

Выпускная квалификационная работа

***В.М. Седов***

**Математическое моделирование изменения физических свойств кости как сложной механобиологической системы.**

***Руководитель: д.ф.-м.н. Л.Б.Маслов***

Ивановский государственный энергетический университет  
Кафедра теоретической и прикладной механики



## Цели работы

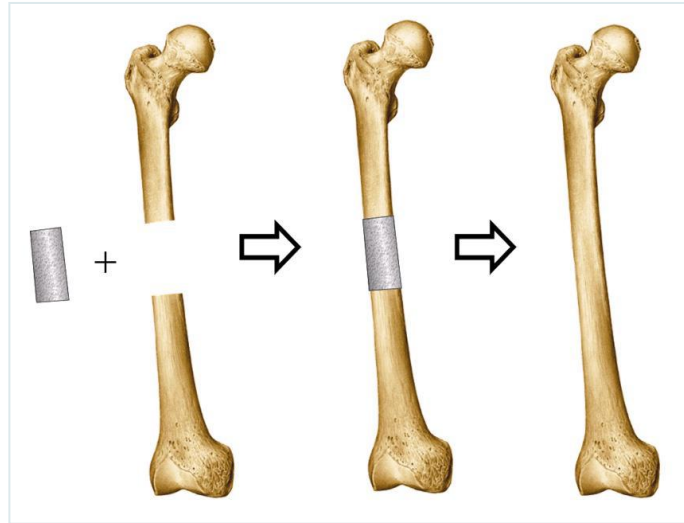
- Исследование влияния механического воздействия гармонического характера на процесс регенерации перелома при реконструкции кости с помощью пористых имплантатов методами математического моделирования.

## Задачи решаемые в работе

- Обзор теоретических подходов к решению задачи регенерации.
- Разработка и анализ трёхмерной модели регенерации кости.
- Модальный анализ полноразмерной конечно-элементной модели системы «кость-имплантат»
- Проведение вычислительных экспериментов с использованием упрощенной трёхмерной модели.

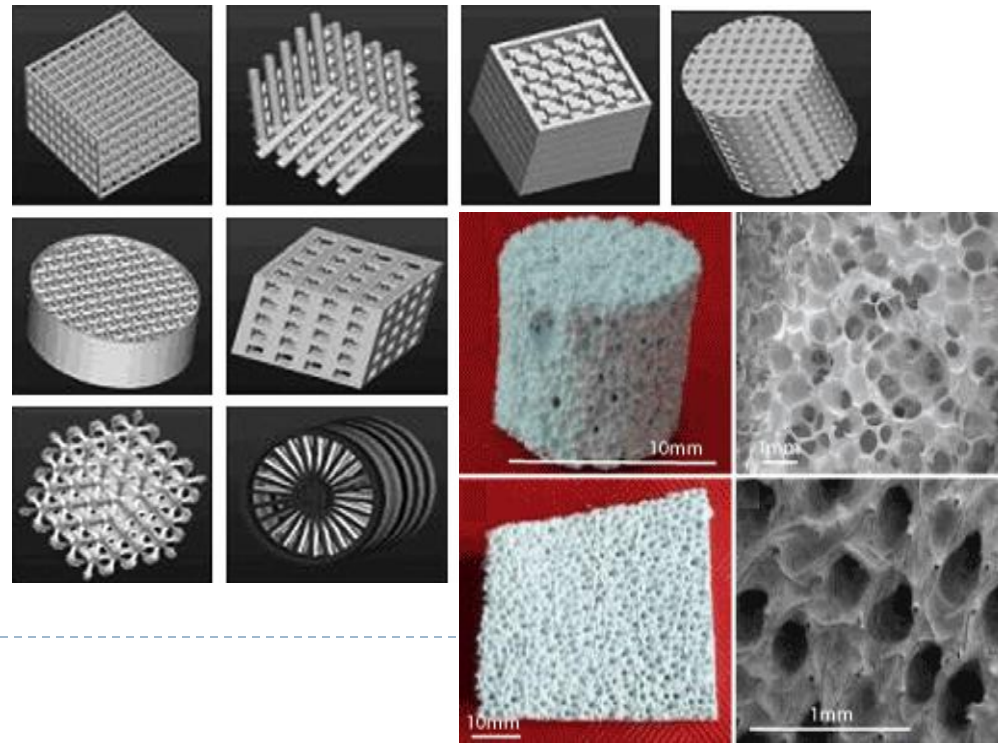
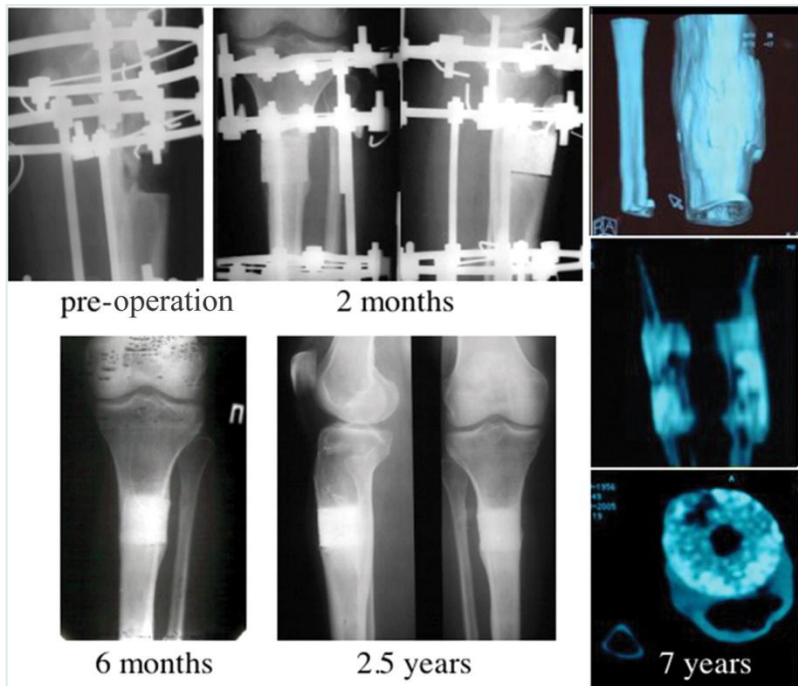
# Задача реконструкции кости с помощью пористых имплантатов (скаффолдов)

Marcacci M., et al. (2007)  
Stem cells associated with  
macroporous bioceramics for  
long bone repair: 6- to 7-  
year outcome of a pilot  
clinical study. Tissue Eng.  
13, 947-955.



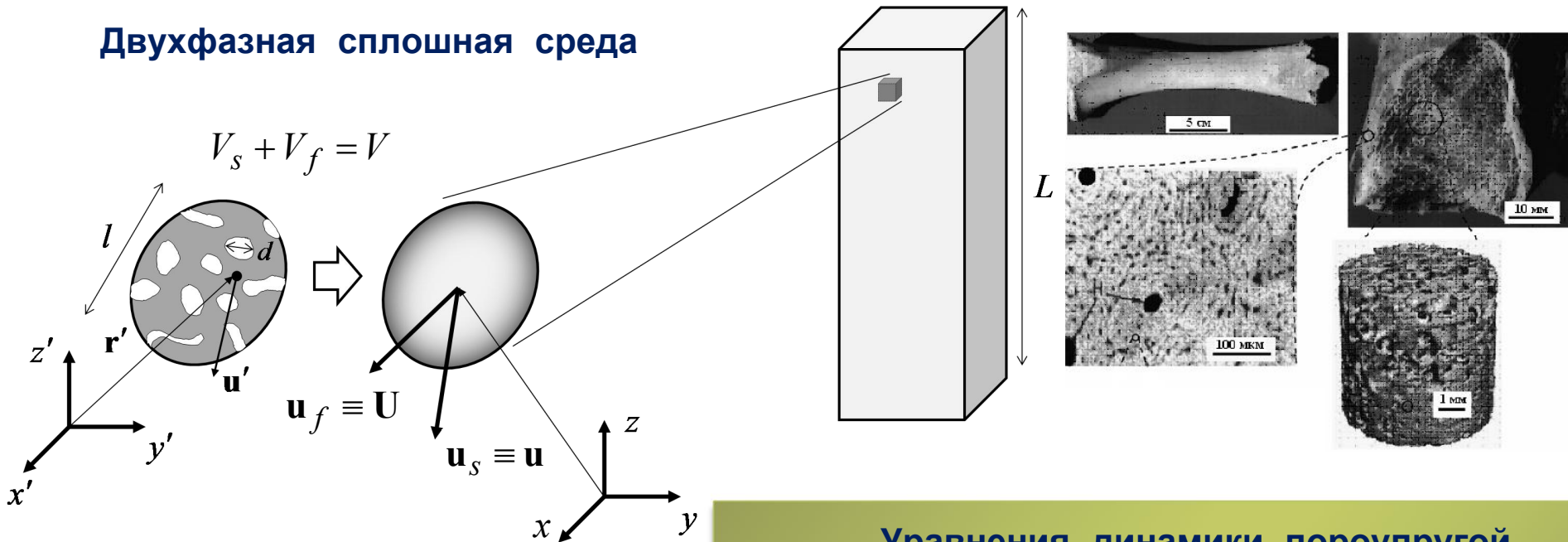
Sun W., et al. (2005) Bio-  
CAD modeling and its  
application in computer-aided  
tissue engineering. Computer-  
aided design 37, 1097-1114.

Cunningham E. et al. (2011)  
Comparative characterisation  
of 3-D hydroxyapatite  
scaffolds developed via  
replication of synthetic  
polymer foams and natural  
marine sponges. J. Tissue  
Sci. Eng. S:1



# Пороупругая модель костной ткани

## Двухфазная сплошная среда



### Определяющие соотношения пороупругой среды в «u-p» переменных

$$\begin{aligned}\sigma(\mathbf{u}, p) &= \sigma_{dr}(\mathbf{u}) - \mathbf{A}p \equiv \mathbf{C}_{dr} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) - \mathbf{A}p \\ \zeta(\mathbf{u}, p) &= \mathbf{A} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) + \phi^2 R^{-1} p\end{aligned}$$

### Конечно-элементные уравнения колебаний пороупругого тела

### Уравнения динамики пороупругой среды в «u-p» переменных

$$\begin{aligned}\nabla \cdot \hat{\boldsymbol{\sigma}}_{dr} - s^2 (\rho \mathbf{E} - \rho_f \tilde{\Gamma}(s)) \cdot \hat{\mathbf{u}} - (\mathbf{A} - \tilde{\Gamma}(s)) \cdot \nabla \hat{p} &= -\hat{\mathbf{f}}_V \\ s^{-1} \nabla \cdot (\tilde{\mathbf{K}}(s) \cdot \nabla \hat{p}) - \phi^2 R^{-1} \hat{p} - (\mathbf{A} - \tilde{\Gamma}(s)) \cdot \hat{\boldsymbol{\varepsilon}} &= 0 \\ s &= i\omega\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}(\mathbf{K}_{dr} - \omega^2 (\mathbf{M} + \tilde{\mathbf{L}}(i\omega))) \mathbf{U} - (\mathbf{H}_1 + \tilde{\mathbf{H}}_2(i\omega)) \mathbf{P} &= \mathbf{F} \\ (\mathbf{H}_1 + \tilde{\mathbf{H}}_2(i\omega))^T \mathbf{U} + (-\mathbf{D} + i\omega^{-1} \tilde{\mathbf{G}}(i\omega)) \mathbf{P} &= -i\omega^{-1} \mathbf{Q}^*\end{aligned}$$

# Алгоритм образования нового фенотипа

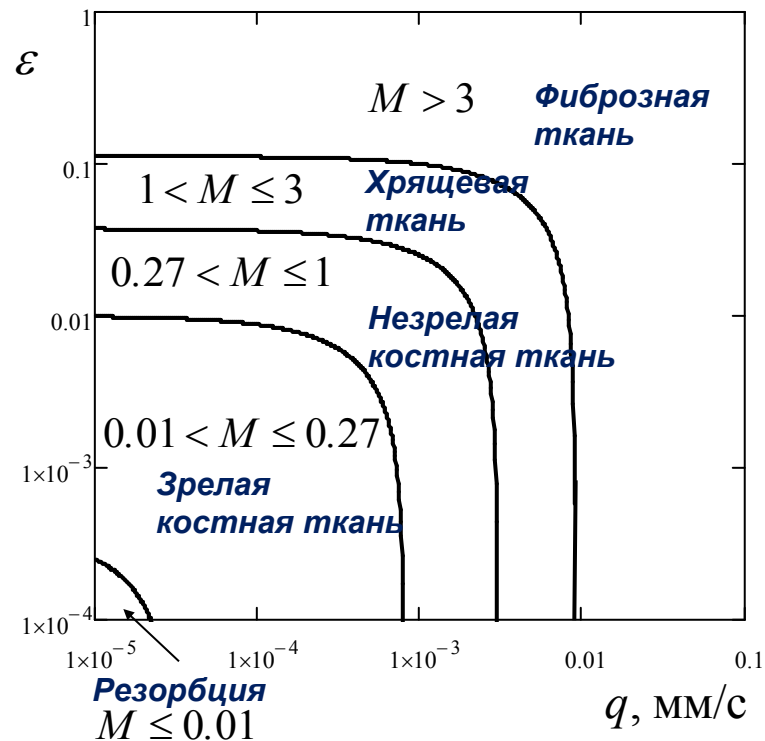
## Механо-регулирующий индекс

$$M = \frac{\varepsilon}{a} + \frac{q}{b}$$

$$a = 0.0375, \quad b = 3 \text{ мкм} / \text{с}$$

## Эффективные модули биологических тканей и материала имплантата

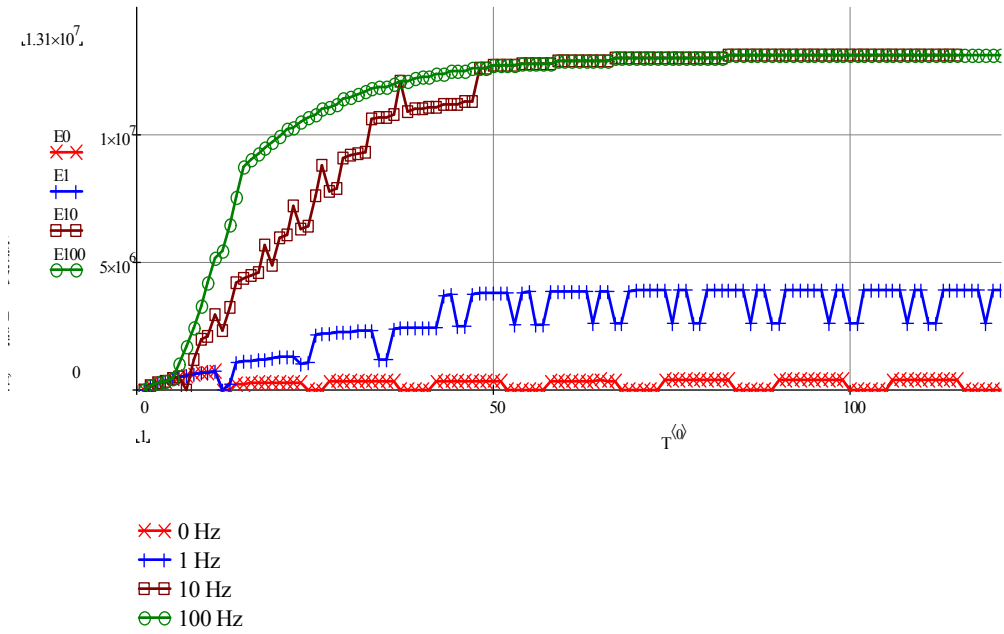
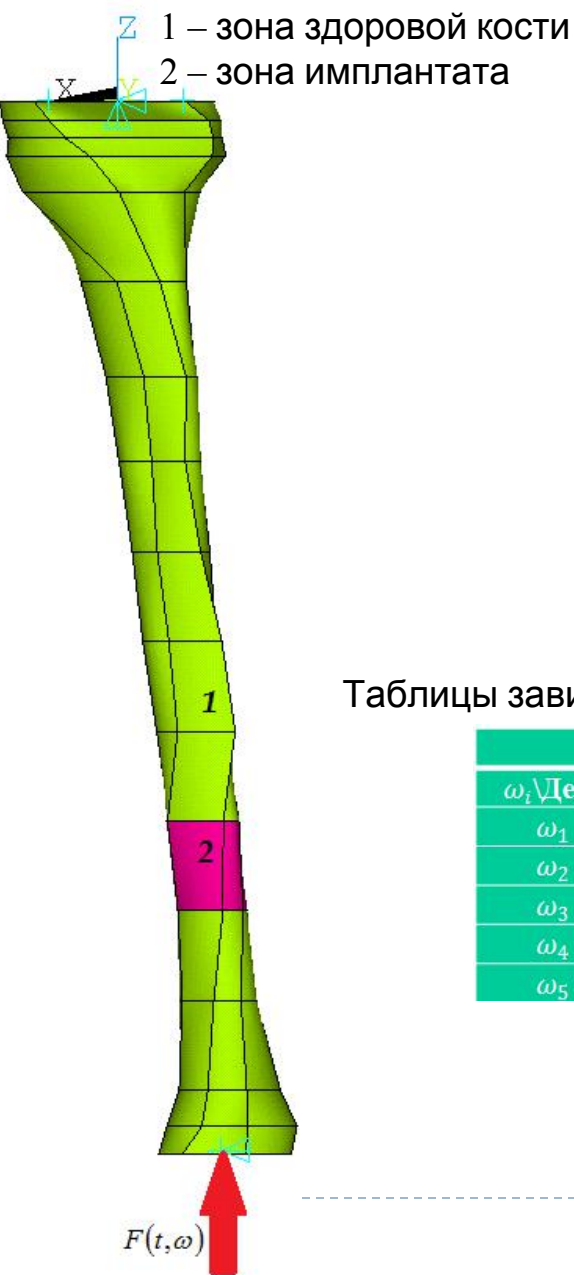
| Тип ткани                    | $\phi$        | $\alpha$ | $\rho$<br>кг/м <sup>3</sup> | $E^{(dr)}$<br>Па     | $G^{(dr)}$<br>Па     | $R$<br>Па          | $K$<br>м <sup>4</sup> /Н·с |
|------------------------------|---------------|----------|-----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|
| Гранулированная              | 0.99          | 1.000    | 1021                        | $1.36 \cdot 10^5$    | $0.57 \cdot 10^5$    | $2.29 \cdot 10^9$  | $1.0 \cdot 10^{-14}$       |
| Фиброзная                    | 0.80          | 0.990    | 1100                        | $1.15 \cdot 10^6$    | $0.47 \cdot 10^6$    | $0.21 \cdot 10^9$  | $1.0 \cdot 10^{-14}$       |
| Хрящевая                     | 0.80          | 0.995    | 1120                        | $5.82 \cdot 10^6$    | $2.35 \cdot 10^6$    | $1.07 \cdot 10^9$  | $5.0 \cdot 10^{-15}$       |
| Незрелая кость               | 0.65          | 0.893    | 1182                        | $3.73 \cdot 10^9$    | $0.97 \cdot 10^9$    | $1.42 \cdot 10^9$  | $1.0 \cdot 10^{-13}$       |
| Зрелая кость                 | 0.20          | 0.435    | 1416                        | $1.31 \cdot 10^{10}$ | $0.45 \cdot 10^{10}$ | $0.39 \cdot 10^9$  | $3.7 \cdot 10^{-13}$       |
| Компактное<br>вещество кости | 0.10          | 0.367    | 1468                        | $2.11 \cdot 10^{10}$ | $0.63 \cdot 10^{10}$ | $0.19 \cdot 10^9$  | $1.0 \cdot 10^{-17}$       |
| Гидроксиапатит               | 0.085–<br>0.9 | 0.198    | 3156                        | $1.19 \cdot 10^{11}$ | $4.65 \cdot 10^{10}$ | $0.189 \cdot 10^9$ | $2.55 \cdot 10^{-5}$       |



## Механические характеристики Гидроксиапатита при изменении пористости имплантата

|               | $\sigma$ (ГПа) | $\sigma_2$ (ГПа) | $\mu$ |
|---------------|----------------|------------------|-------|
| $\phi = 10\%$ | 96.8           | 37.9             | 0.278 |
| $\phi = 50\%$ | 30.6           | 12.1             | 0.266 |
| $\phi = 90\%$ | 1.65           | 0.8              | 0.315 |

# Трёхмерная конечно-элементная модель «кость-имплантат»



Таблицы зависимости собственных частот (Гц) от пористости имплантата и стадии зажив.

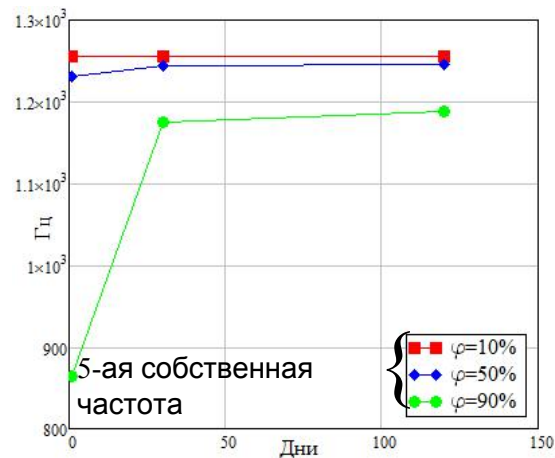
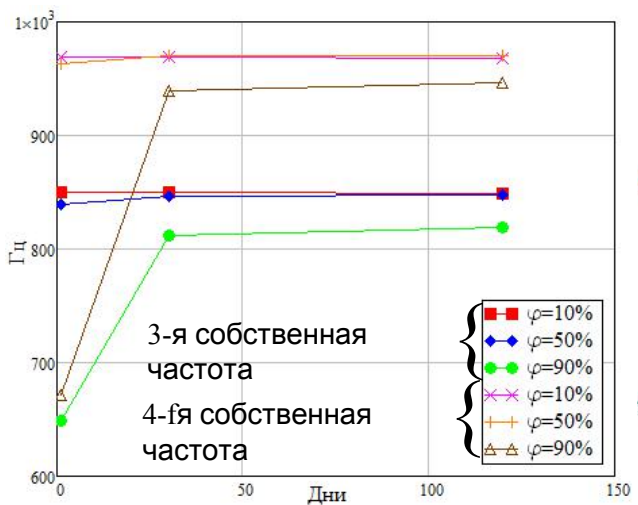
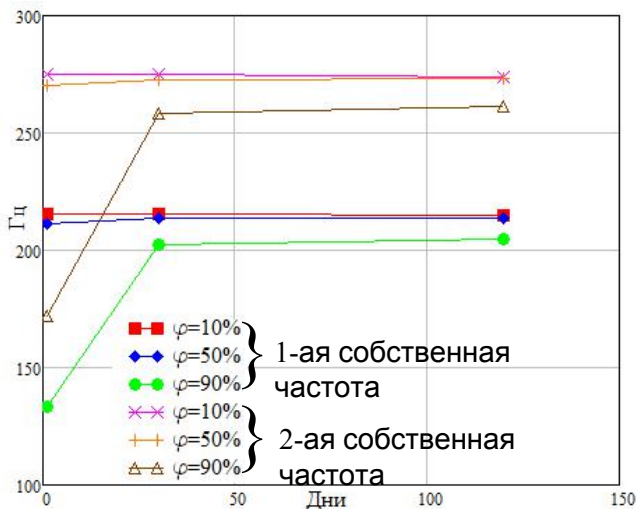
| $\varphi = 10\%$                  |        |        |        |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| $\omega_i \backslash \text{День}$ | 1      | 30     | 120    |
| $\omega_1$                        | 215.23 | 215.18 | 215.13 |
| $\omega_2$                        | 275    | 274.96 | 274    |
| $\omega_3$                        | 849.9  | 849.55 | 849.2  |
| $\omega_4$                        | 969.1  | 968.7  | 968.4  |
| $\omega_5$                        | 1256.2 | 1256.1 | 1255.8 |

| $\varphi = 50\%$                  |         |        |         |
|-----------------------------------|---------|--------|---------|
| $\omega_i \backslash \text{День}$ | 1       | 30     | 120     |
| $\omega_1$                        | 211.34  | 213.46 | 213.8   |
| $\omega_2$                        | 270.02  | 272.76 | 273.2   |
| $\omega_3$                        | 838.96  | 846.85 | 847.96  |
| $\omega_4$                        | 963.5   | 969.8  | 970.6   |
| $\omega_5$                        | 1230.48 | 1243.9 | 1246.28 |

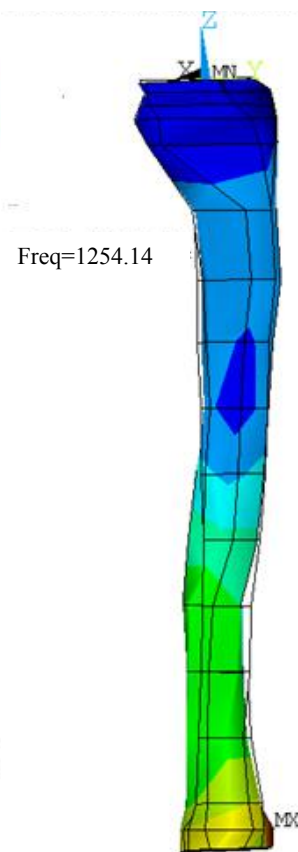
| $\varphi = 90\%$                  |        |        |        |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| $\omega_i \backslash \text{День}$ | 1      | 30     | 120    |
| $\omega_1$                        | 133.62 | 202.19 | 204.50 |
| $\omega_2$                        | 172.22 | 258.31 | 261.26 |
| $\omega_3$                        | 649.01 | 812.47 | 819.64 |
| $\omega_4$                        | 671.85 | 938.93 | 946.02 |
| $\omega_5$                        | 864.68 | 1174.5 | 1188.4 |



# Модальный анализ системы «кость-имплантат»



Пятая мода колебаний



# Упрощенная модель структурной перестройки в системе «кость-имплантат»

$$F(t, \omega) = F_{sta}(t) + F_{dyn}(t)e^{i\omega\tau}$$

$$F_{dyn} = kF_{sta}, \quad k = 0.1, \dots, 0.01$$

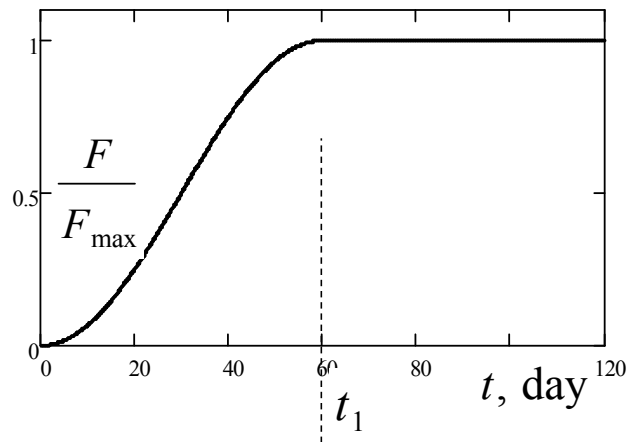
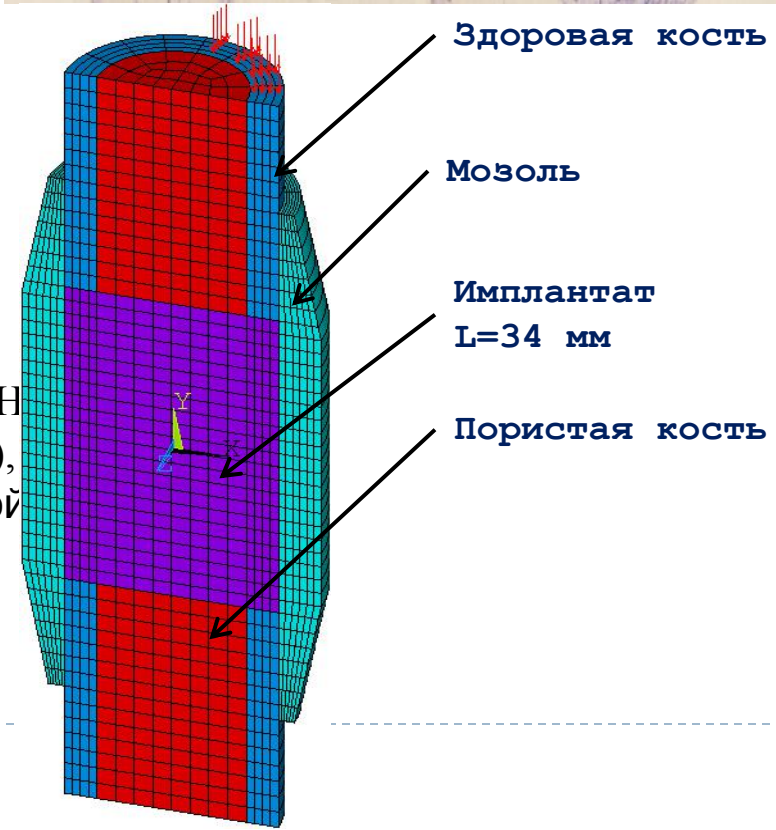
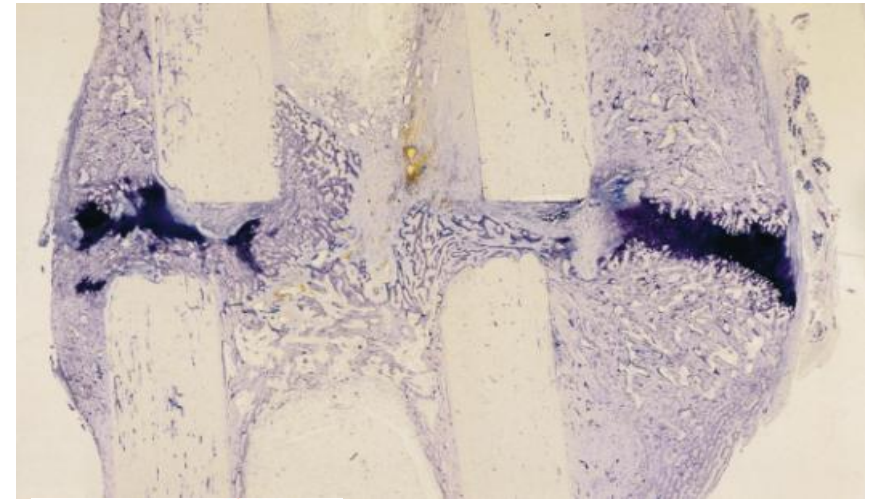


График зависимости величины  
статической нагрузки  $F$  от времени  $t$

$t$  – время (дни),  $F_{sta}$  – статическое нагружение (Н)  
 $F_{dyn}$  – динамическая составляющая нагрузки (Н),  
 $k$  – коэффициент (%),  $\omega$  – частота динамической  
 нагрузки,  $F_{max} = 500$  Н





# Диффузия мезенхимальных стволовых клеток в зону перелома $J = 0,06 \text{ м}^2/\text{с}$

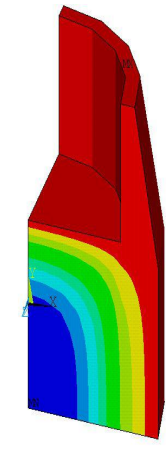
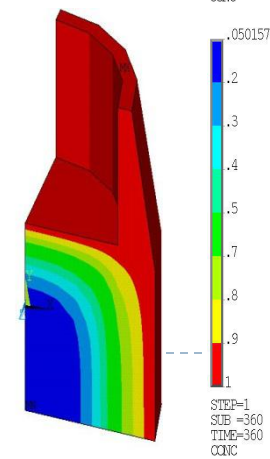
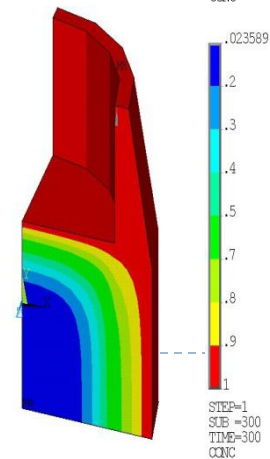
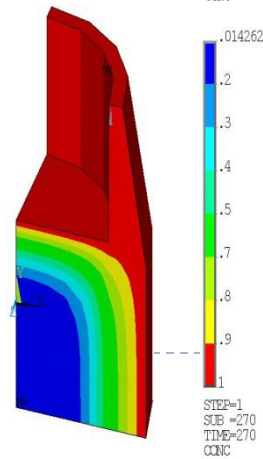
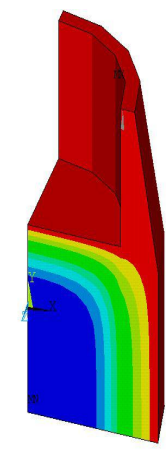
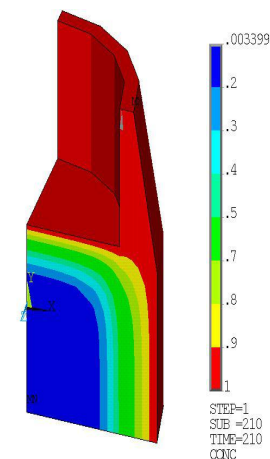
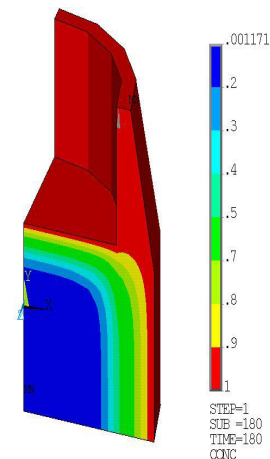
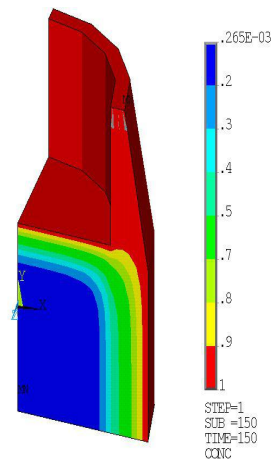
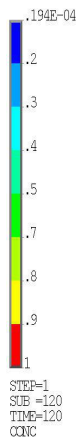
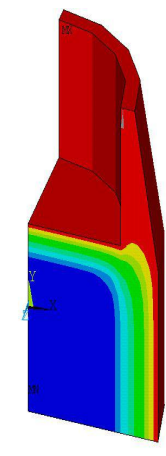
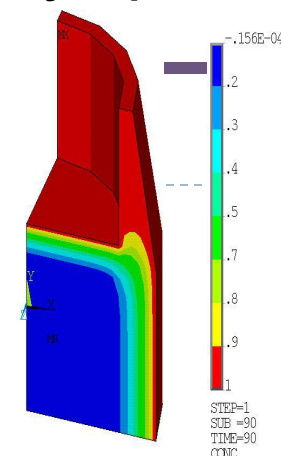
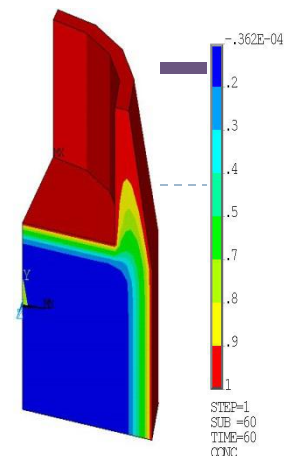
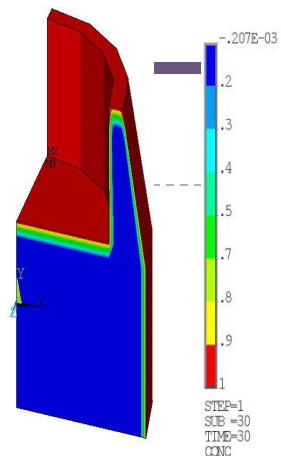
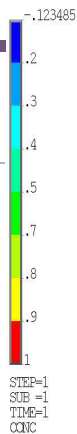
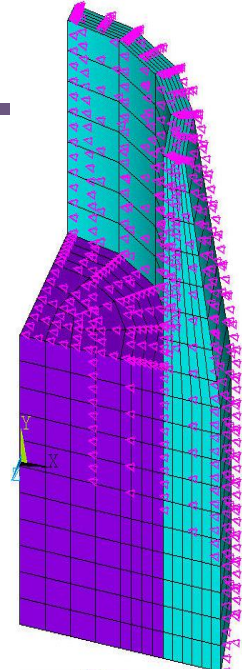
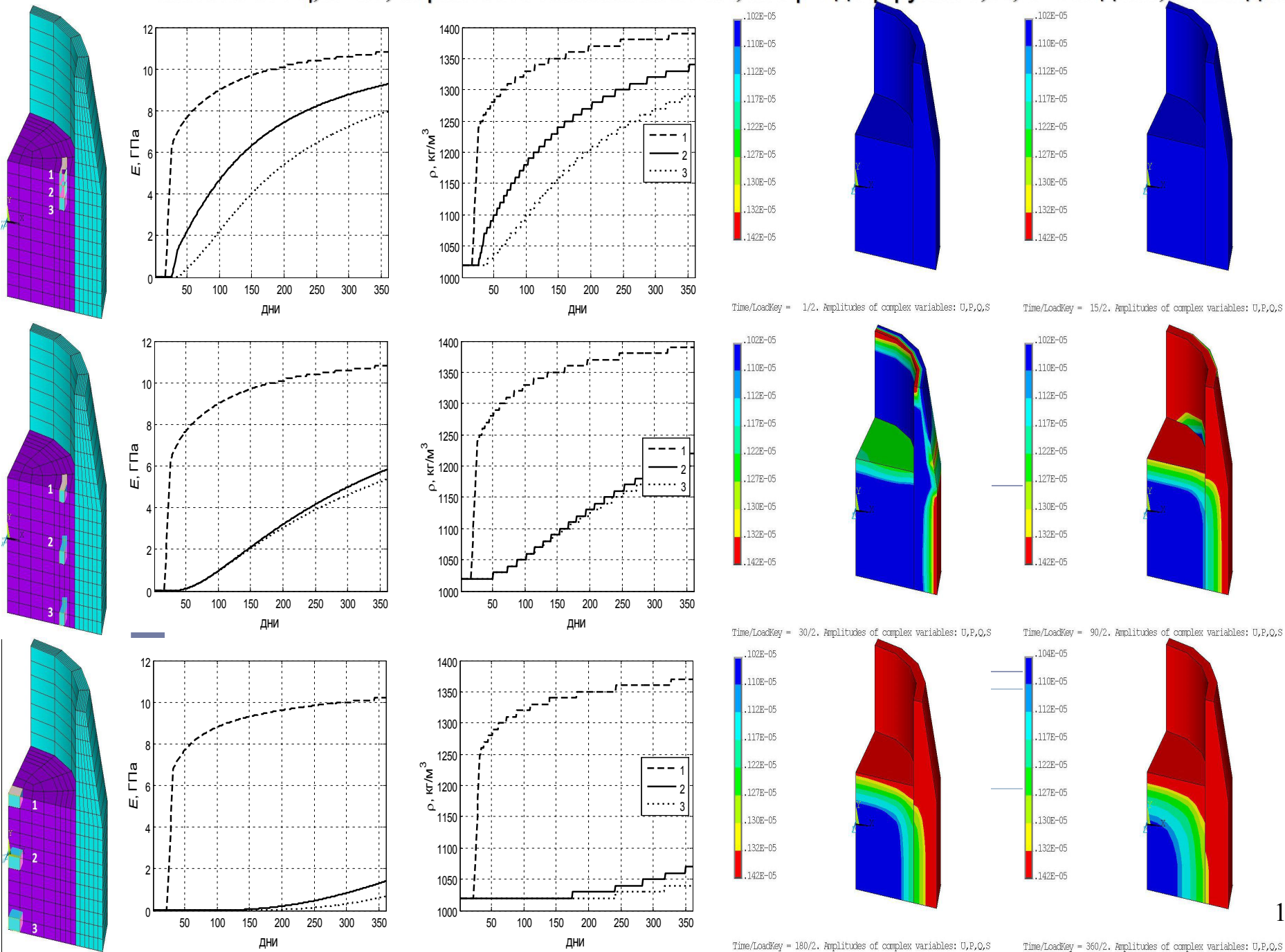


Таблица проводимых вычислительных экспериментов на упрощенной модели регенерации системы «кость-имплантат»

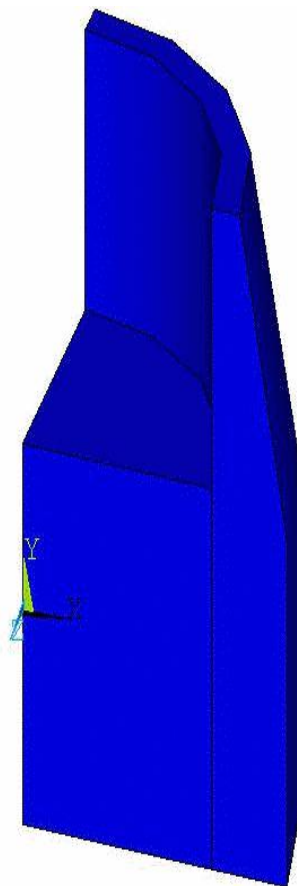
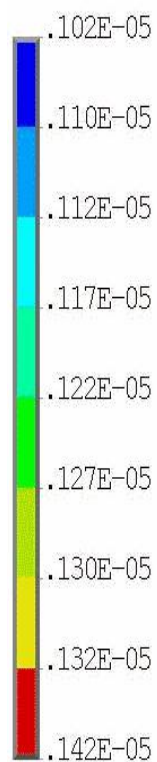
| Пористость, % | T1, дни | Частота, Гц | k     |
|---------------|---------|-------------|-------|
| 50            | 60      | <u>10</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>10</u>   | 0.05  |
|               | 180     | <u>10</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>25</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>35</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>50</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>100</u>  | 0.1   |
|               | 60      | <u>100</u>  | 0.01  |
|               | 60      | <u>100</u>  | 0.025 |
|               | 60      | <u>100</u>  | 0.05  |
| 90            | 60      | <u>10</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>10</u>   | 0.01  |
|               | 60      | <u>25</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>50</u>   | 0.1   |
|               | 60      | <u>50</u>   | 0.01  |
|               | 60      | <u>100</u>  | 0.1   |



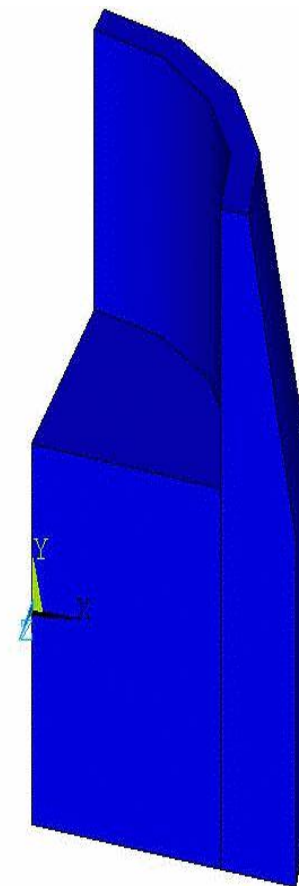
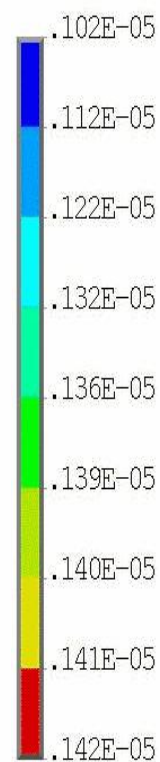
# Частота 10 Гц, $k=0.1$ , пористость имплантата 50%, коэф-т диффузии 0,06, $T=361$ день, $T_1=60$ дней



10 Гц

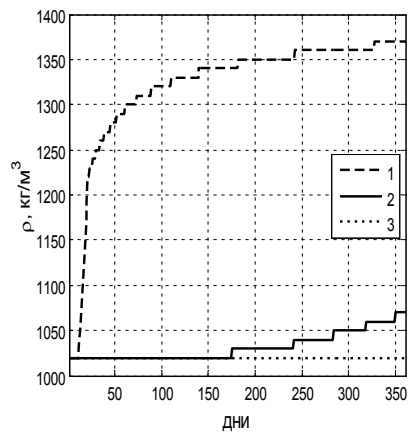
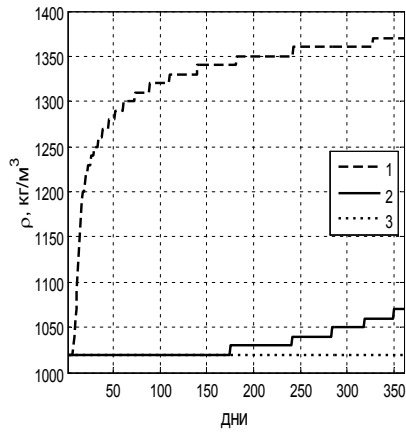
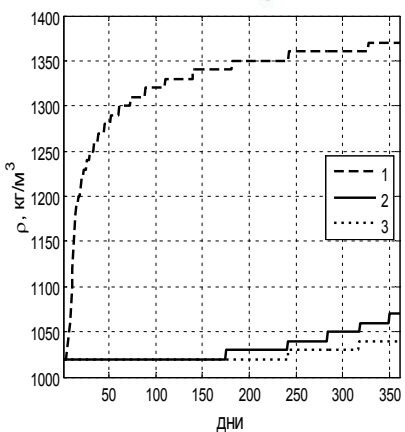
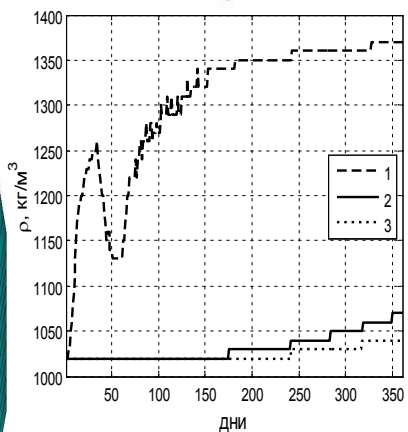
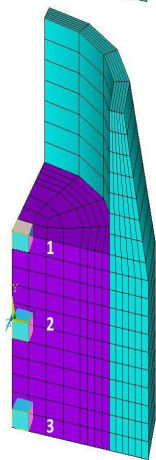
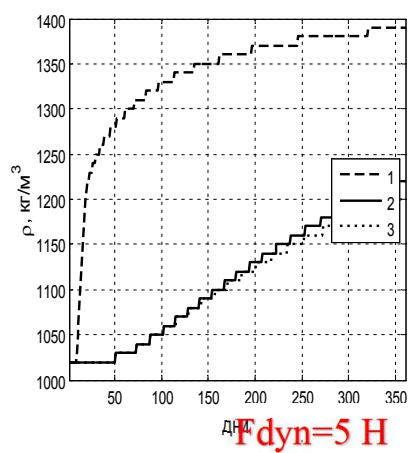
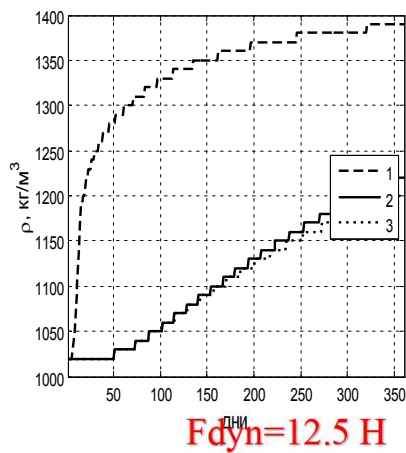
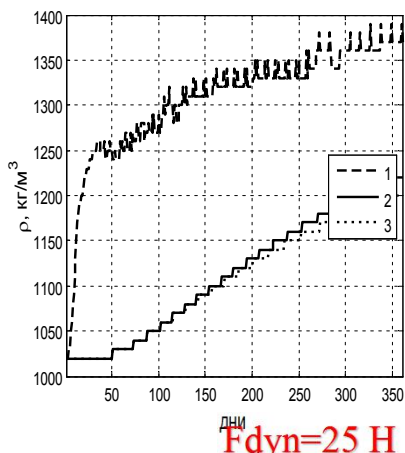
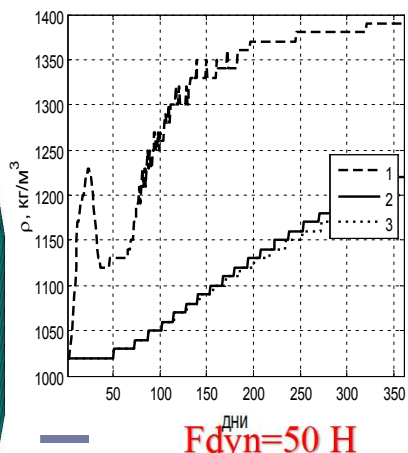
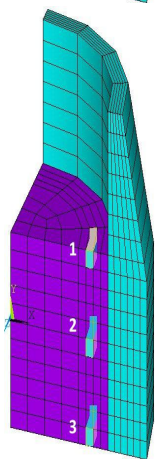
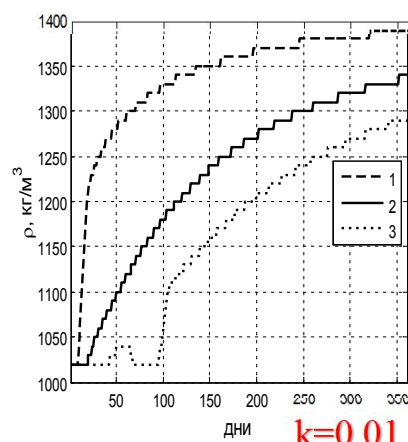
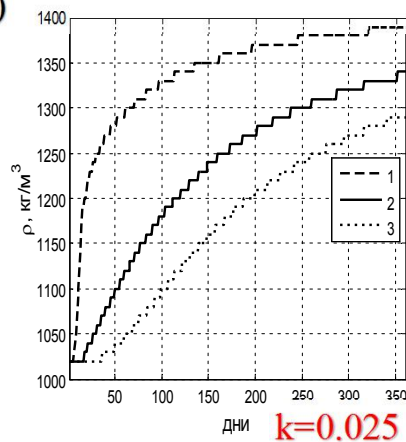
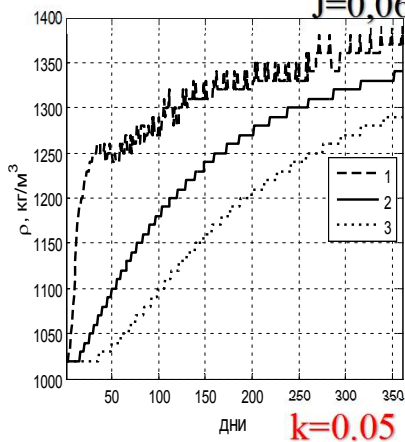
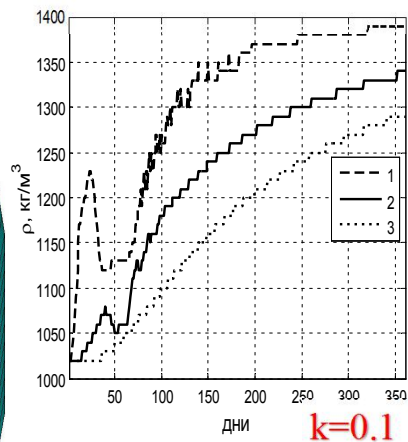
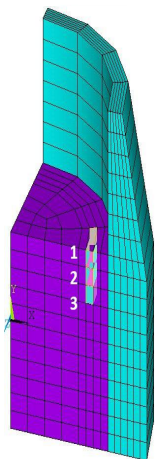


100 Гц



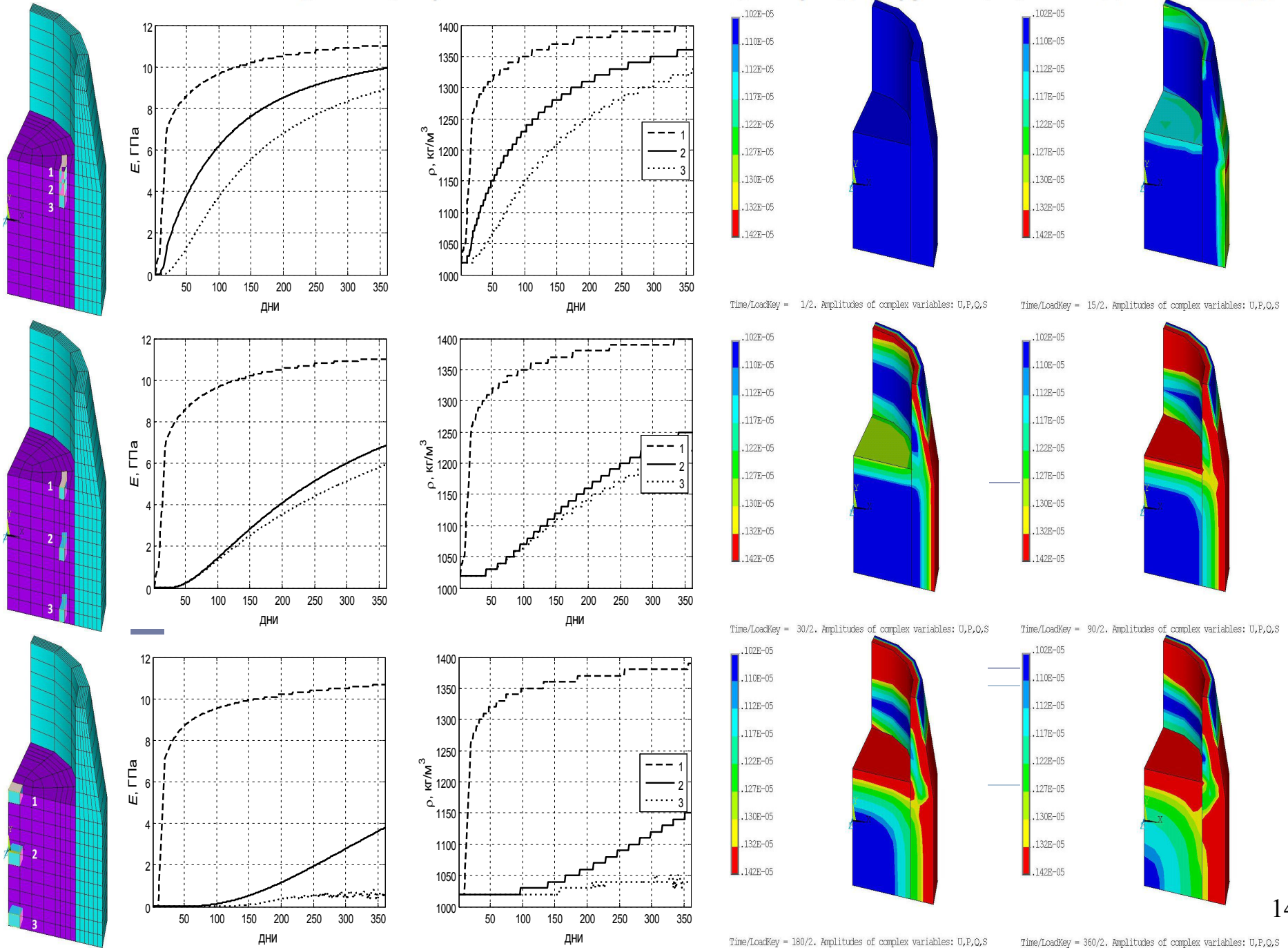
Time/LoadKey = 1/2. Amplitudes of complex variables: U,P,Q,S Time/LoadKey = 1/2. Amplitudes of complex variables: U,P,Q,S

# Влияние коэффициента динамической составляющей силы на изменение плотности ( $f=100$ Гц, $\varphi=50\%$ ,

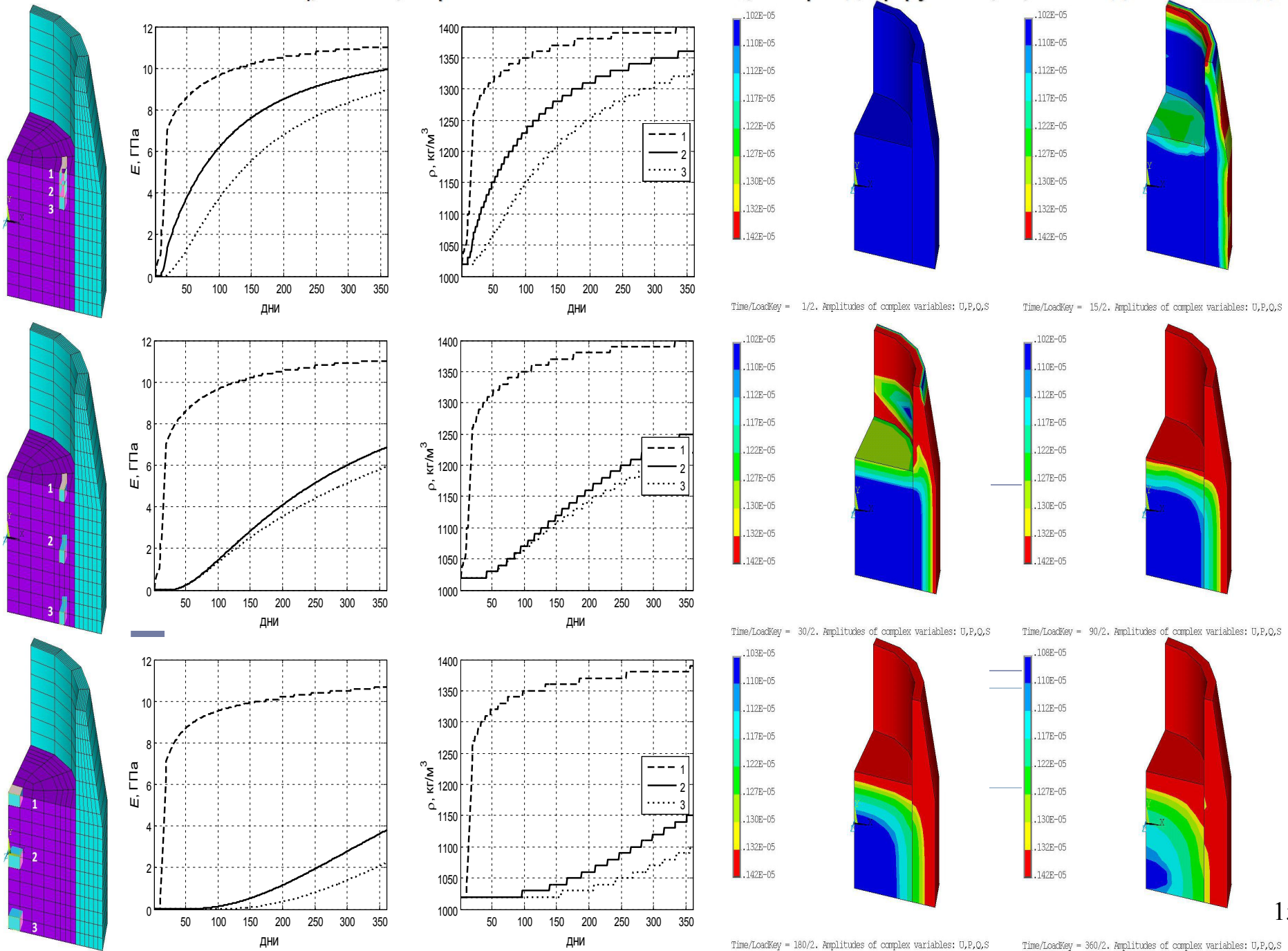




Частота 10 Гц,  $k=0.01$ , пористость имплантата 90%, коэф-т диффузии 0,06,  $T=361$  день,  $T_1=60$  дней



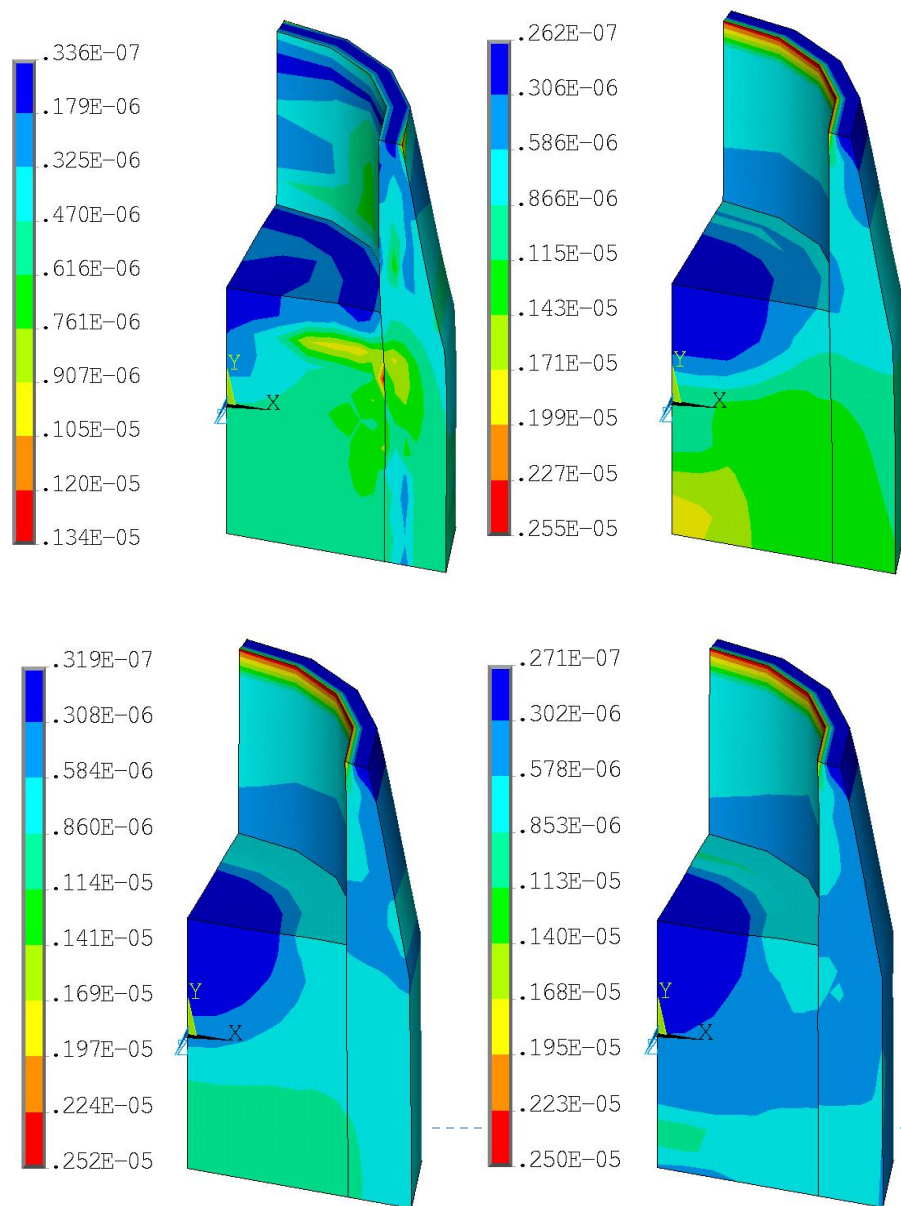
# Частота 50 Гц, $k=0.01$ , пористость имплантата 90%, коэф-т диффузии 0,06, $T=361$ день, $T1=60$ дней



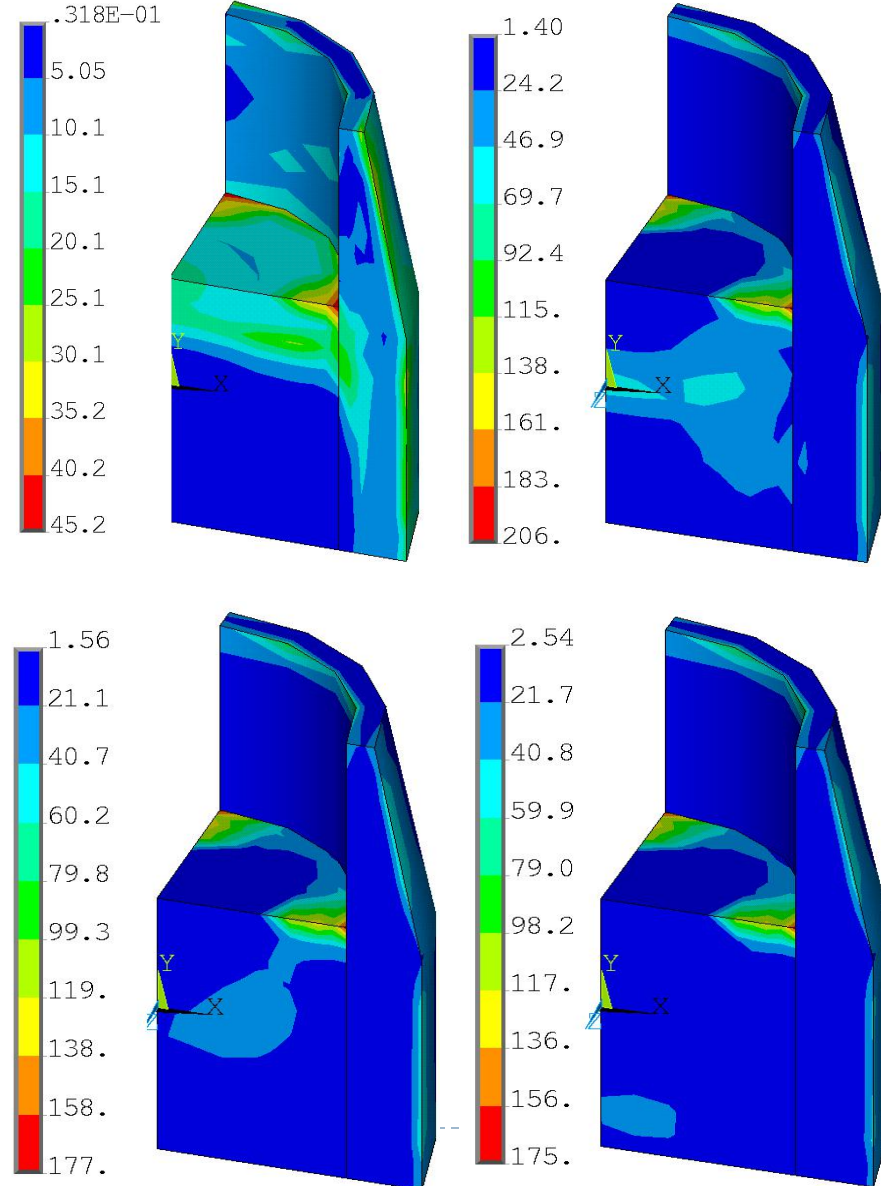
# Изменение напряжённо-деформированного состояния на примере эксперимента 50Гц, k=1%, $\varphi=90^\circ$

16

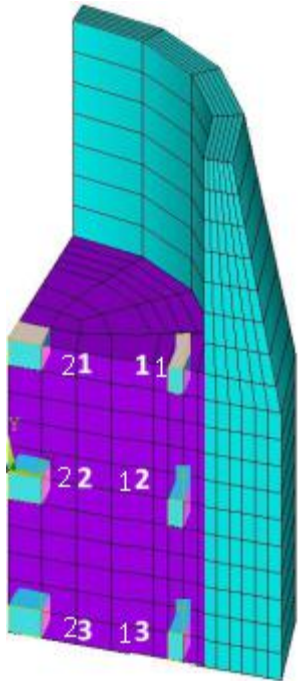
## Изменение относительных деформаций $\varepsilon$



## Изменение потоков жидкости q (мкм)



# Пример механизма определения нового фенотипа ткани при эксперименте при частоте 50 Гц и k=1%



$$M = \frac{\varepsilon}{a} + \frac{q}{b}$$

$$a = 0.0375, \quad b = 3 \text{ мкм} / \text{с}$$

$$\varepsilon_{11} = 0.851 \cdot 10^{-3}$$

$$q_{11} = 0.265 \cdot 10^{-3} \text{ (мм/с)}$$

$$M_{11} = 0.111 \text{ - зрелая кость}$$

$$\varepsilon_{13} = 0.972 \cdot 10^{-3}$$

$$q_{13} = 0.537 \cdot 10^{-3} \text{ (мм/с)}$$

$$M_{13} = 0.205 \text{ - зрелая кость}$$

$$\varepsilon_{21} = 0.367 \cdot 10^{-3}$$

$$q_{21} = 0.185 \cdot 10^{-3} \text{ (мм/с)}$$

$$M_{21} = 0.071 \text{ - зрелая кость}$$

$$\varepsilon_{23} = 0.967 \cdot 10^{-3}$$

$$q_{23} = 0.889 \cdot 10^{-3} \text{ (мм/с)}$$

$$M_{23} = 0.39 \text{ - незрелая кость}$$



## Результаты

- ❑ В рамках данной работы было проведено исследование изменения физических свойств кости как сложной механобиологической системы при механическом воздействии гармонического характера.
- ❑ Проведён модальный анализ полноразмерной трёхмерной конечно-элементной модели системы «кость-имплантат». Определены собственные частоты и формы колебаний при различных стадиях заживления и значении пористости имплантата.
- ❑ Определены оптимальные параметры гармонического возбуждения (частота и амплитуда) действующего на систему «кость-имплантат».
- ❑ Результаты экспериментов подтверждают медицинские исследования о том, что по прошествии года после перелома костная ткань не полностью заполняет весь предоставленный ей объём внутри имплантата.

## Перспективы развития

Планируется улучшение данной модели при помощи рассмотрения воздействия мышечной ткани на процесс регенерации.