Журнал обчислювальної та прикладної математики | 2019, № 3 (132) | Journal of Numerical & Applied Mathematics

УДК 517.9, 519.6
MSC 65K10

OPTIMIZATION OF THE PROCESS OF DRUG TRANSPORT IN THE ARTERY

Olena Bondar
Faculty of Computer Science and Cybernetics, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine, E-mail: alenkajob@gmail.com

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ ТРАНСПОРТУВАННЯ ЛІКІВ В АРТЕРІЇ

О. С. Бондар
Факультет комп'ютерних наук та кібернетики, Київський національний університет імені Тараса Шевченко, Київ, Україна, E-mail: alenkajob@gmail.com

Abstract. The article deals with a parabolic model that describes the transport of drugs into the artery. The problem of existence and uniqueness of generalized solutions of the problem is investigated. Proof of theorems is based on a priori estimates obtained in negative norms. The problem of minimizing the quality functional based on the solutions of the mathematical model equation is solved.
Keywords: parabolic equation, a priori estimates, generalized solution, quality functional, optimal control.

Анотація. У статті розглянуто параболічну модель, яка описує транспортування ліків в артерії. Досліджується проблема існування та єдиності узагальнених розв'язків задачі. Доведення теорем базується на отриманих у роботі апріорних оцінках в негативних нормах. Розв'язано задачу мінімізації функціонала якості, побудованого на розв'язках рівняння математичної моделі.
Ключові слова: параболічне рівняння, апріорні оцінки, узагальнений розв'язок, функціонал якості, оптимальне керування.

Вступ

Ішемічна хвороба серця залишається основною причиною смертей в світі. Незважаючи на революційний винахід стентів у 1986 році, який різко покращив ситуацію, ускладнення після операцій знижують ефективність лікування. Основною загрозою є повторне звуження артерій внаслідок травмування її стінок та реакції імунної системи. Для запобігання цьому явищу було запроваджено стенти, які покриті ліками і повільно виділяють їх у оточуюче середовище. Отже, постала задача математичного моделювання цього процесу та оптимального керування вивільненням ліків. Ці моделі ретельно досліджувалися протягом двох десятиліть у роботах [1–13], але останнім часом поглиблені дослідження розподілу ліків навколо стентів [14] продемонстрували , що вплив швидкості течії крові та пульсація судин мало впливають на розподіл ліків, і необхідно докласти додаткових зусиль щодо розробки більш точних моделей та методів оптимізації переносу ліків, зокрема, за рахунок імпульсного та точкового керування [15–17]. Слід зауважити, що аналогічний підхід пропонувався в роботах [18,19] для моделювання та оптимізації переносу ліків в ракових пухлинах та дермі.

1. Математична модель

Одну із моделей транспортування ліків, що вводяться за допомогою артеріальних стентів, може бути описано за допомогою наступної крайової задачі в області $Q \equiv [0,T] \times [a,b] \subset \mathbb{R}^2$

$$Lu \equiv \frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial u}{\partial x} + B\frac{\partial u}{\partial x} + C(x)u = f(t,x;h), \tag{1}$$

$$u|_{t=0} = 0, \quad u|_{x=a} = -Au_x + Bu|_{x=b} = 0, \tag{2}$$

де коефіцієнти $A(x)$, $B(x)$, $C(x)$ — неперервно диференційовні на $[a,b]$ функції. Крім того мають місце співвідношення

$$A > 0, \quad B \geq 0, \quad C \geq 0, \quad B_x \leq 0. \tag{3}$$

Тут u — концентрація ліків у тканині, h — керування системою. На розв'язках задачі (1), (2) задано функціонал якості $J(h) = \Phi\left(u(h)\right)$, який необхідно мінімізувати в області допустимих керувань U. Права частина f рівняння (1) може бути узагальненою функцією деякого скінченного порядку (імпульсне, точкове керування тощо) [15, 17–20].

2. Теорема існування

Спряжений до оператора L оператор L^* визначається наступною системою

$$L^*v \equiv \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial v}{\partial x} + B\frac{\partial v}{\partial x} + (B_x - C)\,v = g(t,x), \tag{4}$$

$$v|_{t=T} = 0, \quad v|_{x=a} = A\frac{\partial v}{\partial x} + Bv|_{x=b} = 0. \tag{5}$$

Введемо необхідні позначення: $L_2(Q)$ — простір вимірних інтегровних з квадратом в області Q функцій з нормою $\|\cdot\|_{L_2(Q)}$, $W^1_{\text{гр}}(Q)$ — поповнення простору неперервно диференційовних в Q функцій, що задовольняють умови (2), за нормою

$$\|u\|_{W^1_{\text{гр}}} = \left(\int \left(\frac{\partial u}{\partial t}\right)^2 + \left(\frac{\partial u}{\partial x}\right)^2 + u^2 dQ \right)^{1/2}.$$

Аналогічно визначається простір $W^1_{\text{гр}+}(Q)$, але функції задовольняють умовам (5) спряженої задачі. Через $W^{-1}_{\text{гр}}(Q)$, $W^{-1}_{\text{гр}+}(Q)$ позначимо відповідні негативні простори [20, 21].

Означення 1. Нехай існує послідовність неперервно диференційовних в Q функцій $u_i(t,x) \in W^1_{гр}(Q)$ $\left(v_i(t,x) \in W^1_{гр^+}(Q)\right)$ таких, що

$$\|u_i - u\|_{L_2} \xrightarrow[i\to\infty]{} 0, \quad \|Lu_i - f\|_{W^{-1}_{гр^+}} \xrightarrow[i\to\infty]{} 0,$$

$$\left(\|v_i - v\|_{L_2} \xrightarrow[i\to\infty]{} 0, \quad \|L^* v_i - g\|_{W^{-1}_{гр}} \xrightarrow[i\to\infty]{} 0\right).$$

Тоді $u(t,x)$ є узагальненим розв'язком задачі (1),(2) ($v(t,x)$ — задачі (4), (5) відповідно).

Теорема 1. *Нехай стан системи визначається як розв'язок задачі (1), (2) і мають місце наступні умови: 1) функціонал $J(h) = \Phi\left(u(t,x;h)\right) : L_2(Q) \to \mathbb{R}$ є слабко напівнеперервним знизу за станом системи $u(t,x;h)$ обмеженим знизу функціоналом; 2) множина U обмежена, замкнена та опукла у рефлексивному банаховому просторі керувань H; 3) права частина рівняння (1) $f(t,x;h) \in W^{-1}_{гр^+}$ — слабко неперервна по h функція. Тоді існує оптимальне керування системою (1), (2) $h^* = \arg\min\limits_{h\in U} J(h)$.*

Доведення. В силу умови 1 існує мінімізуюча послідовність $\{h_k\}_{k=1}^{\infty}$, $h_k \in U$, тобто

$$J\left(h_k\right) \xrightarrow[k\to\infty]{} \inf_{h\in U} J(h). \tag{6}$$

З умови 2 випливає, що з неї можна вилучити слабко збіжну в H до деякого $h^* \in U$ послідовність $\{h_k\}_{k=1}^{\infty}$, яку перепозначимо знову як $\{h_k\}_{k=1}^{\infty}$. Внаслідок слабкої неперервності функції f від h відповідна послідовність функцій $f_k = f\left(t,x;h_k\right)$, $k = 1,2,\ldots$ буде слабко збіжною, а отже обмеженою у просторі $W^{-1}_{гр^+}(Q)$.

Доведемо обмеженість послідовності розв'язків $u_k = u\left(t,x;h_k\right)$, $k = 1,2,\ldots$ задачі (1), (2), що відповідають правим частинам f_k у просторі $L_2(Q)$. Для цього доведемо справедливість для операторів L і L^* відповідних апріорних оцінок в негативних нормах [16, 20, 21]

$$\|u\|_{L_2} \le C\,\|Lu\|_{W^{-1}_{гр^+}} \le C_1\,\|u\|_{W^1_{гр}}, \tag{7}$$

$$\|v\|_{L_2} \le C\,\|L^* v\|_{W^{-1}_{гр^-}} \le C_1\,\|v\|_{W^1_{гр^+}}. \tag{8}$$

Оцінки (7), (8) доводяться спочатку для гладких функцій з просторів $W^1_{гр}$ та $W^1_{гр^+}$ з наступним застосуванням операції граничного переходу.

Права оцінка в нерівності (7) отримується для гладких функцій після застосування операції інтегрування за частинами і інтегральної нерівності Коші–Буняковського до скалярного добутку (Lu, v) в $L_2(Q)$, що стоїть в чисельнику негативної норми в $W^{-}_{гр^+}(Q)$. Дійсно, нехай $v(t,x)$ — гладка в $\overline{Q}$ функція, що задовольняє умовам (5). Тоді

$$|(Lu, v)| = \left|\left(\frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial u}{\partial x} + B\frac{\partial u}{\partial x} + Cu, v\right)\right| \le I_1 + I_2 + I_3 + I_4,$$

де

$$I_1 = \left| \left(\frac{\partial u}{\partial t}, v \right) \right| \le C_1 \left\| u \right\|_{L_2} \left\| v \right\|_{L_2},$$

$$I_2 = \left| \left(-\frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial u}{\partial x}, v \right) \right| = \left| -\int\limits_Q \frac{\partial}{\partial x} \left(A \frac{\partial u}{\partial x} \cdot v \right) dQ + \int\limits_Q A \frac{\partial u}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} dQ \right| \le$$
$$\le C_2 \left\| u_x \right\|_{L_2} \left\| v_x \right\|_{L_2},$$

$$I_3 = \left| \left(B \frac{\partial u}{\partial x}, v \right) \right| \le C_3 \left\| u_x \right\|_{L_2} \left\| v \right\|_{L_2}, \ \ I_4 = \left| (Cu, v) \right| \le C_4 \left\| u \right\|_{L_2} \left\| v \right\|_{L_2},$$

де C_i — тут і далі позитивні константи. Враховуючи нерівність Фрідріхса і вираз для негативної норми в $W^{-}_{\textit{гр}^+}(Q)$, отримаємо справедливість правої нерівності в (7). Аналогічно доводиться права нерівність співвідношення (8).

Доведені нерівності дозволяють розширити за неперервністю дію оператора L на весь простір $W^1_{\textit{гр}}(Q)$ (відповідно оператора L^* — на $W^1_{\textit{гр}^+}(Q)$), а отже нерівність (7) є справедливою для будь-яких функцій $u(t,x)$ простору $W^1_{\textit{гр}}(Q)$ (нерівність (8) є справедливою для будь-яких функцій $v(t,x)$ з простору $W^1_{\textit{гр}^+}(Q)$).

Для доведення лівої оцінки в (7) для гладких функцій $u(t,x) \in W^1_{\textit{гр}}(Q)$. використовується допоміжний інтегральний оператор

$$I(u) = -\int\limits_T^t e^{-N\tau} u(\tau, x) d\tau,$$

де N — достатньо велике позитивне число.

Для оператора $L(\cdot)$ задачі (1), (2) має місце нерівність (ураховано умови (3))

$$(Iu, Lu) \ge \alpha \left\| Iu \right\|^2_{W^1_{\textit{гр}}}, \quad \alpha = const > 0. \tag{9}$$

Використавши для лівої частини (9) нерівність Коші–Буняковського і вигляд оператора $I(\cdot)$, отримаємо справедливість лівої нерівності в (7). Аналогічно доводиться справедливість лівої оцінки в (8). Остаточна справедливість співвідношень (7), (8) отримується граничним переходом.

Із оцінок (7),(8) випливає існування та єдиність узагальнених розв'язків задач (1), (2) і (4), (5) у розумінні наведеного вище означення для правих частин рівнянь з просторів $W^{-1}_{\textit{гр}^+}(Q)$ та $W^{-1}_{\textit{гр}}(Q)$. Отже, послідовності f_k, $k = 1, 2, \ldots$ єдиним чином відповідає послідовність узагальнених розв'язків u_k задач (1), (2) з правими частинами f_k.

З оцінок (7), (8) випливає справедливість нерівності

$$\left\| u \right\|_{L_2} \le C \left\| f \right\|_{W^{-1}_{\textit{гр}^+}}, \quad f \in W^{-1}_{\textit{гр}^+}.$$

Отже, послідовність $\{u_k\}$, $k \in \mathbb{N}$ є обмеженою в $L_2(Q)$, і внаслідок теореми Еберлейна–Шмуляна [22] з неї можна вилучити слабко збіжну до u_* підпослідовність, яку ми знову перепозначимо через $\{u_k\}$, $k \in \mathbb{N}$.

Враховуючи, що u_k є розв'язком задачі (1), (2), що відповідає керуванню $\{h_k\}$, $k = 1, 2, \ldots$, для будь яких $v(t,x) \in W^1_{\textit{гр}+}(Q)$ маємо

$$(L^* v, u_k) = \langle f\,(t, x; h_k)\,, v\rangle\,.$$

Оскільки при $k \to \infty$ h_k слабко збігається до h_* в H, а u_k — слабко збігається до u в $L_2(Q)$, то $u(t,x;h)$ є узагальненим розв'язком задачі (1), (2) з правою частиною $f(t,x;h)$.

За умови теореми функціонал якості $J(h) = \Phi(u(h))$ є слабко напівнеперервним знизу.

Маємо (урахувавши (6))

$$J\,(h_*) \le \varliminf_{k\to\infty} J\,(h_k) = \inf_{h\in U} J(h),$$

що і доводить теорему. □

Література

1. Rappitsch G., Perktold K. Computer simulation of convective diffusion processes in large arteries. *Journal of Biomechanics*. 1996. 29. P. 207–215.
2. Yuan F., Chien S., Weinbaum S. A new view of convective-diffusive transport processes in the arterial intima. *Journal of Biomechanical Engineering*. 1991. 133. P. 314–328.
3. Kim W. S., Tarbell J. M. Macromolecular transport through the deformable porous media of an artery wall. *Journal of Biomechanical Engineering*. 1994. 116. P. 156–163.
4. Pontrelli G., de Monte F. Mass Diffusion through Two-Layer Porous Media: An Application to the Drug Eluting Stent. *Int. J. of Heat Mass Transf.* 2007. Vol. 50. P. 3658–3669.
5. Huang Z. J., Tarbell J. M. Numericai simulation of mass transfer in porous media of blood vessel walls. *American Journal of Physiology*. 1997. 273. P. 464–477.
6. Wu X. Y., Zhou Y. Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems. *Journal of Controlled Release*. 1997. 49. P. 277–288.
7. Wu X. Y., Zhou Y. Finite element analysis of diffusionai drug release from complex matrix systems. *Journal of Controlled Release*. 1998. 51. P. 57–71.
8. Karner G., Perktold K. Effect of endothelial injury and increased blood pressure on albumin accumulation in the arterial wall: A numerical study. *Journal of Biomechanics*. 2000. 33. P. 709–715.
9. Saidel C. M., Morris E. D., Chisolm C. M. Transport of macromolecules in arterial wall in vivo: A mathematical model and analytical solutions. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1987. 49. P. 153–169.
10. Sakharov D. V., Kalachev L. V. and Rijken D. C. Numerical Simulation of Local Pharmacokinetics of a Drug after Intravascular Delivery with an Eluting Stent. *J. Drug. Target.* 2002. Vol. 10. P. 507–513.
11. Ai L., Vafai K. A Coupling Model for Macromolecules Transport in a Stenosed Arterial Wall. *Int. J. Heat Mass Transfer*. 2006. Vol. 49. P. 1568–1591.
12. Lovich M. A., Edelman E. R. Computational simulations of local vascular heparin deposition and distribution. *American Journal of Physiology*. 1996. 271. P. 2014–2024.

13. Vijayaratnam P. R. S., Reizes J. A., Barber T. J. Flow-Mediated Drug Transport from Drug-Eluting Stents is Negligible: Numerical and In-vitro Investigations. *Annals of Biomedical Engineering.* 2018. Vol. 47. No. 3. P. 878–890.
14. Klyushin D. A., Lyashko N. I., Onopchuk Y. N. Mathematical modeling and optimization of intratumor drug transport. *Cybernetics and System Analysis.* 2007. Vol. 43. No. 6. P. 886–892.
15. Lyashko S. I., Klyushin D. A., Onotskyi V. V. et al. Optimal Control of Drug Delivery from Microneedle Systems. *Cybernetics and System Analysis.* 2018. Vol. 54. No. 3. P. 357–365.
16. Berezansky Yu. M. Expansion of Self-adjoint Operators on Eigenfunctions. Kiev: Naukova Dumka, 1965. (In Russian)
17. Klyushin D. A., Lyashko S. I., Nomirovskii D. A., Petunin Yu. I., Semenov V. V. Generalized Solutions of Operator Equations and Extreme Elements. New York, Dordrecht, London: Springer, 2012.
18. Lyashko S. I. Generalized optimal control of linear systems with distributed parameters. Boston, Dordrecht, London: Kluwer academic publisher. 2002. 466 p.
19. Lyashko S. I., Klyushin D. A., Onotskyi V. V., Lyashko N. I. Optimal control of drug delivery from microneedles systems. *Cybernetics and System Analysis.* 2006. Vol. 54. No. 3. P. 357–365.
20. 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. No. 6. P. 1–11.
21. Lyashko I. I., Didenko V. P., Tsitritsky O. E. Noise filtration. Kiev: Naukova Dumka, 1979. (In Russian)
22. Lions J.-L. Optimal control of systems, described by partial differential equations. Moscow: Mir, 1972. 416 p. (in Russian)
23. Yosida K. Functional Analysis. Moscow: Mir, 1967. 624 p. (in Russian)

Надійшла: 15.10.2019 / Прийнята: 02.12.2019

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ТРАНСПОРТИРОВКИ ЛЕКАРСТВ В АРТЕРИИ

Е. С. Бондарь

Факультет компьютерных наук и кибернетики, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина, E-mail: alenkajob@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрена параболическая модель, описывающая транспортировку лекарств в артерии. Проведено исследование проблемы существования и единственности обобщенных решений задачи. Доказательства теорем основано на полученных в работе априорных оценках в негативных нормах. Решена задача минимизации функционала качества, определенного на решениях уравнения математической модели.

Ключевые слова: параболическое уравнение, априорные оценки, обобщенное решение, функционал качества, оптимальное управление.