

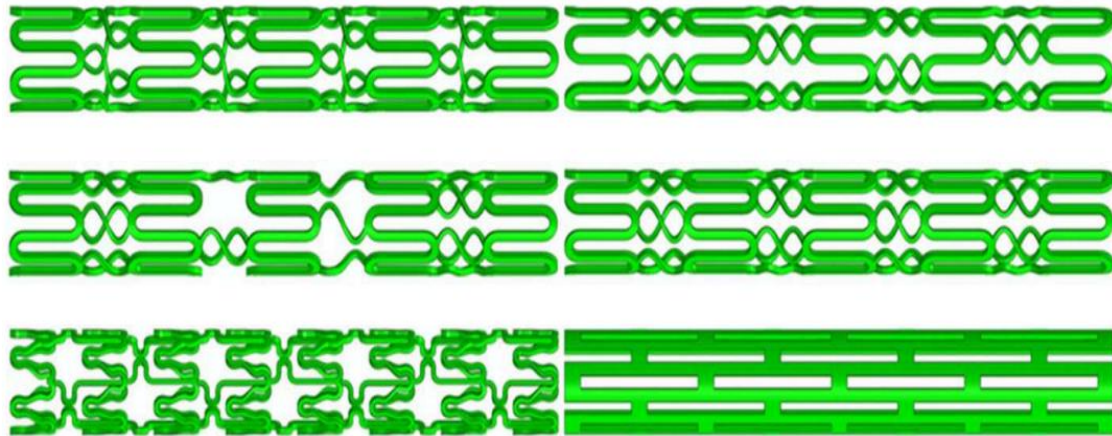
ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И АДДИТИВНОЕ ПРОИЗВОДСТВО КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

**А.Р. Хайрулин, младший научный
сотрудник Лаборатории биожидкостей ПНИПУ и
Научного центра генетики и наук о жизни АНОО ВО НТУ
«Сириус»**

**А.Г. Кучумов, заведующий Лабораторией биожидкостей ПНИПУ,
руководитель научной группы
Научного центра генетики и наук о жизни АНОО ВО НТУ
«Сириус»**

Стент – имплантируемая сетчатая структура цилиндрической формы, поддерживающая просвет кровеносного сосуда.

Стентирование коронарных артерий это метод лечения форм ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), связанных с сужением или окклюзией (полным закрытием) артерий сердца.



Основные требования к стентам:

01

Совместимость с органами и тканями человека

02

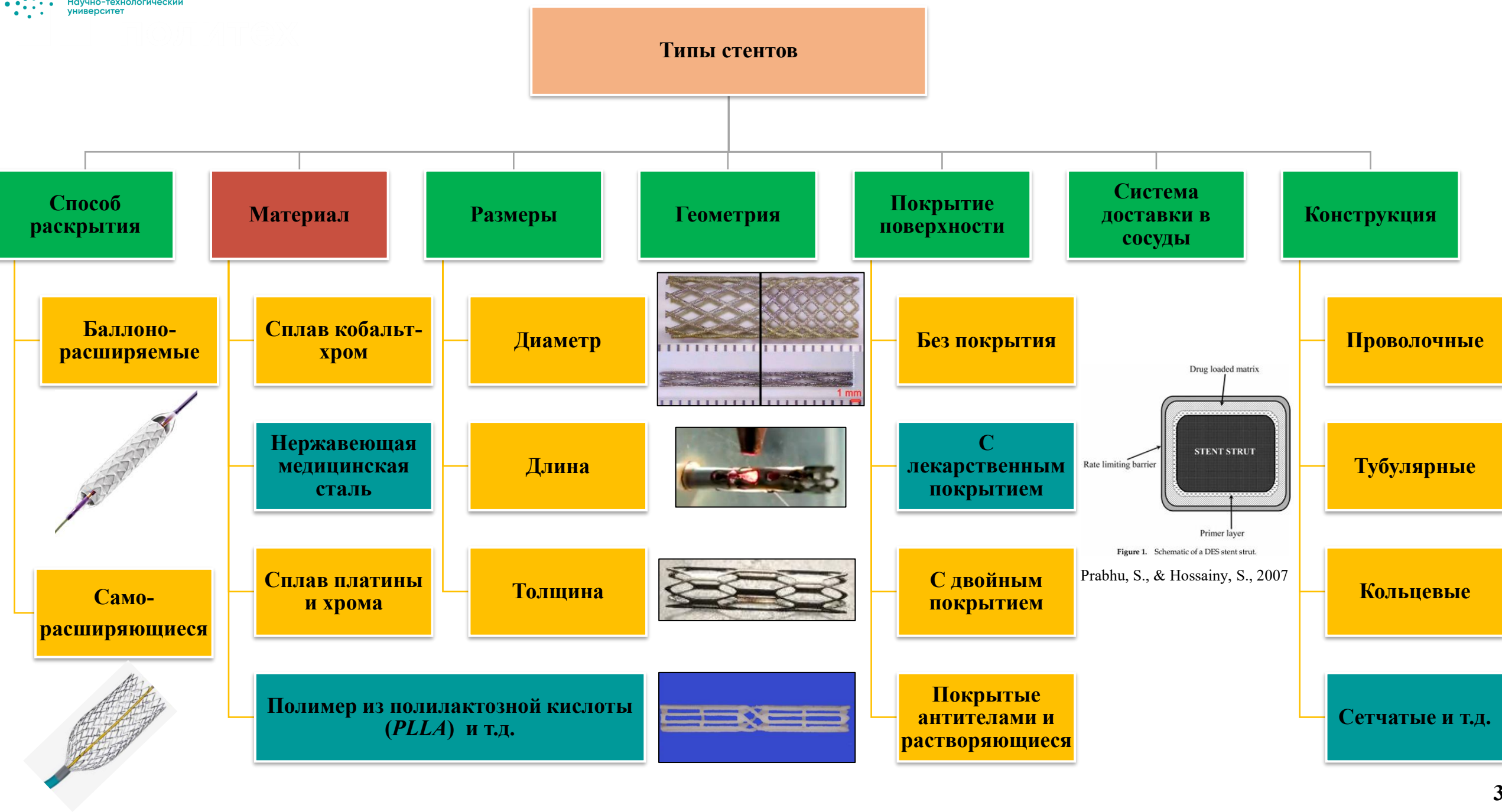
Высокая гибкость и упругость для поддержания стенки сосуда

03

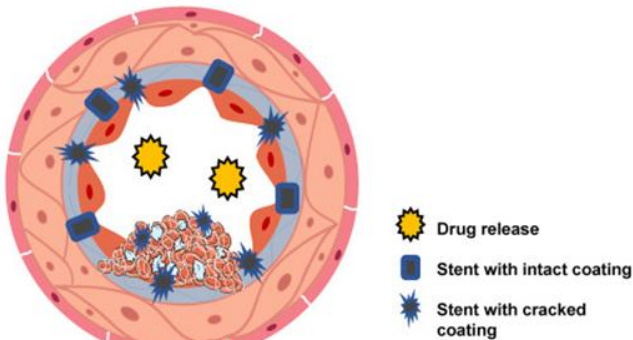
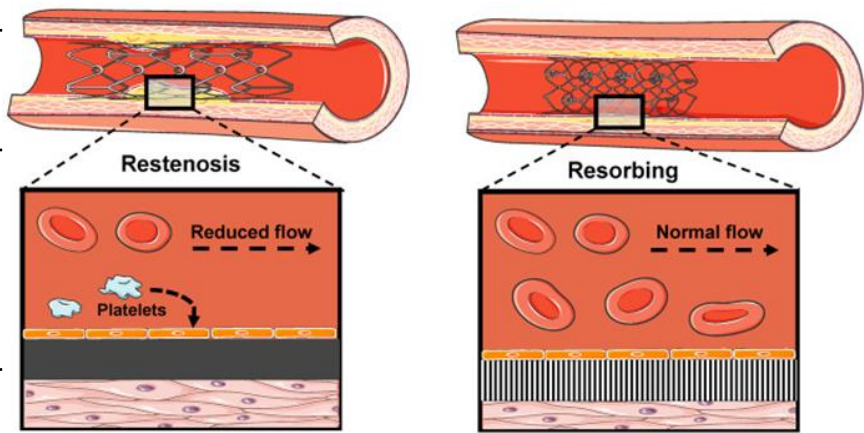
Рентгенконтрастность для контроля установки стента

04

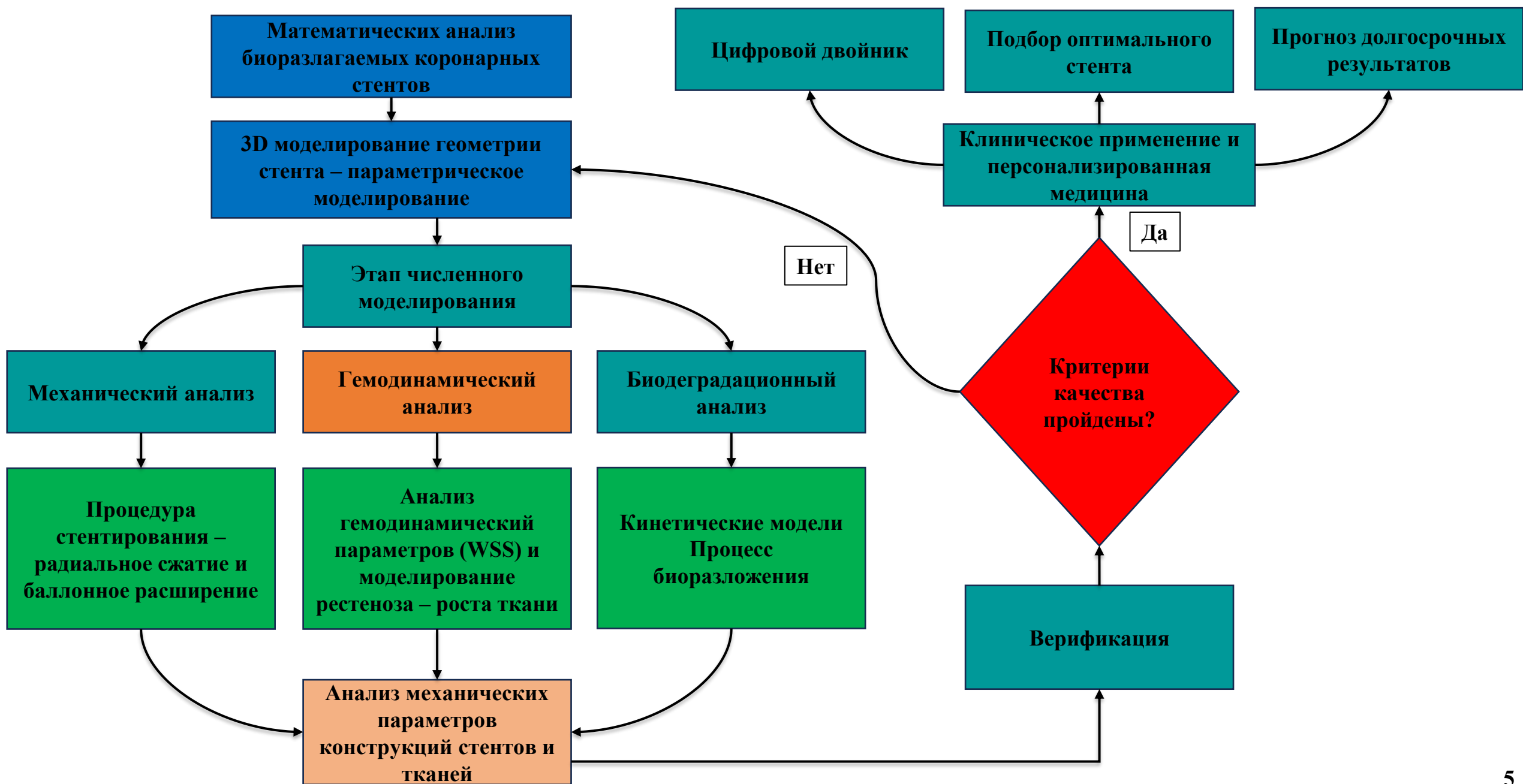
Соответствие гемодинамическим показателям

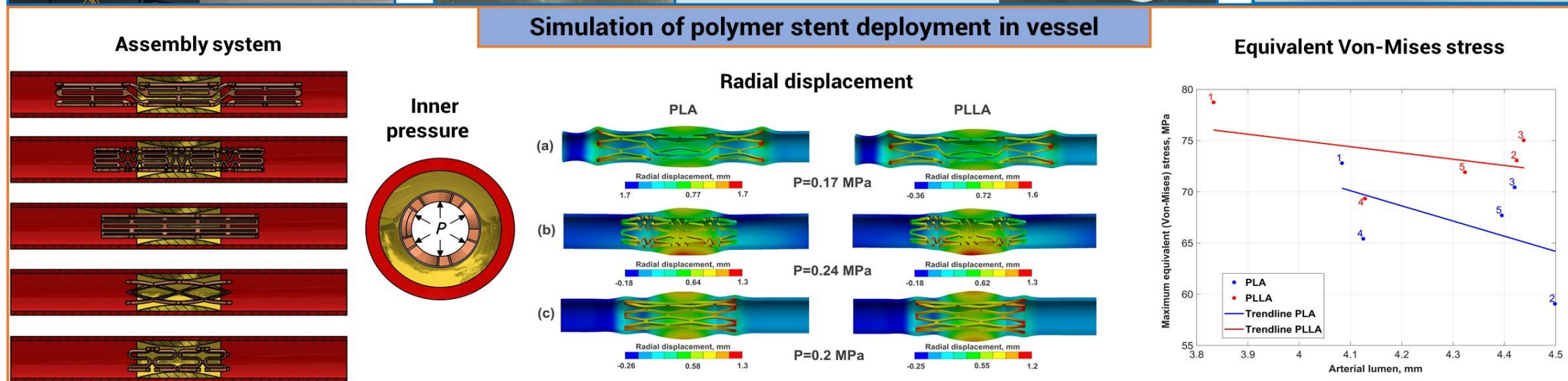
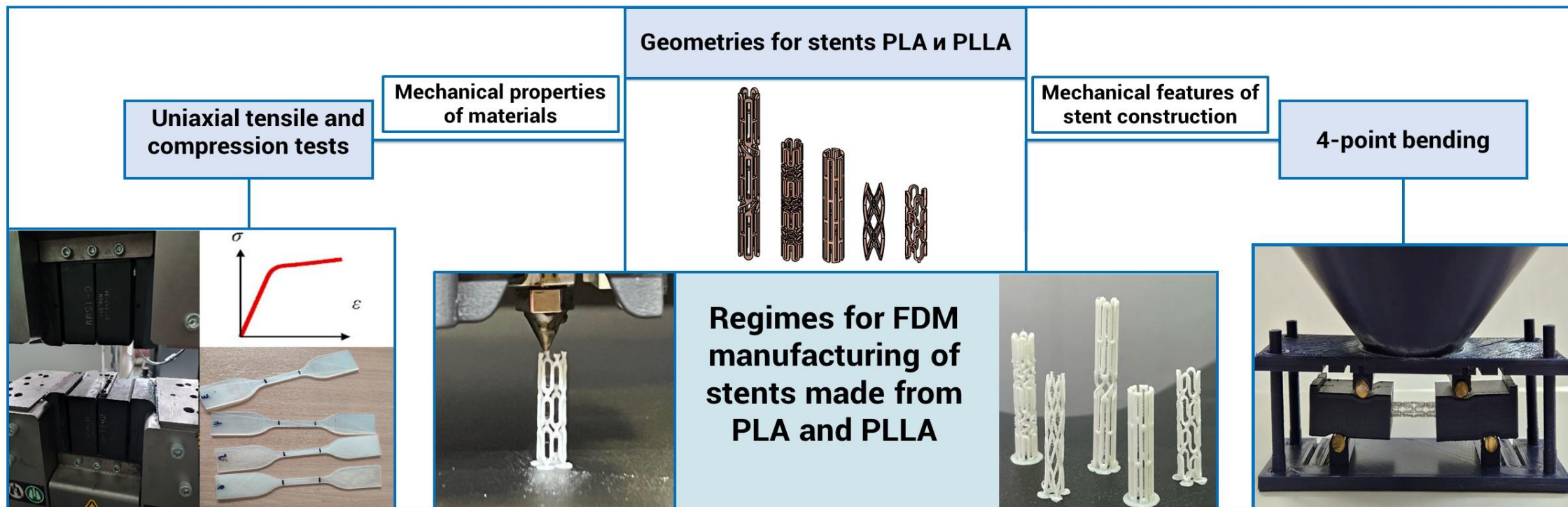


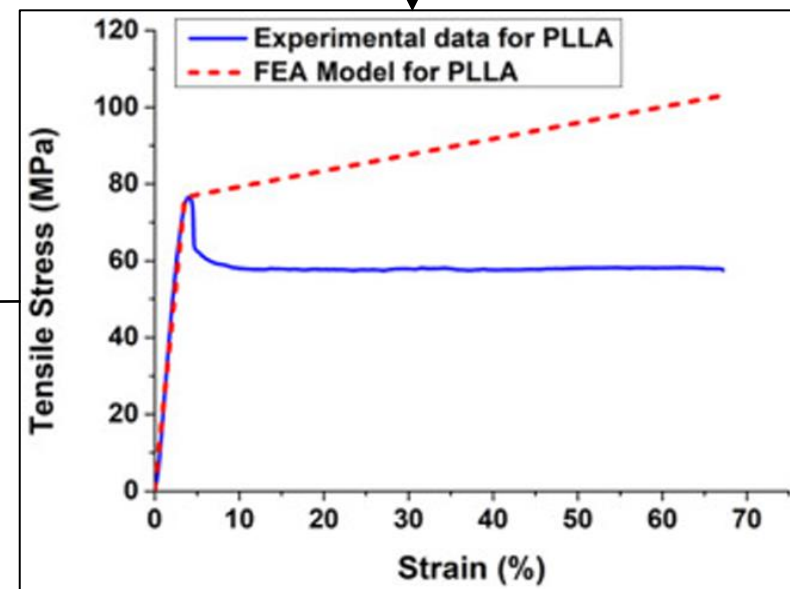
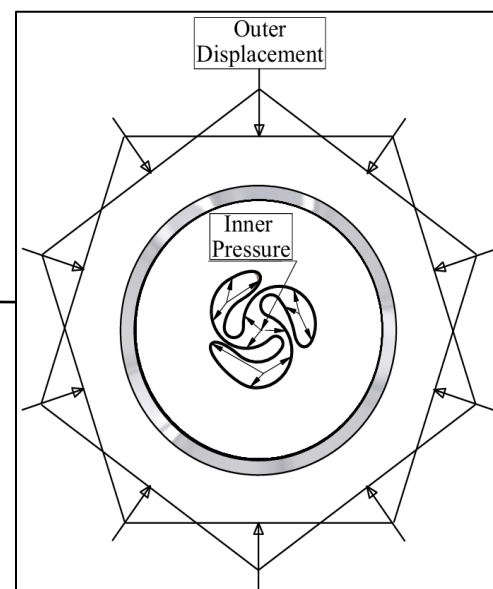
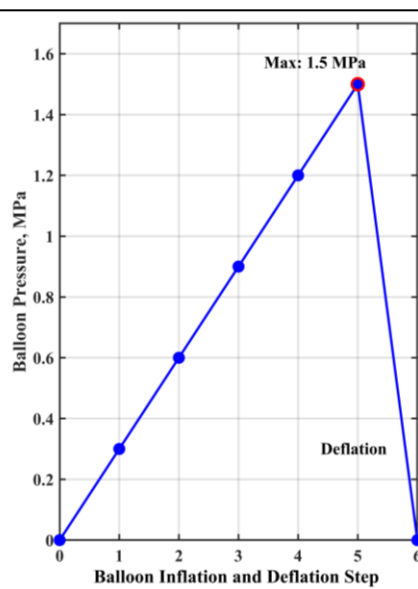
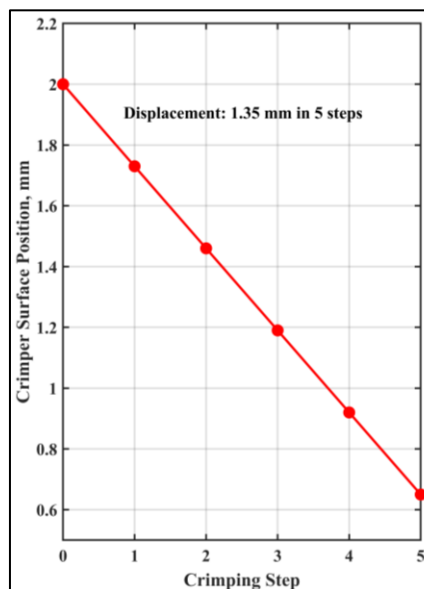
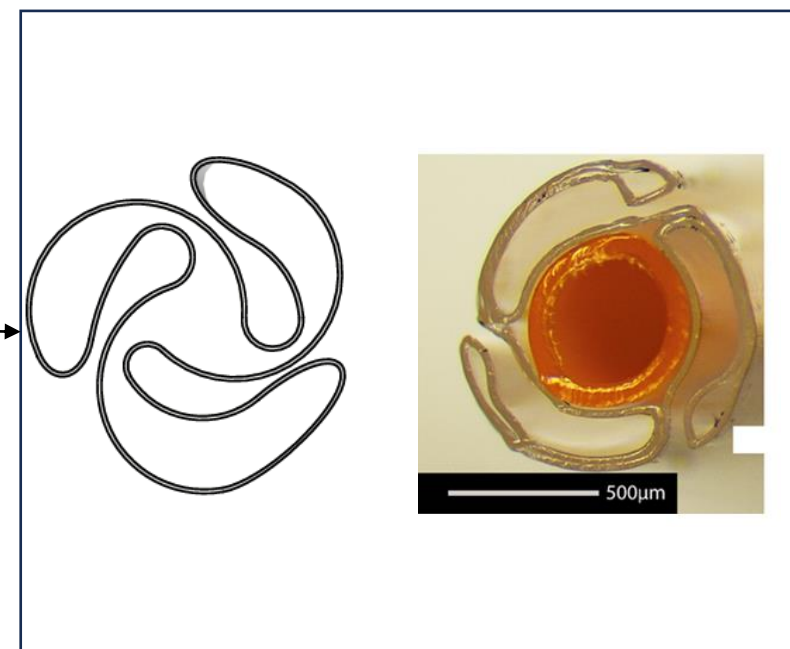
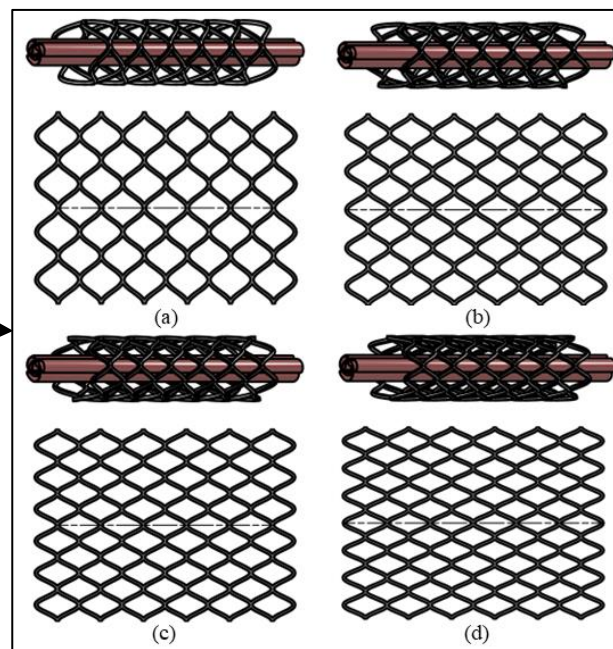
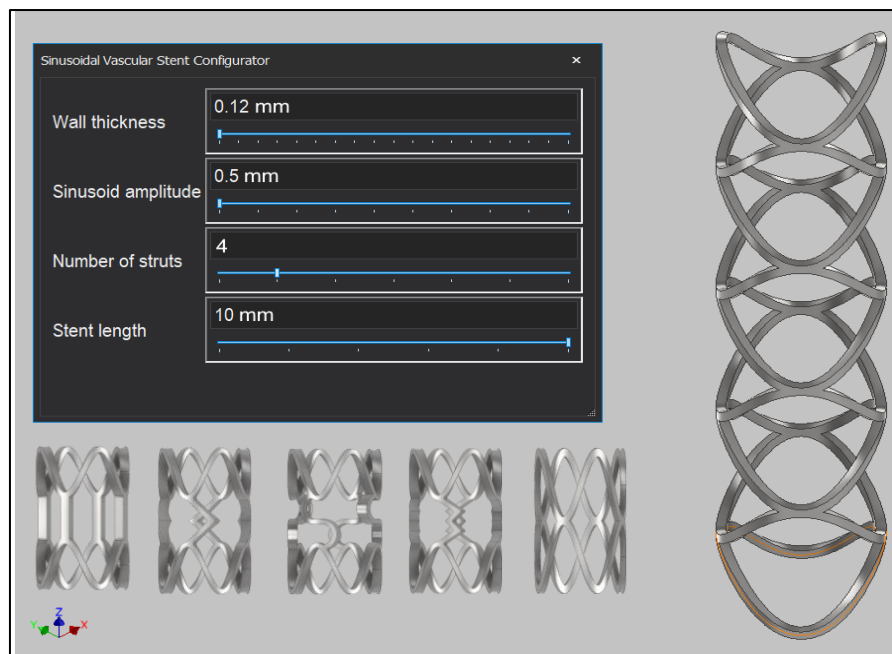
| Критерий | Металлические стенты | Полимерные стенты |
|--------------------------|---|---|
| Прочность и надежность | <div>✓</div> Высокая радиальная сила Надежная поддержка сосуда | <div>✓</div> Умеренная радиальная сила |
| Риск рестеноза | <div>✗</div> Выше риск (10-20%) | <div>✓</div> Низкий риск (<5%) |
| Миграция стента | | Стент "рассасывается" |
| Гипоплазия тканей | | |
| Воспаления | | |
| Долгосрочное присутствие | <div>✗</div> Остаются в сосуде навсегда "Инородное тело" | <div>✓</div> Полностью рассасываются Сосуд возвращает естественность |
| Период наблюдения | <div>✓</div> Не требуют особого наблюдения после приживления | <div>⚠</div> Требуют длительного приема антиагрегантов |
| Стоимость | <div>✓</div> Относительно низкая | <div>✗</div> Значительно выше |
| Клинический опыт | <div>✓</div> Высокий | <div>✗</div> Ограниченный |
| Изготовление | <div>✓</div> Технически проще. Отработанный процесс лазерной резки | <div>✗</div> Техническая сложность в изготовлении |
| Имплантация | <div>✓</div> Процедура предсказуема и отработана | <div>⚠</div> Техническая сложность имплантации |

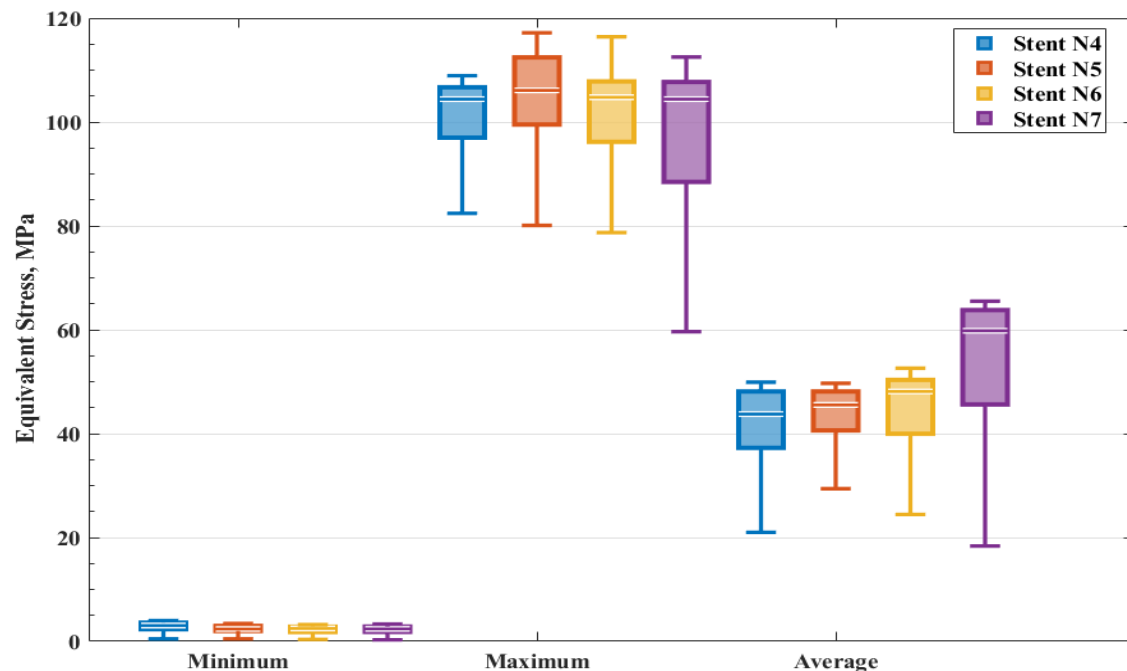


Zong и др., 2022

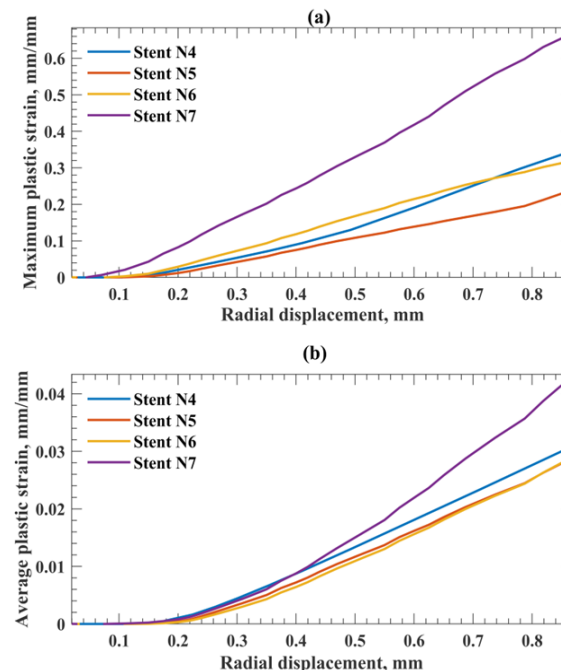




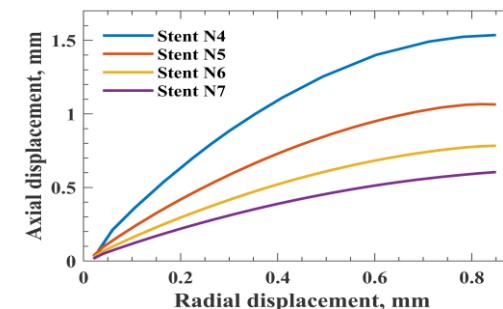




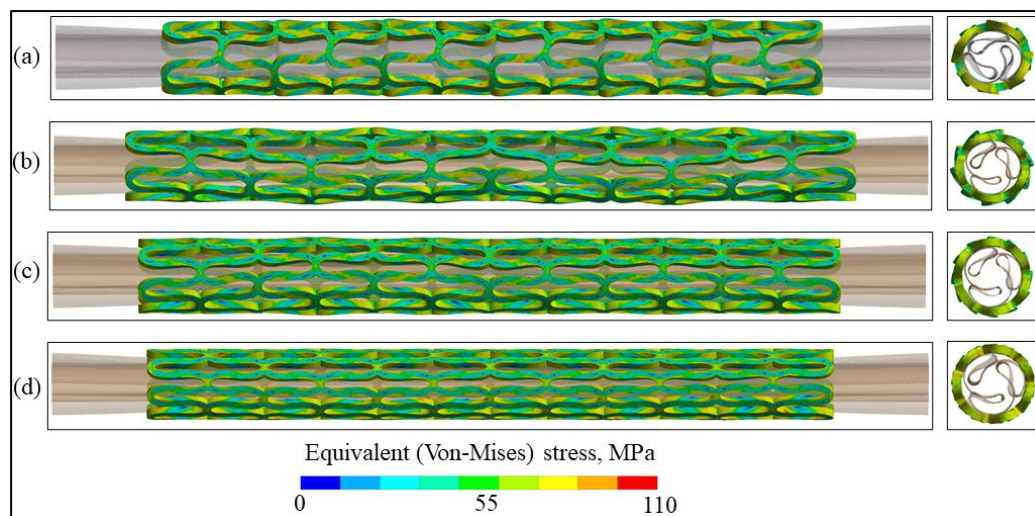
Распределение эквивалентных напряжений при радиальном сжатии стента



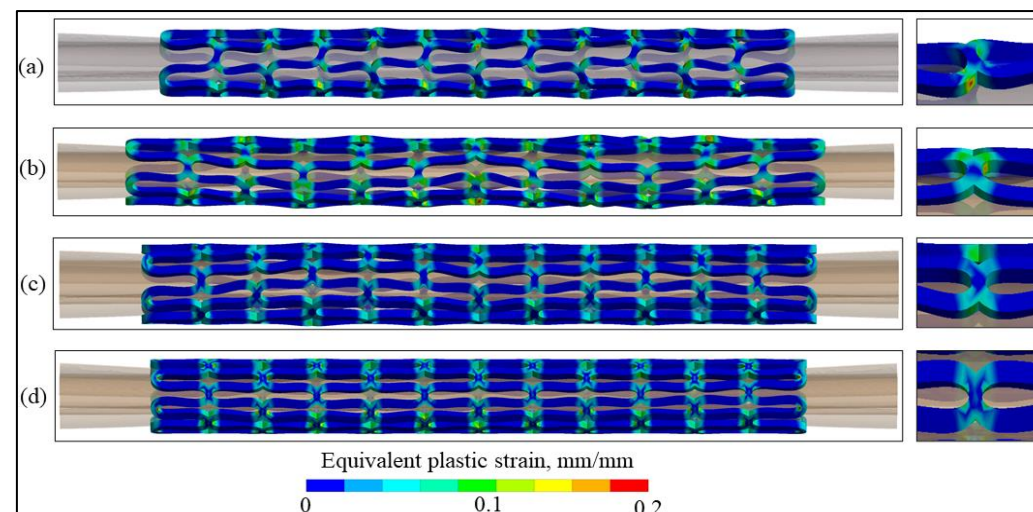
Распределение деформаций при радиальном сжатии стента: а – максимальные, b - средние



Зависимость осевого удлинения стента от радиального сжатия

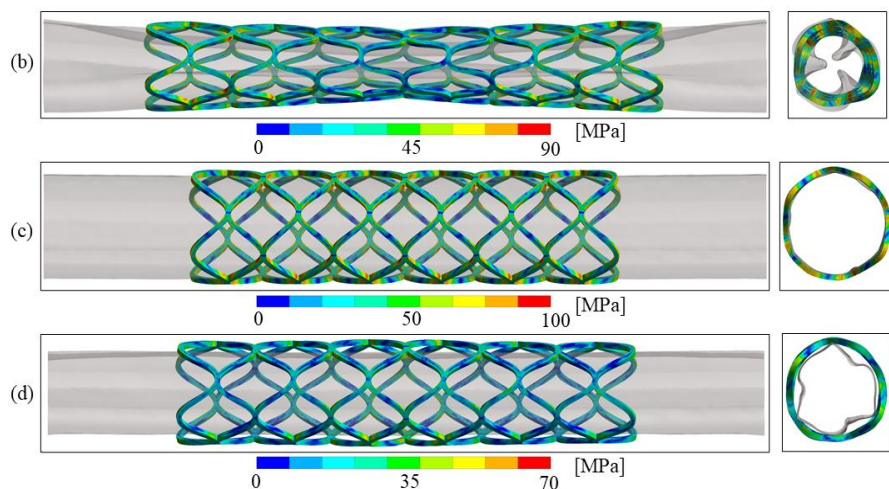


Распределение эквивалентных напряжений при радиальном сжатии стента: а – N4, b – N5, c – N6, d – N7

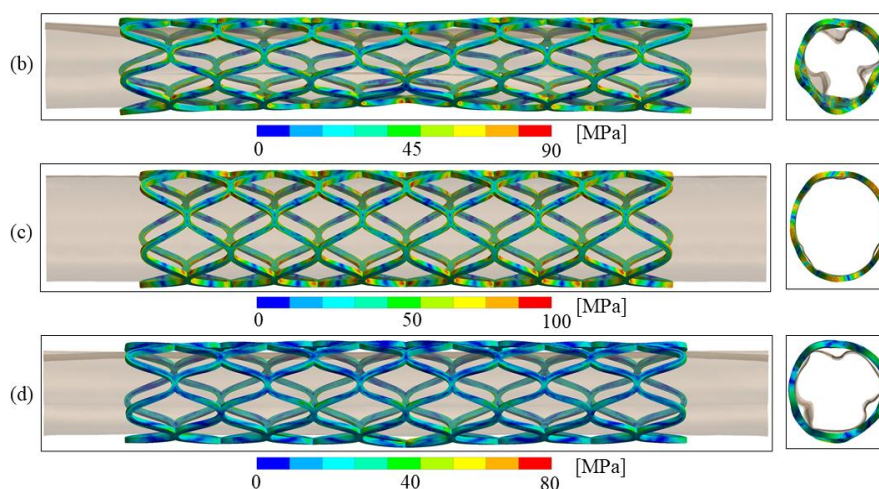


Распределение пластических деформаций при радиальном сжатии стента: а – N4, b – N5, c – N6, d – N7

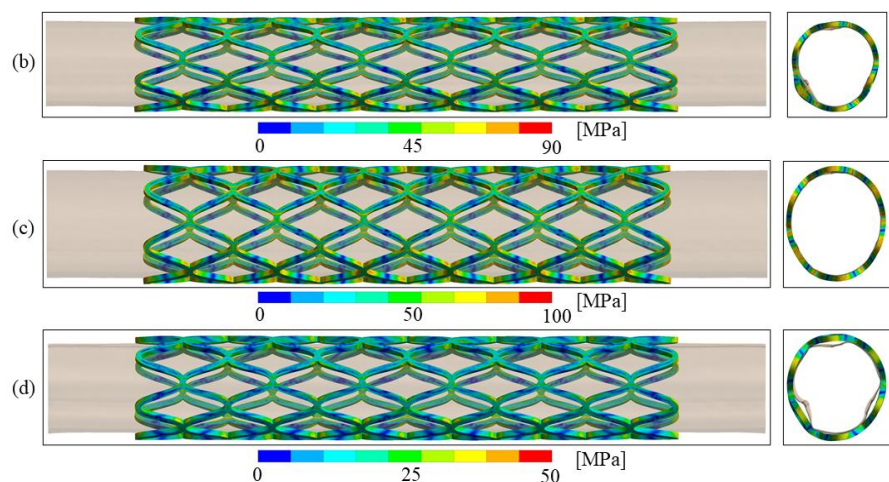
Распределение эквивалентных напряжений при баллонном расширении



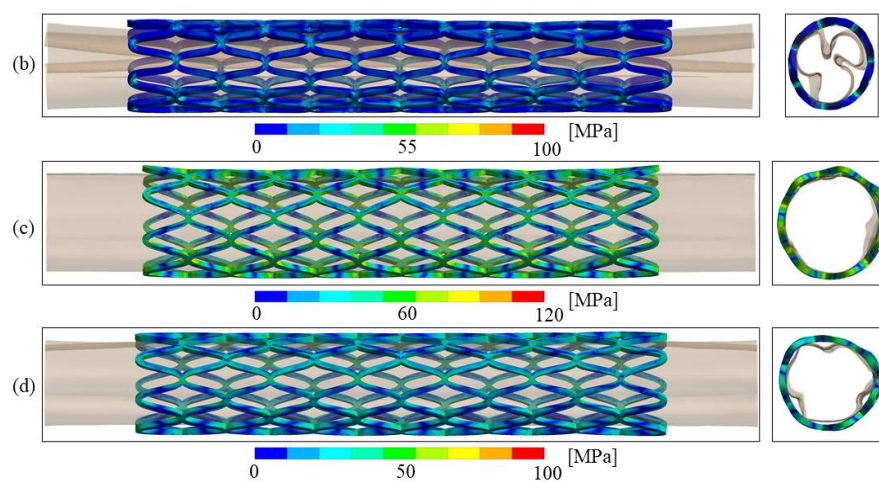
стента N4: а – при давлении 0,6 МПа, б – при давлении 1,5 МПа, с – при давлении 0 МПа



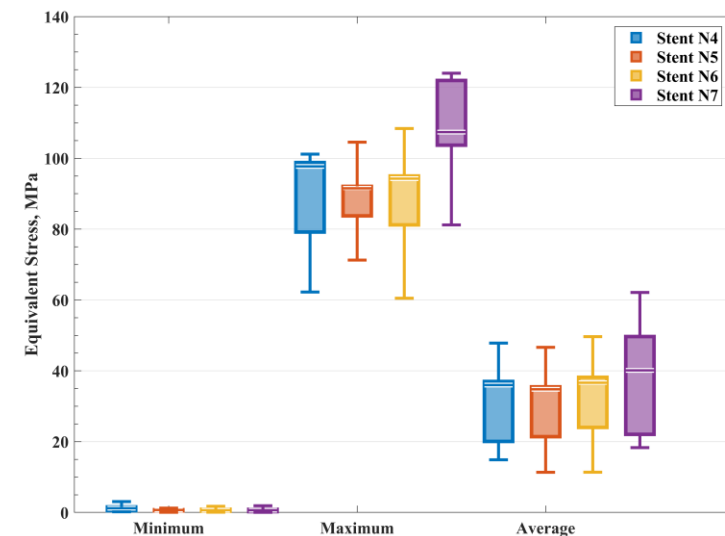
стента N5: а – при давлении 0,6 МПа, б – при давлении 1,5 МПа, с – при давлении 0 МПа



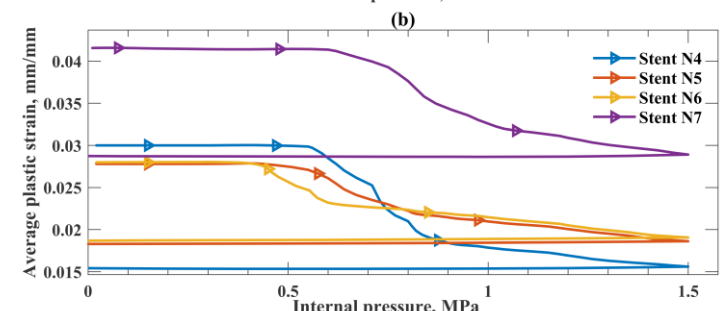
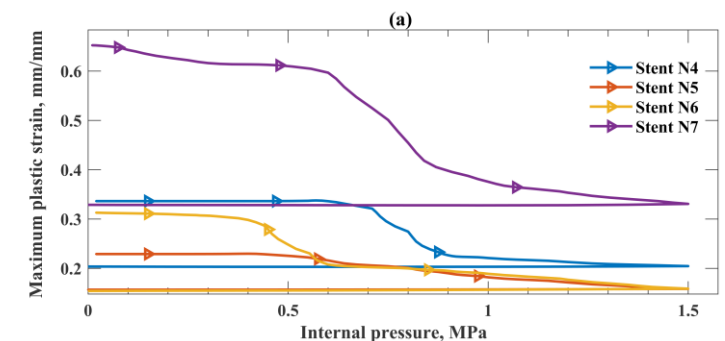
стента N6: а – при давлении 0,6 МПа, б – при давлении 1,5 МПа, с – при давлении 0 МПа



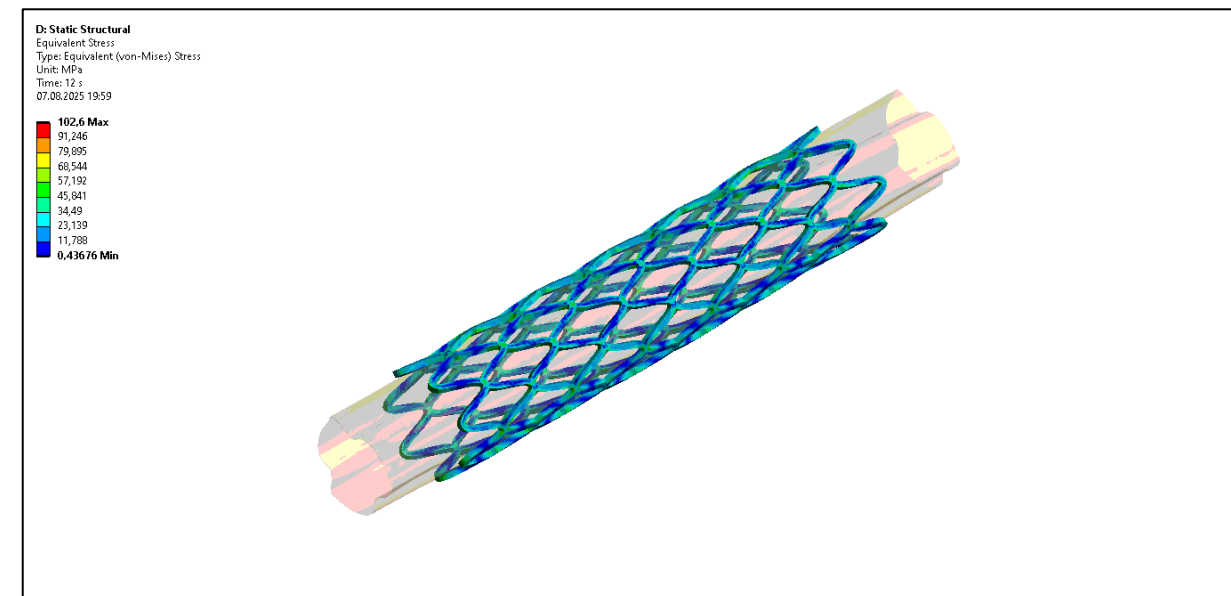
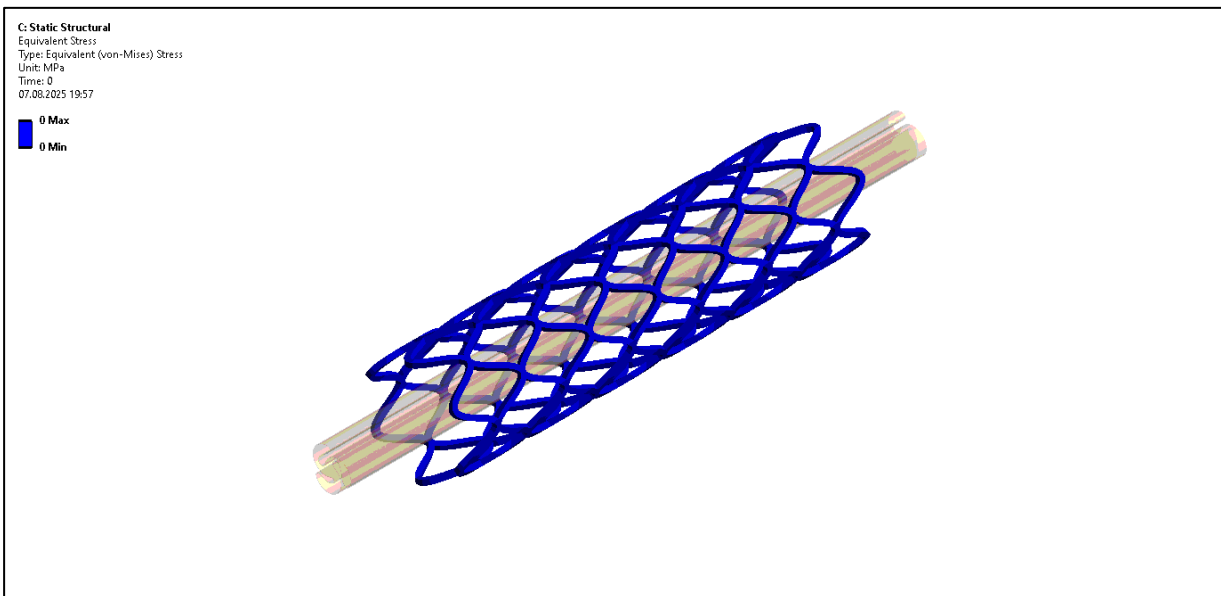
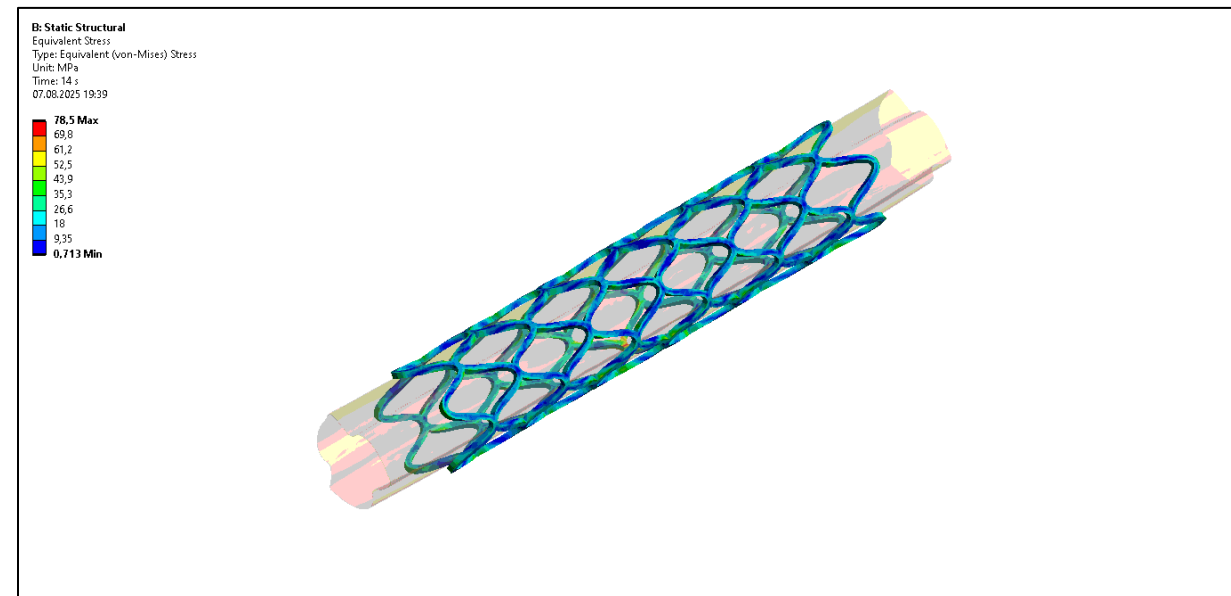
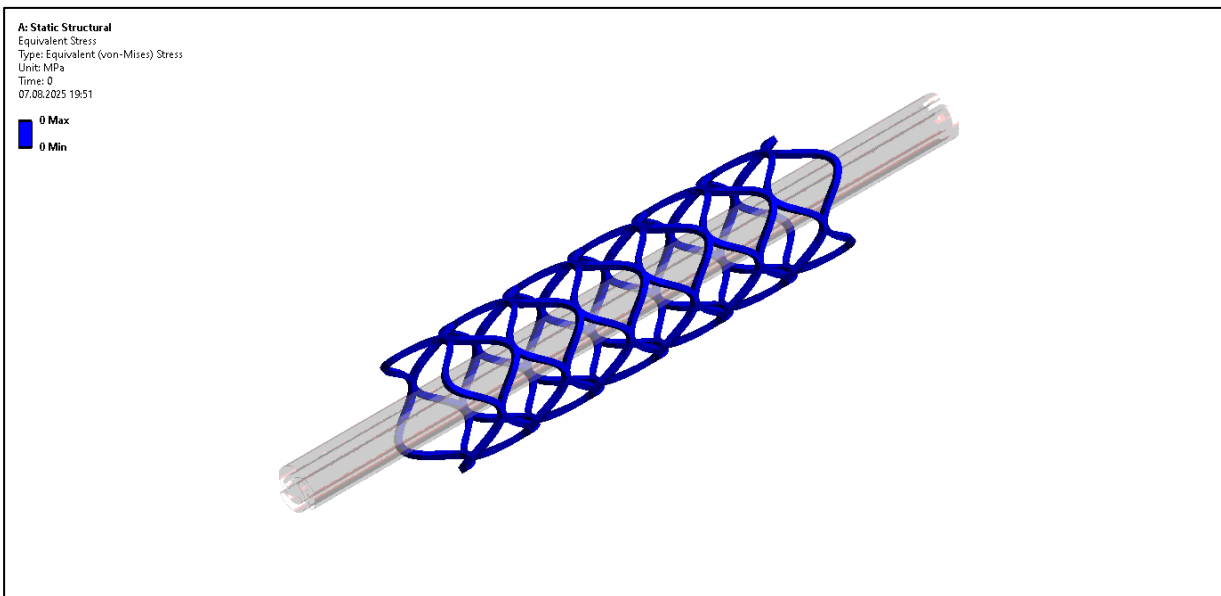
стента N6: а – при давлении 0,6 МПа, б – при давлении 1,5 МПа, с – при давлении 0 МПа

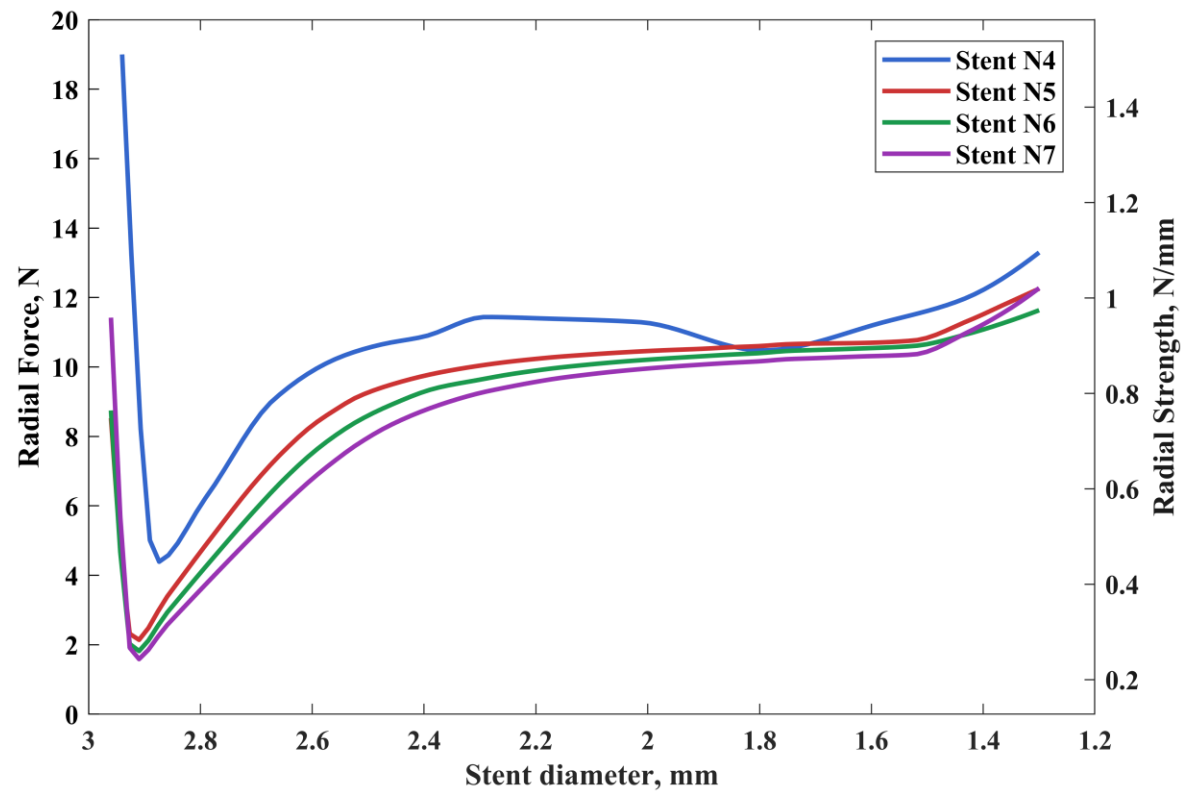


Распределение эквивалентных напряжений при баллонном расширении стента

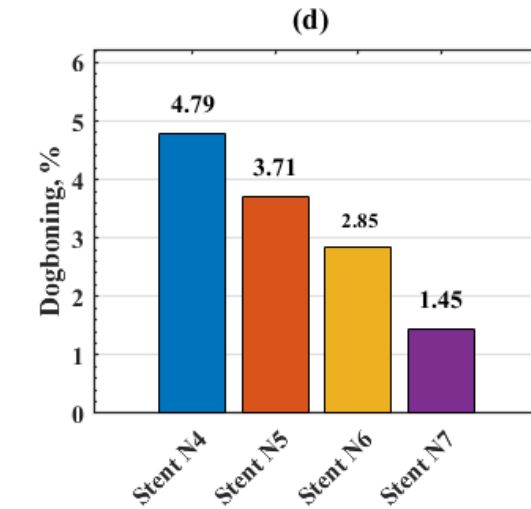
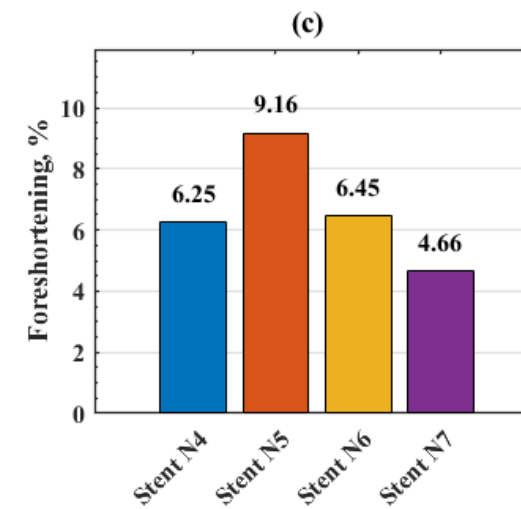
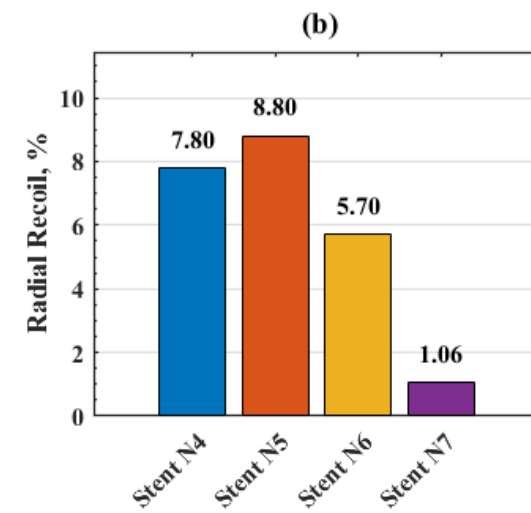
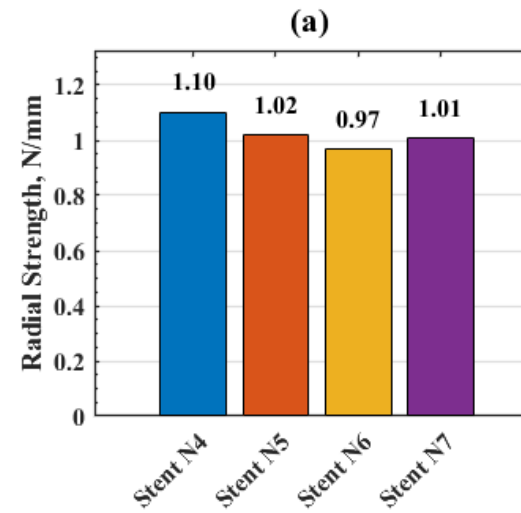


Распределение пластической деформации при радиальном расширении стента: а – минимальные, б – средние



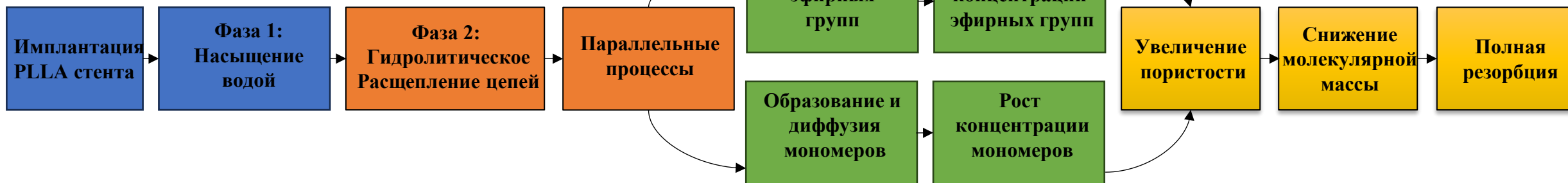


Зависимость радиальной жесткости стента от диаметра



Параметры стента: а – удельное радиальное усилие при сжатии, б – упругое восстановление, с – укорочение, д – неравномерное радиальное раскрытие

Мономеры → Олигомеры → Полимеры



Математическая модель основана на трёх основных уравнениях реакции-диффузии:

$$p = \left(1 - \frac{C_e + C_m}{C_{e0}} \right)$$

(4) ✓ Пористость системы;

$$M_n^{normalise} = C_e^{normalise} = \frac{C_e}{C_{e0}}$$

(5) ✓ Нормализованные значения молекулярной массы и концентрации эфирных групп;

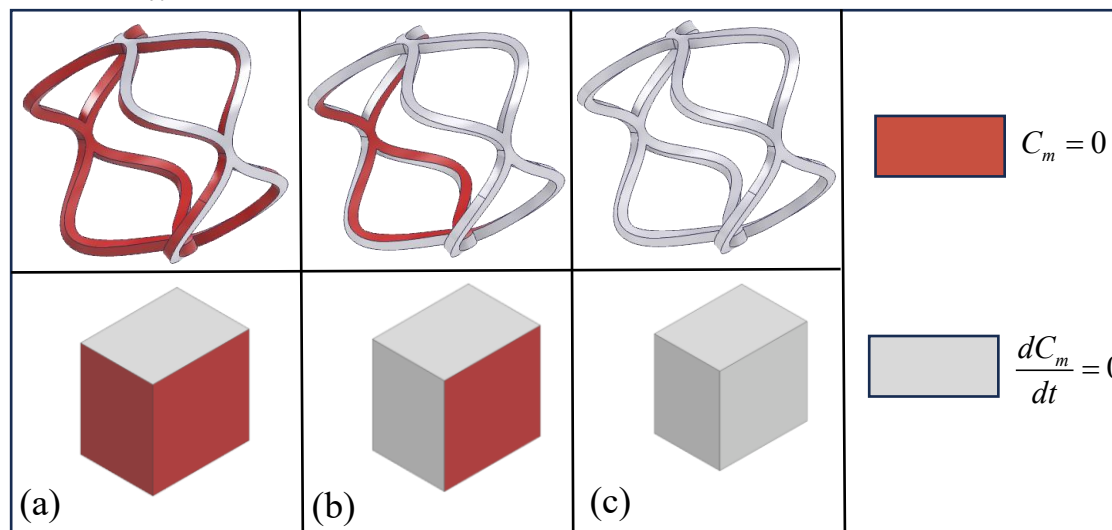
$$M_n = M_{n0} \frac{C_e}{C_{e0}}$$

(6) ✓ Молекулярная масса.

$$\begin{cases} \frac{\partial C_e}{\partial t} = -(k_1 C_e + k_2 C_e C_m^\beta) \\ \frac{\partial C_m}{\partial t} = k_1 C_e + k_2 C_e C_m^\beta + \nabla \cdot D_m \nabla C_m \end{cases} \quad (1) \quad (2)$$

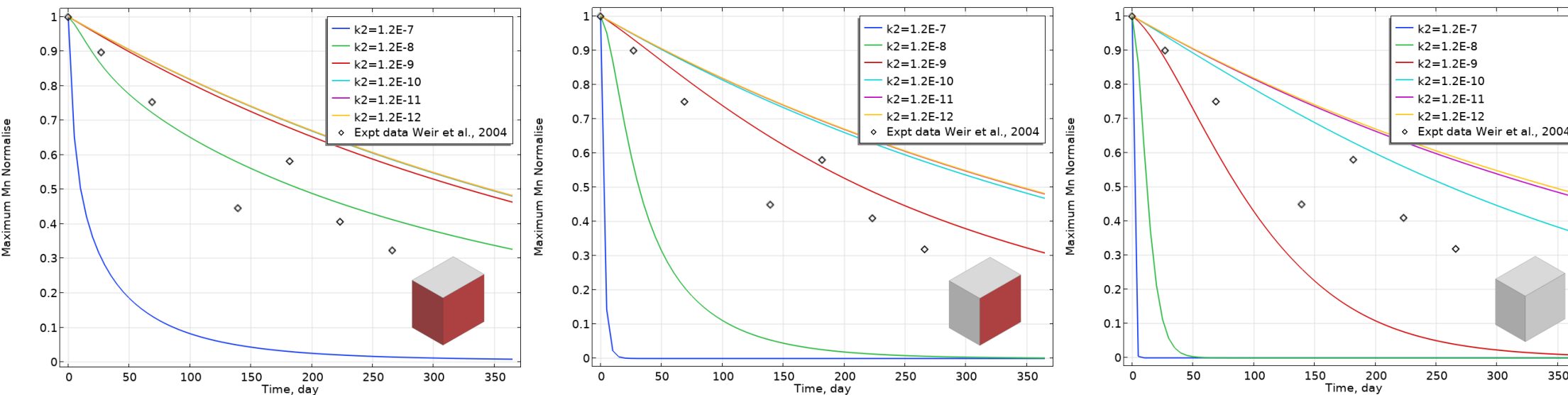
$$D_m = D_0 \left[1 + \alpha \left(1 - \frac{C_e + C_m}{C_{e0}} \right) \right] \quad (3)$$

- ✓ **Реакционное уравнение**, отражающее разрушение эфирных групп в полимерной матрице (Ур. 1);
- ✓ **Уравнение реакции-диффузии** для отражения распределения продуктов деградации во времени и пространстве, то есть мономера (Ур. 2);
- ✓ Выражение **коэффициента диффузии мономера**, зависящее от изменяющихся во времени конечных групп эфиров и концентрации мономеров, учитывающее возрастающую пористость во время деградации (Ур. 3).



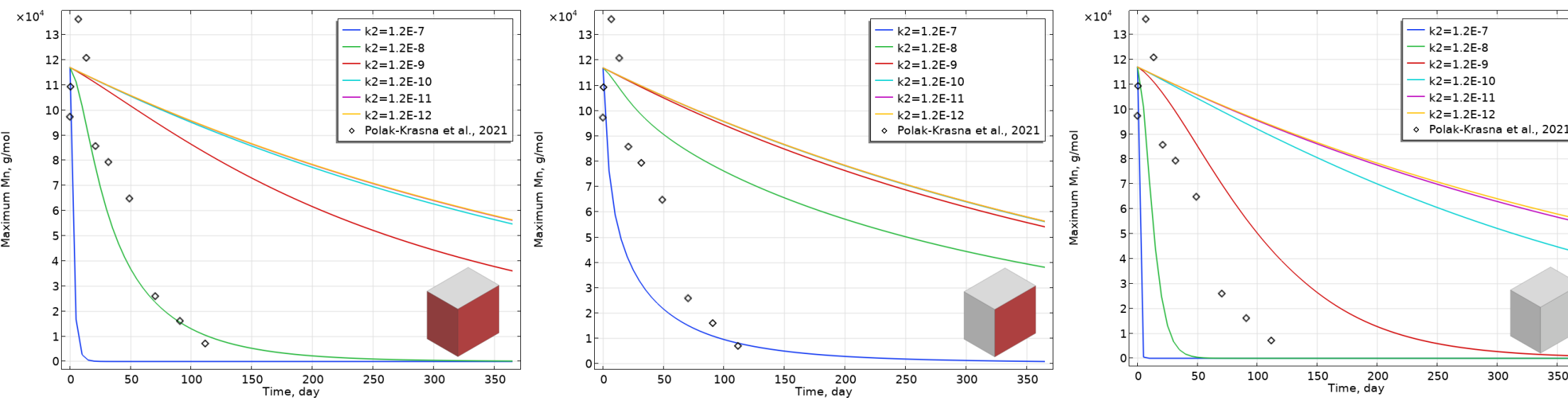
Граничные условия:
(a)-стент омывается с трех сторон;
(b)-стент частично погружен в ткань, омывается только с внутренней стороны;
(a)-стент полностью погружен в ткань.

Изменения нормализованной молекулярной массы при различных коэффициентах k_2 и при различных условиях обтекания стента



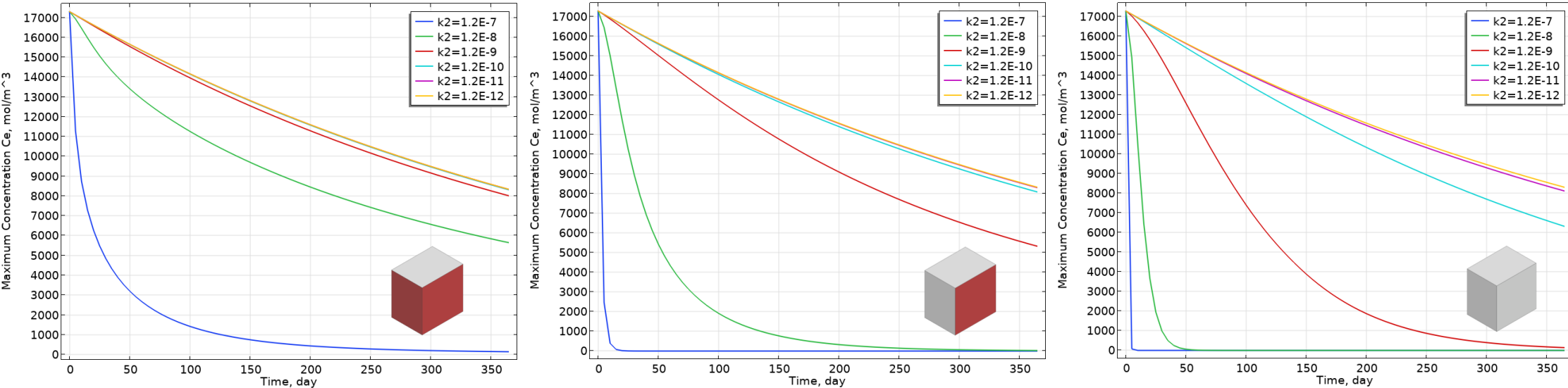
$$M_n^{normalise} = \frac{M_n}{M_{n0}}$$

Изменения молекулярной массы при различных коэффициентах k_2 и при различных условиях обтекания стента

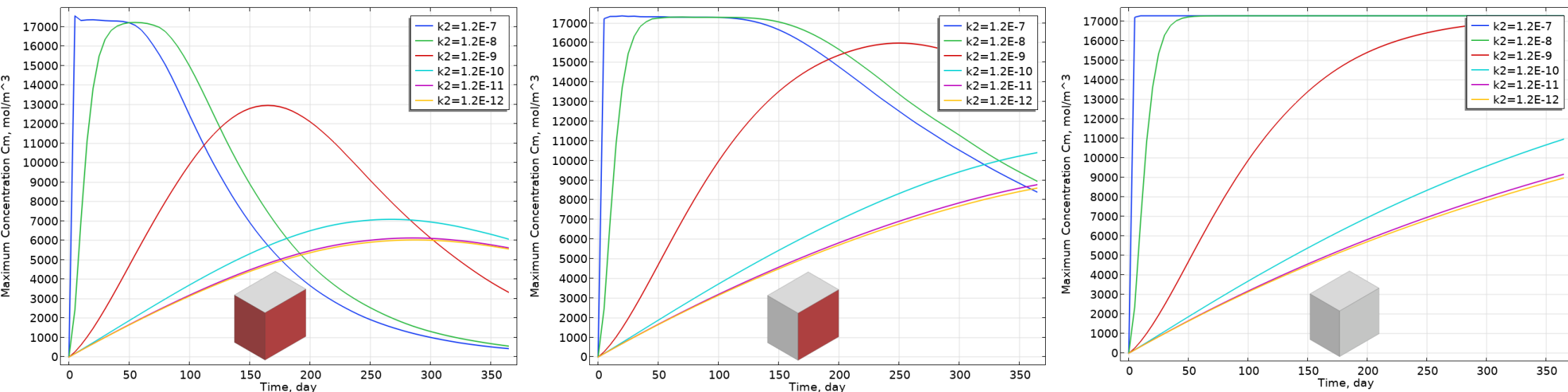


$$M_n = M_{n0} \frac{C_e}{C_{e0}}$$

Изменения концентрации эфирных групп при различных коэффициентах k_2 и при различных условиях обтекания стента



Изменения концентрации мономеров при различных коэффициентах k_2 и при различных условиях обтекания стента



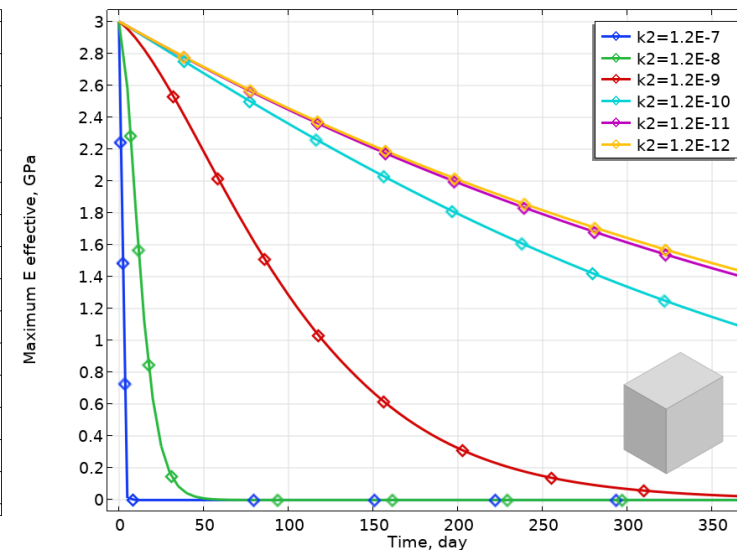
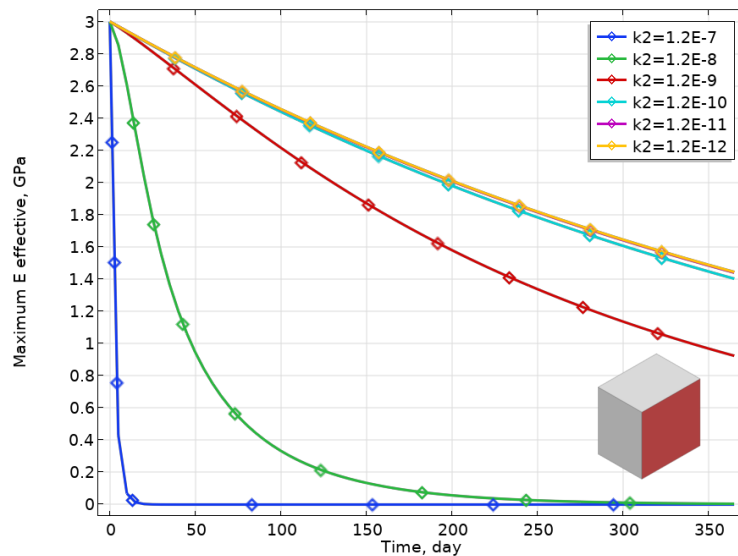
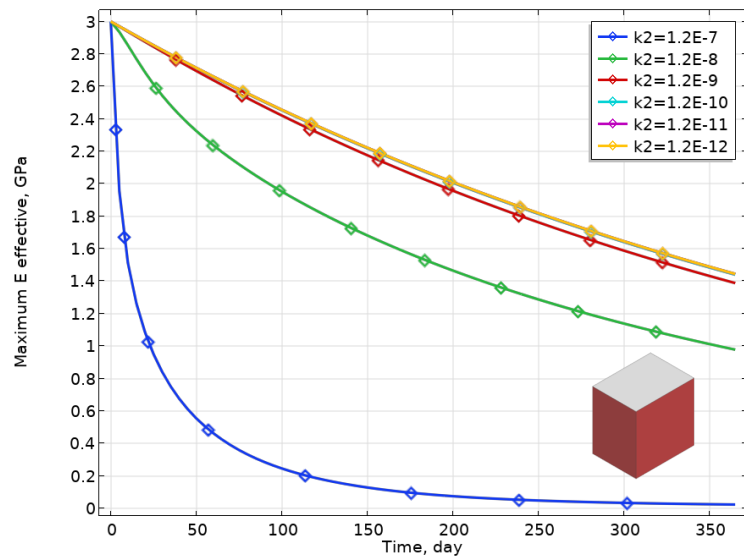
**Модель
механического
повреждения:**

$$d_{M_n} = 1 - \bar{M}_n = 1 - \frac{M_n}{M_{n0}}$$

$$d_{M_w} = 1 - \bar{M}_w = 1 - \frac{C_e}{C_{e0}}$$

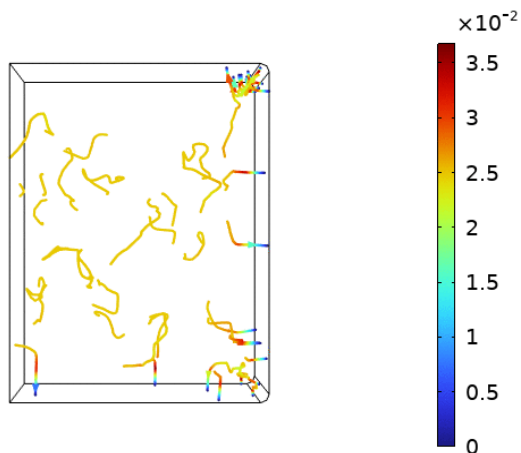
$$E_{eff} = E_0 (1 - d_{M_w})$$

Изменения эффективного модуля Юнга при различных коэффициентах k_2 и при различных условиях обтекания стента

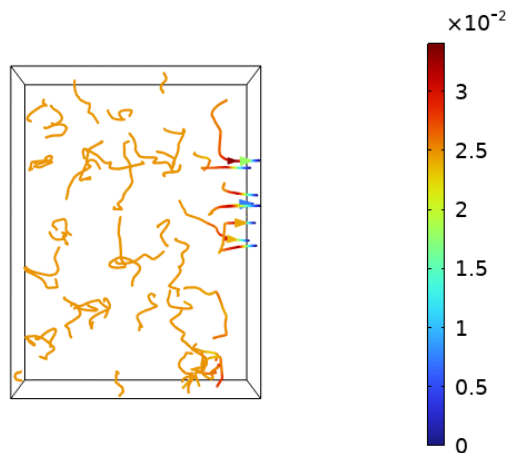


Линии тока высвобождения мономеров при разных граничных условиях обтекания

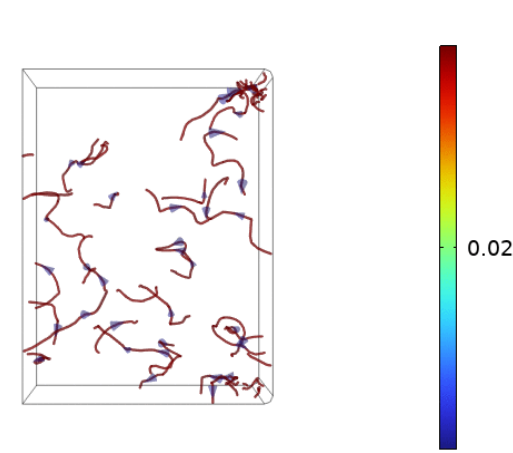
$k_2(2)=1.2E-8$ Time=0 d Concentration C_m , mol/m³



$k_2(2)=1.2E-8$ Time=0 d Concentration C_m , mol/m³

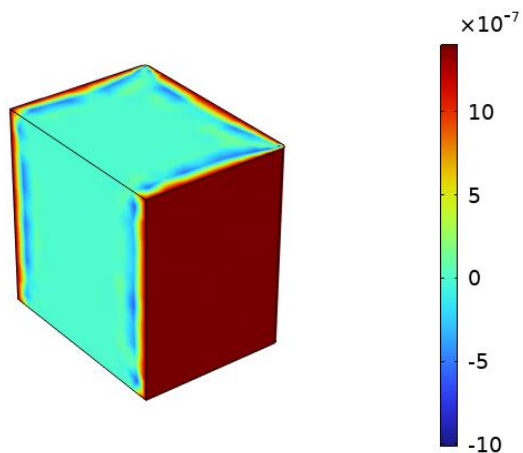


$k_2(2)=1.2E-8$ Time=0 d Concentration C_m , mol/m³

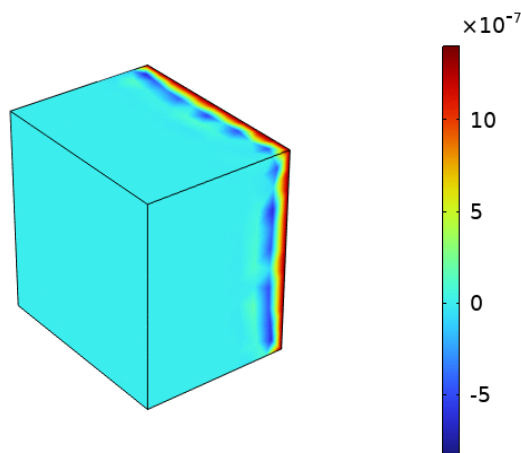


Изменение пористости стента при разных граничных условиях обтекания

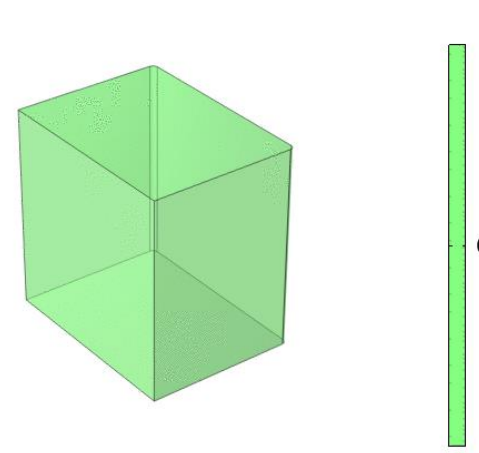
$k_2(2)=1.2E-8$ Time=0 d Porosity



$k_2(2)=1.2E-8$ Time=0 d Porosity

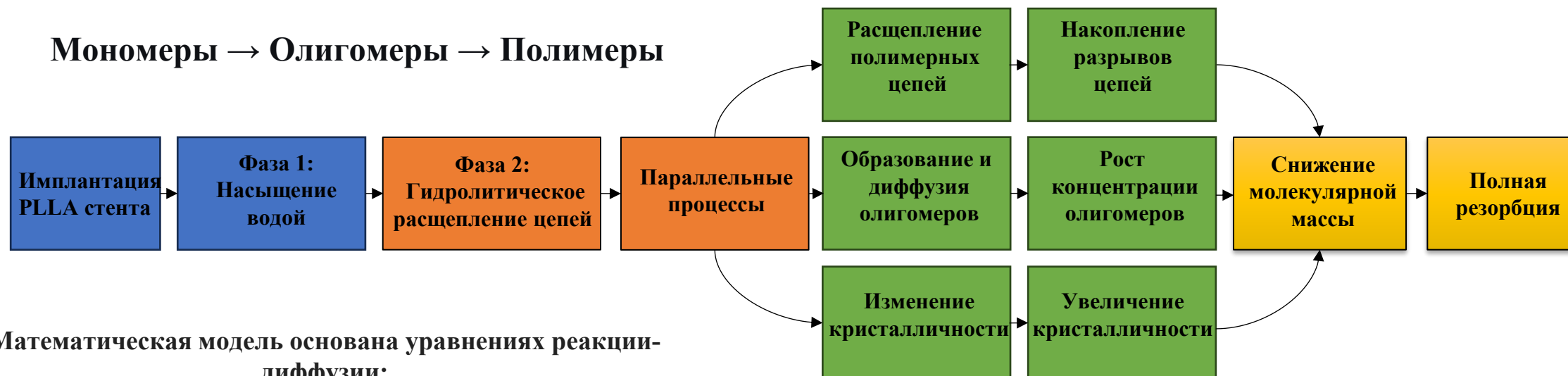


$k_2(2)=1.2E-8$ Time=0 d Porosity



$$p = \left(1 - \frac{C_e + C_m}{C_{e0}} \right)$$

Мономеры → Олигомеры → Полимеры



Математическая модель основана уравнениях реакции-диффузии:

$$\frac{\partial C_e}{\partial t} = - \left(\frac{\partial R_{ol}}{\partial t} + \omega \frac{\partial X_c}{\partial t} \right) \quad (1)$$

$$\frac{\partial C_{ol}}{\partial t} = \frac{\partial R_{ol}}{\partial t} + \nabla \cdot D_{ol} \nabla C_{ol} \quad (2)$$

$$\frac{\partial R_s}{\partial t} = k_1 C_e + k_2 C_e \left(\frac{C_{ol}}{1 - X_c} \right)^{0.5} \quad (3)$$

$$\frac{\partial X_c}{\partial X_{ext}} = X_{\max} - X_c \quad (4)$$

$$X_{ext} = p_x \eta_A R_s V_c \quad (5)$$

$$\frac{R_{ol}}{C_{e0}} = \alpha \left(\frac{R_s}{C_{e0}} \right)^\beta \quad (6)$$

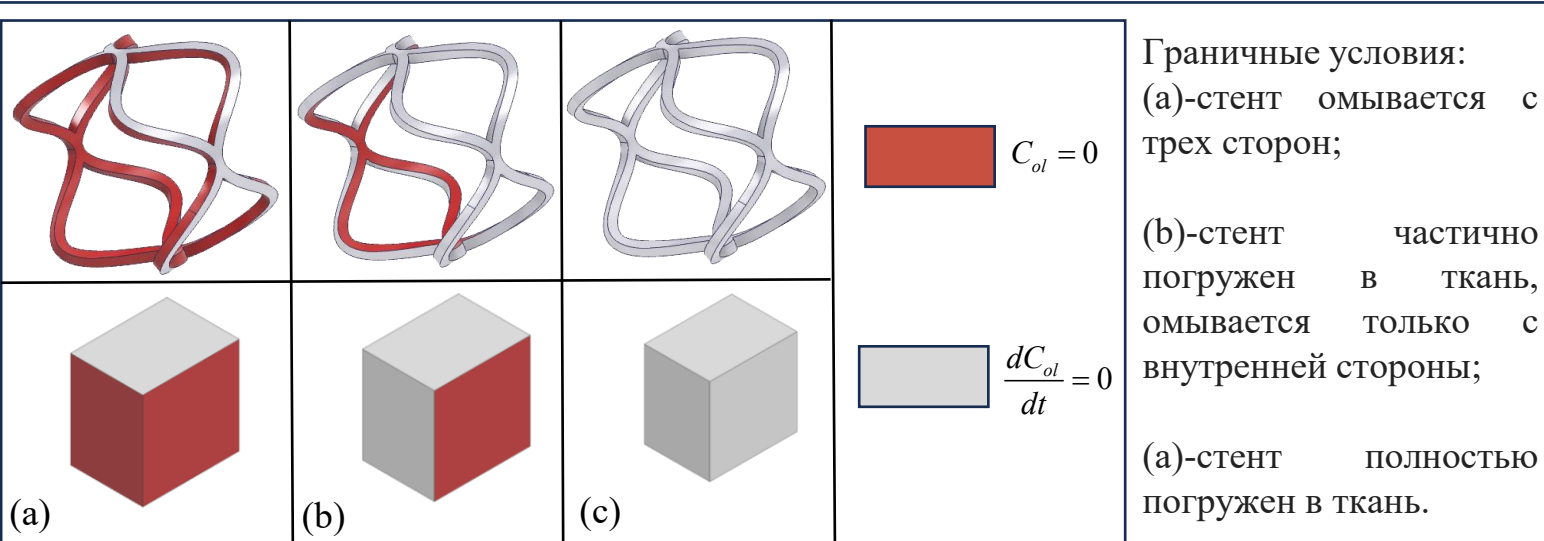
$$M_n = \frac{(C_e + \omega X_c) M_{n0}}{N_{chains0} + \left(R_s - \left(\frac{C_{ol}}{m} \right) \right)} \quad (7)$$

$$D_{matrix} = \left[1.3 \left(\frac{\bar{C}_{ol} + \bar{C}_e}{\bar{C}_{ol} + \bar{C}_e + \frac{X_c}{1 - X_{c0}}} \right)^2 - 0.3 \left(\frac{\bar{C}_{ol} + \bar{C}_e}{\bar{C}_{ol} + \bar{C}_e + \frac{X_c}{1 - X_{c0}}} \right)^3 \right] \quad (8)$$

$$\bar{C}_{ol} = \frac{C_{ol}}{C_{e0}} \quad (9)$$

$$\bar{C}_e = \frac{C_e}{C_{e0}} \quad (10)$$

- ✓ **Баланс эфирных связей.** Учитывает, что эфирные связи расходуются на два процесса: образование олигомеров и создание новых кристаллических областей (Ур. 1);
- ✓ **Уравнение реакции-диффузии** для отражения распределения продуктов деградации во времени и пространстве, то есть олигомеров (Ур. 2);
- ✓ **Скорость расщепления полимерных цепей.** Определяет, как быстро рвутся полимерные цепи. Учитывает два механизма: обычный гидролиз и автокатализ, где уже образовавшиеся олигомеры ускоряют дальнейшее разрушение. (Ур. 3);
- ✓ **Кинетика кристаллизации.** Показывает, как при разрывах цепей освобождаются молекулярные фрагменты, которые могут перегруппироваться в упорядоченные кристаллические области (Ур. 4, 5);
- ✓ Эмпирическое соотношение генерации олигомеров (Ур. 6);
- ✓ **Молекулярная масса** (Ур. 7);
- ✓ **Коэффициент диффузии** (Ур. 8);



Модели механического повреждения:

Модель №1

Использует результаты модели аморфной деградации, в которой предполагается, что молекулярная масса изменяется пропорционально изменениям концентрации сложноэфирных связей в полимере:

$$d_{M_w} = 1 - \bar{M}_w = 1 - \frac{C_e}{C_{e0}}$$

Модель №2

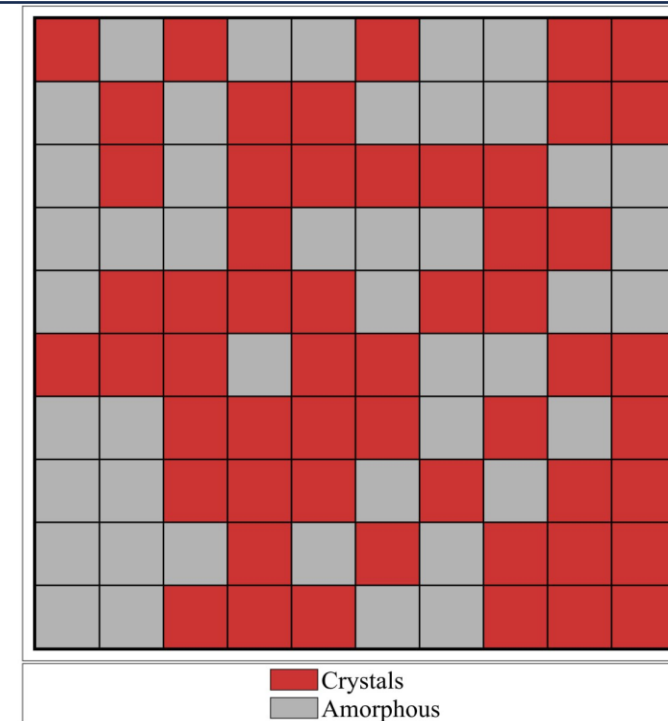
Параметр повреждения зависит от нормальной молекулярной массы:

$$d_{M_n} = 1 - \bar{M}_n = 1 - \frac{M_n}{M_{n0}}$$

Модель №3

Параметр повреждения зависит от нормальной молекулярной массы и кристалличности:

$$d_{X_c} = 1 - \left(\frac{M_n}{M_{n0}} \right) \left(\frac{X_c}{X_{c0}} \right)$$



Микромеханическое моделирование полукристаллического полимера со случайным распределением аморфных (показано серым), так и кристаллических областей (показано красным).

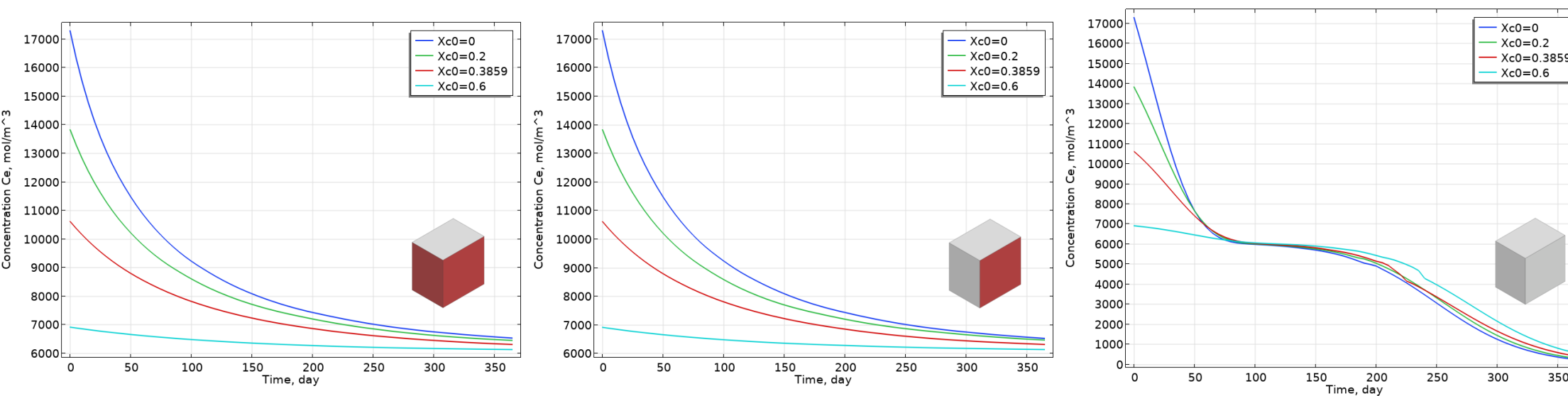
Эффективный модуль Юнга :

$$E_{eff} = E_0 (1 - d)$$

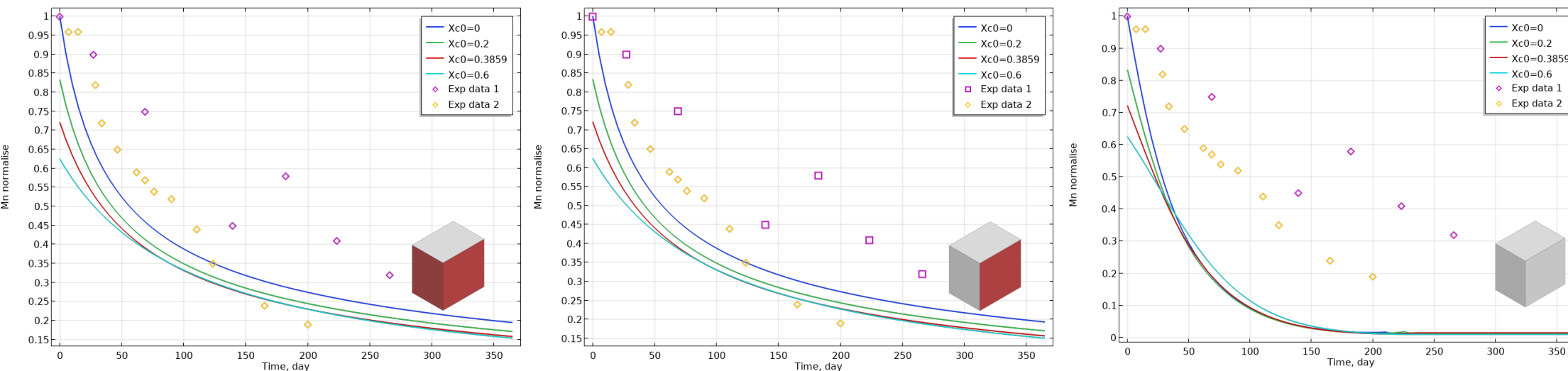
Эффективный модуль сдвига :

$$\mu_{eff} = \mu_0 (1 - d)$$

Изменения концентрации эфирных групп при различной начальной степени кристалличности и при различных условиях обтекания стента



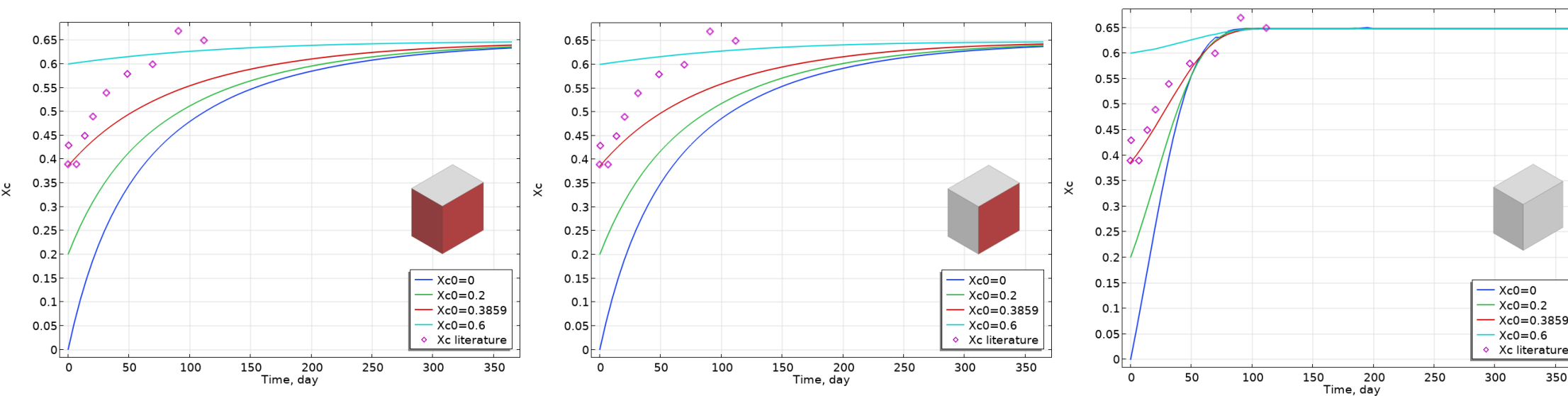
Изменения нормализованного значения молекулярной массы при различной начальной степени кристалличности и при различных условиях обтекания стента



Polak-Krasna и др., 2021

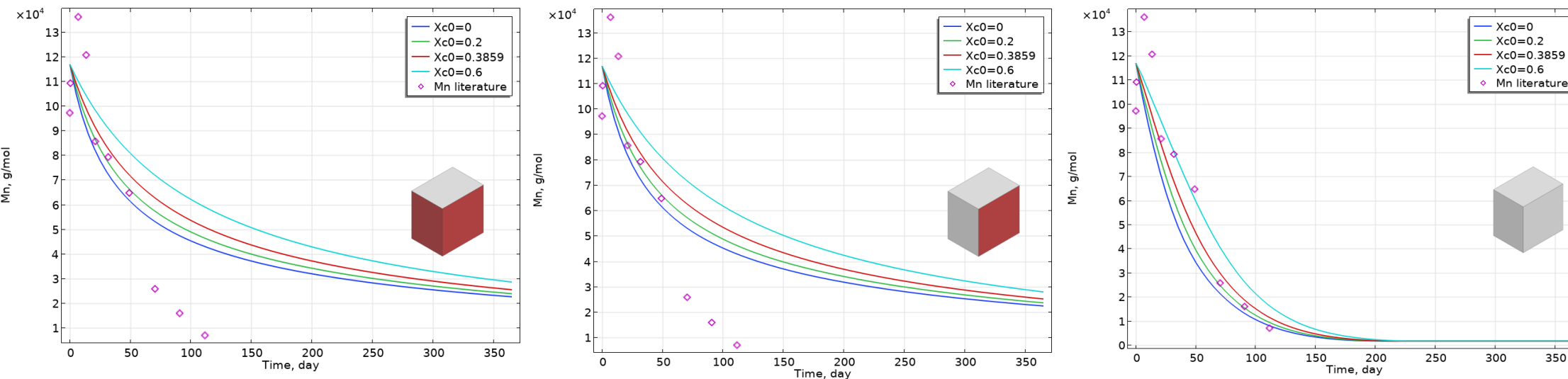
Wang Y. и др., 2008

Изменения кристалличности при различной начальной степени кристалличности и при различных условиях обтекания стента



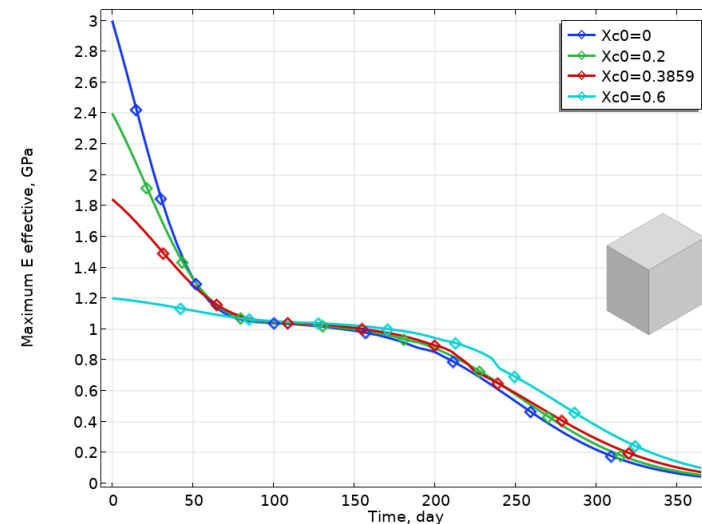
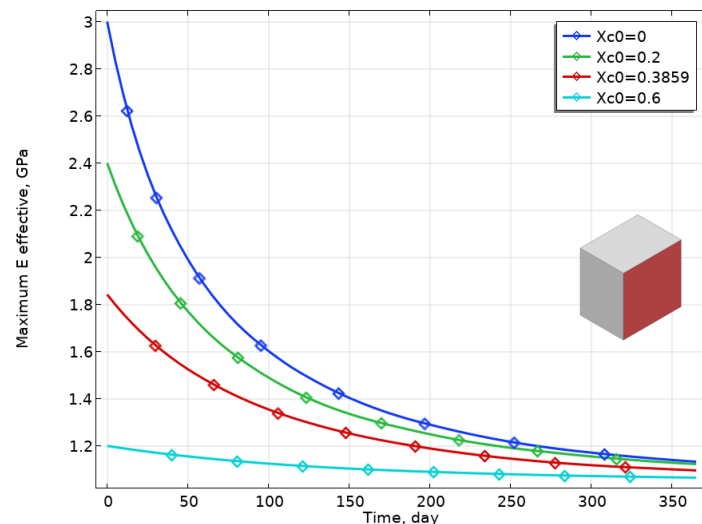
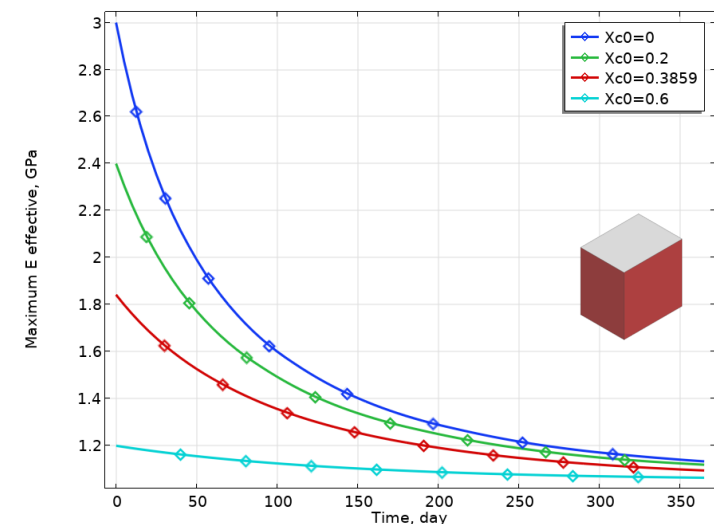
Polak-Krasna и др., 2021

Изменения молекулярной массы при различной начальной степени кристалличности и при различных условиях обтекания стента



Polak-Krasna и др., 2021

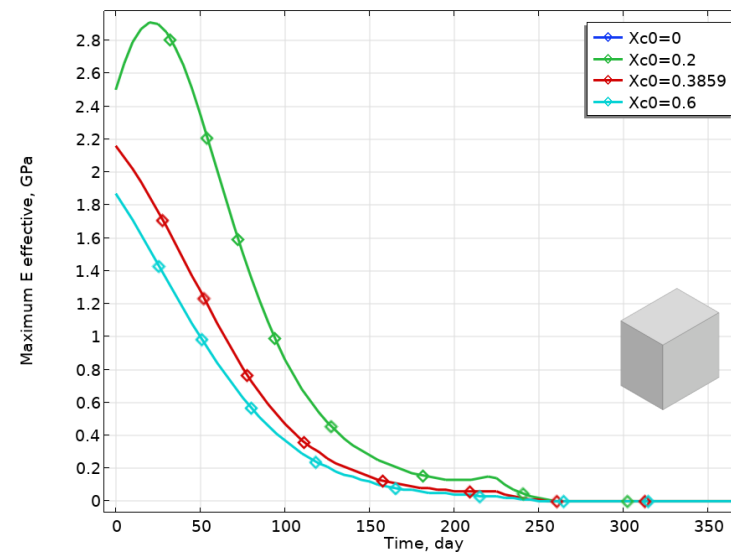
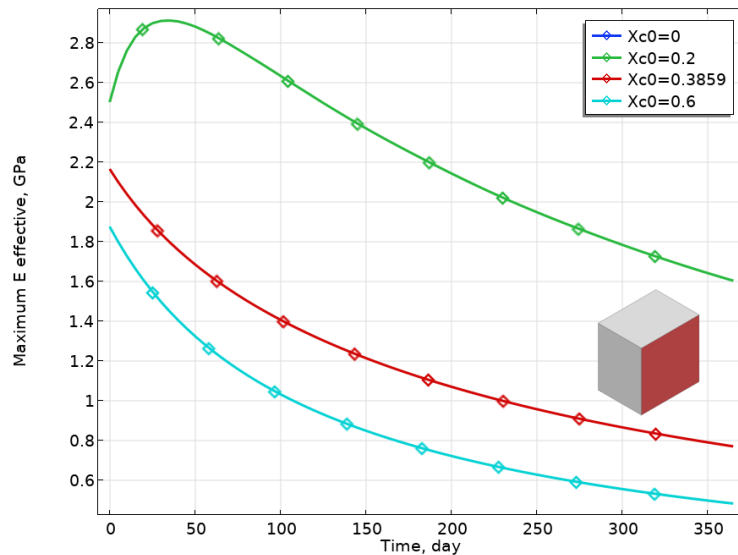
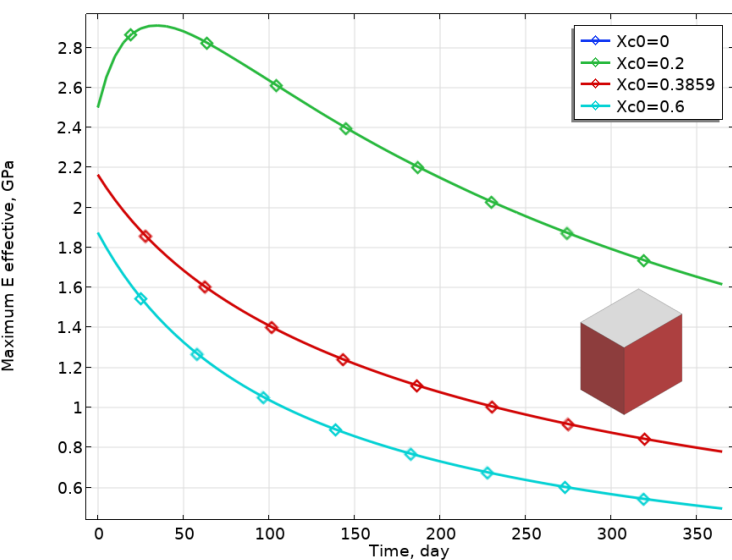
Изменения эффективного модуля Юнга при различной начальной степени кристалличности и при различных условиях обтекания стента



$$d_{M_n} = 1 - \bar{M}_n = 1 - \frac{M_n}{M_{n0}}$$

$$E_{eff} = E_0 (1 - d)$$

Изменения эффективного модуля Юнга при различной начальной степени кристалличности и при различных условиях обтекания стента

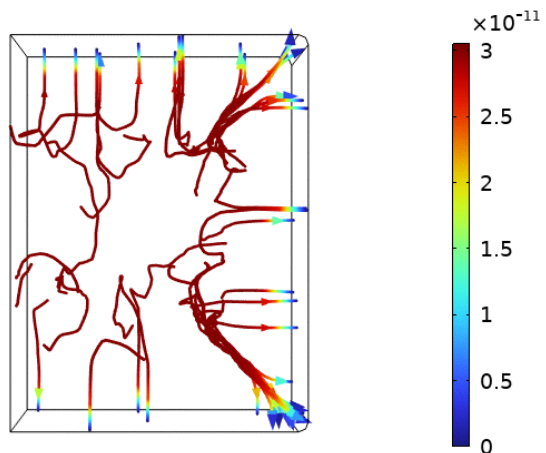


$$d_{X_c} = 1 - \left(\frac{M_n}{M_{n0}} \right) \left(\frac{X_c}{X_{c0}} \right)$$

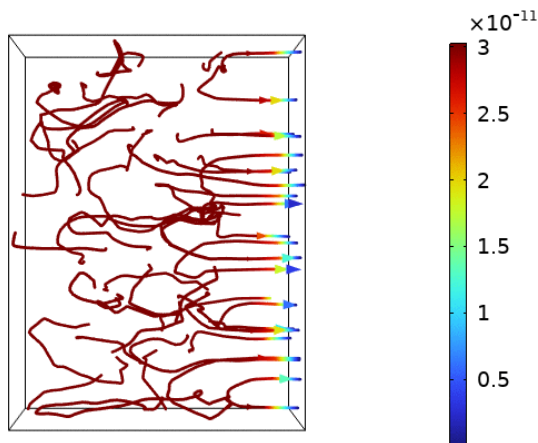
$$E_{eff} = E_0 (1 - d)$$

Линии тока высвобождения олигомеров при разных граничных условиях обтекания

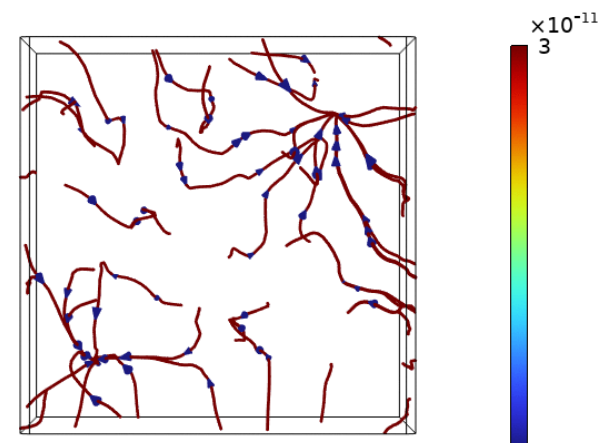
$X_{c0}(3)=0.3859$ Time=0 d Concentration Col, mol/m³



$X_{c0}(3)=0.3859$ Time=0 d Concentration Col, mol/m³

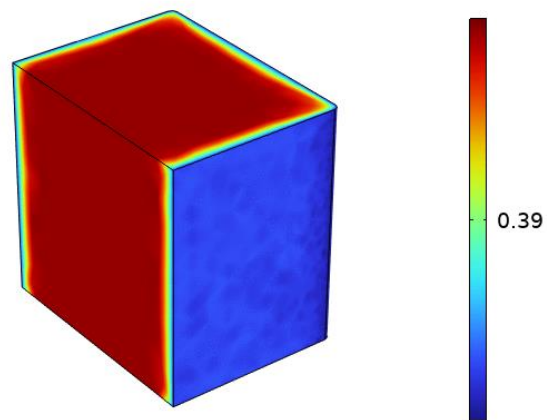


$X_{c0}(3)=0.3859$ Time=0 d Concentration Col, mol/m³

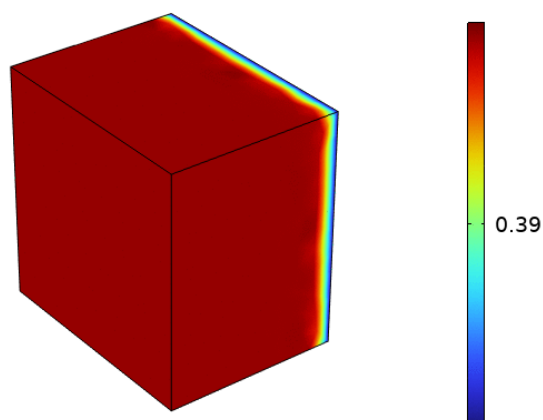


Изменение кристалличности стента при разных граничных условиях обтекания

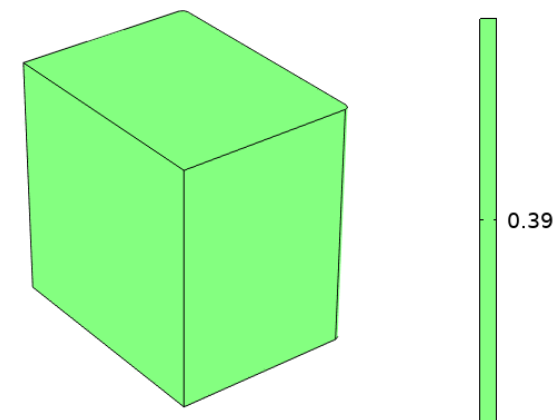
$X_{c0}(3)=0.3859$ Time=0 d X_c

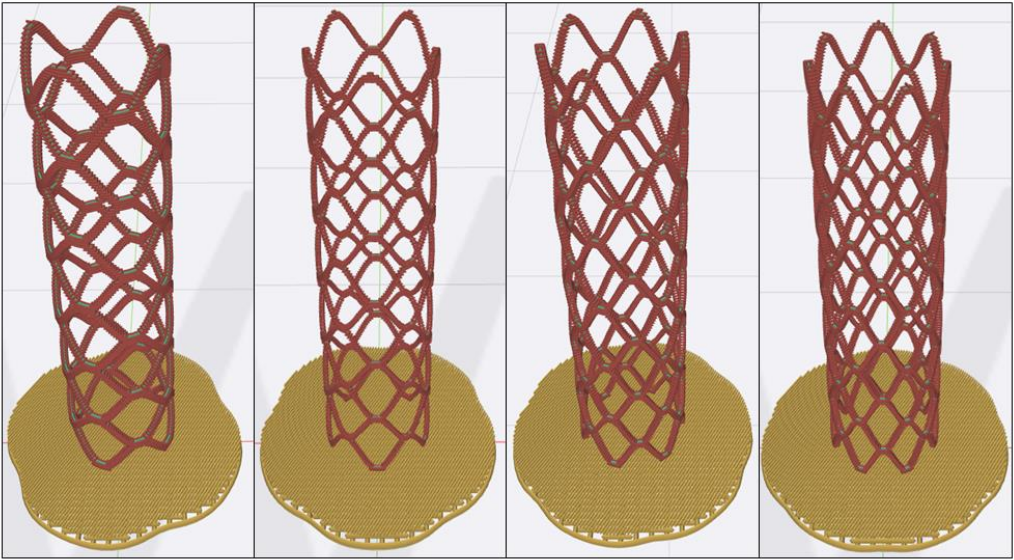


$X_{c0}(3)=0.3859$ Time=0 d X_c



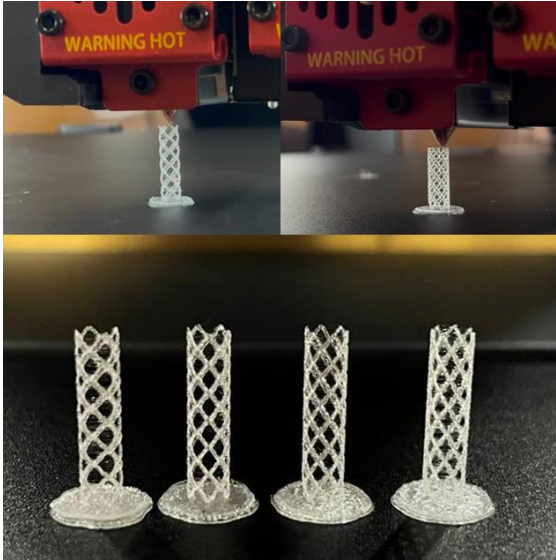
$X_{c0}(3)=0.3859$ Time=0 d X_c





(a) (b) (c) (d)

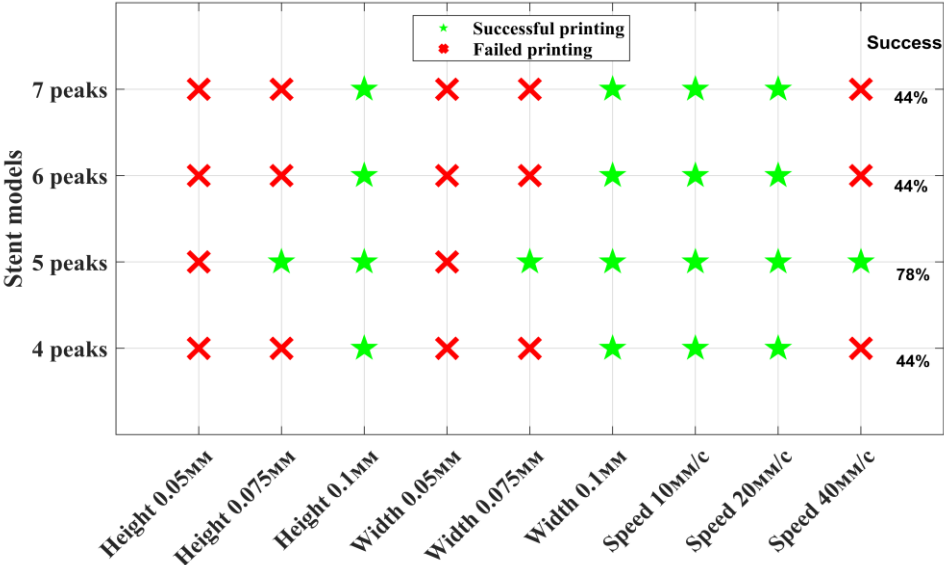
Слайсер: а – стент N4, b – стент N5, c – стент N6, d – стент N7



Напечатанные образцы

Параметры печати стентов из PLLA

| Температурные, °C | | | Скоростные, мм/с | | Геометрические, мм | |
|-------------------|-------|------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|
| стол | сопло | охлаждение | базовая | внешний контур | высота слоя | ширина экструзии |
| 45 | 200 | 180 | 10 | 35 | 0,1 | 0,1 |



Print Options
Параметры печати



| ЭТАП | НАПРАВЛЕНИЕ РАБОТ | СТАТУС |
|---------------------------------|--|-----------------|
| Реализованные результаты | Механическая модель анализа биоразлагаемых стентов | ✓ Выполнено |
| | Анализ гемодинамических характеристик и граничных условий | ✓ Выполнено |
| | Математическая модель процесса утолщения интимы - гипоплазии | ✓ Выполнено |
| | Специализированный конфигуратор стентов | ✓ Выполнено |
| | Модели биodeградации материала | ✓ Выполнено |
| Планируемые работы | Учет ремоделирования сосуда в модели утолщения интимы | 🔄 Запланировано |
| | Учет ремоделирования стента в результате биоразложения | 🔄 Запланировано |
| | Сопряжение моделей утолщения интимы, биоразложения и ремоделирования | 🔄 Запланировано |
| | Учет конвективного переноса продуктов распада стента | 🔄 Запланировано |
| Целевой результат | Комплексная мультидисциплинарная модель | 🎯 Цель |



пермский
политех



Лаборатория
биожидкостей



Сириус
Научно-технологический
университет

Благодарю за внимание!

А.Р. Хайрулин, младший научный
сотрудник Лаборатории биожидкостей ПНИПУ и
Научного центра генетики и наук о жизни АНОО ВО НТУ
«Сириус»

А.Г. Кучумов, заведующий Лабораторией биожидкостей ПНИПУ,
руководитель научной группы
Научного центра генетики и наук о жизни АНОО ВО НТУ
«Сириус»

Е - mail: kychymov@inbox.ru

s.xayrulin@mail.ru