, и используются при инъекциях вакцин, протеинов и инсулина. Системы микроигл изготавливаются также в виде пластыря, на котором закреплено большое количество биорастворимых микроигл, что существенно упрощает использование таких систем для инъекций. Например, сообщалось о разработке и начале испытаний вакцин в виде пластыря для предупреждения заболеваний коронавирусными инфекциями, что актуально в контексте текущей пандемии.

Изначально системы микроигл производились с очень тонкими полыми микроиглами, размещенными на полых основаниях, для введения лекарств через такие полости [1]. Однако тонкость микроигл препятствовала применению таких систем для инъекций лекарств высокой плотности. В дальнейшем эффективнее оказались микроиглы, синтезированные из биорастворимых полимеров, которые после подкожного введения могут растворяться с предписанной скоростью [2–7]. Исследованиям различных аспектов и методов использования систем микроигл на практике посвящены многочисленные работы [1–10], в которых можно найти фотографии и описания реальных систем и достаточно подробную библиографию о применении таких систем в современной медицине.

Удобство использования систем микроигл на практике существенно зависит от размеров и количества микроигл, составляющих систему. Практика современной медицины показывает, что для преодоления кожного барьера на определенных участках достаточно микроигл длиной около миллиметра. Инъекции иглами такой длины называются трансдермальными и являются достаточно эффективными. Однако системы с достаточно толстыми микроиглами могут приводить к травмированию кожи при инъекциях, что ведет к проблеме определения оптимальных параметров микроигл.

В данной работе эта проблема будет рассмотрена на основе модели упругого взаимодействия системы микроигл с поверхностью (которая соответствует участку кожи при инъекциях), и вычисление параметров будет выполнено через приближение решений задач минимизации для интегральных функционалов. Ранее

такие вычисления проводились только на основе экспериментальных [2, 8, 9] и теоретических [8, 10] исследований, использующих компьютерный анализ одномерных моделей и уравнений упругости для одной-двух микроигл. Однако применяемые на практике системы микроигл существенно не одномерные и состояются из очень большого количества микроигл [1–10].

Таким образом, при вычислении параметров систем микроигл возможно использование асимптотического приближения решений задач упругого взаимодействия по параметру, который характеризует количество микроигл в системе. Построение приближений и предельные переходы, основанные на этих приближениях, являются типичными задачами теории осреднения вариационных уравнений и неравенств. Методы теории осреднения для общих вариационных неравенств рассматривались и разрабатывались для соответствующих проблем в [11–14]. Впервые такие предельные переходы для задач минимизации с ограничениями и препятствиями были вычислены в работах [15, 16].

Конкретные асимптотические приближения и предельные переходы для задач упругого взаимодействия системы микроигл с поверхностью вычислялись в работе [17], где рассматривался случай однородных граничных условий Дирихле на границах системы. Здесь исследован случай, когда такие условия заменены на периодические граничные условия по одному из координатных направлений. Такая замена существенно упростит исследование предельной осредненной задачи, полученной в разд. 1, и позволит определить конфигурации, возникающие при упругом взаимодействии системы микроигл с поверхностью. Такие конфигурации описаны в разд. 2, где доказано утверждение, поясняющее строение и оптимальность этих конфигураций. Рассматриваемый здесь случай лучше моделирует системы микроигл, изготавливаемые в виде пластыря. Такие системы имеют малую ширину и большую длину и точнее моделируются решениями рассматриваемых задач, поскольку такие решения могут быть продолжены неограниченно в одном из направлений с учетом условий периодичности.

1. Модели упругого взаимодействия системы микроигл с поверхностью

В качестве модели основания системы микроигл выберем квадрат $\omega = [0, a]^2$ на плоскости со сторонами положительной длины a . Задав положительное целое N , разобьем квадрат ω на N^2 меньших квадратов α_{ij}^ε при $i, j = 1, \dots, N$ со сторонами длины $\varepsilon = a/N$ и выделим в каждом квадрате одинаковые множества $\beta_{ij}^\varepsilon \subset \alpha_{ij}^\varepsilon$ при $i, j = 1, \dots, N$, например круги радиуса r_ε , расположенные в центре каждого квадрата α_{ij}^ε . Для эквивалентного определения приведенных конструкций выберем маленький квадрат $\alpha_0^\varepsilon = [0, \varepsilon]^2$ как ячейку периодичности рассматриваемой периодической структуры и выделим в α_0^ε множество $\beta_0^\varepsilon \subset \alpha_0^\varepsilon$, например круг радиуса r_ε с центром в середине ячейки периодичности α_0^ε . Тогда множества β_{ij}^ε и α_{ij}^ε при $i, j = 1, \dots, N$ можно определить как периодические сдвиги множеств β_0^ε и α_0^ε , производимые в границах квадрата ω , вдоль каждой из координатных осей x_1 и x_2 на расстояние ε .

Фиксируем действительное положительное число b и рассматриваем прямоугольник $\Omega = (-b, a+b) \times (0, a)$ со сторонами длины $a+2b$ и a . Задав также положительное число l , определим на прямоугольнике Ω следующую функцию:

$$\Psi_\varepsilon^l(x) = \begin{cases} l & \text{для } x \in \cup_{ij} \beta_{ij}^\varepsilon, \\ 0 & \text{для } x \in \Omega \setminus \cup_{ij} \beta_{ij}^\varepsilon. \end{cases} \quad (1)$$

График функции ψ_ε^l определяет простейшую модель периодической системы микроигл над квадратом $\omega \subset \Omega$ с цилиндрическими иглами длины l , основания которых определяют сдвиги множества β_0^ε с периодом ε . Схематически график функции ψ_ε^l иллюстрируется рис. 1. Этот график можно также продолжить по переменной x_2 с периодом a и получить график «длинного пластыря» с бесконечной системой микроигл, расположенных с периодом ε .

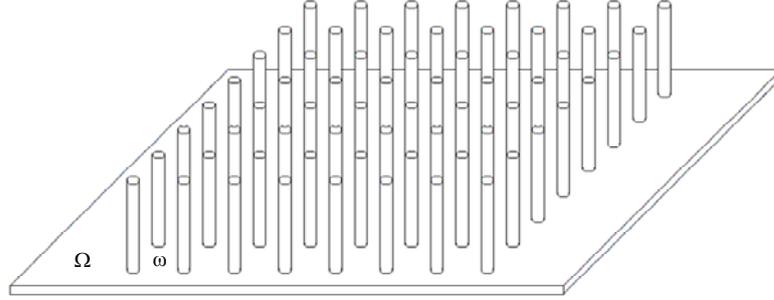


Рис. 1

Для фиксированных a, b, l и достаточно больших N удобство использования такого пластыря на практике зависит от толщины микроигл рассматриваемой системы. Например, такую систему нельзя использовать для инъекций в случае, когда $\beta_0^\varepsilon = \alpha_0^\varepsilon$. Таким образом, микроиглы системы должны быть достаточно тонкими для эффективного использования таких систем, поэтому и возникает проблема определения тонкости микроигл. Для точной формулировки этой проблемы понадобятся дополнительные обозначения.

Определим пространство $H_{0P}^1(\Omega)$ как множество функций из пространства Соболева $H^1(\Omega)$, удовлетворяющих однородным граничным условиям Дирихле на границах $x_1 = -b$ и $x_1 = a+b$ и условиям периодичности с периодом a на границах $x_2 = 0$ и $x_2 = a$ прямоугольника Ω . Пространство Соболева $H^1(\Omega)$ определено, например, в [18], где введены также понятия граничных условий Дирихле и периодичности и разъяснен смысл неравенств для таких функций.

На пространстве $H_{0P}^1(\Omega)$ рассмотрим следующий интегральный функционал:

$$F(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \quad \text{для} \quad u \in \{v \in H_{0P}^1(\Omega) : v \geq 0\}. \quad (2)$$

Такой функционал определяет энергию упругого сопротивления поверхности, заданной графиком функции u , над прямоугольником Ω в предположении отсутствия поперечных смещений. Минимум функционала $F(u)$ определяет реальное и оптимальное расположение поверхности над областью Ω . Разумеется, что минимум этого функционала является нулевым, если на такую поверхность не действуют какие-либо внешние силы.

Рассмотрим также этот функционал с другой областью определения

$$F_\varepsilon^l(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \quad \text{для} \quad u \in \{v \in H_{0P}^1(\Omega) : v \geq \psi_\varepsilon^l\}, \quad (3)$$

где ψ_ε^l определяет формулой (1) простейшую модель системы микроигл. Минимум u_ε^l этого функционала описывает реальную и оптимальную конфигурацию поверхности (соответствующей участку кожи, в случае когда рассматривается

моделирование инъекций) над областью Ω под действием простейшей системы микроигл ψ_ε^l .

Известно [18], что минимум u_ε^l функционала (3) существует и определен однозначно для фиксированных ε и l . Предположим сначала, что множество $\beta_0^\varepsilon \subset \alpha_0^\varepsilon$ задано как круг радиуса $r_\varepsilon < \varepsilon/2$, расположенный в центре квадрата α_0^ε .

Для минимума функционала (3) выполнено следующее утверждение.

Теорема 1. При достаточно малых ε минимум u_ε^l функционала $F_\varepsilon^l(u)$, определенного в (3), приближается в пространстве $H_{0P}^1(\Omega)$ к u_0^l , где

а) $u_0^l = 0$, если $\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow \infty$ при $\varepsilon \rightarrow 0$;

б) u_0^l является единственным минимумом интегрального функционала

$$F_l(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx + \frac{2\pi}{r_\omega} \int_{\omega} ((l-u)^+)^2 dx \text{ для } u \in \{v \in H_{0P}^1(\Omega) : v \geq 0\},$$

если $\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow r$ при $\varepsilon \rightarrow 0$, где $(l-u)^+ = \max(l-u, 0)$ и $r > 0$;

в) $\|u_0^l\|_{H_{0P}^1(\Omega)} = \infty$, если $\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow 0$ при $\varepsilon \rightarrow 0$.

Формулировка этой теоремы аналогична формулировке теоремы 1 из работы [17] с учетом изменения граничных условий для задачи (3). Как и в данной работе, второй случай этой теоремы в некотором смысле основной. Действительно, выбирая в этом случае r очень большим, например, формально рассматривая $r = 1/\varepsilon$ в функционале $F_l(u)$ из условия (б) теоремы 1, заключаем, что минимум u_ε^l функционала $F_\varepsilon^l(u)$ задачи (3) приближается к минимуму функционала $F(u)$ задачи (2), который является нулевым, поскольку на рассматриваемую поверхность не действуют какие-либо силы. С другой стороны, выбирая r очень малым, например, полагая $r = \varepsilon$, заключаем, что функционал $F_l(u)$ очень большой и минимум этого функционала имеет большую норму, поскольку она является одним из слабых в определении функционала $F_l(u)$.

Как и в [17], условия (а)–(в) теоремы 1 выполняются, например, соответственно при

$$r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon^3}; \quad r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon^2}; \quad r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon} \quad (4)$$

для некоторого фиксированного действительного числа $r > 0$. В таком случае при $r = 1$ аналог теоремы 1 для однородных граничных условий Дирихле доказан в [15, 16], в общем случае доказательство этой теоремы проводится аналогично с учетом приведенных в [19, 20] результатов. Условие (в) теоремы 1 выполняется так же, например, когда $r_\varepsilon = \varepsilon^\tau$ для фиксированного числа $\tau \geq 1$.

Функционал $F_l(u)$ из условия (б) этой теоремы принято называть осредненным, поскольку минимум этого функционала приближает минимум рассматриваемого функционала задачи (3) для достаточно малых ε или, что эквивалентно по определению, при достаточно большом количестве микроигл в рассматриваемой системе.

Аналогично, следуя [17], можно доказать, что выполнение утверждений теоремы 1 не зависит от формы β_0^ε основания игл в простейшей системе цилиндри-

ческих микроигл. Такой вариант теоремы 1 выполнен, например, когда в основании β_0^ε можно вписать круг радиуса $c_1 r_\varepsilon$ и вокруг основания β_0^ε описать окружность радиуса $c_2 r_\varepsilon$. Здесь рассматриваются круги с центрами в середине квадрата α_0^ε и предполагается, что постоянные c_1 и c_2 фиксированны и $c_1 \leq c_2 \leq 1$. На самом деле, следуя [17], можно также доказать, что утверждения теоремы 1 «почти» не зависят и от подходящей формы микроигл системы, а не только формы основания цилиндрических игл простейшей системы, определенной равенством (1).

Используя результаты работ [11–14], можно получить более точное утверждение о структуре решений задачи на минимум (3). При выполнении условий теоремы 1 актуально исследовать и нестационарные задачи диффузии и распространения лекарств, рассмотренные в работах [21–27] без предположения о малости параметра ε . Также актуально исследовать такие задачи в предположении, что диффузия вещества осуществляется в пористых средах, определенных и рассмотренных, например, в работах [28–32]. Близкие задачи в слабопористых средах исследовались ранее в работах [33, 34], где рассматривались нестационарные задачи диффузии и распространения веществ с несколькими параметрами. Аналогичные проблемы теории осреднения для вариационных уравнений и неравенств изучались в работах [19, 20, 35].

В последнее время разработаны актуальные методы приближенного нахождения решений вариационных задач итерационными методами, представленные в [36–38]. Однако при достаточно малых ε численная аппроксимация задачи (3) является очень сложной, и применение итерационных методов требует значительных вычислительных ресурсов. Однако при выполнении одного из условий теоремы 1 приближенные методы актуально использовать только для решения задачи минимизации для осредненного функционала $F_l(u)$ из условия (б) теоремы. Такая осредненная задача минимизации с разнообразными граничными условиями может быть решена приближенно итерационными методами [39–41], разработанными для таких целей. Далее будет выяснено, что иногда задачу минимизации для осредненного функционала с периодическими граничными условиями можно исследовать и непосредственно, используя идеи теории сплайнов, представленные в работе [42].

2. Приближенные конфигурации взаимодействия системы микроигл с поверхностью

Рассмотрим более подробно осредненную задачу минимизации из теоремы 1. Эта задача заключается в нахождении минимума следующего интегрального функционала:

$$F_l(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx + \frac{2\pi}{r_\omega} \int_{\omega} ((l-u)^+)^2 dx \quad (5)$$

на множестве функций $u \in \{v \in H_{0p}^1(\Omega) : v \geq 0\}$. Как уже отмечалось, такой минимум u_0^l существует и определен однозначно для фиксированного l в соответствии с [18].

Последний интеграл функционала (5) фактически определяет квадратичное отклонение в среднем функции u от постоянной l , а первый интеграл принято называть интегралом Дирихле над областью Ω . Известно [18] и непосредственно проверяется, что точками минимума такого интеграла являются гармонические функции. Гармоническими и периодическими функциями являются только постоянные функции. С другой стороны, постоянные функции доставляют и минимум последнего интеграла в (5).

Таким образом, учитывая периодичность функции u_0^l по переменной x_2 с периодом a , заключаем, что u_0^l постоянна по x_2 и доставляет минимум следующему функционалу:

$$F_l^0(u) = \int_{-b}^{a+b} |u'_x|^2 dx + \frac{2\pi^a}{r} \int_0^l ((l-u)^+)^2 dx \quad (6)$$

на множестве функций $u \in \{v \in H_0^1(-b, a+b) : v \geq 0\}$. Минимум u_l^0 функционала (6) также существует и определен однозначно в соответствии с [18] и, после «постоянного» продолжения по переменной x_2 на интервал $(0, a)$, доставляет минимум функционалу (5).

Приведенное утверждение об эквивалентности задач минимизации для функционалов (5) и (6) является естественным следствием условий периодичности по переменной x_2 . Действительно, функционал (5) и минимум этого функционала можно продолжить неограниченно по переменной x_2 в силу условий периодичности решений. Продолженный функционал является инвариантным относительно любого сдвига решения по переменной x_2 , и поэтому такой минимум постоянен по этой переменной.

Первый интеграл функционала (6) является интегралом Дирихле над одномерной областью $(-b, a+b)$ и минимален на гармонических функциях. Постоянные функции доставляют минимум этого интеграла над областью $(0, a)$ и последнего интеграла в (6), также рассматриваемого над этой областью. Кроме того, линейные функции являются гармоническими на одномерных областях. Эти наблюдения дают возможность построить кусочно-линейный минимум функционала (6) из гармонических функций над $(-b, a+b)$.

Фиксируем для этого положительное число h и определяем кусочно-линейную функцию $u_h = b^{-1}hx + h$ для $x \in (-b, 0)$, $u_h = h$ — для $x \in (0, a)$ и $u_h = -b^{-1}hx + b^{-1}h(a+b)$ — для $x \in (a, a+b)$. В силу определений такая функция удовлетворяет однородным условиям Дирихле при $x = -b$ и $x = a+b$, непрерывна при $x = 0$ и $x = a$, являясь кусочно-гармонической над интервалом $(-b, a+b)$.

Значение функционала (6) на такой функции в случае $h \leq l$ определяется равенством

$$F_l^0(u_h) = 2b^{-1}h^2 + 2\pi r^{-1}(l-h)^2 a \quad (7)$$

и зависит только от одного параметра h , определяющего высоту функции u_h . Это выражение упрощается и имеет вид $F_l^0(u_h) = 2b^{-1}h^2$ для случая $h > l$.

Следовательно, для нахождения стационарных точек функционала (7) на множестве функций вида u_h достаточно приравнять производную по параметру соответствующего выражения к нулю. Прямые вычисления приводят к уравнению $b^{-1}h + r^{-1}a\pi(h-l) = 0$ для $h \leq l$ и равенству $b^{-1}h = 0$ — для $h > l$. Последнее равенство выполнено, только если $h = 0$, что невозможно, поскольку $h > l > 0$ по определению. Из предпоследнего уравнения получаем единственное значение

$$h = r^{-1}l(b^{-1} + r^{-1}a\pi)^{-1} a\pi = l - rl(r + a\pi b)^{-1}, \quad (8)$$

определяющее функцию u_h , которая задает минимум функционала (6) и, после подходящего продолжения по переменной x_2 , минимум функционала (5).

Из представления (8) следует, что h всегда меньше l для фиксированных r, a, b и приближается к l при больших a или b и фиксированном r . Аналогично значение h положительно для фиксированных r, a, b и приближается к нулю при малых a или b и фиксированном r . Впрочем, случай малого a не реализуется в рассматриваемой задаче, поскольку по определению интервал длины a разбивается на достаточно большое количество малых интервалов длины ε . Соответственно, для фиксированных a, b и больших r значение h приближается к нулю, а для малых r — близко к l .

Как уже отмечалось, случай (б) теоремы 1 в определенном смысле основной, что согласуется с приведенными зависимостями минимума u_h функционалов (5) и (6) от значений r, a, b , за исключением последнего случая малых r . Действительно, из теоремы 1 следует, что норма минимума функционала (3) является достаточно большой, а норма минимума u_h — ограниченной в пространстве $H_{0p}^1(\Omega)$. Это связано с тем, что в определение этой нормы входит $L^2(\Omega)$ -норма от производных решения, а при малых r микроиглы системы не являются тонкими и не прокалывают рассматриваемую поверхность, что приводит к сильной осцилляции поверхности между иглами. Производные от таких осциллирующих компонент большие (имеют порядок ε^{-1}) при малых ε , что иллюстрируется рис. 2.

Таким образом, выбирая в теореме 1 более слабую сходимость и подытоживая утверждения, приведенные в этом разделе, получаем следующее утверждение.

Теорема 2. При достаточно малых ε минимум u_ε^l функционала $F_\varepsilon^l(u)$, определенного в (3), приближается в пространстве $L^2(\Omega)$ к функции u_h для h , определенного в (8), если существует (возможно, бесконечный) предел

$$\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow r \text{ при } \varepsilon \rightarrow 0.$$

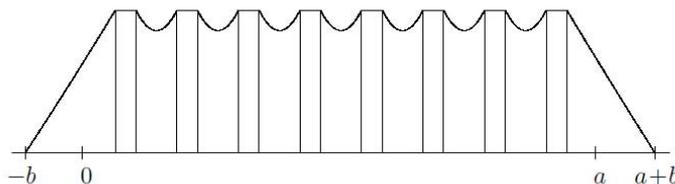


Рис. 2

Заключение

В работе представлен вариационный метод моделирования и вычисления параметров трансдермальных (подкожных) инъекций при использовании систем микроигл. Методами теории осреднения исследованы задачи минимизации для интегральных функционалов с осциллирующими препятствиями, моделирующими рассматриваемые системы микроигл. Такие задачи описывают упругое сопротивление поверхностей при взаимодействии с системами микроигл.

Вычислены параметры и значения оптимальных диаметров микроигл таких систем, которые наиболее удобны для инъекций. Получены утверждения, обосно-

вивающие формулы для явного вычисления поверхностных конфигураций, возникающих при взаимодействии систем микроигл с упругой поверхностью. Определены условия «возникновения зазора» между такой поверхностью и основанием системы микроигл, зависящие от толщины микроигл системы. Такие утверждения являются существенными для дальнейшего моделирования и оптимизации процессов диффузии при инъекциях и введении лекарств системами микроигл.

Г.В. Сандраков, С.І. Ляшко, О.С. Бондар, Н.І. Ляшко, В.В. Семенов

МОДЕЛЮВАННЯ КОНФІГУРАЦІЙ, ЩО ВИНИКАЮТЬ ПРИ ВИКОРИСТАННІ СИСТЕМ МІКРОГОЛОК

Системи мікроголок формуються досить великою кількістю мікроголок, закріплених на плоскій основі, і використовуються в сучасній медицині для введення ліків. Такі системи часто виготовляються у вигляді пластиру, на якому закріплена велика кількість біорозчинних мікроголок, що істотно спрощує використання таких систем при ін'єкціях. Зазвичай, ширина пластиру фіксована, а довжина може бути досить великою. Таким чином, цей пластир можна розглядати як періодичне продовження виділеного фіксованого фрагмента. Ефективність використання таких систем істотно залежить від розмірів і кількості мікроголок, розміщених на такому фрагменті. Проблему обчислення таких залежностей буде розглянуто як задачу оптимізації взаємодії систем мікроголок з пружною поверхнею. Така задача формується у формі класичної задачі мінімізації інтегральних функціоналів з перешкодами, які доповнено періодичними граничними умовами по одній з координат та однорідними граничними умовами Діріхле за іншою координатою. Методами теорії осереднення отримано осереднені задачі мінімізації для таких функціоналів, розв'язки яких є наближеннями для розв'язків заданої задачі взаємодії. Осереднені задачі також формуються у формі класичних задач мінімізації з перешкодою, які мають значно простіший вигляд у порівнянні з заданими сильно осцилюючими перешкодами. При отриманні цих задач істотно використовується те, що задані системи утворено досить великою кількістю мікроголок. Отримано умови для явного обчислення поверхневих конфігурацій, що виникають при взаємодії систем мікроголок з пружною поверхнею. Доведено твердження, що обґрунтовують форму таких конфігурацій. Визначено умову «виникнення зазору» між поверхнею та основою системи мікроголок і обчислено висоту такого «зазору».

Ключові слова: моделювання конфігурацій, системи мікроголок, оптимізація параметрів, проблеми мінімізації, інтегральні функціонали.

G.V. Sandrakov, S.I. Lyashko, E.S. Bondar, N.I. Lyashko, V.V. Semenov

MODELING OF CONFIGURATIONS FORMED UNDER USING MICRONEEDLE SYSTEMS

Microneedle systems are compiled by a sufficiently large number of microneedles, which are mounted on a flat base, and are used for injection of drugs in modern medicine. Such systems are often made in the form of a patch on which a large number of biosoluble microneedles are attached, which greatly simplifies the use of such systems for injecting drugs. As a rule, the width of the patch is fixed, but the length can be quite long. Therefore, such a patch can be considered as a periodic continuation of the selected fixed fragment. The efficiency of using such systems depends significantly on the size and number of microneedles, which are placed on such a fragment. The problem of determining such dependencies will be considered as the problem of optimizing the interaction of microneedle systems with an elastic surface. Such problems are formulated in the form of classical problems of minimization of integral functionals with obstacles, supplemented by periodic boundary conditions in one of the coordinates and homogeneous Dirichlet boundary conditions in the other coordinate. The homogenization theory methods are used to obtain homogenized minimiza-

tion problems for such functionals, whose solutions are approximations for solutions of the interaction problem under consideration. The homogenized problems are also formulated in the form of classical minimization problems with an obstacle, which have a much simpler form in comparison with the original strongly oscillating obstacles. When obtaining these problems, it is essentially used that the systems under consideration are formed by a sufficiently large number of microneedles. Conditions are established for the explicit calculation of surface configurations arising from the interaction of microneedle systems with an elastic surface. Statements are proved that justify the form of such configurations. The condition of «appearance of a gap» between the surface and the base of the microneedle system is established and the height of such a «gap» is calculated.

Keywords: modeling of configurations, microneedle systems, optimization of parameters, minimization problems, integral functionals.

1. Bhatnagar S., Dave K., Venuganti V.V.K. Microneedles in the clinic. *J. Controlled Release*. 2017. **260**. P. 164–182.
2. Successful application of large microneedle patches by human volunteers. A. Ripolin, J. Quinn, E. Larraneta, E.M. Vicente-Perez, J. Barry, R.F. Donnelly. *Int. J. Pharmaceutics*. 2017. **521**. P. 92–101.
3. Emerging nanotechnologies for diagnostics, drug delivery, and medical devices. A.K. Mitra, K. Cholkar, A. Mandal (ed.). Amsterdam; Oxford; Cambridge : Elsevier, 2017. 416 p.
4. Insulin delivery systems combined with microneedle technology. X. Jin, D.D. Zhu., B.Z. Chen., M. Ashfaq, X.D. Guo. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018. **127**. P. 119–137. DOI: 10.1016/j.addr.2018.03.011.
5. Parhi R., Supriya N.D. Review of microneedle based transdermal drug delivery systems. *Int. J. Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 2019. **12**, N 3. P. 4511–4523.
6. Bio-inspired microneedle design for efficient drug/vaccine coating. C. Plamadeala, S.R. Gosain, F. Hischen, B. Buchroithner, S.Puthukodan, J. Jacak, A. Bocchino, D. Whelan, C. O'Mahony, W. Baumgartner, J. Heitz. *Biomedical Microdevices*. 2019. **22**. P. 8–19.
7. Pires L.R., Amado I.R., Gaspar J. Dissolving microneedles for the delivery of peptides — towards tolerance-inducing vaccines. *Int. J. Pharmaceutics*. 2020. **586**: 119590. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119590.
8. Influence of array interspacing on the force required for successful microneedle skin penetration: theoretical and practical approaches. O. Olatunji, D.B. Das, M.J. Garland, L. Belaid, R.F. Donnelly. *J. Pharmaceutical Sciences*. 2013. **102**. P. 1209–1221.
9. Monitoring the penetration process of single microneedles with varying tip diameters. A.M. Romgens, D.L. Bader, J.A. Bouwstra, F.P.T. Baaijens, C.W.J. Oomens. *J. Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014. **40**. P. 397–405.
10. Ranamukhaarachchi S.A., Stoeber B. Determining the factors affecting dynamic insertion of microneedles into skin. *Biomedical Microdevices*. 2019. **21**. P. 100–108.
11. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities for problems with regular obstacles. *Doklady Akademii Nauk*. 2004. **397**, N 2. P. 170–173.
12. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities for obstacle problems. *Sbornik Mathematics*. 2005. **196**. P. 541–560.
13. Sandrakov G.V. Homogenization of nonlinear equations and variational inequalities with obstacles. *Doklady Mathematics*. 2006. **73**, N 2. P. 178–181.
14. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities and equations defined by pseudo-monotone operators. *Sbornik Mathematics*. 2008. **199**, N 1. P. 67–98.
15. Carbone L., Colombini F. On convergence of functionals with unilateral constraints. *J. Math. Pures Appl.* 1980. **59**. P. 465–500.
16. Attouch H., Picard C. Variational inequalities with varying obstacles: the general form. *J. Funct. Anal.* 1983. **50**. P. 329–386.
17. Sandrakov G.V., Lyashko S.I., Bondar E.S., Lyashko N.I. Modeling and optimization of microneedle systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. **51**, N 6. P. 1–11. DOI:10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10.-P.1-11.
18. Kinderlehrer D., Stampacchia G. An introduction to variational inequalities and their applications. New York : Academic Press, 1980. 312 p. Russian transl. G.G. Magaril-Ilyeva, A.V. Fursikov, edit. V.M. Tihomirov. Moscow : Mir, 1983. 256 p.
19. Cioranescu D., Murat F. A strange term coming from nowhere. Topics in the Mathematical Modelling of Composite Materials. Boston : Birkhauser, 1997. P. 45–93.

20. Zubova M.N., Shaposhnikova T.A. Homogenization of the variational inequality corresponding to a problem with rapidly varying boundary conditions. *Math. Notes*. 2007. **82**, N 4. P. 481–491.
21. Klyushin D.A., Lyashko N.I., Onopchuk Y.N. Mathematical modeling and optimization of intra-tumor drug transport. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2007. **43**, N 6. P. 886–892.
22. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Pavlychko V.V. Model-based analysis of biological tissue heating by point ultrasound sources. *J. Automation and Information Sciences*. 2010. **42**, N 2. P. 44–50.
23. Klyushin D.A., Onotskyi V.V. Numerical simulation of 3D unsaturated infiltration from point sources in porous media. *J. Coupled Systems and Multiscale Dynamics*. 2016. **4**. P. 187–193.
24. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Onotskyi V.V., Lyashko N.I. Optimal control of drug delivery from microneedle systems. *Cybernetics and systems analysis*. 2018. **54**, N 3. P. 357–365.
25. Tymoshenko A., Klyushin D., Lyashko S. Optimal control of point sources in Richards-Klute equation. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2019. **754**. P. 194–203.
26. Optimal control of intensity of water point sources in unsaturated porous medium. S.I. Lyashko, D.A. Klyushin, A.A. Timoshenko, N.I. Lyashko, E.S. Bondar. *J. Automation and Information Sciences*. 2019. **51**, N 7. P. 24–33.
27. Hryhorenko V.A., Klyushin D. Multiblock ADMM with Nesterov acceleration. In Chertov O. et al. (eds). Recent developments in data science and intelligent analysis of information. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2019. **836**. P. 358–364.
28. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities for non-linear diffusion problems in perforated domains. *Izvestiya Mathematics*. 2005. **69**, N 5. P. 1035–1059.
29. Krylova A.S., Sandrakov G.V. Homogenization of spectral problem on small-periodic networks. *J. Mathematical Physics, Analysis, Geometry*. 2012. **8**, N 4. P. 336–356.
30. Sandrakov G.V. Homogenization of the non-stationary stokes flow in a periodic porous medium. *Doklady Akademii Nauk*. 1996. **347**, N 3. P. 312–315.
31. Sandrakov G.V. The homogenization of nonstationary equations with contrast coefficients. *Doklady Mathematics*. 1997. **56**, N 1. P. 586–589.
32. Sandrakov G.V. Multiphase homogenized models for diffusion in highly nonhomogeneous media. *Doklady Mathematics*. 2004. **70**, N 1. P. 507–511.
33. Sandrakov G.V. Multiphase models of nonstationary diffusion arising from homogenization. *Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 2004. **44**, N 10. P. 1741–1756.
34. Sandrakov G.V. Multiphase homogenized diffusion models for problems with several parameters. *Izvestiya Math*. 2007. **71**, N 6. P. 1193–1252.
35. Diaz J.I., Gomez-Castro D., Podol'skii A.V., Shaposhnikova T.A. On the asymptotic limit of the effectiveness of reaction-diffusion equations in periodically structured media. *J. Math. Anal. Appl*. 2017. **455**. P. 1597–1613.
36. Semenov V.V. On the parallel proximal decomposition method for solving the problems of convex optimization. *J. Automation and Information Sciences*. 2010. **42**, N 4. P. 13–18.
37. Semenov V.V. A strongly convergent splitting method for systems of operator inclusions with monotone operators. *J. Automation and Information Sciences*. 2014. **46**, N 5. P. 45–56.
38. Semenov V.V. Hybrid splitting methods for the system of operator inclusions with monotone operators. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2014. **50**, N 5. P. 741–749.
39. Verlan D.A., Semenov V.V., Chabak L.M. A strongly convergent modified extragradient method for variational inequalities with non-Lipschitz operators. *J. Automation and Information Sciences*. 2015. **47**, N 7. P. 31–46.
40. Semenov V.V. A version of the mirror descent method to solve variational inequalities. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2017. **53**, N2. P. 234–243.
41. Vedel Ya.I., Sandrakov G.V., Semenov V.V., Chabak L.M. Convergence of a two-stage proximal algorithm for equilibrium problems in Hadamard spaces. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2020. **56**, N 5. P. 784–792.
42. Stelia O., Potapenko L., Sirenko I. Computer realizations of the cubic parametric spline. *International J. Computing*. 2019. **18**, N4. P. 422–430.

Получено 25.06.2020