

ДО МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ТРАНСПОРТУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН У ДЕЯКИХ БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТАХ

Євген ЧАПЛЯ

*Центр математичного моделювання
Інституту прикладних проблем механіки і математики
ім. Я. С. Підстригача НАН України, м. Львів, Україна,
Інститут механіки і прикладної інформатики
Університету Казимира Великого в Бидгощі, м. Бидгощ, Польща*

Вступ. Відомо, що певні лікарські препарати потрапляють до організму людини шляхом нанесення або механічного «втирання» (масажу) на окремих ділянках шкіри. Для потраплення частинок діючої субстанції до вражених частин організму їм потрібно пройти через низку шарів, які характеризуються різними фізико-хімічними властивостями. Надалі, певною мірою умовно, виокремлюємо два з них – епідермальний та наступний, в якому широко розвинута кровоносна (лімфатична) система. Вважатимемо, що в першому шарі частинки діючої речовини нагромаджуються і він служить їх джерелом при міграції в другому шарі. У кровоносній (лімфатичній) системі наявні великі судини і мікрокапіляри. Тоді приймаємо, що рух субстанцій у великих судинах є конвекційно-дифузійним, а в мікрокапілярах домінують дифузійні процеси. При цьому локально відбувається перехід з одного шляху міграції на інший. Це істотно змінює характер переміщення субстанцій та їх розподіл в області другого шару.

У роботі такі особливості міграції лікарських речовин у елементах біосистем описуємо з використанням підходів і методів дослідження так званих процесів гетеродифузії двома шляхами в середовищах з мікроструктурою [1, 2].

1. Вихідні співвідношення. Для встановлення основних закономірностей процесу перенесення субстанцій у середовищах з мікро-

структурою прийємо певні спрощення. Вирізняємо тільки два стани лікарської речовини – у великих судинах і поза ними (мікрокапілярах). У цих станах вони істотно відрізняються своєю рухливістю, зокрема коефіцієнтами дифузії. Приймаємо, що в кожній фізично малій підобласті шару (репрезентативному елементі) знаходиться макроскопічна кількість виділених структурних елементів та частинок лікарської речовини.

Якщо масову концентрацію введеної лікарської речовини в ділянці великих судин позначити $c_1(\vec{r}, \tau)$, а в ділянці капілярів – $c_2(\vec{r}, \tau)$, то їхні зміни визначаємо з системи рівнянь [1, 2]

$$\begin{cases} \frac{\partial c_1}{\partial \tau} + \vec{v} \cdot \vec{\nabla} c_1 = D_1 \Delta c_1 - w(c_1, c_2), \\ \frac{\partial c_2}{\partial \tau} = D_2 \Delta c_2 + w(c_1, c_2), \end{cases} \quad (1)$$

де \vec{v} – швидкість конвективного перенесення (вважається сталою і відомою); D_1 і D_2 – постійні коефіцієнти дифузії частинок субстанції у цих виділених станах; $w(c_1, c_2)$ – локальний скалярний термодинамічний потік між станами (джерело маси); $\vec{\nabla}$ – оператор Гамільтона, $\Delta = \vec{\nabla} \cdot \vec{\nabla}$ – оператор Лапласа; \vec{r} – радіус-вектор вибраної точки простору, τ – час.

У достатньо загальних фізичних умовах для скалярного потоку маси можемо прийняти лінійну залежність

$$w(c_1, c_2) = k_1 c_1 - k_2 c_2, \quad (2)$$

де k_1 і k_2 – кінетичні коефіцієнти, що визначають інтенсивність переходу частинок з одного шляху дифузії на інший.

Тоді система рівнянь (1) набуде вигляду

$$\begin{cases} \frac{\partial c_1}{\partial \tau} + \vec{v} \cdot \vec{\nabla} c_1 = D_1 \Delta c_1 - k_1 c_1 + k_2 c_2, \\ \frac{\partial c_2}{\partial \tau} = D_2 \Delta c_2 + k_1 c_1 - k_2 c_2. \end{cases} \quad (3)$$

У випадку шару, який віднесений до прямокутної системи координат так, що її початок O знаходиться на його поверхні, а вісь Ox перпендикулярна до неї, для системи рівнянь (3) можемо задати такі граничні

$$\begin{aligned} c_1(\vec{r}, \tau)\Big|_{x=0} &= \alpha c_0, \quad c_2(\vec{r}, \tau)\Big|_{x=0} = (1 - \alpha)c_0, \\ c_1(\vec{r}, \tau)\Big|_{x=L} &= c_2(\vec{r}, \tau)\Big|_{x=L} = 0 \end{aligned} \quad (4)$$

та початкові

$$c_1(\vec{r}, \tau)\Big|_{\tau=0} = c_2(\vec{r}, \tau)\Big|_{\tau=0} = 0 \quad (5)$$

умови. Тут α – параметр ($0 \leq \alpha \leq 1$), який визначає частину домішкової субстанції, що потрапляє на поверхні на перший шлях міграції; L – сумарна концентрація на границі, c_0 – товщина шару.

Окрім знаходження просторового розподілу концентрацій $c_1(\vec{r}, \tau)$ і $c_2(\vec{r}, \tau)$, важливим є визначення просторових потоків частинок $\vec{J}_1(\vec{r}, \tau)$ і $\vec{J}_2(\vec{r}, \tau)$ у цих станах, а також сумарного потоку $\vec{J}(\vec{r}, \tau) = \vec{J}_1(\vec{r}, \tau) + \vec{J}_2(\vec{r}, \tau)$, тобто

$$\vec{J}_1 = -\bar{v}c_1 - D_1\vec{\nabla}c_1, \quad \vec{J}_2 = -D_2\vec{\nabla}c_2, \quad \vec{J} = -\bar{v}c_1 - D_1\vec{\nabla}c_1 - D_2\vec{\nabla}c_2. \quad (6)$$

2. Безрозмірна форма вихідних співвідношень. Оцінка і визначення коефіцієнтів задачі (3) – (5) є складною експериментальною і теоретичною проблемою. Часто для цього слід використовувати розв'язки конкретних менш загальних задач і використовувати певні граничні наближення. Тому доцільно задачу (3) – (5) записати у безрозмірній формі.

При цьому врахуємо, що за крайових умов (4), (5) задача (3) – (5) є одновимірною за просторовою координатою x . Тоді маємо

$$\begin{cases} \frac{\partial c_1}{\partial t} + v_\xi \frac{\partial c_1}{\partial \xi} = \frac{\partial^2 c_1}{\partial \xi^2} - ac_1 + c_2, \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} = d \frac{\partial^2 c_2}{\partial \xi^2} + ac_1 - c_2; \end{cases} \quad (7)$$

$$c_1(\xi, t)|_{\xi=0} = \alpha c_0, \quad c_2(\xi, t)|_{\xi=0} = (1 - \alpha)c_0,$$

$$c_1(\xi, t)|_{\xi=\xi_0} = c_2(\xi, t)|_{\xi=\xi_0} = 0; \quad (8)$$

$$c_1(\xi, t)|_{t=0} = c_2(\xi, t)|_{t=0} = 0. \quad (9)$$

Тут використано безрозмірні величини

$$v_\xi = v(k_2 D_1)^{-1/2}, \quad d = D_1/D_2, \quad a = k_1/k_2, \quad t = k_2 \tau, \quad \xi = (k_2/D_1)^{1/2} x, \quad (10)$$

а також $\xi_0 = (k_2/D_1)^{1/2} L$ – безрозмірна товщина шару.

Для потоків відповідно запишемо

$$J_1 = -v_\xi c_1 - \frac{\partial c_1}{\partial \xi}, \quad J_2 = -d \frac{\partial c_2}{\partial \xi}, \quad J = -v_\xi c_1 - \frac{\partial c_1}{\partial \xi} - d \frac{\partial c_2}{\partial \xi}. \quad (11)$$

Коли знехтувати конвективним перенесенням домішки, то потоки (11) можна представити ще так

$$J_1 = -(k_2 D_1)^{1/2} \frac{\partial c_1}{\partial \xi}, \quad J = -(k_2 D_1)^{1/2} \left(\frac{\partial c_1}{\partial \xi} + d \frac{\partial c_2}{\partial \xi} \right),$$

$$J = -(k_2 D_1)^{1/2} \left(\frac{\partial c_1}{\partial \xi} + d \frac{\partial c_2}{\partial \xi} \right). \quad (12)$$

3. Ефективне середовище. Окреслимо також середовище з ефективними характеристиками. Зважатимемо на таке фізичне припущення. Нехай під час просторового перерозподілу лікарської речовини двома шляхами локально виконується умова термодинамічної рівноваги між фізично різними станами мігруючих частинок. У зазначеному випадку ця умова зводиться до

$$a c_1(\xi, t) - c_2(\xi, t) = 0. \quad (13)$$

Якщо означити сумарну ефективну концентрацію

$$c_{ef}(\xi, t) = c_1(\xi, t) + c_2(\xi, t), \quad (14)$$

то концентрації $c_1(\xi, t)$ і $c_2(\xi, t)$ через неї запишемо так

$$c_1(\xi, t) = \frac{1}{1+a} c_{ef}(\xi, t), \quad c_2(\xi, t) = \frac{a}{1+a} c_{ef}(\xi, t) \quad (15)$$

Сумуючи рівняння (7) і використовуючи (15), отримаємо рівняння для ефективної сумарної концентрації

$$\frac{\partial c_{ef}}{\partial t} + v_{ef} \frac{\partial c_{ef}}{\partial \xi} = d_{ef} \frac{\partial^2 c_{ef}}{\partial \xi^2}, \quad (16)$$

де означено ефективну безрозмірну швидкість середовища

$$v_{ef} = \frac{v_{\xi}}{1+a} \quad (17)$$

та ефективний безрозмірний коефіцієнт дифузії

$$d_{ef} = \frac{1+da}{1+a}. \quad (18)$$

Крайові умови для рівняння (16) будуть

$$c_{ef}(\xi, t)|_{\xi=0} = c_0, \quad c_{ef}(\xi, t)|_{t=0} = 0; \quad c_{ef}(\xi, t)|_{t=0} = 0. \quad (19)$$

При цьому ефективний потік визначається виразом

$$J_{ef} = -v_{ef} c_{ef} - d_{ef} \frac{\partial c_{ef}}{\partial \xi}. \quad (20)$$

Розв'язок крайової задачі (16), (19) та інших задач для рівняння (16) можна знайти в працях [3, 4]. Ці розв'язки досить часто можна використати для визначення дифузійних характеристик матеріалу шару та оцінювання кількості домішкової субстанції, яка проходить через шар.

4. Структура розв'язку задачі гетеродифузії. Сумарну концентрацію

$$c(\xi, t) = c_1(\xi, t) + c_2(\xi, t), \quad (21)$$

в якій концентрації $c_1(\xi, t)$ і $c_2(\xi, t)$ знайдені з розв'язку крайової задачі (7) – (9), слід відрізнити від сумарної ефективної концентрації $c_{ef}(\xi, t)$, отриманої з розв'язку задачі (16), (19). Легко перекоонатися, що розподіли сумарної концентрації $c(\xi, t)$ – (21) і сумарної

ефективної концентрації $c_{ef}(\xi, t)$ – (14) якісно відрізняються.

Надалі знехтуємо конвективним перенесенням лікарської речовини в шарі. Структуру розв'язку задачі (7) – (9) для сумарної концентрації (21) можна записати у вигляді

$$c(\xi, t) = c_0 \left(1 - \frac{\xi}{\xi_0} \right) + c_0 D_\alpha f(\xi) + \tilde{c}(\xi, t), \quad (22)$$

де виділено асимптотику у формі двох складових частин – класичної лінійної частини (перший член) і другого доданку, який задає нелінійну поведінку розв'язку, $\tilde{c}(x, \tau)$ – відома функція часу, яка при $\tau \rightarrow \infty$ прямує до нуля;

$$f(\xi) = 1 - \frac{\xi}{\xi_0} - \frac{sh\eta_* (1 - \xi/\xi_0)}{sh\eta_*} \quad (23)$$

– характеристична функція, η_* і D_α – параметри задачі, що записується через коефіцієнти рівнянь (7) і граничних умов (8).

Висновки та обговорення. З наведеної структури розв'язків випливає, що залежно від коефіцієнтів моделі, просторовий розподіл концентрації лікарських субстанцій у шарі, через який відбувається їх транспорт до ушкоджених ділянок біосистем, може якісно змінюватися.

Коли міграцію описуємо з використанням ефективних коефіцієнтів, то отримуємо типові монотонно спадні дифузійні розподіли концентрації. У стаціонарному випадку це лінійні залежності.

Якщо ж використовуються рівняння гетеродифузії, то розподіли концентрації домішки, залежно від параметрів задачі можуть бути як монотонно спадними, так і досягати максимуми в області шару більші, ніж на його границі.

При цьому в першому випадку концентрація домішки, як правило, різко скупчується біля поверхні шару, а потік субстанції через шар є мінімальним. Такий характер залишається і в стаціонарному режимі.

У другому випадку, коли в області шару є нагромадження домішок (більше, ніж на його границі), то потік через шар може бути значно більшим, ніж для монотонно спадного першого випадку.

Список літератури

1. Чапля Є. Я. Фізико-математичне моделювання гетеродифузного масопереносу / Є. Я. Чапля, О. Ю. Чернуха. – Львів : СПОЛОМ, 2003. – 125 с.

2. Буряк Я. Й. Континуально-термодинамічні моделі механіки твердих розчинів / Я. Й. Буряк, Є. Я. Чапля, О. Ю. Чернуха – Київ : Наук. думка, 2006. – 272 с.

3. Райченко А. И. Математическая теории диффузии в приложениях / А. И. Райченко. – Киев : Наук. думка, 1981. – 396 с.

4. Crank J. The mathematics of diffusion / J. Crank. – Oxford : Clarendon Press, 1956. – 575 p.