



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА

Владимир Д. Симић

**АНАЛИЗА И ПРИМЕНА ДИСТРИБУИРАНЕ  
(*SMEARED*) МЕТОДОЛОГИЈЕ У  
МОДЕЛИРАЊУ ТРАНСПОРТА У  
ДЕФОРМАБИЛНИМ БИОЛОШКИМ  
СИСТЕМИМА**

докторска дисертација

Крагујевац, 2022.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF ENGINEERING

Vladimir D. Simić

**ANALYSIS AND APPLICATION OF SMEARED  
METHODOLOGY IN MODELLING OF  
TRANSPORT WITHIN DEFORMABLE  
BIOLOGICAL SYSTEMS**

Doctoral Disertation

Kragujevac, 2022.

## Идентификациона страница докторске дисертације:

<b>I. Аутор</b>
Име и презиме: Владимир Симић
Датум и место рођења: 18.08.1991. године, Крагујевац
Тренутно запослење: Институт за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу
<b>II. Докторска дисертација</b>
Наслов: Анализа и примена дистрибуиране (smeared) методологије у моделирању транспорта у деформабилним биолошким системима
Број страница: 147
Број слика: 92
Број библиографских података: 64
Установа и место где је рад израђен: Институт за информационе технологије, Крагујевац
Научна област (УДК): 531- Механика
<b>Коментори:</b> Др Ненад Филиповић, редовни професор, Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу. Др Миљан Милошевић, ванредни професор, Факултет информационих технологија, Универзитет Метрополитан.
<b>III. Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 10.12.2019. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-04-317/17, 10.06.2020. год.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Др Ненад Филиповић, ред. проф., Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област: Примењена механика.</li><li>2. Др Миљан Милошевић, ванр. проф., Факултет информационих технологија Универзитета Метрополитан. Ужа научна област: Рачунарске науке.</li><li>3. Др Драган Ракић, доцент, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област: Примењена механика.</li><li>4. Др Велибор Исаиловић, доцент, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област: Биоинжењеринг.</li><li>5. Др Мирослав Живковић, ред. проф., Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област: Примењена механика.</li></ol>
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Др Мирослав Живковић, ред. проф., Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу. Ужа научна област: Примењена механика, председник комисије.</li><li>2. Др Драган Ракић, доцент, Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу. Ужа научна област: Примењена механика, члан комисије.</li><li>3. Др Велибор Исаиловић, доцент, Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу. Ужа научна област: Биоинжењеринг, члан комисије.</li><li>4. Др Гордана Јовичић, ред. проф., Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу. Ужа научна област: Примењена механика, члан комисије.</li><li>5. Др Никола Јорговановић, ред. проф., Факултет техничких наука, Универзитет у Новом Саду. Ужа научна област: Аутоматика и управљање системима, члан комисије.</li></ol>
Датум одбране докторске дисертације:

## ЗАХВАЛНИЦА

Докторска дисертација, коју ћете читати на наредним страницама, представља резултат вишегодишњег рада на пројекту „Примена биомедицинског инжењеринга у предклиничкој и клиничкој пракси“ (Ш41007) финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја, као и бројних пројеката финансираних од стране Европске уније.

Након летњег семестра 2014. године, у необавезном разговору са садашњим коментором, др Миљаном Милошевићем, започели смо тему мог ангажовања у Истраживачко- развојном центру за биоинжењеринг у Крагујевцу. Искрено, тадашња прича, колико год је лепо звучала, деловала ми је нестварно у пракси и мислио сам да је то само још једна од многобројних „пословних прилика“. Ипак, после само неколико дана, прича је почела да добија реалне обресе и размере, тако да сам убрзо сам и упознао два човека која су ми дала шансу да напредујем у тренутној професионалној каријери: академика Милоша Којића и проф. Др Ненада Филиповића. Својим немерљивим ентузијазмом, истрајношћу у области којом се баве, као и свесрдном подршком током свих ових година, дали су ми најбољи могући пример како се огроман рад и труд, усмерен на прави начин, мора исплатити, и на свему томе им највише хвала.

Исту, ако не и већу, количину захвалности дугујем и свом коментору и дугогодишњем сараднику, др Миљану Милошевићу, који ме је, као што сам изнад написао, довео у Истраживачко- развојни центар за биоинжењеринг и свакодневно, у протеклих 8 година, сарађивао са мном и преносио ми знање из најразличитијих области, које су сумиране у овој дисертацији. Свакако да поменута сарадња није била увек лака, али је на крају увек било лепо видети плодове вишегодишњег рада и труда, и бескрајно му хвала што је истрпео све моје почетничке грешке и учинио да оне током ових година ишчезну.

Такође, свом колеги Богдану Милићевићу, дугујем захвалност за свесрдну помоћ око израде појединих делова дисертације као и бројним саветима приликом уређивања исте.

Велику захвалност дугујем и својим најближим колегама из Истраживачко- развојног центра за биоинжењеринг- Др Јелени Ђоровић- Јовановић, Др Светлани Јеремић, Жику Милановићу, Марку Антонијевићу и Др Дејану Миленковићу. Свакодневно дружење са њима је оплеменило моју личност, учинило ме бољим човеком и одржавало ведар дух приликом колебања током радних дана.

Наравно, највећу приватну захвалност дугујем, пре свега, својим родитељима Драгану и Животинки, који су ме васпитали, одшколовали и усмерили на прави животни пут. Такође, својој сестри Весни захваљујем што је увек била ту за мене током одрастања, и што ми је детињство учинила најлепшим периодом живота.

Такође, својим кумовима и друговима, Ненаду, Милошу, Владану, Филипу, Богдану, Марку, Александру и Стевану дугујем захвалност за сваки минут дружења током свих ових турбулентних година.

На крају, али вероватно и најбитније, огромну захвалност дугујем својој дугогодишњој девојци, од скоро и супрузи, Емилији. Практично, од првог дана моје професионалне каријере, она је присутна као најбољи саветодавац, препун љубави, пажње, разумевања и одрицања зарад мојих амбиција, и најбољи координатор свих одлука које смо заједнички доносили зарад будућности у коју сада корачамо. Када бих покушао да израчунам вредност величине промене својих поступака и своје личности, од тренутка када је она доспела у мој живот па до писања овог предговора, та вредност би била приближна бесконачности, управо због ње.

"Две ствари човек мора имати да би успео у животу. Прво је срећа: то је оно кад се човеку пружи повољна прилика. Друго је памет: она човеку омогућава да искористи повољну прилику." Афганистанска пословица.

У Крагујевцу, децембар 2022. године

Владимир Д. Симић

## САЖЕТАК

Основу свих виталних процеса у људском организму представља размена масе, која се паралелно одвија на неколико скала: од крвних судова ка унутрашњости ћелија и до органела унутар ћелија. Молекули, као што су кисеоник, продукти метаболичких процеса, лекови и слично, пролазе кроз различита окружења- крв, међућелијски простор унутрашњост ћелија и унутрашњост самих органела; као и биолошке баријере (зидови крвних судова, мембране ћелија и органела).

Огроман број аспеката транспорта масе је и даље непознат, пре свега биофизички механизми транспорта лекова у организму. Још један изазов у моделирању ових процеса, представља комплексност капиларне мреже, Поредићи нивое у људском организму, од реда величине органа па све до капиларног нивоа, није изводљиво моделирати сваки појединачни капилар у оквиру рачунског модела стога јепожељно имати развијену методологију употребљиву за практичну примену.

Основни циљ дисертације је представљање, креирање и развој дистрибуиране (енг. smeared) методологије, композитног дистрибуираног коначног елемента (енг. Composite Smeared Finite Element- CSFE) као и КТМ (енгл. Koјic Transport Model- КТМ), развијеног од стране академика Милоша Којића. Такође, коришћењем пратећих софтвера за симулирање различитих процеса у биолошким системима (дифузије, конвекције, механике ткива) као резултат, биће приказане и различите врсте једноставних и сложених нумеричких модела који служе за валидацију методологије. Нумеричка метода која ће бити коришћена је метода коначних елемената (МКЕ) као и софтверски пакет ПАК (Програм за Анализу Конструкција), у коме су имплементиране све једначине приказане у теоријским проглављима. За визуализацију и анализу добијених резултата користиће се CADFIS (енг. Computer- Aided Design Fields and Solids) софтвер.

Резултат коришћења ове методологије је један нови концепт, способан да замени моделирање комплексних биолошких система и капиларне мреже унутар њих, еквивалентним моделима који су робуснији и нуде огромну уштеду времена приликом моделирања, као и приликом извршавања симулација. Тачност примењене методологије је још једна велика предност у односу на конвенционалне начине моделирања, као и коришћење мерљивих параметара.

**Кључне речи:** транспорт масе, дистрибуирани модел, композитни коначни елемент, КТ модели

## ABSTRACT

One of the crucial processes in living organisms is mass transport, that occurs simultaneously from blood vessels to tissues and- in the reverse- transport from organelles to blood vessels. Molecules, such as, oxygen, waste products of cell metabolism, drugs etc, are being transported throughout different barriers- blood, extracellular space, cell and organelle interior; as well as biological barriers (blood vessel wall, cell membranes and organelles).

There are still many aspects of mass transport proces that are not discovered, primarily biophysical drug transport mechanisms inside living organisms. Another challenge present during this modeling process is complexity of capillary network inside complex biological systems (i.e. organs and tumors). Comparing different scales in human organism, starting from organ level up to capillaries, due to complexity and heterogeneity of capillary systems, it is however not feasible to model in silico individual capillaries, hence there is a need for simplified and robust computational models that address mass transport in capillary-tissue systems for practical purposes.

Main goal of this doctoral dissertation is introducing and development of smeared modeling concept, formulation of a new Composite Smeared Finite Element (CSFE) and Kojic Transport Models, defined by academician Milos Kojic. Also, using accompanied softwares for simulating different transport processes inside biological systems (diffusion, convection and tissue mechanics) as a result here will be presented different types of simple and complex numerical models used for validation and application of methodology. Numerical method used in this dissertation is finite element method as well as PAK software, in which are implemented all equations listed in theoretical chapters. Regarding visualization and analyzis of numerical results, we will use CAD FIS (Computer-Aided Design Fields and Solids) software package.

Main result of using this methodology is a novel concept, capable to replace modeling of complex biological systems and capillary network within, equivalent (smeared) models, more robust which saves time during modeling process, as well as simulation execution. Accuracy of this methodology is another advantage of applied methodology, regarding conventional modeling processes, as well as usage of measurable parameters.

**Key words:** mass transport, smeared model, composite smeared finite element, KT models

## Садржај

1. УВОД .....	1
1.1. Предмет докторске дисертације .....	1
1.2. Основне полазне хипотезе .....	5
1.3. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области.....	6
2. ПРЕГЛЕД ОСНОВНИХ ЈЕДНАЧИНА ЗА МОДЕЛИРАЊЕ ТРАНСПОРТА У КРВНИМ СУДОВИМА И ТКИВУ .....	9
2.1. Дифузија .....	9
2.1.1. Дифузија унутар континуума .....	9
2.1.2. Дифузија у једнодимензионалном простору.....	12
2.1.3. Дифузија са конвекцијом .....	13
2.2. Проток кроз порозне медијуме .....	14
2.3. Проток флуида.....	16
2.3.1. Проток флуида у тродимензионалном простору .....	16
2.3.2. Проток флуида кроз капиларе .....	19
2.4. Електростатика.....	21
2.4.1. Омов закон и једначина континуитета за флукс густине струје .....	21
2.4.2. Једнодимензионална електрична проводност– једначина кабла.....	22
2.5. Механика солида (чврстих тела).....	23
2.5.1. Кинематика деформација .....	23
2.5.2. Напони.....	27
2.5.3. Принцип виртуалног рада .....	29
2.5.4. Конститутивне релације.....	31
3. УВОД У МЕТОД КОНАЧНИХ ЕЛЕМЕНАТА.....	35
3.1. Историјат и примена Методе Коначних Елемената .....	35
3.2. Формулација коначних елемената за просторне проблеме .....	36
3.2.1. Уопштени тродимензионални проблеми.....	36
3.2.2. Једнодимензионални проблеми.....	40
4. ФОРМУЛАЦИЈА КОМПОЗИТНОГ ДИСТРИБУИРАНОГ КОНАЧНОГ ЕЛЕМЕНТА (CSFE) И КТ МОДЕЛА.....	44



4.1.	Формулисање коначних елемената за везу (енг. Connectivity elements)	44
4.2.	Транспортни тензор.....	46
4.3.	Композитни дистрибуирани коначни елемент .....	48
4.4.	Солид-солид интеракција и чврсто спрезање .....	51
4.4.1.	Чврсто спрезање (енг. Strong coupling) .....	51
4.4.2.	Солид-солид интеракција .....	52
5.	ПРИМЕНА КОМПОЗИТНОГ ДИСТРИБУИРАНОГ КОНАЧНОГ ЕЛЕМЕНТА У РЕШАВАЊУ МЕХАНИЧКИХ ПРОБЛЕМА У КОМПОЗИТНИМ МЕДИЈУМИМА .....	56
5.1.	Композитни дистрибуирани коначни елемент за механику (CSFEM)..	56
5.1.1.	Опис композитног дистрибуираног коначног елемента за механику 56	
5.1.2.	Формулација дистрибуираног коначног елемента за механику .....	59
6.	ВАЛИДАЦИЈА ДИСТРИБУИРАНЕ МЕТОДОЛОГИЈЕ НА ЈЕДНОСТАВНИМ (ТЕСТ) ПРИМЕРИМА.....	62
6.1.	Кружни (циркуларни) домен са задатим концентрацијама унутар капилара.....	62
6.2.	Униформна тродимензионална капиларна мрежа.....	64
6.2.1.	Транспорт услед разлике притисака и концентрација на границама домена 64	
6.2.2.	Транспорт од граница домена ка унутрашњости .....	66
6.3.	Испреплетана капиларна мрежа унутар органа (енг. capillary bed) .....	66
7.	ПРИМЕНА ДИСТРИБУИРАНЕ МЕТОДОЛОГИЈЕ НА СЛОЖЕНИМ БИОЛОШКИМ СИСТЕМИМА.....	71
7.1.	Модел јетре.....	71
7.2.	Модел панкреаса.....	74
7.3.	Модел панкреаса са додатним групама ћелија и органелама.....	77
7.4.	Модел јетре са туморима .....	83
7.5.	Модел отпуштања масе из нановлакна.....	88
7.6.	Примена CSFE на моделирање транспорта масе у ткиву узимањем у обзир и лимфни систем .....	93
7.6.1.	Нумерички планарни модел ткива са лимфним системом .....	95

7.7. Примена дистрибуиране методологије у моделирању електричног поља	101
7.7.1. Домен ткива са градијентом електричног потенцијала .....	101
7.7.2. Домен ткива са ћелијама и органелама .....	102
7.7.3. Модел са спрегнутом дифузијом јона и електричним протоком...	108
7.8. Примена CSFE на транспорт јода у тумору панкреаса уз коришћење корекционих функција .....	111
8. ПРИМЕНА КОМПОЗИТНОГ ДИСТРИБУИРАНОГ КОНАЧНОГ ЕЛЕМЕНТА У МОДЕЛИРАЊУ МЕХАНИЧКОГ ПОНАШАЊА ТКИВА .....	114
8.1. Детаљни модел ткива тумора панкреаса са еквивалентним (дистрибуираним) моделом.....	114
8.2. Пример нано- утискивања .....	116
8.3. Примена композитног дистрибуираног коначног елемента у механици у моделу раста тумора.....	118
9. ЗАКЉУЧАК.....	125
10. ЛИТЕРАТУРА .....	128
ПРИЛОЗИ .....	135
ПРИЛОГ 1- ЛИСТА СЛИКА .....	135
ПРИЛОГ 2- ЛИСТА ТАБЕЛА.....	142
ПРИЛОГ 3- ЛИСТА ОЗНАКА .....	143
ПРИЛОГ 4- Публиковани радови у којима су презентовани резултати докторске дисертације.....	146

## 1. УВОД

### 1.1. Предмет докторске дисертације

Основу свих виталних процеса у људском организму представља размена масе, која се одвија на неколико скала: полазећи од крвних судова ка унутрашњости ћелија и до органела унутар ћелија. На том путу молекули, као што су кисеоник, метаболички продукти, лекови и слично, пролазе кроз различита окружења- крв, међућелијски простор унутрашњост ћелија и унутрашњост самих органела; као и биолошке баријере- зидови крвних судова, мембране ћелија и органела. Транспорт масе кроз системску циркулацију, и њена примена на студију допремања лекова и научну дисциплину под називом наномедицина, представља интердисциплинарно поље истраживања транспорта под називом онкофизика [Ferrari M., 2010; Koay E.J., 2014; Blanco E., 2015]. Може се рећи да, са становишта физике, транспорт масе представља процес који је генерисан градијентом- градијентом притиска у конвективном транспорту и градијентом концентрације у дифузионом. За дате градијенте, на масени флукс највећи утицај имају физичке и хемијске карактеристике транспортованих молекула или честица, као и медијум који их окружује. Унутрашњост ћелија садржи велики број различитих ентитета или компартмента. Унутар ћелијског флуида (који испуњава унутрашњост ћелије)-цитосола, уроњене су органеле које укључују ћелијско језгро, митохондрије, ендозоме и сл. са својим сопственим мембранама и транспортним особинама. Такође, мрежа влакана цитоскелетона је раширена унутар самог цитосола као потпора ћелијској мембране и допринос механичкој стишљивости ћелије. Присутно је доста различитих фактора који утичу на транспорт масе унутар ћелија. Ови фактори варирају од биохемијских ка механичким, све до електрофизиолошких и сигналних.

Прилично велики број аспеката транспорта масе је и даље непознат, пре свега биофизички механизми транспорта лекова у организму. Сам приступ и истраживање представља изоловану грану, гледано са становишта свих биомедицинских и клиничких истраживања. Ипак, главни научни приступ овим проблемима, заснива се на дугогодишњим лабораторијским и експерименталним истраживањима. Упоредо са овим приступом, значајни резултати су постигнути у развијању рачунских алата како би се додатно објаснили процеси размене материје и масе, као и сам транспорт лекова унутар организама.

Крв је главни флуид у живим организмима, представљајући медијум (средство) који транспортује кисеоник и хранљиве материје до ћелија и органа [Shi Y.X., 2011]. У супротном смеру, крв помаже лимфном систему да очисти организам од штетних продуката метаболизма. У оквиру капиларне мреже људског организма, два дела се изразито истичу: артеријски, за транспорт према ткиву, и венски- за транспорт у супротном смеру. Крвни судови садрже крв која представља флуидни домен у рачунском моделу. Ткиво се састоји од ћелија и

међућелијског простора и може се сматрати порозним солидом. Ћелије и међућелијски простор су испуњени биолошким флуидом док су крв и домен ткива су међусобно раздвојени зидом капилара.

Транспорт честица и молекула до ткива преко крви, и у супротном смеру, је јако сложен процес. Због тога, на почетку треба усвојити неке претпоставке које се односе на капиларне судове и моделе које користимо за проток унутар крвних судова и ткива. У погледу транспорта унутар крвних судова, нека упрошћења су неопходна како би се развили модели прикладни за уопштenu примену. Пре свега, проток крви у великим капиларима може се сматрати као проток нестишљивог хомогеног флуида са одређеним вискозним особинама. Такође, транспорт честица и молекула је вођен конвекцијом и дифузијом унутар флуида. У малим крвним судовима, као што су капилари (средњи пречник капилара у људском организму је око 10  $\mu\text{m}$ ), присуство ћелија, пре свега црвених крвних зрнаца, може да утиче на транспорт. У сваком случају, упрошћено, крв се и даље може сматрати као хомогени флуид, у коме је ефекат црвених крвних зрнаца урачунат кроз вискозност флуида. Зависност коефицијента вискозности и хематокрита (запремински удео црвених крвних зрнаца) као и пречника капилара се истраживао нумерички у разним експериментима (*Fåhræus-Lindqvist* ефекат) [Pries A.R., 1990; Pries A.R., 2005].

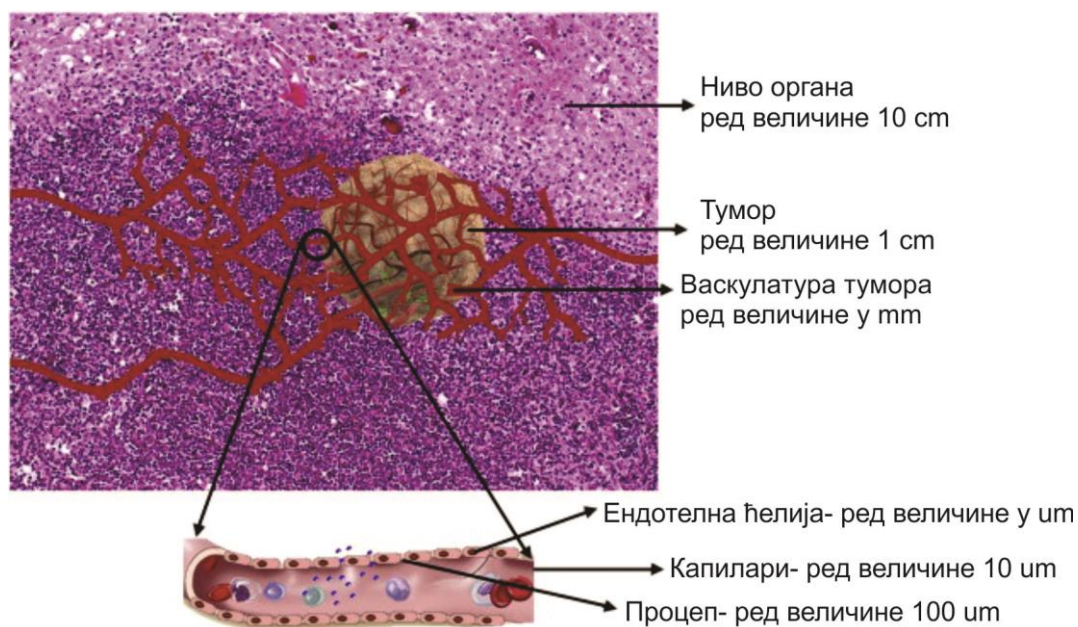
Транспорт унутар тумора са собом носи додатне сложености због неправилног гранања крвних судова и разноликости пречника, као и дужине ћелија. Експерименталним истраживањима протока унутар васкулатуре тумора дошло се до закључка да проток крви зависи од неколико параметара као што су геометријска отпорност (мера неправилности васкуларне мреже), вискозна отпорност као и механичке карактеристике црвених крвних зрнаца.

Свеукупни транспорт од крви до ткива и у супротном смеру, је завистан од особина крвних судова. Ове особине укључују хидрауличне и дифузионе компоненте. Приликом проучавања транспорта кроз зидове капилара, упечатљив податак је да практично цела површина зида крвног суда припада капиларима. За прав крвни суд кружног, кружног попречног пресека, површина омотача зида капилара је пропорционална површини попречног пресека, где је коефицијент пропорционаности  $4/d$  ( $d$  је пречник крвног суда). Стога, у разумевању допремања хранљивих материја или лекова до ћелија кроз ткиво, од огромног је значаја остварити жељени транспорт кроз зидове капилара, због тога што они чине главну биолошку баријеру транспорту који се остварује градијентом.

У вези са рачунским методама и моделима за проток крви кроз мрежу капилара, најчешће се користи мрежна (енг. network) метода, где је мрежа представљена сегментима крвних судова са заједничким чворовима. Промена притиска дуж сегмената се остварује *Hagen-Poiseuille* законом, док је притисак једнак за све сегменте у заједничком чвору, и укупан флукс у унутрашњим чворовима је једнак нули. Дифузија се моделира Фиковим законом, који важи за проток флуида.

За транспорт масе кроз ткиво као порозни континуум испуњеног флуидом, користи се пре свега Дарсијев закон за конвекцију (веза између притиска и брзине) и Фиков закон за дифузиони транспорт. За ткиво као нехомогени композитни медијум, еквивалентни транспортни параметри морају бити одређени експериментално или нумерички.

Комплексност капиларне мреже, приказана је на слици 1.1. Очигледно је да, поредећи приказане нивое, од реда величине органа па све до капиларног нивоа, није изводљиво моделирати сваки појединачни капилар у оквиру рачунског моделирања. Број капилара је енорман (укупан број капилара у телу тежи бесконачности), а њихова морфологија је сложена и варира у зависности од облика и примерка.

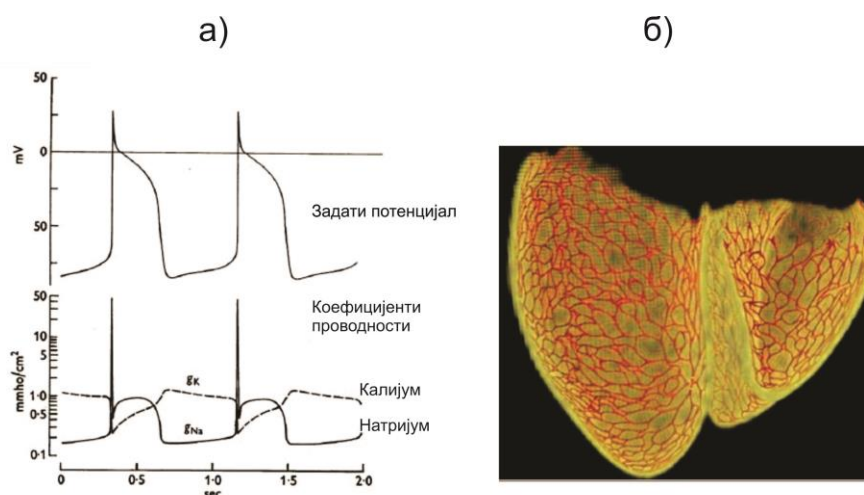


**Слика 1.1** Шематски приказ различитих скала унутар чврстог тумора. [Sefidgar M., 2015]

Са друге стране, фундаментални процеси у организму се одвијају и посредством нервног система. Физичка основа за функционисање овог система је генерисање и пропација електричних сигнала. Електрично поље у живим организмима узима у обзир не само нервни систем- централну јединицу и мрежу нерава, него и целокупно ткиво које их окружује; међућелијски простор, ћелијске мембране, као и унутарћелијски простор (цитосол и органеле).

Основни приступ у одређивању електрофизиолошких особина свих компартмената и карактеристика пропације сигнала лежи у дизајнирању експерименталних процедура и клиничких протокола. Током протеклих деценија, постоји доста развијених студија на ову тему, претежно везаних за електрофизиологију срца. На пример, у референци [Hodkin A.L., 1952] такозвани експеримент „споне“ је дизајниран како би се одредиле карактеристике мембранских струја, уз неизбежну формулацију

конститутивних релација и материјалних параметара за проток струје. Велики број рачунских модела је развијен током протеклих година, у аналитичкој и нумеричкој (рачунској) форми. Модели су повезани са пропагацијом електричног сигнала унутар нервних ћелија, дуж нервних влакана, као и унутар међућелијског простора. Ове моделе карактерише енормна комплексност, као на пример, улога различитих трансмитујућих молекула, струје које се преносе путем јона кроз мембране и композитне медијуме, као и јако замршену геометрију. Комплексност материјалних параметара је илустрована на слици 1.2а која приказује коефицијенте проводности молекула калијума и натријума који пролазе кроз ћелијске мембране. Са друге стране, мрежа нерава је изузетно неправилна, са неправилним рачвањем, као на пример Пуркињеова мрежа влакана (приказана на слици 1.2б). Теоријске основе преноса електричног сигнала унутар људског тела се могу пронаћи у књигама опште физиологије [Hall J.E., 2016; Born W.F., 2005; Keener J., 2009] као и у књигама везаних за неуро-физиологију [Winslow R.L., 1992].



**Слика 1.2** а) Коефицијенти проводности за молекуле калијума и натријума који пролазе кроз ћелијске мембране (доњи панел) у случају задатих мембранских потенцијала (горњи панел) [Noble D., 1962]. б) Мрежа Пуркињеових влакана у зиду срца, према [Ijiri T., 2008].

На основу свега наведеног, а узимајући у обзир рачунско моделирање физичких поља (нпр. поља притисака, концентрације, електричног, померања сл.) унутар људског тела, или чак унутар органа, пожељно је имати развијену методологију употребљиву за практичну примену.

Предмет рада ове докторске дисертације је креирање и развој дистрибуиране методологије, пратећих софтвера за симулирање различитих процеса у биолошким системима (дифузије, конвекције, механике ткива) као и различитих врста једноставних и сложених нумеричких модела који служе за валидацију саме методологије. Основни циљ је истраживање општост примене, тачности и ефикасности дистрибуиране методологије кроз велики број примера од интереса у биомедицинском инжењерингу и медицинској пракси. Нумеричка анализа модела ће бити подељена на два дела: при део обухвата

анализу једноставних модела који су креирани за потребе валидације саме методологије као и потврду тачности резултата (поређење детаљних и упрошћених (*smearred*) модела), док други део анализе представљају сложенији модели креирани на основу СТ снимака, као и на основу студија из препоручене литературе, и служе за потврду методологије као новог решења за моделирање сложеног транспорта лекова као и механике у оквиру деформабилних медијума и органа. Неки од сложених примера који ће бити представљени су модел јетре са ткивима тумора као и детаљни модела панкреаса са и без тумора. Механичко понашање ткива ће бити описано увођењем композитног дистрибуираног коначног елемента за механику (развијеног од стране академика Милоша Којића), док ће валидација уведеног елемента и методологије бити изведена на неколико једноставних примера. При анализи свих ових проблема биће примењена метода коначних елемената као и софтверски пакет ПАК, развијан на Факултету инжењерских наука, Универзитета у Крагујевцу као и Истраживачко- развојном центру за биоинжењеринг (БиоИРЦ), такође у Крагујевцу. Све једначине приказане у првом и другом поглављу дисертације, као и композитни дистрибуирани коначни елемент, су имплементирани у поменути софтверски пакет. За визуализацију и анализу добијених резултата користићемо САД- FIS софтвер- развијан, тестиран и примењиван последњих десет година на Универзитету у Крагујевцу као и Истраживачко- развојном центру за биоинжењеринг (БиоИРЦ).

## 1.2. Основне полазне хипотезе

У циљу развоја дистрибуиране методологије, као и рачунских модела потребних за моделирање транспорта и механичких процеса унутар биолошких система као и валидацију саме методологије, уведене су следеће хипотезе:

- Крв се сматра хомогеном, иако представља јако сложен флуид који се састоји од плазме (која је такође јако сложена) и ћелија које се налазе унутар крви, док се транспорт молекула и честица одвија дифузионим и конвективним транспортом унутар флуида (крви).
- Претпоставка је да композитни дистрибуирани коначни елемент у основи садржи два домена- капиларе и ткиво, као и 1Д коначне елементе који служе за повезивање ових домена укључујући материјалне и геометријске особине зидова капилара. Сви домени се сматрају одвојеним пољима физичких величина. Ткиво је композитно и садржи међућелијски простор и ћелије које су такође композитни медијум са цитосолом и органелама.
- Моделирање ткива и васкулатуре сложених органа, стандардном применом методе коначних елемената и доступних компјутерских алата, представља изузетно сложен процес који може трајати јако дуго (од детаљне израде модела до приказа резултата) стога је претпоставка да примена дистрибуиране методологије у моделирању сложених система

и транспорта унутар њих као и њихових механичких особина, може помоћи стручњацима у бољем разумевању процеса који се одвијају унутар сложених биолошких система (јетра, панкреас, плућа) као и механичком понашању срчаног мишића и који то спољашњи фактори утичу на његов рад (присуство калцијума, миозин итд.).

- Тачност примењене методологије биће проверена поређењем са резултатима добијеним моделирањем транспортних процеса у реалним моделима исечака ткива са различитим типовима ћелија, док је тачност могуће побољшати увођењем корекционих фактора у дистрибуираном моделу.
- Узимањем у обзир механике као физичког поља, могуће је моделирати и процес контракције срчаног мишића док електромеханичко спрезање нуди могућност моделирања мишића, у општем смислу, применом дистрибуиране методологије.

### **1.3. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

Током последњих неколико деценија клиничка пракса је изискивала интервенције на деловима тела који су директно захваћени неком болести. Уместо системског допремања лекова, што утиче на функционисање читавог организма, неки лекови могу бити примењени локално, што може смањити нежељене ефекте и токсичност лекова истовремено повећавајући проценат успешности терапије. Примери системског допремања лекова јесу вакцине које у себи садрже компоненте (носаче) које преносе лек кроз читав организам; најскорији пример су mRNA (енг. Messenger Ribonucleic Acid) вакцине, развијене током пандемије Covid 19, које у себи садрже липидне наночестице које са собом носе лек и штите фрагилне RNA носаче и омогућавају допремање лека директно у жељени део организма. Такође, примери нових технологија за допремање лекова су фластери са микроиглом за безболну вакцинацију, роботизована пилула за оралну употребу сложених лекова, носачи наночестица за третирање поремећаја функције ока. Константно унапређење ових технологија изискује и развој пропратних нумеричких модела, који су способни да изврше предикцију допремања лека кроз системску циркулацију, све до специфичних органа и тумора. Предност нумеричких модела огледа се у томе што се за краће време (у односу на експериментални приступ) може одредити како ће се лек распрострањити у системској циркулацији као и одређеним органима или туморима, као и одређивање потребне количине лека која треба бити допремљена како токсичност лекова не би угрозила успешност третмана.

Метода коначних елемената, која ће се користити, је нашла велику примену у инжењерству, посебно у области биоинжењеринга. Разлог велике примене МКЕ у овој области је могућност решавања сложених проблема, који укључују неправилну геометрију. Као резултат нумеричких прорачуна, добијених коришћењем ове методе, долазимо до значајних информација, које могу



---

користити лекарима, при чему се примена инванзивних метода може избећи, као и бољег разумевања транспортних процеса који се одвијају у органима и међућелијском простору. Предност МКЕ је могућност креирања великог број различитих случајева, како би се обухватили различити гранични услови (задавање системске концентрације, притиска у флуиду системске циркулације, функције запреминског раста тумора).

Паралелно са системима за допремање лекова, модели раста тумора су јако важни за креирање инжењерске позадине за третирање канцера било коришћењем модела за симулирање и евалуацију протокола третмана или, комбиновањем са контролисаним инжењерингом, креирањем терапеутских протокола. Добро дефинисан модел раста тумора мора да опише физиолошке процесе унутар канцерозног ткива, као и да користи мерљиве параметре раста. Тумори који увећавају своју запремину се састоје од мртвих тумор ћелија (некротични део) као и живих, пролиферирајућих тумор ћелија; приликом процене запремине тумора, ови делови се заједно мере. Већина до сада развијених модела тумора не узима у обзир моделирање некротичног дела, стога је један део ове дисертације посвећен креирању модела раста некротичног дела, чије деформације у току времена могу служити као полазна тачка за развој реалистичних модела предикције раста. Спрезањем модела раста тумора са дифузионим транспортом, можемо добити и информацију како терапија одређеним леком утиче на даљи раст некротичног дела тумора и шта би евентуално клиничари могли предузети у циљу ефикаснијих третмана које би требало применити.



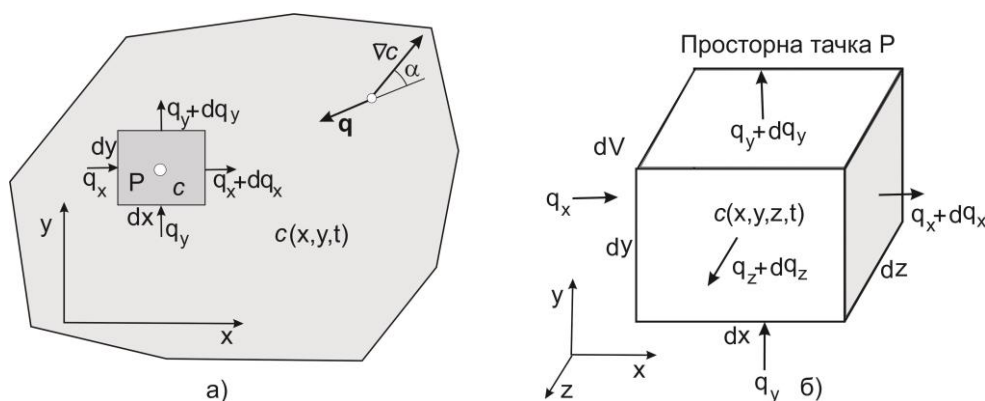
## 2. ПРЕГЛЕД ОСНОВНИХ ЈЕДНАЧИНА ЗА МОДЕЛИРАЊЕ ТРАНСПОРТА У КРВНИМ СУДОВИМА И ТКВИУ

Основни циљ природних и примењених наука јесте да математички опишу понашање материјалног света и различитих процеса који се дешавају унутар истих. Овај опис се ослања на фундаменталне физичке законе утемељене експериментално или теоретски. У наредним поглављима ће бити сумирани основни физички закони и везе, битни за сва остала подпоглавља. Све рачунске методе примењене на решавање различитих биомедицинских проблема, почивају на овим фундаменталним релацијама и изведене су из основних једначина, док рачунске процедуре једноставно представљају средство за решавање проблема ослањајући се на основне физичке законе. Разматраће се дифузија, конвекција, струјање флуида кроз порозни медијум и електростатика, као физичка поља вођена градијентима у оквиру којих одговарајуће једначине равнотеже морају бити задовољене; као и струјање флуида и механику солида која почива на Њутновим законима и равнотежи сила које делују на систем.

### 2.1. Дифузија

#### 2.1.1. Дифузија унутар континуума

Дифузија представља један од најуобичајенијих и најзаступљенијих процеса у природи, у технолошким системима као и у живим организмима, нпр. транспорт честица флуидом. Преношење честица унутар неког медијума се описује масеном концентрацијом честица унутар запремине континуума, и израчунава се као маса по јединици запремине. Јединица у СИ систему је  $[\text{kg}/\text{m}^3]$  али се у пракси користе и друге јединице попут  $[\text{g}/\mu\text{m}^3]$ ,  $[\text{mol}/\mu\text{m}^3]$ ; или моларна концентрација  $[\text{mol}/\text{L}]$  која се обележава као  $M$ . Као што је шематски приказано на слици 2.1, концентрација у тачки  $P$ , са координатама  $x, y, z$  је дефинисана као



Слика 2.1 Приказ процеса дифузије. а) Дводимензионална (2Д); б) Тродимензионална (3Д)

$$c = c(x, y, z; t) \quad \text{или} \quad c = c(x_i, t) \quad (2.1.1)$$

где је  $t$  време а  $x_i$ ,  $i=1,2,3$  представља координате  $x,y,z$ ; у случају 2Д услова, поље концентрација, шематски приказано на слици 2.1а, је независно од координате  $z$ . Дифузија се одвија у простору где је поље концентрација неуниформно, на пример тамо где постоји градијент концентрације дефинисан као

$$\nabla c = \frac{\partial c}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial c}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial c}{\partial z} \mathbf{k} \equiv \frac{\partial c}{\partial x_i} \mathbf{i}_i; \quad \text{сума по } i: i = 1, 2, 3 \quad (2.1.2a)$$

где су  $\mathbf{i}_i$  јединични вектори  $\mathbf{i}, \mathbf{j}, \mathbf{k}$  координатних оса. Овде, као и у тексту на даље, поновљени индекси означавају сумирање од 1 до 3, ако другачије није дефинисано. Компоненте градијента концентрације су

$$(\nabla c)_i = \frac{\partial c}{\partial x_i} \quad (2.1.2b)$$

Брзина транспорта масе је дефинисана проласком масе кроз јединичну површину континуума по јединици времена (јединица у СИ систему је  $[\text{kgm}^{-2}\text{s}^{-1}]$  али може бити и, на пример,  $[\text{Ms}^{-1}]$  или  $[\text{gcm}^{-3}\text{s}^{-1}]$ ), или вектор масеног флукса  $\mathbf{q}$ , са компонентама  $q_i$ . Једначина која повезује масени флукс и градијент концентрације, познатија као Фиков закон, има облик

$$q_i = -D \frac{\partial c}{\partial x_i} \quad (2.1.3)$$

где је кофицијент пропорционалности  $D$  познат и као дифузиони коефицијент или дифузивност. Ова једначина представља фундаменталну конститутивну релацију за дифузију. Знак минус у једначини говори о томе да се маса транспортује из области више у област ниже концентрације супстанце. Димензија дифузионог коефицијента долази из релације (2.1.3) као (дужина)<sup>2</sup>/време а јединица је  $[\text{m}^2\text{s}^{-1}]$ . Ова релација је применљива на изотропне медијуме. У случају анизотропије, коефицијенти пропорционалности су различити за различите правце, али у основи Фиков закон има облик

$$q_i = -D_{ik} \frac{\partial c}{\partial x_k} \quad (2.1.4)$$

где је  $D_{ik}$  дифузиона матрица димензије  $3 \times 3$  или дифузиони тензор. Стога имамо, на пример, да је масени флукс у правцу осе  $x$  повезан са градијентом концентрације у другим координатним правцима  $q_x = D_{xx} \partial c / \partial x + D_{xy} \partial c / \partial y + D_{xz} \partial c / \partial z$ . У геометријском облику, вектори  $\nabla c$  и  $\mathbf{q}$  нису колинеарни (слика 2.1а), изузев у случају хомогене средине када је угао  $\alpha$  једнак нули. У случају дифузије у 2Д домену, градијенти концентрације леже у равнима паралелним једној равни (дифузионој равни), раван  $x$ - $y$  на слици 2.1а, пошто нема флукса у правцу  $z$  осе, која је у овом случају нормална на дифузиону раван.

Фундаментални услов који мора бити задовољен у случају дифузије јесте баланс укупне масе. Маса се може акумулирати или изгубити унутар било које елементарне запремине  $dV = dx dy dz$  која окружује просторну тачку  $P$ , приказану шематски на слици 2.1б. Укупна маса унутар запремине  $dV$  је,

$$dm = cdV \quad (2.1.5)$$

док је брзина промене масе

$$\frac{dm}{dt} = \frac{\partial c}{\partial t} dV \quad (2.1.6)$$

Концентрација  $c$  се мења током времена услед дифузионог транспорта и додатног извора масе  $q_V$  који долази као последица спољашњих утицаја, као на пример у ткиву где честице или молекули улазе кроз капиларни систем. Инкременти брзине протока масе  $\dot{m} = dm/dt$  услед дифузије у правцима  $x, y, z$  могу бити изражени као

$$\frac{\partial \dot{m}}{\partial x} dx = -\frac{\partial q_x}{\partial x} dx dy dz, \quad \frac{\partial \dot{m}}{\partial y} dy = -\frac{\partial q_y}{\partial y} dx dy dz, \quad \frac{\partial \dot{m}}{\partial z} dz = -\frac{\partial q_z}{\partial z} dx dy dz \quad (2.1.7)$$

Негативни знак у једначинама говори о томе да са повећањем флукса долази до опадања укупне масе у елементарној запремини. Извор  $q_V$  [ $\text{kgm}^{-3}\text{s}^{-1}$ ] представља масу по јединици запремине и јединици времена која улази или напушта континуум; уопштено, то је функција времена. Функција  $q_V(t)$  се уопштено гледано сматра позитивном ако се маса повећава, а негативном уколико маса опада. Брзина промене масе унутар елементарне запремине услед извора  $q_V(t)$  је

$$\left( \frac{\partial m}{\partial t} \right)_{\text{извора}} = q_V dV \quad (2.1.8)$$

Ако се инкременти брзине промене масе у сва три координатна правца, према (2.1.7), сумирају заједно са запреминским уделима (2.1.8), на тај начин се добија промена брзине промене масе према (2.1.6). Стога, једначина баланса масе добија следећи облик

$$-\frac{\partial q_x}{\partial x} - \frac{\partial q_y}{\partial y} - \frac{\partial q_z}{\partial z} + q_V = \frac{\partial c}{\partial t} \quad (2.1.9a)$$

што, укључивањем конститутивних релација из (2.1.3), води до

$$\begin{aligned} -\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( D \frac{\partial c}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left( D \frac{\partial c}{\partial z} \right) + q_V = 0 \quad \text{или} \\ -\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D \frac{\partial c}{\partial x_i} \right) + q_V = 0, \quad \text{сума по } i: i = 1, 2, 3 \end{aligned} \quad (2.1.9b)$$

Претпоставка је да је дифузиони коефицијент функција координата. Уобичајено је да зависи од концентрације, и стога, индиректно зависи од

координата  $x_i$ . У случају када је дифузиони коефицијент константан, једначина баланса масе има облик

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + D \frac{\partial^2 c}{\partial x_i \partial x_i} + q_V = 0, \text{ сума по } i: i = 1, 2, 3 \quad (2.1.9\text{в})$$

За анизотропне медијуме, једначина (2.1.9) постаје

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D_{ij} \frac{\partial c}{\partial x_j} \right) + q_V = 0, \text{ сума по } i \text{ и } j \quad (2.1.10)$$

Једначине (2.1.9а) или (2.1.10) представљају једначине баланса масе за дифузију у континууму, где фундаменталне једначине морају бити задовољене.

### 2.1.2. Дифузија у једнодимензионалном простору

У природи и функционисању живих организама, постоје услови када се дифузија може сматрати као једнодимензионални процес, као на пример дифузија унутар капилара или крвних судова у организмима. Стога, концентрација унутар површине попречног пресека 1Д структуре (коју ћемо на даље у тексту звати цев) се може сматрати униформном, тако да се просторна зависност концентрације, дефинисана изнад, редукује на зависност координате дуж 1Д домена. Постоје два различита услова када су зидови цеви: а) непропустљиви и б) пропустљиви.

У случају непропустљивих зидова, приказаних на слици 2.2а, нема проласка масеног флукса кроз зидове и концентрација унутар цеви зависи од дифузије дуж  $x$  координате цеви. Рачунајући попречни пресек  $A$  као функцију координате  $A(x)$  и да је дифузиони коефицијент дуж цеви  $D$ , аксијални флуксеви по координатама  $x$  и  $x+dx$  су

$$Q_x = -DA \frac{\partial c}{\partial x}, \quad Q_{x+dx} = -D(A + A_{,x} dx) \left( \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} dx \right) \quad (2.1.10\text{а})$$

Тако да се једначина баланса масе (2.1.9а) редукује на

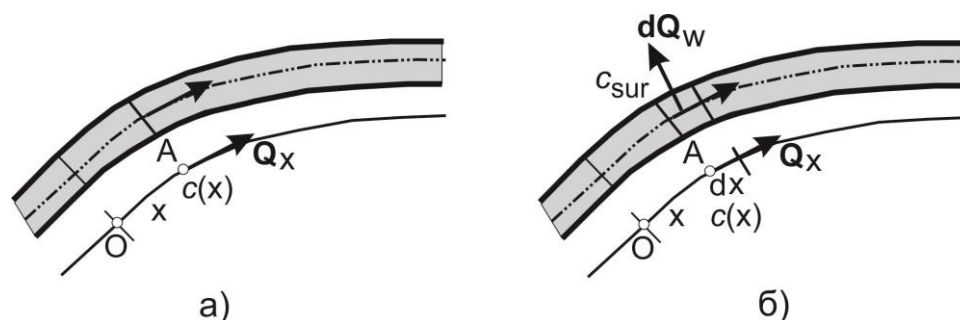
$$-\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left[ D \left( A_{,x} c + \frac{\partial c}{\partial x} \right) \right] + q_V = 0 \quad (2.1.11)$$

Где је  $A_{,x} = dA/dx$  и  $q_V$  је члан који представља извор. У изводу из (2.1.10а) члан који укључује  $(dx)^2$  се потиरे. У случају константног дифузионог коефицијента, ова једначина постаје

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + D \left( A_{,x} \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) + q_V = 0 \quad (2.1.11\text{а})$$

Непропустљиви зидови капилара су присутни, на пример, у транспорту честица путем крви и лимфних ћелија, док транспорт масе кроз зидове мора

бити урачунат. Стога, дуж аксијалног правца цеви дужине  $dx$  постоји латерални (бочни) флукс  $Q_w$  приказан на слици 2.2б, за који је следећа једначина применљива



Слика 2.2 Дифузија унутар цеви. а) Случај непропустљивих зидова; б) Присуство дифузије кроз зидове цеви [Којић М., 2022].

$$dQ_w = -D_w r_A A (c - c_{sur}) dx \quad (2.1.12)$$

где је  $D_w$  [ $m/s$ ] коефицијент пропустљивости зида који представља коефицијент пропорционалности између масеног флука и разлике између концентрације унутар цеви  $c$  и окружујућег ткива  $c_{sur}$ ;  $r_A$  је површински коефицијент- однос између површине унутрашњег попречног пресека капилара и запремине цеви, мерено по аксијалној дужини цеви  $dx$ . За кружни попречни пресек, површински коефицијент је  $r_A = d_{pipe} \pi / (d_{pipe}^2 \pi / 4) = 4 / d_{pipe}$ . Једначина баланса масе сада има облик

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left[ D \left( A_x c + \frac{\partial c}{\partial x} \right) \right] - D_w r_A A (c - c_{sur}) + q_V = 0 \quad (2.1.13)$$

### 2.1.3. Дифузија са конвекцијом

Флуид, путем којег се дешава дифузиони транспорт честица, може се кретати током времена. У том случају, проток флуида генерише додатни масени флукс. Разлика између масе која улази у елементарну површину, чија је нормала оса  $x$ , (слика 2.2б) може бити изражена следећом релацијом:

$$\frac{\partial q_{vx}}{\partial x} dx = -v_x \frac{\partial c}{\partial x} dx dy dz = -v_x \frac{\partial c}{\partial x} dV \quad (2.1.13a)$$

Где је  $q_{vx}$  конвективни флукс, а  $v_x$  представља  $x$  компоненту брзине флуида у посматраној просторној тачки. Аналогно овоме, могу бити написане релације за остала два координатна правца. Додавањем доприноса од стране инкрементата брзине промене масе у једначинама баланса масе (2.1.9) и (2.1.10), добијамо једначину баланса масе са конвективним члановима

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + D \frac{\partial^2 c}{\partial x_i \partial x_i} + v_i \frac{\partial c}{\partial x_i} + q_V = 0, \text{ сума по } i \quad (2.1.14)$$

и

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + v_i \frac{\partial c}{\partial x_i} + D_{ij} \frac{\partial^2 c}{\partial x_i \partial x_j} + q_v = 0, \text{ сума по } i \text{ и } j \quad (2.1.15)$$

У случају једнодимензионалне дифузије са конвекцијом, једначине баланса масе (2.1.11) и (2.1.13) постају

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + v \frac{\partial c}{\partial x} + D \left( A_{,x} \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) + q_v = 0 \quad (2.1.16)$$

и

$$-\frac{\partial c}{\partial t} + v \frac{\partial c}{\partial x} + D \left( A_{,x} \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) - D_w r_A A (c - c_{sur}) + q_v = 0 \quad (2.1.17)$$

## 2.2. Проток кроз порозне медијуме

Порозни солиди састоје се чврстог скелета и пора. Поре могу бити испуњене флуидом који се креће када постоји разлика притисака унутар флуида. Типични примери порозних медијума су стене или ткива у живим организмима. Поље брзина флуида се генерише градијентом притиска док се проток може сматрати процесом вођеним градијентом. Стога, постоји аналогија са осталим физичким пољима вођених градијентом, која су представљена у ранијим секцијама.

Флуид унутар пора се сматра непрекидним, док се окупирајући простор дефинише према следећој релацији

$$dV_{пора} = n dV \quad (2.2.1)$$

где  $dV_{пора}$  просторну запремину поре унутар елементарне запремине  $dV$  континуума, док  $n$  представља порозност. Порозност се може мењати унутар континуума, стога може бити функција просторних координата  $x_i$ ,  $n=n(x_i)$ . Ако посматрамо брзину флуида, постоје две дефиниције брзине: флуидна брзина и Дарсијева брзина. Флуидна брзина  $v_f$  представља стварну брзину флуида и, у одабраној тачки континуума, јесте средња брзина унутар пора; то је запремина флуида која пролази кроз јединичну површину поре по јединици времена. Дарсијева брзина  $\mathbf{v}$  је запремина флуида која пролази кроз јединичну површину континуума по јединици времена; ова брзина се још назива и брзина филтрације. Однос између ове две брзине је

$$\mathbf{v} = n \mathbf{v}_f \quad (2.2.2)$$

У тексту на даље ће Дарсијева брзина бити коришћена као подразумевана, у практичној примени.

Носећи медијум порозног континуума може бити деформабилан или чврст. У случају деформабилног медијума, главне једначине морају у себи садржати оне



за солид и флуид, и интеракцију која зависи од релативних брзина између солида и флуида. Ова врста проблема се проучавала и истраживала нашироко, експериментално и теоретски, на пример у [Lewis R.W., 1987, Koјic M., 1998].

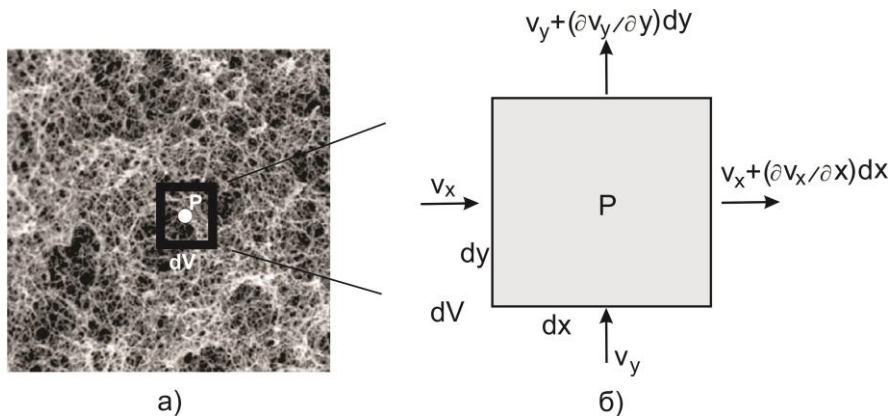
Овде је усвојена претпоставка да нема деформације солида. Стога, конститутивна релација је дефинисана Дарсијевим законом који се односи на Дарсијеву брзину и притисак у флуиду  $p$ , као

$$\mathbf{v} = -k_D \nabla p, \quad \text{или} \quad v_i = -k_D \frac{\partial p}{\partial x_i} \quad (2.2.3)$$

где  $v_i$  представља компоненте брзина ( $v_1=v_x$ ,  $v_2=v_y$ ,  $v_3=v_z$ ), а  $k_D$  [ $\text{m}^2\text{Pa}^{-1}\text{s}^{-1}$ ] је Дарсијев коефицијент.

Још једна претпоставка је да је флуид нестишљив. Због тога, користећи референтну запремину (слика 2.3б) следи једначина

$$\text{div} \mathbf{v} = \frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0, \quad \text{или} \quad \frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0 \quad (2.2.4)$$



**Слика 2.3** Ткиво као порозни медијум, дводимензионални приказ. а) Приказ ткива према [Ma P. X., 1999]; б) Елементарна запремина  $dV$  у околини просторне тачке  $P$  и приказ Дарсијевих брзина.

Заменом конститутивних релација (2.2.3) у овој једначини, добијамо

$$\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} = 0, \quad \text{или} \quad \frac{\partial^2 p}{\partial x_i \partial x_i} = 0 \quad (2.2.5)$$

Из свега изнад следи да се проблем решавања протока флуида кроз недеформабилни порозни медијум редукује на одређивање притиска у флуиду  $p(x,y,z,t)$  што задовољава *Laplace*-ову диференцијалну једначину (2.2.5) и граничне услове. Дарсијеве брзине, или брзина филтрације флуида, могу бити одређене из конститутивног Дарсијевог закона (2.2.3).

Када порозни медијум није изотропан, Дарсијев закон (2.2.3) и једначина баланса масе (2.2.5) имају уопштенију форму,

$$v_i = -k_{ik}^D \frac{\partial p}{\partial x_k} \quad (2.2.6)$$

и

$$k_{ik}^D \frac{\partial^2 p}{\partial x_i \partial x_k} = 0 \quad (2.2.7)$$

Где је  $k_{ik}^D$  Дарсијев тензор (матрица).

У случају транспорта масе дифузијом кроз порозни медијум, једначина (2.1.5) се може искористити са већ одређеним пољем брзина према једначинама (2.2.3) или (2.2.6).

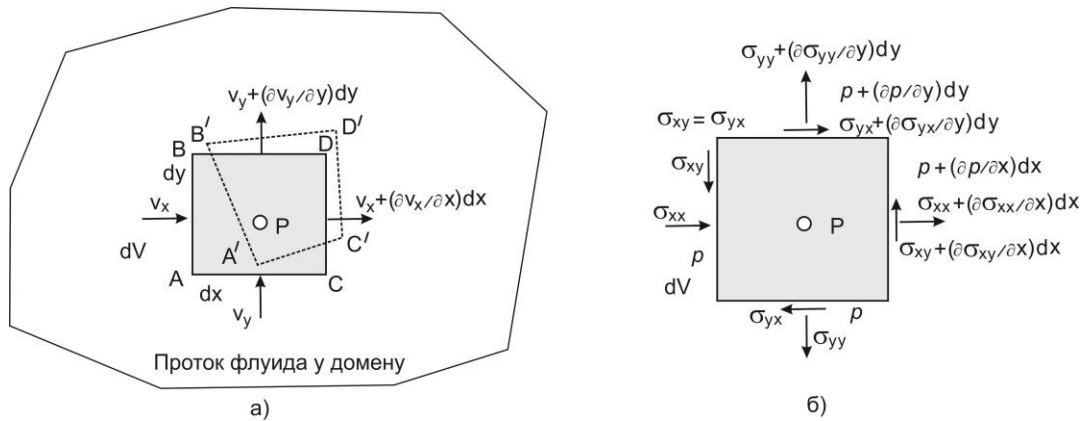
### 2.3. Проток флуида

Отприлике скоро 60 процената укупне масе људског тела чине флуиди. Флуиди се дистрибуирају унутар ћелија и међућелијског простора ткива као и васкуларног система. Додатно, лимфне течности заузимају лимфни одељак. Ако посматрамо кретање телесних флуида, може се сматрати да кретање унутар ћелија и међућелијског простора има карактер протока кроз порозне медијуме док проток кроз срце, васкуларни и лимфни систем може се сматрати као проток нестишљивог флуида као непрекидног медијума.

У овом одељку су приказане фундаменталне једначине за тродимензионални проток флуида као и 1Д услови који су применљиви на проток кроз мале крвне судове, као што су капилари и лимфне ћелије.

#### 2.3.1. Проток флуида у тродимензионалном простору

Механика флуида почива на другом Њутновом закону и на Кошијевом принципу напона [Којис М., 2008]. Како бисмо извели диференцијалну једначину кретања, у обзир узимамо инфинитезималну запремину флуида око просторне позиције координате тачке  $P$  приказане на слици 2.4 (дводимензионални приказ). Стога, узимајући у обзир елементарну запремину флуида, постоји равнотежа сила које делују на материјал унутар те запремине, уз присуство и инерцијалних сила. Током елементарног временског периода  $dt$ , материјал ограничен површином  $ABCD$  постаје  $A'B'C'D'$ .



Слика 2.4 2Д приказ протока флуида. а) Илустрација *Euler*-овог описа протока флуида; б) Напони који делују на елементарну запремину флуида  $dV$ .

Према *Euler*-овом опису, који се често користи у механици флуида, узимамо у обзир непокретни просторни домен ABCD кроз који пролази флуид. Поље брзина унутар тог простора, одређеног координатама  $x, y, z$  (или  $x_i$ ), зависи од ових координата и од времена  $t$ , нпр.  $v_i = v_i(x_i, t)$ . Стога, убрзање у тачки  $P$  је

$$\begin{aligned}
 a_x &= \frac{\partial v_x}{\partial t} + \frac{\partial v_x}{\partial x} v_x + \frac{\partial v_x}{\partial y} v_y + \frac{\partial v_x}{\partial z} v_z; & a_y &= \frac{\partial v_y}{\partial t} + \frac{\partial v_y}{\partial x} v_x + \frac{\partial v_y}{\partial y} v_y + \frac{\partial v_y}{\partial z} v_z; \\
 a_z &= \frac{\partial v_z}{\partial t} + \frac{\partial v_z}{\partial x} v_x + \frac{\partial v_z}{\partial y} v_y + \frac{\partial v_z}{\partial z} v_z; & \text{или} & a_i = \frac{Dv_i}{Dt} = \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j}, \text{ сума по } j
 \end{aligned}
 \tag{2.3.1}$$

У овом изразу  $Dv_i/Dt$  је такозвани материјални извод који осигурава услов да промена брзине одговара истој материјалној тачки (на пример инфинитезимални материјал у  $dV$  у околини тачке); у обзир узимамо да се брзина у непокретној тачки мења услед промене времена, али такође због њеног померања унутар простора од стране брзине  $v$ . Инерцијална сила је

$$dF_i^{in} = -\rho \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) dV
 \tag{2.3.2}$$

где  $\rho$  [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ] представља густину флуида.

Према *Cauchy*-јевом принципу напона, материјал ван елементарне запремине делује на материјал унутар елементарне запремине преко површинских сила изражених напонима  $\sigma_{ij}$  [ $\text{N}/\text{m}^2$ ],  $i, j=1, 2, 3$ . На слици 2.4 су приказани нормални напони  $\sigma_{xx}$  и  $\sigma_{yy}$  као и смичући напон  $\sigma_{yx} = \sigma_{xy}$ , са уопштено усвојеном оријентацијом. Девет компоненти  $\sigma_{ij}$  представљају матрицу величине  $3 \times 3$  која се још назива тензор напона пошто се компоненте мењају према тензорским правилима [Kojic M., 2008]. Тензор је симетричан, тако да постоји шест различитих компоненти. Поред ових напона, који зависе од брзина, постоји и притисак унутар флуида ( $p$ ). Стога, укупни напони имају облик

$$\sigma_{ij}^{total} = \sigma_{ij} - p\delta_{ij}
 \tag{2.3.3}$$

где  $\delta_{ij}$  представља *Kronecker*-ов делта симбол ( $\delta_{ij}=1$  за  $i=j$ ; у осталим случајевима  $\delta_{ij}=0$ ). Ови површински напони и запреминске силе, које делују на флуид, су у равнотежи према Њутновом закону, тако да једначина равнотеже у просторној геометријској тачки  $P$  може бити записана у облику

$$-\rho \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) + \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} - \frac{\partial p}{\partial x_i} + f_{vi} = 0, \quad i = 1, 2, 3; \quad \text{сума по } j \quad (2.3.4)$$

у сваком координатном правцу  $x_i$ . У овом изразу,  $f_{vi}$  [ $\text{N}/\text{m}^3$ ] су запреминске силе (као гравитациона) по јединици запремине у правцу  $x_i$ . Притисак  $p$  се сматра позитивном величином када је у питању компресија (сабијање), док у једначинама баланса имамо негативан знак.

Напони  $\sigma_{ij}$  се могу повезати са брзинама и Њутновим флуидима (претпоставка је да су применљиви за решавање проблема у биомедицини), према

$$\sigma_{ij} = 2\mu \dot{\epsilon}_{ij} = 2\mu \left[ \frac{1}{2} \left( \frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \right] = \mu \left( \frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \quad (2.3.5)$$

где  $\mu$  [ $\text{Pa s}$ ] представља вискозни коефицијент (или вискозност) а  $\dot{\epsilon}_{ij}$  представља тензор деформације као меру промене брзине деформације у односу на координате. Једначина (2.3.5) је конститутивна релација за Њутнов флуид. Вискозност може зависити од брзине деформације или може бити константна.

Коначно, заменом конститутивних релација у (2.3.4), једначине равнотеже могу бити записане у форми

$$-\rho \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) + \mu \left( \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j} + \frac{\partial^2 v_j}{\partial x_i \partial x_j} \right) - \frac{\partial p}{\partial x_i} + f_{vi} = 0, \quad i = 1, 2, 3; \quad \text{сума по } j \quad (2.3.6)$$

Ове три једначине су познатије као *Navier-Stokes* једначине.

Запреминска брзина деформације  $\dot{\epsilon}_v$  се може израчунати из брзина као

$$\dot{\epsilon}_v = \text{div} \mathbf{v} = \frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = \frac{\partial v_i}{\partial x_i} \quad (2.3.7)$$

У нестишљивом флуиду нема присуства запреминске брзине деформације, стога

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = \frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0 \quad (2.3.8)$$

*Navier-Stokes*-ове једначине (2.3.6) за нестишљив флуид се редукују на

$$-\rho \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right) + \mu \frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j} - \frac{\partial p}{\partial x_i} + f_{vi} = 0, \quad i = 1, 2, 3; \quad \text{сума по } j \quad (2.3.9)$$

обзиром да је је  $\frac{\partial^2 v_j}{\partial x_i \partial x_j} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left( \frac{\partial v_j}{\partial x_j} \right) = 0$ .

### 2.3.2. Проток флуида кроз капиларе

У великим васкуларним системима, као што су велике артерије и вене, проток флуида је сложен и једначине за проток флуида у тродимензионалном облику, (наведене у секцијама изнад) морају бити коришћене. Одређена поједностављења могу бити уведена претпостављајући да је проток асиметричан и коришћењем цилиндричног координатног система. Са друге стране, у малим крвним судовима као што су капилари, проток може бити редукован на једнодимензионални опис назван проток кроз цеви. На даље су дате једначине протока за цеви са крутим и деформабилним зидовима. Претпоставка је да су цеви кружног попречног пресека, стога користимо цилиндрични координатни систем и његове координате.

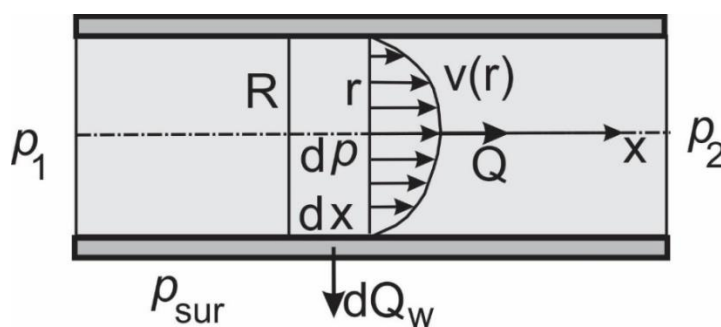
Услов нестишљивости (2.3.8) у цилиндричном координатном систему има облик [Smith J.E., 2002; Canić S., 2003]

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{1}{r} \frac{\partial (rv_r)}{\partial r} = 0 \quad (2.3.10)$$

где је  $r$  радијална координата мерена дуж осе цеви, а  $x$  је координата дуж осе симетрије цеви (слика 2.5);  $v_r$  и  $v_x$  су компоненте брзине у радијалном и аксијалном правцу. *Navier-Stokes* једначина (2.3.6) за аксијални правац, може бити написана као

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_r \frac{\partial v_x}{\partial r} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = \nu \left( \frac{\partial^2 v_x}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_x}{\partial r} + \frac{\partial^2 v_x}{\partial x^2} \right) \quad (2.3.11)$$

где  $\nu$  [m<sup>2</sup>/s] представља кинематску вискозност флуида-  $\nu = \mu / \rho$ .



Слика 2.5 Проток у цеви.

Посебан случај је када је проток у цеви непроменљив (униформан), на пример да је проток у потпуности развијен,  $\partial v_x / \partial x = 0$ ; без компоненте брзине у радијалном правцу-  $v_r = 0$  (случај када је зид крут са константним полупречником дуж целокупне дужине цеви), ова једначина се редукује на

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial v_x}{\partial r} \right) = \frac{1}{\mu} \frac{dp}{dx} \quad (2.3.12)$$

Лева страна једначине зависи једино од  $r$ , док десна страна зависи једино од  $x$  координате, стога ова једначина има смисла уколико су обе стране једнаке константи. Ако се за вредност константе узме израз  $B = -dp/dx$  – градијент притиска у оквиру кога је неопходно имати константну брзину  $v_x$  дуж цеви, интеграл у односу на  $r$  је

$$v_x = -\frac{Br^2}{4\mu} + c_1 \ln r + c_2 \quad (2.3.13)$$

Из услова да је  $v_x$  коначно за  $r = 0$  следи да је константа интегралнења  $c_1 = 0$ , док за случај када нема клизања при протоку уз зид цеви следи да је  $v_x = 0$  за  $r = R$  а константа  $c_2 = BR^2/(4\mu)$ . Дакле, решење једначине (2.3.13) је

$$v_x = \frac{-dp/dx}{4\mu} (R^2 - r^2) \quad (2.3.14)$$

Из ове једначине се може закључити да је профил брзине параболичан, што је и приказано на слици 2.5, где је максимална вредност брзине  $v_{max}$

$$v_x = \frac{-dp/dx}{4\mu} (R^2 - r^2) \quad (2.3.14)$$

$$v_{max} = \frac{R^2}{4\mu} dp/dx \quad (2.3.15)$$

А средња брзина је  $v_{средње} = v_{цеви}$ ,

$$v_{средње} = v_{цеви} = \frac{1}{2} v_{max} = \frac{R^2}{8\mu} dp/dx \quad (2.3.16)$$

Вредност флуksа  $Q = R^2 \pi$  кроз укупан попречни пресек повезан је са градијентом притиска преко

$$Q = -\frac{R^4 \pi}{8\mu} dp/dx = -k_p dp/dx \quad (2.3.17)$$

где је  $k_p = R^4 \pi / (8\mu)$  [ $m^4 Pa^{-1} s^{-1}$ ] је коефицијент проводљивости цеви. Ова једначина је позната као *Hagen-Poiseuille*-ов закон, који се користи у инжењерској пракси. Такође ће бити коришћен у моделирању протока кроз крве судове и капиларе у рачунском моделирању. Како је флуks флуида  $Q$  константан, следећа једначина је задовољена за притисак флуида

$$\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} = 0 \quad (2.3.18)$$

Зид цеви може бити пропустљив тако да део флуида који протиче може да цури. Флукс флуида  $dQ_w$  на аксијалној дужини  $dx$  може бити изражен као

$$dQ_w = h_w D \pi (p - p_{sur}) dx = h_w r_A A (p - p_{sur}) dx \quad (2.3.19)$$

где је  $h_w [\text{mPa}^{-1}\text{s}^{-1}]$  хидраулични коефицијент зида,  $D = 2R$  је пречник цеви,  $A$  је површина попречног пресека,  $r_A = 4/D$  за кружни попречни пресек, а  $p_{sur}$  је притисак унутар окружења цеви. Једначина континуитета за цев изискује да  $dQ_w$  и аксијални флукс  $Q$  морају бити у равнотежи, стога следећа једначина мора бити задовољена

$$k_p dp / dx + h_w r_A A (p - p_{sur}) = 0 \quad (2.3.20)$$

У случају деформабилних зидова, радијална компонента брзине  $v_r$  није једнака нули и уопштена форма једначина (2.3.10) и (2.3.11) мора бити коришћена. Интеграцијом по површини попречног пресека, добијамо следећи израз за расподелу брзине [Smith J.E., 2002; Canić S., 2003]

$$v_x = \frac{\gamma + 2}{\gamma} \left[ 1 - \left( \frac{r}{R} \right)^\gamma \right] v \quad (2.3.21)$$

где параметар  $\gamma$  карактерише профил брзине, који зависи од карактера протока. За пулзаторно струјање флуида може се узети да је  $\gamma = 9$ , док за стационарно стање потпуно развијеног струјања  $\gamma = 2$  и профил брзине је параболичан. Једначина равнотеже линеарног моментума (2.3.11) може се записати у облику

$$\frac{\partial v}{\partial t} + 2 \frac{v}{R} \frac{\partial R}{\partial t} + 2\alpha \frac{v^2}{R} \frac{\partial R}{\partial x} + 2\alpha v \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{2v(\gamma + 2)}{R^2} v = 0 \quad (2.3.22)$$

Где је  $\alpha = (\gamma + 2) / (\gamma + 1)$ . У практичној примени, деформација зида цеви, која зависи од интеракције са флуидом, мора бити узета у обзир [Kojić M., 2014].

## 2.4. Електростатика

У овој секцији су сабране фундаметалне релације у електростатици које ће бити коришћене у рачунским моделима за јонски транспорт унутар ћелија и у оквиру електрофизиологије срца. Оне почивају на Омовом закону и једначини континуитета за флукс густине струје. Такође, једнодимензионална кондукција (провођење) у оквирима струје је представљена као теорија кабла.

### 2.4.1. Омов закон и једначина континуитета за флукс густине струје

Омов закон је емпиријска веза названа по немачком физичару Георгу Ому и представља један од фундаменталних закона физике. Основни облик једначине је

$$I = \frac{V}{R} = GV \quad (2.4.1)$$

где је  $I$  [A] јачина струје,  $V$  [V] је разлика електричних потенцијала или напон,  $R$  [ $\Omega$ ] је електрична отпорност, а  $G$  [ $\Omega^{-1}$ ] је проводност. Други облик Омовог закона је

$$J_x = -G_x \frac{\partial V_e}{\partial x}, \quad J_y = -G_y \frac{\partial V_e}{\partial y}, \quad J_z = -G_z \frac{\partial V_e}{\partial z}; \quad \text{или } J_i = -G_i \frac{\partial V_e}{\partial x_i}, \quad \text{без суме по } i \quad (2.4.2)$$

где су  $J_i$  компоненте вектора густине електричне струје  $\mathbf{J}$  [A/m<sup>2</sup>],  $G_i$  [ $\Omega^{-1} \text{ m}^{-1}$ ] су проводности у координатним смеровима  $x_i$ , а  $V_e$  [V] је електрични потенцијал. Такође, следеће релације представљају облик Омовог закона

$$\mathbf{D} = \varepsilon \mathbf{E} = -\varepsilon \nabla V_e \quad (2.4.3)$$

где  $\mathbf{D}$  представља густину електричног флуksа [C/m<sup>2</sup>],  $\mathbf{E}$  [V/m] је вектор електричног поља, а  $\varepsilon$  је диелектрична константа [CV<sup>-1</sup>m<sup>-1</sup>].

Следећа једначина може бити изведена из Максвелових једначина [Winslow R.L., 1992; Schaff J., 1997; Maxwell Equations, <http://www.maxwells-equations.com>, 2012]:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\text{div} \mathbf{D}) = -\text{div} \mathbf{J}, \quad \text{или} \quad \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial D_i}{\partial x_i} \right) = -\frac{\partial J_i}{\partial x_i}, \quad \text{сума по } i \quad (2.4.4)$$

Овај једначина представља једначину континуитета за флуks густине струје. Заменом (2.4.2) и (2.4.3) у, једначина континуитета има облик

$$\begin{aligned} -\varepsilon \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_e}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_e}{\partial z^2} \right) &= G_x \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2} + G_y \frac{\partial^2 V_e}{\partial y^2} + G_z \frac{\partial^2 V_e}{\partial z^2}, \quad \text{или} \\ -\varepsilon \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial^2 V_e}{\partial x_i \partial x_i} \right) &= G_i \frac{\partial^2 V_e}{\partial x_i \partial x_i} \end{aligned} \quad (2.4.5)$$

Ова једначина ће бити на даље бити примењивана у нумеричким апликацијама.

Уопштено, можемо закључити да се решавање електричне проводности унутар континуума своди на проналажење скаларних вредности функције електричног потенцијала  $V_e(x,y,z,t)$  тако да је главна једначина (2.4.5) задовољена; такође, са прикладним граничним и почетним условима.

#### 2.4.2. Једнодимензионална електрична проводност- једначина кабла

У многим техничким применама или у електрофизиологији електрични сигнали се преносе кабловима или нервима. Стога се електрична проводност своди на једнодимензионални проблем. У том случају се изводи главна једначина претпостављајући да постоји 1Д проводност кроз кабл (нерв), као и проводност кроз зид кабла. Следећа једначина се може написати, и повезана је са једначинама (2.4.2) и (2.4.4), [Којс М., 2019]



$$G_a \frac{\partial^2 V_e^{in}}{\partial x^2} = G_m (V_e^{in} - V_e^{ext}) + C_m \left( \frac{\partial V_e^{in}}{\partial t} - \frac{\partial V_e^{ext}}{\partial t} \right) \quad (2.4.6)$$

где  $V_e^{in}$  и  $V_e^{ext}$  представљају потенцијале унутар кабла и у околини, респективно;  $G_a$  и  $G_m$  су проводности дуж и кроз зид кабла, респективно; а  $C_m$  [ $Fm^{-2}$ ] је капацитивност зида. Ова једначина је познатија под називом једначина кабла, усвојена према теорији *William Thomson*- а током 1850-их, који је развио математичке моделе опадања сигнала у телеграфским кабловима. Касније, овај модел је примењен и експериментално потврђен у неуронауци.

## 2.5. Механика солида (чврстих тела)

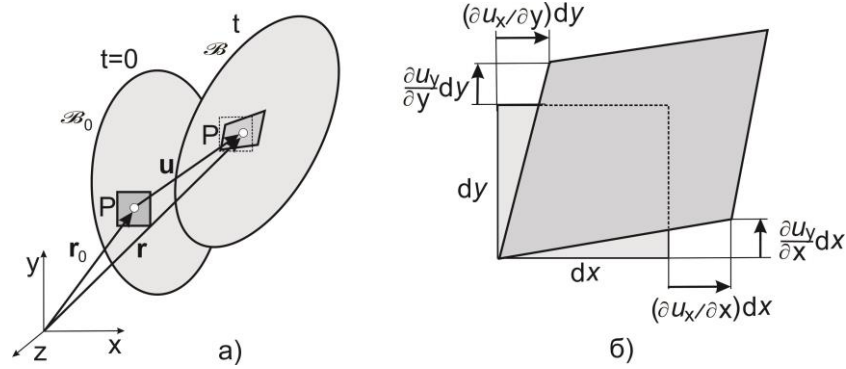
Солиди (чврста тела) представљају непрекидно распоређену масу у простору где околне тачке остају у околини током померања. У живим организама, ткива, зидови крвних судова и слично, могу се сматрати солидима који се померају и деформишу при спољашњим утицајима. У наредном одељку су дате фундаменталне математичке релације и једначине за описивање механике солида. Ове једначине дају основу за развој рачунских метода. Оне укључују кинематику деформација, дефиницију напона и конститутивне релације. На крају секције, представљен је принцип виртуалног рада као један од најзначајнијих и најпримењенијих принципа у механици.

### 2.5.1. Кинематика деформација

Позиција материјалних тела у простору је дефинисана векторима положаја континуално распоређених материјалних тачака у простору, у односу на одабрани координатни систем (слика 2.6). Стога вектор  $\mathbf{r}(x,y,z,t)$  дефинише положај чврстог тела у простору

Кретање материјалог тела је описано пољем померања  $\mathbf{u}(x,y,z,t)$ , као разлика вектора положаја у конфигурацији  $\mathcal{B}$  у временском тренутку  $t$  и референтне конфигурације  $\mathcal{B}_0$  која одговара тренутку  $t=0$ . Уобичајена претпоставка је да референтна конфигурација није оптерећена напонам (нема напона унутар материјала). Стога, сваки материјал  $P$  има свој вектор положаја  $\mathbf{r}$  који га одређује, са иницијалним вектором положаја  $\mathbf{r}_0$ . Вектор  $\mathbf{r}_0$  може служити за одређивање тачке чије су иницијалне координате  $x_0, y_0, z_0$  и које се називају материјалним координатама. Ово је *Lagrangian*-ов опис кретања континуума, који се разликује од *Eulerian*-овог описа који се користи за флуиде [Filipovic N., 2006].

Постоји велики број различитих дефиниција коришћених за описивање кинематике (или геометрије) материјалних деформација. Прво, постоје случајеви када је деформација материјала мала, као што је случај потпорних структура у инжењерству (мостови, зграде, машине) или у живим организмима (везивна ткива, кости). Следеће, мера деформације је дефинисана малим истезањима, која у Декартовом координатном систему могу бити изражена у односу на померања као



Слика 2.6 Кинематика деформације солида. а) Почетна конфигурација  $\mathcal{B}_0$  и конфигурација  $\mathcal{B}$  у временском тренутку  $t$ , са вектором положаја и помераја материјалне тачке  $P$ ; б) 2Д приказ инкрементна померања у тачки  $P$ . [Којић М., 2022]

$$e_{xx} = \frac{\partial u_x}{\partial x}, e_{yy} = \frac{\partial u_y}{\partial y}, e_{zz} = \frac{\partial u_z}{\partial z}; e_{xy} = \frac{\partial u_x}{\partial y}, e_{yz} = \frac{\partial u_y}{\partial z}, e_{zx} = \frac{\partial u_z}{\partial x} \quad (2.5.1)$$

ИЛИ

$$e_{ij}^{\text{тензора}} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (2.5.2a)$$

Прве три компоненте деформације у једначини (2.5.1) су нормалне деформације, док су следеће три смичуће компоненте. Геометријско тумачење ових деформација је дато на слици 2.6б. Може се приметити да су нормалне компоненте деформације мера истезања (или сабијања), док су смичуће компоненте мера искривљености (дисторзије) материјала. Ове компоненте формирају тензор деформација  $\mathbf{e}^{\text{тензора}}$  (компоненте се мењају према тензорском правилу како се мења и координатни систем) као

$$\mathbf{e}^{\text{тензора}} = e_{ij}^{\text{тензора}} \mathbf{i}_i \mathbf{i}_j = e_{11}^{\text{тензора}} \mathbf{i}_1 \mathbf{i}_1 + e_{12}^{\text{тензора}} \mathbf{i}_1 \mathbf{i}_2 + \dots + e_{31}^{\text{тензора}} \mathbf{i}_3 \mathbf{i}_1 \quad (2.5.2б)$$

Где су  $\mathbf{i}_i$  јединични вектори оса  $x, y, z$  координатног система. У пракси се највише користе инжењерске смичуће деформације  $\gamma_{ij}$ , облика

$$\gamma_{ij} = 2e_{ij} = \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i}, \quad i \neq j \quad (2.5.3)$$

Деформације се сматрају малим уколико не износе више од 4% укупне почетне запремине материјала.

Када су деформације такве да су померања велика, на пример у случају померања структуре плућа или зида срца, примењују се мере деформације које су прикладније том случају. Фундамент на који се ослањају ове остале мере деформације је градијент, дефинисан као

$$\mathbf{F}_0 \equiv \mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial \mathbf{r}_0}, \text{ или } F_{ij} = \frac{\partial x_i}{\partial x_j^0} \quad (2.5.4)$$

Изводи тренутних координата  $x_i$  материјалне тачке, могу бити срачунати у односу на координате било које референтне конфигурације, али се претпоставља, ако другачије није дефинисано, да се користе иницијалне координате  $\partial x_j^0$ . Како је  $\mathbf{r} = \mathbf{r}_0 + \mathbf{u}$ , градијент деформације се може изразити у односу на померања  $\mathbf{u}$ , као

$$\mathbf{F} = \mathbf{I} + \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{r}_0}, \text{ или } F_{ij} = \delta_{ij} + \frac{\partial u_i}{\partial x_j^0} \quad (2.5.5)$$

Различите врсте деформација, на основу градијента деформације, користе се у пракси. *Green-Lagrange*- ова деформација има облик

$$\mathbf{E}^{GL} = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}), \text{ или } E_{ij}^{GL} = \frac{1}{2}(F_{ki} F_{kj} - \delta_{ij}), \text{ сума по } k: k = 1, 2, 3 \quad (2.5.6)$$

Такође, запреминске деформације могу бити срачунате из градијента деформације. Однос између елементарних запремина  $dV$  и  $dV_0$  које окружују материјалну тачку су

$$dV = \det \mathbf{F} dV_0 \quad (2.5.7)$$

док запреминска деформација  $e_V$  има облик

$$e_V = \det \mathbf{F} - 1 \quad (2.5.8)$$

Још једна квантитативна мера деформације, јесте издужење. Наиме, за материјални елемент  $d\mathbf{s}$  приказан на слици 2.7, следећа релација следи из дефиниције градијента деформације (2.5.4), [Којић М., 2005]

$$ds_i = F_{ij} ds_j^0, \text{ или } n_i ds = F_{ij} n_j^0 ds_0 \quad (2.5.9)$$

где  $ds_0$  и  $\mathbf{n}_0$ ,  $ds$  и  $\mathbf{n}$ , су дужине елемената и јединични вектори у почетној и тренутној конфигурацији, респективно. Однос дужина  $ds$  и  $ds_0$  представља издужење  $\lambda$  овог линијског елемента,

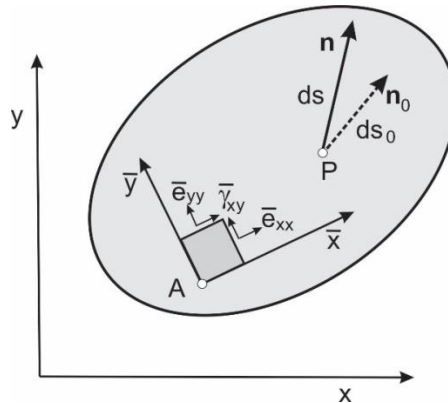
$$\lambda = \frac{ds}{ds_0} \quad (2.5.10)$$

Стога, за дату иницијалну нормалу  $\mathbf{n}_0$  материјалног елемента, издужење и јединични вектор тог елемента могу бити одређени као:

$$\lambda = |\mathbf{F} \mathbf{n}_0| = |F_{ij} n_j^0| \quad (2.5.11)$$

$$\mathbf{n} = \frac{1}{\lambda} \mathbf{F} \mathbf{n}_0, \text{ или } n_i = \frac{1}{\lambda} F_{ij} n_j^0 \quad (2.5.12)$$

Ове релације могу бити коришћене у моделирању структура које у себи садрже зид са влакнима, као на пример срчани зид.



**Слика 2.7** Материјални елемент у заокренутом координатном систему у тачки  $A$ ; и линијски материјални елемент у тачки  $P$  иницијално постављен у смеру нормале  $\mathbf{n}_0$  и у смеру  $\mathbf{n}$  након деформације; 2Д приказ.

У неким применама, као што је моделирање биолошких мембрана или срчаног зида, неопходно је користити локалне координатне системе који се разликују за различите материјалне тачке и заокренути су у односу на глобални координатни систем. Стога, деформације и издужења, као и напони и конститутивне релације, морају бити коришћене у заокренутом координатном систему. Ако се базирамо на геометријској анализи [Kojic M., 2008] релације између деформација  $\bar{e}_{ij}^{\text{тензора}}$  у заокренутом (локалном) систему и стварних деформација  $e_{ij}^{\text{тензора}}$  следе из тензорске деформације [Malvern E.L., 1969]

$$\bar{\mathbf{e}}^{\text{тензора}} = \mathbf{T} \mathbf{e}^{\text{тензора}} \mathbf{T}^T, \text{ или } \bar{e}_{ij}^{\text{тензора}} = T_{ik} e_{km}^{\text{тензора}} T_{jm}, \text{ сума по } k, m = 1, 2, 3 \quad (2.5.13)$$

где  $\mathbf{T}$  представља матрицу деформације са члановима датим као косинуси између координатних оса два координатних система,  $T_{ik} = \cos(\bar{x}_i, x_k)$ . Пожељно је користити једнодимензионални приказ тензора деформације–једнодимензионални низ, са инжењерским смичућим деформацијама, као

$$\mathbf{e}^T = [e_i], \text{ где } e_1 = e_{11}, e_2 = e_{22}, e_3 = e_{33}, e_4 = \gamma_{12}, e_5 = \gamma_{23}, e_6 = \gamma_{31} \quad (2.5.14)$$

Трансформација једнодимензионалног низа за деформације следи из (2.5.13) и може бити записана као

$$\bar{\mathbf{e}} = \mathbf{T}^e \mathbf{e}, \text{ или } \bar{e}_i = T_{ik}^e e_k, \text{ } i, k = 1, 2, \dots, 6; \text{ сума по } k \quad (2.5.15)$$

Дефинишемо матрицу трансформација  $\mathbf{T}$  као:

$$\mathbf{T} = \begin{matrix} & \begin{matrix} x_1 & x_2 & x_3 \end{matrix} \\ \begin{matrix} \bar{x}_1 \\ \bar{x}_2 \\ \bar{x}_3 \end{matrix} & \begin{matrix} l_1 & m_1 & n_1 \\ l_2 & m_2 & n_2 \\ l_3 & m_3 & n_3 \end{matrix} \end{matrix} \quad (2.5.16)$$

а након тога матрица  $\mathbf{T}^e$  је

$$\mathbf{T}^e = \begin{bmatrix} l_1^2 & m_1^2 & n_1^2 & l_1 m_1 & m_1 n_1 & n_1 l_1 \\ l_2^2 & m_2^2 & n_2^2 & l_2 m_2 & m_2 n_2 & n_2 l_2 \\ l_3^2 & m_3^2 & n_3^2 & l_3 m_3 & m_3 n_3 & n_3 l_3 \\ 2l_1 l_2 & 2m_1 m_2 & 2n_1 n_2 & l_1 m_2 + m_1 l_2 & m_1 n_2 + n_1 m_2 & n_1 l_2 + l_1 n_2 \\ 2l_2 l_3 & 2m_2 m_3 & 2n_2 n_3 & l_2 m_3 + m_2 l_3 & m_2 n_3 + n_2 m_3 & n_2 l_3 + l_2 n_3 \\ 2l_3 l_1 & 2m_3 m_1 & 2n_3 n_1 & l_3 m_1 + m_3 l_1 & m_3 n_1 + n_3 m_1 & n_3 l_1 + l_3 n_1 \end{bmatrix} \quad (2.5.17)$$

У неким случајевима је погодно поделити деформације на девијаторске и запреминске деформације [Којис М., 2005]. Запреминска деформација се може израчунати према (2.5.8), док је израз за мале деформације

$$e_V = e_{11} + e_{22} + e_{33} \quad (2.5.18)$$

Девијаторске деформације се дефинишу као

$$e'_{11} = e_{11} - \frac{1}{3} e_V, \quad e'_{22} = e_{22} - \frac{1}{3} e_V, \quad e'_{33} = e_{33} - \frac{1}{3} e_V; \quad e'_{ij} = e_{ij}, \quad i \neq j \quad (2.5.19)$$

Запреминска деформација је мера промене запремине, док девијаторске деформације се односе на дисторзију самог материјала (промену облика).

## 2.5.2. Напони

Механички напони се генеришу унутар солида услед спољашњих утицаја (овде се мисли само на механичко деловање). У циљу одређивања напона, примењује се *Cauchy*-ев принцип. Наиме, механичка акција материјала који окружује материјал унутар елементарне запремине  $dV$  (као на слици 6) се преноси површинским силама израженим преко напона (силама по јединици површине). Због прилагодљивијег математичког описа, напони су изражени коришћењем координатног система. У Картезијанском координатном систему са осама  $x, y, z$  (или  $x_i$ ), матрица напона (или тензор)  $\boldsymbol{\sigma}$  је

$$\boldsymbol{\sigma} = \sigma_{ij} \mathbf{i}_i \mathbf{i}_j = \sigma_{11} \mathbf{i}_1 \mathbf{i}_1 + \sigma_{12} \mathbf{i}_1 \mathbf{i}_2 + \dots + \sigma_{31} \mathbf{i}_3 \mathbf{i}_1 \quad (2.5.20)$$

где  $\sigma_{11} = \sigma_{xx}$ ,  $\sigma_{22} = \sigma_{yy}$ ,  $\sigma_{33} = \sigma_{zz}$  представљају нормалне напоне, док  $\sigma_{12} = \sigma_{xy}$ ,  $\sigma_{23} = \sigma_{yz}$ ,  $\sigma_{31} = \sigma_{zx}$  представљају смичуће напоне. Нормални напони доприносе промени запремине елемента, док смичући напони изазивају дисторзију материјала. Тензор напона је симетричан, на пример  $\sigma_{ij} = \sigma_{ji}$  што следи из једначине континуитета момента моментума [Malvern E.L., 1969]. Из услова равнотеже за материјални елемент у заокренутом координатном систему  $\bar{x}_i$  следи трансформација компоненти напона облика (2.5.13), имајући у виду да је напон из (2.5.20) тензор.

Као у случају деформација, прикладно је користити једноиндексну нотацију  $\sigma_i$ ,  $i=1,2,\dots,6$ :

$$\boldsymbol{\sigma} = [\sigma_i], \quad \text{где } \sigma_1 = \sigma_{11}, \quad \sigma_2 = \sigma_{22}, \quad \sigma_3 = \sigma_{33}, \quad \sigma_4 = \sigma_{12}, \quad \sigma_5 = \sigma_{23}, \quad \sigma_6 = \sigma_{31} \quad (2.5.21)$$

Стога, трансформација компоненти између два координатна система се може записати као

$$\bar{\sigma} = \mathbf{T}^{\sigma} \sigma \quad (2.5.22)$$

где је

$$\mathbf{T}^{\sigma} = \begin{bmatrix} l_1^2 & m_1^2 & n_1^2 & 2l_1m_1 & 2m_1n_1 & 2n_1l_1 \\ l_2^2 & m_2^2 & n_2^2 & 2l_2m_2 & 2m_2n_2 & 2n_2l_2 \\ l_3^2 & m_3^2 & n_3^2 & 2l_3m_3 & 2m_3n_3 & 2n_3l_3 \\ l_1l_2 & m_1m_2 & n_1n_2 & l_1m_2 + m_1l_2 & m_1n_2 + n_1m_2 & n_1l_2 + l_1n_2 \\ l_2l_3 & m_2m_3 & n_2n_3 & l_2m_3 + m_2l_3 & m_2n_3 + n_2m_3 & n_2l_3 + l_2n_3 \\ l_3l_1 & m_3m_1 & n_3n_1 & l_3m_1 + m_3l_1 & m_3n_1 + n_3m_1 & n_3l_1 + l_3n_1 \end{bmatrix} \quad (2.5.23)$$

Корисно је имати релације за трансформацију из координатног система  $\bar{x}_i$  у  $x_i$ . Следеће једначине могу бити изведене из [Kojic M., 1998; Kojic M., 2008]

$$\sigma = \bar{\mathbf{T}}^{\sigma} \bar{\sigma} \quad \text{и} \quad \mathbf{e} = \bar{\mathbf{T}}^e \bar{\mathbf{e}} \quad (2.5.24)$$

Такође,

$$\bar{\mathbf{T}}^{\sigma} = \mathbf{T}^{eT} \quad \text{и} \quad \bar{\mathbf{T}}^e = \mathbf{T}^{\sigma T} \quad (2.5.25)$$

и услов ортогоналности,

$$\mathbf{T}^{\sigma T} \mathbf{T}^e = \mathbf{I}_6 \quad (2.5.26)$$

где  $\mathbf{I}_6$  представља 6x6 матрицу индентитета.

Аналогно деформацијама, девијаторски напони  $\sigma'_{ij}$  се дефинишу као

$$\sigma'_{11} = \sigma_{11} - \sigma_m, \quad \sigma'_{22} = \sigma_{22} - \sigma_m, \quad \sigma'_{33} = \sigma_{33} - \sigma_m; \quad \sigma'_{ij} = \sigma_{ij}, \quad i \neq j \quad (2.5.27)$$

где је  $\sigma_m$  средњи напон,

$$\sigma_m = \frac{1}{3}(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33}) \quad (2.5.28)$$

Једначине континуитета следе из равнотеже површинских и запреминских сила које делују на материјални елемент. Шематски приказ напона приказаних у флуиду је на слици 2.7 и може бити искоришћен за материјал елемента солида. Везано за запреминске силе имамо и инерцијалне силе

$$dF_i^{in} = -\rho \frac{d^2 u_i}{dt^2} dV \quad (2.5.29)$$

где је  $\rho$  [kg/m<sup>2</sup>] густина материјала, а  $d^2 u_i / dt^2$  је убрзање у правцу  $x_i$ . Према другом Њутновом закону, три једначине континуитета имају облик

$$-\rho \frac{d^2 u_i}{dt^2} + \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + f_{Vi} = 0 \quad (2.5.30)$$

где  $f_{Vi}$  су запреминске силе, као на пример гравитациона.

### 2.5.3. Принцип виртуалног рада

Принцип виртуалног рада представља један од најбитнијих принципа у механици. Најчешће се користи у механици деформабилних и крутих тела. Такође служи као основа у развоју рачунских метода. Генерализација и примена на различите проблеме у механици континуума и инжењерству је доступна у следећој литератури [Fung Y.C., 1965; Washizu K., 1968; Leigh D. C., 1968; Ogden R.W., 1997].

Овај принцип се заснива на томе да, за механички систем, виртуални рад које изврше спољашње силе оптерећења  $\delta W_{ext}$  једнак виртуалном раду унутрашњих сила  $\delta W_{int}$

$$\delta W_{int} = \delta W_{ext} \quad (2.5.31)$$

Механички систем може чинити тело или скуп тела (као структура, машина, авион или срце) где тела међусобно интерагују. Виртуални рад се врши на инфинитезималном померању  $\delta \mathbf{u}$  у тренутној конфигурацији механичког система, која је сагласна са граничним условима. Спољашња оптерећења потичу од тела која се налазе ван система који посматрамо и укључују запреминске силе као што је гравитациона или инерцијалне силе. Унутрашње силе се развијају међусобном интеракцијом тела унутар система и/или су проузрокована деформацијом тела. Виртуални рад услед деформације тела се може написати као

$$\delta W_{int} = \int_V \sigma_{ij} \delta e_{ij} dV = \int_V \delta \mathbf{e}^T \boldsymbol{\sigma} dV \quad (2.5.32)$$

где виртуалне деформације имају облик

$$\delta e_{ks} = \frac{1}{2} \left[ \frac{\partial (\delta u_k)}{\partial x_s} + \frac{\partial (\delta u_s)}{\partial x_k} \right] \quad (2.5.33)$$

Виртуални рад спољашњих сила је

$$\delta W_{ext} = \int_V f_{Vk} \delta u_k dV + \int_{S_\sigma} f_{Sk} \delta u_{Sk} dS + \sum_i F_k^{(i)} \delta u_k^{(i)}; \text{ сума по } k, k=1,2,3 \quad (2.5.34)$$

где  $f_{Vk}$  представљају запреминске силе,  $f_{Sk}$  су силе расподељене на делићу  $S_\sigma$  на површини тела; а  $F_k^{(i)}$  су концентрисане силе које одговарају виртуалним померањима  $\delta u_k^{(i)}$  у нападној тачки силе. Доказ валидности овог принципа из (2.5.31) почива на једначинама равнотеже [Kojic M., 2008] и извођење је једнозначно. Ако посматрамо деформабилно тело у покрету, једначину

равнотеже (2.5.11) множимо са  $\delta u_i$ , сума по индексима 'i' и врши се интеграција по запремини тела V

$$\int_V \left( -\rho \ddot{u}_i + \frac{\partial \sigma_{ji}}{\partial x_j} + f_i^V \right) \delta u_i = 0 \quad i, j = 1, 2, 3 \quad (2.5.35)$$

Стога, члан који укључује напоне може бити трансформисан као

$$\int_V \frac{\partial \sigma_{ji}}{\partial x_j} \delta u_i = \int_V \frac{\partial}{\partial x_j} \left( \frac{\partial \sigma_{ji}}{\partial x_j} \delta u_i \right) dV - \int_V \sigma_{ji} \frac{\partial (\delta u_i)}{\partial x_j} dV \quad (2.5.36)$$

Следећа једначина се може користити

$$\sigma_{ji} \frac{\partial (\delta u_i)}{\partial x_j} = \sigma_{ji} \frac{1}{2} \left( \frac{\partial (\delta u_i)}{\partial x_j} + \frac{\partial (\delta u_j)}{\partial x_i} \right) = \sigma_{ji} \delta e_{ij} \quad (2.5.37)$$

где су  $\delta e_{ij}$  виртуалне деформације. Следећи корак је примена Гаусове теореме [Којић М., 2008] на члан који укључује напоне у (2.5.35) и трансформишемо га у

$$\int_V \frac{\partial \sigma_{ji}}{\partial x_j} \delta u_i = \int_S \sigma_{ji}^s n_j \delta u_i dS - \int_V \sigma_{ji} \delta e_{ij} dV = \delta W_{ext}^s - \delta W_{int} \quad (2.5.38)$$

где S представља површину тела а  $n_i$  су компоненте нормалних вектора на површину. Заменом ове једначине у (2.5.35) следи једначина виртуалног рада (2.5.34).

Од интереса је за примену у одређеним сферама да виртуални рад изразимо у облику девијаторских напона и деформација. Тада, виртуални рад по јединици запремине може бити записан као

$$\delta W_{int} = \sigma'_i \delta e'_i + \sigma_m \delta e_v, \quad \text{сума по } i: i = 1, 2, \dots, 6 \quad (2.5.39)$$

Принцип виртуалног рада је такође применљив на поље брзина, изражен у облику виртуалне снаге, или принципа виртуалних брзина

$$\delta \dot{W}_{int} = \delta \dot{W}_{ext} \quad (2.5.40)$$

и (према (2.5.32) и (2.5.34))

$$\int_V \sigma_{ij} \delta \dot{e}_{ij} dV = \int_V f_{V_k} \delta v_k dV + \int_{S_\sigma} f_{S_k} \delta v_{S_k} dS + \sum_i F_k^{(i)} \delta v_k^{(i)}; \quad \text{сума по } k, k = 1, 2, 3 \quad (2.5.41)$$

где  $\delta \dot{e}_{ij}$  и  $\delta v_k$  представљају виртуалну брзину деформација и виртуалну брзину, респективно.



#### 2.5.4. Конститутивне релације

Конститутивне релације у механици солида представљају односе између напона и деформација, које представљају мере деформације материјала, као што су затезање или издужење. Оне су карактеристика чврстих материјала. У случају брзих деформација, особине брзине деградације материјала могу постати део ових односа. У овом поглављу ће бити представљени најједноставнији материјалне конститутивне релације, у овом случају линеарне, као основа за коришћење доста сложенијих понашања биолошких материјала као у референцама [Којић М., 2006, Којић М., 2011; Којић М., 2020].

У случају изотропног еластичног материјала и малих деформација, постоји пропорционалност између напона и деформација, дефинисано као

$$\sigma = C^E e, \text{ или } \sigma_i = C_{ij}^E e_j \quad (2.5.42)$$

Где је  $C^E$  еластична матрица. У случају уопштених 3Д деформација, матрица може бити записана као

$$C^E = \frac{E(1-\nu)}{(1+\nu)(1-2\nu)} \begin{bmatrix} 1 & \frac{\nu}{(1-\nu)} & \frac{\nu}{(1-\nu)} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\nu}{1-\nu} & 1 & \frac{\nu}{(1-\nu)} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\nu}{1-\nu} & \frac{\nu}{1-\nu} & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2(1-\nu)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2(1-\nu)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2(1-\nu)} \end{bmatrix} \quad (2.5.43)$$

где је  $E$  Јангов модул који представља коефицијент пропорционалности између напона и деформације приликом једноосног затезања материјала, док је  $\nu$  Поасонов коефицијент који представља однос смичучег напона и напона који се ствара у смеру затезања, опет при једноосном затезању. У случају танке плоче која лежи у  $x, y$  равни напони  $\sigma_3 = \sigma_{zz}$  кроз раван дебљине плоче су једнаки нули- у механици познато као равно стање напона за шта конститутивна матрица (2.5.42) може бити записана као

$$\mathbf{C}^E = \frac{E}{1-\nu^2} \begin{bmatrix} 1 & \nu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \nu & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1-\nu}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-\nu}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-\nu}{2} \end{bmatrix} \quad (2.5.44)$$

Матрица (2.5.44) је димензија 6x6 и садржи трећу врсту нула као и колону за конвергенцију у апликацијама, али свакако, овај ред и колона могу бити занемарени- што ову матрицу своди на 5x5 димензију. Матрица (2.5.44) се дефинише из матрице (2.5.42) увођењем услова да је  $\sigma_{zz} = 0$ . Стога, деформација по дебљини плоче  $e_{zz}$  се може срачунати из напона као

$$e_{zz} = -\frac{\nu}{E}(\sigma_{xx} + \sigma_{yy}) = -\frac{\nu}{1-\nu}(e_{xx} + e_{yy}) \quad (2.5.45)$$

У случају љуске (закривљене плоче), изрази (2.5.43) и (2.5.44) се примењују на тангенцијалну раван  $x,y$  и нормалу у правцу  $z$  осе на површину љуске. Када плоча или љуска не могу да издрже трансверзалне смичуће напоне  $\sigma_{xz}$  and  $\sigma_{yz}$ , плоча или љуска се свде на мембрану, а у конститутивној матрици (2.5.43) се два последња реда и колоне свде на нулу и потиру, и конститутивна матрица постаје

$$\mathbf{C} = \frac{E}{1-\nu^2} \begin{bmatrix} 1 & \nu & 0 \\ \nu & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1-\nu}{2} \end{bmatrix} \quad (2.5.46)$$

Из горе наведених израза се може закључити да се релације за нормалне компоненте разликују од оних за смичуће компоненте. Ако се користе девијаторски напони и деформације, имамо хомогене релације

$$\sigma'_i = 2Ge'_i, \quad i=1,2,\dots,6; \quad G = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad (2.5.47)$$

и

$$\sigma_m = Ke_v, \quad K = \frac{E}{3(1-2\nu)} \quad (2.5.48)$$

где је  $G$  величина која се назива модул смицања, а величина  $K$  је модул компресибилности.

Инверзни однос може бити записан из горе наведених конститутивних релација. Инверзна конститутивна матрица је означена као  $\mathbf{C}^{E-1}$ . Инверзна повезаност у односу на израз 2.5.42 је

$$\mathbf{e} = \mathbf{C}^{E-1} \boldsymbol{\sigma}, \text{ или } \mathbf{e} = \begin{pmatrix} e_{xx} \\ e_{yy} \\ e_{zz} \\ \gamma_{xy} \\ \gamma_{yz} \\ \gamma_{zx} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} 1/E & -\nu/E & -\nu/E & 0 & 0 & 0 \\ -\nu/E & 1/E & -\nu/E & 0 & 0 & 0 \\ -\nu/E & -\nu/E & 1/E & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1/G & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1/G & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1/G \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_{xx} \\ \sigma_{yy} \\ \sigma_{zz} \\ \sigma_{xy} \\ \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} \end{pmatrix} \quad (2.5.49)$$

Трансформација конститутивне матрице, уопштено, следи из израза

$$\bar{\mathbf{C}} = \mathbf{T}^\sigma \mathbf{C} \mathbf{T}^{\sigma T} \text{ и } \mathbf{C} = \mathbf{T}^{eT} \bar{\mathbf{C}} \mathbf{T}^e \quad (2.5.50)$$

У случају еластичне матрице (2.5.43), матрица се не мења током трансформације координата, стога остаје иста инваријанта за било који координатни систем. У сваком случају, матрице (2.5.44) и (2.5.46) су једина инваријанта уколико нормална оса  $z$  за остала два координатна система остаје паралелна.



### 3. УВОД У МЕТОД КОНАЧНИХ ЕЛЕМЕНАТА

Метод коначних елемената је рачунска методологија која има најзначајнију примену и ефекат у решавању различитих проблема у науци и технологији. У овом одељку, биће речи о напретку оствареном коришћењем МКЕ, а након тога и основама формулације коначним елементима. Главне једначине примењене у методи коначних елемената су приказане за уопштене 3Д услове и за специфичне 1Д проблеме од интереса за решавање биомедицинских проблема. Ове једначине чине основу за дефинисање концепта дистрибуираног коначног елемента и КТМ-а.

#### 3.1. Историјат и примена Методе Коначних Елемената

Настанак варијационог рачуна и принципа виртуалног рада води порекло из 17. и 18. века, а први нацрт дискретног варијационог метода са функцијом троугаоног облика је дат од стране *Leibniz*-а (1697). Прве аналитичке студије су изведене од стране *Schellbach*-а (1851), а онда, већ са нумеричким резултатима, од стране *Rayleigh*-а (1877). Математичар *Ritz* (1909) је означио почетак коришћења првог дискретног варијационог метода за линеарно-еластичну *Kirchhoff*-ову љуску, а инжењер *Galerkin* (1915) је први објавио рад везано за примену МКЕ у линеарно-еластичном континууму. *Courant* (1943) је био први аутор који је представио троугаоне и четвороугаоне „коначне елементе“ за 2Д-*St.Venant*-ов торзиони проблем призматичне греде, док је *Clough* са својим сарадницима објавио први модерни 2Д МКЕ за моделирање крила авиона (1956). Такође, битна ствар је организовање својеврсних „школа механике“ од стране *Wilson*, *Melosh* и *Taylor*-а, док су нпр. *Bathe* и *Simo* увели нову дисциплину „Рачунска механика“ на Универзитету Беркли.

Историјски, МКЕ као рачунски метод није представљен од стране једног или групе више аутора. Име ове науке је дефинисано касније, након истраживања више група научника широм света. Најзначајнији и пионирски рад у току 1950-их и раних 1960-их припада *J. H. Argyris* и његовим сарадницима са Универзитета у Штутгарту, *T.R.W. Clough* и сарадницима са Универзитета Беркли, као и *O. C. Zienkiewicz* и сарадницима са Универзитета у Свонсију. Метода је у основи формирана и имплементирана за линеарну структурну анализу. Најзначајнији напредак, у зачетку формирања МКЕ, направљен је представљањем такозване изопараметарске формулације [**Taig I.C., 1962; Irons B. M., 1966**] која је отворила нови период у моделирању методом коначних елемената и њеној примени. Главна предност МКЕ у односу на остале методе је да уопштено, применљива како у научним тако и у практичним проблемима у готово сваком пољу.

Основна идеја МКЕ је замена континуалних функција појединачним апроксимацијама, обично полиномима. Заправо, први корак у дискретизацији неког домена методом коначних елемената јесте дељење геометријски комплексних домена на једноставне поддомене (појединачног назива „елементи“) који заједно чине мрежу коначних елемената. Елементи су

међусобно повезани тачкама које се називају чворовима. Процес генерисања мреже, елемената, одговарајућих чворова и граничних услова уопштено се зове дискретизација.

Метод коначних елемената је оригинално развијен за изучавање напона у сложеним авионским структурама. Данас, овај метод је нашао своју примену у индустрији, биомедицини, термодинамици и динамици флуида, дисциплинама у оквиру машинства као на пример аеронаутици, биомеханици и слично. Аутомобилска индустрија користи интеграцију МКЕ у оквиру дизајнирања и развоја својих производа. Предности МКЕ су пре свега повећана тачност израде модела и приказа резултата, унапређени дизајн, бржи и јефтинији процес израде модела или прототипа модела, већи квалитет производа.

Још од средине 1970-их, метода коначних елемената је проширена на нелинеарне проблеме у солидима и структурама, механици флуида и другим просторним проблемима. Изузетан напредак у развоју компјутера, софтвера као и технологије подржане рачунарима представљао је основу за развој комерцијалних МКЕ софтвера за индустријску примену, као што су NASTRAN, ABACUS, ADINA, FLUENT, DYNA и остали. Примена ових софтверских пакета постала је стандардизована при било каквом дизајну и помогла у симулирању и оптимизацији сложених структура као што су аутомобили, авиони, мостови, бране, технолошки процеси и слично.

Методологија која је представљена у овој дисертацији се темељи на нашем свеобухватном софтверском пакету ПАК [Кojić М., 2010], иницираним и развијаним од стране академика Милоша Којића током више декада, иницијално развијеног за структурну анализу а данас проширеним на биомедицину и остале инжењерске проблеме. Огроман број публикација у специјализованим и уопштеним часописима је присутан данас са развојем или применом МКЕ.

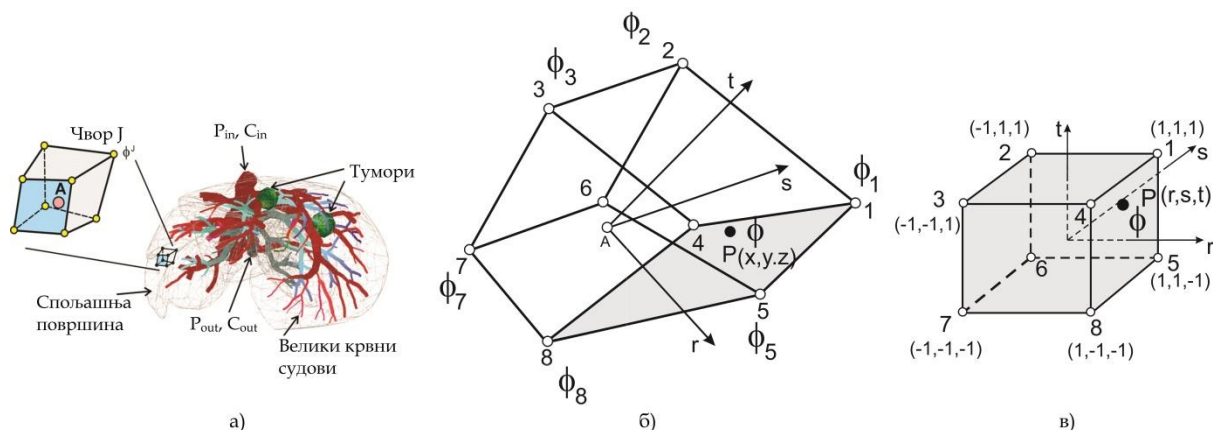
У последњим декадама, коришћење МКЕ у биомедицинском инжењерству привлачи све више пажње. Значајан број истраживача широм света стреми ка развоју метода и софтвера за симулирање веома сложених проблема, са јединственим циљем да створе рачунске алате за свакодневну употребу од стране клиничара.

## **3.2. Формулација коначних елемената за просторне проблеме**

### **3.2.1. Уопштени тродимензионални проблеми**

Основна идеја МКЕ методе је да се било које поље физичких величина дискретизује у коначан број поддомена који се називају коначни елементи. Анализа система спрегнутих коначних елемената, добијених дискретизацијом континуума, омогућава нумеричку симулацију одзива континуума на задате побуде. Физичке величине које су обухваћене моделом добијају се у дискретном облику, тј. у тачкама које произилазе из дискретизације. Ове тачке

зову се чворне тачке или једноставно чворови. Дискретизован физички простор јетре миша, приказан је на слици 3.1.



**Слика 3.1** Физичка поља приказана коначним елементима а) Модел јетре миша приказан као физичко поље дискретизовано у облику коначних елемената за потребе моделирања флуидног и транспорта лекова од великих крвних судова ка капиларном систему и ткиву ( $P_{in}, C_{in}$ ;  $P_{out}, C_{out}$  су улазни и излазни притисци и концентрације, где су чворне вредности коначних елемената означене са  $\phi^j$ ); б) Осмочворни 3Д коначни елемент у физичком простору; в) Коначни елемент представљен у природном координатном систему. [Којић М., 2022]

Уколико је број чворова коначног елемента  $N$ , следи да је мера физичког квантитета  $\phi$  у координатним правцима  $x, y, z$  (or  $x_i$ ) изражена као

$$\phi(r, s, t) = \sum_{I=1}^N N_I(r, s, t) \phi^I, \text{ или } \phi(r_i) = N_I(r_i) \phi^I, \text{ сума по } I: I = 1, 2, \dots, N \quad (3.2.1)$$

Где су  $\phi^I$  чворне вредности;  $r, s, t$  или  $(r_i, i=1, 2, 3)$  су изопараметарске или природне координате елемента, а  $N_I(r_i)$  су интерполационе функције. Ове функције имају полиномни облик а њихови изрази су дати у литератури за КЕ [Zienkiewicz O., 1967; Hinton E., 1980; Hughes T.J., 1987; Bathe K.J., 1996; Којић М., 1997; Којић М., 2005]. Вредности природних координата су бездимензионе и крећу се у интервалу од (-1,1). Претпоставка је да поновљени индекс интерполационих функција значи суму по чворовима коначних елемената, од 1 до  $N$ . Функције  $N_I(r_i)$  се такође коришћене за интерполацију геометрије унутар коначног елемента, стога координате  $x_i$  просторне тачке  $P$  се интерполирају са координата чворних тачака,  $X^I, Y^I, Z^I$  (у даљем тексту, због конвенције записивања можемо користити  $X_i^I, i=1, 2, 3; I=1, 2, \dots, N$ )

$$x = \sum_{I=1}^N N_I X^I, \quad y = \sum_{I=1}^N N_I Y^I, \quad z = \sum_{I=1}^N N_I Z^I; \text{ или} \quad (3.2.2)$$

$$x_i = N_I X_i^I, \quad i = 1, 2, 3; \text{ сума по } I: I = 1, 2, \dots, N$$

Коришћењем изопараметарских функција, сваки коначни елемент, какве год величине и облика, се мапира са физичког простора на исти тродимензионални елемент са природним координатама  $r_i$ , као што је приказано на слици 3.1в. Свака тачка  $P$  у физичком простору има своје природне координате које остају исте, чак и у случају да се координате  $x_i$  мењају у току времена. Стога, координате  $r_i$  могу служити као идентификационе тачке и зову се, у механици континуума, материјалне координате. У супротном, тачки  $P$  у простору природног координатног система  $r_i$  одговарају различите тачке у физичком простору, једна по коначном елементу.

На даље су сумиране најчешће употребљене везе у методи коначних елемената. Изводи интерполационих функција у односу на координате  $x_i$  могу бити изражене као

$$\frac{\partial N_l}{\partial x_i} = \frac{\partial N_l}{\partial r_j} \frac{\partial r_j}{\partial x_i} = \frac{\partial N_l}{\partial r_j} J_{ji}^{-1}, \text{ сума по } j: j=1,2,3 \quad (3.2.3)$$

где  $\partial N_l / \partial r_j$  могу бити срачунате из дефиниције интерполационих функција, а  $J_{ji}^{-1}$  је инверзна матрица трансформације Јакобијана  $J$  између координата  $x_i$  и  $r_i$ .

$$J_{ji} = \frac{\partial x_j}{\partial r_i} = \frac{\partial N_l}{\partial r_i} X_l^j, \text{ сума по } l: l=1,2,\dots,N \quad (3.2.4)$$

Овде се врши интерполација Декартових координата израза (3.2.2). Коришћење природних координата је такође пожељно за нумеричку интеграцију по запремини. Прво, елементарна запремина простора  $dV$ , може се записати као

$$dV = \det(\mathbf{J}) dr ds dt \quad (3.2.5)$$

Након тога, интеграл функције  $f(x,y,z)=f[x_i(r_j)]=\varphi(r_j)$  по читавој запремини  $V$  се може применити нумарички коришћењем *Gauss*- овог поступка

$$\int_V f(x,y,z) dV = \int_{-1}^1 \int_{-1}^1 \int_{-1}^1 \varphi(r,s,t) dr ds dt = \sum_i \sum_j \sum_k W_i W_j W_k \varphi(r_i, s_j, t_k) \quad (3.2.6)$$

где су  $W_i, W_j, W_k$  тежински коефицијенти који одговарају интеграционим тачкама; њихове вредности се могу наћи у литератури [**Zienkiewicz O., 1967; Hinton E., 1980; Hughes T.J., 1987; Bathe K.J., 1996; Kojic M., 1997; Kojic M., 2005**].

Следећи корак је трансформација главних једначина за физичка поља транспорта вођеног градијентом у облик коначних елемената. Једначине баланса могу бити записане као [**Kojic M., 2018**]

$$-c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D_{ij} \frac{\partial \phi}{\partial x_j} \right) + q_v = 0, \text{ сума по } i, j \quad (3.2.7)$$



где је  $c$  коефицијент који множи извод по времену, а  $D_{ij}$  представља транспортни тензор кроз континуум. Ова једначина може бити трансформисана у једначину баланса коначног елемента коришћењем *Galerkin*-ове методе [Bathe K.J., 1996; Kojic M., 2008]. Једначину (3.2.7) множимо интерполационим функцијама као тежинским коефицијентима и интегралимо по читавој запремини елемента.

$$\int_V N_I \left[ -c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D_{ij} \frac{\partial \phi}{\partial x_j} \right) + q_V \right] dV = 0 \quad (3.2.8)$$

што нас доводи до система од  $N$  једначина баланса коначног елемента. Заменом једначине (3.2.1) следи

$$\int_V N_I \left[ -\frac{c}{\Delta t} N_J + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D_{ij} \frac{\partial N_J}{\partial x_j} \right) + q_V \right] dV \phi^J = -\frac{1}{\Delta t} \int_V c N_I N_J dV \phi^{tJ}, \quad \text{сума по } J: J=1,2,\dots,N \quad (3.2.9)$$

Овде је  $\Delta t$  временски корак који се користи у оквиру интеграције једначине баланса током времена и служи као замена извода по времену, на пример  $\partial \phi / \partial t = (\phi - \phi^t) / \Delta t$ ;  $\phi^t$  и  $\phi$  су вредности на почетку и крају временског корака, интерполиране са чворних вредности  $\phi^J$  и  $\phi^{tJ}$ . Члан са изводима  $\partial(\dots) / \partial x_i$  може бити записан као

$$\int_V N_I \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D_{ij} \frac{\partial N_J}{\partial x_j} \right) dV \phi^J = \int_V \frac{\partial}{\partial x_i} \left( N_I D_{ij} \frac{\partial N_J}{\partial x_j} \right) \phi^J dV - \int_V D_{ij} \frac{\partial N_I}{\partial x_i} \frac{\partial N_J}{\partial x_j} \phi^J dV \quad (3.2.10)$$

Након тога, можемо применити *Gauss* или *Gauss-Ostrogradski* интегралне теореме за први интеграл на десној страни

$$\int_V \frac{\partial}{\partial x_i} \left( N_I D_{ij} \frac{\partial N_J}{\partial x_j} \right) dV \phi^J = \int_S N_I D_{ij} \frac{\partial N_J}{\partial x_j} n_i dS \phi^J = \int_S N_I q_n^S dS = Q_n^I \quad (3.2.11)$$

Где је  $S$  гранична површина елемента,  $n_i$  су компоненте нормале  $\mathbf{n}$  на посматрану површину; а  $q_n^S$  и  $Q_n^I$  су нормални флуксеви физичког поља као и чворни флуксеви. Ови флуксеви потичу од окружујућих елемената и окружујућег домена. Флуксеви  $Q_n^I$ , у унутрашњости домена који моделирају, се потиру и једно преостају  $Q_n^{ext}$  флуксеви на спољашњој површини домена, који се задају као гранични услови.

Коришћењем једначина (3.2.10) и (3.2.11), једначина баланса (3.2.9) постаје

$$\left( \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K} \right) \mathbf{\Phi} = \mathbf{Q}^{ext} + \mathbf{Q}_V + \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} \mathbf{\Phi}^t \quad (3.2.12)$$

где су матрице и вектори (једнодимензионални низови)

$$M_{ij} = \int_V cN_i N_j dV, \quad K_{ij} = \int_V D_{ij} \frac{\partial N_i}{\partial x_i} \frac{\partial N_j}{\partial x_j} dV, \quad \text{сума по } i, j: i, j = 1, 2, 3 \quad (3.2.13)$$

$$Q_V^I = \int_V N_i q_V dV \quad (3.2.14)$$

Матрице и извор не морају бити константни у току временског периода интеграције (могу, на пример, зависити од  $\phi$ ) а након тога итеративна процедура мора бити имплементирана. Једначина баланса се трансформише у итеративни облик, где за итерацију  $i$  имамо

$$\left( \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K} \right)^{(i-1)} \Delta \Phi^{(i)} = \mathbf{Q}^{ext(i-1)} + \mathbf{Q}_V^{(i-1)} - \left( \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K} \right)^{(i-1)} \Phi^{(i-1)} + \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} \Phi^t \quad (3.2.15)$$

Где су  $\Delta \Phi^{(i)}$  чворни инкременти; горњи индекс  $(i-1)$  означава да се чланови који улазе у матрице и чворне векторе евалуирају у односу на претходну итерацију. Стога, чворне вредности у итерацији  $i$  су

$$\Phi^{(i)} = \Delta \Phi^{(1)} + \Delta \Phi^{(2)} + \dots + \Delta \Phi^{(i)} \quad (3.2.16)$$

У оквиру дискретизације домена бројеви се додељују елементима и чворовима, чинећи их такозваним глобалним идентификационим бројевима. Гранични услови узимају у обзир задате вредности чворних величина или флуксе. Сваки чвор има свој број једначине  $\phi^I$ , изузев чворова у којима су задати гранични услови. Једначине баланса (написане изнад) су сумиране по елементима тако да је сабирање извршено на заједничким чворовима. Укупан систем сада има облик

$$\mathbf{K}_{sys}^{(i-1)} \Delta \Phi_{sys}^{(i)} = \Delta \mathbf{Q}_{sys}^{(i-1)}, \quad \text{или } K_{(sys)I}^{(i-1)} \Delta \phi_{(sys)I}^{(i)} = \Delta Q_{(sys)I}^{(i-1)}, \quad \text{сума по } J; I, J = 1, 2, \dots, N_{sys} \quad (3.2.17)$$

где  $\mathbf{K}_{sys}$  и  $\Phi_{sys}$  представљају матрице и чворне величине система, респективно, а  $N_{sys}$  је укупан број једначина читавог система КЕ. Број  $N_{sys}$  може имати вредност и преко милион, због тога постоје различите методе у циљу оптимизације неопходног меморијског простора за матрице као и оптимизацију поступка нумеричког решавања [Bathe K.J., 1996] за огроман број једначина. Итерације се извршавају све док критеријум конвергенције није задовољен: модуо инкремента  $\|\Delta \Phi_{sys}^{(i)}\|$  и/ или модули неуравнотеженог флукса  $\|\Delta \mathbf{Q}_{sys}^{(i-1)}\|$  су мањи него одабрана толеранција.

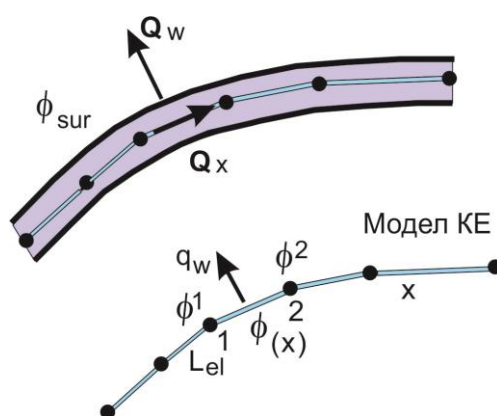
### 3.2.2. Једнодимензионални проблеми

Једнодимензионални транспорт у живим организмима одвија се дуж крвних судова или нервних завршетака и описани су у секцијама 2.3.2 и 2.4.2. Једнодимензионални проблем се редукује како би се детектовало физичко

поље које зависи од једне координате  $x$  и времена  $t$ , на пример, имамо да је  $\phi = \phi(x, t)$ . Овде представљамо формулацију за 1Д коначне елементе сагласно основној једначини баланса, записана као

$$-c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial \phi}{\partial x} \right) + q_v = 0 \quad (3.2.18)$$

Транспорт постоји дуж  $x$ - координате као и кроз бочне површине, као што је описано у секцијама 2.3.2 и 2.4.2. Транспорт дуж  $x$ - координате зависи од транспортног коефицијента  $D$ , док бочни проток можемо узети у обзир коришћењем извора  $q_v$ . Једнодимензионални коначни елемент је приказан на слици 3.2. Због поједностављења, у обзир узимамо само двочворне коначне елементе јер ћемо у будуће користити овај тип елемента, а и уобичајен је у општеним применама МКЕ.



Слика 3.2 Једнодимензионални транспорт и модел коначног елемента. [Којић М., 2022]

Како бисмо написали једначину баланса за једнодимензионални коначни елемент, користимо исту процедуру као у претходном одељку, за тродимензионалне елементе. Овде је интерполација за физичко поље једнака

$$\phi(r) = N_I(r) \phi^I \quad (3.2.19)$$

где, за двочворни елемент, који ће касније бити коришћен, интерполационе функције имају облик

$$N_1 = \frac{1}{2}(1+r), \quad N_2 = \frac{1}{2}(1-r) \quad (3.2.20)$$

где је  $r$  природна координата чија вредност може да се креће од -1 до 1. Из једначине (3.2.1) следи једначина баланса облика (3.2.15)

$$\left( \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} + K_{IJ} \right) \Delta \phi^{J(i)} = Q^{I_{ext}} + Q_V^{I(i-1)} - \left( \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} + K_{IJ} \right) \phi^{J(i-1)} + \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} \phi^{Jt}, \quad I, J = 1, 2 \quad (3.2.21)$$

где је

$$M_{IJ} = \int_L c N_I N_J A dL, \quad K_{IJ} = \int_L D \frac{\partial N_I}{\partial x} \frac{\partial N_J}{\partial x} A dL \quad (3.2.22)$$

У овом случају,  $A$  представља попречни пресек (кабла, влакна или цеви) док је  $L$  дужина коначног елемента ( $L_{el}$  на слици 3.2.2). Интеграција дуж елемента се примењује нумерички, у случају 2Д и 3Д проблема.

У секцијама 2.1 (дифузија), 2.4 (електростатика) и 2.5 (проток флуида) услови за транспорт кроз бочне површине је описан за једнодимензионалне проблеме. Овде се проток кроз бочне површине означава флуksom  $Q_w$  (слика 3.2). Овај транспорт може бити урачунат у једначине баланса коначног елемента кроз запреминске флуksеве  $Q_V^I$  на следећи начин. Уводимо флуks по јединичној површини бочне стране  $q_A$  као

$$q_A = -D_w (\phi - \phi_{sur}) \quad (3.2.23)$$

где је  $D_w$  бочин транспортни коефицијент (кроз зид), а  $\phi_{sur}$  је вредност физичког поља у окружењу. Бочна површина и запремина елемента за било коју елементарну дужину  $dx$  се може повезати увођењем површинског коефицијента  $r_A$ ,

$$r_A = \frac{dA_{surface}}{dV} \quad (3.2.24)$$

где  $dA_{surface}$  и  $dV$  представљају елементарне бочне површине и запремине, респективно. На пример, за кружни попречни пресек површински коефицијент је

$$r_A = \frac{d\pi}{d^2\pi/4} = \frac{4}{d} \quad (3.2.25)$$

где је  $d$  пречник. Сада, једначину (3.2.23) множимо интерполационим функцијама  $N_I$ , користимо интерполацију (3.2.19) за  $\phi$  и вршимо интеграцију по читавој запремини елемента. Стога, запремински чворни флуks  $Q_V^I$  може бити изражен као

$$Q_V^I = -K_{IJ}^w \phi^J + Q_V^{surr} \quad (3.2.26)$$

где су

$$K_{IJ}^w = \int_L r_A D_w N_I N_J A dL \phi^J, \quad Q_w^{surr} = \int_L r_A D_w N_I \phi_{sur} A dL \quad (3.2.27)$$

Заменом (3.2.26) у (3.2.21) добијамо једначину баланса у коначном облику као

$$K_{IJ}^w = \int_L r_A D_w N_I N_J A dL \phi^J, \quad Q_w^{surr} = \int_L r_A D_w N_I \phi_{sur} A dL \quad (3.2.28)$$

Једначина изнад представља једначину баланса једнодимензионалног коначног елемента транспорта кроз бочне површине.



## 4. ФОРМУЛАЦИЈА КОМПОЗИТНОГ ДИСТРИБУИРАНОГ КОНАЧНОГ ЕЛЕМЕНТА (CSFE) И КТ МОДЕЛА

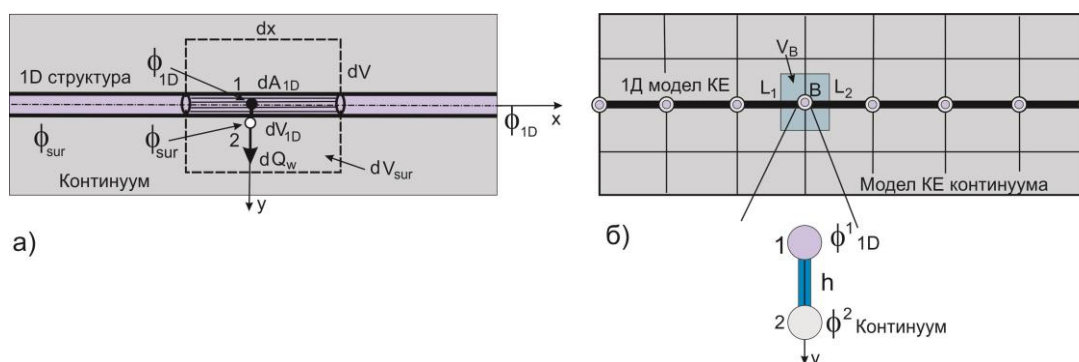
У овом одељку је формулисан концепт дистрибуираних физичких поља, моделираних коначним елементима, унутар заједнички повезаних домена у оквиру којих се одвија транспорт масе. Домени могу просторно бити 1Д, 2Д и 3Д унутар композитног медијума и могу бити различитог реда величине. Типичан пример таквог медијума је ткиво у живим организмима где се транспорт масе одвија у оба смера од великих крвних судова ка капиларима, након тога ка међућелијском простору, ћелијама и унутарћелијским ентитетима. У циљу ефикасног симулирања транспорта у овим комплексним медијумима, уведено је коришћење CSFE. Релације изведене овде су фундаменталне за примену у свим последичним поглављима везаним за решавање специфичних биомедицинских проблема транспорта. На даље су дати основни кораци у формулацији Којићевог Транспортног модела [Којић М., 2018; Којић М. 2018a; Milosevic M., 2018].

### 4.1. Формулисање коначних елемената за везу (енг. Connectivity elements)

Узмимо у обзир пре свега 1Д транспорт флуида. Формулисали смо једнодимензионални аксијални транспорт као и бочни проток, као на слици 4.1a. На елементарној дужини  $dx$  уводимо везивни елемент 1-2, површине попречног пресека  $dA_{con}$  која је једнака заједничкој површини између 1Д структуре и континуума који је окружује. Флукс кроз ову површину је

$$dQ_w = -D_w dA_{surface} (\phi_{1D} - \phi_{sur}) = -D_w dA_{surface} (\phi_1 - \phi_2) \quad (4.1.1)$$

Даље, ова релација се може проширити на све 1Д елементе и доделити везивне елементе чворовима. За чвор  $B$ , (слика 4.1б) дефинишемо везивни чвор 1-2, са чворним величинама  $\phi^1$  и  $\phi^2$  за 1Д структуру и окружење, респективно. Једначина баланса за 1Д елемент дуж дебљине зида  $h$  има облик



Слика 4.1 Повезивање 1Д и континуума везивним елементима. а) Елементарни сегмент 1Д структуре и окружујући континуум; б) Везивни елементи у заједничким чворовима КЕ између 1Д и континуум домена. [Којић М., 2022]

$$\left( \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} + K_{IJ}^w \right) \Delta \phi^{J(i)} = - \left( \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} + K_{IJ}^w \right) \phi^{J(i-1)} + \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} \phi^{Jt}, \quad I, J = 1, 2 \quad (4.1.2)$$

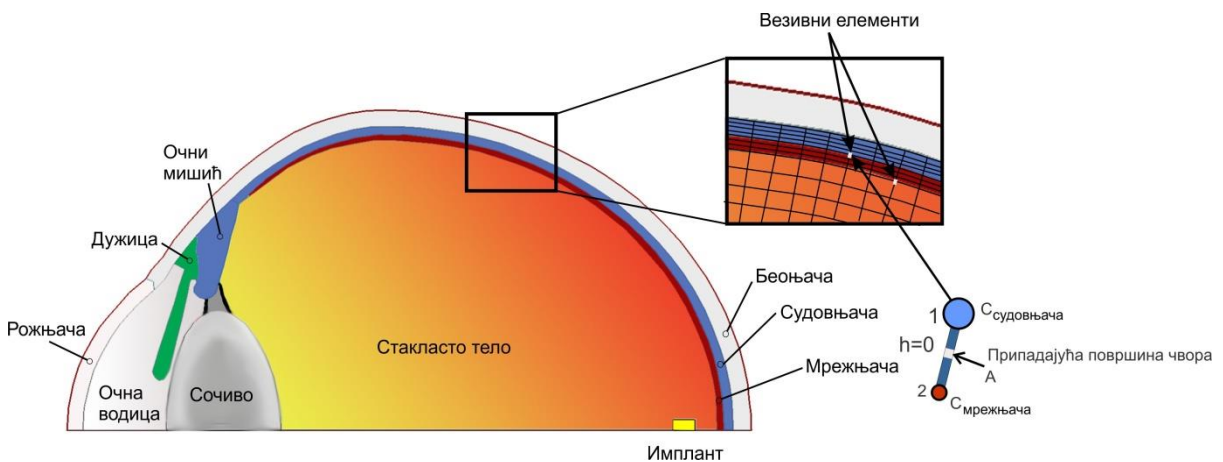
Овде површина попречног пресека одговара припадајућој површини чвора  $V$  којој одговара дужина  $(L_1+L_2)/2$ . Стога, матрице  $\mathbf{M}$  и  $\mathbf{K}^w$  имају облик

$$M_{11} = M_{22} = \frac{1}{3} c A_{surface} h, \quad M_{12} = M_{21} = \frac{1}{6} c A_{surface} h; \quad K_{11}^w = K_{22}^w = -K_{12}^w = -K_{21}^w = D_w A_{surface} \quad (4.1.3)$$

Материјални параметри овог елемента,  $c$  и  $D_w$ , представљају карактеристике зида и могу узети у обзир различите биолошке особине битне у моделирању биолошких баријера; ово је јако битно својство везивних елемената.

Са слике 4.1б се види да у поступку генерисања спрегнутог транспорта између 1Д и окружујућег домена, двоструки чворови 1 и 2 су једноставно постављени на истим просторним позицијама. Ово својство везивних елемената је прилично корисно за примену МКЕ у сложеним биомедицинским системима.

Везивни елементи могу бити примењени за моделирање транспорта кроз мембране; или кроз границу између континуум домена када постоје специјални ефекти на заједничкој граници- као што је хидрофобност (енг. partitioning) [Којић М., 2015]. Геометријски приказ везивних елемената у овим случајевима је приказан на слици 4.2. Овде је коришћен исти приступ као и за транспорт кроз зидове једнодимензионалне структуре. Површина попречног пресека  $A_{surface}$  је припадајућа површина чвора, док је дужина 1Д елемента обележена као  $L$  а дебљина мембране је  $h$ .



**Слика 4.2** Повезивање 1Д и континуума везивним елементима. а) Елементарни сегмент 1Д структуре и окружујући континуум; б) Везивни елементи у заједничким чворовима КЕ између 1Д и континуум домена. [Коић М., 2022]

Материјалне карактеристике за транспорт кроз мембрану карактеришу мембрану као биолошку баријеру. У случају везивних елемената коришћених за спрезање два домена са специфичним феноменом који се одвија на контактним површинама, матрица  $\mathbf{M}$  је једнака нули пошто мембрана нема коначну дебљину.

Са становишта развоја дистрибуираног КЕ, можемо да изразимо површину попречног пресека  $A_{surface}$  у случају укупне запремине (континуума) простора који се моделира као

$$A_{surface}^I = r_V^I r_A^I V_I \quad (4.1.4)$$

где су  $r_V^I$ ,  $r_A^I$  и  $V_I$  запремински удео, површински коефицијент и запремина континуума, респективно, за чвор  $I$  (шематски приказан на слици 4.1б као  $V_B$ ). Вредност  $r_V^I$  је однос запремине конституента у односу на укупну запремину континуума, док је површински коефицијент  $r_A^I$  однос  $A_{surface}$  и запремине конституента. Површински коефицијент  $r_A$  за 1Д кружни попречни пресек је дат у једначини (3.2.24), док је за сферу полупречника  $R_{sphere}$

$$(r_A)_{sphere} = \frac{3}{R_{sphere}} \quad (4.1.5)$$

Важно је да, приликом моделирања сложених нехомогених карактеристика конституената, параметри у једначини (4.1.4) буду придружени чворовима коначних елемената.

## 4.2. Транспортни тензор

У формулисању дистрибуираног концепта, следећи битан корак је трансформација транспорта унутар 1Д структура, које уопштено имају сложене просторне расподеле и облике, у облик који одговара континууму. На слици 4.3а и 4.3б су приказане 1Д капиларна и електрична мрежа влакана, респективно. Очито је да, моделирати транспорт унутар ових мрежа поштујући и пратећи све сегменте и рачвања, изискује приличан напор и није практичан приступ уколико се ради о моделирању великих домена.

У циљу извођења транспортног тензора, уводимо услов да за било коју (малу) површину  $S$  унутар континуума (приказ на слици 4.3а и 4.3б), следећа релација мора бити задовољена

$$A_{tot} \mathbf{q}_{cont} = \sum_K \mathbf{Q}_K = - \sum_K D_K A_K \frac{\partial \phi_K}{\partial x_K} \ell_{Ki} \mathbf{i}_i, \text{ сума по } i: i = 1, 2, 3 \quad (4.2.1)$$

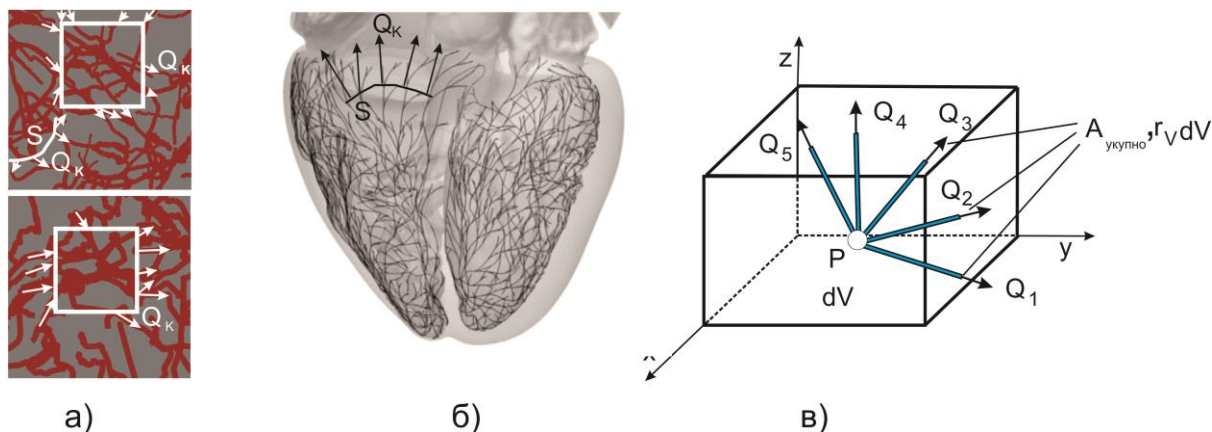
где, за  $K$ - те једнодимензионалне структуре следи:  $A_K$  је површина попречног пресека,  $\mathbf{Q}_K$  је флуks кроз површину  $A_K$ ,  $D_K$  је транспортни коефицијент;  $\phi_K = \phi$  је вредност поља  $\phi$  - иста за све 1Д структуре у малом окружењу просторне тачке континуума;  $x_K$  је аксијална координата,  $\ell_{Ki}$  су пројекције на јединични вектор осе

$$A_{tot} = \sum_K A_K \quad (4.2.2)$$



је укупна површина свих површина попречних пресека  $A_K$ ; док је  $\mathbf{q}_{cont}$  флукс по јединици површине у односу на  $A_{tot}$ . Извод  $\partial\phi_K / \partial x_K$  може бити изражен у случају поља континуума  $\phi$  као

$$\frac{\partial\phi_K}{\partial x_K} = \frac{\partial\phi}{\partial x_j} \ell_{Kj}, \quad \text{без суме по } K; \text{ сума по } j: j=1,2,3 \quad (4.2.3)$$



**Слика 4.3** Поступци у формулацији транспортног тензора. а) Капиларна мрежа у ткивима и флуксеви кроз елементарну запремину: здраво ткиво (горњи ред), ткиво унутар тумора (доњи ред), [Reitan N.K., 2010]; б) Мрежа Пуркиње влакана у зиду срца и електрични флуксеви, [Costabal F.S., 2016]; в) Шематски приказ континуум елемента и 1Д флуксеви. [Kojic M., 2022]

Сада можемо да заменимо једначину (4.2.3) у (4.2.1) и добијамо

$$\mathbf{q}_{cont} = -\frac{1}{A_{tot}} \frac{\partial\phi}{\partial x_j} \sum_K D_K A_K \ell_{Ki} \ell_{Kj} \mathbf{i}_i = -D_{ij} \frac{\partial\phi}{\partial x_j} \mathbf{i}_i; \quad \text{или} \quad (q_{cont})_i = -D_{ij} \frac{\partial\phi}{\partial x_j} \quad (4.2.4)$$

где је

$$D_{ij} = \frac{1}{A_{tot}} \sum_K D_K A_K \ell_{Ki} \ell_{Kj} \quad (4.2.5)$$

транспортни тензор за све једнодимензионалне структуре. Овај облик транспортног тензора је изведен на аналоган начин у референцама [Kojic M., 2017; Kojic M., 2018].

На слици 4.3а су приказане елементарне запремине, често коришћене у механици континуума, наглашавајући везу између дискретних једнодимензионалних сегмената и континуума. У некој просторној тачки користимо све 1Д сегменте у близини као сегменте у тој просторној тачки (тачка  $P$  на слици 4.3в) и процењујемо израз транспортног тензора. Значајно је (за дистрибуирани концепт моделирања) применити континуум форму 1Д транспорта на читаву запремину простора који се моделира. Површине попречних пресека  $A_K$  се може изразити као

$$A_K = r_V^K A_{space} \quad (4.2.6)$$

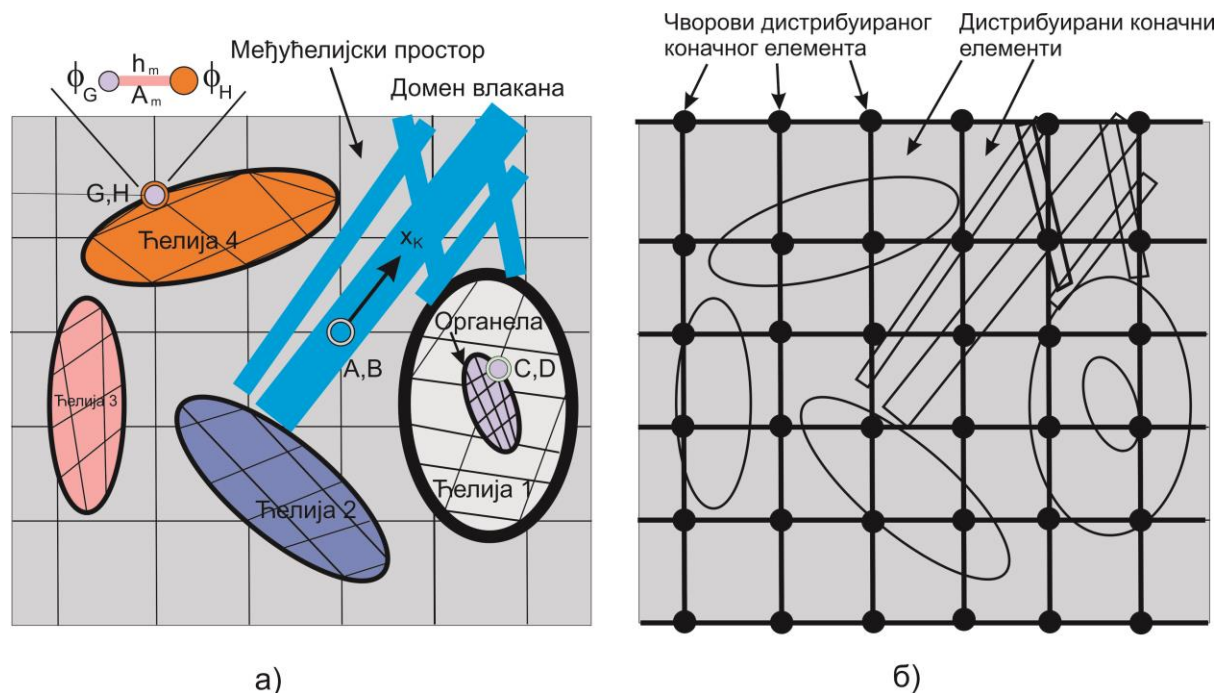
где  $r_V^K$  су запремински удели а  $A_{space}$  површина читавог простора. Стога, транспортни тензор се може записати као

$$D_{ij} = \frac{1}{(r_V)_{1D}} \sum_K D_K r_V^K \ell_{Ki} \ell_{Kj}, \quad (r_V)_{1D} = \sum_K r_V^K \quad (4.2.7)$$

где  $(r_V)_{1D}$  представља запремински удео свих 1Д конституената у просторној тачки, у односу на јединичну запремину простора.

### 4.3. Композитни дистрибуирани коначни елемент

У овом одељку је представљен модел коначног елемента са дистрибуираним пољима унутар композитног медијума. Ова врста коначног дистрибуираног елемента је формулисана као основа, потребна за формулисање КТ модела. На слици 4.4а је 2Д приказ ткива са међућелијским простором, ћелијама са органелама и влакнастом структуром.

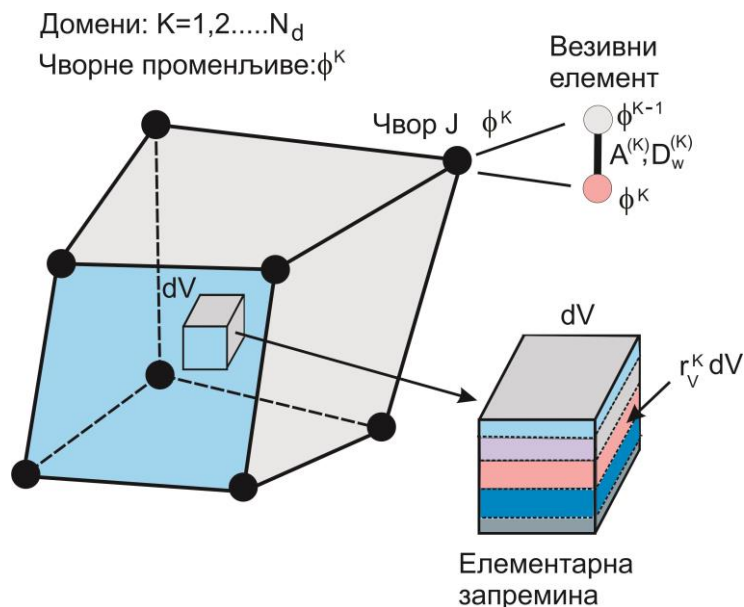


**Слика 4.4** Шематски приказ ткива са композитним медијумом (дводимензионални приказ). а) Међућелијски простор са ћелијама и влакнастом структуром, детаљни модел коначних елемената; б)

Дистрибуирани модел моделиран коришћењем дистрибуираног коначног елемента. [Kojic M., 2022]

Детаљни модел коначних елемената може бити генерисан тако да мреже постоје за сваки ентитет медијума и везивних елемената, појединачно, приказаних на слици изнад: А,Б; В,Г и Д,Ђ повезујући 1Д елементе са међућелијским простором, ћелије са међућелијским простором и органеле са унутрашњошћу ћелија, респективно. Везивни елементи су дефинисани у

претходној секцији. На пример, за елемент Д,Ђ имамо да су  $h_m$  и  $A_m$  дебљина мембране и површина мембране која припада овом елементу; а  $\phi_G$  и  $\phi_H$  су чворне вредности за међућелијски простор и ћелију. Уместо моделирања сложеног детаљног модела уводимо дистрибуирани коначни елемент, приказан на слици 4.4б, са јединственом мрежом која се састоји од композитних дистрибуираних коначних елемената (који ће бити дефинисани касније у тексту).



Слика 4.5 Композитни дистрибуирани коначни елемент (engl. CSFE).

Запремински домени и 1Д елементи за везу између домена.

Изглед композитног дистрибуираног коначног елемента је приказан на слици 4.5. Елемент се састоји од запреминских домена за сваки конституент (поддомена)  $K$ ,  $K=1,2,\dots, N_d$  унутар свеукупног композитног медијума. Запремине конституената  $V_K$  у односу на запремину целокупног елемента  $V$  су

$$V_K = r_V^K V, \text{ или } dV_K = r_V^K dV; \quad K = 1, 2, \dots, N_d \quad (4.3.1)$$

Сваки домен има своје физичке и материјалне карактеристике и поље  $\tilde{\phi}_K(x_i, t) = \phi_K(r_i, t)$  интерполирано са чворних вредности  $\phi_K^J(t)$  коришћењем интерполационих функција  $N_J(r_i)$ ,

$$\phi_K(r_i, t) = N_J \phi_K^J, \text{ сума по } J: J = 1, 2, \dots, N \quad (4.3.2)$$

Једначине баланса масе за сваки од домена  $K$  имају облик за континуум, укључујући 1Д домene трансформисане у континуум облик. Поступак интеграције по запреминама  $r_V^K V$  је примењен за добијање матрица у једначинама баланса масе, као на пример

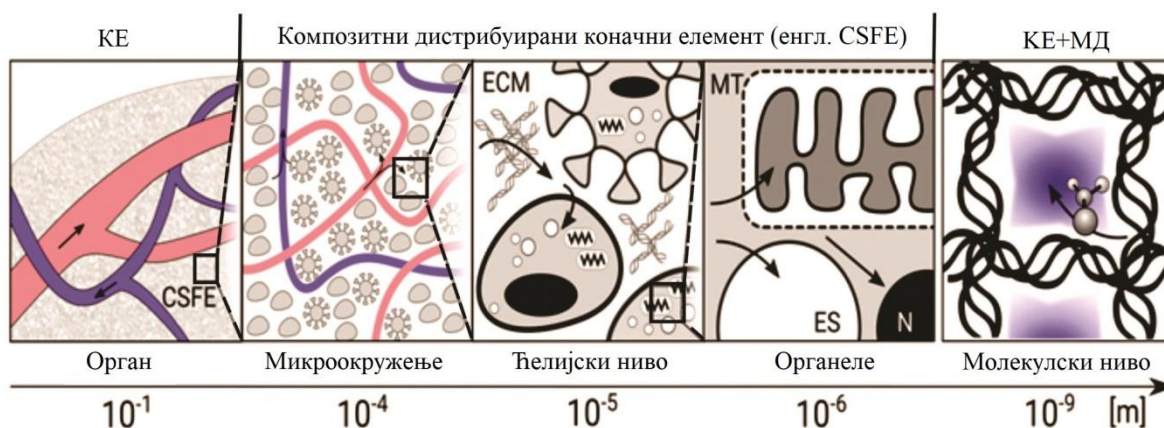
$$K_{IJ}^K = \int_V r_V^K D_{ij}^K \frac{\partial N_I}{\partial x_i} \frac{\partial N_J}{\partial x_j} dV \quad (4.3.3)$$

Физичка поља континуума су спрегнута у чворним тачкама коришћењем везивних елемената за одговарајуће домене, као што је шематски приказано на слици 4.5а. Површине попречних пресека  $A_K$  су одређене према једначинама у претходној секцији као и транспортни коефицијенти  $D_K$  за одређене биолошке баријере. Транспортна матрица у чвору  $J$  има облик

$$K_{11}^{(K)J} = K_{22}^{(K)J} = -K_{12}^{(K)J} = -K_{21}^{(K)J} = D_w^{(K)J} A_{surface}^{(K)J} = r_{AV}^{(K)J} D_w^{(K)J} V^{(K)J} \quad (4.3.4)$$

где  $D_w^{(K)J}$  представља транспортни коефицијент,  $A_{surface}^{(K)J}$  је површина,  $r_{AV}^{(K)J}$  коефицијент односа површина-запремина, а  $V^{(K)J}$  ја запремина континуума који припада чвору  $J$ .

Примена композитног дистрибуираног коначног елемента отвара могућност моделирања сложених композитних структура, као ткива, а у упрошћеном смислу: простор континуума је дискретизован једноставним 3Д елементима који садрже карактеристике различитих домена. Особине свих појединачних домена су изражене њиховим запреминским уделом и материјалним транспортним параметрима, које су придружене чворовима ових елемената. Стога, нехомогеност различитих домена може бити моделирана. Транспорт кроз 1Д мрежу коначних елемената, представљену као домен континуума, пружа једноставније моделирање коришћењем CSFE. Композитни дистрибуирани коначни елемент такође има вишеслојни карактер пошто је могуће повезати различите скале као што је графички приказано на слици 4.6 (од нивоа органа до молекуларног нивоа). Коришћењем CSFE, могуће је моделирати велике домене као читаве органе са биолошким баријерама на различитим нивоима, што ће бити приказано касније. Такође, CSFE може бити прикладно спрегнут са другим типовима модела коначних елемената, као 1Д структура (велики крвни судови) домена флуида, и слично.



Слика 4.6 Шематски приказ карактера примене CSFE [Кojić М., 2018].

У циљу генерисања великих модела коришћењем CSFE процедура је једнозначна: простор се дискретизује у континуум CSFE елементима а материјални подаци који се придружују појединачним чворовима су: запремински удели, површински коефицијенти, запремине које припадају

чворовима (као  $V_B$  на слици 4.5), и материјалне особине које се односе на биолошке мембране. Следећи корак је постављање иницијалних и граничних услова за сваки од домена унутар CSFE елемената, и повезивање са другим групама елемената (као што су велики крвни судови, домени флуида и слично).

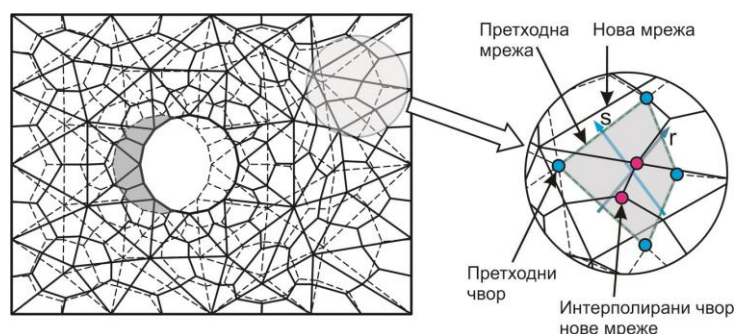
#### 4.4. Солид-солид интеракција и чврсто спрезање

Узимајући у обзир механичко деловање унутар живих организама, физиолошки услови постоје тамо где се остварују интеракције између солида и деформабилних солида, који су јако битни за функције органа. Примери ових средина су плућа, срце, крвни судови или тумори. У овом поглављу ће бити речи о основном концепту и једначинама које се користе у моделирању солид-солид интеракције. Изведене једначине служиће као основа за формулацију композитног дистрибуираног коначног елемента.

##### 4.4.1. Чврсто спрезање (енг. **Strong coupling**)

У оквиру овог приступа, генерише се јединствена мрежа коначних елемената за солид и флуид и решава се један систем једначина. Мрежа се генерише на тај начин да су чворови на солид-флуид граници заједнички и имају заједничке брзине. Матрица елемената и чворне силе се рачунају за сваки медијум посебно, према конститутивним законима, и придружени су у заједнички систем једначина, на уобичајени начин.

У [Isailovic V., 2012; Isailovic V., 2014], бројне методе везане за концепт чврстог спрезања су истраживане, као метода уроњених граница [Zhang X., 2006], или коришћење *Lagrange* мултипликатора (умножака), као и *penalty* метода за заједничке чворове. Закључено је да за моделирање кретања деформабилних тела унутар флуида, најпрецизнија и најпоузданија је примена процедуре поновног истравања мреже (енг. *remeshing procedure*) током временских корака симулације. Коришћење ове процедуре је илустровано на слици 4.7, где је приказан модел кретања деформабилног тела (у овом случају ћелије) унутар флуида који се креће.



**Слика 4.7** Модел чврстог спрезања за кретање деформабилног тела унутар флуида који се креће. Претходна мрежа- испрекидане линије, нова мрежа- пуне линије. Детаљ А- чворови почетне мреже и интерполиране чворне вредности [Isailovic V., 2014].

За тренутну позицију тела, мреже коначних елемената се креирају са заједничким чворовима на граници. Даље, брзине се интерполирају (мапирају) са чворова претходне мреже на чворове тренутне (нове) мреже, као што је шематски приказано на слици 4.7. Решење за читав систем се одређује за тренутну мрежу а након тога се врши померање тела према израчунатим чворним вредностима брзина. Нова мрежа се генерише и врши се интерполација; ова процедура се понавља у сваком следећем кораку.

#### 4.4.2. Солид-солид интеракција

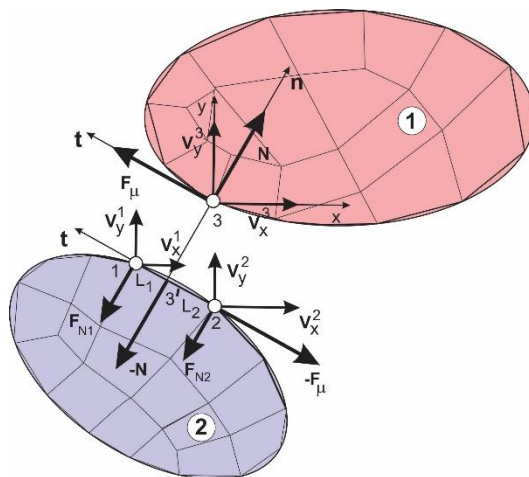
У оквиру овог концепта интеракција између два тела се моделира двочворним контактним 1Д (везивним) коначним елементима, аналогно везивним елементима за повезивање физичких поља.

На додиру између два тела, механичка интеракција се може раздвојити на нормалне и тангенцијалне правце, изражене нормалним и тангенцијалним напонима и силама. Изводи израза потребних унутар модела КЕ су представљени за 2Д услове, за  $x, y$  раван. Генерализација 3Д услова се може извршити једнозначно. Површине тела која интерагују су представљене чворовима КЕ и сегментима према мрежи коначних елемената (шематски приказано на слици 4.8). Узимамо у обзир силе које се премештају између чвора 3 на површини тела 1 и сегмента 1-2 другог тела. Нормална сила  $N$  је у правцу нормале  $\mathbf{n}$  управне на сегмент, док је тангенцијална сила  $F_{\mu}$ .

Овде уводимо двочворне контактне елементе за оба правца  $\mathbf{n}$  и  $\mathbf{t}$ . Нормална сила у чвору 3 је једнака

$$N = k(U_n^{3'} - U_n^3) \quad (4.4.1)$$

Где је  $k$  крутост у правцу нормале, а  $U_n^{3'}$  и  $U_n^3$  су померања тачака 3' и 3 на сегменту и тачки 3; тачка 3' лежи дуж правца нормале  $\mathbf{n}$  на сегменту 1-2.



Слика 4.8 Контакт између два деформабилна тела. Нормалне и тангенцијалне силе између чвора 3 тела 1 и сегмента 1-2 тела 2.

Крутост  $k$  се може апроксимирати као

$$k = \frac{1}{2}(E_1 + E_2)L \quad (4.4.2)$$

Где су  $E_1$  и  $E_2$  једноосни модули крутости за тела 1 и 2, а  $L$  је дужина сегмента 12 (дебљина 2Д модела се сматра јединичном). У случају еластичних материјала,  $E_1$  су  $E_2$  су Јангови модули, у супротном они одговарају секантном модулу и нормалном истезању у правцу нормале ова два тела. Нормалне силе у чворовима 1 и 2 су

$$F_{N1} = h_1 N, F_{N2} = h_2 N \quad (4.4.3)$$

где је

$$h_1 = \frac{L_2}{L_1 + L_2}, \quad h_2 = \frac{L_1}{L_1 + L_2} \quad (4.4.4)$$

Матрица крутости се може извести од инкремената компонената нормалне силе  $\Delta N_x$  и  $\Delta N_y$  према

$$\Delta N_x = k\Delta t \left( h_1 \Delta V_x^1 n_x + h_1 \Delta V_y^1 n_y + h_2 \Delta V_x^2 n_x + h_2 \Delta V_y^2 n_y - \Delta V_x^3 n_x - \Delta V_y^3 n_y \right) n_x \quad (4.4.5)$$

$$\Delta N_y = k\Delta t \left( h_1 \Delta V_x^1 n_x + h_1 \Delta V_y^1 n_y + h_2 \Delta V_x^2 n_x + h_2 \Delta V_y^2 n_y - \Delta V_x^3 n_x - \Delta V_y^3 n_y \right) n_y \quad (4.4.6)$$

Где су  $n_x$  и  $n_y$  компоненте нормале  $\mathbf{n}$ , а  $\Delta V_x^I$  и  $\Delta V_y^I$  ( $I=1,2,3$ ) су инкременти брзина док је  $\Delta t$  временски корак. Из ових релација следе компоненте матрице крутости, величине  $6 \times 6$ , које се односе на инкременте брзина и компоненте чворних сила у чворовима 1, 2 и 3. Подматрице су

$$\mathbf{K}^{13} = \mathbf{K}^{31} = -h_1 \mathbf{K}^{33}, \quad \mathbf{K}^{23} = \mathbf{K}^{32} = -h_2 \mathbf{K}^{33} \quad (4.4.7)$$

где је

$$\mathbf{K}^{33} = \Delta t k \mathbf{m} \mathbf{m}^T \quad (4.4.8)$$

Ове вредности је потребно додати члановима матрице елемената који садрже чвор 3 тела 1 и сегмент 12 тела 2, респективно.

Аналогно овоме, релације за интеракцију у тангентном правцу силе  $F_\mu$  се могу извести. Узимамо у обзир да је пројекција силе  $\mathbf{F}_\mu$  на тангенту  $\mathbf{t}$  изражена као

$$F_\mu = -\mu N \text{sign}(v_i^3 - v_i^{3'}) \quad (4.4.9)$$

и, за силе у чворовима 1 и 2,

$$F_{\mu 1} = \mu h_1 N, \quad F_{\mu 2} = \mu h_2 N \quad (4.4.10)$$

где је  $\mu$  коефицијент отпора подлоге (коефицијент трења); а  $v_i^3$  и  $v_i^{3'}$  су тангенцијалне компоненте брзина у чворовима 3 и 3', респективно. У случају

---

када сила отпора зависи само од релативне компоненте брзине, она представља силу вискозног отпора и може бити изражена као

$$F_{\mu}^{visc} = -\eta L (v_t^3 - v_t^{3'}) \text{sign}(v_t^3 - v_t^{3'}) \quad (4.4.11)$$

где  $\eta$  [ $Ns/m^3$ ] представља коефицијент вискозног отпора. Компоненте матрице крутости/ отпора се могу извести формирањем инкремената чворних тангенцијалних сила.





## 5. ПРИМЕНА КОМПОЗИТНОГ ДИСТРИБУИРАНОГ КОНАЧНОГ ЕЛЕМЕНТА У РЕШАВАЊУ МЕХАНИЧКИХ ПРОБЛЕМА У КОМПОЗИТНИМ МЕДИЈУМИМА

### 5.1. Композитни дистрибуирани коначни елемент за механику (CSFEM)

У оквиру овог одељка, представљен је композитни дистрибуирани коначни елемент за механику, као основа за дистрибуирани концепт у механици [Којић М., 2018; Којић М., 2022]. Кораци који су коришћени у уопштеном дистрибуираном концепту су такође испоштовани: изводи израза за виртуални рад композитног деформабилног медијума, а након тога увођење контактних елемената. Проширење ове методологије и CSFEM је даље узето у обзир укључивањем влакнастих структура. То је остварено превођењем једнодимензионалног модела влакнасте структуре и облик континуума, са изводима конститутивних матрица континуума аналогним транспортним тензорима. У одељку Резултати, биће дато неколико једноставних примера као и доказ примене методологије на реалним моделима раста ћелија тумора.

#### 5.1.1. Опис композитног дистрибуираног коначног елемента за механику

У даљем тексту ће бити формулисан CSFEM концепт, са апсолутним брзинама за сваки конституент.

##### 5.1.1.1. Уопштена формулација израза за виртуални рад у композитном медијуму

Овде ће бити представљено неколико претпоставки везаних за формулацију уопштеног смеаред модела:

- Уводимо носећи медијум (или основни медијум, означен индексом 'b') у оквиру кога се налазе остали деформабилни домени. На слици 5.1, приказани су ови домени и означени као 1,2...N<sub>d</sub>.
- Брзина унутар домена 'k' је  $\mathbf{v}^k$ . На граници између домена и носећег медијума, брзине које одговарају носећем медијуму и k- том домену су изражене у локалном координатном систему:

$$\mathbf{v}^b = v_n^b \mathbf{n}^k + v_t^b \mathbf{t}^k, \quad \mathbf{v}^k = v_n^k \mathbf{n}^k + v_t^k \mathbf{t}^k \quad (5.1.1)$$

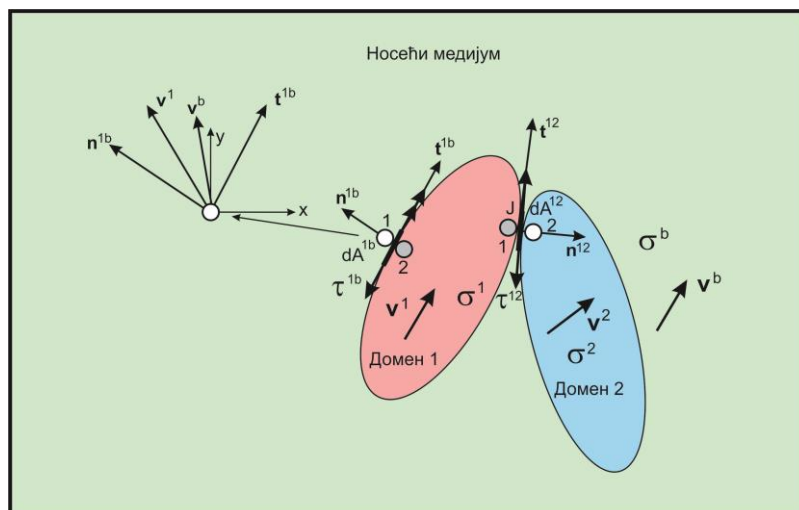
где су  $v_n^b, v_t^b$  и  $v_n^k, v_t^k$  компоненте брзина у смеру нормале  $\mathbf{n}^k$  и тангенте  $\mathbf{t}^k$  на границу између домена. Такође, можемо изразити релативне брзине на границама као

$$v_i^{nrk} = v_i^{nk} - v_i^{nb}, \quad v_i^{trk} = v_i^{tk} - v_i^{tb} \quad (5.1.2)$$

- На граници између два домена (компартамента) брзине су

$$v_i^{nrk,k+1} = v_i^{nk+1} - v_i^{nk}, \quad v_i^{trk,k+1} = v_i^{tk+1} - v_i^{tk} \quad (5.1.3)$$

- Нормални напони на површини интеракције (контакта) су  $\sigma^{nk}$
- Напони услед клизања између  $k$ - тог домена и носећег медијума је  $\tau^{bk}$ , док је између два домена,  $k$  и  $k+1$  напон  $\tau^{k,k+1}$ .
- Елементарне површине између носећег медијума и домена ' $k$ ', као и између два домена су  $dA^{bk}$  и  $dA^{k,k+1}$ , респективно. Пројекције ових површина су  $dA_i^{bk}$  и  $dA_i^{k,k+1}$ .



Слика 5.1 Шематски приказ вектора брзина и напона на контактним површинама.

Виртуални рад услед напона, је

$$\delta W^{stress} = \sigma_{ij}^b \delta \epsilon^b dV^b + \sum_{k=1}^{N_d} \sigma_{ij}^k \delta \epsilon_{ij}^k dV^k + \sum_{k=1}^{N_d} \tau^{bk} \delta v_t^{rbk} dA^{bk} + \sum_{k=1}^{N_d-1} \tau^{k,k+1} \delta v_t^{k,k+1} dA^{k,k+1} \quad (5.1.4)$$

Такође, виртуални рад услед инерцијалних сила је

$$\delta W^{in} = -\rho^b \dot{v}_i^b \delta v_i^b dV^b - \sum_{k=1}^{N_d} \rho^k \dot{v}_i^k \delta v_i^k dV^k \quad (5.1.5)$$

### 5.1.1.2. Формулација у МКЕ

Једначина баланса коначног елемента за континуум, у тренутку  $t$  и итерацији  $i$ , има стандардни облик [Којић М., 2008]

$$\left( \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K}^{(i-1)} \right) \Delta \mathbf{V}^{(i)} = \mathbf{F}^{ext} - \mathbf{F}^{int(i-1)} + \mathbf{F}^{in(i-1)} \quad (5.1.6)$$

где  $\mathbf{V}$  представља чворне брзине,  $\mathbf{F}^{ext}$  су спољашње силе у чворовима елемената;  $\mathbf{F}^{int}$  и  $\mathbf{F}^{in}$  су унутрашње силе услед напона и инерцијалних сила. Уопштено, матрице и чворни вектори могу бити приказани као

$$\begin{aligned} \mathbf{M} &= \int_V \rho \mathbf{N}^T \mathbf{N} dV, & \mathbf{K} &= \int_V \mathbf{B}^T \mathbf{C} \mathbf{B} dV \\ \mathbf{F}^{int(i-1)} &= \int_V \mathbf{B}^T \boldsymbol{\sigma}^{(i-1)} dV, & \mathbf{F}^{in(i-1)} &= -\mathbf{M} \dot{\mathbf{V}}^{(i-1)} \end{aligned} \quad (5.1.7)$$

Где је  $\mathbf{N}$  матрица интерполација, а  $\mathbf{B}$  је геометријска матрица са изводима по просторним координатама;  $\mathbf{C}$  је конститутивна матрица; више детаља је дато у [Којић М., 2008]. У чворовима који се налазе у контакту трансформишемо брзине из локалног у глобални координатни систем и узимамо их у обзир у једначини баланса. У циљу боље конвергенције решења, може се извести трансформација локалне матрице крутости у глобални систем. Силе интеракције, које настају услед постојања релативних брзина између домена  $k$  и  $k+1$ , у чвору  $J$ , могу се моделирати увођењем везивних елемената у чворовима, за шта једначина баланса гласи

$$K_{IJ}^{k,k+1} \Delta \left( V^{k,k+1} \right)_J^{t(i)} = -K_{IJ}^{k,k+1} \left( V^{k,k+1} \right)_J^{t(i-1)} \quad (5.1.8)$$

Где је  $\left( v^{k,k+1} \right)_J^t$  тангенцијална брзина у чвору  $J$  за два домена  $k$  и  $k+1$  који су у контакту. а матрица  $K_{IJ}^{k,k+1}$  гласи

$$K_{IJ}^{k,k+1} = A_J^{k,k+1} \eta^{k,k+1} \quad (5.1.9)$$

Где је  $A_J^{k,k+1}$  припадајућа површина коју заузима заједнички чвор  $J$ , док је  $\eta^{k,k+1}$  коефицијент отпора (вискозност). Једначина баланса за везивне елементе између домена  $k$  и носећег медијума има облик (5.1.6).

Услов да су нормалне брзине на заједничкој граници исте може да се оствари додељивањем истог броја једначине за оба домена, као што је претпостављено у тексту изнад. Али, ово је такође могуће увођењем везивног елемента у нормалном правцу (аналогно као и за тангентни), стога формирамо једначину баланса у облику

$$K_{IJ}^{(k,k+1)_n} \Delta \left( V^{k,k+1} \right)_J^{n(i)} = -K_{IJ}^{(k,k+1)_n} \left( V^{k,k+1} \right)_J^{n(i-1)} \quad (5.1.10)$$

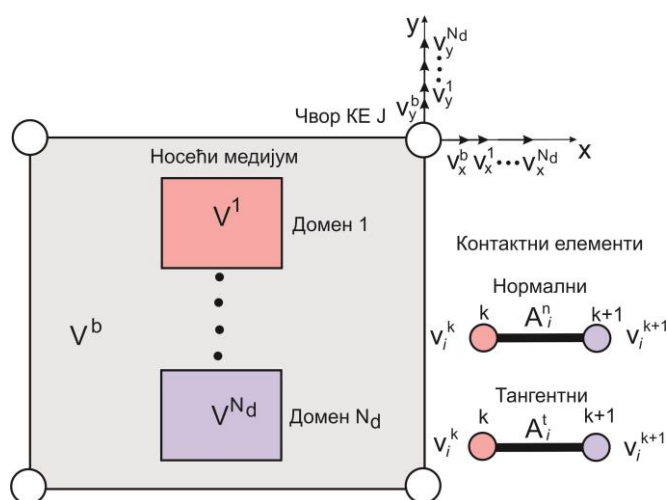
где је

$$K_{IJ}^{(k,k+1)_n} = A_J^{k,k+1} E_n^{k,k+1} \quad (5.1.11)$$

Модул еластичности  $E_n^{k,k+1}$  треба имати довољно велику вредност како би услов у правцу нормале био обезбеђен.

### 5.1.2. Формулација дистрибуираног коначног елемента за механику

У овом поглављу, формулисаћемо дистрибуирани (*smeared*) коначни елемент у оквиру механике на сличан начин како је то урађено за проблеме поља физичких величина што је објашњено у [Којић М., 2018]. Концепт дистрибуираног коначног елемента је приказан на слици 5.2 (аналогно слици 10 у референци [Којић М., 2018]).



**Слика 5.2** Композитни дистрибуирани коначни елемент за механику (CSFEM, приказ у равни). Запремина овог елемента се састоји од носећег медијума  $V^b$  запремине и различитих домена запремина  $V^1$  до  $V^{N_d}$ . Број степени слободe по чвору укључују брзине у свим координатним правцима, као и тангенцијалне и нормалне компоненте за границе међу доменима. Везивни елементи повезују брзине на границама. [Којић М., 2022]

Запремине домена су одређене запреминским уделом као и у случају поља физичких величина, стога је запремински удео носећег медијума

$$r_V^b = 1 - \sum_{k=1}^{N_d} r_V^k \quad (5.1.12)$$

Једначине баланса  $V^k = r_V^k V$  за сваки од домена има облик који је представљен изнад за детаљни модел, унутар домена запремине.

Силе у чворовима, у правцу тангенте и нормале,  $F_{ji}^t$  и  $F_{ji}^n$ , услед везивних елемената, у смеру глобалних оса  $x_i$ , су

$$F_{ji}^t = -K_{ij}^{t(k,k+1)} \left( V^{k+1} - V^k \right)_{ji}^{(i-1)} \left( r_{A_i}^t \right)_j \quad (5.1.13)$$

и

$$F_{ji}^n = K_{ij}^{n(k,k+1)} (V^{k+1} - V^k)_{ji}^{(i-1)} (r_{Ai}^n)_j \quad (5.1.14)$$

где су  $(r_{Ai}^t)_j$  и  $(r_{Ai}^n)_j$  удели граничних површина (површински удели)  $A^t$  и  $A^n$ , у правцу глобалне осе  $x_i$ , нпр.

$$r_{Ai}^t = \frac{A_i^t}{A}, \quad r_{Ai}^n = \frac{A_i^n}{A} \quad (5.1.15)$$

Треба поменути да су  $A^t$  и  $A^n$  апсолутне вредности, без узимања у обзир знака пројекције. Такође, у 2Д условима имамо

$$r_{Ax}^t = r_{Ay}^n, \quad r_{Ay}^t = r_{Ax}^n \quad (5.1.16)$$

тако да, отуда приликом моделирања имамо два коефицијента.

У случају 2Д кружног домена, коефицијенти правца су; у случају правоугаоног домена димензија  $a \times b$  где је  $a$  димензија дуже странице која лежи на  $x$ -оси, коефицијента правца су  $r_{Ax}^t = r_{Ay}^n = a / (a + b)$ ,  $r_{Ay}^t = r_{Ax}^n = b / (a + b)$ . Даље, ако усвојимо да је запремински удео  $r_V$  а површински удео је  $r_{AV}$ . Стога, у једначинама (5.1.14) и (5.1.15) можемо да користимо

$$F_{ji}^t = -K_{ij}^{t(k,k+1)} (r_V r_{AV} r_{Ai}^t)_j V^J (V^{k+1} - V^k)_{ji}^{(i-1)} \quad (5.1.17)$$

$$F_{ji}^n = K_{ij}^{n(k,k+1)} (r_V r_{AV} r_{Ai}^n)_j V^J (V^{k+1} - V^k)_{ji}^{(i-1)} \quad (5.1.18)$$

Где је  $V^J$  припадајућа запремина  $J$ - тог чвора. Матрице  $K_{IJ}^{t(k,k+1)}$  и  $K_{IJ}^{n(k,k+1)}$  имају облик

$$K_{11}^{t(k,k+1)} = K_{22}^{t(k,k+1)} = -K_{12}^{t(k,k+1)} = -K_{21}^{t(k,k+1)} = \eta \quad (5.1.19)$$

$$K_{11}^{n(k,k+1)} = K_{22}^{n(k,k+1)} = -K_{12}^{n(k,k+1)} = -K_{21}^{n(k,k+1)} = k_n \quad (5.1.20)$$

Где је  $\eta$  коефицијент клизања (вискозни отпор) а  $k_n$  коефицијент крутости.



## 6. ВАЛИДАЦИЈА ДИСТРИБУИРАНЕ МЕТОДОЛОГИЈЕ НА ЈЕДНОСТАВНИМ (ТЕСТ) ПРИМЕРИМА

У оквиру тестирања тачности дистрибуираних (*smearred*) модела, у овој секцији биће приказано понашање, одзив и тачност дистрибуираних у односу на детаљне (стварне) моделе, који садрже само 1Д елементе, или су спрегнути са континуумом. Ови модели имају за циљ приказ робусности дистрибуиране методологије, тачност решења у поређењу са детаљним (стварним) моделима, како бисмо валидацијом методологије могли применити исту на доста сложенијим биолошким моделима (описаним у секцији 7).

### 6.1. Кружни (циркуларни) домен са задатим концентрацијама унутар капилара

Овај пример илуструје имплементацију дистрибуираног модела (представљен у ранијим поглављима) где је концентрација унутар капилара сматрана познатом (концентрација је унапред задата на границама модела). Кружни 2Д домен са правилном капиларном мрежом је приказан на слици 6.1а. Домен је изолован на својој спољашњој граници, а концентрација у капиларима је константна, док је иницијална концентрација у континууму (ткиву) једнака нули. У табели 6.1 су дати нумерички подаци који су коришћени као гранични услови за модел.

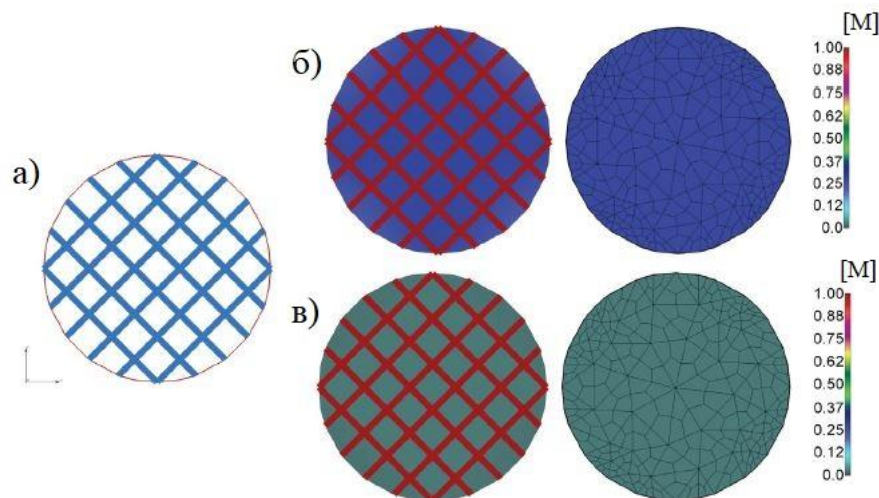
Табела 6.1. Материјални подаци за модел на Слици 6.1.

Запремински удео капилара	$r_V = V_{\text{capillary}}/V_{\text{total}} = 0.29854$
Пречник ткива	$d_{\text{tissue}} = 140 \mu\text{m}$
Пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 4 \mu\text{m}$
Дебљина зида	$\delta_{\text{capillary}} = 0.4 \mu\text{m}$
Дифузиони коефицијент у зиду капилара	$D_{\text{wall}} = 10 \mu\text{m}^2/\text{s}$
Дифузиони коефицијент у ткиву	$D_{\text{tissue}} = 1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$
Концентрација у капиларима (константна)	1 М
Број временских корака	20 x 0.05 s

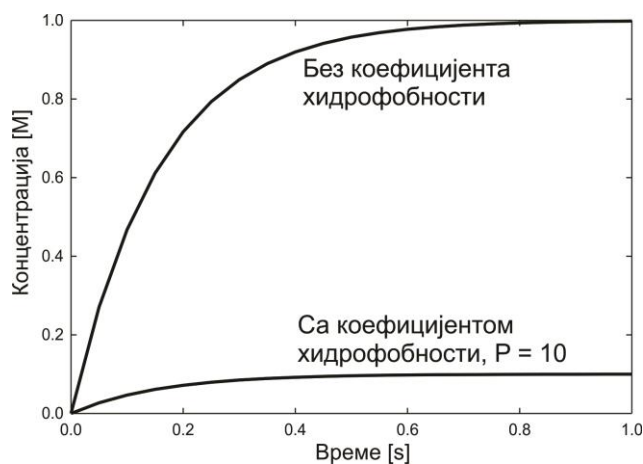
Транспорт масе се одвија посредством дифузије кроз зидове капилара и моделиран је коришћењем једначина из секција 2.1 и 2.2. Поља расподела концентрација у временском тренутку  $t = 0.1\text{s}$  приказана су на слици 6.1б и 6.1в за детаљни и дистрибуирани модел; поље концентрација је униформно због правилног распореда капиларне мреже и задатих граничних услова. Такође се може приметити да је концентрација у ткиву практично идентична за детаљни и дистрибуирани модел. Промена концентрације унутар ткива током времена, приказана је на слици 6.2 у случају када имамо коефицијент хидрофобности примењен на зиду капилара ( $P = 10$ ) као и у случају када је коефицијент хидрофобности занемарен. Концентрација у ткиву, на крају симулације, досеже вредност оне у капиларима – када нема коефицијента хидрофобности,



док у случају постојања коефицијента хидрофобности, укупна крајња концентрација у ткиву је једнака  $C_{cap}/P$ .



**Слика 6.1** Дифузија из капиларне мреже ка изолованом кружном домену ткива. (а) Геометријски приказ мреже капилара и кружног домена континуума; (б) Поље концентрација у капиларима и ткиву срачунато за реални модел (лево) и дистрибуирани модел (десно, приказ мреже КЕ), у временском тренутку  $t = 0.1s$ ; без partitioning-а на границама; (в) Поље концентрације као у случају под (б), када је partitioning на граници крв- капиларни зид,  $P = 10$ - концентрација у ткиву је видљиво мања него у случају под (б) услед примене коефицијента хидрофобности. [Којић М., 2017а]



**Слика 6.2** Промена концентрације у току времена у ткиву за кружни домен, приказано за реални и дистрибуирани модел. Укупна концентрација у ткиву је десет пута нижа када користимо коефицијент хидрофобности ( $P = 10$ ).

## 6.2. Униформна тродимензионална капиларна мрежа

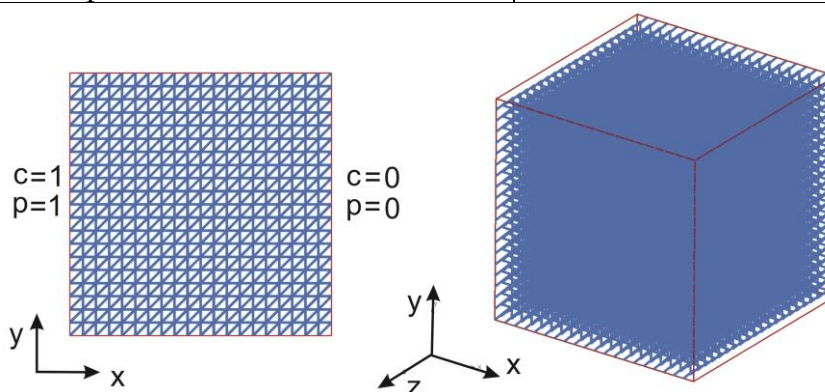
У овом примеру разматрамо конвективно- дифузиони транспорт унутар домена коцке са униформном капиларном мрежом. Мрежа се састоји од капилара распоређених дуж координатних оса, као и у дијагоналном правцу. Циљ овог примера јесте да потврди применљивост израза за Дарсијеве коефицијенте, дифузиони тензор, као и тачност представљеног композитног дистрибуираног коначног елемента. Два основна, физиолошки реална, услова су претпостављена: (а) транспорт услед разлике притисака и концентрација на границама домена и (б) транспорт од граница домена ка унутрашњости.

### 6.2.1. Транспорт услед разлике притисака и концентрација на границама домена

Домен облика коцке (10x10x10mm) са капиларном мрежом и ткивом приказан је на слици 6.3, са граничним условима који укључују константне притиске и концентрације на површинама капилара, са нормалама у  $x$ -правцу, док су зидови ткива непропустљиви. Дијагонални капилари леже у  $xy$  равни. Коришћени су следећи подаци (табела 6.2):

Табела 6.2. Материјални подаци за модел на Слици 6.3.

Запремински удео капилара	$r_V = V_{\text{capillary}}/V_{\text{total}} = 0.131708$
Пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.10\text{mm}$
Дебљина зида	$\delta_{\text{capillary}} = 0.10\text{mm}$
Дифузиони коефицијент у капиларима (1Д)	$D_{\text{capillary}} = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$
Дифузиони коефицијент у зиду капилара	$D_{\text{wall}} = 0.05 \text{ mm}^2/\text{s}$
Дифузиони коефицијент у ткиву	$D_{\text{tissue}} = 0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$
Хидраулични коефицијент кроз зид капилара	$k_h = 0.05 \text{ mm}^2/(\text{Pa s})$
Број временских корака	20 x 0.1 s

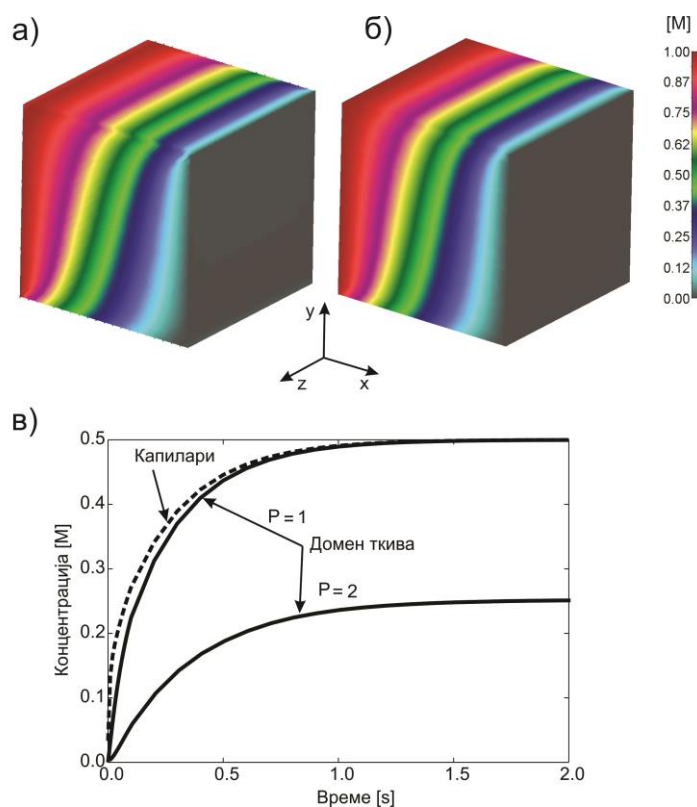


Слика 6.3 Геометријски и гранични услови домена ткива у облику коцке са капиларном мрежом.

Гранични услови за реални модел укључују: улазне и излазне притиске  $P_{\text{in}} = 1$  и  $P_{\text{out}} = 0$ , улазне и излазне концентрације  $C_{\text{in}} = 1$  и  $C_{\text{out}} = 0$  у чворовима капиларног домена; на граници у ткиву флуks је једнак нули унутар домена флуида. У случају дистрибуираног модела, гранични услови за капиларе у реалном моделу су пресликани за капиларни домен („степени слободе“ 1 и 3 у

чворовима КЕ, слика 6.3), док је домен ткива изолован као у реалном моделу. Стога, имамо проток флуида и конвективно- дифузиони транспорт масе унутар капилара, зидова и ткива.

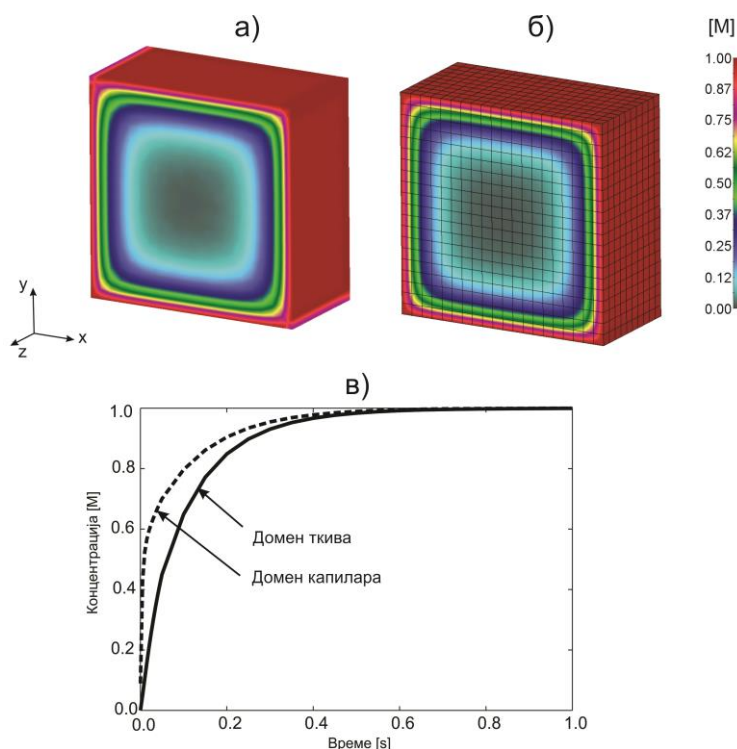
Поље концентрација унутар ткива је дефинисано коришћењем реалног модела (капилари су представљени 1Д елементима, везивни елементи између 1Д и 3Д коначних елемената за ткиво) а за дистрибуирани модел- добијен коришћењем 3Д дистрибуираних композитних коначних елемената, приказани су на слици 6.4, а и б где модел на слици 6.4б има 8000 коначних елемената. Са слике се јасно види да су поља концентрација практично иста, и да се градијент концентрације простире дуж  $x$ - осе. Приказ средње концентрације у капиларима (или у капиларном домену за дистрибуирани модел) као и унутар ткива, приказан је на слици 6.4в; решења су идентична за реални и дистрибуирани модел (на овај начин је демонстрирана тачност дистрибуираног модела као и то да на тачност не утиче број и величина дистрибуираних елемената). Може се и видети да је крива расподеле за домен ткива (слика 6.4в) измештена на десно у односу на капиларе услед отпора протоку кроз зидове капилара; отпор је већи у случају коришћења коефицијента хидрофобности (у овом случају  $P=2$ ).



**Слика 6.4** Решења за поље концентрација у 3Д моделу. Поље концентрација унутар ткива за  $t=2s$ ; (а) реални модел, (б) дистрибуирани модел са 8000 чворова; (в) Расподела средње концентрације унутар капилара (или у капиларном домену) и ткиву, за реални и дистрибуирани модел- оба модела (а) и (б); решења за случај са и без хидрофобности, изражене коефицијентима  $P=1$  и  $P=2$ , респективно.

### 6.2.2. Транспорт од граница домена ка унутрашњости

У овом случају, константна концентрација ( $C=1$ ) се задаје на свим спољашњим страницама домена коцке (слика 6.5), са материјалним параметрима истим као у секцији 6.2.1. Као и на слици 6.4б, постоји кашњење у транспорту масе у ткиву, у односу на капиларни део.



**Слика 6.5** Транспорт од граница ка осталим регионима. Концентрација у тренутку  $t=1s$ , пресечна раван  $z=5mm$ , за случај реалног модела (а) и дистрибуираног модела (б); (в) Расподела средње концентрације у капиларима (капиларном домену) и ткиву- решења су иста и за реални и дистрибуирани модел.

### 6.3. Испреплетана капиларна мрежа унутар органа (енг. capillary bed)

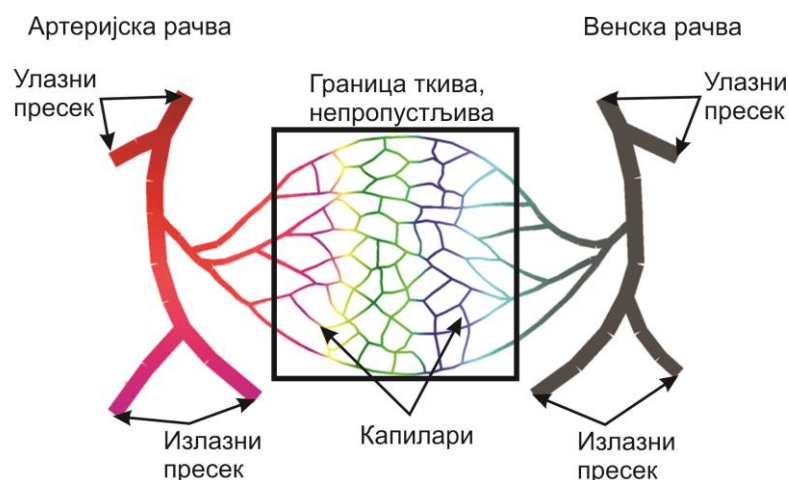
Циљ овог примера је показивање примене дистрибуираног модела на поједностављену мрежу капилара, шематски приказану на слици 6.6. Модел се састоји од великих артеријских и венских крвних судова (артериоле и венуле) и мреже капилара. Означен је домен ткива који се сматра изолованим, без флуксева кроз граничне површи. Коришћени су следећи материјални подаци (табела 6.3):

Табела 6.3. Материјални подаци за модел испреплетане капиларне мреже.

Димензије домена	420 x 420 $\mu\text{m}$
Запремински удео	$r_v = 0.11$
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 4 \mu\text{m}$
Средња дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 0.4 \mu\text{m}$
Пречници артериола/ венула	26-30 $\mu\text{m}$
Пречници капилара ван домена	6-16 $\mu\text{m}$
Дифузиони коефицијент у ткиву	$D_{\text{tissue}} = 1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$
Дифузиони коефицијент унутар крвних судова	$D_{\text{vessels}} = 10000 \mu\text{m}^2/\text{s}$
Дифузиони коефицијент у зиду капилара	$D_{\text{capwall}} = 0.1 \mu\text{m}^2/\text{s}$
Хидраулични коефицијент кроз зид капилара	$k_h = 0.001 \mu\text{m}/(\text{mmHg s})$
Коефицијент вискозности	$\mu = 7.5 \times 10^{-6} \text{mmHg s}$
Дарсијев коефицијент за ткиво	$k_D = 0.001 \mu\text{m}^2/(\text{mmHg s})$
Гранични услови	
Концентрације	$C = 1\text{M}$ на улазу и излазу артериола; $C = 0\text{M}$ на улазу и излазу венула
Притисци	$P = 25 \text{mmHg}$ на улазу артериола; $P = 24 \text{mmHg}$ на улазу у венуле
Брзине	$v = 5\text{mm/s}$ на излазу артериола; $v = 0.1\text{mm/s}$ на излазу венула
Број временских корака	20 x 50 s

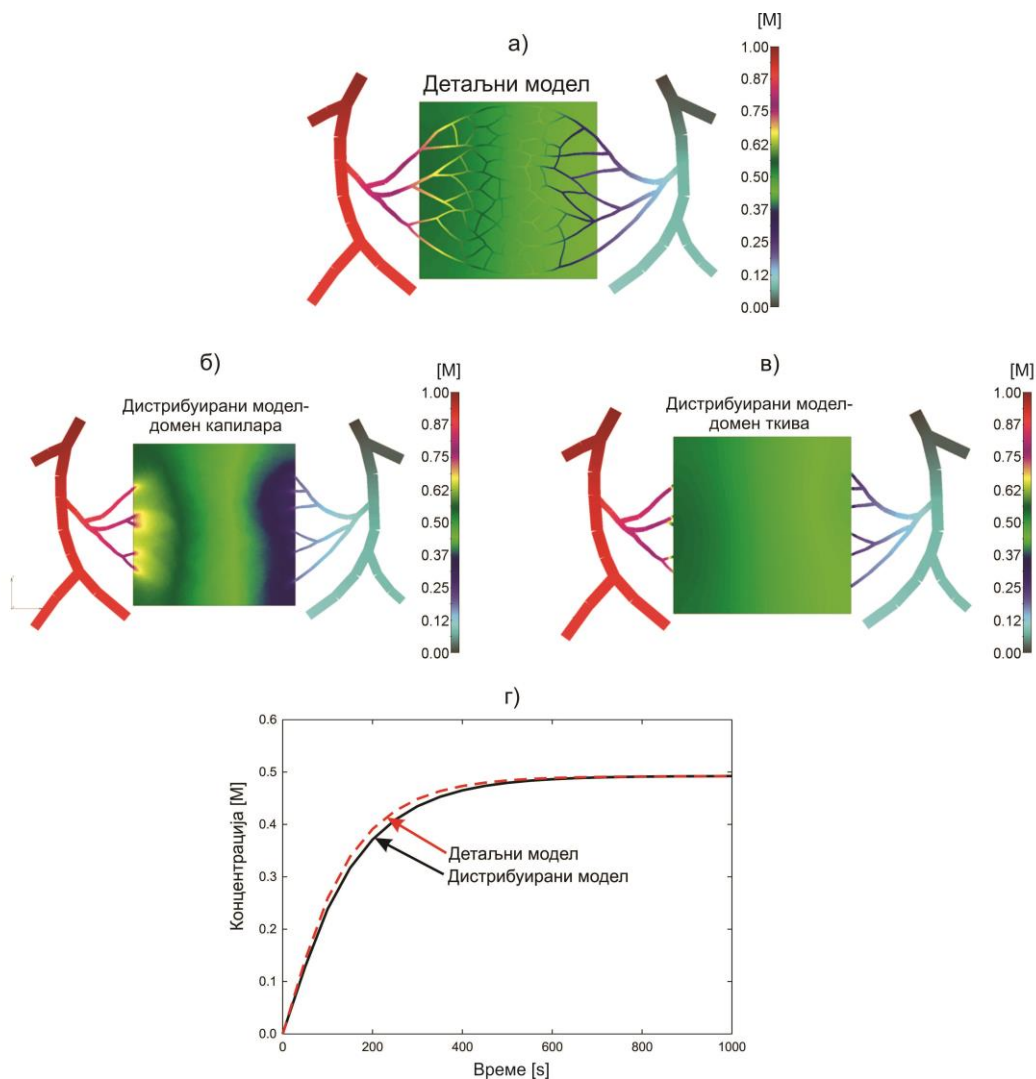
Гранични услови за домен флуида и транспорт масе се задају на улазу и излазу крвних судова. Реални (детални) модел се састоји од 1Д коначних елемената коришћених за моделирање свих крвних судова, 2Д елемената за континуум ткива, и везивних елемената између капилара и ткива унутар домена ткива. Еквивалентни (дистрибуирани) модел укључује 1Д елементе за крвне судове изван домена ткива, и композитне дистрибуиране елементе за ограничени домен; заједнички чворови композитног дистрибуираног елемента на граници (капиларни домен са „степенима слободе“ 1 и 3) и крвних судова имају исте једначине за притиске и концентрације, док се домен капилара сматра изолованим, као што је и домен ткива.

Коефицијенти који се користе за Дарсијев и дифузиони тензор су срачунати у тачкама које се налазе на средини попречних пресека капилара, а онда се вредности мапирају на мрежу континуума дистрибуираног модела.



**Слика 6.6** Упрошћени модел капиларне мреже. Приказ геометрије капилара и домена ткива.

Решења за поље концентрација су приказана на слици 6.7. Може се приметити да дистрибуирани модел даје прихватљиво поклапање решења у поређењу са пољем концентрација у капиларима и капиларном домену (слике 6.7а и 6.7б) као и унутар ткива (слике 6.7а и 6.7в). Такође, расподела средње концентрације унутар ткива (слика 6.7г) се поклапа у великом проценту, посматрано за реални и дистрибуирани модел. Одређене разлике су разумљиве због услова који се развијају на граници између крвног суда и околног ткива (транспорт се одвија само кроз неколико тачака повезаних директно са капиларима- случај реалног модела, и везаних за континуум у случају дистрибуираног модела). Такође, мрежа капилара је изузетно хетерогена и неправилног облика и окружује само део означеног домена континуума.



**Слика 6.7** Концентрације у испреплетаној мрежи капилара. Поље концентрација приказано за временски тренутак  $t= 1000s$  (последњи корак симулације): (а) реални модел, расподела унутар крвних судова и ткива; дистрибуирани модел: капиларни домен (б), и домен ткива (в); (г) расподела средње концентрације унутар капилара и домена ткива.





## 7. ПРИМЕНА ДИСТРИБУИРАНЕ МЕТОДОЛОГИЈЕ НА СЛОЖЕНИМ БИОЛОШКИМ СИСТЕМИМА

У претходном поглављу је извршена валидација дистрибуиране методологије и приказана тачност КТМ на једноставним примерима. Следећи корак, јесте примена горепомнутих методологија и композитног дистрибуираног коначног елемента на сложеним биолошким системима, који укључују моделирање транспорта лекова унутар органа или читавог система органа, као и спрегнути транспорт између великих крвних судова унутар специфичних органа (нпр. јетре, панкреаса) и ткива које окружује мрежу крвних судова.

### 7.1. Модел јетре

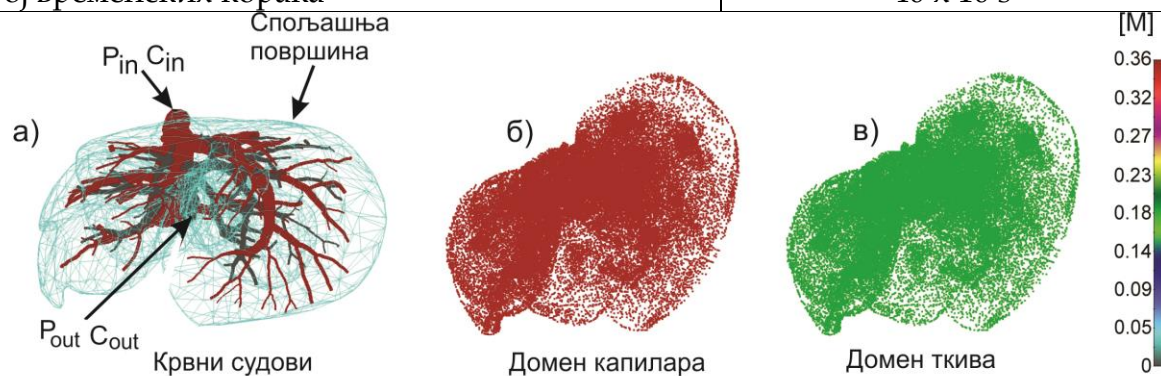
Након валидације дистрибуиране методологије у претходном поглављу, у овој секцији се изучава транспорт вођен градијентом унутар јетре, у оквиру њене фундаменталне улоге као биолошке баријере у наномедицини. Уопштено, јетра је орган који игра значајну улогу у акумулирању наночестица, стога и значајно смањује пренос истих до коначног одредишта. Ово је нарочито значајно за третмане тумора, где наночестице показују изузетан потенцијал у третирању различитих облика малигних обољења.

Геометрија јетре и мреже крвних судова су генерисани у Истраживачко-развојном центру за биоинжењеринг у Крагујевцу, коришћењем снимака јетре миша добијених са СТ скенера, процедуром која је објашњена у [Zagorchev L., 2010]. Укратко, крв је одстрањена из васкулатуре путем *ex-vivo* транскардијалне перфузије прво Хепарин натријум сољу [AAA1619803, Alfa Aesar] у 0.9% NaCl [72101, Ricca Chemical Company], а онда са контрастним агенсом Microfil [MV-120, Flow Tech Inc.]. Након перфузије, Microfil је остављен да се учврсти на неколико сати пре него што се јетра урони у 4% Paraformaldehyde раствор, на чување. Микро компјутерска томографија (енг. Micro-Computer Tomography) је коришћена за скенирање васкуларне структуре од стране *Preclinical Imaging Core* центра на *Houston Methodist Research Institute*. Геометрија модела се може видети на слици 7.1а. Модел се састоји од једнодимензионалних коначних елемената цеви за моделирање великих крвних судова (7736 елемената), 3Д композитних дистрибуираних елемената (39640 елемената) и везивних елемената (726) за повезивање великих крвних судова са чворовима континуума (степени слободе у капиларном домену) дистрибуираних коначних елемената. Укупан број чворова је 54042. Материјални и геометријски параметри коришћени у овом моделу, дати су у табели 7.1.

Табела 7.1. Материјални подаци за модел јетре.

Задати гранични услови у великим крвним судовима (у чворовима на улазу и излазу једнодимензионалних елемената)	
Улазни притисак	3999.7 [Pa] (30 mmHg)
Излазни притисак	1333.2 [Pa] (10 mmHg)

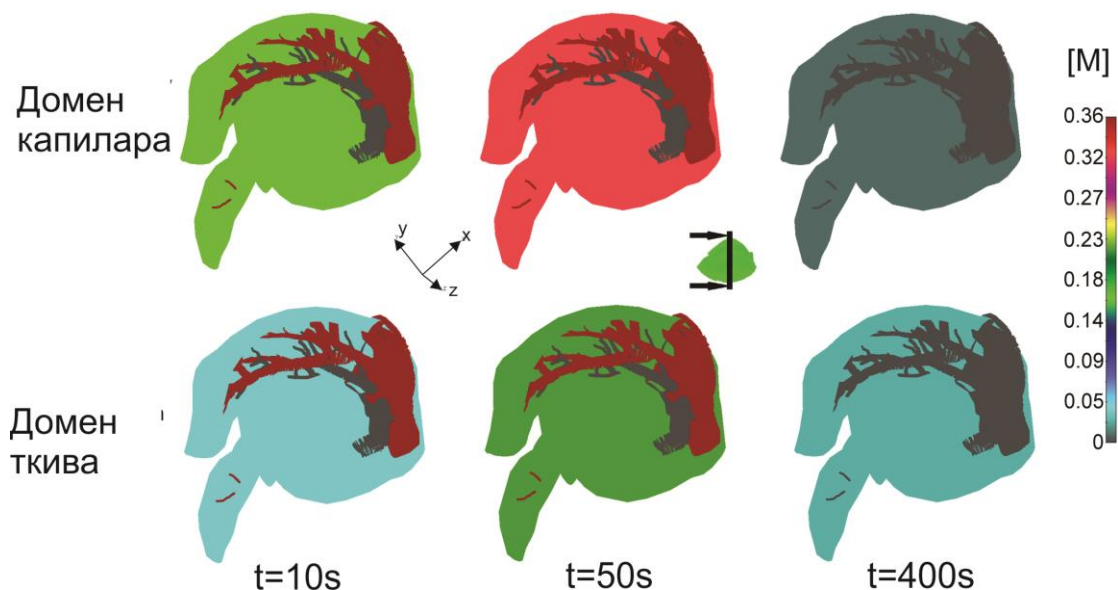
Улазна концентрација	Болусног типа- $c(t)$ - Слика 10 (испрекиданом линијом)
Излазна концентрација	0 M
<i>Карактеристике флуида/ дифузионог протока кроз крвне судове (велике артерије и капилари)</i>	
Коефицијент вискозности	$\mu = 1 \times 10^{-3} \text{ Pa s}$
Дифузиони коефицијент	$D_{\text{cap}} = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$
<i>Карактеристике зидова крних судова</i>	
Хидраулични коефицијент кроз зид капилара	$k_h = 10^{-12} \text{ mm}/(\text{Pa s})$
Дифузиони коефицијент	$D_{\text{capw}} = 0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$
Средња дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 10\%$ пречника капилара
<i>Карактеристике ткива</i>	
Дифузиони коефицијент	$D_{\text{tissue}} = 0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$
Дарсијев коефицијент	$k_D = 10^{-12} \text{ mm}^2/(\text{Pa s})$
<i>Карактеристике дистрибуираног (еквивалентног) модела</i>	
Запремински удео	$r_V = 10\%$
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.025 \text{ mm}$
Средња дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 0.0025 \text{ mm}$
Пречници артериола/ венула	26-30 $\mu\text{m}$
Пречници капилара ван домена	6-16 $\mu\text{m}$
Дифузиони коефицијент у зиду капилара	$D_{\text{capwall}} = 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
Хидраулични коефицијент кроз зид капилара	$k_h = 10^{-12} \text{ mm}^2/(\text{Pa s})$
Број временских корака	40 x 10 s



**Слика 7.1** Модел јетре, поље концентрација у временском тренутку  $t = 40\text{s}$ . (а) Геометрија и поље концентрација унутар великих крвних судова; (б) капиларни домен; (в) домен ткива.

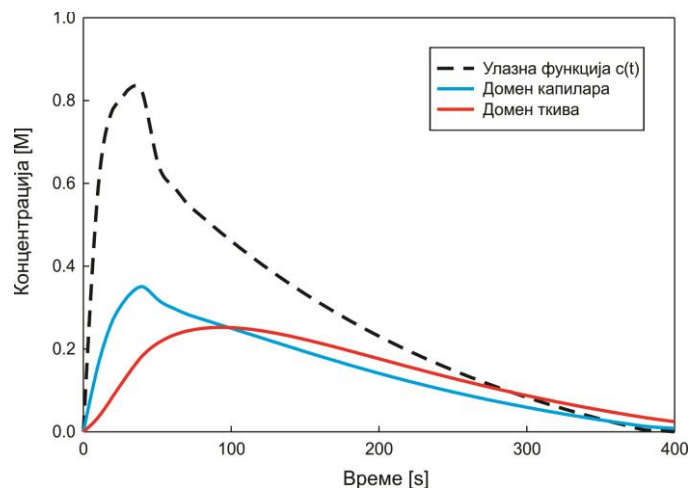
Поље концентрације унутар великих крвних судова, унутар капилара (капиларног домена) и ткива је приказано на слици 7.1, на крају првог временског корака. Приметно је да концентрације имају највеће вредности у крвним судовима (практично исте током конвекције због великог дифузионог коефицијента у флуиду), затим у капиларима и на крају у ткиву. Поља концентрација у вертикалној равни, за три различита временска корака,

приказана су на слици 7.2, са истим карактеристикама у погледу кашњења у транспорту масе између капиларног и домена ткива, као на слици 7.1.



**Слика 7.2** Поље концентрација унутар вертикалне равни за капиларни и домен ткива, за три различита временска корака.

Расподела средње концентрације унутар капилара (капиларног домена) и ткива је приказана на дијаграму на слици 7.3. Занимљиво је приметити да овај модел даје увид у процес транспорта честица и молекула унутар органа. У првом периоду транспорта, када се маса која надлази повећава, концентрација лека се у капиларима и ткиву повећава.

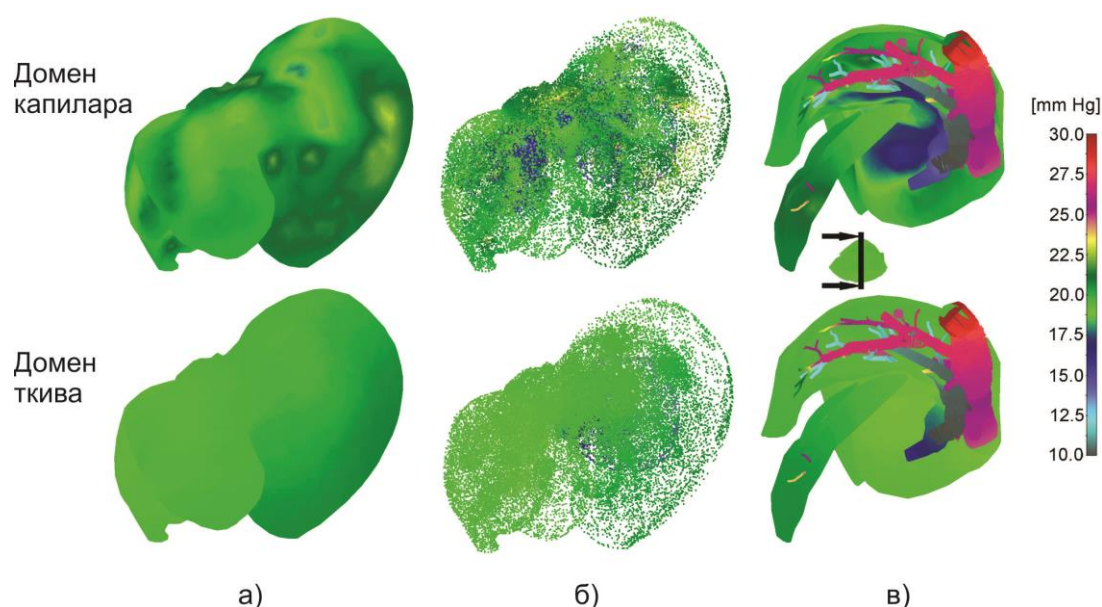


**Слика 7.3** Расподела средње концентрације лека у домену капилара (плава линија) и ткива (црвена линија) унутар модела јетре, са улазном функцијом концентрације (испрекидана линија).

Максимална концентрација унутар капилара касни у односу на максималну вредност концентрације улазне функције  $c(t)$ . Даље, транспорт се наставља од капилара ка ткиву, све док је концентрација унутар капилара већа него у

ткиву. Када концентрација у ткиву постане већа него у капиларима, транспорт лека се преусмерава, од ткива ка капиларима. Овај процес одговара чишћењу молекула или цестица из органа (кроз лимфни систем у организму). Коначно, транспорт лека се дешава од капилара ка великим крвним судовима, када концентрација у капиларима постане већа него у великим крвним судовима. Средња концентрација унутар ткива достиже максималну вредност са закашњењем у односу на максимум у капиларима, после чега се процес чишћења преусмерава кроз капиларе.

Коначно, како бисмо имали увид у расподелу притисака, на слици 7.4 је приказано поље притисака за спољашњу површину 3Д коначних дистрибуираних елемената (а), тачкастим приказом великих крвних судова и континуума (б), и пресека означеном равни (в). Као и у случају концентрација, присутна је редукција и у притисцима- од великих крвних судова ка капиларима и ткиву на крају.



**Слика 7.4** Поље притисака у моделу јетре. С лева на десно: спољашња површина 3Д дистрибуираних елемената (а), тачкасти приказ притиска у великим крвним судовима и континууму (б), и притисак у вертикалној пресечној равни (в).

## 7.2. Модел панкреаса

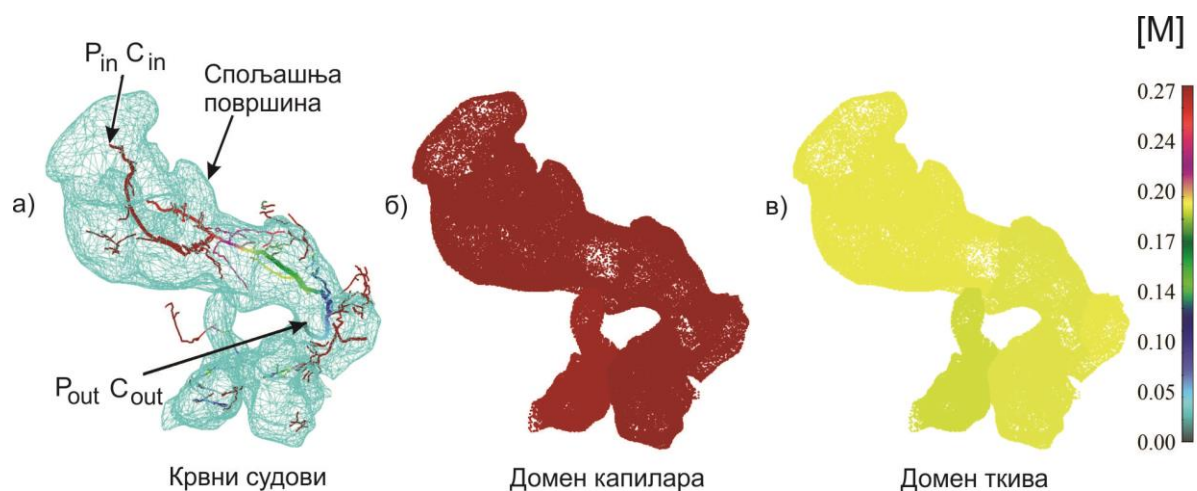
Са процентом преживљавања од само 10 одсто, у двогодишњем временском периоду, рак панкреаса је један од најсмртоноснијих у САД. У великом броју случајева дијагноза је закаснела, болест рапидно напредује, док учесталост повратка тумора доприноси генерално лошим прогнозама и ниској стопи терапеутских успеха. Велики проценат пацијената који имају рак панкреаса се обично лечи системском хемотерапијом, али развој хеморезистенције резултира доста мањим свеукупним одзивом. Услед ових проблема, боље разумевање и развој транспорта лека у панкреасу је од великог интереса у циљу откривања могућих стратегија за побољшање ефикасности терапеутских

метода конвенционалним лековима и хемотерапијама. Овај модел је такође одабран јер се геометрија, величина крвних судова и запремински удео капилара разликују од осталих ткива; као и у циљу бољег увида у процес транспорта лека за рак панкреаса. Материјалне карактеристике су исте као за модел јетре који је описан у претходном поглављу, као и улазна функција расподеле концентрације. Модел панкреаса је, као и модел јетре, такође генерисан у Истраживачко- развојном центру за биоинжењеринг у Крагујевцу коришћењем снимака са СТ скенера снимљених на *MD Anderson Cancer Institute*, у Хјустону, САД, одобрених од стране *Institutional Review Board protocol* (PA14-0646). Геометрија модела је приказана на слици 7.5а. Као и у случају јетре, модел се са стоји од 1Д коначних елемената цеви за моделирање великих крвних судова (1602 елемента), 3Д композитних дистрибуираних елемената (104 884 елемента) и везивних елемената (312) за повезивање великих крвних судова са чворовима континуума (степен слободе у капиларном домену) дистрибуираних коначних елемената. Укупан број чворова модела је 127 783. Материјални и геометријски параметри коришћени за овај пример су дати у табели 7.2:

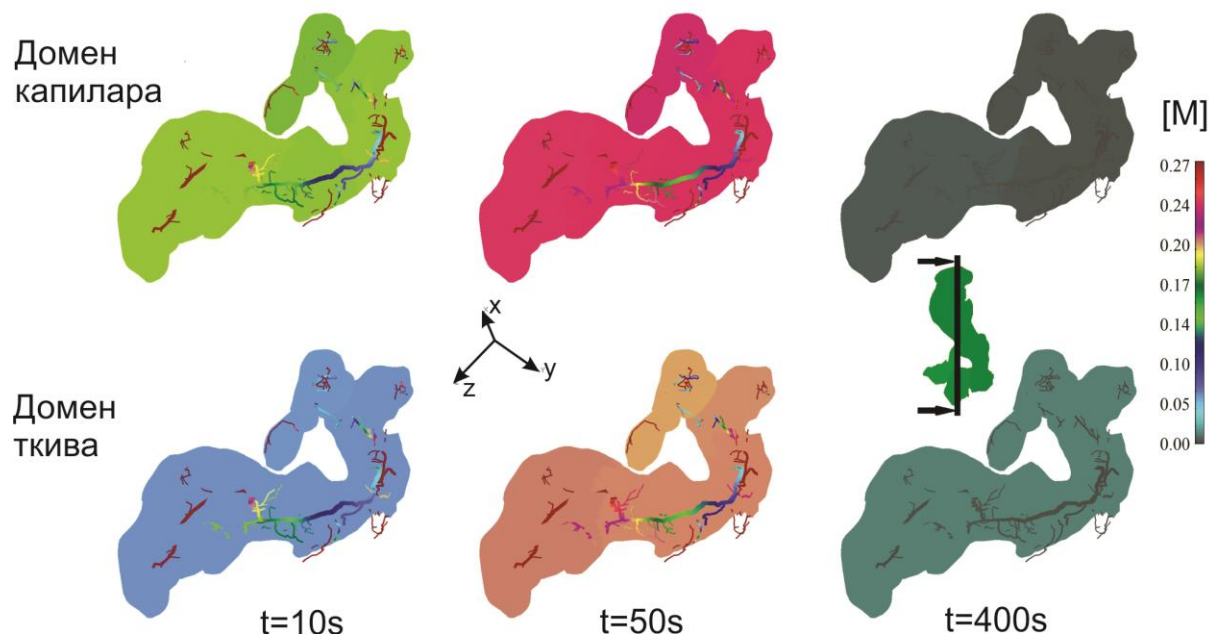
Табела 7.2. Материјални и геометријски подаци за модел на слици 7.5.

<i>Задати гранични услови у великим крвним судовима (у чворовима на улазу и излазу једnodимензионалних елемената мреже)</i>	
Улазни притисак	3999.7 [Pa] (30 mmHg)
Излазни притисак	2666.4 [Pa] (20 mmHg)
Улазна концентрација	Болусног типа- $c(t)$ - Слика 14 (испрекиданом линијом)
Излазна концентрација	0 M
<i>Дистрибуирани модел</i>	
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.005\text{mm}$
Дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 0.0005\text{mm}$
Запремински удео капилара	$r_V = 2\%$
Број временских корака	40 x 10 s
Остале карактеристике су исте као у моделу јетре (секција 7.1)	

Слика 7.5б и 7.5в приказује поља концентрација на крају првог временског корака ( $t= 40\text{s}$ ), унутар великих крвних судова, као и капиларног и домена ткива. Услед мањег запреминског удела капилара, видљива је већа разлика у концентрацијама у капиларима и ткиву него у случају модела јетре (слика 7.1). Поља концентрација у вертикалној пресечној равни, за три различита временска корака, приказана су на слици 7.6, са истим карактеристикама као у случају јетре (слика 7.4), али наглашенијим.



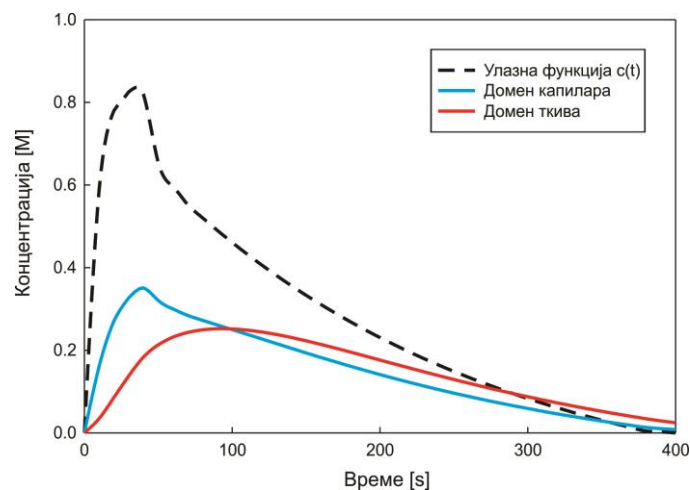
Слика 7.5 Модел панкреаса, приказ поља концентрација у временском тренутку  $t = 40s$ . (а) Геометрија и расподела концентрација у великим крвним судовима; (б) капиларни домен; (в) домен ткива.



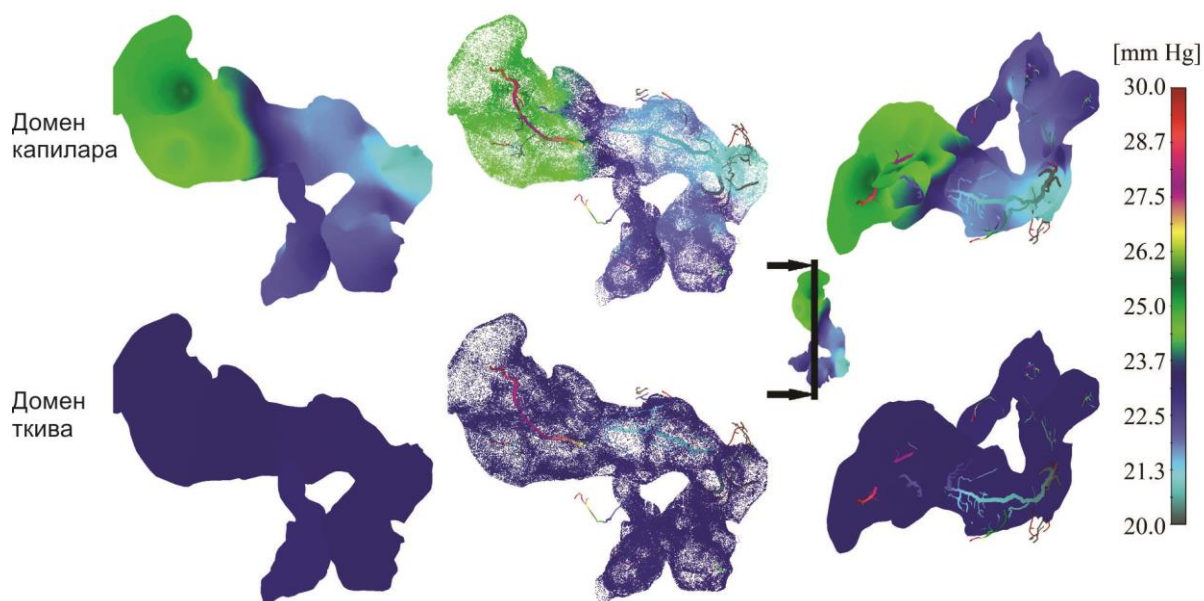
Слика 7.6 Модел панкреаса, приказ поља концентрација у вертикалној пресечној равни унутар капиларног и домена ткива, за три различита временска корака.

Промена средње концентрације у капиларима (капиларни домен) и домену ткива је приказана на слици 7.7. Криве које представљају средњу концентрацију имају исти карактер као и оне код примера јетре (слика 7.3), али у овом случају, услед мањег запреминског удела капилара (2% у поређењу са 10% код примера јетре), криве су ближе једна другој. Процес транспорта има такође исти карактер као у јетри.

Поље притисака у панкреасу је приказано на слици 7.8, где је наглашен градијент притиска у капиларима услед облика органа (у поређењу са јетром).



Слика 7.7 Модел панкреаса; промена средње концентрације у капиларима и ткиву током времена.



Слика 7.8 Поље притисака у панкреасу. Слева на десно; спољашња површина; тачкасти приказ ткива и приказ великих крвних судова; приказ модела коришћењем пресечне равни.

### 7.3. Модел панкреаса са додатним групама ћелија и органелама

Геометрија модела, као и у случају претходног поглавља, генерисана је у Истраживачко- развојном центру у Крагујевцу, такође коришћењем снимака добијених од стране Др Е. Ј. Коау из *MD Anderson Cancer Center, Houston*. Модел је приказан на слици 7.9, где су приказани и основни подаци о моделу.

Табела 7.3. Материјални подаци за модел панкреаса са ћелијама и органела.

<b>Велики крвни судови</b>	
Средњи пречници капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.006-0.209$ [mm]
Средња дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 0.1 \times d_{\text{capillary}}$
Дифузиони коефицијент у капиларима	$D_{\text{cap}} = 1 \times 10^5$ [mm <sup>2</sup> /s]
Дифузиони коефицијент зида капилара	$D_{\text{capw}} = 10$ [mm <sup>2</sup> /s]
Коефицијент вискозности	$\mu = 1 \times 10^{-3}$ [Pa s]
Хидраулични коефицијент кроз зид капилара	$k_h = 1 \times 10^{-3}$ [mm/ (Pa s)]
<b>Капилари</b>	
Запремински удео	$r_v = 2.47\%$
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.005$ [mm]
Средња дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 0.1 \times d_{\text{capillary}}$
Дифузиони коефицијент у капиларима	$D_{\text{cap}} = 10$ [mm <sup>2</sup> /s]
Дифузиони коефицијент зида капилара	$D_{\text{capw}} = 1 \times 10^{-4}$ [mm <sup>2</sup> /s]
<b>Лимфа</b>	
Запремински удео	$r_v = 2.47\%$
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.005$ [mm]
Хидраулични коефицијент	$k_h = 1 \times 10^{-11}$ [mm <sup>2</sup> / (Pa s)]
<b>Међућелијски простор</b>	
Дифузиони коефицијент	$D_{\text{espace}} = 10$ [mm <sup>2</sup> /s]
Дарсијев коефицијент	$k_D = 1 \times 10^{-3}$ [mm <sup>2</sup> / (Pa s)]
<b>Ћелија; тип 1</b>	
Запремински удео	$r_v = 28.21\%$
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.00617$ [mm]
Дифузиони коефицијент у цитоплазми и кроз ћелијску мембрану	$D_{\text{cell1}} = 1 \times 10^{-4}$ [mm <sup>2</sup> /s]
<b>Органела</b>	
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.0034$ [mm]
Запремински удео	$r_v = 30.30\%$
Дифузиони коефицијент у кроз мембрану органеле	$D_{\text{org1}} = 1 \times 10^{-4}$ [mm <sup>2</sup> /s]
<b>Коефицијент хидрофобности</b>	
Међућелијски простор/ ћелијска мембрана	$P = 5$
Ћелијска цитоплазма/ мембрана органеле	$P = 0.1$
<b>Ћелија; тип 2</b>	
Запремински удео	$r_v = 28.17\%$
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.00630$ [mm]
Дифузиони коефицијент у цитоплазми и кроз ћелијску мембрану	$D_{\text{cell1}} = 1 \times 10^{-4}$ [mm <sup>2</sup> /s]
<b>Органела</b>	
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 0.00347$ [mm]
Запремински удео	$r_v = 30.30\%$
Дифузиони коефицијент кроз мембрану органеле	$D_{\text{org1}} = 1 \times 10^{-4}$ [mm <sup>2</sup> /s]



<i>Коефицијент хидрофобности</i>	
Међућелијски простор/ ћелијска мембрана	$P = 10$
Ћелијска цитоплазма/ мембрана органеле	$P = 0.1$
Број временских корака	$40 \times 10 \text{ s}$

Пошто користимо притиске и концентрације као задате величине (једнаке нули), степени слободе лимфног домена не улазе у систем једначина за решавање, у овом примеру. Материјални подаци су узети на начин да репрезентују разумне размере, и претпоставка је да је једина битна разлика између две групе ћелије та да је коефицијент хидрофобности за прву групу ћелија-  $P= 5$ , док је за другу групу ћелија та вредност-  $P= 10$ , на ћелијским мембранама. Како је коефицијент хидрофобности дефинисан као однос концентрација унутар међућелијског простора и унутар зида мембрана, следи да ће, под истим осталим условима (овде претпостављеним), концентрација у унутрашњости ћелије из групе 2 бити једнака половини концентрације унутар ћелије из групе 1. Такође, коефицијент хидрофобности на мембрани органеле је дефинисан као однос концентрација унутар цитосола и унутар зида мембране (за вредност  $P=0.1$  имамо да је концентрација у органели десетоструко већа него у цитосолу).

Подаци о моделу

Број чворова КЕ: 127 783

Број једнодимензионалних елемената: 1 602

Домени у ткиву:

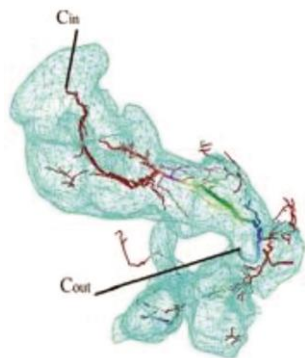
- капилари, лимфа, међућелијски простор
- Ћелијска група 1- цитосол и једна органела
- Ћелијска група 2- цитосол и једна органела

Број једначина система: 1 025 502

Гранични услови:

Велики крвни судови: Улазни притисак  $30\text{mmHg} = 4000\text{Pa}$   
 Излазни притисак  $20\text{mmHg} = 2666\text{Pa}$   
 Улазна концентрација- болус  $c(t)$   
 Излазна концентрација-  $0 \text{ M}$

Лимфа- Притисци-  $0 \text{ Pa}$ , Концентрација  $0 \text{ Pa}$ .

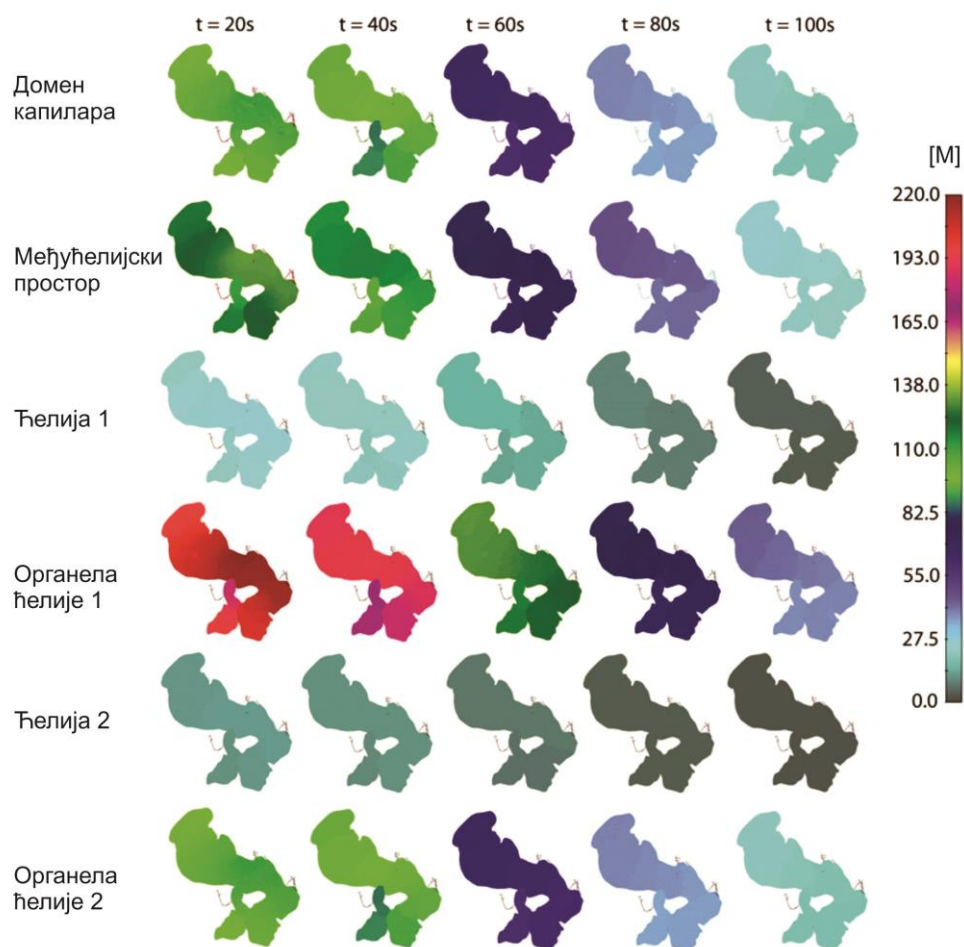


**Слика 7.9** Модел панкреаса, са великим крвним судовима и приказом коначних елемената на површини. Боје унутар великих крвних судова одговарају притисцима. Подаци о моделу укључују основне карактеристике модела КЕ. Остали подаци су дати у табели изнад.

Табела 7.4. Материјални и геометријски подаци за модел на слици 7.9.

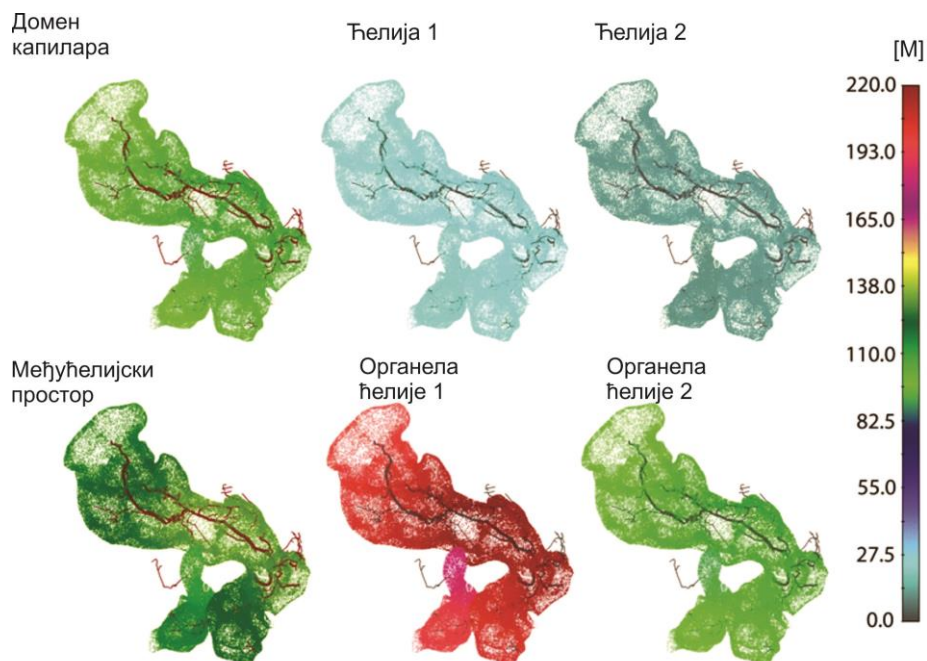
Број чворова коначних елемената	127 783
Број чворова коначних елемената цеви	1602
Домени у ткиву:	капиларни, лимфни, међућелијски простор ћелија 1- цитосол и једна органела ћелија 2- цитосол и једна органела
Број променљивих по чвору композитног дистрибуираног коначног елемента	3 променљиве- притисак + 7 променљивих- концентрација = 10
Додатни број једначина за чворове цевних елемената	1 променљива- притисак + 1 променљива- концентрација
Укупан број једначина система	1 025 502
<i>Гранични услови</i>	
Велики крвни судови :	
Улазни притисак	3999.7 [Pa] (30 mmHg)
Излазни притисак	1332.2 [Pa] (10 mmHg)
Улазна концентрација	Болусног типа- $c(t)$
Излазна концентрација	0 [M]
Лимфни део:	
Улазни притисак	0 [Pa]
Излазни притисак	0 [Pa]
Улазна концентрација	0 [M]
Излазна концентрација	0 [M]

Слика 7.10 приказује поље концентрација на површини елемената за пет различитих временских тренутака за све континуум домене унутар композитног дистрибуираног модела панкреаса. Очигледна је разлика између приказаних вредности за две различите групе ћелија, што је последица деловања коефицијента хидрофобности. Приказ расподеле концентрације унутар панкреаса у временском тренутку  $t = 20s$  је на слици 7.11.



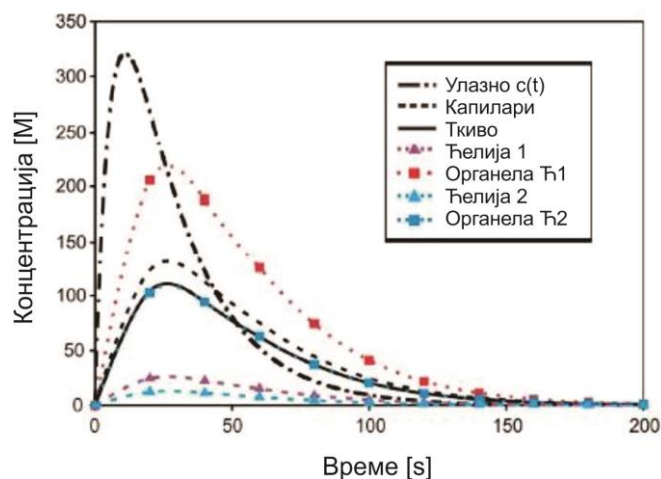
**Слика 7.10** Поље концентрација унутар различитих домена композитног дистрибуираног модела на површини панкреаса, за пет различитих временских тренутака. Максималне вредности, за ових пет означених тренутака, су у тренутку  $t = 20s$  када концентрација  $C_{in}$  достиже максимум.

Расподела средње концентрације унутар сваког од домена који се моделирају је приказана на слици 7.12. На овој слици се јасно види улога коефицијента хидрофобности на мембрани ћелије. Јасно је да је концентрација унутар групе 2 ћелија (укључујући и органеле) два пута мања од концентрације у групи ћелија 1, као што је раније разматрано. Такође, интересно је рећи да се максимална концентрација у међућелијском простору (и приближно унутар ћелија) достиже са одређеним закашњењем, што је последица природе дифузије. Када се досегне максимум, дешава се повратни процес (енг. *clearing*), а након неког одређеног времена концентрација у капиларима постаје још већа у везивним великим капиларима. На промене концентрације такође утиче конвекција и улога лимфног система, који је такође део овог система који се моделира и има улогу система за пражњење.

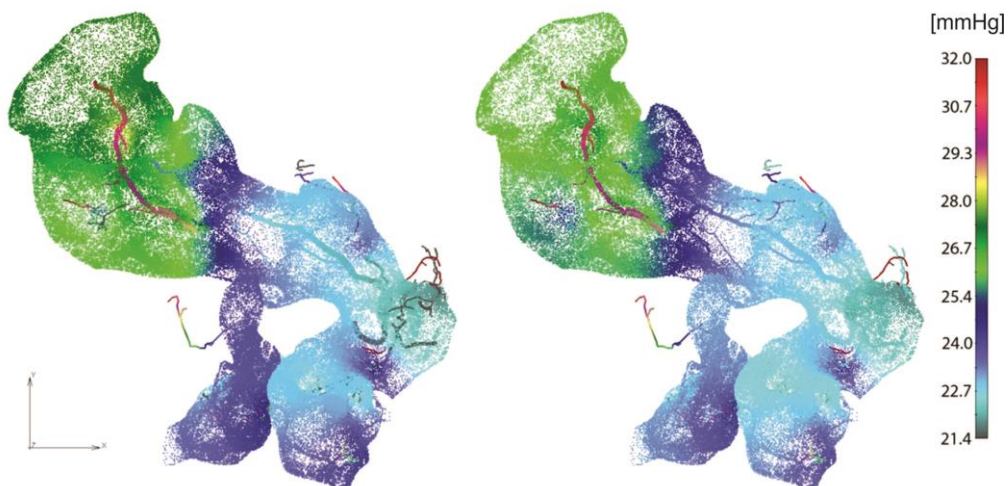


**Слика 7.11** Поље концентрација унутар панкреаса у тренутку  $t = 20s$ . Концентрација приказана у групи 2 ћелија (коэффициент хидрофобности  $P = 10$  на ћелијској мембрани) је значајно мања него у ћелији групе 1 услед коэффициента хидрофобности.

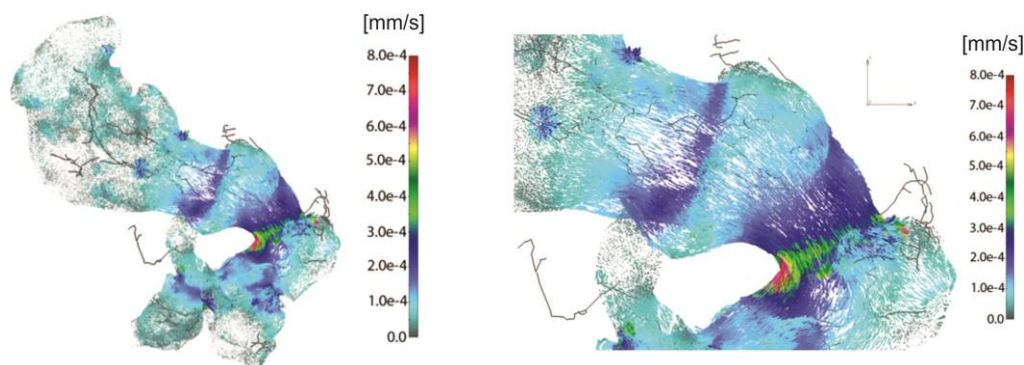
На крају, мало речи и о транспорту флуида у моделу. На слици 7.13 приказана је расподела притисака, где је видљиво да су поља притисака у капиларима и међућелијском простору слична. Такође, векторски приказ брзина на слици 7.14, показује да су вредности брзина веће у оним зонама где је промена облика панкреаса заступљенија.



**Слика 7.12** Расподела концентрација унутар панкреаса и домена: капилара, ткива (међућелијског простора), група ћелија 1 и 2, и њихових органела. Улазна концентрација на улазу у велике крвне судове је  $c(t)$  (обележена испрекиданом линијом).



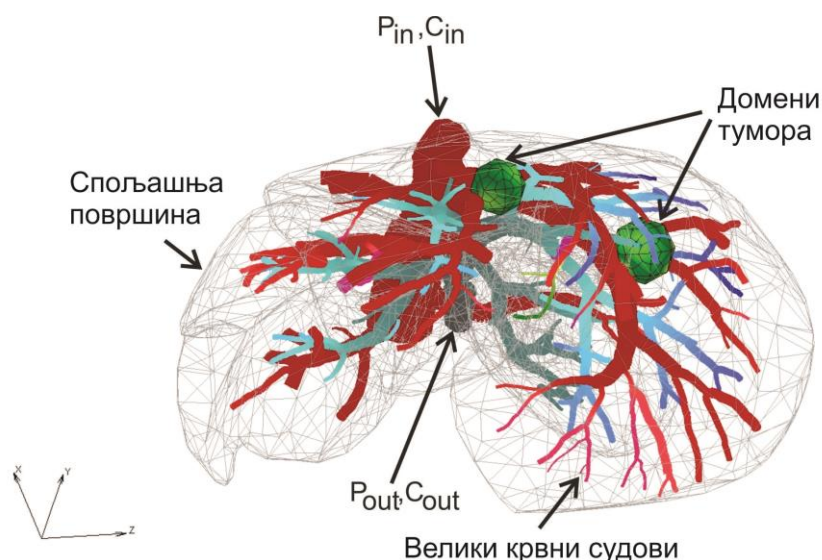
Слика 7.13 Расподела притисака унутар капилара и међућелијског простора.



Слика 7.14 Приказ векторског поља у капиларном домену. Домен са највећим вредностима брзина (леви панел) је увећан на десном делу слике.

#### 7.4. Модел јетре са туморима

Модел јетре са два уроњена тумора, чија геометрија се базира на основу оне из претходног поглавља у коме је представљен модел јетре са васкулатуром, представља својеврсну надградњу са два додатна домена тумора, сферног облика. Микро- компјутерска томографија је коришћена у *Preclinical Imaging Core* у *Houston Methodist Research Institute* у циљу скенирања васкулатуре јетре миша. Геометрија јетре и мрежа крвних судова је генерисана са Micro-CT снимака процедуром која је раније већ коришћена у [Zagorchev L., 2010]. Изглед геометрије модела је приказан на слици 7.15.



Слика 7.15 Геометрија модела јетре, сфероидни модели тумора и поље притисака унутар великих крвних судова.

Гледано са аспекта коначних елемената, модел јетре се састоји од 38 382 тродимензионалних композитних дистрибуираних коначних елемената, 7736 једнодимензионалних коначних елемената, коришћених за моделирање великих крвних судова, и 726 везивних елемената за повезивање великих крвних судова са чворовима континуума дистрибуираних коначних елемената. Два одвојена домена тумора унутар јетре имају укупно 316 тродимензионалних коначних елемената. Укупан број чворова модела је 54 590. Материјални подаци су исти као они презентовани у секцији 7.1 ([Модел јетре](#)).

Задате вредности у великим крвним судовима (на улазним/ излазним чворовима једнодимензионалних елемената цеви) су: улазни притисак- 3,999.7 Pa (30 mmHg), излазни притисак- 1,333.2 Pa (10 mmHg) а улазна концентрација је болусна функција  $c(t)$ , приказана на слици 38, док је излазна концентрација једнака нули.

Карактеристике флуидног (дифузионог) протока кроз крвне судове (велике судове и капиларе) су: вискозност је  $10^{-3}$  Pa s, дифузиони коефицијент  $1,000 \text{ mm}^2/\text{s}$ . Карактеристике зидова крвних судова су: хидраулична пропустљивост је  $10^{-12} \text{ mm}/(\text{Pa s})$ , дифузиони коефицијент је  $0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$ , док је дебљина 10% пречника крвног суда.

Карактеристике ткива су: дифузиони коефицијент у ткиву је  $0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$  а Дарсијев коефицијент је  $10^{-12} \text{ mm}^2/(\text{Pa s})$ .

Параметри коришћени у дистрибуираном моделу су: средња вредност пречника капилара је  $0.025 \text{ mm}$ , дебљина зида капилара је  $0.0025 \text{ mm}$ , запремински удео капилара је 10%, дифузиони коефицијент кроз зид капилара је  $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , а хидраулична пропустљивост зида капилара је  $10^{-12} \text{ mm}/(\text{Pa s})$ . Усвојене вредности материјалних и геометријских параметара су узете према литератури, на пример у референцама [Rushmer R., 1976, Gerlowski L.E., 1986,

Jain R.K., 1988, Keener J., 2009a]. Број временских корака симулације је 40, а трајање једног корака је 2.5 s.

Додатна ствар, у односу на модел из секције 7.1, јесу два сфероидна тумора, чије су карактеристике дате у табели 7.5.

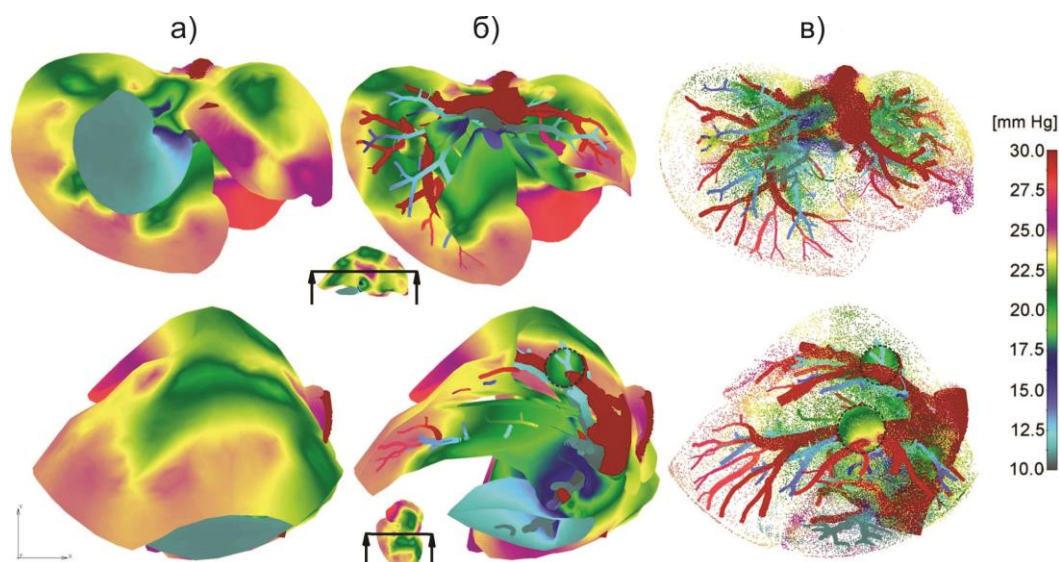
Табела 7.5. Материјални подаци за модел јетре са два сфероидна тумора.

	Тумор 1	Тумор 2
Дифузиони коефицијент у међућелијском простору [ $\text{mm}^2/\text{s}$ ]	100	10
Дарсијев коефицијент [ $\text{mm}^2/(\text{Pa s})$ ]	1	0.1
Хидраулични коефицијент [ $\text{mm}/(\text{Pa s})$ ]	1	0.1
Дифузиони коефицијент у малим капиларима [ $\text{mm}^2/\text{s}$ ]	100	10
Дифузиони коефицијент у зиду капилара [ $\text{mm}^2/\text{s}$ ]	100	10
Коефицијент хидрофобности у зиду капилара	0.8	0.7
Дифузиони коефицијент унутар ћелија [ $\text{mm}^2/\text{s}$ ]	100	100
Дифузиони коефицијент ћелијске мембране [ $\text{mm}^2/\text{s}$ ]	100	100

Као што се може видети из података у табели 7.5, претпоставили смо да је дифузиони коефицијент унутар тумора број 2, 10 пута мањи од претпостављеног дифузионог коефицијента у тумору 1, а све у циљу приказивања разлике у концентрацијама лека унутар та два тумора.

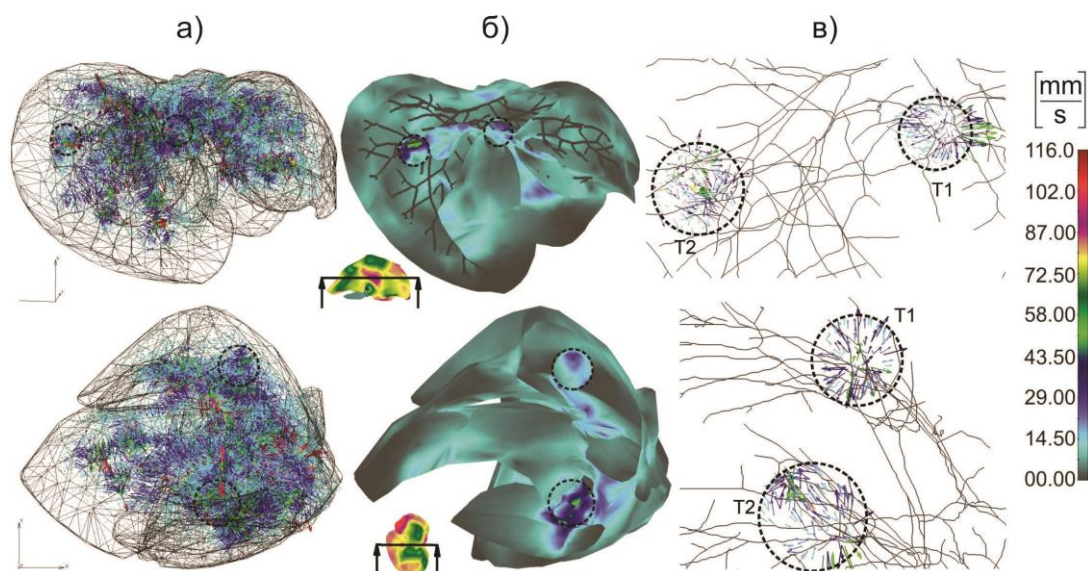
Приказана су решења за поље притисака и концентрација унутар јетре и два тумора, коришћењем дистрибуиране методологије.

Поље притисака у два погледа, за модел јетре са туморима, приказано је на слици 7.16 за спољашњу површину тродимензионалних дистрибуираних елемената, попречног пресека и тачкасти приказ великих крвних судова и континуума. Површине тумора су означене испрекиданом линијом. Као што се и види са слике, постоји очигледан пад у вредностима притисака, почевши од великих крвних судова ка капиларима и даље ка туморима и здравом ткиву.



Слика 7.16 Поља притисака за два различита погледа: а) потпуна мрежа, б) коришћењем пресечне равни, в) тачкасти приказ резултата у ткиву, са пуном мрежом тумора.

Векторски приказ поља брзина на спољашњој површини са пресечном равни, као и вектори брзина унутар тумора, за два различита приказа модела, приказани су на слици 7.17. За један од тумора (на слици означен као T1), постоји позитивна разлика притисака у односу на окружујуће ткиво, што изазива појаву да вектори брзина имају смер од површине тумора ка спољашњости, што такође значи да флуид излази из тумора (слика 7.17в- T1).



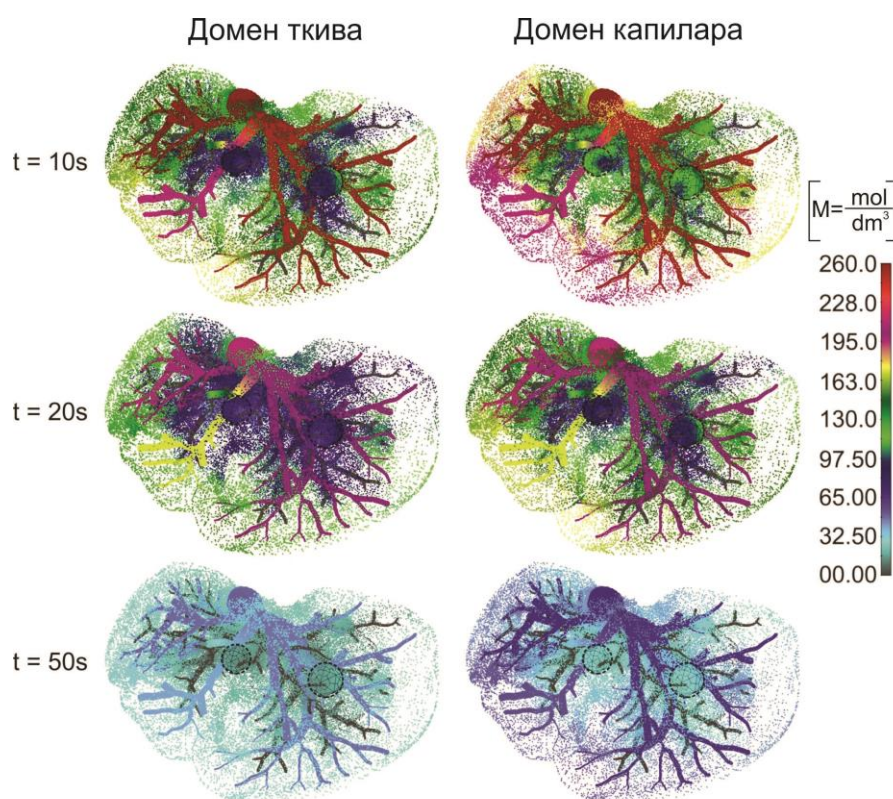
Слика 7.17 Брзине унутар модела јетре из два погледа: а) векторски приказ брзина; б) спољашња површина са пресечном равни; в) векторски приказ брзина унутар тумора (увећани приказ).

Поље концентрација унутар великих крвних судова, ткива јетре и тумора, приказано је на слици 7.18, за три различита временска тренутка. Највеће

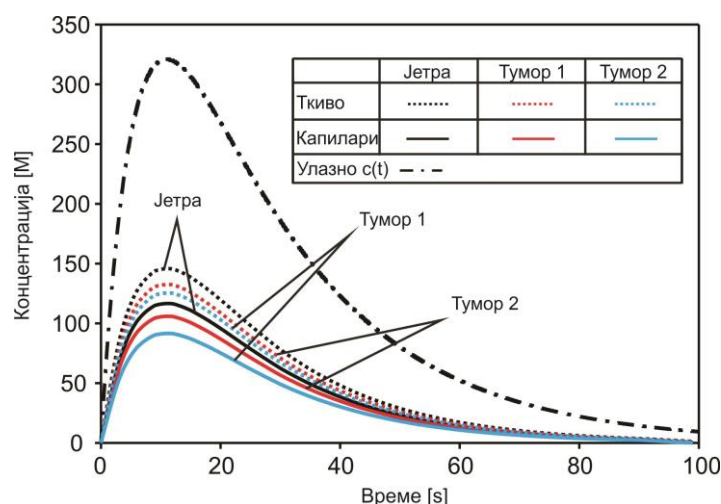


вредности концентрација се примећују у великим крвним судовима, што прати пад концентрације како се лек допрема до капилара и ткива. Такође, концентрација унутар тумора T2 је мања у поређењу са оном унутар тумора T1 услед редуковане вредности дифузионог коефицијента.

Промена средње вредности концентрације унутар капилара, ткива јетре и тумора T1 и T2, у току времена, је приказана на слици 7.19. У почетном периоду процеса транспорта лека унутар јетре, концентрација расте унутар свих домена (капилари, ткиво, тумори) пратећи повећање количине масе која улази (концентрације лека). Концентрација унутар капилара достиже максимум у односу на максимум улазне концентрације (болусне функције  $c(t)$ ), што је такође случај и са ткивом и доменима тумора. Евидентно је да је концентрација лека у тумору T1 већа него у тумору T2 услед већег дифузионог коефицијента и коефицијента хидрофобности.



**Слика 7.18** Поље концентрација у јетри са туморима (означени испрекиданим линијама), тачкасти приказ резултата у домену ткива и са целовитом мрежом тумора, у временским тренуцима  $t= 10, 20$  и  $50s$ .



**Слика 7.19** Расподела средњих вредности концентрација у јетри. Улазна функција  $c(t)$  на улазу великих крвних судова има болусни карактер која и генерише болусне профиле средњих концентрација у капиларима и ткиву јетре и унутар тумора- редуковане у односу на  $c(t)$ . Најмања концентрација је у тумору T2 великим делом јер има најмањи дифузиони коефицијент и коефицијент хидрофобности.

### 7.5. Модел отпуштања масе из нановлакана

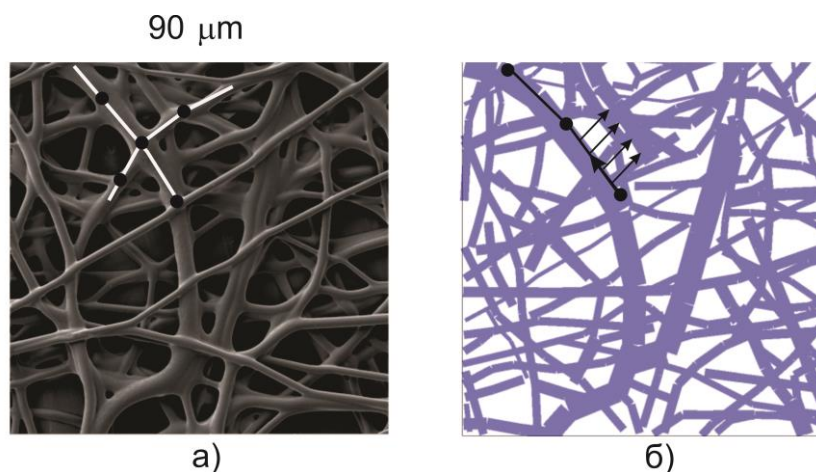
У сарадњи са Технолошко- металуршким факултетом, Универзитета у Београду, произведена су два различита типа PLGA имплантата нановлакана (PLGA<sub>1</sub> и PLGA<sub>2</sub>), коришћењем емулзионог електроспининга и експеримената отпуштањем масе. Први тип, Poly(D,L-lactide-co-glycolide) PLGA<sub>1</sub> (средње молекулске масе MW 40,000-75,000 g/mol) имплант има однос масе лактида и гликоида (65:35). Други тип, poly(D,L-lactide-co-glycolide) PLGA<sub>2</sub> (средње молекулске масе MW 30,000-60,000 g/mol) имплант има однос масе лактида и гликоида (50:50). Димензије имплантата су 2.5 x 2.5 cm, дебљине 160  $\mu\text{m}$ . У оквиру експеримената отпуштања масе, мерена је количина RhB (Rhodamine B раствор) отпуштена из имплантата у фосфатни раствор (PBS). Количина RhB- а (у процентима) отпуштена у PBS у сваком временском кораку је праћена мерењем UV апсорпције максималног пика (на оптичкој таласној дужини од 554 nm). Укупна акумулирана маса RhB- а је срачуната на основу уобичајене криве RhB апсорбанца- концентрација.

На основу горе поменутих имплантата, генерисали смо два модела способних да срачунају транспорт лекова из PLGA<sub>1</sub> и PLGA<sub>2</sub> имплантата; (а) детаљни модел који узима у обзир 1Д радијалне елементе, и (б) модел са композитним дистрибуираним KE који узима у обзир два различита домена- домен влакана и окружујућег ткива. Коришћен је SEM снимак димензија 90 x 90  $\mu\text{m}$  за креирање рачунског модела који и намеће симетричне услове на међу- равни у циљу смањења модела за 50 одсто (слика 7.20а). Стога, дебљина свих слојева модела је 80  $\mu\text{m}$ . Детаљна мрежа једнодимензионалних влакана унутар малог домена је реконструисана према слици 7.20 коришћењем софтвера развијеног

у Истраживачко- развојном центру за биоинжењеринг. Након реконструкције целокупан модел, коришћењем коначних елемената, је генерисан насумичним дуплирањем и транслирањем првобитно генерисаног слоја у подужном смеру модела (слика 7.21б). Мрежа тродимензионалних коначних елемената (димензија 40 x 48 x 48) састоји се од 64 512 чворова и 36 864 коначних елемената, док је број радијалних 1Д елемената око 7580.

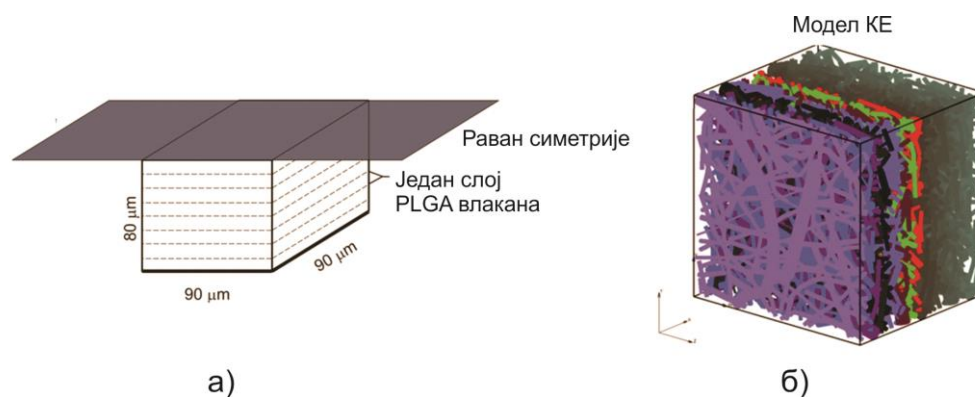
Дифузиони коефицијент  $Span\ 80/RhB$  раствора је усвојен да буде исти као дифузиони коефицијент воде ( $D_{span} = 0.04\ \mu\text{m}^2/\text{s}$ ) а унутар влакана  $D_{fiber} = 4 \times 10^{-10}\ \text{cm}^2/\text{s}$  (отприлике 104 пута мањи него у води) према [Ruiz-Esparza G.U., 2014] средња вредност пречника влакна је  $d_{влакна} = 2.5\ \mu\text{m}$ . Иницијална концентрација у влакнима је  $C_{init}$ , која одговара маси RhB иницијално импрегнираној у влакна током процеса електроспининга. Гранични услови узимају у обзир да нема флукса кроз границе модела, осим спољашње границе (оне границе на којој меримо отпуштање масе) где је  $C = 0$ . Време рачунске симулације је 75 дана (15 једнаких временских корака дужине 5 дана).

Композитни коначни дистрибуирани елемент се састоји од два домена: (а) домена влакана- еквивалентног континуум домена сачињеног од влакана; и (б) окружујућег домена- простора испуњеног порама који окружује влакна. Детаљни и еквивалентни модели су приказани на слици 7.22.

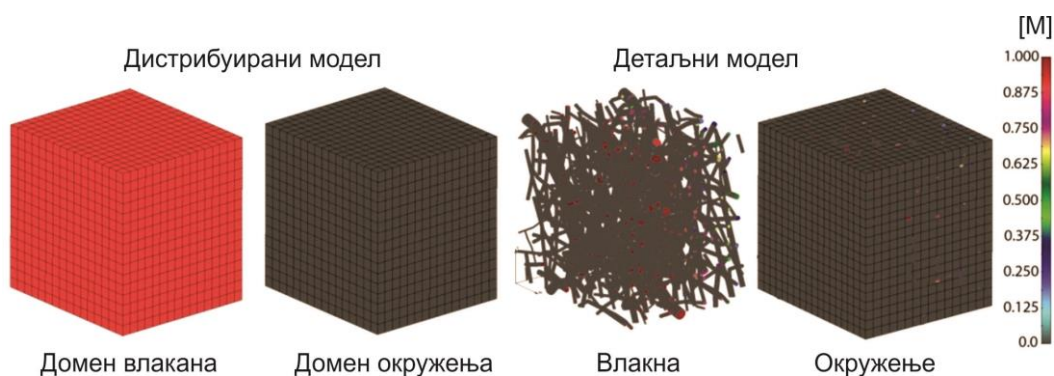


Слика 7.20 а) SEM (енг. *Scanning Electron Microscopy*) снимак PLGA влакна; б)

Мрежа влакана генерисана за потребе детаљног (стварног) модела, са назначеним аксијалним транспортом дуж влакана, и радијалним транспортом флукса из влакана ка окружењу. [Kojic M., 2022]



**Слика 7.21** Модел коначног елемента PLGA импланта. а) Тродимензионални домен коришћен у моделу, са приказаном равни симетрије; б) Мрежа коначних елемената генерисана коришћењем SEM снимака са **слике 7.20**. [Којић М., 2022]



**Слика 7.22** PLGA домен моделиран коришћењем дистрибуираног композитног коначног елемента, као и детаљни модел са приказаном мрежом влакана. [Којић М., 2022]

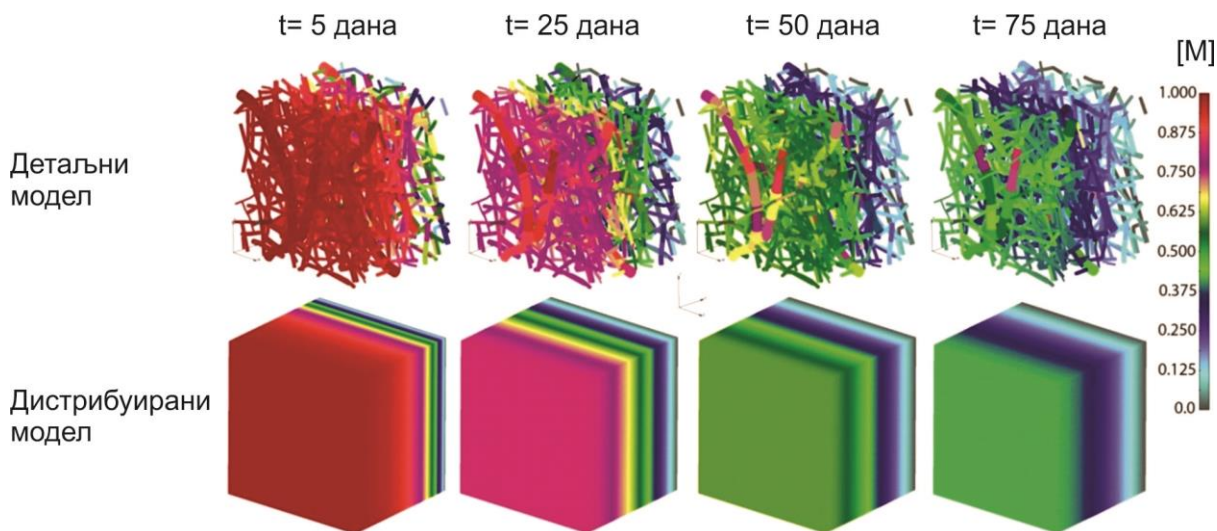
За одређивање дифузионог коефицијента окружујућег домена, примењена је процедура нумеричке хомогенизације. Откривено је да је дифузиони процес успорен у овом домену услед привлачних сила између влакана и молекула који дифудује, као и због присуства влакана у систему. Еквивалентни дифузиони коефицијент у окружујућем домену, као и остали параметри коришћени у композитном дистрибуираном коначном елементу су:

- Еквивалентни дифузиони коефицијент лека,  $D_{\text{span}} = 0.004 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ;
- Запремински удео влакана у PLGA слоју,  $r_v = 0.4223$ .;
- Средњи пречник влакана,  $d_{\text{влакна}} = 2.5 \mu\text{m}$ ;
- Дифузиони коефицијент унутар PLGA влакана;  $D_{\text{wall}} = 0.04 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ;

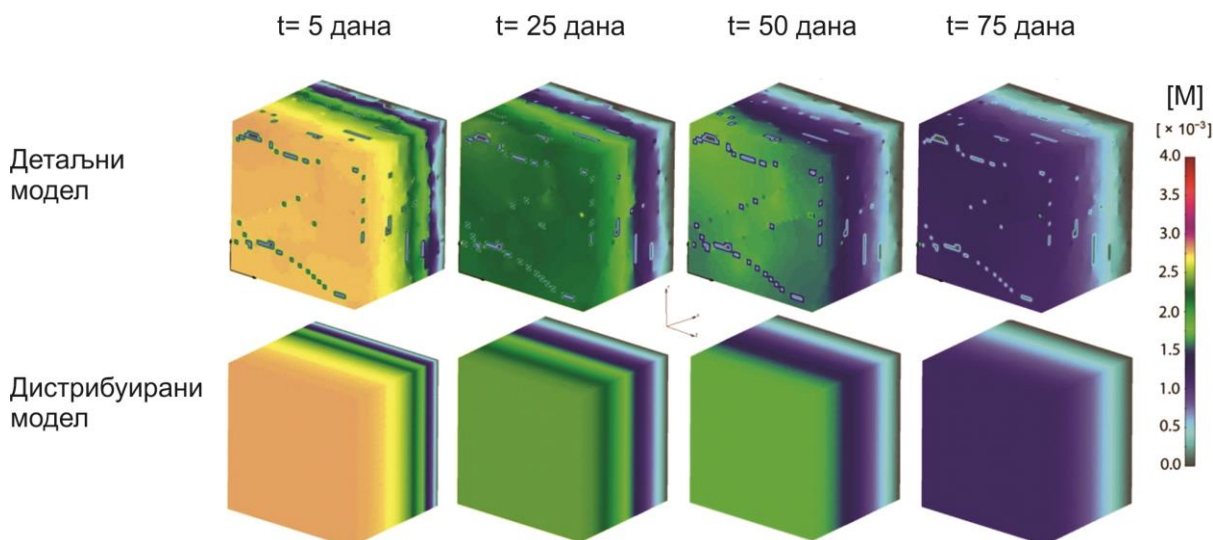
У оквиру нумеричког модела PLGA<sub>1</sub> користили смо коефицијент хидрофобности  $P = 2 \times 10^5$  као и коефицијент деградације  $\kappa_w = 2.5 \times 10^{-7} \text{s}^{-1}$ , док у случају модела PLGA<sub>2</sub> користили смо коефицијент хидрофобности  $P = 5 \times 10^5$  као и коефицијент деградације  $\kappa_w = 2.0 \times 10^{-7} \text{s}^{-1}$ . Сви ови коефицијенти су коришћени према подацима из референци и експерименталних студија [Makadia and Siegel, 2011], где је дефинисано да PLGA<sub>1</sub> (50:50 PLA/PGA) има

бржи степен деградације него  $PLGA_2$  (65:35 PLA/PGA), као и већу хидрофобност (што практично значи мањи коефицијент хидрофобности).

Поља концентрација за оба модела (детаљни и дистрибуирани) у оквиру  $PLGA_1$  импланта су приказана на сликама 7.23 и 7.23, за временски период од 75 дана. Разлике у вредностима између детаљног и дистрибуираног модела су незнатне; стога КТМ може бити коришћен за предвиђање транспорта лека из нановлакна натопљених истим.



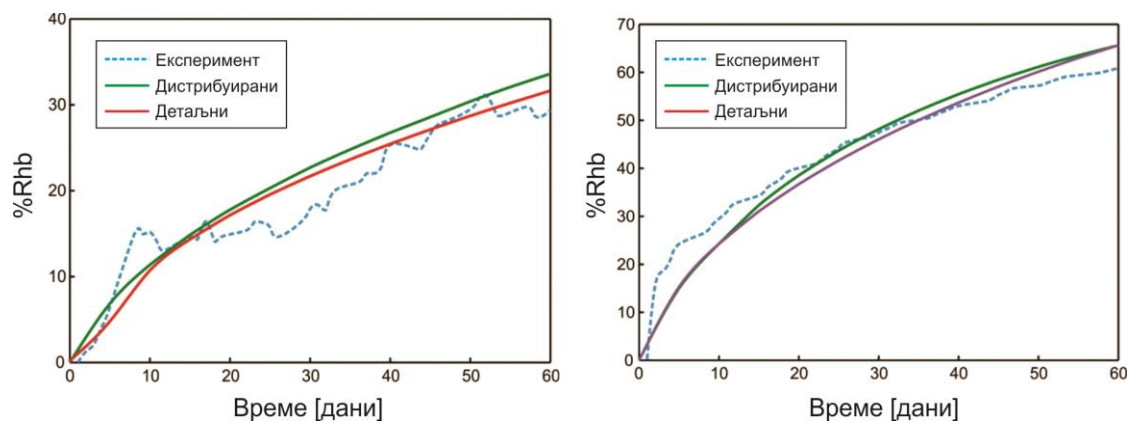
Слика 7.23  $PLGA_1$  имплант- поље концентрација у влакнима, за детаљне и дистрибуиране (еквивалентне) моделе (дифузија *Span-80/Rhb* комплекса унутар импланта). [Којић М., 2022]



Слика 7.24  $PLGA_1$  имплант- поље концентрација у окружењу, за детаљне и дистрибуиране (еквивалентне) моделе (дифузија *Span-80/Rhb* комплекса унутар импланта). [Којић М., 2022]

Дијаграми отпуштања укупне масе добијених експериментима и нумеричком симулацијом за  $PLGA_1$  и  $PLGA_2$  имплант (за детаљни као и еквивалентни

модел) су дати на слици 7.25. Крива отпуштања масе из импланта у PBS је изражена као %RhB- проценат у односу на почетну масу RhB унутар влакана. На крају посматраног профила отпуштања масе, PLGA<sub>1</sub> нановлакна су отпустила 30 одсто масе, док су PLGA<sub>2</sub> нановлакна отпустила 60 одсто масе. Добро поклапање између експерименталних и нумеричких резултата се може видети са дијаграма на слици 7.25.

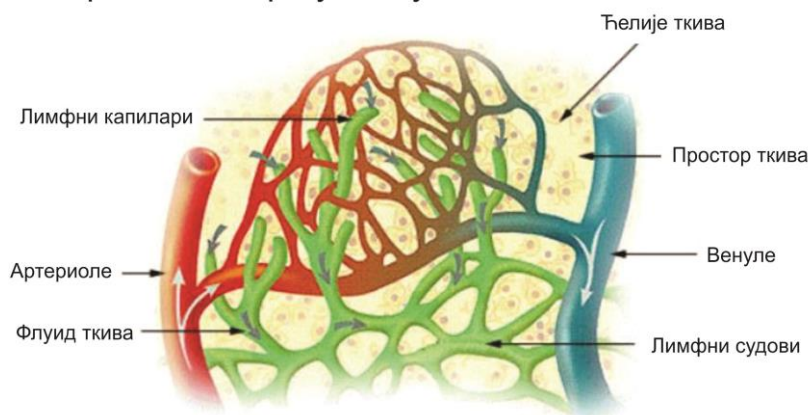


**Слика 7.25** Дијаграм кумулативног отпуштања (%RhB) у току времена. Приказани резултати за стварни (детљани) и дистрибуирани модел PLGA нановлакна, где је *Span- 80/Rhb* комплекс импрегниран као 24% 65:35 (лево, модел PLGA<sub>1</sub>) и 50:50 (десно, модел PLGA<sub>2</sub>). [Којић М., 2022]

## 7.6. Примена CSFE на моделирање транспорта масе у ткиву узимањем у обзир и лимфни систем

Након приказане примене композитног коначног дистрибуираног елемента на валидационим примерима, као и сложеним примерима органа и система органа, у овом поглављу примена дистрибуираног модела је проширена на лимфни систем. Као што је раније дефинисано, опција детаљног моделирања транспорта честица, молекула нутријената, кисеоника и слично, кроз капиларе, изискује огроман напор и практично је немогуће узети у обзир моделирање сваког капилара појединачно. Увођењем композитног дистрибуираног коначног елемента и КТМ, процес моделирања је упрошћен, док је тачност и применљивост методологије показана, како на једноставним (тест) примерима, тако и на примерима великих органа (приказаних у претходним секцијама). Поред капилара, постоји и мрежа лимфних судова који имају значајну улогу у живим организмима, пре свега делујући као систем за одвођење штетних продуката ћелијског метаболизма.

### Лимфни капилари у ткиву



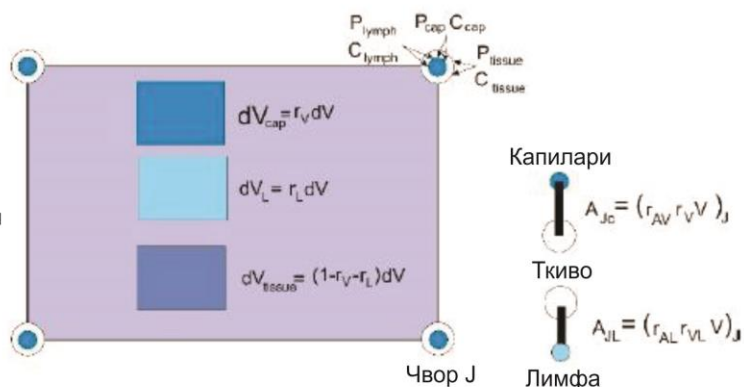
Слика 7.26 Лимфни капилари унутар ткива.

Лимфни систем и лимфни судови (слика 7.26) се у методи коначних елемената третирају аналогно капиларима, увођењем одговарајућих Дарисјевих и дифузионих тензора, са додатком везивних елемената. Нумерички примери који ће бити приказани у овом поглављу демонстрирају тачност дистрибуираних модела и ефекте лимфног система на расподелу притисака и концентрација унутар међућелијског простора, узимајући у обзир једно упрошћење- да транспорт ка околини ћелијског простора не постоји.

У уопштеној формулацији дистрибуираног коначног елемента, као што је и објашњено, имамо два домена, капиларни и домен ткива. Сада узимамо у обзир још један домен који припада лимфном систему, приказан на слици 7.27.

Улазне чворне величине

Запремински удео капилара и лимфе  
Припадајућа запремина чвора  
Површински коефицијент капилара и лимфе  
Пречници капилара и лимфе  
Дебљина зида капилара и лимфе  
Дарсијеви коефицијенти за капиларе и лимфу  
Вискозност у капиларима и лимфи  
Дифузиони коефицијент у капиларима и лимфи  
Дарсијев коефицијенти у ткиву  
Дифузиони коефицијент у ткиву  
Хидраулични коефицијент кроз зид капилара  
Дифузиони коефицијент кроз зид капилара  
Коефицијент хидрофобности



**Слика 7.27** Композитни дистрибуирани коначни елемент који укључује лимфни систем. [Којић М., 2022]

Запремински удели капилара, лимфе и ткива унутар коначног елемента се рачунају према

$$r_v = \frac{V_{cap}}{V}, r_{vL} = \frac{V_{lymph}}{V}, r_{vtiss} = 1 - r_v - r_{vL} \quad (7.6.1)$$

Где је  $V$  укупна запремина елемента. У сваком домену присутна су поља притисака и концентрација, стога су чворне променљиве

$$P_{cap}, C_{cap}; P_{lymph}, C_{lymph}; P_{tiss}, C_{tiss} \quad (7.6.2)$$

На сличан начин као и приликом извођења Дарсијевог и дифузионог тензора, аналогно можемо извести ове тензоре за случај када имамо лимфни систем, стога је

$$k_{Dij} = \frac{1}{A_{tot}} \sum_K k_{pK} \ell_{Ki} \ell_{Kj} = \frac{\pi}{128 \mu_{pipe} A_{tot}} \sum_K d_K^4 \ell_{Ki} \ell_{Kj} \quad (7.6.3)$$

као и

$$D_{ij} = \frac{1}{A_{tot}} \sum_K D_{pipeK} A_K \ell_{Ki} \ell_{Kj} \quad (7.6.4)$$

Где су за капиларе или лимфне судове;  $d_K$  пречници,  $\mu_{pipe}$  коефицијент вискозности,  $A_K$  површина унутрашњег попречног пресека крвног суда,  $\ell_{Ki}$  косинуси праваца крвних судова, а  $A_{tot}$  је укупна површина попречног пресека свих крвних судова унутар елемента

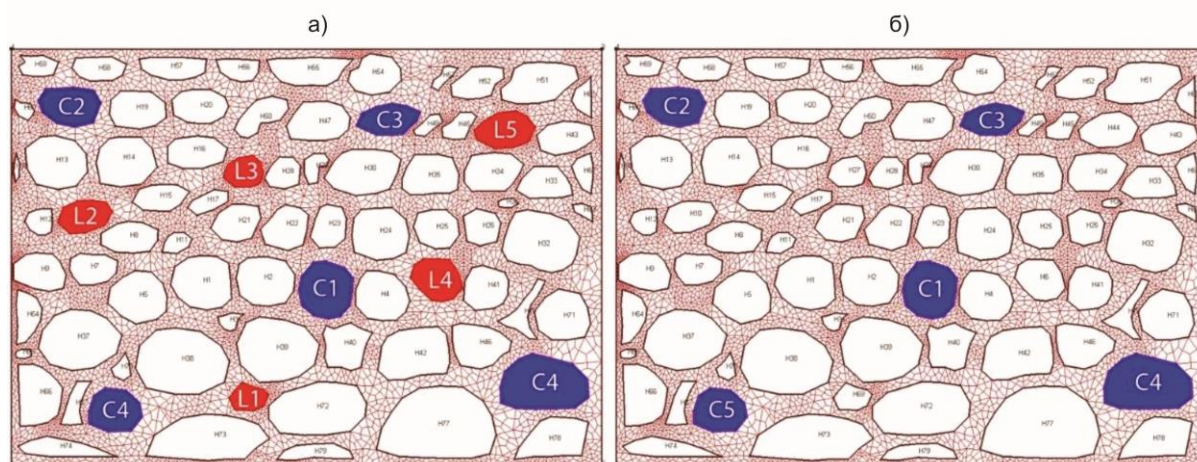
$$A_{tot} = \sum_K A_K = \frac{\pi}{4} \sum_K d_K^2 \quad (7.6.5)$$



### 7.6.1. Нумерички планарни модел ткива са лимфним системом

У циљу валидације дистрибуиране методологије проширене укључивањем лимфног система, у обзир је узет један пример са геометријским подацима доступним на интернету, и материјалним подацима према експерименталним истраживањима *Houston Methodist Research Institute* (Одељење за Наномедицину, координатор М. Ferrari) као и *MD Anderson Cancer Center* у Хјустону (координатор Е. Ј. Коау). Сврха овог примера је да демонстрира тачност дистрибуираног модела у поређењу са детљаним моделом, као и да покаже ефекте лимфног система на конвективно-дифузиони транспорт унутар међућелијског простора.

Анализирамо исечак домена ткива, унутар којег се налазе ћелије, међућелијски простор и лимфне ћелије. Претпоставка је да нема конвективног ни дифузионог транспорта кроз спољашње границе домена. Модел се састоји од 5 капилара (слика 7.28, обележени плавом бојом), 5 лимфних ћелија (обележени црвеном бојом) и 70 отвора који представљају ћелије, без транспорта унутар њих. Број чворова коначних елемената је у детаљном моделу је 7563, док је број 2Д елемената у ткиву (међућелијском простору) 6090, а постоји и 278 1Д коначних елемената за везу лимфних ћелија и капилара. Укупна површина дифузионог домена је  $1521.92 \mu\text{m}^2$  а површина међућелијског простора је  $691.148 \mu\text{m}^2$ . Запремински удео капилара је  $r_v = 0.0465$ , док је запремински удео лимфних ћелија  $rV = 0.0249$ . Ћелије заузимају остатак површине, што износи  $722.12 \mu\text{m}^2$ .



Слика 7.28 Детаљни модел ткива са а) капиларима (плаво) и лимфним судовима (црвено), и б) само капиларима.

Усвојено је да су транспортне карактеристике исте за зид капилара и лимфне ћелије:

- Хидраулични коефицијент кроз зид -  $1 \mu\text{m} / (\text{Pa s})$
- Дифузиони коефицијент кроз зид -  $1 \mu\text{m}^2 / \text{s}$

Дифузиони коефицијент у међућелијском простору је  $1 \mu\text{m}^2 / \text{s}$ , а Дарсијев коефицијент је  $1 \mu\text{m}^2 / (\text{Pa s})$ . Задате вредности у капиларима су  $P = 1 \text{ Pa}$ ,  $C = 1$

М, док у лимфним ћелијама задајемо нулту концентрацију и нулти притисак ( $P = 0 \text{ Pa}$ ,  $C = 0 \text{ M}$ ).

Корекциона функција према [Milosevic M., 2017] је укључена у транспорт између капилара и ткива, као и између лимфе и ткива. Детаљни модел као и еквивалентни дистрибуирани модел су генерисани коришћењем следећих вредности (табела 7.6):

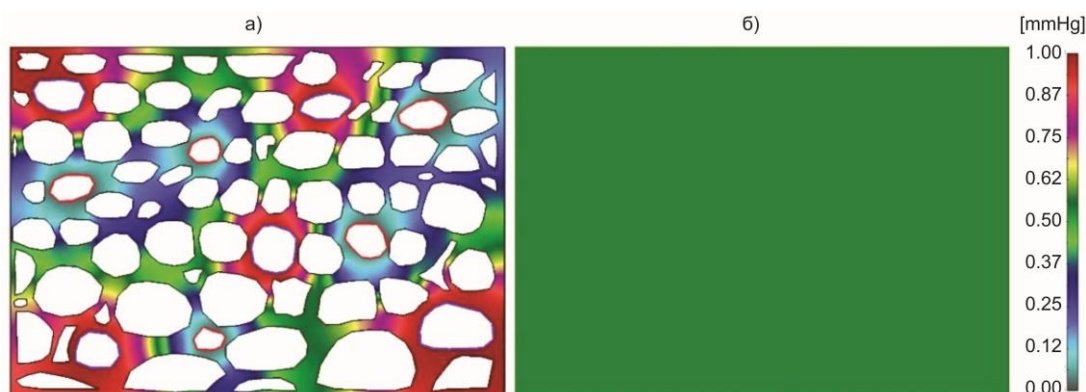
Табела 7.6. Материјални подаци за модел на Слици 7.28

Број капилара : 5	
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 4.24 \text{ } [\mu\text{m}]$
Дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 0.50 \text{ } [\mu\text{m}]$
Запремински удео капилара	$r_v = 0.0465$
Лимфне ћелије: 5	
Средњи пречник капилара	$d_{\text{capillary}} = 3.11 \text{ } [\mu\text{m}]$
Дебљина зида капилара	$\delta_{\text{capillary}} = 0.50 \text{ } [\mu\text{m}]$
Запремински удео капилара	$r_v = 0.0249$
Међућелијски простор	$r_v = 0.04541$
Ћелије	$r_v = 0.0474$

Претпоставка је да нема транспорта унутар домена ћелија дистрибуираног домена, што се слаже са условима у реалном (детаљном) моделу.

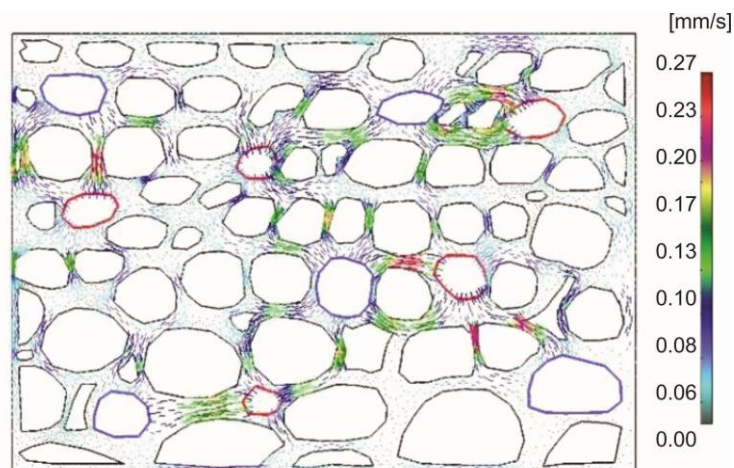
#### 7.6.1.1. Модел са лимфним системом

Поље притисака у домену ткива дистрибуираног и детаљног модела је приказано на слици 7.29. Средњи притисак у домену ткива реалног модела је  $0.54 \text{ Pa}$ , док је унутар дистрибуираног модела тај притисак  $0.57 \text{ Pa}$  у ткиву.



Слика 7.29 Поље притиска у међућелијском простору за реални а) и дистрибуирани модел б). Како је модел са непропустљивим границама, вредности притисака су константне за дистрибуирани модел.

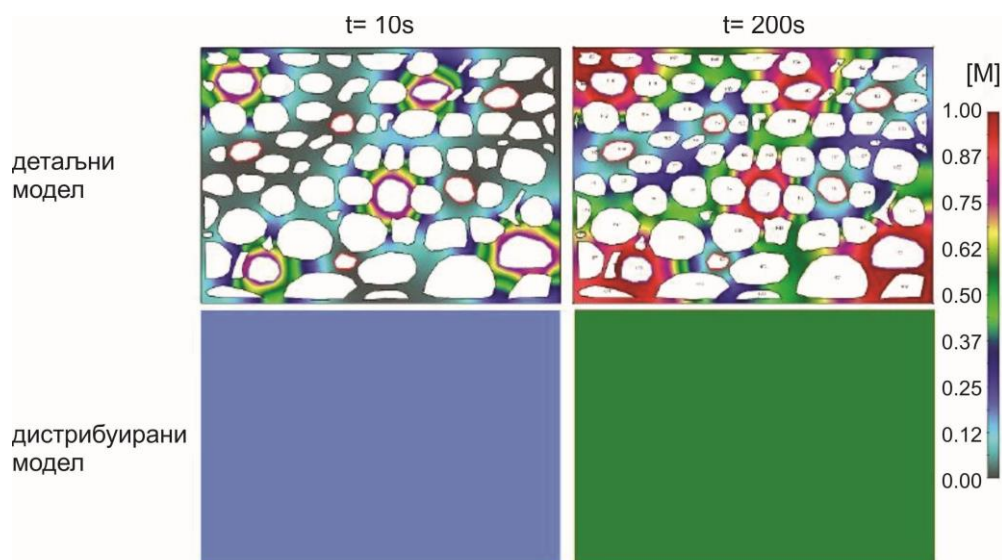
Поље брзина је приказано на слици 7.30 а проток флуида је јасно видљив од капилара ка ткиву а онда кроз лимфне ћелије.



Слика 7.30 Векторско поље брзина у међућелијском простору у временском тренутку  $t = 10s$ .

Поље концентрација у домену ткива и за дистрибуирани а и детаљни модел, за два различита временска корака је приказано на слици 7.31.

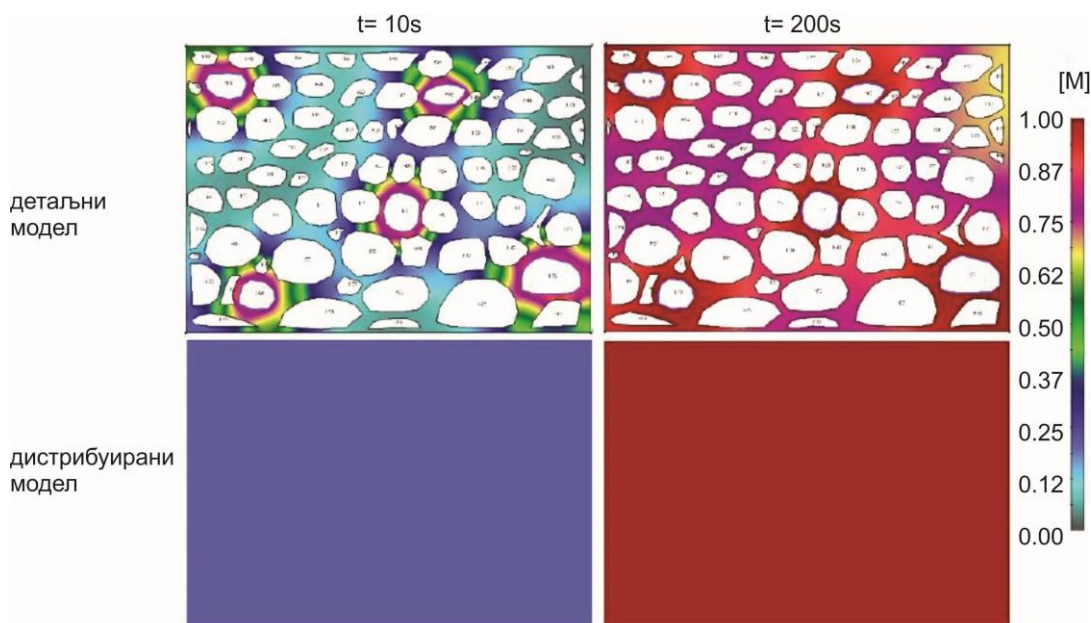
Расподела концентрације унутар детаљног и дистрибуираног модела (која је константна унутар читавог домена) је приказана на слици 7.32. У односу на задату концентрацију у капиларима, истраживана су два случаја: при константној и болус ( $c(t)$ ) функцији концентрације. Дистрибуирани модел даје прихватљиво тачне резултате у поређењу са реалним моделом.



Слика 7.31 Поље концентрација у међућелијском простору за реални и дистрибуирани модел, након  $t = 10s$  и  $t = 200s$ . Модел са капиларним и лимфним системом, уз константну концентрацију  $c = 1$  у капиларима. Домен је изолован, а концентрација је константна током времена.

### 7.6.1.2. Модел без лимфног система

У оквиру модела без укљученог лимфног система, са само капиларима унутар ткива, и притиском  $P = 1 \text{ Pa}$ , задати притисак у лумену капилара, поље притисака у ткиву је константно такође са вредношћу притиска  $P = 1 \text{ Pa}$ , док су брзине једнаке нули. Како нема брзина у флуиду, транспорт молекула унутар ткива се дешава једино услед дифузије. Поље концентрација у ткиву је приказано на слици 7.32.



Слика 7.32 Поље концентрација након  $t = 10 \text{ s}$  и  $t = 200 \text{ s}$ , унутар домена ткива детаљног (горњи панел) и дистрибуираног модела (доњи панел), без лимфног система, уз константну задату концентрацију  $c = 1$  у капиларима.

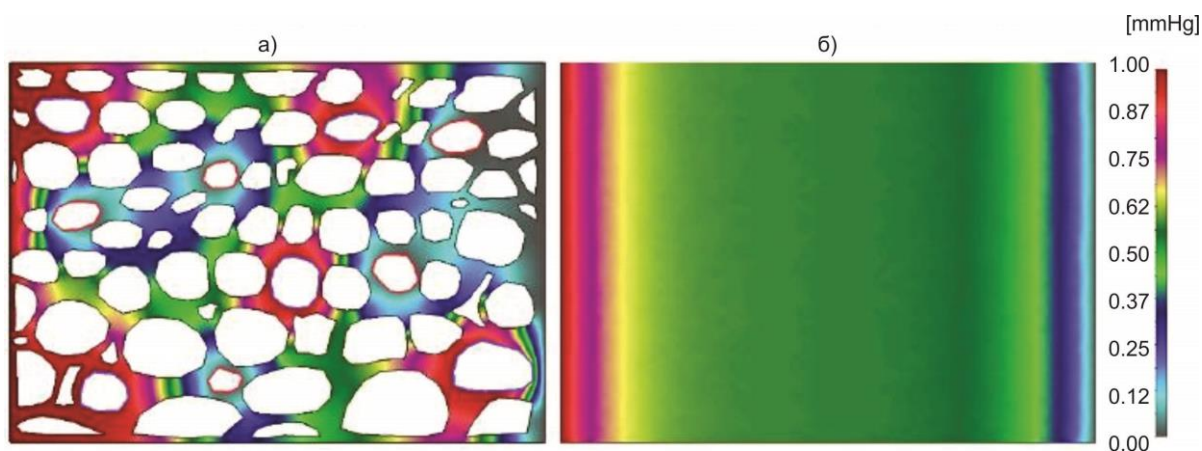
Утицај лимфног система се примећује ако упоредимо резултате приказане на сликама 7.30 и 7.31. Лимфни систем се понаша као понор, а у случају када је  $c = \text{const}$  средња концентрација је нижа него у случају без лимфног система, а равнотежно стање се достиже отприлике за двоструко мањи временски период. У случају болусне функције концентрације  $c(t)$ , постоје мале разлике у поређењу ова два дијаграма, као и у временским тренуцима када функција достиже маскимум.

### 7.6.1.3. Случај са градијентима концентрација и притисака у ткиву изазваних граничним условима

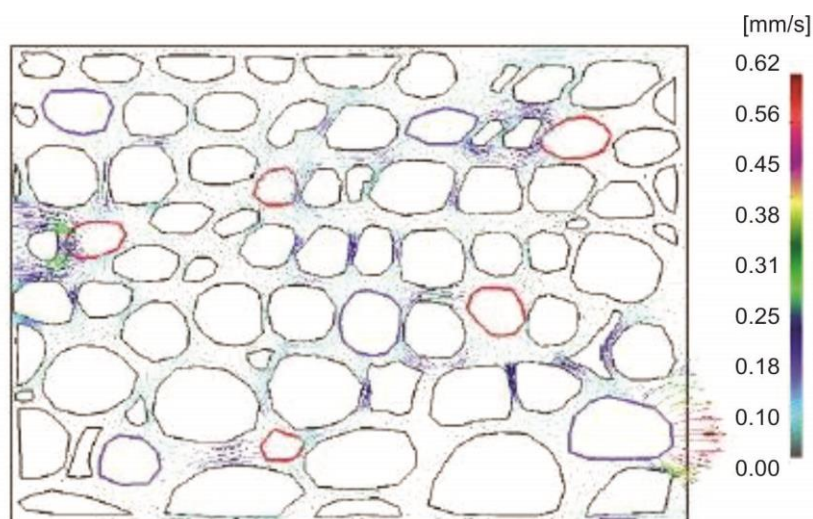
У овом примеру, који укључује лимфни систем, као додатак претходно задатим вредностима у капиларима и лимфним ћелијама, задали смо различите вредности притисака и концентрација у ткиву на супротним границама, у циљу формирања градијената унутар међућелијског простора. Задате вредности на границама су:

- $C = 1 \text{ M}$ ,  $p = 1 \text{ Pa}$  на левој вертикалној граници,
- $C = 0 \text{ M}$ ,  $p = 0 \text{ Pa}$  на десној вертикалној граници.

Средња вредност притиска у домену ткива детаљног модела је 0.5425 Pa, док за дистрибуирани еквивалентни модел та вредност износи 0.5656 Pa. Поља притисака у домену ткива за детаљни и дистрибуирани модел су приказана на слици 7.33, док је векторско поље брзина приказано на слици 7.34.

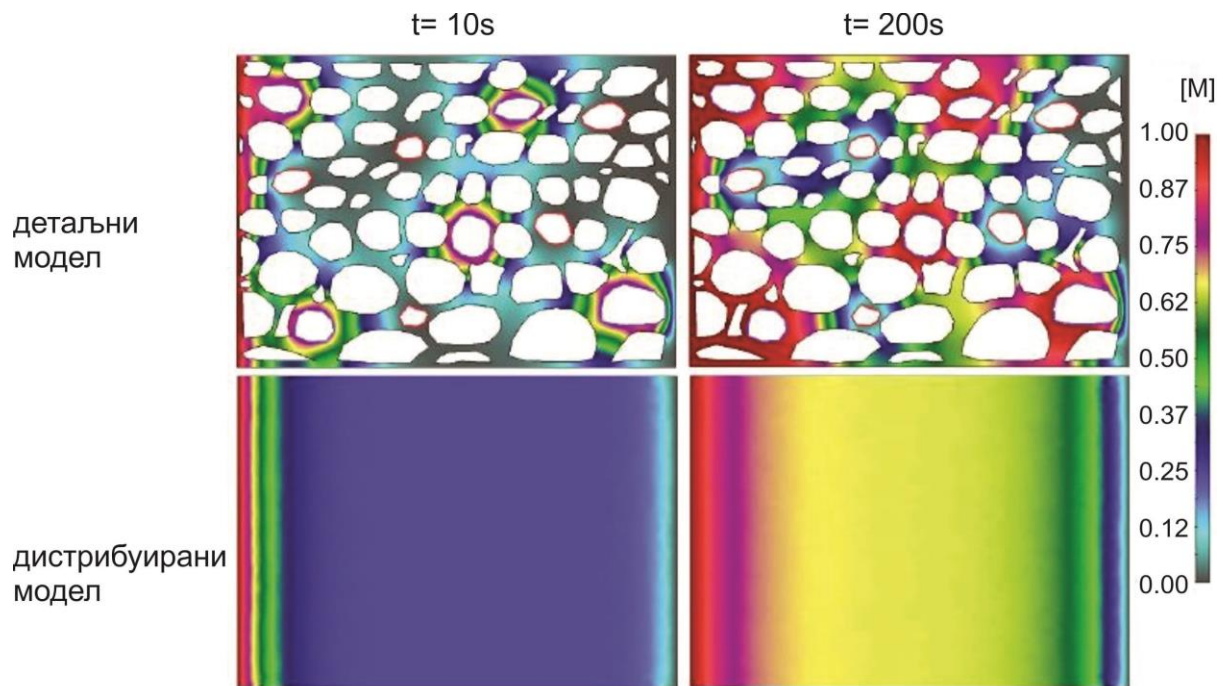


Слика 7.33 Поље притисака за а) детаљни модел, б) дистрибуирани модел.



Слика 7.34 Векторско поље брзина у детаљном моделу, у временском тренутку  $t = 10s$ .

Поље концентрација унутар домена ткива, за детаљни и еквивалентни дистрибуирани модел, приказано је на слици 7.35.



**Слика 7.35** Расподела концентрација у току времена за детаљни (реални) и дистрибуирани (еквивалентни) модел након а)  $t = 10s$  и б)  $200s$  у присуству градијента концентрације, за случај када је у моделу укључен лимфни систем.

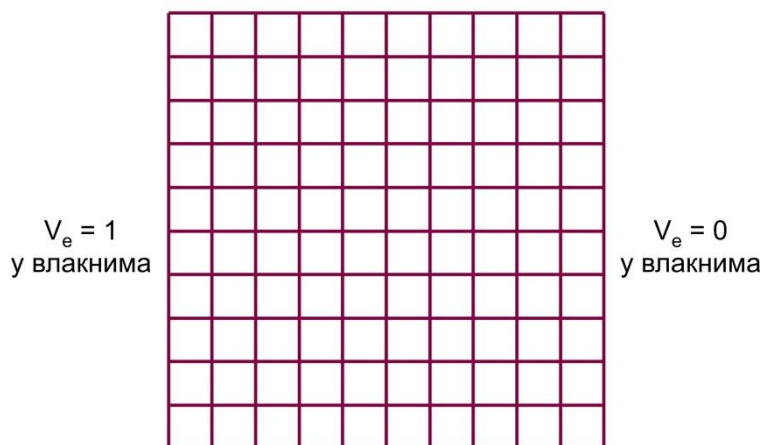
Дијаграми концентрације у току времена за овај пример су веома слични онима из претходних секција, што је јасан показатељ да су вредности концентрација у домену ткива детаљног модела приближно исте као у дистрибуираном моделу.

## 7.7. Примена дистрибуиране методологије у моделирању електричног поља

Након приказаних примера са дифузионим протоком са додатим доменом лимфног система, сврха наредних примера јесте да покаже применљивост, тачност и ефикасност дистрибуиране методологије узимајући у обзир пренос електричног сигнала од нервних ћелија до међућелијског простора и коначно до ћелија. Веза између нервних влакана и ћелија у моделу остварује се путем међућелијског простора који такође представља спој влакна и ћелија присутан у биолошким системима. Први пример је осмишљен тако да постоји градијент електричног поља у читавом моделу. Остали примери узимају у обзир мали изоловани регион ткива (коришћена геометрија ћелија дата у [Кojić М., 2017а] са задатим потенцијалима унутар нерава. Изоловани домен ткива значи да не постоји размена материје са околним ткивом (флуксеви кроз спољашње површине домена су једнаки нули). Последњи пример укључује јонски транспорт спрегнут са пољем електричног потенцијала.

### 7.7.1. Домен ткива са градијентом електричног потенцијала

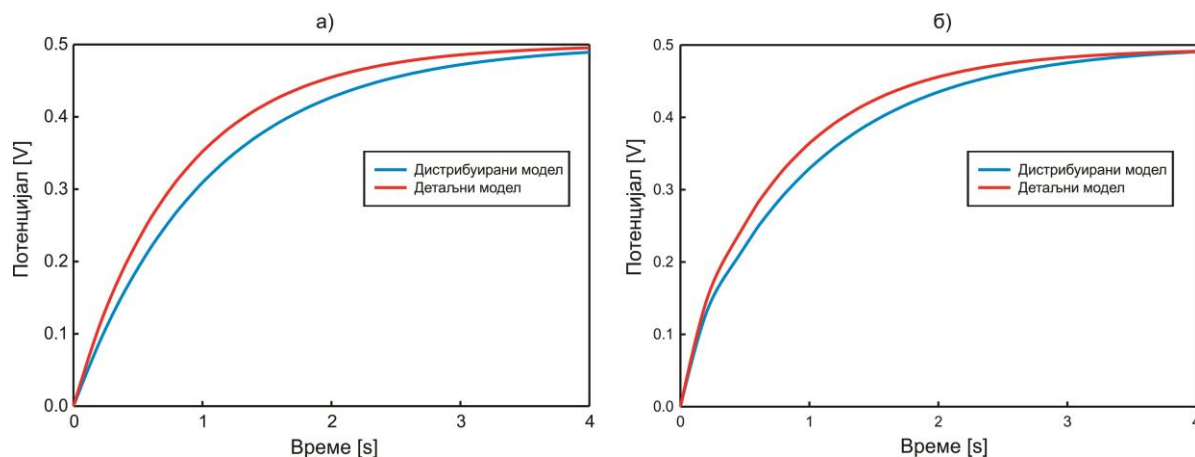
Изглед квадратног домена ткива је приказан на слици 7.36. Претпоставка је да постоји мрежа нервних влакана, са задатим константним потенцијалом на обе бочне границе, док су горње границе модела непропустљиве и за ткиво и влакна. Подаци коришћени у моделу су: пречник влакана је 0.25 mm, запремински удео капилара је  $rV=0.35$  (35%), проводност мембране: 0.1 S/mm<sup>2</sup>, капацитивност: 0.1 F/mm<sup>2</sup>, проводност: влакна 1 S/mm; ткиво: 2 S/mm, диелектрична константа: 0.1 F/mm.



**Слика 7.36** Квадратни домен ткива (димензија 10 x 10 mm) са мрежом нервних влакана (означени плавом бојом) повезаних са ткивом. Задати константни електрични потенцијал на обе бочне границе модела.

На слици 7.37 приказане су средње вредности потенцијала током времена за ткиво и домен влакана, за детаљни модели (једнодимензионални елементи су коришћени за влакна, дводимензионални елементи за ткиво, и везивни елементи за влакна латералних (бочних) струја) као и одговарајући дистрибуирани модел (број потенцијала по чвору коначног елемента је 2- за влакно и домен ткива). Постоје одређене разлике, као што је и очекивано, услед

градијената и у влакнима као и у ткиву. Ова разлика ће бити мања када нема градијента унутар влакана (што је доста реалније у физиолошком смислу). Такође, циљ ових примера је да демонстрирају тачност транспорта од капиларног система до ћелија или ширења сигнала од неуронске мреже као ћелијама. Ефекти градијента као у овом примеру зависе од величине модела, што овде није на даље истраживано.



Слика 7.37 Распореда средњег потенцијала у: а) ткиву б) у влакнима неурона у току времена. Задати су потенцијали на бочним површинама (као на слици 7.38).

### 7.7.2. Домен ткива са ћелијама и органелама

У оквиру овог модела, узимамо у обзир изоловани планарни домен ткива са две групе ћелија и три органеле унутар сваке групе ћелија (као у референци [Којић М., 2017а]) као на слици 7.38. Различите групе ћелија имају различите материјалне параметре као и запреминске уделе капилара. Претпоставка је да постоји шест нервних влакана (управних на домен ткива), са задатим вредностима потенцијала у функцији од времена. Тестирана су три случаја задатих потенцијала- константан, болусна функција и случај као у Пуркињеовим влакнима срца.

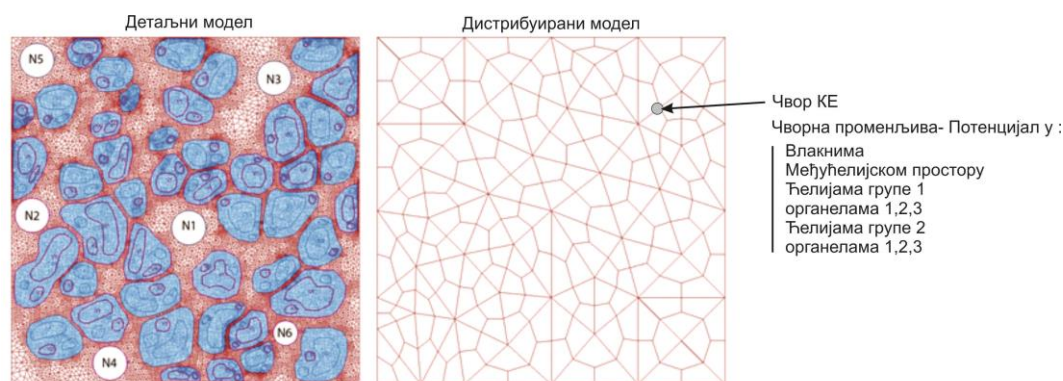
Табела 7.7. Материјални и геометријски подаци за модел на слици 7.40.

Геометрија	Средњи пречник [mm]	Запремински удео	
Нервна влакна	4.76	0.043	
Ћелије групе 1	6.30	0.307	
-Органела 1	3.64	0.334	
-Органела 2	1.16	0.334	
-Органела 3	1.10	0.031	
Ћелије групе 2	6.16	0.260	
-Органела 1	3.17	0.270	
-Органела 2	1.39	0.051	
-Органела 3	1.46	0.057	
Материјални параметри	Проводност	Проводност мембране	Капацитивност



Међућелијски простор и влакна :	$10^{-7}$	$10^{-12}$	$10^{-14}$
Ћелије групе 1 и органеле	$10^{-7}$	$4 \times 10^{-10}$	$10^{-12}$
Ћелије групе 2 и органеле	$10^{-7}$	$4 \times 10^{-12}$	$10^{-14}$
Почетни гранични услови: $E = 0$ у међућелијском простору, $0.07$ у ћелијама, $0.05$ у органелама.			

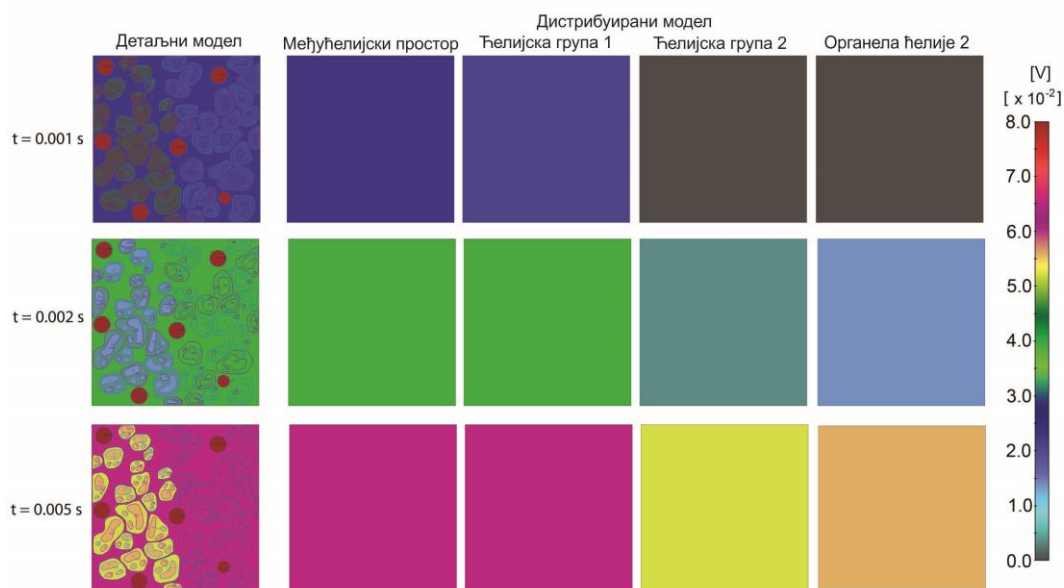
Детаљни модел се састоји од дводимензионалних елемената коришћених за све домене континуума као и за све мембране ћелија и органела, са задатим потенцијалима на површинама нервних ћелија. Еквивалентни дистрибуирани модел садржи само дводимензионалне елементе, који укључују и нервне ћелије, све домене континуума и мембране, са 10 чворних потенцијала као чворним променљивама (означеним на слици 7.38). Битна напомена је да су све мембране и површине влакана моделиране везивним елементима (без додатних чворних променљивих). Очигледна разлика у величини детаљног и дистрибуираног модела је видљива када се зна да је број једначина које морају бити решене за детаљни модел – 69 457, док је тај број код дистрибуираног модела – 1089. Поред енормне разлике у труду који је уложен за припрему оба модела, величине модела и стога нумеричка и рачунска разлика је реда величине  $10^2$ .



**Слика 7.38** Квадратни домен ткива (димензија  $50 \times 50 \text{ mm}$ ) са нервним влакнима (обележена од N1 до N6), управним на раван приказа. Детаљни модел са 2Д елементима (лево) и дистрибуирани модел (десно). Подаци коришћени у моделу су дати у наставку: (усвојене јединице: дужина  $\mu\text{m}$ , потенцијал  $V$ , проводност  $S/\mu\text{m}$ , проводност мембране  $S/\mu\text{m}^2$ , капацитивност  $F/\mu\text{m}^2$ ).

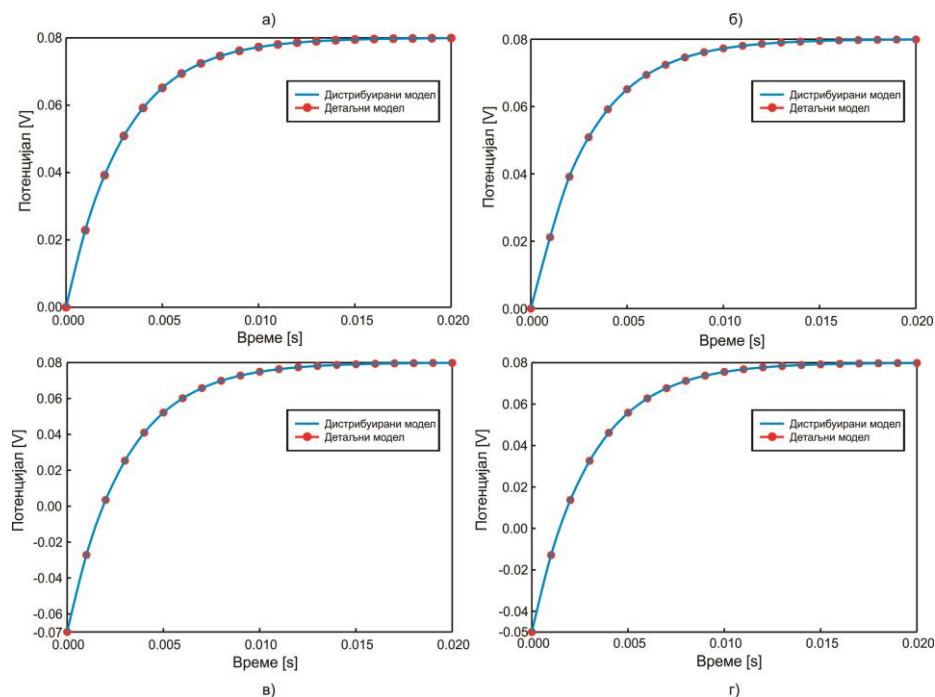
#### 7.7.2.1. Константан потенцијал у влакнима

Претпоставка је да је потенцијал унутар влакана константан и једнак  $0.08 \text{ V}$ . Узимамо малу вредност задатог потенцијала у циљу одређивања разлика у доменима, величине микрона. Поља потенцијала за три различита временска тренутка, гледано за детаљни и дистрибуирани модел, приказана су на слици 7.39.



**Слика 7.39** Поља електричног потенцијала у случају константног задатог потенцијала од  $0.08V$  унутар нервних влакана. Три различита временска тренутка и неколико приказаних домена, детаљни и дистрибуирани модел.

Може се приметити са слике да се униформна поља у дистрибуираном моделу слажу са одговарајућим доменима унутар детаљног модела. Расподела средњег потенцијала за неколико домена је приказана на слици 7.40, демонстрирајући јако висок степен поклапања између детаљног и еквивалентног дистрибуираног модела. Ово је донекле и очекивано имајући у виду да у детаљном моделу поља су практично униформна за сваки домен у простору. Одређено кашњење је приметно у расподели потенцијала унутар ћелија, а услед тога и у органелама у ћелијама групе 2 услед мање проводности кроз мембрану за ову органелу.

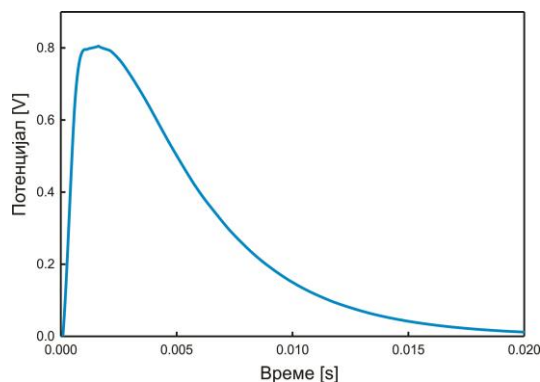


**Слика 7.40** Расподела средњег електричног потенцијала у случају константног задатог потенцијала од  $0.08\text{V}$  унутар нервних влакана. Приказ за четири различита домена, у оквиру детаљног и дистрибуираног модела; а) међућелијски простор, б) ћелијска група 1, в) ћелијска група 2 и г) органела унутар ћелијске групе 2.

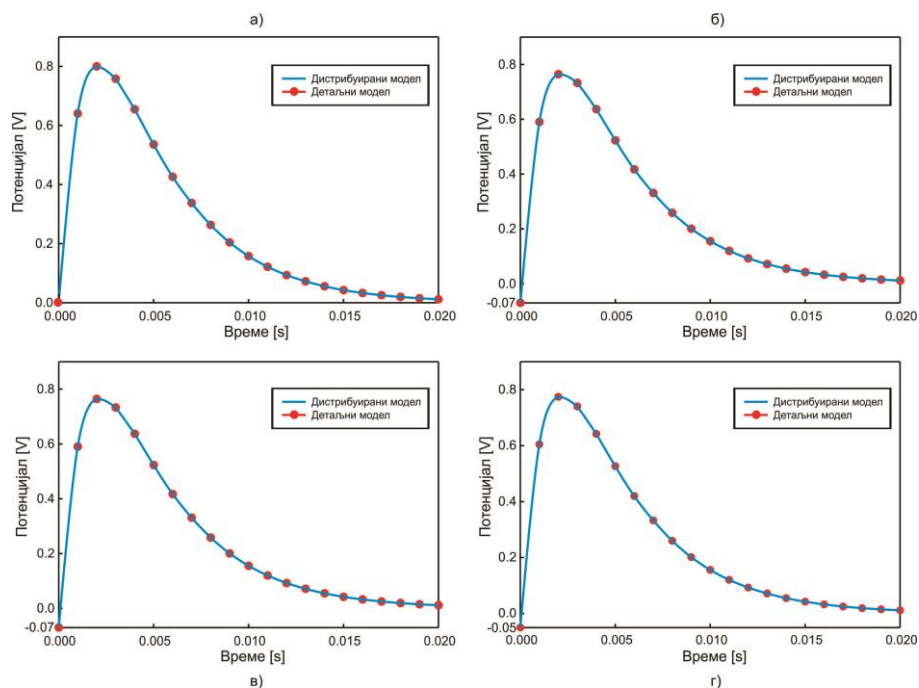
#### 7.7.2.2. Болусна функција потенцијала у влакнима

Основна претпоставка је да је електрични потенцијал болусна функција, приказана на слици 7.41.

Расподеле средњих вредности електричног потенцијала унутар различитих домена, срачунатих коришћењем било детаљног или дистрибуираног модела су практично идентичне, и приказане су на слици 7.42. Као и у случају када је задати потенцијал константан, постоји благо временско кашњење и разлика у задатој функцији и добијеној вредности потенцијала унутар нервних влакана, услед отпорности мембрана.



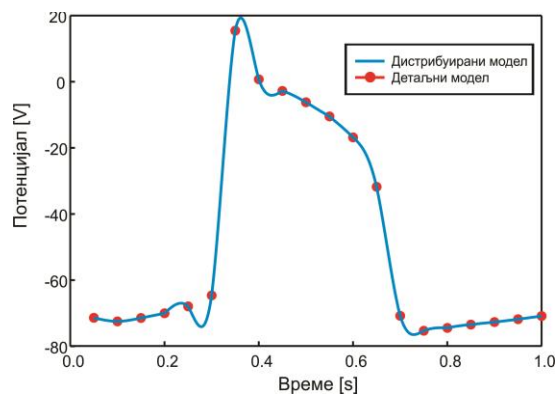
**Слика 7.41** Задата улазна функција електричног потенцијала, болусног типа, у нервним влакнима.



**Слика 7.42** Расподела средњег електричног потенцијала током времена у детаљном и дистрибуираном моделу, за више различитих поддомена унутар модела, када је задата функција болусног типа, као на слици 7.43- а) међућелијски простор, б) ћелијска група 1, в) ћелијска група 2 и г) органела унутар ћелијске групе 2.

### 7.7.2.3. Функција потенцијала према Пуркињеовим влакнима

Последњи пример задатих потенцијала, јесте можда и најреалнији случај услед коришћења реалне функције задатог потенцијала у Пуркињеовим влакнима срца [Noble D., 1962]. Услед високих вредности потенцијала унутар влакана, вредности потенцијала у свим доменима су практично идентичне онима у влакнима, и исте су било да користимо детаљни или дистрибуирани модел. Поређење расподеле потенцијала у детаљном и дистрибуираном домену је дато на слици 7.43.



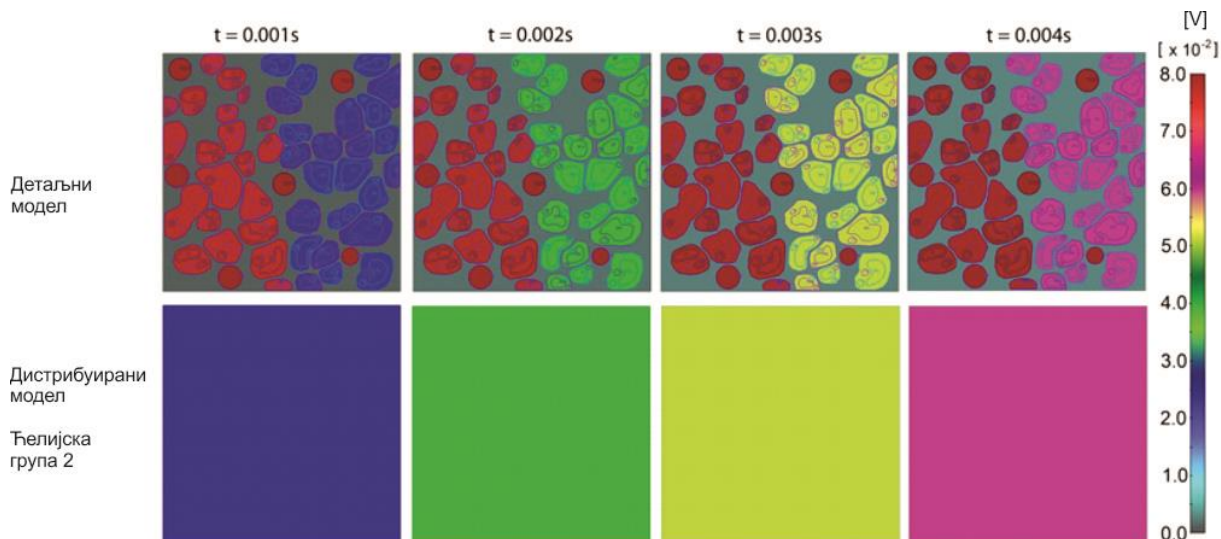
**Слика 7.43** Електрични талас унутар Пуркињеових влакана у срцу [Noble D., 1962].

### 7.7.2.4. Модел са калијумским и натријумским струјама

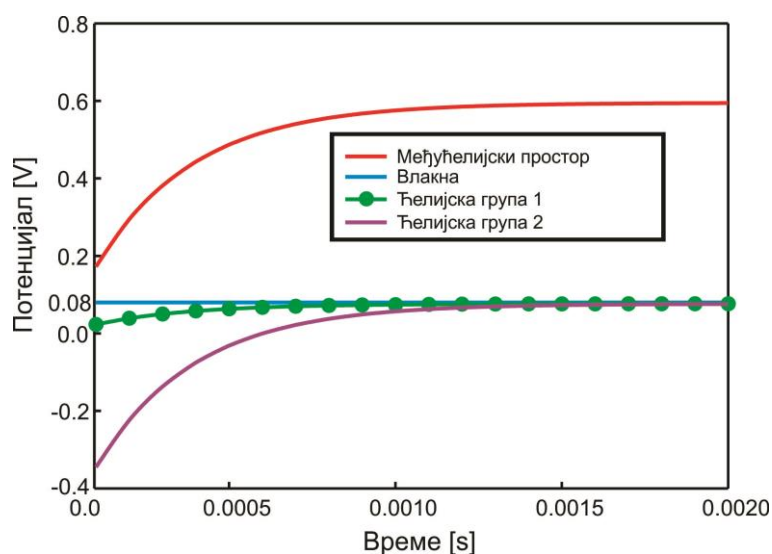
У оквиру овог примера, укључујемо и струје кроз мембране ћелија (мембранске струје) услед протока калијума и натријума кроз мембране. Детаљи прорачуна ових струја су дати у [Kojic M., 2019]. Користимо вредности потенцијала које одговарају вредностима из последње итерације када се достигне равнотежно стање система, знајући да је то шема Ојлерове инверзне интеграције; ефекти алгоритма интеграције јонских струја на тачност решења су дати у [Pathmanathan P., 2011]. Претпоставка је да је потенцијал у нервним ћелијама константан и једнак  $0.08V$ .

Поље електричног потенцијала за четири различита временска корака у детаљном моделу је дато у горњем реду слике 7.44. Може се приметити да су вредности потенцијала у унутрашњости ћелија различити за различите групе услед и различитих материјалних параметара. У доњем реду приказано је поље потенцијала за унутрашњост друге групе ћелија, где видимо да постоји поклапање у вредностима између детаљног и дистрибуираног модела.

График промене средњих вредности потенцијала током времена унутар различитих домена су приказани на слици 7.45. Ефекат јонских струја је видљив- коначне вредности потенцијала су:  $0.6V$  у међућелијском простору,  $0.08V$  у ћелијама (као што је и задато у влакнима). Потенцијал унутар међућелијског простора је већи него у ћелијама услед спољашње мреже протока јонских струја.



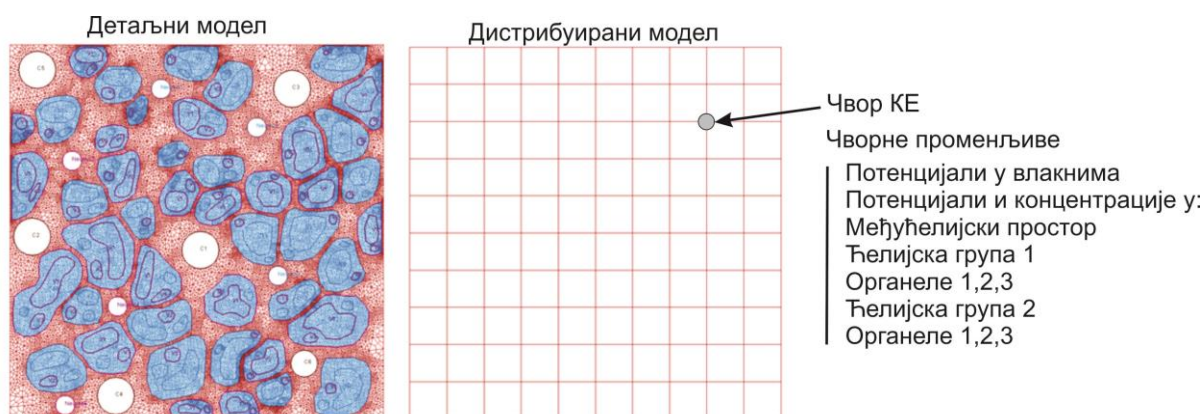
**Слика 7.44** Поља електричног потенцијала у случају када се користе јонске струје калијума и натријума; детаљни модел- горњи панел, дистрибуирани модел- доњи панел.



**Слика 7.45** Расподела средњег електричног потенцијала током времена у међућелијском простору и ћелијама; решења за детаљни и дистрибуирани модел са укљученим струјама калцијума и натријума.

### 7.7.3. Модел са спрегнутом дифузијом јона и електричним протоком

У овом, последњем примеру примене дистрибуираног моделирања са укључивањем електричних потенцијала, узимамо у обзир спрегнуто поље електричних потенцијала и концентрације. Идентичан модел, као на слици 7.38, са додатком пет капилара обележених са C1, C2...C5 је приказан на слици 7.46. Чворне променљиве укључују концентрације у свим доменима изузев у нервним влакнима, док је поље потенцијала присутно у свим доменима осим у капиларима. Структурна мрежа је коришћена за генерисање еквивалентног дистрибуираног примера у циљу демонстрирања тачности резултата и коришћењем једноставне мреже. Број једначина детаљног модела је 72458 док је у дистрибуираном моделу- 1200.



**Слика 7.46** Детаљни и дистрибуирани модел за илустрацију електричног протока и јонске дифузије.

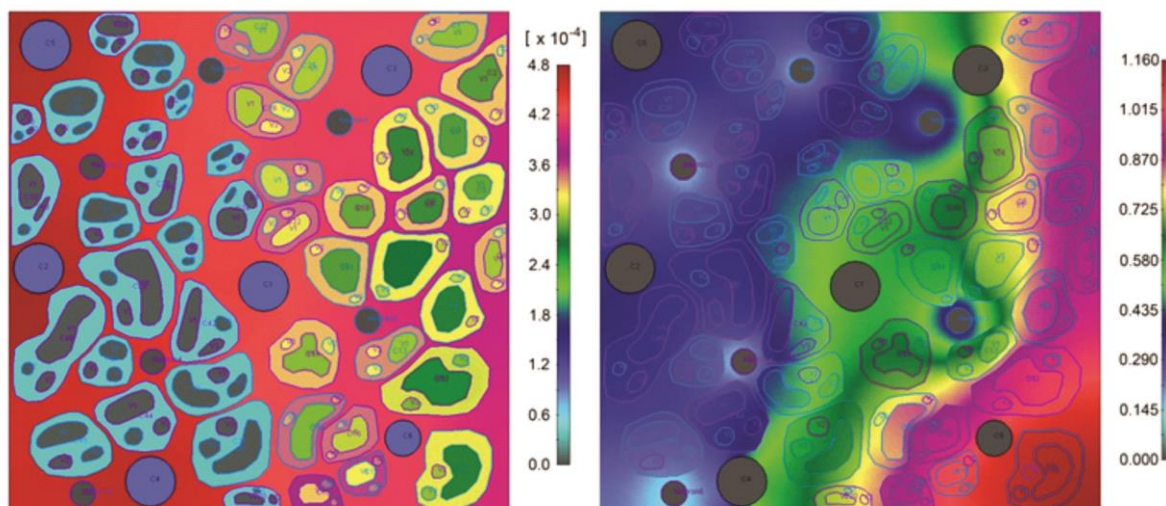
Материјални подаци су исти као они коришћени у случају домена ткива са ћелијама и органелама за електрично поље, док за дифузиони део имамо да је дифузиони коефицијент исти за све континуум домене  $D = 10^3 \mu\text{m}^2/\text{s}$ .

Дифузиони коефицијенти кроз мембране су такође исти за све континуум домене:  $10^3 \mu\text{m}^2/\text{s}$ , коефицијенти хидрофобности-  $P = 10$  на ћелијској мембрани друге групе ћелија, и  $P = 10$  на мембрани ћелијске органеле групе 2.

Коефицијенти  $P_n$ ,  $P_d$ ,  $k_{pH}$ ,  $k_{pH_0}$  и  $f_n$  су једнаки за све ћелије и органеле:  $P_n = P_d = 1$ ,  $k_{pH} = k_{pH_0} = 10^{-6}$ ,  $f_n = 1.2382$ . Материјални подаци за евалуацију коефицијента  $f_n$  су дати у референци [Trapp S., 2005].

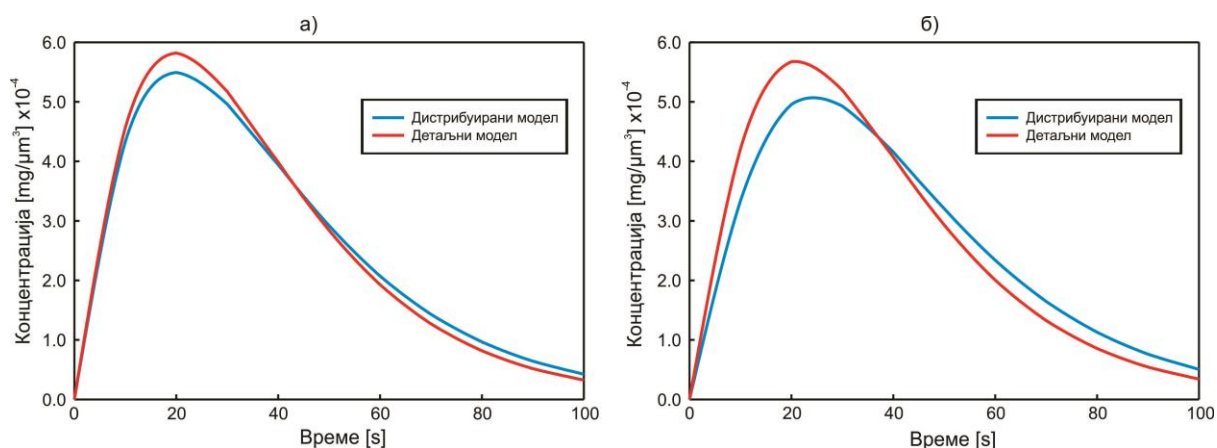
Функција болусног типа је коришћена као она са слике 7.41 како за електрични потенцијал (максимална вредност-  $0.08\text{V}$ ) унутар нервних ћелија влакана тако и за концентрацију у капиларима (максимална вредност -  $10^{-4} \text{mg}/\mu\text{m}^3$ ).

Поља концентрација и електричног потенцијала, добијена у детаљном моделу, у временском тренутку  $1\text{s}$ , приказана су на слици 7.47. Разлике у концентрацијама између две различите групе ћелија су очите, услед коефицијента хидрофобности  $P = 10$ , за другу групу ћелија.

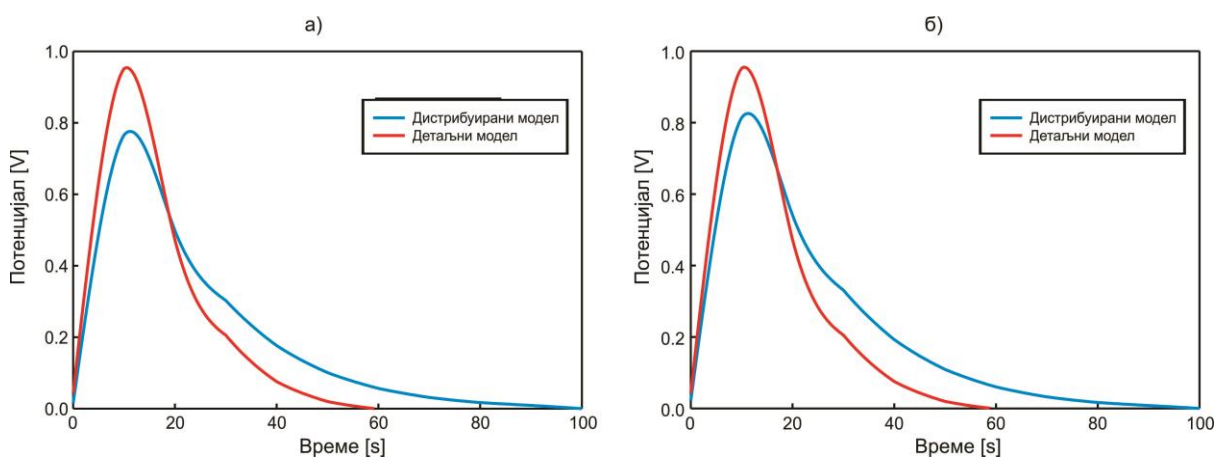


**Слика 7.47** Поља концентрације (леви део слике) и електричног потенцијала (десни део слике) у временском тренутку  $t = 1\text{s}$ , за детаљни модел спрегнуте дифузије и електричног поља.

Расподеле средњих концентрација и електричних поља, добијена коришћењем оба типа модела, као и у претходним примерима, приказане су на сликама 7.48 и 7.49, респективно. Може се приметити да постоји прилично добро поклапање резултата између детаљног и дистрибуираног модела, као и у претходним случајевима. Одређене разлике су очекиване, услед доста неправилно расподељених поља концентрација и електричног потенцијала.



**Слика 7.48** Расподела средње концентрације током времена у међућелијском простору (а) и цитосолу прве групе ћелија (б); решења за детаљни и дистрибуирани модел у случају спрегнутог јонског и дифузионог транспорта.

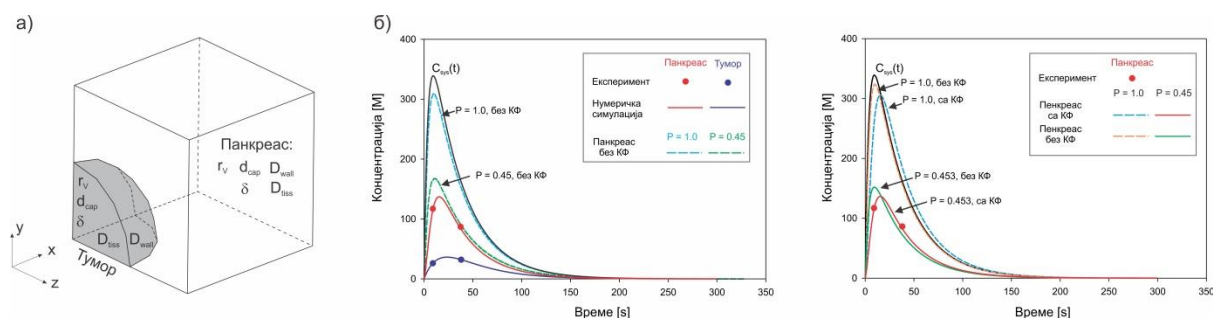


**Слика 7.49** Расподела средњег електричног потенцијала током времена у међућелијском простору (леви панел) и цитосолу прве групе ћелија (десни панел); решења за детаљни и дистрибуирани модел у случају спрегнутог јонског и дифузионог транспорта.



## 7.8. Примена CSFE на транспорт јода у тумору панкреаса уз коришћење корекционих функција

Уопштено, један од основних циљева у моделирању транспорта лекова у медицини јесте разумети како транспортне особине ткива и лекова утичу на допремање молекула лекова дубоко у ткива како би досегли патогене ћелије, на пример туморе, све у циљу одлучивања даљих корака у лечењу. Овај пример [Milosevic M., 2018] користили смо хумане податке и моделирали реални проблем транспорта молекула јода, који се често употребљава у клиничким студијама, како би се раздвојила туморозна од здравих ткива на основу транспортних особина [Koay E.J., 2014a]. Упрошћени модел, коришћењем КТ модела и тродимензионалног композитног коначног елемента, је генерисан у облику сфере уроњене у ткиво панкреаса (слика 7.50а). Модел се састоји од тумора (сферног облика, пречника  $200\ \mu\text{m}$ ) уроњеног у ткиво облика коцке (дужине странице  $400\ \mu\text{m}$ ); услед симетрије моделирали смо само  $1/8$  читавог простора и користили за прорачун. Номинални параметри за тумор и ткиво су: унутрашњи пречник капилара је  $10\ \mu\text{m}$ , дебљина зида капилара је  $1\ \mu\text{m}$ , док је дифузиони коефицијент кроз зидове капилара  $400\ \mu\text{m}^2/\text{s}$  како у ткиву тако и тумору. Према подацима са биопсија, запремински удео капилара у тумору је  $r_V = 0.099$ , док у окружењу запремински удео износи  $r_V = 0.025$ . Расподела концентрације јода унутар панкреаса и тумора је срачуната са и без коришћења корекционих функција.



**Слика 7.50** Сферични тумор унутар ткива панкреаса. а) Домен моделиран коришћењем коначних елемената; б) и в) Профили средње концентрације молекула јода унутар тумора и окружујућег ткива добијени фитовањем параметара модела у циљу погађања експерименталних података пацијената; решења за случај без хидрофобности на границама ( $P = 1$ ) и случај фитоване вредности  $P = 0.453$ . Профили концентрација унутар ткива добијени са и без коришћења корекционих функција (с) су приказани ради увида у ефекат коришћења корекционих функција. [Kojic M., 2022]

Дифузиони коефицијенти у тумору и окружујућем ткиву као и коефицијенти хидрофобности на граници лумен/ зид су узети као варијабилни параметри, које је требало одредити како бисмо погодили експерименталне криве. Експериментални подаци молекула јода са СТ снимака су приказани на слици 7.50б и в, као  $C_{sys}(t)$  (системска концентрација), као и концентрација јода у оба домена- ткиву и капиларима. Параметри са експерименталних кривих, које је

требало погодити коришћењем резултата добијених од стране нумеричког решења, дати су у табели 7.8.

Табела 7.8. Експерименталне вредности концентрација у панкреасу и тумору за два временска тренутка

Време [s]	$C_{\text{pancreas}}$ [M]	$C_{\text{tumor}}$ [M]
9	117	85
38	26	32

Коришћењем коефицијента хидрофобности на граници лумен/ зид, одређене су криве као резултат нумеричких симулација и установљено је да би нумеричке криве имале исте вредности као експерименталне, у два временска тренутка (табела 7.8), у случају коришћења корекционих функција са параметрима из табеле 7.9.

Табела 7.9. Параметри одређени нумеричким симулацијама- дифузиони и коефицијенти хидрофобности у оба домена (тумору и ткиву)

	Ткиво панкреаса	Тумор
$D_{\text{tiss}}$ [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ]	20	60
$P$	0.453	0.05

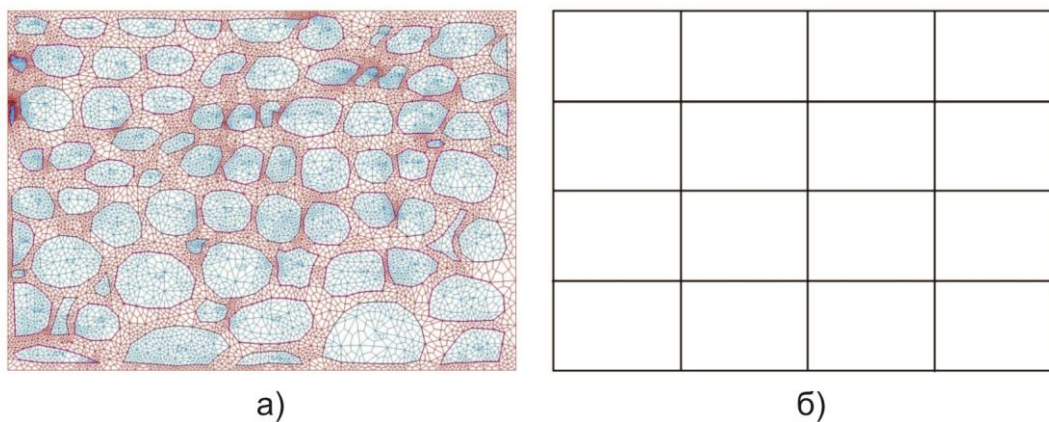


## 8. ПРИМЕНА КОМПОЗИТНОГ ДИСТРИБУИРАНОГ КОНАЧНОГ ЕЛЕМЕНТА У МОДЕЛИРАЊУ МЕХАНИЧКОГ ПОНАШАЊА ТКИВА

У претходним поглављима су представљена решења која потврђују валидацију дистрибуиране методологије као и КТМ на једноставним и сложеним примерима у оквиру конвективно- дифузионог транспорта, електричног поља као и модела са укљученим лимфним системом. У овом поглављу ће бити речи о примени дистрибуираног композитног коначног елемента у моделирању механичког понашања ткива, и приказана решења поређењем једноставних (тест) примера као и примера раста тумора.

### 8.1. Детаљни модел ткива тумора панкреаса са еквивалентним (дистрибуираним) моделом

У оквиру овог примера, узимамо у обзир 2Д модел ткива тумора панкреаса са реалном дистрибуцијом ћелија и међућелијског простора (добилијених након коришћења СТ скенера, слика 8.1а). Модел се једноосно затеже на десној граници модела, оптерећујући само међућелијски простор. Примењена сила се дистрибуира линеарно, до максималне вредности силе која износи 4000 [N] у тренутку  $t = 5.0$  [s] и након тога се враћа на нулу.



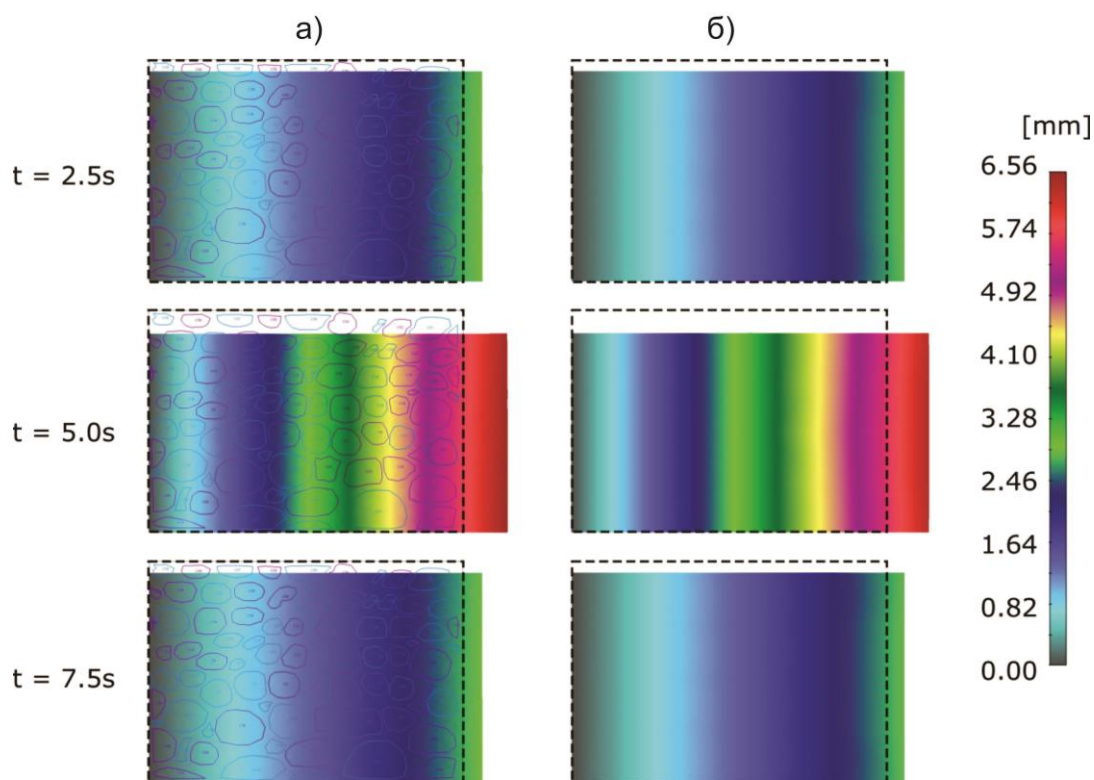
Слика 8.1 а) Детаљни пример ткива тумора панкреаса са 80 ћелија (детаљни модел). б) Еквивалентни модел који у себи садржи домен ткива и домен ћелија.

Модел је правоугаоног облика (димензија  $48.5 \times 38.2$  mm) и садржи 80 ћелија неправилног облика уроњених у међућелијски простор (овде посматран као носећи медијум), где су материјални параметри ова два домена различити. Материјални модел коришћен код оба домена је линеарно- еластичан (приближно нестишљив), са вредношћу Поасоновог коефицијента  $\nu = 0.49$ . Јангов модул коришћен за домен међућелијског простора је  $E = 2000$  N/mm<sup>2</sup>. Разматран је случај где је Јангов модул у оба домена једнак ( $E = 2000$  N/mm<sup>2</sup>). Густина материјала је  $10^{-3}$  g/mm<sup>3</sup>. Геометријски, мрежа коначних елемената за

детаљни модел (приказана на слици 8.1а) садржи 13,927 чворова, док је број 2Д коначних елемената 12,739.

Ако упоредимо са дистрибуираним моделом, користили смо само 16 2Д дистрибуираних коначних елемената (слика 8.1б) и 25 чворова, у сврху моделирања два домена – ћелија и међућелијског простора. Запремински удео домена ћелија је  $r_v = 0.517$  (скоро 52% читавог међућелијског простора покривају ћелија), средња вредност површинског коефицијента је  $r_{AV} = 0.411$ , док је средња вредност тангентног површинског коефицијента у оба координатна правца једнака (неправилни облик ћелија је узет у обзир приликом рачунања ових коефицијената),  $r_{AVx} = r_{AVy} = 0.636$ . Претпоставка је да нема клизања између носећег медијума и домена ћелија.

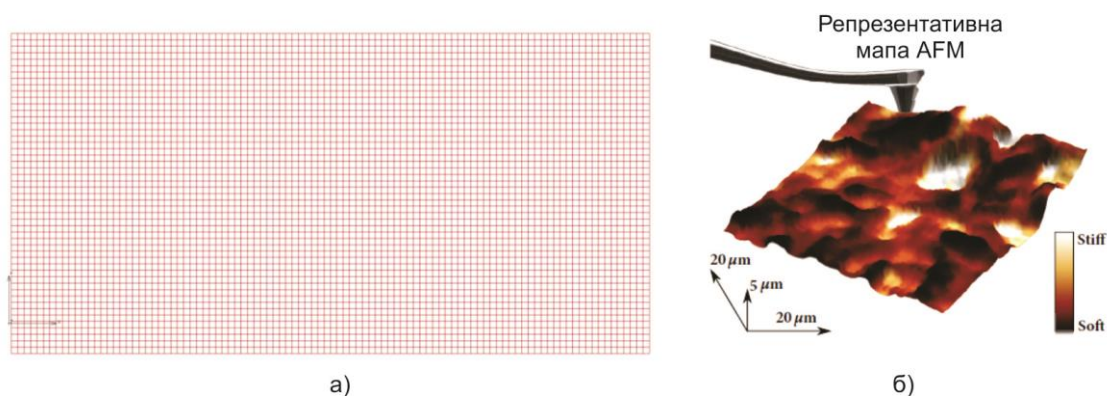
Слика 8.2 приказује поље померања у  $x$ - правцу за детаљни (а) и дистрибуирани (б) модел, за три карактеристична временска тренутка. Са слике је видљиво прилично добро поклапање резултата између два модела, када затезање достиже максималне вредности (слика 8.2;  $t = 5.0s$ ) као и у произвољном тренутку режима затезања и растерећења модела (слика 8.2;  $t = 2.5s$  и  $7.5s$ ).



**Слика 8.2** (а) Детаљни модел са ћелијама упоређен са еквивалентним дистрибуираним моделом (б). Поље померања у временским тренуцима  $t=2.5s$  (произвољни тренутак режима затезања),  $5.0s$  (максимално истезање модела у  $x$ -правцу), и  $t=7.5s$ - (произвољни тренутак режима растерећења). Јангови модули у домену окружења и домену ћелија су једнаки.

## 8.2. Пример нано- утискивања

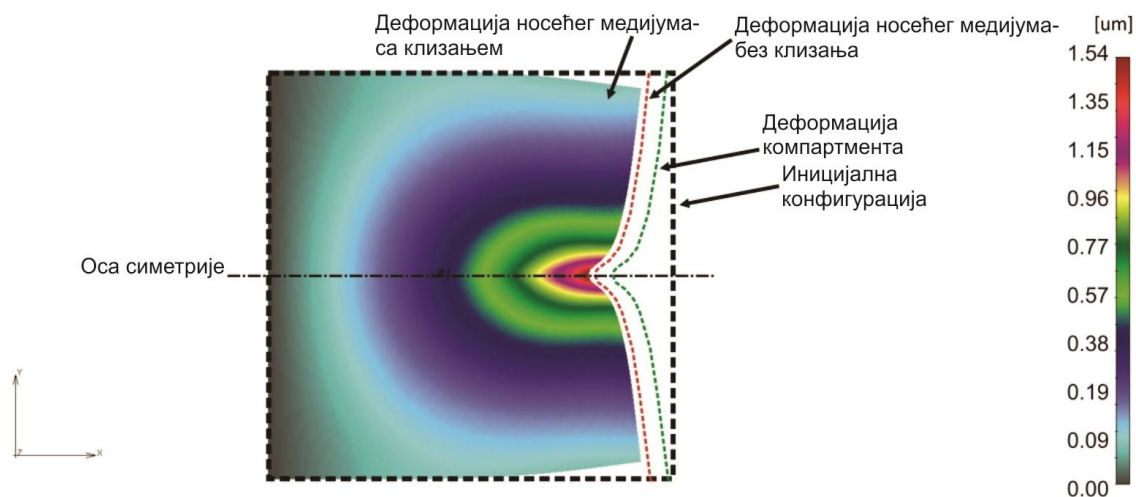
У наредном примеру, узели смо у обзир концепт нано- утискивања са експерименталним подацима, добијених од стране Лабораторије у Базелу. Процедура и тип утискивања су еволуирали током последњих пар декада као нови приступ коришћен за мерење тврдоће, на нивоу нано скале, различитих врста лезија (нпр. са груди) на ћелијском нивоу. Пример једне насумичне  $20 \times 20 \mu\text{m}$  AFM (енг. Atomic-Force Microscopy; **Rosanna Z.D., 2018**) мапе тврдоће, добијене широм целе површине свежих узорака са биопсије, приказан је на слици 8.3а. Рачунски модел који је коришћен у нашем истраживању је приказан на слици 8.3б; модел је правоугаоног облика (димензија  $100 \times 50 \text{ mm}$ ), и састоји се од носећег медијума и уроњеног компартмента, са различитим материјалним особинама. Материјални модел коришћен код оба домена је линеарно- еластичан (приближно нестишљив), са вредношћу Поасоновог коефицијента  $\nu = 0.49$ . Јангов модул коришћен за носећи домен је  $E = 1000 \text{ N/mm}^2$ . Што се тиче материјалних параметара за компартмент, Јангов модул је два пута мањи од носећег медијума ( $E = 500 \text{ N/mm}^2$ ). Густина материјала је  $10^{-3} \text{ g/mm}^3$ , за оба домена. Запремински удео ћелија је 0.7, средња вредност површинског коефицијента је  $r_{AV} = 0.411$ , док је средња вредност тангентног површинског коефицијента у оба координатна правца једнака  $r_{AVx} = r_{AVy} = 0.636$ . Коефицијент отпора трењу је 10. Узимамо у обзир два случаја- са и без клизања између носећег медијума и компартмента. Мрежа коначних елемената, приказана на слици 8.3а, садржи 5151 чворова, као и 5004 2Д коначних елемената. Симулација траје 20 корака, где је један корак дужине 0.5 [s].



**Слика 8.3** а) Тест пример  $100 \times 50$  ограничен и оптерећен у  $x$ -правцу (Два последња чвора на десној граници модела, у десном углу). б) Репрезентативни пример AFM мапе ( $20 \times 20 \times 5 \mu\text{m}$ ) са приказаним пољем тврдоће. [**Rosanna Z.D., 2018**]

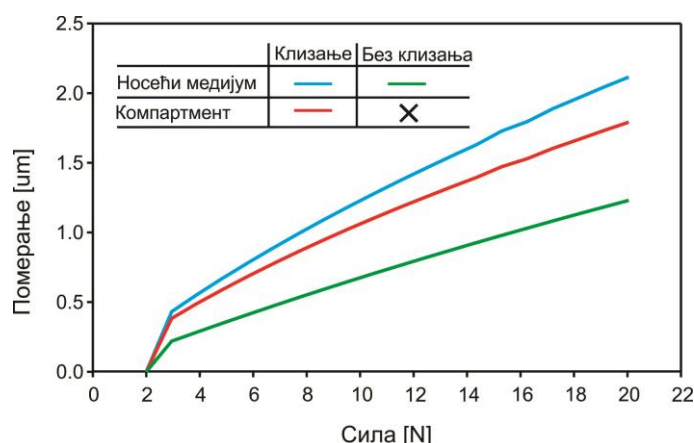
Слика 8.4 приказује поље померања у  $x$ - правцу за пример нано утискивања у једном карактеристичном временском тренутку. Сила утискивања је примењена на последња два чвора на десној граници модела, и, услед симетрије, резултати су приказани за модел заокренут у односу на осу симетрије. Видљиво је да, поредећи померања носећег медијума са и без

клизања, у случају када постоји клизање померања су већа услед коефицијента трења. Такође, посматрајући деформације компартмента, померања су доста мања у односу на носећи медијум услед клизања које је омогућено мањим коефицијентом клизања и мањом вредности Јанговог модула.



**Слика 8.4** Поље померања у  $x$ -правцу за носећи медијум, (случајеви са и без клизања), као и померања компартмента. Иницијална конфигурација је обележена црном испрекиданом линијом.

Дијаграм који приказује однос померања и задате силе утискивања је приказан на слици 8.5. Овај дијаграм даје увид у линеарни раст померања, посебно у случају носећег медијума, који прати и раст силе утискивања. Уколико обратимо пажњу на претходну слику (поље померања), јасно је да су највеће вредности у случају када постоји клизање између носећег медијума и ћелија, док је најмањи раст померања забележен у случају када немамо клизање у компартменту (услед коефицијента клизања).



**Слика 8.5** Дијаграм померање- сила утискивања за носећи медијум (случајеви са и без клизања) и домен компартмента. Коефицијент отпора између компартмента и носећег медијума, у случају када постоји клизање, износи  $\eta_1 = 10$ .

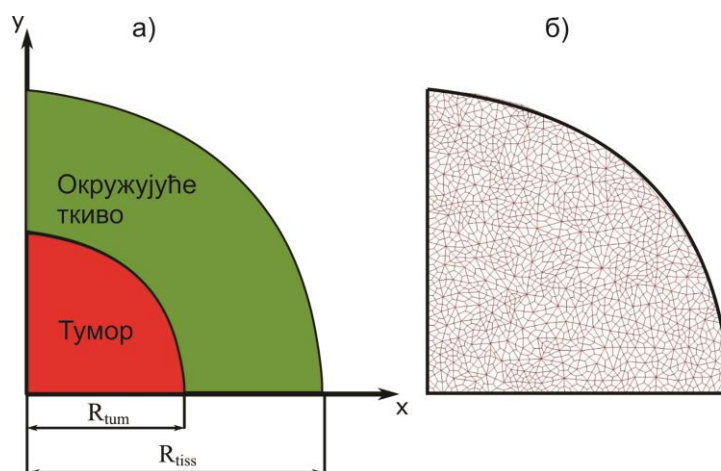
### 8.3. Примена композитног дистрибуираног коначног елемента у механици у моделу раста тумора

У овом одељку дистрибуирани коначни елемент за механику је примењен на моделирање механичких својстава ткива приликом раста тумора. Главна мотивација за коришћење овог елемента је развој робусне и рачунски тачне методологије која може бити директно применљива, са остварљивом и задовољавајућом тачношћу у односу на „стварни“ (детаљни) модел, много комплекснији за развој. Такође, одређена предност оваквог моделирања и концепта је коришћење мерљивих материјалних параметара, који одређују овај јако компликован биолошки процес. Параметри који се овде користе, укључују крутост како ћелија тако и међућелијског простора у композитном коначном елементу, раст тумор ћелија и слично.

Модел се састоји од кружног тумора који може да расте услед увећавања запремине тумор ћелија. Домен тумора је окружен ткивом кружног облика. Услед услова симетрије, само  $\frac{1}{4}$  читавог простора је моделирана (слика 8.6а), са задатим граничним условом да нема померања у равнима симетрије модела. Композитни дистрибуирани коначни елемент је коришћен (слика 8.6б, приказ у CAD софтверу) где је се међућелијски простор моделира као носећи медијум у тумору и окружењу. Две групе ћелија су урођене у носећи медијум; здраве ћелије у читавом домену и тумор ћелије унутар тумора, са одговарајућим запреминским уделитема.

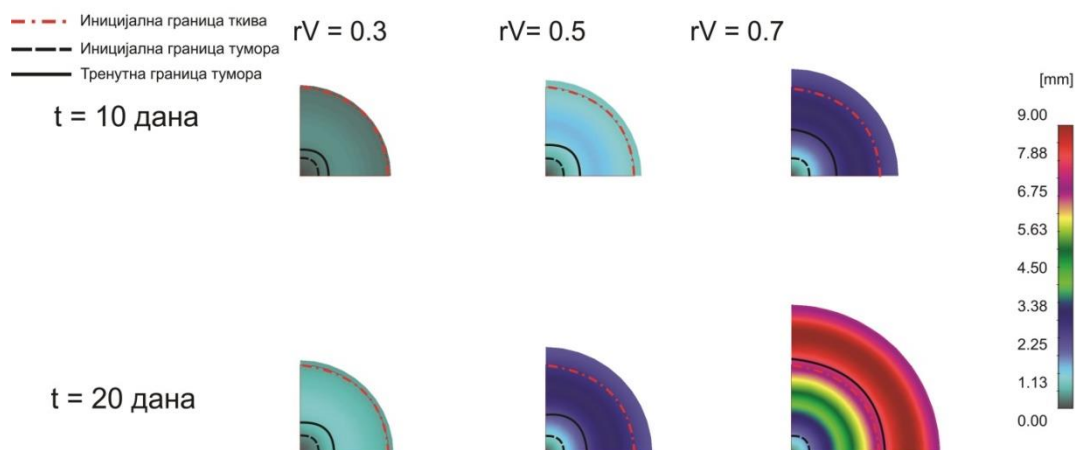
Различити иницијални радијуси тумора су коришћени,  $R_{\text{tum}} = 3 \text{ mm}$ ,  $5 \text{ mm}$  и  $7 \text{ mm}$ , док је радијус носећег медијума константан и износи  $R_{\text{tiss}} = 10 \text{ mm}$  у свим случајевима. Материјал коришћен за моделирање особина домена здравих ћелија је линеарно-еластичан, где је Јангов модул  $E = 100 \text{ [N/mm}^2\text{]}$ , а Поасонов коефицијент је  $\nu = 0.49$ , што одговара услови нестишљивости. Запремински удео тумор ћелија (унутар тумор домена) је у опсегу  $r_{\text{vtum}} = 0.3-0.5-0.7$ , док је средња вредност површинског коефицијента је  $r_{\text{AV}} = 0.56$ , док је средња вредност тангентног површинског коефицијента у оба координатна правца једнака  $r_{\text{AVx}} = r_{\text{AVy}} = 0.636$  (кружни облик ћелија). Запремински удео здравих ћелија је  $r_{\text{Vcell}} = 0.1$  и  $r_{\text{Vcell}} = 0.6$  унутар тумор домена, и ван тумора, респективно; стога, запремински удео међућелијског простора се рачуна као  $r_{\text{Vex}} = 1 - r_{\text{Vcell}} - r_{\text{Vtum}}$ . Претпоставка је да је раст тумора константна вредност, са запреминском брзином деформација  $0.25 \text{ g/дану}$ . Време трајања симулације и анализе је 20 дана, подељених на 10 једнаких временских корака.





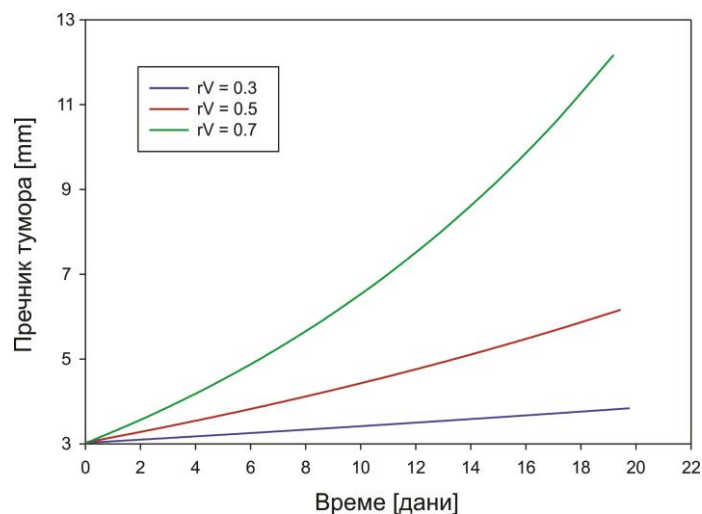
**Слика 8.6** а) Модел кружног тумора и ткива које га окружује (моделирана је 1/4 целокупног модела, услед симетрије). Клизање није дозвољено дуж граничних линија модела (x и y оса). б) Мрежа композитног дистрибуираног коначног елемента генерисана у нашем CAD софтверу. [Simic V., 2022]

Прво ће бити представљена решења за случај када не постоји клизање између компартмената, и када је почетни радијус тумор домена  $R_{tum} = 3$  mm. Јангов модул и Поасонов коефицијент за линеарно- еластичан материјал имају исте вредности за оба компартмента. На слици 8.7, приказана су решења раста тумора за три различита запреминска удела тумор ћелија након 10 и 20 дана (на средини и на крају) симулације. Резултати показују очигледан бржи раст у случају када се повећава запремински удео канцерозних ћелија у тумор домену. Дијаграм промене и повећања почетног радијуса тумора током времена, приказан на слици 8.8, показује и нумерички аспект процеса раста тумора.

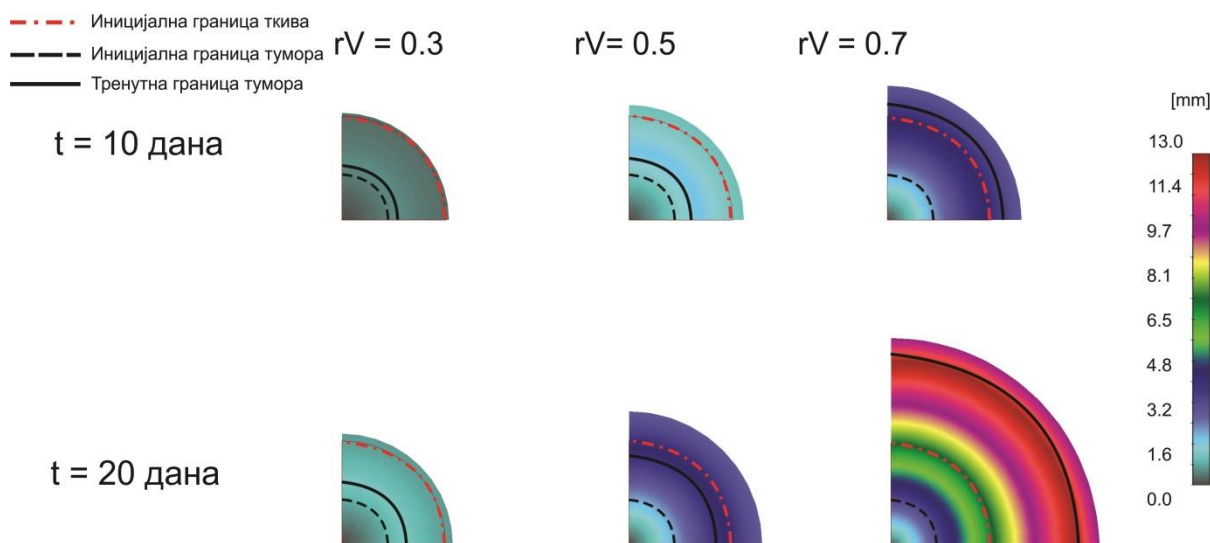


**Слика 8.7** Поље померања за два различита временска корака и три различите вредности запреминских удела тумор ћелија у делу модела подељеним унутрашњим радијусом-  $R_{tum} = 3$ mm (површина означена црном испрекиданом линијом). Пуна линија означава колико је површине, у којој смо

задавали различите запреминске уделе ћелија ( $rV = 0.3-0.5-0.7$ ), нарасло током процеса симулације; црвена осна линија приказује иницијалну границу ткива).



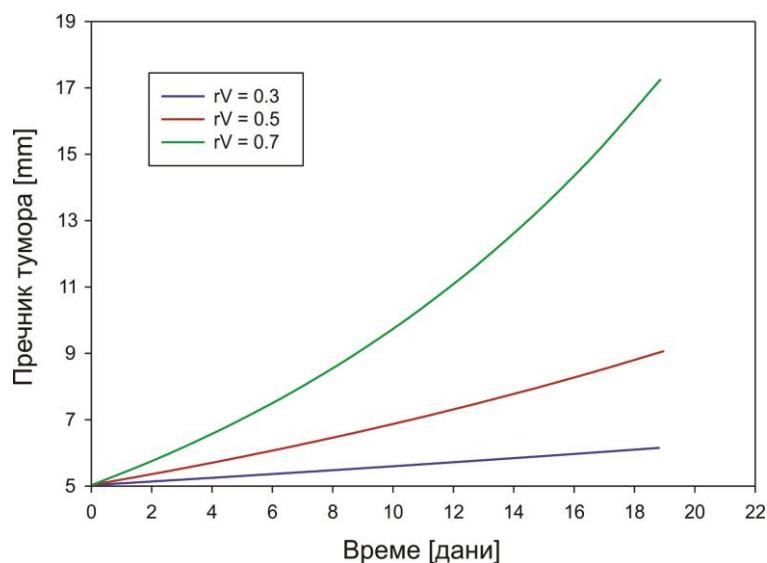
**Слика 8.8** Дијаграм промене радијуса тумора током времена за 3 различите вредности запреминских удела канцерозних ћелија (почетни радијус тумора-  $R_{tum} = 3 \text{ mm}$ ).



**Слика 8.9** Поље померања за два различита временска корака и три различите вредности запреминских удела тумор ћелија у делу модела подељеним унутрашњим радијусом-  $R_{tum} = 5 \text{ mm}$  (површина означена црном испрекиданом линијом). Пуна линија означава колико је површине, у којој смо задавали различите запреминске уделе ћелија ( $rV = 0.3-0.5-0.7$ ), нарасло током процеса симулације; црвена осна линија приказује иницијалну границу ткива).

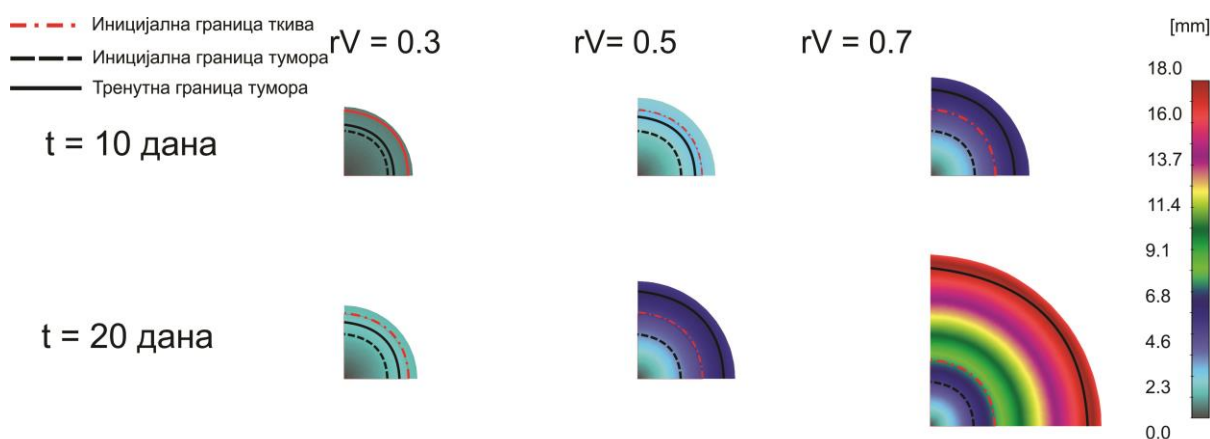
Други случај је када је задати унутрашњи радијус тумора-  $R_{tum} = 5 \text{ mm}$  где је анализирано како различити запремински удели ћелија тумора унутар означеног дела, утичу на раст. Резултати на слици 8.9, за два различита временска периода, приказују да су укупна померања већа у поређењу са претходним случајем (више од 40 процената, апроксимативно). Слика 8.10

показује повећање почетног радијуса тумора за три различите вредности запреминских удела ћелија.

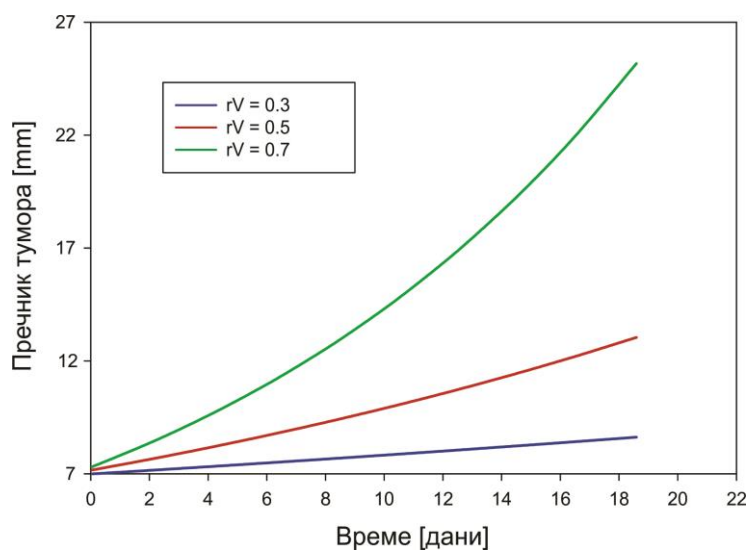


**Слика 8.10** Дијаграм промене радијуса тумора током времена за 3 различите вредности запреминских удела канцерозних ћелија (почетни радијус тумора-  $R_{tum} = 5$  mm).

На крају, анализирали смо утицај пораста иницијалне вредности радијуса тумора на максималних  $R_{tum} = 7$  mm (што значи да прекрива 70 процената укупне површине ткива -  $R_{tiss} = 10$  mm). Као и у претходним случајевима Јангов модул и Поасонов коефицијент су исти за носећи домен и поддомене. Слика 8.11 приказује раст тумор домена након 10 и 20 дана симулације. Јасно је да је раст најбржи, у поређењу са два претходна случаја где је површина у којој је раст задат- више од 45 одсто у односу на случај када је  $R_{tum} = 5$  mm, и скоро двоструко (96 одсто) када је  $R_{tum} = 3$  mm. Пораст радијуса тумора током времена је приказан на слици 8.12.

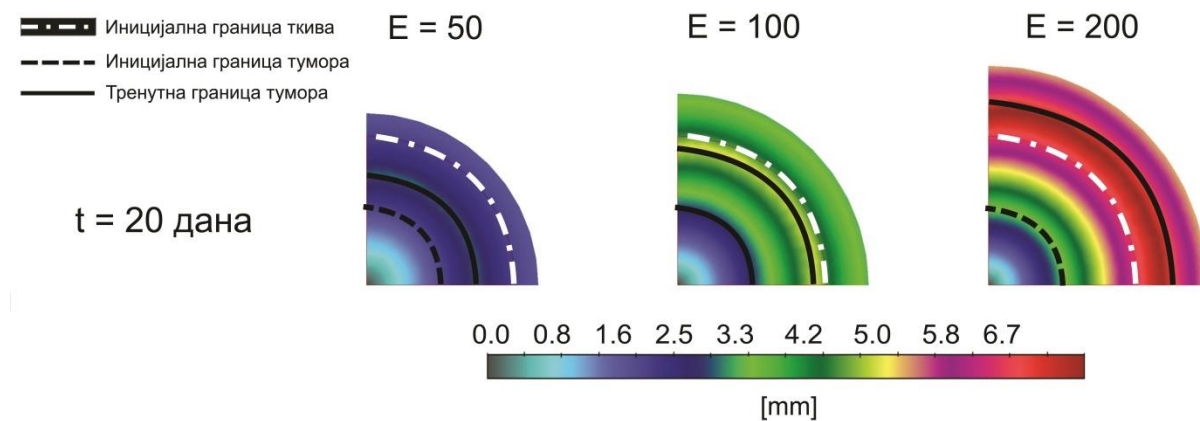


**Слика 8.11** Поље померања за два различита временска корака и три различите вредности запреминских удела тумор ћелија у делу модела подељеним унутрашњим радијусом-  $R_{\text{tum}} = 7\text{mm}$  (површина означена црном испрекиданом линијом). Пуна линија означава колико је површине, у којој смо задавали различите запреминске уделе ћелија ( $rV = 0.3-0.5-0.7$ ), нарасло током процеса симулације; црвена осна линија приказује иницијалну границу ткива).

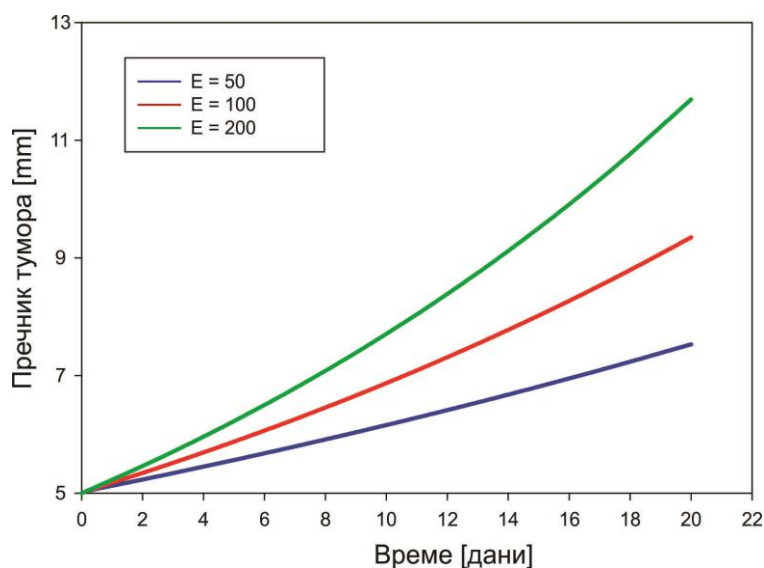


**Слика 8.12** Дијаграм промене радијуса тумора током времена за 3 различите вредности запреминских удела канцерозних ћелија (почетни радијус тумора-  $R_{\text{tum}} = 7\text{ mm}$ ).

У оквиру овог модела, истраживан је и утицај крутости ћелија унутар тумора на његов раст. Три вредности Јанговог модула су узете у обзир (јединица  $\text{N}/\text{mm}^2$ ):  $E = 50, 100, 150$  (где је  $E = 100$  за све компартменте у моделу). Слика 8.13 приказује поље померања за поменуте три вредности Јанговог модула. Видљиво је да повећање крутости тумор домена проузрокује већи раст тумора услед генерисања јачих сила које деформишу ткиво. Дијаграм који приказује еволуцију величине тумора током времена, приказан је на слици 8.14.



**Слика 8.13** Поља померања у последњем кораку симулације за три различите вредности Јанговог модула (јединица је  $\text{N}/\text{mm}^2$ ) ћелија унутар тумора. Иницијална вредност радијуса тумора је  $5\text{mm}$  а граница тумора је на  $10\text{mm}$ .



**Слика 8.14** Еволуција раста тумора за три различите вредности Јанговог модула, (јединица је  $[\text{N}/\text{mm}^2]$ ).



## 9. ЗАКЉУЧАК

Ова докторска дисертација је представила концепт дистрибуираног моделирања, композитног дистрибуираног коначног елемента као и КТМ, развијеног од стране академика Милоша Којића, који нуди значајно поједностављење нумеричког моделирања транспорта масе (конвективног и дифузионог) унутар мреже капилара и окружујућег ткива. Основни циљ је био да се истражи општост примене, тачност и ефикасност ове методологије кроз велики број примера од интереса у биомедицинском инжењерингу и медицинској пракси. Уведене су бројне претпоставке, које се представљене у поглављу *Увод*, секција *Основне полазне хипотезе*. Концентрација унутар капилара је униформна и може се мењати током времена. Затим, претпоставка је и да је транспорт кроз зидове капилара, које сматрамо дискретним физичким објектима унутар континуума, трансформисан на дистрибуиране (разливен, енгл. *smearred*) изворе масе унутар ткива. Основа ове трансформације је релација између површине зида капилара и запремине континуума. Даље, одговарајућа формулација коначних елемената за континуум укључује физичке параметре система капилари- ткиво, као што су: запремински удео капилара, дифузиони коефицијент кроз зид капилара као и хидрофобност на површини зида капилара.

Посматрајући основне кораке у развоју унутар описаних специјалних услова, представљен је нови композитни дистрибуирани коначни елемент за континуум (CSFE). Приступ неопходан за моделирање дистрибуираног поља, коначним елементима, почива на неопходна три основна корака. Први корак, представља трансформацију флуидног протока и дифузионих једнодимензионалних конститутивних релација у конститутивне континуум релације. Ово је остварено једнозначним извођењем Дарсијевог и дифузионог тензора за уопштене тродимензионалне услове, полазећи од *Hagen-Poiseuille* релације за проток у цевима и 1Д Фиковог закона за дифузију унутар цеви. Други корак, представља домене који чине композитни коначни елемент: капиларни и домен ткива. Први домен заузима простор који одговара запремини капилара, док преостали простор заузима домен ткива. Сваки домен има своје „степене слободе“ - притисак и концентрацију, стога чворови коначних елемената имају 4 степена слободе по чвору. У капиларном домену, флуидни проток је описан коришћењем формулације за притисак у континууму вођен градијентом, коришћењем Дарсијевог дистрибуираног тензора, док конвективно- дифузиони транспорт укључује Дарсијеве брзине и Фикову дифузиону једначину коришћењем дистрибуираног дифузионог тензора. Транспорт унутар домена ткива заснива се на стандардној формулацији за порозне медије, коришћењем пропратних Дарсијевих и дифузионих коефицијената. Гранични услови за дистрибуирани елемент одговарају сваком степену слободе. Коначно, последњи корак, представља увођење 1Д коначних (фиктивних) елемената у сваком чвору коначног елемента како бисмо повезали два домена. Везивни елементи садрже

транспортне особине зидова капилара (дифузивност и хидрофобност) као и геометријске карактеристике капиларне мреже.

Представљена дистрибуирана методологија као и КТ модели, паралелно са уведеним дистрибуираним композитним коначним елементом, тестирани су на бројним једноставним примерима (коришћеним за валидацију саме методологије и проверу тачности исте), као и сложеним биолошким примерима, који у обзир узимају целокупне органе (јетру са туморима, панкреас) како бисмо показали робусност и примену методологије на реалне физиолошке услове унутар организма.

Дистрибуирана методологија, која је у дисертацији представљена, нуди супериорну методу спремну да симулира *in-silico* транспорт молекула и честица унутар читавих органа и система органа, све у циљу бољег разумевања и описивања транспорта лекова. Сама методологија је базирана на транспорту генерисаног градијентима (конвекционим и дифузионим), што је чини идеалном за проучавање биодистрибуције наночестица и молекула у сложеним капиларним системима у органима. Моделирањем феномена хидрофобности и његовим укључивањем у дистрибуирани композитни коначни елемент омогућено је симулирати и проучавати кретање имуних и других група ћелија. Такође, могуће је и моделирати акумулацију ћелија у ткиву тумора супротно од концентрације градијената (укључивањем хидрофобности).

Такође, представљени резултати у пољу моделирања раста тумора чине полазну тачку у дефинисању једне нове методологије која за циљ има омогућавање јаснијег увида у процес раста некротичних ћелија тумора, као и могућност спрезања механике ткива са дифузионим транспортом. Овакво спрезање би било корисно за процену утицаја различитих врста лекова на туморозно ткиво и предикцију смањења раста тумора деловањем фармако-терапије.

Представљени концепт дистрибуиране методологије може, такође, бити примењен и за симулирање процеса акумулирања лека у посебним доменима ткива, вођених молекулском хидрофобношћу или везивањем лекова. Додатна предност дистрибуираног композитног коначног елемента је да је заснован на искључиво мерљивим параметрима, као на пример густини капилара, запреминском уделу и осталим карактеристикама капиларног и домена ткива. Применом методологије на моделима, представљеним у секцији Резултати, валидирана је употреба методологије у моделирању реалних физиолошких услова и стога може имати примену на најразличитија биомедицинска истраживања. Иако је у дисертацији представљена примена дистрибуираног концепта на сложене биолошке системе, методологија се несметано може применити у проучавању транспорта других сложених не-биолошких система (на пример, механике тла, развоја прслина и механичких оштећења и слично).





---

## 10. ЛИТЕРАТУРА

**Bathe K.J.**, 1996. Finite Element Procedures. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, USA.

**Blanco E., Shen H., Ferrari M.**, 2015. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery, Nat. Biotechnol. 33(-), 941-951, <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>

**Born W.F., Boulpaep E.L.**, 2005. Medical Physiology, Updated Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA.

**Canić S., Kim E.H.**, 2003. Mathematical analysis of the quasilinear effects in a hyperbolic model blood flow through compliant axi-symmetric vessels, Mathematical Methods in the Applied Sciences 26(14), 1161-1186, <https://doi.org/10.1002/mma.407>

**Costabal F.S., Hurtado D. E., Kuhl E.**, 2016. Generating Purkinje networks in the human heart, Journal of Biomechanics, 49 (12), 2455-2465, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.12.025>

**Ferrari M.**, 2010. Frontiers in cancer nanomedicine: directing mass transport through biological barriers, Trends Biotechnol. 28 (4), 181-188, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.12.007>

**Filipovic N., Mijailovich S., Tsuda A., Kojic M.**, 2006. An implicit algorithm within the arbitrary Lagrangian-Eulerian formulation for solving incompressible fluid flow with large boundary motions, Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 195 (44), 6347-6361, <https://doi.org/10.1016/j.cma.2005.12.009>

**Fung Y.C.**, 1965. Foundations of Solid Mechanics. Prentice-Hall, Englewood, New Jersey, USA.

**Gerlowski L.E., Jain R.K.**, 1986. Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues, Microvasc Res, 31 (3), 288-305, [https://doi.org/10.1016/0026-2862\(86\)90018-x](https://doi.org/10.1016/0026-2862(86)90018-x)

**Hall J.E.**, 2016. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13 ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, USA.

**Hinton E., Owen D.R.J.**, 1980. Finite Elements in Plasticity: Theory and Practice. Pineridge Press, Swansea, U.K.

**Hodkin A.L., Huxley A.F.**, 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. Physiol. 117(-), 500-544, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>

**Hughes T.J.**, 1987. The Finite Element Method. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, USA.

Ijiri T., Ashihara T., Yamaguchi T., Takayama K., Igarashi T., Shimada T, Namba T., Haraguchi R., Nakazawa K., 2008. A procedural method for modeling the Purkinje fibers of the heart, *J. Physiol. Sci.*, 58 (7), 481-486, <https://doi.org/10.2170/physiolsci.RP003208>

Irons B.M., 1966. Engineering applications of numerical integration in stiffness methods. *AIAA J.* 4 (-), 2035-2037, <https://doi.org/10.2514/3.3836>

Isailovic V., 2012. Numerical Modeling of Motion of Cells, Micro-and Nano-Particles in Blood Vessels. Ph.D. Metropolitan Univ., Belgrade, Serbia, doctoral dissertation.

Isailovic V., Kojic M., Milosevic M., Filipovic N., Kojic N., Ziemys A., Ferrari M., 2014. A computational study of trajectories of micro-and nano-particles with different shapes in flow through small channels. *J. Serb. Soc. Comp. Mech.*, 8(-), 14-28, <https://doi.org/10.5937/jsscm1402014I>

Jain R.K., 1988. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res.* 48 (10), 2641-2658.

Keener J., Sneyd J., 2009. *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology*, Springer, New York, USA.

Keener J., Sneyd J., 2009a. *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology, II: Systems Physiology*, 2 ed., Springer, New York, USA.

Koay E.J., Ferrari M., 2014. Transport oncophysics in silico, in vitro, and in vivo, Preface, *Phys. Biol.* 11 (6), 060201, <https://doi.org/10.1088/1478-3975/11/6/060201>

Koay E.J., Truty M.J., Cristini V., Thomas R.M., Chen R., Chatterjee D., Kang Y.A., Bhosale P.R., Tamm E.P., Crane C.H., 2014a. Transport properties of pancreatic cancer describe gemcitabine delivery and response. *J. Clin. Invest.* 124(4), 1525-1536, <https://doi.org/10.1172/JCI73455>

Kojic M., 2018. Smearred concept as a general methodology in finite element modeling of physical fields and mechanical problems in composite media. *J. Serb. Soc. Comp. Mech.* 12 (2), 1-16, <https://doi.org/10.24874/jsscm.2018.12.02.01>

Kojic M., 2020. Multiscale composite 3D finite element for lung mechanics. *J. Serb. Soc. Comp. Mech.* 14(1), 1-11, <https://doi.org/10.24874/jsscm.2020.14.01.01>

Kojic M., Bathe K. J., 2005. *Inelastic Analysis of Solids and Structures (Computational Fluid and Solid Mechanics)*, Springer, New York, USA.

Kojic M., Butler J., Vlastelica I., Stojanovic B., Rankovic V., Tsuda A., 2011. Geometric hysteresis of alveolated ductal architecture. *J. Biomech. Eng.* 133(11), 111005-111011, <https://doi.org/10.1115/1.4005380>

Kojic M., Filipovic N., Stojanovic B., Kojic N., 2008. *Computer Modeling in Bioengineering*, John Wiley and Sons, New York, USA.

**Kojic M., Mijailovic S., Zdravkovic N.,** 1998. Modelling of muscle behaviour by the finite element method using Hill's three-element model, *Int. Journal for Numer. Meth, in Engineering*, 43 (5), 941-953, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0207\(19981115\)43:5<941::AID-NME435>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0207(19981115)43:5<941::AID-NME435>3.0.CO;2-3).

**Kojic M., Milosevic M., Kojic N., Kim K., Ferrari M., Ziemys, A.,** 2014. A multiscale MDeFE model of diffusion in composite media with internal surface interaction based on numerical homogenization procedure. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* 269(-), 123-138, <https://doi.org/10.1016/j.cma.2013.11.010>

**Kojic M., Milosevic M., Kojic N., Starosolski Z., Ghaghada K., Serda R., Annapragada A., Ferrari M., Ziemys A.,** 2015. A multi-scale FE model for convective-diffusive drug transport within tumor and large vascular networks. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* 294(-), 100-122, <https://doi.org/10.1016/j.cma.2015.06.002>

**Kojic M., Milosevic M., Simic V., Geroski V., Ziemys A., Filipovic N., Ferrari M.,** 2019. Smearred multiscale finite element model for electrophysiology and ionic transport in biological tissue, *Computers in Biology and Medicine*, 108(-), 288-304, <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.03.023>

**Kojic M., Milosevic M., Simic V., Koay E.J., Kojic N., Ziemys A., Ferrari M.,** 2017. Multiscale smearred finite element model for mass transport in biological tissue: From blood vessels to cells and cellular organelles, *Comput Biol Med*, 99(-), 7-23. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.05.022>

**Kojic M., Milosevic M., Ziemys A.,** 2022. *Computational Models in Biomedical Engineering Finite Element Models Based on Smearred Physical Fields: Theory, Solutions, and Software*, 1<sup>st</sup> Edition, Elsevier, Amsterdam, Netherlands.

**Kojic M., Slavkovic R., Grujovic N., Zivkovic M., Filipovic N., Milosevic M.,** 2010. PAK and PAK-BIO, Finite Element Package for Linear and Nonlinear Structural Problems, Fluid Mechanics, Field and Coupled Problems, and Biomechanics. Univ. Kragujevac and Bioeng. Res. Develop. Center BIOIRC, Kragujevac, Serbia.

**Kojic M., Vlastelica I., Stojanovic B., Rankovic V., Tsuda A.,** 2006. Stress integration procedures for a biaxial isotropic material model of biological membranes and for hysteretic models of muscle fibers and surfactant. *Int. J. Numer. Methods Eng.* 68(8), 893-909, <https://doi.org/10.1002/nme.1736>

**Kojic, M., Bathe K. J.,** 1997. *Computational Procedures in Inelastic Analysis of Solids and Structures*, Kragujevac, Serbia.

**Kojic, M., Milosevic, M., Simic, V., Koay, E., Fleming, J., Nizzero, S., Kojic, N., Ziemys, A., Ferrari, M.,** 2017a. A composite smearred finite element for mass transport in capillary systems and biological tissue. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* 324(-), 413-437, <https://doi.org/10.1016/j.cma.2017.06.019>

**Leigh D. C.**, 1968. *Nonlinear Continuum Mechanics: An introduction to the continuum physics and mathematical theory of the nonlinear mechanical behavior of materials* (Advanced engineering series), McGraw-Hill Book Company, New York, USA.

**Lewis R.W., Schrefler B.A.**, 1987. *The Finite Element Method in the Deformation and Consolidation of Porous Media*, John Wiley and Sons, New York, USA.

**Ma P. X., Zhang R. Y.**, 1999. Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix. *J. Biomed. Mater. Res.* 46(1), 60-72, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199907\)46:1<60::aid-jbm7>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199907)46:1<60::aid-jbm7>3.0.co;2-h)

**Malvern E.L.**, 1969. *Introduction to the Mechanics of Continuous Medium*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, USA.

**Maxwell Equations** 2012, <http://www.maxwells-equations.com>.

**Milosevic M., Simic V., Milicevic B., Koay J. E., Ferrari M., Ziemys A., Kojic M.**, 2018. Correction function for accuracy improvement of the composite smeared finite element for diffusive transport in biological tissue systems. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* 338(-), 97-116, <https://doi.org/10.1016/j.cma.2018.04.012>

**Noble D.**, 1962. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fiber action and pace-maker potentials, *J. Physiol.* 160(2), 317-352, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006849>

**Ogden R.W.**, 1997. *Non-linear Elastic Deformations*, Dover, New York, USA.

**Pathmanathan P., Mirams G.R., Southern J., Whiteley J.P.**, 2011. The significant effect of the choice of ionic current integration method in cardiac electrophysiological simulations, *Int. J. Numer. Meth. Biomed. Eng.* 27(11), 1751-1770, <https://doi.org/10.1002/cnm.1438>

**Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P., Gross J.F.**, 1990. Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation, *Circ Res*, 67(4), 826-834, <https://doi.org/10.1161/01.res.67.4.826.1990>

**Pries A.R., Secomb T.W.**, 2005. Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(6), 2657-2664. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00297.2005>

**Reitan N.K., Petersen A.**, 2010. Dynamic rating curve assessment in unstable rivers using Ornstein-Uhlenbeck processes, *Water Resources Research*, 47 (2), -, <https://doi.org/10.1029/2010WR009504>

**Rosanna Z.D., Plodinec M., Oertle P., Redling K., Obermann C. E., Lim H. Y. R., Schoenenberger C. A.**, 2018. Length Scale Matters: Real-Time Elastography versus Nanomechanical Profiling by Atomic Microscopy for the Diagnosis of Breast Lesions, *BioMed Research International*, Hindawi, (-), 1-13, <https://doi.org/10.1155/2018/3840597>

**Ruiz-Esparza G.U., Wu S., Segura-Ibarra V., Cara F.E., Evans K.W., Milosevic M., Ziemys A., Kojic M., Meric-Bernstam F., Ferrari M., 2014.** Polymer nanoparticles encased in a cyclodextrin complex shell for potential site-and sequence-specific drug release. *Adv. Funct. Mater.*, 24(30), 4753-4761, <https://doi.org/10.1002/adfm.201400011>

**Rushmer R., 1976.** Cardiovascular dynamics; 4th edition, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

**Schaff J., Fink C.C., Slepchenko B., Carson J.H., Loew L.M., 1997.** A general computational framework for modeling cellular structure and function. *Biophys. J.* 73(3), 1135-1146, [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(97\)78146-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78146-3)

**Sefidgar M., Soltani M., Raahemifar K., Sadeghi M., Bazmara H., Bazargan M., Mousavi Naeenian M., 2015** Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature, *Microvascular Research*, 99(-), 43-56, <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.02.007>

**Shi Y.X., Tian H.J., Yang K.H., Zhao Y., 2011.** Modified constraint-induced movement therapy versus traditional rehabilitation in patients with upper-extremity dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis. 92(6), 972-982, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.12.036>

**Simic V., Milosevic M., Milicevic V., Filipovic N., Kojic M., 2022.** A novel composite smeared finite element for mechanics (CSFEM): Some applications. *Technol Health Care*, 31(1), 1-15, <https://doi.org/10.3233/THC-220414>

**Smith J.E., Cummings C.A., Cronmiller C., 2002.** Daughterless coordinates somatic cell proliferation, differentiation and germline cyst survival during follicle formation in *Drosophila*, 129(13), 3255-3267, <https://doi.org/10.1242/dev.129.13.3255>

**Taig I.C., 1962.** Structural analysis by the matrix-displacement method. English Electric Aviation Limited, Strand, London, England, UK.

**Trapp S., Horobin R.W., 2005.** A predictive model for the selective accumulation of chemicals in tumor cells, *Eur. Biophys. J.* 34(7), 959-966, <https://doi.org/10.1007/s00249-005-0472-1>

**Washizu K., 1968.** Variational Methods in Elasticity and Plasticity, Pergamon, Oxford, UK.

**Winslow R.L., 1992.** Theoretical foundations of neural modeling, BME 580.681, The John Hopkins Univ. Sch, Medicine and Whiting Sch Engrg, Baltimore, USA.

**Zagorchev L., Oses P., Zhuang Z.W., Moodie K., Mulligan-Kehoe M. J., Simons M., Couffinal T., 2010.** Micro computed tomography for vascular exploration, *Vasc Cell*, 2(7),-, <https://doi.org/10.1186/2040-2384-2-7>

**Zhang X., Shedden K., Rosania G.R.,** 2006. A cell-based molecular transport simulator for pharmacokinetic prediction and cheminformatic exploration. *Mol. Pharm*, 3(6), 704-716, <https://doi.org/10.1021/mp060046k>

**Zienkiewicz O., Cheung Y.,** 1967. *The Finite Element Method in Structural and Continuum Mechanics*. McGraw-Hill Book Company, New York, USA.





## ПРИЛОЗИ

## ПРИЛОГ 1- ЛИСТА СЛИКА

Слика 1.1 Шематски приказ различитих скала унутар чврстог тумора. [Sefidgar M., 2015] .....	3
Слика 1.2 а) Коефицијенти проводности за молекуле калијума и натријума који пролазе кроз ћелијске мембране (доњи панел) у случају задатих мембранских потенцијала (горњи панел) [Noble D., 1962]. б) Мрежа Пуркињеових влакана у зиду срца, према [Ijiri T., 2008].....	4
Слика 2.1 Приказ процеса дифузије. а) Дводимензионална (2Д); б) Тродимензионална (3Д) .....	9
Слика 2.2 Дифузија унутар цеви. а) Случај непропустљивих зидова; б) Присуство дифузије кроз зидове цеви [Kojic M., 2022].....	13
Слика 2.3 Ткиво као порозни медијум, 2D приказ. а) Приказ ткива према [Ma P. X., 1999]; б) Елементарна запремина $dV$ у околини просторне тачке $P$ и приказ Дарсијевих брзина. ....	15
Слика 2.4 2Д приказ протока флуида. а) Илустрација <i>Euler</i> - овог описа протока флуида; б) Напони који делују на елементарну запремину флуида $dV$ .....	17
Слика 2.5 Проток у цеви.....	19
Слика 2.6 Кинематика деформације солида. а) Почетна конфигурација $\mathcal{B}_0$ и конфигурација $\mathcal{B}$ у временском тренутку $t$ , са вектором положаја и помераја материјалне тачке $P$ ; б) 2Д приказ инкремената померања у тачки $P$ . [Kojic M., 2022] .....	24
Слика 2.7 Материјални елемент у заокренутом координатном систему у тачки $A$ ; и линијски материјални елемент у тачки $P$ иницијално постављен у смеру нормале $\mathbf{n}_0$ и у смеру $\mathbf{n}$ након деформације; 2Д приказ. ....	26
Слика 3.1 Физичка поља приказана коначним елементима а) Модел јетре миша приказан као физичко поље дискретизовано у облику коначних елемената за потребе моделирања флуидног и транспорта лекова од великих крвних судова ка капиларном систему и ткиву ( $P_{in}, C_{in}; P_{out}, C_{out}$ су улазни и излазни притисци и концентрације, где су чворне вредности $KE$ означене са $\phi^j$ ); б) Осмочворни 3Д коначни елемент у физичком простору; в) Коначни елемент представљен у природном координатном систему. [Kojic M., 2022] ....	37
Слика 3.2 Једнодимензионални транспорт и модел коначног елемента. [Kojic M., 2022] .....	41
Слика 4.1 Повезивање 1Д и континуума везивним елементима. а) Елементарни сегмент 1Д структуре и окружујући континуум; б) Везивни елементи у заједничким чворовима $KE$ између 1Д и континуум домена. [Kojic M., 2022] ...	44
Слика 4.2 Повезивање 1Д и континуума везивним елементима. а) Елементарни сегмент 1Д структуре и окружујући континуум; б) Везивни елементи у заједничким чворовима $KE$ између 1Д и континуум домена. [Kojic M., 2022] ...	45
Слика 4.3 Поступци у формулацији транспортног тензора. а) Капиларна мрежа у ткивима и флуксеви кроз елементарну запремину: здраво ткиво (горњи ред), ткиво унутар тумора (доњи ред), [Reitan N.K., 2010]; б) Мрежа	

Пуркиње влакана у зиду срца и електрични флуксеви, [Costabal F.S., 2016]; в)	
Шематски приказ континуум елемента и 1Д флуксеви. [Kojic M., 2022] .....	47
<b>Слика 4.4</b> Шематски приказ ткива са композитним медијумом (дводимензионални приказ). а) Међућелијски простор са ћелијама и влакнастом структуром, детаљни модел коначних елемената; б) Дистрибуирани модел моделиран коришћењем дистрибуираног коначног елемента. [Kojic M., 2022] .....	48
<b>Слика 4.5</b> Композитни дистрибуирани коначни елемент (engl. CSFE). Запремински домени и 1Д елементи за везу између домена. ....	49
<b>Слика 4.6</b> Шематски приказ карактера примене CSFE [Kojic M., 2018].....	50
<b>Слика 4.7</b> Модел чврстог спрезања за кретање деформабилног тела унутар флуида који се креће. Претходна мрежа- испрекидане линије, нова мрежа-пуне линије. Детаљ А- чворови почетне мреже и интерполиране чворне вредности [Isailovic V., 2014].....	51
<b>Слика 4.8</b> Контакт између два деформабилна тела. Нормалне и тангенцијалне силе између чвора 3 тела 1 и сегмента 1-2 тела 2. .... <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
<b>Слика 5.1.</b> Шематски приказ вектора брзина и напона на контактним површинама. ....	57
<b>Слика 5.2.</b> Композитни дистрибуирани коначни елемент за механику (CSFEM, приказ у равни). Запремина овог елемента се састоји од носећег медијума $V_b$ запремине и различитих домена запремина $V_1$ до $V^{N_d}$ . Број степени слободе по чвору укључују брзине у свим координатним правцима, као и тангенцијалне и нормалне компоненте за границе међу доменима. Везивни елементи повезују брзине на границама. [Kojic M., 2022] .....	59
<b>Слика 6.1.</b> Дифузија из капиларне мреже ка изолованом кружном домену ткива. (а) Геометријски приказ мреже капилара и кружног домена континуума; (б) Поље концентрација у капиларима и ткиву срачунато за реални модел (лево) и дистрибуирани модел (десно, приказ мреже KE), у временском тренутку $t= 0.1s$ ; без partitioning-а на границама; (в) Поље концентрације као у случају под (б), када је partitioning на граници крв- капиларни зид, $P= 10$ - концентрација у ткиву је видљиво мања него у случају под (б) услед примене коефицијента хидрофобности. [Kojic M., 2017].....	63
<b>Слика 6.2.</b> Промена концентрације у току времена у ткиву за кружни домен, приказано за реални и дистрибуирани модел. Укупна концентрација у ткиву је десет пута нижа када користимо коефицијент хидрофобности ( $P= 10$ ). ....	63
<b>Слика 6.3.</b> Геометријски и гранични услови домена ткива у облику коцке са капиларном мрежом. ....	64
<b>Слика 6.4.</b> Решења за поље концентрација у 3Д моделу. Поље концентрација унутар ткива за $t= 2s$ ; (а) реални модел, (б) дистрибуирани модел са 8000 чворова; (в) Расподела средње концентрације унутар капилара (или у капиларном домену) и ткиву, за реални и дистрибуирани модел- оба модела (а) и (б); решења за случај са и без хидрофобности, изражене коефицијентима $P= 1$ и $P= 2$ , респективно.....	65
<b>Слика 6.5.</b> Транспорт од граница ка осталим регионима. Концентрација у тренутку $t= 1s$ , пресечна раван $z = 5mm$ , за случај реалног модела (а) и дистрибуираног модела (б); (в) Расподела средње концентрације у капиларима	

(капиларном домену) и ткиву- решења су иста и за реални и дистрибуирани модел. ....	66
<b>Слика 6.6.</b> Упрощени модел капиларне мреже. Приказ геометрије капилара и домена ткива. ....	68
<b>Слика 6.7.</b> Концентрације у испреплетаној мрежи капилара. Поље концентрација приказано за временски тренутак $t = 1000s$ (последњи корак симулације): (а) реални модел, расподела унутар крвних судова и ткива; дистрибуирани модел: капиларни домен (б), и домен ткива (в); (г) расподела средње концентрације унутар капилара и домена ткива. ....	69
<b>Слика 7.1.</b> Модел јетре, поље концентрација у временском тренутку $t = 40s$ . (а) Геометрија и поље концентрација унутар великих крвних судова; (б) капиларни домен; (в) домен ткива. ....	72
<b>Слика 7.2.</b> Поље концентрација унутар вертикалне равни за капиларни и домен ткива, за три различита временска корака. ....	73
<b>Слика 7.3.</b> Расподела средње концентрације лека у домену капилара (плава линија) и ткива (црвена линија) унутар модела јетре, са улазном функцијом концентрације (испрекидана линија). ....	73
<b>Слика 7.4.</b> Поље притисака у моделу јетре. С лева на десно: спољашња површина 3Д дистрибуираних елемената (а), тачкасти приказ притиска у великим крвним судовима и континууму (б), и притисак у вертикалној пресечној равни (в). ....	74
<b>Слика 7.5.</b> Модел панкреаса, приказ поља концентрација у временском тренутку $t = 40s$ . (а) Геометрија и расподела концентрација у великим крвним судовима; (б) капиларни домен; (в) домен ткива. ....	76
<b>Слика 7.6.</b> Модел панкреаса, приказ поља концентрација у вертикалној пресечној равни унутар капиларног и домена ткива, за три различита временска корака. ....	76
<b>Слика 7.7.</b> Модел панкреаса: промена средње концентрације у капиларима и ткиву током времена. ....	77
<b>Слика 7.8.</b> Поље притисака у панкреасу. Слева на десно; спољашња површина; тачкасти приказ ткива и приказ великих крвних судова; приказ модела коришћењем пресечне равни. ....	77
<b>Слика 7.9.</b> Модел панкреаса, са великим крвним судовима и приказом коначних елемената на површини. Боје унутар великих крвних судова одговарају притисцима. Подаци о моделу укључују основне карактеристике модела КЕ. Остали подаци су дати у табели изнад. ....	79
<b>Слика 7.10.</b> Поље концентрација унутар различитих домена композитног дистрибуираног модела на површини панкреаса, за пет различитих временских тренутака. Максималне вредности, за ових пет означених тренутака, су у тренутку $t = 20s$ када концентрација $C_{in}$ достиже максимум. ....	81
<b>Слика 7.11.</b> Поље концентрација унутар панкреаса у тренутку $t = 20s$ . Концентрација приказана у групи 2 ћелија (коэффициент хидрофобности $P = 10$ на ћелијској мембрани) је значајно мања него у ћелији групе 1 услед коэффицијента хидрофобности. ....	82
<b>Слика 7.12.</b> Расподела концентрација унутар панкреаса и домена: капилара, ткива (међућелијског простора), група ћелија 1 и 2, и њихових органела. Улазна	

концентрација на улазу у велике крвне судове је $c(t)$ (обележена испрекиданом линијом). .....	82
<b>Слика 7.13.</b> Расподела притисака унутар капилара и међућелијског простора.	83
<b>Слика 7.14.</b> Приказ векторског поља у капиларном домену. Домен са највећим вредностима брзина (леви панел) је увећан на десном делу слике. ....	83
<b>Слика 7.15.</b> Геометрија модела јетре, сфероидни модели тумора и поље притисака унутар великих крвних судова. ....	84
<b>Слика 7.16.</b> Поља притисака за два различита погледа: а) потпуна мрежа, б) коришћењем пресечне равни, в) тачкасти приказ резултата у ткиву, са пуном мрежом тумора. ....	86
<b>Слика 7.17.</b> Брзине унутар модела јетре из два погледа: а) векторски приказ брзина; б) спољашња површина са пресечном равни; в) векторски приказ брзина унутар тумора (увећани приказ). ....	86
<b>Слика 7.18.</b> Поље концентрација у јетри са туморима (означени испрекиданом линијама), тачкасти приказ резултата у домену ткива и са целовитом мрежом тумора, у временским тренуцима $t = 10, 20$ и $50s$ . ....	87
<b>Слика 7.19.</b> Расподела средњих вредности концентрација у јетри. Улазна функција $c(t)$ на улазу великих крвних судова има болусни карактер која и генерише болусне профиле средњих концентрација у капиларима и ткиву јетре и унутар тумора- редуковане у односу на $c(t)$ . Најмања концентрација је у тумору T2 великим делом јер има најмањи дифузиони коефицијент и коефицијент хидрофобности. ....	88
<b>Слика 7.20.</b> а) SEM (енгл. <i>Scanning Electron Microscopy</i> ) снимак PLGA влакна; б) Мрежа влакана генерисана за потребе детаљног (стварног) модела, са назначеним аксијалним транспортом дуж влакана, и радијалним транспортом флукса из влакана ка окружењу. [Kojić M., 2022] .....	89
<b>Слика 7.21.</b> Модел коначног елемента PLGA импланта. а) Тродимензионални домен коришћен у моделу, са приказаном равни симетрије; б) Мрежа коначних елемената генерисана коришћењем SEM снимка са <b>слике 7.20.</b> [Kojić M., 2022] .....	90
<b>Слика 7.22.</b> PLGA домен моделиран коришћењем дистрибуираног композитног коначног елемента, као и детаљни модел са приказаном мрежом влакана. [Kojić M., 2022] .....	90
<b>Слика 7.23.</b> PLGA1 имплант- поље концентрација у влакнима, за детаљне и дистрибуиране (еквивалентне) моделе (дифузија Span- 80/Rhb комплекса унутар импланта). [Kojić M., 2022] .....	91
<b>Слика 7.24.</b> PLGA1 имплант- поље концентрација у окружењу, за детаљне и дистрибуиране (еквивалентне) моделе (дифузија Span- 80/Rhb комплекса унутар импланта). [Kojić M., 2022] .....	91
<b>Слика 7.25.</b> Дијаграм кумулативног отпуштања (%Rhb) у току времена. Приказани резултати за стварни (детљани) и дистрибуирани модел PLGA нановлакна, где је Span- 80/Rhb комплекс импрегниран као 24% 65:35 (лево, модел PLGA1) и 50:50 (десно, модел PLGA2). [Kojić M., 2022] .....	92
<b>Слика 7.26.</b> Лимфни капилари унутар ткива. ....	93
<b>Слика 7.27.</b> Композитни дистрибуирани коначни елемент који укључује лимфни систем. [Kojić M., 2022] .....	94

<b>Слика 7.28.</b> Детаљни модел ткива са а) капиларима (плаво) и лимфним судовима (црвено), и б) само капиларима.....	95
<b>Слика 7.29.</b> Поље притиска у међућелијском простору за реални а) и дистрибуирани модел б). Како је модел са непропустљивим границама, вредности притисака су константне за дистрибуирани модел.....	96
<b>Слика 7.30.</b> Векторско поље брзина у међућелијском простору у временском тренутку $t = 10s$ .....	97
<b>Слика 7.31.</b> Поље концентрација у међућелијском простору за реални и дистрибуирани модел, након $t = 10s$ и $t = 200s$ . Модел са капиларним и лимфним системом, уз константну концентрацију $c = 1$ у капиларима. Домен је изолован, а концентрација је константна током времена. ....	97
<b>Слика 7.32.</b> Поље концентрација након $t = 10s$ и $t = 200s$ , унутар домена ткива детаљног (горњи панел) и дистрибуираног модела (доњи панел), без лимфног система, уз константну задату концентрацију $c = 1$ у капиларима. ....	98
<b>Слика 7.33.</b> Поље притисака за а) детаљни модел, б) дистрибуирани модел.....	99
<b>Слика 7.34.</b> Векторско поље брзина у детаљном моделу, у временском тренутку $t = 10s$ .....	99
<b>Слика 7.35.</b> Расподела концентрација у току времена за детаљни (реални) и дистрибуирани (еквивалентни) модел након а) $t = 10s$ и б) $200s$ у присуству градијента концентрације, за случај када је у моделу укључен лимфни систем. ....	100
<b>Слика 7.36.</b> Квадратни домен ткива (димензија $10 \times 10 \text{ mm}$ ) са мрежом нервних влакана (означени плавом бојом) повезаних са ткивом. Задати константни електрични потенцијал на обе бочне границе модела. ....	101
<b>Слика 7.37.</b> Расподела средњег потенцијала у: а) ткиву б) у влакнима неурона у току времена. Задати су потенцијали на бочним површинама (као на слици 7.38). ....	102
<b>Слика 7.38.</b> Квадратни домен ткива (димензија $50 \times 50 \text{ mm}$ ) са нервним влакнима (обележена од N1 до N6), управним на раван приказа. Детаљни модел са 2Д елементима (лево) и дистрибуирани модел (десно). Подаци коришћени у моделу су дати у наставку: (усвојене јединице: дужина $\mu\text{m}$ , потенцијал $V$ , проводност $S/\mu\text{m}$ , проводност мембране $S/\mu\text{m}^2$ , капацитивност $F/\mu\text{m}^2$ ). ....	103
<b>Слика 7.39.</b> Поља електричног потенцијала у случају константног задатог потенцијала од $0.08V$ унутар нервних влакана. Три различита временска тренутка и неколико приказаних домена, детаљни и дистрибуирани модел. ....	104
<b>Слика 7.40.</b> Расподела средњег електричног потенцијала у случају константног задатог потенцијала од $0.08V$ унутар нервних влакана. Приказ за четири различита домена, у оквиру детаљног и дистрибуираног модела; а) међућелијски простор, б) ћелијска група 1, в) ћелијска група 2 и г) органела унутар ћелијске групе 2.....	105
<b>Слика 7.41.</b> Задата улазна функција електричног потенцијала, болусног типа, у нервним влакнима.....	105
<b>Слика 7.42.</b> Расподела средњег електричног потенцијала током времена у детаљном и дистрибуираном моделу, за више различитих поддомена унутар модела, када је задата функција болусног типа, као на слици 7.43- а)	

међућелијски простор, б) ћелијска група 1, в) ћелијска група 2 и г) органела унутар ћелијске групе 2.....	106
<b>Слика 7.43.</b> Електрични талас унутар Пуркињеових влакана у срцу [Noble D., 1962]. .....	106
<b>Слика 7.44.</b> Поља електричног потенцијала у случају када се користе јонске струје калијума и натријума; детаљни модел- горњи панел, дистрибуирани модел- доњи панел. ....	107
<b>Слика 7.45.</b> Расподела средњег електричног потенцијала током времена у међућелијском простору и ћелијама; решења за детаљни и дистрибуирани модел са укљученим струјама калцијума и натријума. ....	108
<b>Слика 7.46.</b> Детаљни и дистрибуирани модел за илустрацију електричног протока и јонске дифузије.....	108
<b>Слика 7.47.</b> Поља концентрације (леви део слике) и електричног потенцијала (десни део слике) у временском тренутку $t = 1s$ , за детаљни модел спрегнуте дифузије и електричног поља. ....	109
<b>Слика 7.48.</b> Расподела средње концентрације током времена у међућелијском простору (а) и цитосолу прве групе ћелија (б); решења за детаљни и дистрибуирани модел у случају спрегнутог јонског и дифузионог транспорта. ....	110
<b>Слика 7.49.</b> Расподела средњег електричног потенцијала током времена у међућелијском простору (леви панел) и цитосолу прве групе ћелија (десни панел); решења за детаљни и дистрибуирани модел у случају спрегнутог јонског и дифузионог транспорта.....	110
<b>Слика 7.50.</b> Сферични тумор унутар ткива панкреаса. а) Домен моделиран коришћењем коначних елемената; б) и в) Профили средње концентрације молекула јода унутар тумора и окружујућег ткива добијени фитовањем параметара модела у циљу погађања експерименталних података пацијената; решења за случај без хидрофобности на границама ( $P = 1$ ) и случај фитоване вредности $P = 0.453$ . Профили концентрација унутар ткива добијени са и без коришћења корекционих функција ( $c_f$ ) су приказани ради увида у ефекат коришћења корекционих функција. [Kojić M., 2022] .....	111
<b>Слика 8.1.</b> а) Детаљни пример ткива тумора панкреаса са 80 ћелија (детаљни модел). б) Еквивалентни модел који у себи садржи домен ткива и домен ћелија. ....	114
<b>Слика 8.2.</b> (а) Детаљни модел са ћелијама упоређен са еквивалентним дистрибуираним моделом (б). Поље померања у временским тренуцима $t = 2.5s$ (произвољни тренутак режима затезања), $5.0s$ (максимално истезање модела у $x$ -правцу), и $t = 7.5s$ - (произвољни тренутак режима растерећења). Јангови модули у домену окружења и домену ћелија су једнаки. ....	115
<b>Слика 8.3.</b> а) Тест пример $100 \times 50$ ограничен и оптерећен у $x$ -правцу (Два последња чвора на десној граници модела, у десном углу). б) Репрезентативни пример AFM мапе ( $20 \times 20 \times 5 \mu m$ ) са приказаним пољем тврдоће. [Rosanna Z.D., 2018] .....	116
<b>Слика 8.4.</b> Поље померања у $x$ -правцу за носећи медијум, (случајеви са и без клизања), као и померања компартмента. Иницијална конфигурација је обележена црном испрекиданом линијом. ....	117

- Слика 8.5.** Дијаграм померање- сила утискивања за носећи медијум (случајеви са и без клизања) и домен компартмента. Коефицијент отпора између компартмента и носећег медијума, у случају када постоји клизање, износи  $\eta_1 = 10$ .....117
- Слика 8.6.** а) Модел кружног тумора и ткива које га окружује (моделирана је 1/4 целокупног модела, услед симетрије). Клизање није дозвољено дуж граничних линија модела (x и y оса). б) Мрежа композитног дистрибуираног коначног елемента генерисана у нашем CAD софтверу. [Simic V., 2022] .....119
- Слика 8.7.** Поље померања за два различита временска корака и три различите вредности запреминских удела тумор ћелија у делу модела подељеним унутрашњим радијусом-  $R_{tum} = 3mm$  (површина означена црном испрекиданом линијом). Пуна линија означава колико је површине, у којој смо задавали различите запреминске уделе ћелија ( $rV = 0.3-0.5-0.7$ ), нарасло током процеса симулације; црвена осна линија приказује иницијалну границу ткива). .....119
- Слика 8.8.** Дијаграм промене радијуса тумора током времена за 3 различите вредности запреминских удела канцерозних ћелија (почетни радијус тумора-  $R_{tum} = 3 mm$ ). .....120
- Слика 8.9.** Поље померања за два различита временска корака и три различите вредности запреминских удела тумор ћелија у делу модела подељеним унутрашњим радијусом-  $R_{tum} = 5mm$  (површина означена црном испрекиданом линијом). Пуна линија означава колико је површине, у којој смо задавали различите запреминске уделе ћелија ( $rV = 0.3-0.5-0.7$ ), нарасло током процеса симулације; црвена осна линија приказује иницијалну границу ткива). .....120
- Слика 8.10.** Дијаграм промене радијуса тумора током времена за 3 различите вредности запреминских удела канцерозних ћелија (почетни радијус тумора-  $R_{tum} = 5 mm$ ). .....121
- Слика 8.11.** Поље померања за два различита временска корака и три различите вредности запреминских удела тумор ћелија у делу модела подељеним унутрашњим радијусом-  $R_{tum} = 7mm$  (површина означена црном испрекиданом линијом). Пуна линија означава колико је површине, у којој смо задавали различите запреминске уделе ћелија ( $rV = 0.3-0.5-0.7$ ), нарасло током процеса симулације; црвена осна линија приказује иницијалну границу ткива). .....122
- Слика 8.12.** Дијаграм промене радијуса тумора током времена за 3 различите вредности запреминских удела канцерозних ћелија (почетни радијус тумора-  $R_{tum} = 7 mm$ ). .....122
- Слика 8.13.** Поља померања у последњем кораку симулације за три различите вредности Јанговог модула (јединица је  $N/mm^2$ ) ћелија унутар тумора. Иницијална вредност радијуса тумора је  $5mm$  а граница тумора је на  $10mm$ . 123
- Слика 8.14.** Еволуција раста тумора за три различите вредности Јанговог модула, (јединица је  $[N/mm^2]$ ). .....123

---

**ПРИЛОГ 2- ЛИСТА ТАБЕЛА**

Табела 6.1. Материјални подаци за модел на Слици 6.1.....	62
Табела 6.2. Материјални подаци за модел на Слици 6.3.....	64
Табела 6.3. Материјални подаци за модел испреплетане капиларне мреже.....	67
Табела 7.1. Материјални подаци за модел јетре.....	71
Табела 7.2. Материјални и геометријски подаци за модел на Слици 7.5.....	75
Табела 7.3. Материјални подаци за модел панкреаса са ћелијама и органела....	78
Табела 7.4. Материјални и геометријски подаци за модел на Слици 7.9.....	80
Табела 7.5. Материјални подаци за модел јетре са два сфероидна тумора. ....	85
Табела 7.6. Материјални подаци за модел на Слици 7.28.....	96
Табела 7.7. Материјални и геометријски подаци за модел на Слици 7.40.....	102
Табела 7.8. Експерименталне вредности концентрација у панкреасу и тумору за два временска тренутка .....	112
Табела 7.9. Параметри одређени нумеричким симулацијама- дифузиони и коефицијенти хидрофобности у оба домена (тумору и ткиву) .....	112



## ПРИЛОГ 3- ЛИСТА ОЗНАКА

Ознака	Назив
ПАК	Програм за Анализу Конструкција
CSFE	Композитни дистрибуирани коначни елемент (енг. Composite Smeared Finite Element )
CSFEM	Композитни дистрибуирани коначни елемент за механику (енг. Composite Smeared Finite Element for Mechanics)
МКЕ	Метод Коначних Елемената
КТМ	Којићев Транспортни Модел(енг. Kojić Transport Model)
mRNA	Носач рибонуклеинске киселине (енг. Messenger Ribonucleic Acid)
$\nabla c$	Градијент концентрације
$c$	Концентрација
$D$	Дифузиони коефицијент
$q$	Вектор масеног флукса
$D_{ik}$	Дифузиони тензор
$dV$	Елементарна запремина
$V$	Укупна запремина
$dm$	Елементарна маса
$q_V$	Додатни извора масе
$A$	Површина попречног пресека
$Q_x$	Аксијални флукс
$Q_w$	Латерални (бочни) флукс
$D_w$	Коефицијент пропустљивости зида
$r_A$	Површински коефицијент
$q_{vx}$	Конвективни флукс
$n$	Порозност
$\mathbf{v}$	Дарсијева брзина
$\mathbf{v}_f$	Брзина филтрације
$p$	Притисак у флуиду
$k_D$	Дарсијев коефицијент
$k_{ik}^D$	Дарсијев тензор
$\rho$	Густина флуида
$\sigma_{ij}$	Компоненте нормалних и смичућих напона
$\delta_{ij}$	<i>Kronecker</i> - ов делта симбол
$f_{vi}$	Запреминске силе по јединици запремине
$\mu$	Вискозни коефицијент
$\dot{\epsilon}_{ij}$	Тензор деформације
$\dot{\epsilon}_v$	Запреминска брзина деформације
$\nu$	Кинематска вискозност флуида
$k_p$	Коефицијент проводљивости цеви
$h_w$	Хидраулични коефицијент зида
$p_{sur}$	Притисак унутар окружења цеви
$I$	Јачина електричне струје

---

$V$	Разлика електричних потенцијала
$R$	Електрична отпорност
$G$	Електрична проводност
$J$	Густина електричне струје
$V_e$	Електрични потенцијал
$D$	Густина електричног флукса
$E$	Вектор електричног поља
$\varepsilon$	Диелектрична константа
$C_m$	Капацитивност зида
$\gamma_{ij}$	Смичућа деформација
$F$	Градијент деформације
$u$	Вектор деформације
$\lambda$	Издужење линијског елемента
$T$	Матрица трансформације
$I_6$	Матрица индентитета
$\delta W_{ext}$	Рад спољашњих сила оптерећења
$\delta W_{int}$	Рад унутрашњих сила оптерећења
$\delta e_{ks}$	Виртуалне деформације
$\delta e_{ij}$	Виртуална померања
$S$	Површина тела
$n_i$	Компоненте нормалних вектора
$\delta \dot{e}_{ij}$	Виртуална брзина деформација
$\delta v_k$	Виртуална брзина
$C^E$	Еластична матрица
$E$	Јангов модул еластичности
$\nu$	Поасонов коефицијент
$G$	Модул смицања
$K$	Модул компресибилности
$C$	Конститутивна матрица
$C^{E-1}$	Инверзна конститутивна матрица
$J$	Матрица Јакобијана
$J_{ji}^{-1}$	Инверзна матрица трансформације Јакобијана
$D_{ij}$	Транспортни тензор кроз континуум
$Q_V^I$	Запреминскеи флукс
$\phi_{sur}$	Вредност физичког поља у окружењу
$M$	Матрица маса
$r_V^K$	Запремински удео капилара
$F_\mu^{visc}$	Сила вискозног отпора
$\eta$	Коефицијент вискозног отпора
$\tau^{bk}$	Напони услед клизања
$\delta W^{stress}$	Виртуални рад услед напона
$F^{ext}$	Спољашње силе у чворовима елемената

---

$\mathbf{F}^{\text{int}}$	Унутрашње силе услед напона
$\mathbf{F}^{\text{in}}$	Унутрашње силе услед инерцијалних сила
$\mathbf{N}$	Матрица интерполационих функција
$\mathbf{B}$	Геометријска матрица са изводима по просторним координатама
$k_n$	Коефицијент крутости
PLGA	Полилактид- ко- гликолид (енг. Poly-Lactic-co-Glicolic Acid)
PBS	Фосфатни пуфер (енг. Phosphate Buffered Saline)
SEM	Скенирајући електронски микроскоп (енг. Scanning Electron Microscopy)
AFM	Микроскоп атомских сила (енг. Atomic-Force Microscopy)

---

**ПРИЛОГ 4- Публиковани радови у којима су презентовани резултати докторске дисертације**

1. **Simic V.**, Milosevic M., Milicevic V., Filipovic N., Kojic M., 2022, A novel composite smeared finite element for mechanics (CSFEM): Some applications. Technol Health Care. doi: 10.3233/THC-220414. Epub ahead of print. PMID: 36314177.
2. Kojic M., Milosevic M., **Simic V.**, Koay E.J, Fleming J.B, Nizzero S, Kojic N., Ziemys A., Ferrari M., 2017, A composite smeared finite element for mass transport in capillary systems and biological tissue. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, ISSN 0045- 7825, Vol 324, pp 413-437, doi.org/10.1016/j.cma.2017.06.019.
3. Kojic M., Milosevic M., **Simic V.**, Milicevic B., Geroski V., Nizzero S., Ziemys A., Filipovic N., Ferrari M., 2019. Smeared Multiscale Finite Element Models for Mass Transport and Electrophysiology Coupled to Muscle Mechanics, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, ISSN 2296-4185, Vol. 7, No. 381, pp. 1-16, doi.org/10.3389/fbioe.2019.00381.
4. Kojic M., Milosevic M., **Simic V.**, Koay E.J., Kojic N., Ziemys A., Ferrari M., 2018. Multiscale smeared finite element model for mass transport in biological tissue : From blood vessels to cells and cellular organelles, Computers in Biology and Medicine, ISSN 0010-4825, Vol 99, pp 7-23, 10.1016/j.combiomed.2018.05.022.
5. Kojic M., Milosevic M., **Simic V.**, Geroski V., Ziemys A., Filipovic N., Ferrari M. 2019. Smeared multiscale finite element model for electrophysiology and ionic transport in biological tissue, Computers in Biology and Medicine, ISSN0010-4825,Vol.108,pp.288304,doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.03.023, 2019.

## Биографија кандидата



Владимир Д. Симић рођен је 18.08.1991. године у Крагујевцу, Република Србија. Основно образовање је стекао у ОШ „Станислав Сремчевић“ у Крагујевцу коју је, као носилац Вукове дипломе, завршио 2006. године. Након завршетка основне, уписује Прву техничку школу, смер електротехничар рачунара, и завршава је 2010. године са одличним успехом као ђак генерације.

Школске 2011/2012. године уписао је Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу, смер машинско инжењерство. Основне академске студије, на смеру Примењена механика и аутоматско управљање, је завршио 2014. године са просечном оценом 9,00 (девет и 00 /100). Завршни рад, под називом „Нумеричко моделирање дифузије у тумору“, из предмета Основи биоинжењеринга под менторством проф. Ненада Филиповића, одбранио је 26.09.2014. године са оценом 10. Исте године је уписао и мастер академске студије на Факултету инжењерских наука, смер Машинско инжењерство, модул Примењена механика и аутоматско управљање. Мастер студије је завршио са просечном оценом 9,47 (девет и 47 /100), а мастер рад на тему „Развој методологије и софтвера за конвективно- дифузиони транспорт лекова у тумору и органима“ одбранио је са највишом оценом, дана 27.06.2016. године.

Током основних и мастер академских студија био је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја. Током мастер академских студија био је стипендиста Истраживачко развојног центра за биоинжењеринг (BioIRC), где је и био запослен, након завршетка студија.

Након завршених мастер академских студија уписује докторске академске студије, школске 2015/2016 године, на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу, под коменторством др Ненада Филиповића, ред. проф. Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу и др Миљана Милошевића, ванредног професора Универзитета Метрополитен у Београду. Положио је све предмете предвиђене планом и програмом, са просечном оценом 10.

Запослен је на Институту за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу као истраживач- сарадник од јануара 2021. године. Добитник је две годишње награде за најбољег истраживача на сектору за техничко- технолошке науке, Института за информационе технологије. Учествује у реализацији наставе на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу на предметима: Механика 2 и Механика 3.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

**Анализа и примена дистрибуиране (smeared) методологије у моделирању  
транспорта у деформабилним биолошким системима**

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

*Овом Изјавом такође потврђујем:*

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

у Крагујевцу, 05.12.2022. године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

**Анализа и примена дистрибуиране (smeared) методологије у моделирању  
транспорта у деформабилним биолошким системима**

истоветне.

У Крагујевцу, \_\_ 05.12.2022. \_\_ године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, **Владимир Симић** \_\_\_\_\_,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

**Анализа и примена дистрибуиране (smeared) методологије у моделирању транспорта у деформабилним биолошким системима**

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

у Крагујевцу, \_\_05.12.2022.\_\_ године,



\_\_\_\_\_  
потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>