

МЕХАНИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ*

д.ф.-м.н. Журавков М.А., Романова Н.С., маг. Прохоров Н.А.

Белорусский государственный университет, Минск

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти в более, чем в 55% случаев общей смертности населения Республики Беларусь [1]. Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания преобладают в структуре смертности от болезней системы кровообращения. Острый коронарный синдром определен, как наиболее тяжелый период обострения ишемической болезни сердца и характеризуется повреждением атеросклеротической бляшки, резким изменением течения приступов стенокардии, развитием инфаркта миокарда или внезапной смерти. Как правило, в течение первого года после первого эпизода острого коронарного синдрома у 25% пациентов встречается повторная коронарная атака, приводящая к инфаркту миокарда, инсульту или смерти [2, 3]. Почти 80% пациентов, перенесших инсульт, имеют ограниченную трудоспособность, кроме того, 20% из них становятся инвалидами I группы.

Одной из основных задач фармакологии является создание высокоэффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний с целью увеличения продолжительности жизни и периода трудоспособной активности людей. В этой связи построение механико-математических моделей, позволяющих анализировать скорость проникновения лекарственных препаратов через биологическую ткань, доставка препаратов к определенным органам, взаимодействие искусственных биоматериалов с естественными структурами, является актуальным и важным.

1. Математическое моделирование процессов взаимодействия биоструктур на основе интегродифференцирования дробного порядка

Сердечно-сосудистые заболевания приводят к нарушениям реологических свойств крови. Вследствие нарушения доставки кислорода тканям для больных с острым коронарным синдромом характерно уменьшение содержания кислорода в венозной крови и увеличение артерио-венозного различия в содержании кислорода. При расстройствах функции сердечно-сосудистой системы и замедлении кровотока увеличение кислорода не означает усиление доставки кислорода тканям. Более того, общее количество кислорода, доставляемое тканям в единицу времени при низком парциальном давлении у больных с острым коронарным синдромом значительно меньше нормы [2]. Замедленный кровоток свидетельствует о повышении вязкости крови. Повышенная вязкость крови способствует прогрессированию атеросклероза, механически воздействуя на сосудистый эндотелий и атеросклеротические бляшки, затрудняя кровоток в местах бифуркаций и области стенозов [4]. В таких условиях диффузия лекарственных средств поступающих в кровь имеет аномальный режим [5].

Аномальная диффузия частиц, как правило, характеризуется средним значением квадрата ее смещения за время t ($\alpha \neq 1$)

$$\langle x^2(t) \rangle \sim \frac{D_\alpha}{0,5\Gamma(1+\alpha)} t^\alpha, \quad (1)$$

где обобщенная диффузионная константа D_α связана с аномальной диффузионной экспонентой α . Если $\alpha=1$, $D_1 \equiv D$, то выражение (1) соответствует второму закону Фика. Супердиффузийный процесс наступает при $1 < \alpha < 2$, а субдиффузийный – при $0 < \alpha < 1$ [5,6].

В условиях замедленного кровотока и повышения вязкости крови, характерного для больных с острым коронарным синдромом, процесс действия лекарственного вещества на кровь гораздо реальнее рассматривать как процесс аномальной диффузии.

При оценке действия медикаментозного лечения пациентов с острым коронарным синдромом использовалась математическая модель субдиффузии вида [7]

$$\frac{\partial^\gamma u(x,t)}{\partial t^\gamma} = \Delta u + f(x,t), \quad x \in \Omega, \quad t > 0,$$

построенная, в свою очередь, на основе дробной производной Герасимова-Капуто по времени, которая имеет такое представление

$$\frac{\partial^\gamma u(x,t)}{\partial t^\gamma} = \frac{1}{\Gamma(n-\gamma)} \int_0^t \frac{u^{(n)}(\xi)}{(t-\xi)^{\alpha+1-n}} d\xi, \quad 0 \leq n-1 < \gamma \leq n, \quad n \in \mathbb{Z},$$

где $x = (x_1, x_2)$, $\Delta u = \sum_{\alpha=1}^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x_\alpha^2}$. Значение параметра γ , характерное для субдиффузийного процесса, рассматривалось в интервале $(0, 1)$.

Использование производной дробного порядка позволяет учесть свойство эридитарности (памяти) частиц, участвующих в диффузийном обмене, т.е. «частицы, находящиеся в данной точке пространства, хорошо «помнят», когда они сюда попали» [8].

2. Определение физико-механических свойств эритроцитов на основе данных измерений атомно-силовой микроскопии и с использованием дробных моделей механики деформируемого твердого тела.

Важнейшими определяющими параметрами вязкости крови являются мембранная и внутренняя вязкость эритроцитов. Более того, к синдрому гипервязкости при остром коронарном синдроме приводит усиление агрегационных свойств эритроцитов и изменение их деформируемости. Изменения реологических свойств эритроцитов обнаружено практически при всех формах ишемической болезни сердца. Причем снижение деформируемости эритроцитов приводит к нарушению микроциркуляции, снижению снабжения миокарда кислородом и развитию острых приступов ишемии [9].

Учитывая неоднородность процессов деформирования биотканей при остром коронарном синдроме, исследование изменений механических свойств эритроцитов на основе анализа данных наноиндентирования до и после лечения методом наведенного лазерного облучения, выполнялось на основе предложенной модифицированной дробной вязкоупругой модели вида [2, 10]

$$\delta(t_i) + \frac{1}{G_0} \int_0^t \dot{G}(t-\tau) \delta(\tau) d\tau = \frac{P_i(1-\nu)}{4G_0 a},$$

где $\delta_i(x, t)$, $i = \overline{1, N}$ – истинные величины внедрения наноиндентора/зонда в биоткань, P_i – нагрузка на наноиндентор/зонд, a – радиус области контакта, G – функция релаксации.

В качестве функции релаксации в выполненных экспериментах были взяты следующие функции [10]:

1. Дробно-экспоненциальное ядро Работнова вида $\mu_{\alpha}(-1, t) = t^{\alpha} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n t^{n(1+\alpha)}}{\Gamma_*(n+1)(1+\alpha)}$, являющееся резольвентой ядра ползучести типа Абеля $I_{\alpha}(t) = \frac{t^{\alpha}}{\Gamma_*(1+\alpha)}$ при

$$-1 < \alpha < 0;$$

2. Экспоненциальное ядро релаксации вида $R(t) = Be^{-qt}$, являющееся резольвентной ядра ползучести $\Gamma(t) = Ae^{-pt}$, ($A > 0, p > 0$).

3. Материалы, методы и результаты клинических исследований

Экспериментальные исследования выполнялись с образцами эритроцитов, полученными от 30 пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия, острый субэндокардиальный инфаркт миокарда) в возрасте $61,2 \pm 3,6$ лет; 52% больных составляли мужчины, 48% женщины, у одной пациентки в последствии выявлено онкологическое заболевание. Других сопутствующих заболеваний у остальных пациентов не выявлено. Образцы крови были предоставлены 3-й кафедрой внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

При проведении экспериментальных замеров с биоматериалом использовался атомно-силовой микроскоп NT-206 (ОАО «Микротестмашины», Беларусь) с возможностью микропозиционирования зонда над образцом в пределах площадки 10×10 нм. Сканирование осуществлялось кремневыми зондами жесткостью 3 Н/м и углом раствора 40° . Специально для исследования эритроцитов зонд был предварительно затуплен таким образом, что радиус закругления острия зонда увеличился до значений 40-60 нм.

Для расчета модулей упругости для каждого из 320 наборов данных, полученных по образцам эритроцитов пациентов до и после лечения острого коронарного синдрома, использовались следующие решения [11]:

- 1) классическое решение задачи Герца для сферического индентора,
- 2) решение Герца для вязкоупругих материалов с использованием дробных производных,
- 3) решение задачи для конусоидального индентора со сферическим основанием для вязкоупругих материалов с использованием дробных производных.

Исследовались образцы эритроцитов пациентов до и после проведения курса лечения. Для каждого пациента по полученным данным было рассчитано среднее значение модуля упругости до и после лечения. Результаты расчетов представлены в таблицах 1 и 2.

Табл. 1. Значения модуля упругости эритроцитов пациентов до и после лечения (МАТК - модифицированный алгоритм Крика расчета точки контакта, РАТК – разработанный новый алгоритм расчета точки контакта [11])

Пациент Модель		Пациент 1 Е, МПа		Пациент 2 Е, МПа		Пациент 3 Е, МПа		Пациент 4 Е, МПа	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Модель Герца	МАТК	41,93	94,79	31,46	172,85	81,05	92,75	38,94	72,07
	РАТК	40,36	106,09	31,12	188,11	82,25	103,18	41,27	76,45
Дробная модель Герца	МАТК	35,09	85,56	27,65	156,56	71,37	77,61	33,47	66,62
	РАТК	32,18	89,48	26,95	163,04	71,22	81,26	33,79	67,32
Дробная модель (конус + сфера)	МАТК	35,39	86,76	28,50	156,63	72,02	77,67	34,00	68,74
	РАТК	32,44	90,45	27,83	163,10	72,72	81,30	34,24	69,25

Табл. 2. Значения модуля упругости эритроцитов пациентов до и после лечения (МАТК - модифицированный алгоритм Крика расчета точки контакта, РАТК – разработанный новый алгоритм расчета точки контакта [11])

Пациент Модель		Пациент 5 Е, МПа		Пациент 6 Е, МПа		Пациент 7 Е, МПа		Пациент 8 Е, МПа	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Модель Герца	МАТК	93,95	158,45	49,18	94,46	54,05	96,48	34,72	26,55
	РАТК	102,99	186,23	51,89	101,46	58,41	96,70	38,55	28,50
Дробная модель Герца	МАТК	88,29	147,24	42,69	82,27	47,26	79,17	28,12	21,11
	РАТК	89,21	156,06	43,21	85,29	48,29	79,39	29,65	22,06
Дробная модель (конус + сфера)	МАТК	88,32	147,39	43,06	82,33	47,78	79,31	28,46	21,40
	РАТК	89,22	156,19	43,52	85,34	48,75	79,56	29,96	22,50

РЕЗЮМЕ

В статье предложены новые модели для дальнейшего развития технологий изучения свойств и состояния и взаимодействия биоматериалов с использованием моделей дробного дифференцирования и метода АСМ. Приведены результаты выполненных экспериментов с использованием разработанных новых подходов применительно к расчетам модуля упругости эритроцитов.

Приведены примеры построения математических моделей процесса диффузии/взаимодействия лекарственных препаратов и биоструктур на основе аппарата интегродифференцирования дробного порядка

Построены новые решения задачи индентирования с учетом вязкоупругости исследуемого материала на основе метода фиктивных перемещений (принцип Вольтера) с использованием дробных производных.

Расчеты модуля упругости были выполнены на основе новых решений с использованием результатов экспериментов, полученных методом силовой спектроскопии, и показали высокую эффективность и достоверность предложенных методик. Предложенные методики включают технологии расчета точки контакта индентора с образцом и уточнение математических моделей для вычисления упругих характеристик образцов на основе обработки экспериментальных данных.

Использование моделей поведения среды дробного порядка имеет большие практические применения в области медицинской диагностики состояния биотканей. Повышение точности модели может быть достигнуто путем уточнения моделей дробного порядка, например введением добавочных дробных элементов.

* Исследование выполнено в рамках People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union's Seventh Framework Programme FP7/2007-2013/ under REA grant agreement PIRSES-GA-2013-610547 - TAMER

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи благодарны и признательны сотрудникам лаборатории нанопроцессов и нанотехнологий Института тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси и 3-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» за содействие в выполнении практических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митьковская, Н.П. Оценка церебральной атрофии у пациентов с ишемией головного мозга на фоне острого коронарного синдрома: возможности компьютерной томографии / Н.П. Митьковская, Д.С. Герасименко, Г.И. Михайлова // Актуальные вопросы

- лучевой диагностики : материалы науч.-практ. конф., г. Минск, 8–9 нояб. 2012 г. – Минск, 2012. – С. 190–192.
2. Ласкина, О.В. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у пациентов с острым коронарным синдромом в процессе проведения ультрафиолетовой модификации крови и экстракорпоральной аутогемотерапии / О.В. Ласкина, Г.А. Залеская, Н.П. Митьковская // Антикоагулянтная терапия на современном уровне : сб. научн. ст. БГМУ. – Минск, 2010. – С. 42–46.
 3. Zhuravkov, M. Fractional viscoelastic models in biomechanics / M.Zhuravkov, N.Romanova // The First Workshop on fractional calculus and its applications, Al-Ain, United Arab Emirates, 25-26 April, 2013
 4. Becker, R.C. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease / R.C. Becker // Clevl. Clin. Journal Med. – №5. – 1993. – P. 353 – 358.
 5. Metzler, R. The random walk's guide to anomalous diffusion: a fractional dynamics approach / R. Metzler, J. Klafter // Phys. Rep. –V. 339 – 2000. – P. 1 – 77.
 6. Zhuravkov, M. Review of methods and approaches for mechanical problem solutions based on fractional calculus / M. Zhuravkov, N.Romanova // Mathematics and Mechanics of Solids – 2014. – P. 1 – 26
 7. Самко, С.Г. Интегралы и производные дробного порядка и некоторые приложения / С.Г. Самко, А.А. Килбас, О.И. Маричев. – Минск: Наука и техника, 1987. – 687 с.
 8. Нахушева, В.А. Дифференциальные уравнения математических моделей нелокальных процессов / В.А. Нахушева // М.: Наука, 2006. – 173 с.
 9. Люсов, В.А. Гемостаз и реология крови при различных формах ишемической болезни сердца / В.А. Люсов, А.С. Парфенов // Актуальные проблемы гемостазиологии. – М., 1979. – 140 с.
 10. Журавков, М.А. Определение физико-механических свойств биотканей с использованием данных атомно-силовой микроскопии и наноиндентирования / М.А. Журавков, Н.С. Романова, Н.А. Прохоров, Е.С. Дрозд // Теоретическая и прикладная механика. – № 29. – 2014. – С.45–50.
 11. Журавков, М.А. Об определении свойств биоматериалов на основе технологий наноиндентирования. Часть 1. Модификация классических моделей контактной механики при моделировании процессов наноиндентирования / М.А. Журавков, Н.С. Романова, Н.А. Прохоров Н.А. // Механика машин, механизмов и материалов. – №1-2. – 2015.

SUMMARY

New solutions of an indentation problem for viscoelastic materials were presented in this work. Proposed solutions were obtained on the base of the method of the fictitious displacements (Voltaire principle) and fractional order derivatives. Practical results of clinical trials were included in paper. Use of this type of proposed approaches has potential to improve the quality of medical diagnostics for patients with acute coronary syndrome.

E-mail: zhuravkov@bsu.romanovaNS@bsu.by

Поступила в редакцию 11.12.2014