Министерство образования и науки Российской Федерации

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

Институт прикладной математики и механики

На правах рукописи

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПОДГОТОВЛЕННОЙ

НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ (ДИССЕРТАЦИИ)

Измайлова Янина Олеговна

БИОМЕХАНИКА РОСТА КОСТНОЙ ТКАНИ

Направление подготовки 01.06.01 – Математика и механика

Направленность _02 (01.02.04) – Механика деформируемого твердого тела

Квалификация: преподаватель-исследователь

Санкт-Петербург

2021

Научно-квалификационная работа выполнена в высшей школе «Механика и процессы управления» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (СПбПУ).

Научный руководитель:

Фрейдин Александр Борисович, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник.

Рецензент:

Шарипова Лия Львовна, кандидат физико-математических наук; Институт проблем машиноведения РАН, старший научный сотрудник лаборатории математических методов механики материалов.

Защита научного доклада состоится на заседании ГЭК 20 сентября 2021 г. в 14.00 в ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», ауд. 433, 1к.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Кости в живых организмах обеспечивают опорно-двигательную и защитную функции. Процессы роста и перестройки костной ткани обеспечивают поддержание оптимальных механических свойств костей для наилучшего выполнения ими своих функций. При возникновении каких-либо нарушений, вызванных гормональными, механическими и другими факторами, кость оказывается подвержена риску охрупчивания и, как следствие, увеличению вероятности переломов.

В настоящее время заболевания, связанные с процессами роста и адаптации костных тканей, носят масштабный характер у людей старшего возраста, но помимо этого недостаток физической активности может пагубно влиять и на кости молодых людей. В связи с этим болезни костей и различные нарушения в костной ткани являются одной из основных проблем здравоохранения во всем мире.

Эксперименты свидетельствуют о том, что процессами роста и перестройки живых тканей можно управлять с помощью внешних воздействий, в том числе механических. Соответственно, исследование данных процессов и способов влияния на них позволит в дальнейшем контролировать течение различных заболеваний.

В твердых биологических тканях, в том числе в костях, рост и адаптация по большей части происходят на поверхностях ткани. Проблема поверхностного роста изучается уже много десятилетий, и к настоящему времени накоплено большое количество как экспериментальных данных, так и различных математических моделей. Однако, многие работы содержат серьезные и не всегда в полной мере обоснованные допущения, из-за чего до сих пор не существует общепринятой универсальной математической модели, адекватно и полно описывающей механизмы роста и структурной перестройки костной ткани.

В результате актуальность исследования поверхностного роста обусловлена, во-первых, необходимостью изучения возможных способов влияния на данный процесс в силу большого количества различных заболеваний, связанных с неправильным развитием костей и нарушениями процесса роста. Во-вторых, значимость изучения поверхностного роста обусловлена возможностью применения математической модели процесса в разнообразных сферах, среди которых – аддитивные технологии, геологические процессы, такие как образование горных пород и ледяного покрова, аккреция и рост планет, рост деревьев и растений, рост и адаптация твердых и мягких тканей. Все это делает крайне актуальной проблему изучения явления и разработки новой математической модели роста костной ткани, включающей в себя основные биомеханические аспекты процесса.

В число возможных сфер применения модели поверхностного роста костной ткани входят: лечение различных заболеваний, таких как остеопороз и болезнь Педжета; создание материалов, напоминающих костную структуру, и других биоподобных материалов; протезирование – биопротезы и импланты; проблема сниженной нагрузки при реабилитационном периоде после операции или в условиях космоса.

Таким образом, **цель работы** заключается в изучении процесса роста костной ткани с биомеханической точки зрения и разработке новой модели роста, отражающей наиболее важные с позиции механики стороны процесса.

Задачи исследования, необходимые для достижения цели:

1. Обзор и анализ существующих моделей роста костной ткани;
2. Разработка модели поверхностного роста применительно к процессам роста и ремоделирования костной ткани;
3. Вывод выражения для конфигурационной силы, управляющей процессами роста и резорбции;
4. Формулировка и решение уравнения диффузии питательных веществ к границе роста;
5. Анализ применимости разработанной модели на примере решения модельных задач;
6. Исследование влияния функции подвода вещества на кинетику роста и выбор функции подвода;
7. Исследование влияния ростовых деформаций в новых нарастающих слоях на кинетику роста;
8. Исследование влияния напряженного состояния на кинетику роста.

Методы и средства исследования. Исследование базируется на методах теории упругости, принципах термодинамики и механики конфигурационных сил. Вычисления проводились с использованием математического пакета Maple.

Научную новизну представляют следующие **положения, выносимые на защиту**:

1. Разработана новая модель поверхностного роста применительно к процессам роста костной ткани, основанная на принципах термодинамики и механики конфигурационных сил с использованием нового выражения для конфигурационной силы.
2. Выведено выражение для конфигурационной силы, которой является нормальная компонента тензора, названного тензором поверхностного роста. Данная сила управляет процессами роста и адаптации к внешним механическим нагрузкам. Выражение для тензора поверхностного роста получено в результате анализа балансов массы, импульса и энергии, и

второго начала термодинамики в виде неравенства Клаузиуса – Дюгема, записанных для растущей костной ткани.

3. Исследовано, как кинетика поверхностного роста зависит от напряженно-деформированного состояния, текущей конфигурации тела, подвода питательных веществ и ростовых деформаций в новых слоях.

4. На примере модельной задачи поверхностного роста в условиях изгиба исследовано влияние выбора функции подвода вещества на кинетику роста костной ткани и обоснован выбор наиболее подходящей функции.

5. На примере задач поверхностного роста цилиндра при осевом сжатии и поверхностного роста в пористом теле исследовано влияние дополнительных ростовых деформаций и параметров модели на кинетику роста.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Создание подхода к моделированию поверхностного роста под действием напряжений, который позволяет учитывать различную геометрию растущего тела, сложное напряженно-деформированного состояние и влияние различных характеристик на кинетику роста.

2. Установлено, что при возможности влияния на функцию подвода вещества, можно судить об оптимальном виде такого подвода и контролировать процессы роста и резорбции костной ткани.

3. Разработанный подход к моделированию поверхностного роста под действием напряжений может служить основой для постановки и решения различных связанных задач биомеханики и механохимии.

Достоверность результатов работы определяется обоснованным использованием принципов термодинамики и механики конфигурационных сил и апробацией разработанной математической модели на нескольких модельных задачах.

Апробация работы. Результаты исследования докладывались и обсуждались на 10th European Solid Mechanics Conference (Болонья, Италия, 2018); XIII Всероссийской (с международным участием) конференции «БИОМЕХАНИКА-2018» (Дивноморское, 2018); The International Summer School «Advanced Problems in Mechanics» (Санкт-Петербург, 2019); XX Международной конференции «Современные проблемы механики сплошной среды» (Ростов-на-Дону, 2020); XXIX Всероссийской школе-конференции «Математическое моделирование в естественных науках» (Пермь, 2020); Всероссийской школе «Математическое моделирование и биомеханика в современном университете» (Дивноморское, 2021).

Исследования поддерживались грантом РНФ (№19-19-00552); грантом РФФИ (17-51-12055); Программой Президиума РАН № 7 "Новые разработки в перспективных направлениях энергетики, механики и робототехники".

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, трех глав, основных выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 95 страницах машинописного текста и содержит 29 рисунков и 1 таблицу.

1. ОБЗОР СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ И МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПОВЕРХНОСТНОГО РОСТА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

В первой главе отражены некоторые исторические и концептуальные основы, на которых возникли современные теории поверхностного роста и ремоделирования, приведен обзор основных существующих на данный момент математических моделей поверхностного роста костной ткани. Кроме того, проведен анализ представленных моделей и обозначены имеющиеся проблемы и перспективы развития. Также отмечены модели и принципы, взятые за основу при математическом моделировании поверхностного роста костной ткани в рамках данной научной работы, и некоторые проблемы, которые представляется возможным решить посредством представленной во второй главе математической модели.

В настоящее время одной из фундаментальных проблем, определяющих направление исследований в сфере поверхностного роста, является определение тензор роста $\boldsymbol{G}$, а именно его задание через другие биологические и физические величины. Законы роста могут быть продиктованы способностью системы предоставлять новый материал, зависеть от доступных питательных веществ или контролироваться напряжениями, действующими на систему:

$$\boldsymbol{G} = \boldsymbol{G}(\boldsymbol{S}, \boldsymbol{F}, t, \boldsymbol{x}, \boldsymbol{X_0}, \boldsymbol{\gamma}), \qquad (1.1)$$

где $\boldsymbol{S}$ – напряжения; $\boldsymbol{F}$ – деформации; t – время; $\boldsymbol{x}, \boldsymbol{X_0}$ – текущая и начальная координаты материальных точек; $\boldsymbol{\gamma}$ – прочие физические поля.

Связь между напряжениями и ростом остается в значительной степени неизученной и все еще остается проблема определения подходящей формы закона роста. Общий подход в термодинамике к поиску данного закона состоит в использовании неравенства Клаузиуса-Дюгема для ограничения функциональной формы этих законов. Он обеспечивает термодинамическую картину процессов роста и ремоделирования, определяя различные вклады в энергию и энтропию, а также основные параметры, участвующие в формулировании основных законов роста. В последнее время весомый вклад в моделирование поверхностного роста и процесса ремоделирования кости в рамках термодинамики необратимых процессов внесли Jean-François Ganghoffer и Ibrahim Goda с соавторами. Некоторые работы данных авторов, с анализом представленных моделей приведен в тексте диссертации.

Среди основополагающих теорий, лежащих в основе современных теорий роста и перестройки костной ткани, отмечаются следующие:

- Теория адаптивной упругости (Cowin). Математическая модель представляет собой пороупругое тело с порами, заполненными жидкостью. Вследствие процесса адаптации происходит химическая реакция, которая моделируется переходом массы жидкости в массу твердого вещества и обратно, кроме этого происходит изменение импульса и энергии компонентов. Таким образом, изменяются размеры или плотность тела. Скорость адаптации контролируется деформациями на поверхности, а скорость изменения плотности в точке – локальными деформациями матрикса. Среди недостатков теории адаптивной упругости можно выделить независимость скорости границы роста от энергии деформаций, напряжений и многих других величин, в уравнении для скорости границы почти все определяется тензорным коэффициентом, для определения которого необходимо проводить множество экспериментов;

- Теория конечного роста (Skalak, Hoger, Rodriguez). Основная идея заключается в разложении градиента деформации, $\boldsymbol{F}^{eg} = \nabla\boldsymbol{\varphi} = \partial\boldsymbol{x}/\partial\boldsymbol{X}$, на упругую и ростовую составляющие:

$$\boldsymbol{F}^{eg} = \boldsymbol{F}^{e} \cdot \boldsymbol{F}^{g}. \tag{1.2}$$

Важной чертой теории конечного роста является ряд несовместных конфигураций роста, математически выражаемых тензором роста $\boldsymbol{F}^{g}$. Одной из ключевых проблем, отмечаемых авторами в рамках данной теории, является разработка конститутивной теории взаимосвязи между ростом и механическими переменными, такими как напряжения и деформации.

- Теория смесей с ограничениями применительно к процессам роста (Humphrey, Rajagopal). Данная теория смесей предполагает, что все составляющие сосуществуют в каждой точке континуума. Уравнение баланса массы для смеси из $\alpha = 1,2,\dots,N$ составляющих имеет следующий вид:

$$\frac{\partial\rho^{\alpha}}{\partial t} + \mathrm{div}(\rho^{\alpha}\mathbf{v}^{\alpha}) = \widetilde{m}^{\alpha}, \tag{1.3}$$

где ρ^{α} – объемная плотность, $\mathbf{v}^{\alpha}$ – скорость и $\widetilde{m}^{\alpha}$ – скорость производства или удаления массовой плотности, прописываемой конститутивно. Существует три допущения теории смесей с ограничениями для роста: во-первых, отдельные составляющие могут иметь отдельные естественные, свободные от напряжений конфигурации, но они вынуждены двигаться вместе со смесью в целом; во-вторых, рост и ремоделирование достаточно медленны по сравнению с темпами механической нагрузки; в-третьих, результирующая скорость массового производства или удаления может быть смоделирована с помощью разложения $\widetilde{m}^{\alpha} = m^{\alpha}q^{\alpha}$, где $m^{\alpha}(\tau)$ – истинная скорость массового производства, а $q^{\alpha}(t,\tau) \in [0,1]$ – это функция, отслеживающая часть компонента, вырабатываемого за время роста и ремоделирования τ, которая остается в текущее время t. С математической точки зрения теорию смесей с ограничениями можно рассматривать как обобщение мультипликативного разложения на случай, когда твердое тело состоит из конечного числа составляющих, каждая из которых описывается различным разложением в каждой точке области и в каждый момент времени в течении эволюции системы.

В заключении главы сделан ряд выводов. Основной вывод заключается в том, что, несмотря на наличие различных концепций и полученных результатов, до сих пор не существует общепринятой универсальной математической модели, адекватно и полно описывающей механизмы роста и структурной перестройки костной ткани, а также механохимические регуляции. Связано это в том числе с тем, что данные процессы регулируются не полностью изученными биомеханическими факторами. Кроме того, существует проблема перехода от одного уровня рассмотрения к другому, а также необходимо понять связь между различными физическими теориями в тканях, органах и организмах с развивающимися микроструктурами и разработать общую теорию нелинейной термодинамики, объединяющей несколько полей для растущих биологических систем и соединить эту теорию с соответствующей регуляцией генов и биохимией.

Исходя из существующих моделей и биомеханических данных, был сделан вывод, что современная модель поверхностного роста должна включать в себя: учет изменения массы, объема и плотности, и обмена массы, импульса, энергии между компонентами; учет массы, проникающей через границу тела, накапливающуюся на границе или возникающую внутри самого тела; учет дополнительных ростовых деформаций и напряжений в нарастающих слоях; обоснованный вывод кинетического уравнения и тензора роста, зависящего от напряженно-деформированного состояния.

2. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПОВЕРХНОСТНОГО РОСТА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К РОСТУ И ПЕРЕСТРОЙКЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Вторая глава посвящена разработке модели поверхностного роста. Данная модель основана на представлениях о биомеханике роста костной ткани, принципах термодинамики и механики конфигурационных сил. Принципиальной особенностью задач поверхностного роста является то, что они относятся к задачам с неизвестной границей, скорость которой зависит от напряженного состояния на границе, а напряженное состояние в свою очередь зависит от положения границы.

В данной главе приводится биомеханическая и механобиологическая основы процесса роста и перестройки костной ткани. Отмечается, что в рамках научной работы рассматривается поверхностный рост на отдельных структурных элементах костной ткани, определяющий изменения характеристик в целом объеме, без обобщения на уровень рассмотрения всей кости. Основываясь на работах в области биомеханики роста костей, многие из которых отмечены в обзоре в первой главе диссертации, и биомеханической основе процесса, в рамках данной научной работы принимаются следующие утверждения и предположения:

1) Механические явления играют ключевую роль в процессе роста костной ткани, рост контролируется напряженно-деформированным состоянием в кости;

2) Рост костной ткани и изменение ее микроструктуры контролируется действием специализированных клеток трех типов: остеобластов (клетки, продуцирующие ткань), остеокластов (клетки, разрушающие ткань) и остеоцитов (контролирующие и управляющие клетки);

3) Остеоциты в ответ на приложенную нагрузку контролируют работу других клеток и поток питательных веществ, обеспечивающих рост, и сток, в случае резорбции (процесс обратный росту);

4) Представленная далее модель роста не различает возможные типы костной ткани: трабекулярную или компактную. Хотя рост и резорбция имеют разные скорости для указанных различных типов тканей, однако описываемый механизм роста и перестройки имеет одни и те же фундаментальные особенности в каждом типе костной ткани;

5) Модель костной ткани состоит из твердого компонента, представляющего твердый матрикс; жидкого компонента, представляющего питательные вещества; и клеток на поверхности, осуществляющих химическую реакцию превращения одного компонента в другой;

6) Внутри каналов, пронизывающих весь объем структурной костной единицы, находятся питательные вещества, подвод которых контролируется напряженно-деформированным состоянием;

7) Скорость роста мала по сравнению с остальными протекающими процессами.

В рамках представленной математической модели рассматривается тело, состоящее из жидкой диффундирующей B_* и твердой B_+ составляющих, представляющее некоторую часть костной ткани. На поверхности тела находятся клетки, обеспечивающие рост и резорбцию, и осуществляющие реакцию преобразования жидкого компонента в твердый в случае роста:

$$B_* \rightarrow B_+, \tag{2.1}$$

и наоборот в случае резорбции. То есть, новые нарастающие слои появляются в результате превращения диффундирующего вещества в твердое тело на поверхности, где имеется соответственно сток и источник материала. Подвод питательных веществ B_* происходит объемно, после чего они по канальцам движутся к границе роста. Предполагается, что движение питательных веществ сквозь матрикс соответствует диффузионному движению и не вызывает дополнительных деформаций в твердом каркасе из вещества B_+. Во всех последующих выкладках величины, относящиеся к твердому и жидкому компоненту, имеют соответствующие индексы «+» и «*».

В рассмотрение вводятся актуальная (текущая) конфигурация растущего тела v^t и отсчетная конфигурация V^g. Выводятся кинематические соотношения, необходимые для последующего построения модели. Выводятся балансовые соотношения для растущего тела. Учитывая, что рассматриваемый процесс роста и адаптации костной ткани происходит на границе структурного элемента, балансы на поверхности представляют наибольший интерес. Причины изменения массы системы изображены на рисунке 1. Тогда, используя транспортную формулу и исходя из причин изменения массы, баланс массы на границе роста в отсчетной конфигурации принимает следующий вид:

$$\rho_+^g W + \rho_*^{\mathrm{g}} \left(\boldsymbol{V}_*^{g^{ex}} \cdot \mathbf{N} + W - \boldsymbol{V}_*^{g^{in}} \cdot \mathbf{N} \right) = 0, \qquad (2.2)$$

где $\rho_{+,*}^g$ – плотность твердого и жидкого материала, пересчитанные на единицу объема отсчетной конфигурации, $\boldsymbol{V}_*^{g^{in}}$ – скорость, с которой меняется в отсчетной конфигурации положение прообраза точек актуальной конфигурации, через которые проходят частицы подвижного компонента, участвующего в реакции на границе, $\boldsymbol{V}_*^{g^{ex}}$ – скорость частиц питательных веществ, вылетающих через границу и покидающих тело, $\mathbf{N}$ – единичный вектор нормали к границе роста, W – нормальная компонента скорости роста.

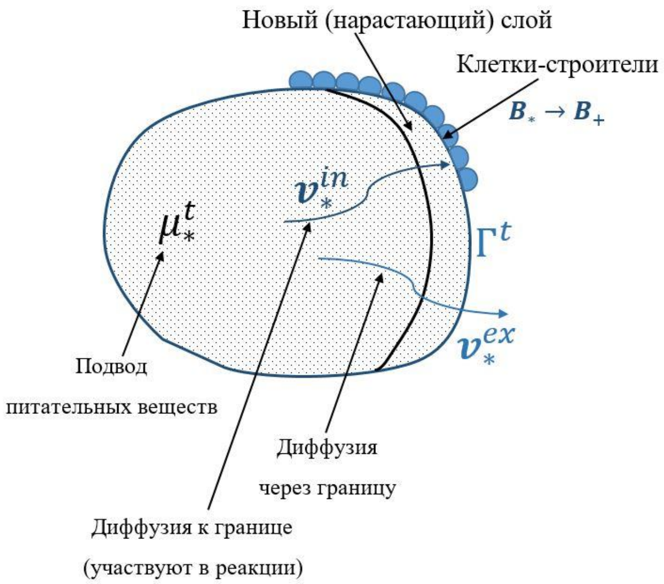


Рисунок 1 – Тело, претерпевающее рост

В случае, когда все подошедшие к границе питательные вещества участвуют в химической реакции, то есть $\boldsymbol{V}_*^{g^{ex}} = 0$, то

$$\rho_+^g W = \rho_*^{\mathrm{g}} \left(\boldsymbol{V}_*^{g^{in}} \cdot \boldsymbol{N} - W \right). \qquad (2.3)$$

Аналогично выводятся выражения для баланса импульса и энергии. С учетом того, что суммарное производство импульса равно нулю $\hat{p}_+^{\mathrm{g}} + \hat{p}_*^{\mathrm{g}} = 0$, получается общий баланс импульса на границе в отсчетной конфигурации:

$$\hat{\rho}_+^{\mathrm{g}} \boldsymbol{v}_+ + \hat{\rho}_*^{\mathrm{g}} \boldsymbol{v}_*^{in} = -[\![\boldsymbol{S}_+]\!] \cdot \mathbf{N} - [\![\boldsymbol{S}_*]\!] \cdot \mathbf{N} + \rho_*^{\mathrm{g}} \left(\boldsymbol{v}_*^{in} - \boldsymbol{v}_*^{ex} \right) \boldsymbol{V}_*^{g^{ex}} \cdot \mathbf{N}, \qquad (2.4)$$

где скачок напряжений $[\![\boldsymbol{S}_{+,*}]\!] = \boldsymbol{S}_{+,*}^{in} - \boldsymbol{S}_{+,*}^{ex}$ задан через напряжения Пиолы-Кирхгоффа, $\hat{\rho}_{+,*}^{\mathrm{g}}$ – источник и сток материалов на границе.

Баланс энергии на границе в отсчетной конфигурации с учетом выражений для балансов массы и импульса, а также нулевого производства энергии $\hat{E}_{+}^{0} + \hat{E}_{*}^{0} = 0$, принимает следующий вид:

$$\hat{\rho}_{+}^{g}\left(u_{+} + \frac{1}{2}\boldsymbol{v}_{+}^{2}\right) + \hat{\rho}_{*}^{\mathrm{g}}\left(u_{*} + \frac{1}{2}\boldsymbol{v}_{*}^{in^{2}}\right) = \rho_{*}^{\mathrm{g}}[\![\boldsymbol{v}_{*}]\!] \cdot \langle \boldsymbol{v}_{*} \rangle \boldsymbol{V}_{*}^{g^{ex}} \cdot \mathbf{N} + \boldsymbol{h}_{\mathrm{g}} \cdot \mathbf{N} - \\ - \boldsymbol{v}_{+} \cdot [\![\boldsymbol{S}_{+}]\!] \cdot \mathbf{N} - \boldsymbol{v}_{*}^{in} \cdot [\![\boldsymbol{S}_{*}]\!] \cdot \mathbf{N}, \quad (2.5)$$

где $u_{+,*}$ – массовые плотности внутренней энергии компонентов, $\boldsymbol{h}_{g}$ – вектор потока энергии.

Тогда с использованием баланса энергии, исключая слагаемое $\boldsymbol{h}_{\mathrm{g}}$, можно записать второй закон термодинамики в форме неравенства Клазиуса-Дюгема для рассматриваемой системы:

$$TP_{\Gamma} = \int_{\Gamma^{\mathrm{g}}} D\Gamma \geq 0, \quad (2.6)$$

где поверхностная мощность диссипации D на границе роста равна:

$$D = -(\hat{\rho}_{+}^{\mathrm{g}}\left(f_{+} + \frac{1}{2}\boldsymbol{v}_{+}^{2}\right) + \hat{\rho}_{*}^{\mathrm{g}}\left(f_{*} + \frac{1}{2}\boldsymbol{v}_{*}^{in^{2}}\right) + \left(\boldsymbol{v}_{+} \cdot [\![\boldsymbol{S}_{+}]\!] + \boldsymbol{v}_{*}^{in} \cdot [\![\boldsymbol{S}_{*}]\!]\right) \cdot \mathbf{N} - \\ - \rho_{*}^{\mathrm{g}}[\![\boldsymbol{v}_{*}]\!] \cdot \langle \boldsymbol{v}_{*} \rangle \boldsymbol{V}_{*}^{g^{ex}} \cdot \mathbf{N}) \geq 0. \quad (2.7)$$

где $f_{+,*} = -Ts_{+,*} + u_{+,*}$ – массовые плотности свободной энергии Гельмгольца.

Далее выводится тензор поверхностного роста. Используя полученные балансовые соотношения и второе начало термодинамики в виде неравенства Клаузиуса – Дюгема, поверхностная плотность диссипации может быть преобразована к форме, содержащей множитель, равный нормальной составляющей скорости роста W. И если все диффундирующее вещество на границе превращается в твердое, то уравнение диссипации можно записать следующим образом:

$$D = \frac{\rho_{+}}{M_{+}} W A_{NN} \geq 0, \quad (2.8)$$

где $A_{NN} = \mathbf{N} \cdot \boldsymbol{A} \cdot \mathbf{N}$ – нормальная компонента тензора поверхностного роста $\boldsymbol{A}$, который равен:

$$\boldsymbol{A} = M_{*}\mu_{*}\boldsymbol{I} - M_{+}\boldsymbol{M}_{+} - \left(\frac{1}{2}\left(\boldsymbol{v}_{+}^{2} - \boldsymbol{v}_{*}^{in^{2}}\right) + \boldsymbol{v}_{\Gamma}^{t} \cdot \left(\boldsymbol{v}_{*}^{in} - \boldsymbol{v}_{+}\right)\right)\boldsymbol{I}, \quad (2.9)$$

где $M_{+,*}$ – малярные массы веществ; тензор напряжений Эшелби $\boldsymbol{b}_{+} = \rho_{+}\boldsymbol{M}_{+} = \rho_{+}f_{+}\boldsymbol{I} - \boldsymbol{F}_{+}^{T} \cdot [\![\boldsymbol{S}_{+}]\!]$; и химический потенциал жидкого компонента $\mu_{*} = f_{*} - \mathbf{N} \cdot \boldsymbol{F}_{+}^{T} \cdot \boldsymbol{S}_{*} \cdot \mathbf{N}/\rho_{*}$.

В случае квазистатики можно пренебречь последними слагаемыми, и тогда тензор поверхностного роста равен:

$$\boldsymbol{A} = M_{*}\mu_{*}\boldsymbol{I} - M_{+}\boldsymbol{M}_{+}. \quad (2.10)$$

Приводится выражение для тензора поверхностного роста в предположении квазистатики и малых деформаций. Предположение квазистатики обусловлено тем, что скорость роста мала. Малые деформации могут быть использованы в рамках данной диссертации, так как твердые биологические ткани в большинстве своем претерпевают только малые деформации. Тогда нормальная компонента тензора поверхностного роста может быть записана, как:

$$A_{NN} = \frac{M_+}{\rho_+}(-w_+ + \boldsymbol{F}_+^T : [\![\boldsymbol{S}_+]\!]) + M_*\mu_*, \tag{2.11}$$

где $w_+ = \rho_+^{\mathrm{g}} f_+$ – свободная энергия Гельмгольца, которая в случае малых деформаций равна:

$$w_+ = \eta_+(T) + \frac{1}{2}(\boldsymbol{\varepsilon}_+ - \boldsymbol{\varepsilon}^{gr}) : \boldsymbol{C} : (\boldsymbol{\varepsilon}_+ - \boldsymbol{\varepsilon}^{gr}), \tag{2.12}$$

где $\eta_+(T)$ – объемная плотность свободной энергии, $\boldsymbol{C}$ – тензор упругости, $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr}$ – ростовые деформации, возникающие в процессе присоединения нового вещества, которые могут быть нулевыми, ускорять или замедлять процесс роста, в зависимости от рассматриваемого процесса и прикладываемой нагрузки. Предполагается, что в начальный момент времени в теле отсутствуют ростовые деформации. Наличие ростовых деформаций может быть связано с различными факторами. Например, костные клетки могут стараться быстрее адаптироваться под внешнюю нагрузку или создать более жесткую оболочку вокруг костной ткани. Кроме того, дополнительные деформации и напряжения могут возникать вследствие каких-либо нарушений, например, в процессе подвода вещества или работы костных клеток на поверхности, вследствие чего будут изменяться межклеточные расстояния в новом слое относительно предыдущих слоев. Величина $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr}$ представляется естественным образом зависящей от геометрических характеристик тела и конкретной поверхности роста.

Для химического потенциала жидкого компонента, полагая, что он является функцией концентрации и температуры, используется следующее соотношение:

$$M_*\mu_* = \eta_*(T) + RTln\left(\frac{c}{c_*^0}\right), \tag{2.13}$$

где c_*^0 – начальная концентрация.

Таким образом, нормальная компонента тензора поверхностного роста в случае малых деформаций выглядит следующим образом:

$$A_{NN} = \frac{M_+}{\rho_+}(\gamma(T) - 1/2(\boldsymbol{\varepsilon}_+ - \boldsymbol{\varepsilon}^{gr}) : \boldsymbol{C}_+ : (\boldsymbol{\varepsilon}_+ - \boldsymbol{\varepsilon}^{gr}) + \boldsymbol{\varepsilon}_+ : [\![\boldsymbol{\sigma}_+]\!]) + RTln\frac{c}{c_*^0}, \tag{2.14}$$

где $\gamma(T) = -\eta_+(T) + \eta_*(T)\rho_+/M_+$ – вклад энергии реакции (параметр модели).

Вводится скорость границы роста, равная:

$$W = \frac{M_+}{\rho_+} k_*^g c_*^g \left(1 - exp(-\frac{A_{NN}}{RT})\right). \tag{2.15}$$

Утверждается, что в случае некоторой равновесной концентрации c_{eq} химическая реакция на границе роста отсутствует, то есть не происходит ни роста, ни резорбции, и нормальная компонента тензора поверхностного роста равна нулю:

$$A_{NN}(c = c_{eq}) = M_* \mu_*(c_{eq}, T) - M_+ \mu_+ = 0. \qquad (2.16)$$

Из уравнения (2.16) может быть получена зависимость равновесной концентрации от напряженно-деформированного состояния. Для вычисления скорости границы роста необходимо найти равновесную и текущую концентрации диффундирующего компонента на границе роста. Если эти концентрации найдены, то уравнение (2.15) может быть представлено в виде:

$$W = \frac{M_+}{\rho_+} k_* \left(c(\Gamma) - c_{eq}\right), \qquad (2.17)$$

где $c(\Gamma)$ – концентрация на поверхности роста. Если $c(\Gamma) > c_{eq}$, то $W > 0$, и это соответствует случаю поверхностного роста, если $c(\Gamma) < c_{eq}$ – случаю резорбции. Кроме того, если напряженно-деформированное состояние зависит от положения границы роста, а в случае функциональной перестройки это является основной задачей процесса, то равновесная концентрация c_{eq} также будет изменяться вместе с нарастанием новых слоев.

Предполагается, что диффузионный поток $\boldsymbol{j}$ задается законом Фика, и концентрация $c(\Gamma)$ на границе роста может быть найдена в результате решения задачи диффузии:

$$\triangle c + \hat{s} = 0, \qquad (2.18)$$

где $\hat{s}$ – объемный повод вещества, зависящий от напряженно-деформированного состояния.

Таким образом, была разработана модель поверхностного роста применительно к поверхностному росту костной ткани, основанная на принципах термодинамики и механики конфигурационных сил с использованием нового выражения для конфигурационной силы, которой является нормальная компонента тензора, названного тензором поверхностного роста.

Выражение для тензора поверхностного роста было получено в результате анализа балансов массы, импульса и энергии, и второго начала термодинамики в виде неравенства Клаузиуса – Дюгема. Кинетика поверхностного роста для предложенной модели находится из уравнения (2.17) с помощью решения задачи диффузии с объемным подводом, зависящим от напряженно-деформированного состояния, и с помощью уравнения (2.16), определяющего выражение для равновесной концентрации в виде зависимости от напряженного-состояния.

Кинетика поверхностного роста зависит от напряженно-деформированного состояния, текущей конфигурации тела, подвода питательных веществ и ростовых деформаций в новых слоях. Данные величины связаны между собой, создавая связанную задачу. Развитая модель позволяет оценивать влияние перечисленных величин на процесс роста и на скорость изменения размеров и формы тела.

Разработанный подход к моделированию поверхностного роста под действием напряжений может служить основой для постановки и решения связанных задач не только биомеханики костной ткани, но и других задач биомеханики ростовых процессов и различных задач механохимии.

3. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТНОГО РОСТА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ НАГРУЖЕНИЯ

В данной части разработанная во второй главе модель используется для решения модельных задач поверхностного роста при различных условиях нагружения для некоторых структурных элементов костной ткани. Каждая из трех задач демонстрирует влияние одного или нескольких факторов, влияющих на кинетику поверхностного роста: в задаче поверхностного роста в условиях чистого изгиба исследовано влияние выбора функции подвода вещества; в задаче осевого сжатия цилиндра – влияние ростовых деформаций в новых слоях; в задаче поверхностного роста в пористом теле – влияние различных параметров модели и характеристик костной ткани. Кроме того, во всех задачах исследована зависимость кинетики роста и резорбции от приложенных напряжений.

В первой модельной задаче рассматривается поверхностный рост костной ткани в условиях чистого изгиба. Рассматривается балка прямоугольного сечения с приложенными изгибающими моментами M, представляющая собой структурный элемент костной ткани при изгибе (см. рисунок 2). Поверхностный рост происходит на верхней и нижней границах балки. Одна часть волокон растянута, а другая сжата, соответственно рост и резорбция происходят неравномерно. При изгибе кость старается адаптироваться к нагрузке и выпрямиться, увеличив сечение.

Диффузия подводимых питательных веществ происходит к верхней и нижней границе в случае роста, а в случае резорбции происходит диффузионный отвод от границы. В рамках данной задачи предполагается, что новые слои нарастают без дополнительных ростовых деформаций. Функция подвода вещества $\hat{s}(\sigma)$ является дополнительным определяющим соотношением материала и задается, как функция от напряжений. Зависимость подбиралась таким образом, чтобы при равновесных напряжениях (напряженное состояние, при котором не происходит ни роста, ни резорбции) функция подвода была равна нулю. $\hat{s}(\sigma)$ может задаваться, как функция от инварианта напряжений или от интенсивности напряжений. В первой модельной задаче были исследованы следующие виды зависимости подвода вещества от напряжений:

параболическая, в виде гиперболического синуса, типа близкого к гиперболическому тангенсу (см. рисунок 3а), зависящие от первого инварианта. Кроме того, в следующих модельных задачах была использована зависимость подвода от интенсивности напряжений в виде, изображенном на рисунке 3б.

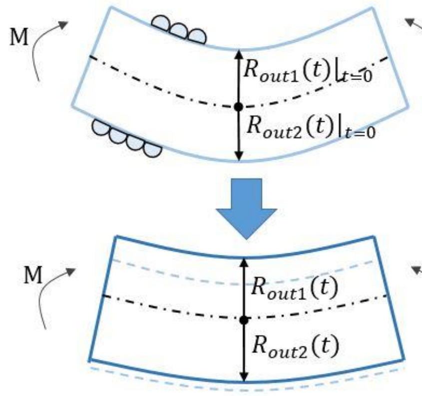
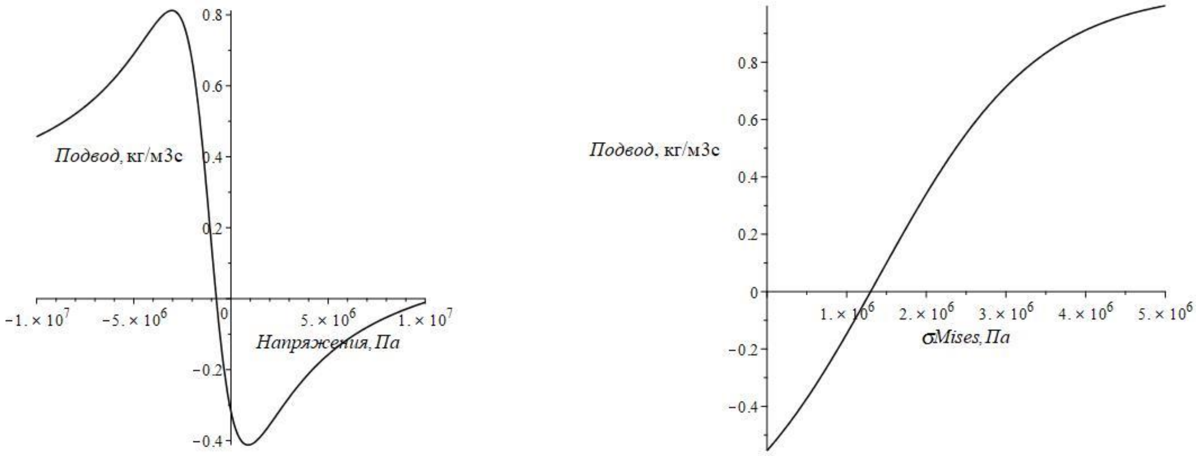


Рисунок 2 – Поверхностный рост в условиях изгиба



а б

Рисунок 3 – Зависимость подвода вещества от напряжений

Была получена кинетика поверхностного роста для различных функций подвода (см. рисунок 4) при отсутствии дополнительных ростовых деформаций. Графики представляют собой изменения толщины балки с течением времени. Можно отметить, что вид функции подвода влияет на скорость выхода на равновесное значение толщины и величину этого значения. Однако, некоторые функции подвода являются биологически необоснованными. Так, функция подвода должна быть ограниченной в силу ограниченности пропускной способности канальцев, по которым движутся питательные вещества, а также неограниченность функции может приводить к тому, что кость будет расти бесконечно (что наблюдается на графике зависимости вида гиперболического синуса). Соответственно, параболическая зависимость и зависимость в виде гиперболического синуса не подходят для дальнейшего рассмотрения. Кроме того, после некоторого значения сжимающих напряжений в костной ткани должен уменьшаться подвод питательных веществ, а при значительном растяжении должен происходить рост вместо бесконечной резорбции с отводом вещества. То есть функция не должна быть монотонной. Таким образом, наиболее подходящими с биологической точки зрения являются функции, изображенные на рисунке 3.

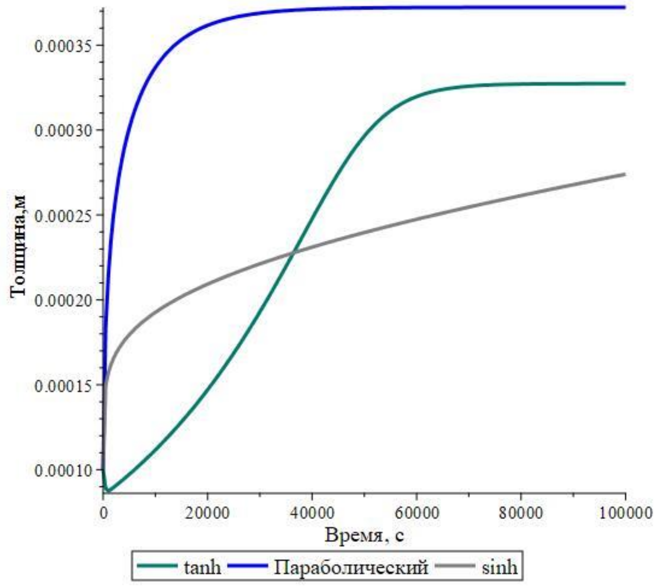


Рисунок 4 – Поверхностный рост для различных зависимостей подвода вещества от напряжений

Во втором случае разработанная математическая модель применена к задаче поверхностного роста кругового цилиндра в условиях осевого сжатия. В рамках данной модельной задачи проведено исследование влияния ростовых деформаций в нарастающих слоях на кинетику роста. Рассматриваемый цилиндр может представлять, как отдельно взятую трабекулу, так и остеон, а кроме того грубую модель трубчатой кости. Рассматриваемый цилиндр изображен на рисунке 5.

Ростовые деформации в новых слоях заданы в следующем виде:

$$\varepsilon_{\varphi}^{gr} = -\varepsilon_{r}^{gr} = k^{gr} \cdot ln\frac{R_{out}}{R_0}, \qquad (3.1)$$

где k^{gr} – ростовой коэффициент, $R_0 = R_{out}(t)|_{t=0}$ – начальный радиус цилиндра.

В начальном теле дополнительные ростовые деформации отсутствуют, то есть при $r < R_0$: $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr} = 0$. Соответственно, при наличии в ростовом слое дополнительных деформаций, для нахождения напряжений и деформаций в теле необходимо решить следующие уравнения равновесия:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{C} \cdot\cdot\, \boldsymbol{\varepsilon}^{e}) = 0, r < R_0; \qquad (3.2)$$

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{C} \cdot\cdot\, \boldsymbol{\varepsilon}^{e}) = \nabla \cdot (\boldsymbol{C} \cdot\cdot\, \boldsymbol{\varepsilon}^{gr}), r \geq R_0, \qquad (3.3)$$

со следующими граничными условиями:

$$\begin{gathered}\sigma_r(r = R_{in}) = 0;\\ u_1(r = R_0) = u_2(r = R_0);\\ \sigma_{1r}(r = R_0) = \sigma_{2r}(r = R_0);\\ \sigma_r(r = R_{out}) = 0,\end{gathered} \tag{3.4}$$

где индекс 1 соответствует начальной части тела, индекс 2 соответствует нарастающей новой части.

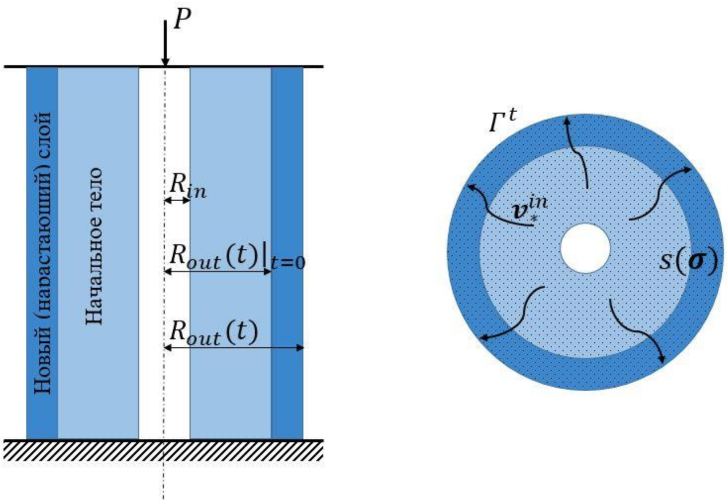


Рисунок 5 – Растущий цилиндр под действием осевой нагрузки P

Были получены графики кинетики границы цилиндра при сжатии различными силами в отсутствии дополнительных ростовых деформаций (см. рисунок 6). Когда приложенная сила меньше необходимой для поддержания равновесного состояния, начинается резорбция и внешний радиус цилиндра уменьшается. В противном случае наблюдается рост. Через некоторое время (несколько дней в данном случае) достигается равновесное состояние для приложенной силы, когда тело перестает расти. Чем больше приложенная сила, тем больше достигаемый телом размер. На представленных графиках: $P_6 > P_5 > P_4 > P_1 > P_2 > P_3$.

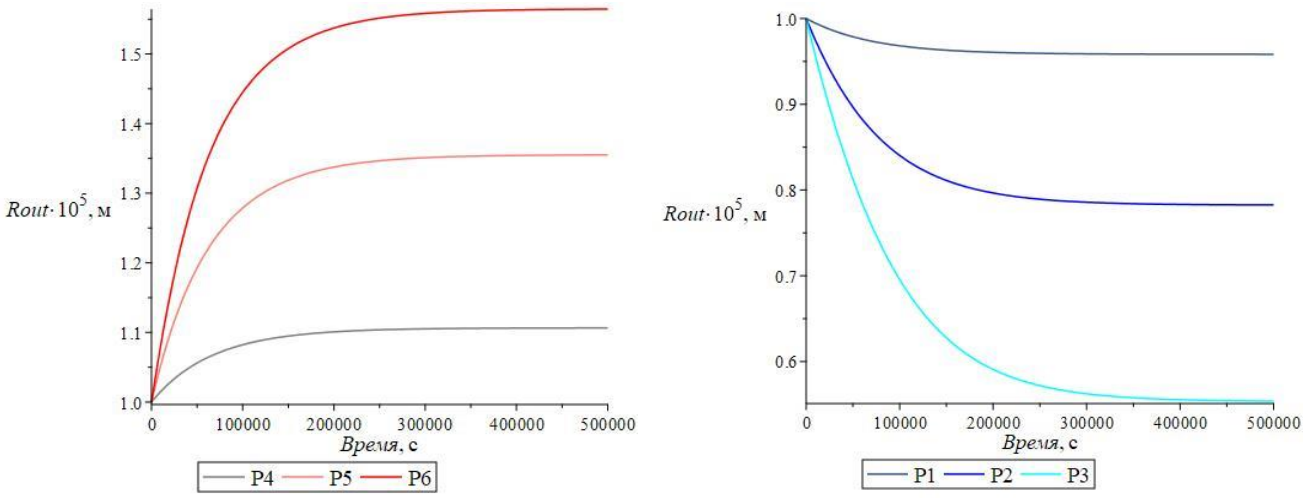


Рисунок 6 – Кинетика роста и резорбции при различных нагрузках

Была рассмотрена кинетика роста при сжатии в зависимости от ростовых деформаций в нарастающем слое. На рисунке 7 при одинаковых приложенных силах изображены: рост в отсутствии $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr}$, то есть при $k^{gr} = 0$, – серая линия; рост при различных значениях ростовых деформаций, причем ростовые коэффициенты: $k_1^{gr} > k_2^{gr} > 0 > k_3^{gr} > k_4^{gr}$, – цветные линии; при значительном ростовом коэффициенте – черная пунктирная линия. Как можно видеть, при этом изменяется скорость роста и величина достигаемого равновесного радиуса. Чем выше значение ростового коэффициента, тем больше достигаемый размер и время выхода на равновесное состояние.

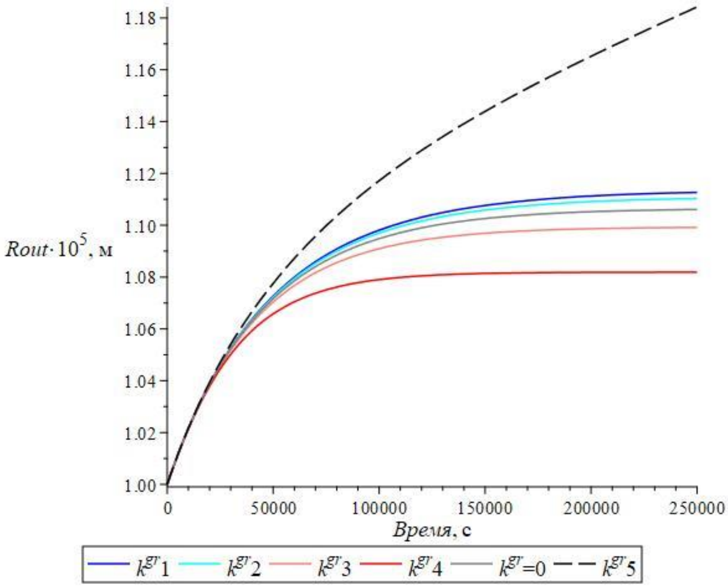


Рисунок 7 – Кинетика поверхностного роста при различных ростовых деформациях

Таким образом, дополнительные ростовые деформации могут как ускорять, так и замедлять процесс адаптации к внешним нагрузкам. Кроме того, величина ростового коэффициента не должна быть значительна, иначе влияние $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr}$ оказывается чрезмерным, и напряжения, возникающие за счет роста, способствуют неконтролируемому нарастанию новых слоев. Также ростовые деформации, обусловленные более или менее плотной упаковкой частиц в новых слоях, должны быть ограничены в силу биологических и физических факторов.

В третьей модельной задаче рассматривался рост и резорбция на поверхности одной поры, и далее был осуществлен переход к пористому телу в приближении эффективного поля. Было исследовано влияние различных параметров модели и характеристик костной ткани на кинетику поверхностного роста. Рассматриваемое тело изображено на рисунке 8.

Было представлено распределение напряжений по Мизесу для разных значений R_{out} (см. рисунок 9). В данном случае радиус поры представляется аналогом времени – чем меньше радиус поры, тем больше прошло времени. Части графиков, находящиеся правее начального радиуса, отображают напряжения в начальной части тела; части графиков, левее этой отметки –

напряжения в новых нарастающих слоях. Если дополнительные ростовые деформации отсутствуют, то напряжения на границе поры остаются постоянными (пунктирная линия на графике). Если $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr} \neq 0$, то на границе первоначального тела и новых слоев присутствует скачок напряжений.

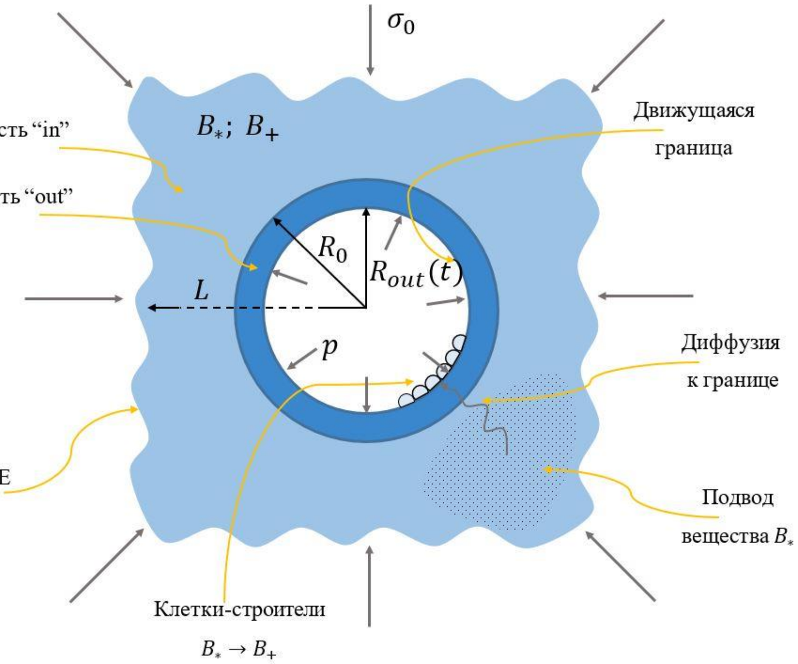


Рисунок 8 – Рост на поверхности поры

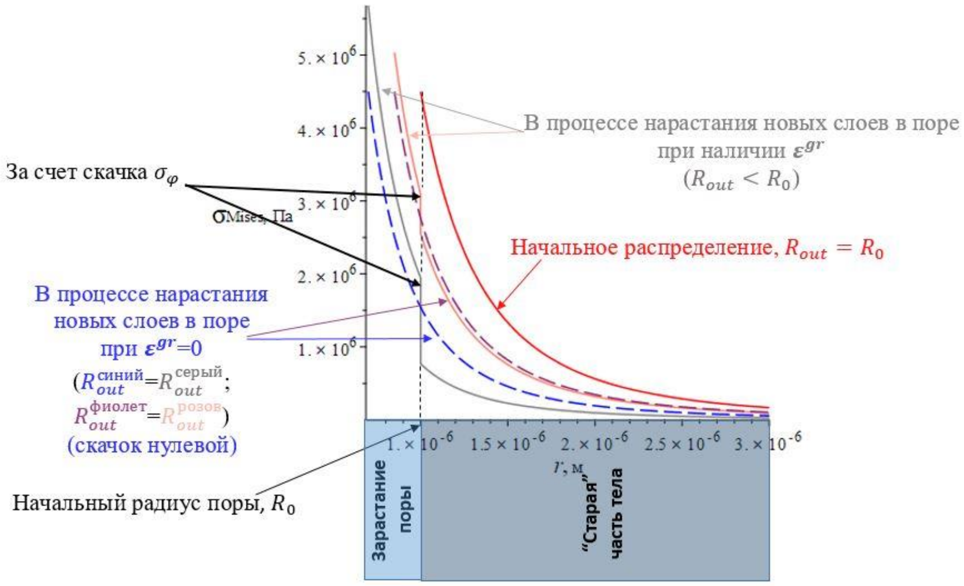
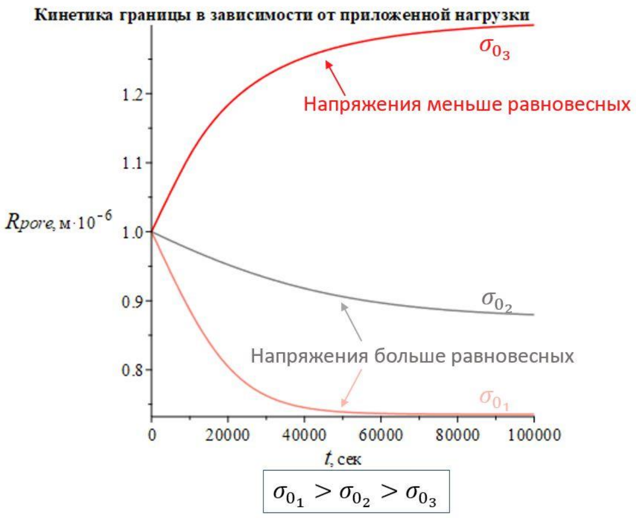


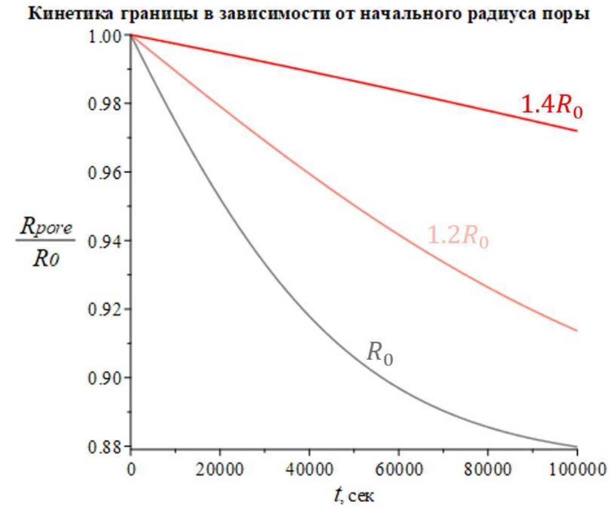
Рисунок 9 – Изменение напряжений в процессе поверхностного роста в поре

Таким образом, движение поверхности роста перераспределят напряжения. Ростовые деформации $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr}$ увеличивают напряжения на поверхности поры, создавая оболочку, которая, например, может позволить выдержать более интенсивные нагрузки, а также за счет $\boldsymbol{\varepsilon}^{gr}$ уменьшаются напряжения в первоначальной части ячейки. При значительном зарастании поры (более половины объема) напряжения на границе поры (R_{out}) значительно возрастают, а также увеличиваются напряжения на границе “in”-“out”.

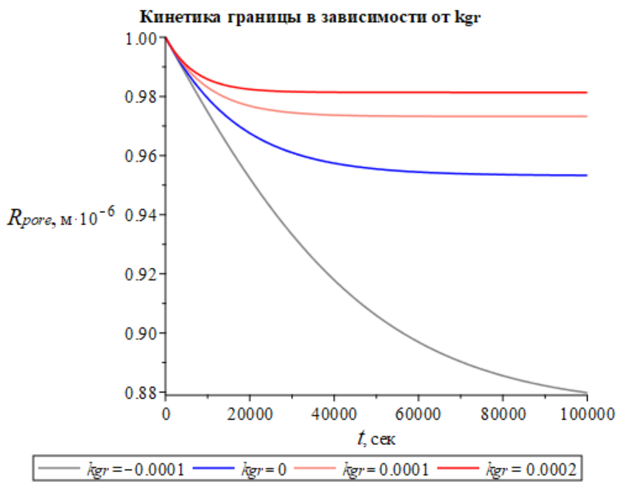
Было исследовано влияние параметров модели на кинетику границы. Ниже представлены графики для разных приложенных нагрузок (см. рисунок 10а), начальных радиусов поры (см. рисунок 10б) и ростовых коэффициентов (см. рисунок 10в). Параметры модели влияют, как на время достижения равновесного радиуса, так и на его значение, а также в зависимости от параметров может происходить как рост, так и резорбция. Таким образом, представленная модель позволяет исследовать влияние различных параметров на кинетику роста и дает возможность исследования более сложного напряженного состояния и конфигурации рассматриваемого тела, когда в разных точках тело обладает различными характеристиками, начиная от плотности заканчивая напряженно-деформированным состоянием.



а



б



в

Рисунок 10 – Кинетика роста на поверхности поры для различных параметров

Переход к пористому телу был осуществлен в приближении эффективного поля, где каждая пора рассматривалась как изолированная в матрице с эффективными свойствами C_{eff}, при этом поле σ_{eff}, действующее на ячейку с порой, представляет собой суперпозицию удаленно приложенного внешнего поля σ_0 и влияния соседних пор. Было получено изменение пористости вследствие поверхностного роста относительно начального значения P_0 в зависимости от ростового коэффициента (см. рисунок 11).

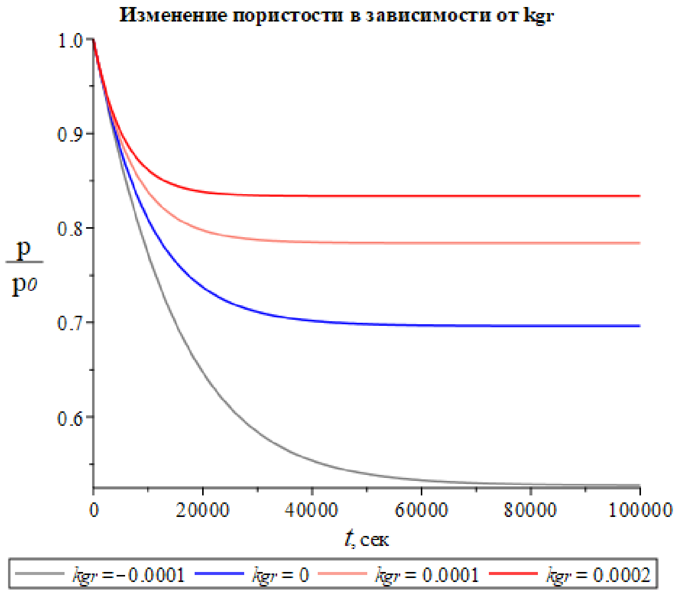


Рисунок 11 – Изменение пористости для различных ростовых коэффициентов

В ходе решения модельных задач, были исследованы возможные варианты зависимости подвода вещества от напряжений и выбраны наиболее подходящие с биологической точки зрения зависимости – функция подвода должна быть ограничена и не быть монотонной. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что в случае возможности регуляции функции подвода вещества можно влиять на скорость роста и адаптации костной ткани.

Было исследовано влияние ростовых деформаций в новых слоях. Дополнительные ростовые деформации в нарастающем слое перераспределяют напряжения в теле и управляют кинетикой поверхностного роста, влияя на достигаемое равновесное состояние и скорость его достижения. За счет дополнительных ростовых деформаций на поверхности тела образуются более напряженные слои, обеспечивающие жесткость всего тела.

Приложенная нагрузка влияет на кинетику поверхностного роста. В зависимости от величины может приводить как к росту, так и к резорбции. Чем больше приложенная сила, тем быстрее происходят процессы роста. Полученные результаты соотносятся с реальными представлениями о процессе и экспериментальными данными, и результатами, полученными другими авторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана новая модель поверхностного роста применительно к костной ткани, основанная на принципах термодинамики и механики конфигурационных сил с использованием нового выражения для конфигурационной силы, отвечающей за рост и резорбцию.

2. Выведено выражение для конфигурационной силы, которой является нормальная компонента тензора, названного тензором поверхностного роста. Выражение для тензора поверхностного роста получено в результате анализа балансов массы, импульса и энергии, и второго начала термодинамики в виде неравенства Клаузиуса – Дюгема, записанных для растущей костной ткани.

3. Развитая модель позволяет оценивать влияние механических напряжений, объемного подвода и последующего диффузионного транспорта подвижного компонента к поверхности роста, и ростовых деформаций в новых слоях на процесс роста и скорость изменения размеров и формы тела.

4. На основе модели решена задача поверхностного роста в условиях изгиба. Исследовано влияние выбора функции подвода вещества на кинетику роста костной ткани и обоснован выбор наиболее подходящей функции. Имеющим практическое значение выводом является то, что при возможности влияния на функцию подвода вещества можно судить об оптимальном виде такого подвода.

5. Решена задача поверхностного роста цилиндра при осевом сжатии. Исследовано влияние дополнительных ростовых деформаций на кинетику роста, и описан механизм их возникновения в рамках поверхностного роста костной ткани.

6. Решена задача поверхностного роста в пористом теле с оценкой влияния параметров модели на поверхностный рост в поре.

7. Разработанный подход к моделированию поверхностного роста под действием напряжений может служить основой для постановки и решения различных связанных задач биомеханики и механохимии. И кроме того в дальнейшем может использоваться для описания изменения костной ткани на уровне целой кости, учитывая случайную ориентацию каждой трабекулы в общем объеме, для более сложных видов напряженного состояния с использованием конечно-элементных пакетов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные материалы диссертации опубликованы в следующих работах:

Ведущие рецензируемые научные журналы из Перечня ВАК

1. Freidin, A.B. On a configurational force driving surface growth of solids / A.B. Freidin, Y.O. Izmaylova // Materials Physics and Mechanics. – 2019. – Vol.42. – P. 582-595.

2. Измайлова, Я.О. О моделировании поверхностного роста твердых тел под действием напряжений / Я.О. Измайлова, А.Б. Фрейдин // Вестник ПНИПУ. – 2020. – №4. – С. 97-106.

Труды конференций

3. Izmaylova, Y. Modeling surface growth of bone tissue / Y. Izmaylova, A. Freidin // AIP Conference Proceedings. – 2021. – Vol. 2371. – P. 060002.

Тезисы конференций

4. Измайлова, Я.О. Биомеханика ремоделирования костной ткани / Я.О. Измайлова, А.Б. Фрейдин // БИОМЕХАНИКА-2018: материалы XIII Всероссийской (с международным участием) конференции, (с. Дивноморское, 28 мая – 1 июня 2018 г.). – Ростов-на-Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2018. – С. 45.

5. Измайлова, Я.О. Моделирование поверхностного роста в пористом теле / Я.О. Измайлова, А.Б. Фрейдин // Математическое моделирование и биомеханика в современном университете: тезисы докладов XV Всероссийской школы (с. Дивноморское, 26 мая – 31 мая 2021 г.). – Ростов-на-Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2021. – С. 66.