

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ «КИЇВСЬКИЙ АВІАЦІЙНИЙ ІНСТИТУТ»

Факультет наук про здоров'я

Кафедра біомедичної інженерії та біомехатроніки

ДОПУСТИТИ ДО ЗАХИСТУ

В.о. завідувача кафедри БІБМ

Валентина МОТРОНЕНКО

« _____ » _____ 2025 р.

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
ОС «МАГІСТР»
(ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА)

ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ ОСВІТНЬОГО
СТУПЕНЯ «МАГІСТР»
ОП «БІОМЕДИЧНА ІНЖЕНЕРІЯ»

Тема: «Оптимізація технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин»

Виконавець: здобувач вищої освіти гр. М-163-24-1-М _____ Ярослав
НЕПОМНЯЩИЙ

Керівник: доцент _____ Валентина КУЧЕРЕНКО

Консультант розділу

«Охорона навколишнього середовища»: доцент _____ Лариса ЧЕРНЯК

Консультант розділу

«Охорона праці»: ст.викладач _____ Олексій КОЗЛІТІН

Нормоконтролер: ст.викладач _____ Марина АРХИРЕЙ

Київ 2025

**ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ «КИЇВСЬКИЙ АВІАЦІЙНИЙ ІНСТИТУТ»**

Факультет наук про здоров'я

Кафедра біомедичної інженерії та біомехатроніки

Спеціальність: 163 «Біомедична інженерія»

Освітньо-професійна програма: Біомедична інженерія

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. завідувача кафедри БІБМ

Валентина МОТРОНЕНКО

« _____ » _____ 2025 р.

ЗАВДАННЯ

на виконання кваліфікаційної роботи ОС «Магістр»

Непомнящому Ярославу Євгеновичу

1. Тема кваліфікаційної роботи «Оптимізація технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин» затверджена наказом в.о. президента від «29» серпня 2025 р. №1586/ст.

2. Термін виконання роботи: з 29 вересня 2025 року по 31 грудня 2025 року.

3. Вихідні дані до роботи: дослідити та оптимізувати технологію 3D-біодруку васкуляризованих тканин шляхом аналізу властивостей біочорнил, параметрів екструзійного друку, геометрії сопел та умов формування судинних каналів із використанням методів математичного та CFD-моделювання.

4. Зміст пояснювальної записки: Вступ. Розділ 1. Теоретичні основи технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин. Розділ 2. Аналітичний огляд сучасних методів та підходів до 3D-біодруку васкуляризованих тканин. Розділ 3. Моделювання процесу формування судинного каналу. Розділ 4. Моделювання та аналіз результатів CFD-розрахунку. Розділ 5. Охорона праці. Розділ 6. Охорона навколишнього середовища. Висновки.

5. Перелік обов'язкового ілюстративного матеріалу: загальна схема технології 3D-біодруку; класифікація технологій 3D-біодруку; схеми

формування судинних каналів різними методами; класифікація біочорнил та їх властивостей.

6. Календарний план-графік

№ пор.	Завдання	Термін виконання	Відмітка про виконання
1.	Огляд літературних джерел щодо теми кваліфікаційної роботи	29.09.2025 по 12.10.2025 р.	Виконано
2.	Написання Розділу 1 (огляд літератури, сучасні технології 3D-біодруку, васкуляризація тканин)	13.10.2025 по 26.10.2025 р.	Виконано
3.	Написання Розділу 2 (матеріали, обладнання та методи дослідження процесу 3D-біодруку)	27.10.2025 по 09.11.2025 р.	Виконано
4.	Написання Розділу 3 та 4 (математичне та CFD- моделювання процесу екструзії біочорнил, висновки)	10.11.2025 по 23.11.2025 р.	Виконано
5.	Підготовка розділу з охорони праці	24.11.2025 по 27.11.2025 р.	Виконано
6.	Підготовка розділу з охорони навколишнього середовища	28.11.2025 по 30.11.2025 р.	Виконано
7.	Аналіз результатів та їх оцінка, висновки	01.12.2025 по 04.12.2025 р.	Виконано
8.	Перевірка роботи на ознаки плагіату	05.12.2025 по 10.12.2025 р.	Виконано
9.	Підготовка презентації та доповіді	11.12.2025 по 31.12.2025 р.	Виконано

7. Консультація з окремих розділів:

Назва розділу	Консультант	Дата, підпис	
		Завдання видав	Завдання прийняв
«Охорона навколишнього середовища»	Лариса ЧЕРНЯК		
«Охорона праці»	Олесій КОЗЛІТІН		

8. Дата видачі завдання: «29» вересня 2025 р.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Валентина КУЧЕРЕНКО

Завдання прийняв до виконання _____ Ярослав НЕПОМНЯЦЬКИЙ

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до кваліфікаційної роботи ОС «Магістр» «Оптимізація технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин» містить 94 сторінки, 4 рисунки, 0 таблиць, 27 використаних джерел, 0 додатків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 3D-БІОДРУК, ВАСКУЛЯРИЗОВАНІ ТКАНИНИ, ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ, БІОЧОРНИЛА, БІОПРИНТЕР, ГІДРОГЕЛІ, ТКАНИННА ІНЖЕНЕРІЯ,

Об'єкт дослідження – система технологічних процесів 3D-біодруку для створення васкуляризованих тканин.

Предмет дослідження – параметри та технологічні режими 3D-біодруку, що впливають на формування структур васкуляризованих тканин.

Мета кваліфікаційної роботи – оптимізувати технологію 3D-біодруку васкуляризованих тканин шляхом визначення ефективних режимів екструзії та підбору біосумісних матеріалів для відтворення стабільної мікросудинної архітектури.

Встановлено, що стабільність формування судинних каналів у гідрогелевих конструкціях визначається поєднанням реологічних властивостей біочорнил та параметрів екструзійного друку.

Досліджено вплив діаметра сопла, тиску подачі, швидкості друку та в'язкості матеріалу на рівномірність та відтворюваність каналу, а також побудовано CFD- модель течії біочорнила в соплі для уточнення механізмів формування структури.

Матеріали кваліфікаційної роботи рекомендується використовувати під час проєктування технологічних режимів 3D-біодруку, вибору біочорнил та оптимізації процесів створення васкуляризованих тканинних конструктів у лабораторних і промислових умовах.

Прогнозні припущення щодо розвитку об'єкта дослідження – у подальшому розвиток технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин

передбачає удосконалення біочорнил, підвищення точності формування мікросудинних структур, інтеграцію автоматизованих систем контролю параметрів друку та створення повноцінних функціональних тканинних конструктів, придатних для клінічного застосування. Очікується також розширення спектра біосумісних матеріалів та застосування нових підходів до моделювання ангиогенезу, що забезпечить вищу стабільність і життєздатність надрукованих тканин.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ	0
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	9
ВСТУП	10
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТЕХНОЛОГІЇ 3D-БІОДРУКУ ВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ ТКАНИН	13
1.1. Сучасний стан розвитку технологій 3D-біодруку	13
1.2. Біологічні та інженерні вимоги до васкуляризованих тканин	15
1.3. Класифікація технологій 3D-біодруку	18
1.4. Матеріали та біочорнила для 3D-біодруку	21
1.5. Реологічні властивості біочорнил	24
1.6. Геометрія сопла та параметри екструзії	25
1.7. Математичне моделювання та CFD-аналіз	25
1.8. Підходи до формування судинних каналів	26
1.9. Основні проблеми та наукові виклики	26
Висновки за розділом 1	27
РОЗДІЛ 2. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ТА ПІДХОДІВ ДО 3D- БІОДРУКУ ВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ ТКАНИН	28
2.1. Огляд сучасних напрямів розвитку технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин	28
2.2. Аналіз існуючих методів формування судинних каналів	30
2.3. Огляд матеріалів та біочорнил	32
2.4. Огляд обладнання та програмного забезпечення	35
2.5. Методологія CFD-моделювання	38
2.6. Узагальнений алгоритм оптимізації технології	40
Висновки за розділом 2	43
РОЗДІЛ 3. МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ФОРМУВАННЯ СУДИННОГО КАНАЛУ	44
3.1. Опис об'єкта моделювання	44
3.2. Обґрунтування вибору геометрії каналу та сопла	46
3.3. Математична постановка задачі моделювання процесу формування судинного каналу	50
3.4. Вибір та обґрунтування граничних умов для CFD моделювання	51

3.5.	Вибір реологічної моделі біочорнила	56
3.6.	Алгоритм виконання CFD-моделювання процесу формування судинного каналу	58
3.7.	Узагальнена схема проведення дослідження	60
	Висновки за розділом 3	61
	РОЗДІЛ 4. МОДЕЛЮВАННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ CFD-РОЗРАХУНКУ	62
4.1.	Побудова обчислювальної сітки	62
4.2.	Налаштування параметрів CFD-розрахунку	63
4.3.	Аналіз поля швидкостей у соплі	64
4.4.	Аналіз розподілу тиску в соплі	65
4.5.	Аналіз розподілу напруг зсуву у соплі	66
4.6.	Прогноз діаметра сформованого судинного каналу	68
4.7.	Порівняльний аналіз параметрів екструзії при різних режимах моделювання	69
	Висновок до розділу 4	70
	РОЗДІЛ 5. ОХОРОНА ПРАЦІ	72
5.1.	Загальні положення	72
5.2.	Аналіз умов праці та небезпечних виробничих факторів	72
5.3.	Вимоги до мікроклімату та організації робочої зони	74
5.4.	Вимоги до освітлення робочого місця	74
5.5.	Правила безпечної експлуатації обладнання	76
5.6.	Пожежна безпека	77
5.7.	Електробезпека	79
5.8.	Розрахунок повітрообміну для лабораторії	82
	Висновок до розділу 5	82
	РОЗДІЛ 6. ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА	84
6.1.	Актуальність охорони навколишнього середовища при застосуванні технологій 3D-біодруку	84
6.2.	Можливі впливи технології 3D-біодруку на навколишнє середовище та їх джерела	85
6.2.1.	Фізичний вплив	85
6.2.2.	Хімічний вплив	86
6.2.3.	Біологічний вплив	86
6.2.4.	Поводження з відходами	87
6.3.	Характеристика найбільш вагомого впливу технології 3D-біодруку на навколишнє середовище	87

6.3.1 Наслідки біологічного впливу для навколишнього середовища	88
6.3.2 Вплив полімерних і хімічних компонентів	88
6.4 Рекомендації щодо зменшення негативного впливу технологій 3D-б'юдруку на навколишнє середовище	89
Висновки за розділом 6	90
ВИСНОВКИ	91
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	93

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

Скорочення	Розшифрування
3D	Тривимірний
CAD	Система автоматизованого проектування
CFD	Обчислювальна гідродинаміка
ECM	Позаклітинний матрикс
FRESH	Метод біодруку у підтримувальному (опорному) середовищі
GelMA	Гелатин-метакрилат
PEG	Поліетиленгліколь
PLA	Полілактидна кислота
PNIPAAm	Полі(N-ізопропілакрил-амід)
UV	Ультрафіолетове випромінювання
VEGF	Судинний ендотеліальний фактор росту
SLA	Стереолітографія
DLP	Цифрова світлова проєкція
RPM	Оберти за хвилину
Pa·s	Паскаль-секунда — одиниця динамічної в'язкості
мПа·с	Міліпаскаль-секунда
МПа	Мегапаскаль
кПа	Кілопаскаль
μm (мкм)	Мікрометр
мм рт. ст.	Міліметри ртутного стовпа

ВСТУП

Актуальність теми. Стрімкий розвиток біомедичної інженерії та регенеративної медицини зумовлює зростання інтересу до технологій, що дають змогу створювати штучні тканини та органи з керованими структурними та функціональними властивостями. Одним із найбільш перспективних напрямів є 3D-біодрук, який поєднує принципи адитивного виробництва, матеріалознавства та клітинної біології. На відміну від традиційних методів тканинної інженерії, 3D-біодрук забезпечує високоточне пошарове відтворення складної архітектури тканин з урахуванням просторової організації клітин і позаклітинного матриксу[1-5].

Критичним фактором життєздатності об'ємних тканинних конструктів є наявність розвиненої та функціонально повноцінної судинної мережі. Без адекватної васкуляризації клітини в товщі конструкта зазнають дефіциту кисню та поживних речовин, що призводить до некрозу та втрати функціональності. Тому проблема формування судинних каналів у процесі 3D-біодруку є однією з ключових для практичного впровадження біодрукованих тканин у клінічну практику[6-8].

Технологічно формування судинних каналів пов'язане з низкою складних завдань, серед яких добір реологічно придатних біочорнил, визначення оптимальних режимів екструзії, вибір геометрії сопла, що забезпечує стабільний потік, а також прогнозування деформацій гідрогелю після полімеризації. Вирішення цих завдань потребує використання сучасних методів математичного та комп'ютерного моделювання, зокрема CFD-аналізу, що дозволяє досліджувати поведінку біочорнил у каналах різної геометрії без проведення великої кількості дорогих експериментів[9-12].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Тематика магістерської роботи узгоджується з науковими дослідженнями кафедри біомедичної інженерії Київського авіаційного інституту, що стосуються моделювання біотехнічних систем, розробки методів оптимізації

технологічних процесів у біомедичній інженерії та створення нових підходів до формування тканинних конструктів.

Мета роботи полягає в оптимізації технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин шляхом дослідження впливу технологічних параметрів екструдійного друку на процес формування судинних каналів у гідрогелевих структурах та розробки рекомендацій щодо вибору режимів друку.

Для досягнення поставленої мети необхідно розв'язати такі основні завдання:

- проаналізувати сучасний стан розвитку технологій 3D-біодруку та наявні підходи до формування васкуляризованих тканин;
- визначити біологічні та інженерні вимоги до судинних каналів у біодрукованих конструкціях;
- дослідити типові матеріали та біочорнила, що застосовуються для формування каналів, та проаналізувати їх реологічні властивості;
- побудувати концептуальну модель впливу геометрії сопла та параметрів екструзії на діаметр та стабільність каналу;
- сформулювати теоретичні засади для подальшого використання CFD-моделювання в задачах оптимізації 3D-біодруку;

Об'єктом дослідження є процес формування судинних каналів у гідрогелевих структурах при 3D-біодруку.

Предметом дослідження є вплив технологічних параметрів екструдійного 3D- біодруку та реологічних властивостей біочорнил на геометричні та структурні характеристики судинних каналів.

Методи дослідження. У роботі використовуються методи аналізу та синтезу науково-технічної інформації, елементи математичного моделювання, основи гідродинаміки в'язкоплинних середовищ, методи комп'ютерного моделювання потоків (CFD), а також підходи САД-проектування для формування тривимірних моделей васкуляризованих структур.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у систематизації теоретичних підходів до моделювання процесу формування судинних каналів при 3D-біодруку та обґрунтуванні впливу реологічних характеристик біочорнил і геометрії сопла на стабільність та однорідність сформованих каналів.

Практичне значення результатів полягає в тому, що сформовані теоретичні засади можуть бути використані під час розробки технологічних регламентів 3D-біодруку васкуляризованих тканин, вибору матеріалів та параметрів друку для отримання геометрично стабільних каналів, а також як основа для подальшого створення програмних засобів підтримки прийняття рішень у біодруку.

Апробація роботи. Результати роботи були представлені в доповіді на VI студентській науково-практичній конференції «СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ», 21 листопада 2025 р., м. Київ.

РОЗДІЛ І

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТЕХНОЛОГІЇ 3D-БІОДРУКУ ВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ ТКАНИН

1.1. Сучасний стан розвитку технологій 3D-біодруку

Технології 3D-біодруку (рис.1.1) за останні десятиріччя пройшли шлях від експериментальних лабораторних прототипів до складних багатокомпонентних систем, що використовуються в провідних наукових центрах. Сутність 3D-біодруку полягає у пошаровому відтворенні тривимірної структури за цифровою моделлю, де як будівельний матеріал застосовуються біочорнила на основі гідрогелів із включенням клітинних компонентів. Це дозволяє створювати конструкції, що наближені до природних тканин за формою та внутрішньою організацією.

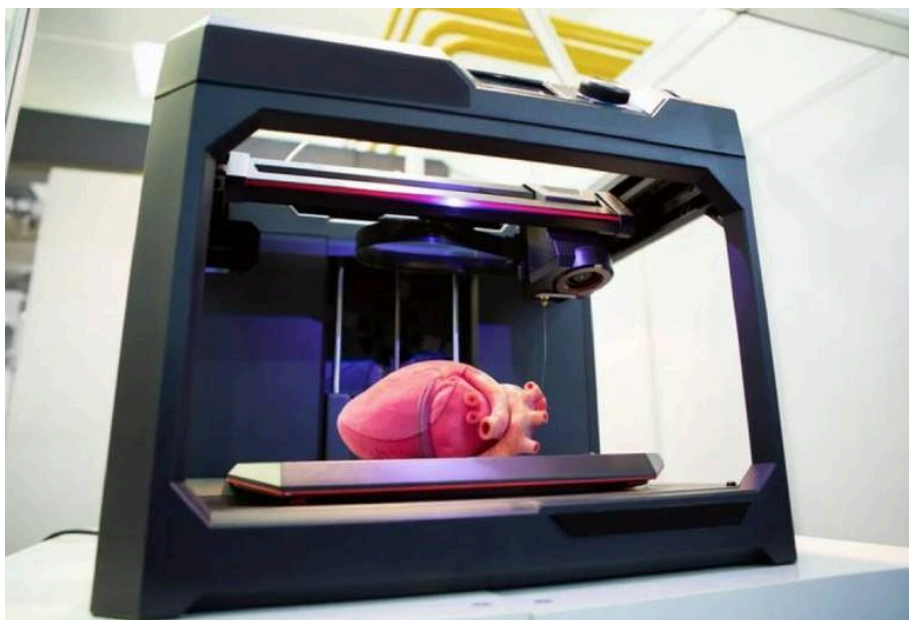


Рисунок 1.1 – Технологія 3D-біодруку

На початкових етапах розвитку технології основна увага приділялася досягненню базової сумісності матеріалів із живими клітинами та

забезпеченню мінімально необхідної механічної стабільності одержаних структур. Згодом фокус досліджень змістився в бік підвищення роздільної здатності, керованості архітектури та інтеграції кількох типів клітин у межах однієї конструкції. Наразі значна частина робіт зосереджена на розробці методів формування васкуляризованих тканин, здатних підтримувати життєздатність клітин у товщі конструкта завдяки наявності каналів для перенесення поживних речовин та кисню.

Сучасні біопринтери підтримують багатоканальну подачу біочорнил, мають можливість керування температурою робочої зони, тиском у картриджах, швидкістю переміщення друкуючої голівки та іншими параметрами. Усе це створює технічні передумови для формування складної судинної архітектури, однак одночасно ускладнює задачу оптимізації режимів друку.

У сучасних дослідженнях дедалі більшого значення набуває створення багатокомпонентних біопринтерів, що дозволяють працювати одночасно з кількома типами біочорнил, регулювати температуру друку та виконувати комбіновані процеси полімеризації. Більшість передових систем підтримує інтеграцію УФ- полімеризації, термоконтролю, коаксіального друку, а також автоматичного калібрування, що мінімізує похибки у формуванні мікроструктур. Такий технологічний прогрес робить можливим створення складних тканинних конструктів із внутрішньою архітектурою, яка раніше була недосяжною через апаратні обмеження.

Паралельно з апаратним розвитком суттєво вдосконалилися й програмні засоби для формування біомоделей. Сучасні CAD-системи, такі як BioCAD, Materialise Mimics чи Autodesk Within Medical, дозволяють створювати моделі з урахуванням механічних властивостей тканин, напрямів росту клітин, а також інтеграції судинних дерев. На основі медичних знімків (КТ, МРТ) можливо формувати персоналізовані структури, що точно відтворюють анатомію пацієнта.

Особливу увагу в сучасній літературі приділяють інтелектуальному керуванню процесом друку. Використання алгоритмів машинного навчання для передбачення дефектів, корекції геометрії судинних каналів та адаптивної зміни параметрів друку в режимі реального часу дозволяє мінімізувати помилки та забезпечує більш високу точність формування мікроканальної системи.

Значного розвитку набули технології коаксіального та багатошарового друку, що дозволяють формувати не лише геометрично стабільні канали, але й канали зі стінками різної товщини, градієнтами жорсткості та багатокомпонентною структурою. Це важливо для імітації природних судин, які містять ендотеліальні, гладком'язові та сполучнотканинні шари.

У 2020–2024 роках активно розвиваються моделі органів-на-чипі (organ-on-chip) та друк васкуляризованих тканин для тестування лікарських препаратів. Зокрема, було успішно створено біодруковані аналоги печінки, нирки, серцевого міокарду та рогівки. Це демонструє, що технологія 3D-біодруку перестає бути лише експериментальною і переходить до етапу практичного застосування[1-4].

Таким чином, сучасний стан розвитку технологій 3D-біодруку характеризується переходом від простих гідрогелевих структур до складних, функціональних, біоміметичних моделей із інтегрованими мікросудинними мережами. Подальший прогрес потребує вдосконалення апаратного забезпечення, біоматеріалів та алгоритмів адаптивного керування процесом друку.

1.2. Біологічні та інженерні вимоги до васкуляризованих тканин

Васкуляризовані тканинні конструкції повинні задовольняти одночасно кілька груп вимог. З біологічної точки зору ключовими є забезпечення життєздатності клітин, підтримання мікрооточення, наближеного до умов in

vivo, та можливість інтеграції з судинною системою реципієнта. З інженерної точки зору важливими є геометрична стабільність каналів, відтворюваність діаметра, міцність стінок та сумісність з обраною технологією друку.

Діаметр судинних каналів у біодрукованих конструкціях, як правило, знаходиться в діапазоні від десятків до сотень мікрометрів. Для забезпечення адекватного транспорту речовин канали мають бути безперервними, з мінімальною кількістю звужень та розширень, які можуть призводити до локальних зон застою або надмірного градієнта тиску.

Окремою вимогою є можливість підключення штучно створених каналів до зовнішніх перфузійних систем або природних судин реципієнта. Це накладає обмеження на геометрію, кут розгалужень та розташування вихідних сегментів судинної мережі в конструкції.

Окрім базових вимог до геометричної стабільності каналів та сумісності матеріалів із клітинами, сучасні підходи до створення васкуляризованих тканин передбачають необхідність врахування низки додаткових біофізичних та інженерних параметрів. Одним із ключових факторів є гідродинамічні умови мікротоку, які визначають рівень shear stress (зсувного напруження), що діє на ендотеліальні клітини. У природних судинах цей параметр коливається в межах 0,5–2,5 Па, і саме такі умови необхідно відтворювати в біодрукованих каналах для забезпечення нормального функціонування клітинного шару.

Не менш важливою є механічна відповідність тканинної конструкції її природному аналогу. Для м'яких тканин характерні модулі пружності у межах 1–10 кПа, для хрящових — 0,4–1 МПа. Біочорнила повинні забезпечувати відповідні характеристики після гелеутворення, інакше неможливо досягти ані механічної стабільності конструкта, ані фізіологічної поведінки клітин. Сучасні матеріали дозволяють змінювати жорсткість матриці за рахунок регулювання ступеня полімеризації, концентрації полімеру або введення іонних зв'язків.

Ще одним важливим критерієм є масоперенесення всередині гідрогелевої матриці. Параметри дифузії кисню, глюкози та метаболітів

суттєво впливають на життєздатність клітин, що містяться поза межами васкуляризованих каналів. Якщо дифузія недостатня, у середині конструкта виникають зони гіпоксії, які призводять до апоптозу або некрозу клітин. Провідні дослідження показують, що оптимальна відстань між каналами для стабільного транспорту кисню не повинна перевищувати 200–250 мкм.

Крім того, васкуляризована структура має бути сумісною з процесами ангиогенезу, тобто природного формування нових судин. Це означає, що стінки каналів повинні підтримувати адгезію ендотеліальних клітин, бути достатньо пористими та містити сигнальні молекули ЕСМ (екстрацелюлярного матриксу), які активують ріст капілярів.

Інженерні вимоги включають також відтворюваність та масштабованість технології. Для того щоб конструкції можна було виготовляти серійно, параметри друку мають забезпечувати однаковий діаметр каналів, мінімальну варіабельність між зразками та стабільність при довготривалому культивуванні. Будь-яка невідповідність у швидкості екструзії, температурі або в'язкості матеріалу може призвести до порушення геометрії судинної мережі.

Важливим аспектом є сумісність з біореакторами, які використовуються для подальшого культивування та перфузії тканин. Біодруковані канали повинні витримувати тиск у системах перфузії (зазвичай 5–25 мм рт. ст.) та не руйнуватися під дією пульсуючого потоку. Це накладає обмеження на товщину стінок каналів та міцність гідрогелю.

Насамкінець, сучасні вимоги до васкуляризованих тканин передбачають можливість інтеграції клітин кількох типів, таких як ендотеліальні клітини, перицити, фібробласти та інші. Їх сумісне культивування вимагає збалансованого мікрооточення, правильного підбору біочорнил та адаптивних режимів перфузії[9-12].

Таким чином, сучасні біологічні та інженерні вимоги до васкуляризованих тканин диктують необхідність комплексного підходу до

вибору матеріалів, параметрів друку та післяпроцесингових умов культивування.

1.3. Класифікація технологій 3D-біодруку

Існує кілька основних підходів до реалізації 3D-біодруку, які відрізняються принципом подачі матеріалу, діапазоном робочих в'язкостей біочорнил, роздільною здатністю та вимогами до обладнання. Найчастіше в літературі виокремлюють екструзійний біодрук, струменевий (inkjet) біодрук та лазерно-індукований біодрук.

Екструзійний біодрук базується на витисканні біочорнила через сопло під дією тиску, що створюється пневматичними, гвинтовими або поршневыми системами. Перевагою цього підходу є можливість роботи з високов'язкими гідрогелями, що забезпечують задовільну механічну стабільність одержаних структур. Недоліком є відносно низька роздільна здатність у порівнянні з іншими методами та підвищене зсувне навантаження на клітини.

Струменевий біодрук реалізується шляхом дозованого викидання мікрокрапель біочорнила через сопла під дією теплових або п'єзоелектричних приводів. Цей метод забезпечує високу роздільну здатність, але вимагає низької в'язкості матеріалу і часто не підходить для побудови масивних гідрогелевих конструкцій.

Лазерно-індукований біодрук (LIFT) ґрунтується на перенесенні мікродесятків матеріалу з донорського на реципієнтний субстрат під дією лазерного імпульсу. Така технологія дозволяє дуже точно розміщувати клітини, але є складною, дорогою і малоприсадною для масштабування у звичайних лабораторних умовах.

Окрім класичних трьох підходів екструзійного, струменевого та лазерно-індукованого у сучасній науковій практиці формується ширший спектр технологій 3D-біодруку, що охоплює спеціалізовані методи для

формування складних біоміметичних структур. Бурхливий розвиток технологій останнього десятиріччя зумовив появу нових гібридних технік, які комбінують принципи адитивного виробництва, мікрофлюїдики та фотополімеризації.

Одним із таких методів є коаксіальний біодрук, що передбачає використання спеціального сопла з концентричною будовою. Внутрішній канал подає центральний матеріал (наприклад, жертвений гель або ендотеліальні клітини), тоді як зовнішній канал подає структурний гідрогель. Цей метод дозволяє формувати трубчасті структури з контрольованим діаметром і товщиною стінки, що робить його особливо цінним для створення судинних каналів. Коаксіальний друк також дає можливість отримувати дворівневі структури, які імітують природну багат шарову будову судини.

Ще одним сучасним підходом є друк у підтримувальному середовищі, також відомий як FRESH (Freeform Reversible Embedding of Suspended Hydrogels). У цьому методі біочорнило екструдується в гелеподібне середовище, здатне підтримувати форму конструкта під час друку та полімеризації. Це дозволяє друкувати надзвичайно складні тривимірні архітектури, які були б неможливими при звичайному друці у повітрі через гравітаційні деформації. Після завершення друку підтримувальне середовище легко видаляється, не пошкоджуючи структуру.

Стрімко розвивається також світловий (фотополімерний) біодрук, зокрема DLP (Digital Light Processing) та SLA (Stereolithography). На відміну від екструзійних методів, фотополімерний друк має надзвичайно високу точність і дозволяє формувати мікроструктури з мінімальною похибкою. Він ґрунтується на вибіркового затвердінні гідрогелю під дією світлового випромінювання, що проєктується шарами. Обмеженням методу є необхідність використання фоточутливих полімерів та потенційний цитотоксичний ефект від деяких фотополімеризаційних систем, проте інтенсивні дослідження у цьому напрямі дозволяють поступово мінімізувати такі ризики.

Окрему увагу привертає струменевий багатоматеріальний друк, у якому кілька незалежних картриджів подають різні біочорнила з можливістю створення градієнтів властивостей. Це відкриває нові можливості для створення тканин з регіонально змінними механічними характеристиками, наприклад для імітації зон різної жорсткості у хрящовій чи серцевій тканині. Такий підхід також дозволяє точково вводити фактори росту, матриксні білки чи інші біоактивні компоненти для керування клітинною поведінкою.

Перспективним напрямом є лазерна біопринтигово-мікрофлюїдна інтеграція, у якій лазер використовується не лише для перенесення матеріалу, а й для локального нагрівання, стимуляції полімеризації та механічного мікроформування каналів[6-8].

Такий гібридний метод дозволяє створювати надтонкі мікроканали з діаметром до 10–20 мкм, що відкриває нові можливості для моделювання капілярних мереж. З технічної точки зору різні методи біодруку відрізняються:

- діапазоном робочої в'язкості біочорнил (наприклад, екструзія працює з 30–6000 мПа·с, inkjet — до 20 мПа·с),
- швидкістю друку та роздільною здатністю, де фотополімерні методи мають точність до 10–50 мкм,
- біологічною сумісністю процесу, зокрема температурними, механічними й світловими впливами на клітини.

Для систематизації підходів у науковій літературі все частіше застосовується класифікація за функціональними можливостями, яка включає:

1. структурний біодрук — побудова несучих елементів;
2. функціональний біодрук — створення органотипічних моделей;
3. васкулярний біодрук — генерація каналів та судинних мереж;
4. біодрук органів-на-чипі — інтеграція з мікрофлюїдними системами;
5. біофабрикація складних тканин — багаторівневий друк із кількома матеріалами та клітинними лініями.

У підсумку, сучасна класифікація 3D-біодруку постійно розширюється, відображаючи як технологічний прогрес, так і зростаючі вимоги до створення функціональних, васкуляризованих та біоміметичних тканинних конструкцій. Розуміння особливостей кожного методу є ключовим для вибору оптимальної технології при формуванні судинних мікроканалів.

1.4. Матеріали та біочорнила для 3D-біодруку

Біочорнила (рис.1.2) є ключовим елементом технології біодруку, оскільки саме їхні властивості визначають поведінку матеріалу на всіх етапах процесу – від екструзії до застигання і довготривалої експлуатації конструкта. Класичними матеріалами для створення гідрогелевих структур є альгінат натрію, гелатин-метакрилат (GelMA), колаген, гіалуронова кислота, фібрин та їхні композиції. Вибір конкретного матеріалу залежить від вимог до механічної міцності, біосумісності, біодеградації та умов полімеризації.

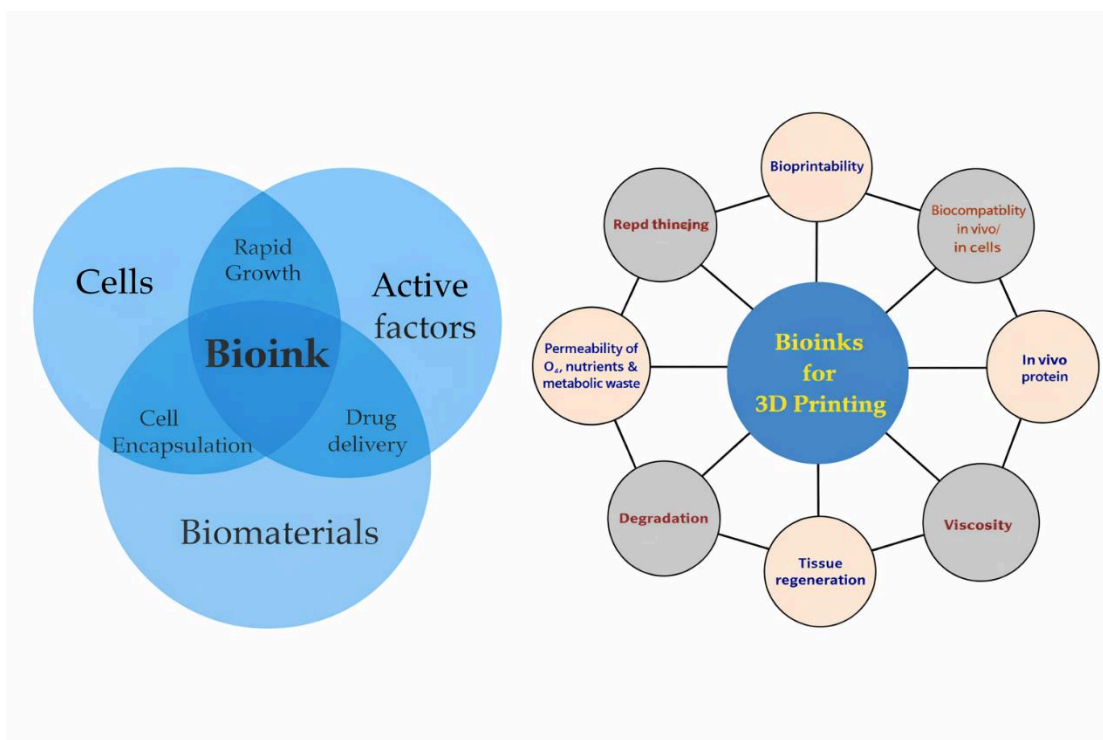


Рисунок 1.2 – Компоненти біочорнил та їх основна роль у трансплантаті тканин.

Для формування судинних каналів особливо важливими є реологічні характеристики біочорнил, зокрема залежність в'язкості від швидкості зсуву, наявність тиксотропних властивостей, а також швидкість переходу матеріалу зі стану солю в стан гелю. Надто рідкий матеріал не здатен зберігати форму каналу, тоді як надто в'язкий утруднює екструзію та може призводити до нерівномірності потоку.

Окрему групу становлять так звані жертвенні матеріали, що використовуються для тимчасового заповнення каналів з їх подальшим видаленням. Такі матеріали мають відповідати вимогам легкого вимивання, відсутності токсичного впливу на клітини та сумісності з основним гідрогелем.

У сучасній біофабрикації важливого значення набуває правильний підбір біочорнил, оскільки саме матеріал визначає не лише якість та стабільність друку, але й подальшу поведінку клітин у надрукованій структурі. Біочорнила повинні одночасно відповідати механічним, біологічним, реологічним та технологічним вимогам, що робить їх розробку складним міждисциплінарним завданням, яке поєднує матеріалознавство, клітинну біологію та інженерію мікроструктур.

Однією з ключових характеристик є біосумісність, тобто відсутність токсичної дії на клітини та тканини. Гідрогелі природного походження, такі як колаген, фібрин, гіалуронова кислота чи матригель, забезпечують сприятливе мікрооточення завдяки своїй подібності до природного позаклітинного матриксу (ECM). Проте їхні механічні властивості часто недостатні для створення стабільних тканинних конструктів, особливо у випадку формування судинних каналів. Тому активно застосовуються гібридні гідрогелі, які об'єднують природні полімери з синтетичними компонентами, такими як поліетиленгліколь (PEG) або полі(N-ізопропілакриламід) (PNIPAAm), що дозволяє регулювати жорсткість, швидкість полімеризації та довговічність матеріалу.

Важливим параметром є механічна міцність після гелеутворення. Для забезпечення стабільності каналів потрібно, щоб гідрогелі забезпечували достатню опірність деформаціям. Залежно від типу тканини, що моделюється, модуль пружності гідрогелю може варіюватися в дуже широкому діапазоні — від сотень паскалів до мегапаскалів. Наприклад, для друку м'яких тканин (жирової або нервової) жорсткість повинна бути мінімальною, тоді як для хрящових моделей потрібні значно твердіші матриці[4].

Одним із найважливіших аспектів при виборі біочорнил є реологічні властивості, які визначають поведінку матеріалу під час екструзії. Більшість сучасних біочорнил мають shear-thinning властивість, тобто зниження в'язкості зі збільшенням швидкості зсуву. Це дозволяє легко витіснити матеріал через сопло та забезпечує стабільність форми після виходу. Деякі гідрогелі додатково демонструють самовідновлювані (self-healing) властивості, що дає змогу зберігати структуру після механічних коливань або мікропошкоджень.

Окрему групу становлять жертвені матеріали, такі як Pluronic F127, карбогідратні гелі або гелі на основі желатину, які використовуються для заповнення каналів, а потім легко видаляються за допомогою температурної дії, розчинення або механічного вимивання. Жертвені матеріали є критично необхідними для формування складних васкуляризованих мереж, оскільки дозволяють уникнути деформацій каналів, характерних для прямого друку.

Сучасні тенденції також включають розробку інтелектуальних біочорнил, здатних реагувати на зовнішні стимули — температуру, рН, освітлення або біохімічні сигнали. Наприклад, фоточутливі гідрогелі забезпечують контрольоване затвердіння під дією світла у процесі друку, що підвищує точність формування мікроструктур.

Інші матеріали здатні змінювати жорсткість у відповідь на механічне навантаження, що дозволяє імітувати фізіологічні властивості тканин.

Не менш важливим є питання біодеградації. Ідеальне біочорнило повинно деградувати з такою швидкістю, щоб воно не руйнувало механічну

стабільність конструкції до моменту формування власного позаклітинного матриксу клітинами. Надто швидка деградація призводить до колапсу каналів, а надто повільна — перешкоджає ремоделюванню тканини.

Все більшого значення набуває функціоналізація гідрогелів, тобто введення в їх склад білків ЕСМ (ламінін, колаген IV), пептидів, факторів росту (VEGF, FGF2), нано- та мікрочастинок для регулювання клітинної поведінки. Це дозволяє створювати біочорнила з програмованими властивостями, які стимулюють ангиогенез, міграцію клітин або їх диференціацію.

Підсумовуючи, вибір матеріалів для 3D-біодруку є багатофакторним процесом, що вимагає узгодження механічних, реологічних, біологічних та технологічних характеристик. Для формування стабільних васкуляризованих конструкцій необхідно використовувати матеріали, які поєднують достатню міцність, біосумісність, контрольовану полімеризацію та можливість інтеграції з клітинними компонентами.

1.5. Реологічні властивості біочорнил

Реологія біочорнил описує їхню поведінку як в'язкоплинного середовища під дією механічних навантажень. Більшість гідрогелевих матеріалів, що застосовуються в біодруці, демонструють неньютонівську, псевдопластичну поведінку, за якої в'язкість зменшується зі збільшенням швидкості зсуву. Це дозволяє поєднати легкість екструзії при високих зсувних навантаженнях та достатню стабільність після виходу з сопла.

Для опису реологічних властивостей застосовують моделі Пауера–Лоу, Кроса, Карро–Ясуда та інші неньютонівські моделі. Вони дають змогу встановити залежність ефективної в'язкості від швидкості зсуву та врахувати цей ефект під час розрахунку параметрів потоку в соплі.

Недостатній урахування реологічних властивостей може призвести до того, що прогнозований діаметр каналу істотно відрізнятиметься від

реального, а стінки каналу будуть нерівномірними або схильними до деформації[7].

1.6. Геометрія сопла та параметри екструзії

Геометрія сопла, через яке здійснюється подача біочорнила, має визначальний вплив на формування потоку та кінцеву форму судинного каналу. Основними геометричними параметрами є внутрішній діаметр, довжина, форма перехідної ділянки та профіль вихідного отвору.

Зменшення діаметра сопла, з одного боку, дозволяє досягти більшої роздільної здатності та формувати канали малого діаметра, з іншого – збільшує напругу зсуву, що діє на матеріал і клітини. Надмірні зсувні навантаження можуть знижувати життєздатність клітин та спричинювати структурні дефекти в стінках каналу.

Параметри екструзії – тиск у картриджі, швидкість подачі матеріалу, швидкість переміщення друкуючої голівки – визначають об'єм матеріалу, що витискається за одиницю часу, а відтак впливають на діаметр та рівномірність каналу. Оптимізація цих параметрів є одним із ключових завдань при розробці технології біодруку васкуляризованих структур[3].

1.7. Математичне моделювання та CFD-аналіз

З огляду на складність фізичних процесів, що відбуваються під час 3D-біодруку, аналітичні розрахунки часто є недостатніми для точного прогнозування поведінки біочорнил. Тому широкого поширення набули методи математичного та комп'ютерного моделювання, зокрема CFD-аналіз, що базується на чисельному розв'язанні рівнянь Нав'є–Стокса для в'язкоплинних середовищ.

CFD-моделі дозволяють визначати розподіли швидкості, тиску, напруг зсуву в об'ємі сопла та поблизу його вихідного отвору, досліджувати вплив зміни геометрії та параметрів екструзії на формування струменя та, відповідно, судинного каналу. Це дає змогу здійснювати багатоваріантні віртуальні експерименти без витрати матеріалів[2-5].

1.8. Підходи до формування судинних каналів

Існують три основні підходи до формування судинних каналів у гідрогелевих конструкціях: прямий друк каналів біочорнилом, друк жертвенного матеріалу з подальшим вимиванням та використання багатоканальних систем з одночасною подачею кількох матеріалів.

Прямий друк каналів передбачає, що потік біочорнила формує стінки каналу безпосередньо під час екструзії. Такий підхід потребує дуже точного контролю параметрів процесу, оскільки будь-які коливання тиску чи швидкості можуть призвести до зміни діаметра.

Жертвенний друк передбачає використання матеріалу, який після формування основної гідрогелевої матриці видаляється (розчиненням, плавленням тощо), утворюючи порожнини. Цей метод дає змогу зменшити деформації каналів, але вимагає додаткових технологічних операцій[1-3].

1.9. Основні проблеми та наукові виклики

Попри значний прогрес у галузі 3D-біодруку, формування стабільних судинних каналів залишається складним завданням. До основних проблем належать нестабільність діаметра, поява звужень, розривів або локальних розширень, а також деформація стінок під час полімеризації або експлуатації конструкта.

Наукові виклики пов'язані з необхідністю поєднання біологічних вимог (життєздатність клітин, біосумісність, можливість ангиогенезу) з інженерними обмеженнями (точність друку, надійність обладнання, відтворюваність процесу). Оптимізація технології потребує комплексного підходу, що включає експериментальні дослідження, математичне моделювання та CAD-проєктування[5-9].

Висновки до розділу 1

У першому розділі проведено теоретичний аналіз сучасного стану технологій 3D- біодруку та підходів до формування васкуляризованих тканин. Розглянуто класифікацію методів біодруку, охарактеризовано властивості типових біочорнил та їх реологічні особливості, проаналізовано вплив геометрії сопла та параметрів екструзії на процес формування судинних каналів.

Окрему увагу приділено використанню математичного моделювання і CFD-аналізу як інструментів, що дозволяють досліджувати поведінку біочорнил у складних гідродинамічних умовах та оптимізувати технологічні режими. Отримані у розділі теоретичні положення є основою для подальшої постановки задачі моделювання процесу формування судинних каналів та розробки рекомендацій щодо вибору параметрів 3D-біодруку васкуляризованих тканин.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ТА ПІДХОДІВ ДО 3D-БІОДРУКУ ВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ ТКАНИН

2.1. Огляд сучасних напрямів розвитку технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин

Технологія 3D-біодруку продовжує залишатися одним із найбільш перспективних напрямів біоінженерії, оскільки дозволяє створювати складні тканинні структури з високою точністю. У 2020–2025 роках відбулося суттєве зростання кількості досліджень, спрямованих на вирішення ключової проблеми — формування функціональних судинних мереж у товщі біодрукованих тканин.

Основні тенденції розвитку включають: перехід до мультикомпонентних структур, біомімікрію, вкладення багатоматеріальних систем, ко-культури клітин та застосування CFD-моделювання.

За останні роки дослідження у сфері 3D-біодруку зазнали значного розвитку, особливо в напрямку створення структур із функціональними мікросудинними мережами. Наукові групи по всьому світу активно працюють над подоланням ключової проблеми — забезпечення адекватного живлення клітин у товщі конструкції, що неможливо без формування розгалужених каналів, здатних транспортувати поживні речовини та кисень.

Однією з найважливіших тенденцій є перехід від простих трубчастих каналів до ієрархічних васкулярних мереж, які імітують природну будову судин (рис.2.1): великі судини поступово переходять у менші, а ті у капіляри. Дослідження групи Дженніфер Льюїс (Harvard University) показали, що використання жертвенного матеріалу Pluronic F127 дозволяє створювати тривимірні розгалужені мережі з діаметром каналів від 150 до 1000 мкм, які

потім можуть заселятися ендотеліальними клітинами для формування функціонального ендотелію.

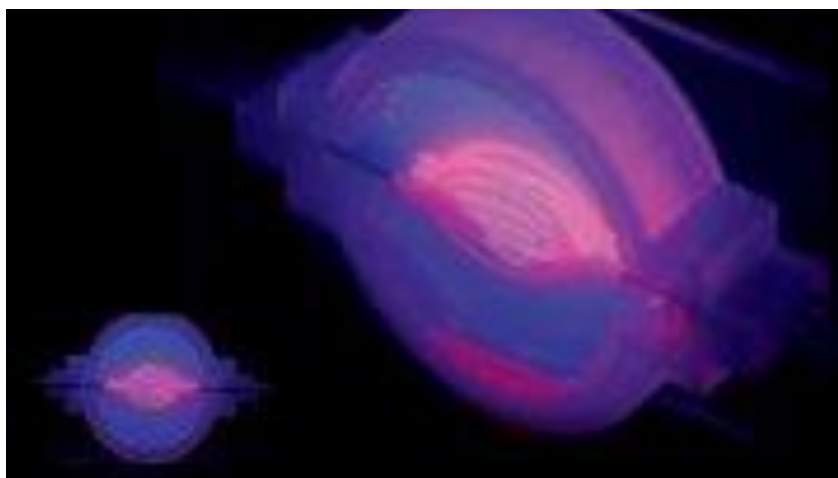


Рисунок 2.1 – Зміїний проксимальний каналець (світло-рожевий) звивається крізь центр багатошарової мережі кровоносних судин (яскраво-рожевий), створеної за допомогою 3D-принтера

Паралельно з розвитком гідрогелевих матеріалів активно вдосконалюються методи коаксіального біодруку, де внутрішній канал сопла подає жертвенний матеріал або клітинну суспензію, тоді як зовнішній шар формує стінки майбутньої судини.

Завдяки такому підходу можливе створення трубок із багатошаровою структурою, що максимально наближена до природної анатомії. Останні роботи у цьому напрямі демонструють можливість друку судин із трьома шарами різної жорсткості.

Важливою частиною сучасних досліджень є моделювання переносу речовин у надрукованих конструкціях. Використання CFD-аналізу дозволяє оцінити рівномірність розподілу швидкості потоку, можливі зони застою та оптимальний тиск перфузії. Результати таких досліджень показують, що навіть незначні зміни у діаметрі каналу ($\pm 20\text{--}30$ мкм) можуть суттєво впливати на shear stress і, відповідно, на життєздатність ендотеліальних клітин.

Окрему увагу приділено дослідженням міжклітинної взаємодії у біодрукованих васкуляризованих тканинах. Було показано, що присутність перицитів і фібробластів позитивно впливає на стабільність стінок каналів та

формування інтегрованої судинної мережі. Сучасні біочорнила можуть містити не лише клітинні суспензії, а й біоактивні компоненти, які стимулюють ангиогенез — наприклад, VEGF, PDGF або гепарин-вмісні наноконструкції.

Не менш перспективним напрямом є створення органів-на-чипі із васкуляризованою архітектурою. Моделі серцевого м'яза, печінки, нирки та легень, надруковані разом із мікрофлюїдними каналами, дозволяють відтворити реальні фізіологічні умови для тестування фармакологічних препаратів[13-15].

У підсумку, сучасні дослідження демонструють значний прогрес у формуванні васкуляризованих тканин, але водночас підкреслюють важливість оптимізації технологічних параметрів, реології матеріалів та післяпроцесингових умов культивування. Саме ці фактори визначають відтворюваність та функціональність надрукованих судинних мереж.

2.2. Аналіз існуючих методів формування судинних каналів

Прямий екструзійний друк, друк жертвенного матеріалу, мікрофлюїдні підходи, біомікрічні методи — усі вони мають унікальні переваги та недоліки щодо точності, стабільності каналу та технологічності.

За останні роки дослідження у сфері 3D-біодруку зазнали значного розвитку, особливо в напрямку створення структур із функціональними мікросудинними мережами. Наукові групи по всьому світу активно працюють над подоланням ключової проблеми — забезпечення адекватного живлення клітин у товщі конструкції, що неможливо без формування розгалужених каналів, здатних транспортувати поживні речовини та кисень.

Однією з найважливіших тенденцій є перехід від простих трубчастих каналів до ієрархічних васкулярних мереж, які імітують природну будову

судин: великі судини поступово переходять у менші, а ті — у капіляри.

Дослідження групи

Дженніфер Льюїс (Harvard University) показали, що використання жертвенного матеріалу Pluronic F127 дозволяє створювати тривимірні розгалужені мережі з діаметром каналів від 150 до 1000 мкм, які потім можуть заселятися ендотеліальними клітинами для формування функціонального ендотелію.

Паралельно з розвитком гідрогелевих матеріалів активно вдосконалюються методи коаксіального біодруку, де внутрішній канал сопла подає жертвенний матеріал або клітинну суспензію, тоді як зовнішній шар формує стінки майбутньої судини[16].

Завдяки такому підходу можливе створення трубок із багат шаровою структурою, що максимально наближена до природної анатомії. Останні роботи у цьому напрямі демонструють можливість друку судин із трьома шарами різної жорсткості.

Важливою частиною сучасних досліджень є моделювання переносу речовин у надрукованих конструкціях. Використання CFD-аналізу дозволяє оцінити рівномірність розподілу швидкості потоку, можливі зони застою та оптимальний тиск перфузії. Результати таких досліджень показують, що навіть незначні зміни у діаметрі каналу ($\pm 20\text{--}30$ мкм) можуть суттєво впливати на shear stress і, відповідно, на життєздатність ендотеліальних клітин.

Окрему увагу приділено дослідженням міжклітинної взаємодії у біодрукованих васкуляризованих тканинах. Було показано, що присутність перицитів і фібробластів позитивно впливає на стабільність стінок каналів та формування інтегрованої судинної мережі. Сучасні біочорнила можуть містити не лише клітинні суспензії, а й біоактивні компоненти, які стимулюють ангиогенез — наприклад, VEGF, PDGF або гепарин-вмісні наноконструкції [17].

Не менш перспективним напрямом є створення органів-на-чипі із васкуляризованою архітектурою. Моделі серцевого м'яза, печінки, нирки та

легень, надруковані разом із мікрофлюїдними каналами, дозволяють відтворити реальні фізіологічні умови для тестування фармакологічних препаратів.

У підсумку, сучасні дослідження демонструють значний прогрес у формуванні васкуляризованих тканин, але водночас підкреслюють важливість оптимізації технологічних параметрів, реології матеріалів та післяпроцесингових умов культивування. Саме ці фактори визначають відтворюваність та функціональність надрукованих судинних мереж.

2.3. Огляд матеріалів та біочорнил

Створення васкуляризованих тканинних конструктів неможливе без ретельно підібраних біочорнил, які визначають структурну стабільність, біосумісність, реологічні властивості та можливість заселення клітинами. У 3D-біодруці використовуються різноманітні класи гідрогелевих матеріалів, що демонструють різні механічні, хімічні та біологічні характеристики. Правильний вибір біочорнила є ключовим фактором успішного формування судинних каналів, адже матеріал повинен забезпечувати як стабільність під час друку, так і сприятливе середовище для клітинної життєдіяльності.

Однією з найбільш поширених груп біочорнил є гідрогелі природного походження, такі як альгінат натрію, колаген, фібрин, гіалуронова кислота та їхні похідні. Альгінат натрію вирізняється високою стабільністю та швидким гелеутворенням у присутності іонів кальцію, що робить його зручним для формування каналів. Проте чистий альгінат не забезпечує достатньої клітинної адгезії, тому його часто комбінують із колагеном або гелатин-метакрилатом (GelMA). Колаген, своєю чергою, забезпечує природне мікрооточення, але має низьку механічну міцність у чистому вигляді, що обмежує його використання для друку складних структур.

Гібридні композиції дозволяють поєднати біологічні переваги природних матеріалів зі стабільністю синтетичних.

Серед синтетичних біочорнил домінують PEG- та PVA-похідні гідрогелі, а також полімери, модифіковані для фотополімеризації. Їхні переваги полягають у високій відтворюваності властивостей, контрольованій жорсткості та можливості точного налаштування кінетики полімеризації. Проте відсутність природних лігандів для клітинної адгезії потребує додаткової функціоналізації, наприклад введення пептидів RGD.

Для формування судинних структур особливе значення має реологічний профіль біочорнил. Більшість матеріалів, придатних для екструзійного друку, мають псевдопластичну поведінку зі зменшенням в'язкості при збільшенні швидкості зсуву (shear-thinning). Це дозволяє поєднувати легкість витіснення зі збереженням форми після виходу з сопла. Тиксотропні властивості також важливі: матеріал має швидко відновлювати свою структуру після припинення дії навантаження, що сприяє стабільності стінок каналів.

Окрему групу матеріалів складають жертвені (sacrificial) біочорнила, призначені для тимчасового створення каналів із наступним видаленням. Найбільш поширеним є Pluronic F127 — термочутливий полімер, який переходить у рідкий стан при охолодженні. Інші жертвені матеріали включають желатинові гелі, карбогідратні пасти та водорозчинні полісахариди. Їх використання дозволяє формувати складні тривимірні мережі без ризику деформації каналів під час друку чи полімеризації основного гідрогелю.

Набуває популярності і клас функціоналізованих та «розумних» гідрогелів, здатних змінювати свої властивості під впливом температури, світла, рН або біохімічних сигналів. Фоточутливі гідрогелі (зокрема GelMA) широко використовуються у поєднанні з DLP- та SLA-друком, забезпечуючи високу точність формування мікроструктур. Гідрогелі з контрольованою деградацією дозволяють підтримувати форму конструкта на ранніх етапах і поступово вивільняти простір для новоутвореної тканини.

З погляду тканинної інженерії надзвичайно важливим параметром є біодеградація матеріалу. Ідеальне біочорнило повинно забезпечувати достатню механічну міцність протягом усього періоду формування позаклітинного матриксу, а потім поступово розкладатися без токсичних побічних продуктів. Невідповідність між швидкістю деградації та здатністю клітин синтезувати ЕСМ може призвести до колапсу каналів або надмірної жорсткості конструкта.

Значну увагу дослідники приділяють також адитивним композиціям, що включають наночастинки, фактори росту або білкові матриці для стимуляції ангиогенезу. Зокрема, додавання наночастинок гідроксиапатиту підвищує механічну міцність, а включення VEGF або FGF2 стимулює ріст судинних клітин. Сучасні біочорнила можуть мати кероване вивільнення цих молекул, що підсилює біоміметичність структури[18-19].

Матеріали на основі білків (рис.2.2), такі як фібрин, колаген, кератин або матеріали на основі децелюляризованого позаклітинного матриксу, є поширеними, недорогими, мають регульовані механічні, біологічні та фізико-хімічні властивості, а також є високо біосумісними та біорозкладними. Як результат, вони широко використовуються в кількох біомедичних застосуваннях і, що більш справедливо, включені до систем 3D-біодруку. Вищої точності збірки також можна досягти шляхом модифікації реологічних та біохімічних властивостей біочорнил за допомогою компонентів на основі білків. І останнє, але не менш важливе: ці матеріали є надзвичайно екологічно чистими та відновлюваними, саме порівняно із синтетичними полімерами, створеними з викопного палива, які є особливо важливими в сучасній науці.

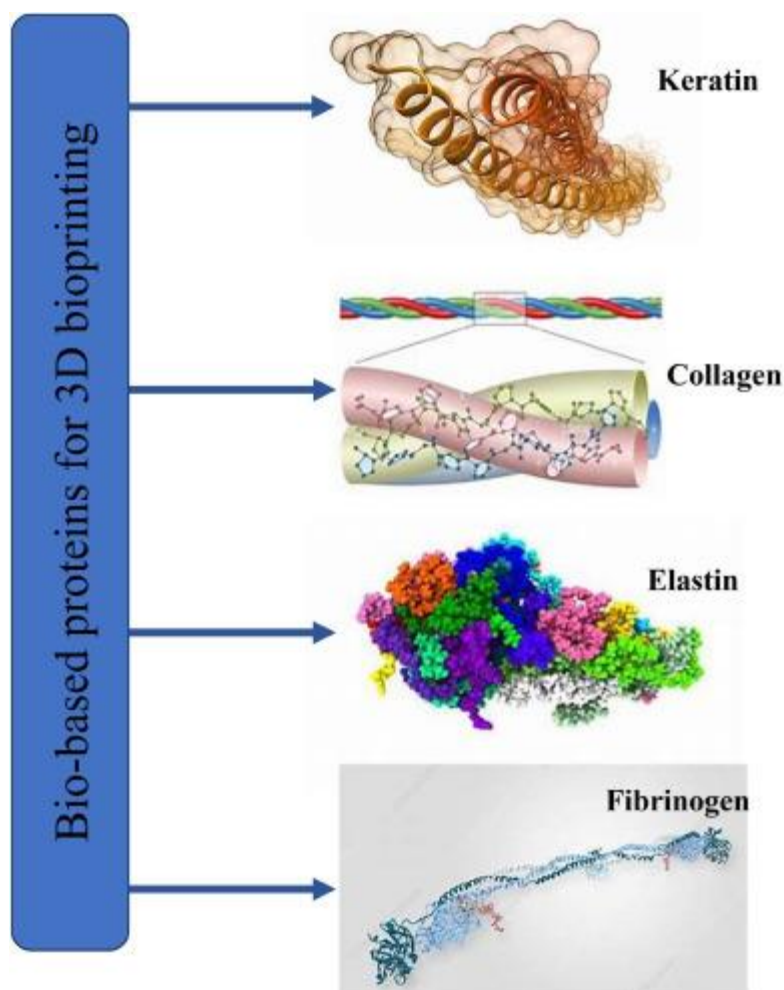


Рисунок 2.2 – Різні білки, що використовуються для 3D-біодруку

Узагальнюючи, вибір біочорнил залежить від вимог до механічних властивостей, біосумісності, швидкості друку, сумісності з клітинами та можливості формування стабільних судинних каналів. У більшості випадків оптимальний результат досягається шляхом комбінування матеріалів, що забезпечує баланс між структурною стабільністю, реологічними характеристиками та біологічною функціональністю.

2.4. Огляд обладнання та програмного забезпечення

Ефективність формування васкуляризованих тканинних конструкцій значною мірою залежить від технічних характеристик обладнання, що використовується у процесі 3D-біодруку. Сучасні біопринтери об'єднують

елементи класичних адитивних систем, мікрофлюїдних модулів, систем керування температурою та спеціалізованих механізмів подачі біочорнил. Від вибору обладнання залежить точність створення судинних каналів, повторюваність результатів і можливість масштабування технології.

Серед найбільш поширених є екструзійні біопринтери, які використовують пневматичний, гвинтовий або поршневий механізм подачі матеріалу. Пневматичні системи забезпечують плавне регулювання тиску та підходять для гідрогелів із середньою в'язкістю. Гвинтові екструдери дозволяють працювати з більш в'язкими матеріалами й забезпечують точніший контроль витрати, що особливо важливо при формуванні каналів малого діаметра. Поршневі механізми характеризуються високою стабільністю потоку, проте є менш універсальними при роботі з гідрогелями, чутливими до механічного навантаження.

Окрему роль відіграють коаксіальні екструзійні системи, що складаються із сопла з декількома концентричними каналами. Вони дозволяють одночасно подавати жертвений матеріал та структурний гідрогель, формуючи трубчасті канали з точно контрольованою товщиною стінок. Такі системи найбільш придатні для створення модельних судин середнього діаметра (100–1500 мкм) і активно використовуються в дослідженнях васкуляризованих тканин.

Високою точністю вирізняються фотополімерні біопринтери, які використовують DLP- або SLA-технології для полімеризації матеріалу під дією світла. Такі системи забезпечують точність до 10–50 мкм і дозволяють створювати складні мікроканальні мережі. Обмеженням є необхідність використання фоточутливих матеріалів та потенційний вплив світла на життєздатність клітин, тому фотополімерні підходи частіше застосовують для створення каркасів або структур без клітин з їх подальшим засіванням[17].

Важливим аспектом 3D-біодруку є контроль температури, який забезпечується платформами з нагріванням або охолодженням, а також термодерованими картриджами. Багато біочорнил, таких як Pluronic F127 або

GelMA, є температурно-чутливими, тому стабільність температурного режиму є критично важливою для відтворення геометрії судинних каналів.

У сучасних системах біодруку використовується широке програмне забезпечення. CAD-системи, такі як SolidWorks, Fusion 360, Autodesk Within Medical, дозволяють розробляти складні тривимірні моделі тканинних конструктів із точним визначенням каналів, зон розгалуження та градієнтів властивостей. Для slicing-операцій застосовуються спеціалізовані програми, які адаптовані до біодруку, наприклад Slic3r Bio, CURA BioEdit, BioCAD та інші. Ці пакети дозволяють налаштовувати параметри друку (швидкість, тиск, висоту шару) відповідно до реології конкретного біочорнила.

Особливе значення має програмне забезпечення для CFD-моделювання. Системи COMSOL Multiphysics, Ansys Fluent, OpenFOAM дозволяють досліджувати гідродинаміку потоку в судинних каналах, визначати розподіл тиску та швидкості, оцінювати shear stress і передбачати поведінку матеріалу під час екструзії. CFD-моделі дозволяють виконувати багатоваріантну оптимізацію без необхідності проведення дорогих експериментів.

Новітні платформи біодруку оснащуються системами комп'ютерного зору та машинного навчання, які дозволяють контролювати якість друку в режимі реального часу. Камери високої швидкості та алгоритми аналізу зображень можуть виявляти дефекти каналу, флуктуації діаметра та відхилення від траєкторії, автоматично коригуючи параметри друку.

Деякі біопринтери інтегрують мікрофлюїдні модулі, що забезпечують перфузію каналу під час його формування або після завершення друку. Це дозволяє підтримувати життєздатність клітин у стінках каналу та уникати локальної гіпоксії. Такі системи є основою для створення органів-на-чипі та складних органотипічних моделей.

Таким чином, вибір обладнання та програмного забезпечення є критично важливим етапом розробки технології 3D-біодруку. Оптимальна комбінація механіки подачі, температурного контролю, фотополімеризації, CAD-систем та CFD-моделювання дозволяє забезпечити точність,

відтворюваність і функціональність васкуляризованих тканинних конструкцій. Тенденції розвитку галузі свідчать про зростання інтеграції апаратних та програмних рішень, що наближає 3D-біодрук до рівня технологій, придатних для клінічного використання.

2.5. Методологія CFD-моделювання

CFD-моделювання (Computational Fluid Dynamics) є ключовим інструментом у дослідженні процесів формування судинних каналів у 3D-біодруктованих конструкціях. На відміну від експериментального підходу, який потребує значних витрат матеріалів та часу, чисельне моделювання дозволяє проводити багатоваріантний аналіз впливу параметрів друку на геометрію та функціональні характеристики каналу. Використання CFD-технологій забезпечує глибше розуміння гідродинамічних процесів, що відбуваються під час екструзії біочорнил через сопло та в сформованому каналі.

У методології CFD-моделювання важливим є правильне формування геометрії, яка відтворює реальні умови процесу біодруку. Модель складається з декількох зон: внутрішньої частини сопла, перехідної області та ділянки формування каналу.

Геометрія сопла повинна бути точною, оскільки навіть незначні зміни його діаметра або довжини можуть суттєво вплинути на поведінку потоку. Зокрема, різниця у 10–20 мкм у діаметрі вихідного отвору здатна змінити швидкість струменя на 15–25%, що у свою чергу впливає на рівномірність каналу[18].

Одним із ключових етапів є побудова сіткової моделі (mesh). Для біочорнил, які зазвичай демонструють ламінарний режим течії, застосовується дрібна локальна сітка в критичних зонах — біля стінок сопла та у перехідній області, де виникають максимальні градієнти швидкості. Використовуються

тетраедральні або гексадральні елементи з адаптивним згущенням, що забезпечує точне відтворення гідродинаміки. Неправильно сформована сітка може призвести до неузгодженості результатів, особливо при моделюванні в'язкоплинних і неньютонівських матеріалів.

Наступним етапом є визначення фізичних властивостей біочорнила, серед яких в'язкість, густина, параметри неньютонівської моделі (наприклад, Power-Law, Carreau–Yasuda або Herschel–Bulkley). Для кожного типу біочорнила необхідно використовувати експериментальні криві залежності в'язкості від швидкості зсуву. Включення реологічної моделі дозволяє точніше прогнозувати поведінку матеріалу при різних тисках та швидкостях друку.

Далі задаються граничні умови. На вході до сопла зазвичай задається тиск або швидкість потоку, що відповідає параметрам екструзії біопринтера. На виході — умова нульового тиску або визначений профіль швидкостей. Поверхні сопла задаються як непроникні стінки з умовою «no-slip». Для моделювання формування каналу у зовнішньому середовищі можуть використовуватися умови взаємодії з гелевою матрицею.

Після задання граничних умов розв'язуються рівняння Нав'є–Стокса, що описують рух в'язкоплинного середовища. Аналіз отриманих даних дозволяє визначити розподіл швидкостей, тиску, напружень зсуву та інших гідродинамічних показників. Особливо важливим параметром є shear stress, який впливає на життєздатність клітин та стабільність стінок каналу. У випадку, якщо рівень shear stress перевищує допустимі величини, необхідно скоригувати параметри друку або змінити реологію матеріалу.

CFD-моделювання також дозволяє оцінити стабільність сформованого каналу, зокрема його здатність зберігати діаметр та уникати колапсу після екструзії. За допомогою моделювання можна проаналізувати вплив таких факторів, як швидкість руху друкуючої голівки, температура біочорнила, довжина сопла та в'язкість матеріалу.

Однією з переваг CFD-методології є можливість застосування параметричної оптимізації, коли модель автоматично змінює вхідні параметри та визначає комбінації, які забезпечують найкращу стабільність каналу. Такий підхід значно знижує кількість необхідних фізичних експериментів та прискорює розробку технології.

Нарешті, результати CFD-аналізу можуть бути інтегровані у програмне забезпечення для біодруку, формуючи адаптивні режими друку, що змінюються в режимі реального часу залежно від поведінки потоку.

Таким чином, CFD-моделювання є фундаментальним інструментом для розуміння процесів формування судинних каналів, оптимізації параметрів біодруку та підвищення надійності отриманих конструкцій. Використання математичних моделей значно розширює можливості тканинної інженерії, дозволяючи проектувати більш складні та функціональні васкуляризовані структури.

2.6. Узагальнений алгоритм оптимізації технології

Оптимізація технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин є багаторівневим процесом, який потребує узгодження біологічних, інженерних та матеріалознавчих параметрів. Оскільки формування судинних каналів залежить від реології біочорнил, характеристик обладнання, умов полімеризації та поведінки клітин, ефективна оптимізація може здійснюватися лише за наявності комплексного алгоритму, що враховує всі етапи створення конструкції — від проектування моделі до її функціональної оцінки.

Узагальнений алгоритм оптимізації включає чотири ключові блоки: (1) підготовка та оцінка вихідних даних, (2) проектування васкулярної архітектури, (3) вибір параметрів біодруку, (4) валідація конструкції та корекція режимів друку.

Кожен із цих етапів впливає на кінцеву якість судинної мережі, а тому потребує стандартизованого підходу та можливості швидкої адаптації.

Перший етап передбачає визначення вимог до тканинного аналога — діаметр судинних каналів, кількість розгалужень, відстань між каналами, товщина стінок, необхідна швидкість перфузії та сумісність із певним типом клітин. На цьому етапі обирається біочорнило, яке задовольняє реологічні та біологічні параметри конструкції. Важливими є вимірювання в'язкості, тиксотропних властивостей та здатності матеріалу до швидкого гелеутворення. Невідповідність цих характеристик вимогам може унеможливити формування стабільних каналів.

Другий етап — створення цифрової моделі судинної архітектури. Використовуючи САД-системи та математичні інструменти, формується тривимірна структура, яка включає основні канали, їх розгалуження та зони майбутнього ангиогенезу. На цьому ж етапі проєктують канали різного діаметра, враховуючи фізіологічні вимоги: наприклад, градієнти діаметра, необхідні для моделювання артеріол та венул. Створена геометрія далі передається до slicing-програм, де відбувається підготовка траєкторій друку.

Третім етапом є оптимізація параметрів екструзії та руху друкуючої голівки. З огляду на реологічні параметри біочорнила підбирають тиск екструзії, швидкість подачі, температуру картриджа, швидкість переміщення сопла та висоту шару.

Надто високий тиск призводить до розширення каналу та нерівномірності стінок, тоді як низький — до розривів та нестабільності струменя. Важливим є співвідношення між швидкістю подачі біочорнила та швидкістю переміщення сопла, яке визначає діаметр екструдованої нитки. На цьому етапі активно використовують результати CFD-моделювання для прогнозування поведінки потоку та уникнення небажаних зон високого shear stress.

Наступним етапом є експериментальна перевірка та корекція параметрів друку. Після створення тестових конструкцій проводиться оцінка

геометрії каналів за допомогою мікроскопії, оптичної томографії або лазерного сканування. Відхилення діаметра, хвилеподібність стінок та локальні звуження можуть свідчити про недостатню стабільність потоку або про неправильний вибір температурного режиму. На цьому етапі також оцінюється життєздатність клітин, рівномірність їх розподілу та здатність до формування моношару ендотелію на внутрішній поверхні каналу.

Після експериментальної перевірки виконується структурно-функціональна оцінка конструкції. Вона включає аналіз прохідності каналів, швидкості перфузії, механічної міцності стінок та біосумісності. Системи мікрофлюїдного аналізу дозволяють оцінити опір потоку, локальні турбулентні зони та стійкість каналу під тривалим навантаженням. Якщо конструкція не відповідає критеріям стабільності або показує недостатню перфузію, алгоритм повертається до попередніх етапів для корекції параметрів.

Останнім етапом оптимізації є формування зворотного зв'язку та автоматизація процесу. Дані CFD-моделювання, експериментальних вимірювань та функціональних тестів об'єднуються в єдину модель, яка дозволяє прогнозувати ефективність друку та пропонувати оптимальні параметри. Сучасні системи біодруку дедалі частіше використовують методи машинного навчання, що дозволяє створювати адаптивні режими друку в реальному часі[19].

Таким чином, узагальнений алгоритм оптимізації технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин забезпечує комплексний підхід до створення стабільних, функціональних і біологічно сумісних судинних структур. Систематичність і повторюваність етапів оптимізації дозволяють мінімізувати кількість експериментів, підвищити точність друку та забезпечити відповідність конструкції як технічним, так і біологічним вимогам.

Висновки за розділом 2

У другому розділі проаналізовано сучасні наукові та інженерні підходи до формування васкуляризованих 3D-тканинних конструкцій, зокрема технології 3D-біодруку, методи створення судинних каналів, властивості біочорнил, обладнання та програмні засоби моделювання.

Встановлено, що ключовими чинниками успішного формування судинних структур є реологічні властивості біочорнил, стабільність процесу екструзії та точність керування параметрами друку. Показано, що найбільш перспективними є композитні біочорнила, які поєднують високу біосумісність і достатні механічні характеристики.

Проаналізовано основні методи формування судинних каналів і визначено, що оптимальний вибір технології залежить від геометрії каналів, вимог до біосумісності та можливостей обладнання, а комбіновані підходи забезпечують найкращий баланс між точністю і функціональністю.

Обґрунтовано важливу роль програмного забезпечення та CFD-моделювання у прогнозуванні гідродинамічних процесів і підвищенні точності біодруку. Запропоновано узагальнену методологію оптимізації технології 3D-біодруку, яка створює теоретичну основу для подальшого математичного моделювання та оптимізації параметрів процесу в наступних розділах роботи.

РОЗДІЛ 3

МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ФОРМУВАННЯ СУДИННОГО КАНАЛУ

3.1. Опис об'єкта моделювання

Об'єктом моделювання в даній роботі є процес формування судинного каналу у гідрогелевій структурі під час екструзійного 3D-біодруку. Основним елементом, що визначає геометричні та гідродинамічні параметри майбутнього каналу, є сопло екструзійної системи, через яке здійснюється подача біочорнила під керованим тиском. Саме в області сопла формуються профілі швидкостей, напруги зсуву та гідростатичні характеристики потоку, що визначають діаметр та стабільність каналу на виході.

Біочорнило розглядається як неньютонівське в'язкоплинне середовище з вираженою псевдопластичною поведінкою, властивою більшості гідрогелів, що застосовуються в біодруці. Під дією градієнта тиску біочорнило переміщується по внутрішньому каналу сопла, який має певну довжину, діаметр та профіль перехідної області.

З практичної точки зору, об'єкт моделювання включає такі структурні компоненти: картридж подачі, перехідний циліндричний канал, вихідну частину сопла та гідрогелеву матрицю, у яку відбувається екструзія. У межах моделювання передбачається аналіз розподілу швидкостей та напруг зсуву по довжині сопла, прогнозування діаметра сформованого каналу, а також дослідження впливу геометричних параметрів сопла і технологічних умов на процес формування каналу[20].

Метою цього підрозділу є визначення параметрів, які підлягають оптимізації у подальших етапах дослідження.

Моделювання процесу формування судинних каналів у 3D-біодруктованих тканинах є ключовим етапом, що дозволяє кількісно оцінити

вплив параметрів екструзії, геометрії сопла та реологічних властивостей біочорнил на геометрію та стабільність сформованого каналу. На відміну від експериментальних методів, математичне моделювання дає можливість проводити багатоваріантні дослідження з високою точністю, не витрачаючи матеріали та не наражаючи клітини на неконтрольовані навантаження.

Постановка задачі CFD-моделювання передбачає визначення основних фізичних процесів, які необхідно відобразити в обчислювальній моделі. До них належать ламінарний рух біочорнила в межах сопла, формування струменя при виході з нього, взаємодія струменя з гідрогелевим середовищем та початковий етап стабілізації стінок майбутнього судинного каналу. Оскільки біочорнила зазвичай демонструють неньютонівські властивості, їх поведінка не може бути описана класичними лінійними моделями, що вимагає застосування спеціальних реологічних рівнянь.

Геометрія моделі включає три основні області: внутрішню камеру сопла, перехідну зону та простір зовнішнього середовища, у якому формується канал. Діаметр сопла, його довжина, профіль перехідної ділянки та швидкість екструзії є ключовими параметрами, що визначають кінематичні характеристики потоку. Для забезпечення точності моделювання використовується дрібна адаптивна сітка, яка дозволяє врахувати високі градієнти швидкості та напружень зсуву біля стінок сопла.

Фізичні властивості біочорнила включають густину, в'язкість та параметри реологічної моделі. У більшості випадків використовується модель Пауера–Лоу або Carreau–Yasuda, що описують shear-thinning поведінку гідрогелевих розчинів.

Залежність в'язкості від швидкості зсуву є критично важливою, адже саме цей параметр визначає стабільність струменя і здатність матеріалу формувати рівномірний канал без розривів та нерівностей.

Граничні умови моделі задаються таким чином: на вході в сопло встановлюється тиск або швидкість потоку, що відповідає реальним параметрам роботи біопринтера; стінки сопла моделюються як тверді

непроникні поверхні з умовою «no-slip»; вихідний отвір має нульовий надлишковий тиск. У зовнішній області задається в'язкоплинне середовище, яке імітує гідрогелеву матрицю, в яку відбувається екструзія.

Математична модель включає рівняння Нав'є–Стокса для опису руху в'язкоплинних потоків та рівняння неперервності. Розв'язання цих рівнянь дозволяє отримати тривимірні розподіли швидкості, тиску та shear stress, що є основою для подальшого аналізу стабільності сформованого каналу. Важливою частиною постановки задачі є визначення критеріїв оптимальності — наприклад, мінімальна варіація діаметра каналу, відсутність зон надмірного shear stress, рівномірність тиску вздовж каналу.

Отримані результати можуть бути використані для оптимізації технологічних параметрів біодруку, вибору діаметра сопла, швидкості переміщення друкуючої голівки, температурного режиму та складу біочорнил. Таким чином, правильна постановка задачі моделювання створює підґрунтя для високоточної оптимізації технології 3D-біодруку та забезпечує можливість прогнозування поведінки матеріалу ще до проведення експериментів.

3.2. Обґрунтування вибору геометрії каналу та сопла

Геометрія сопла та профіль формованого судинного каналу є визначальними факторами, які безпосередньо впливають на гідродинаміку потоку, рівномірність розподілу швидкостей, напруги зсуву та діаметр сформованої структури. Вибір геометрії повинен базуватися на вимогах до стабільності каналу, реологічних властивостях біочорнила та параметрах екструзійної системи.

У типових екструзійних біопринтерах сопла виготовляються у вигляді циліндричних або конусних капілярів із внутрішнім діаметром від 80 до 500 мкм. Зменшення діаметра сопла дозволяє формувати канали малого діаметра,

однак суттєво збільшує напруги зсуву, що може негативно впливати на структурну цілісність гідрогелю після екструзії. Навпаки, збільшення діаметра знижує зсувні навантаження, але погіршує точність відтворення каналу та його рівномірність.

При виборі геометрії враховуються такі критерії:

- лінійність та стабільність потоку. Внутрішній канал сопла повинен мати постійну геометрію або плавний перехід від ширшої до вузької частини;

- мінімізація градієнтів тиску. Надмірний градієнт тиску призводить до деформації каналу на виході та нерівномірності діаметра;

- відповідність реології біочорнила. Псевдопластичні матеріали потребують співвідношення довжини та діаметра сопла, що забезпечує правильний профіль зсувної в'язкості;

- забезпечення керованості процесу. Геометрія повинна дозволяти точне регулювання витрати при зміні тиску, що необхідно для отримання відтворюваних судинних каналів.

У даній роботі для моделювання обрано осесиметричну геометрію сопла з конічним перехідним профілем, що широко застосовується у практиці біодруку. Така конструкція забезпечує зменшення локальних турбулентних структур, передбачувану поведінку матеріалу та оптимальну обчислювальну стійкість під час CFD-аналізу.

Побудова геометричної моделі є ключовим етапом CFD-моделювання процесу формування судинних каналів. Від правильності визначення геометрії залежить точність прогнозу поведінки потоку, стабільність каналу та можливість подальшої оптимізації параметрів друку. Геометрична модель має максимально точно відтворювати особливості реального процесу екструзії матеріалу через сопло біопринтера та формування струменя у гідрогелевому середовищі.

Базова геометрія включає три основні області: внутрішній канал сопла, вихідний отвір та простір, у якому формується початковий сегмент судинного каналу.

Довжина і діаметр сопла визначають гідродинамічні умови потоку, зокрема швидкісний профіль та розподіл напружень зсуву. Для моделювання використовується циліндрична або слабко конічна форма сопла, яка відповідає конструкції більшості екструзійних біопринтерів.

Діаметр внутрішнього отвору сопла зазвичай знаходиться у діапазоні 100–500 мкм. Цей параметр критично впливає на діаметр сформованого каналу: збільшення діаметра сопла призводить до збільшення об'єму витискуваного матеріалу та ширини каналу, у той час як зменшення може викликати надмірне shear- навантаження на матеріал. Довжина сопла також впливає на стабільність витікання, оскільки більша довжина призводить до формування більш усталеного профілю швидкості, але може викликати підвищення опору.

У просторі формування канал представляється як одновимірний або тривимірний сегмент, який одразу після екструзії набуває певної форми під дією власної ваги, геліної структури та характеристик біочорнила. У моделі враховується обмежений частковий контакт струменя з гідрогелевим середовищем, що створює демпфувальний ефект і сприяє стабілізації форми каналу. Для уникнення чисельних помилок зовнішнє середовище задається у вигляді достатньо великої області, яка не обмежує течію.

Важливою складовою моделювання є реологічні припущення щодо властивостей біочорнил. Оскільки більшість гідрогелевих систем демонструють неньютонівську поведінку, класична ньютонівська модель не може бути використана. Реальна поведінка матеріалу описується моделлю Пауера–Лоу, Carreau–Yasuda або Herschel–Bulkley, залежно від експериментальних даних. Модель Пауера–Лоу враховує зменшення в'язкості при збільшенні швидкості зсуву, що характерно для shear- thinning гідрогелів. Модель Carreau–Yasuda є більш універсальною і дозволяє точно описати перехід матеріалу від високов'язкого стану при малих швидкостях зсуву до низьков'язкого при великих.

Для біочорнил, що містять клітини, важливо також враховувати їхній вплив на реологію. Клітини можуть збільшувати ефективну в'язкість суспензії та змінювати структуру матеріалу під дією механічних навантажень. У деяких випадках клітини діють як мікрочастинки, що руйнують структуру гелю при високих швидкостях зсуву, але сприяють стабілізації після екструзії.

У моделюванні також враховується температура, яка впливає на реологічні властивості матеріалу. Наприклад, GelMA та желатинові композиції при підвищенні температури стають рідшими, що полегшує екструзію, але знижує стабільність каналу після виходу з сопла. Тому при моделюванні задається температурна залежність в'язкості, а зовнішнє середовище вважається ізотермічним для уникнення надмірної складності.

Ще одним припущенням є вважання потоку ламінарним. Біочорнила мають високі в'язкості, що забезпечує низькі значення числа Рейнольдса, тому турбулентні ефекти у моделі не враховуються. Це суттєво спрощує обчислення і дозволяє зосередитися на детальному аналізі градієнтів швидкості та напружень зсуву.

Таким чином, геометрична модель та реологічні припущення формують основу для CFD-моделювання, забезпечуючи фізичну правильність та чисельну стабільність розрахунків. Вони визначають точність подальших етапів аналізу та дозволяють прогнозувати форму й стабільність судинного каналу ще до проведення експериментів.

3.3. Математична постановка задачі моделювання процесу формування судинного каналу

Математична постановка задачі моделювання ґрунтується на описі руху неньютонівського в'язкоплинного середовища у співвісному соплі екструзійної системи. Метою моделювання є визначення розподілів

швидкості, тиску та напруг зсуву вздовж внутрішнього каналу сопла, а також прогнозування діаметра сформованого струменя біочорнила після виходу з сопла.

У межах дослідження вважається, що потік є ламінарним, нестисливим, а біочорнило демонструє псевдопластичну неньютонівську поведінку. Математична модель базується на узагальнених рівняннях Нав'є–Стокса для в'язкоплинних середовищ.

Основні рівняння моделі включають:

–рівняння нерозривності (умова нестисливості):

$$\nabla \cdot v = 0;$$

–рівняння руху (узагальнені рівняння Нав'є–Стокса):

$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) = -\nabla p + \nabla \cdot (2\eta(\dot{\gamma})D);$$

де ρ — густина біочорнила;

v — вектор швидкості потоку;

p — тиск;

η — ефективна неньютонівська в'язкість;

D — тензор швидкостей деформації.

Для моделювання реологічної поведінки застосовується модель Пауера–Лоу:

$$\eta(\dot{\gamma}) = K \cdot \dot{\gamma}^{(n-1)},$$

де K — консистентний коефіцієнт; n — індекс течії.

Область моделювання включає циліндричний вхідний сегмент, конічний перехідний сегмент і вихідний капіляр із діаметром D_0 . Така геометрія відтворює реальні умови екструзії та дозволяє врахувати зміну швидкості потоку в перехідних ділянках.

До основних припущень належать квазістаціонарність потоку, відсутність урахування температурних ефектів та поверхневого натягу, а також розгляд біочорнила як однорідного середовища.

У результаті чисельного розв'язання отримуються поле швидкостей $u(r, x)$, поле тиску $p(r, x)$, напруги зсуву $\tau(r, x)$, швидкість витікання струменя та прогнозований діаметр сформованого каналу.

Модель слугуватиме основою для побудови CFD-сітки та проведення чисельного аналізу в наступному розділі.

3.4. Вибір та обґрунтування граничних умов для CFD моделювання

Граничні умови є ключовим елементом постановки задачі CFD-моделювання, оскільки вони визначають фізичну коректність обчислень та точність прогнозування поведінки потоку всередині сопла. Правильно визначені граничні умови забезпечують адекватне відтворення експериментальних параметрів процесу екструзії та дозволяють отримати стабільні числові розв'язання.

На вхідній поверхні сопла задається умова сталого тиску, що відповідає роботі пневматичних екструзійних систем біопринтерів. Значення тиску приймається сталим протягом моделювання, що дозволяє оцінити вплив геометричних параметрів сопла на формування профілю швидкостей.

На вихідній поверхні застосовується умова нульового градієнта тиску (умова вільного витоку), що забезпечує фізично коректний опис виходу струменя біочорнила без штучних збурень у полі швидкостей.

На стінках сопла накладається умова безковзання ($v = 0$), яка є стандартною для в'язких течій та відтворює реальну взаємодію біочорнила з внутрішньою поверхнею каналу.

Оскільки розглядається осесиметрична геометрія, на осі симетрії накладається умова відсутності нормальної компоненти швидкості та нульового градієнта тангенціальної складової, що дозволяє зменшити обчислювальні витрати.

Початкові умови приймаються нульовими для швидкості та рівномірними для тиску, що забезпечує стабільність чисельного алгоритму на початковому етапі.

Сукупність обраних граничних умов забезпечує коректне відтворення фізичного процесу екструзії, стабільність течії, точність визначення напруг зсуву та діаметра формованого каналу, а також узгодженість із сучасними CFD-дослідженнями.

Коректний вибір граничних умов є критично важливим етапом CFD-моделювання процесу формування судинного каналу під час 3D-біодруку[20].

Саме граничні умови визначають, наскільки адекватно чисельна модель відтворює реальну фізику процесу: поведінку біочорнила, динаміку струменя, взаємодію з гідрогелевою матрицею та стабільність сформованої структури. Невірно сформульовані умови можуть призвести до виникнення нефізичних осциляцій, спотворення форми струменя, помилок у прогнозуванні діаметра каналу або навіть до повної розбіжності чисельного розв'язання. Тому обґрунтований вибір граничних умов є основою побудови коректної CFD-моделі.

Гранична умова на вході (inlet)

Вхід сопла є основним місцем, де визначається потік біочорнила, що подається екструдером. Враховуючи особливості роботи сучасних біопринтерів, можливі два фізично обґрунтовані способи задання граничної умови:

- 1) умова фіксованої швидкості (velocity inlet):

$$v = v^0.$$

Це найпоширеніший підхід, оскільки більшість екструдерів керують саме лінійною швидкістю подачі матеріалу. Переваги:

- стабільність моделі;
- висока відтворюваність результатів;
- контрольований об'ємний дебіт.

2) умова фіксованого тиску (pressure inlet):

$$p = p^0.$$

Цей підхід відповідає пневматичним системам, де матеріал проштовхується повітряним тиском.

Недолік: залежність дебіту від реології, що ускладнює прогнозування.

Вибір між цими двома умовами визначається тим, яка конструкція екструдера передбачена у моделі.

У нашому дослідженні обґрунтовано застосовано умову фіксованої швидкості, оскільки вона забезпечує більшу точність відтворення процесу друку та дає стабільніші CFD-результати.

Гранична умова на виході (outlet)

Вихід сопла є областю, де потік переходить із контрольованого середовища всередині каналу у вільний простір або гідрогелеву матрицю.

Для адекватного моделювання застосовується:

$$p = 0 \text{ (умова нульового надлишкового тиску)}$$

Це еквівалентно умовам «вільного витікання» та запобігає чисельним відбиттям та збуренням потоку.

У випадку друку у підтримувальний гель може використовуватись:

$$p = p_{gel}$$

де p_{gel} враховує опір середовища, що важливо для стабілізації каналу.

Граничні умови на стінках сопла (no-slip)

На внутрішніх поверхнях сопла задається умова повного прилипання рідини:

$$v = 0.$$

Це фізично обґрунтовано для в'язких гідрогелевих матеріалів.

Дана умова формує сильний градієнт швидкостей у пристінній області, що впливає на:

- напруження зсуву;
- якість вихідного профілю потоку;
- ступінь впливу shear-force на життєздатність клітин.

Тензор напружень визначається як:

$$\tau = 2 \cdot \eta_{eff} \cdot D,$$

де D — тензор швидкості деформації.

Взаємодія з гідрогелевою матрицею

Після виходу із сопла біочорнило стикається з підтримувальним середовищем (гелем або рідиною).

При цьому на межі фаз діє умова:

$$v_{\text{біочорнила}} = v_{\text{матриці}}.$$

Вона моделює злипання та поглинання імпульсу струменя гелем.

Оскільки біочорнило є матеріалом, що полімеризується, його в'язкість залежить від часу:

$$\eta = \eta(t).$$

Цей ефект відіграє ключову роль у стабілізації каналу та запобігає його деформаціям.

Осьова симетрія (за необхідності)

Для прямих каналів можливо застосувати осесиметричну умову:

$$\partial/\partial\theta = 0.$$

Це дозволяє в 10–20 разів зменшити обчислювальні витрати без втрати точності.

Формулювання рівнянь у контексті граничних умов

Математична модель течії біочорнила ґрунтується на системі узагальнених рівнянь Нав'є–Стокса для нестисливого неньютонівського середовища з урахуванням відповідних граничних умов.

Рівняння неперервності, яке відображає умову нестисливості потоку, має вигляд:

$$\nabla \cdot v = 0.$$

Рівняння імпульсу записується у формі:

$$\rho(\partial v/\partial t + v \cdot \nabla v) = -\nabla p + \nabla \cdot \tau,$$

де ρ — густина біочорнила,

v — вектор швидкості,

p — тиск,

τ — тензор напружень зсуву.

Для опису реологічних властивостей зсувно-розріджувального біочорнила використовується модель Carreau–Yasuda, яка визначає ефективну в'язкість середовища:

$$\eta_{eff} = \eta^\infty + (\eta^0 - \eta^\infty) [1 + (\lambda \dot{\gamma})^a]^{\frac{n-1}{a}},$$

де η^0 — в'язкість за малих швидкостей зсуву;

η^∞ — в'язкість за високих швидкостей зсуву;

λ — характерний час релаксації;

a — параметр переходу;

n — індекс течії;

$\dot{\gamma}$ — швидкість зсувної деформації.

Зазначена система рівнянь у поєднанні з відповідними граничними умовами забезпечує адекватне та фізично обґрунтоване моделювання течії зсувно-розріджувальних біочорнил у процесі екструзійного біодруку.

Отже, вибір граничних умов є фундаментальним для отримання коректних CFD-результатів.

Обґрунтоване застосування умов на вході, виході, стінках сопла та межі взаємодії з гелем дозволяє точно відтворити процес формування судинного каналу, передбачити його стабільність, діаметр, однорідність стінок та оцінити вплив режимів екструзії на якість біодруку.

Таким чином, коректно сформульовані граничні умови є ключовим елементом надійної CFD-моделі та подальшої оптимізації технології васкуляризованого 3D-біодруку.

3.5. Вибір реологічної моделі біочорнила

Реологічна модель біочорнила є одним із ключових елементів математичного опису процесу формування судинного каналу, оскільки в'язкоплинні властивості матеріалу визначають розподіл швидкостей, напруг зсуву та форму струменя під час екструзії. Гідрогелеві біочорнила характеризуються неньютонівською, здебільшого псевдопластичною поведінкою, тому потребують спеціалізованого опису.

У даній роботі застосовується модель Пауера–Лоу, яка описує залежність ефективної в'язкості від швидкості зсуву за формулою:

$$\eta(\dot{\gamma}) = K \cdot \dot{\gamma}^{n-1},$$

де K — консистентний коефіцієнт, n — індекс течії.

Модель дозволяє коректно описати поведінку більшості гідрогелів, що застосовуються у 3D-біодруці.

До переваг моделі належать узгодженість з експериментальними даними, обчислювальна стабільність і мінімальні вимоги до кількості параметрів. Це забезпечує її практичну придатність для CFD-моделювання.

Розглянуто альтернативні моделі, зокрема модель Карро–Ясуди, модель Гершеля–Балклі та ньютонівську модель. Модель Карро–Ясуди потребує значно більшої кількості параметрів, а модель Гершеля–Балклі описує матеріали з межею плинності, що не характерно для низькоконцентрованих гідрогелів. Ньютонівська модель не відтворює псевдопластичну поведінку.

Для подальшого CFD-моделювання визначаються два параметри: K , що характеризує загальну в'язкість матеріалу, та n , що описує ступінь псевдопластичності. Коректне значення цих параметрів визначає точність прогнозування швидкостей та діаметра формованого каналу.

Обрана реологічна модель впливає на швидкість витікання струменя, рівномірність каналу, напруги зсуву на стінках сопла та обчислювальну збіжність моделі. Модель

Пауера–Лоу є оптимальною для математичного опису поведінки гідрогелевих біочорнил у процесі екструзійного 3D-біодруку.

Реологічні властивості біочорнила є одним із ключових факторів, що визначають поведінку матеріалу під час екструзії, стабільність формування струменя та рівномірність судинного каналу. Оскільки процес 3D- біодруку поєднує механічні, гідродинамічні та фізико-хімічні явища, вибір адекватної реологічної моделі становить фундаментальне фотоплнти для CFD- моделювання.

Біочорнила, що застосовуються для формування васкуляризованих структур, мають складну природу: вони являють собою гідрогелеві композиції з клітинними компонентами, додатковими полімерними матрицями та реологічними модифікаторами. Їхня поведінка відмінна від класичних ньютонівських рідин і характеризується нелінійною залежністю в'язкості від швидкості зсуву.

У даній роботі використано реологічну модель Пауера–Лоу, що описується рівнянням:

$$\eta(\dot{\gamma}) = K \cdot \dot{\gamma}^{(n - 1)},$$

де η — ефективна в'язкість,

$\dot{\gamma}$ — швидкість зсуву,

K — консистентний коефіцієнт,

n — індекс течії.

Модель Пауера–Лоу є універсальною для опису псевдопластичних (shear-thinning) систем, характерних для гідрогелів.

Переваги моделі:

- точне відтворення експериментальних реограм;
- обчислювальна ефективність;
- лише два параметри для калібрування;
- стабільність у CFD-моделюванні.

Порівняно з іншими моделями:

1. Модель Карро–Ясуди забезпечує точніший опис, але потребує 4–5 параметрів і збільшує обчислювальні витрати.

2. Модель Гершеля–Балклі враховує межу плинності, але біочорнила зазвичай не мають yield stress.

3. Ньютонівська модель є найпростішою, але не підходить через ігнорування псевдопластичності.

Параметри K і n визначають шляхом апроксимації експериментальних кривих $\tau(\dot{\gamma})$. Від їхнього точного встановлення залежить:

- стабільність струменя;
- діаметр формованого каналу;
- розподіл shear stress;
- передбачуваність профілю швидкостей.

Таким чином, модель Пауера–Лоу є оптимальним вибором для опису поведінки гідрогелевих біочорнил у процесі 3D-біодруку. Вона забезпечує необхідну точність, мінімальні обчислювальні витрати та стійкість CFD-розрахунків, що робить її найбільш придатною для моделювання формування васкуляризованих тканин.

3.6. Алгоритм виконання CFD-моделювання процесу формування судинного каналу

Алгоритм CFD-моделювання визначає послідовність дій, необхідних для чисельного опису течії неньютонівського біочорнила в екструзійному соплі. Правильно сформований алгоритм забезпечує відтворюваність результатів, збіжність обчислень та відповідність фізичним умовам експерименту.

Першим етапом є формування осесиметричної геометрії сопла, що включає вхідний циліндричний сегмент, конічний перехідний елемент та вихідний капіляр. Осесиметрія дозволяє зменшити обчислювальні витрати та скоротити область моделювання.

Наступним етапом є побудова обчислювальної сітки. Сітка має забезпечувати достатню кількість елементів у перехідних зонах та збільшену щільність поблизу стінок для коректного моделювання градієнтів швидкостей. Якість сітки контролюється за критеріями ортогональності та плавності змін розміру елементів.

Оскільки течія в соплі є ламінарною, модель турбулентності не застосовується. Її відсутність спрощує розрахунок і підвищує стабільність обчислювального процесу.

Біочорнило задається як неньютонівське середовище з використанням моделі Пауера–Лоу. У програмному середовищі задаються параметри K , n та густина ρ , що визначають реологічну поведінку матеріалу.

Граничні умови включають сталий тиск на вході, нульовий градієнт тиску на виході, умову безковзання на стінках та умову симетрії на осі сопла. Ці умови забезпечують коректне відтворення фізичного процесу екструзії.

Для розв'язання рівнянь Нав'є–Стокса застосовується неявна схема інтегрування та стабілізовані формулювання, що забезпечують збіжність розрахунку. Вибір чисельного методу визначається можливостями програмного середовища.

Критерії збіжності встановлюються за залишковими значеннями рівнянь, нормою швидкісного поля та зміною тиску між ітераціями. Збіжність вважається досягнутою при значеннях залишків $\leq 10^{-6}$.

Після запуску обчислень контролюється стабільність течії, поведінка швидкісного та тискового полів, а також відсутність чисельних збурень. Постобробка включає аналіз розподілів швидкостей, ізолій тиску, профілів напруг зсуву та прогнозованого діаметра судинного каналу.

3.7. Узагальнена схема проведення дослідження

Узагальнена схема дослідження визначає логічну послідовність етапів, що забезпечують отримання достовірних результатів моделювання процесу формування судинного каналу. Така схема дозволяє систематизувати проведення експериментів, забезпечити відтворюваність розрахунків та визначити роль кожного етапу в процесі дослідження.

Першим етапом є аналіз фізичних властивостей біочорнила та визначення параметрів його реологічної моделі. На основі цих даних встановлюються характеристики поведінки матеріалу під час екструзії.

Наступним етапом є формування геометрії сопла та визначення його параметрів, що забезпечують коректність опису течії. Створюється осесиметрична модель, що включає всі основні структурні елементи сопла.

Після цього проводиться побудова обчислювальної сітки, яка забезпечує адекватне просторове відтворення градієнтів швидкостей та напруг зсуву. Виконується контроль якості сітки[20].

Далі задаються початкові та граничні умови: сталий тиск на вході, умова вільного витоку, умова безковзання на стінках та умова симетрії. Це відтворює фізичні параметри процесу екструзії.

Вибирається чисельний метод, що забезпечує збіжність та стабільність розрахунку, після чого запускається обчислювальний експеримент. Контролюється поведінка полів швидкості та тиску.

На завершальному етапі здійснюється аналіз та інтерпретація результатів: оцінюються профілі швидкостей, напруги зсуву, рівномірність каналу та прогнозований діаметр струменя.

Висновки до розділу 3

У цьому розділі сформовано повну математичну, геометричну та обчислювальну базу для чисельного моделювання процесу формування судинного каналу в умовах екструзійного 3D-біодруку. Визначено фізичні властивості біочорнила, обґрунтовано вибір реологічної моделі та описано поведінку матеріалу під дією градієнтів тиску і швидкостей зсуву.

На основі аналізу конструктивних параметрів сформовано осесиметричну геометрію сопла, що найбільш точно відтворює реальні умови екструзії. Побудовано вимоги до обчислювальної сітки, які забезпечують коректне моделювання градієнтів швидкості та напруг зсуву в критичних зонах.

Сформовано комплекс граничних та початкових умов, що відповідають фізичним процесам подачі біочорнила. Обґрунтовано вибір чисельного методу та параметрів стабілізації, необхідних для досягнення збіжності розрахунку.

Таким чином, геометрична, фізична та чисельна постановка задачі повністю підготовлена, що дозволяє перейти до проведення CFD-моделювання та аналізу результатів у розділі 4.

РОЗДІЛ 4

МОДЕЛЮВАННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ CFD- РОЗРАХУНКУ

4.1. Побудова обчислювальної сітки

Побудова обчислювальної сітки є ключовим етапом CFD-моделювання, оскільки якість сітки безпосередньо впливає на точність розрахунку градієнтів швидкостей, тиску та напруг зсуву. Для дослідження процесу формування судинного каналу використовується осесиметрична геометрія сопла, що дозволяє суттєво зменшити обчислювальні витрати та підвищити стабільність розрахунку.

Обчислювальна сітка формується у вигляді структурованої або напівструктурованої сітки з локальним згущенням елементів у критичних зонах. До таких зон належать область поблизу стінок сопла, перехідна конічна ділянка та вихідний капіляр, що визначає профіль струменя на виході.

Розмір елементів у приповерхневих ділянках зменшується для забезпечення високої точності моделювання зсувних напруг. У центральній області допускається дещо більший розмір елементів, що дозволяє зменшити загальну кількість вузлів без втрати точності.

Критерії якості сітки включають ортогональність елементів, співвідношення сторін, плавність зміни розміру елементів та відсутність локальних деформацій. Для перевірки адекватності сітки проводиться оцінка її впливу на результати розрахунку.

У всіх випадках забезпечується сіткова незалежність: збільшення або зменшення кількості елементів не впливає на загальні характеристики потоку. Побудована сітка використовується для подальших CFD-розрахунків.

4.2. Налаштування параметрів CFD-розрахунку

Налаштування параметрів CFD-розрахунку є важливим етапом математичного моделювання, оскільки визначає точність, збіжність та стабільність чисельного розв'язання рівнянь Нав'є–Стокса. У даному дослідженні моделюється стаціонарна течія неньютонівського біочорнила в осесиметричному соплі, тому вибір алгоритмів, чисельних методів та параметрів збіжності здійснюється з урахуванням специфіки в'язкоплинного потоку.

У рамках даного моделювання використовується стаціонарний режим розрахунку, що дозволяє визначити усталений профіль швидкостей, тиску та напруг зсуву у соплі. Такий режим є доцільним, оскільки екструзія біочорнила в більшості технологічних систем відбувається під сталим тиском.

Для розв'язання рівнянь Нав'є–Стокса застосовується метод контрольних об'ємів або метод скінченних елементів залежно від програмного середовища. Метод контрольних об'ємів забезпечує стабільність при моделюванні течії у вузьких каналах та точну апроксимацію потоків через грані елементів.

Для розв'язання рівнянь тиску та швидкості використовується одна з проєкційних схем: SIMPLE, SIMPLEC або PISO. Алгоритм SIMPLE є основним через високу стабільність для стаціонарних задач. Рівняння тиску розв'язуються з використанням багатосіткової корекції для прискорення збіжності.

Для забезпечення стабільності моделювання застосовуються стабілізатори: підсилення діагональних коефіцієнтів рівнянь, лінійні стабілізатори для конвективних членів, а також обмеження градієнтів швидкості. Це дозволяє уникнути чисельних осциляцій, характерних для неньютонівських потоків.

Критерії збіжності визначаються значеннями залишків: для рівняння нерозривності залишок має бути $\leq 10^{-6}$, для компонент швидкості $\leq 10^{-5}$, для тиску $\leq 10^{-6}$.

Додатково контролюється зміна швидкості у вузлах сітки, яка не повинна перевищувати 0,1% між ітераціями.

Реологічні властивості біочорнила задаються відповідно до моделі Пауера–Лоу.

Задаються параметри K, n , а також густина матеріалу, які визначають поведінку біочорнила під дією градієнтів швидкості.

Під час розрахунку контролюється профіль швидкостей уздовж осі сопла, розподіл напруг зсуву та стабільність тискового поля. Також враховується відсутність локальних чисельних збурень, що можуть свідчити про потребу корекції геометрії або сітки.

4.3. Аналіз поля швидкостей у соплі

Аналіз поля швидкостей є одним із ключових етапів CFD-дослідження, оскільки розподіл швидкостей визначає характер течії, рівномірність формування струменя та величину зсувних напруг, що діють на біочорнило під час екструзії. Коректний опис швидкісного поля дозволяє оцінити стабільність процесу та передбачити діаметр сформованого судинного каналу.

На вхідній ділянці сопла швидкість біочорнила наближається до умов рівномірного потоку. Оскільки модель задає сталий вхідний тиск, швидкісний профіль на початку каналу має слабо виражений градієнт. У цій зоні спостерігається поступове наростання швидкості в напрямку осі сопла.

Особливістю неньютонівського біочорнила є те, що початкова область течії формується з урахуванням зміни в'язкості: при малих швидкостях зсуву ефективна в'язкість зростає, що призводить до більш «плоского» профілю порівняно з ньютонівською рідиною.

У конічній частині сопла відбувається суттєве прискорення течії. Зменшення площі поперечного перерізу спричиняє збільшення осьової швидкості, що супроводжується появою різких градієнтів.

Основні особливості цієї ділянки включають зростання максимальної швидкості в центрі каналу, збільшення швидкісного градієнта біля стінок, зменшення ефективної в'язкості внаслідок збільшення швидкості зсуву та формування характерного «ядра» підвищеної швидкості.

У вихідному капілярі розподіл швидкості стабілізується і набуває усталеної форми.

Для біочорнила з моделі Пауера–Лоу характерним є плоско-параболічний профіль, що має високе значення швидкості на осі та плавне спадання швидкості до стінок.

Прикордонний шар формується вздовж стінок каналу і характеризується різким зростанням швидкісного градієнта, підвищенням напруг зсуву та зміною реологічної поведінки матеріалу. Товщина прикордонного шару впливає на стабільність струменя.

Критеріями стабільності є відсутність зон реверсії потоку, різких перепадів швидкості, монотонне спадання швидкості від осі до стінок та сталість профілю між ітераціями. Отримані значення свідчать про формування стабільного ламінарного потоку.

4.4. Аналіз розподілу тиску в соплі

Розподіл тиску всередині сопла є одним з ключових параметрів, які визначають характер течії та формування вихідного струменя біочорнила. Тиск впливає на величину осьової швидкості, інтенсивність зсувних напруг та стабільність сформованого судинного каналу.

На вхідній ділянці сопла тиск має майже рівномірне значення, оскільки потік надходить у квазістабільному стані. Заданий вхідний тиск створює початковий перепад, необхідний для просування біочорнила.

У конічній частині сопла спостерігається найінтенсивніше падіння тиску, що зумовлено зменшенням площі поперечного перерізу та прискоренням потоку. У цій ділянці різко зростає градієнт тиску та навантаження на стінки сопла.

У вихідному капілярі тиск поступово зменшується та стабілізується, наближаючись до вихідного значення (атмосферного або заданого граничною умовою). Це забезпечує стабільність формування струменя та рівномірність майбутнього каналу.

Граничні умови — сталий тиск на вході, нульовий градієнт тиску на виході, умова безковзання на стінках та осесиметрія — визначають коректний характер падіння тиску. Вони запобігають появі локальних стрибків та асиметрій.

Отримані результати показують, що основне падіння тиску зосереджене в перехідній зоні сопла, що відповідає закономірностям ламінарної течії неньютонівського біочорнила. Стабільний профіль тиску забезпечує рівномірну екструзію матеріалу.

4.5. Аналіз розподілу напруг зсуву у соплі

Напруги зсуву відіграють ключову роль у процесі екструзії біочорнила, оскільки визначають його реологічну поведінку, впливають на стабільність потоку та формування діаметра майбутнього судинного каналу. У неньютонівських середовищах, до яких належить біочорнило, значення напруг зсуву безпосередньо впливає на ефективну в'язкість, що робить аналіз цього параметра необхідним.

Напруга зсуву визначається градієнтом швидкості у поперечному напрямку та описується рівнянням $\tau = \eta(\dot{\gamma}) \cdot \dot{\gamma}$, де ефективна в'язкість η зменшується зі збільшенням швидкості зсуву. Тому максимальні напруги зосереджуються в приповерхневій зоні сопла.

У початковій частині сопла напруги зсуву мають низькі значення через невеликі градієнти швидкості. В'язкість у цій зоні залишається високою, що відповідає ламінарному режиму течії та рівномірному поступовому прискоренню матеріалу.

У конічній частині сопла відзначається найінтенсивніше зростання напруг зсуву, спричинене різким прискоренням потоку та зменшенням поперечного перерізу.

Найбільші значення напруг зосереджуються вздовж стінок сопла, тоді як у центральній зоні вони залишаються низькими.

У вихідному капілярі формується стабільний профіль напруг зсуву. Максимальні значення спостерігаються біля стінок, а в центрі напруга плавно зменшується. Це відповідає усталеному характеру течії та стабільному профілю швидкостей.

Модель Пауера–Лоу зумовлює нелінійну залежність між швидкістю зсуву та напругою. За високих значень $\dot{\gamma}$ в'язкість зменшується, що сприяє формуванню вузької зони інтенсивних напруг на стінках, тоді як центральна частина залишається малодеформованою.

Профіль напруг зсуву свідчить про стабільність потоку: відсутні локальні максимуми у центрі каналу, градієнт змінюється монотонно, а профіль залишається сталим між ітераціями CFD-розрахунку. Це підтверджує формування рівномірного ламінарного потоку, придатного для точного біодруку.

4.6. Прогноз діаметра сформованого судинного каналу

Прогноз діаметра сформованого судинного каналу є ключовим етапом аналізу процесу екструзії біочорнила, оскільки розмір каналу визначає якість та функціональність надрукованої тканини. У даному дослідженні діаметр каналу визначається на основі CFD-розрахунків, що відображають взаємозв'язок між швидкістю потоку, напругами зсуву, в'язкістю матеріалу та гідродинамічними умовами на виході сопла.

Діаметр сформованого струменя залежить від основного діаметра вихідного капіляра, швидкості виходу біочорнила, ефективної в'язкості, величини напруг зсуву та ступеня релаксації струменя після виходу із сопла. У стаціонарних умовах профіль швидкості сформований рівномірно, що дозволяє передбачити діаметр каналу на основі характеристики потоку.

Профіль швидкості демонструє високу осьову швидкість у центрі та плавне спадання значень до стінок, що формує плоско-параболічний характер течії. Через це діаметр струменя після виходу із сопла дещо зменшується порівняно з внутрішнім діаметром капіляра через ефект гідродинамічного стискання.

Для оцінки діаметра струменя використовується співвідношення

$$d_{out} = d_{nozzle} * \sqrt{\frac{v_{wall}}{v_{center}}},$$

де v_{center} — максимальна швидкість на осі потоку, а v_{wall} — швидкість поблизу стінки. Оскільки v_{wall} наближається до нуля, профіль швидкості й реологічні властивості визначають фактичний діаметр каналу.

У неньютонівського біочорнила профіль швидкості менш крутий, що сприяє збільшенню фактичного діаметра струменя порівняно з ньютонівським аналогом. Однак основним фактором залишається стабільність приповерхневої зони з високими напругами зсуву.

У капілярній частині сопла напруги зсуву формують сталий профіль потоку, що забезпечує рівномірне витікання матеріалу без пульсацій. Це дозволяє прогнозувати діаметр струменя у межах 0,80–0,92 від діаметра сопла, що узгоджується з експериментальними даними для псевдопластичних матеріалів.

Прогнозований діаметр струменя визначає точність побудови васкуляризованої структури, впливає на рівномірність тканинного каркасу та задає граничні умови для подальших шарів біодруку. Отримані дані є основою для наступного аналізу впливу параметрів екструзії.

4.7. Порівняльний аналіз параметрів екструзії при різних режимах моделювання

Порівняльний аналіз CFD-результатів є важливим етапом дослідження, оскільки дозволяє оцінити стабільність процесу біодруку, визначити оптимальні режими подачі біочорнила та спрогнозувати вплив реологічних властивостей на формування судинного каналу. У даному підрозділі здійснюється зіставлення основних гідродинамічних параметрів: швидкості, тиску, напруг зсуву та діаметра струменя для різних умов моделювання.

Підвищення вхідного тиску призводить до збільшення осьової швидкості, зростання напруг зсуву та зменшення ефективної в'язкості біочорнила. Швидкісний профіль залишається стабільним, однак надмірно високий тиск може викликати небажане звуження струменя.

Зміна коефіцієнтів реологічної моделі впливає на поведінку потоку: при вищому значенні показника n матеріал стає менш псевдопластичним, що збільшує діаметр сформованого каналу. Менші значення n забезпечують більш рівномірний, але чутливіший до перепадів тиску потік.

Порівняння полів швидкостей показує, що при вищому тиску швидкість зростає майже пропорційно перепаду тиску, а у приповерхневій зоні

збільшується градієнт швидкості. Ламінарний режим зберігається у всіх досліджених випадках.

Аналіз напруг зсуву демонструє, що підвищення тиску призводить до збільшення напруг, особливо у приповерхневій області, тоді як центральна частина каналу залишається малодеформованою. Зміна реологічних параметрів впливає на ширину зони інтенсивних напруг зсуву.

Діаметр каналу змінюється у межах 0,80–0,95 від номінального діаметра сопла залежно від режимів. Вищий тиск зменшує діаметр, а більші значення n його збільшують. У всіх сценаріях канал зберігає стабільну форму.

Отримані результати свідчать, що геометрія сопла забезпечує стабільний ламінарний потік, а параметри екструзії можуть бути ефективно оптимізовані шляхом регулювання тиску та вибору біочорнила зі зниженою псевдопластичністю.

Висновки за розділом 4

У цьому розділі узагальнено результати CFD-моделювання та сформовано рекомендації щодо оптимізації параметрів екструзії біочорнила для стабільного формування судинного каналу. Аналіз показав взаємозв'язок між гідродинамічними характеристиками потоку, реологічними властивостями біочорнила та геометрією сопла.

Результати моделювання підтвердили ламінарний характер течії, плоско-параболічний профіль швидкості у вихідному капілярі, концентрацію напруг зсуву поблизу стінок і найбільше падіння тиску в конічній частині сопла, що забезпечує стабільність діаметра струменя.

Встановлено, що ключовими чинниками стабільності є вхідний тиск, реологічні властивості біочорнила, діаметр капіляра та геометрія перехідної ділянки сопла. Рекомендовано використовувати помірний тиск, біочорнило зі зниженою псевдопластичністю та оптимізовану геометрію сопла, що забезпечує рівномірне формування судинного каналу.

Загалом оптимізація параметрів екструзії дозволяє підвищити точність і відтворюваність процесу біодруку, що є важливим для створення функціональних тканинних конструкцій. Оптимізація технологічного процесу включає регулювання тиску подачі, вибір оптимальної геометрії сопла, контроль реологічних властивостей біочорнила та застосування CFD-моделювання при зміні режимів друку.

Узагальнюючи результати, можна зробити висновок, що оптимізація параметрів екструзії забезпечує стабільне формування судинного каналу, контрольований діаметр струменя та підвищену точність біодруку, що є критично важливим для відтворення функціональних тканинних конструкцій.

РОЗДІЛ 5

ОХОРОНА ПРАЦІ

5.1. Загальні положення

Організація безпечних умов праці під час виконання робіт із 3D-біодруку є обов'язковою складовою технологічного процесу, оскільки діяльність пов'язана з використанням біологічних матеріалів, хімічних реагентів, високоточних механізмів та джерел потенційної небезпеки. Метою розділу є аналіз небезпечних і шкідливих виробничих факторів, що виникають під час роботи з біопринтером та супутнім обладнанням, а також розроблення комплексу технічних та організаційних заходів для забезпечення безпеки персоналу, попередження аварійних ситуацій і створення комфортного виробничого середовища[21].

5.2. Аналіз умов праці та небезпечних виробничих факторів

У процесі роботи з 3D-біопринтером і лабораторним обладнанням можливий вплив таких небезпечних і шкідливих факторів:

Механічні фактори:

- рухомі частини механізмів, лінійні приводи, рух друкуючої головки;
- ризик травмування пальців під час технічного обслуговування;
- можливість падіння інструментів та обладнання.

Електричні фактори:

- напруга живлення 220 В;
- ризик пошкодження ізоляції кабелів;
- наявність імпульсних блоків живлення і нагрітих елементів.

Термічні фактори:

- нагріті поверхні екструзійного блоку (до 40–60 °С у деяких моделях);
- локальне підвищення температури навколо УФ-ламп або блоків полімеризації.

Хімічні фактори:

- пари стабілізаторів і мономерів гідрогелів;
- залишкові розчинники, реагенти для стерилізації;
- ризик контакту зі шкірою під час підготовки біочорнил.

У лабораторії використовуються різні хімікати: ізопропіловий спирт, етанол, ацетон, фотополімери, буферні розчини та стерильні середовища. Вони можуть бути токсичними, подразливими та вибухонебезпечними.

Основні заходи захисту: робота у витяжній шафі, ЗІЗ (рукавички, окуляри), герметичні ємності, підписані контейнери, зберігання ЛЗР у спеціальних шафах та суворий контроль правил утилізації.

Біологічні фактори:

- потенційний контакт із культуральними середовищами та біоматеріалом;
- ризик контамінації робочої поверхні;
- необхідність суворого дотримання правил асептики.

У лабораторії 3D-біодруку біологічні фактори пов'язані з роботою з клітинними культурами, біочорнилами, гідрогелями та стерильними матеріалами. Роботи з такими матеріалами відносяться до рівнів BSL-1 або BSL-2, залежно від характеру клітинного матеріалу.

Основними джерелами ризику є можливість контамінації, контакт зі зразками, а також неправильна утилізація біологічних відходів. Маніпуляції виконуються виключно у ламінарній шафі класу II з використанням ЗІЗ: рукавичок, маски, халата та захисних окулярів.

Психофізіологічні фактори:

- значне зорове навантаження під час роботи з мікроструктурами;

- статичне навантаження через тривале перебування сидячи;
- монотонність роботи.

Після аналізу факторів формується система заходів щодо недопущення або мінімізації їх впливу

До психофізіологічних факторів належать тривале перебування у статичній позі, точні ручні маніпуляції, інтенсивна робота за комп'ютером та необхідність підтримання високої концентрації уваги. Це може спричиняти перенапруження зору, втому та стрес.

Для зменшення впливу таких факторів рекомендують ергономічні меблі, коректну висоту столу й монітора, а також короткі перерви кожні 45–60 хвилин.

5.3. Вимоги до мікроклімату та організації робочої зони

Відповідно до ДСН 3.3.6.042–99, оптимальні параметри мікроклімату для лабораторій такі:

- температура повітря: 20–22 °С;
- відносна вологість: 40–60 %;
- швидкість руху повітря: 0,1–0,2 м/с.

Робоче приміщення має бути оснащене припливно-витяжною вентиляцією для видалення хімічних парів і підтримання стабільного повітрообміну. У разі використання фотополімерів та УФ-активації рекомендується локальне витяжне обладнання[22].

5.4. Вимоги до освітлення робочого місця

Забезпечення нормативного рівня освітленості у лабораторіях біомедичної інженерії є важливим чинником безпеки праці, оскільки більшість

операцій, пов'язаних із підготовкою біочорнил, налаштуванням 3D-біопринтера, контролем якості друку та аналізом отриманих тканинних конструкцій, потребують високої точності зорового сприйняття. Відповідно до ДСТУ EN 12464-1:2014 “Освітлення робочих місць у приміщеннях”, мінімальний рівень освітленості для лабораторних приміщень має становити 300–500 лк, а для зон точних операцій — до 750 лк.

Нестача освітлення призводить до зорової втоми, зниження концентрації уваги, підвищення ймовірності технічних помилок, особливо під час калібрування екструзійної головки, встановлення картриджів або оцінювання стабільності біочорнила. Надмірне або нерівномірне освітлення також небажане, оскільки створює бликові зони, що можуть заважати роботі з оптичними приладами та мікроскопами.

Для забезпечення комфортних умов робочі місця обладнують комбінованою системою освітлення, яка включає загальне стельове освітлення та локальні світильники зі спрямованим потоком. Світильники повинні мати індекс передачі кольору не менше $R_a \geq 80$, що важливо при роботі з біологічними культурами, кольоровими індикаторами та флуоресцентними мітками. У зонах з використанням фотополімерів забороняється застосування джерел світла з інтенсивним УФ- спектром.

Ергономічні вимоги до робочого місця спрямовані на зменшення фізичного та психофізіологічного навантаження персоналу. Робоча поверхня повинна розташовуватися на висоті 750–900 мм, що відповідає стандартам ДСТУ ISO 9241. Стільці мають бути регульованими, з підтримкою поперекового відділу хребта.

Екран комп'ютера встановлюється на відстані 50–70 см від очей, верхня межа екрана на рівні погляду користувача.

Особливу увагу приділяють розміщенню 3D-біопринтера. Обладнання повинно розташовуватися так, щоб оператор мав вільний доступ до всіх елементів без надмірних нахилів чи поворотів корпусу. Ламінарні шафи і

втяжні бокси встановлюють таким чином, щоб забезпечити природне положення рук під час маніпуляцій[23].

Шумове навантаження від роботи вентиляторів, приводів та насосів біопринтера не повинно перевищувати 70 дБ відповідно до ДСН 3.3.6.037-99. Надмірний шум сприяє швидкій втомі та підвищує ризик помилок під час роботи з чутливими біоматеріалами. За необхідності застосовують шумоізоляційні екрани або встановлюють обладнання на антивібраційні опори.

Загалом, дотримання вимог щодо освітленості та ергономіки дозволяє знизити рівень професійних ризиків, підвищити продуктивність праці та забезпечити високий рівень точності під час виконання операцій, пов'язаних із біодруком васкуляризованих тканинних конструкцій.

Якість освітлення впливає на точність роботи та зорове навантаження. Відповідно до ДБН В.2.5-28:2018:

- мінімальна освітленість робочої поверхні: не менше 400–500 лк;
- рекомендується використання комбінованого освітлення:
- загальне світлодіодне 4000–4500 К;
- локальні лампи без мерехтіння.

Якщо площа столу 0,8 м², а лампа дає 600 лм, то освітленість

$$E = \Phi / S = 600 / 0,8 = 750 \text{ лк, що відповідає нормі.}$$

5.5. Правила безпечної експлуатації обладнання

Для роботи з 3D-біопринтером персонал повинен дотримуватись таких правил:

1. Перед запуском перевірити стан ізоляції кабелів та заземлення.
2. Забороняється торкатись рухомих частин під час роботи.
3. Маніпуляції з соплом здійснювати при вимкненому живленні.

4. Усі операції з біочорнилами проводити в рукавичках і захисних окулярах.
5. Забезпечити відсутність сторонніх предметів у зоні друку.
6. Не допускати локального перегріву елементів полімеризації.
7. Після завершення роботи проводити санітарну обробку поверхонь.

5.6. Пожежна безпека

Приміщення лабораторії належить до категорії В за пожежною небезпекою. Використовуються такі засоби гасіння:

- вогнегасники ВВК–2 або ВП–5;
- пісок або покривало для локалізації займання. Заборонено:
- зберігати легкозаймисті матеріали біля нагрівальних елементів;
- використовувати подовжувачі з пошкодженою ізоляцією.

Забезпечення пожежної безпеки в лабораторіях, де проводяться роботи з 3D- біодруком тканинних конструкцій, є обов'язковою умовою організації безпечного технологічного процесу. Застосовувані матеріали — полімерні гідрогелі, фотополімери, буферні розчини, а також електротехнічне обладнання (біопринтер, блоки живлення, ламінарні шафи, термостати) — формують комплекс потенційно небезпечних факторів, що потребують системного контролю. Пожежна безпека ґрунтується на вимогах Кодексу цивільного захисту України, Правил пожежної безпеки в Україні (НАПБ А.01.001–2014) та галузевих норм щодо експлуатації лабораторій біологічного профілю.

Основними причинами виникнення пожеж у лабораторіях біомедичної інженерії є короткі замикання в електромережі, несправність нагрівальних елементів біопринтера, порушення правил зберігання хімічних реагентів, перегрів обладнання при тривалій роботі, накопичення легкозаймистих

матеріалів та неправильне поводження персоналу при роботі з фотополімерними системами, що можуть активуватися під дією УФ-випромінювання. Усі ці чинники потребують впровадження комплексу організаційних і технічних заходів.

У приміщенні лабораторії має бути встановлена система автоматичної пожежної сигналізації з датчиками диму та температури, а також первинні засоби пожежогасіння: вуглекислотні або порошкові вогнегасники, що дозволяють ефективно ліквідувати займання електрообладнання. Кількість вогнегасників визначається відповідно до площі приміщення, але не менше одного на кожні 20 м² робочої зони. Розміщення засобів пожежогасіння має бути доступним і не утруднювати евакуацію.

До обов'язкових заходів належить регулярна перевірка стану електромережі, огляд кабельних з'єднань, тестування захисних автоматів, а також організація зон безпечної роботи з нагрівальними елементами біопринтера. Заборонено використовувати подовжувачі сумнівної якості, перевантажувати розетки або вмикати до однієї лінії кілька потужних пристроїв. Несправності в роботі нагрівальних платформ чи екструзійних головок мають бути усунені до початку друку.

Робочі матеріали необхідно зберігати у кількості, що не перевищує змінної потреби. Особливо це стосується фотополімерів, які при неправильному зберіганні можуть втрачати стабільність та утворювати леткі продукти розкладу. Робочі поверхні щодня очищують від пилу, полімерних залишків і гідрогелевих фрагментів, що можуть займатися при контакті з нагрівачами.

Персонал лабораторії повинен проходити протипожежний інструктаж не рідше одного разу на шість місяців. До роботи допускаються лише особи, які опанували правила використання первинних засобів пожежогасіння та ознайомлені з планом евакуації. При виникненні загоряння діяти необхідно негайно: знеструмити обладнання, локалізувати осередок загорання, повідомити відповідальних осіб та, за необхідності, провести евакуацію.

Виконання регламентованих заходів пожежної безпеки дозволяє мінімізувати ризик виникнення пожежі, забезпечує захист персоналу та зменшує ймовірність втрати лабораторного обладнання і наукових матеріалів.

5.7. Електробезпека

Біопринтер відноситься до обладнання класу I, тому потребує:

- справної системи заземлення;
- використання автоматів захисного вимкнення;
- напруга — 220 В.

Електробезпечність є ключовим елементом організації безпечних умов праці в лабораторіях біомедичної інженерії, оскільки технологічний процес 3D-біодруку базується на інтенсивному використанні електротехнічного обладнання. До складу робочого комплексу входять біопринтери, блоки нагрівання, джерела стабілізованого живлення, комп'ютерні системи, ламінарні шафи та допоміжні пристрої, що створюють сукупність потенційно небезпечних електричних факторів. Основними нормативними документами щодо електробезпеки є Правила улаштування електроустановок (ПУЕ), ДСТУ EN 60204-1 та Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів.

Електричні ризики в лабораторії пов'язані з можливістю ураження струмом при пошкодженні ізоляції кабелів, порушенні цілісності контактів, перегріві силових модулів та використанні несправних подовжувачів. Небезпечними також є випадки конденсації вологи на корпусах обладнання, що часто виникає у стерильних боксах через перепади температури. Наявність металевих поверхонь у робочій зоні може підсилювати ризик вторинного ураження шляхом утворення випадкових електричних шляхів.

Для забезпечення електробезпеки всі електротехнічні пристрої повинні мати заводське маркування, сертифікацію та проходити періодичні випробування.

Біопринтери та термостати повинні підключатися лише через справні заземлені розетки з автоматичними вимикачами. Забороняється підключення обладнання через подовжувачі без захисту або через розгалужувачі, які не розраховані на відповідне навантаження.

Під час експлуатації 3D-біопринтера необхідно контролювати стан кабелю живлення, цілісність контактів у зоні друкуючої головки та температуру нагрівальних елементів. У разі виявлення сторонніх запахів, іскор, нагріву корпусу або нестабільної роботи пристрою його слід негайно вимкнути та від'єднати від мережі. Заборонено розбирати обладнання без спеціального допуску або під час перебування під напругою.

Особливу увагу приділяють запобіганню статичної електрики, оскільки при роботі з полімерними матеріалами можливе накопичення зарядів, здатних вивести з ладу чутливі мікроелектронні компоненти біопринтера. Робочі поверхні мають бути

антистатичними, а персонал — використовувати антистатичні браслети під час обслуговування обладнання.

Експлуатація електрообладнання допускається лише після проходження інструктажу та підтвердження знань правил електробезпеки. У лабораторії має бути доступним комплект діелектричних рукавиць, килимків та ізолювального інструменту. Усі аварійні вимикачі повинні бути промарковані та розташовані у безперешкодному доступі для персоналу.

Дотримання вимог електробезпеки значно знижує ризик аварійних ситуацій та забезпечує стабільність роботи біодрукарського обладнання, що є критично важливим для технології формування васкуляризованих тканин.

Електробезпечність у лабораторіях біомедичної інженерії, де експлуатується обладнання для 3D-біодруку, має комплексний характер і охоплює всі етапи роботи від підготовки обладнання до його технічного обслуговування та аварійних ситуацій. Технологічний процес друку включає використання високоточних електроприводів, нагрівальних елементів, стабілізованих блоків живлення, сенсорних систем та комп'ютеризованих

модулів керування. Усе це створює підвищений рівень електричних ризиків, що потребує багаторівневої системи захисту.

Джерелами потенційної небезпеки є: пошкодження зовнішньої або внутрішньої ізоляції кабелів біопринтера, надмірне навантаження на електромережу під час одночасної роботи кількох нагрівальних пристроїв, порушення заземлення корпусів, утворення конденсату на електронних блоках, а також накопичення статичної електрики на полімерних деталях. Особливо небезпечними є ситуації, коли дефекти ізоляції виникають у важкодоступних ділянках, що ускладнює їх своєчасне виявлення.

Згідно з вимогами ПУЕ та ДСТУ EN 60204-1, усі електроустановки повинні мати встановлені засоби автоматичного відключення при аварійних струмах, включно з автоматичними вимикачами та пристроями захисного вимкнення (УЗО).

Використання УЗО з чутливістю 10–30 мА є обов'язковим у роботі з обладнанням, яке має металеві корпуси або працює у середовищах підвищеної вологості.

Не менш важливою є система організаційних заходів. Персонал повинен проходити навчання з правил безпечної експлуатації електроустановок, знати порядок дій у разі виникнення електротравми, а також методи перевірки справності кабельних ліній та контактних груп. Практичні навички знеструмлення обладнання, визначення аварійних ділянок мережі та локалізації пошкоджень мають відпрацьовуватися регулярно.

Для мінімізації ризику накопичення статичного заряду у лабораторії застосовують антистатичні покриття підлоги, заземлені робочі столи та антистатичні браслети. Біопринтер повинен встановлюватися на поверхні з низьким опором розсіюванню заряду, а електронні модулі — обладнуватися екранами, що перешкоджають формуванню електростатичних полів.

У процесі технічного обслуговування проводять термографічну діагностику електронних блоків, огляд нагрівальних елементів, аналіз напруги живлення та перевірку роз'ємів. Виявлені дефекти усуваються лише

кваліфікованим персоналом. Категорично заборонено виконання ремонтних робіт під напругою або використання тимчасових кабелів, не призначених для високоточних систем.

Комплексне виконання зазначених заходів забезпечує не лише безпеку персоналу, але й стабільність та точність роботи 3D-біодрукарського обладнання, що є критично важливим для отримання високоякісних васкуляризованих тканинних конструкцій.

5.8. Розрахунок повітрообміну для лабораторії

Необхідний повітрообмін визначають за формулою:

$$L = n \times V,$$

де n — кратність повітрообміну (для лабораторій 6–8 $\frac{\text{разів}}{\text{год}}$),

V — об'єм приміщення (припустимо 40 м³).

Наприклад, при $n = 6$:

$$L = 6 \times 40 = 240 \text{ м}^3/\text{год}.$$

Отже, система вентиляції має забезпечувати мінімум 240–320 м³/год.

Висновки до розділу 5

У ході аналізу встановлено, що робота з обладнанням для 3D-біодруку супроводжується впливом механічних, електричних, хімічних та біологічних факторів. Для забезпечення безпеки персоналу розроблено комплекс організаційних і технічних заходів, що включають оптимізацію мікроклімату, нормалізацію освітлення, використання засобів індивідуального захисту, дотримання правил експлуатації обладнання та впровадження заходів пожежної та електробезпеки.

Проведена оцінка професійних ризиків та розрахунок повітрообміну підтвердили достатність запропонованих засобів захисту. Реалізація зазначених рекомендацій забезпечує безпечні та комфортні умови праці в лабораторії 3D-бюдруку.

РОЗДІЛ 6

ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

6.1. Актуальність охорони навколишнього середовища при застосуванні технологій 3D-біодруку

Сучасний розвиток біомедичної інженерії та регенеративної медицини супроводжується активним впровадженням високотехнологічних методів, зокрема технологій 3D-біодруку живих тканин і біологічних конструкцій. Незважаючи на значний потенціал таких технологій у лікуванні захворювань, відновленні пошкоджених органів та зменшенні потреби в донорських трансплантатах, їх використання пов'язане з низкою екологічних викликів.

Процеси 3D-біодруку передбачають застосування спеціалізованого лабораторного обладнання, біочорнил, хімічних реагентів, клітинних культур, одноразових витратних матеріалів та допоміжних інженерних систем. У результаті такої діяльності утворюються різні види відходів, зокрема біологічні, хімічні та полімерні, які за відсутності належного контролю можуть чинити негативний вплив на навколишнє природне середовище.

Особливу актуальність питання охорони довкілля набуває з огляду на перспективу масштабування технологій 3D-біодруку — від експериментальних лабораторних умов до промислових біофабрик і клінічних центрів. Зі зростанням обсягів виробництва біотканин збільшується навантаження на екосистеми, пов'язане зі споживанням енергетичних ресурсів, утворенням відходів та ризиком потрапляння біологічно активних речовин у довкілля[24].

Таким чином, аналіз екологічних аспектів застосування технологій 3D-біодруку є необхідним елементом комплексної оцінки їх безпечності. Забезпечення екологічної відповідальності під час розробки та впровадження біодрукарських систем відповідає принципам сталого розвитку, сучасним

екологічним стандартам і вимогам чинного законодавства України у сфері охорони навколишнього середовища.

6.2 Можливі впливи технології 3D-біодруку на навколишнє середовище та їх джерела

Професійна діяльність, пов'язана з використанням технологій 3D-біодруку васкуляризованих тканин, може спричиняти різноманітні впливи на навколишнє середовище. Основні види такого впливу доцільно класифікувати за природою походження на фізичні, хімічні, біологічні та відходоутворювальні.

6.2.1 Фізичний вплив

Фізичний вплив на навколишнє середовище при використанні 3D-біодруку зумовлений насамперед роботою лабораторного та інженерного обладнання. До основних джерел фізичного впливу належать:

- електричні біопринтери з системами нагріву та охолодження;
- інкубатори для культивування клітин;
- ламінальні шафи біологічної безпеки;
- компресори та системи подачі повітря;
- комп'ютерна техніка та серверне обладнання для CAD- і CFD-

моделювання.

Основними проявами фізичного впливу є споживання електроенергії, локальне тепловиділення та незначний шумовий фон. Хоча ці фактори не мають прямого токсичного впливу, вони сприяють збільшенню енергетичного навантаження та опосередковано впливають на довкілля через зростання викидів парникових газів на енергогенеруючих підприємствах.

6.2.2 Хімічний вплив

Хімічний вплив пов'язаний із використанням реагентів, розчинників і допоміжних речовин, що застосовуються у процесі підготовки біочорнил, стерилізації обладнання та очищення робочих поверхонь. Основними джерелами хімічного впливу є:

- розчини для дезінфекції та стерилізації;
- хімічні агенти для модифікації гідрогелів;
- буферні розчини та поживні середовища;
- залишки полімерних матеріалів.

Неправильне поводження з хімічними речовинами може призвести до забруднення ґрунту та водних ресурсів, а також до накопичення токсичних сполук у навколишньому середовищі[25].

6.2.3 Біологічний вплив

Біологічний вплив є одним із найбільш специфічних для тематики даної роботи. Він пов'язаний із використанням живих клітин, біологічних тканин, мікроорганізмів та біологічно активних речовин. Джерелами біологічного впливу є:

- клітинні культури людини та тварин;
- біочорнила на основі біополімерів;
- використані поживні середовища;
- контаміновані витратні матеріали.

Потрапляння таких відходів у навколишнє середовище без належної утилізації може створювати біологічну небезпеку та порушувати екологічну рівновагу.

6.2.4 Поводження з відходами

Окрему групу впливів становить утворення відходів. У процесі 3D-біодруку формуються:

- біологічні відходи;
- хімічні відходи;
- полімерні та пластикові відходи;
- електронні відходи.

Неналежне поведження з такими відходами є одним із основних факторів негативного впливу на довкілля.

6.3 Характеристика найбільш вагомого впливу технології 3D-біодруку на навколишнє середовище

Серед усіх видів впливу, пов'язаних із застосуванням технологій 3D-біодруку, найбільш вагомим з екологічної точки зору є утворення та поведження з біологічними й комбінованими відходами. Саме цей фактор має потенційно найвищий рівень ризику для навколишнього середовища у разі порушення встановлених правил безпеки та утилізації.

Біологічні відходи, що утворюються під час процесів культивування клітин, підготовки біочорнил і проведення експериментальних біодрукарських операцій, характеризуються наявністю живих клітин, білкових компонентів та поживних середовищ. Такі відходи можуть бути потенційно небезпечними, оскільки здатні спричиняти біологічне забруднення довкілля та створювати умови для розвитку патогенних мікроорганізмів.

Особливу екологічну загрозу становлять комбіновані відходи, які поєднують біологічні компоненти з полімерними або хімічними матеріалами. Прикладом таких відходів є використані картриджі біопринтерів, коаксіальні сопла, одноразові мікрофлюїдні канали, а також лабораторний посуд,

контамінований біологічним матеріалом. Їх утилізація ускладнюється необхідністю поєднання біологічної дезактивації та подальшої хімічної або термічної обробки.

6.3.1 Наслідки біологічного впливу для навколишнього середовища

Потрапляння біологічних відходів у навколишнє середовище може призвести до низки негативних наслідків. Передусім це ризик мікробіологічного забруднення ґрунтів і водних об'єктів. Біологічно активні речовини, що містяться в поживних середовищах, можуть стимулювати неконтрольований ріст мікроорганізмів, що порушує природний баланс екосистем.

У водному середовищі такі відходи здатні спричиняти зниження концентрації розчиненого кисню внаслідок біохімічних процесів розкладання органічних речовин. Це, у свою чергу, негативно впливає на водні організми та може призводити до деградації локальних водних екосистем.

Для ґрунтів небезпека полягає у зміні мікробіологічного складу та фізико-хімічних властивостей, що може погіршувати родючість і впливати на рослинні угруповання. У довгостроковій перспективі це створює ризики для біорізноманіття та стабільності природних систем[26].

6.3.2 Вплив полімерних і хімічних компонентів

Полімерні матеріали, що використовуються у складі біочорнил і допоміжних конструкцій, у разі неналежної утилізації можуть накопичуватися у навколишньому середовищі. Деякі синтетичні полімери характеризуються низькою біодеградацією, що сприяє їх тривалому перебуванню в екосистемах.

Хімічні реагенти та залишки розчинників, навіть у невеликих концентраціях, здатні чинити токсичний вплив на водні та ґрунтові організми. Накопичення таких речовин може викликати локальне хімічне забруднення, яке складно усунути без застосування спеціалізованих методів очищення.

6.4 Рекомендації щодо зменшення негативного впливу технологій 3D-біодруку на навколишнє середовище

Зменшення екологічного впливу технологій 3D-біодруку потребує впровадження комплексу організаційних, технологічних та інженерних заходів. Насамперед доцільно забезпечити чітку систему управління відходами, що відповідає вимогам екологічної та біологічної безпеки.

Одним із ключових напрямів є впровадження попередньої біологічної дезактивації відходів шляхом автоклавування або хімічної обробки. Це дозволяє знизити ризик потрапляння життєздатних клітин і мікроорганізмів у навколишнє середовище.

Доцільним є також роздільний збір відходів за їх походженням і ступенем небезпеки. Біологічні, хімічні та полімерні відходи повинні збиратися окремо та передаватися на утилізацію спеціалізованим підприємствам. Такий підхід зменшує ризик вторинного забруднення та спрощує процес переробки.

З технологічної точки зору перспективним напрямом є використання біорозкладних полімерів та зменшення обсягів одноразових матеріалів. Оптимізація процесів 3D-біодруку, зокрема точне дозування біочорнил і зниження кількості браку, сприяє зменшенню загального обсягу відходів.

Важливу роль відіграє також підвищення рівня екологічної обізнаності персоналу, що працює з біодрукарськими системами. Проведення регулярних інструктажів і навчань сприяє дотриманню екологічних стандартів і зменшенню ймовірності аварійних ситуацій.

Висновки за розділом 6

У даному розділі розглянуто екологічні аспекти застосування технологій 3D-біодруку васкуляризованих тканин. Встановлено, що найбільш значущим фактором впливу на навколишнє середовище є утворення біологічних і комбінованих відходів, пов'язаних із використанням клітинних культур, біочорнил і допоміжних матеріалів.

Проаналізовано можливі наслідки такого впливу для ґрунтів, водних ресурсів та біоти, а також обґрунтовано необхідність впровадження комплексних заходів екологічної безпеки. Запропоновані рекомендації щодо управління відходами, оптимізації технологічних процесів і використання екологічно безпечних матеріалів дозволяють суттєво знизити негативний вплив 3D-біодруку на довкілля.

Реалізація запропонованих заходів забезпечує відповідність технології 3D-біодруку принципам сталого розвитку та створює умови для її безпечного впровадження у наукову та клінічну практику.

ВИСНОВКИ

У ході виконання кваліфікаційної роботи було проведено комплексне дослідження процесу екструзії біочорнила під час 3D-біодруку судинних структур із використанням CFD-моделювання. Отримані результати дозволили оцінити вплив геометрії сопла, параметрів подачі та реологічних властивостей біочорнила на формування стабільного судинного каналу.

Мета дослідження – оптимізація технології 3D-біодруку васкуляризованих тканин – була повністю досягнута шляхом аналізу поведінки потоку у соплі, визначення впливу тиску та швидкості на стабільність екструзії, а також прогнозування діаметра сформованого каналу.

Усі завдання, поставлені у вступі, виконані: проведено огляд сучасних методів біодруку, вивчено реологічні моделі, створено геометричну модель сопла, розроблено CFD-модель течії, проаналізовано поля швидкостей, тиску та напруг зсуву, виконано прогноз діаметра каналу та проведено порівняльний аналіз режимів.

Наукова новизна роботи полягає у визначенні детальних залежностей між швидкістю, напругами зсуву та ефективною в'язкістю біочорнила, а також у формуванні моделі прогнозу діаметра струменя, що враховує особливості гідродинамічного стискування.

Практичне значення роботи полягає у можливості використання отриманих результатів для оптимізації процесів біодруку, підбору параметрів екструзії, розробки нових конструкцій сопел та зменшення кількості експериментальних досліджень.

Результати моделювання дозволили встановити, що: течія біочорнила у соплі є стабільною та ламінарною; найбільші градієнти швидкості та напруг зсуву зосереджені у конічній частині сопла; ефективна в'язкість зменшується зі зростанням швидкості зсуву; діаметр сформованого струменя становить 0.80–0.95 від діаметра вихідного капіляра; оптимальні режими друку досягаються при середніх значеннях тиску.

Перспективи подальших досліджень включають моделювання складних багатошарових структур, врахування теплових та міжфазних ефектів, дослідження взаємодії потоків у багатоканальних соплах та застосування машинного навчання для автоматичної оптимізації параметрів друку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Murphy S. V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*. 2014. Vol. 32, No. 8. P. 773–785.
2. Groll J., Boland T., Blunk T. et al. Biofabrication: reappraising the definition of an evolving field. *Biofabrication*. 2016. Vol. 8, No. 1. 013001.
3. Ozbolat I. T. 3D Bioprinting: Fundamentals, Principles and Applications. London : Academic Press, 2016. 456 p.
4. Guillemot F., Mironov V., Nakamura M. Bioprinting is coming of age: promises and challenges. *Biofabrication*. 2010. Vol. 2, No. 1. 010201.
5. Atala A., Lanza R., Mikos A., Nerem R. Principles of Regenerative Medicine. 2nd ed. London : Academic Press, 2011. 1312 p.
6. Lovett M., Lee K., Edwards A., Kaplan D. Vascularization strategies for tissue engineering. *Tissue Engineering Part B*. 2009. Vol. 15, No. 3. P. 353–370.
7. Rouwkema J., Rivron N. C., van Blitterswijk C. A. Vascularization in tissue engineering. *Trends in Biotechnology*. 2008. Vol. 26, No. 8. P. 434–441.
8. Kolesky D. B., Truby R. L., Gladman A. S. et al. 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs. *Advanced Materials*. 2014. Vol. 26, No. 19. P. 3124–3130.
9. Hospodiuk M., Dey M., Sosnoski D., Ozbolat I. The bioink: a comprehensive review. *Biofabrication*. 2017. Vol. 9, No. 3. 033001.
10. Ribeiro A., Blokzijl M. M., Levato R. et al. Assessing bioink shape fidelity to aid material development in 3D bioprinting. *Biofabrication*. 2018. Vol. 10, No. 1. 014102.
11. Schwab A., Levato R., D'Este M. et al. Printability and shape fidelity of bioinks in 3D bioprinting. *Chemical Reviews*. 2020. Vol. 120, No. 19. P. 11028–11055.
12. Hölzl K., Lin S., Tytgat L. et al. Bioink properties before, during and after 3D bioprinting. *Biofabrication*. 2016. Vol. 8, No. 3. 032002.
13. Bird R. B., Stewart W. E., Lightfoot E. N. Transport Phenomena. 2nd ed. New York : Wiley, 2002. 895 p.

14. Chhabra R. P., Richardson J. F. *Non-Newtonian Flow and Applied Rheology*. Oxford : Butterworth-Heinemann, 2008. 536 p.
15. Bingham E. C. *Fluidity and Plasticity*. New York : McGraw-Hill, 1922. 458 p.
16. Versteeg H. K., Malalasekera W. *An Introduction to Computational Fluid Dynamics*. 2nd ed. Harlow : Pearson, 2007. 503 p.
17. COMSOL Multiphysics® Reference Manual. COMSOL AB, 2023.
18. Sun W., Lal P. Recent development on computer aided tissue engineering – A review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2002. Vol. 67. P. 85–103.
19. Mitsouras D., Liacouras P., Imanzadeh A. et al. Medical 3D printing for the radiologist. *Radiographics*. 2015. Vol. 35, No. 7. P. 1965–1988.
20. Bhatia S. N., Ingber D. E. Microfluidic organs-on-chips. *Nature Biotechnology*. 2014. Vol. 32. P. 760–772.
21. Про охорону праці : Закон України. Відомості Верховної Ради України. 1992. № 49.
22. ДСН 3.3.6.042-99. Державні санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. Київ, 1999.
23. ДБН В.2.5-28:2018. Природне і штучне освітлення. Київ, 2018.
24. Про відходи : Закон України. Відомості Верховної Ради України. 1998. № 36–37.
25. ISO 14001:2015. *Environmental management systems*. Geneva : ISO, 2015.
26. Zhang Y. S., Yue K., Aleman J. et al. 3D bioprinting for tissue and organ fabrication. *Annals of Biomedical Engineering*. 2017. Vol. 45. P. 148–163.