

تحلیل پایداری دینامیکی میکرو حباب‌های لیپیدی در میدان اولتراسوند با استفاده از نمای لیاپانوف در محیط‌های غیر نیوتنی

خلاصه

مقدمه: میکرو حباب‌های لیپیدی به عنوان عوامل کنتراست^۱ در تصویربرداری اولتراسوند^۲ و حامل‌های دارو و ژن، نقش حیاتی در پزشکی مدرن ایفا می‌کنند. پایداری دینامیکی این حباب‌ها تحت تأثیر پارامترهای فیزیکی مانند فشار آکوستیک^۳، فرکانس اولتراسوند، و دمای محیط، چالشی اساسی در کاربردهای بالینی محسوب می‌شود. این مطالعه به بررسی پایداری دینامیکی میکرو حباب‌ها در محیط‌های غیر نیوتنی با استفاده از تحلیل نمای لیاپانوف^۴ می‌پردازد.

روش بررسی: در این پژوهش، از مدل ریاضی فرار-کین^۵ برای شبیه‌سازی دینامیک میکرو حباب‌های غشادار استفاده شد. معادلات دیفرانسیل غیر خطی حاکم بر سیستم با روش‌های عددی حل شد و تأثیر پارامترهای کلیدی مانند فشار آکوستیک (۰.۱ تا ۵.۲ مگاپاسکال)، فرکانس (۱ تا ۵ مگاهرتز)، و دما (۲۹۵ تا ۳۵۰ کلوین) بر رفتار آشوبناک سیستم تحلیل گردید. از نمای لیاپانوف به عنوان معیار کمی برای تشخیص پایداری سیستم استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که افزایش فشار آکوستیک و دما منجر به رفتار آشوبناک (نمای لیاپانوف مثبت) می‌شود، در حالی که فرکانس‌های بالاتر (بالای ۳ مگاهرتز) پایداری سیستم را افزایش می‌دهند. همچنین، شعاع بحرانی حباب برای انتقال فاز پایداری-آشوب حدود ۲ میکرومتر شناسایی شد. این یافته‌ها محدوده‌های بهینه برای تحریک کنترل شده میکرو حباب‌ها در کاربردهای سونوپوریشن^۶ را مشخص می‌کند.

نتیجه‌گیری: تحلیل پایداری دینامیکی میکرو حباب‌های لیپیدی با استفاده از نمای لیاپانوف، ابزاری قدرتمند برای بهینه‌سازی پارامترهای درمانی فراهم می‌آورد. این نتایج می‌تواند در طراحی پروتکل‌های دقیق‌تر برای رهایش هدفمند دارو و بهبود کارایی روش‌های مبتنی بر اولتراسوند مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: میکرو حباب‌های لیپیدی، پایداری دینامیکی، نمای لیاپانوف، اولتراسوند، سونوپوریشن

سمیرا دربان حق

سهراب بهنیا

سمیرا فتحی‌زاده

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

نویسنده مسئول: اعظم کوهکن تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۲۹۱۵
پست الکترونیکی: azamkouhkan@yahoo.com

1. Contrast agents
2. Ultrasound
3. Acoustic pressure
4. Lyapunov exponent
5. Ferrara-Qin
6. Sonoporation

مقدمه

در سال‌های اخیر، استفاده از منابع نوری پرتوان مانند لیزر برای ایجاد حباب در مایعات، توجه بسیاری از پژوهشگران را جلب کرده است. در این روش، تابش پالس‌های لیزر به نقطه‌ای خاص در محیط مایع باعث افزایش سریع دما و در نتیجه تبخیر موضعی می‌شود. این فرایند منجر به تشکیل حباب‌های گازی در ابعاد میکرو یا نانو می‌گردد که به آن «کاویتاسیون نوری» گفته می‌شود [۱، ۲]. نوسانات این حباب‌ها می‌تواند موجب باز شدن موقتی غشای سلول‌ها شود و به این ترتیب انتقال دارو یا ژن به داخل سلول‌ها را تسهیل کند [۳]. همچنین، کنترل دقیق انرژی لیزر، امکان تنظیم اندازه، پایداری و طول عمر این حباب‌ها را برای کاربردهای درمانی هدفمند فراهم می‌سازد [۴].

علاوه بر لیزر، تحریک حباب‌ها با امواج اولتراسوند نیز کاربرد گسترده‌ای در پزشکی پیدا کرده است. میکرو حباب‌ها، حباب‌های گازی کوچکی هستند که در مایعات، معلق می‌شوند و به دلیل خواص آکوستیک منحصر به فرد خود، کاربردهای گسترده‌ای در حوزه‌های پزشکی و صنعتی پیدا کرده‌اند. این حباب‌ها به‌ویژه در تصویربرداری اولتراسوند به‌عنوان عوامل کنتراست استفاده می‌شوند، زیرا به دلیل اختلاف امپدانس آکوستیک^۱ بین گاز و مایع، امواج اولتراسوند را به شدت پراکنده می‌کنند [۵]. اولین میکرو حباب‌ها که در دهه ۱۹۶۰ توسط گرامیاک و شا^۲ [۶] شناسایی شدند، حباب‌های هوای ساده بودند که به سرعت در خون حل می‌شدند و پایداری لازم برای عبور از مویرگ‌های ریوی را نداشتند. برای بهبود پایداری، میکرو حباب‌های غشادار^۳ توسعه یافتند. این میکرو حباب‌ها توسط یک لایه پوششی نازک از جنس موادی مانند آلبومین، پلیمر یا لیپید احاطه شده‌اند و با گازهای با وزن مولکولی بالا مانند سولفور هگزافلوراید^۴ یا پرفلورکربن^۵ پر می‌شوند [۷]. این پوشش نه تنها از حل شدن سریع گاز در خون جلوگیری می‌کند، بلکه باعث افزایش مقاومت حباب در برابر فشارهای بالاتر می‌شود [۴].

میکرو حباب‌های غشادار تحت تأثیر امواج اولتراسوند می‌توانند نفوذپذیری غشای سلولی را به‌طور موقت افزایش دهند، پدیده‌ای که به آن سونوپوریشن می‌گویند. این فرایند با تحلیل رفتار آشوبناک حباب‌ها در فشارهای آکوستیک مختلف بهینه‌سازی می‌شود تا کارایی انتقال ژن بهبود یابد. همچنین، میکرو حباب‌ها به‌عنوان حامل‌های ژنی عمل کرده و از ژن‌ها در برابر تخریب در محیط خارج سلولی محافظت می‌کنند که این ویژگی تحویل هدفمند و ایمن‌تر ژن را ممکن می‌سازد [۸-۱۰].

افزایش دما باعث کاهش کشش سطحی و کاهش پایداری حباب‌ها

می‌شود که این مسئله در کاربردهای درمانی؛ مانند انتقال ژن اهمیت دارد. پایداری حباب‌ها در محیط بیولوژیکی نقش کلیدی در کارایی انتقال ژن ایفا می‌کند، زیرا ناپایداری حباب‌ها ممکن است بر دقت و اثربخشی روش‌های مبتنی بر سونوپوریشن تأثیر بگذارد [۹، ۱۰].

با توجه به اینکه معادلات حاکم بر دینامیک حباب غیرخطی هستند و با حل عددی نتایج متمایز با نتایج تجربی حاصل می‌شود، بنابراین در مطالعه حاضر از روش آشوب کلاسیک جهت تحلیل پایداری سیستم استفاده گردید. برای بررسی رفتار دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار در محیط‌های غیرنیوتنی و تحلیل پایداری این سیستم‌ها با استفاده از روش‌های عددی و نمودارهای لیاپانوف استفاده می‌شود [۱۱]. نمای لیاپانوف به‌عنوان یک ابزار قدرتمند برای تشخیص رفتار آشوبناک شناخته می‌شود. این نمای کمی، میانگین نرخ واگرایی مسیرهای مجاور در فضای فاز را اندازه‌گیری می‌کند و مقادیر مثبت آن نشان‌دهنده وجود آشوب در سیستم است. در این مقاله، ما نیز از نمای لیاپانوف برای تحلیل رفتار سیستم مورد مطالعه خود بهره می‌بریم [۸، ۹، ۱۲].

مدل و روش‌ها

رفتار دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار در میدان اولتراسوند بسیار پیچیده است و به عوامل متعددی مانند خواص فیزیکی و مکانیکی پوسته (کشش سطحی، الاستیسیته^۶ و ویسکوزیته^۷)، اندازه حباب، فرکانس و دامنه میدان صوتی اعمال شده و خواص رئولوژیکی^۸ محیط مایع بستگی دارد [۱۰]. میکرو حباب شامل یک هسته گازی با شعاع اولیه و یک پوسته لیپیدی نازک با ضخامت است. این ساختار درون یک محیط سیال غیرنیوتنی قرار دارد و تحت تحریک امواج اولتراسوند قرار می‌گیرد شکل (۱). پارامترهای هندسی و فیزیکی تعریف شده در جدول (۱)، مبنای مدل سازی معادلات دینامیکی شعاع حباب در این مطالعه هستند. برای درک و پیش‌بینی این رفتار، مدل‌های ریاضی متعددی ارائه شده‌اند. بیشتر این مدل‌ها براساس معادله رایلی-پلست^۹ یا معادله کلر-میکسیس^{۱۰} هستند. معادله رایلی-پلست، حرکت یک حباب گازی بدون پوسته را در یک سیال نیوتنی تراکم‌ناپذیر توصیف می‌کند [۱۱]. برای حباب‌های غشادار، این معادله با در نظر گرفتن اثرات پوسته اصلاح شده است. به‌عنوان مثال، دجونگ^{۱۱} و همکاران [۱۳] اولین مدل نظری را ارائه کردند که پوسته را به‌عنوان یک لایه ویسکو الاستیک در نظر می‌گیرد و یک جمله میرایی به معادله اضافه می‌کند. چرچ [۱۱] نیز مدلی ارائه داد که ضخامت پوسته را در نظر می‌گیرد و تأثیر

6. Elasticity
7. Viscosity
8. Rheological
9. Rayleigh-Plesset
10. Keller-Miksis
11. De Jong

1. Acoustic impedance
2. Gramiak and sha
3. Encapsulated Microbubbles
4. SF6
5. PFC

$$\frac{4}{3}G_s \left[1 - \left(\frac{R_{20}}{R_2} \right)^3 \right] \frac{R_s}{R_2^3 - R_s} - 4\mu_s \frac{R_s}{R_2^3 - R_s} \frac{\dot{R}_2}{R_2} - \frac{4}{3}G_L \left[1 - \left(\frac{R_{20}}{R_2} \right)^3 \right] - 4\mu_L \frac{\dot{R}_2}{R_2} - p_g - p_i(t) \left\} - \right. \\ \left. 3\gamma \frac{\dot{R}_2}{c} \left(\frac{R_2}{R_{10}} \right)^3 \frac{p_g(t)}{\left(\frac{R_1}{R_{10}} \right)^3 - \frac{b}{V_m}} + \zeta \right.$$

متغیرهای حاکم بر این معادلات طی جدول ارائه شده است در معادله فوق نقش اصطکاک ناشی از تغییر دمای محیط را ایفا می کند و توسط رابطه زیر ارائه می شود:

$$\xi = \frac{1}{Q} \left(\sum_i m \dot{R}_i^2 - N k_B T \right) \quad i=1,2 \quad (2)$$

که در رابطه (۲)، k ثابت بولتزمن و T دمای محیط است و از ترموستات نوز-هوور^{۱۳} برای شبیه سازی تأثیر دما بر شعاع حباب و کشش سطحی و چگالی مایع استفاده شده است [۱۵، ۱۶]. این روش با تنظیم پارامتر Q ، تعادل دمایی سیستم را بدون ایجاد نویزهای تصادفی حفظ می کند. مقدار بهینه $Q = 1000$ برای انطباق با نتایج تجربی انتخاب شد [۱۷].

رابطه (۳) فشار گاز داخل حباب پوشش دار را براساس تغییرات حجم حباب، کشش سطحی و خواص ترمو - الاستیک پوسته مدل می کند [۱۱، ۱۴].

$$p_g(t) = \left(p_0 + \frac{2\sigma_1(T)}{R_{10}} + \frac{2\sigma_2(T)}{R_{20}} \right) \left[\frac{1}{\left(\frac{R_1}{R_{10}} \right)^3 - \frac{b}{V_m}} \right] \quad (3)$$

فشار حاصل از اولتراسوند در رابطه (۴) ارائه شده که این عبارت نشان دهنده یک موج سینوسی با دامنه P_a (فشار اکوستیک) و فرکانس اولتراسوند f است.

$$p_i = P_a \sin(2\pi f t) \quad i=1,2 \quad (4)$$

دمای محیط نقش کلیدی در رفتار حباب ها ایفا می کند. با افزایش دما، فشار بخار افزایش یافته و کشش سطحی کاهش می یابد که این عوامل به رشد سریع تر حباب و تغییر در سرعت و اندازه آن منجر می شود. همچنین، چگالی مایع با افزایش دما کاهش می یابد، زیرا انرژی گرمایی باعث افزایش فاصله بین مولکول ها می گردد [۱۸، ۱۹].

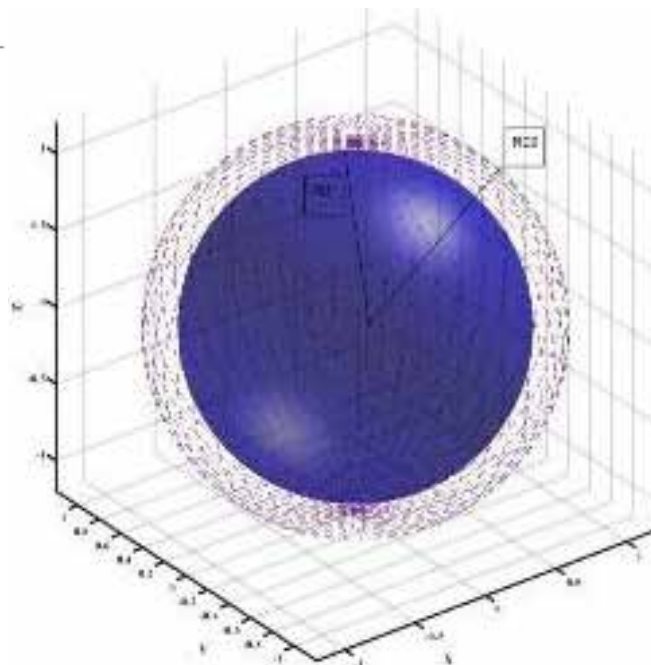
کاهش کشش سطحی با افزایش دما می توان از رابطه زیر تخمین زد [17]:

$$\sigma_i(T) = \sigma_{0i} \left(1 - \frac{T}{T_C} \right)^n \quad i=1,2 \quad (5)$$

همچنین تغییرات چگالی مایع براساس دما [20]:

$$\rho(T) = \frac{\rho_0}{1 + \beta(T - T_0)} \quad (6)$$

که در این رابطه β ضریب انبساط حرارتی مایع است.



شکل ۱: شماتیک مساله میکرو حباب با شعاع داخلی R01 و شعاع خارجی R02

آن بر رفتار حباب را توصیف می کند. معادله فرارا^{۱۴} به طور خاص می تواند به دلیل ساختار ریاضی خود برای توصیف رفتار حباب های غشادار یک سیال غیرنیوتنی است، استفاده می شود [۱۴].

در این مطالعه، از معادلات فرارا - کین برای مدل سازی دینامیک میکرو حباب های غشادار استفاده شده است. این انتخاب به دلیل توانایی این مدل در توصیف دقیق اثرات پوسته حباب و محیط غیرنیوتنی اطراف آن است که برای کاربردهای بیولوژیکی مانند انتقال ژن حیاتی است. مدل های کلاسیک مانند رایلی - پلست یا کِلر - میکسیس به دلیل نادیده گرفتن ویژگی های پوسته و محیط غیرنیوتنی، برای سیستم های پیچیده؛ مانند میکرو حباب های غشادار ناکافی هستند. در مقابل، معادلات فرارا اثرات الاستیسیته و ویسکوزیته پوسته را به صورت هم زمان در نظر می گیرند و امکان تحلیل رفتار حباب در شرایط مختلف فشار و فرکانس را فراهم می کنند [۱۰، ۱۳]. همچنین، این مدل قابلیت تطبیق با پارامترهای متغیر مانند دما را دارد.

در این بخش، مدل ریاضی برای توصیف نوسان شعاعی یک میکرو حباب غشادار در سیال ارائه شده است. این مدل براساس معادلات فرارا [۱۴] توسعه یافته است که اثرات پوسته حباب و محیط اطراف را در نظر می گیرد. معادله تحول نوسان شعاعی حباب به صورت زیر بیان می شود:

$$\left[\rho_L(T) \left(1 - \frac{\dot{R}_2}{c} \right) + \rho_S(T) \left(1 + \frac{\dot{R}_2}{c} \right) \left(\frac{R_2}{R_1} - 1 \right) \right] R_2 \ddot{R}_2 + \left[\frac{3}{2} \rho_L(T) \left(1 - \frac{1}{3} \frac{\dot{R}_2}{c} \right) + \rho_S(T) \left(1 + \frac{\dot{R}_2}{c} \right) \right. \\ \left. \left[-\frac{3}{2} + 2 \left(\frac{R_2}{R_1} \right) - \frac{1}{2} \left(\frac{R_2}{R_1} \right)^4 \right] \right] \dot{R}_2^2 = \left(1 + \frac{\dot{R}_2}{c} \right) \left\{ p_g(t) - \frac{2\sigma_1(T)}{R_1} - \frac{2\sigma_2(T)}{R_2} \right\} \quad (1)$$

است [۲۳]. این روش به دلیل دقت و کارایی در حل معادلات دیفرانسیل غیرخطی مناسب است. نمای لیاپانوف با رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \frac{\|\delta x_i(t)\|}{\|\delta x_i(0)\|} \quad (7)$$

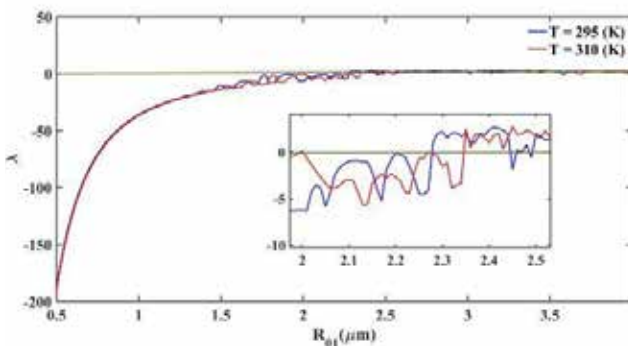
که در رابطه (۷)، $\delta x_i(t)$ فاصله بین مسیرها در جهت i ام است. مقادیر مثبت، منفی و صفر نمای لیاپانوف به ترتیب نشان‌دهنده رفتار آشوبناک، پایدار و شبه‌تناوبی هستند.

نتایج

با استفاده از نمودارهای لیاپانوف، رفتار دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار در محدوده وسیعی از پارامترهای مؤثر مانند فشار آکوستیک، فرکانس اولتراسوند، ویسکوزیته غشا و ضخامت غشا در دماهای مختلف بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهند که با افزایش فشار آکوستیک، رفتار میکرو حباب از حالت پایدار به حالت آشوبناک تغییر می‌کند [۱۳]. همچنین، افزایش فرکانس اولتراسوند باعث کاهش نوسانات آشوبناک و افزایش پایداری میکرو حباب می‌شود. [۱۴].

در این مطالعه، با توجه به پارامترهای اولیه که در جدول (۱) برای مدل‌سازی رفتار دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار در نظر گرفته شده‌اند، با استفاده از روش‌های فیزیک آشوب و نمودارهای لیاپانوف، می‌توان محدوده‌های پایداری و آشوبناکی میکرو حباب‌ها را به دقت شناسایی کرد. این اطلاعات برای طراحی بهینه عوامل کنتراست اولتراسوند و بهبود کاربردهای درمانی میکرو حباب‌های غشادار بسیار مفید هستند. مقادیر مثبت نمای لیاپانوف نشان‌دهنده رفتار آشوبناک است، در حالی که مقادیر منفی یا صفر نشان‌دهنده رفتار پایدار و دوره‌ای است.

شکل ۲، رفتار دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار را براساس تغییرات شعاع اولیه نشان می‌دهد. برای مقادیر کوچک شعاع (کمتر از ۲ میکرومتر)، نمای لیاپانوف منفی یا نزدیک به صفر است که نشان‌دهنده رفتار پایدار و قابل‌پیش‌بینی سیستم است. با افزایش شعاع به محدوده ۱ تا ۲ میکرومتر، نمای لیاپانوف به سرعت افزایش می‌یابد که حساسیت بالای



شکل ۲. نمودار لیاپانوف مربوط به شعاع در فشار 5.2 MPa و فرکانس اکوستیک 4.2 MHz برای دو دما 295 K, 310 K

جدول ۱: مقادیر استفاده‌شده در معادلات براساس داده‌های گزارش‌شده در مطالعات تجربی برای مدل‌سازی رفتار دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار در محیط‌های بیولوژیکی استفاده می‌شوند [۴, ۱۴, ۱۷, ۲۱].

جدول ۱- پارامترهای مورد استفاده [۸, ۵, ۱۸, ۲۲]

پارامتر	نماد	مقدار
شعاع داخلی در حالت تعادل	R_{i0}	$2.5 (\mu m)$
ضخامت پوسته	R_s	$1.5 \times 10^{-9} (m)$
کشش سطحی داخلی در حال تعادل	σ_{i0}	$0.04 (\frac{N}{m})$
کشش سطحی خارجی در حال تعادل	σ_{20}	$0.056 (\frac{N}{m})$
چگالی پوسته حباب	ρ_s	$10^3 (\frac{Kg}{m^3})$
چگالی مایع اطراف حباب	ρ_{0L}	$1060 (\frac{Kg}{m^3})$
مدول برشی پوسته حباب	G_s	122×10^6
مدول برشی محیط اطراف حباب	G_L	0
فشار هیدرواستاتیک	p_0	$1.01 \times 10^5 (Pa)$
حجم مولی جهانی	V_m	$24.4 (\frac{L}{mol})$
ثابت واندروالس	b	$0.1727 (\frac{m^3}{mol})$
ضریب پلی تروپیک گاز داخل حباب	γ	1.4
سرعت صوت در مایع اطراف حباب	c	$1540 (\frac{m}{s})$

با تنظیم این پارامترها، می‌توان رفتار میکرو حباب‌ها را در شرایط مختلف (مانند فشارهای آکوستیک بالا یا پایین و یا هر پارامتری) پیش‌بینی و کنترل کرد.

محاسبه نمای لیاپانوف و تحلیل پایداری سیستم

برای تحلیل پایداری دینامیک حباب کاویتاسیون، از نمای لیاپانوف به عنوان معیار کمی برای تشخیص رفتار آشوبناک سیستم استفاده می‌شود. نمای لیاپانوف میانگین نرخ واگرایی مسیرهای نزدیک به هم در فضای فاز را اندازه‌گیری می‌کند و وجود مقدار مثبت آن نشان‌دهنده رفتار آشوبناک است [۲۲]. محاسبات با استفاده از الگوریتم ولف^{۱۴} [۸] انجام شد که مبتنی بر حل عددی معادلات دیفرانسیل حاکم بر سیستم است. برای حل عددی این معادلات، از تابع ODE۲۳ در نرم‌افزار متلب^{۱۵} استفاده شد که براساس الگوریتم رانگ-کوتا^{۱۶} مرتبه چهار پیاده‌سازی شده

14. Wolf

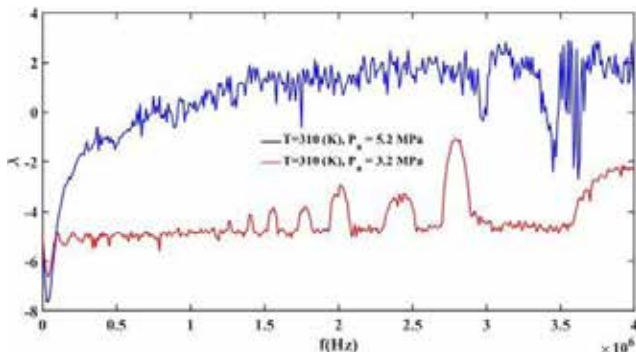
15. Matlab

16. Rung-Kutta

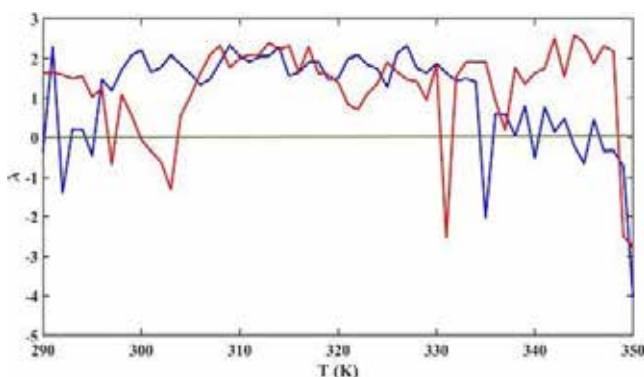
دمای محیط در کاربردهای درمانی؛ مانند سونوپوریشن تأکید می‌کند، زیرا تغییرات دما می‌تواند به‌طور قابل توجهی بر کارایی انتقال ژن تأثیر بگذارد.

شکل ۵، رفتار دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار را تحت تأثیر تغییرات فرکانس اولتراسوند در دو سطح فشار آکوستیک مختلف بررسی می‌کند. برای فشار پایین‌تر (۳.۲ مگاپاسکال)، سیستم در محدوده فرکانسی پایین (زیر ۱.۵ مگاهرتز) رفتار پایدارتری نشان می‌دهد (نمای لیپانوف نزدیک به صفر یا منفی). با افزایش فرکانس به محدوده ۱.۵ تا ۳ مگاهرتز، نمای لیپانوف به مقادیر مثبت افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده ظهور رفتار آشوبناک است. در فشار بالاتر (۵.۲ مگاپاسکال)، سیستم حتی در فرکانس‌های پایین نیز ناپایدارتر است و زودتر به دوره آشوبناک وارد می‌شود.

شکل ۶، رابطه غیرخطی بین دما و پایداری سیستم را نشان می‌دهد. در دمای پایین (زیر ۳۰۰ کلوین)، نمای لیپانوف منفی (۴- تا ۵-) حاکی از رفتار بسیار پایدار سیستم است. با افزایش دما به محدوده ۳۲۰-۳۱۰ کلوین، نمای لیپانوف به‌سرعت افزایش یافته و به مقادیر مثبت (۱ تا ۲) می‌رسد که نشانگر انتقال سیستم به فاز آشوبناک است. این تغییر ناگهانی در ۳۱۵ کلوین به‌عنوان نقطه بحرانی سیستم شناسایی می‌شود. در دماهای بالاتر (۳۵۰-۳۳۰ کلوین)، اگرچه نمای لیپانوف کاهش می‌یابد؛ اما همچنان مثبت باقی می‌ماند (۰.۵ تا ۱) که نشان می‌دهد سیستم در یک دوره نیمه پایدار قرار گرفته است.



شکل ۵. نمودار لیپانوف مربوط به فرکانس آکوستیک در دمای یکسان 310 K در فشارهای متفاوت

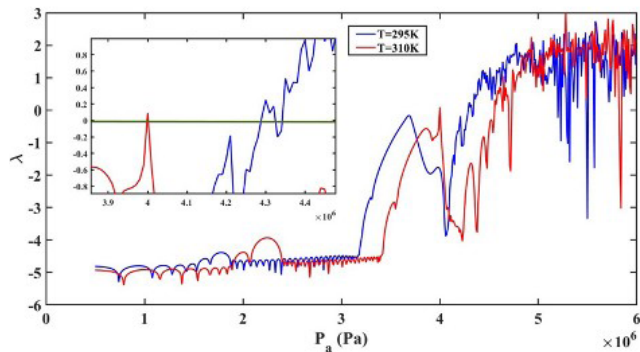


شکل ۶. نمودار لیپانوف مربوط به دما در فرکانس مخالف و فشارهای یکسان

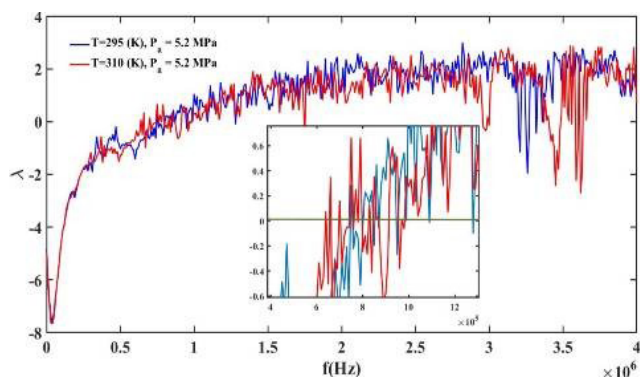
سیستم در این محدوده را نشان می‌دهد. برای شعاع‌های بزرگ‌تر (بیش از ۲ میکرومتر)، نمای لیپانوف مثبت می‌شود که بیانگر رفتار آشوبناک و حساسیت شدید به شرایط اولیه است. در نهایت، برای شعاع‌های بسیار بزرگ (بیش از ۳ میکرومتر)، نمای لیپانوف به صفر نزدیک می‌شود که نشان‌دهنده تثبیت سیستم و کاهش رفتار آشوبناک است.

شکل ۳، نمودار تغییرات فشار (P_a) را در دو دمای مختلف (۲۹۵ و ۳۱۰ کلوین) برای میکرو حباب‌های غشادار لیپیدی نشان می‌دهد. میکرو حباب‌های لیپیدی به دلیل ساختار غشایی خود، کاربردهای گسترده‌ای در انتقال دارو و ژن دارند. در دمای پایین‌تر (۲۹۵ کلوین)، غشای لیپیدی در حالت فاز ژل قرار دارد و پایداری بیشتری از خود نشان می‌دهد، درحالی‌که در دمای بالاتر (۳۱۰ کلوین)، غشا به فاز مایع کریستالی تبدیل شده و ناپایداری افزایش می‌یابد. این ناپایداری می‌تواند منجر به ترکیدن حباب‌ها و آزادسازی محموله‌های دارویی یا ژنی شود.

شکل ۴، مقایسه‌ای بین رفتار سیستم در دو دمای ۲۹۵ و ۳۱۰ کلوین تحت فشار آکوستیک یکسان ارائه می‌دهد. در دمای پایین‌تر (۲۹۵ کلوین)، سیستم در محدوده فرکانسی گسترده‌تری (تا ۲.۵ مگاهرتز) پایدار باقی می‌ماند (نمای لیپانوف منفی). با افزایش دما به ۳۱۰ کلوین، محدوده پایداری کاهش یافته و سیستم در فرکانس‌های پایین‌تر (از حدود ۱.۵ مگاهرتز) وارد دوره آشوبناک می‌شود. نتایج این نمودار بر اهمیت کنترل



شکل ۳. نمودار مربوط به فشار آکوستیک در دماهای مختلف با فرکانس یکسان 3.2 MHz



شکل ۴. نمودار لیپانوف مربوط به فرکانس آکوستیک در فشار 5.2 MPa برای دو دما 295 K, 310 K

بحث

این مطالعه با تمرکز بر پارامترهایی مانند شعاع حباب، فشار، دما و فرکانس فراصوت، بررسی سیستماتیکی را در مورد دینامیک حباب در شرایط مختلف فیزیکی و صوتی ارائه می‌دهد. این عوامل در مجموع بر رفتار حباب، از جمله پایداری، الگوهای نوسان، و کاربردهای زیست‌پزشکی آن‌ها در تحویل کنترل‌شده دارو تأثیر می‌گذارند. تحلیل‌های تجربی و نظری نشان می‌دهند که تغییرات جزئی در شعاع حباب می‌تواند باعث تغییرات قابل توجهی بین حالت‌های نوسانی پایدار و حال آشفته شود، پدیده‌ای که با تحقیقات قبلی مطابقت دارد [۱۱، ۱۴، ۲۴]. به عنوان مثال، تغییرات زیرمیکرونی در شعاع، تعادل را مختل می‌کند، که منجر به فروپاشی‌های غیرقابل پیش‌بینی می‌شود - یک ملاحظات مهم برای طراحی عوامل کنتراست میکرو حباب پایدار. دما و فشار به عنوان متغیرهای محوری برای بهینه‌سازی انتشار کنترل‌شده دارو ظاهر می‌شوند. دقت در تنظیم حرارتی (به عنوان مثال، در محدوده $2 \pm$ درجه کلون از محدوده هدف) کنترل بر روی حفره‌شدن حباب میکرو و پراکندگی بار را افزایش می‌دهد [۵، ۲۵]، درحالی‌که تنظیمات فشار افزایشی، تنش مکانیکی را بر روی غشاهای حباب تنظیم می‌کند، و آزادسازی عامل درمانی به موقع را امکان‌پذیر می‌کند. این هم‌افزایی به‌ویژه در درمان‌های هدفمند، مانند درمان سرطان، که در آن بی‌ثباتی کنترل‌شده حباب‌ها می‌تواند تحویل دارو را محلی‌سازی کند، تأثیرگذار است. فراتر از این پارامترهای فیزیکی، ترکیب لیپیدی پوسته‌های حباب و شرایط محیطی (به عنوان مثال، pH، قدرت یونی) نقش تعیین‌کننده‌ای در پایداری طولانی‌مدت دارند. برای مثال، فسفولیپیدهای اشباع‌شده، مقاومت بیشتری در برابر تکه‌تکه شدن صوتی در مقایسه با آنالوگ‌های غیراشباع از خود نشان می‌دهند، که بر نیاز به طرح‌های خاص مواد در کاربردهای بالینی تأکید می‌کند [۴]. این مطالعه بیشتر فرکانس اولتراسوند را به عنوان یک عامل کلیدی در ثبات سیستم شناسایی می‌کند. از آنجایی که فرکانس‌ها از ۲ مگاهرتز فراتر می‌رود، حاشیه‌های پایداری به شدت کاهش می‌یابد و در نوسانات آشوبناک به اوج می‌رسد. این انتقال با مدل‌های ترمودینامیکی که تنش سطحی کاهش یافته و فشار بخار بالا را به دماهای بالاتر مرتبط می‌کنند، همسو می‌شود [۱۷، ۱۹]. در دمای ۳۱۰ کلون، فشار بخار ۱۵ درصد در مقایسه با ۳۰۰ کلون افزایش می‌یابد که مستقیماً رابط‌های حباب را بی‌ثبات می‌کند. دماهای بالا همچنین چگالی مایع اطراف حباب‌ها را کاهش می‌دهد و اتلاف انرژی در طول نوسانات را تقویت می‌کند. شبیه‌سازی‌های محاسباتی کاهش ۲۰ تا ۳۰ درصدی راندمان میرایی نزدیک به ۳۱۵ کلون را نشان می‌دهند که به‌طور قابل توجهی آستانه‌های حفره‌ای اینرسی را کاهش می‌دهد [۲۰]. چنین حساسیت حرارتی نیاز به تنظیم دقیق در تنظیمات بالینی، به‌ویژه برای اندام‌هایی مانند مغز با تحمل فیزیولوژیکی محدود دارد. فشارهای صوتی بالا (< ۵۰۰ کیلو پاسکال) با فراتر رفتن از آستانه فروپاشی رایلی-پلست،

حباب‌ها را بی‌ثبات می‌کند و رفتارهای غیرخطی مانند اعوجاج هارمونیک و تشدید ساب هارمونیک را القا می‌کند - یافته‌هایی که توسط مطالعات قبلی تأیید شده است [۱۰، ۲۴]. این دینامیک اهمیت کالبراسیون فشار برای کاهش آسیب بافتی ناخواسته در طول سونوگرافی را برجسته می‌کند. به‌طور شگفت‌انگیزی، نوسانات پایدار در فرکانس‌های متوسط (۰.۵-۱.۵ مگاهرتز) با شرایط رزونانس پیش‌بینی‌شده برای میکرو حباب‌های شعاع ۵-۲ میکرومتر همسو هستند [۱۴، ۱۶]. این جفت رزونانس کارایی انتقال انرژی را افزایش می‌دهد و آن را برای کاربردهایی مانند سونوترومبولیز یا اختلال در سد خونی مغزی ایده‌آل می‌کند. پیامدهای بالینی این یافته‌ها عمیق است. حفظ کنترل دما در محدوده ۳۱۰-۳۰۰ کلون برای پایداری میکرو حباب در داخل بدن بسیار مهم است، درحالی‌که آستانه ۳۱۵ کلون به عنوان یک "خط قرمز" فیزیولوژیکی عمل می‌کند که فراتر از آن کاویتاسیون آشوبناک اجتناب‌ناپذیر می‌شود. این بینش‌ها برای درمان‌های مبتنی بر سونوگرافی، که در آن دقت در پارامترهای حرارتی و صوتی به‌طور مستقیم با اثربخشی و ایمنی درمان ارتباط دارد، اساسی هستند [۲۰، ۲۴]. این کار با ادغام بینش‌های مکانیکی با مدل‌های کمی، طراحی منطقی پروتکل‌ها را برای تحویل دارو با واسطه اولتراسوند، متعادل کردن ثبات، کنترل‌پذیری و عملی بودن بالینی پیش می‌برد.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، با استفاده از مدل اصلاح‌شده فرارا - کین و تحلیل نمای لیاپانوف، پایداری دینامیکی میکرو حباب‌های غشادار لیپیدی در محیط‌های غیرنیوتنی تحت تحریک اولتراسوند مورد بررسی قرار گرفت. نتایج عددی نشان دادند که افزایش فشار آکوستیک و دما موجب تقویت رفتار آشوبناک در نوسانات شعاعی حباب می‌شود، درحالی‌که فرکانس‌های بالاتر و شعاع اولیه کوچک‌تر، پایداری سیستم را افزایش می‌دهند. تحلیل دقیق نواحی گذار پایداری - آشوب در فضای پارامترها امکان تعیین محدوده‌های بهینه برای تحریک کنترل‌شده و رهایش هدفمند ژن یا دارو را فراهم می‌سازد. یافته‌های این مطالعه می‌تواند مبنایی برای توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌پذیر در طراحی پروتکل‌های درمانی مبتنی بر سونوپوریشن با میکرو حباب‌های لیپیدی فراهم آورد.

References:

1. Barney, C.W., et al., Cavitation in soft matter. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. 117(17): p. 9157–9165.
2. Subhan, A., A.-H.I. Mourad, and Y. Al-Douri, Influence of laser process parameters, liquid medium, and external field on the synthesis of colloidal metal nanoparticles using pulsed laser ablation in liquid: a review. *Nanomaterials*, 2022. 12(13): p. 2144.
3. Yan, Y., et al., Brain delivery of curcumin through low-intensity ultrasound-induced blood–brain barrier opening via lipid-plga nanobubbles. *International Journal of Nanomedicine*, 2021: p. 7433–7447.
4. Stride, E. and M. Edirisinghe, Novel microbubble preparation technologies. *Soft matter*, 2008. 4(12): p. 2350–2359.
5. Hernot, S. and A.L. Klibanov, Microbubbles in ultrasound-triggered drug and gene delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 2008. 60(10): p. 1153–1166.
6. Gramiak, R. and P.M. Shah, Echocardiography of the aortic root. *Investigative radiology*, 1968. 3(5): p. 356–366.
7. Sirsi, S. and M. Borden, Microbubble compositions, properties and biomedical applications. *Bubble Science, Engineering & Technology*, 2009. 1(1-2): p. 3–17.
8. Wolf, A., et al., Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D: nonlinear phenomena*, 1985. 16(3): p. 285–317.
9. Lauterborn, W. and E. Cramer, Subharmonic route to chaos observed in acoustics. *Physical Review Letters*, 1981. 47(20): p. 1445.
10. Wu, J., J. Pepe, and W. Dewitt III, Nonlinear behaviors of contrast agents relevant to diagnostic and therapeutic applications. *Ultrasound in medicine & biology*, 2003. 29(4): p. 555–562.
11. Church, C.C., The effects of an elastic solid surface layer on the radial pulsations of gas bubbles. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1995. 97(3): p. 1510–1521.
12. Parlitz, U., et al., Bifurcation structure of bubble oscillators. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1990. 88: p. 1061–1077.
13. De Jong, N., et al. Characteristics of contrast agents and 2D imaging. in 1996 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. 1996. IEEE.
14. Qin, S. and K.W. Ferrara, A model for the dynamics of ultrasound contrast agents in vivo. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2010. 128(3): p. 1511–1521.
15. Nosé, S., A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *The Journal of chemical physics*, 1984. 81(1): p. 511–519.
16. Hoover, W.G., Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical review A*, 1985. 31(3): p. 1695.
17. Kalová, J. and R. Mareš, Temperature dependence of the surface tension of water, including the supercooled region. *International Journal of Thermophysics*, 2022. 43(10): p. 154.
18. Phan, T.-H., et al., Thermodynamic effects on single cavitation bubble dynamics under various ambient temperature conditions. *Physics of Fluids*, 2022. 34(2).
19. Ghazivini, M., et al., A review on correlations of bubble growth mechanisms and bubble dynamics parameters in nucleate boiling. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2022: p. 1–37.
20. Bar, C.P., 2 Hydraulic Oil Density and Viscosity as a Function of Temperature and Pressure.
21. Ferrara, K., R. Pollard, and M. Borden, Ultrasound microbubble contrast agents: fundamentals and application to gene and drug delivery. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2007. 9(1): p. 415–447.
22. Behnia, S., et al., Nonlinear transitions of a spherical cavitation bubble. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2009. 41(2): p. 818–828.
23. Omale, D., P. Ojih, and M. Ogwo, Mathematical analysis of stiff and non-stiff initial value problems of ordinary differential equation using MATLAB. *International journal of scientific & engineering research*, 2014. 5(9): p. 49–59.
24. Jamali, B., S. Behnia, and S. Fathizadeh, Bubble dynamics: The role of acoustic pressure and temperature on stability and multifractality. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2025. 157(4): p. 3133–3147.
25. Paul, S., et al., Encapsulated microbubbles and echogenic liposomes for contrast ultrasound imaging and targeted drug delivery. *Computational mechanics*, 2014. 53: p. 413–435.