مجله مهندسی مکانیک مدرس، مهر 1396، دوره 17، شماره 7، ص‌ص 1-8

ماهنامه علمی پژوهشی

مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

پیش‌بینی رفتار غیرخطی ماتریس بین‌سلولی بافت چربی با استفاده از یک مدل ساختاری

بهزاد سیفی[1]، ناصر فتورائی[2*]، عباس سامانی[3]

1- دانشجوی دکتری، مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

2- دانشیار، مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

3- دانشیار، فیزیک پزشکی، دانشگاه وسترن انتاریو، لندن

* تهران، صندوق پستی 16875-4413، nasser@aut.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 20 اسفند 1395

پذیرش: 24 اردیبهشت 1396

ارائه در سایت: 09 تیر 1396

کلید واژگان:

بافت چربی

ریزساختار

برهم‌کنش سیال و جامد

مسأله معکوس

چکیده

بافت چربی، نوعی از بافت همبند خیلی نرم است که در قسمت‌های مختلف بدن توزیع شده است. از آن‌جایی که در بسیاری از شرایط پاتولوژیکی و بیماری‌های مربوط به بافت چربی، خواص مکانیکی ریزساختار بافت چربی دستخوش تغییر می‌شود، ارائه یک مدل دقیق ساختاری جهت مشخصه‌یابی خواص مکانیکی ریزساختار بافت چربی بسیار ارزشمند است. از این‌رو، در این مقاله با استفاده از اطلاعات هیستولوژی و مورفولوژی بافت چربی، یک مدل ساختاری برمبنای روش حل برهم‌کنش سیال و جامد ارائه شده است. در این مدل سلول‌های چربی به‌صورت کره‌هایی از جنس سیال و ماتریس بین‌سلولی به‌صورت جامد مدل شده است. برای توصیف رفتار ماتریس بین‌سلولی از مدل‌های بنیادی هایپرالاستیک استفاده شده است. پارامترهای مربوط به هر یک از این مدل‌ها با حل مسأله معکوس با استفاده از داده‌های تجربی مربوط به آزمایش فشار تک محوری بر روی نمونه‌های بافت چربی به‌دست آمدند. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که مدل ارائه شده با توجه به تطابق مناسب با داده‌های آزمایشگاهی، پتانسیل بالایی در مدل‌سازی بافت چربی با توجه به ریزساختار آن در شرایط نرمال و بیماری را دارا می‌باشد. مقایسه نتایج حاصل از مدل سازی با سه مدل هایپرالاستیک آگدن، یِئو و چندجمله‌ای مرتبه دو بیانگر این است که مدل هایپرالاستیک یِئو نسبت به دو مدل دیگر با توجه به دقت به دست آمده و هزینه محاسباتی نسبی کمتر دارای عملکرد بهتری است. هم‌چنین در هر سه مدل ارائه شده، مشخص شد که ماتریس بین‌سلولی در مقایسه با کل بافت چربی دارای سفتی نسبی بیشتر حدوداً 3~2 برابر می‌باشد.

Predicting Nonlinear Behavior of Adipose Tissue Extracellular Matrix Based on Structural Model

Behzad Seyfi [1], Nasser Fatouraee[1*], Abbas Samani[2]

1-Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran
2-Department of Medical Biophysics, University of Western Ontario, London, Canada
* P.O.B. 16875-4413, Tehran, Iran, nasser@aut.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 10 March 2017
Accepted 14 May 2017
Available Online 30 June 2017

Keywords:
Adipose Tissue
Micro-Structure
Fluid-Solid Interaction
Invers Problem

ABSTRACT

Adipose tissue is a loose connective tissue distributed in two main anatomic depots including subcutaneous and visceral. Since in many pathological conditions and diseases associated with adipose tissue alteration, the micro-components of adipose tissue undergoes considerable changes from a mechanical characteristics point of view, it is quite vital to present an accurate structural technique for modelling tissue microstructure. Accordingly, this paper presents a structural model based on the main components of adipose tissue and the interaction between them. Adipocytes were considered as fluidic spheres and extracellular matrix was modeled as solid media. The interaction between these two different phases was simulated by solving well-known fluid-structure interaction (FSI) problem. In order to obtain the constitutive parameters for ECM, finite element simulation results were fitted to experimental uniaxial compression test data. To make a comparison between the performances of different constitutive models, three conventional hyperelastic models were used for describing the mechanical behavior of ECM. The agreement between experimental data and simulation results confirms that the presented technique has a high potential for modeling adipose tissue microstructure, in both normal and pathological condition. Considering the accuracy and mathematical complexity, results show that Yeoh hyperelastic model has a better performance than the two others. In all three models, results reveal that the stiffness of adipose tissue ECM is ~ (2-3) times higher than that of the adipose tissue.

1- مقدمه

بافت چربی، یک بافت همبند نرم است که با توزیع در نواحی مختلف بدن، نقش‌های مهم و قابل توجهی را از دیدگاه‌های مختلف ایفا می‌کند [1-3]. با وجود این‌که مطالعات بسیار زیادی در مورد مشخصه‌یابی مکانیکی انواع بافت‌های نرم صورت پذیرفته است، اما اطلاعات اندکی در مورد خواص مکانیکی بافت چربی و اجزاء تشکیل‌دهنده آن در منابع علمی موجود است [4]. حال آن‌که خواص مکانیکی بافت چربی و همین‌طور اجزاء تشکیل‌دهنده آن از نقطه‌نظرهای گوناگون دارای اهمیت بالایی است [6,5].

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

Please cite this article using:

B. Seyfi, N. Fatouraee, A. Samani, Predicting Nonlinear Behavior of Adipose Tissue Extracellular Matrix Based on Structural Model, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 7, pp. 1-8, 2017 (in Persian)

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]

بنابراین توسعه روشی برای تخمین خواص ریزساختار و اجزاء تشکیل‌دهنده بافت چربی با استفاده از داده‌های حاصل از تست‌های تجربی در مقیاس ماکرو بسیار مفید و حائز اهمیت است. به‌طور کلی برای مطالعه رفتار و مشخصه‌یابی مکانیکی بافت نرم، سه رویکرد اصلی وجود دارد [7]. این سه رویکرد، عبارتند از: رویکرد پدیدارشناختی[1]، رویکرد پیوستگی[2] و رویکرد ساختاری[3]. هر یک از رویکردهای فوق دارای نقاط قوت و نقاط ضعفی هستند که در واقع با انتخاب هر یک از این رویکردها مسامحه میان نقاط ضعف و قوت صورت می‌گیرد. در رویکرد پدیدارشناختی معمولاً داده‌های تجربی تنش-کرنش بر روی یک معادله بنیادی مبتنی بر تابع انرژی کرنشی برازش می‌شود. در این روش بافت نرم مانند یک جعبه سیاه در نظر گرفته می‌شود که ساختار داخلی آن تأثیری بر روش مطالعه ندارد. در رویکرد پیوستگی سعی بر آن است که کلیه اجزاء ریزساختاری بافت و هم‌چنین اندرکنش میان اجزاء تشکیل‌دهنده در نظر گرفته شده و در معادلات لحاظ گردند. این رویکرد مدل‌سازی که مبتنی بر محاسبات تحلیلی است، با وجود این‌که دقیق‌ترین نوع مطالعه محسوب می‌شود، اما به دلیل روابط تحلیلی پیچیده از نظر پیاده‌سازی بسیار دشوار است. رویکرد ساختاری در مقایسه با دو روش فوق در جایگاه میانه قرار دارد. بدین معنی که با وجود این‌که پتانسیل مدل‌سازی اجزاء تشکیل‌دهنده بافت را تا حد قابل قبولی داراست، در عین حال از نقطه نظر پیاده‌سازی به نسبت ساده‌تر است. با به‌کارگیری هر یک از رویکردهای یاد شده، مطالعات گوناگونی برای مشخصه‌یابی مکانیکی بافت‌های مختلف انجام شده است. در این‌جا به تحقیقاتی که تاکنون در مورد اندازه‌گیری خواص مکانیکی بافت چربی انجام گرفته شده است، اشاره می‌شود. فِلِک و کوملی از اولین کسانی هستند که با رویکرد پدیدارشناختی به مطالعه رفتار مکانیکی ریزساختار بافت چربی پرداخته‌اند [8]. آن‌ها آزمون‌های کشش و فشار را بر روی نمونه‌های بافت چربی خوک ترتیب داده و با استفاده از میکروسکوپ الکترونی و تصاویر کانفوکال[4] که براساس ریزساختار بافت چربی به‌دست آمده بود، رفتار اجزاء مختلف را مورد مطالعه قرار دادند. مدلی که در مقاله مذکور برای ساختار داخلی بافت چربی در نظر گرفته شد، در "شکل 1- الف" نشان داده شده است. این مدل براساس اطلاعات مورفولوژیک بافت چربی و همین‌طور مشاهدات آزمایشگاهی که در "شکل 1- ب" یک نمونه نشان داده شده است، توسعه داده شد. براساس مدل ارائه شده که مطابق با اطلاعات موفولوژیک بافت چربی است، هرسلول به وسیله یک غشاء پایه[5] با ضخامت تقریبی 100 نانومتر که به صورت یک ورق بافته شده از الیاف کلاژن نوع IV است، احاطه شده است. لایه‌های بعدی که در واقع پرکننده فضای بین‌سلولی محسوب می‌شود، شامل ترکیبی از الیاف کلاژنی از نوع I، III،V و VI می‌باشد. علاوه بر این مشاهدات، فیبرهای بلندی از کلاژن نوع I نیز در بافت وجود دارند که با در برگرفتن ده‌ها سلول چربی یک لوب را می‌سازند، که مطابق "شکل 1- الف"، طول هریک از این فیبرها حدود یک میلی‌متر بوده و با نام سپتا نمایش داده شده است.

هدف مقاله مذکور، تخمین و یا به‌دست آوردن مدول یانگ که بیانگر میزان سفتی ماده است، برای هر یک از اجزاء تشکیل‌دهنده بافت بود. براساس یافته‌های این تحقیق، لیپیدها که جزء اصلی تشکیل دهنده سلول‌های چربی هستند، دارای رفتار سیال ویسکوز با ویسکوزیته 60.6 و

[1] Phenomenological Approach
[2] Continuum Approach
[3] Structural Approach
[4] Confocal Microscopy Images
[5] Basement Membrane

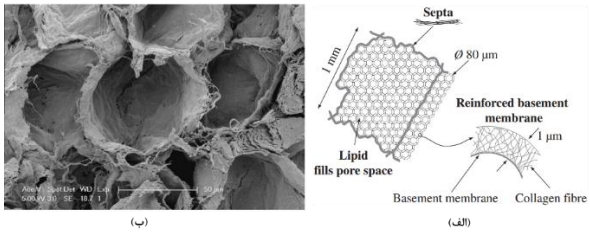

Fig. 1 Adipose tissue microstructure

شکل 1 ریزساختار بافت چربی [8]

36.8 میلی‌پاسکال‌ثانیه (mPas) به ترتیب در دماهای 25 و 27 درجه سیلسوس است. مدول ذخیره برشی برای این ماده در حدود $G = 0.01$ Pa است که این میزان در مقایسه با میزان سختی کل بافت بسیار اندک و قابل صرف‌نظر است. نتیجه دیگر این مطالعه در مورد مدول یانگ سپتا بود که با توجه به مشاهدات و محایبات انجام شده، این جز از بافت دارای مقدار سختی بسیار بالاتری است که تا حدود 1GPa تخمین زده شده است. اما با توجه به درصد ناچیز این جزء در بافت و همین‌طور نحوه قرارگیری آن، میزان سفتی آن در سفتی کل بافت ناچیز و قابل صرف‌نظر است. شوهام و همکارانش [9] ، یک مدل المان محدود برای سلول چربی ارائه کردند که هدف آن‌ها تعیین میزان سفتی مؤثر مواد درون‌سلولی بود. آن‌ها مشاهدات تجربی خود با استفاده از میکرسکوپ نیروی اتمی را با نتایج شبیه‌سازی المان محدود مقایسه کردند. در [10]، نمونه بافت چربی انسانی که از دو ناحیه زیرپوستی و احشایی استخراج شده بود، مورد مطالعه قرار گرفته و خواص آن‌ها باهم مقایسه شد. در [11]، یک مدل ساختاری اولیه برای مشخصه‌یابی مکانیکی بافت چربی پاشنه پا ارائه شده است.

در تمامی مطالعات ساختاری انجام شده، در مطالعات انجام شده فوق، ساختار داخلی بافت جربی به صورت تک‌فاز و جامد در نظر گرفته شده است. حال آن که مطابق با نتایج حاصل از مطالعات هیستولوژیک و موفولوژیک این بافت نشان می‌دهد که حجم قابل توجه بافت چربی را قطرات لیپید تشکیل می‌دهند که عمدتاً دارای رفتار مایع‌مانند هستند. بر این اساس، در تحقیق حاضر، با استفاده از اطلاعات مربوط به هیستولوژی بافت چربی، روشی برای مدل‌سازی بافت ارائه شده است که در آن سلول‌های چربی به صورت مایع و فضای بین‌سلولی به صورت جامد در نظر گرفته شده است. مسأله اندرکنش بین دو فاز جامد و مایع به عنوان یک جزء مؤثر در شکل‌دهی رفتار کلی بافت چربی، با روش المان‌های محدود حل شده است. با استفاده از داده‌های تجربی حاصل از تست فشار تک‌محوری بر روی نمونه‌های بافت چربی، مسأله معکوس برمبنای مدل المان محدود حل شده و پارامترهای توصیف‌گر خواص ماتریس بین سلولی به‌دست آمده است. مدل‌های هایپرالاستیک مختلفی جهت بیان ریاضی ماتریس بین‌سلولی فرمول‌بندی شده و نتایج هر مدل با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

2- هیستولوژی و ریزساختار بافت چربی

سلول‌های چربی که با نام ادیپوزیت شناخته می‌شوند، اصلی‌ترین جزء تشکیل‌دهنده بافت چربی محسوب می‌شوند که تقریباً به شکل کروی بوده و حدود 80-60 درصد جرم بافت را تشکیل می‌دهند [12]. همان‌طور که در "شکل 2" نشان داده شده است، هسته ادیپوزیت‌ها در مقایسه با حجم و جرم کل سلول بسیار کوچک بوده و در یک سمت سلول قرار گرفته است . با توجه به نحوه قرارگیری هسته در داخل سلول، ادیپوزیت‌ها به سلول‌های نگین انگشتری نیز معروفند. مطابق شکل، حجم غالب سلول‌ها را قطرات چربی یا

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]

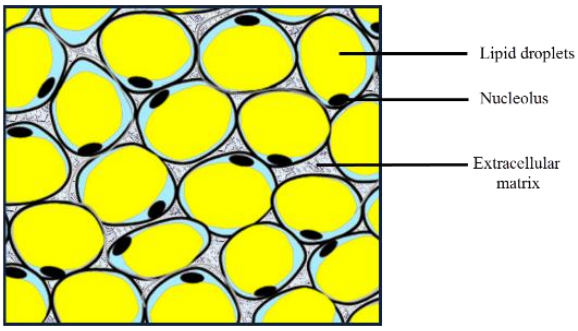

Fig. 2 Schematic view of adipose tissue (adipocytes and ECM)

شکل 2 طرح شماتیک بافت چربی (ادیپوزیت‌ها و ماتریس بین‌سلولی)

تری‌گلیسیریدها تشکیل داده است. در اطراف هسته لایه بسیار نازکی از سیتوپلاسم قرار دارد و کل سلول‌ها توسط غشاء بسیار نازکی از فسفولیپید احاطه شده است.

هر سلول توسط شبکه‌ای از کلاژن‌ها در برگرفته شده است که عموماً کلاژن نوع چهار هستند. فضای بین این شبکه‌ها از مواد مختلفی مانند آب (30-5 درصد جرم کل بافت) و سایر پروتئین‌ها (3-2 درصد جرم کل بافت) پر شده است. ساختار کلاژنی ماتریس بین‌سلولی بافت چربی، نقش بسیار مهمی در حفظ آرایش سلول‌ها و جلوگیری از آسیب‌های مکانیکی به سلول‌ها دارد [13]. علاوه بر این نقش ساختاری، وجود موادی مانند لامینین‌ها، الاستین و فیبرونکتین خاصیت چسبندگی به ماتریس بین‌سلولی می‌بخشد که این ویژگی در واکنش‌های بیوشیمیایی بسیار دارای اهمیت است [14].

3-فرمول‌بندی ریاضی ریزساختار بافت چربی

3-1- مدل هایپرالاستیک ماتریس بین‌سلولی

مطابق با هیستولوژی بافت چربی، ماتریس بین‌سلولی به دلیل داشتن شبکه در هم‌تنیده‌ای از فیبرهای کلاژنی نقش مهمی در حفظ ساختار و شکل سلول‌های چربی دارد. مطالعات قبلی که بر روی برخی از انواع کلاژن‌ها مانند کلاژن نوع I [15]، II و V انجام شده است، نشان می‌دهد که این مواد دارای رفتار غیرخطی مخصوصا در شرایط تغییرشکل‌های بزرگ هستند. هم‌چنین با در نظر گرفتن رفتار کلی بافت چربی که دارای رفتار غیرخطی و وابسته به نرخ کرنش هست، به منظور مدل‌سازی ریاضی ماتریس بین سلولی از مدل‌های هایپرالاستیک استفاده شده است. مواد هایپرالاستیک موادی هستند که در آن‌ها رابطه بین تنش و کرنش بر اساس تابع چگالی انرژی تعریف می‌شود. این مواد در واقع نوع خاصی از مواد الاستیک کوشی محسوب می‌شوند. تاکنون توابع مختلفی جهت نمایش دادن تابع چگالی انرژی تعریف شده است. برای مشخصه‌یابی رفتار مکانیکی بافت نرم نیز از مدل‌های هایپرالاستیک گوناگونی استفاده شده است. در اینجا قابلیت چند مدل مرسوم جهت توصیف رفتار مکانیک ماتریس بین‌سلولی که مرکب از مواد مختلفی است، استفاده شده است. این مدل‌ها شامل مدل هایپرالاستیک چندجمله‌ای، یئو و آگدن است. توابع چگالی انرژی کرنشی برای مواد تراکم‌ناپذیر با در نظر گرفتن سه مدل هایپرالاستیک ذکر شده به ترتیب عبارتند از [16]:

$$W = \sum_{i,j=0}^{n} C_{ij}(I_1-3)^i(I_2-3)^j \tag{1}$$

$$W = \sum_{i=0}^{3} C_i(I_1-3)^i \tag{2}$$

$$W(\lambda_1,\lambda_2) = \sum_{p=1}^{N}\frac{\mu_p}{\alpha_p}\left(\lambda_1^{\alpha_p}+\lambda_2^{\alpha_p}+\lambda_1^{\alpha_p}\lambda_2^{\alpha_p}-3\right) \tag{3}$$

در روابط فوق، λ_i ها کشش‌های اصلی، I_i ها نامتغیرهای تانسور تغییرشکل کوشی-گرین راست و C، α و μ ثابت‌های مواد هستند که با استفاده از داده‌های تجربی استخراج می‌شود.

3-2- برهم‌کنش سلول‌ها و ماتریس بین‌سلولی

در این مقاله، به منظور تحلیل اثر متقابل سلول‌های چربی و ماتریس بین‌سلولی، از روش تعامل سیال و جامد استفاده شده است. در این رویکرد معادلات حاکم بر فاز سیال و فاز جامد با هم جفت شده و به صورت همزمان حل می‌شوند. فرض کنیم ناحیه سیال و جامد به ترتیب با علامت Ω^f و Ω^s و مرز مشترک بین دو فاز جامد و سیال با علامت Γ نشان داده شوند. در مسائل دوبعدی Γ یک خط و در مسائل سه‌بعدی یک صفحه خواهد بود. با در نظر گرفتن پایستاری مومنتوم خطی معادلات حرکت حاکم بر فاز جامد به صورت زیر قابل نگارش است [17]:

$$\rho^s\frac{D^2\mathrm{d}}{Dt^2} - \nabla\cdot\left(\mathrm{F}\cdot\mathrm{S}(\mathrm{d})\right) = \rho^s\mathrm{b}^s \qquad \Omega^s\times(0,T) \tag{4}$$

در رابطه فوق، b نیروی حجمی[1]، d جابجایی و F تانسور گرادیان تغییر شکل است. خواص بنیادی ماده جامد در تابعی S توصیف می‌شود که بیانگر تانسور تنش پیولا-کیرشهف دوم است. ρ^s چگالی جرمی ماده جامد است. برای توصیف رفتار فاز سیال که در این‌جا سیال نیوتنی فرض شده است، معادلات ناویر-استوکس برای سیال تراکم‌ناپذیر به صورت زیر قابل ارائه است:

$$\rho^f\frac{d\mathrm{u}}{dt} + \rho^f(\mathrm{u}-\mathrm{u}^G)\cdot\nabla\mathrm{u} - 2\mu\nabla\cdot\varepsilon(\mathrm{u}) + \nabla\bar{p} = \rho^f\mathrm{b}^f \qquad \Omega^f\times(0,T) \tag{5}$$

$$\nabla\cdot\mathrm{u} = 0 \qquad \Omega^f\times(0,T) \tag{6}$$

در روابط فوق، u و $\bar{p}$ به ترتیب سرعت و فشار سیال، μ و ρ^f به ترتیب ویسکوزیته و چگالی جرمی سیال و $\varepsilon(u)$ تانسور کرنش هستند. روش‌های عددی مختلفی برای حل معادلات بالا وجود دارد. یکی از این روش‌ها که در این مقاله مد نظر بوده و به واسطه نرم‌افزار تجاری آباکوس پیاده‌سازی شده است، عبارت است از روش گام‌به‌گام گاوس-سایدل، مراحل گام‌به‌گام این روش در "شکل 3" به صورت شماتیک نمایش داده شده است.

4- مدل‌سازی هندسی ریزساختار بافت چربی

به منظور ایجاد یک مدل هندسی از اطلاعات مربوط به هیستولوژی بافت چربی استفاده شده است. مدل ارائه شده دارای دو فاز جامد و مایع است که به ترتیب بیانگر ماتریس بین‌سلولی و سلول‌های چربی هستند. با توجه به ساختار داخلی بافت چربی، سلول‌های چربی به صورت کره‌هایی با قطر 100 میکرومتر در نظر

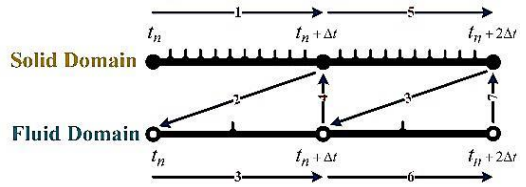

Fig. 3 Stepwise Gauss-Seidel method

شکل 3 روش گام‌به‌گام گاوس- سایدل

[1] Body force

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]

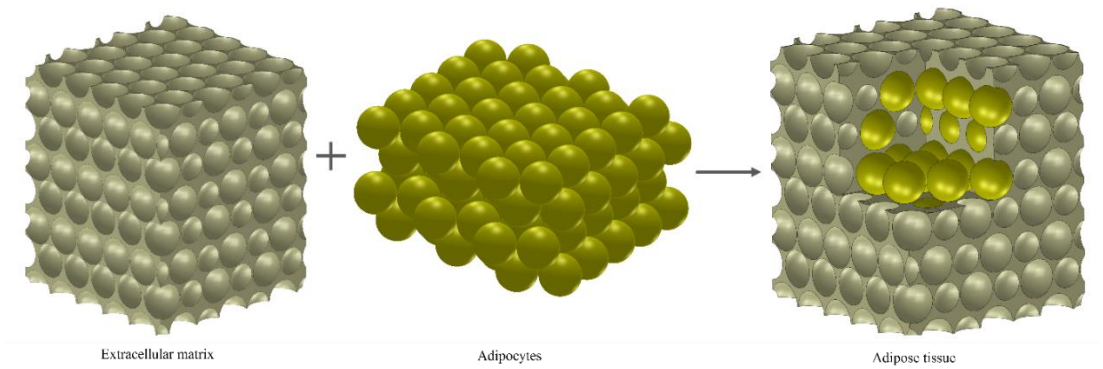

Fig. 4 The generated microstructural geometry for adipose tissue

شکل 4 هندسه ریزساختار مدل شده برای بافت چربی

گرفته شده‌اند. قابل ذکر است که در این‌جا از مدل کردن سایر اجزاء تشکیل دهنده درون سلول‌ها مانند غشاء فسفولیپیدی صرف‌نظر شده است. این ساده‌سازی با در نظر گرفتن این امر که قطرات چربی بیش از 95 درصد جرم و حجم سلول‌ها را تشکیل می‌دهد، کاملاً قابل توجیه است. با توجه به نتایج حاصل از [8] که در آن نشان داده شده است که قطرات چربی دارای رفتار ویسکوز خطی و سیال تراکم‌ناپذیرند که در دماهای 25 و 27 درجه سیلسوس به ترتیب دارای ویسکوزیته 60.6 و 36.8 میلی‌پاسکال ثانیه (mPas) است.

مراحل ساخت مدل سه‌بعدی جهت تحلیل المان محدود در "شکل 4" نشان داده شده است. برای این کار نرم‌افزار طراحی تجاری سالیدورکس استفاده شده است. برای تعیین نوع چیدمان کره‌ها که نماینده سلول‌های چربی هستند، توپولوژی‌های مختلفی قابل فرض است. نمای دوبعدی دو نوع از چینش‌های مختلف برای سلول‌های چربی در "شکل 5" نشان داده شده است. ملاک انتخاب توپولوژی مناسب جهت ایجاد مدل سه‌بعدی این است که با به کارگیری آن توپولوژی فضای باقی‌مانده برای ماتریس بین‌سلولی با اطلاعات مورفولوژیک بافت چربی مبنی بر درصد حجمی و جرمی این مواد تشکیل‌دهنده مطابقت داشته باشد. با بررسی این موضوع توپولوژی نمایش داده شده در "شکل 5- ب" انتخاب شد که در "شکل 4" نمای سه‌بعدی آن نیز مشاهده می‌شود.

5-حل مسأله معکوس با استفاده از مدل المان محدود جهت به دست آوردن پارامترهای بنیادی

پس از مدل‌سازی بافت براساس ساختار داخلی آن، فرآیند بهینه‌سازی جهت به دست آوردن پارامترهای مربوط به هریک از مدل‌های بنیادی در نظر گرفته شد. در این مرحله، نیاز است که نتایج حاصل از شبیه‌سازی با داده‌های آزمایشگاهی به‌صورت سیستماتیک مقایسه شده و تابع خطا میان این دو مجموعه داده به مقدار کمینه خود برسد. در این مقاله، از داده‌های آزمایشگاهی مربوط به سه نمونه بافت چربی که تحت آزمایش فشار تک‌محوری با نرخ بارگذاری کرنش 0.002^{-1} بر ثانیه قرار گرفته‌اند، استفاده شده است (شکل 6).

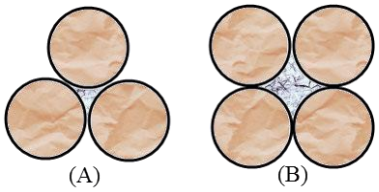

Fig. 5 2D view of two different topologies for adipocytes arrangement

شکل 5 نمای دوبعدی از دو توپولوژی مختلف برای چینش سلول‌های چربی

در فرایند بهینه‌سازی جهت حل مسأله معکوس از تابع هدف ارائه شده در رابطه (7) استفاده شد. برای کمینه کردن این تابع از الگوریتم اف‌مینکان[1] وجود در جعبه ابزار بهینه‌سازی نرم‌افزار متلب استفاده شد. برای تعریف محدوده برای پارامترهای هر یک از مدل‌های هایپرالاستیک، از مقادیر موجود در منابع که برای بافت‌های مشابه به دست آمده است، استفاده شد.

$$Er = \sqrt{\frac{\sum\left(\sigma_{fe}(i) - \sigma_{\exp}(i)\right)^2}{\sum \sigma_{\exp}(i)^2}} \qquad (7)$$

در رابطه فوق σ_{fe}، تنش محوری به‌دست آمده از شبیه‌سازی المان محدود و $\sigma_{\exp}$، تنش اندازه‌گیری شده در آزمایش‌های تجربی است. "شکل 7" حلقه بهینه‌سازی تابع 7 را نمایش می‌دهد.

6- نتایج

پس از بهینه‌سازی و برازش منحنی‌های تنش-کرنش به‌دست آمده از شبیه‌سازی بر روی داده‌ها ازمایشگاهی مربوطه به تست فشاری تک‌محوری، پارامترهای مربوط به هر یک از مدل‌های هایپرالاستیک در نظر گرفته شده برای ماتریس بین‌سلولی به دست آمد. در جدول 1، مقادیر هر یک از پارامترها ارائه شده است. هم‌چنین جهت مقایسه بهتر نتایج، در "شکل‌های 8 و 9" نمودار تنش-کرنش تجربی برای نمونه‌های بافت چربی به همراه نتایج شبیه‌سازی با در نظر گرفتن سه مدل هایپرالاستیک بنیادی برای فاز جامد

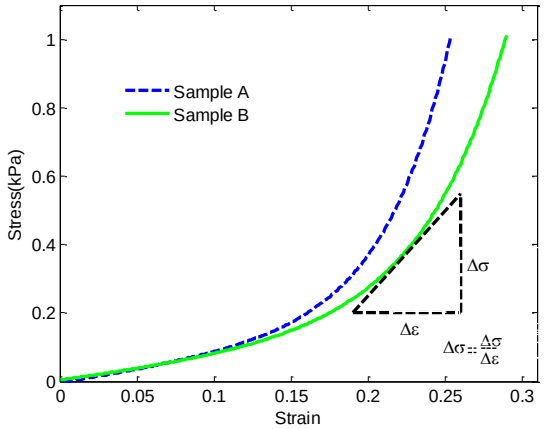

Fig. 6 the experimental uniaxial compression stress-strain curves for two samples [8]

شکل 6 نمودار تنش-کرنش تست فشار تک محوره مربوط به دو نمونه بافت چربی [8]

[1] fmincon

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]

جدول 1 پارامترهای به دست‌آمده برای مدل‌های هایپرالاستیک مختلف

Table 1 Obtained parameters for different hyperelastic models

مدل بنیادی	مدل چندجمله‌ای مرتبه دوم					مدل پِئو			مدل آگدن	
پارامترهای بنیادی	$C11$(Pa)	$C02$(Pa)	$C20$(Pa)	$C01$(Pa)	$C10$(Pa)	$C3$(Pa)	$C2$(Pa)	$C1$(Pa)	α	μ (Pa)
مقادیر پارامترها برای نمونه اول	87688.751	129.383	151.562	30651.683	9.942	4.167	198.003	34.234	8.861	10064.383
مقدار تابع خطا	0.0431					0.0657			0.3540	
مقادیر پارامترها برای نمونه دوم	9921.852	8022.405	36810.519	26736.952	124.579	63.054	109.169	27.456	7.994	10291.581
مقدار تابع خطا	0.0652					0.0821			0.4292	

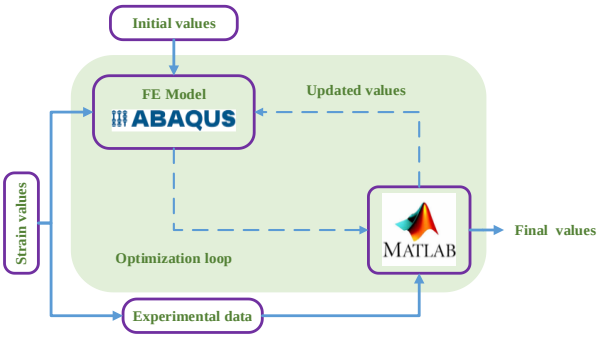

Fig. 7 Optimization loop for solving an inverse problem and obtaining constitutive parameters

شکل 7 الگوریتم بهینه‌سازی جهت حل مسأله معکوس و به دست آوردن پارامترهای بنیادی

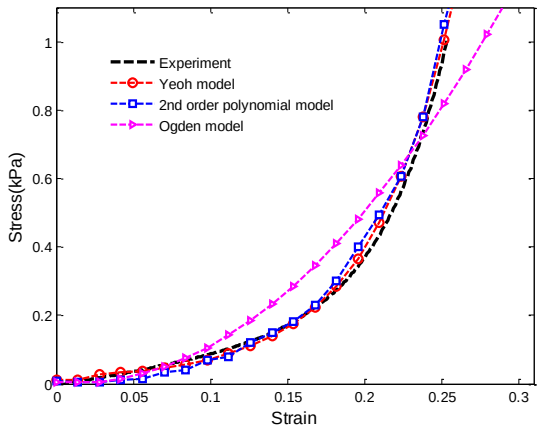

Fig. 8 The stress-strain curve for sample 1; experimental data vs simulated data considering hyperelastic models for ECM

شکل 8 نمودار تنش-کرنش برای نمونه اول؛ داده‌های تجربی و نتایج شبیه‌سازی با در نظر گرفتن مدل‌ها هایپرالاستیک برای ماتریس بین‌سلولی

که عبارت است از ماتریس بین‌سلولی بافت چربی رسم شده است. در شبیه‌سازی فرآیند آزمایش در محیط نرم‌افزاری، با توجه به این مورد که نرخ بارگذاری در شرایط آزمایشگاهی بسیار کم و برابر کرنش 0.002^{-1} بر ثانیه بوده است، مود بارگذاری شبه‌استاتیکی انتخاب شد. پس از به‌دست آمدن نتایج، شبیه‌سازی بر روی مدل‌هایی با تعداد مختلفی از سلول‌های چربی که منجر به سایزهای مختلف برای نمونه‌ها می‌شود، انجام شد. مشاهده شده که به عنوان خواص ذاتی بافت، برای نمونه‌های ساخته شده با تعداد سلول‌های بیشتر از 125 (تعداد سلول‌ها در راستای طول، عرض و ارتفاع نمونه 5×5×5) داده‌های تنش-کرنش تغییر چندانی نمی‌کند.

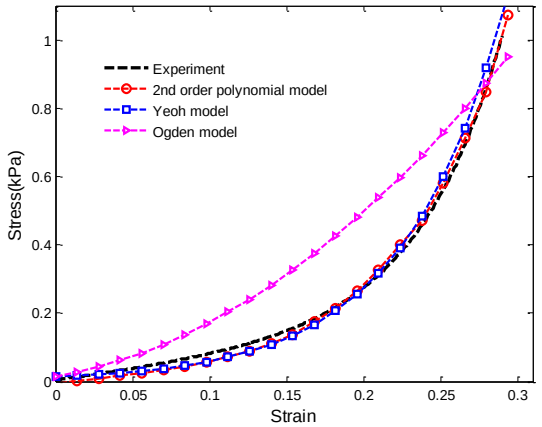

Fig. 9 The stress-strain curve for sample 2; experimental data vs simulated data considering hyperelastic models for ECM

شکل 9 نمودار تنش-کرنش برای نمونه دوم؛ داده‌های تجربی و نتایج شبیه‌سازی با در نظر گرفتن مدل‌ها هایپرالاستیک برای ماتریس بین‌سلولی

به منظور مقایسه کمی قابلیت و کارآمدی مدل‌های هایپرالاستیک به کار رفته در مدل‌سازی ماتریس بین‌سلولی بافت چربی، مقدار درصد خطای نسبی این مدل‌ها در تنش‌های مرتبط با سطوح مختلف کرنشی مطابق رابطه (8) محاسبه شد. این مقادیر در "شکل‌های 10 و 11" نشان داده شده است.

$$E_{\text{relative}} = \frac{|\sigma_{fe} - \sigma_{ex}|}{\sigma_{ex}} \times 100 \qquad (8)$$

برای مقایسه رفتار مکانیکی ماتریس بین‌سلولی بافت چربی و خواص مکانیکی کل بافت رفتار نمودار تنش-کرنش تخمین زده شده به‌وسیله پارامترهای به‌دست آمده برای ماتریس بین‌سلولی با داده‌های تجربی به دست آمده از تست فشار تک‌محوری بر روی نمونه‌های بافت چربی در "شکل‌های 12 و 13" رسم شده است.

برای خلاصه‌سازی تنها نمودارهای مربوط به مدل بنیادی پِئو که دارای عملکرد بهتری است، رسم شده است. به منظور مقایسه کمی این نتایج در دو سطح کرنش 15 درصد و 23 درصد، میزان سفتی نسبی کل بافت و ماتریس بین‌سلولی معادل با شیب نمودار تنش-کرنش محاسبه و در جدول 2 ارائه شده است.

7-بحث و جمع‌بندی

در این مقاله، با ارائه یک مدل ساختاری جدید بر مبنای ساختار داخلی بافت چربی، خواص الاستیک غیرخطی ماتریس بین‌سلولی مورد مطالعه قرار گرفت. برای این منظور براساس هیستولوژی بافت چربی، سلول‌ها به صورت کره‌هایی با ماهیت سیال و ماتریس بین‌سلولی یک جامد هایپرالاستیک فرض شد.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]

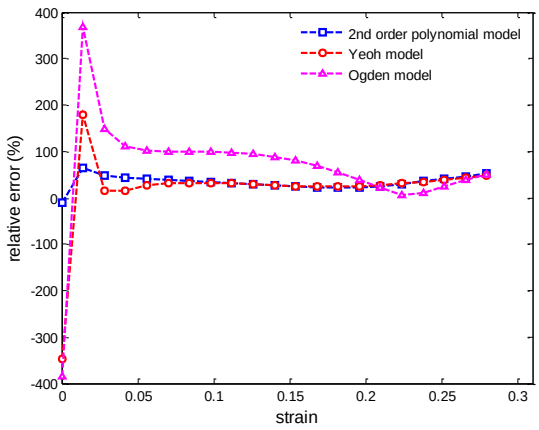

Fig. 10 Relative error percentage in strain values for sample 1

شکل 10 درصد خطای نسبی مدل‌ها در مقادیر مختلف کرنش‌ها برای نمونه اول

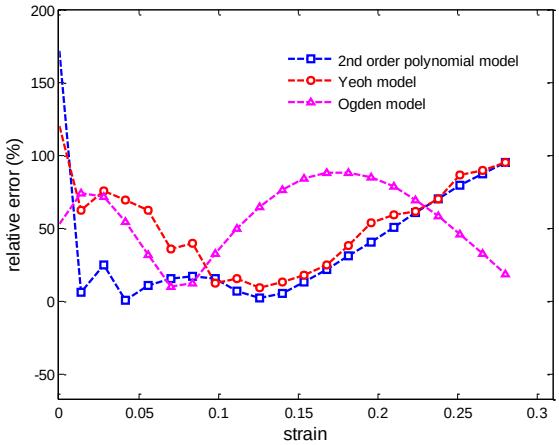

Fig. 11 Relative error percentage in strain values for sample 2

شکل 11 درصد خطای نسبی مدل‌ها در مقادیر مختلف کرنش‌ها برای نمونه دوم

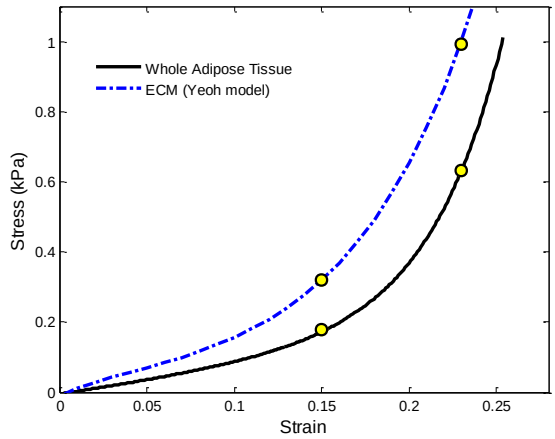

Fig. 12 The stress-strain curve for whole adipose tissue vs ECM for sample 1

شکل 12 نمودار تنش-کرنش بافت چربی (نمونه اول) در مقایسه با ماتریس بین-سلولی

برهم‌کنش میان این دو جزء با دو فاز متفاوت جامد و سیال با استفاده از مسأله تعامل سیال-جامد فرمول‌بندی و با استفاده از روش المان‌های محدود حل شد. تحلیل نتایج حاصل از مشخصه‌یابی ماتریس بین‌سلولی اطلاعات جالب توجهی را در اختیار قرار می‌دهد. نتایج به‌دست آمده از این تحقیق از

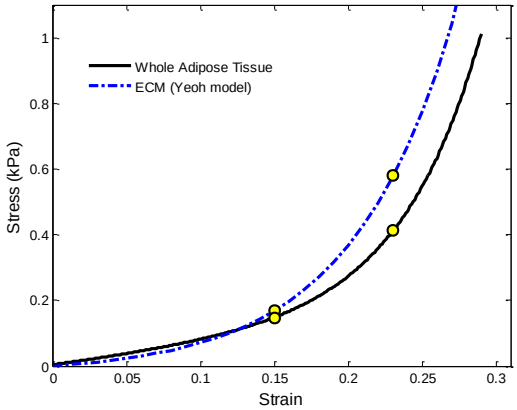

Fig. 13 The stress-strain curve for whole adipose tissue vs ECM for sample 2

شکل 13 نمودار تنش-کرنش بافت چربی (نمونه دوم) در مقایسه با ماتریس بین-سلولی

جدول 2 مقایسه سختی نسبی ماتریس بین‌سلولی و بافت چربی

Table 2 Comparison of effective stiffness for ECM and whole adipose tissue

	نمونه اول		نمونه دوم	
	کرنش 15%	کرنش 23%	کرنش 15%	کرنش 23%
بافت چربی	2.875	11.336	1.751	5.588
ECM	4.583	12.388	2.556	

دو جهت دارای اهمیت است. یکی شناسایی خواص مکانیکی ماتریس بین سلولی بافت است و دیگری قابلیت و پتانسیل مدل‌های بنیادی مختلف در توصیف رفتار مکانیکی ریزساختار بافت. به منظور بررسی قابلیت مدل‌های مختلف جهت مدل‌سازی بافت نرم و اجزاء ریزساختار آن فاکتورهای گوناگونی قابل بررسی است که در برخی پژوهش‌های انجام شده به آن‌ها اشاره شده است. از جمله مهم‌ترین شاخص‌ها جهت ارزیابی توانایی یک مدل بنیادی در توصیف رفتار مکانیکی ماده می‌توان به موارد زیر اشاره کرد[18,16]: الف) قابلیت بازسازی رفتار تنش-کرنش با شکل J با خطای کم، ب) قابلیت مدل‌سازی در مودهای مختلف بارگذاری مانند تک محوری، دومحوری و برشی، ج) کم بودن تعداد پارامترهای مجهول جهت کاهش تعداد تست‌های مورد نیاز و هم‌چنین بالا بردن میزان قطعیت یکتایی جواب‌ها و د) ساده بودن قرمول‌بندی و روابط ریاضی جهت کاهش هزینه‌های محاسباتی مخصوصاً در پیاده‌سازی به‌صورت عددی. برای مقایسه مدل‌های هایپرالاستیک استفاده شده در این مقاله می‌توان با توجه به معیارهای فوق، کارآمدی آن‌ها را مقایسه نموده و مورد سنجش قرار داد. برای این منظور در جدول 3 میزان موفق بودن مدل‌ها با در نظر گرفتن معیارهای چهارگانه فوق به صورت کیفی با توجه به تابع خطا و پارامترهای بهینه‌سازی توضیح داده شده است.

مطابق جدول فوق که با استفاده از مقدار تابع خطای محاسبه شده و تعداد تکرار در بهینه‌سازی تکمیل شده است، مدل هایپرالاستیک یِئو در مقایسه با دو مدل دیگر دارای برتری است. پرواضح است که با توجه به تعداد پارامترهای مدل چندجمله‌ای که در این‌جا برابر چهار است و می‌تواند بیشتر هم باشد، دقت و انعطاف‌پذیری این مدل در توصیف و تقلید رفتار بافت نرم و ریزساختار آن بیشتر است، اما در جمع‌بندی کلی با در نظر گرفتن مسأله یکتایی جواب‌ها و پیچیدگی ریاضی مدل، مدل یئو دارای عملکرد بهتری در

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]

جدول 3 ارزیابی کارآمدی مرل‌ها بنیادی در توصیف خواص مکانیکی ماتریس بین-سلولی بافت چربی

Table 3 Performance evaluation of constitutive models for describing mechanical behavior of ECM

مدل بنیادی	آگدن	پِئو	چندجمله‌ای مرتبه دو
معیار اول	خیلی کم	خوب	خوب
معیار دوم	خوب	خوب	خوب
معیار سوم	خوب	خوب	کم
معیار چهارم	خوب	خوب	کم

مقایسه با آن است. قابل ذکر است که علاوه بر سه مدلی که در اینجا ارائه شد، مدل‌های بنیادی دیگری نیز قابل بحث است. اما با توجه به این که بسیاری از این مدل‌ها حالتی خاص یا مدل تعمیم یافته مدل‌های بررسی شده است. به عنوان مثال مدل آگدن مرتبه دو دارای چهار پارامتر است که با وجود پتانسیل بالاتر نسبت به مدل پِئو در توصیف رفتار بافت و ریزساختار آن، به‌دلیل زیادتر بودن تعداد پارامترها بررسی نشده است. مدل معروف مونی-ریولین نیز حالت خاصی از مدل آگدن محسوب می‌شود. نوع مدل‌سازی ارائه شده د دراین مطالعه نیز جزء یافته‌های این پژوهش محسوب می‌شود که در مقایسه با سایر مدل‌های ساختاری، دارای نوآوری در نظر گرفتن اندرکنش سیال و جامد است. اهمیت این موضوع با در نظر گرفتن تغییرات اتفاق افتاده در برخی از بیماری‌های مربوط به بافت چربی بیشتر مشهود است. در برخی شرایط پاتولوژیک، بافت چربی دچار افزایش حجم می‌شود [19] که تغییرات رشد بافت چربی توسط دو مکانیزم رخ می دهد: هیپرتروفی (افزایش در اندازه سلول) و هیپرپلازی (افزایش در تعداد سلول). دیابت و چاقی دو بیماری هستند که با افزایش اندازه سلول‌های چربی همراهند. اندازه ادیپوزیت‌ها در چاقی افزایش و با ازدست دادن وزن، کاهش می‌یابد. در واقع افزایش اندازه چربی با مقاومت به انسولین، لیپیدمی و هپاتیک استئاتوز همراه است، و پیش‌بینی کننده‌ی شروع دیابت نوع دو (T2DM) است. افزایش حجم سلول‌ها به‌طور قابل توجهی خواص مکانیکی بافت زا می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. علاوه بر تغییرات سلولی، ماتریس بین‌سلولی نیز در برخی شرایط دستخوش تغییر می‌شود. در مقایسه با بافت چربی افراد لاغر، بافت چربی افراد چاق شامل افزایش مناطق فیبروز [20] و گسترش اجزای ماتریس بین-سلولی از جمله کلاژن VI، فاکتور رشد بافت همبند، متالوپروتئیناز و استئوپتین است[21]. براساس توضیحات ارائه شده در مورد شرایط پاتولوژیک، مدل ارائه شده دارای پتانسیل بالایی در شبیه‌سازی شرایط بیماری‌های گوناگون مرتبط با بافت چربی را دارا می‌باشد. با توسعه این مدل می‌توان به روشی تشخیصی دست یافت که با استفاده از آن و به کارگیری روش‌های تحریک مکانیکی غیرتهاجمی مانند تست دندانه‌گذاری به صورت این‌ویوو به تغییرات مکانیکی ریزساختار بافت چربی پی برد. بدیهی است، ترکیب این مدل ساختاری با روش‌های موجود تحریک و تصویربرداری از پاسخ بافت نرم به تحریک مکانیکی مانند تکنیک‌های الاستوگرافی اولتراسوند، موجب افزایش کارآمدی و دقت تخمین خواص مکانیکی بافت نرم و ریزساختار آن خواهد شد. به عنوان یافته دیگر این پژوهش می‌توان به مقایسه رفتار مکانیکی ماتریس بین‌سلولی بافت چربی و خواص مکانیکی کل بافت نیز اشاره کرد. پارامترهای به دست آمده در تمامی مدل‌های هایپرالاستیک در نظر گرفته شده، نشان می‌دهد، سفتی مؤثر ماتریس بین سلولی در مقایسه با میزان سفتی کلی بافت چربی 3-2 برابر بیشتر است.

8-مراجع

[1] G. Huang, D. S. Greenspan, ECM roles in the function of metabolic tissues, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Vol. 23, No. 1, pp. 16-22, 2012.

[2] I. Nakajima, T. Yamaguchi, K. Ozutsumi, H. Aso, Adipose tissue extracellular matrix: Newly organized by adipocytes during differentiation, *Differentiation*, Vol. 63, No. 4, pp. 193-200, 1998.

[3] J. S. Choi, Y. C. Choi, J. D. Kim, E. J. Kim, H. Y. Lee, I. C. Kwon, Y. W. Cho, Adipose tissue: A valuable resource of biomaterials for soft tissue engineering, *Macromolecular Research*, Vol. 22, No. 9, pp. 932-947, 2014.

[4] M. Geerligs, G. W. Peters, P. A. Ackermans, C. W. Oomens, F. Baaijens, Linear viscoelastic behavior of subcutaneous adipose tissue, *Biorheology*, Vol. 45, No. 6, pp. 677-688, 2008.

[5] S. M. Haddad, E. Omidi, L. E. Flynn, A. Samani, Comparative biomechanical study of using decellularized human adipose tissues for post-mastectomy and post-lumpectomy breast reconstruction, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 57, No. 2, pp. 235-245, 2016.

[6] E. Omidi, L. Fuetterer, S. R. Mousavi, R. C. Armstrong, L. E. Flynn, A. Samani, Characterization and assessment of hyperelastic and elastic properties of decellularized human adipose tissues, *Journal of Biomechanics*, Vol. 47, No. 15, pp. 3657-3663, 2014.

[7] T. Stylianopoulos, V. H. Barocas, Volume-averaging theory for the study of the mechanics of collagen networks, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Vol. 196, No. 31, pp. 2981-2990, 2007.

[8] K. Comley, N. A. Fleck, A micromechanical model for the Young's modulus of adipose tissue, *International Journal of Solids and Structures*, Vol. 47, No. 21, pp. 2982-2990, 2010.

[9] N. Shoham, P. Girshovitz, R. Katzengold, N. T. Shaked, D. Benayahu, A. Gefen, Adipocyte stiffness increases with accumulation of lipid droplets, *Biophysical Journal*, Vol. 106, No. 6, pp. 1421-1431, 2014.

[10] N. Alkhouli, J. Mansfield, E. Green, J. Bell, B. Knight, N. Liversedge, J. C. Tham, R. Welbourn, A. C. Shore, K. Kos, The mechanical properties of human adipose tissues and their relationships to the structure and composition of the extracellular matrix, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, Vol. 305, No. 12, pp. E1427-E1435, 2013.

[11] A. Natali, C. Fontanella, E. Carniel, A numerical model for investigating the mechanics of calcaneal fat pad region, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 5, No. 1, pp. 216-223, 2012.

[12] M. M. Ibrahim, Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences, *Obesity Reviews*, Vol. 11, No. 1, pp. 11-18, 2010.

[13] W. Jee, L. Weiss, Histology: Cell and tissue biology, *Histology Cell and Tissue Biology*, Vol. 5, No. 9, pp. 200-255, 1983.

[14] J. A. Davies, Extracellular matrix, *eLS*, 2001.

[15] B. A. Roeder, K. Kokini, J. E. Sturgis, J. P. Robinson, S. L. Voytik-Harbin, Tensile mechanical properties of three-dimensional type I collagen extracellular matrices with varied microstructure, *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 124, No. 2, pp. 214-222, 2002.

[16] A. Ali, M. H. Fouladi, B. Sahari, A review of constitutive models for rubber-like materials, *American Journal of Engineering and Applied Sciences*, Vol. 3, No. 1, pp. 232-239, 2010.

[17] H. J. Bungartz, M. Mehl, M. Schäfer, *Fluid Structure Interaction II: Modelling, Simulation, Optimization*, pp.172-197, New York: Springer, 2010.

[18] X. Wang, J. A. Schoen, M. E. Rentschler, A quantitative comparison of soft tissue compressive viscoelastic model accuracy, *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, Vol. 20, No. 1, pp. 126-136, 2013.

[19] S. Heinonen, L. Saarinen, J. Naukkarinen, A. Rodríguez, G. Frühbeck, A. Hakkarainen, J. Lundbom, N. Lundbom, K. Vuolteenaho, E. Moilanen, Adipocyte morphology and implications for metabolic derangements in acquired obesity, *International journal of obesity*, Vol. 38, No. 11, pp. 1423-1431, 2014.

[20] D. Eriksson-Hogling, D. Andersson, J. Bäckdahl, J. Hoffstedt, S. Rössner, A. Thorell, E. Arner, P. Arner, M. Rydén, Adipose tissue morphology predicts improved insulin sensitivity following

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]

moderate or pronounced weight loss, *International Journal of Obesity*, Vol. 39, No. 6, pp. 893-898, 2015.

[21] J. R. Koethe, T. Hulgan, K. Niswender, Adipose tissue and immune function: a review of evidence relevant to HIV infection, *Journal of Infectious Diseases*, Vol. 208, No. 8, pp. 1194-1201, 2013.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.7.53.5]