

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра Математического и компьютерного моделирования

Математическое моделирование диффузии в биотканях

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 413 группы

направление 01.03.02 — Прикладная математика и информатика

механико-математического факультета

Рогачевой Арины Валентиновны

Научный руководитель
доцент, к.ф.-м.н.

О.М. Ромакина

Зав. кафедрой
зав. каф., д.ф.-м.н., доцент

Ю.А. Блинков

Саратов 2019

Введение. В настоящее время большой интерес представляют новые методики оптической диагностики различных заболеваний, эти методы перспективны для локализации и лечения злокачественных новообразований, фотодинамической терапии различных заболеваний, маммографии и томографии кожи и внутренних органов. Оптические методы используются для мониторинга функциональной активности мозга, сердечной деятельности, работы сосудистой системы, определения скорости кровотока и лимфотока, объема крови в биотканях и степени ее оксигенации.

Рассеивание света на структурных элементах, показатель преломления которых отличается от показателя преломления базового вещества препятствует проникновению оптического излучения в биоткань, но это можно избежать путем введения в биоткань химических просветляющих агентов (ПА), выравнивающих указанные показатели преломления (метод оптического просветления).

Снижение светорассеяния биотканей под влиянием просветляющих агентов связывают с тремя основными процессами: осмотической дегидратацией биоткани, частичным замещением агентом внутритканевой жидкости и структурной модификацией или диссоциацией волокон коллагена биоткани. Два первых процесса обычно проявляются одновременно. Степень вклада каждого из них в эффект просветления определяется типом ПА и свойствами биоткани. Влияние третьего процесса становится заметным только при длительном воздействии ПА на биоткань.

Для построения математических моделей, адекватно описывающих процессы взаимодействия осмотических жидкостей с биотканями, необходимо знание коэффициентов диффузии данных жидкостей в биотканях. Несмотря на то, что диффузия многих биологически совместимых жидкостей в водных растворах достаточно хорошо изучена к настоящему времени, их диффузия в биотканях продолжает оставаться малоизученной областью исследований.

Мотивацией для исследования и использования оптического просветления биотканей является необходимость увеличения достаточно малой глубины зондирования биотканей излучением видимого и ближнего инфракрасного (ИК) спектральных диапазонов, а так же повышение пространственного

разрешения и контраста изображений структурных компонент биотканей при использовании оптической томографии.

Целью настоящей работы является численное исследование диффузионных процессов в биотканях.

В рамках данного исследования методом конечных объемов проводится вычислительный эксперимент для задачи конвекции–диффузии в биоткани с использованием метода конечных объемов и разрабатывается система визуализации, позволяющая отслеживать динамику процесса распространения диффундирующего агента в среде.

Структура ВКР. Первый раздел посвящен программному продукту OpenFoam, с помощью которого будет происходить моделирование процесса.

Второй раздел содержит описание вычислительного эксперимента для задачи конвекции - диффузии в биоткани с использованием метода конечных объемов. В частности, решаются задачи распределения агента по образцу за некоторые промежутки времени на различных средах. В первой рассмотренной задаче в качестве среды распространения агента взята сплошная среда, во второй задаче рассмотрена пористая структура. Далее проводится анализ и сравнение полученных решений.

В заключении сделаны общие выводы по результатам полученных в работе.

Основное содержание работы. Оптическими свойствами биотканей можно эффективно управлять с помощью пропитывания их биологически совместимыми жидкостями. При этом основным механизмом управления является оптическая иммерсия — согласование показателей преломления рассеивателей (например, коллагеновых волокон) и внутритканевой жидкости, — возникающая при проникновении в биоткань биологически совместимых иммерсионных жидкостей. Скорость диффузии определяется собственными коэффициентами диффузии отдельных веществ только в так называемых экспериментах по самодиффузии, в которых суммарная концентрация не изменяется, а диффузия регистрируется с помощью меченых атомов. Причина, по которой чистую диффузию можно наблюдать только в этих условиях, заключается в том, что суммарный перенос вещества всегда сопровождает-

ся течением жидкости в растворе. Поскольку собственные коэффициенты диффузии смешивающихся веществ (растворителя и растворенных молекул) различаются, то в процессе переноса вещества может возникнуть разность гидростатического давления, а значит и течение раствора, которое снижает эту разность давлений, которая в свою очередь вызывает увеличение потока менее подвижных молекул растворенного вещества и уменьшение потока более подвижных молекул растворителя. Скорость взаимной диффузии в этом случае определяется одним общим коэффициентом диффузии, зависящим от условий эксперимента. Если же растворенное вещество присутствует в малой концентрации, влияние диффузии растворителя будет гораздо меньше.

При рассмотрении процессов диффузии различных веществ через эпидермальные слои кожи, была представлена формула, описывающая коэффициент проницаемости мембраны (эпидермального слоя кожи) следующим образом:

$$P = \frac{\varepsilon D_r}{ld},$$

где ε — коэффициент пористости мембраны, l — извилистость путей диффузии в мембране, D_r — коэффициент диффузии диффундирующего вещества в мембране и d — толщина мембраны. D_r представляет собой функцию, определяемую как диффундирующим в мембрану веществом, так и собственными характеристиками мембраны.

Для проведения численных экспериментов в работе используется пакет OpenFOAM (Open source Field Operation And Manipulation). Пакет OpenFOAM является полностью модульным — для каждого типа задачи есть свой исполняемый файл, который называется «решателем». Спектр исходных данных для такого решателя строго ограничен, что позволяет создать описание подготовки расчетной задачи независимо для каждого случая. Каждая расчетная задача (case, случай) в OpenFOAM представлена папкой с характерным названием и набором каталогов, содержащих управляющие файлы, контролирующие ту или иную область исходных данных. Всего можно выделить три типа управляющих файлов (и соответственно, каталогов их содержащих):

- constant — файлы, содержащие расчетную сетку и контролирующие физические параметры модели;
- system — файлы, предназначенные для управления ходом решения, параметрами дискретизации системы уравнений и контролирующие процесс решения СЛАУ;
- «срезы времени» — каждый расчетный момент времени сохраняется на дисковом пространстве как каталог, содержащий файлы с распределением искомых величин по пространству. Имена файлов соответствуют имени искомого поля (например, давление — p , скорость — U , и т. д.). В каждой задаче всегда должен быть каталог 0 — в нем содержатся описание граничных условий по времени (начальные условия) и математическая формулировка граничных условий по пространству искомых переменных

Вычислительный эксперимент. Рассматриваем моделирование трехмерной диффузии в сплошной среде для задачи нахождения распределения агента по объему образца в различные промежутки времени. Для трехмерной диффузии предполагалось, что в любой ненулевой момент времени проведения расчета на всех внешних поверхностях образца, исключая эпидермис, концентрация агента равна концентрации агента в кювете, на поверхности эпидермиса задавалось условие непротекания агента. Также предполагалось, что в начальный момент времени во всех внутренних точках образца концентрация агента равна нулю. Была построена трехмерная модель диффузии ПА в образце кожи спины мыши. Поскольку на поверхности образца концентрация агента не меняется во времени, для анализа временного распределения концентрации представляется целесообразным построить продольный разрез образца. Смоделированные данные сравнивались с приближенным решением одномерной задачи диффузии, которое определяется формулой

$$T(t) \approx T_0(1 - \exp(-t/\tau_D)).$$

Полученные результаты говорят о хорошем совпадении решений.

Далее рассматриваем моделирование трехмерной диффузии в пористой среде для задачи нахождения распределения агента по объему образца в различные промежутки времени.

В этой задаче в качестве среды рассматривается среда, обладающая пористой структурой, характеристики которой близки к характеристикам кожи. Рассмотрим подробно построение модели распространения просветляющего агента в пористой среде.

В качестве пористой среды рассматривался образец, имеющий размеры $100*150*110$ мкм. Столь малый размер модельного образца обуславливается, во-первых, легкостью последующей визуализации как его структуры, так и процесса переноса просветляющего агента в рассматриваемом образце, и во-вторых, малой требовательностью программ генерации сеток и моделирования транспорта вещества к вычислительным ресурсам для сеток небольшого объема. Кроме того, указанные размеры повторяют уменьшенные в 10 раз по каждой из осей размеры образца.

Структура пор в образце была сформирована согласно тому что образец полагался двухслойным, при этом верхний слой заполнялся шарами переменного диаметра, нижний же - цилиндрическими структурами. Толщина верхнего слоя образца составляла 10 мкм (этот слой являлся моделью эпидермиса кожи), толщина нижнего слоя образца составляла 100 мкм (этот слой являлся моделью дермы кожи), Диаметр шара выбирался из диапазона от 0.1 до 10 мкм, при среднем диаметре шара 256 нм (около 80 % элементов). Диаметр цилиндра выбирался из диапазона от 0.16 до 3.6 мкм, при среднем диаметре основания цилиндра 898 нм (также около 80 % элементов). Длина и каждый из углов поворота оси цилиндра относительно осей x , y и z формировались псевдослучайным образом, при этом абсолютная величина угла поворота имела отклонение не более 30° от каждой из осей, указанных выше. Каждый из слоев заполнялся соответствующими объектами на 25 %.

В качестве ПА использовался, как и в предыдущей задаче полиэтиленгликоль-300 с коэффициентом диффузии $D_0 = 5.08 \times 10^{-6}$ м²/с.

Для решения задачи конвекции-диффузии в пористой среде необходимо выполнение перечисленных ниже шагов.

1. Создание фоновой сетки из гексагональных элементов, которая определит расчетную область задачи и будет являться базовым уровнем плотности сетки. Фоновая сетка создается для образца, имеющего вышеуказанные структуру и размеры с помощью процедуры `blockMesh` на базе словаря `blockMeshDict`. Существенным для последующего построения уточненной сетки является то обстоятельство, что соотношение сторон гексагонального элемента должно приблизительно равняться единице, по крайней мере для тех поверхностей, к которым будет применена следующая на третьем шаге процедура привязки внешней поверхности. В случае нарушения данного условия, процедура сходимости будет крайне медленной, и вероятно, закончится сбоем выполнения процедуры.
2. Подготовка одного или нескольких файлов с данными о поверхности в формате STL (бинарном или ASCII). В приложении приводится исходный код файла `cutis.py`, содержащего программу формирования модельной STL-поверхности.
3. Создание словаря `snappyHexMeshDict`, управляющего работой процедуры `snappyHexMesh`, и последующее выполнение указанной процедуры для построения расчетной сетки в случае сложной геометрии расчетной области. Основным принцип работы процедуры `snappyHexMesh` — это построение грубой сетки во всей расчетной области и последующее итерационное ее уточнение с помощью разбиения ячеек, пересекающихся с границами расположенных в ней областей. Процесс продолжается до тех пор, пока не будет достигнут нужный размер сетки. После этого вершины ячеек сетки, пересекающих границы областей, сносятся на эти границы. Для повышения разрешающей способности `snappyHexMesh` может добавить несколько слоев структурированной сетки вблизи границы.

Важно отметить, что утилита `snappyHexMesh` может выполняться в параллельном режиме, тем самым допуская построение сеток, состоящих из миллионов ячеек, при наличии достаточного числа вычислительных ядер и объема оперативной памяти. `snappyHexMesh` автоматически распределяет нагрузку между процессорами, так что каждый из них генерирует часть сетки с числом ячеек, соответствующим его вычислитель-

ной мощности. Полученное распределение подобластей по процессорам обеспечивает оптимальную производительность и в процессе решения исходной задачи.

Геометрия расчетной области, используемая в качестве входных данных в процедуре `snappyHexMesh`, указывается в субдиректории `geometry` словаря `snappyHexMeshDict`. В данном случае геометрия задается посредством указания поверхности в формате STL. Необходимая поверхность подготавливается на предыдущем этапе.

4. Задание условий на границе расчетной области. В рамках `OpenFoam` задание граничных условий выполняется в два этапа. Сначала для каждого отдельного участка границы указывается базовый тип граничного условия. Этот тип определяется исключительно геометрией участка или обменом данными между процессорами (при декомпозиции области для проведения параллельных расчетов). К базовым типам относятся, в частности, `patch` (участок общего вида), `symmetryPlane` (плоскость симметрии), `wedge` (треугольная призма — элемент геометрии осесимметричной задачи), `empty` (передняя и задняя границы области, перпендикулярно которым решение не меняется — при переходе к решению двумерных или одномерных задач), `processor` (участок границы между областями, отнесенными к двум разным процессорам).

После указания базового типа участка границы задается конкретный вид граничного условия. Он определяется используемой математической моделью. Вид граничного условия может быть простым или производным. Простых типов достаточно мало. Среди них, в частности, — реализующие граничные условия I или II рода.

5. Задание начальных условий, т.е. значений рассматриваемых величин во всех точках области для некоторого (не обязательно нулевого) момента времени. В `OpenFOAM` начальные и граничные условия могут быть не согласованы.
6. Собственно выполнение расчета с помощью выбранного решателя. В качестве решателя рассматриваемой задачи выбран `scalarTransportFoam`, который находит решение транспортного уравнения для пассивного скаляра.

7. Постобработка и визуализация результатов при необходимости. Результатом работы решателя является набор файлов, каждый из которых содержит данные о поле исследуемой величины в конкретный момент времени. Задача постпроцессора состоит в обработке, анализе и визуализации этих данных. Как и препроцессоры, постпроцессоры могут быть как свободно распространяемыми, так и коммерческими. К свободно распространяемым постпроцессорам относится, в частности, постпроцессор ParaView, который и использовался для визуализации результатов в настоящей работе. Данный постпроцессор поставляется в одном комплекте с OpenFOAM, причем вместе со встроенным модулем чтения данных из OpenFOAM. Также ParaView можно запускать отдельно, поскольку он использует стандартный формат данных VTK (Visualization Toolkit), а преобразование результатов работы решателей OpenFOAM в этот формат выполняется утилитой `texttttfoamToVTK`. Помимо VTK, ParaView поддерживает чтение файлов других форматов, например, моделей в формате STL. ParaView обладает широкими возможностями: позволяет визуализировать скалярные и векторные поля, линии тока, изоповерхности, получать информацию о нужном поле в точке или вдоль некоторой линии и т. д.

Для сравнения построенных моделей диффузии в сплошной среде и пористой структуре также была решена следующая задача. Предположим, что образец теперь представляет собой сплошную среду. Зададим расчетную сетку для такого образца полностью аналогичной определенной ранее структуре фоновой сетки для задачи конвекции-диффузии в пористой среде. Поскольку образец имеет сплошную структуру, то дополнительного уточнения расчетной сетки с помощью процедуры `snappyHexMesh` не требуется и модель распределения просветляющего агента в образце строится с помощью решателя `scalarTransportFoam` подобно модели приведенной выше.

Заключение. Проведен вычислительный эксперимент для задачи конвекции-диффузии в биоткани с использованием метода конечных объемов и разработана система визуализации, позволяющая отслеживать динамику процесса распространения диффундирующего агента в среде. Анализ и

сравнение полученных решений с расчетами, использующими аналитическое решение задачи диффузии показывают хорошее их совпадение.