

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования  
«Пермский национальный исследовательский политехнический университет»

На правах рукописи

Еленская Наталия Витальевна

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ РЕШЕТЧАТЫХ СКАФФОЛДОВ  
С УЧЕТОМ ИХ МЕХАНИЧЕСКОГО ОТКЛИКА И ВАРИАЦИИ  
МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

1.2.2. Математическое моделирование, численные методы  
и комплексы программ

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
кандидат физико-математических наук,  
Михаил Анатольевич Ташкинов

Пермь — 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ .....	15
1.1. Возможности инженерных наук применительно к биомедицине .....	15
1.2. Особенности строения костной ткани.....	17
1.3. Восстановление поврежденной костной ткани.....	20
1.4. Применение аддитивных технологий при производстве скаффолдов костной ткани .....	22
1.5. Материалы для аддитивно изготовленных скаффолдов .....	24
1.6. Требования к скаффолдам для костной ткани .....	26
1.7. Методы проектирования решетчатой структуры скаффолдов .....	30
1.8. Методы прогнозирования упругих свойств решетчатых структур .....	33
1.9. Выводы по главе 1 .....	36
ГЛАВА 2. ПРОЕКТИРОВАНИЕ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ТРИЖДЫ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МИНИМАЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ С УЧЕТОМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ .....	38
2.1. Проектирование решетчатых структур с использованием трижды периодических минимальных поверхностей .....	38
2.2. Функционально-градиентные структуры на основе ТПМП .....	42
2.3. Оценка морфометрических параметров кости и скаффолдов .....	45
2.4. Применение морфометрического анализа для оценки влияния типа ТПМП на свойства структуры.....	47
2.5. Применение морфометрического анализа для оценки влияния типа функционального градиента .....	55
2.6. Выводы по главе.....	64

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭЛЕМЕНТАРНОЙ ЯЧЕЙКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГРАДИЕНТА НА МЕХАНИЧЕСКИЙ ОТКЛИК СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ТПМП.....	66
3.1. Математическая постановка задачи одноосного сжатия в условиях упругопластического поведения материала .....	66
3.2. Конечно-элементная дискретизация структур на основе ТПМП .....	70
3.3. Применение инструментов статистического анализа для оценки распределения напряжений .....	72
3.4. Анализ упругопластического поведения структур на основе ТПМП с различным типом элементарной ячейки в сопоставлении с референтной моделью костной ткани .....	73
3.5. Анализ упругопластического поведения функционально-градиентных структур на основе поверхности гироида с различными типами градиента	76
3.6. Выводы по главе 3 .....	83
ГЛАВА 4. МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ТПМП С ГРАДИЕНТОМ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ТРАБЕКУЛЯРНО-КОРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ КОСТНОЙ ТКАНИ .....	85
4.1. Замещение трабекулярно-кортикальной переходной зоны костной ткани градиентными структурами на основе ТПМП .....	85
4.2. Анализ распределения напряжений в переходной зоне скаффолдов с градиентом морфологического строения.....	91
4.3. Аддитивное производство прототипов разработанных структур.....	95
4.4. Применение системы корреляции цифровых изображений для валидации численного расчета и анализа деформационного поведения скаффолдов ...	97
4.5. Сравнительный анализ экспериментальных данных и численного моделирования .....	99

4.6. Выводы по главе 4.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....	132
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....	136

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и степень разработанности темы.** Костная трансплантация занимает второе место в мире среди операций по эндопротезированию тканей [1, 2]. Необходимость такого хирургического вмешательства могут вызвать дефекты костей, удаление опухолей или тяжелый остеоартроз суставов. Для восстановления целостности и исходных механических свойств костей применяются искусственные трансплантаты [3]. Эндопротезирование может быть направлено как на регенерацию тканей [4–6], так и на полное замещение поврежденного участка [7, 8]. Одними из наиболее перспективных в настоящее время являются подходы регенеративной медицины, заключающиеся в тканевой инженерии на основе скаффолдов. Такие скаффолды используются *in vivo* с целью стимулирования и направления формирования живых тканей *in situ*. Скаффолд обеспечивает необходимую механическую поддержку, а также среду для пролиферации клеток. В отличие от других подходов, таких как пересадка участков костной ткани [9], методика Илизарова [10] и мембранная техника [11, 12], преимуществом тканевой инженерии является сокращение количества необходимых операций, что в итоге приводит к уменьшению времени восстановления пациента [13]. Значительный вклад в этот процесс внесло развитие аддитивных технологий, открывших новые возможности по созданию геометрически-сложных объектов с особыми свойствами. За прошедший период было опубликовано множество работ, посвященных различным аспектам проектирования и производства костных скаффолдов. Для того, чтобы качественно сформулировать требования, предъявляемые к проектируемым структурам, необходимо хорошо понимать функции и особенности строения костной ткани. Вклад в изучение структуры и механических свойств костной ткани внесли А.Ю. Акулич, А.А. Zadpoor, G. Osterhoff, J. Du, D. Wu, Е. Смотров, А.А. Лапшина, Е.В. Глушков, M.S. Ghim, R. Asbai-Ghoudan, В.М. Иванов. Непосредственно при создании скаффолдов, необходимы исследования в следующих направлениях: применение какого подхода при проектировании более рационально с точки зрения

свойств конечной структуры, какими механическими свойствами она будет обладать, каким образом её изготовить и как она будет взаимодействовать с биологической средой. Непосредственно развитием подходов проектирования скаффолдов активно занимаются D.J. Yoo, M. Afshar, M. Mahbod, X.Y. Zhang, Z. Dong, S. Khaleghi, J. Zhang, Y. Cao. Вопросами прогнозирования механических характеристик проектируемых скаффолдов активно занимаются A. Gleadall, S. Ma, Л.Б. Маслов, Н.А. Еникеев, Р. Karimipour-Fard, O. Al-Ketan, M. Vafaefar, S.K. Jalali, М.А. Жмайло. Значительный вклад в развитие технологий производства скаффолдов с применением аддитивных технологий внесли F.J. O'Brien, L.G. Bracaglia, S. Bargmann, Y. Liu, H. Chen, S. Kanwar, S. Vijayavenkataraman, R. Winarso, M.M. Germaini, A. Farazin. Среди авторов, чьи исследования посвящены оценке биологического взаимодействия с тканями и деградационных свойств скаффолдов, можно выделить D.A. Garzón-Alvarado, Q. Shi, Jodati, E. Walejewska, Z. Dong, S. Tajvar, Л.С. Литвинова, И.А. Хлусов, М.А. Сурменова.

Скаффолд должен имитировать структуру и биологические функции окружающих тканей [1, 14–19], обеспечивать их механическую поддержку [20, 21], а также пролиферацию (разрастание) и дифференцировку (изменение функции) клеток [22, 23]. Для обеспечения механической составляющей необходимо, чтобы механические свойства на макромасштабном уровне были приближены к соответствующим свойствам замещаемого фрагмента костной ткани. На биологическую активность клеток оказывают влияние морфологические характеристики скаффолда. Для того, чтобы учесть эти требования, необходим тщательный подбор материала и эффективное управление архитектурой внутренней пористой структуры скаффолда.

Процесс проектирования и применения скаффолдов в тканевой инженерии состоит из последовательных этапов. На первом этапе (первичная фиксация) важно соответствие механических свойств скаффолда свойствам кости и локальным условиям нагрузки [27]. Предполагается, что скаффолд должен быть функционален сразу после имплантации. Следовательно, на этом этапе скаффолд не должен вызывать эффект экранирования напряжений (снижение плотности костной ткани

в результате перераспределения напряжений с кости на имплантат), который приведет к резорбции кости [2]. Механические свойства человеческой кости сильно различаются в зависимости от её типа и функции: для кортикальной костной ткани модуль упругости на сжатие по разным источникам варьируется от 4 до 20 ГПа, предел прочности на сжатие от 131.00 до 224.00 МПа. Для трабекулярной кости эти же характеристики варьируются от 1 до 17 ГПа и от 1.5 до 16 МПа, соответственно [2, 28–31]. Механические свойства скаффолда должны быть подобраны в соответствии с особенностями участка кости с целью уменьшить или избежать таких осложнений, как остеопения, связанная с имплантатом, и последующего перелома [32], а также чтобы поддерживать надлежащую механическую стимуляцию кости. На втором этапе механические свойства скаффолда должны быть адаптированы для создания механотрансдукции между скаффолдом и костью, которая влияет на дифференциацию тканей и остеоинтеграцию скаффолда [33]. Третий этап включает эволюцию скаффолда, при которой растущая костная ткань обеспечивает поддержку механической нагрузки по мере деградации материала скаффолда, до восстановления необходимой биомеханической функции кости [20, 34].

При выборе материала скаффолда для инженерии костей важнейшим критерием является биосовместимость, обеспечивающая гармоничное взаимодействие с живыми тканями, не вызывая токсических, воспалительных или иммунных реакций [25]. Другой фактор это скорость биодеградации материала, которая должна обеспечивать постепенное замещение скаффолдов клетками организма с течением времени [26]. К биосовместимым материалам, применяемым в тканевой инженерии, относятся металлы, керамики, полимеры и гидрогели [1, 14]. Металлические импланты, однако, в большинстве своем неспособны к биодеградации, а скорость деградации имплантов из керамики не сопоставима со скоростью прорастания костной ткани. В качестве наиболее перспективных материалов можно выделить полимерные материалы, которые не только удовлетворяют требованиям к механическим характеристикам, обладают

необходимыми свойствами биодegradации и биосовместимости, но и способствуют лучшей адгезии клеток за счет шероховатости поверхности [14].

К морфометрическим параметрам, которые необходимо учитывать на этапе проектировании скаффолда, относятся размер и взаимосвязанность пор, степень пористости структуры, а также площадь внутренней поверхности скаффолда [20]. Размер пор скаффолда имеет решающее значение для миграции клеток, обмена питательными веществами и удаления отходов, что влияет на процесс регенерации тканей [2, 23, 35, 36]. Скаффолды должны обладать микроструктурой с открытыми порами и высокопористой поверхностью [37, 38]. Сохранение достаточной пористости и взаимосвязанной структуры поддерживает клеточную активность и способствует формированию новой ткани. Более крупные поры способствуют васкуляризации и миграции клеток, в то время как мелкие поры улучшают клеточную адгезию [19]. Достижение баланса между этими геометрическими аспектами имеет решающее значение для оптимизации работы скаффолдов в регенеративной медицине. Высокое соотношение площади внутренней поверхности к объему необходимо для размещения большого количества клеток, требуемых для замены или восстановления функций тканей или органов [20]. Учет морфометрических требований при конструировании скаффолдов будет способствовать пролиферации клеток и воспроизводству специфического для клеток матрикса, который в итоге возьмет на себя роль деградирующего скаффолда. Эти характеристики будут зависеть от типа элементарной ячейки, выбранной в качестве основы скаффолда. Один из активно развивающихся подходов предполагает использование ячеек на основе трижды периодических минимальных поверхностей (ТМП) (M. Liu, L. Ma, N. Zhen, D. Monopoli, P. Caravaggi, X. Zhao, Н. А. Еникеев, М.А. Сурменева). Особая геометрия таких структур способствует созданию биоморфных условий для клеток и обладает хорошими механическими характеристиками, приближенными к характеристикам костной ткани. Тем не менее, возможности проектирования структур со сложной геометрией, приближенной к строению костной ткани, значительно ограничены функционалом существующих программных решений по заданию параметров

структур ТПМП в соответствии с предъявляемым к скаффолдам комплексным требованиям. В частности, имеющиеся средства сильно ограничены типами доступных базовых ячеек ТПМП. Кроме того, отсутствует возможность эффективно управлять различными морфометрическими параметрами структур, а также задавать функциональный градиент на основе изменения внутренней геометрии.

Таким образом, актуальным является развитие подходов на основе методов математического моделирования для решения задачи проектирования решетчатой структуры ТПМП с механическими и морфометрическими свойствами, подобранным относительно объекта сравнения – различных участков костной ткани.

**Объектом исследования** работы являются модели решетчатых структур на основе ТПМП, спроектированные с учетом требований к биомедицинским скаффолдам. **Предметом исследования** является механическое поведение и морфометрические характеристики таких решетчатых структур.

**Целью работы** является разработка новых математических моделей для рационального проектирования полимерных решетчатых структур скаффолдов с учетом механических свойств и морфометрических характеристик замещаемой костной ткани.

Достижение поставленной в работе цели предполагает решение следующих задач:

1. Определение параметров аналитических выражений для ТПМП с целью создания трехмерных моделей однородных периодических и функционально-градиентных пористых структур с требуемыми морфометрическими характеристиками.
2. Исследование влияния различных типов ТПМП и их параметров на механические свойства получаемых решетчатых структур.
3. Разработка алгоритма для создания функционально-градиентных структур на основе ТПМП с контролируемыми характеристиками переходной зоны.

4. Проведение численных экспериментов для оценки влияния параметров и типов градиентных структур на механические свойства и распределения напряжений в прототипах скаффолдов на основе ТПМП.

5. Верификация результатов численного моделирования на основе экспериментальных исследований деформационного поведения аддитивно изготовленных прототипов скаффолдов с применением системы корреляции цифровых изображений.

#### **Научная новизна работы:**

- Разработан новый математический алгоритм построения геометрических моделей для периодических и функционально-градиентных решетчатых структур на основе аналитического задания ТПМП с учетом морфометрических характеристик замещающей костной ткани.
- Разработан программный продукт для создания геометрии решетчатых структур на основе ТПМП с возможностью реализации различных типов структурного градиента, а также управления такими параметрами, как общая и локальная объемная доля пор, средняя толщина структурных элементов, диаметр пор, площадь внутренней поверхности.
- Предложен и реализован подход для определения параметров моделей структур на основе ТПМП, имитирующих механическое поведение референтной модели трабекулярной костной ткани, на основе конечно-элементного анализа упругого и упругопластического механического поведения.
- Разработан новый способ моделирования переходной зоны между кортикальной и трабекулярной костной тканью с использованием структур на основе ТПМП с градиентом морфологического строения.
- Получены новые данные о влиянии конфигурации переходной зоны градиентных структур, а также геометрии элементарных ячеек, на локальное распределение напряжений.
- Обнаружено, что морфология ячейки значительно влияет на распределение напряжений в структуре при сжимающем нагружении, тогда как

морфометрические характеристики структуры изменяются незначительно. При этом задание градиента оказывает существенное влияние как на морфометрические, так и на прочностные свойства структуры.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в разработке и реализации нового комплексного подхода для моделирования пористых структур на основе ТПМП при их адаптации к референтной модели с использованием инструментов конечно-элементного моделирования и морфометрического анализа.

Практическая значимость работы заключается в разработке способа рационального проектирования биомедицинских скаффолдов на основе ТПМП с учетом адаптации механического поведения и персонализированных требований, выполнение которых необходимо для эффективного замещения поврежденного участка костной ткани. Предложенный подход может быть полезен исследовательским и медицинским организациям, занимающимся проблемами восстановления костной ткани и решениями научных и практических задач в области тканевой инженерии.

Диссертационное исследование было выполнено в Пермском национальном исследовательском политехническом университете в рамках гранта, выделяемого для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации, соглашение № 075-15-2021-578 от 31.05.2021 г. и при выполнении государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на выполнение фундаментальных научных исследований (проект FSNM-2024-0013).

### **Методология и методы исследования**

Поставленные в работе задачи решены с использованием методов и подходов математического моделирования, вычислительной математики и механики деформируемого твердого тела, экспериментальной механики, техники

корреляции цифровых изображений, методов статистического анализа случайных величин и математической морфологии.

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Метод моделирования решетчатой структуры скаффолдов на основе ТПМП, позволяющий адаптировать их геометрические характеристики к референтной модели на основе сопоставления набора морфометрических параметров.
2. Способ проектирования скаффолдов на основе ТПМП с градиентной структурой.
3. Конечно-элементные модели для описания упругопластического поведения аддитивно изготовленных образцов скаффолдов, позволяющие оценивать эффективный модуль упругости и прогнозировать области локализации пластической деформации на структурном уровне.
4. Способ сравнения результатов моделирования на основе методов статистического анализа.
5. Подход к использованию градиентных структур на основе ТПМП для замещения переходной зоны между кортикальной и трабекулярной костной тканью, позволяющий минимизировать значения напряжений в зоне перехода.

**Достоверность и обоснованность** результатов моделирования механического поведения структур на основе ТПМП, полученных при численных расчетах, обеспечиваются сходимостью вычислительных алгоритмов программ, воспроизводимостью полученных результатов, качественным и количественным соответствием результатов моделирования данным экспериментальных исследований.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждались на следующих научных конференциях: Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждались на следующих научных конференциях: Зимняя школа по механике сплошных сред (Пермь, 2021, 2023), Virtual 4th International Conference on Structural Integrity (Португалия, 2021), Всероссийская школа–конференция «Математическое моделирование в естественных науках» (Пермь, 2021-2023), Проблемы динамики

и прочности машин, конструкций и механизмов (Пермь, 2021-2023), XVI Международная конференция «Механика, ресурс и диагностика материалов и конструкций» памяти академика Э. С. Горкунова (Екатеринбург, 2022), Всероссийская школа «Математическое моделирование и биомеханика в современном университете» (Дивноморское, 2023, 2024), Международная конференция «Механика биомедицинских материалов и устройств» (Пермь, 2023), XIII Всероссийский съезд по теоретической и прикладной механике (Санкт-Петербург, 2023), V Международная научная конференция «Наука будущего» (Орел, 2023), XXI Международная конференция «Современные проблемы механики сплошной среды» (Ростов-на-Дону, 2023), Школа-конференция «Актуальные проблемы механики» памяти Д. А. Индейцева (Великий Новгород, 2024), Международная конференции «Физическая мезомеханика. Материалы с многоуровневой иерархически организованной структурой и интеллектуальные производственные технологии» (Томск, 2024).

Диссертационная работа докладывалась и обсуждалась на семинарах кафедры «Динамика и прочность машин» ПНИПУ (рук. д.т.н., академик РАН, проф. В.П. Матвеевко), научно-исследовательской лаборатории «Механика биосовместимых материалов и устройств» ПНИПУ (рук. к.ф.-м.н., М.А. Ташкинов), научно-образовательного центра «Умные материалы и биомедицинские приложения» БФУ им. И. Канта (рук. к.ф.-м.н. В.В. Родионова), Института механики сплошных сред УрО РАН (рук д.т.н., академик РАН, проф. В.П. Матвеевко), Центра экспериментальной механики ПНИПУ (рук. д.ф.-м.н., проф. В.Э. Вильдеман), кафедры «Математическое моделирование систем и процессов» ПНИПУ (рук. д.ф.-м.н., проф. П.В. Трусов).

**Публикации по теме диссертации.** По тематике диссертационного исследования опубликовано 37 печатных работ, в том числе 8 статей [40–47] в журналах, рекомендованных ВАК, в изданиях, входящих в метрические базы цитирования Web of Science и Scopus, МБЦ, 23 публикации в тезисах докладов и материалах конференций, получено 6 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ.

**Личный вклад автора.** Автором диссертации проведен литературный обзор по тематике исследования, разработаны алгоритмы и программы для их реализации, предназначенные для создания трехмерных моделей геометрии пористых структур на основе аналитического задания ТПМП, предложен способ задания параметров этих моделей для их сопоставления с референтной структурой, созданы конечно-элементные модели, выполнены численные расчеты и обработка полученных данных. Постановка задач, результаты исследования и их интерпретация обсуждалась с научным руководителем М.А. Ташкиновым и другими соавторами публикаций. Создание образцов и проведение экспериментальных исследований осуществлялось м.н.с. НИЛ «МБМУ» И.В. Виндокуровым и Ю.В. Пироговой, автором диссертации осуществлялся анализ полученных экспериментальных данных, а также их сопоставление с результатами численного моделирования.

**Структура и объём работы.** Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы (242 наименования), двух приложений. Работа изложена на 141 странице, содержит 37 иллюстраций, 7 таблиц.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность за помощь и поддержку в реализации работы коллективу научно-исследовательской лаборатории «Механика биосовместимых материалов и устройств» (особая благодарность к.ф.-м.н., проф. В.В. Зильбершмидту), сотрудникам кафедры «Динамика и прочность машин» (в особенности – д.ф.-м.н., проф. И.Э. Келлеру), коллегам из ИМСС УрО РАН (в том числе – д.ф.-м.н. А.А. Адамову), а также научному сообществу, в особенности тем, кто активно участвовал в обсуждении результатов диссертации на конференциях и семинарах.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Костная ткань представляет из себя сложную неоднородную пористую структуру, воспроизведение которой с учетом индивидуальных особенностей пациентов представляет большую сложность. Операции по пересадке костной ткани являются одними из наиболее востребованных в области тканевой инженерии. Для заживления крупных дефектов и последующей регенерации костной ткани с помощью методов аддитивного производства изготавливаются искусственные имплантаты, которые по своим механическим и морфометрическим свойствам будут функционально эквивалентны восстанавливаемой ткани [48]. На данный момент не существует универсального подхода к проектированию объектов для замещения поврежденной костной ткани, однако активно исследуются различные возможности адаптации структур на основе стандартных типов геометрий под биологические и механические параметры костной ткани.

### 1.1. Возможности инженерных наук применительно к биомедицине

В рамках тканевой инженерии для восстановления или улучшения функционирования тканей используются подходы, основанные на имплантации искусственных объектов. В большинстве своем эти подходы предполагают использование трехмерного решетчатого каркаса (пористого скаффолда) для начального прикрепления клеток и их последующего разрастания [14, 49]. При этом, такой пористый каркас должен обладать следующими свойствами: трехмерность, высокая пористость с взаимосвязанной сетью пор, биосовместимость, биорезорбируемость, контролируемая скорость деградации и резорбции в соответствии с ростом клеток/тканей *in vitro* и/или *in vivo*, подходящий химический состав поверхности для прикрепления, пролиферации и дифференцировки клеток [37].

Исходя из перечисленного, одной из основных задач при проектировании и изготовлении скаффолдов для замещения поврежденной костной ткани является

обеспечение высокого уровня точности контроля их макромасштабных (пространственная форма, механическая прочность, плотность, пористость и др.) и микроструктурных (размер пор, распределение пор, их взаимосвязанность и др.) свойств [49]. Для производства таких структур в тканевой инженерии успешно применяются аддитивные технологии (например в работах М.-М. Germaini и др. [50], R. Belluomo и др. [51], R. Donate и др. [52], H. Ait Said и др. [53] и S. Ataollahi и др. [54]) – это делает возможным создание иерархических пористых структур произвольных анатомических форм, обладающих требуемыми механическими функциями и параметрами массопереноса (т.е. проницаемостью и диффузией).

Геометрическое строение и морфологические параметры структуры скаффолда играют ключевую роль в функционировании системы «живая ткань – искусственный эндопротез» [55]. Аддитивные технологии позволяют получить структуры с улучшенными относительно традиционных методов производства характеристиками, однако адаптация решетчатой структуры скаффолдов к противоречивым механическим и биологическим требованиям инженерии костной ткани остается сложной задачей. Для сокращения необходимых экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* используется предварительный анализ на основе математического моделирования [56–58]. Такой подход позволяет *in silico* провести предварительную оценку механико-биологических характеристик спроектированных скаффолдов [59]. Например, в работе Л.Б. Маслова и др. [60] таким образом было исследовано напряженно-деформированное состояние биомеханической системы «кость-имплант» в условиях нагружения, возникающих при ходьбе пациента. Исследование градиентного ячеистого эндопротеза на прочность с использованием метода конечных элементов (МКЭ) было проведено в работе В. Ш. Суфиярова и др. [61] и позволило проанализировать влияние топологии протеза на НДС кости и оценить взаимодействие системы «кость-имплант» при различных видах активности человека. В работе Рогожникова и др. [62] с помощью моделирования контактной задачи влияния упругих свойств костных тканей на НДС в области контакта с имплантом показана необходимость индивидуального подбора параметров

имплантата для каждого случая. В проведенном Н.В. Федоровой [63] исследовании подходов численного моделирования пористых костных имплантатов на НДС показано, как конфигурация структуры и детализация проектирования влияет на сходимость численных и экспериментальных результатов.

Высокая точность результатов моделирования относительно эмпирических испытаний превратила численные методы в инструмент прогнозирования, позволяющий не только проводить предварительный анализ механического поведения исследуемой структуры на стадии проектирования, но и оптимизировать её геометрию в соответствии с полученными результатами. Моделирование взаимодействия имплантата в зоне контакта с костной тканью, проведенное В. Н. Трезубовым [64], позволило проанализировать чувствительность трабекулярной костной ткани к положению и различной конфигурации отдельных элементов протеза. В исследовании П. Большакова и др. [65] процедура топологической оптимизации была проведена для проектирования эндопротеза тазобедренного сустава с нерегулярно сложной структурой.

Таким образом, инженерные науки, использующие методы экспериментального и численного анализа механического поведения конструкций, вносят весомый вклад в развитие биомедицины, в частности – в области тканевой инженерии для решения проблем проектирования искусственных эндопротезов.

## **1.2. Особенности строения костной ткани**

Кость считается природным композитом, в состав которого входят как органические вещества, например, коллаген I типа (фибрилярный белок, основа соединительной ткани организма), так и неорганические – гидроксиапатит (минерал, обеспечивающий прочность всей костной структуры) [66–68]. Компоненты костей относятся к различным масштабным уровням и имеют особую иерархию (Рис. 1.2.1). Каждый уровень выполняет различные механические, биологические и химические функции.

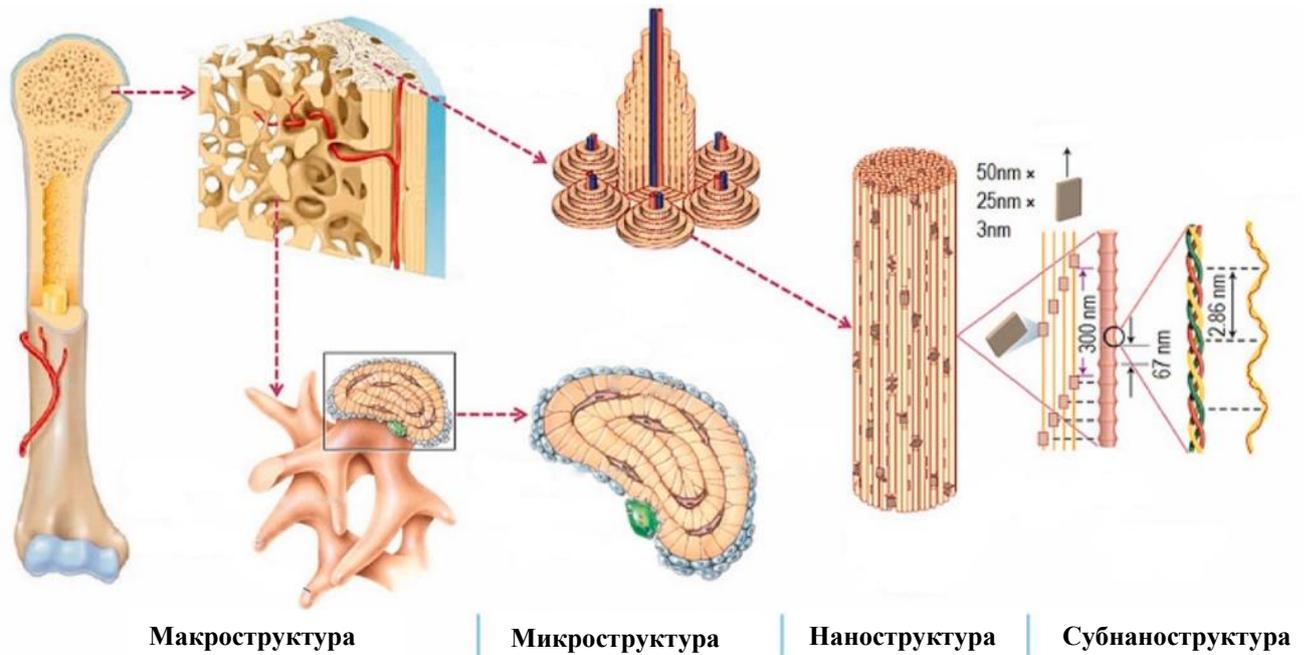


Рис. 1.2.1 — Иерархия структурного состава кости [69]

Иерархические уровни костной ткани включают макромасштабный, микромасштабный, субмикромасштабный, наномасштабный и субнаномасштабный. Макромасштабный уровень описывает общую форму кости. На микроструктурном уровне происходит разделение кости на компактный (кортикальная кость) и губчатый (трабекулярная кость) слои, а также на формирующие их структурные элементы (Рис. 1.2.2). Пористость кортикальной кости в среднем составляет 3–5%, трабекулярная кость напротив обладает большой пористостью — 50–90% [67, 70].

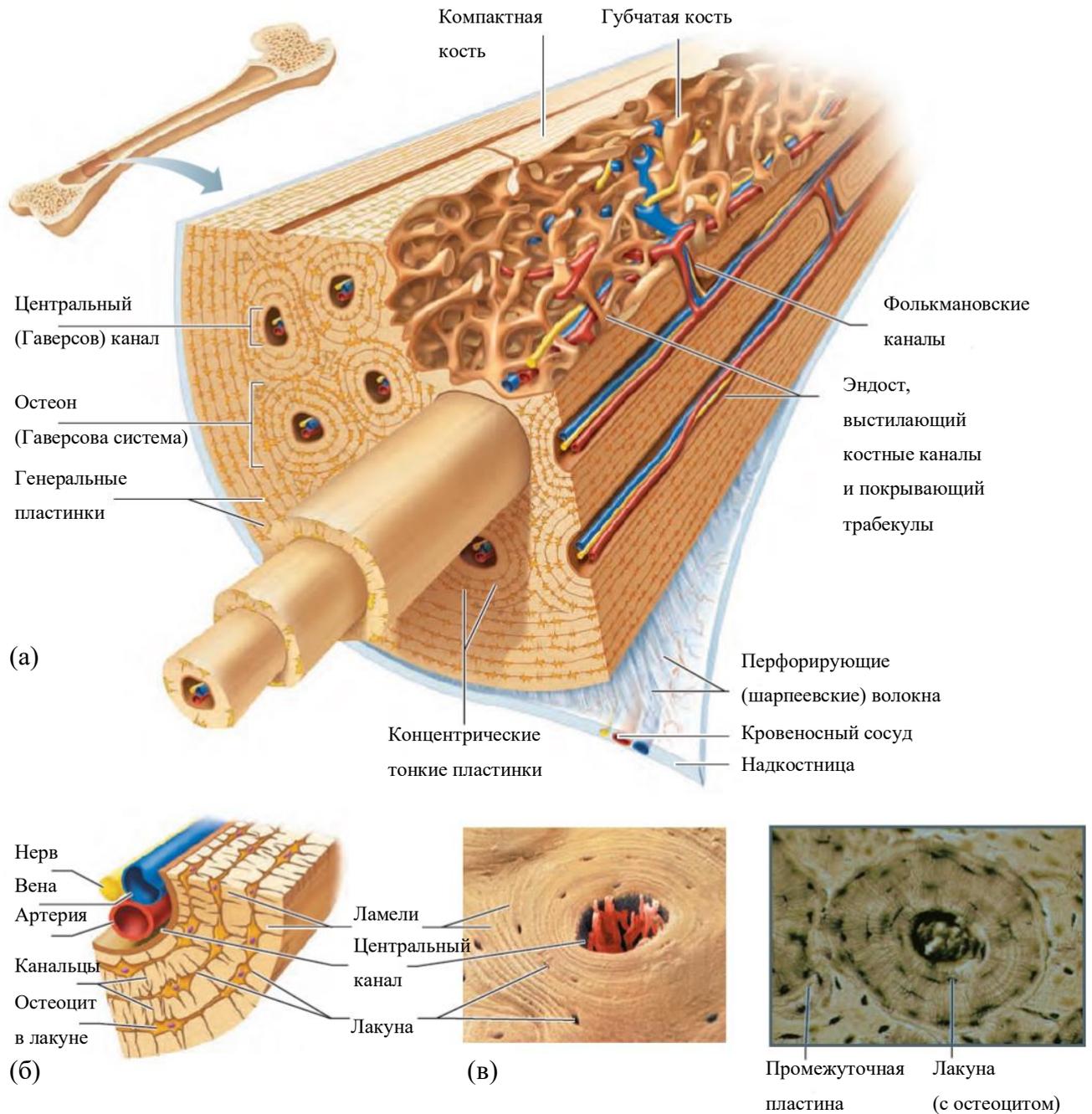


Рис. 1.2.2 — Микроскопическая анатомия кости: (а) Схема кругового сегмента кости; (б) Крупный план фрагмента одного остеона; (в) Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) (слева) и световая микрофотография (справа) поперечного сечения остеона [71]

Кортикальная костная ткань включает каналы, по которым проходят нервы и кровеносные сосуды. Она состоит из концентрических пластинок вокруг канала остеона (гаверсова канала). Структурная единица кортикальной кости называется остеон (системой Гаверса). Каждый остеон — удлиненный цилиндр,

ориентированный параллельно длинной оси кости, выполняющий опорную функцию, а также функцию защиты и отвечает за общие механические и прочностные свойства кости [72–75]. Трабекулярная костная ткань сформирована из нерегулярных пластинок, соединенных между собой каналами, формирующих структурную единицу — трабекулу. Трабекулы обеспечивают равномерное распределение нагрузки по эпифизу (закругленный концевой отдел трубчатой кости) [76–79], а так же содержат в себе красный костный мозг и отвечают за васкуляризацию ткани. Питательные вещества поступают в трабекулярную кость по каналам из капилляров эндоста, окружающего трабекулы.

В рамках микромасштаба костная ткань не является однородной — высокопористый трабекулярный слой переходит в кортикальную пластину с низким процентным содержанием полостей. Избежать нежелательных эффектов, возникающих при соединении сильно различающихся по своим свойствам и функциям слоев, позволяет плавный переход от одного типа ткани к другому. Это необходимо учитывать при проектировании потенциальных заменителей костной ткани, поскольку они могут быть предназначены не только для замещения конкретного структурного элемента кости, а сразу нескольких — например, структурного элемента перехода от трабекулярной костной ткани к кортикальной.

### **1.3. Восстановление поврежденной костной ткани**

В задачах восстановления повреждений структуры костной ткани, связанных с ее целостностью и морфологией, могут потребоваться искусственные структуры — биосовместимые имплантаты для ускорения процесса регенерации кости [3]. Хирургическое восстановление костной ткани подразумевает интеграцию имплантата в костную ткань. Причиной, требующей хирургического вмешательства, может оказаться дефект кости, удаление опухоли или тяжелый остеоартрит сустава. Задача интегрированного имплантата — заменить утраченную ткань и взять на себя её механические и биологические функции, тем самым ускорив процесс регенерации. При этом интегрируемый объект не должен

вызывать патологических реакций со стороны тканей, прилежащих к имплантату. Помимо этого, необходима надежная фиксация имплантата в организме и стабильный и длительный контакт с окружающими тканями.

Принято выделять три вида интеграции имплантата для восстановления костной ткани: остеоинтеграция, фиброостеоинтеграция и фиброинтеграция. Первый вид, остеоинтеграция, осуществляется, когда костная ткань контактирует с имплантатом напрямую (Рис. 1.3.1). При втором типе интеграции контакт костной ткани и имплантата частично происходит через соединительную прослойку из других тканей, а частично – напрямую. В третьем случае контакт имплантата и костной ткани полностью опосредован и происходит через соединительно-тканую прослойку.

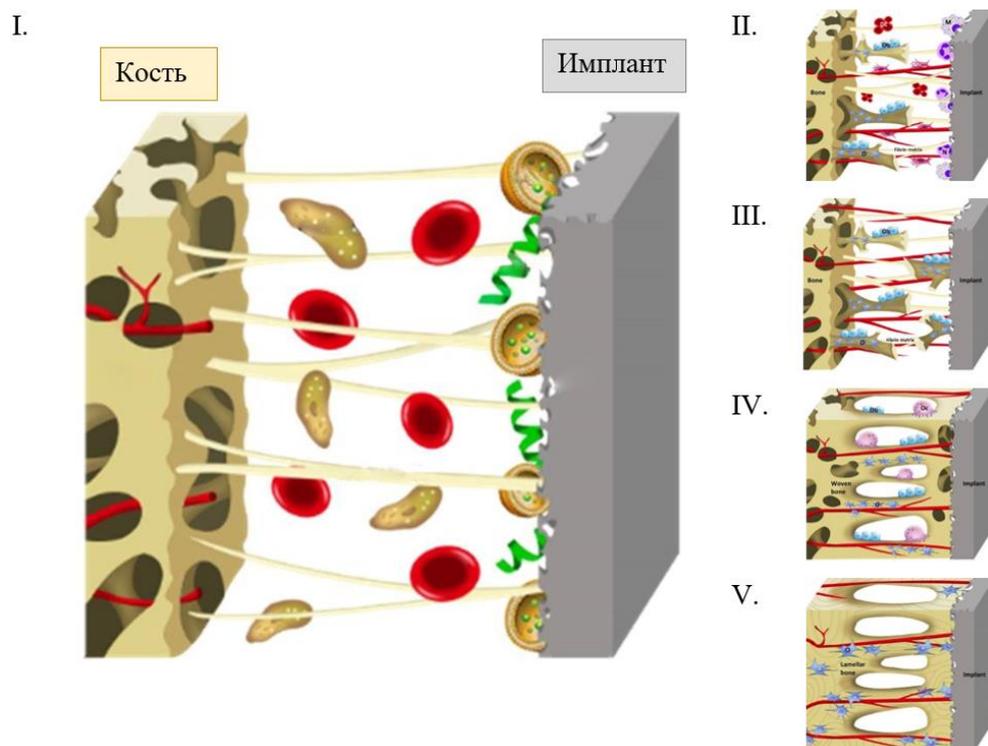


Рис. 1.3.1 — Схема процесса остеоинтеграции [3]

Особое значение имеют несущие нагрузку имплантаты: для замещения дефекта в нижних конечностях имплантаты обязаны выдерживать не только статические, но и динамические нагрузки, значительно превышающие собственный вес тела, в зависимости от требований к движению [80], а также быть износостойкими при эксплуатации в биологической среде. Также необходимо

принимать в расчет эффект экранирования напряжений — снижение плотности костной ткани в результате перераспределения напряжений с кости на имплантат. Данный эффект возникает из-за значительных различий механических свойств исходной костной ткани и имплантата [81, 82] и приводит к снижению плотности и нарушению микро-архитектуры костной ткани [83]. В связи с этим актуален спрос на разработку решетчатых градиентных конструкций, чьи эффективные механические свойства были бы сопоставимы со свойствами замещаемой ткани [84–88].

#### **1.4. Применение аддитивных технологий при производстве скаффолдов костной ткани**

Активное развитие аддитивных технологий (3D-печать) в последние годы привело к их широкому применению в биомедицине, в частности, для изготовления индивидуальных медицинских изделий [89–95]. Аддитивные технологии представляют из себя процесс послойного соединения материалов для создания объектов на основе данных трехмерной модели [96]. В отличие от традиционных субтрактивных процессов, в которых материал удаляется для придания объекту нужной формы, в аддитивном производстве трехмерная модель "нарезается" на двумерные слои, которые передаются в принтер для изготовления конечного объекта.

Аддитивные технологии позволяют производить скаффолды, имитирующие структуру, свойства и функции костной ткани как в макромасштабе, так и на микро- и наноструктурном уровнях [97–102]. В рамках данной работы для оценки механического поведения спроектированных структур *in vitro* использовались образцы, изготовленные методом послойного наплавления филамента (технология FFF-печати, Рис. 1.4.1), относящейся к группе аддитивного производства экструзией материала. Широкое распространение и популярность данная технология 3D-печати обрела благодаря недорогой себестоимости, совместимости с широким спектром полимерных материалов, вплоть до сложных

высокотехнологичных, а также возможности использовать в процессе производства химические добавки и армирующие агенты.

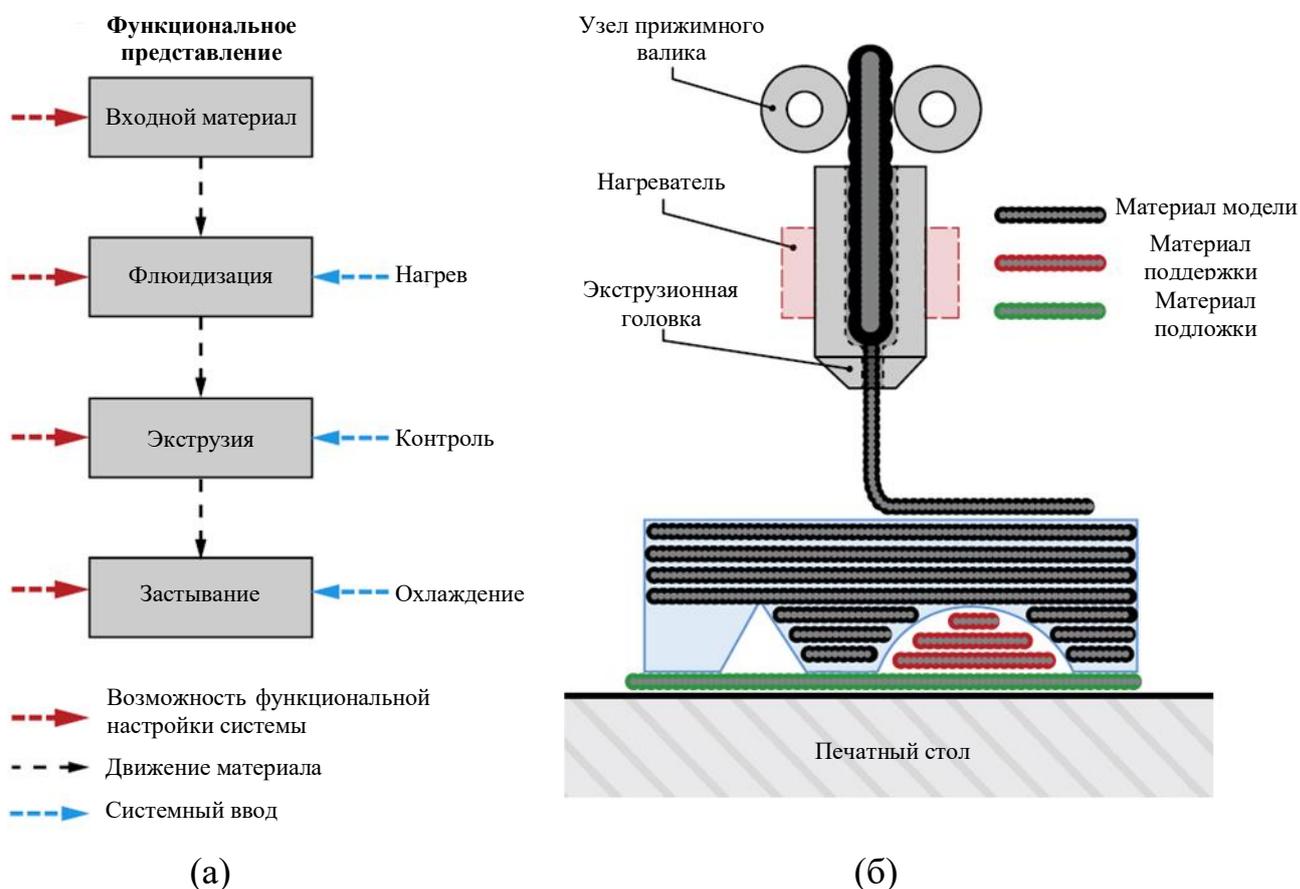


Рис. 1.4.1 — Принципиальная схема 3D-печати по технологии послойного наплавления филамента: (а) Схематическое представление архитектуры системы; (б) Типовая реализация [103]

Архитектура процесса печати (Рис. 1.4.1 а) включает в себя исходный материал (филамент), который транспортируется в твердом состоянии системой подачи; камеру флюидизации, позволяющую нагревать исходный материал до жидкого состояния; экструзионную головку, часто называемую соплом, которая придает экструдату определенную геометрическую форму; и метод затвердевания, обычно принудительное или конвективное охлаждение вентилятором для возвращения экструдата в твердое состояние. Наиболее распространена система FFF-печати с линейными приводами с управлением в декартовой системе координат. В этом случае управление по осям X и Y осуществляется путем

физического перемещения узла сопла, а управление по оси Z - путем независимого перемещения опорной пластины.

Синтез новых биосовместимых полимерных материалов и постоянное развитие технологий трехмерной печати определяют развитие области изготовления полимерных биомедицинских изделий, в том числе скаффолдов с заданной формой и контролируемым поведением [104].

### 1.5. Материалы для аддитивно изготовленных скаффолдов

Для успешного клинического применения материалы для изготовления скаффолдов должны соответствовать определенным критериям. В частности, они должны быть биосовместимыми, биоактивными и обладать достаточной механической прочностью *in vivo*. В рамках основной классификации материалы, применяющиеся при производстве костных скаффолдов, делятся на металлы, керамику и полимеры (Таблица 1.5.1).

Таблица 1.5.1 — Преимущества и недостатки различных материалов, используемых при производстве скаффолдов для замещения костной ткани [1]

Материал	Примеры	Преимущества	Недостатки
Металлы	Никель-титановые сплавы, титановые сплавы, магниевые сплавы, тантал	Высокие механические характеристики: модуль упругости, прочность на сжатие, амортизирующие способности	Вымывание ионов, отсутствие биodeградации (требуется повторное хирургическое вмешательство для удаления имплантата), коррозия
Керамики	НАр, Биокерамический $\beta$ -трикальцийфосфат ( $\beta$ -ТСР), биостекло	Биосовместимость, биodeградируемость, поддержка активности клеток, остеопроводимость	Хрупкость, склонность к разрушению и усталости, несоответствие скорости деградации и

			образования костной ткани
Синтетические полимеры	полимолочная со-гликолевая кислота (PLGA), поликапролактон (PCL), полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленфумарат (PPF)	Воспроизводимость по химическому составу, контролируемая скорость деградации, возможность модификации	Плохая биосовместимость, отрицательный иммунный ответ, низкая адгезия клеток, негидрофобность
Натуральные полимеры	Коллаген, хитозан, гиалуроновая кислота, фиброин шелка, полилактид (PLA)	Природное происхождение, биосовместимость, биорезорбируемость, биоактивность, адгезия клеток, устойчивость к бактериям, нетоксичность, биоразлагаемость	Зависимость свойств от методов добычи и обработки, недостаточная механическая прочность, подверженность перекрестному загрязнению, сложность обработки

Для производства по технологии FFF активно используются натуральные и синтетические полимеры. Одним из полимеров на основе органических материалов является полилактид (полимолочная кислота, PLA), синтезируемый из ферментированного растительного крахмала, например, из кукурузы и сахарного тростника [105]. Этот биосовместимый и биodeградирующий материал широко используется в биомедицинских приложениях, что отражено в обзорной статье R. Nasanzadeh и др. [106]. В частности, он применяется для изготовления шовных материалов, материалов для фиксации костей, микросфер для транспорта лекарств и в тканевой инженерии [107–109]. К положительным свойствам полилактида относят биосовместимость, биоразлагаемость, хорошую скорость деградации и нетоксичность [108, 110], а также память формы [111]. В совокупности, это делает

его привлекательным материалом для применения в тканевой инженерии, как в качестве самостоятельного материала [110–114], так и в сочетании с другими компонентами [115–118]: с помощью технологии FFF-печати были изготовлены скаффолды из PLA, а также гибридные структуры в сочетании коллаген/полилактид, хитозан/полилактид и коллаген/хитозан/полилактид.

### **1.6. Требования к скаффолдам для костной ткани**

Существует ряд требований, которым должны соответствовать структуры, применяемые в тканевой инженерии. Биодegradация и биосовместимость зависят от свойств используемого материала. Кроме этого, имплантаты должны обладать способностями:

- имитировать структуру и биологические функции тканей;
- обеспечивать механическую поддержку клеток;
- обеспечивать пролиферацию (разрастание) клеток;
- обеспечивать дифференцировку (изменение специализации) клеток;
- управлять структурой и функциями формирующейся ткани.

Структурная поддержка обеспечивается за счет соответствия эффективных механических свойств скаффолда свойствам замещаемой костной ткани. Биологическое взаимодействие с клетками зависит от морфометрических характеристик спроектированного скаффолда. Механические и биологические свойства, а также скорость деградации скаффолда взаимосвязаны, поэтому изменение одних свойств приводит к изменению остальных.

Механические свойства костной ткани зависят от возраста пациента и функций кости в организме, как было отмечено в работе Osterhoff G. и др. [119]. Кости выполняют структурную поддержку для мышц и связок, а в случае позвоночника и нижних конечностей — ещё и поддержку расположенным выше сегментам тела человека. Таким образом основные нагрузки, которые воздействуют на кости — сжимающие, хотя помимо этого они также подвержены растяжению, изгибу и кручению [120]. Среди ключевых механических

характеристик костной ткани можно выделить предел прочности, модуль упругости и коэффициент Пуассона [120–122]. Для того, чтобы спроектировать соответствующий по механическим характеристикам скаффолд, необходимо иметь представление об упругих характеристиках замещаемой костной ткани. Неоднородная структура костной ткани, и малые размеры образцов приводят к значительному расхождению определяемых механических свойств при применении различных методов исследования. Например, в работе Ю. В. Акулича и др. [123] проанализировано влияние структуры трабекулярной костной ткани на её механические свойства. Показано, что учет базовых свойств трабекулярной структуры значительно влияет на величину расчетного модуля упругости. Прямое микромеханическое тестирование отдельных трабекул, как, например, в исследовании F. Vini и др. [124], сопряжено со сложностями, связанными с обработкой присущей трабекулам неоднородной геометрии, подготовкой образцов, а также с самим измерением смещения трабекул [29]. Неразрушающие методы, такие как ультразвуковая диагностика, дают широкий спектр возможностей по определению упругих свойства образца во всех направлениях. Например, в работах Е. В. Глушкова и др. [125, 126] анализируется возможность использования различных волновых характеристик для анализа изменений упругих характеристик костной ткани. Однако, методы ультразвуковой диагностики чувствительны к пустотам в исследуемой среде, что усложняет их использование в случае пористых сред, таких как трабекулярная костная ткань

Механические свойства составляющих кости на разных масштабах отличаются. Например, для отдельной трабекулы механические свойства в основном определяются костными ламелями и их ориентацией, а для каждой ламели — минеральной и коллагеновой фазой фибрилл и структурой фибрилл [29]. Значения упругих характеристик могут сильно отличаться в зависимости от типа костной ткани, возраста, пола и анатомического расположения кости, а также от направления нагружения [28, 29]. При выборе материала будущего скаффолда на этапе проектирования необходимо учитывать тип костной ткани и ее механические

свойства. Диапазон свойств кости достаточно широкий (Таблица 1.6.1) и зависит как от индивидуальных особенностей пациента, так и от метода испытаний.

Таблица 1.6.1 — Обобщенные механические характеристики двух типов костных тканей [29, 30]

Характеристики	Тип костной ткани	
	Трабекулярная	Кортикальная
Модуль упругости, ГПа	1 – 17	4.00 – 20.00
Прочность на сжатие, МПа	5.00 – 10.00	131.00 – 224.00
Удлинение при разрыве, %	0.50 – 3.00	1.07 – 2.10

При замещении участка на границе трабекулярной и кортикальной костной ткани проектируется скаффолд, состоящий из двух структурных элементов, каждый из которых по механическим свойствам соответствует своему типу замещаемой ткани. В области сопряжения двух сред во избежание концентрации напряжений реализуется плавный переход от одного типа замещаемой ткани к другому.

Основные морфометрические характеристик кости представлены в Таблица 1.6.2. Эти параметры оказывают непосредственное влияние на пролиферацию и адгезию живых клеток внутри структуры, а также на скорость деградации скаффолда при взаимодействии с биологической средой.

Таблица 1.6.2 — Морфометрические характеристики скаффолдов

Параметр	Характеристика	Биологический отклик
Пористость	Процент общего объема пустот в скаффолде	Классификация пор: микропоры (<2 нм), мезо-поры (2-50 нм) и макропоры (>50 нм). Упругий модуль структуры снижается с увеличением процентного содержания пор. При пористости свыше 50% увеличиваются адгезия и пролиферация клеток.

Параметр	Характеристика	Биологический отклик
Взаимосвязанность пор	Процент пор, которые соединены между собой	Взаимосвязанность влияет на пролиферацию клеток и рост сосудистой сети. Плохая дифференцировка клеток коррелирует с узкими переходами между порами.
Удельная площадь поверхности (SSA)	Отношение общей площади поверхности скаффолда к его объему	Большее отношение площади поверхности к объему приводит к лучшей адгезии клеток. Кислород потребляется клетками быстрее при большем отношении площади поверхности к объему.
Размер пор (Tb.Sp.)	Диаметр пор	Размер пор от 100 до 200 мкм предпочтителен для формирования минерализованной кости, размер пор менее 50 мкм способствует формированию фиброзной ткани. Разнородный размер пор приводит к лучшей инфильтрации клеток.
Толщина трабекул (Tb.Th.)	Толщина структурных элементов скаффолда	Толщина коррелирует с прочностными характеристиками и имеет обратную зависимость с пористостью.
Кривизна пор	Радиус кривизны	Пролиферация клеток усиливается при высокой кривизне пор.
Форма пор	Форма, которую принимают поры в скаффолде	Клетки распределяются больше в углах пор. Дифференциация по размерам пор более характерна для треугольных пор, чем для круглых, где распределение более равномерное.

Требования, предъявляемые к морфологическому строению скаффолда, зависят от фрагмента замещаемой костной ткани. Согласно исследованиям, представленным в работе I. Alonso-Fernández и др., размер пор должен находиться в диапазоне от 200 до 500 мкм [127]. При этом макропористость способствует остеогенезу, а микропористость отвечает за площадь поверхности для адсорбции белков. Для формирования остеобластов желательно чтобы размер пор превышал 300 мкм, а размер пор меньше 100 мкм приводит к формированию фиброзной

ткани, негативно влияющей на диффузию кислорода и питательных веществ по всему скаффолду [34, 128–131]. В свою очередь, высокая связность пор положительно влияет непосредственно на рост костной ткани, глубину инфильтрации, а также улучшает поступление питательных веществ и кислорода во внутреннюю часть скаффолда, обеспечивая инфильтрацию клеток [130, 131]. С другой стороны, это может оказывать значительное влияние на скорость деградации скаффолда. При этом, как представлено в работе D. Garzón-Alvarado и др., для каждого морфологического строения структуры скорость деградации будет различной из-за влияния удельной площади внутренней поверхности (отношение площади внутренней поверхности к объему структуры) [132]. На скорость регенерации костной ткани также влияет геометрия самих пор, поскольку различия в диаметре и кривизне поверхности ведет к изменению морфологического строения прорастающей ткани и к скорости её роста. Например, при формировании ткани предпочтение отдается вогнутым поверхностям по сравнению с плоскими и выпуклыми участками [130]. Учет перечисленных морфометрических характеристик при проектировании костных скаффолдов позволяет с большей точностью воспроизвести естественную структуру костной ткани. Сопоставимые морфометрические характеристики скаффолда оказывают благоприятное воздействие на его взаимодействие с биологической средой организма.

### **1.7. Методы проектирования решетчатой структуры скаффолдов**

Проектирование структур для замещения поврежденной костной ткани может производиться на макро-, микро- и наноструктурных уровнях – данный показатель влияет на то каких параметров подвержены контролю. В случае макроструктурного подхода это будет форма конструкции в целом, на микроуровне происходит управление морфологическими и механическими характеристиками скаффолда, на наноструктурном уровне влияние оказывается на химический состав скаффолда и его химико-биологические характеристики.

Нанотехнологический подход к проектированию костных скаффолдов за счет имитации естественной наноструктуры тканей способен обеспечить более тесную структурную поддержку клеток, а также ускорить регенерацию за счет регулирования пролиферации, дифференциации и миграции клеток [98, 133]. В свою очередь, манипуляция структурой скаффолдов на микромасштабном уровне позволяет воссоздать морфометрические характеристики костной ткани, такие как пористость, площадь удельной поверхности, размер пор. Для замещения поврежденной трабекулярной кости требуются скаффолды с высокой пористостью - около 50-80%, а для замещения кортикальной кости - с низкой пористостью порядка 10-30% [1, 134–136]. Общая структура для замещения поврежденной костной ткани может быть периодической, функционально-градиентной, стохастической или топологически оптимизированной. При этом её внутренняя конфигурация определяется типом элементарной ячейки, лежащей в основе (Рис. 1.7.1).

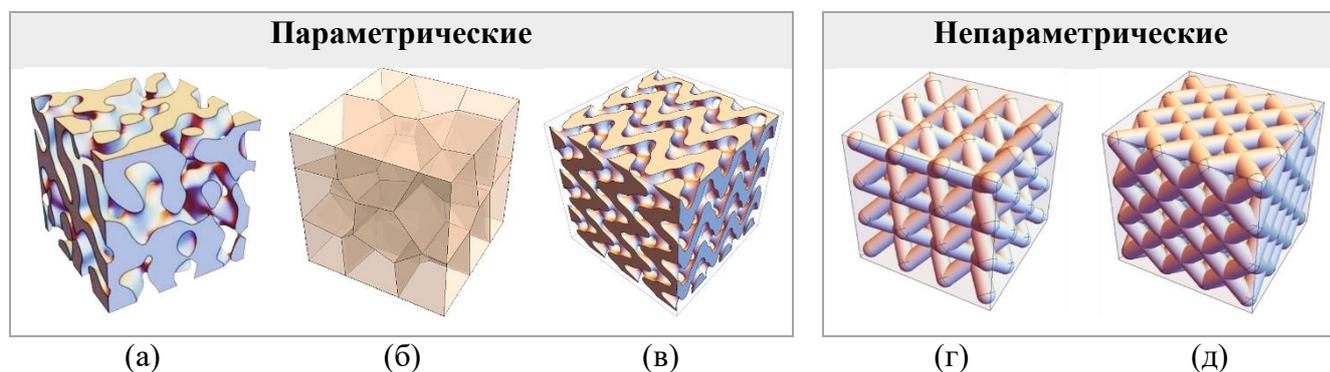


Рис. 1.7.1 — Параметрические (а-в) и непараметрические (г-д) решетчатые структуры в рамках классификации по типу элементарной ячейки: (а) стохастическая; (б) полиэдр Вороного; (в) на основе трижды периодических минимальных поверхностей; (г) объемноцентрированная; (д) гранецентрированная

В рамках классификации по типу элементарной ячейки скаффолды можно условно разделить на параметрические и непараметрические. В основе параметрических лежат алгоритмы аналитического задания поверхности разграничения двух сред (матрицы и пористой фазы) взаимопроникающей

ячеистой структуры. В случае стохастических структур, в основе алгоритма лежат гауссовские случайные поля [137–139], в случае полиэдров Вороного – диаграмма Вороного [17, 140, 141], в случае структур на основе трижды периодических минимальных поверхностей (ТПМП) – аналитические выражения для выбранных поверхностей [142, 143]. Непараметрические скаффолды на основе повторяющейся ячейки периодичности могут быть сформированы на основе базовых геометрических форм, например, цилиндров, соединенных между собой [17, 144, 145]. Основное преимущество использования параметрических подходов при проектировании костных скаффолдов заключается в управляемости: точные аналитические выражения, лежащие в основе этих подходов, позволяют менять и подстраивать морфологию структуры за счет введения дополнительных параметров. Моделирование ТПМП с использованием математических выражений, записанных в неявном виде, позволяет просто и эффективно описывать архитектуру скаффолдов, вводя различные архитектурные особенности [146–151]. Структуры на основе ТПМП были предложены в качестве потенциальных скаффолдов для замещения поврежденной костной ткани в обширном количестве работ, связанных с тематикой биомедицины и тканевой инженерии [1, 17, 134–136, 143, 151–160]. Полученная специфическая геометрия способствует созданию достаточных биоморфных условий для хорошего прикрепления, миграции и пролиферации клеток [134, 136, 152, 161–164]. Численно и экспериментально было подтверждено, что ТПМП-морфология скаффолда положительно влияет на процессы миграции клеток и вставания тканей, а форма пор, зависящая от типа элементарной ячейки в основе скаффолда – на эффективность высева клеток [56, 165–167]. Также структуры на основе ТПМП демонстрируют большую площадь удельной поверхности [17, 168], что положительно влияет на прикрепление и пролиферацию клеток, а также более высокую проницаемость [155, 167, 169–173] в сравнении с аналогичными скаффолдами. Многие исследования были посвящены разработке и изучению механического поведения структур с градиентами пористости [84, 86, 135, 159, 174–176]. В ряде исследований функционально-градиентных скаффолдов на основе ТПМП изучалась связь между типом

градиентов и видимыми механическими свойствами создаваемых структур [40, 41, 86, 158, 161, 174–182].

В целом структуры на основе ТПМП достаточно хорошо имитируют естественную кость по пористости, коэффициентам сжатия и проницаемости [134, 162, 183, 184]. В частности, эти структуры сочетают низкий модуль упругости (и высокую пористость) с высоким пределом текучести, что препятствует экранированию напряжений при взаимодействии с естественными тканями [185].

### **1.8. Методы прогнозирования упругих свойств решетчатых структур**

Механические свойства пористых структур могут быть определены как в результате серии экспериментальных исследований, так и с использованием аналитических или численных расчетов. Предварительный аналитический и численный расчет деформационного поведения элементарной ячейки может быть использован как для оптимизации её геометрических характеристик с точки зрения прочности, так и для выбора рационального морфологического строения элементарной ячейки в соответствии с требованиями к морфометрическим характеристикам.

Подходы, используемые при исследовании механических характеристик пористых структур могут быть разделены на следующие группы [186]:

- представление пористой структуры как континуума с особыми характеристиками композитного материала (методы гомогенизации);
- описание ячеек пористой структуры с помощью теории балок, имеющих определенную толщину стенок (теории балок Тимошенко и Эйлера-Бернулли, модель Гибсона-Эшби);
- прямое моделирование внутренней архитектуры методом конечных элементов.

Методы гомогенизации позволяют получить оценку эффективных свойств композиционных материалов на основе свойств отдельных компонентов, а также оценку характеристик компонентов по известным свойствам [187]. Теория

гомогенизации оценивает взвешенные по объему значения напряжений и деформаций [188, 189]. В рамках данного подхода рассматривается представительный объем – минимально повторяемая структура, достаточно малая, чтобы избежать влияния масштабных параметров и достаточно большая, чтобы удовлетворять требованиям параметризации геометрии исследования [190]. Однако данный подход имеет свои ограничения, поскольку требует периодичности решетчатой структуры, что не выполняется в случае градиентной структуры, и не учитывает сложную архитектуру элементарной ячейки на основе ТПМП.

Оценка механических свойств пористой ячеистой структуры может быть проведена с помощью общих аналитических теорий, полученных на основе различных геометрических моделей микроструктуры [191–193]. Одной из самых распространённых и широко применяемых является модель Гибсона-Эшби [193, 194], связывающая фундаментальные механические свойства структуры с её плотностью, определяя относительные свойства решетки как отношение ее свойств к объемному аналогу: используется простой размерный подход для описания механического поведения в терминах размеров стоек, которые также связаны с относительной плотностью. Модель Гибсона-Эшби основана на кубической элементарной ячейке (Рис. 1.8.1 а), где деформация контролируется изгибом отдельных стоек в пределах элементарной ячейки. Форма ТПМП-структур значительно сложнее (Рис. 1.8.1 б), однако они также в упрощенном виде могут быть представлены в виде системы балок (Рис. 1.8.1в) с использованием размерных аргументов, в которых опущены все константы, возникающие из-за специфической геометрии ячеек [195]. Поскольку во многих случаях решетчатые структуры применяются при сжимающих нагрузках, Гибсон и Эшби сформулировали выражения для механических свойств ячеистых пен или сотовых структур, основанные на поведении при сжатии.

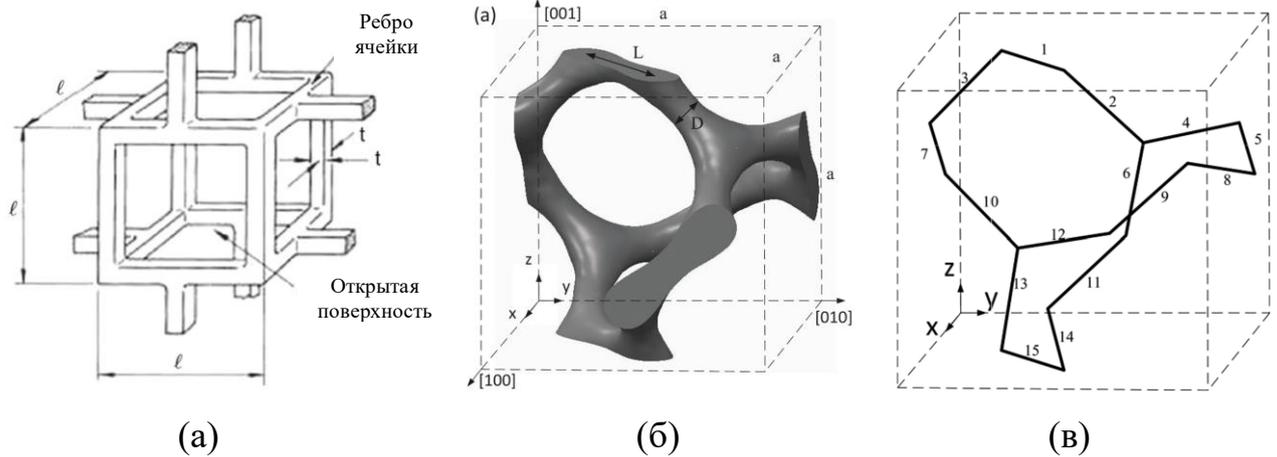


Рис. 1.8.1 — (а) Стандартная кубическая ячейка модели Гибсона-Эшби; (б) Ячейка на основе ТПМП-поверхности; (в) представление ТПМП-структуры по модели Гибсона-Эшби

Соотношение Гибсона-Эшби хорошо работает для прогнозирования эффективных свойств материалов с высокой пористостью (более 70 %), однако, при меньшей пористости морфология ячейки начинает оказывать значительное влияние на механическое поведение структуры, что приводит к расхождению результатов. Помимо этого, применение такой модели ограничено геометрическими характеристиками исследуемых образцов, поскольку предполагает равную длину ребер, а также периодичность структуры в целом. Некоторые исследователи пытались обобщить данную модель для случая функционально-градиентного изменения пористости структуры [196–199], однако, такой подход был реализован только для ограниченного числа конфигураций элементарной ячейки. Также к недостаткам можно отнести тот факт, что для каждого конкретного случая модель Гибсона-Эшби (балочная структура ячейки) должна подбираться индивидуально. При этом, даже в случае ТПМП без градиента, результаты могут значительно зависеть от направления нагружения, что также приводит к расхождению прогнозируемого и реального механического отклика структуры [195].

Основные сложности при анализе механического поведения методом конечных элементов могут быть связаны с ограниченностью вычислительной мощности в случае больших структур. Однако, такой подход максимально

приближен к реальной механике спроектированных систем и, в случае скаффолдов со сложной геометрией (на основе ТППП, с функциональным градиентом, стохастические структуры и структуры на основе тесселяции Вороного), является предпочтительным для прогнозирования и анализа их механического поведения.

### 1.9. Выводы по главе 1

В данной главе рассмотрен обзор возможностей инженерных наук применительно к задачам тканевой инженерии для замещения поврежденной костной ткани. Сочетание численного моделирования и возможностей аддитивного производства позволяют быстро и эффективно проводить исследования для широкого класса задач биомедицины, *in silico* и *in vitro*, требующих персонализированного подхода. При этом численное моделирование выступает в роли инструмента прогнозирования, а аддитивные технологии открывают широкие возможности по изготовлению с достаточной точностью реальных прототипов скаффолдов с перспективой дальнейших клинических испытаний.

В ходе проведенного анализа литературных источников были выявлены требования, предъявляемые к прототипам скаффолдов, связанные с разновидностью костной ткани, особенностями её строения – морфометрическими характеристиками, а также свойствами – механическими и биологическими. На основе анализа опубликованных исследований можно сделать следующие заключения. Во-первых, кость – сложная многомасштабная анизотропная структура, требующая индивидуального подхода при разработке структур-заменителей. Во-вторых, при большом разнообразии подходов к проектированию морфологического строения скаффолда на микроструктурном уровне отсутствует универсальная методика, которая позволила бы выделить оптимальную базовую геометрию. В-третьих, помимо сложностей, касающихся выбора начального морфологического строения, существует проблема учета механических и биологических требований к скаффолду, зачастую противоречащих друг другу. В-четвертых, прогнозирование механического поведения скаффолда требует

применения методов численного моделирования, поскольку аналитические методы работают с хорошей точностью только для отдельных случаев геометрии элементарной ячейки высокопористых структур.

## ГЛАВА 2. ПРОЕКТИРОВАНИЕ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ТРИЖДЫ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МИНИМАЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ С УЧЕТОМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Проектирование персонифицированных структур для замещения поврежденной костной ткани требует учета множества различных факторов, а также тщательного выбора базовой геометрии, которая ляжет в основу скаффолда. В рамках данного исследования в качестве основы элементарной ячейки были использованы ТПМП. Такое решение обусловлено их преимуществами по ряду механико-биологических параметров, а также возможностью с помощью добавления дополнительных параметров управлять морфологией структуры, тем самым уходя от периодичности по трем направлениями (основной недостаток структур на основе ТПМП) и приближаясь к строению микроструктуры костной ткани.

### 2.1. Проектирование решетчатых структур с использованием трижды периодических минимальных поверхностей

Поверхность уровня описывается гладкой функцией  $\phi(x, y, z): \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ , совокупность точек которой в евклидовом пространстве  $\mathbb{R}^3$  принимают постоянное значение. Если рассматриваются две поверхности уровня  $\phi_1(x, y, z)$  и  $\phi_2(x, y, z)$ , то поверхность уровня, заданная суммой  $c_1\phi_1(x, y, z) + c_2\phi_2(x, y, z)$ , имеет наибольшие общие симметрии  $\phi_1(x, y, z)$  и  $\phi_2(x, y, z)$  если их линейная комбинация не является константой. Изометрией  $\mathbb{R}^3$  называется карта  $\sigma: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ , сохраняющая расстояние между точками. Симметриями поверхности  $\phi_i(x, y, z)$  являются все изометрии, отображающие  $\phi_i(x, y, z)$  на себя. В общем случае поверхность уровня, заданная функцией ТПМП определяется следующим выражением [142, 200]:

$$\phi(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^I \sum_{j=q}^J \mu_{ij} \cos(2\pi\kappa_i(\mathbf{P}_j^T \mathbf{r})) + C = 0, \quad (2.1.1)$$

где  $\mu_{ij}$  – периодический момент,  $\kappa_i$  – масштабный коэффициент,  $\mathbf{P}_j(a_j, b_j, c_j)$  – базисный вектор,  $\mathbf{r}(x, y, z)$  – локальный вектор,  $C$  – параметр, контролирующий пористость. Эти поверхности в свою очередь разделяются на группы по типу симметрии и значительно различаются по своей морфологическому строению (Рис. 2.1.1). При этом точная классификация ТПМП является открытой проблемой, поскольку они часто объединяются в семейства, которые могут пересекаться друг с другом.

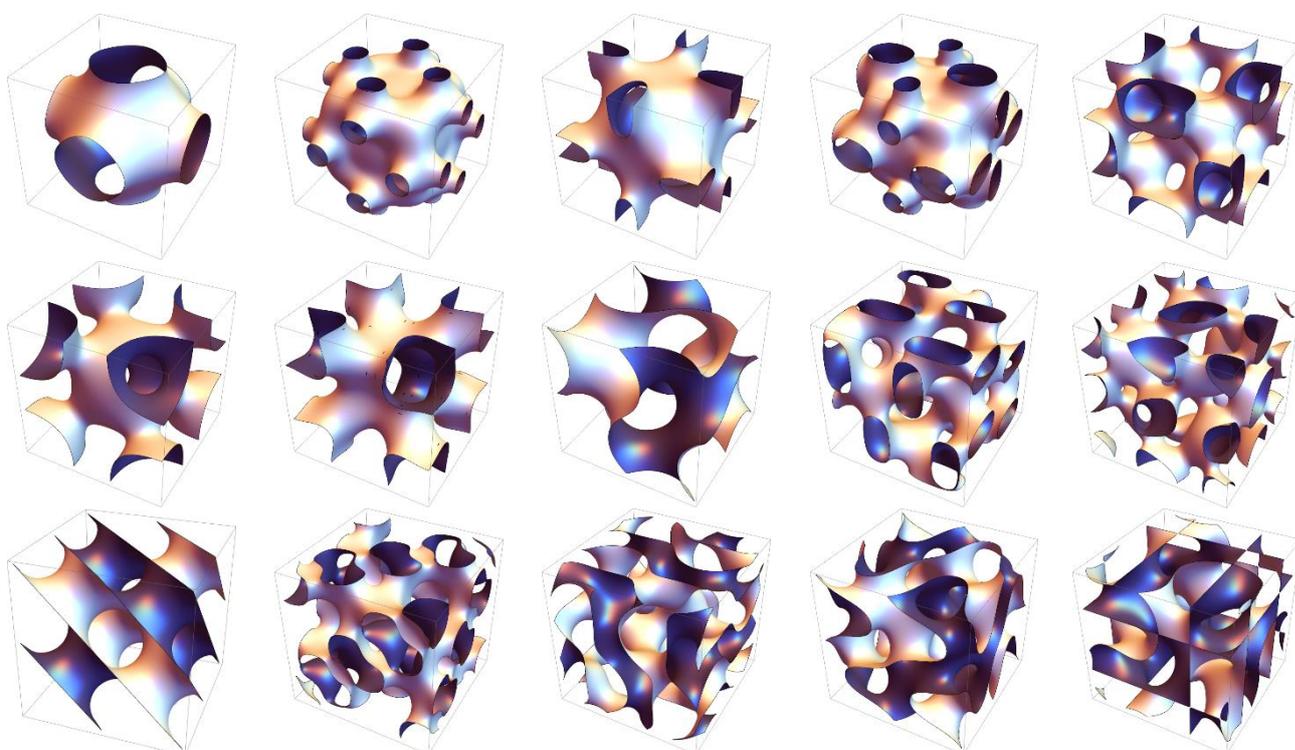


Рис. 2.1.1 — Визуализация структурных единиц различных типов трижды периодических минимальных поверхностей

Большинство известных ТПМП не имеют самопересечений, что представляет интерес для исследователей, поскольку позволяет с их помощью описывать двухфазные взаимопроникающие среды [201–203]. Поверхность уровня делит область, рассматриваемую как элементарная ячейка, на два различных субдомена. Структуры на основе ТПМП можно сгруппировать по типу разделения

подпространств (скелетные и пластинчатые ТПМП) и типу геометрии элементарной ячейки. Существуют два способа создания структур на основе ТПМП: первый – утолщение минимальной поверхности с получением пластинчатой структуры, второй – рассмотрение объема, отсекаемого минимальной поверхностью, как твердого тела с получением скелетной структуры (Рис. 2.1.2). Область, определенная как  $\phi_i(x, y, z) \leq 0$  соответствует твердому телу, а область  $\phi_i(x, y, z) > 0$  – пористой фазе структуры.

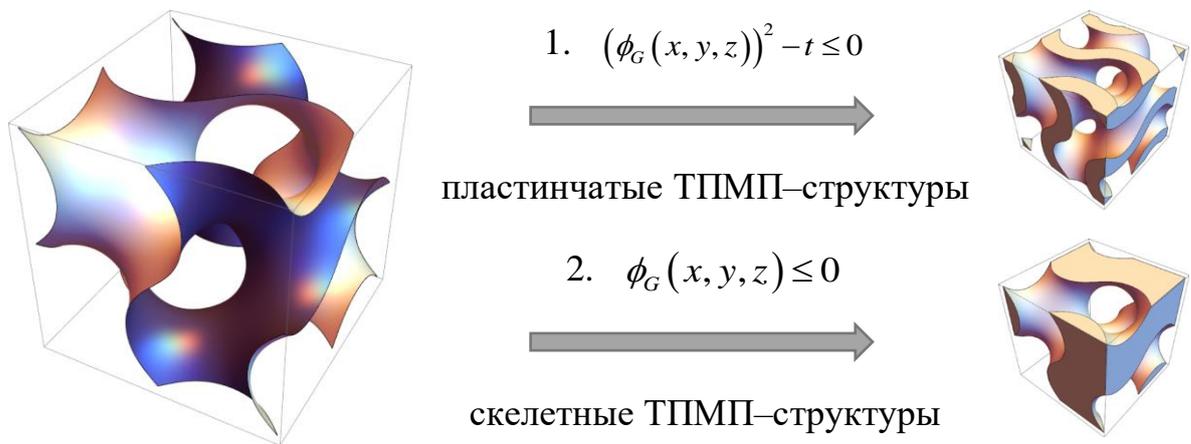


Рис. 2.1.2 — Элементарные ячейки, полученные на основе ТПМП [204]:  
пластинчатая (1) и скелетная (2)

Для расчета средней плотности/пористости в случае структур на основе ТПМП применимы аналитические методы вычисления объема, а именно – интегрировании по области:

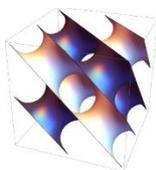
$$\rho = \frac{\iiint_{\Omega} dv}{(x_{\max} - x_{\min})(y_{\max} - y_{\min})(z_{\max} - z_{\min})} = 1 - p, \quad (2.1.2)$$

$$\Omega = \{(x, y, z) \mid \phi(x, y, z) \leq 0, x_{\min} \leq x \leq x_{\max}, y_{\min} \leq y \leq y_{\max}, z_{\min} \leq z \leq z_{\max}\},$$

где  $\rho$  – относительная плотность,  $p$  – пористость, индексы  $\max$  и  $\min$  – пространственные габариты структуры,  $\Omega$  – область в пространстве  $(x, y, z)$ , ограниченная ТПМП и допустимыми значениями относительно осей  $X$ ,  $Y$  и  $Z$ . Для элементарной ячейки диапазон между минимальным и максимальным значением

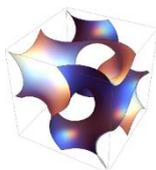
равняется  $2\pi$ . Предыдущие исследования оптимальных геометрических параметров скаффолдов на основе ТПМП, предназначенных для интеграции в биологические среды, показали, что наиболее подходящими для прорастания клеток являются поверхности Шварца D и Шоэна G (названия поверхностей образованы по фамилии ученого, первым получившего для неё аналитическое выражение, и по буквенному сокращению английского названия: D – Diamond (алмаз), G – Gyroid (гиرويد)):

Шварц D



$$\sin(x)(\sin(y)\sin(z) + \cos(y)\cos(z)) + \cos(x)(\sin(y)\cos(z) + \cos(y)\sin(z)) + C = 0$$

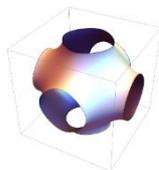
Шоэн G



$$\cos(x)\sin(z) + \cos(z)\sin(y) + \cos(y)\sin(x) + C = 0.$$

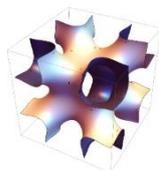
Эти две поверхности обладают достаточной проницаемостью и наибольшей удельной площадью поверхности, что положительно влияет на адсорбцию клеток [162, 170, 176, 205–207]. Также для исследователей представляют интерес поверхности Шварца P (P – Primitive) и Шоэна I-WP (WP – wrapped package):

Шварц P



$$\cos(x) + \cos(y) + \cos(z) + C = 0,$$

Шоэн I-WP



$$(\cos(2x) + \cos(2z) + \cos(2y)) - 2(\cos(x)\cos(z) + \cos(z)\cos(y) + \cos(y)\cos(x)) + C = 0$$

При одноосном нагружении структуры на основе поверхностей P и I-WP демонстрировали преимущественно осевые деформации, в то время как в

структурах на основе поверхностей G и D при тех же условиях нагружения преобладали сдвиговые деформации [84, 148, 161, 205, 206, 208, 209]. Структуры на основе поверхностей D и G показали высокие значения проницаемости, в то время как структуры на основе поверхностей P и I-WP продемонстрировали хорошие сжимающие свойства [17]. Также пластинчатые структуры на основе ТПМП имеют более высокую прочность на сжатие, чем скелетные структуры [210].

## **2.2. Функционально-градиентные структуры на основе ТПМП**

Сложная морфология костной ткани (Рис. 1.2.2) может быть достигнута в разработанных скаффолдах несколькими способами, одним из которых является использование функционального градиента. Наиболее простым вариантом является слоистая структура [211–213]. В этом случае для имитации кортикальной и трабекулярной типов костной ткани комбинировались слои с различными свойствами. Однако, хотя по механическим и биологическим свойствам такая структура лучше скаффолда с однородными свойствами, существует проблема взаимосвязи и передачи напряжения между слоями. В данном смысле, усовершенствованием является градиентная структура с непрерывным изменением механических свойств. Это позволяет избежать зон концентрации напряжений, возникающих на границах слоистых структур.

Разнообразие морфологического строения элементарных ячеек и различные типы градиентов открывают широкие возможности. В зависимости от требуемых свойств проектируемого скаффолда можно использовать несколько типов градиентов: градиент пористости, градиент характерного размера ячейки или градиент морфологического строения [182] (Рис. 2.2.1).

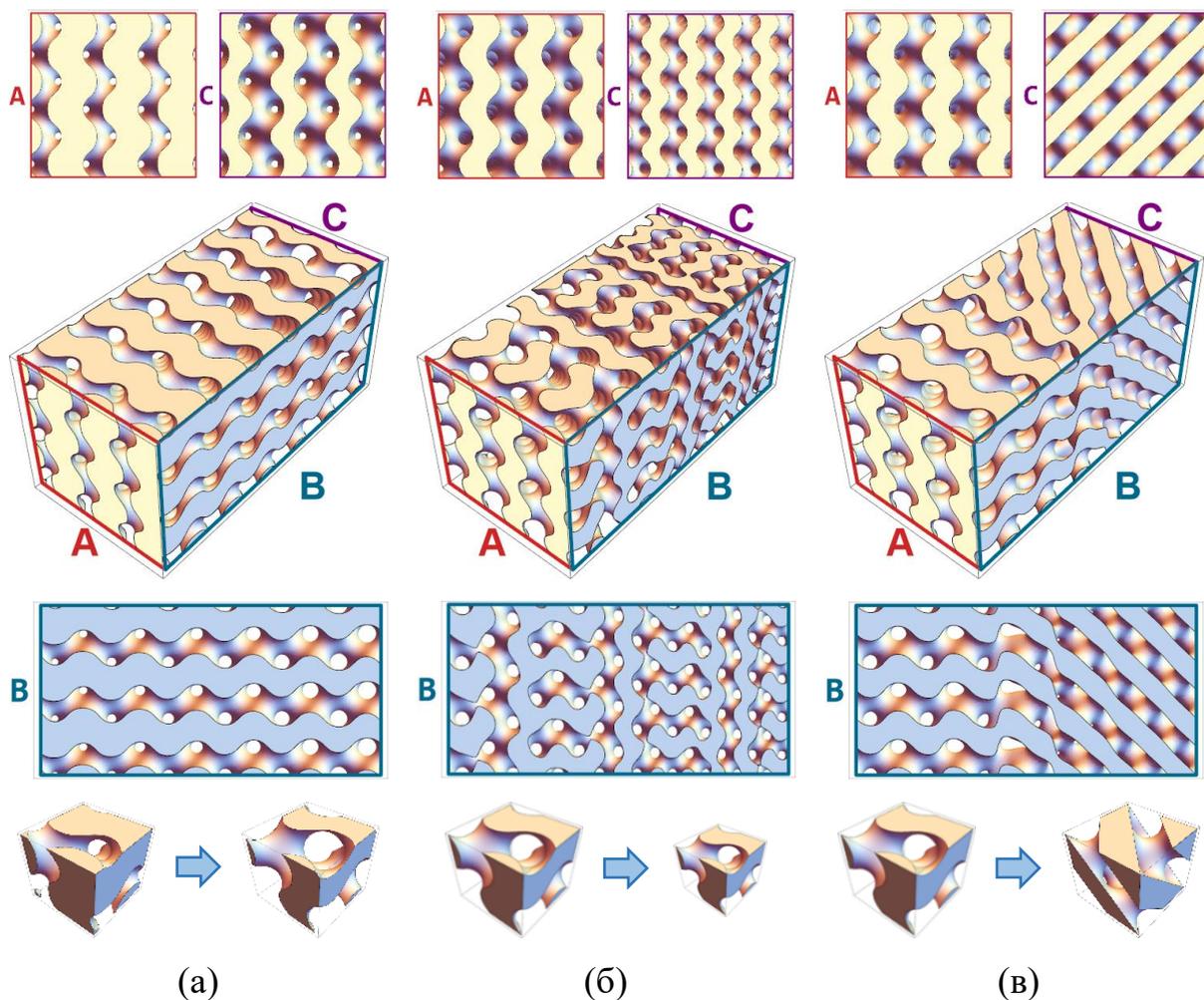


Рис. 2.2.1 — Визуализация структур с различными типами задания градиента: (а) градиент пористости; (б) градиент характерного размера ячейки; (в) градиент морфологического строения

Функциональный градиент в структурах на основе ТПМП определяется дополнительными параметрами, регулирующими пористость, масштаб ячейки, а также весовыми коэффициентами, вводимыми для комбинирования различных типов ячеек между собой.

Градиентная пористость скаффолда определяет процесс его деформирования [161] и предполагает постепенное изменение объемной доли пор в элементарной ячейке по направлению/направлениям действия градиента. Линейный градиент пористости вдоль оси  $Y$  определяется выражением (2.2.1):

$$\phi(x, y, z) + R_\rho(y) \leq 0, \quad (2.2.1)$$

где  $R_\rho(y) = k_\rho y + C_\rho$ ,  $k_\rho, C_\rho$  – параметры, определяющие начальную и конечную доли пористости структуры. Данный тип градиента влияет на пористость структуры, не изменяя при этом саму форму пор. Такой подход может быть хорошим решением при проектировании скаффолда для замещения трабекулярной костной ткани, пористость которой варьируется от 50 до 90 %

Для клеточной структуры с одинаковой относительной плотностью размер клеток связан с величиной удельной площади поверхности, что влияет на адгезию и рост клеток на скаффолде [214], вращение кости [215] и, как следствие, на способность имплантатов к фиксации [16, 216]. Поэтому необходимо предпринять определенные меры для получения в проектируемых имплантатах градиентных изменений, аналогичных природным тканям. В качестве решения предложен градиент характерного размера ячейки, который напрямую влияет на размер пор скаффолда без изменения его пористости. Линейное изменение размера ячейки может быть получено с помощью выражения (2.2.2):

$$\phi(x, y, z, \alpha_c(y), \beta_c(y), \gamma_c(y)) \leq 0, \quad (2.2.2)$$

где  $\alpha_c(y) = \beta_c(y) = \gamma_c(y) = k_c y + C_c$  – параметры, определяющие размер ячейки.

На пересечении двух типов пористых морфологий в рамках одного скаффолда должна быть особая переходная зона. С математической точки зрения, чтобы избежать использования кусочно-постоянных формул для каждой части структуры, наиболее эффективным подходом является использование одной непрерывной функции для описания всей структуры [217]. Градиент морфологического строения позволяет плавно переходить от одного типа структурной геометрии к другому, что актуально для скаффолдов, имплантируемых на границе двух сред. Таким образом, вся структура может быть определена с использованием сигмоиды следующим выражением (2.2.3):

$$\phi(x, y, z) = \sum_{i=1}^n \frac{\phi_i(x, y, z)}{1 + e^{k_i \|y - y_i\|^2}}, \quad (2.2.3)$$

где  $k_i$  – параметр, влияющий на скорость перехода от одного типа геометрии ячейки к другому. Использование сигмоидальной функции позволяет эффективно смоделировать гибридную структуру из двух и более различных структур. Такое морфологическое строение актуально для скаффолдов, предназначенных для замещения сразу нескольких сред с различными морфометрическими и эффективными механическими свойствами. В зависимости от назначения скаффолда для достижения требуемых характеристик могут использоваться три вышеуказанных градиента как по-отдельности, так и в совокупности.

### 2.3. Оценка морфометрических параметров кости и скаффолдов

Важным фактором, который необходимо учитывать при проектировании скаффолдов, предназначенных для замещения поврежденной костной ткани, является соответствие морфометрических параметров структур параметрам кости на микроструктурном уровне. Для трехмерного морфометрического описания трабекулярных костей обычно используются понятия объемной доли костной ткани в представительном объеме – отношение объема трабекулярной кости к общему объему (BV/TV), площадь внутренней поверхности (Tb.BS, мм<sup>2</sup>), средняя толщина трабекулы (Tb.Th, мм) и среднее расстояние между трабекулами (Tb.Sp, мм) [1, 218–224].

Для определения объемной локальной толщины  $\tau$  структуры принимается диаметр наибольшей из вписанных в структуру сфер, содержащих локальную точку  $\underline{q}$ . Данная методика была предложена в качестве решения проблемы точного описания морфометрии сложных пространственных структур [225] и математически описывается следующим выражением (2.3.1):

$$\Omega \subset \mathbb{R}^3, \underline{q} \in \Omega \quad (2.3.1)$$

$$\tau(\underline{q}) = 2 \cdot \max\left(\left\{r \mid \underline{q} \in \text{sph}(\underline{x}, r) \subseteq \Omega, \underline{x} \in \Omega\right\}\right),$$

где  $\Omega$  – множество всех точек исследуемой пространственной структуры,  $\underline{q}$  – произвольная точка в этой структуре. Средняя же толщина скаффолда/фрагмента костной ткани определяется как среднее арифметическое значение локальной толщины, взятое по всем точкам структуры:

$$\bar{\tau} = \frac{1}{\text{Vol}(\Omega)} \iiint_{\Omega} \tau(\underline{x}) d^3 \underline{x}, \quad \text{Vol}(\Omega) = \iiint_{\Omega} d^3 \underline{x}. \quad (2.3.2)$$

Максимальная локальная толщина эквивалентна диаметру максимальной вписанной сферы:

$$\tau_{\max} = \max\left(\left\{\tau(\underline{q}) \mid \underline{q} \in \Omega\right\}\right). \quad (2.3.3)$$

Предложенное определение толщины структуры применимо также и для оценки диаметра пор: для этого аналогичная операция по построению вписанных сфер проводится для пространства между её элементами.

Расчет средней толщины в (2.3.2) соответствует объемно-взвешенному распределению толщины. Пусть точка  $X$  – равномерно распределенная случайная величина на области  $\Omega$ , а  $T = \tau(X)$  – объемная локальная толщина в этой точке. Тогда производная случайной величины  $T$  определяется следующей функцией распределения вероятностей:

$$F(\tau) = \frac{\text{Vol}(\Omega_{\tau})}{\text{Vol}(\Omega)}, \quad \Omega_{\tau} = \{\underline{x} \in \Omega \mid \tau(\underline{x}) \leq \tau\}. \quad (2.3.4)$$

Используя данные распределения толщины, полученные из выражения (2.3.4), можно вычислить высшие моменты  $T$ . Особый интерес представляет вариация толщины, которая может быть оценена стандартным отклонением (2.3.5), рассчитываемым как квадратный корень из второго центрального момента:

$$\psi_2 = E[(T - \bar{\tau})^2] = \int_0^{\tau_{\max}} (\tau - \bar{\tau})^2 dF(\tau), \quad (2.3.5)$$

$$\sigma_\tau = \sqrt{\psi_2}.$$

Переко́с и эксцесс распределения являются более глубокими показателями, чем те, которые могут быть получены из более высоких моментов (3-го и 4-го). Значения центральных моментов могут быть использованы для более точного разделения или классификации различных типов структур, если среднее значение не имеет существенных различий.

Также важной характеристикой, влияющей на биологическое поведение клеток, является площадь внутренней поверхности структуры. Величина площади внутренней поверхности в математической постановке определяется поверхностным интегралом первого рода от единичной функции по поверхности структуры:

$$S_\phi = \iint_{\phi} d\phi(x, y, z). \quad (2.3.6)$$

Для того, чтобы получить удельную площадь поверхности (SSA,  $\text{mm}^{-1}$ ), площадь внутренней поверхности необходимо нормировать на объем структуры.

Перечисленные выше морфометрические характеристики во многом описывают потенциальное биологическое взаимодействие структуры. Соответственно, при проектировании скаффолдов необходимо учитывать, что такие параметры, как толщина стенок (аналог трабекул костной ткани), диаметр пор, а также площадь внутренней поверхности и общая пористость должны соответствовать замещаемому типу костной ткани.

## **2.4. Применение морфометрического анализа для оценки влияния типа ТМП на свойства структуры**

Предварительный морфометрический анализ позволяет оценить соответствие морфологического строения проектируемого скаффолда биологическим параметрам замещаемой костной ткани на начальном этапе

проектирования. Помимо этого, он также дает косвенную оценку, как тип элементарной ячейки и параметры структуры отразятся на свойствах деградации отдельно взятого скаффолда. Для корректного сопоставления различных типов ТПМП необходимо зафиксировать одну или несколько морфометрических характеристик структуры, оценивая расхождения по остальным критериям. В данном случае в качестве фиксированных параметров были выбраны средняя пористость и средняя толщина структуры.

Для изменения морфометрических характеристик структуры на основе ТПМП можно выделить ряд параметров, входящих в уравнения ТПМП: масштабный коэффициент (доля ячеек, формирующих структуру, градиентное изменение размера ячейки) и свободные константы  $C$  и  $t$ . В качестве базовых были выбраны наиболее часто используемые поверхности (2.4.1)–(2.4.5) (здесь и далее для удобства вводятся обозначения для каждой структуры):  $D_I$  — алмазная поверхность,  $G_I$  — гироидная поверхность,  $G_{II}$  — вариация гироидной поверхности,  $P_I$  — примитивная поверхность и  $P_{II}$  — I-WP-поверхность (Рис. 2.4.1).

$$D_I \quad \sin(\alpha x)(\sin(\gamma y)\sin(\beta z) + \cos(\gamma y)\cos(\beta z)) + \quad (2.4.1)$$

$$+ \cos(\alpha x)(\sin(\gamma y)\cos(\beta z) + \cos(\gamma y)\sin(\beta z)) + C = 0,$$

$$G_I \quad \cos(\alpha x)\sin(\beta z) + \cos(\beta z)\sin(\gamma y) + \cos(\gamma y)\sin(\alpha x) + C = 0 \quad (2.4.2)$$

$$G_{II} \quad \sin(2\alpha x)\cos(\gamma y)\sin(\beta z) + \quad (2.4.3)$$

$$+ \sin(2\gamma y)\cos(\beta z)\sin(\alpha x) + \sin(2\beta z)\cos(\alpha x)\sin(\gamma y) + C = 0,$$

$$P_I \quad \cos(\alpha x) + \cos(\gamma y) + \cos(\beta z) + C = 0, \quad (2.4.4)$$

$$P_{II} \quad 0.5(\cos(2\alpha x) + \cos(2\beta z) + \cos(2\gamma y)) - \quad (2.4.5)$$

$$- (\cos(\alpha x)\cos(\beta z) + \cos(\beta z)\cos(\gamma y) + \cos(\gamma y)\cos(\alpha x)) + C = 0,$$

где  $\alpha = \beta = \gamma = \frac{2\pi n}{(x_{\max} - x_{\min})}$  – масштабные параметры,  $n$  – доля элементарных ячеек

в структуре по габариту  $x$ .

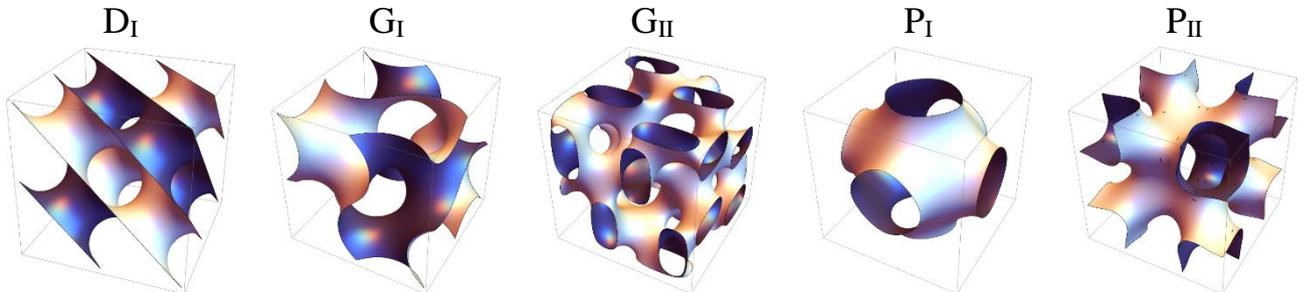
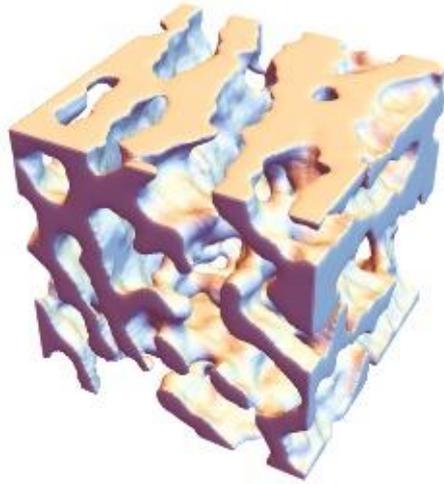


Рис. 2.4.1 — Визуализация поверхностей, ограниченных одной ячейкой периодичности, полученных на основе выражений (2.4.1)–(2.4.5)

В качестве основных морфометрических параметров были выбраны средняя толщина стенки структуры и ее эффективная пористость, в качестве основного параметра управления — коэффициент масштабирования, который варьировался за счет изменения доли элементарных ячеек  $n$ , формирующих структуру, вспомогательные параметры — свободные константы  $C$  и  $t$ . Требуемые значения средней толщины стенки и средней пористости структуры соответствуют референтным морфометрическим данным для фрагмента трабекулярной костной ткани (Рис. 2.4.2) [226], полученного с помощью периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (HR-pQCT). Морфометрические характеристики были определены с применением программного обеспечения ImageJ (плагин BoneJ), которое позволяет анализировать 3D-объекты на основе стека двоичных изображений (срезов) [173, 227].



Габариты:  $4 \times 4 \times 4 \text{ мм}^3$

Общая пористость: 55.2 %

Средняя толщина трабекул: 0.53 мм

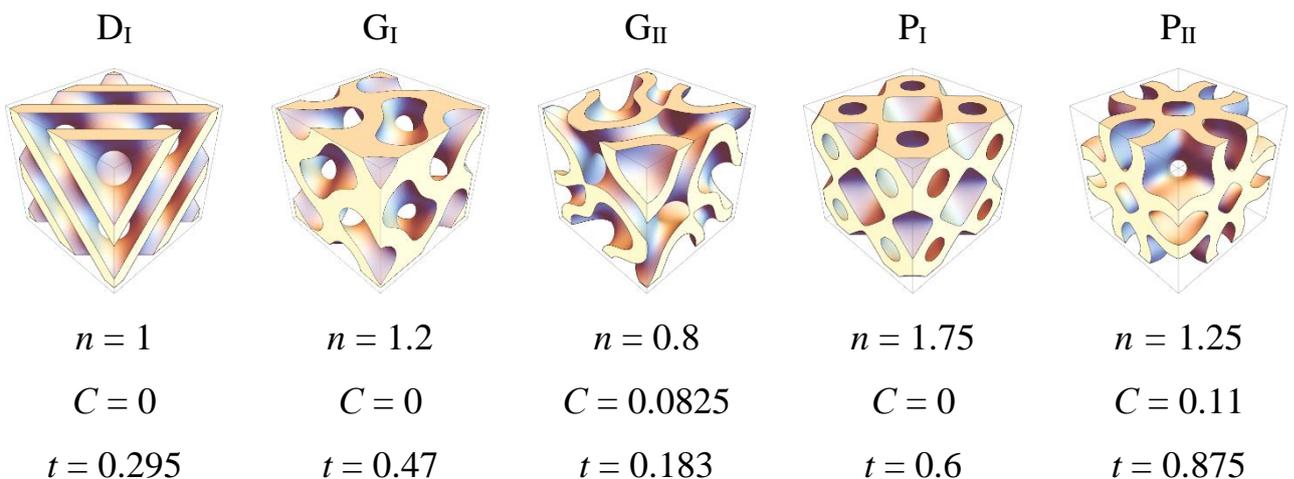
Стандартное отклонение: 0.15 мм

Максимальное значение: 0.93 мм

Рис. 2.4.2 — Референтная модель трабекулярной костной ткани

В данном случае средняя пористость фрагмента трабекулярной костной ткани составляет 55.2 % (0.552), а средняя толщина трабекул (аналог толщины стенки для скаффолда) соответствует 0.53 мм. Расчет значений параметров  $n$ ,  $C$  и  $t$  производился на основе метода поразрядного поиска (см. ПРИЛОЖЕНИЕ 1), индивидуально для каждой выбранной ТПМП. В результате были построены пластинчатые ( $D_I$ ,  $G_I$ ,  $G_{II}$ ,  $P_I$  и  $P_{II}$ ) и скелетные ( $D_{IS}$ ,  $G_{IS}$ ,  $G_{IIS}$ ,  $P_{IS}$  и  $P_{IIS}$ ) структуры (Рис. 2.1.2).

$$\Omega = \{(x, y, z) \mid \phi(x, y, z) \leq 0, 0 \leq x \leq 4, 0 \leq y \leq 4, 0 \leq z \leq 4\}$$



(a)

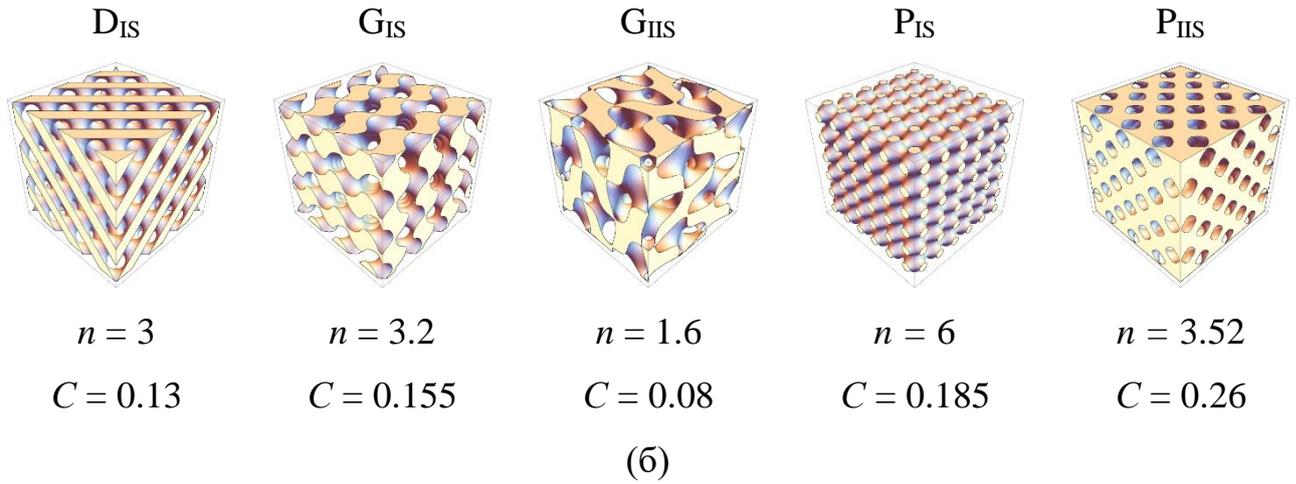
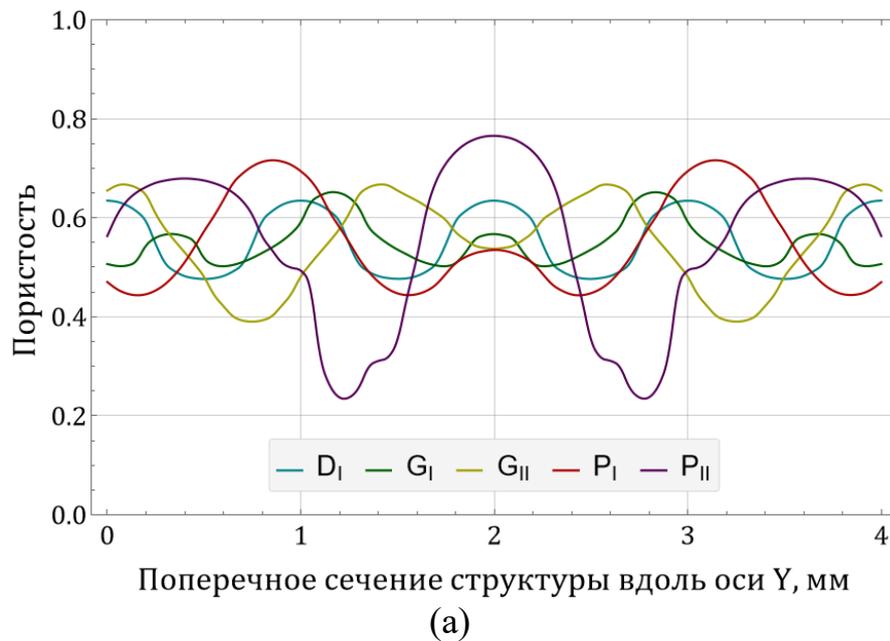


Рис. 2.4.3 — Спроектированные с учетом требований к морфометрическим характеристикам структуры на основе ТПМП: (а) пластинчатые; (б) скелетные

Средняя пористость каждой структуры соответствовала 55.2% от общего объема, однако внутреннее распределение пор сильно зависит от типа элементарной ячейки и их общего количества. Для качественной оценки был проведен анализ распределения пор вдоль одного из направлений главных осей (Рис. 2.4.4).



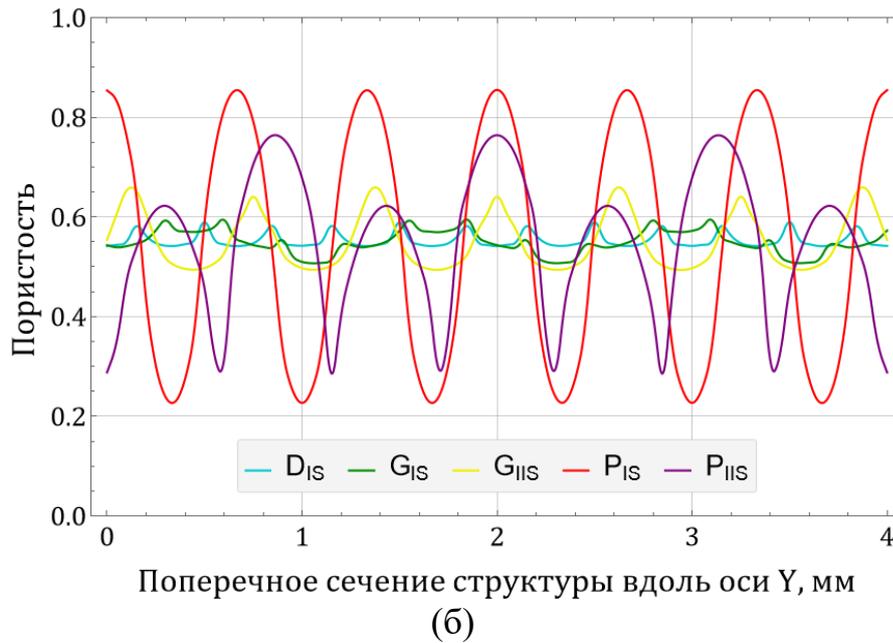
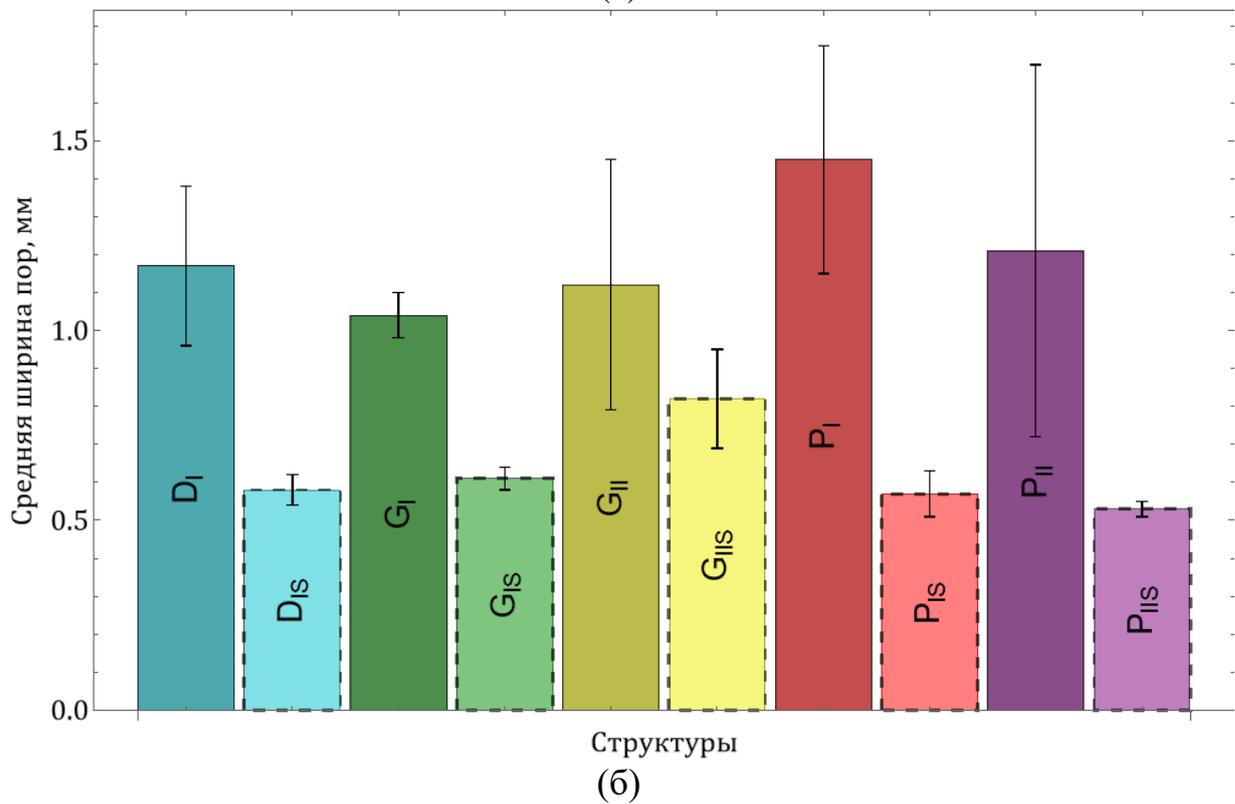
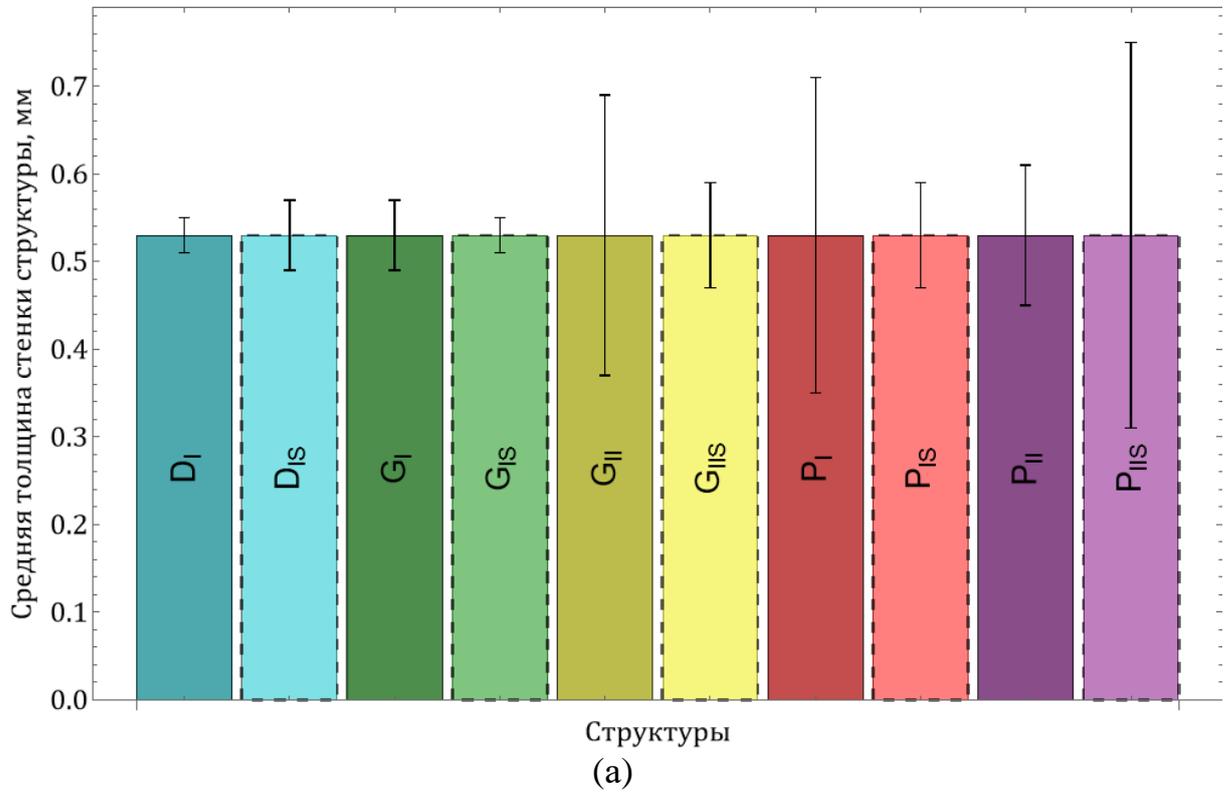


Рис. 2.4.4 — Распределение пористости по структуре в зависимости от ячейки ТПМП и типа структуры: (а) пластинчатая; (б) скелетная

Для каждой спроектированной структуры количество элементарных ячеек, при котором выполняется ограничение на среднюю толщину стенки, индивидуально, а для каждого типа элементарной ячейки характерно свое распределение пористости по структуре. Таким образом, каждой структуре соответствует своё количество опасных сечений с высокой долей пористости. В общем случае среднее количество элементарных ячеек, формирующих скелетную структуру, значительно выше, чем для пластинчатых структур (3.46 и 1.2 соответственно). Для скелетных структур в данном случае характерно большее количество сечений, соответствующих максимальным или минимальным значениям пористости, что потенциально формирует больше число концентраторов напряжений. В силу свойств симметрии ТПМП данные распределения пористости характерны для трех главных направлений (X, Y и Z). Такой предварительный анализ позволяет предсказать наиболее уязвимые сечения структуры, поскольку в местах с наибольшей пористостью, предположительно, в первую очередь начнутся пластические деформации и зарождение трещин.

При сопоставлении морфометрических характеристик (Рис. 2.4.5), таких как толщина трабекул и расстояние между ними, а также для анализа выборки

случайных данных использовались методы математической статистики. В соответствии с этим, сравнение производилось для среднего значения этих величин с учетом стандартного отклонения.



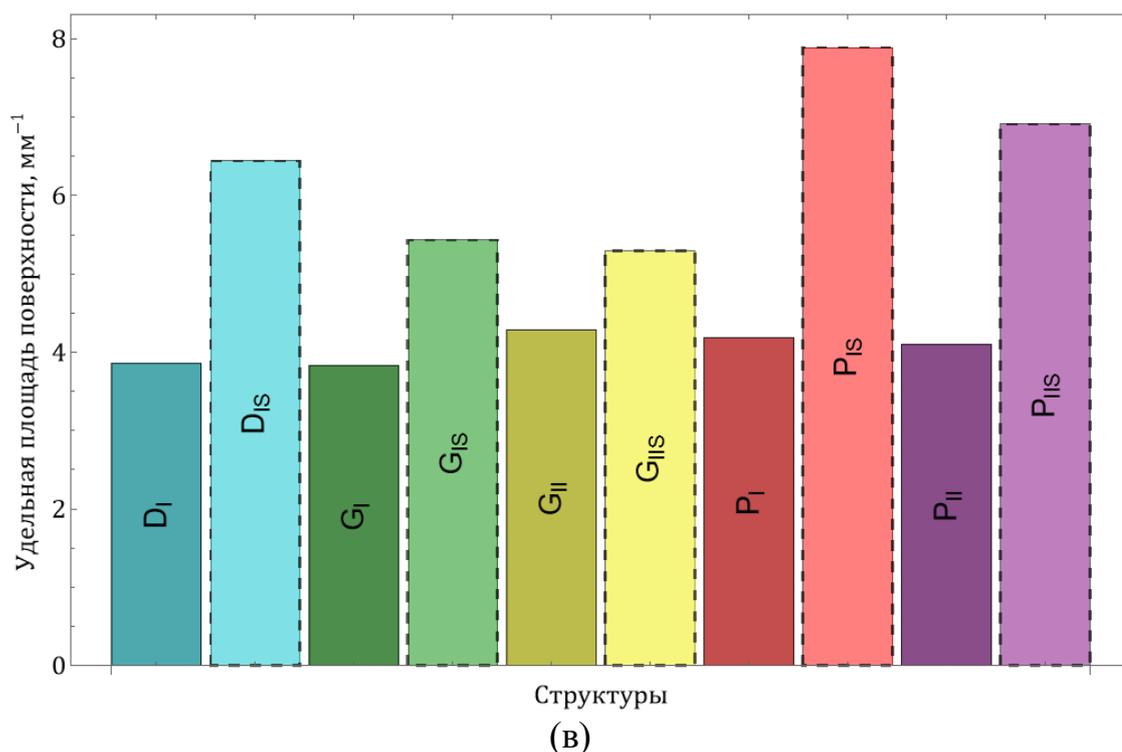


Рис. 2.4.5 — Сопоставление морфометрических характеристик структур между собой: (а) средняя толщина стенки, мм; (б) средняя ширина пор, мм; (в) удельная площадь поверхности, мм<sup>-1</sup>

Таблица 2.4.1 — Морфометрические характеристики спроектированных структур

Параметры	D <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>II</sub>	P <sub>I</sub>	P <sub>II</sub>
Tb.Th., мм:	0.53 ± 0.02*	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.16	0.53 ± 0.18	0.53 ± 0.08
Tb.Sp., мм:	1.17 ± 0.21	1.04 ± 0.06	1.12 ± 0.33	0.71 ± 0.25	1.21 ± 0.49
Tb.BV, мм <sup>2</sup>	110.62	110.40	123.20	120.64	115.59
SSA, мм <sup>-1</sup> :	3.86	3.83	4.28	4.18	4.1
Параметры	D <sub>IS</sub>	G <sub>IS</sub>	G <sub>IIS</sub>	P <sub>IS</sub>	P <sub>IIS</sub>
Tb.Th., мм:	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.02	0.53 ± 0.06	0.53 ± 0.06	0.53 ± 0.22
Tb.Sp.б мм:	0.58 ± 0.04	0.61 ± 0.03	0.82 ± 0.13	0.57 ± 0.06	0.53 ± 0.02
Tb.BV, мм <sup>2</sup>	183.92	156.68	151.54	225.7	195.13
SSA, мм <sup>-1</sup> :	6.44	5.43	5.29	7.89	6.91

\* — стандартное отклонение

Тип ТПМП и тип структуры значительно влияют на разброс морфометрических характеристик. Ряд структур (G<sub>II</sub>, P<sub>I</sub> и P<sub>IIS</sub>) демонстрирует

значительное отклонение от среднего по толщине стенки, другие же ( $D_I$ ,  $G_{II}$ ,  $P_I$  и  $P_{II}$ ) — по диаметру пор. В большей степени это характерно для пластинчатых структур (см. Таблица 2.4.1), что лучше соответствует средней толщине трабекул референтного образца костной ткани, но может значительно снизить прочностные свойства потенциального скаффолда. С другой стороны, резкое изменение средней пористости может негативно сказываться на приживаемости клеток. Средняя удельная площадь поверхности напротив больше у скелетных структур, что обусловлено большей долей элементарных ячеек, формирующих их геометрию. Эти морфометрические особенности влияют на скорость объемной деградации: структуры с большей площадью поверхности потенциально будут деградировать быстрее за счет большего контакта с биологической средой.

## **2.5. Применение морфометрического анализа для оценки влияния типа функционального градиента**

В качестве модели для исследования влияния типа функционального градиента на морфометрические характеристики решетчатых структур была выбрана пластинчатая структура на основе поверхности  $G_I$  (выражение (2.4.2)). На её основе были созданы периодические структуры  $G_{I01}$  (2.5.1) и  $G_{I02}$  (2.5.2) с пористостью 60% и 30%, а также модели с функциональными градиентами характерного размера ячейки (2.5.3)–(2.5.4), пористости (2.5.5)–(2.5.6) и морфологического строения (2.5.7)–(2.5.8), направленными вдоль осей  $Y$  и  $Z$ , соответственно ((2.5.3)–(2.5.8)). Пористость 60% и 30% для базисных моделей была выбрана на основании проведенного ранее обзора современного состояния исследований. Пористость 60% входит в диапазон параметров трабекулярной костной ткани, а пористость 30% — допустимое значение для скаффолдов, предназначенных для имитации кортикальной ткани.

**Периодические структуры**

$$G_{I01} \quad \phi_1 = (\phi_{G_r}(x, y, z))^2 - 0.385 \leq 0, \quad (2.5.1)$$

$$G_{I02} \quad \phi_1 = (\phi_{G_r}(x, y, z))^2 - 0.615 \leq 0. \quad (2.5.2)$$

**Градиентные структуры**

Градиент характерного размера ячейки:

$$cG_{IY} \quad (\phi_{G_r}(x, y, z, \alpha(y), \beta(y), \gamma(y)))^2 - 0.385 \leq 0, \quad (2.5.3)$$

$$\text{где } \alpha(y) = \beta(y) = \gamma(y) = 2\pi \frac{y}{2(y_{\max} - y_{\min})} + 1,$$

$$cG_{IZ} \quad (\phi_{G_r}(x, y, z, \alpha(z), \beta(z), \gamma(z)))^2 - 0.385 \leq 0, \quad (2.5.4)$$

$$\text{где } \alpha(z) = \beta(z) = \gamma(z) = 2\pi \frac{z}{2(z_{\max} - z_{\min})} + 1.$$

Градиент пористости:

$$pG_{IY} \quad \phi_1(x, y, z) + R_\rho(y) \leq 0, \quad (2.5.5)$$

$$\text{где } R(y) = -0.026y,$$

$$pG_{IZ} \quad \phi_1(x, y, z) + R_\rho(z) \leq 0, \quad (2.5.6)$$

$$\text{где } R(z) = -0.0504z.$$

Градиент морфологического строения:

$$mG_{IY} \quad \frac{\phi_1(x, y, z)}{1 + e^{k \left\| y - \left( \frac{y_{\max} - y_{\min}}{4} \right) \right\|^2}} + \frac{\phi_2(x, y, z)}{1 + e^{k \left\| y - \left( \frac{3y_{\max} + y_{\min}}{4} \right) \right\|^2}} \leq 0, \quad (2.5.7)$$

$$mG_{IZ} \quad \frac{\phi_1(x, y, z)}{1 + e^{k \left\| z - \left( \frac{z_{\max} - z_{\min}}{4} \right) \right\|^2}} + \frac{\phi_2(x, y, z)}{1 + e^{k \left\| z - \left( \frac{3z_{\max} + z_{\min}}{4} \right) \right\|^2}} \leq 0, \quad (2.5.8)$$

$$\text{где } k = 0.1$$

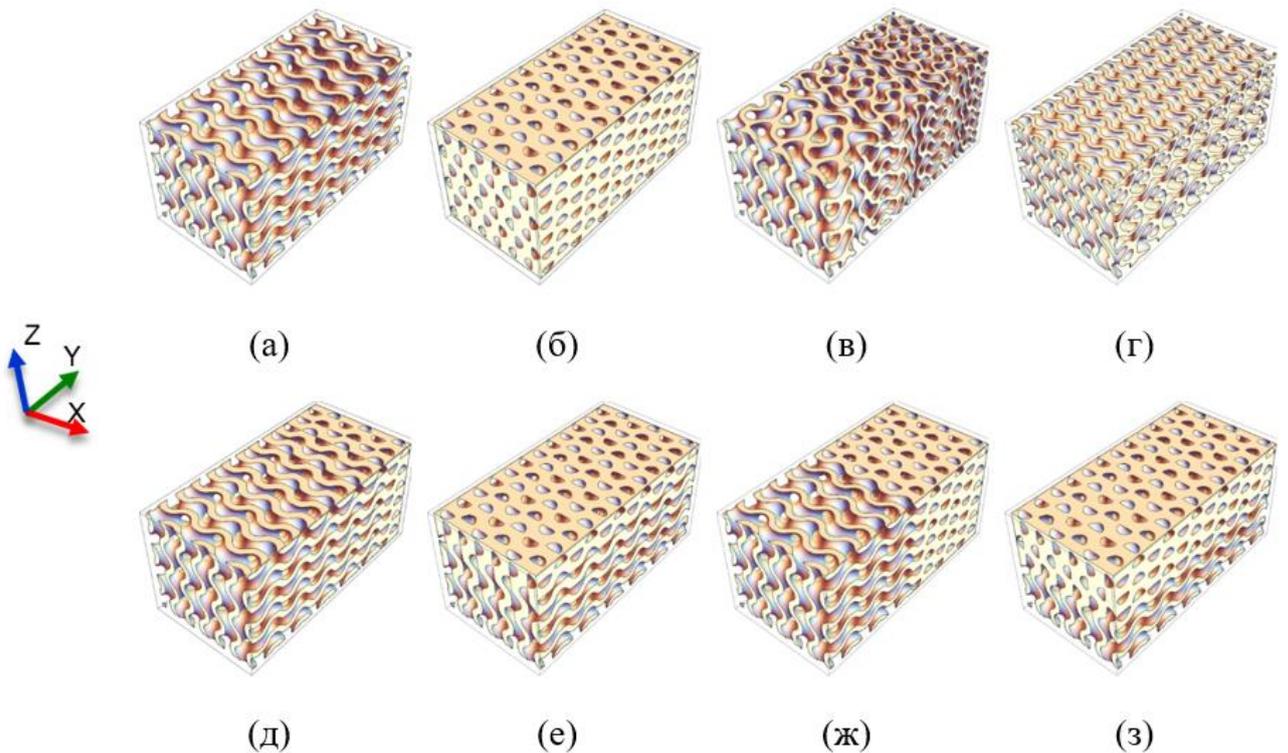
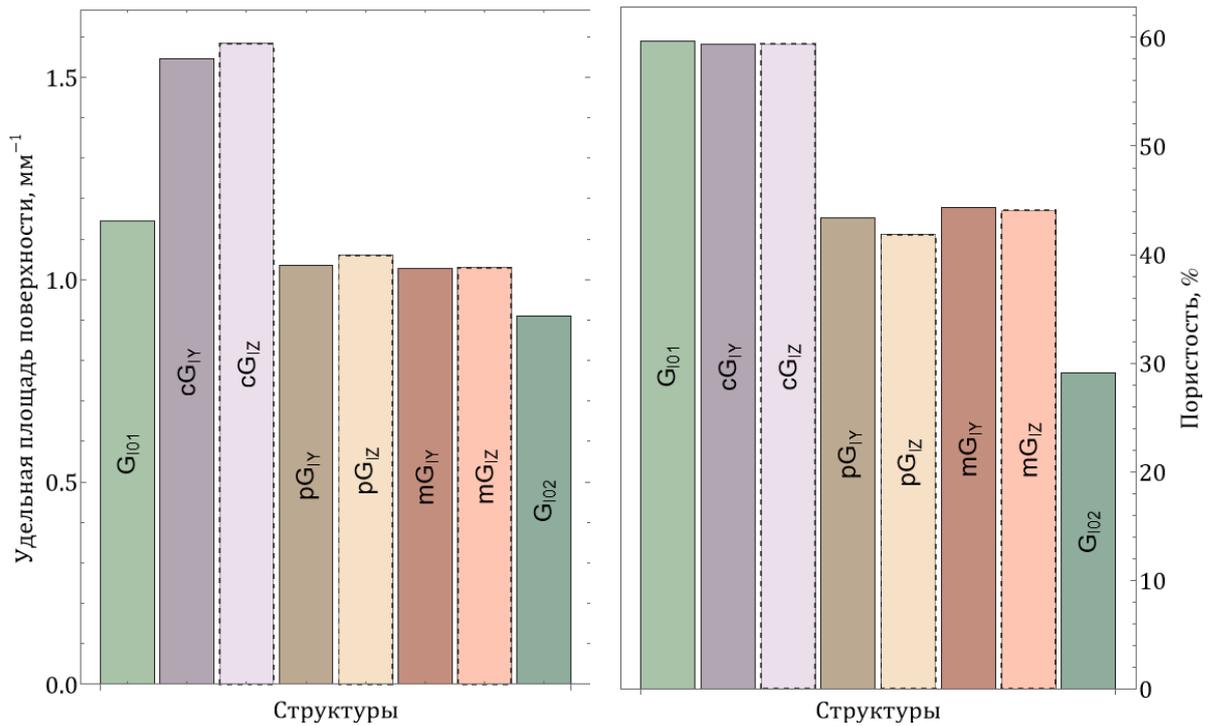


Рис. 2.5.1 — Периодические и функционально-градиентные структуры на основе поверхности  $G_1$ . Базовые периодические структуры: (а)  $G_{101}$  (средняя пористость 60%); (б)  $G_{102}$  (средняя пористость 30%). Структуры с градиентом характерного размера ячейки: (в)  $sG_{1Y}$  (градиент направлен вдоль оси  $Y$ ); (г)  $sG_{1Z}$  (градиент направлен вдоль оси  $Z$ ). Структуры с градиентом пористости: (д)  $pG_{1Y}$  (градиент направлен вдоль оси  $Y$ ); (е)  $pG_{1Z}$  (градиент направлен вдоль оси  $Z$ ). Структуры с градиентом морфологического строения: (ж)  $mG_{1Y}$  (градиент направлен вдоль оси  $Y$ ); (з)  $mG_{1Z}$  (градиент направлен вдоль оси  $Z$ )

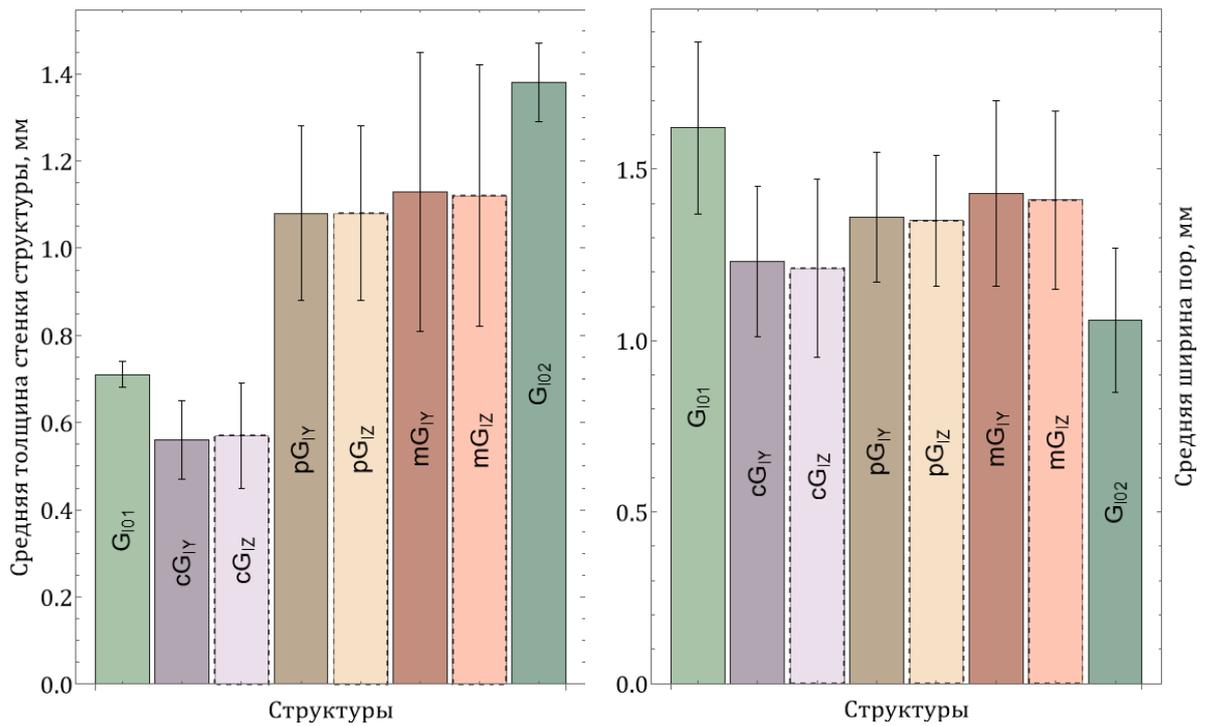
Область определения для перечисленных структур  $0 \leq x \leq 15, 0 \leq y \leq 30, 0 \leq z \leq 15$ . Пористость структур (2.5.3)–(2.5.4) составляет 60%. Пористость элементарной ячейки в структурах (2.5.5)–(2.5.6) непрерывно уменьшается на протяжении всей структуры с 60% до 30%. Структуры (2.5.7)–(2.5.8) состоят из двух равных по объему частей, каждая из которых является периодической структурой с пористостью 60% и 30%, соответственно. Гладкий переход между частями реализован с помощью весовых коэффициентов. Периодические структуры на основе выражений (2.5.1) и (2.5.2) выступают в роли референтных: сравнение с ними позволит оценить, насколько значительное

влияние оказывает функциональный градиент на морфометрические параметры модели и её механическое поведение. Количество ячеек в каждой структуре фиксировано и составляет  $3 \times 6 \times 3$  в направлениях  $X$ ,  $Y$  и  $Z$ , соответственно. Нагружение предполагается вдоль оси  $Y$ . В таком случае есть возможность оценить влияние направления градиента (вдоль оси действия градиента либо поперек) на механическое поведение структуры. Габариты созданных моделей составляют  $15 \times 30 \times 15$  мм<sup>3</sup>.

Для разработанных моделей был проведен морфометрический анализ (Рис. 2.5.2, Таблица 2.5.1). Оценивалось влияние различных типов градиента на площадь удельной поверхности структуры, а также на разброс толщины стенок и диаметра пор. При сопоставлении морфометрических данных между собой необходимо учитывать, что для представленных градиентных моделей используется общий тип элементарной ячейки. В этом случае, в зависимости от типа градиента может наблюдаться связь между изменением объемной доли пористости структуры и её площадью внутренней поверхности. Различные типы градиентов, в свою очередь, позволяют симитировать как неоднородность костной ткани (с помощью изменения характерного размера ячейки), так и межфазный переход от одного типа костной ткани к другой (за счет изменения пористости и морфологического строения).



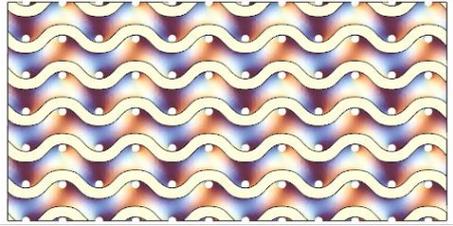
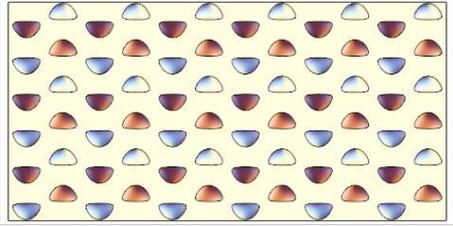
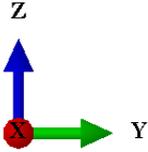
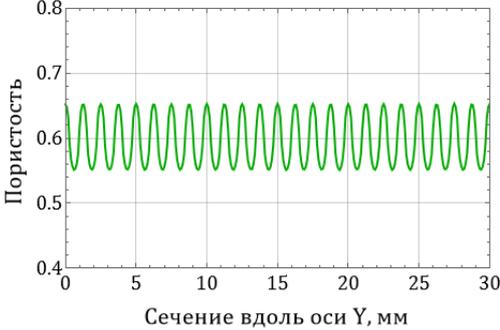
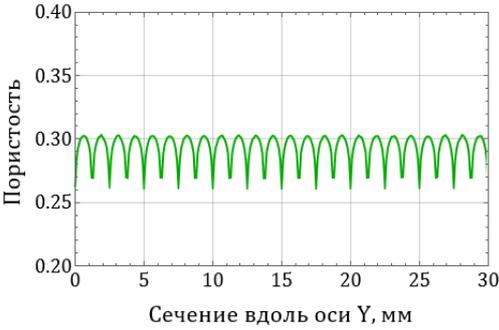
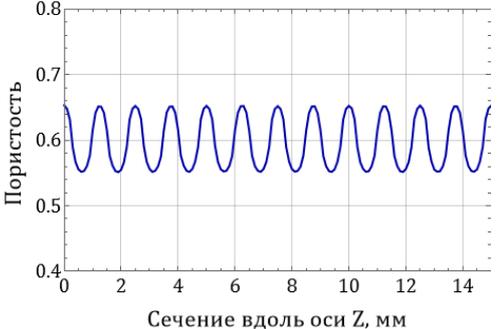
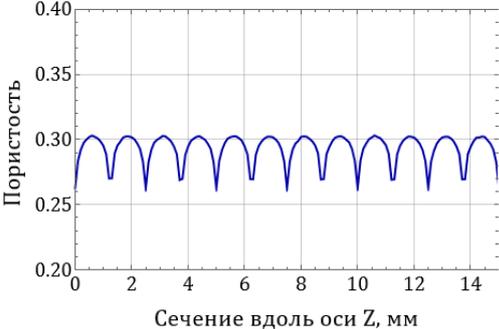
(a)



(б)

Рис. 2.5.2 — Сопоставление морфометрических характеристик однородных пористых моделей и моделей с функциональным градиентом: (а) удельная площадь поверхности в сопоставлении с пористостью структуры; (б) средняя толщина стенки скаффолда и средний диаметр пор

Таблица 2.5.1 — Морфометрические характеристики периодических и градиентных структур

Периодические структуры		
	G101	G102
Визуализация структуры		
		
Пористость в направлении Y		
Пористость в направлении Z		
Пористость, %	$60 \pm 0.2$	$30 \pm 0.2$
Tb.Th., мм:	$0.71 \pm 0.03$ (max 0.81)	$1.38 \pm 0.09$ (max 1.86)
Tb.Sp., мм	$1.62 \pm 0.12$ (max 1.78)	$1.06 \pm 0.05$ (max 1.14)
Tb.BV, мм <sup>2</sup>	7730.50	6144.20
SSA, мм <sup>-1</sup>	1.15	0.91

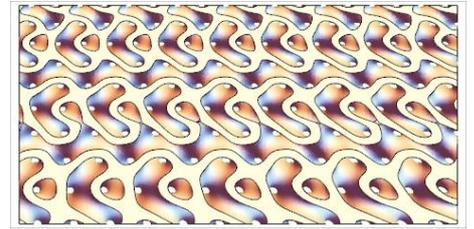
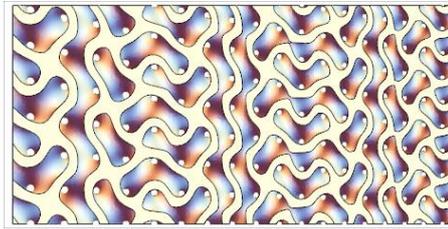
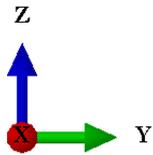
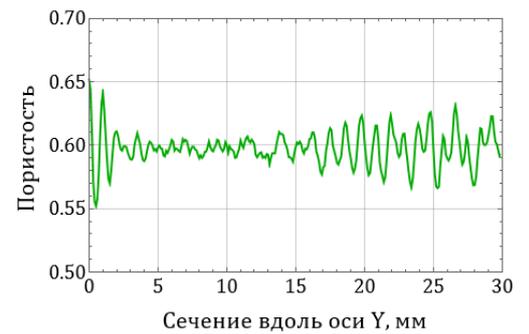
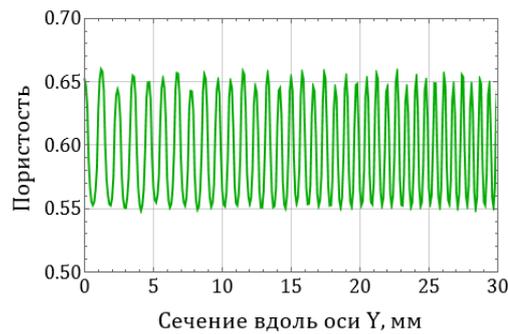
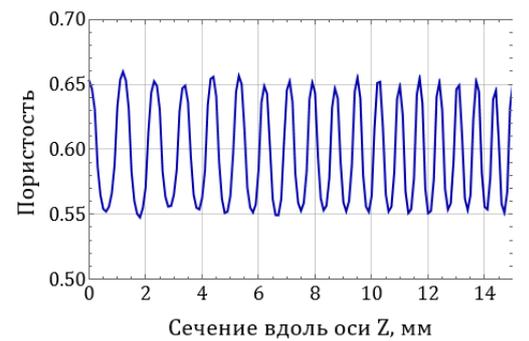
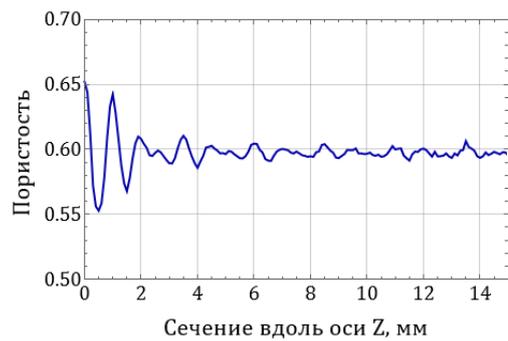
---

**Градиентные структуры**


---

 Градиент характерного размера ячейки
 

---

**cG<sub>Y</sub>****cG<sub>Z</sub>**
 Визуализация  
структуры

 Пористость в  
направлении Y

 Пористость в  
направлении Z


Пористость, %

 $59.8 \pm 0.2$  $59.7 \pm 0.2$ 

Tb.Th., мм:

 $0.56 \pm 0.09$  (max 1.06) $0.57 \pm 0.12$  (max 1.17)

Tb.Sp., мм

 $1.23 \pm 0.22$  (max 1.80) $1.21 \pm 0.26$  (max 1.85)
 Tb.BV, мм<sup>2</sup>

10428.36

10690.04

 SSA, мм<sup>-1</sup>

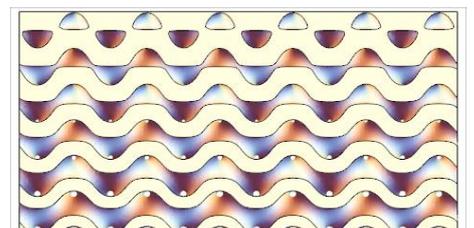
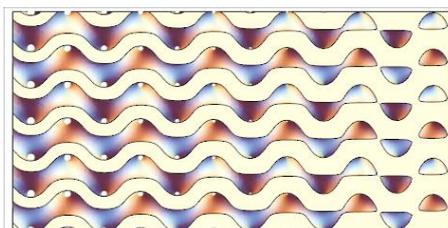
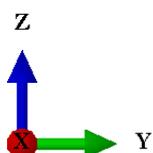
1.54

1.58

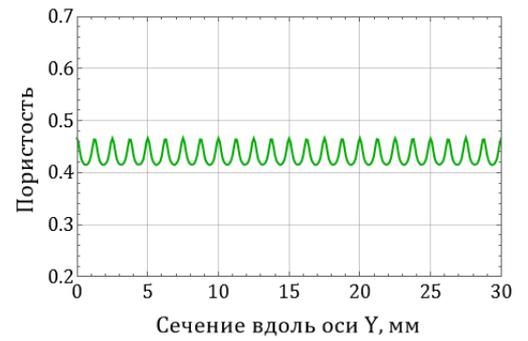
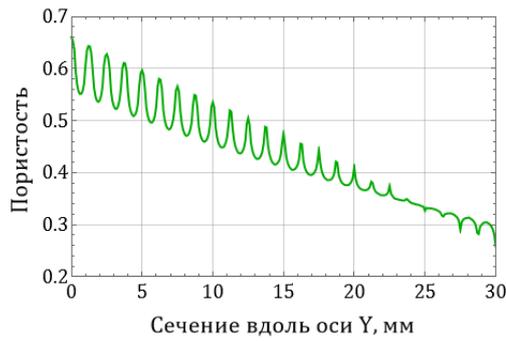
---

 Градиент пористости
 

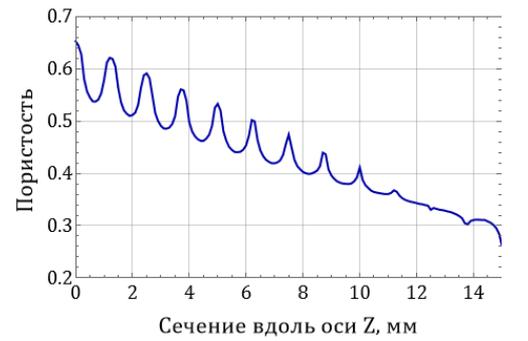
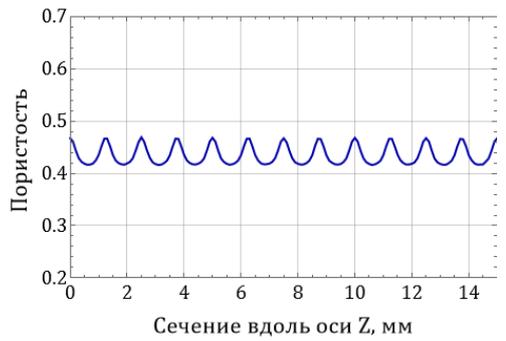
---

**pG<sub>Y</sub>****pG<sub>Z</sub>**
 Визуализация  
структуры


Пористость в  
направлении Y



Пористость в  
направлении Z



Пористость, %

$43.4 \pm 0.2$

$43.3 \pm 0.2$

Tb.Th., мм:

$1.08 \pm 0.20$  (max 1.86)

$1.08 \pm 0.20$  (max 1.79)

Tb.Sp., мм

$1.36 \pm 0.19$  (max 1.77)

$1.35 \pm 0.19$  (max 1.73)

Tb.BV, мм<sup>2</sup>

6982.84

7151.50

SSA, мм<sup>-1</sup>

1.03

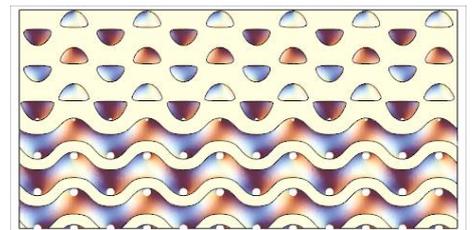
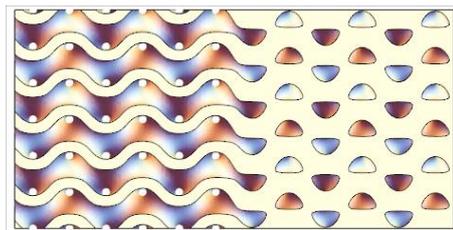
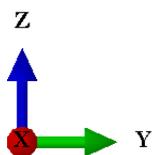
1.06

Градиент морфологического строения

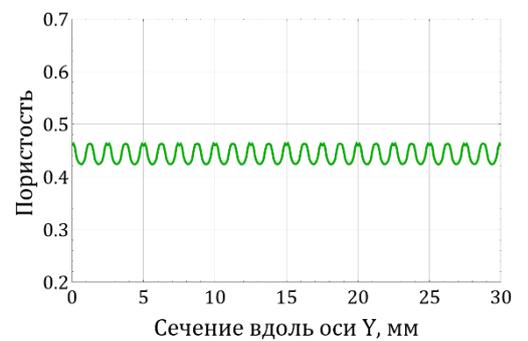
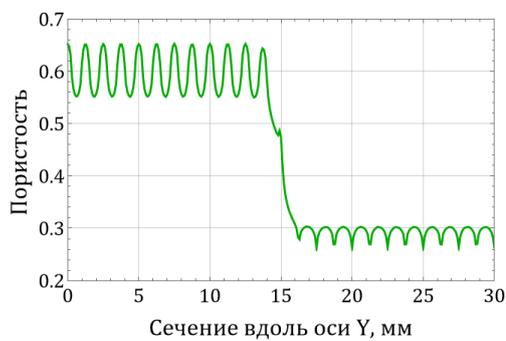
**mG<sub>1y</sub>**

**mG<sub>1z</sub>**

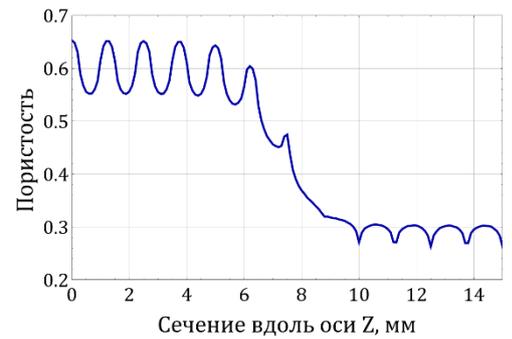
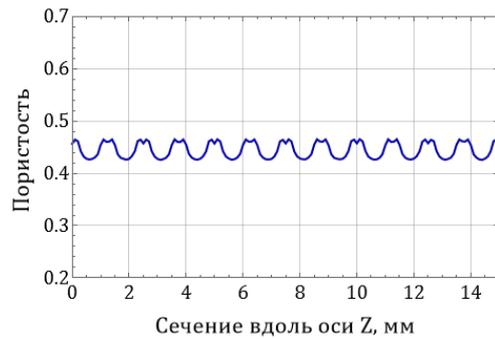
Визуализация  
структуры



Пористость в  
направлении Y



Пористость в  
направлении Z



Пористость, %	$44.5 \pm 0.2$	$44.2 \pm 0.2$
Tb.Th., мм:	$1.13 \pm 0.32$ (max 1.86)	$1.12 \pm 0.30$ (max 1.86)
Tb.Sp., мм	$1.43 \pm 0.27$ (max 1.78)	$1.41 \pm 0.26$ (max 1.78)
Tb. BV, мм <sup>2</sup>	6940.46	6950.66
SSA, мм <sup>-1</sup>	1.03	1.03

Качественная оценка влияния различных типов функционального градиента на морфометрические параметры скаффолда выявила несколько особенностей. Градиент характерного размера ячейки значительно влияет на площадь внутренней поверхности структуры: поскольку по направлению действия градиента размер элементарной ячейки уменьшался, наблюдается увеличение удельной площади поверхности (Рис. 2.5.2 а) при неизменной средней пористости структуры. Поскольку размер ячейки непрерывно масштабируется по направлению действия градиента, это влияет на распределение пористости в поперечном направлении (Таблица 2.5.1). Такой эффект вызван тем, что при непрерывном масштабировании в направлении, поперечном оси действия градиента, возникает непрерывное изменение количества элементарных ячеек в направлениях  $x$  и  $z$ , что и приводит к изменению характера распределения пористости по структуре. Для данного типа градиента при заданных параметрах закономерно возникает снижение среднего значения толщины стенки скаффолда и среднего значения расстояния между этими стенками. Это также приводит к большему разбросу по данному критерию в отношении толщины стенки, чтобы делает структуру разнородной и приводит к большему морфометрическому сходству с костной тканью.

При различных направлениях действия градиента статистически значимые морфометрические различия наблюдаются для площади внутренней поверхности,

а также для максимальных значений толщины стенки и диаметра пор (Рис. 2.5.2). В случае действия градиента в направлении  $Z$  данные показатели выше, чем для аналогичных измерений при  $Y$ -направлении градиента. При этом максимальные значения толщины стенки и диаметра пор сопоставимы со значениями, полученными для периодических моделей.

Морфометрические параметры моделей с функциональными градиентами пористости и морфологического строения попадают в диапазон между параметрами периодических моделей. При этом, закономерно, разброс усредненных параметров больше для градиентных моделей, а максимальные значения соответствуют значениям для периодических моделей. При этом, в случае линейного градиента пористости распределение пористости по модели убывает достаточно плавно в направлении действия градиента, для моделей со сменой ячейки наблюдается достаточно быстрый сигмоидальный переход. Тип и направление действия градиента в данном случае не вносят статистически-значимых отличий в параметры градиентных моделей.

## 2.6. Выводы по главе

В главе представлена методология проектирования костных скаффолдов на основе ТПМП. Описаны преимущества структур на основе ТПМП, а также возможности введения функциональных градиентов различного типа для имитации неоднородности костной ткани. Представлена методика оценки морфометрических параметров скаффолдов, представляющих интерес для получения структур, максимально приближенных к строению естественной костной ткани.

На основе изложенной методики с использованием данных морфометрии реального фрагмента трабекулярной костной ткани смоделированы структуры на основе различных ячеек ТПМП в двух вариациях – скелетной и пластинчатой. Соответствие морфометрических параметров данным референтной модели достигалось за счет варьирования количества элементарных ячеек в структуре, а также параметров ТПМП  $C$  и  $t$ . Показано, что разброс параметров для

пластинчатых структур за исключением отдельных случаев значительно выше, чем для скелетных, что характерно для трабекулярной костной ткани. Из этого можно предположить, что пластинчатые структуры в большей степени подойдут для замещения трабекулярной костной ткани, а скелетные – для кортикальной.

При морфометрическом анализе функционально-градиентных структур выявлено, что для случаев линейного градиента пористости и градиента морфологического строения при соединении слоев, в основе которых заложена одна и та же поверхность ТППП, усредненные морфометрические параметры пористости и толщины стенок скаффолда не имеют существенных различий. Однако, такая взаимозаменяемость обусловлена заранее выбранными параметрами градиента морфологического строения – коэффициента  $k$ , влияющим на размер переходной зоны, а также её расположением непосредственно в структуре. При увеличении размера переходной зоны или его смещения (изменение соотношения объемов совмещаемых структур – в рассматриваемом случае объемы были равными) морфометрические характеристики соответствовать результатам, полученным для градиента пористости, не будут. Градиент характерного размера ячейки положительно влияет на площадь внутренней поверхности скаффолда, однако средняя толщина стенки и диаметр пор значительно снижаются относительно периодической модели. Стандартное отклонение полученных параметров от среднего значения больше, что лучше соответствует морфометрическим характеристикам трабекулярной костной ткани. Для всех градиентов значительного влияния направления действия градиента на морфометрические характеристики не выявлено.

### **ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭЛЕМЕНТАРНОЙ ЯЧЕЙКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГРАДИЕНТА НА МЕХАНИЧЕСКИЙ ОТКЛИК СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ТПМП**

Предполагается, что напряжения в скаффолде в обычных условиях эксплуатации не превышают предела текучести. Однако, поскольку скаффолд обладает решетчатой структурой, при относительно небольших нагрузках в его отдельных элементах могут возникать локальные пластические деформации, что в свою очередь может привести к снижению несущей способности, потере устойчивости, а также к возникновению и развитию трещин вплоть до разрушения. В связи с этим, поскольку полилактид при больших нагрузках демонстрирует пластическое поведение, для исследования механического поведения структур использовалась упругопластическая модель. Проводится анализ влияния типа элементарной ячейки на механическое поведение периодических структур в сопоставлении с референтной моделью костной ткани, а также оценивается влияние типа функционального градиента и его направления на механическое поведение структур с функциональным градиентом.

#### **3.1. Математическая постановка задачи одноосного сжатия в условиях упругопластического поведения материала**

При постановке задачи были сделаны следующие допущения: материал считается изотропным, а структура скаффолда – сплошной, без прямого моделирования слоев и дефектов 3д-печати. На механический отклик полимерных материалов в значительной степени влияет скорость деформации [228–230], что обуславливается вязкоупругими либо вязкопластическими свойствами. В рамках данного исследования ставится задача упругопластического поведения спроектированных структур. Исходя из этого, задача деформационного поведения

структур со сложной ТППП-морфологией для замещения поврежденной костной ткани была поставлена в следующей формулировке:

$$\begin{aligned}
 \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} &= \mathbf{0}, \\
 \boldsymbol{\varepsilon} &= \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u} + \mathbf{u} \nabla), \\
 \boldsymbol{\varepsilon} &= \boldsymbol{\varepsilon}^e + \boldsymbol{\varepsilon}^p, \\
 \boldsymbol{\varepsilon}^e = \mathbf{S}^e : \boldsymbol{\sigma} &= \frac{3\nu}{E} \sigma \mathbf{I} + \frac{1+\nu}{E} \boldsymbol{\sigma} \tag{3.1.1} \\
 \dot{\boldsymbol{\varepsilon}}^p &= \begin{cases} \mathbf{0}, & \text{при } f(\mathbf{s}) < \sigma_y(\varepsilon_p) \text{ или } \dot{\mathbf{s}} : \mathbf{N} \leq 0, \\ \frac{1}{h} \mathbf{N} \mathbf{N} : \dot{\mathbf{s}}, & \text{при } f(\mathbf{s}) = \sigma_y(\varepsilon_p) \text{ и } \dot{\mathbf{s}} : \mathbf{N} > 0, \end{cases}
 \end{aligned}$$

где  $\boldsymbol{\sigma}$  — тензор напряжений,  $\boldsymbol{\varepsilon}$  — тензор деформаций,  $\boldsymbol{\varepsilon}^e$  — тензор упругих деформаций,  $\boldsymbol{\varepsilon}^p$  — тензор пластических деформаций,  $\mathbf{S}^e$  — матрица податливости изотропного материала, зависящая от двух упругих констант: модуля Юнга  $E$  и коэффициента Пуассона  $\nu$ ,  $\sigma = \frac{1}{3} \text{tr}(\boldsymbol{\sigma})$  — среднее нормальное напряжение

тензора  $\boldsymbol{\sigma}$ ,  $\mathbf{I}$  — единичный тензор второго ранга,  $\dot{\boldsymbol{\varepsilon}}^p$  — тензор скорости пластических деформаций,  $f(\mathbf{s}) = \sqrt{\frac{3}{2} \mathbf{s} : \mathbf{s}}$  — критерий текучести фон Мизеса,

$\mathbf{s} = \boldsymbol{\sigma} - \sigma \mathbf{I}$  — девиатор тензора напряжений,  $\sigma_y = \left( A + B(\varepsilon_p)^n \right) \left( 1 + C \ln \frac{\dot{\varepsilon}^p}{\dot{\varepsilon}_0} \right)$  — предел текучести по закону Джонсона-Кука, в котором  $A$  — предел текучести материала при испытаниях для опорной скорости  $\dot{\varepsilon}_0$ ,  $B$  — константа

деформационного упрочнения,  $\varepsilon_p = \int_0^t \sqrt{\frac{2}{3} \dot{\boldsymbol{\varepsilon}}^p : \dot{\boldsymbol{\varepsilon}}^p} dt$  — накопленная пластическая

деформация (параметр Одквиста),  $n$  — коэффициент деформационного упрочнения,  $C$  — коэффициент упрочнения в зависимости от скорости деформации,  $\dot{\varepsilon}^p$  — эквивалентная скорость пластических деформаций,  $\dot{\varepsilon}_0$  —

опорная (референсная) скорость деформации структуры,  $\mathbf{N} = \frac{\partial f(\mathbf{s})}{\partial \mathbf{s}} \bigg/ \left| \frac{\partial f(\mathbf{s})}{\partial \mathbf{s}} \right|$  — вектор, направление которого совпадает с направлением внешней нормали к поверхности текучести,  $h = \frac{\partial \sigma_y(\varepsilon_p)}{\partial \varepsilon_p}$  — модуль деформационного упрочнения.

Граничные условия и параметры нагружения заданы следующим образом: верхняя грань  $S_f = \{(x, y, z) : y = y_{\max}\}$  равномерно нагружается  $\mathbf{u} = \mathbf{U}_1|_{S_f}$ ,  $\mathbf{U}_1 = \{0, v_0(t), 0\}$  со скоростью 1 мм/мин до 5.56 МПа (Рис. 3.1.1); перемещения опорной (нижней) грани  $S_u = \{(x, y, z) : y = y_{\min}\}$  ограничены по оси действия нагрузки  $Y$ :  $\mathbf{u}|_{S_u} : U_y = 0$ ,  $\mathbf{u}|_{(x_{\max}, y_{\min}, z_{\min})} : U_x = 0$ ,  $\mathbf{u}|_{(x_{\max}, y_{\min}, z_{\max})} : U_x = U_z = 0$ ; во всех узлах верхней и нижней грани запрещен поворот  $\mathbf{r}|_{S_f} : R_x = R_y = R_z = 0$ ,  $\mathbf{r}|_{S_u} : R_x = R_y = R_z = 0$ ; боковые поверхности  $S_\Gamma = \{(x, y, z) : \{x = x_{\min}\}, \{x = x_{\max}\}, \{z = z_{\min}\}, \{z = z_{\max}\}\}$  свободны от нагрузки:  $\boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{n}|_{S_\Gamma} = \mathbf{0}$ . Выбор нагрузки обусловлен значением прочности на сжатие пористого образца трабекулярной костной ткани человека [31, 231–234].

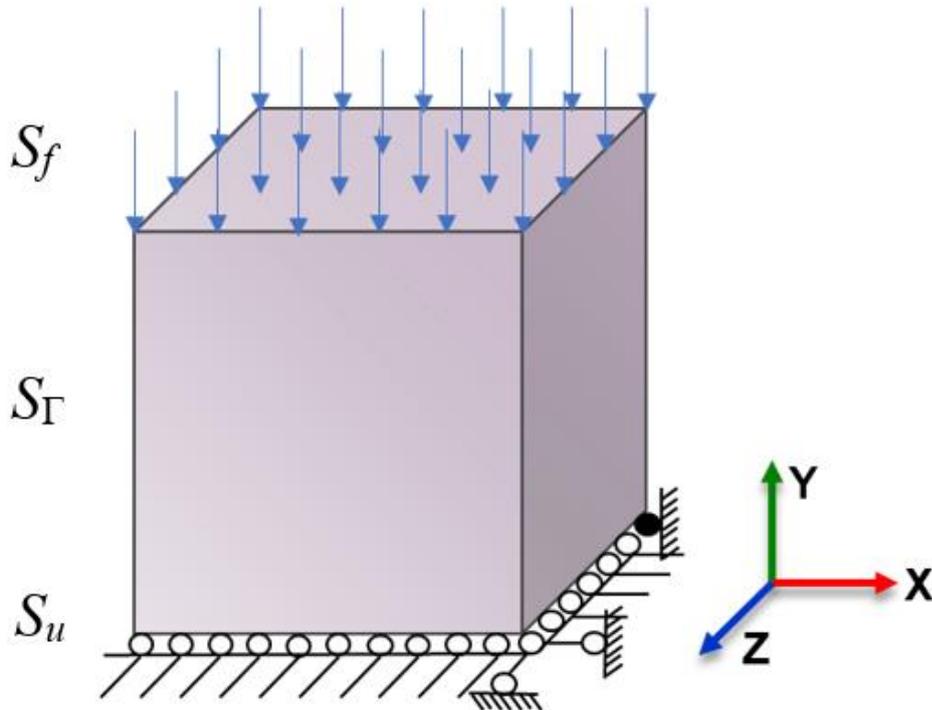


Рис. 3.1.1 — Схема граничных условий и нагружения

Свойства филамента, используемого для аддитивного производства, такие как упругий модуль на сжатие/растяжение/изгиб, предел прочности и коэффициент Пуассона, как правило, заранее определены производителем. Однако, механические свойства даже сплошных аддитивно изготовленных образцов сильно зависят от характеристик печати. Для учета влияния скорости деформации на механический отклик полимерных структур экспериментальные данные для разных скоростей деформации были аппроксимированы моделью Джонсона-Кука (Рис. 3.1.2). Полученные механические характеристики материала были использованы при моделировании упругопластического поведения структур на основе ТПМП (Таблица 3.1.1).

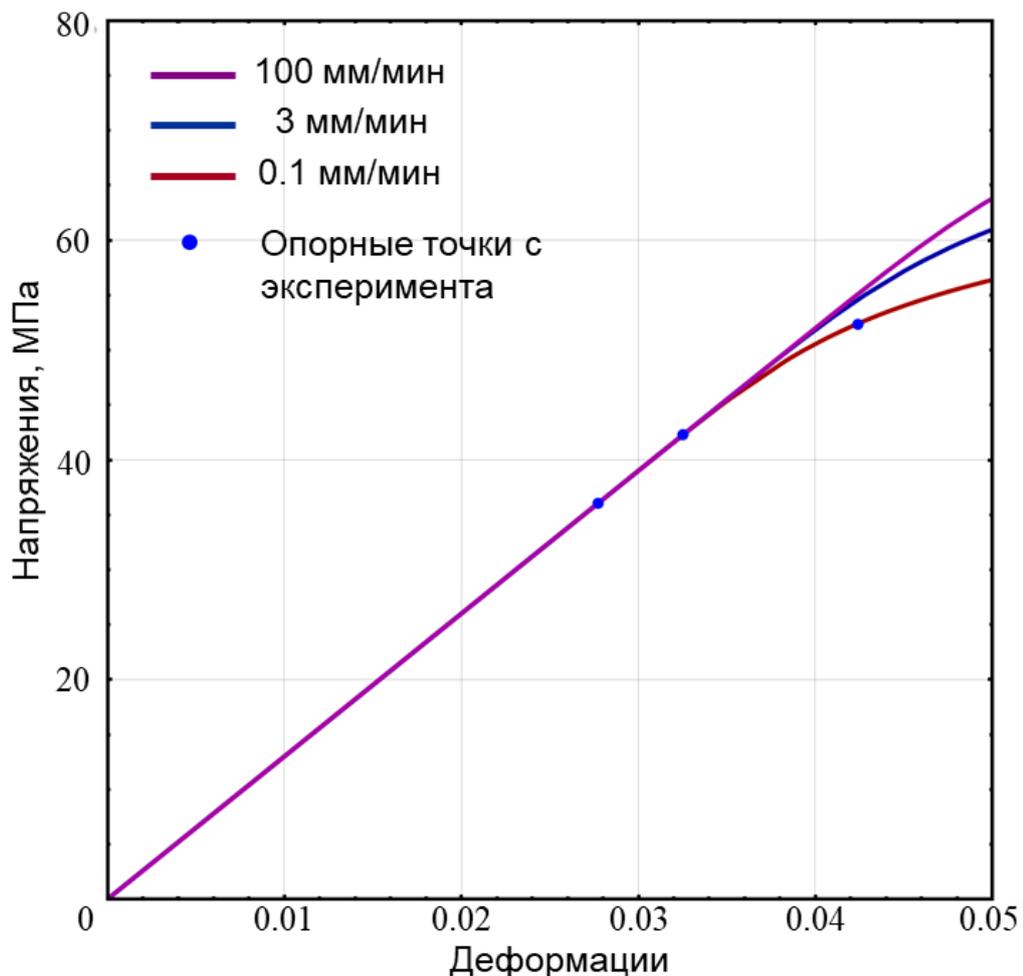


Рис. 3.1.2 — Зависимость пластических свойств сплошных образцов из полилактида от скорости нагружения

Таблица 3.1.1 — Механические характеристики полилактида

$E$ , МПа	$\nu$	$A$ , МПа	$B$	$n$	$C$	$\dot{\varepsilon}_0$
1300	0.33	35.6	52.65	0.19	0.04	$8.33 \cdot 10^{-5}$

Представленные данные получены для сплошных слоистых структур, изготовленных по технологии послойного наплавления филамента. Использование этих данных в численной модели позволяет учесть микропористость, равномерно распределенную по объему образца и возникающую между слоями филамента в ходе производства. Далее представленная модель используется для конечно-элементного анализа.

### 3.2. Конечно-элементная дискретизация структур на основе ТПМП

Построение геометрии моделей и их конечно-элементная дискретизация были реализованы в системе Wolfram Mathematica с последующим переносом полученной конечно-элементной модели в пакет SIMULIA Abaqus. Общая геометрия функционально-градиентной структуры была задана в качестве региона в неявном виде. Для дискретизации был использован подключаемый модуль NDSolve`FEM`, в основе которого лежит метод разбиения TetGen [235]. Данный метод использует основанные на методе Делоне алгоритмы, которые позволяют разбить 3д-геометрию качественной и адаптивной тетраэдрической сеткой. При дискретизации геометрии был задан ряд входных параметров (Таблица 3.2.1). Качество конечно-элементной сетки контролировалось за счет варьирования значений максимальной величины элемента и, отдельно – максимальной величины поверхностного двумерного элемента.

Таблица 3.2.1 — Параметры конечно-элементной сетки для решетчатой структуры на основе ТПМП

Параметр	Значение
Требуемая абсолютная точность*	$\alpha = 3$
Целевое качество сеточного разбиения	максимальное
Тип конечного элемента	тетраэдрический линейный
Отношение радиуса сферы, в которую вписан элемент, к длине грани	$\sqrt{2}$
Максимальная длина грани поверхностной ячейки	0.05–0.1 мм
*Численная погрешность результата вычислений должна быть $< 10^{\alpha}$	

Качественная дискретизация моделей на основе ТПМП средствами Wolfram Mathematica достигается тогда, когда максимальная длина грани КЭ на границе модели соответствует указанному диапазону (Таблица 3.2.1). Выбор данного диапазона значений основывался на исследовании сходимости КЭ-сетки: расчеты проводились на периодических пластинчатых структурах на основе поверхности G со средней пористостью 60% и габаритами 15 мм × 15 мм × 15 мм. Оценка проводилась по эффективному упругому отклику на сжатие (модуль упругости на сжатие) при сжимающей нагрузке 0.5 кН в зависимости от количества КЭ в конечной дискретной модели (Рис. 3.2.1).

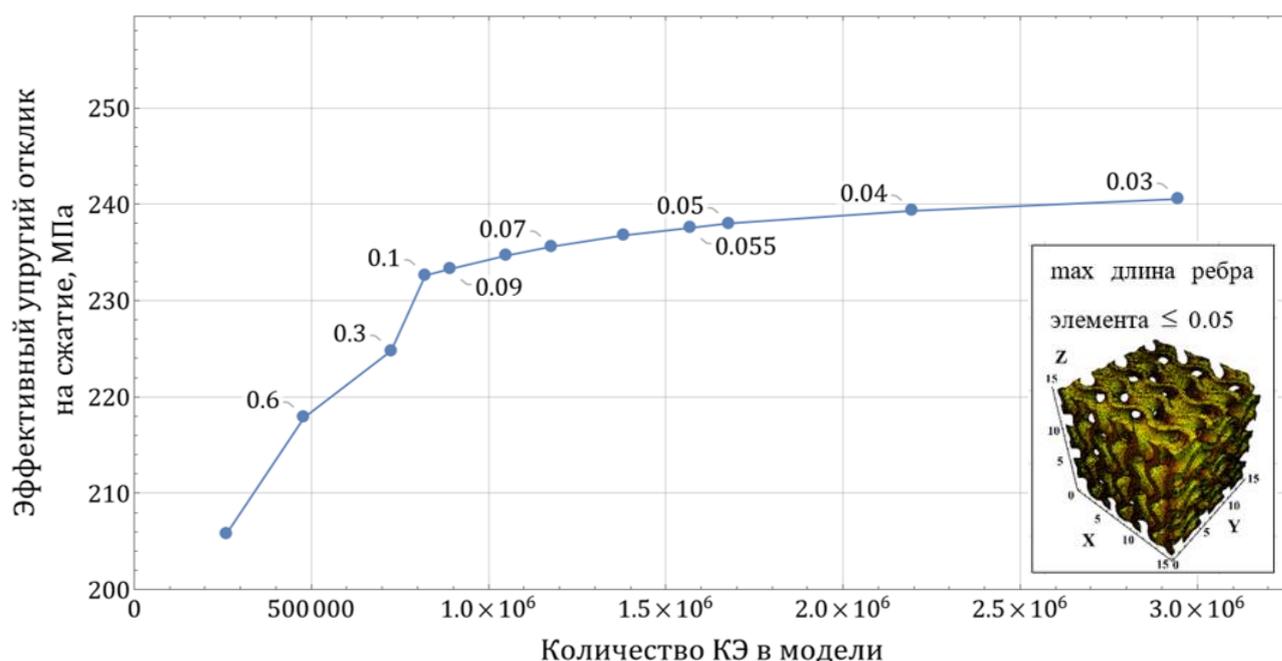


Рис. 3.2.1 — Оценка сходимости КЭ–сетки относительно эффективного упругого отклика на сжатие структуры относительно общего числа элементов

На основе расчетных данных было установлено, что ниже максимальной длины элемента 0.05–0.1 мм расхождение в среднем значении для последующих итераций составляет 0.5–1%. Результирующая сетка, полученная для данного размера элемента, была достаточно однородной, и дальнейшее уменьшение размера элементов КЭ-сетки привело к чрезмерному увеличению времени расчета. Поэтому достаточная точность была достигнута при размерах элементов не более 0.1–0.05 мм для структуры с габаритом 15 мм, включающем 3 элементарных ячейки.

### 3.3. Применение инструментов статистического анализа для оценки распределения напряжений

Количественная оценка распределения напряжений по объему проводилась на основе методов анализа распределения случайных величин. Основная идея такого подхода заключается в том, что доля элементов структуры, в которых значения напряжений входят в заданный диапазон, может быть представлена в виде графика (гистограммы), полученного путем анализа значений полей напряжений в

каждом конечном элементе с учетом его объема [236, 237]. Такая гистограмма характеризует распределение данных для сглаживающего ядра  $k(x)$  как оценки функции плотности вероятности:

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n k(x - x_i). \quad (3.3.1)$$

Ось ординат сглаженных гистограмм показывает долю от общего объема элементов в КЭ–модели, в которых значение напряжений соответствует значению на оси абсцисс. Таким образом, сглаженные гистограммы показывают, как распределяются значения напряжений относительно объема структуры.

### **3.4. Анализ упругопластического поведения структур на основе ТПМП с различным типом элементарной ячейки в сопоставлении с референтной моделью костной ткани**

Для того, чтобы оценить, какие элементы разработанных структур особо уязвимы под воздействием сжимающих нагрузок, был произведен расчет при квазистатическом нагружении 100 Н (6.25 МПа) для структур с габаритами 4 мм × 4 мм × 4 мм, соответствующими размерам референтной модели фрагмента трабекулярной костной ткани, в упругопластической постановке. Поскольку упругие свойства полилактида попадают в диапазон упругих свойств костной ткани (Таблица 1.6.1), эти же свойства были заданы непосредственно для самой референтной модели. По результатам расчета были отмечены места локализации пластических деформаций, оценка производилась на основании превышения предела упругости в отдельных элементах численной модели (Рис. 3.4.1), что позволило качественно оценить, какие места структуры наиболее уязвимы.

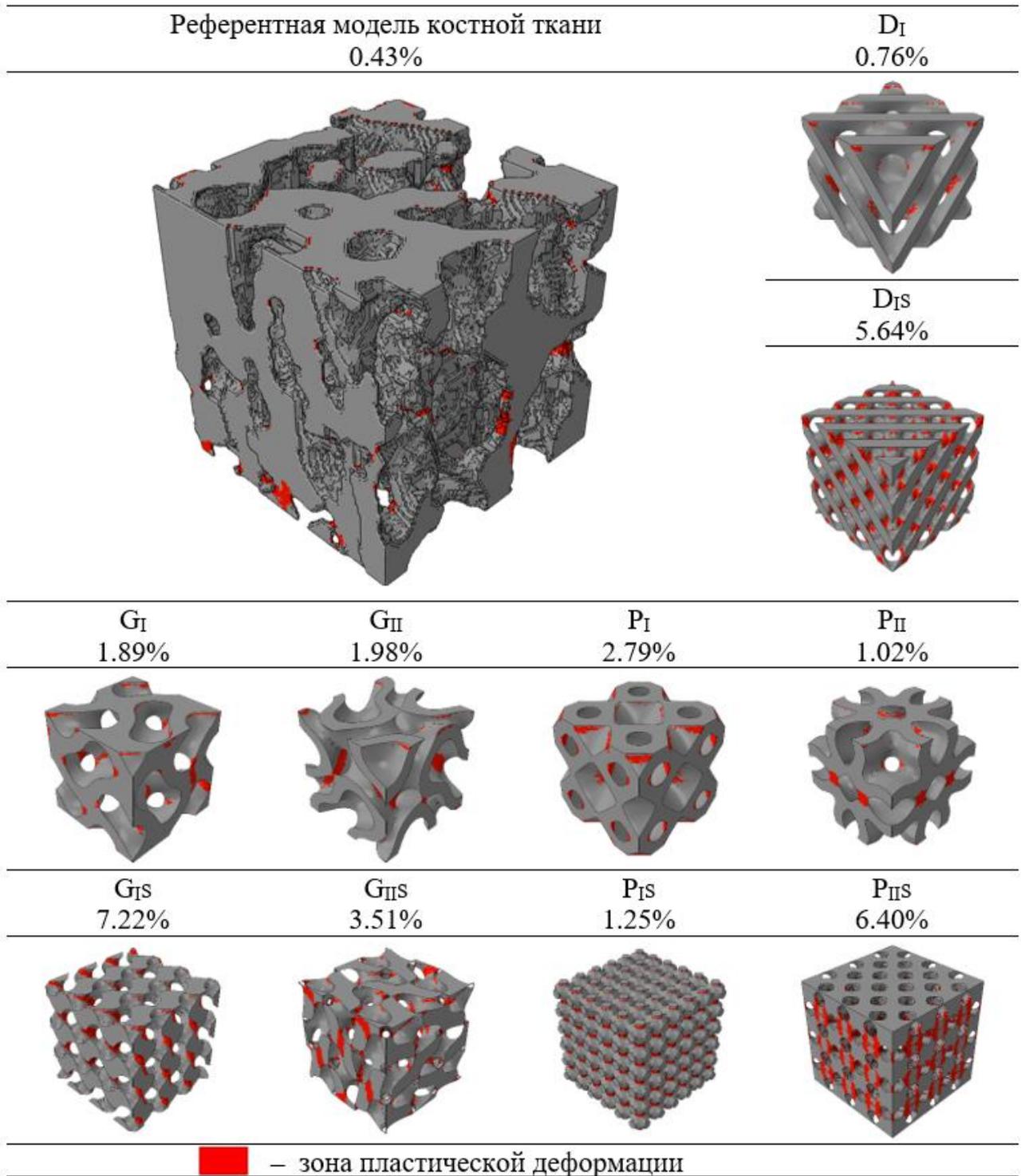


Рис. 3.4.1 — Локализация пластических деформаций во фрагменте трабекулярной костной ткани и в решетчатых структурах при сжимающей нагрузке 100 Н

Также для всех структур был вычислен процент элементов, в которых возникли пластические деформации, что позволило провести количественную оценку деформационного поведения разработанных скаффолдов и сопоставить результаты с референтной моделью. Наиболее близкое деформационное поведение

на основаниях предложенной оценки наблюдается у пластинчатых структур,  $D_I$  и  $P_{II}$ , и скелетной структуры  $P_{IS}$ , а наиболее сильные пластические деформации возникли в скелетных структурах  $G_{IS}$  и  $P_{IS}$ . При этом пластинчатые структуры за редким исключением лучше сопротивляются сжимающим нагрузкам чем скелетные.

Для количественного анализа и оценки доли элементов структур, в которых начнутся пластические деформации, в условиях нагружения вдоль оси  $Y$  на основании взвешенных данных построены распределения эквивалентных напряжений (Рис. 3.4.2).

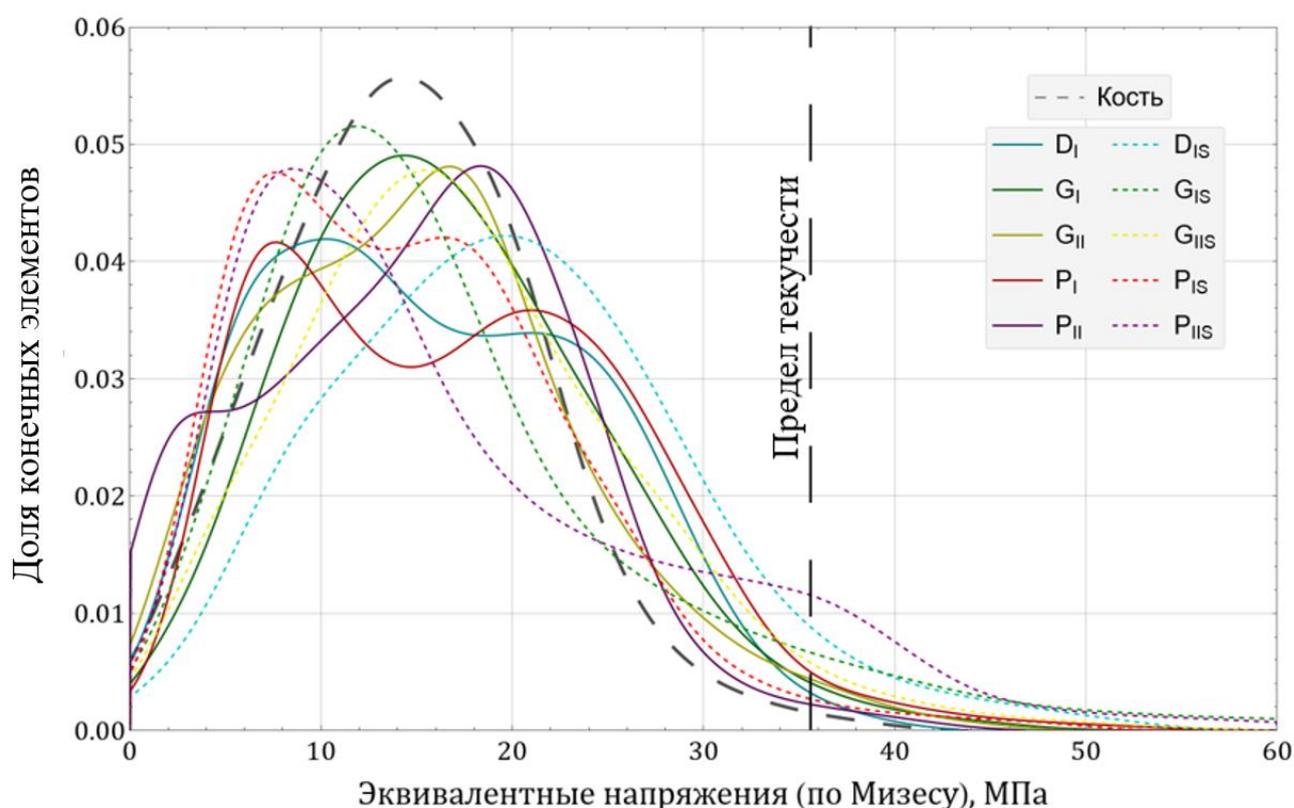


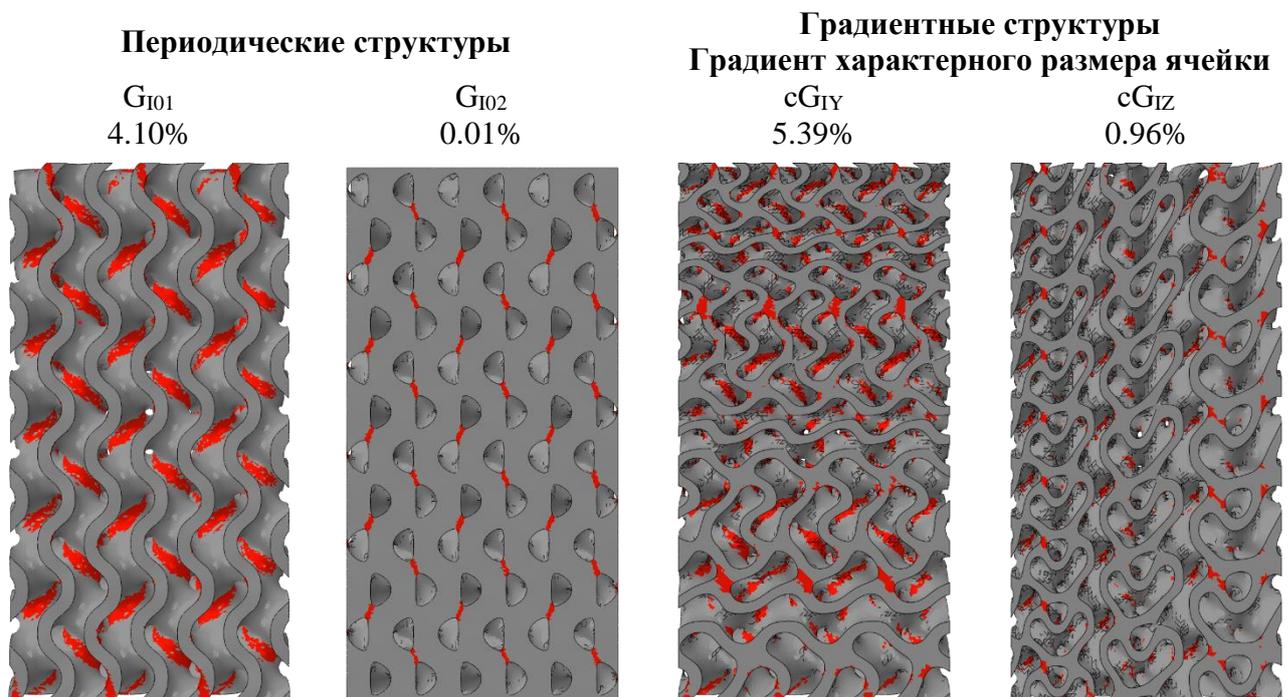
Рис. 3.4.2 — Распределение эквивалентных напряжений (по Мизесу) по объему структур

Референтная модель костной ткани при осевом нагружении демонстрирует близкое к нормальному распределение напряжений с одним явным пиком в области до предела текучести. Для спроектированных структур большое значение на характер распределения напряжений оказывает морфологическое строение элементарной ячейки. Качественная оценка характера распределения напряжений

показала, что наиболее близкий механический отклик при сжимающем нагружении наблюдается у структуры  $G_I$ . Для структур  $D_I$  и  $P_{II}$ , в которых пластические деформации были минимальны относительно других структур, получен совершенно другой характер распределения напряжений, что ставит под сомнение целесообразность их применения в качестве эквивалента референтного образца.

### 3.5. Анализ упругопластического поведения функционально-градиентных структур на основе поверхности гироида с различными типами градиента

Получены результаты численного моделирования функционально-градиентных структур под воздействием сжимающей нагрузки. К верхней грани структуры ( $y = y_{\max}$ ) была приложена распределенная нагрузка суммарной величиной 1250 Н (5.56 МПа). В результате численного расчета были выявлены места локализации пластических деформаций (Рис. 3.5.1).



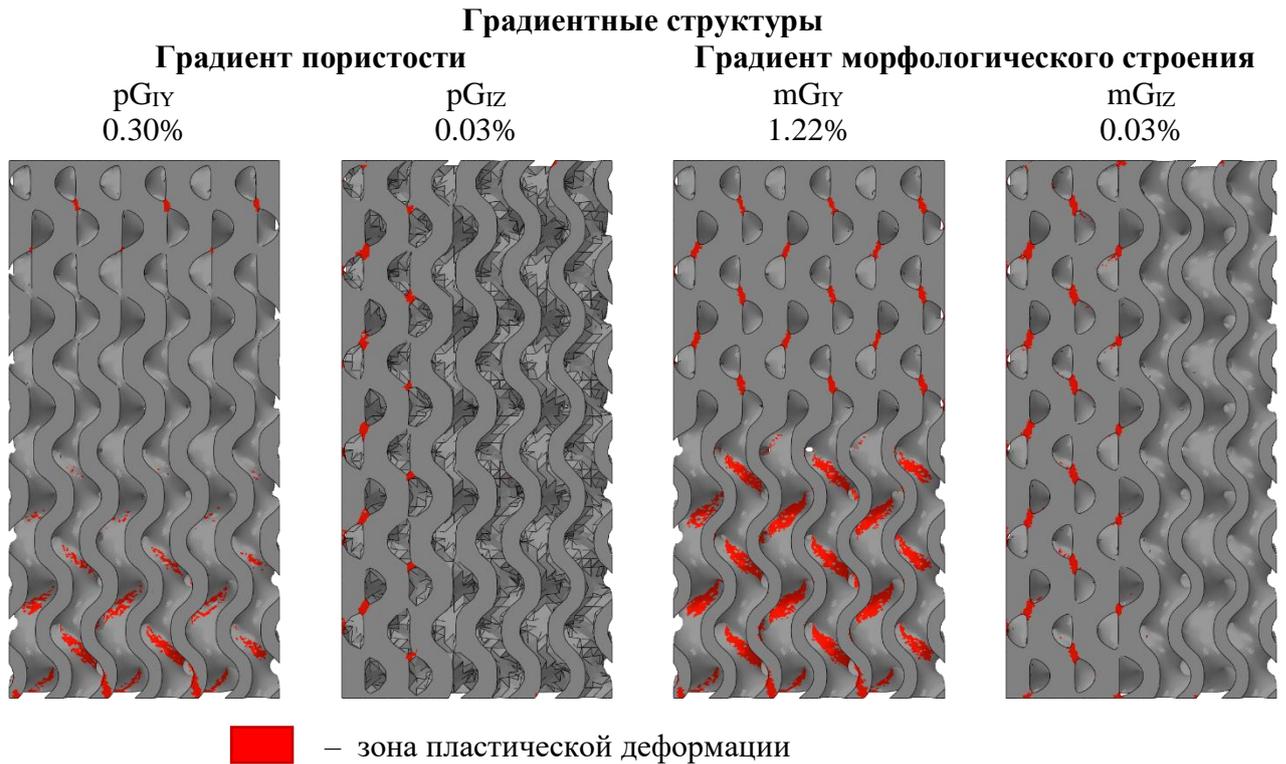


Рис. 3.5.1 — Локализация пластических деформаций в периодических структурах и структурах с функциональным градиентом при сжимающей нагрузке 5.56 МПа

Выявлено значительное влияние направления действия градиента на деформационное поведение исследуемых моделей: для градиентов характерного размера ячейки и градиента морфологического строения характерно на порядок более жесткое поведение в случае действия нагрузки вдоль оси  $Z$ , для моделей с градиентом пористости статистически значимой разницы не выявлено. При этом, доля элементов, в которых был превышен предел упругости, в моделях с градиентом пористости незначительно превышает долю ушедших в пластическое деформирование элементов модели  $G_{I02}$ . Для модели с градиентом морфологического строения  $mG_{IY}$  доля элементов с пластической деформацией попадает в диапазон значений между соответствующими данными для структур  $G_{I01}$  (равномерная пористость 60%) и  $G_{I02}$  (равномерная пористость 30%). Аналогичная доля элементов модели  $mG_{IZ}$  оказалась меньше, чем даже для модели  $G_{I02}$ , что свидетельствует о значительном влиянии направления данного типа градиента на жесткостные характеристики моделей. В случае моделей с градиентом характерного размера ячейки (средняя пористость 60%) наблюдается

аналогичная картина: доля элементов с превышенным пределом упругости для модели  $cG_{IZ}$  на порядок ниже, чем для периодической модели  $G_{I01}$ , что говорит о более жестком поведении градиентной конструкции. Для случая сонаправленного нагружению градиента ( $cG_{IY}$ ) наблюдается обратная ситуация – для данной модели доля элементов с превышенным пределом упругости значительно выше, чем у  $G_{I01}$ . Таким образом, в зависимости от направления нагружения, использование данного типа градиента может быть использовано для определения степени жесткости пористой структуры.

Поскольку эффективные свойства пористых сред сильно зависят от морфологического строения и характера распределения пор, а костная ткань в свою очередь представляет собой сложную высокопористую среду, для оценки соответствия механического поведения спроектированных скаффолдов необходимо также учесть эффективные характеристики полученных структур. Эффективный механический отклик определяется в данном случае через эффективный упругий модуль – для градиентных структур данный показатель является неточным приближением, однако он позволяет оценить жесткостные характеристики конструкции скаффолда. Данные для эффективного упругого модуля предлагается рассматривать в связке со средней пористостью структуры, поскольку у некоторых структур пористость значительно различается и проводить сравнение структур между собой без учета данного показателя – некорректно. Расчет эффективного упругого модуля для каждой модели производился по формуле (3.5.1):

$$E^* = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{F \cdot l}{S \cdot \Delta l}, \quad (3.5.1)$$

где  $F$  – приложенная сжимающая нагрузка,  $S$  – площадь поперечного сечения двухфазной структуры,  $l$  – исходная длина модели вдоль оси действия силы,  $\Delta l$  – изменение длины модели вдоль оси действия нагрузки. Полученные таким образом эффективные свойства сопоставлялись между собой и с референтной моделью костной ткани (Рис. 3.5.2).

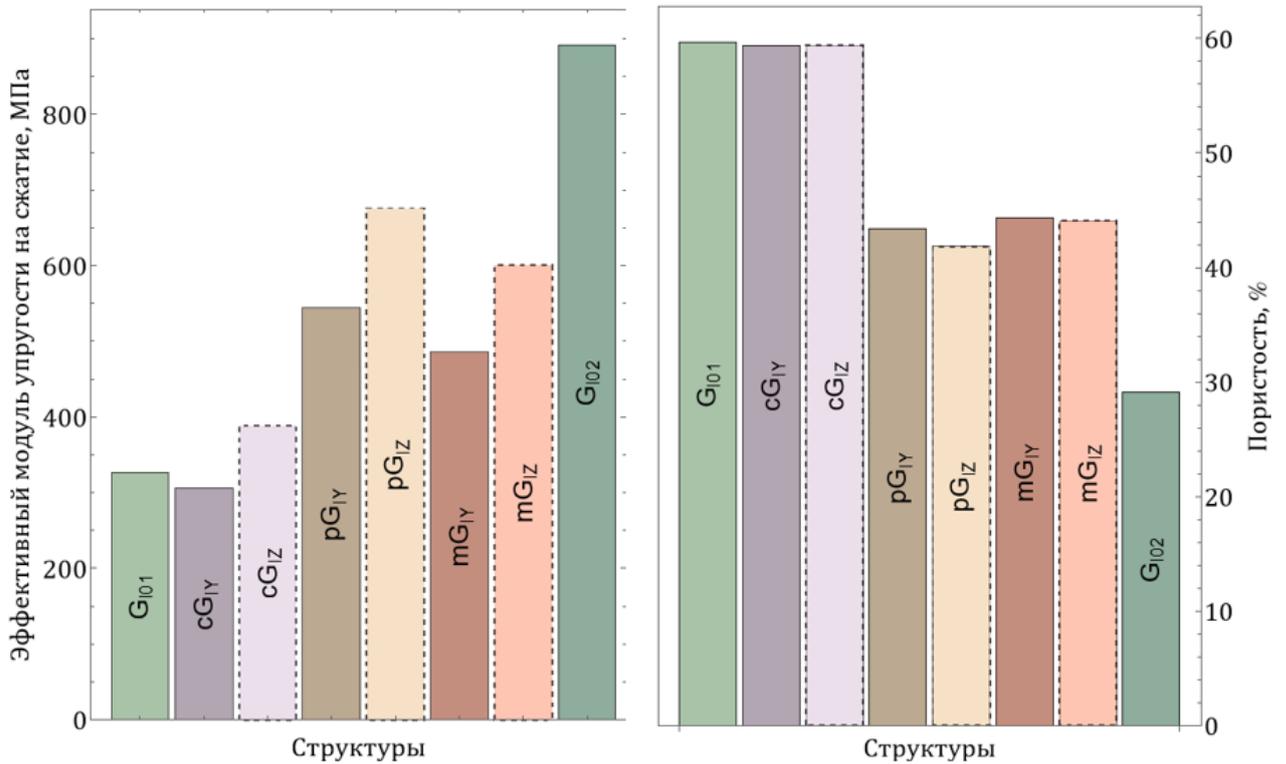


Рис. 3.5.2 — Влияние типа и направления градиента на усредненные эффективные свойства структур

Более жесткое поведение, выявленное ранее для структур с градиентом, направленным перпендикулярно нагрузке, подтверждается также результатами расчетов эффективного модуля упругости: полученные данные эффективного упругого модуля стабильно выше, чем для структур, в которых градиент сонаправлен нагружению. В среднем, расхождение в эффективных свойствах составляет  $19.12 \pm 2.27$  МПа. Для случая градиента характерного размера наблюдается незначительное расхождение эффективных свойств для структуры  $cG_{1Y}$  относительно периодической модели  $G_{101}$ , а структура  $cG_{1Z}$  демонстрирует более жесткое поведение. Также выявлено, что структуры с градиентом пористости демонстрируют более жесткое поведение, чем структуры с градиентом морфологического строения при заданных параметрах градиента. Однако, поскольку в рассмотренных случаях переход морфологического строения происходил достаточно быстро, а также в основе обеих частей структуры лежала одна и та же элементарная ячейка  $G_1$ , данная зависимость может не выполняться для более сложных случаев.

Для оценки напряженно-деформированного состояния градиентных структур по результатам численного расчета были построены изоповерхности эквивалентных напряжений (по Мизесу) (Рис. 3.5.3). Для того, чтобы исключить влияние граничных эффектов, в качестве зоны сравнения был выбран центральный фрагмент одной из боковых граней каждой структуры (грань при  $x = x_{max}$ ). Для корректного сравнения для всех распределений было задано ограничение, соответствующее пределу текучести для материала – таким образом, красный спектр цветовой шкалы соответствует элементам, в которых это значение было достигнуто или превышено. Данный подход позволяет сопоставить размеры концентраторов напряжений, а также оценить вклад функционального градиента.

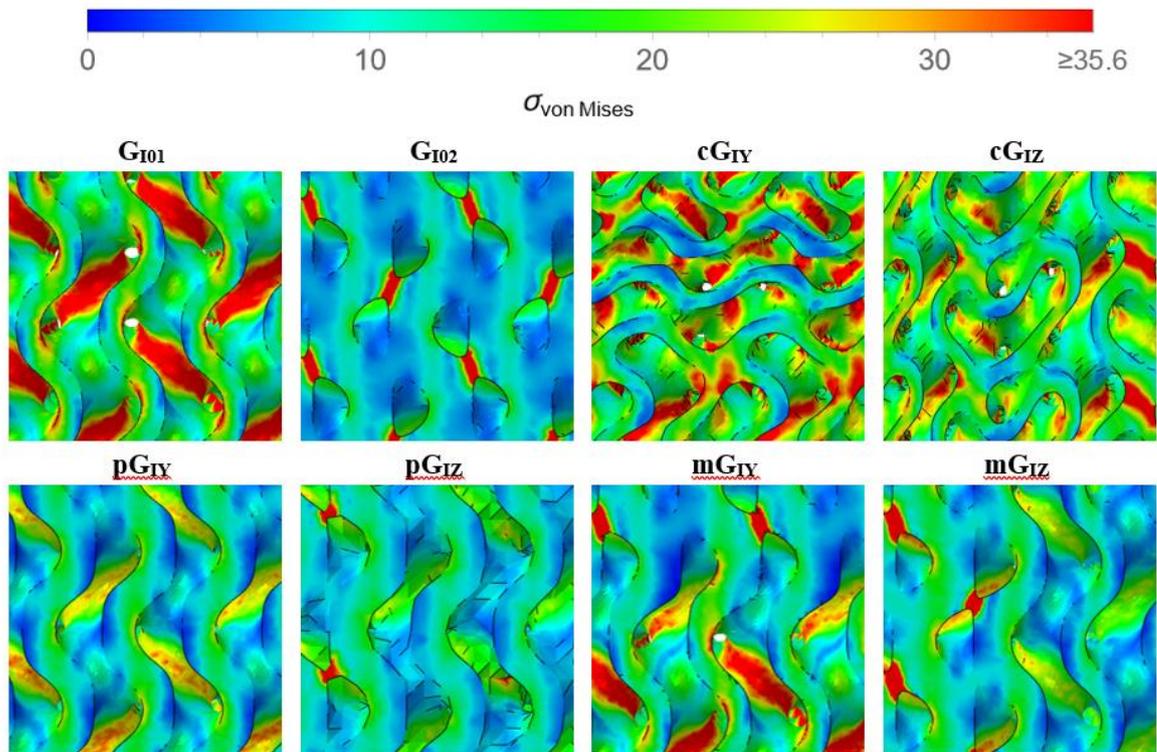


Рис. 3.5.3 — Изоповерхности распределения эквивалентных напряжений (по Мизесу) в функционально-градиентных и периодических структурах на основе поверхности  $G_I$

Качественная оценка распределения напряжений по спроектированным структурам хорошо согласуется с данными по проценту пластически-деформированных элементов: структуры с градиентами пористости и

морфологического строения ( $pG_{IY}$ ,  $pG_{IZ}$ ,  $mG_{IY}$  и  $mG_{IZ}$ ), а также периодическая структура  $G_{I02}$  значительно недогружены по сравнению со структурами с градиентом характерного размера ячейки ( $cG_{IY}$  и  $cG_{IZ}$ ) и периодической структурой  $G_{I01}$ . При этом, у структур с градиентом, направленным перпендикулярно действующей сжимающей нагрузке, наблюдается меньшее по амплитуде напряженное состояние: данная конфигурация скаффолдов лучше сопротивляется сжатию, поскольку за счет направления действия градиента происходит перераспределение напряжений в структуре и, как следствие — снижается нагрузка на особо уязвимые части.

Для всех представленных структур на основании взвешенных данных (напряжение в элементе и размер элемента) построено распределение эквивалентных напряжений (по Мизесу) в виде сглаженных гистограмм (Рис. 3.5.4).

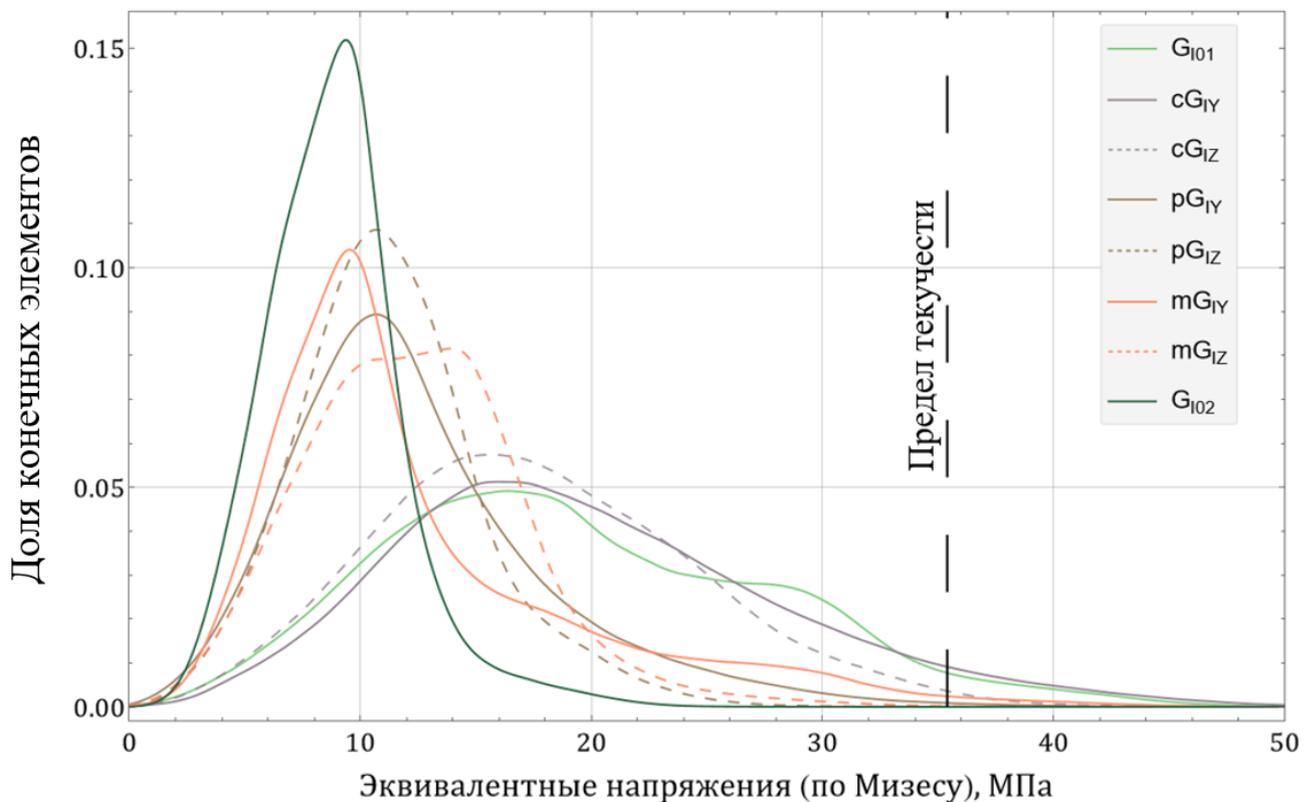


Рис. 3.5.4 — Распределение эквивалентных напряжений (по Мизесу) по объему периодических и функционально градиентных структур

Направление действия градиента характерного размера ячейки оказывает значительное влияние на механические характеристики скаффолда: для структуры  $sG_{1Y}$  (направление градиента совпадает с направлением действия нагрузки) наблюдается увеличение доли пластически деформированных элементов по сравнению с периодической моделью. Для структуры  $sG_{1Z}$  (направление градиента перпендикулярно направлению действия нагрузки) пластические деформации практически отсутствуют. При этом в обоих случаях увеличивается доля элементов, в которых наблюдаются низкие значения напряжений – в диапазоне от 10 до 15 МПа, доля таких элементов относительно общего объема выше, чем в периодической структуре  $G_{101}$ .

Направление действия градиента пористости также оказывает значительное воздействие на распределение напряжений по объему скаффолда. Для структур  $rG_{1Y}$  и  $rG_{1Z}$  наблюдается качественное сходство картины распределений, однако, в случае направления градиента вдоль оси действия нагрузки (структура  $rG_{1Y}$ ) доля элементов, испытывающих малые напряжения ( $<10$  МПа), значительно ниже, чем для модели, в которой градиент ориентирован перпендикулярно нагружению. В обоих случаях в заданных условиях нагружения доля элементов, в которых был превышен предел упругости и начался процесс пластического деформирования, пренебрежимо мала. Качественно характер распределений сопоставим с распределением, полученным для периодической структуры  $G_{102}$ .

Характер распределения эквивалентных напряжений по структуре  $mG_{1Y}$  с градиентом морфологического строения, сонаправленным приложенной нагрузке, таков, что большая часть элементов структуры практически не нагружена (основной объем элементов приходится на диапазон от 2 до 12 МПа), тогда как значения напряжений в части элементов вышли за пределы упругости. В случае градиента, направленного перпендикулярно приложенной нагрузке ( $mG_{1Z}$ ), происходит перераспределение напряжений и, хотя напряжения в большей части конструкции выше, чем наблюдаются у структуры  $mG_{1Y}$  при том же нагружении, в ней практически отсутствуют пластические деформации. Качественно картина распределений для данных структур также значительно различается:

распределение  $mG_{IV}$  качественно соответствует распределению  $G_{102}$ , тогда как для структуры  $mG_{IZ}$  такого сходства не наблюдается. Исходя из этого можно предположить, что направление действия градиента значительно влияет на механическое поведение структуры, а варьирование направления действия градиента может служить параметром управления механическим откликом структуры.

### 3.6. Выводы по главе 3

В главе представлена математическая постановка задачи квазистатического сжимающего нагружения решетчатых структур из полилактида с учетом его упругопластических свойств. Исследование механического поведения проведено численно, представлены сопоставление и анализ полученных результатов для периодических и функционально-градиентных структур.

Анализ механического отклика на сжатие периодических структур, спроектированных с учетом ограничений на их морфометрические параметры. Проведена количественная оценка объема КЭ с локализацией пластических деформаций и качественная оценка распределения напряжений по структуре. Они позволили выявить ряд структур, чей механический отклик был приближен к референтной модели костной ткани. На основании этого, а также с учетом проведенного в главе 2 морфометрического анализа предлагается рассматривать поверхность  $G_I$  качестве базовой при проектировании пластинчатых структур для замещения костной ткани, а поверхность  $P_{IS}$  – в качестве базовой при проектировании скелетных структур.

Анализ влияния типа и направления функционального градиента механические свойства структур на основе трижды периодических минимальных поверхностей. На основе поверхности  $G_I$  спроектированы структуры с градиентами характерного размера ячейки, пористости и морфологического строения, для каждого типа градиента рассматривалось два случая – с градиентом, направленным по направлению действия сжимающей нагрузки и перпендикулярно ей. Для оценки

влияния градиента на механические свойства скаффолдов проводилось сопоставление всех полученных результатов с периодическими структурами, пористость для которых была задана 60% и 30% соответственно. Аналогичным образом были подобраны параметры для градиентов пористости (изменение пористости с 60% до 30%) и морфологического строения (соединение двух периодических структур – 60% и 30%). Исследовалось упругопластическое поведение, для этого были проведены численные расчеты на сжатие, а также построены и проанализированы распределения напряжений по объему структуры, проведен расчет эффективных упругих свойств всех моделей для оценки их механического отклика.

Механический анализ функционально-градиентных структур позволил выявить увеличение жесткостных характеристик в тех случаях, когда градиент ориентирован перпендикулярно действию сжимающей нагрузки. Такие структуры при прочих равных условиях в гораздо меньшей степени подвержены пластическим деформациям, в них происходит перераспределение напряжений и общее напряженное состояние конструкции также снижается. При этом доля элементов, в которых возникают пластические деформации в моделях с градиентом морфологического строения достаточно мала и, основная часть этих элементов приходится на переходную зону между геометриями. Предположительно можно снизить локализацию деформаций в этой области за счет расширения переходной зоны структуры – тогда будет исключен резкий перепад морфометрических параметров при более гладком переходе от высокопористой части к низкопористой, что позволит избежать концентрации напряжений и снизить вероятность разрушения на границе слоев. Таким образом, при проектировании скаффолдов рекомендуется применять градиент морфологического строения в случае замещения переходного участка между различными тканями, например — при восстановлении трабекулярно-кортикального участка костной ткани.

Результаты исследования функционально-градиентных структур и выводы, представленные в рамках этой главы, опубликованы в работах [40–43, 45, 46].

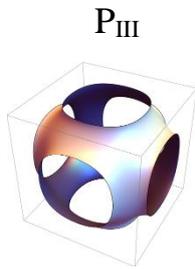
## **ГЛАВА 4. МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ТПМП С ГРАДИЕНТОМ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ТРАБЕКУЛЯРНО-КОРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ КОСТНОЙ ТКАНИ**

Скаффолды, спроектированные с применением градиента морфологического строения способны не просто заместить отдельный фрагмент определенной костной ткани, а смоделировать переход, свойственный трабекулярно-кортикальной зоне. Изготовление таких структур представляет определенные сложности при использовании традиционных способов производства, по сравнению с которыми аддитивные технологии обладают рядом преимуществ. Таким образом предполагается на основе ТПМП с подбором типа градиента получить и исследовать особые структуры, предназначенные для замещения поврежденной костной ткани на границе слоев.

### **4.1. Замещение трабекулярно-кортикальной переходной зоны костной ткани градиентными структурами на основе ТПМП**

Преыдушие исследования мультиморфологических структур, как правило, использовали либо высокопористые ячейки [177, 178], либо были нацелены на масштаб, отличный от масштаба костной ткани [159, 179, 180, 238–240]. При этом, как уже отмечалось ранее, структуры на основе поверхностей  $D_1$ ,  $G_1$  обладают отличными свойствами адсорбции и пролиферации клеток, что делает их приемлемым вариантом для замещения трабекулярной костной ткани, в то время как  $P_1$  и  $P_{II}$  хорошо подходят для замещения поврежденной кортикальной кости. Поэтому для исследования механического поведения структур, предназначенных для замещения костной ткани на границе трабекулярной и кортикальной зон, планируется в качестве составляющих мультиморфологических скаффолдов использование пластинчатых структур типа  $D_1$  и  $G_1$  (2.4.1)–(2.4.2) с высокой пористостью (для имитации трабекулярной костной ткани) и скелетных структур

на основе поверхностей  $P_I$  (2.4.4),  $P_{II}$  (2.4.5), а также вариации поверхности  $P_I$  ( $P_{III}$ , (4.1.1)) с низкой пористостью (имитация кортикальной костной ткани).



$$\begin{aligned} \phi_{P_{III}}(x, y, z) = & (\cos(\alpha x) + \cos(\gamma y) + \cos(\beta z)) - \\ & - 0.51(\cos(\alpha x)\cos(\gamma y) + \cos(\beta z)\cos(\alpha x) + \cos(\gamma y)\cos(\beta z)) = 0 \end{aligned} \quad (4.1.1)$$

Исследуется как влияние параметров сигмоидальной функции (весовой коэффициент, отвечающий за переход между ячейками с различным морфологическим строением) на напряженное состояние в переходной зоне между морфологиями, так и влияние различных морфологий в основе скаффолда на механическое поведение всей структуры в целом. Для проведения как численных, так и экспериментальных исследований габаритные и были выбраны следующие структурные параметры градиентных образцов: призматическая форма образца  $15 \times 30 \times 15 \text{ мм}^3$ , включающие  $3 \times 6 \times 3$  элементарных ячеек в направлении  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  соответственно. Поскольку в предыдущей главе было показано, что структуры с градиентом пористости и структуры с градиентом морфологического строения могут обладать сопоставимыми механическими свойствами, в качестве базовых моделей было принято решение использовать структуры с градиентом пористости. Это позволит оценить вклад отдельного типа элементарной ячейки в распределение напряжений оп структуре. Для этого были сгенерированы следующие структуры с линейно изменяющейся пористостью от 60% к 30% : G (пластинчатая структура на основе поверхности  $G_I$ ) (4.1.2), D (пластинчатая структура на основе поверхности  $D_I$ ) (4.1.3) и P (скелетная структура на основе поверхности  $P_I$ ) (4.1.4):

$$\text{Структура G:} \quad (\phi_{G_I}(x, y, z))^2 - 0.37 - 0.026y \leq 0 \quad (4.1.2)$$

$$\text{Структура D:} \quad (\phi_{D_I}(x, y, z))^2 - 0.23 - 0.016y \leq 0 \quad (4.1.3)$$

$$\text{Структура } P_I: \quad \phi_{P_I}(x, y, z) - 0.034y \leq 0, \quad (4.1.4)$$

при  $C = 035$

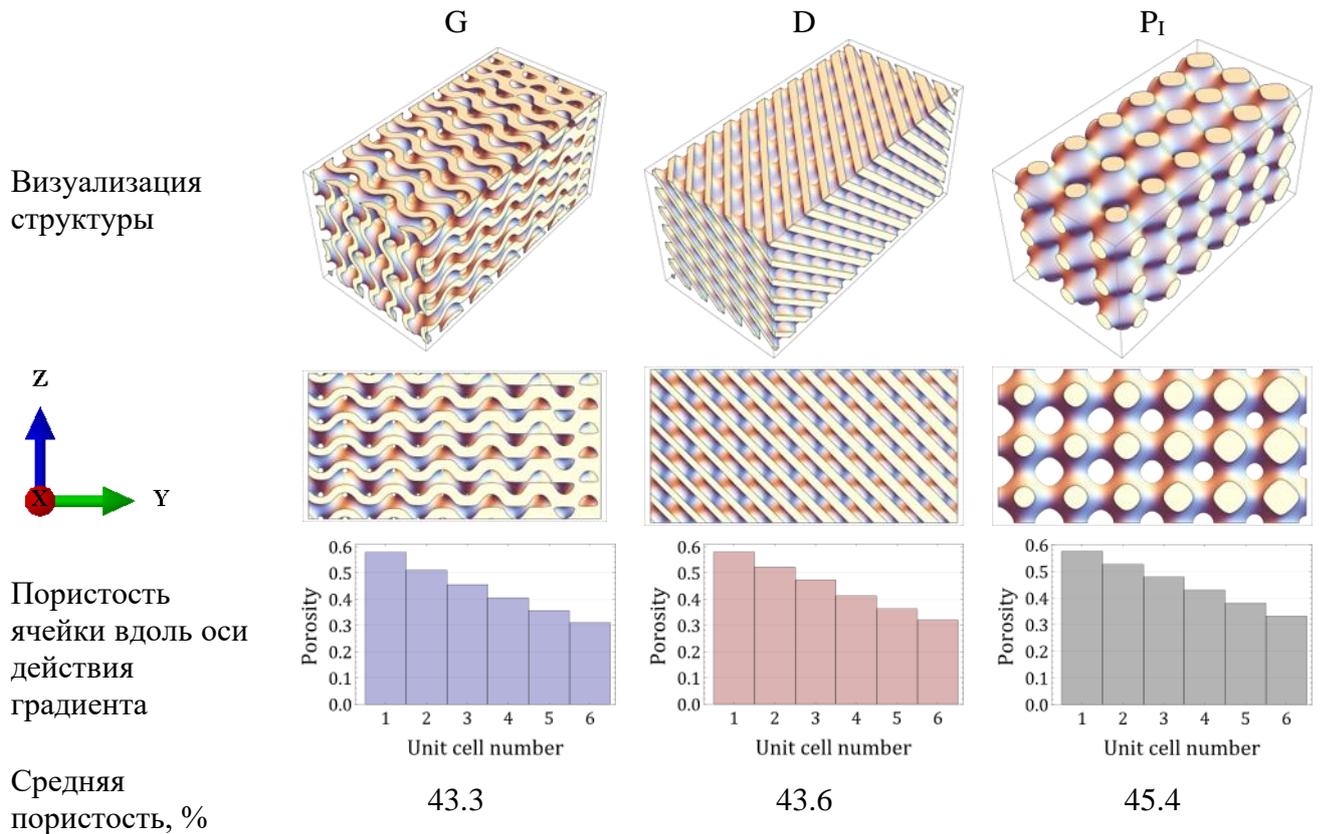


Рис. 4.1.1 — Структуры с функциональным градиентом пористости

У каждой геометрической модели проведен частичный морфометрический анализ распределения пористости по элементарным ячейкам для визуализации воздействия функционального градиента в рамках структурной единицы скаффолда. Для моделей с линейным градиентом пористости такие распределения совпадают, расхождение статистически незначимо. Аналогичный анализ проводится и для мультиморфологических моделей.

Для исследования влияния параметров градиента морфологического строения на механическое поведение были спроектированы структуры ( $GP_1N$ ,  $GP_1M$  и  $GP_1W$ ) на основе выражения (2.5.7), образованные двумя структурными элементами – высокопористой частью  $\phi_{01}(x, y, z)$  на основе поверхности  $G_1$  (пористость 60%,  $t^2 = 0.425$ ,  $C = 0$ ) и частью с низким содержанием пор  $\phi_{02}(x, y, z)$  на основе поверхности  $P_1$  (пористость 30%,  $C = -0.67$ ). Параметр  $k$  градиента морфологического строения варьировался с целью моделирования резкого перехода между морфологиями ( $k = 0.1$ , структура  $GP_1N$ ), гладкого перехода

( $k = 0.01$ , структура GP<sub>I</sub>M) и чрезмерно медленного перехода ( $k = 0.001$ , структура GP<sub>I</sub>W) (Рис. 4.1.2).

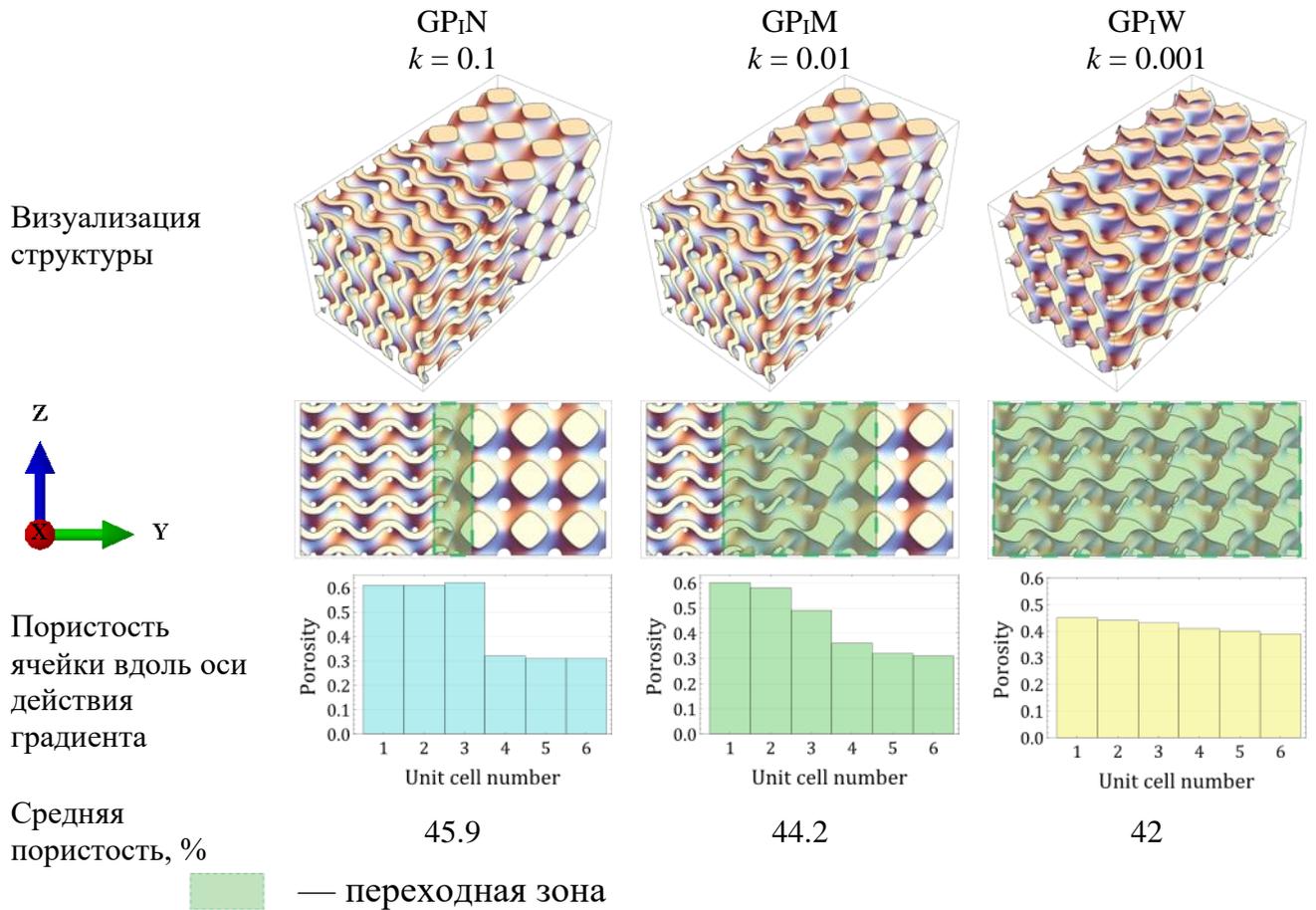


Рис. 4.1.2 — Структуры с варьирующимся параметром градиента морфологического строения

В структуре GP<sub>I</sub>N происходит резкий переход между частями с высокой и низкой долей пористости. При этом морфология ячеек у этих частей значительно отличается, что, предположительно приводит к возникновению концентраторов напряжений в переходной зоне. С другой стороны, в GP<sub>I</sub>W параметр сигмоиды подобран таким образом, что градиентный переход занимает всё пространство структуры. Это привело к практически полному слиянию двух различных морфологий и, как следствие, отклонению морфометрических параметров структуры от тех, что необходимы для замещения костной ткани на границе двух сред. Наиболее оптимально с точки зрения морфометрических и механических характеристик выглядит GP<sub>I</sub>M, для которой размер переходной зоны позволяет

избежать резких переходов при смене геометрии элементарной ячейки, и при этом для крайних ячеек структуры вдоль оси действия градиента сохраняется заданная морфометрия.

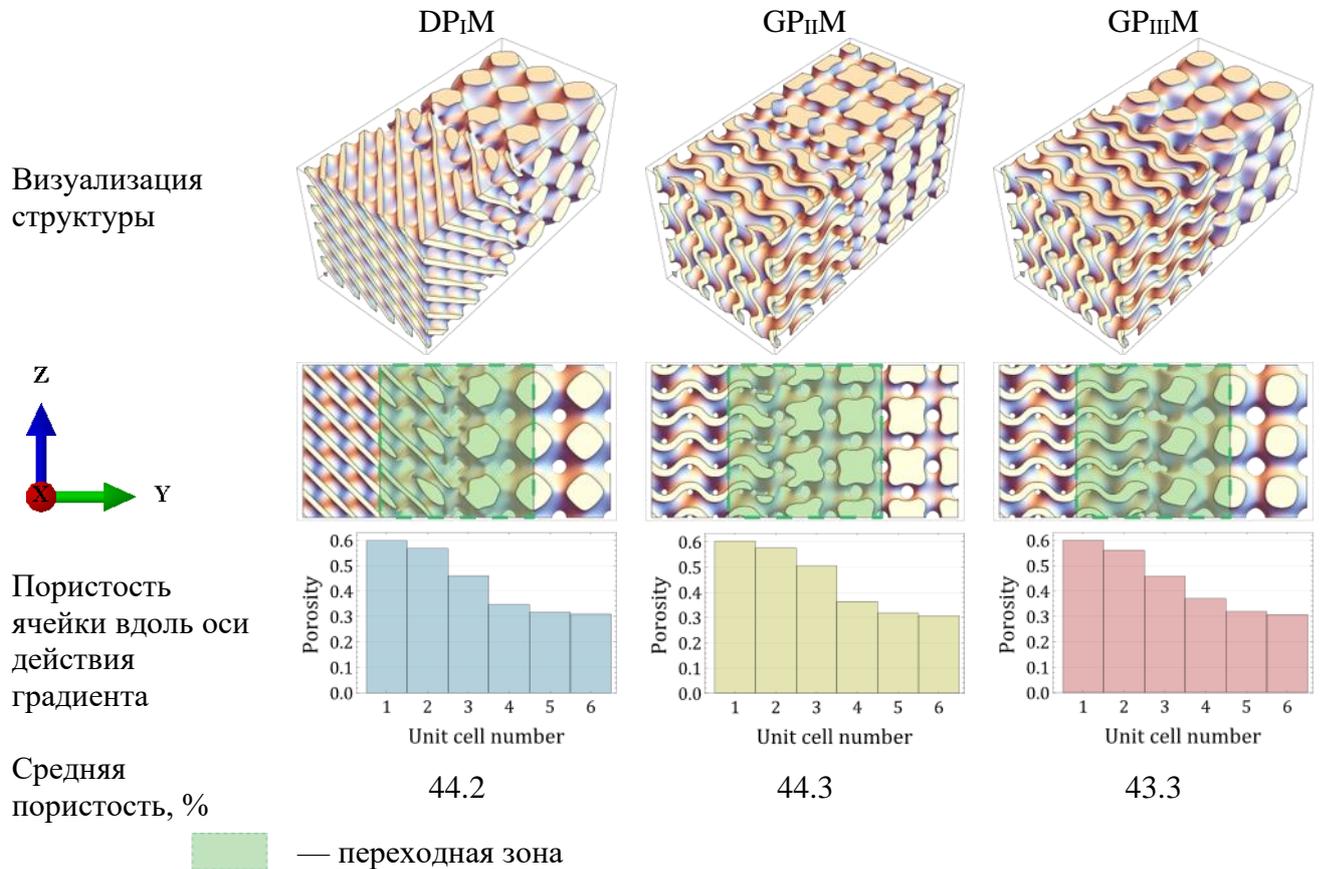


Рис. 4.1.3 — Структуры с градиентом морфологического строения с разной начальной геометрией элементарной ячейки

Для анализа влияния морфометрических характеристик на механическое поведение непосредственно всей структуры параметр  $k$  был принят равным 0.01, при этом последовательно варьировались высокопористая (60%) и низкопористая (30%) составляющие – DPIM, GPIM, GPIM (Рис. 4.1.3). DPIM состоит из пластинчатой части на основе поверхности  $D_I$  ( $t^2 = -0.23$ , пористость 60%) и скелетной части на основе  $P_I$ , GPIM образована пластинчатой частью на основе поверхности  $G_I$  и скелетной составляющей на основе поверхности  $P_{II}$  ( $C = -0.65$ , пористость 30%), а GPIM включает пластинчатую часть на основе поверхности  $G_I$  и скелетную структуру на основе поверхности  $P_{III}$  ( $t = -0.92$ ). Оценка изменения пористости вдоль оси градиента показывает плавное уменьшение объемной доли

пор. Однако, поскольку изменение пористости происходит непрерывно, для локализации потенциально опасных сечений и полного представления об изменении пористости по всей структуре в целом целесообразно построить непрерывное изменение пористости вдоль оси действия градиента (Рис. 4.1.4).

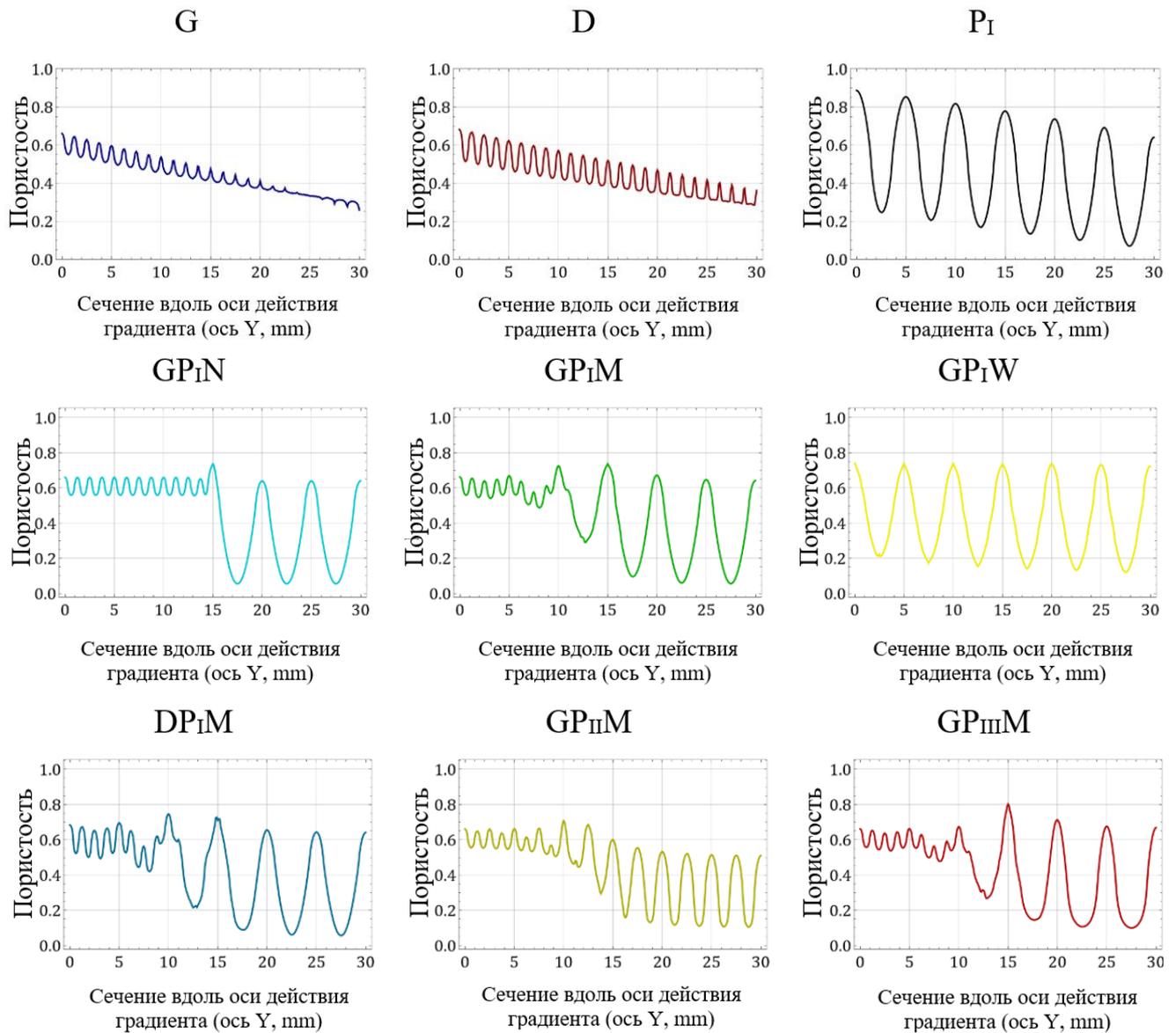


Рис. 4.1.4 — Изменение поперечной пористости структуры вдоль оси действия градиента

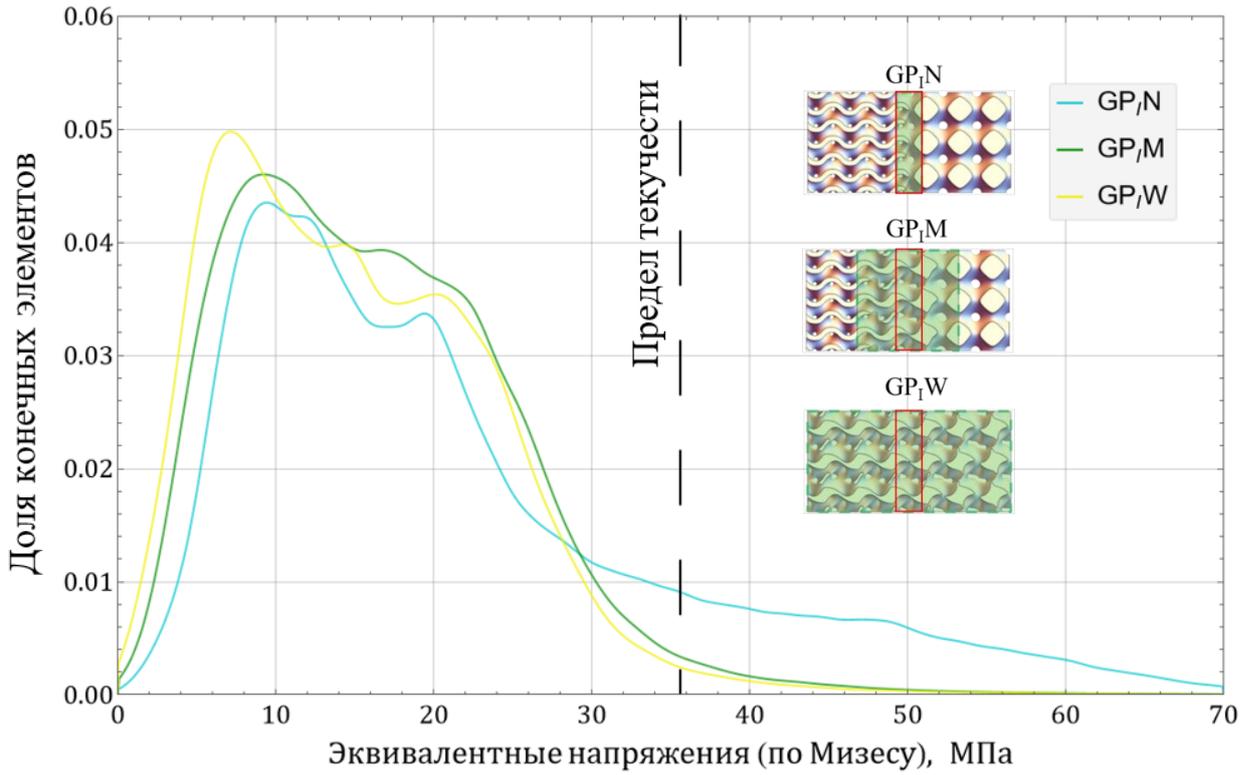
Полученные кривые позволяют качественно оценить влияние параметров градиента морфологического строения на распределение пористости в переходной зоне, а также достаточно четко локализовать её начало и конец за счет изменения характера полученной кривой. Также данные об изменении пористости вдоль оси

действия градиента отражают влияние выбранного морфологического строения на переходную зону – таким образом может быть оценена совместимость морфологий различных ячеек между собой.

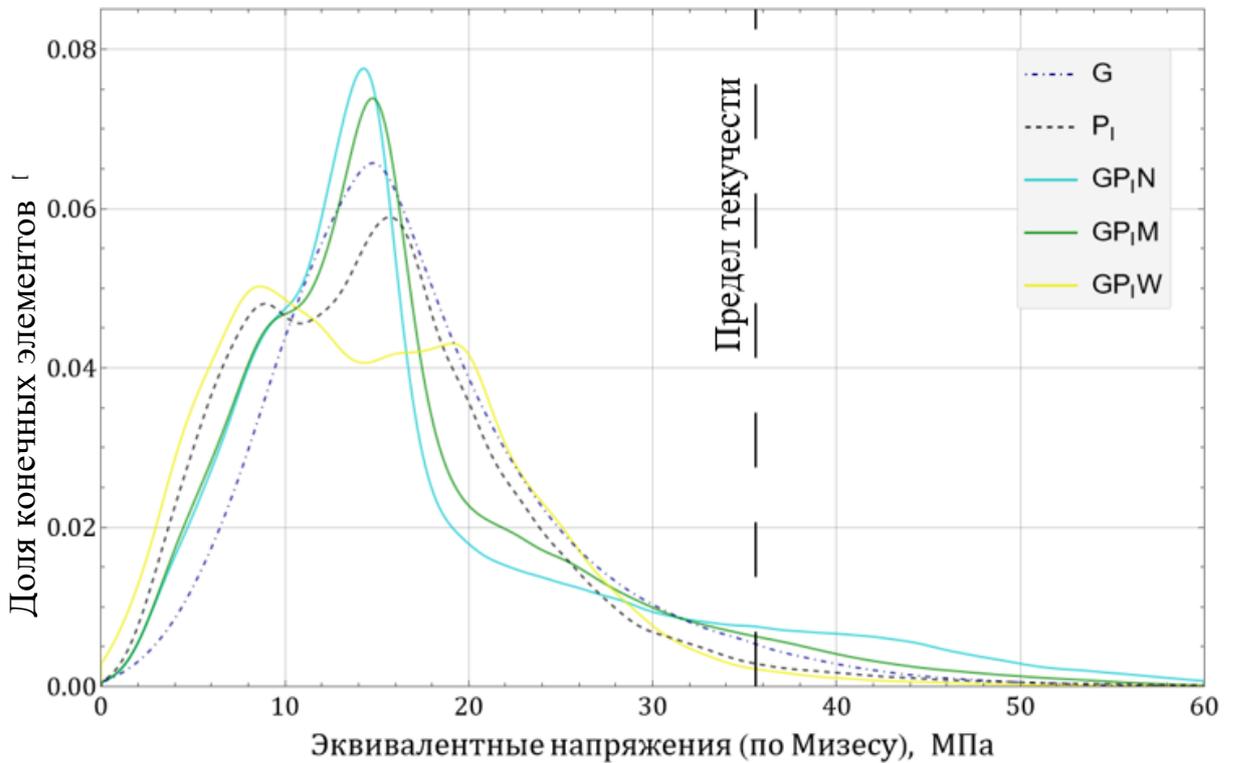
#### **4.2. Анализ распределения напряжений в переходной зоне скаффолдов с градиентом морфологического строения**

Деформационное поведение разработанных конструкций под действием сжимающей нагрузки 1750 Н (7.78 МПа) оценивалось методами статистического анализа. Для результатов КЭ-моделирования были построены соответствующие сглаженные гистограмма распределения напряжений в зависимости от доли конечных элементов. Поскольку в рассматриваемых структурах учитывалось упругопластическое поведение материала, анализ напряженного состояния проводился на основе распределения эквивалентных напряжений по Мизесу.

Во-первых, оценивалось влияние параметров градиента морфологического строения на механическое поведение структур  $GP_1N$ ,  $GP_1M$  и  $GP_1W$  как в переходной зоне (Рис. 4.2.1 а), так и по всему объему в целом (Рис. 4.2.1 б). Как уже отмечалось выше, они образованы сочетанием пластинчатой структуры на основе поверхности  $G_1$  с начальной пористостью элементарных ячеек 60% и скелетной структуры на основе поверхности  $P_1$  с начальной пористостью элементарных ячеек 30%, поэтому для распределений по всему объему целесообразно провести сравнение с базовыми пористо-градиентными структурами  $G$  и  $P_1$ , образованными теми же поверхностями. Влияние переходной зоны оценивалось в части объема структуры, соответствующей размеру переходной зоны в структуре  $GP_1N$ .



(a)



(б)

Рис. 4.2.1 — Распределения напряжений (а) в переходной зоне структур GP<sub>1</sub>N, GP<sub>1</sub>M, GP<sub>1</sub>W; (б) по объему структур GP<sub>1</sub>N, GP<sub>1</sub>M, GP<sub>1</sub>W и структур G и P<sub>1</sub>

Согласно полученным распределениям, размер переходной зоны между различными типами геометрии оказывает существенное влияние на долю объема, в которой значения напряжений превышают величину предела текучести. Так, для структуры с параметром градиента  $k = 0.1$  (малая переходная зона) доля таких элементов составила 9.79%, а для структур с параметрами градиента  $k = 0.01$  и  $k = 0.001$  – 5.15% и 1.35% соответственно. Для структур с градиентом пористости превышение предела текучести выявлено в 3.14% объем для модели G и 2.24% для модели P<sub>I</sub>. В целом, по-видимому, размер переходной зоны, контролируемый параметрами градиента морфологического строения, в равнозначных условиях нагружения оказывает существенное влияние на долю элементов структуры, переходящих к упругопластическому деформированию. При одинаковых сжимающих нагрузках доля элементов, в которых был превышен предел текучести, для пористо-градиентных структур была сопоставима с аналогичной объемной долей для структур с градиентом морфологического строения. Из этого можно сделать вывод, что переход к градиенту морфологического строения не оказывает негативного воздействия на механические характеристики структуры, однако позволяет с большей точностью имитировать неоднородность костной ткани за счет сочетания различных морфологий.

Аналогичный анализ был проведен для структур с вариацией исходных элементарных ячеек при фиксированных параметрах градиента морфологического строения (Рис. 4.2.2). Они сравнивались со случаями структур с градиентами пористости G, D и P<sub>I</sub> при тех же условиях нагружения.

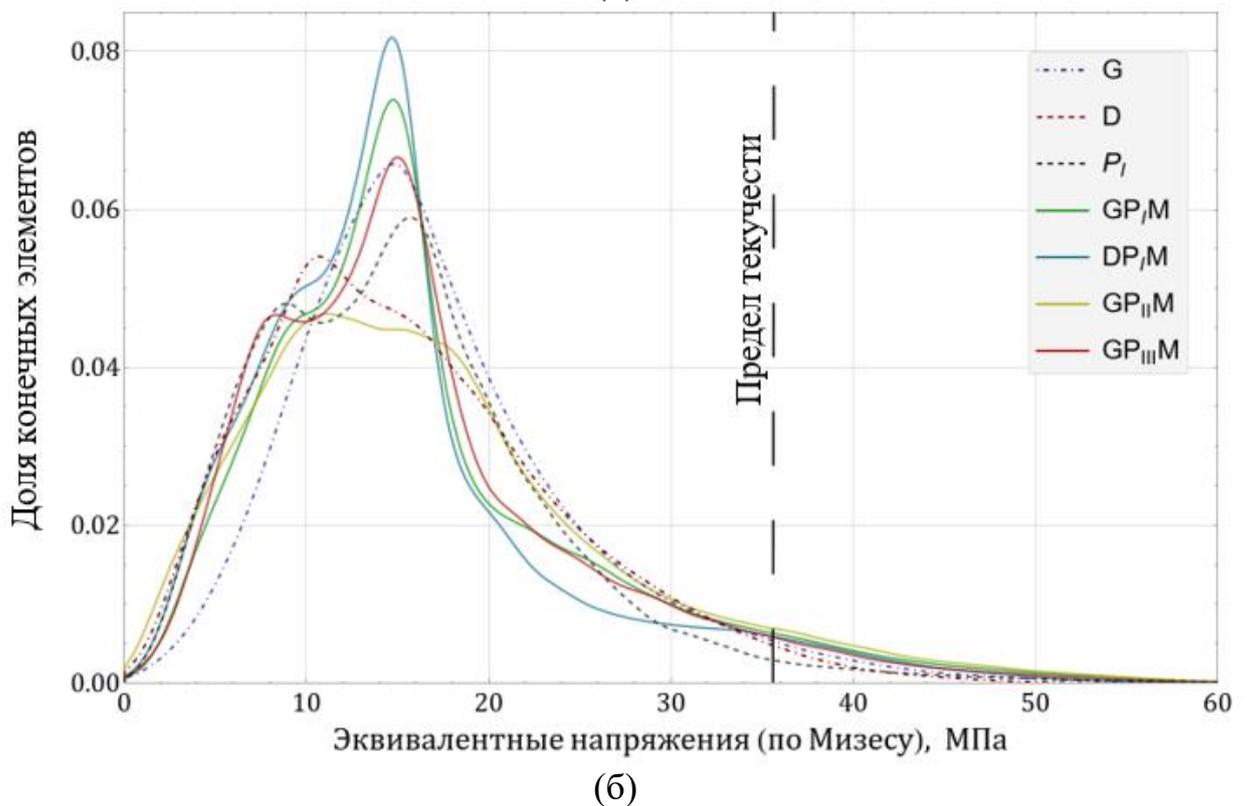
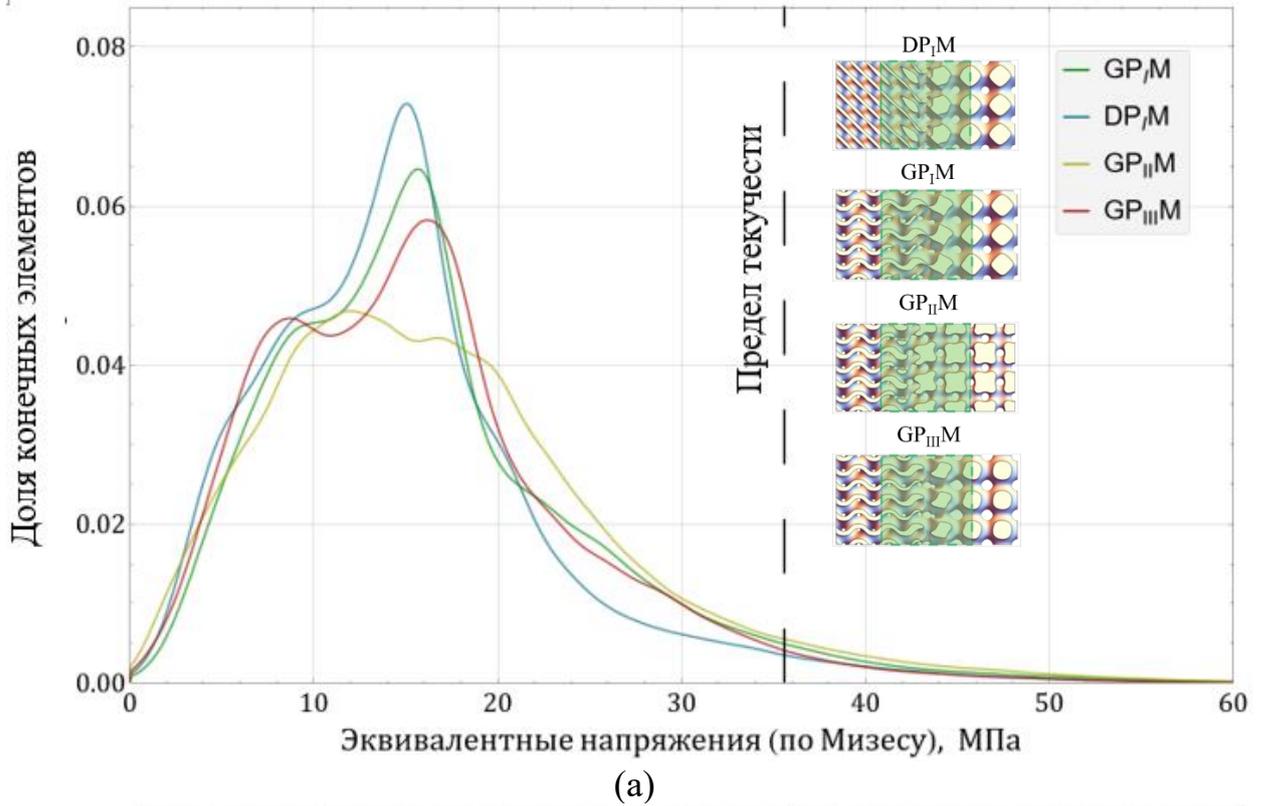


Рис. 4.2.2 — Распределение напряжений (а) в переходной зоне структур  $DP_I M$ ,  $GP_I M$ ,  $GP_{II} M$ ,  $GP_{III} M$ ; (б) по объему структур  $DP_I M$ ,  $GP_I M$ ,  $GP_{II} M$ ,  $GP_{III} M$ , G, D и  $P_I$

Для структур с градиентом морфологического строения ( $k = 0.01$ ) изменение исходного морфологического строения ячейки не оказывает существенного

влияния на долю объема элементов, в которых был превышен предел текучести. Так, пластические деформации составляют 4.2% для структуры DP<sub>I</sub>M, 4.4% для структуры GP<sub>I</sub>M (представленной ранее при анализе влияния параметров градиента морфологического строения), 5.95% для GP<sub>II</sub>M и 4.18% для GP<sub>III</sub>M. Также для моделей с вариацией геометрии элементарной ячейки низкопористой части структур (GP<sub>I</sub>M, GP<sub>III</sub>M и GP<sub>II</sub>M) были обнаружены существенные различия по характеру распределения напряжений по объему, тогда как для структур с вариацией высокопористой части (DP<sub>I</sub>M и GP<sub>I</sub>M) влияние типа элементарной ячейки было менее выраженным.

Численное исследование распределения напряжений показало, что варьирование параметров градиента морфологического строения, определяющих размер переходной зоны между различными морфологиями ячеек, позволяет снизить долю элементов структуры с превышением предела текучести при интенсивных сжимающих нагрузках. Также было установлено, что при увеличении переходной зоны от одного типа ячейки к другому, пластические деформации гибридной структуры лишь незначительно превышают пластические деформации структуры с градиентом пористости и неизменным типом элементарной ячейки. Следовательно, можно сделать вывод, что спроектированный градиентный переход от одного типа ячеек к другому является достаточно плавным.

### **4.3. Аддитивное производство прототипов разработанных структур**

Для экспериментальных исследований из полилактида с использованием аддитивных технологий были изготовлены прототипы решетчатых структур на основе спроектированных моделей. Образцы (Рис. 4.3.1) были изготовлены на принтере F2 Lite (Россия) со следующими параметрами печати: диаметр сопла 0,2 мм, скорость печати 1800 мм/мин, высота слоя 0.1 мм, температура стола 65°C, температура сопла 225°C. На каждый тип структуры приходилась серия из трех образцов.

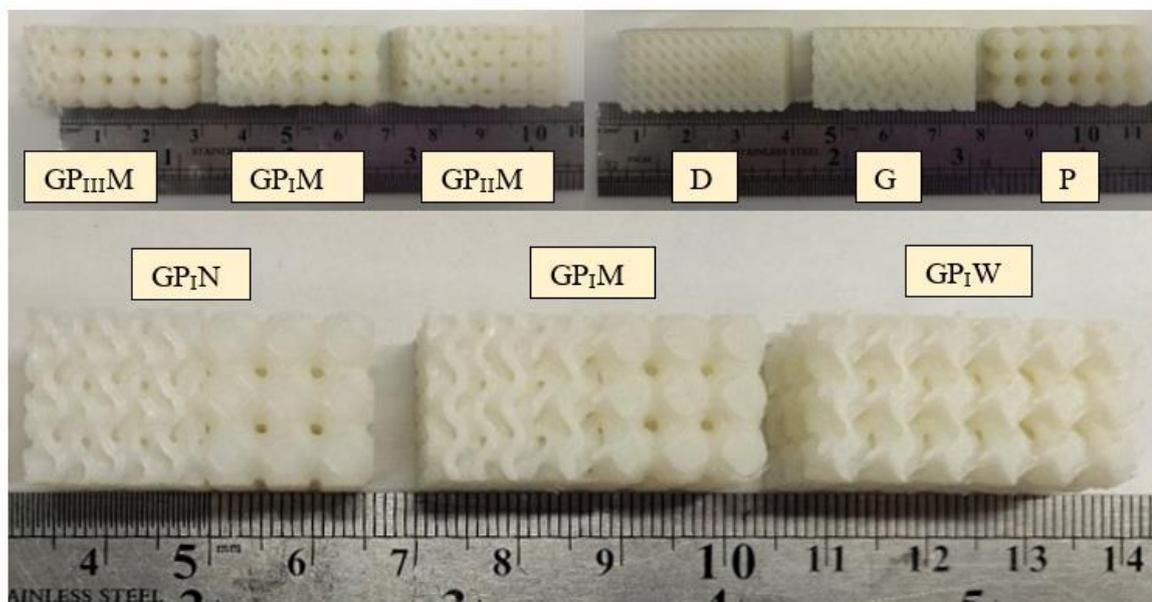


Рис. 4.3.1 — Образцы, напечатанные из полилактида методом послойного наплавления филамента

Для оценки качества печати было проведено сравнение с исходной STL-моделью. Для этого контуры численной модели накладывались на фотографии поверхности образцов, полученными с помощью оптического микроскопа (Рис. 4.3.2).

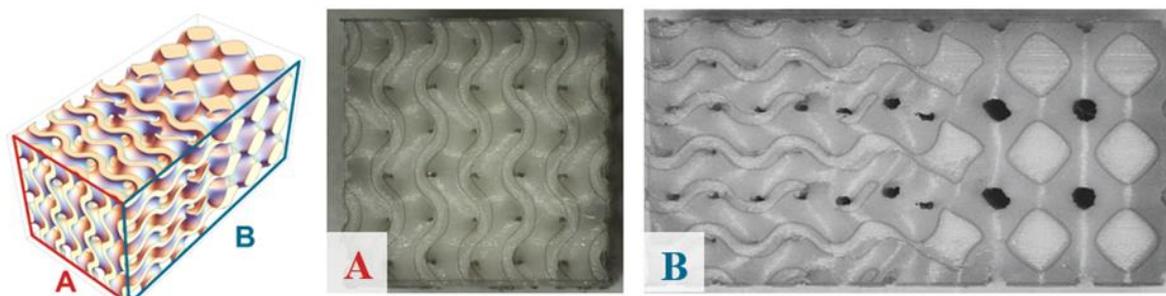


Рис. 4.3.2 — Сравнение контурных поверхностей А и В численной модели с образцами

На ряде образцов наблюдались некоторые отклонения геометрии, в частности, тонких участков структуры. Это может быть связано с большой кривизной поверхности скаффолда, приводящей к неизбежному нависанию полимера, что еще больше искажает общую структуру. Однако, в целом, несмотря на наблюдаемые отклонения от исходной геометрии в морфометрически-сложных

частях градиентных моделей, в целом образцы получены с достаточной для дальнейшего сопоставления с численной моделью точностью.

#### 4.4. Применение системы корреляции цифровых изображений для валидации численного расчета и анализа деформационного поведения скаффолдов

Была проведена серия экспериментов на сжатие аддитивно изготовленных образцов. Поля деформаций и смещений на поверхности образцов были получены методом цифровой корреляции изображений (DIC) с помощью системы Correlated Solutions Vic-3D Micro-DIC. Сравнивая смещения заданного текстурного рисунка на поверхности образца в процессе деформирования, этот метод обеспечивает неразрушающий и бесконтактный подход к изучению деформационного поведения материалов и конструкций [241]. Для создания контрастного изображения текстуры на поверхности образца применялся черно-белый случайный спеклузор: поверхность изготовленных образцов окрашивалась в белый цвет с последующим добавлением черных спеклов с помощью аэрографа (Рис. 4.4.1).

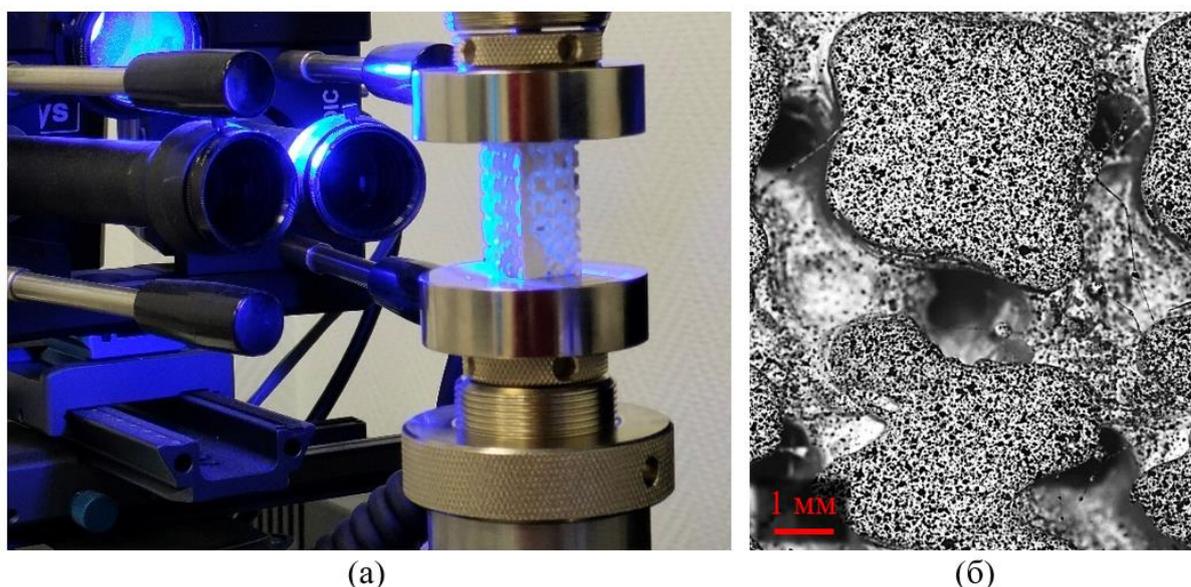


Рис. 4.4.1 — (a) Испытание образца на сжатие с использованием системы Vic-3D Micro-DIC; (b) аддитивно изготовленный образец (в увеличении) с нанесенными спеклами

Для съемки передней поверхности образцов использовались две цифровые камеры с разрешением 5 Мп и частотой 1 Гц. Набор изображений, полученных в ходе эксперимента, анализировался с помощью программы Vic-3D 9 для расчета полей перемещений и деформаций [242]. Поле зрения системы Vic-3D Micro-DIC составляло  $8.4 \text{ мм} \times 7 \text{ мм}$ , что позволяло получать детальные изображения элементарной ячейки. В фокусе исследования находилась элементарная ячейка, расположенная в центре боковой грани структуры (Рис. 4.4.2).

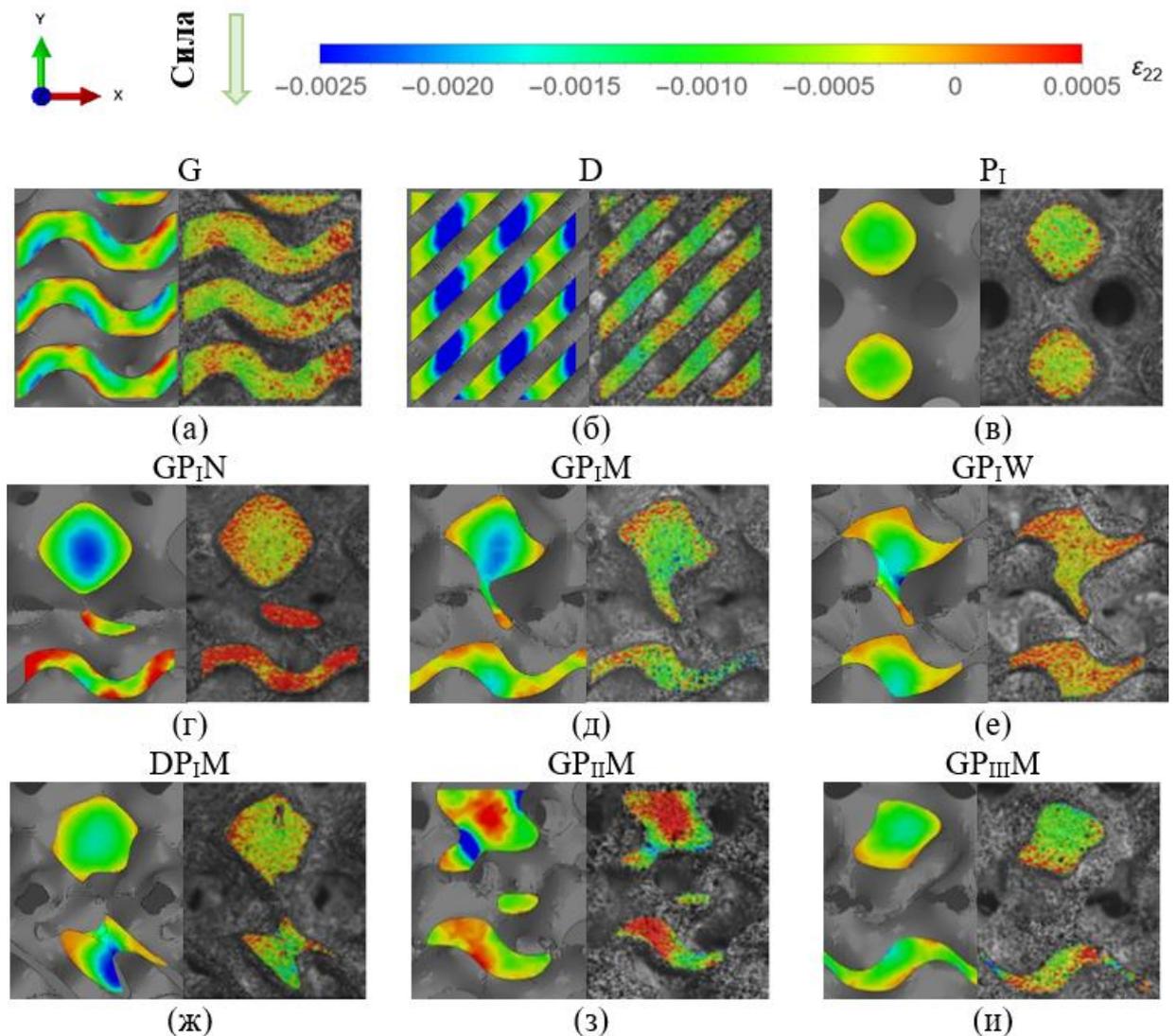


Рис. 4.4.2 — Сравнение распределения деформаций в решетчатых структурах под нагрузкой 500 Н (2.23 МПа), полученных на передней поверхности образцов численно (слева) и экспериментально (справа)

Различия в результатах можно объяснить идеализацией численной модели (боковая поверхность гладкая, без шероховатостей), а также дефектами,

возникающими при производстве. В результате некоторые численные модели демонстрировали более вязкое поведение, чем реальные образцы, полученные методом трехмерной печати. В целом получено качественное и количественное совпадение результатов в упругой зоне, что позволяет верифицировать численные модели механического поведения.

#### 4.5. Сравнительный анализ экспериментальных данных и численного моделирования

Испытания на сжатие проводились на испытательной машине Instron 68SC-5 с датчиком нагрузки 5 кН. Образцы ориентировались вертикально (нагружались в направлении оси Y) и затем подвергались сжимающей нагрузке со скоростью 1 мм/мин. По результатам сжимающего нагружения были получены экспериментальные зависимости «сила – перемещение» (Рис. 4.5.1). Расчет эффективного упругого отклика, а также сопоставление полученных эмпирических данных с результатами численного расчета проводилось для этапа нагружения, соответствующего 500 Н (Рис. 4.5.2а).

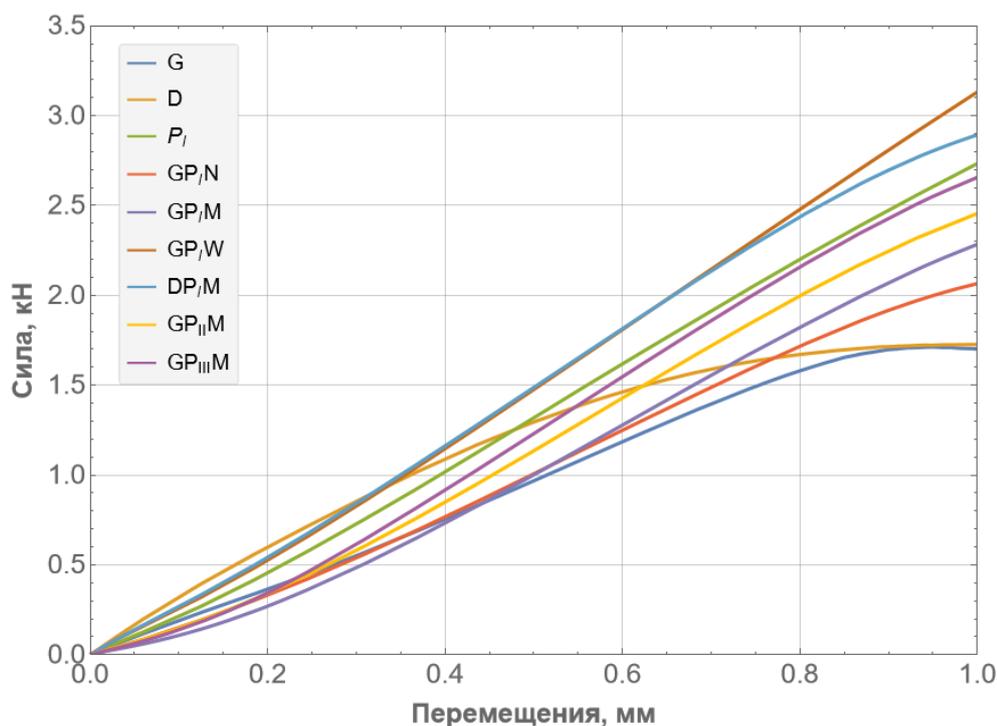


Рис. 4.5.1 — Усредненные экспериментально полученные кривые «сила-перемещение» для каждого образца

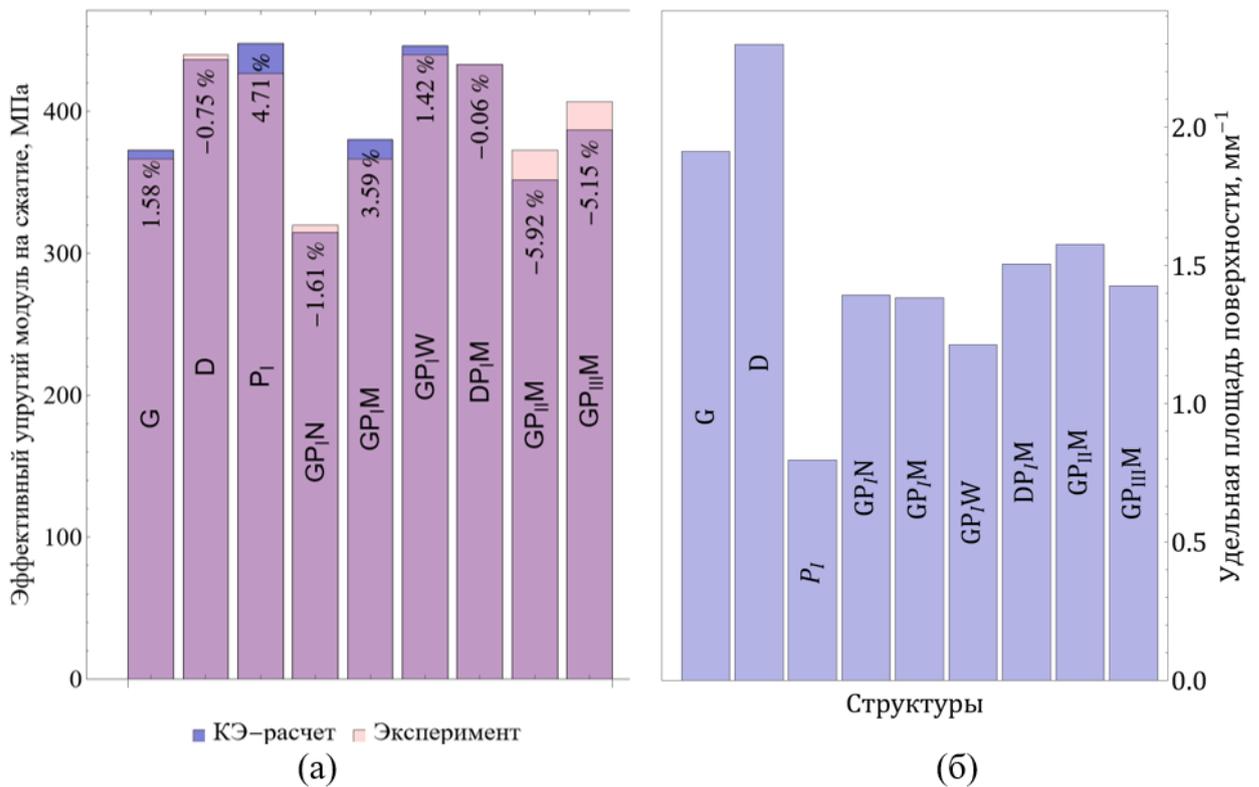


Рис. 4.5.2 — (а) Сравнение эффективных упругих модулей, полученных численно и экспериментально: влияние морфологического строения и вида градиента; (б) удельные площади внутренней поверхности

В градиентных структурах пористость распределена по объему неравномерно, поэтому разные части обеспечивают различное сочетание эффективных упругих свойств. Расхождение между эффективными свойствами, полученными в результате экспериментов, и расчетными данными составило в среднем около 2.75%. Кроме того, учитывая, что для всех структур, независимо от типа градиента, был достигнут переход пористости элементарных ячеек от 60 до 30% (средняя пористость модели составила около 44%), для ряда моделей (GP<sub>I</sub>M и GP<sub>II</sub>M или DP<sub>I</sub>M, D и P<sub>I</sub>) наблюдается незначительное расхождение в значениях для эффективного упругого отклика. Однако из статистически незначимых различий в свойствах не следует, что модели сопоставимы по другим физическим характеристикам. В частности, сравнение удельных площадей поверхности (Рис. 4.5.2б) хорошо иллюстрирует это — указанные модели, для которых разница в значениях эффективных модулей была незначительной, имеют существенные различия в удельных площадях поверхности, что может сказываться на

пролиферации клеток. Предсказуемо, что наибольшая удельная площадь наблюдается у структур с градиентом пористости D и G. Среди структур с градиентом морфологического строения наибольшей удельной поверхностью обладают структуры GP<sub>II</sub>M и DP<sub>I</sub>M, а также GP<sub>I</sub>M и GP<sub>I</sub>N. Однако структура GP<sub>I</sub>N имеет резкий переход между ячейками с различной геометрией, что может привести к значительной концентрации напряжений на границе.

#### 4.6. Выводы по главе 4

В рамках данной главы были исследованы гибридные структуры, сочетающие различные типы ячеек на основе ТППП. Сочетание ячеек с различной морфологией и уровнем пористости позволяет имитировать переход между различными - трабекулярным и кортикальным - типами костной ткани, что дает возможность замещения поврежденного участка на границе раздела тканей. Предлагаемые структуры сочетают в себе высокопроницаемые элементы, соответствующие трабекулярной кости, и низкопористые структуры, соответствующие кортикальной кости. Полученные структуры имеют контролируемый градиентный переход от одного типа геометрии элементарной ячейки к другому при заданной объемной доле пористости. Влияние структурных параметров и свойств градиента на механическое поведение исследовалось путем анализа эффективного механического отклика и полей деформаций на поверхности образцов, полученных как в результате конечно-элементных расчетов, так и в ходе экспериментов. Серия предварительных экспериментальных исследований позволила не только проверить геометрическое соответствие полученных прототипов разработанным моделям, но и оценить возможные дефекты, возникшие в процессе аддитивного производства. Помимо этого, экспериментальная оценка разработанных скаффолдов позволила верифицировать результаты компьютерного моделирования. В свою очередь, численные расчеты открывают больше возможностей для исследования и анализа механического поведения структур со сложной геометрией, чем экспериментальная оценка. Все модели были также

оценены с помощью конечно-элементного моделирования при сжимающих нагрузках. Сложная геометрия переходной зоны скаффолда потребовала отдельного анализа для понимания её вклада в общее напряженно-деформированное состояние структуры, что привело к дополнительным численным исследованиям.

Плавность перехода между частями структуры с различной морфологией и пористостью элементарных ячеек контролировалась параметрами градиента. Для полученных структур исследовалось влияние этих параметров и типа элементарной ячейки на поведение при деформации. Установлено, что варьирование градиента морфологического строения позволяет снизить долю элементов, в которых превышен предел текучести, на границе раздела структурных частей скаффолда, имитирующих трабекулярную и кортикальную костные ткани. Это может быть использовано для оптимизации конструкции скаффолдов. Кроме того, предложенный статистический подход с расчетом функции распределения вероятностей для напряжений во всех частях объема конструкции может стать эффективным инструментом проектирования: каждое изменение параметров конструкции может быть оценено по доле объема с избыточными напряжениями и использовано в качестве меры качества конструкции.

В целом сравнение численно смоделированных полей деформации на боковых гранях разработанных структур и соответствующих экспериментальных данных показало хорошее качественное совпадение результатов. Наилучшая корреляция между моделированием и экспериментом была продемонстрирована для гетерогенных структур GP<sub>I</sub>M, GP<sub>II</sub>M и GP<sub>III</sub>M, а также структур с градиентом пористости – G и P. Некоторые качественные и количественные расхождения были обусловлены производственными дефектами и шероховатостью поверхности (шум в проявленных Vic 3D изображениях) или отклонениями полученной геометрии от идеальной в результате общей сложности структур, а также ограничениями используемого метода FFF. Более точную оценку качества изготовленных образцов можно получить, если с помощью рентгеновской микрокомпьютерной томографии воспроизвести реальный образец в виде цифровой модели, ввести ее в КЭ-

моделирование и затем сравнить ее механическое поведение с поведением образца, имеющего идеальную геометрию. Также это расхождение в дальнейшем может быть учтено за счет уточнения численной модели с использованием средств компьютерной томографии.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что большая часть элементов, в которых превышено значение предела текучести, возникает в пограничной зоне между "кортикальной" и "трабекулярной" частями скаффолда. Варьируя параметры градиента, можно эффективно снизить напряжения за счет расширения переходной зоны ( $GP_1W$ ) и реализации более плавного перехода от одного типа геометрии элементарных ячеек к другому ( $DP_1M$ ). Очевидно, что оба типа элементарных ячеек, используемых в моделях градиентных скаффолдов, оказывают существенное влияние на распределение напряжений.

Гладкое сочетание структур с большим перепадом пористости и сильными различиями в морфологического строения может быть достигнуто за счет совокупности действия градиентов морфологического строения и пористости. В этом случае плавный переход между различными ячейками ТПМП будет сопровождаться постепенным изменением пористости, что также будет способствовать более плавному переходу. Сочетание функциональных градиентов и использование различных типов ячеек ТПМП приводит к получению гетерогенных структур с еще более сложной нерегулярной структурой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные результаты и выводы по работе:

1. Разработан подход для создания моделей периодических пористых структур на основе ТПМП с учетом морфометрических характеристик референтной модели костной ткани. Данный подход позволяет без дополнительного численного моделирования провести оценку геометрического соответствия разработанной структуры замещаемому фрагменту твердых тканей.

2. Созданы конечно-элементные модели для описания механического поведения структур на основе ТПМП. Предложен и реализован способ оценки соответствия механического отклика при нагружении исследованных структур референтной модели на основе анализа распределения напряжений.

3. Выполнено численное исследование механических характеристик структур с различными типами градиентов, имитирующих неоднородность строения костной ткани. Продемонстрирована степень влияния распределения локальной пористости структуры на механический отклик.

4. Разработаны геометрические модели структур, предназначенных для замещения переходной трабекулярно-кортикальной области костной ткани. Предложен способ проектирования структур с градиентом морфологического строения для замещения данного участка, а также подход к выбору параметров градиента морфологического строения, основанный на анализе распределения напряжений в переходной зоне скаффолда, соответствующей стыку двух различных сред.

5. Проведен качественный анализ соответствия моделей механического поведения структур аддитивно изготовленным прототипам на основе экспериментальной верификации с использованием метода цифровой корреляции изображений.

Полученные теоретические результаты являются основой метода проектирования скаффолдов для замещения поврежденной костной ткани в переходной трабекулярно-кортикальной зоне.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Представленное исследование имеет несколько направлений дальнейшего развития. Во-первых, предложенный подход может быть дополнен за счет расширения числа учитываемых морфометрических параметров в соответствии с требованиями к костной ткани. Во-вторых, предложенная структура скаффолда может быть уточнена с помощью данных, полученных из результатов микрокомпьютерной томографии костной ткани. Это позволит не только оценить качество образцов, изготавливаемых по методу послойного наплавления филамента, но и более точно определить механическое поведение конструкции в условиях нагружения. Третьим направлением разработки темы является исследование механического поведения предложенных структур для более сложных видов нагружения, таких как изгиб или сдвиг, поскольку скаффолды в процессе эксплуатации могут находиться в сложном деформированном состоянии. Четвертое возможное направление развития заключается в дополнении численной модели такими процессами, как деградация структуры в процессе взаимодействия с биологической средой и разрушением при чрезмерных нагрузках или в процессе той же деградации. В перспективе, дальнейшие исследования в рамках перечисленных направлений развития темы диссертации позволят проектировать структуры с лучшим соответствием требованиям индивидуальных клинических случаев замещения поврежденной костной ткани, а также с большей точностью прогнозировать механическое поведение разрабатываемых решетчатых структур.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Kanwar, S. Design of 3D printed scaffolds for bone tissue engineering: a review / S. Kanwar, S. Vijayavenkataraman // *Bioprinting*. – 2021. – Vol. 24. – № August. – P. e00167.
2. Innovative designs of 3D scaffolds for bone tissue regeneration: Understanding principles and addressing challenges / M. Selim, H. M. Mousa, G. T. Abdel-Jaber [et al.] // *European Polymer Journal*. – 2024. – Vol. 215. – № June. – P. 113251.
3. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review / Y. Liu, B. Rath, M. Tingart, J. Eschweiler // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2020. – Vol. 108. – № 3. – P. 470-484.
4. O'Brien, F. J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering / F. J. O'Brien // *Materials Today*. – 2011. – Vol. 14. – № 3. – P. 88-95.
5. Enabling technologies towards personalization of scaffolds for large bone defect regeneration / P. S. Poh, T. Lingner, S. Kalkhof [et al.] // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2022. – Vol. 74. – № January. – P. 263-270.
6. Quantitative analysis of bone regeneration efficacy as shape conformity of scaffold: Evidence for importance of additive-manufacturing precision in tissue engineering / M.-S. Ghim, E.-Y. Choi, Y. Y. Kim, Y.-S. Cho // *Materials & Design*. – 2023. – Vol. 231. – P. 112073.
7. 3D bio-printing for use as bone replacement tissues: A review of biomedical application / A. Farazin, C. Zhang, A. Gheisizadeh, A. Shahbazi // *Biomedical Engineering Advances*. – 2023. – Vol. 5. – № September 2022. – P. 100075.
8. Patient-specific alloplastic endoprosthesis for reconstruction of the mandible following segmental resection: A case series / M. Mounir, A. Abou-ElFetouh, W. ElBeialy, R. Mounir // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2020. – Vol. 48. – № 8. – P. 719-723.
9. Schmidt, A. H. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? / A. H. Schmidt // *Injury*. – 2021. – Vol. 52. – P. S18-S22.

10. Prospective randomized comparison of bone transport versus Masquelet technique in infected gap nonunion of tibia / R. Rohilla, P. K. Sharma, J. Wadhvani [et al.] // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2022. – Vol. 142. – № 8. – P. 1923-1932.
11. Walker, M. Masquelet Reconstruction for Posttraumatic Segmental Bone Defects in the Forearm / M. Walker, B. Sharareh, S. A. Mitchell // The Journal of Hand Surgery. – 2019. – Vol. 44. – № 4. – P. 342.e1-342.e8.
12. Masquelet technique for the treatment of bone defects: Tips-tricks and future directions / P. V. Giannoudis, O. Faour, T. Goff [et al.] // Injury. – 2011. – Vol. 42. – № 6. – P. 591-598.
13. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering / K. Rezwan, Q. Z. Chen, J. J. Blaker, A. R. Boccaccini // Biomaterials. – 2006. – Vol. 27. – № 18. – P. 3413-3431.
14. Hollister, S. J. Porous scaffold design for tissue engineering / S. J. Hollister // Nature Materials. – 2005. – Vol. 4. – № 7. – P. 518-524.
15. The effect of extracellular matrix remodeling on material-based strategies for bone regeneration: Review article / R. Fattahi, F. Mohebichamkhorami, N. Taghipour, S. H. Keshel // Tissue and Cell. – 2022. – Vol. 76. – № September 2021. – P. 101748.
16. Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: An in vivo experiment / N. Taniguchi, S. Fujibayashi, M. Takemoto [et al.] // Materials Science and Engineering C. – 2016. – Vol. 59. – P. 690-701.
17. Porous Scaffold Design for Additive Manufacturing in Orthopedics: A Review / H. Chen, Q. Han, C. Wang [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2020. – Vol. 8. – № June. – P. 1-20.
18. Kanwar, S. 3D printable bone-mimicking functionally gradient stochastic scaffolds for tissue engineering and bone implant applications / S. Kanwar, S. Vijayavenkataraman // Materials & Design. – 2022. – Vol. 223. – P. 111199.
19. Development of Bioactive Scaffolds for Orthopedic Applications by Designing Additively Manufactured Titanium Porous Structures: A Critical Review / M.

V. Kiselevskiy, N. Y. Anisimova, A. V. Kapustin [et al.]. – 2023.

20. Leong, K. F. Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs / K. F. Leong, C. M. Cheah, C. K. Chua // *Biomaterials*. – 2003. – Vol. 24. – № 13. – P. 2363-2378.

21. Bone physiological microenvironment and healing mechanism: Basis for future bone-tissue engineering scaffolds / G. Zhu, T. Zhang, M. Chen [et al.] // *Bioactive Materials*. – 2021. – Vol. 6. – № 11. – P. 4110-4140.

22. Shafiee, A. Tissue Engineering: Toward a New Era of Medicine / A. Shafiee, A. Atala // *Annual Review of Medicine*. – 2017. – Vol. 68. – № 1. – P. 29-40.

23. Murphy, C. M. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering / C. M. Murphy, M. G. Haugh, F. J. O'Brien // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31. – № 3. – P. 461-466.

24. Balagangadharan, K. Chitosan based nanofibers in bone tissue engineering / K. Balagangadharan, S. Dhivya, N. Selvamurugan // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2017. – Vol. 104. – P. 1372-1382.

25. Biocompatibility evaluation of tissue-engineered decellularized scaffolds for biomedical application / K. H. Hussein, K. M. Park, K. S. Kang, H. M. Woo // *Materials Science and Engineering C*. – 2016. – Vol. 67. – P. 766-778.

26. Lo, L. J. Applications of three-dimensional imaging techniques in craniomaxillofacial surgery: A literature review / L. J. Lo, H. H. Lin // *Biomedical Journal*. – 2023. – Vol. 46. – № 4. – P. 100615.

27. Lappa, M. A novel approach for the recognition, definition and characterization of the critical links between fluid-dynamics and soft tissue biomechanics / M. Lappa // *Tissue Engineering Research Trends* / ed. G. Greco. – 2008. – P. 1-47.

28. Biomechanical properties and clinical significance of cancellous bone in proximal femur: A review / H. Wang, Y. Zhang, C. Ren [et al.] // *Injury*. – 2023. – Vol. 54. – № 6. – P. 1432-1438.

29. Young's modulus of trabecular bone at the tissue level: A review / D. Wu, P. Isaksson, S. J. Ferguson, C. Persson // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – Vol. 78. – P. 1-

12.

30. Comprehensive Review on Full Bone Regeneration through 3D Printing Approaches / C. Fernandes, C. Moura, R. M.T. Ascenso [et al.] // Design and Manufacturing. – IntechOpen, 2020.

31. Gerhardt, L.-C. Bioactive glass and glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering / L.-C. Gerhardt, A. R. Boccaccini // Materials. – 2010. – Vol. 3. – № 7. – P. 3867-3910.

32. Simulation of tissue differentiation in a scaffold as a function of porosity, Young's modulus and dissolution rate: Application of mechanobiological models in tissue engineering / D. P. Byrne, D. Lacroix, J. A. Planell [et al.] // Biomaterials. – 2007. – Vol. 28. – № 36. – P. 5544-5554.

33. How plate positioning impacts the biomechanics of the open wedge tibial osteotomy; A finite element analysis / L. D. Blecha, P. Y. Zambelli, N. A. Ramaniraka [et al.] // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. – 2005. – Vol. 8. – № 5. – P. 307-313.

34. Amini, A. R. Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges / A. R. Amini, C. T. Laurencin, S. P. Nukavarapu // Critical Reviews in Biomedical Engineering. – 2012. – Vol. 40. – № 5. – P. 363-408.

35. Scaffolds and cells for tissue regeneration: different scaffold pore sizes—different cell effects / I. Bružauskaitė, D. Bironaitė, E. Bagdonas, E. Bernotienė // Cytotechnology. – 2016. – Vol. 68. – № 3. – P. 355-369.

36. Macro-, micro- and mesoporous materials for tissue engineering applications / O. A. Chanes-Cuevas, A. Perez-Soria, I. Cruz-Maya [et al.] // AIMS Materials Science. – 2018. – Vol. 5. – № 6. – P. 1124-1140.

37. Hutmacher, D. W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage / D. W. Hutmacher // The Biomaterials: Silver Jubilee Compendium. – Elsevier, 2000. – Vol. 21. – P. 175-189.

38. Selective cell transplantation using bioabsorbable artificial polymers as matrices / J. P. Vacanti, M. A. Morse, W. M. Saltzman [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 1988.

39. Langer, R. Advances in tissue engineering / R. Langer, J. Vacanti // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2016. – Vol. 51. – № 1. – P. 8-12.
40. Elenskaya, N. Modeling of Deformation Behavior of Gyroid and I-WP Polymer Lattice Structures with a Porosity Gradient / N. Elenskaya, M. Tashkinov // *Procedia Structural Integrity*. – 2021. – Vol. 32. – P. 253-260.
41. Elenskaya, N. Numerical simulation of deformation behavior of additively manufactured polymer lattice structures with a porosity gradient / N. Elenskaya, M. Tashkinov // *Procedia Structural Integrity*. – 2022. – Vol. 37. – № C. – P. 692-697.
42. Еленская, Н. В. Численное поведение деформационного поведения полимерных решетчатых структур с градиентом пористости, изготовленных на основе аддитивных технологий / Н. В. Еленская, М. А. Ташкинов, В. В. Зильбершмидт // *Вестник СПбГУ. Математика. Механика. Астрономия*. – 2022. – Vol. 9 (67). – № 4. – P. 679-692.
43. Understanding of trabecular-cortical transition zone: Numerical and experimental assessment of multi-morphology scaffolds / N. Elenskaya, M. Tashkinov, I. Vindokurov [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2023. – Vol. 147. – № August. – P. 106146.
44. Numerical strategies for modelling of the degradation process in TPMS-based polymer scaffolds / N. Elenskaya, P. Koryagina, M. Tashkinov, V. V. Silberschmidt // *Procedia Structural Integrity*. – 2023. – Vol. 49. – P. 43-50.
45. Numerical Analysis of Permeability of Functionally Graded Scaffolds / D. Bratsun, N. Elenskaya, R. Siraev, M. Tashkinov // *Fluid Dynamics & Materials Processing*. – 2024. – Vol. 0. – № 0. – P. 1-10.
46. Effect of degradation in polymer scaffolds on mechanical properties: Surface vs. bulk erosion / N. Elenskaya, P. Koryagina, M. Tashkinov, V. V. Silberschmidt // *Computers in Biology and Medicine*. – 2024. – Vol. 174. – P. 108402.
47. Crack propagation in TPMS scaffolds under monotonic axial load: Effect of morphology / A. Shalimov, M. Tashkinov, K. Terekhina [et al.] // *Medical Engineering & Physics*. – 2024. – Vol. 132. – № August 2023. – P. 104235.
48. Biomimetic approaches for the design and fabrication of bone-to-soft tissue

interfaces / C. Pitta Kruize, S. Panahkhahi, N. E. Putra [et al.] // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2023. – Vol. 9. – № 7. – P. 3810-3831.

49. Yoo, D. J. Porous scaffold design using the distance field and triply periodic minimal surface models / D. J. Yoo // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32. – № 31. – P. 7741-7754.

50. Additive manufacturing of biomaterials for bone tissue engineering – A critical review of the state of the art and new concepts / M.-M. Germaini, S. Belhabib, S. Guessasma [et al.] // Progress in Materials Science. – 2022. – Vol. 130. – № March. – P. 100963.

51. Additively manufactured Bi-functionalized bioceramics for reconstruction of bone tumor defects / R. Belluomo, A. Khodaei, S. A. Yavari, S. Amin Yavari // Acta Biomaterialia. – 2023. – Vol. 156. – P. 234-249.

52. An overview of polymeric composite scaffolds with piezoelectric properties for improved bone regeneration / R. Donate, R. Paz, R. Moriche [et al.] // Materials & Design. – 2023. – Vol. 231. – P. 112085.

53. Manufacturing methods, properties, and potential applications in bone tissue regeneration of hydroxyapatite-chitosan biocomposites: A review / H. Ait Said, H. Mabroum, M. Lahcini [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2023. – Vol. 243. – № May. – P. 125150.

54. Ataollahi, S. A review on additive manufacturing of lattice structures in tissue engineering / S. Ataollahi // Bioprinting. – 2023. – Vol. 35. – № May. – P. e00304.

55. Commentary: Deciphering the link between architecture and biological response of a bone graft substitute / M. Bohner, Y. Loosli, G. Baroud, D. Lacroix // Acta Biomaterialia. – 2011. – Vol. 7. – № 2. – P. 478-484.

56. Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering / S. M. Giannitelli, D. Accoto, M. Trombetta, A. Rainer // Acta Biomaterialia. – 2014. – Vol. 10. – № 2. – P. 580-594.

57. Computer-aided tissue engineering: overview, scope and challenges / W. Sun, A. Darling, B. Starly, J. Nam // Biotechnology and Applied Biochemistry. – 2004. – Vol. 39. – № 1. – P. 29-47.

58. Yoo, D.-J. Computer-aided porous scaffold design for tissue engineering using triply periodic minimal surfaces / D.-J. Yoo // *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 61-71.
59. In silico assessment of the bone regeneration potential of complex porous scaffolds / R. Asbai-Ghoudan, G. Nasello, M. Á. Pérez [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2023. – Vol. 165. – № August. – P. 107381.
60. Исследование прочности эндопротеза тазобедренного сустава из полимерного материала / Л. Б. Маслов, А. Ю. Дмитрюк, М. А. Жмайло, А. Н. Коваленко // *Российский журнал биомеханики*. – 2022. – Vol. 26. – № 4. – P. 19-33.
61. Расчетное исследование прочности эндопротеза из материала с градиентной ячеистой структурой / В. Ш. Суфияров, А. В. Орлов, А. А. Попович [et al.] // *Российский журнал биомеханики*. – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 64-77.
62. Влияние модуля упругости губчатой и кортикальной кости на напряженное состояние в области пластинчатого имплантата при окклюзионной нагрузке / Г. И. Рогожников, С. Г. Конюхова, Ю. И. Няшин [et al.] // *Российский журнал биомеханики*. – 2004. – Vol. 8. – № 1. – P. 54-60.
63. Федорова, Н. В. Сравнение подходов численного моделирования пористых костных имплантатов из Ti6Al4V / Н. В. Федорова // *Российский журнал биомеханики*. – 2024. – Vol. 28. – № 1. – P. 67-76.
64. Экспериментальное изучение распределения упругих напряжений в перимплантатной кости при зубном протезировании / В. Н. Трезубов, М. Л. Мишнев, Ю. В. Паршин [et al.] // *Российский журнал биомеханики*. – 2023. – Vol. 27. – № 3. – P. 10-23.
65. Method of computational design for additive manufacturing of hip endoprosthesis based on basic-cell concept / P. Bolshakov, A. G. Kuchumov, N. Kharin [et al.] // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. – 2024. – Vol. 40. – № 3. – P. 1-23.
66. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека. В 4 т. Т. 1. Учение о костях, соединениях костей и мышцах : учебное пособие / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников. – 2-е, стере. – М. : Медицина, 1996. – 344 р.

67. Cole, J. H. Whole Bone Mechanics and Bone Quality / J. H. Cole, M. C. H. van der Meulen // *Clinical Orthopaedics & Related Research*. – 2011. – Vol. 469. – № 8. – P. 2139-2149.
68. Elsharkawy, S. Hierarchical Biomineralization: from Nature's Designs to Synthetic Materials for Regenerative Medicine and Dentistry / S. Elsharkawy, A. Mata // *Advanced Healthcare Materials*. – 2018. – Vol. 7. – № 18. – P. 1-19.
69. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review / X. Wang, S. Xu, S. Zhou [et al.] // *Biomaterials*. – 2016. – Vol. 83. – P. 127-141.
70. Rho, J. Y. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone / J. Y. Rho, L. Kuhn-Spearing, P. Zioupos // *Medical Engineering and Physics*. – 1998. – Vol. 20. – № 2. – P. 92-102.
71. Lakrim, M. Human Anatomy & Physiology. Vol. 76 / M. Lakrim. – 2014. – 634-634 p.
72. Effect of cortical thickness and cancellous bone density on the holding strength of internal fixator screws / J. Seebeck, J. Goldhahn, H. Städele [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2004. – Vol. 22. – № 6. – P. 1237-1242.
73. Rockoff, S. D. The relative contribution of trabecular and cortical bone to the strength of human lumbar vertebrae / S. D. Rockoff, E. Sweet, J. Bleustein // *Calcified Tissue Research*. – 1969. – Vol. 3. – № 1. – P. 163-175.
74. Augat, P. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength / P. Augat, S. Schorlemmer // *Age and Ageing*. – 2006. – Vol. 35. – № SUPPL.2.
75. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength / G. Holzer, G. Von Skrbensky, L. A. Holzer, W. Pichl // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2009. – Vol. 24. – № 3. – P. 468-474.
76. Fyhrie, D. P. Relationships Between Femoral Loading History and Femoral Cancellous Bone Architecture / D. P. Fyhrie, D. R. Carter, T. E. Orr // *Journal of Biomechanics*. – 1989. – Vol. 22. – № 3. – P. 231-244.
77. Fyhrie, D. P. A unifying principle relating stress to trabecular bone morphology / D. P. Fyhrie, D. R. Carter // *Journal of Orthopaedic Research*. – 1986. –

Vol. 4. – № 3. – P. 304-317.

78. Kopperdahl, D. L. Yield strain behavior of trabecular bone / D. L. Kopperdahl, T. M. Keaveny // *Journal of Biomechanics*. – 1998. – Vol. 31. – № 7. – P. 601-608.

79. Mullender, M. G. Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law / M. G. Mullender, R. Huiskes // *Journal of Orthopaedic Research*. – 1995. – Vol. 13. – № 4. – P. 503-512.

80. Loading of the knee joint during activities of daily living measured in vivo in five subjects / I. Kutzner, B. Heinlein, F. Graichen [et al.] // *Journal of Biomechanics*. – 2010. – Vol. 43. – № 11. – P. 2164-2173.

81. Huiskes, R. The relationship between stress shielding and bone resorption around total hip stems and the effects of flexible materials / R. Huiskes, H. Weinans, B. Van Rietbergen // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1992. – Vol. 274. – P. 124-134.

82. Resorbable bone fixation alloys, forming, and post-fabrication treatments / H. Ibrahim, S. N. Esfahani, B. Poorganji [et al.] // *Materials Science and Engineering C*. – 2017. – Vol. 70. – P. 870-888.

83. Huang, Z. M. Stiffness and strength design of composite bone plates / Z. M. Huang, K. Fujihara // *Composites Science and Technology*. – 2005. – Vol. 65. – № 1. – P. 73-85.

84. Afshar, M. Compressive characteristics of radially graded porosity scaffolds architected with minimal surfaces / M. Afshar, A. Pourkamali Anaraki, H. Montazerian // *Materials Science and Engineering C*. – 2018. – Vol. 92. – № May. – P. 254-267.

85. Finite element study of functionally graded porous femoral stems incorporating body-centered cubic structure / S. E. Alkhatib, F. Tarlochan, H. Mehboob [et al.] // *Artificial Organs*. – 2019. – Vol. 43. – № 7. – P. E152-E164.

86. Dumas, M. Modelling and characterization of a porosity graded lattice structure for additively manufactured biomaterials / M. Dumas, P. Terriault, V. Brailovski // *Materials and Design*. – 2017. – Vol. 121. – P. 383-392.

87. Continuous functionally graded porous titanium scaffolds manufactured by

selective laser melting for bone implants / C. Han, Y. Li, Q. Wang [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2018. – Vol. 80. – № March 2017. – P. 119-127.

88. Mahbod, M. Elastic and plastic characterization of a new developed additively manufactured functionally graded porous lattice structure: Analytical and numerical models / M. Mahbod, M. Asgari // *International Journal of Mechanical Sciences*. – 2019. – Vol. 155. – № February. – P. 248-266.

89. 3D Molecularly Functionalized Cell-Free Biomimetic Scaffolds for Osteochondral Regeneration / L. Li, J. Li, J. Guo [et al.] // *Advanced Functional Materials*. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 1807356.

90. 3D printed polymer–mineral composite biomaterials for bone tissue engineering: Fabrication and characterization / J. Babilotte, V. Guduric, D. Le Nihouannen [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2019. – Vol. 107. – № 8. – P. 2579-2595.

91. Varma, M. V. 3D printed scaffolds for biomedical applications / M. V. Varma, B. Kandasubramanian, S. M. Ibrahim // *Materials Chemistry and Physics*. – 2020. – Vol. 255. – № July. – P. 123642.

92. 3D printing for the design and fabrication of polymer-based gradient scaffolds / L. G. Bracaglia, B. T. Smith, E. Watson [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2017. – Vol. 56. – P. 3-13.

93. A bilayer collagen scaffold with bevacizumab stabilizes chondrogenesis and promotes osteochondral regeneration / X. Zheng, N. Li, Y. Xu [et al.] // *Materials & Design*. – 2022. – Vol. 221. – P. 110981.

94. Scaffolds for tendon and ligament repair: Review of the efficacy of commercial products / J. Chen, J. Xu, A. Wang, M. Zheng // *Expert Review of Medical Devices*. – 2009. – Vol. 6. – № 1. – P. 61-73.

95. Commercial Products for Osteochondral Tissue Repair and Regeneration / D. Bicho, S. Pina, R. L. Reis, J. M. Oliveira // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 1058. – P. 415-428.

96. ASTM F2792-12. Standard Terminology for Additive Manufacturing

Technologies / ASTM F2792-12. – 2012.

97. 3D Patterning of cells in Magnetic Scaffolds for Tissue Engineering / V. Goranov, T. Shelyakova, R. De Santis [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-8.

98. Biopolymeric nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering applications – A review / P. N. Christy, S. K. Basha, V. S. Kumari [et al.] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2020. – Vol. 55. – № November 2019. – P. 101452.

99. Bone Tissue Engineering: 3D PCL-based Nanocomposite Scaffolds with Tailored Properties / D. Ronca, F. Langella, M. Chierchia [et al.] // *Procedia CIRP*. – 2016. – Vol. 49. – P. 51-54.

100. 3D additive-manufactured nanocomposite magnetic scaffolds: Effect of the application mode of a time-dependent magnetic field on hMSCs behavior / U. D'Amora, T. Russo, A. Gloria [et al.] // *Bioactive Materials*. – 2017. – Vol. 2. – № 3. – P. 138-145.

101. Preparation and characterization of 3D nanocomposite scaffold from bioactive glass/ $\beta$ -tricalcium phosphate via Robocasting method for bone tissue engineering. Vol. 593 / M. H. Monfared, F. E. Ranjbar, M. Torbati [et al.]. – 2022.

102. Investigation of physical, mechanical and biological properties of polyhydroxybutyrate-chitosan/graphene oxide nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering applications / E. S. Motiee, S. Karbasi, E. Bidram, M. Sheikholeslam // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2023. – Vol. 247. – № February. – P. 125593.

103. Leary, M. Material extrusion / M. Leary // *Design for Additive Manufacturing*. – Elsevier, 2020. – P. 223-268.

104. Three-dimensional-printing of bio-inspired composites / G. X. Gu, I. Su, S. Sharma [et al.] // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 2016. – Vol. 138. – № 2. – P. 1-16.

105. Ring-opening polymerization of cyclic esters: industrial synthesis, properties, applications, and perspectives / J.-M. Raquez, R. Mincheva, O. Coulembier, P. Dubois // *Polymer Science: A Comprehensive Reference*. – Elsevier, 2012. – Vols. 1-

10. – P. 761-778.

106. Biocompatible tissue-engineered scaffold polymers for 3D printing and its application for 4D printing / R. Hasanzadeh, P. Mihankhah, T. Azdast [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. – 2023. – Vol. 476. – № June. – P. 146616.

107. Optimization of process parameters of fused filament fabrication of polylactic acid composites reinforced by aluminum using taguchi approach / R. Hasanzadeh, P. Mihankhah, T. Azdast [et al.] // *Metals*. – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 1013.

108. Ghalia, M. A. Biodegradable poly(lactic acid)-based scaffolds: synthesis and biomedical applications / M. A. Ghalia, Y. Dahman // *Journal of Polymer Research*. – 2017. – Vol. 24. – № 5. – P. 74.

109. Fused filament fabrication of biodegradable polylactic acid reinforced by nanoclay as a potential biomedical material / P. Mihankhah, T. Azdast, H. Mohammadzadeh [et al.] // *Journal of Thermoplastic Composite Materials*. – 2023. – Vol. 36. – № 3. – P. 961-983.

110. Characterization of printed PLA scaffolds for bone tissue engineering / A. Grémare, V. Guduric, R. Bareille [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2018. – Vol. 106. – № 4. – P. 887-894.

111. 4D Printing of origami structures for minimally invasive surgeries using functional scaffold / T. Langford, A. Mohammed, K. Essa [et al.] // *Applied Sciences*. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 332.

112. Gradient 3D printed PLA scaffolds on biomedical titanium: mechanical evaluation and biocompatibility / D. V. Portan, C. Ntoulas, G. Mantzouranis [et al.] // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 682.

113. Three-dimensional printed polylactic acid scaffolds promote bone-like matrix deposition in vitro / R. Fairag, D. H. Rosenzweig, J. L. Ramirez-Garcialuna [et al.] // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2019. – Vol. 11. – № 17. – P. 15306-15315.

114. Effects of accelerated weathering on properties of 3D-printed PLA scaffolds / M. E. C. Alfaro, S. L. Stares, G. M. de O. Barra, D. Hotza // *Materials Today Communications*. – 2022. – Vol. 33. – № November. – P. 104821.

115. Evaluation of a poly(lactic-acid) scaffold filled with poly(lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite nanofibres for reconstruction of a segmental bone defect in a canine model / J. W. Yun, S. Y. Heo, M. H. Lee, H. B. Lee // *Veterinari Medicina*. – 2019. – Vol. 64. – № 12. – P. 531-538.
116. Donate, R. Additive manufacturing of PLA-based scaffolds intended for bone regeneration and strategies to improve their biological properties / R. Donate, M. Monzón, M. E. Alemán-Domínguez // *e-Polymers*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 571-599.
117. The possibility of interlocking nail fabrication from FFF 3d printing PLA/PCL/HA composites coated by local silk fibroin for canine bone fracture treatment / S. Pitjarnit, K. Thunsiri, W. Nakkiew [et al.] // *Materials*. – 2020. – Vol. 13. – № 7. – P. 1564.
118. Preparation and characterization of collagen/PLA, chitosan/PLA, and collagen/chitosan/PLA hybrid scaffolds for cartilage tissue engineering / A.-M. Haaparanta, E. Järvinen, I. F. Cengiz [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2014. – Vol. 25. – № 4. – P. 1129-1136.
119. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis / G. Osterhoff, E. F. Morgan, S. J. Shefelbine [et al.] // *Injury*. – 2016. – Vol. 47. – P. S11-S20.
120. Бегун, П. И. Биомеханика опорно-двигательного аппарата человека / П. И. Бегун, А. В. Самсонова. – Санкт-Петербург : Кинетика, 2020. – 179 p.
121. Low-cycle fatigue behavior of 3d-printed PLA-based porous scaffolds / F. S. Senatov, K. V. Niaza, A. A. Stepashkin, S. D. Kaloshkin // *Composites Part B: Engineering*. – 2016. – Vol. 97. – P. 193-200.
122. Application of fused deposition modeling (FDM) on bone scaffold manufacturing process: A review / R. Winarso, P. W. Anggoro, R. Ismail [et al.] // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8. – № 11. – P. e11701.
123. Уточнение индивидуальной зависимости модуля упругости трабекулярной костной ткани от объемного содержания матрикса / Ю. В. Акулич, А. Ю. Акулич, А. С. Денисов [et al.] // *Российский журнал биомеханики*. – 2014. – Vol. 18. – № 2. – P. 158-167.

124. Microtensile measurements of single trabeculae stiffness in human femur / F. Bini, A. Marinozzi, F. Marinozzi, F. Patanè // *Journal of Biomechanics*. – 2002. – Vol. 35. – № 11. – P. 1515-1519.

125. Extracting guided wave characteristics of bone phantoms from ultrasonometric data for osteoporosis diagnosis / E. V. Glushkov, N. V. Glushkova, O. A. Ermolenko, A. M. Tatarinov // *Proceedings of the International Conference Days on Diffraction, DD 2022*. – 2022. – № Dd. – P. 35-40.

126. Study of Ultrasonic Guided Wave Propagation in Bone Composite Structures for Revealing Osteoporosis Diagnostic Indicators / E. V. Glushkov, N. V. Glushkova, O. A. Ermolenko, A. M. Tatarinov // *Materials*. – 2023. – Vol. 16. – № 18. – P. 6179.

127. Use of 3D-printed polylactic acid/bioceramic composite scaffolds for bone tissue engineering in preclinical in vivo studies: A systematic review / I. Alonso-Fernández, H. J. Haugen, M. López-Peña [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2023. – Vol. 168. – P. 1-21.

128. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? / H. J. Haugen, S. P. Lyngstadaas, F. Rossi, G. Perale // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. – Vol. 46. – № S21. – P. 92-102.

129. Effect of extracellular matrix and dental pulp stem cells on bone regeneration with 3D printed PLA/HA composite scaffolds / I. Gendviliene, E. Simoliunas, M. Alksne [et al.] // *European Cells and Materials*. – 2021. – Vol. 41. – P. 204-215.

130. Porous scaffolds for bone regeneration / N. Abbasi, S. Hamlet, R. M. Love, N. T. Nguyen // *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-9.

131. Pedrero, S. G. A multidisciplinary journey towards bone tissue engineering / S. G. Pedrero, P. Llamas-Sillero, J. Serrano-López // *Materials*. – 2021. – Vol. 14. – № 17. – P. 1-29.

132. Garzón-Alvarado, D. A. Modeling porous scaffold microstructure by a reaction–diffusion system and its degradation by hydrolysis / D. A. Garzón-Alvarado, M. A. Velasco, C. A. Narváez-Tovar // *Computers in Biology and Medicine*. – 2012. –

Vol. 42. – № 2. – P. 147-155.

133. Development, processing and characterization of Polycaprolactone/Nano-Hydroxyapatite/Chitin-Nano-Whisker nanocomposite filaments for additive manufacturing of bone tissue scaffolds / P. Karimipour-Fard, M. P. Jeffrey, H. Jones Taggart [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2021. – Vol. 120. – № May. – P. 104583.

134. Biomechanical influence of structural variation strategies on functionally graded scaffolds constructed with triply periodic minimal surface / X.-Y. Zhang, X.-C. Yan, G. Fang, M. Liu // *Additive Manufacturing*. – 2020. – Vol. 32. – № December 2019. – P. 101015.

135. Mechanical and in vitro biological properties of uniform and graded Cobalt-chrome lattice structures in orthopedic implants / S. Pagani, E. Liverani, G. Giavaresi [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. – 2021. – Vol. 109. – № 12. – P. 2091-2103.

136. Biological and mechanical property analysis for designed heterogeneous porous scaffolds based on the refined TPMS / S. Ma, K. Song, J. Lan, L. Ma // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2020. – Vol. 107. – № February.

137. Shalimov, A. Numerical investigation of damage accumulation and failure processes in random porous bicontinuous media / A. Shalimov, M. Tashkinov // *Procedia Structural Integrity*. – 2020. – Vol. 25. – № 2019. – P. 386-393.

138. Kononov, E. Reconstruction of 3D random media from 2D images: generative adversarial learning approach / E. Kononov, M. Tashkinov, V. V. Silberschmidt // *Computer-Aided Design*. – 2023. – Vol. 158. – P. 103498.

139. Soyarslan, C. Effective elastic properties of 3D stochastic bicontinuous composites / C. Soyarslan, M. Pradas, S. Bargmann // *Mechanics of Materials*. – 2019. – Vol. 137. – № June. – P. 103098.

140. Zhang, J. Dynamic response of functionally graded cellular materials based on the Voronoi model / J. Zhang, Z. Wang, L. Zhao // *Composites Part B: Engineering*. – 2016. – Vol. 85. – P. 176-187.

141. Fantini, M. Interactive design and manufacturing of a Voronoi-based

biomimetic bone scaffold for morphological characterization / M. Fantini, M. Curto // *International Journal on Interactive Design and Manufacturing (IJIDeM)*. – 2018. – Vol. 12. – № 2. – P. 585-596.

142. Triply periodic bicontinuous cubic microdomain morphologies by symmetries / M. Wohlgemuth, N. Yufa, J. Hoffman, E. L. Thomas // *Macromolecules*. – 2001. – Vol. 34. – № 17. – P. 6083-6089.

143. Lord, E. A. Triply-periodic balance surfaces / E. A. Lord // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 1997. – Vols. 129-130. – P. 279-295.

144. Effective design of the graded strut of BCC lattice structure for improving mechanical properties / L. Bai, C. Yi, X. Chen [et al.] // *Materials*. – 2019. – Vol. 12. – № 13. – P. 2192.

145. Design and Optimization Lattice Endoprosthesis for Long Bones: Manufacturing and Clinical Experiment / P. Bolshakov, I. Raginov, V. Egorov [et al.] // *Materials*. – 2020. – Vol. 13. – № 5. – P. 1185.

146. Yuan, L. Additive manufacturing technology for porous metal implant applications and triple minimal surface structures: A review / L. Yuan, S. Ding, C. Wen // *Bioactive Materials*. – 2019. – Vol. 4. – № 1. – P. 56-70.

147. Barba, D. Synthetic bone: Design by additive manufacturing / D. Barba, E. Alabort, R. C. Reed // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – Vol. 97. – P. 637-656.

148. Mechanical properties of 3D printed polymeric cellular materials with triply periodic minimal surface architectures / D. W. Abueidda, M. Bakir, R. K. Abu Al-Rub [et al.] // *Materials and Design*. – 2017. – Vol. 122. – P. 255-267.

149. Sacrificial 3D printing of shrinkable silicone elastomers for enhanced feature resolution in flexible tissue scaffolds / E. Davoodi, H. Montazerian, A. Khademhosseini, E. Toyserkani // *Acta Biomaterialia*. – 2020. – Vol. 117. – P. 261-272.

150. Gyroid porous titanium structures: A versatile solution to be used as scaffolds in bone defect reconstruction / A. Yáñez, A. Cuadrado, O. Martel [et al.] // *Materials & Design*. – 2018. – Vol. 140. – P. 21-29.

151. Manufacturability, mechanical properties, mass-transport properties and

biocompatibility of triply periodic minimal surface (TPMS) porous scaffolds fabricated by selective laser melting / S. Ma, Q. Tang, X. Han [et al.] // *Materials & Design*. – 2020. – Vol. 195. – P. 109034.

152. Dong, Z. Application of TPMS structure in bone regeneration / Z. Dong, X. Zhao // *Engineered Regeneration*. – 2021. – Vol. 2. – № September. – P. 154-162.

153. A TPMS-based method for modeling porous scaffolds for bionic bone tissue engineering / J. Shi, L. Zhu, L. Li [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 7395.

154. Effects of design, porosity and biodegradation on mechanical and morphological properties of additive-manufactured triply periodic minimal surface scaffolds / P. Karimipour-Fard, A. H. Behraves, H. Jones-Taggart [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2020. – Vol. 112. – № July. – P. 104064.

155. Ali, D. Permeability and fluid flow-induced wall shear stress of bone tissue scaffolds: Computational fluid dynamic analysis using Newtonian and non-Newtonian blood flow models / D. Ali, S. Sen // *Computers in Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 99. – № March. – P. 201-208.

156. Fazlollahi, M. Additive Manufacturing in Bone Tissue Engineering / M. Fazlollahi, Y. Pooshidani, M. Eskandari // *3D Printing in Biomedical Engineering* / eds. S. Singh [et al.]. – Singapore : Springer Singapore, 2020. – P. 95-125.

157. Improved light-weighting potential of SS316L triply periodic minimal surface shell lattices by micro laser powder bed fusion / J. Fu, J. Ding, S. Qu [et al.] // *Materials & Design*. – 2022. – Vol. 222. – P. 111018.

158. Yang, N. Tuning surface curvatures and young's moduli of TPMS-based lattices independent of volume fraction / N. Yang, H. Wei, Z. Mao // *Materials & Design*. – 2022. – Vol. 216. – P. 110542.

159. Topological design, permeability and mechanical behavior of additively manufactured functionally graded porous metallic biomaterials / X. Y. Zhang, G. Fang, S. Leeftang [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – Vol. 84. – P. 437-452.

160. Porous structure design and mechanical behavior analysis based on TPMS

for customized root analogue implant / K. Song, Z. Wang, J. Lan, S. Ma // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2021. – Vol. 115. – № July 2020. – P. 104222.

161. Additive manufacturing and mechanical characterization of graded porosity scaffolds designed based on triply periodic minimal surface architectures / M. Afshar, A. P. Anaraki, H. Montazerian, J. Kadkhodapour // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2016. – Vol. 62. – P. 481-494.

162. On the permeability of TPMS scaffolds / J. Santos, T. Pires, B. P. Gouveia [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2020. – Vol. 110. – № July. – P. 103932.

163. Permeability analysis of scaffolds for bone tissue engineering / M. R. Dias, P. R. Fernandes, J. M. Guedes, S. J. Hollister // *Journal of Biomechanics*. – 2012. – Vol. 45. – № 6. – P. 938-944.

164. Topological design, mechanical responses and mass transport characteristics of high strength-high permeability TPMS-based scaffolds / Z. Liu, H. Gong, J. Gao, L. Liu // *International Journal of Mechanical Sciences*. – 2022. – Vol. 217. – № June 2021. – P. 107023.

165. Effects of the architecture of tissue engineering scaffolds on cell seeding and culturing / F. P. W. Melchels, A. M. C. Barradas, C. A. Van Blitterswijk [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Vol. 6. – № 11. – P. 4208-4217.

166. Finite element study of scaffold architecture design and culture conditions for tissue engineering / A. L. Olivares, È. Marsal, J. A. Planell, D. Lacroix // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30. – № 30. – P. 6142-6149.

167. Mathematically defined tissue engineering scaffold architectures prepared by stereolithography / F. P. W. Melchels, K. Bertoldi, R. Gabbrielli [et al.] // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31. – № 27. – P. 6909-6916.

168. Mechanical behavior of TPMS-based scaffolds: a comparison between minimal surfaces and their lattice structures / X. Guo, X. Zheng, Y. Yang [et al.] // *SN Applied Sciences*. – 2019. – Vol. 1. – № 10. – P. 1-11.

169. Minimal surface scaffold designs for tissue engineering / S. C. Kapfer, S. T.

Hyde, K. Mecke [et al.] // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32. – № 29. – P. 6875-6882.

170. Permeability and fluid flow-induced wall shear stress in bone scaffolds with TPMS and lattice architectures: A CFD analysis / D. Ali, M. Ozalp, S. B. G. Blanquer, S. Onel // *European Journal of Mechanics, B/Fluids*. – 2020. – Vol. 79. – P. 376-385.

171. Surface curvature in triply-periodic minimal surface architectures as a distinct design parameter in preparing advanced tissue engineering scaffolds / S. B. G. Blanquer, M. Werner, M. Hannula [et al.] // *Biofabrication*. – 2017. – Vol. 9. – № 2.

172. Han, L. An Overview of Materials with Triply Periodic Minimal Surfaces and Related Geometry: From Biological Structures to Self-Assembled Systems / L. Han, S. Che // *Advanced Materials*. – 2018. – Vol. 30. – № 17. – P. 1-22.

173. Egorikhina, M. N. Scaffolds as drug and bioactive compound delivery systems / M. N. Egorikhina, P. A. Mukhina, I. I. Bronnikova // *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 92-102.

174. Tailorable and predictable mechanical responses of additive manufactured TPMS lattices with graded structures / L. Yang, Y. Li, S. Wu [et al.] // *Materials Science and Engineering: A*. – 2022. – Vol. 843. – № April. – P. 143109.

175. On the effect of porosity and functional grading of 3D printable triply periodic minimal surface (TPMS) based architected lattices embedded with a phase change material / Z. A. Qureshi, S. Addin Burhan Al-Omari, E. Elnajjar [et al.] // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2022. – Vol. 183. – P. 122111.

176. Continuous graded Gyroid cellular structures fabricated by selective laser melting: Design, manufacturing and mechanical properties / L. Yang, R. Mertens, M. Ferrucci [et al.] // *Materials and Design*. – 2019. – Vol. 162. – P. 394-404.

177. Development of novel hybrid TPMS cellular lattices and their mechanical characterisation / N. Novak, O. Al-Ketan, M. Borovinšek [et al.] // *Journal of Materials Research and Technology*. – 2021. – Vol. 15. – P. 1318-1329.

178. Functionally graded and multi-morphology sheet TPMS lattices: Design, manufacturing, and mechanical properties / O. Al-Ketan, D. W. Lee, R. Rowshan, R. K. Abu Al-Rub // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2020. – Vol. 102. – № August 2019. – P. 103520.

179. Transition boundaries and stiffness optimal design for multi-TPMS lattices / F. Ren, C. Zhang, W. Liao [et al.] // *Materials and Design*. – 2021. – Vol. 210. – P. 110062.
180. Biomaterials Advances Additive manufacturing of functionally graded porous titanium scaffolds for dental applications / C. Hou, Y. Liu, W. Xu [et al.] // *Biomaterials Advances*. – 2022. – Vol. 139. – № July. – P. 213018.
181. Elenskaya, N. V. Numerical modeling of the deformation behavior of polymer lattice structures with a density gradient based on additive technologies / N. V. Elenskaya, M. A. Tashkinov, V. V. Silberschmidt // *Vestnik St. Petersburg University, Mathematics*. – 2022. – Vol. 55. – № 4. – P. 443-452.
182. Functionally graded porous scaffolds in multiple patterns: New design method, physical and mechanical properties / F. Liu, Z. Mao, P. Zhang [et al.] // *Materials & Design*. – 2018. – Vol. 160. – P. 849-860.
183. Vijayavenkataraman, S. 3D-printed ceramic triply periodic minimal surface structures for design of functionally graded bone implants / S. Vijayavenkataraman, L. Y. Kuan, W. F. Lu // *Materials and Design*. – 2020. – Vol. 191. – P. 108602.
184. Effect of geometry on the mechanical properties of Ti-6Al-4V Gyroid structures fabricated via SLM: A numerical study / E. Yang, M. Leary, B. Lozanovski [et al.] // *Materials and Design*. – 2019. – Vol. 184. – P. 108165.
185. Additively manufactured metallic porous biomaterials based on minimal surfaces: A unique combination of topological, mechanical, and mass transport properties / F. S. L. Bobbert, K. Lietaert, A. A. Eftekhari [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2017. – Vol. 53. – P. 572-584.
186. Nikitsin, A. V. Estimation of the Effective Young's Modulus for Open Cell Porous Titanium Based on 3D Gibson - Ashby Cell Array / A. V. Nikitsin, G. I. Mikhasev // *Zhurnal Belorusskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Matematika. Informatika*. – 2022. – Vol. 2022. – № 1. – P. 75-82.
187. Гомогенизация многоуровневых многокомпонентных гетерогенных структур для определения физико-механических характеристик композиционных материалов / А. П. Соколов, А. Ю. Першин, А. В. Козов, Н. Д. Кириллов //

Физическая мезомеханика. – 2018. – Vol. 5. – P. 90-107.

188. Multiscale Evaluation of Mechanical Properties for Metal-Coated Lattice Structures / L. Wang, L. He, X. Wang [et al.] // Chinese Journal of Mechanical Engineering (English Edition). – 2023. – Vol. 36. – № 1.

189. Ptochos, E. Elastic modulus and Poisson's ratio determination of micro-lattice cellular structures by analytical, numerical and homogenisation methods / E. Ptochos, G. Labeas // Journal of Sandwich Structures and Materials. – 2012. – Vol. 14. – № 5. – P. 597-626.

190. Zohdi, T. I. An introduction to computational micromechanics. Vol. 20 / T. I. Zohdi, P. Wriggers. – 2005. – 1-195 p.

191. Menges, G. Estimation of mechanical properties for rigid polyurethane foams / G. Menges, F. Knipschild // Polymer Engineering & Science. – 1975. – Vol. 15. – № 8. – P. 623-627.

192. Christensen, R. M. Mechanics of low density materials / R. M. Christensen // Journal of the Mechanics and Physics of Solids. – 1986. – Vol. 34. – № 6. – P. 563-578.

193. Gibson, L. J. Mechanics of Three-Dimensional Cellular Materials. / L. J. Gibson, M. F. Ashby // Proceedings of The Royal Society of London, Series A: Mathematical and Physical Sciences. – 1982. – Vol. 382. – № 1782. – P. 43-59.

194. Gibson, L. J. Cellular solids: Structure and properties, second edition / L. J. Gibson, M. F. Ashby. – 2014.

195. Metal alloys uniform TPMS structures / C. Yan, L. Hao, L. Yang [et al.] // Triply Periodic Minimal Surface Lattices Additively Manufactured by Selective Laser Melting. – Elsevier, 2021. – P. 39-130.

196. Jalali, S. K. Reporting a misunderstanding in relating the Young's modulus to functionally graded porosity / S. K. Jalali, M. J. Beigrezaee, N. M. Pugno // Composite Structures. – 2022. – Vol. 281. – № November 2021. – P. 115007.

197. Heshmati, M. Effect of radially graded porosity on the free vibration behavior of circular and annular sandwich plates / M. Heshmati, S. K. Jalali // European Journal of Mechanics, A/Solids. – 2019. – Vol. 74. – № December 2018. – P. 417-430.

198. Wu, H. Mechanical Analysis of Functionally Graded Porous Structures: A Review / H. Wu, J. Yang, S. Kitipornchai // *International Journal of Structural Stability and Dynamics*. – 2020. – Vol. 20. – № 13.
199. A modified Gibson-Ashby model for functionally graded lattice structures / S. K. Jalali, M. J. Beigrezaee, D. Misseroni, N. M. Pugno // *Mechanics of Materials*. – 2024. – Vol. 188. – № October 2023. – P. 104822.
200. Zhianmanesh, M. Fluid permeability of graded porosity scaffolds architected with minimal surfaces / M. Zhianmanesh, M. Varmazyar, H. Montazerian // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2019. – Vol. 5. – № 3. – P. 1228-1237.
201. Layered infill area generation from triply periodic minimal surfaces for additive manufacturing / J. Feng, J. Fu, Z. Lin [et al.] // *Computer-Aided Design*. – 2019. – Vol. 107. – P. 50-63.
202. Chavan, H. Open-source designing for additive manufacturing of metallic triply periodic minimal surfaces / H. Chavan, A. K. Mishra, A. Kumar // *Springer Proceedings in Materials*. – 2020. – Vol. 8. – P. 635-643.
203. Generation of 3D representative volume elements for heterogeneous materials: A review / S. Bargmann, B. Klusemann, J. Markmann [et al.] // *Progress in Materials Science*. – 2018. – Vol. 96. – P. 322-384.
204. Scherer, M. R. J. Gyroid and Gyroid-Like Surfaces / M. R. J. Scherer. – 2013. – P. 7-19.
205. Porous scaffold internal architecture design based on minimal surfaces: A compromise between permeability and elastic properties / H. Montazerian, E. Davoodi, M. Asadi-Eydivand [et al.] // *Materials and Design*. – 2017. – Vol. 126. – № January. – P. 98-114.
206. Permeability and mechanical properties of gradient porous PDMS scaffolds fabricated by 3D-printed sacrificial templates designed with minimal surfaces / H. Montazerian, M. G. A. G. A. Mohamed, M. M. Montazeri [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – Vol. 96. – P. 149-160.
207. Permeability versus Design in TPMS Scaffolds / Castro, Pires, Santos [et al.] // *Materials*. – 2019. – Vol. 12. – № 8. – P. 1313.

208. Insights into the mechanical properties of several triply periodic minimal surface lattice structures made by polymer additive manufacturing / I. Maskery, L. Sturm, A. O. Aremu [et al.] // *Polymer*. – 2018. – Vol. 152. – P. 62-71.
209. Compression–compression fatigue behaviour of gyroid-type triply periodic minimal surface porous structures fabricated by selective laser melting / L. Yang, C. Yan, W. Cao [et al.] // *Acta Materialia*. – 2019. – Vol. 181. – P. 49-66.
210. The effect of porosity on the mechanical properties of 3D-printed triply periodic minimal surface (TPMS) bioscaffold / Z. Cai, Z. Liu, X. Hu [et al.] // *Bio-Design and Manufacturing*. – 2019. – Vol. 2. – № 4. – P. 242-255.
211. Design and fabrication of graduated porous Ti-based alloy implants for biomedical applications / J. Shi, J. Yang, Z. Li [et al.] // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2017. – Vol. 728. – P. 1043-1048.
212. Toward mimicking the bone structure: design of novel hierarchical scaffolds with a tailored radial porosity gradient / A. Di Luca, A. Longoni, G. Criscenti [et al.] // *Biofabrication*. – 2016. – Vol. 8. – № 4. – P. 045007.
213. Promising characteristics of gradient porosity Ti-6Al-4V alloy prepared by SLM process / M. Fousová, D. Vojtěch, J. Kubásek [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2017. – Vol. 69. – № October 2016. – P. 368-376.
214. Zadpoor, A. A. Bone tissue regeneration: The role of scaffold geometry / A. A. Zadpoor // *Biomaterials Science*. – 2015. – Vol. 3. – № 2. – P. 231-245.
215. Selective laser melting-produced porous titanium scaffolds regenerate bone in critical size cortical bone defects / J. Van Der Stok, O. P. Van Der Jagt, S. Amin Yavari [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2013. – Vol. 31. – № 5. – P. 792-799.
216. Osteogenesis of 3D printed porous Ti6Al4V implants with different pore sizes / Q. Ran, W. Yang, Y. Hu [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2018. – Vol. 84. – № March. – P. 1-11.
217. Multi-morphology transition hybridization CAD design of minimal surface porous structures for use in tissue engineering / N. Yang, Z. Quan, D. Zhang, Y. Tian // *CAD Computer Aided Design*. – 2014. – Vol. 56. – P. 11-21.
218. A morphological, topological and mechanical investigation of gyroid,

spinodoid and dual-lattice algorithms as structural models of trabecular bone / M. Vafaefar, K. M. Moerman, M. Kavousi, T. J. Vaughan // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2023. – Vol. 138. – № November 2022. – P. 105584.

219. Experimental validation of a nonlinear  $\mu$  FE model based on cohesive-frictional plasticity for trabecular bone / J. Schwiedrzik, T. Gross, M. Bina [et al.] // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. – 2016. – Vol. 32. – № 4. – P. e02739.

220. Hosseini, H. S.  $\mu$ CT-based trabecular anisotropy can be reproducibly computed from HR-pQCT scans using the triangulated bone surface / H. S. Hosseini, G. Maquer, P. K. Zysset // *Bone*. – 2017. – Vol. 97. – P. 114-120.

221. A longitudinal HR-pQCT study of alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: Relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover / A. J. Burghardt, G. J. Kazakia, M. Sode [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – Vol. 25. – № 12. – P. 2558-2571.

222. Smotrova, E. Mechanoregulated trabecular bone adaptation: Progress report on in silico approaches / E. Smotrova, S. Li, V. V. Silberschmidt // *Biomaterials and Biosystems*. – 2022. – Vol. 7. – № July. – P. 100058.

223. Du, J. Remodelling of trabecular bone in human distal tibia: A model based on an in-vivo HR-pQCT study / J. Du, S. Li, V. V. Silberschmidt // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2021. – Vol. 119. – № March. – P. 104506.

224. Characterising variability and regional correlations of microstructure and mechanical competence of human tibial trabecular bone: An in-vivo HR-pQCT study / J. Du, K. Brooke-Wavell, M. A. Paggiosi [et al.] // *Bone*. – 2019. – Vol. 121. – P. 139-148.

225. Hildebrand, T. A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images / T. Hildebrand, P. R ueggsegger // *Journal of Microscopy*. – 1997. – Vol. 185. – № 1. – P. 67-75.

226. Effect of microstructure on trabecular-bone fracture: numerical analysis / A. Shalimov, E. Smotrova, M. Tashkinov, V. V. Silberschmidt // *Procedia Structural*

Integrity. – 2022. – Vol. 42. – № 2021. – P. 1153-1158.

227. BoneJ: Free and extensible bone image analysis in ImageJ / M. Doube, M. M. Kłosowski, I. Arganda-Carreras [et al.] // *Bone*. – 2010. – Vol. 47. – № 6. – P. 1076-1079.

228. On strain rate and temperature dependent mechanical properties and constitutive models for additively manufactured polylactic acid (PLA) materials / J. Luo, Q. Luo, G. Zhang [et al.] // *Thin-Walled Structures*. – 2022. – Vol. 179. – № May. – P. 109624.

229. Rate- and temperature-dependent strain softening in solid polymers / L. C. A. van Breemen, T. A. P. Engels, E. T. J. Klompen [et al.] // *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*. – 2012. – Vol. 50. – № 24. – P. 1757-1771.

230. Shear yielding and crazing in dry and wet amorphous PLA at body temperature / H. Chen, Z. Pan, D. Yuan [et al.] // *Polymer*. – 2023. – Vol. 289. – № September. – P. 126477.

231. Investigation of bone tissue mechanical properties in the supra-acetabular region / M. Y. Udintseva, D. V. Zaitsev, E. A. Volokitina [et al.] // *Genij Ortopedii*. – 2022. – Vol. 28. – № 4. – P. 559-564.

232. Biomechanics of trabecular bone / T. M. Keaveny, E. F. Morgan, G. L. Niebur, O. C. Yeh // *Annual Review of Biomedical Engineering*. – 2001. – Vol. 3. – № 1. – P. 307-333.

233. Galante, J. Physical properties of trabecular bone / J. Galante, W. Rostoker, R. D. Ray // *Calcified Tissue Research*. – 1970. – Vol. 5. – № 1. – P. 236-246.

234. Differences between the tensile and compressive strengths of bovine tibial trabecular bone depend on modulus / T. M. Keaveny, E. F. Wachtel, C. M. Ford, W. C. Hayes // *Journal of Biomechanics*. – 1994. – Vol. 27. – № 9. – P. 1137-1146.

235. Si, H. TetGen, a delaunay-based quality tetrahedral mesh generator / H. Si // *ACM Transactions on Mathematical Software*. – 2015.

236. Tashkinov, M. A. Multipoint stochastic approach to localization of microscale elastic behavior of random heterogeneous media / M. A. Tashkinov // *Computers and Structures*. – 2021. – Vol. 249. – P. 106474.

237. Tashkinov, M. Statistical characteristics of structural stochastic stress and strain fields in polydisperse heterogeneous solid media / M. Tashkinov // Computational Materials Science. – 2014. – Vol. 94. – № C. – P. 44-50.

238. Johnston, S. Design of a Graded Cellular Structure For an Acetabular Hip Replacement Component / S. Johnston, D. Rosen, H. Wang // 17th Solid Freeform Fabrication Symposium, SFF 2006. – 2006.

239. Stiffness and strength tailoring of cobalt chromium graded cellular structures for stress-shielding reduction / S. Limmahakhun, A. Oloyede, K. Sitthiseripratip [et al.] // Materials and Design. – 2017. – Vol. 114. – P. 633-641.

240. Effect of porosity of a functionally-graded scaffold for the treatment of corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits / M. Maruyama, C. C. Pan, S. Moeinzadeh [et al.] // Journal of Orthopaedic Translation. – 2021.

241. Nielson, G. M. Dual Marching Cubes / G. M. Nielson // IEEE Visualization 2004 - Proceedings, VIS 2004. – 2004. – P. 489-496.

242. Two-dimensional graded metamaterials with auxetic rectangular perforations / J. Yao, R. Sun, F. Scarpa [et al.] // Composite Structures. – 2021. – Vol. 261. – P. 113313.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Алгоритм расчета параметров $n$ , $C$ и $t$ для получения соответствующих морфометрических характеристик структуры

Задача определения значений параметров управления формулируется следующим образом: необходимо подобрать такие значения параметров  $n$ ,  $C$  и  $t$  (при наличии), чтобы средняя пористость полученной структуры составляла 55.2%, а средняя толщина стенки соответствовала 0.53 мм (на основании данных референтной модели костной ткани).

Пусть  $n, C, t \in \mathbb{R}$ ,  $p$  – средняя пористость структуры,  $h$  – средняя толщина стенки структуры,  $p_0 = 0.552$  и  $h_0 = 0.53$  мм – средняя пористость и средняя толщина трабекул референтной модели костной ткани (Рис. 2.4.2). Далее предлагается алгоритм действий (на основе метода поразрядного поиска), который применялся для определения подходящего набора параметров  $n$ ,  $C$  и  $t$  для проектируемой структуры:

1. Выбор базовой TPMS ((2.4.1)–(2.4.5));
2. На первом шаге  $n = 1$ , в остальных случаях  $n = n + \Delta_n$ , начальное приращение  $\Delta_n = 0.5$ .
3. В зависимости от типа проектируемой структуры (пластинчатая или пористая структуры):
  - Если структура – пластинчатая:  
Выбор параметра  $C$  таким образом, чтобы TPMS делила домен в соотношении 50/50:
    - 3.1. Начальное приращение  $\Delta_C = 0.1$ , начальное значение  $C_0 = 0$ , требуемая средняя пористость  $p_C = 0.5$ , требуемая абсолютная точность  $\varepsilon_C = 0.1$ ,  $C = C_0$ ;
    - 3.2. Расчет средней пористости структуры для случая II (см. Рис. 2.1.2) на основании выражения (2.1.2). Проверка на окончание

поиска: если  $\|p - p_c\| \leq \varepsilon_c$ , вычисления завершить, приняв  $C^* = C$ ,  
иначе:

3.2.1. Если  $p < p_c$ , то:

3.2.1.1.  $C = C + \Delta_c$ , вычислить  $p$  на основании (2.1.2).

3.2.1.2. Проверка на окончание поиска. Если  $\|p - p_c\| \leq \varepsilon_c$   
или  $\Delta_c \leq 0.001$ , то вычисления завершить, полагая  
 $C^* = C$ , иначе сравнить  $p$  и  $p_c$ . Если  $p < p_c$ ,  
перейти к шагу 3.2.1.1, иначе  $\Delta_c = \frac{\Delta_c}{10}$  перейти к  
шагу 3.2.2.1

3.2.2. Если  $p > p_c$ , то:

3.2.2.1.  $C = C - \Delta_c$ , вычислить  $p$  на основании (2.1.2).

3.2.2.2. Проверка на окончание поиска. Если  $\|p - p_c\| \leq \varepsilon_c$   
или  $\Delta_c \leq 0.001$ , то вычисления завершить, полагая  
 $C^* = C$ , иначе сравнить  $p$  и  $p_c$ . Если  $p > p_c$ ,  
перейти к шагу 3.2.2.1, иначе  $\Delta_c = \frac{\Delta_c}{10}$  перейти к  
шагу 3.2.1.1.

Подбор такого значения параметра  $t$ , чтобы при проектировании средняя пористость структуры составляла 55.2%:

3.3. Начальное приращение  $\Delta_t = 0.1$ , начальное значение  $t_0 = 0.5$ ,  
требуемая средняя пористость  $p_t = p_0$  требуемая абсолютная  
точность  $\varepsilon_t = 0.1$ ,  $t^2 = t_0$ ;

3.4. Расчет средней пористости структуры для случая I (см. Рис.  
2.1.2). Проверка на окончание поиска: если  $\|p - p_t\| \leq \varepsilon_t$ ,  
вычисления завершить, приняв  $t^* = t$ , иначе:

3.4.1. Если  $p > p_t$ , то:

3.4.1.1.  $t^2 = t^2 + \Delta_t$ , вычислить  $p$  на основании (2.1.2).

3.4.1.2. Проверка на окончание поиска. Если  $\|p - p_t\| \leq \varepsilon_t$  или  $\Delta_t \leq 0.001$ , то вычисления завершить, полагая  $t^{2*} = t$ , иначе сравнить  $p$  и  $p_t$ . Если  $p > p_t$ , перейти к шагу 3.4.1.1, иначе  $\Delta_t = \frac{\Delta_t}{10}$  перейти к шагу 3.2.2.1

3.4.2. Если  $p < p_t$ , то

3.4.2.1.  $t^2 = t^2 - \Delta_t$ , вычислить  $p$  на основании (2.1.2).

3.4.2.2. Проверка на окончание поиска. Если  $\|p - p_t\| \leq \varepsilon_t$  или  $\Delta_t \leq 0.001$ , то вычисления завершить, полагая  $t^{2*} = t^2$ , иначе сравнить  $p$  и  $p_t$ . Если  $p < p_t$ , перейти к шагу 3.4.2.1, иначе  $\Delta_t = \frac{\Delta_t}{10}$  перейти к шагу 3.4.1.1

– Если структура – скелетная: подобрать такое значение параметра  $C$ , чтобы средняя пористость спроектированной структуры составляла 55.2%. Вычисления производятся аналогично алгоритму, изложенному в пунктах 3.1–3.2, требуемая средняя пористость  $p_c = p_0$ ;

4. Подставить вычисленные в пункте 3 значения в выражение для TPMS. Сгенерировать стек 2D-изображений структуры (срезов).

5. Рассчитать среднее значение толщины стенки структуры: если  $\|h - h_0\| \leq \varepsilon_h$ , то вычисления завершить, полагая  $n^* = n$ , иначе:

5.1. Если  $h > h_0$ , то:

5.1.1.  $n = n + \Delta_n$ , подставить новое значение в коэффициент масштабирования, пересчитать среднюю пористость  $p$ ;

5.1.2. Если  $\|p - p_0\| \leq \varepsilon_p$ , то повторить шаг 4, рассчитать  $h$ , перейти к шагу 5.1.4, иначе перейти к шагу 5.1.3;

5.1.3. уточнить значение констант  $C$  и  $t$  (повторить шаг 3), повторить шаг 4, рассчитать  $h$ , перейти к шагу 5.1.4;

5.1.4. Проверка на окончание поиска: если  $\|h - h_0\| \leq \varepsilon_0$  или  $\Delta_n \leq 0.001$ , то вычисления завершить, полагая  $n^* = n$ , иначе сравнить  $h$  и  $h_0$ .

Если  $h > h_0$ , перейти к шагу 5.1.1, иначе  $\Delta_n = \frac{\Delta_n}{10}$  перейти к шагу

### 5.2.1

5.2. Если  $h < h_0$ , то:

5.2.1.  $n = n - \Delta_n$ , подставить новое значение в коэффициент масштабирования, пересчитать среднюю пористость  $p$ ;

5.2.2. Если  $\|p - p_0\| \leq \varepsilon_p$ , то повторить шаг 4, рассчитать  $h$ , перейти к шагу 5.2.4, иначе перейти к шагу 5.2.4

5.2.3. уточнить значение констант  $C$  и  $t$  (повторить шаг 3), повторить шаг 4, рассчитать  $h$ , перейти к шагу 5.2.4;

5.2.4. Проверка на окончание поиска: если  $\|h - h_0\| \leq \varepsilon_n$  или  $\Delta_n \leq 0.001$ , то вычисления завершить, полагая  $n^* = n$ , иначе сравнить  $h$  и  $h_0$ .

Если  $h < h_0$ , перейти к шагу 5.1.1, иначе  $\Delta_n = \frac{\Delta_n}{10}$  перейти к шагу

### 5.1.1;

6. Генерация структуры на основе выбранных значений для параметров  $n$ ,  $C$  и  $t$ .

Примечание: для расчета средней пористости используется квадратурное интегрирование по правилу Монте-Карло. Значение  $p$  определяется как среднее по выборке из 48 полученных значений (стандартное отклонение при такой выборке не превышает 0.2%).

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ


**RU2021680986**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
**ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ**

Номер регистрации (свидетельства):  
2021680986

Дата регистрации: 16.12.2021

Номер и дата поступления заявки:  
2021680743 16.12.2021

Дата публикации и номер бюллетеня:  
16.12.2021 Бюл. № 12

Контактные реквизиты:  
patinf@pstu.ru

Автор(ы):

Еленская Наталия Витальевна (RU)

Правообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Пермский национальный  
исследовательский политехнический  
университет» (ПНИПУ) (RU)

Название программы для ЭВМ:

**Вычислительный модуль для создания геометрических моделей для трехмерных градиентных взаимопроникающих структур на основе трижды периодических минимальных поверхностей типа «Гироид»**

Реферат:

Программа для ЭВМ предназначена для создания трехмерной геометрии представительных объемов двухкомпонентных неоднородных сред с двуенепрерывной взаимопроникающей градиентной структурой на основе трипериодических минимальных поверхностей типа «Гироид». В качестве входных данных выступают уравнения для трипериодических поверхностей типа «Гироид» и параметры градиентов пористости и характерного размера. Результатом работы программы является геометрическая модель двухфазной взаимопроникающей градиентной структуры.

Язык программирования:

Wolfram

Объем программы для ЭВМ:

103 Кб

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2021681003**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

Номер регистрации (свидетельства):  
2021681003

Дата регистрации: 16.12.2021

Номер и дата поступления заявки:  
2021680746 16.12.2021

Дата публикации и номер бюллетеня:  
16.12.2021 Бюл. № 12

Контактные реквизиты:  
patinf@pstu.ru

Автор(ы):

Еленская Наталия Витальевна (RU)

Правообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Пермский национальный  
исследовательский политехнический  
университет» (ПНИПУ) (RU)

Название программы для ЭВМ:

**Вычислительный модуль для создания геометрических моделей для трехмерных градиентных  
взаимопроникающих структур на основе трижды периодических минимальных поверхностей типа  
«I-WP»**

Реферат:

Программа для ЭВМ предназначена для создания трехмерной геометрии представительных объемов двухкомпонентных неоднородных сред с двуенепрерывной взаимопроникающей градиентной структурой на основе трипериодических минимальных поверхностей типа «I-WP». В качестве входных данных выступают уравнения для трипериодических поверхностей типа «I-WP» и параметры градиентов пористости и характерного размера. Результатом работы программы является геометрическая модель двухфазной взаимопроникающей градиентной структуры.

Язык программирования: Wolfram

Объем программы для ЭВМ: 66 Кб

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



RU2022684068

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

Номер регистрации (свидетельства):  
2022684068

Дата регистрации: 12.12.2022

Номер и дата поступления заявки:  
2022684163 12.12.2022

Дата публикации и номер бюллетеня:  
12.12.2022 Бюл. № 12

Контактные реквизиты:  
patinf@pstu.ru

Автор(ы):

Еленская Наталия Витальевна (RU),  
Ташкинов Михаил Анатольевич (RU)

Правообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Пермский национальный  
исследовательский политехнический  
университет» (ПНИПУ) (RU)

Название программы для ЭВМ:

**Программа для генерации конечно-элементных функционально-градиентных структур на основе трижды периодических минимальных поверхностей**

**Реферат:**

Программа ЭВМ предназначена для проектирования решетчатых функционально-градиентных структур на основе трижды периодических минимальных поверхностей (ТПМП) и последующей генерации КЭ-элементной модели; Программа в первую очередь ориентирована на расчет параметров функционального градиента пористости неоднородной среды на основе ТПМП и генерацию КЭ-модели, но также может применяться при проектировании структур без функционального градиента, но со сложной геометрией, имеющей аналитическое выражение. В качестве входных данных выступают геометрические параметры структур, и требуемые свойства функционального градиента. На основании этих данных подбираются параметры функционального градиента пористости, моделируется структура и производится дискретизация полученного региона КЭ-сеткой. Регистрируемый объект создан в рамках соглашения №075-15-2021-578 от 31.05.2021 г.

**Язык программирования:** Wolfram

**Объем программы для ЭВМ:** 155 Кб

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2022684067**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
**ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ**

Номер регистрации (свидетельства):

2022684067

Дата регистрации: 12.12.2022

Номер и дата поступления заявки:

2022684127 12.12.2022

Дата публикации и номер бюллетеня:

12.12.2022 Бюл. № 12

Контактные реквизиты:

patinf@pstu.ru

Автор(ы):

Еленская Наталья Витальевна (RU),

Кононов Евгений Алексеевич (RU),

Пирогова Юлия Вячеславовна (RU),

Ташкинов Михаил Анатольевич (RU)

Правообладатель(и):

Федеральное государственное автономное

образовательное учреждение высшего

образования «Пермский национальный

исследовательский политехнический

университет» (ПНИПУ) (RU)

Название программы для ЭВМ:

**Программа для оценки статистического распределения полей на основе данных конечно-элементных моделей**

**Реферат:**

Программа ЭВМ предназначена для построения и оценки распределения полей, полученных в результате расчета в элементах КЭ-моделей. Программа, в первую очередь ориентирована на оценку распределений напряжений в неоднородных средах, но также может быть использована при анализе НДС однородных моделей или конструкций. В качестве входных данных выступает результат КЭ-расчета неоднородной среды в программном комплексе Abaqus, далее с помощью отдельного макроса, написанного на языке программирования Python, производится выгрузка взвешенных данных (пара напряжение в элементе – объем элемента) из расчетного файла в файл csv, который, в свою очередь загружается в прикладной пакет Wolfram для дальнейшей пост-обработки. Регистрируемый объект создан в рамках соглашения №075-15-2021-578 от 31.05.2021 г.

**Язык программирования:**

Python, Wolfram

**Объем программы для ЭВМ:**

16 Кб

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



RU2023682507

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

Номер регистрации (свидетельства):  
2023682507

Дата регистрации: 26.10.2023

Номер и дата поступления заявки:  
2023681928 24.10.2023

Дата публикации и номер бюллетеня:  
26.10.2023 Бюл. № 11

Контактные реквизиты:  
patinf@pstu.ru

Автор(ы):

Еленская Наталия Витальевна (RU)

Правообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Пермский национальный  
исследовательский политехнический  
университет» (ПНИПУ) (RU)

Название программы для ЭВМ:

**Программный продукт для анализа изменений пористости решетчатых структур на основе трижды периодических минимальных поверхностей**

**Реферат:**

Программа предназначена для анализа распределения пористости в решетчатых структурах на основе трижды периодических минимальных поверхностей (ТПМП). Программа в первую очередь ориентирована на подбор и анализ распределения пор неоднородной среды на основе ТПМП, но также может применяться при проектировании пористых структур со сложной геометрией, имеющей аналитическое выражение. Помимо этого, данный алгоритм может быть использован в качестве вспомогательного инструмента при моделировании этапов поверхностной деградации такого рода структур. В качестве входных данных выступают аналитические выражения для ТПМП и геометрические параметры структур. На основании этих данных проводится анализ общей пористости структуры, распределение пористости в выбранном направлении, а также, в случае функционального градиента, изменение пористости элементарной ячейки вдоль оси действия градиента. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК на базе процессора с архитектурой Intel Core i5 или эквивалентного; ОС: Windows/Mac/Linux.

Язык программирования: Wolfram

Объем программы для ЭВМ: 99,2 КБ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2023682312**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
**ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ**

Номер регистрации (свидетельства):  
2023682312

Дата регистрации: 24.10.2023

Номер и дата поступления заявки:  
2023681846 24.10.2023

Дата публикации и номер бюллетеня:  
24.10.2023 Бюл. № 11

Контактные реквизиты:  
patinf@pstu.ru

Автор(ы):

Еленская Наталья Витальевна (RU)

Правообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Пермский национальный  
исследовательский политехнический  
университет» (ПНИПУ) (RU)

Название программы для ЭВМ:

**Программный продукт для анализа численных стратегий моделирования процесса деградации в скаффолдах на основе трижды периодических минимальных поверхностей**

**Реферат:**

Программа в первую очередь ориентирована на анализ влияния выбранной численной стратегии моделирования деградации на эффективные свойства неоднородной среды на основе ТПМП, но также может применяться для анализа изменения эффективных свойств в результате деградации для любых неоднородных структур. В качестве входных данных выступают полученные в результате численного расчета по выбранной стратегии моделирования деградации эффективные свойства скаффолдов, а также данные о типе и проценте деградации, соответствующего представленным свойствам. На основании этих данных проводится анализ и сопоставление выбранных численных методик моделирования деградации, а также анализ влияния деградации на эффективные свойства структуры в зависимости от её морфометрических характеристик.

**Язык программирования:** Wolfram

**Объем программы для ЭВМ:** 187 Кб