



## МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА В ТКАНИ В ОБОБЩЕННОЙ ПОСТАНОВКЕ

**Аннотация.** Рассмотрена новая обобщенная модель распространения медицинского препарата в ткани. Вместо традиционной диффузионной модели, описываемой параболическим уравнением, постулируется модель, описываемая более общим гиперболическим уравнением, предсказывающим конечную скорость распространения возмущений. В результате медицинский препарат доставляется в пораженную зону с конечной скоростью. Первое возмущение (предвестник) несет информацию от инъекции в любую точку в ткани и, что важно, в пораженную зону, откуда поступает информация в мозг в виде нервного возбуждения. Рассмотрено обобщенное решение задачи. Дано краткое обобщение задачи Беллмана о введении медицинского препарата с учетом времени инъекции.

**Ключевые слова:** медицинский препарат, ткань, распространение препарата, диффузия, гиперболическое уравнение.

### ВВЕДЕНИЕ

При континуумном рассмотрении, т.е. в терминах теории дифференциальных уравнений, распространение волновых возмущений описывается гиперболическими уравнениями с конечной скоростью распространения, что согласуется с реальностью мира (теория Максвелла (1864 г.), Эйнштейна (1907 г.)). Математическая интерпретация конечности скорости представлена в работе [1]. Однако возможны случаи, когда гиперболические уравнения не описывают возмущения с конечной скоростью [2, 3].

В терминах дифференциальных уравнений условно можно выделить три области [4]: 1) эллиптические уравнения, 2) параболические и гипербола-параболические уравнения, 3) гиперболические уравнения. Первая область представляет нераспространяющиеся возмущения — замороженный мир (например, уравнение Пуассона  $\nabla^2 \varphi = -\rho / \epsilon_0$ , которое описывает электрическое поле точечного заряда). Вторая область описывает распространение возмущений с бесконечной скоростью (например, уравнение диффузии  $D\nabla^2 \varphi = \partial \varphi / \partial t$ ). Третья область соответствует реальному физическому процессу распространения возмущений с конечной скоростью (например, уравнение акустики  $\nabla^2 u = c_0^{-2} \partial^2 u / \partial t^2$ ).

В связи с этим проводились обобщения известных параболических моделей диффузионного типа, которые переносились на гиперболические модели [5–7]. Гиперболическая модель диффузии развита в работе [8], в которой в отличие от классического уравнения диффузии учитывалась скорость движения частиц между столкновениями и, следовательно, продолжительность свободного пробега частиц.

В случае распространения тепла в пределах интервалов достаточно короткого промежутка времени классическое параболическое уравнение должно быть заменено на более общее уравнение гиперболического типа [9].

Вычисления и сравнения по уточненным моделям с данными экспериментов показали, что во многих случаях, важных для современных приложений, уравнение диффузии приводит к менее реальным значениям температуры на фронте волны [9]. Качественный эффект сильной концентрации энергии в пиковой зоне проявляется на фронте волны, что соответствует гиперболическому уравнению [10], в то время как в теории диффузии энергия всегда «распространяется» на всю область в соответствии с параболическим уравнением. В экспериментах в [10] для диэлектрических кристаллов фторида натрия NaF находилось распределение теплового импульса в передней области.

Задача убывания локально расположенного медицинского препарата в ткани без учета его распространения в пространстве была рассмотрена в работе [11]. Существенные обобщения на распространение в пространстве были получены в монографии [12].

В статье [13] исследуется действие тепловых волн в кожном покрове при кратковременном воздействии локального мгновенного источника нагрева (ожог, гипертермия, криогенная хирургия и др.). Рассмотрение проводится на основе гиперболического уравнения, предсказывающего конечную скорость распространения тепловых возмущений. Это исследование берет свое начало от работ [7, 14], как последователей родоначальника — основателя теории Максвелла [15].

В работе [16] представлена одномерная модель, основанная не на параболическом уравнении теплопередачи (закон Фурье), а на гиперболическом. Исследуется распространение тепловых волн (импульсов) в ткани от локального источника нагрева.

В работе [17] моделируется инъекция препарата в мягкое вещество (глицерин) фокусированной микроструей, которая создается лазерным импульсом. При этом, как и следовало ожидать, струя входит в вещество с конечной скоростью. Аналогично в работе [18] моделируются явления типа гидравлического удара, как результат одномерного распространения волны давления. Такая модель предсказывает конечность скорости внедрения струи в жидкость в отличие от применяемых моделей, описывающих временно зависимые характеристики струи жидкости.

В работе [19] показано, что нарушение гиперболичности квазилинейных уравнений мелкой воды может приводить, как следствие, к некорректности решения задач с начальными условиями. Это относится к уравнениям мелкой воды с учетом сил Кориолиса.

В настоящей статье на основе построения обобщения параболического уравнения в гиперболическое, предсказывающего распространение возмущений с конечной скоростью, предложена модель распространения возмущений в ткани от инъекции. Отметим, что развиваемая в данной статье обобщенная гиперболическая модель распространения медицинского препарата в ткани предсказывает распространение возмущений с конечной скоростью в отличие от известных моделей, основанных на параболическом уравнении. На этом основано рассмотрение начально-краевой задачи, построения обобщенных решений, реальной инъекции препарата в ткань.

В соответствии с моделью приводится и исследуется соответствующая начально-краевая задача с неполным поглощением в конце интервала в пространстве изображений Лапласа. Получено краткое обобщение задачи Беллмана о введении медицинского препарата.

#### **ОБОБЩЕННАЯ ГИПЕРБОЛИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА В ТКАНИ**

Распространение медицинского препарата в ткани опишем обобщенным гиперболическим уравнением диффузии вместо традиционного параболического. Это очень существенно, поскольку первое наиболее быстрое возмущение — сигнал (предвестник) приходит в область зоны лечения и затем, что очень важно, оттуда это нервное возбуждение распространяется и поступает в мозг (управляющий центр). Отметим, что распространение нервного возбуждения исследуется в работе [12].

В классической теории в качестве исходных принимаются два уравнения: закон сохранения

$$\frac{\partial C(\vec{x}, t)}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot \vec{q}(\vec{x}, t) \quad (1)$$

и уравнение переноса

$$\vec{q}(\vec{x}, t) = -k \vec{\nabla} C(\vec{x}, t), \quad (2)$$

где  $\vec{q}(\vec{x}, t)$  — поток лекарственного препарата;  $C(\vec{x}, t)$  — концентрация лекарственного препарата как функция прямоугольных декартовых пространственных координат  $(x_1, x_2, x_3) = \vec{x}$  и времени  $t$ ;  $k$  — коэффициент диффузии;  $\vec{\nabla} \equiv \frac{\partial}{\partial x_1} \vec{e}_1 + \frac{\partial}{\partial x_2} \vec{e}_2 + \frac{\partial}{\partial x_3} \vec{e}_3$  — оператор градиента;  $\vec{e}_k, k = 1, 2, 3$ , — базисные векторы;  $\{\cdot\}$  — символ скалярного умножения.

Из уравнения (1) следует, что увеличение концентрации  $C(\vec{x}, t)$  во времени равно отрицательной дивергенции потока препарата. Из уравнения (2) вытекает, что поток препарата  $\vec{q}(\vec{x}, t)$  в некоторой области убывает с возрастанием градиента  $C(\vec{x}, t)$ . Уравнения (1) и (2) сводятся к уравнению диффузии

$$\frac{\partial C}{\partial t} = k \nabla^2 C. \quad (3)$$

Математическая задача формулируется следующим образом: определить концентрацию  $C(\vec{x}, t)$  и вектор потока препарата  $\vec{q} = \vec{q}(\vec{x}, t)$  в области  $\Omega_T = \Omega \times T$ , где  $\Omega \subset R^3$ ,  $T = \{t \in [0, t_1]\}$ , как решения уравнений, которые удовлетворяют соответствующим граничным и начальным условиям:

$$\frac{\partial C(\vec{x}, t)}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot \vec{q}(\vec{x}, t). \quad (4)$$

Транспортное уравнение (уравнение переноса) для замыкания системы в отличие от предыдущих исследований постулируется в обобщенной форме

$$L\vec{q} = -\vec{M}C, \quad (5)$$

где скалярный оператор  $L$  характеризует изменение потока во времени:

$$L \equiv 1 + \eta_1 \partial_t + \eta_3 \partial_{ttt} + \dots + \eta_{2n+1} \partial_{tt\dots t} \quad (6)$$

с коэффициентами  $1, \eta_1, \eta_3, \dots$ , а векторный оператор  $\vec{M}$  в (5) представляется оператором градиентного типа:

$$\vec{M} \equiv k_1 \vec{\nabla} + k_3 \vec{\nabla} \nabla^2 + \dots + k_{2n+1} \vec{\nabla} \nabla^{2n} \quad (7)$$

с коэффициентами  $k_1, k_3, \dots$ .

В соответствии с концепцией гиперболичности [20, 21] сохранение всех операторов до определенного порядка в (6), (7) порождает ряд обобщенных гиперболических моделей.

В данном случае, когда все члены в правой части (6) равны нулю (кроме  $\eta_1 \neq 0$  и первого члена),  $\eta_3 = 0, \dots, \eta_{2n+1} = 0$ , и все члены в (7) равны нулю (кроме  $k_1$ , т.е.  $k_1 \neq 0$ ),  $k_3 = 0, \dots, k_{2n+1} = 0$  ( $n = 0, 1, 2, \dots$ ), получаем транспортное уравнение

$$(1 + \eta_1 \partial_t) \vec{q} = -k_1 \vec{\nabla} C. \quad (8)$$

Обобщенная гиперболическая модель следует из (4)–(8):

$$k_1 \nabla^2 C - \eta_1 \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} - \frac{\partial C}{\partial t} = 0, \quad (9)$$

где  $k_1$  — коэффициент диффузии,  $\eta_1$  — параметр релаксации.

Обобщенное уравнение (9), дополненное членом, учитывающим поглощение  $\xi_a$ , записывается в виде

$$k_1 \nabla^2 C - \eta_1 \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} - \frac{\partial C}{\partial t} - \xi_a C = 0$$

или в виде

$$\nabla^2 C - \frac{\eta}{k} \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} - \frac{1}{k} \frac{\partial C}{\partial t} - \frac{\xi_a}{k} C = 0, \quad (10)$$

где принято  $k = k_1$  и  $\eta = \eta_1$ . Размерности коэффициентов в (10):  $k$  (м<sup>2</sup>/с),  $\eta$ (с),  $\xi$ (1/с).

В классическом случае, когда параметр релаксации  $\eta$  стремится к нулю и не учитывается поглощение,  $\xi = 0$ , уравнение (10) вырождается и для концентрации  $C$  получаем уравнение параболического типа  $\nabla^2 C - \frac{1}{k} \frac{\partial C}{\partial t} = 0$ .

Необходимо отметить, что большинство традиционных моделей описываются уравнением диффузии параболического типа, которое не предсказывает конечности скорости распространения возмущений.

Распространение препарата на основе обобщенного уравнения (10) приближенно можно оценить для некоторых реальных параметров. Это влияние может заметно проявляться в случае равенства параметра релаксации параметру диффузии:  $\eta = k$ . Например, при больших коэффициентах диффузии  $k = 0.3$  получаем для параметра релаксации  $\eta = 0.3$ . В работе [12] показано, что при малом  $\alpha = 1$  имеем большой коэффициент диффузии:  $k = 0.3$ .

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВОЗМУЩЕНИЙ С КОНЕЧНОЙ СКОРОСТЬЮ

В общем случае распространение медицинского препарата описывается уравнением (10) в криволинейной системе координат. Однако в небольшой области можно рассматривать локально-одномерное распространение возмущения, что характеризует основные особенности процесса.

В одномерном случае уравнение (10) записывается в виде

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \frac{\eta}{k} \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} - \gamma \frac{\partial C}{\partial t} - \xi C = 0, \quad (11)$$

где  $c_1^2 = k/\eta$ ,  $\gamma = 1/k$ ,  $\xi = \xi_a/k$ .

Безразмерные величины могут быть введены тремя способами в зависимости от принимаемых характерных величин (параметров). Приведем эти три альтернативы.

**Вариант 1.** В качестве характерных величин применяются длина рассматриваемого интервала  $l_1$ (м), скорость  $c = \sqrt{k/\eta}$  (м/с) и концентрация  $C_0$ (кг/м<sup>3</sup>):

$$x^* = x/l_1, \quad t^* = \frac{c}{l_1} t, \quad C^* = C/C_0, \quad \gamma^* = l_1 c \gamma, \quad \xi^* = l_1^2 \xi, \quad l_1^* = 1, \quad c^* = 1. \quad (12)$$

Уравнение (11) с учетом (12) принимает вид

$$\frac{\partial^2 C^*}{\partial x^{*2}} - \frac{1}{c^{*2}} \frac{\partial^2 C^*}{\partial t^{*2}} - \gamma^* \frac{\partial C^*}{\partial t^*} - \xi^* C^* = 0, \quad (13)$$

где  $c^*$  понимается как трансирующий параметр, поскольку  $c^* = 1$ .

**Вариант 2.** В качестве характерных величин применяются длина интервала  $l_1$ (м), время релаксации  $\eta$ (с). Тогда  $x^* = x/l_1$ ,  $t^* = t/\eta$ ,  $k^* = k\eta/l_1^2$ ,  $\xi^* = \xi\eta/k$ . Размерное уравнение имеет вид

$$k \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \eta \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} - \frac{\partial C}{\partial t} - k\xi C = 0. \quad (14)$$

Безразмерное уравнение, следующее из (14), имеет вид

$$k^* \frac{\partial^2 C^*}{\partial x^{*2}} - \frac{1}{c^{*2}} \frac{\partial^2 C^*}{\partial t^{*2}} - \frac{\partial C^*}{\partial t^*} - \xi^* C^* = 0. \quad (15)$$

**Вариант 3.** Характерные величины: длина интервала  $l_1$ (м), коэффициент диффузии  $k$  ( $\text{м}^2/\text{с}$ ). Тогда  $x^* = x/l_1$ ,  $\eta^* = (k/l_1^2)\eta$ ,  $t^* = (k/l_1^2)t$ ,  $\xi^* = l_1^2\xi$ . Безразмерное уравнение, следующее из (14), имеет вид

$$\frac{\partial^2 C^*}{\partial x^{*2}} - \eta^* \frac{\partial^2 C^*}{\partial t^{*2}} - \frac{\partial C^*}{\partial t^*} - \xi^* = 0. \quad (16)$$

Приведенные варианты (12)–(16) могут быть полезны в приложениях.

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ СВОБОДНЫХ ГАРМОНИЧЕСКИХ ВОЛН

Вводим безразмерные параметры для волнового числа  $k$ , фазовой скорости  $c_p$ , круговой частоты  $\omega$ :

$$k^* = kl_1, \quad c_p^* = \frac{c_p}{c}, \quad \omega^* = k^* c_p^* = kl_1 \frac{c_p}{c}, \quad c^* = 1, \quad l_1^* = 1. \quad (17)$$

Для исследования распространения свободных гармонических волн на основе (13) задаем возмущения в виде бегущих волн

$$C^*(x^*, t^*) = e^{i(k^* x^* - \omega^* t^*)}, \quad (18)$$

где  $k^* = 2\pi/\lambda^*$  — волновое число,  $\lambda^* = \lambda^*/l_1^*$  — длина волны,  $\omega^* = k^* c_p^*$  — круговая частота,  $c_p^* = c_p^*/c^*$  — фазовая скорость.

Дисперсионное уравнение, следующее из (13), (17), (18), является комплексным и допускает выделение действительной и мнимой частей корней в явном виде.

В результате получаем условие разрешимости в виде дисперсионного уравнения и записываем (18) в виде

$$e^{ik^*(x^* - (\text{Re} c_p^*)t^*)} e^{k^*(\text{Im} c_p^*)t^*}. \quad (19)$$

Величины  $\text{Re} c_p^*$  и  $\text{Im} c_p^*$  находятся из дисперсионного уравнения в явном виде:

$$\begin{aligned} \text{Re} c_p^* &= \sqrt{1 + \left( \xi^* - \frac{1}{4} \gamma^{*2} \right) \left( \frac{\lambda^*}{2\pi} \right)^2}, \\ \text{Im} c_p^* &= -\frac{1}{2} \left( \frac{\lambda^*}{2\pi} \right) \gamma^*. \end{aligned} \quad (20)$$

Из (19) и (20) видно, что предельный переход  $\lambda^* \rightarrow 0$  соответствует выходу на характеристику  $\text{Re} c_p^* = 1$  и с увеличением длины волны  $\lambda^*$  вклад гиперболичности убывает. Из (20) получаем условие существования распространяющихся гармонических волн при  $\text{Re} c_p^* = 0$ . В результате имеем выражение  $\lambda^*/2\pi = \sqrt{1/(\frac{1}{4}\gamma^{*2} - \xi^*)}$ , которое при малых  $\xi^*$  существенно упрощается.

#### НАЧАЛЬНО-КРАЕВАЯ ЗАДАЧА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВОЗМУЩЕНИЙ

Предложим новую начально-краевую задачу в конечном интервале с неполным поглощением в конце интервала. Сначала рассмотрим распространение гармонических волн на основе обобщенного уравнения, а затем начально-краевую задачу на конечном интервале, когда на входе задан импульс, а на выходе имеет место неполное поглощение. Случай полного поглощения рассмотрен в [22].

В случае неполного поглощения часть энергии отражается и возникают преотраженные волны. В результате в ткани возможны случаи осцилляции.

Исследуем распространение препарата от мгновенно включаемого источника на конечном интервале, но с неполным поглощением в конце интервала в отличие от рассмотренного случая с полным поглощением в конце интервала. При

мгновенном включении сигнала его передача в начальный момент времени описывается гиперболическим оператором, а затем проявляются эффекты диффузии.

Начально-краевая задача в одномерном случае для функции  $C^*(x, t)$  на основе уравнения (13) формулируется в виде

$$\frac{\partial^2 C^*}{\partial x^{*2}} - \frac{\partial^2 C^*}{\partial t^{*2}} - \gamma^* \frac{\partial C^*}{\partial t^*} - \xi^* C^* = 0, \quad x^* \in (0, l_1^*), \quad t_1^* \in (0, T_1^*) \quad (21)$$

с граничными условиями неполного поглощения

$$C^*(x^*, t^*) \Big|_{x^*=0} = H(t^*), \quad (22)$$

$$C^*(x^*, t^*) \Big|_{x^*=l_1^*} = \alpha H(t^* - l_1^*/c_1^*) \quad (23)$$

и нулевыми начальными условиями для функции и ее производной по  $t$

$$C^*(x^*, t^*) \Big|_{t^*=0} = 0, \quad C_t^*(x^*, t^*) \Big|_{t^*=0} = 0, \quad (24)$$

где  $H(t)$  — функция Хевисайда, величина  $\alpha$  характеризует неполное поглощение,  $\alpha \in [0, 1]$ ;  $\alpha = 0$  соответствует свободному распространению импульса без его запираания;  $\alpha = 1$  соответствует полному поглощению в конце интервала  $l^*$ .

Для решения задачи (21)–(23) применяем преобразование Лапласа

$$C^{*L}(x^*, p^*) = \int_0^{\infty} C^*(x^*, t^*) e^{-p^* t^*} dt^*. \quad (25)$$

В пространстве изображений с учетом (25) и начальных условий (24) получаем из (21)–(23)

$$\frac{d^2 C^{*L}}{dx^{*2}} - (p^{*2} + p^* \gamma^* + \xi^*) C^{*L} = 0, \quad (26)$$

$$C^{*L}(x^*, p^*) \Big|_{x^*=0} = \frac{1}{p^*}, \quad (27)$$

$$C^{*L}(x^*, p^*) \Big|_{x^*=l_1^*} = \alpha \frac{1}{p^*} e^{-p^* l_1^*/c_1^*}. \quad (28)$$

Решение уравнения (26) запишем в виде

$$C^{*L}(x^*, p^*) = A_1 e^{\lambda x^*} + A_2 e^{-\lambda x^*}, \quad (29)$$

где

$$\lambda^* = \sqrt{(p^{*2} + p^* \gamma^* + \xi^*)}, \quad (30)$$

а произвольные постоянные  $A_1$  и  $A_2$  определяются из соответствующих граничных условий (27), (28):

$$A_1 = -\frac{1}{p^*} \frac{e^{-\lambda^* l_1^*} - \alpha e^{-p^* l_1^*/c_1^*}}{e^{\lambda^* l_1^*} - e^{-\lambda^* l_1^*}}, \quad A_2 = \frac{1}{p^*} \frac{e^{\lambda^* l_1^*} - \alpha e^{-p^* l_1^*/c_1^*}}{e^{\lambda^* l_1^*} - e^{-\lambda^* l_1^*}}. \quad (31)$$

Соотношения (29)–(31) представляют точное решение в пространстве изображений. Таким образом, начально-краевая задача (21)–(24) на конечном интервале  $x^* \in [0, l_1^*]$  соответствует входу импульса системы в систему при  $x^* = 0$  и дальнейшему распространению волн до конца интервала  $x^* = l_1^*$ , где имеет место неполное поглощение волн ( $\alpha$  — конечная величина).

На входе импульса системы при  $x^* = 0$  задается функция Хевисайда. На выходе при  $x^* = l_1^*$  задается условие неполного поглощения, так что часть возмущений приводит к появлению переотраженных волн, а часть возмущений сво-

бно распространяется, что учитывается коэффициентом  $\alpha$ . Для любой другой входной функции, например быстро спадающей, решение может быть получено с помощью интеграла Дюамеля.

Из решения (29)–(31) следует предельный случай удаления конца интервала с полным поглощением  $l_1 \rightarrow \infty$ , т.е. для начально-краевой задачи, описываемой уравнением (13) в полубесконечной области при заданном возбуждении на левом конце интервала. В этом случае решение задачи тривиально. Решение при возбуждении вида  $U(x, s) = a_0(s)e^{-x\sqrt{as^2+bs+c}}$  получено в работе [23].

**Обобщенное решение.** Покажем, что для гиперболического уравнения (21) при  $\xi = 0$  даже с более сложными начальными условиями существует обобщенное решение, следуя [24]. Соответствующая задача при  $x = 0$  формулируется в виде

$$\begin{aligned} \varepsilon C_{tt} + C_t &= k_1 C_{xx}, \\ C|_{t=0} &= C_0(x), \quad C_t|_{t=0} = C_1(x), \quad C|_{x=0} = C|_{x=1} = 0, \end{aligned} \quad (32)$$

где  $\varepsilon$  — малый параметр,  $\varepsilon = \eta_1$ .

Исследуем сингулярное вырождение задачи (32) при  $\varepsilon \rightarrow 0$ . Обобщенным решением этой задачи назовем функцию  $C$  из  $W_{2,0}^{1,1}(Q_T)$ , удовлетворяющую интегральному тождеству

$$\begin{aligned} -\varepsilon \int_0^T (C_t, \Phi_t)_{\Omega} dt + k_1 \int_0^T (C_x, \Phi_x)_{\Omega} dt + \int_0^T (C_t, \Phi)_{\Omega} dt + \varepsilon \int_0^T (C_1(x), \Phi(0))_{\Omega} dt = 0, \\ \Phi(T) = 0, \quad (C, \Phi)_{\Omega} = \int_{\Omega} C \Phi dx \quad \forall \Phi \in W_2^{1,1}(Q_T), \end{aligned}$$

где  $\Omega = (0, 1)$ ,  $Q_T = [0, T] \times \Omega$ .

Для обобщенного решения задачи (32) справедливо утверждение: если  $C_1(x) \in L_2(\Omega)$ ,  $C_0(x) \in W_2^1(\Omega)$ , то для задачи (21) существует обобщенное решение и притом единственное.

Переходя в (32) к пределу при  $\varepsilon \rightarrow 0$ , получаем тождество, которое является решением задачи

$$\begin{aligned} C_t &= k_1 C_{xx}, \\ C|_{t=0} &= C_0(x), \quad C|_{x=0} = C|_{x=1} = 0. \end{aligned}$$

Это можно сформулировать в виде утверждения: обобщенное решение задачи (32) переходит при  $\varepsilon \rightarrow 0$  в обобщенное решение задачи (21)–(23) при  $\alpha \in [0, 1]$ .

Уравнение (32) допускает полное разделение переменных  $C(x, t) = X(x)T(t)$ , что приводит к двум обыкновенным дифференциальным уравнениям вида

$$X'' + \beta^2 X = 0, \quad \varepsilon \ddot{T} + \dot{T} + (\xi - \beta^2)T = 0,$$

где  $\beta$  — константа разделения, штрихи обозначают дифференцирование по пространственной координате  $x$ , а точки — по временной переменной  $t$ . На основе этих уравнений можно провести анализ в случае конечной области и исследовать влияние временной релаксации  $\varepsilon$ . Величина  $\beta^2$  в общем случае является комплексным числом  $\beta^2 = \text{Re } \beta^2 + i \text{Im } \beta^2$ . Поэтому  $\text{Re}(\xi - \beta^2) = \text{Re}[\xi - \text{Re } \beta^2] + i \text{Im } \beta^2$ .

Следует отметить, что в реальных условиях медицинский препарат имеет концентрацию  $C = C_0 = C_1$  (кг/м<sup>3</sup>) и вводится инъекцией в локальную область ткани с постоянной скоростью  $dC_1/dt$  во временном интервале  $t \in [0, t_1)$ . В конце интервала он имеет ту же концентрацию  $C_1$ , которая убывает по экспоненци-

альному закону с увеличением времени  $\tau$  во временном интервале  $\tau = t - t_1$ ,  $\tau \in [0, \infty)$  [11]. Предполагается, что препарат вводится инъекцией в ткань или доставляется в зону лечения (например, магнитным полем) и поддерживается в ней. В качестве характерных величин принимаем концентрацию  $C_1$  (кг/м<sup>3</sup>), время  $t_1$ (с) и вводим безразмерные величины  $C^* = C / C_1$ ,  $t^* = t / t_1$ , так что  $t_1^* = 1$ .

С учетом введенных предположений задача описывается уравнением

$$\frac{dC^*(t^*)}{dt^*} = C_0^*[H(t^*) - H(t^* - t_1^*)], \quad t^* \in (0, t_1^*). \quad (33)$$

В уравнении (33) имеем  $C^*(t^*) = 1$  в интервале  $t^* \in [0 + \varepsilon, 1 - \varepsilon]$ . Преобразованием Лапласа получаем решение в виде

$$C(t) = C_0 - \frac{C_0 - C_1}{t_1} t. \quad (34)$$

Интервал  $[0, t_1]$  для  $t_1$  в (34) произволен, но в конце инъекции концентрация введенного препарата равна  $C_1$ . В процессе введения препарата скорость может отличаться от постоянной. Из полученного решения легко найти решение для функции неравномерного введения препарата применением интеграла Дюамеля.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье предлагается новая обобщенная гиперболическая модель распространения медицинского препарата в ткани. Постулируемая модель описывается гиперболическим уравнением в отличие от традиционных диффузионных моделей, основанных на параболическом уравнении. Обобщенная модель в отличие от традиционных описывает распространение возмущений с конечной скоростью. Анализируются некоторые частные случаи и проводятся качественные оценки эффекта релаксации времени. Начально-краевая задача на основе обобщенного уравнения для конечного интервала исследуется в случае неполного поглощения в конце интервала. Рассмотрен конечный временной процесс введения препарата инъекцией как обобщение задачи Беллмана.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калашников А.С. О понятии конечности скорости распространения возмущений. *Успехи мат. наук.* 1979. Т. 34, № 2. С. 199–200.
2. Hersh R. Boundary conditions for equations of evolution. *Archive Ration. Mech. and Analysis.* 1964. Vol. 16, N 4. P. 243–264.
3. Misokhata C. The theory of partial differential equations. 1965.
4. Selezov I.T. On wave hyperbolic model for disturbance propagation in magnetic fluid. Ser. Operator theory. *Advances and Applications*, Vol. 191. Basel: Birkhauser Verlag, 2009. P. 221–225.
5. Фок В.А. Решение одной задачи теории диффузии по методу конечных разностей и приложение его к диффузии света. *Труды ГОИ.* 1926. Т. 4, вып. 34. С. 1–32.
6. Кас М. Some stochastic problems in physics and mathematics. *Collected Lectures in Pure and Applied Science.* 1956. N 2.
7. Cattaneo C. Sulla conduzione del calore. *Atti Seminario Univ. Modena*, 1948. Vol. 3. P. 3–21.
8. Давыдов Б.И. Уравнения диффузии с учетом молекулярной скорости. *Докл. АН СССР.* 1935. Т. 2, № 7. С. 474–478.
9. Vick B., Ozisik M.N. Growth and decay of a thermal pulse predicted by the hyperbolic heat conduction equation. *ASME J. Heat Transfer.* 1983. Vol. 105. P. 902–907.
10. Mc Nelly T.F. Second sound in NaF: Onset of second sound. *Phys. Reviews.* 1970. Vol. 24(3). P. 100–102.
11. Bellman R. *Mathematical methods in medicine.* Singapore: World Scientific Publishing, 1983. 268 p.
12. Селезов И.Т., Кривонос Ю.Г. Волновые задачи биогидродинамики и биофизики. Киев: Наук. думка, 2013. 308 с.
13. Liu J., Chen Xu, Xu L.X. New thermal wave aspects on burn evaluation of skin subjected to instantaneous heating. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering.* 1999. Vol. 46, N 4. P. 420–428.
14. Vernotte P. Les paradoxes de la theorie continue de l'equation de la chaleur. *Comptes Rendus des Séances de l'Academie des Sci.* 1958. Vol. 246, N 22. P. 3154–3155.



15. Maxwell I. C. On the dynamical theory of gases. *Phil. Trans. Roy. Soc.* 1867. Vol. 157. P. 49–88.
16. Lopez-Molina J. A., Rivera M. J., Trujillo M., Burdo F. Assessment of hyperbolic heat transfer equation in theoretical modeling for radiofrequency heating techniques. *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2008. Vol. 2. P. 22–27.
17. Tagawa Y., Oudalov N., El Ghalbzouri A., Syn C., Lohse D. Needle-free injection into skin and soft matter with highly focused microjets. *Lab. on a Chip*. 2013. Vol. 13, N 7. P. 1357–1363.
18. Kiyama A., Tagawa Y., Ando K., Kameda M. Effects of a water hammer and cavitation on jet formation in a test tube. *J. Fluid Mech.* 2016. Vol. 787. P. 224–236.
19. Stewart A.L., Dellar P.J. Multilayer shallow water equations with complete Coriolis force. Part 3. Hyperbolicity and stability under shear. *J. Fluid Mech.* 2013. Vol. 723. P. 289–317.
20. Selezov I.T. Wave hydraulic models as mathematical approximations. *Proc. 22th Congress Int. Association for Hydraulic Research (IAHR)*. Lausanne, 1987. Techn. Session B. 1987. P. 301–306.
21. Selezov I. Extended models of sedimentation in coastal zone. *Vibrations in Physical Systems*. 2014. Vol. 26. P. 243–250.
22. Кривонос Ю.Г., Селезов И.Т. О моделировании седиментации гиперболическим уравнением и его вырождение. *Доповіди НАН України*. 2014. № 9. С. 40–43.
23. Doetsch G. Anleitung zum Praktischen Gebrauch der Laplace-transformation und der Z-transformation. Oldenburg; Munchen; Wien, 1967.
24. Рудяк В.Я., Смагулов Ш.О. О гиперболической модификации уравнения Бюргерса. *ДАН СССР*. 1980. Т. 255, № 4. С. 801–804.

Надійшла до редакції 02.01.2017

**І.Т. Селезов, Ю.Г. Кривонос**

**МОДЕЛЮВАННЯ ПОШИРЕННЯ МЕДИЧНОГО ПРЕПАРАТУ В ТКАНИНІ  
В УЗАГАЛЬНЕНІЙ ПОСТАНОВЦІ**

**Анотація.** Запропоновано нову узагальнену модель поширення медичного препарату в тканині. Замість традиційної дифузійної моделі, описуваної параболічним рівнянням, постулюється модель, описувана більш загальним гіперболічним рівнянням, що передбачає скінченну швидкість поширення збурень. В результаті медичний препарат доставляється в уражену зону зі скінченною швидкістю. Перше збурення (провісник) несе інформацію від ін'єкції в будь-яку точку в тканині і, що важливо, в уражену зону, звідки надходить інформація у мозок у вигляді нервового збудження. Розглянуто узагальнений розв'язок задачі. Дано скорочене узагальнення задачі Белмана щодо введення медичного препарату з урахуванням часу ін'єкції.

**Ключові слова:** медичний препарат, тканина, поширення препарату, дифузія, гіперболічне рівняння.

**I.T. Selezov, Yu.G. Kryvonos**

**MODELING THE PROPAGATION OF MEDICATIONS IN TISSUE  
IN GENERALIZED STATEMENT**

**Abstract.** A new generalized model of propagation of a medication in tissue is considered. Instead of the traditional diffusion model described by a parabolic equation, the model described by a more general hyperbolic equation is postulated, which predicts a finite velocity of disturbance propagation. As a result, the medical drug is delivered to the invaded tissue with a finite velocity. The first disturbance (precursor) carries information from the injection to any point in the tissue and, what is important, to the affected zone, wherefrom information arrives at the brain in the form of neurological disorder. The generalized solution of the problem is considered. A brief generalization of the Bellman problem is given concerning the introduction of medication with respect to the time of injection.

**Keywords:** medical preparation, tissue, preparation propagation, diffusion, hyperbolic equation.

**Селезов Игорь Тимофеевич,**

доктор физ.-мат. наук, профессор, заведующий отделом Института гидромеханики НАН Украины, Киев, e-mail: selezov@ua.ru.

**Кривонос Юрий Георгиевич,**

академик НАН Украины, профессор, заместитель директора Института кибернетики им. В.М. Глушкова НАН Украины, Киев.