لیزر در پزشکی؛ ۱۴۰۴، دوره ۲۲، شماره ۱، صفحات: ۴۳-۳۷

مقاله پژوهشی

تحلیل پایداری دینامیکی میکروحباب‌های لیپیدی در میدان اولتراسوند با استفاده از نمای لیاپانوف در محیط‌های غیرنیوتنی

سمیرا دربان حق

سهراب بهنیا

سمیرا فتحی‌زاده

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

نویسنده مسئول: سمیرا فتحی‌زاده تلفن: ۰۴۴۳۱۹۸۰۲۲۹
پست الکترونیکی: s.fathizadeh@sci.uut.ac.ir

خلاصه

مقدمه: میکروحباب‌های لیپیدی به‌عنوان عوامل کنتراست[1] در تصویربرداری اولتراسوند[2] و حامل‌های دارو و ژن، نقش حیاتی در پزشکی مدرن ایفا می‌کنند. پایداری دینامیکی این حباب‌ها تحت‌تأثیر پارامترهای فیزیکی مانند فشار آکوستیک[3]، فرکانس اولتراسوند، و دمای محیط، چالشی اساسی در کاربردهای بالینی محسوب می‌شود. این مطالعه به بررسی پایداری دینامیکی میکروحباب‌ها در محیط‌های غیرنیوتنی با استفاده از تحلیل نمای لیاپانوف[4] می‌پردازد.

روش بررسی: در این پژوهش، از مدل ریاضی فرارا-کین[5] برای شبیه‌سازی دینامیک میکروحباب‌های غشادار استفاده شد. معادلات دیفرانسیل غیرخطی 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 به‌عنوان 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، درحالی‌که 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 کنترل‌شده میکروحباب‌ها در کاربردهای سونوپوریشن[6] را مشخص می‌کند.

نتیجه‌گیری: تحلیل پایداری دینامیکی میکروحباب‌های 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: میکروحباب‌های لیپیدی، پایداری دینامیکی، نمای لیاپانوف، اولتراسوند، سونوپوریشن

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

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.61882/aswtr.22.1.37]

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 درنتیجه 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 بازشدن 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].

علاوه‌بر لیزر، تحریک حباب‌ها با امواج اولتراسوند نیز کاربرد گسترده‌ای در پزشکی پیدا کرده است. میکروحباب‌ها ، حباب‌های گازی کوچکی هستند که در مایعات، معلق می‌شوند و به‌دلیل 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 به‌دلیل اختلاف امپدانس آکوستیک[1] بین گاز و مایع، امواج اولتراسوند را به شدت پراکنده می‌کنند [۵]. اولین میکروحباب‌ها که در دهه ۱۹۶۰ توسط گرامیاک و شا[2] [۶] شناسایی شدند، حباب‌های هوای ساده بودند که به‌سرعت در خون حل می‌شدند و پایداری لازم برای عبور از مویرگ‌های ریوی را نداشتند. برای بهبود پایداری، میکروحباب‌های غشادار[3] توسعه یافتند. این میکروحباب‌ها 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[4] یا پرفلورکربن[5] پر می‌شوند [۷] این پوشش نه‌تنها از حل‌شدن سریع گاز در خون جلوگیری می‌کند، بلکه باعث افزایش مقاومت حباب در برابر فشارهای بالاتر می‌شود[۴].

میکروحباب‌های غشادار تحت‌تأثیر 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، میکروحباب‌ها به‌عنوان حامل‌های ژنی عمل کرده و از ژن‌ها دربرابر تخریب در محیط خارج سلولی محافظت می‌کنند که این ویژگی تحویل هدفمند و ایمن‌تر ژن را ممکن می‌سازد [۱۰-۸].

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].

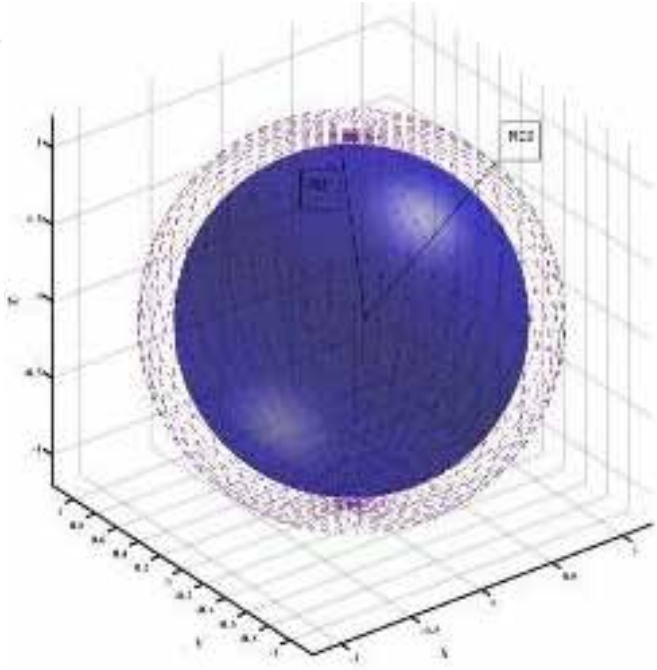
باتوجه به اینکه معادلات حاکم بر دینامیک حباب غیرخطی هستند و با حل عددی نتایج متمایز با نتایج تجربی حاصل می‌شود، بنابراین در مطالعه حاضر از روش آشوب کلاسیک جهت تحلیل پایداری سیستم استفاده گردید. برای بررسی رفتار دینامیکی میکروحباب‌های غشادار در محیط‌های غیرنیوتنی و تحلیل پایداری این سیستم‌ها با استفاده از روش‌های عددی و نمودارهای لیاپانوف استفاده می‌شود [۱۱]. نمای لیاپانوف به‌عنوان یک ابزار قدرتمند برای تشخیص رفتار آشوبناک شناخته می‌شود. این نمای کمّی، 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 موردمطالعه خود بهره می‌بریم [۸, ۹, ۱۲] .

مدل و روش‌ها

رفتار دینامیکی میکروحباب‌های غشادار در میدان اولتراسوند بسیار پیچیده است و به عوامل متعددی مانند خواص فیزیکی و مکانیکی پوسته (کشش سطحی، الاستیسیته[6] و ویسکوزیته[7])، اندازه حباب، فرکانس و دامنه میدان صوتی اعمال‌شده و خواص رئولوژیکی[8] محیط مایع بستگی دارد [۱۰]. میکروحباب 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 تحت‌تحریک امواج اولتراسوند قرار می‌گیرد شکل (۱). پارامترهای هندسی و فیزیکی تعریف‌شده در جدول (۱)، مبنای مدل‌سازی 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[9] یا معادله کلر-میکسیس[10] 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[11] 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

1. Acoustic impdance
2. Gramiak and sha
3. Encapsulated Microbubbles
4. SF6
5. PFC
6. Elasticity
7. Viscosity
8. Rheological
9. Rayleigh-Plesset
10. Keller-Miksis
11. De Jong

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.61882/aswtr.22.1.37]



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

آن بـر رفتار حباب را توصیف می‌کند. معادله فرارا[12] به‌طور خاص می‌تواند به‌دلیل ساختار ریاضی خود برای توصیف رفتار حباب‌های غشادار یک سیال غیرنیوتنی است، استفاده می‌شود [۱۴].

در ایـن مطالعه، از معادلات فـرارا - کین برای مدل‌سـازی دینامیک میکروحباب‌های غشادار اسـتفاده شده است. این انتخاب به‌دلیل توانایی این مدل در توصیف دقیق اثرات پوسته حباب و محیط غیرنیوتنی اطراف آن اسـت که برای کاربردهای بیولوژیکی مانند انتقال ژن حیاتی اسـت. مدل‌های کلاسـیک مانند رایلی - پلسـت یا کلر - میکسـیس به‌دلیل نادیده‌گرفتن ویژگی‌های پوسـته و محیط غیرنیوتنی، برای سیستم‌های پیچیده؛ مانند میکروحباب‌های غشادار ناکافی هستند. در مقابل، معادلات فرارا اثرات الاستیسیته و ویسـکوزیته پوسته را به‌صورت هم‌زمان درنظر می‌گیرند و امکان تحلیل رفتار حباب در شرایط مختلف فشار و فرکانس را فراهم می‌کنند[۱۰, ۱۳]. همچنین، این مدل قابلیت تطبیق با پارامترهای متغیرمانند دما را دارد.

در این بخش، مدل ریاضی برای توصیف نوسان شعاعی یک میکروحباب غشادار در سیال ارائه شـده است. این مدل براساس معادلات فرارا [۱۴] توسـعه یافته اسـت که اثرات پوسـته حباب و محیط اطراف را درنظر می‌گیرد. معادله تحول نوسان شعاعی حباب به‌صورت زیر بیان می‌شود:

$$\left[\rho_L(T)\left(1-\frac{\dot{R}_2}{c}\right)+\rho_S(T)\left(1+\frac{\dot{R}_2}{c}\right)\left(\frac{R_2}{R_1}-1\right)\right]R_2\ddot{R}_2+\left\{\frac{3}{2}\rho_L(T)\left(1-\frac{1}{3}\frac{\dot{R}_2}{c}\right)+\rho_S(T)\left(1+\frac{\dot{R}_2}{c}\right)\left[-\frac{3}{2}+2\left(\frac{R_2}{R_1}\right)-\frac{1}{2}\left(\frac{R_2}{R_1}\right)^4\right]\right\}\dot{R}_2^2=\left(1+\frac{\dot{R}_2}{c}\right)\left\{p_g(t)-\frac{2\sigma_1(T)}{R_1}-\frac{2\sigma_2(T)}{R_2}\right. \quad (۱)$$

$$\left.-\frac{4}{3}G_S\left[1-\left(\frac{R_{20}}{R_2}\right)^3\right]\frac{R_S}{R_2^3-R_S}-4\mu_S\frac{R_S}{R_2^3-R_S}\frac{\dot{R}_2}{R_2}-\frac{4}{3}G_L\left[1-\left(\frac{R_{20}}{R_2}\right)^3\right]-4\mu_L\frac{\dot{R}_2}{R_2}-p_0-p_i(t)\right\}-3\gamma\frac{\dot{R}_2}{c}\left(\frac{R_2}{R_{10}}\right)^3\frac{p_g(t)}{\left(\frac{R_1}{R_{10}}\right)^3-\frac{b}{V_m}}+\zeta$$

متغیرهای حاکم بر این معادلات طی جدول ارائه شـده است در معادله فوق ξ نقش اصطکاک ناشی از تغییر دمای محیط را ایفا می‌کند و توسط رابطه زیر ارائه می‌شود:

$$\xi=\frac{1}{Q}\left(\sum_i m\dot{R}_i^2-Nk_BT\right) \qquad i=1,2 \quad (۲$$

که در رابطه (۲)، k ثابت بولتزمن و T دمای محیط است و از ترموستات نوز -هوور[13] برای شبیه‌سـازی تأثیر دما بر شعاع حباب و کشش سطحی و چگالی مایع اسـتفاده شده اسـت[۱۵, ۱۶]. این روش با تنظیم پارامتر Q، تعادل دمایی سیسـتم را بدون ایجاد نویزهای تصادفی حفظ می‌کند. مقدار بهینه Q = 1000 برای انطباق با نتایج تجربی انتخاب شد [۱۷].

رابطه (۳) فشار گاز داخل حباب پوشش‌دار را براساس تغییرات حجم حباب، کشش سطحی و خواص ترمو - الاستیک پوسته مدل می‌کند [۱۱, ۱۴].

$$p_g(t)=\left(p_0+\frac{2\sigma_1(T)}{R_{10}}+\frac{2\sigma_2(T)}{R_{20}}\right)\left[\frac{1}{\left(\frac{R_1}{R_{10}}\right)^3-\frac{b}{V_m}}\right]^\gamma \quad (۳$$

فشـار حاصل از اولتراسـوند در رابطه (۴) ارائه شـده کـه این عبارت نشـان‌دهنده یک موج سینوسی با دامنه P_a (فشار اکوستیک) و فرکانس اولتراسوند f است.

$$p_i=P_A\sin(2\pi ft) \qquad i=1,2 \quad (۴$$

دمای محیط نقش کلیدی در رفتار حباب‌ها ایفا می‌کند. با افزایش دما، فشـار بخار افزایش‌یافته و کشش سـطحی کاهش می‌یابد که این عوامل به رشـد سـریع‌تر حباب و تغییر در سـرعت و اندازه آن منجر می‌شود. همچنین، چگالـی مایع با افزایش دما کاهش می‌یابد، زیرا انرژی گرمایی باعث افزایش فاصله بین مولکول‌ها می‌گردد [۱۸, ۱۹].

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

$$\sigma_i(T)=\sigma_{0i}\left(1-\frac{T}{T_C}\right)^n \qquad i=1,2 \quad (۵$$

همچنین تغییرات چگالی مایع براساس دما [20]:

$$\rho(T)=\frac{\rho_0}{1+\beta(T-T_0)} \quad (۶$$

که دراین‌رابطه β ضریب انبساط حرارتی مایع است.

12. Ferrari's equation

13. Nose-Hoover

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.61882/aswtr.22.1.37]

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

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

پارامتر	نماد	مقدار
شعاع داخلی درحالت تعادل	R_{10}	$2.5\ (\mu m)$
ضخامت پوسته	R_s	$1.5\times10^{-9}\ (m)$
کشش سطحی داخلی در حال تعادل	σ_{10}	$0.04\ (\frac{N}{m})$
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	$1.01\times10^5\ (Pa)$
حجم مولی جهانی	V_m	$24.4\ (\frac{L}{mol})$
ثابت واندروالس	b	$0.1727\ (\frac{m^3}{mol})$
ضریب پلی تروبیک گاز داخل حباب	γ	1.4
سرعت صوت در مایع اطراف حباب	c	$1540\ (\frac{m}{s})$

با تنظیم این پارامترها، می‌توان رفتار میکروحباب‌ها 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 به‌عنوان معیار کمّی 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[14] [۸] انجام شد که مبتنی‌بر حل عددی معادلات دیفرانسیل حاکم بر سیستم است. برای حل عددی این معادلات، از تابع ODE۲۳ در نرم‌افزار متلب[15] استفاده شد که براساس الگوریتم رانگ-کوتا[16] مرتبه چهار پیاده‌سازی شده است [۲۳]. این روش به‌دلیل دقت و کارایی در حل معادلات دیفرانسیل غیرخطی مناسب است. نمای لیاپانوف با رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\lambda_t = lim_{t\to\infty} \frac{1}{t} \ln \frac{\|\delta x_i(t)\|}{\|\delta x_i(0)\|} \quad (۷$$

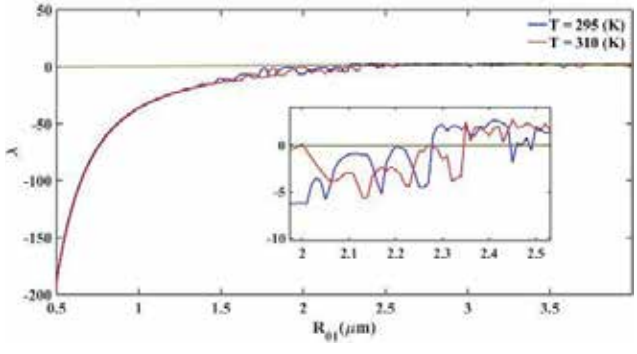
که در رابطه (۷)، δx_i (t) فاصله بین مسیرها در جهت i ام است. مقادیر مثبت، منفی و صفر نمای لیاپانوف به‌ترتیب نشان‌دهنده رفتار آشوبناک، پایدار و شبه‌تناوبی هستند.

نتایج

بااستفاده از نمودارهای لیاپانوف، رفتار دینامیکی میکروحباب‌های 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 میکروحباب از حالت پایدار به حالت آشوبناک تغییر می‌کند[۱۳] . همچنین، افزایش فرکانس اولتراسوند باعث کاهش نوسانات آشوبناک و افزایش پایداری میکروحباب می‌شود. [۱۴].

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

شکل ۲، رفتار دینامیکی میکروحباب‌های 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 به‌سرعت 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

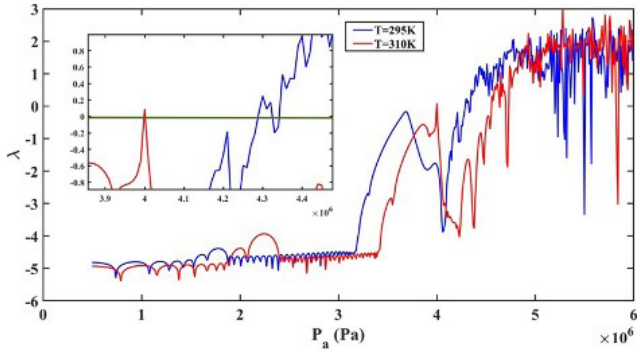
14. Wolf
15. Matlab
16. Rung-Kutta

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.61882/aswtr.22.1.37]

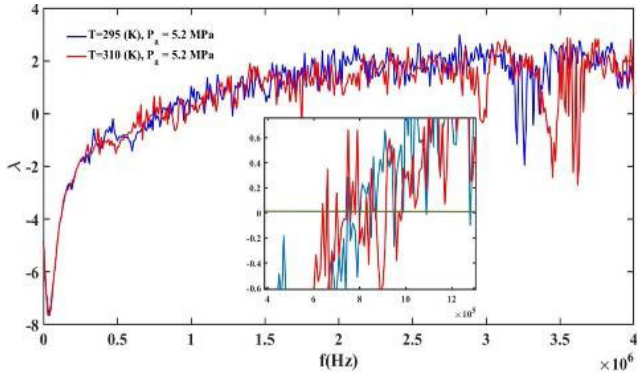
سیستم در این محدوده را نشان می‌دهد. برای شعاع‌های بزرگ‌تر (بیش از ۲ میکرومتر)، نمای لیاپانوف مثبت می‌شود که بیانگر رفتار آشوبناک و حساسیت شدید به شرایط اولیه است. در نهایت، برای شعاع‌های بسیار بزرگ (بیش از ۳ میکرومتر)، نمای لیاپانوف به صفر نزدیک می‌شود که نشان‌دهنده تثبیت سیستم و کاهش رفتار آشوبناک است.

شکل ۳، نمودار تغییرات فشار (P_a) را در دو دمای مختلف (۲۹۵ و ۳۱۰ کلوین) برای میکروحباب‌های غشادار لیپیدی نشان می‌دهد. میکروحباب‌های لیپیدی به‌دلیل ساختار غشایی خود، کاربردهای گسترده‌ای در انتقال دارو و ژن دارند. در دمای پایین‌تر (۲۹۵ کلوین)، غشای لیپیدی درحالت 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 تحت‌فشار آکوستیک یکسان ارائه می‌دهد. در دمای پایین‌تر (۲۹۵ کلوین)، سیستم در محدوده فرکانسی گسترده‌تری (تا ۲.۵ مگاهرتز) پایدار باقی می‌ماند (نمای لیاپانوف منفی). با افزایش دما به ۳۱۰ کلوین، محدوده پایداری کاهش‌یافته 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 اکوستیک در دماهای مختلف با فرکانس یکسان 3.2 MHz

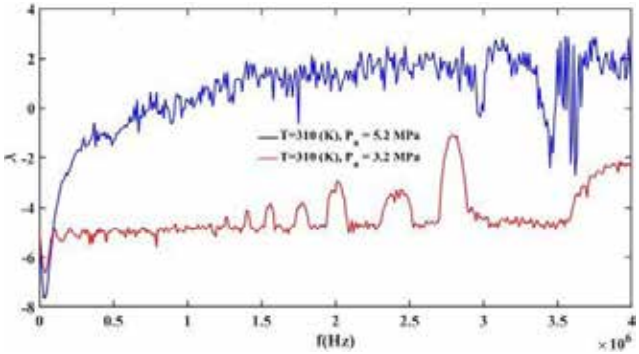


شکل ۴. نمودار لیاپانوف مربوط به فرکانس اکوستیک در فشار 5.2 MPa برای دو دما 295 K, 310 K

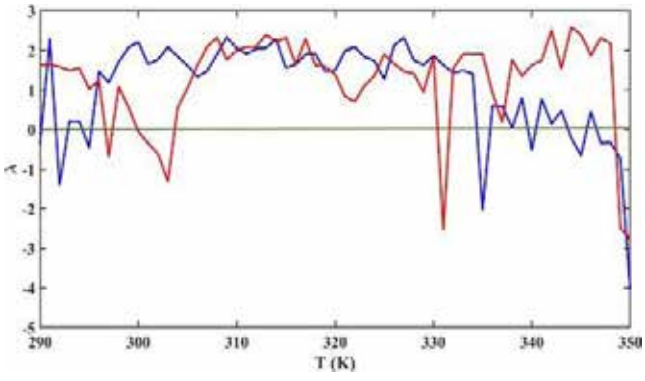
دمای محیط در کاربردهای درمانی؛ مانند سونوپوریشن تأکید می‌کند، زیرا تغییرات دما می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر کارایی انتقال ژن تأثیر بگذارد.

شکل ۵، رفتار دینامیکی میکروحباب‌های غشادار را تحت‌تأثیر 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 لیاپانوف نزدیک به صفر یا منفی). با افزایش فرکانس به محدوده ۱.۵ تا ۳ مگاهرتز، نمای لیاپانوف 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 لیاپانوف منفی (-۴ تا -۵) حاکی از رفتار بسیار پایدار سیستم است. با افزایش دما به محدوده ۳۲۰-۳۱۰ کلوین، نمای لیاپانوف به‌سرعت افزایش‌یافته 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 لیاپانوف کاهش می‌یابد؛ اما همچنان مثبت باقی می‌ماند (۰.۵ تا ۱) که نشان می‌دهد سیستم در یک دوره نیمه‌پایدار قرار گرفته است.



شکل ۵. نمودار لیاپانوف مربوط به فرکانس اکوستیک در دمای یکسان 310 K در فشارهای متفاوت



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

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.61882/aswtr.22.1.37]

بحث

این مطالعه با تمرکز بر پارامترهایی مانند شعاع حباب، فشار، دما و فرکانس فراصوت، بررسی سیستماتیکی را درمورد دینامیک حباب در شرایط مختلف فیزیکی و صوتی ارائه می دهد. 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 قابل‌توجهی بین حالت‌های نوسانی پایدار و حال آشفته شود، پدیده‌ای که با تحقیقات قبلی مطابقت دارد [۱۱، ۱۴، ۲۴]. به‌عنوان مثال، تغییرات زیرمیکرونی در شعاع، تعادل را مختل می‌کند، که منجر به فروپاشی‌های غیرقابل پیش‌بینی می‌شود - یک ملاحظات مهم برای طراحی عوامل کنتراست میکروحباب پایدار. دما و فشار به‌عنوان متغیرهای محوری برای بهینه‌سازی انتشار کنترل‌شده دارو ظاهر می‌شوند. دقت در تنظیم حرارتی (به‌عنوان مثال، در محدوده ± ۲ درجه کلوین از محدوده هدف) کنترل برروی حفره‌شدن حباب میکرو و پراکندگی بار را افزایش می‌دهد [۵، ۲۵]، درحالی‌که تنظیمات فشار افزایشی، تنش مکانیکی را برروی غشاهای حباب تنظیم می‌کند، و آزادسازی عامل درمانی به‌موقع 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 (به‌عنوان مثال، pH، قدرت یونی) نقش تعیین‌کننده‌ای در پایداری طولانی‌مدت دارند. برای مثال، فسفولیپیدهای اشباع‌شده، مقاومت بیشتری دربرابر تکه‌تکه‌شدن صوتی در مقایسه با آنالوگ‌های غیراشباع از خود نشان می‌دهند، که بر نیاز به طرح‌های خاص مواد در کاربردهای بالینی تاکید می‌کند[۴]. این مطالعه بیشتر فرکانس اولتراسوند را به‌عنوان یک عامل کلیدی در ثبات سیستم شناسایی می‌کند. از آنجایی که فرکانس‌ها از ۲ مگاهرتز فراتر می‌رود، حاشیه‌های پایداری به‌شدت 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 کلوین، فشار بخار ۱۵ درصد در مقایسه با ۳۰۰ کلوین افزایش می‌یابد که مستقیماً رابطه‌ای حباب را بی‌ثبات می‌کند. دماهای بالا همچنین چگالی مایع اطراف حباب‌ها را کاهش می‌دهد و اتلاف انرژی درطول نوسانات را تقویت می‌کند. شبیه‌سازی‌های محاسباتی کاهش ۲۰ تا ۳۰ درصدی راندمان میرایی نزدیک به ۳۱۵ کلوین را نشان می‌دهند که به‌طور قابل‌توجهی 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 کیلوپاسکال) با فراتر رفتن از آستانه فروپاشی رایلی-پلست، حباب‌ها را بی ثبات 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 کالیبراسیون 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 میکروحباب‌های 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 کلوین برای پایداری میکروحباب در داخل بدن بسیار مهم است، درحالی‌که آستانه ۳۱۵ کلوین به‌عنوان 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 عملی‌بودن بالینی پیش می‌برد.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، با استفاده از مدل اصلاح‌شده فرارا - کین و تحلیل نمای لیاپانوف، پایداری دینامیکی میکروحباب‌های غشادار لیپیدی در محیط‌های غیرنیوتنی تحت‌تحریک اولتراسوند موردبررسی 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 مبتنی‌بر سونوپوریشن با میکروحباب‌های لیپیدی فراهم آورد.

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.61882/aswtr.22.1.37]

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.

[Downloaded from icml.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.61882/aswtr.22.1.37]