УДК 517.9, 519.6

Д.А. КЛЮШИН, С.І. ЛЯШКО, Н.І. ЛЯШКО, О.С. БОНДАР, А.А. ТИМОШЕНКО

АНАЛОГ МЕТОДУ ГАЛЬОРКІНА В ЗАДАЧАХ ПЕРЕНОСУ ЛІКІВ У БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИНАХ

Анотація. Запропоновано аналог методу Гальоркіна для початково-крайової задачі, яка описує перенесення ліків у стінці артерії у випадку використання стента, покритого ліками. Побудовано метод чисельного розв'язку поставленої початково-крайової задачі та доведено теореми про його збіжність до розв'язку.

Ключові слова: метод Гальоркіна, конвективна дифузія, перенесення ліків, стент.

Здоров'я серця залежить від його кровопостачання через коронарні артерії. Патологічні звуження цих артерій призводять до ішемічної хвороби серця та інфаркту. Хірургічне втручання для лікування ішемічної хвороби пов'язане з великим ризиком, але останнім часом було розроблено менш інвазивні засоби лікування судин, зокрема коронарне стентування. Стент — це спеціальний дротяний каркас, що має форму циліндра. Його доставляють до місця звуження артерії за допомогою катетера, розширюють та фіксують на внутрішніх стінках судини. Однією з найбільших небезпек, пов'язаних із стентуванням, є реакція внутрішньої стінки артерії на чужорідну речовину. Внаслідок цього інколи виникає рестеноз — розростання тканини в області стента та повторне звуження судини. Для запобігання цьому, стент покривають зовні ліками, які пригнічують імунну реакцію та не дозволяють внутрішній стінці судини відторгнути стент.

Щоб оптимізувати конструкцію стентів та розподіл ліків для запобігання рестенозу, потрібно здійснювати комп'ютерне моделювання. Цю тему досліджено у роботах [1–8], в яких було розв'язано задачі адвекції–дифузії ліків у стінці артерії з різними варіантами дизайну стента. Схожі моделі було досліджено у роботах [9–12] у контексті переносу ліків всередині ракової пухлини.

Існування та єдиність розв'язків, а також питання оптимізації подібних моделей досліджено у роботах [12–23]. У [24, 25] побудовано чисельні методи для деяких некласичних моделей математичної фізики із зосередженими джерелами. Близькі за темою дослідження виконано А.О. Чикрієм із співавторами [26], О.М. Хімічем із співавторами [27] та Араловою Н.І. із співавторами [28, 29], а також Бомбою А.Я. із співавторами [30, 31].

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Побудуємо метод чисельного розв'язування крайової задачі, що описує транспортування ліків крізь стінку артерії та має вигляд

$$Lu \equiv \frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial} A \frac{\partial u}{\partial x} + B \frac{\partial u}{\partial x} + Cu = f, \tag{1}$$

$$u\Big|_{t=0} = 0\,;\ u\Big|_{x=0} = \left(-A \frac{\partial u}{\partial u} + Bu \right)\Bigg|_{x=L} = 0 \tag{2}$$

та вивчається в області $Q = \{[0,1]\times[0, L]\}$. Коефіцієнти A, B і C розглядають як залежні від t і x та додатні в області Q функції. Крім того, припускають, що $\frac{\partial B}{\partial x} \le 0$. Фізичний зміст цієї умови полягає в тому, що швидкість переносу ліків зменшується зі збільшенням відстані від їхнього джерела. Зважаючи на особливості розглянутої задачі, це абсолютно природна умова.

Нехай права частина рівняння (1) є елементом простору вимірних інтегрованих з квадратом функцій $L_2(Q)$ з нормою

$$\| u\|_{L_2(Q)} = \left(\int_Q u^2(t,x)dQ \right)^{1/2} \tag{3}$$

та скалярним добутком

$$(u, v) = \int_Q u(t,x)v(t,x)dQ.$$

Позначимо $W_{\text{гр}}(Q)$ поповнення простору нескінченно диференційовних в Q функцій, для яких виконуються умови (2), за нормою

$$\| u\|_{W_{\text{гр}}} = \left(\int_Q \left(\left(\frac{\partial u}{\partial t}\right)^2 + \left(\frac{\partial u}{\partial x}\right)^2 \right) dQ \right)^{1/2}. \tag{4}$$

Спряжена до (1), (2) задача має вигляд

$$L^* v \equiv \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial v}{\partial x} + B\frac{\partial v}{\partial x} + \left(\frac{\partial B}{\partial x} - C\right) v = g, \tag{5}$$

$$v\big|_{t=T} = 0;\; v\big|_{x=0} = \left(A\frac{\partial v}{\partial x} + Bv \right)\Bigg|_{x=L} = 0. \tag{6}$$

Під простором $W_{\text{гр}^+}(Q)$ будемо розуміти поповнення за нормою (4) простору нескінченно диференційовних у Q функцій, для яких виконуються умови спряженої задачі (6). Під $W^-_{\text{гр}}(Q)$ і $W^-_{\text{гр}^+}(Q)$ будемо розуміти відповідні негативні простори, які будуються за просторами $W_{\text{гр}}(Q)$, $W_{\text{гр}^+}(Q)$ та $L_2(Q)$, як поповнення простору нескінченно диференційовних у Q функцій за нормами

$$\| u\|_{W^-_{\text{гр}}(Q)} = \sup_{\substack{v \neq 0 \\ v \in W_{\text{гр}}(Q)}} \frac{|\langle u, v\rangle|}{\| v\|_{W_{\text{гр}}(Q)}},$$

$$\| v\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)} = \sup_{\substack{u \neq 0 \\ u \in W_{\text{гр}^+}(Q)}} \frac{|\langle v, u\rangle|}{\| u\|_{W_{\text{гр}^+}(Q)}}.$$

Тут $\langle \cdot, \cdot \rangle$ — білінійна форма, побудована за відповідними функціональними просторами, при цьому є щільні вкладення $W_{\text{гр}}(Q) \subset L_2(Q) \subset W^-_{\text{гр}}(Q)$, $W_{\text{гр}^+}(Q) \subset L_2(Q) \subset W^-_{\text{гр}^+}(Q)$ з цілком неперервними операторами вкладення.

Уведемо у розгляд також простір H як поповнення простору гладких в Q функцій, що задовольняють умови (2) за нормою

$$\| u\|_H = \left(\int_Q u^2 + \left(\frac{\partial u}{\partial x}\right)^2 dQ \right)^{1/2}.$$

АНАЛОГ МЕТОДУ ГАЛЬОРКІНА

Будемо шукати наближений розв'язок крайової задачі (1), (2) у вигляді

$$u_N(t,x) = \sum_{i=1}^{N} g_i(t) w_i(x), \tag{7}$$

де $w_i(x)$ — двічі неперервно-диференційовні на $[0, L]$ функції, що утворюють ортонормований базис в $L_2[0, L]$ і задовольняють умови

$$w_i(x)\big|_{x=0} = \left(-A\frac{\partial w_i}{\partial x} + Bw_i \right)\bigg|_{x=L} = 0\,,$$

а функції $g_i(x)$ будемо вибирати із розв'язку задачі Коші для системи N лінійних звичайних диференціальних рівнянь

$$\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{dg_i}{dt} w_i + g_i\left(-\frac{\partial}{\partial x} A\frac{\partial w_i}{\partial x} + B\frac{\partial w_i}{\partial x} + Cw_i \right), w_j \right)_{L_2[0,L]} = (f, w_j)_{L_2[0,L]}, \quad (8)$$

$$g_i(0) = 0,\ i = \overline{1, N},\ j = \overline{1, N},$$

де $\omega_i(x)$ — визначений вище ортонормований базис в $L_2(Q)$.

Зауважимо, що подібні задачі для параболічного оператора розглянуто раніше в [32], але з іншими крайовими умовами. Наявні умови продиктовано фізичною природою задачі.

Лема 1. Для функції $u_N(t, x)$, що визначається формулою (7), справджуються співвідношення

$$\| u_N \|_H \le K \| f \|_{W_{\text{гр}}^{-}(Q)}, \quad K > 0\,.$$

Доведення. Позначимо

$$\upsilon_N(t, x) = -\int_T^t e^{-k\tau} u_N(\tau, x)\, d\tau. \quad (9)$$

Диференціюючи обидві частини (9) по t, отримуємо

$$u_N(t, x) = -e^{kt}\frac{\partial \upsilon_N}{\partial t}\,. \quad (10)$$

Помножимо обидві частини рівняння (8) на $-\int_T^t e^{-k\tau}\frac{\partial g_i(\tau)}{\partial \tau} d\tau$, просумуємо по l від 1 до N та проінтегруємо по t від 0 до T. Отримаємо рівність

$$(\upsilon_N(t, x), Lu_N(t, x))_{L_2(Q)} = (\upsilon_N(t, x), f(t, x))_{L_2(Q)}. \quad (11)$$

Розпишемо ліву частину (11) та розглянемо кожний доданок окремо.

$$(\upsilon_N(t, x), Lu_N(t, x))_{L_2(Q)} =$$

$$= \int_Q \upsilon_N(t, x)\left(\frac{\partial u_N(t, x)}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} A\frac{\partial u_N(t, x)}{\partial x} + B\frac{\partial u_N(t, x)}{\partial x} + Cu_N(t, x) \right) =$$

$$= I_1 + I_2 + I_3 + I_4. \quad (12)$$

Використовуючи початкову та крайові умови, застосуємо до I_1 операцію інтегрування за частинами

$$I_1 = \left(\upsilon_N(t, x), \frac{\partial u_N(t, x)}{\partial t} \right)_{L_2(Q)} =$$

$$= \int_Q \frac{\partial}{\partial t}(\upsilon_N(t, x) u_N(t, x)) + \int_Q e^{kt}\left(\frac{\partial \upsilon_N}{\partial t} \right)^2 dQ. \quad (13)$$

Розглянемо доданок I_2:

$$I_2 = \left(\upsilon_N(t, x), -\frac{\partial}{\partial x} A\frac{\partial u_N(t, x)}{\partial x} \right) =$$

$$= -\int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(\upsilon_N(t, x) A\frac{\partial u_N(t, x)}{\partial x} \right) + \int_Q \frac{\partial \upsilon_N(t, x)}{\partial x} A\frac{\partial u_N(t, x)}{\partial x} dQ.$$

Використовуючи зв'язок між $\upsilon_N(t,x)$ і $u_N(t,x)$, отримуємо

$$I_2=-\int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(\upsilon_N(t,x)A\frac{\partial u_N(t,x)}{\partial x}\right)dQ-\int_Q \frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}Ae^{kt}\frac{\partial^2 \upsilon_N(t,x)}{\partial x\partial t}=$$

$$=-\int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(\upsilon_N(t,x)A\frac{\partial u_N(t,x)}{\partial x}\right)dQ-\int_Q \frac{\partial}{\partial t}\left(Ae^{kt}\left(\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}\right)^2\right)+$$

$$+\int_Q \frac{\partial^2 \upsilon_N(t,x)}{\partial x\partial t}Ae^{kt}\frac{\partial \upsilon_N}{\partial x}dQ+\int_Q \frac{\partial A}{\partial t}e^{kt}\left(\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}\right)^2 dQ+\int_Q kAe^{kt}\left(\frac{\partial \upsilon_N}{\partial x}\right)^2 dQ.$$

Звідси, враховуючи початкові умови для $\upsilon_N(t,x)$, маємо

$$I_2\ge-\int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(\upsilon_N(t,x)A\frac{\partial u_N(t,x)}{\partial x}\right)dQ+\frac{1}{2}\int_Q e^{kt}\left(\frac{\partial A}{\partial t}+kA\right)\left(\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}\right)^2 dQ. \quad (14)$$

Розглянемо доданок I_3:

$$I_3=\left(\upsilon_N(t,x),B\frac{\partial u_N(t,x)}{\partial x}\right)=$$

$$=\int_Q \frac{\partial}{\partial x}(\upsilon_N(t,x)Bu_N(t,x))dQ+\int_Q \frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}Be^{kt}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t}dQ+$$

$$+\int_Q \upsilon_N(t,x)\frac{\partial B}{\partial x}e^{kt}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t}dQ. \quad (15)$$

Розглянемо останній доданок справа в (14). Інтегруючи за частинами та використовуючи початкову умову для $\upsilon_N(t,x)$, отримаємо

$$\int_Q \upsilon_N(t,x)\frac{\partial B}{\partial x}e^{kt}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t}dQ=$$

$$=\int_Q \frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial B}{\partial x}e^{kt}\upsilon_N^2(t,x)\right)dQ-\int_Q \frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t}\frac{\partial B}{\partial x}e^{kt}\upsilon_N(t,x)dQ-$$

$$-\int_Q\left(\frac{\partial^2 B}{\partial x\partial t}+k\frac{\partial B}{\partial x}\right)e^{kt}\upsilon_N^2(t,x)dQ.$$

Звідси, враховуючи те, що $\frac{\partial B}{\partial x}\le 0$, матимемо

$$\int_Q \upsilon_N(t,x)\frac{\partial B}{\partial x}e^{kt}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t}dQ\ge-\frac{1}{2}\int_Q\left(\frac{\partial^2 B}{\partial x\partial t}+k\frac{\partial B}{\partial x}^2\right)e^{kt}\upsilon_N^2(t,x)dQ.$$

Застосуємо отриману нерівність до (14):

$$I_3\ge\int_Q \frac{\partial}{\partial x}(\upsilon_N(t,x)Bu_N(t,x))dQ+\int_Q Be^{kt}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t}dQ=$$

$$=-\frac{1}{2}\int_Q\left(\frac{\partial^2 B}{\partial x\partial t}+k\frac{\partial B}{\partial x}\right)e^{kt}\upsilon_N^2(t,x)dQ. \quad (16)$$

Розглянемо останній доданок I_4 у правій частині (12)

$$I_4=(\upsilon_N(t,x),Cu_N(t,x))=-\int_Q \upsilon_N(t,x)Ce^{kt}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t}dQ=$$

$$= -\int_Q \frac{\partial}{\partial t}(Ce^{kt}\upsilon_N^2(t,x))dQ + \int_Q \frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t} Ce^{kt}\upsilon_N(t,x)dQ +$$

$$+\int_Q \left(\frac{\partial C}{\partial t} + C\upsilon\right) e^{kt}\upsilon_N^2 dQ.$$

Враховуючи зв'язок між $\upsilon_N(t,x)$ та $u_N(t,x)$, а також початкову умову для $\upsilon_N(t,x)$, маємо

$$I_4 \geq \int_Q \left(\frac{\partial C}{\partial t} + kC\right) e^{kt}\upsilon_N^2(t,x)dQ. \tag{17}$$

Додаючи співвідношення (13), (14), (16) і (17), отримуємо нерівність

$$(\upsilon_N(t,x), Lu_N(t,x))_{L_2(Q)} \geq \int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(\upsilon_N(t,x)\left(A\frac{\partial u_N(t,x)}{\partial x} + Bu_N(t,x)\right)\right)dQ +$$

$$+\int_Q e^{kt}\left[\left(\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t} + \frac{1}{2}\left(\frac{\partial A}{\partial t} + kA\right)\left(\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}\right)^2\right) + \right.$$

$$+B\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial x}\frac{\partial \upsilon_N(t,x)}{\partial t} +$$

$$\left. +\frac{1}{2}\left(-\frac{\partial^2 B}{\partial x \partial t} - k\frac{\partial B}{\partial x} + \frac{\partial C}{\partial t} + kC\right)\upsilon_N^2(t,x)\right]dQ. \tag{18}$$

Із крайових умов для $\upsilon_N(t,x)$ та $u_N(t,x)$ випливає, що для достатньо великих k існує $\alpha > 0$ таке, що

$$(\upsilon_N(t,x), Lu_N(t,x))_{L_2(Q)} \geq \alpha \|\upsilon_N(t,x)\|^2_{W_{\text{гр}}(Q)}. \tag{19}$$

Далі, з урахуванням співвідношення (11) та нерівності Коші–Буняковського, маємо

$$\alpha \|\upsilon_N\|_{W_{\text{гр}}(Q)} \leq \|f\|_{W^-_{\text{гр}}(Q)}.$$

Звідси, використовуючи зв'язок між $\upsilon_N(t,x)$ та $u_N(t,x)$, отримуємо слушність леми 1. Лему доведено.

Означення 1. Розв'язком задачі (1), (2) називається функція $u(t,x) \in H$, для якої існує послідовність неперервно-диференційовних функцій $u_i(t,x)$, $i = 1, 2, \ldots$, що задовольняють умови (2), і

$$\lim_{i\to\infty} \|u_i - u\|_H = 0, \quad \lim_{i\to\infty} \|Lu_i - f\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)} = 0.$$

Теорема 1. Нехай $f \in L_2(Q)$. Тоді послідовність наближень, що генерується співвідношенням (7), збігається до розв'язку $u(t,x)$ задачі (1), (2) у розумінні означення 1.

Доведення. Із леми 1 випливає, що з обмеженої послідовності $\{u_N(t,x)\}_{i=1}^{\infty}$ можна виділити підпослідовність $\{u_{N_k}(t,x)\}_{k=1}^{\infty}$, слабко збіжну до деякої функції $\hat{u}(t,x)$ із простору H. За теоремою Банаха–Сакса з цієї послідовності можна вилучити підпослідовність, яку знову позначимо $\{u_{N_k}(t,x)\}_{k=1}^{\infty}$ таку, що

$$\hat{u}_m(t,x) = \frac{1}{m}\sum_{k=1}^{m} u_{N_k}(t,x),$$

яка до того ж сильно збігається в H до функції $\hat{u}(t,x)$

$$\lim_{m\to\infty} \|\hat{u}_m - \hat{u}\|_H = 0.$$

Розглянемо вираз

$$\| Lu \|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)} = \sup_{\substack{v \neq 0 \\ v \in W_{\text{гр}^+}(Q)}} \frac{|\langle Lu, v \rangle|}{\| v \|_{W_{\text{гр}^+}(Q)}}. \quad (20)$$

Використовуючи в чисельнику правої частини операцію інтегрування за частинами, крайові умови (2) та нерівність Коші–Буняковського, отримаємо

$$\| Lu \|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)} \le K \| u \|_H, \quad K > 0. \quad (21)$$

Звідси, враховуючи лінійність оператора L, отримуємо співвідношення

$$\| L\hat{u}_i - L\hat{u}_j \|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)} \le K \| \hat{u}_i - \hat{u}_j \|_H .$$

Отже, послідовність $\{L\hat{u}_i\}_{i=1}^{\infty}$ є фундаментальною та в повному просторі $W^-_{\text{гр}^+}(Q)$ має границю $\hat{f} \in W^-_{\text{гр}^+}(Q)$, тобто

$$\lim_{i \to \infty} \| L\hat{u}_i - \hat{f} \|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)} = 0 .$$

Доведемо, що $\hat{f} = f$ у розумінні рівності у просторі $W^-_{\text{гр}^+}(Q)$. Домножимо обидві частини рівності (8) на довільну гладку функцію $\varphi_l(t)$, що задовольняє умову $\varphi_l(0) = 0$, $l = \overline{1, N}$, та проінтегруємо по t від 0 до T. Позначимо

$$\varphi_l w_l = \psi_l, \; l = \overline{1, N}.$$

Отримаємо

$$(\psi_l, Lu_N)_{L_2(Q)} = (\psi_l, f)_{L_2(Q)}, \; l = \overline{1, N}.$$

За означенням функції $\hat{u}_m$ справджуються рівності

$$(\psi_l, f)_{L_2(Q)} = (\psi_l, Lu_N)_{L_2(Q)} = (\psi_l, L\hat{u}_N)_{L_2(Q)}, \quad l = \overline{1, N}. \quad (22)$$

Використовуючи нерівність Шварца, маємо

$$(\psi_l, L\hat{u}_N - \hat{f})_{L_2(Q)} \le \| \psi_l \|_{W_{\text{гр}^+}(Q)} \| L\hat{u}_N - \hat{f} \|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)}.$$

Вище показано, що права частина цієї нерівності прямує до 0 для $N \to \infty$. З цього факту та співвідношення (22) випливає, що

$$(\psi_l, \hat{f})_{L_2(Q)} = (\psi_l, f)_{L_2(Q)}. \quad (23)$$

Оскільки число l у рівності (23) є довільним, а множина функцій $\{\psi_l\}_{l=1}^{\infty}$ є щільною в $W_{\text{гр}^+}(Q)$, то $f = \hat{f}$ в $L_2(Q)$. Звідси випливає, що $\hat{u}(t, x)$ є розв'язком задачі (1), (2) у розумінні означення 1. Теорему доведено.

Зауважимо, що немає потреби вибирати підпослідовність, оскільки розв'язок єдиний і вся послідовність сильно збігається до нього. Це легко довести від супротивного внаслідок слабкої компактності множини $\{u_N\}_{N=1}^{\infty}$.

Розглянемо випадок, коли права частина рівняння належить гільбертовому простору $W^-_{\text{гр}^+}(Q)$. Використовуючи щільність $L_2(Q)$ в $W^-_{\text{гр}^+}$, застосуємо усереднення та виберемо послідовність $f_p \in L_2(Q)$ таку, що

$$\lim_{p \to 0} \| f_p - f \|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)} = 0 .$$

Будемо шукати наближений розв'язок задачі у вигляді

$$u_{N,p} = \sum_{i=1}^{N} g_{i,p}(t) \omega_i(x), \quad (24)$$

де $\omega_i(x)$ — ортонормований базис в $L_2(Q)$, визначений вище, а $g_{i,p}(t)$ є розв'язками задачі Коші для звичайних диференціальних рівнянь

$$\left(\sum_{i=1}^{N}\frac{dg_{i,p}}{dt}w_i,\, w_j\right)+\sum_{i=1}^{N}g_{i,p}\left(-\frac{\partial}{\partial x}A\frac{\partial w_i}{\partial x}+B\frac{\partial w_i}{\partial x}+Cw_i,\, w_j\right)=(f_p,\, w_j)_{L_2(0,L)},$$

$$g_{i,p}(0)=0,\ i=\overline{1,N},\ j=\overline{1,N}. \tag{25}$$

Означення 2. P-розв'язком задачі (1), (2) називається функція $u_p(t,x)\in H$, для якої існує послідовність неперервно-диференційовних функцій $u_{N,p}(t,x)$, $N=1, 2, \ldots$, які задовольняють умови (2) та визначені співвідношеннями (24), (25), така, що

$$\lim_{N\to\infty}\| u_{N,p}-u_p\|_H=0,\ \lim_{N\to\infty}\| Lu_{N,p}-f_p\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)}=0\,.$$

Внаслідок оцінок у негативних нормах для оператора L, переходячи до границі для $p\to\infty$, отримуємо таку теорему.

Теорема 2. Нехай $f\in W^-_{\text{гр}^+}$. Тоді послідовність Р-розв'язків $\{u_p(t,x)\}_{p=1}^{\infty}$ задачі (1), (2) збігається до узагальненого розв'язку задачі (1), (2) з простору H у розумінні означення 1.

Доведення. За теоремою 1 послідовність апроксимацій $\{u_{N,p}(t,x)\}_{N=1}^{\infty}$ збігається до розв'язку задачі (1), (2) з правою частиною $f_p\in L_2(Q)$ у розумінні означення 1, тобто

$$\| u_{N,p}-u_p\|_H\to 0\,,\ \| Lu_{N,p}-f_p\|_{W^-_{\text{гр}^+}}\to 0,\ N\to\infty.$$

Покажемо, що послідовність $\{u_p(t,x)\}_{p=1}^{\infty}$ є фундаментальною у просторі H.

Із співвідношення (19) випливає, що для оператора задачі (1), (2) справджується така апріорна оцінка

$$\| u\|_H\le C\| Lu\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)}.$$

Звідси маємо

$$\| u_p-u_q\|_H\le C\| Lu_p-Lu_{N,p}\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)}\le$$

$$\le C\| Lu_p-f_p\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)}+C\| Lu_q-f_q\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)}+C\| f_q-f_p\|_{W^-_{\text{гр}^+}(Q)}.$$

Беручи до уваги фундаментальність збіжної послідовності $\{f_p\}_{p=1}^{\infty}$ в $W^-_{\text{гр}^+}(Q)$, отримуємо фундаментальність послідовності $\{u_p\}_{p=1}^{\infty}$ у банаховому просторі H, що і доводить теорему 2.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bulman-Fleming N. Numerical simulations of stent-based local drug delivery: 2D geometric investigations and the evaluation of 3D designs on the basis of local delivery effectiveness. PhD Thesis. McGill University, Montreal. 2003.
2. Pontrelli G., De Monte F. A multi-layer porous wall model for coronary drug-eluting stents. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 2010. Vol. 53, N 19–20. P. 3629–3637. https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2010.03.031.
3. Vahedi M., Mohammad V., De Monte F. An advection-diffusion multi-layer porous model for stent drug delivery in coronary arteries. *Journal of Computational and Applied Research in Mechanical Engineering*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 1–18. https://doi.org/10.22061/jcarme.2018.2741.1280.
4. McGinty S., Pontrelli G. Drug delivery in biological tissues: a two-layer reaction-diffusion-convection model. In: *Progress in Industrial Mathematics at ECMI 2014. ECMI 2014.* Russo G., Capasso V., Nicosia G., Romano V. (Eds). Mathematics in Industry, vol 22. Cham: Springer, 2016. P. 355–363. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23413-7_47.

5. Weiler J., Sparrow E., Ramazani R. Mass transfer by advection and diffusion from a drug-eluting stent. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 2012. Vol. 55, Iss. 1–3. P. 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2011.07.020.
6. McGinty S., McKee S., Wadsworth R.M., McCormick C. Modeling arterial wall drug concentrations following the insertion of a drug-eluting stent. *SIAM Journal of Applied* Mathematics. 2013. Vol. 73, N 6. P. 2004–2028. https://doi.org/10.1137/12089065X.
7. Pontrelli G, de Monte F. Modeling of mass dynamics in arterial drug-eluting stents. *Journal of Porous Media*. 2009. Vol. 12, N 1. P. 19–28. https://doi.org/10.1615/JPorMedia.v12.i1.20.
8. Grassi M., Pontrelli G., Teresi L., Grassi G, Comel L., Ferluga A., Galasso L. Novel design of drug delivery in stented arteries: A numerical comparative study. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2009. Vol. 6, N 3. P. 493–508. https://doi.org/10.3934/mbe.2009.6.493.
9. Klyushin D.A., Lyashko S.I., Lyashko N.I., Bondar O.S., Tymoshenko A.A. Generalized optimization of processes of drug transport in tumors. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2020. Vol. 56, N 5. P. 758–765. https://doi.org/10.1007/s10559-020-00296-9.
10. Karabin L.D., Klyushin D.A. Two-phase Stefan problem for optimal control of targeted drug delivery to malignant tumors. *Journal of Coupled Systems and Multiscale Dynamics*. 2014. Vol. 2, N 2. P. 45–51. https://doi.org/10.1166/jcsmd.2014.1044.
11. 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. Vol. 51, N 6. P. 1–11. https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i6.10.
12. Klyushin D.A., Lyashko N.I., Onopchuk Yu.N. Mathematical modeling and optimization of intratumor drug transport. *Cybernetics and Systems Analysis*, Vol. 43, N 6, 886-892. https://doi.org/10.1007/s10559-007-0113-z.
13. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Tymoshenko A.A., Lyashko N.I., Bondar E.S. Optimal control of intensity of water point sources in unsaturated porous medium. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 51, N 7, P. 24–33. https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i7.20.
14. Tymoshenko A., Klyushin D., Lyashko S. Optimal control of point sources in Richards-Klute equation. In: *Advances in Computer Science for Engineering and Education. ICCSEEA 2018.* Hu Z., Petoukhov S., Dychka I., He M. (Eds). Advances in Intelligent Systems and Computing. Vol 754. Cham: Springer, 2019. P. 194-203. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91008-6_20.
15. Sergienko I.V., Lyashko S.I., Voitsekhovskii S.A. An approximate solution for a class of second-order elliptic variational inequalities in arbitrary-form domains. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2004. Vol. 40, N 4. 486–490. https://doi.org/10.1023/B:CASA.0000047870.13325.c2.
16. Lyashko S.I., Nomirovskii D.A. The generalized solvability and optimization of parabolic systems in domains with thin low-permeable inclusions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2003. Vol. 39, N 5. P. 737–745. https://doi.org/10.1023/B:CASA.0000012094.62199.de.
17. Lyashko S.I., Semenov V.V. Controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, N 1, P. 13–32. https://doi.org/10.1023/A:1016607831284.
18. Lyashko S.I., Nomirovskii D.A., Sergienko T.I. Trajectory and final controllability in hyperbolic and pseudohyperbolic systems with generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, N 5. P. 756–763. https://doi.org/10.1023/A:1013871026026.
19. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Palienko L.I. Simulation and generalized optimization in pseudohyperbolical systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2000. Vol. 32, N 5. P. 64–72. https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v32.i5.80.
20. Lyashko S.I., Man'kovskii A.A. Simultaneous optimization of impulse and intensities in control problems for parabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1983. Vol. 19, N 5. P. 687–690. https://doi.org/10.1007/BF01068766.
21. Nakonechnyi A.G., Lyashko S.I. Minmax estimation theory for solutions of abstract parabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1995. Vol. 31, N 4. 626–630. https://doi.org/10.1007/BF02366418.
22. Lyashko S.I., Semenov V.V. Controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, N 1. P. 13–32. https://doi.org/10.1023/A:1016607831284.
23. Lyashko S.I., Nomirovskii D.A., Sergienko T.I. Trajectory and terminal controllability in hyperbolic and pseudohyperbolic systems with generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, N 5. P. 756–763. https://doi.org/10.1023/A:1013871026026.
24. Lyashko S.I. Numerical solution of pseudoparabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1995. Vol. 31, N 5. P. 718–722. https://doi.org/10.1007/BF02366321.

25. Lyashko S.I. Approximate solution of equations of pseudoparabolic type. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 1991. Vol. 31, N 12. P 107–111.

26. Vlasenko L.A., Rutkas A.G., Semenets V.V., Chikriy A.A. On the optimal impulse control in descriptor systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. V. 51, No. 5. P. 1–15. https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i5.10.

27. Petryk M.R., Khimich A., Petryk M.M., Fraissard J. Experimental and computer simulation studies of dehydration on microporous adsorbent of natural gas used as motor fuel. *Fuel*. 2019. Vol. 239. P. 1324–1330. https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.10.134.

28. Aralova N.I., Shakhlina L.Y.-G., Futornyi S.M. Mathematical model of high-skilled athlete's immune system. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 51, N 3. P. 56–67. https:/doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v51.i3.60.

29. Aralova N.I., Shakhlina L.Y.-G., Futornyi S.M., Kalytka S.V. Information technologies for substantiation of the optimal course of interval hypoxic training in practice of sports training of highly qualified sports women. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2020. Vol. 52, N 1. P. 41–55. https://doi.org/10.1615/JAutomatInfScien.v52.i1.50.

30. Bomba A.Ya. Asymptotic method for approximately solving a mass transport problem for flow in a porous medium. *Ukrainian Mathematical Journal*. 1982. Vol. 34, Iss. 4. P. 400–403.

31. Bomba A.Ya., Fursachuk O.A. Inverse singularly perturbed problems of the convection-diffusion type in quadrangular curvilinear domains. *Journal of Mathematical Sciences*. 2010. Vol. 171, N. 4. P. 490–498.

32. Ляшко И.И., Диденко В.П., Цитрицкий О.Е. Фильтрация шумов. Киев: Наукова думка, 1979. 232 с.

Надійшла до редакції 10.11.2020

Д.А. Клюшин, С.И. Ляшко, Н.И. Ляшко, Е.С. Бондар, А.А. Тимошенко

АНАЛОГ МЕТОДА ГАЛЕРКИНА В ЗАДАЧАХ ПЕРЕНОСА ЛЕКАРСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

Аннотация. Предложен аналог метода Галеркина для начально-краевой задачи, описывающей перенос лекарств в стенке артерии при использовании стента, покрытого лекарствами. Построен метод численного решения поставленной начально-краевой задачи и доказаны теоремы о его сходимости к решению.

Ключевые слова: метод Галеркина, конвективная диффузия, перенос лекарств, стент.

D.A. Klyushin, S.I. Lyashko, N.I. Lyashko, O.S. Bondar, A.A. Tymoshenko

AN ANALOG OF THE GALERKIN METHOD IN PROBLEMS OF DRUG TRANSFER IN BIOLOGICAL TISSUES

Abstract. The paper proposes an analog of the Galerkin method for the initial-boundary problem that describes the transfer of drugs in the artery wall using a drug-coated stent. The method of numerical solution of the initial-boundary-value problem is constructed and the theorems on its convergence to the solution are proved.

Keywords: Galerkin method, convection-diffusion, drug delivery, sten.

Клюшин Дмитро Анатолійович,
доктор фіз.-мат. наук, професор кафедри Київського національного університету імені Тараса Шевченка, e-mail: dokmed5@gmail.com.

Ляшко Сергій Іванович,
чл.-кор. НАН Украины, доктор фіз.-мат. наук, професор, завідувач кафедри Київського національного університету імені Тараса Шевченка, e-mail: lyashko.serg@gmail.com.

Ляшко Наталія Іванівна,
кандидат техн. наук, науковий співробітник Інституту кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, Київ, e-mail: lyashko.natali@gmail.com.

Бондар Олена Сергіївна,
інженер Київського національного університету імені Тараса Шевченка, e-mail: lyashko.serg@gmail.com.

Тимошенко Андрій Анатолійович,
асистент кафедри Київського національного університету імені Тараса Шевченка, e-mail: inna-andry@ukr.net.