

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДВИЖЕНИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПОРИСТОЙ СТРУКТУРЕ БИОКАРКАСА НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ

Ч.Б. Даулбаев^{1,2}, С.Я. Серовайский^{1,2}, З.А. Мансуров^{1,2}

¹Институт проблем горения, ул. Богенбай батыра, 172, Алматы, Казахстан

²Казахский национальный университет им. аль-Фараби, пр. аль-Фараби, 71, Алматы, Казахстан

Дата поступления:

5 Ноября 2019

Принято на печать:

10 декабря 2019

Доступно онлайн:

26 декабря 2019

УДК: 004.942

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена изучению процесса движения питательных веществ в пористой структуре биологического каркаса на основе гидроксиапатита кальция. Основой для математической модели был взят закон Дарси. В качестве исследуемых каркасов были выбраны трехмерные пористые структуры, полученные методом 3D принтинга, которые состояли из биологически растворимого полимера и гидроксиапатита кальция. Проведены математические расчеты и определены оптимальные параметры такие как: скорость вращения каркаса, пористость и размеры пор гидроксиапатита кальция.

Ключевые слова: гидроксиапатит кальция, закон Дарси, пористые структуры.

Введение

Теоретические представления о движении жидкости в пористой структуре определены законом Дарси [1-5]. Модель и определения этого закона наиболее близко к задачам, которые являются предметом наших исследований, а именно исследованию движения питательных веществ на основе глюкозы в пористой структуре биологического каркаса, изготовленного на 3D принтере [6]. Использование технологии 3D печати в изготовлении биологических каркасов заключается в печати пористых структур, которые могут быть засеяны аутологичными клетками для выращивания клеточных структур ткани или органа. В свою очередь, биологические каркасы на основе биологически разлагаемых полимеров и кристаллического порошка ГАП обладают большим потенциалом благодаря отличной комбинации свойств: биосовместимости ГАП и механической прочности полимеров. Успешное сочетание различных свойств полимеров с биологическими свойствами ГАП приведет к развитию тканевой инженерии, что в свою очередь позволит применять композиты на основе ГАП в медицине [7-9].

Путем комбинирования биоматериалов, условий культивирования и клеток, в конечном итоге могут быть найдены стратегии получения синтетических костных трансплантатов, способных обеспечить как исходную механическую поддержку для клеточных структур, так и необходимые осте-

окондуктивные/индуктивные и ангиогенные взаимодействия на участке костного восстановления. Однако одним из основных ограничений в использовании каркасов, изготовленных с помощью технологии 3D печати, является ограничение миграции клеток и тканевого роста в этих структурах. Поскольку клетки, расположенные во внутреннем каркасе, получают питательные вещества только через диффузию из окружающих сред в статической культуре, высокая плотность клеток на внешней поверхности каркаса может истощить подачу питательных веществ до того, как эти питательные вещества могут диффундировать в центральную часть каркаса для поддержки роста ткани [10].

Чтобы обойти возможные ограничения переноса питательных веществ в полученном биологическом каркасе, были предложены различные «динамические» методы культивирования для обеспечения диффузии питательных веществ в процессе культивирования [11-13]. В работе предложена модель вращающегося биологического каркаса, т.е. после посева и подачи питательной жидкости на основе глюкозы производится вращение каркаса для получения лучшего распределения питательных веществ во всех направлениях биологического каркаса. Для количественной оценки потока питательных веществ во время динамической культуры в 3D-каркасах, необходимо создать подходящее аналитическое представление этих систем [14-16].

*Ответственный автор

E-mail: chingis.daulbayev@yandex.kz (Ч.Б. Даулбаев).

© 2019 Институт проблем горения.
Издательство «Қазақ университеті»

Для успешного применения, синтезированных образцов ГАП были проведены расчеты движения жидкости в пористой структуре на основе построенной математической модели. Основой для модели был взят закон Дарси, регулирующий поток жидкости через пористые среды, который был сформулирован французским инженером-строителем Генри Дарси в 1856 году на основе его экспериментов по вертикальной фильтрации воды через песчаные слои.

Для удобства выбирается мнимый цилиндрический элемент, как показано на рис. 1, который, как предполагается, содержит достаточное количество частиц, так что пористость элемента является репрезентативной для всей структуры.

Суммирование сил, действующих в направлении x в элементе, может быть записано в следующей упрощенной форме:

$$\frac{\partial p}{\partial x} - \rho g_x - \frac{F_R}{\varepsilon d A dx} = F \quad (1)$$

где: p – давление, ρ – плотность жидкости, g_x – составляющая гравитационного сила в направлении x , ε – пористость элемента, $\varepsilon d A dx$ – объем жидкости элемента, dA – полная площадь поперечного сечения элемента, F_R – полное сопротивление, предлагаемое всеми N частицами в элементе. Таким образом

$$F_R = N f_p \quad (2)$$

где: f_p – сопротивление или сопротивление одной частице, N – общее число частиц, заданное как

$$N = \frac{(1 - \varepsilon) d A dx}{\beta d^3} \quad (3)$$

где: d – диаметр частицы, β – коэффициент формы, принимающий значение $\pi/6$ для сфер.

Общее выражение для сопротивления одной частицы можно записать в виде

$$f_p = C_D \alpha d^2 \left(\frac{\rho u_s^2}{2} \right) \quad (4)$$

где: C_D – коэффициент сопротивления, α является фактором формы, который принимает значение $\pi/4$ для сфер. В работе [17] подробно описано выражение для C_D для потока неньютоновской степенной жидкости за сферой в режиме Стокса. Более общую форму того же выражения, применимую к любой форме частицы, можно записать в виде

$$C_D = X(2\varepsilon^{2-n}\lambda)/\alpha Re \quad (5)$$

где: X – функция индекса поведения потока n для степенных жидкостей), λ – коэффициент, зависящий от формы и размера частиц и достигающий предельного минимального значения 3π для одной сферы, Re – обычное число Рейнольдса для степенной жидкости, заданное как

$$Re = \frac{\rho u^{2-n} d^n}{\mu} \quad (6)$$

где: μ^* – текучая консистенция, u – дарсианская или поверхностная скорость, определяемая как

$$u = \varepsilon u_s \quad (7)$$

Следует отметить, что использование уравнения (6) и значений $\lambda = 3\pi$, $\alpha = \pi/4$, в уравнении (4) дает точный вид, представленный в работе [18] для C_D , прошедшего через сферу в стоксовую область. Нет общего решения для коэффициента сопротивления за пределами Стокса для неньютоновских жидкостей. Однако приближенное решение по линиям Гольдштейна для ньютоновских жидкостей стоит расширить для ламинарного течения силовых ядер за сферой при числе Рейнольдса до 2, принимая во внимание, по крайней мере частично, инерционные силы, которые пренебрегают в решении Стокса. Предполагается, что общий вид коэффициента сопротивления, предложенный Гольдштейном, справедлив и для силовых ядер. Таким образом,

$$C_D = (\zeta/Re)(1 + \sum_{i=1}^i (-1)^{i+1} C_i Re^i) \quad (8)$$

где: ζ – постоянная, которая принимается равной $X^*(2\varepsilon^{2-n}\lambda)/\alpha$, чтобы поддерживать согласованность с уравнением (11), C_i – коэффициенты, которые существенно зависят от геометрии поры.

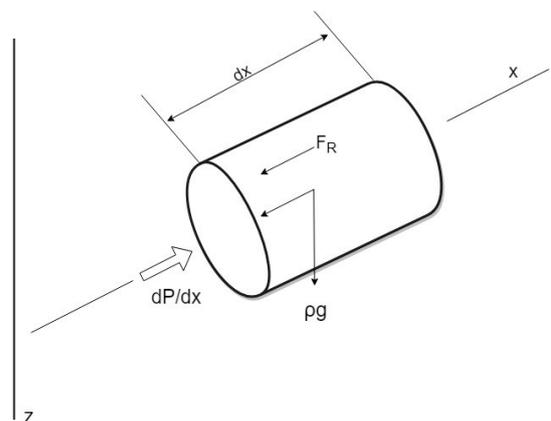


Рис. 1. Схематическое изображение мнимого цилиндрического элемента.

Если сохраняется только первый член в приведенной выше серии в соответствии с приближением Осена, то

$$C_D = (X2\varepsilon^{2-n}\lambda/\alpha Re)(1 + C_i Re) \quad (9)$$

Объединение уравнений (1), (2), (3), (4) и (7) дает

$$\frac{\partial p}{\partial x} - \rho g_x - \frac{\alpha(1-\varepsilon)\rho u^2 C_D}{2\beta\varepsilon^3 d} = F \quad (10)$$

Подставляя выражение для C_D из уравнения (5) и используя определение Re из уравнения (6), получаем

$$-\rho g_x - \frac{\lambda(1-\varepsilon)X\mu u^2}{\beta\varepsilon^{n+1}d^{n+1}} + \frac{C_i\lambda(1-\varepsilon)X\rho u^2}{\beta\varepsilon^{n+1}d} = F \quad (11)$$

Величина $\frac{C_i\lambda(1-\varepsilon)X\rho u^2}{\beta\varepsilon^{n+1}d}$ зависит только от геометрии поры и индекс постоянной мощности жидкости, который был бы постоянным для каждой системы и мог бы быть заменен одним коэффициентом C_0 . Средний диаметр частиц, относящийся к свойству твердой матрицы, а именно внутренняя проницаемость K пористой среды следующим образом:

$$K = \frac{\varepsilon^3 d^2}{150(1-\varepsilon)^2} \quad (12)$$

Скорость внутренней диффузии жидкости внутри каркаса может быть затем рассчитана следующим образом:

$$\vartheta = -\frac{K \Delta P}{\eta L} \quad (13)$$

где: ϑ – скорость потока жидкости через пористый каркас, K – постоянная проницаемости Дарси.

Параметрический анализ перфузии жидкости через каркас выполнялся в зависимости от размера пор, объема пор и геометрии каналов каркаса. Чтобы оценить роль диффузии и потребления питательных веществ в клетчатых каркасах в отсутствие потока, была разработана модель диффузии глюкозы со следующими предположениями:

1. Поры внутри каркаса являются цилиндрическими с равномерным распределением потребления глюкозы, в пределах каждой из пор:

$$Q = \frac{Nr}{nl} \quad (14)$$

где: N – общее количество клеток в каркасе, r – единичная скорость потребления глюкозы остеобластами, n – количество цилиндрических пор в каркасе, l – длина каркаса.

Потребление питательных веществ во время культивирования изучалось путем расчета потока переноса глюкозы в виду внутренней перфузии жидкости внутри каркаса. Для всех расчетов, потребление глюкозы в порах считалось однородным (т.е. равномерным по глубине вдоль поры). Количество потребляемой глюкозы в данном объеме (рис. 1), Q во время культивирования составляет:

$$\Delta Q = N \frac{\Delta x}{l} r T \quad (15)$$

где: T – среднее время течения питательных веществ на основе глюкозы, N – общее количество клеток в пределах каркаса, l – длина каркаса, r – коэффициент потребления глюкозы в остеобласте.

Результаты численного моделирования диффузии питательной жидкости на основе глюкозы представлены в таблице 1. Для исследования движения питательных веществ в пористой структуре ГАП были выбраны три скорости вращения биологического каркаса 0,1, 0,05 и 0,01 м/с.

Из таблицы 1 видно, что чем выше скорость вращения каркаса тем выше скорость распространения питательных веществ в каркасе. Установлено, что при высокой пористости материала (90%) скорость диффузии питательных веществ на основе глюкозы составляет 8,1 мл/ч (скорость вращения каркаса 0,1 м/с), 4,7 мл/ч (скорость вращения каркаса 0,05 м/с) и 1,4 мл/ч (скорость вращения каркаса 0,01 м/с). На рис. 2 представлены графики зависимости скорости движения питательных веществ от пористости в структуре биологического каркаса на основе ГАП.

Поскольку клетки, расположенные во внутренней части каркаса, получают питательные вещества только через диффузию из окружающей среды в статической культуре, многие исследователи [19] предполагают, что высокая плотность клеток на внешней стороне каркаса может истощить запас питательных веществ, прежде чем эти питательные вещества могут диффундировать во внутреннее пространство биологического каркаса для поддержки роста ткани.

Полученные результаты, в рамках моделируемой геометрии биологических каркасов на основе ГАП и изученной архитектуры пор, согласуются с

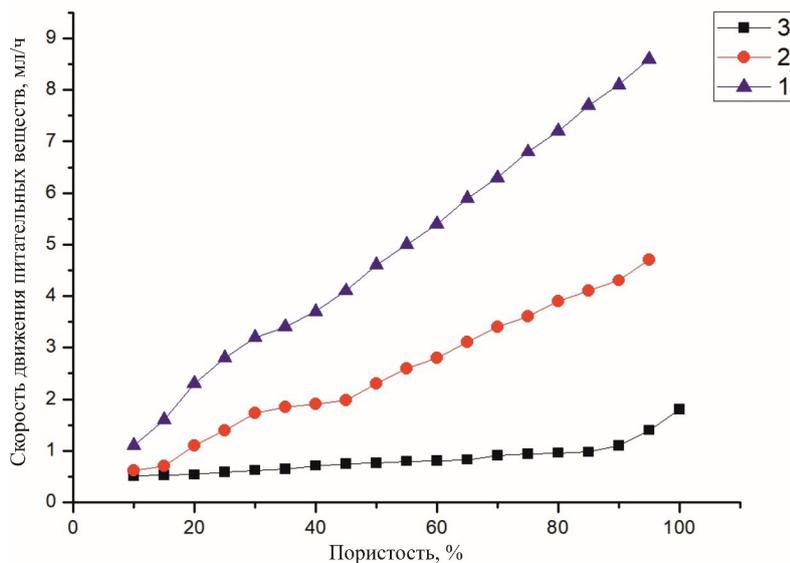


Рис. 2. Результаты численного моделирования диффузии питательных веществ в пористой структуре каркаса.

Таблица 1

Эффективность удаления соли и адсорбционная способность для лабораторной системы ЕДВ

Пористость ГАП, %	Скорость питательных веществ при вращении с каркаса 0,01 м/с	Скорость питательных веществ при вращении с каркаса 0,05 м/с	Скорость питательных веществ при вращении с каркаса 0,1 м/с
70	0,91	3,4	6,3
75	0,94	3,6	6,8
80	0,96	3,9	7,2
85	0,98	4,1	7,7
90	1,1	4,3	8,1
95	1,4	4,7	8,6

экспериментальными наблюдениями роста костной ткани в трехмерных каркасах, в которых показана количественная оценка скорости диффузии питательных веществ при культивировании клеток с высокой плотностью *in vitro*. Несмотря на то, что необходимо выполнить более качественный количественный анализ потребления питательных веществ во время культивирования, проведенные исследования показывают, что физические параметры, такие как общий объем и диаметр пор, оказывают значительное влияние на внутреннюю перфузию. Проведенные исследования обеспечивают основу для проведения тканевой инженерии костных структур с помощью синтезированного порошка ГАП, которое в виду своих характеристик таких как: пористость – 90%, размер пор 200 мкм, позволит свободно доставлять питательные вещества к клеткам. В проведенном исследовании движения питательных веществ в биологическом каркасе на основе ГАП, показано что вращение каркаса позволит ускорить доставку питательных веществ тем самым обеспечить стабильный

рост клеточной структуры во всем объеме каркаса. Проведенные расчеты показали, что диффузии питательных веществ в отсутствие потока приводят к областям с недостаточной концентрацией питательных веществ для поддержания жизнеспособности клеток и может приводить к неравномерному распределению питательных веществ в биологических каркасах.

Заключение

Проведены исследования в рамках моделируемой геометрии биологических каркасов на основе ГАП. Показано, что изменение размера пор в диапазоне от 100–300 мкм скорость диффузии питательных веществ на основе глюкозы меняется и составляет от 0,002 до 0,011 м/с. Проведенные исследования обеспечивают основу для проведения тканевой инженерии костных структур с помощью порошка ГАП. Установлено, что при высокой пористости материала (90%) скорость диффузии питательных веществ на основе глюкозы составляет 8,1

мл/ч при скорости вращения каркаса 0,1 м/с, 4,7 мл/ч при скорости вращения каркаса 0,05 м/с и 1,4 мл/ч при скорости вращения каркаса 0,01 м/с.

Литература

- [1]. Darcy Henry Exposition et application des principes à suivre et des formules à employer dans les questions de distribution d'eau Les fontaines // publiques de la ville de Dijon. – 1856. – Vol. 18. – P. 647.
- [2]. Combarous, M.A., Bories S.A. Hydrothermal convection in saturated porous media // Adv. ydrosci. – 1975. – Vol. 10. – P. 231-307.
- [3]. Nakayama, A., Pop, I. A unified similarity transformation for free, forced and mixed convection in Darcy and non-Darcy porous media // Int. J. Heat Mass Tranfer. – 1991. – Vol. 34. – P. 357-367.
- [4]. Nakayama A., Kokudai T., Koyama H. An integral treatment for non-Darcy free convection over a vertical flat plate and cone embedded in a fluid-saturated porous medium // Wiirme-und Stoffubertragung. – 1988. – Vol. 23. – P. 337-341.
- [5]. Dharmadhikari R.V., Kale D.D. Flow of non-Newtonian fluids through porous media // Chem. Engg. Sci. – 1985. – Vol. 40. – P. 527-529.
- [6]. Daulbayev, C., Mitchell, G., Zakhidov, A., Sultanov, F., Mansurov, Z. Obtaining of biologically soluble membranes based on polymeric nanofibres and hydroxyapatite of calcium // Eurasian Chemicotechnological Journal, 2018, 20(2) – P. 119-124.
- [7]. Torrent-Burgues J. Continuous Precipitation of Hydroxyapatite from Ca/Citrate/Phosphate Solutions using Microwave Heating // Cryst. Res. Technol. – 1999. – Vol.34 – P. 757-762.
- [8]. M. Sadat-Shojai Preparation of Hydroxyapatite Nanoparticles: Comparison between Hydrothermal and Solvo-Treatment Processes and Colloidal Stability of Produced Nanoparticles in a Dilute Experimental Dental Adhesive // J. Iran. Chem. Soc. – 2009. – Vol.6. – P. 386-392.
- [9]. Earl J. S. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite // Journal of Physics: Conference Series. – 2006. – Vol. 26. – P. 268-271.
- [10]. Cox S.C., Thornby J.A., Gibbons G.J., Williams M.A., Mallick K.K. 3D printing of porous hydroxyapatite scaffolds intended for use in bone tissue engineering applications // Mater. Sci. Eng. C. – 2015. – Vol. 47. – P. 237-247.
- [11]. Do A.V., Khorsand B., Geary S.M., Salem A.K. 3D printing of scaffolds for tissue regeneration applications // Adv. Healthcare Mater. – 2015. – Vol. 4. – P. 1742-1762.
- [12]. Doraiswamy A., Narayan R.J., Harris M.L., Qadri S.B., Modi R., Chrisey D.B. Laser microfabrication of hydroxyapatite-osteoblast-like cell composites // J. Biomed. Mater. Res. – 2007. – Vol. 80. – P. 635-643.
- [13]. Duan B., Wang M., Zhou W.Y., Cheung W.L., Li Z.Y., Lu W.W. Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering // Acta Biomater. – 2010. – Vol. 6. – P. 4495-4505.
- [14]. Duque G., Rivas D. Alendronate has an anabolic effect on bone through the differentiation of mesenchymal stem cells // J. Bone Miner. Res. – 2007. – Vol. 22. – P. 1603-1611.
- [15]. Ehrler D.M., Vaccaro A.R. The use of allograft bone in lumbar spine surgery // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2000. – Vol. 371. – P. 38-45.
- [16]. Eosoly S., Brabazon D., Lohfeld S., Looney L. Selective laser sintering of hydroxyapatite/poly-epsilon-caprolactone scaffolds // Acta Biomater. – 2010. – Vol. 6. – P. 2511-2517.
- [17]. Kim I., Elghobashi S., Sirignano W.A. On the equation for spherical-particle motion: effect of Reynolds and acceleration numbers // J. Fluid Mech. – 1998. – Vol. 367. – P. 221-253.
- [18]. Zia S., Mozafari M., Natasha G., Tan A., Cui Z., Seifalian A.M. Hearts beating through decellularized scaffolds: whole-organ engineering for cardiac regeneration and transplantation // Crit. Rev. Biotechnol. – 2016. – Vol. 36. – P. 705-715.
- [19]. Joseph J. Pearson, Nicholas Gerken, Chunsik Bae, Kyu-Bok Lee Arpan Satsangi In vivo hydroxyapatite scaffold performance in infected bone defects // Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-10.

Кальций гидроксипатиті негізінде қоректік заттардың биоқаңқаның кеуекті құрылымындағы қозғалысын модельдеу

Ч. Даулбаев^{1,2}, С.Я. Серовайский^{1,2}, З.А. Мансуров^{1,2}

¹Жану проблемалары институты, Бөгенбай батыр көшесі 172, Алматы, Қазақстан

²эл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, эл-Фараби даңғ. 71, Алматы, Қазақстан

АННОТАЦИЯ

Мақала кальций гидроксипатиті негізіндегі қоректік заттардың биоқаңқаның кеуекті құрылымындағы қозғалысын зерттеуге арналған. Дарси заңы Математикалық модельдің негізі ретінде Дарси заңы қолданылды. Зерттелген қаңқалар ретінде 3D принтинг әдісімен алынған биологиялық еритін полимер мен кальций гидроксипатитінен тұратын үш өлшемді кеуекті құрылымдар пайдаланылды. Математикалық есептеулер жүргізіліп, қаңқаның айналу жылдамдығы, кеуектілігі және кальций гидроксипатитінің кеуек мөлшерінің оңтайлы параметрлері анықталды.

Түйінді сөздер: кальций гидроксипатиті, Дарси заңы, кеуекті құрылымдар.

Modeling the movement of nutrients in the porous structure of a biocarcass based on calcium hydroxyapatite

Ch. Daulbaev^{1,2}, S.Y. Serovaysky^{1,2}, Z.A. Mansurov^{1,2}

¹Institute of Combustion Problems, Bogenbai batyr str., 172, Almaty, Kazakhstan

²Al-Farabi Kazakh National University, Al-Farabi ave. 71, Almaty, Kazakhstan

ANNOTATION

The article is devoted to the study of the movement of nutrients in the porous structure of a biological framework based on calcium hydroxyapatite. The basis

for the mathematical model was Darcy's law. As the scaffolds under study, we selected three-dimensional porous structures obtained by 3D printing, which consisted of a biologically soluble polymer and calcium hydroxyapatite. Mathematical calculations were carried out and optimal parameters were determined such as: frame rotation speed, porosity and pore size of calcium hydroxyapatite.

Keywords: Calcium hydroxyapatite, Darcy's law, porous structures.