

1. Тема работы

Визуализация течения жидкости в вихревом биореакторе

2. Состав коллектива

1. Цибульская Елена Олеговна, м. н. с. ИТПМ СО РАН, аспирант ФФ НГУ
2. Маслов Николай Анатольевич, к. ф.-м. н., с. н. с. ИТПМ СО РАН
3. Ларионов Петр Михайлович, д. м. н., профессор НГУ

3. Информация о гранте

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы (проект АААА-А17-117030610126-4).

4. Аннотация

Задача восстановления критических дефектов кости с использованием скаффолд-технологий требует проведения гидродинамических расчётов течения жидкости внутри биологического реактора. В данной работе на основе известных геометрических параметров была построена математическая модель биореактора для выращивания клеток кости и проведена серия расчетов в диапазоне частот вращения внутреннего цилиндра $0,083 < f < 0,233$ Гц. Данные расчеты позволили оценить величину касательного напряжения и статического давления жидкости, действующих на растущие в условиях биореактора клетки. Было получено, что в исследуемом диапазоне частот вращения внутреннего цилиндра значения касательного напряжения попадают в диапазон, используемый в других известных реакторах (0,002 – 0,1 Па), то есть данные режимы работы биореактора могут быть применены для культивирования клеток кости.

5. Научное содержание работы

5.1. Введение

Гидродинамические расчеты могут быть применимы во множестве смежных областей науки, в том числе в медицине. В настоящее время одной из актуальных проблем травматологии и ортопедии, является восстановление критических дефектов кости с использованием скаффолд-технологий. В основе скаффолд-технологии лежит процесс создания трехмерного каркаса, заселение его стволовыми клетками пациента и культивирование полученной тканеинженерной конструкции в биореакторе.

В настоящее время существует множество типов биореакторов: механические, аэрлифтные, газо-вихревые и т.д. Основным силовым воздействием на клетки для всех типов реакторов является поверхностное напряжение при движении жидкости (fluid shear stress - касательное напряжение). Диапазон используемых значений касательного напряжения для воздействия на клетки, размещенные в скаффолде, в условиях перфузионных биореакторов достаточно широк: от 0,002 до 0,1 Па.

В рамках данной работы был предложен новый вихревой биореактор ротационного типа для выращивания костной ткани. Технология предполагает заселение сформированной из поликапролактона пленки скаффолда мезенхимальными стволовыми клетками, и культивирование полученного образца в биореакторе для последующего превращения стволовых клеток в остеобласты под действием различных индукторов и касательных напряжений.

Определение параметров режимов работы биореактора имеет большое значение. При этом уровень механического воздействия со стороны среды на размещенные в скаффолде клетки с трудом поддается непосредственному измерению, однако он может быть рассчитан с помощью математической модели. В настоящей работе с помощью вычислительного пакета ANSYS получена оценка значения касательного напряжения, действующего на клеточные культуры в условиях ротационного биореактора, и стабильность силового воздействия на клетки. Для экспериментальной проверки расчета течения была выполнена визуализация течения жидкости внутри биореактора.

5.2. Постановка задачи

Изображение ротационного реактора, используемого в настоящей работе, представлено на рис. 1а. Биореактор представляет собой стеклянный сосуд цилиндрической формы высотой 85 мм и диаметром 79 мм, заполненный питательной культуральной средой, в которую соосно установлен цилиндрический каркас для скаффолда. В качестве скаффолда использовали полотно на основе поликапролактона, желатина и хитозана, а также микроэлементов, определяющих остеоиндукцию. Полотно скаффолда представляет собой пленку, формируемую на установке электроспиннинга. Полотно заселяется мезенхимальными стволовыми клетками, натягивается на цилиндрический каркас заселенной стороной наружу и помещается в биореактор для культивирования. В реакторе каркас со скаффолдом вращается в питательной среде и стволовые клетки под действием индуцирующих факторов и механических напряжений дифференцируются в остеобласты - клетки, формирующие кость.

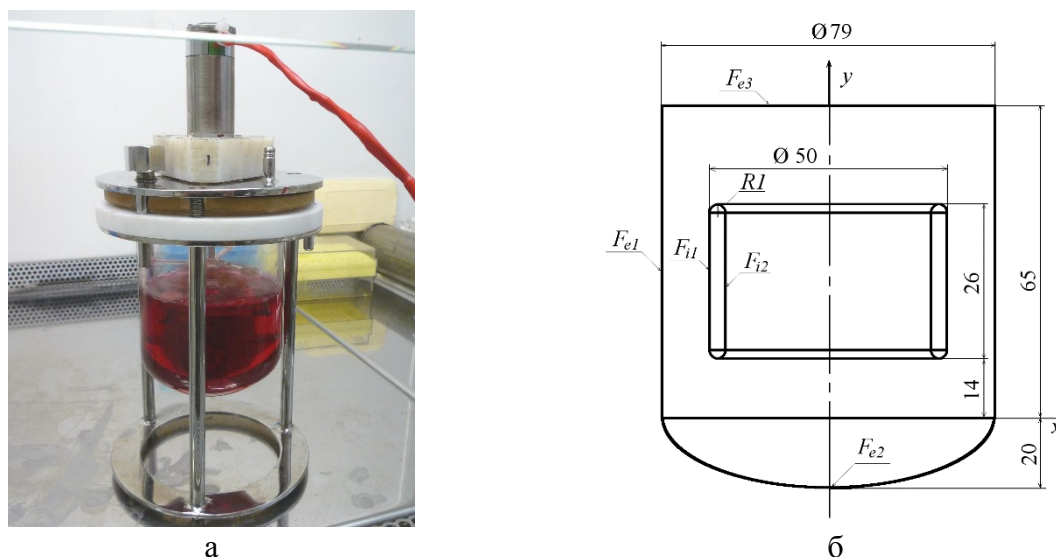


Рис. 1. Фотография (а) и геометрическая модель (б) ротационного биореактора. F_{e1} , F_{e2} , F_{e3} - поверхности внешнего цилиндра. F_{i1} , F_{i2} - поверхности внутреннего цилиндра. Размеры указаны в миллиметрах.

Геометрическая модель биореактора, используемая в численных расчетах, состоит из двух коаксиальных цилиндров разной высоты (рис. 1б). Дно реактора представляет собой поверхность сплюснутого эллипсоида вращения с указанными на рисунке параметрами. Основные размеры конструкции показаны на рисунке и соответствуют функционирующему экспериментальному образцу. При работе реактора вращаются только поверхности внутреннего цилиндра (F_{i1} , F_{i2}), а все поверхности внешнего

цилиндра (F_{e1} , F_{e2} , F_{e3}) остаются неподвижными. Таким образом, течение жидкости в рассматриваемой области возникает вследствие вращения внутреннего цилиндра. Были проведены расчеты с частотой вращения внутреннего цилиндра $f = 0,083, 0,167, 0,33, 0,5, 0,667, 0,83, 1$ Гц, что соответствовало 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 об/мин.

Для описания течения культуральной среды используется система уравнений Навье-Стокса для несжимаемой жидкости. Теплообмен и гравитационные силы в поставленной задаче не учитывались. В качестве жидкости при моделировании процесса для простоты сравнения с экспериментом рассматривалась вода при комнатной температуре с плотностью 998,2 кг/м³ и динамической вязкостью 1 мПа·с. Для жидкости на поверхностях внешнего цилиндра F_{e1} и F_{e2} (рис. 1б) ставились условия неподвижности и прилипания; на поверхности F_{e3} - неподвижности и равенства нулю производной скорости по нормали ($\partial U/\partial n = 0$). На поверхностях внутреннего цилиндра F_{i1} , F_{i2} ставились условия вращения поверхности вокруг оси цилиндра и прилипания. В качестве начальных данных во всей области определения задачи задавались нулевые поля скорости $U_x = U_y = U_z = 0$, а режим течения постулировался ламинарным.

При дискретизации использовалась гибридная неструктурированная сетка с уменьшением размера шага вблизи поверхностей внутреннего цилиндра. Независимость решения от шага сетки оценивалась путем дробления шагов и сравнения значений усредненного по поверхности касательного напряжения. В результате проделанного анализа было выбрано количество элементарных объемов в размере $3,1 \cdot 10^6$ шт. Численное решение системы уравнений строилось с помощью газодинамического решателя «Fluent» пакета прикладных программ ANSYS, который широко применяется для расчета течений.

Алгоритм решения верифицировался на примере задачи определения поля течения в зазоре между двумя бесконечными коаксиальными цилиндрами в случае, когда внешний цилиндр неподвижен, а внутренний вращается. При сравнении число Тейлора лежало в диапазоне $41,3 < Ta < 400$, что соответствует ламинарному течению с вихрями Тейлора. Сравнение окружной скорости показало, что предлагаемый алгоритм хорошо повторяет аналитические решения для плоского и ламинарного течения Куэтта. Более детально геометрическая модель биореактора, постановка задачи, описание области дискретизации и сравнение с тестовой задачей изложены в работах [1 - 3].

5.3. Результаты

Главным достоинством построенного вычислительного алгоритма является возможность рассчитывать поля скоростей в полости биореактора, а также распределения касательного напряжения и статического давления на поверхностях внутреннего цилиндра. Информация о перечисленных параметрах помогает в выборе режима работы биореактора в зависимости от предоставляемых требований и используемых культуральных жидкостей.

На рис. 2 представлены визуализации статического давления P (Па) и касательного напряжения τ (Па), действующих на внешнюю поверхность внутреннего цилиндра F_{i1} . В реальной модели ротационного биореактора на этой поверхности закрепляется полотно скаффолда, заселенное клетками, поэтому информация о распределении механического напряжения на ней представляет особый интерес. Статическое давление представлено относительно нормального атмосферного (101325 Па, 1 атм, физическая атмосфера). Из рис. 2 видно, что зона соединения вихрей Тейлора, расположенная в середине высоты цилиндра, имеет пониженное значение касательного напряжения и статического давления

по сравнению с ее значением по краям. Эта неоднородность распределения механического воздействия усиливается с увеличением частоты вращения внутреннего цилиндра, что является наиболее важным фактором для выбранной геометрии системы. Кроме того, изменением частоты вращения проще всего регулировать силу механического воздействия.

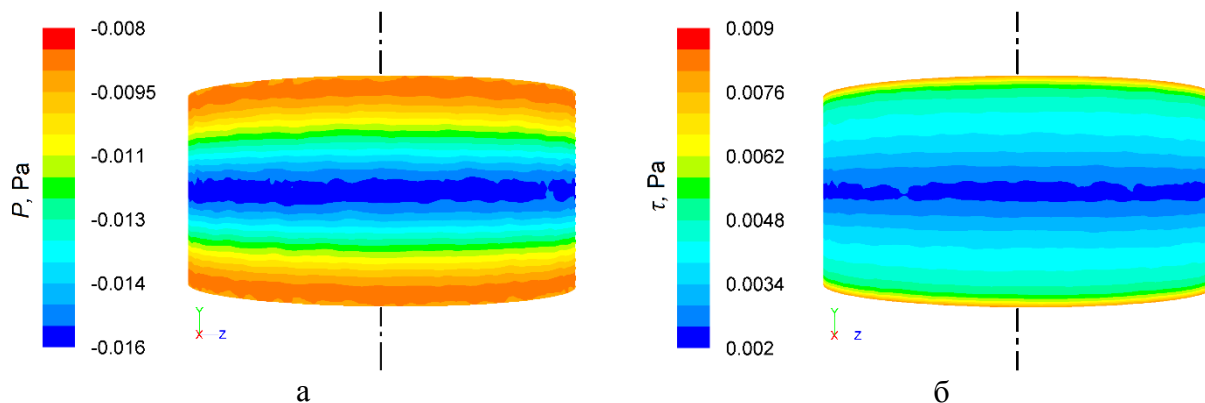


Рис. 2. Визуализация распределения статического давления P (а) и касательного напряжения τ (б), действующих на внешнюю поверхность внутреннего цилиндра (F_{i1}). Ось вращения отмечена штрихпунктирной линией.

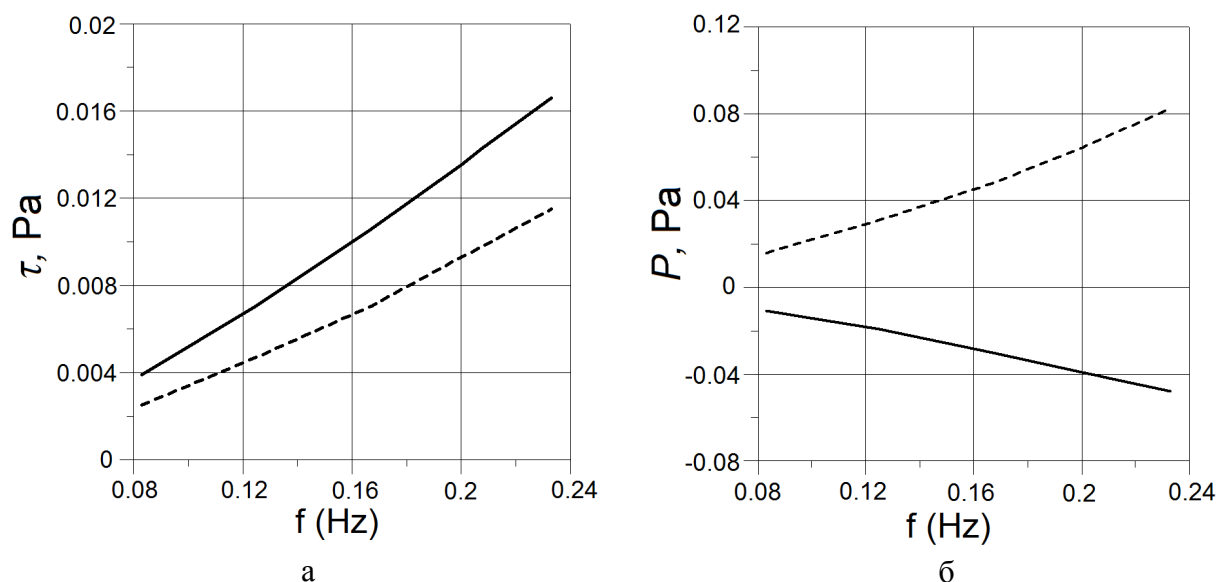


Рис. 3. Зависимость касательного напряжения τ (а) и статического давления P (б) от частоты вращения внутреннего цилиндра. Сплошная линия - поверхность F_{i1} , Пунктирная линия - поверхность F_{i2} .

На рис. 3 представлены графики распределения усредненного по поверхности касательного напряжения (рис. 3а) и статического давления (рис. 3б) в зависимости от частоты вращения внутреннего цилиндра. Сплошная линия соответствует поверхности F_{i1} , штриховая - поверхности F_{i2} . По приведенным графикам можно оценивать частоту вращения внутреннего цилиндра в зависимости от требований по значению касательного напряжения. Так частота вращения 0,16 Гц (9,6 об/мин) соответствует касательному напряжению 0,01 Па.

При расчетах предполагалось использование воды (при комнатной температуре) в качестве необходимой жидкости. Однако вычисления могут быть также выполнены для других геометрических параметров, а также для других параметров используемой культуральной среды, которые могут отличаться от использованных в выполненных расчетах в пределах 10-25 %. Видно, что в диапазоне частот вращения внутреннего цилиндра ($0,083 < f < 0,233$ Гц) значения касательного напряжения попадают в диапазон, используемый в других известных реакторах (0,002 - 0,1 Па). То есть представленные режимы работы нового биореактора могут быть применены для дифференциации стволовых клеток.

6. Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Для выполнения данного исследования требовалось провести серию расчетов с варьированием частоты вращения внутреннего цилиндра в модели биореактора. Использование кластера НГУ позволило ускорить проведение расчетов, а следовательно, и получение научных результатов.

7. Список публикаций

1. Ganimedov V.L., Papaeva E.O., Maslov N.A., Larionov P.M. Mathematical model of a rotational bioreactor for the dynamic cultivation of scaffold-adhered human mesenchymal stem cells for bone regeneration // AIP Conf. Proc. 2017. V. 1882, № 1. P. 20020–1–20020–6. DOI: 10.1063/1.5001599
2. Ganimedov V.L., Papaeva E.O., Maslov N.A., Larionov P.M. Numerical simulation of fluid flow in a rotational bioreactor // AIP Conf. Proc. 2017. V. 1893, № 1. P. 30006-1-30006–7. DOI: 10.1063/1.5007464
3. Ganimedov V. L., Tsibulskaya E. O., Maslov N. A., Larionov P. M. Modeling of fluid flow in a biological reactor of rotational type // Thermophysics and Aeromechanics. 2018. V. 25, № 2. P. 211-218. DOI:10.1134/S0869864318020063.