УДК 616-003.93:004.94:517.95

І.Д. Маковей
А.А. Коломієць

ТОПОЛОГІЧНА ОПТИМІЗАЦІЯ 4D-БІОДРУКУ - СТВОРЕННЯ «РОЗУМНИХ» ТКАНИН ІЗ ПЕРЕДБАЧУВАНОЮ ЕВОЛЮЦІЄЮ ФОРМИ ТА ФУНКЦІЇ

Вінницький національний технічний університет

Анотація. *У роботі розглянуто 4D-біодрук як технологію створення адаптивних біомедичних конструкцій, здатних змінювати форму й функції під дією різних зовнішніх чинників — температури, світла, магнітного поля, pH, ферментів або набухання. На відміну від класичного 3D-друку, де структура залишається статичною після виготовлення, 4D-підхід дозволяє програмувати траєкторію змін безпосередньо у склад матеріалу та геометрію друку. Розглянуто перехід від емпіричного добору матеріалів до раціонального інверсного дизайну, що спирається на диференціальні рівняння в частинних похідних, морфоеластичність, пороеластичні моделі та топологічну оптимізацію. Показано, що поєднання нелінійного FEM-моделювання, ML-сурогатів і експериментальної валідації дозволяє скоротити кількість дорогих фізичних ітерацій і прискорити трансляцію «розумних» тканин у регенеративну медицину.*

Ключові слова: 4D-біодрук, біофабрикація, морфоеластичність, PDE-моделі, топологічна оптимізація, тканинна інженерія.

Abstract. *The paper considers 4D bioprinting as a technology for producing adaptive biomedical constructs that change shape and function under temperature, light, magnetic field, pH, enzymatic action, or swelling. Unlike conventional 3D printing, where a structure remains static after fabrication, the 4D approach embeds the transformation trajectory directly into the material composition and print geometry. The focus is on the transition from empirical material selection to rational inverse design based on partial differential equations, morphoelasticity, poroelastic models, and topology optimization. The integration of nonlinear FEM simulations, ML surrogates, and experimental validation is shown to reduce costly physical iterations and accelerate the translation of smart tissues into regenerative medicine.*

Keywords: 4D bioprinting, stimulus-responsive materials, inverse design, shape morphing, biofabrication, morphoelasticity, PDE models, topology optimization, ML surrogates, poroelasticity, hydrogels, shape-memory polymers, tissue engineering.

Вступ

Ідея «запрограмувати» матеріал так, щоб він сам набував потрібної форми після друку, здається майже фантастичною — але саме на цьому принципі побудований 4D-біодрук. Четверта координата тут — час: надрукована структура не є кінцевим виробом, а лише вихідним станом, з якого вона еволюціонує під дією зовнішнього стимулу. Для біомедичних застосувань це відкриває унікальні можливості, адже імплант або тканинний конструкт може самостійно адаптуватися до механічного навантаження, потоку рідини, температури тіла, клітинного росту або просторових обмежень органа. Серед конкретних прикладів — саморозгортаючі стенти, керовані гідрогелеві патчі, мікроголки для трансдермальної доставки ліків, мікророботи та клітинні мікрооточення для дозрівання органоїдів [1, 2].

Проте реалізація цього потенціалу наштовхується на принципову складність: бажана фінальна форма, як правило, суттєво відрізняється від геометрії, яка виходить із принтера. Тому дизайн має бути оберненим — від цільової геометрії та функціональних вимог до вибору складу біочорнила, орієнтації волокон, розподілу активних фаз і режиму стимулювання. Без строгого математичного апарату такий зворотний шлях перетворюється на нескінченний перебір варіантів. Саме тут на перший план виходять диференціальні рівняння в частинних похідних, топологічна оптимізація та машинне навчання — як основа передбачуваного, а не емпіричного дизайну.

Математичні моделі еволюції форми

Центральним інструментом опису великих деформацій біотканин є морфоеластичний підхід. У ньому градієнт деформації розкладається у вигляді:

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_e\mathbf{G}, \quad (1)$$

де F_e описує пружну відповідь матеріалу на зовнішнє навантаження, а G — тензор росту, набухання або внутрішньо запрограмованої трансформації. Фізичний сенс такого розкладу полягає у відокремленні активної зміни локального об'єму від умов механічної рівноваги. Завдяки цьому вдається коректно моделювати залишкові напруження, складкоутворення кортикальних мембран та морфогенетичні рухи клітинних пластів.

Оскільки гідрогелі й клітинно-матриксні системи є за своєю природою багатофазними середовищами, для їхнього опису недостатньо суто механічних рівнянь. Пороеластичні моделі включають одночасно рівняння збереження маси твердої та рідкої фаз, рівняння рівноваги імпульсу і транспорт поживних речовин. Для стимулів, що поширюються крізь середовище (температурний фронт, дифузія іонів, фотоактиватори, нанонаповнювачі), застосовують рівняння реакції–дифузії–адвекції. Зв'язування цих рівнянь із механікою деформування дозволяє передбачити, де саме й у який момент виникне набухання, розм'якшення, крослінкінг або зміна кривини — тобто перетворити якісні уявлення про матеріал на кількісний прогноз морфінгу.

Інверсний дизайн і топологічна оптимізація

Задача топологічної оптимізації у 4D-біодруці: знайти просторовий розподіл матеріалу, пористості, жорсткості та активних включень, при якому після дії стимулу структура досягне заданої форми. У спрощеній постановці мінімізується функціонал:

$$J = \|u(T) - u_{target}\|^2 + \alpha R(\rho, \theta), \quad (2)$$

де u(T) — переміщення у кінцевий момент часу, u_{target} — цільове поле переміщень, ρ — поле щільності або складу матеріалу, θ — орієнтація друку, R — регуляризаційний доданок, а параметр α визначає компроміс між точністю відтворення форми й технологічною виготовлюваністю конструкції.

На практиці ця оптимізація є значно складнішою, ніж класична задача мінімуму пружної енергії, оскільки потрібно одночасно враховувати технологічні обмеження біодруку: мінімальну товщину елементів, реологію біочорнила під час екструзії, життєздатність клітин при різних температурах і швидкостях зрушення, допустимі інтенсивності світла чи магнітного поля, токсикологію наповнювачів і швидкість деградації матеріалу in vivo. Повний розв'язок такої задачі методом скінченних елементів є обчислювально надмірно дорогим для ітеративного пошуку оптимуму. Тому доцільно залучати ML-сурогатні моделі та активне навчання: сурогат швидко апроксимує відповідь системи на нові конфігурації матеріалу, тоді як найбільш інформативні або невизначені варіанти перевіряються точними FEM-розрахунками чи фізичним експериментом [3].

Матеріали та стимули

Вибір матеріальної платформи є ключовим для реалізації 4D-функціональності. Серед гідрогелів найширше дослідженими є системи на основі GelMA, PEGDA та альгінату: вони змінюють об'єм завдяки набуханню, ферментативній деградації або фотокрослінкінгу, добре сумісні з живими клітинами та допускають функціоналізацію біологічно активними пептидами. Полімери з пам'яттю форми активуються за температури переходу T_{trans}, яку необхідно ретельно налаштовувати: вона має бути достатньо близькою до фізіологічних 37 °C, щоб забезпечити активацію in vivo, але не викликати теплового пошкодження тканин. Магнітні або фототермічні наповнювачі привабливі тим, що дозволяють дистанційне керування без прямого контакту, однак потребують ретельного дослідження біосумісності та можливої цитотоксичності.

Для тканинної інженерії найбільш перспективними виявляються градієнтні та багатошарові конструкції. Різниця у ступені набухання між шарами створює програмоване згинання, орієнтоване армування волокнами формує анізотропні механічні властивості, а просторово змінний крослінкінг дозволяє задавати локальну жорсткість із субміліметровою роздільною здатністю. Завдяки поєднанню цих механізмів стає можливим виготовлення судиноподібних трубок, кардіальних патчів із заданою скоротністю, мікропластин для ко-культур та м'яких актуаторів, що імітують рух натуральних м'язів [4].

Валідація та прикладні напрями

Будь-яка комп'ютерна модель 4D-конструкції набуває цінності лише тоді, коли її прогнози підтверджуються або спростовуються в експерименті. Валідація передбачає зіставлення розрахункових і виміряних значень кута згину, кривини поверхні, часу відгуку на стимул, модуля пружності на різних стадіях деформації, а також біологічних показників — життєздатності клітин, стабільності циклів пам'яті форми та точності відтворення цільової геометрії. Для серцево-судинних застосувань пріоритетними об'єктами є саморозгортаючі стенти, синтетичні графти та гідрогелеві

патчі для відновлення міокарда. У галузі мікросистем перспективними є self-folding мікропластини, керовані оболонки органоїдів і платформи для ко-культур. М'яка робототехніка потребує актуаторів із передбачуваними силою та амплітудою деформації.

Незважаючи на суттєвий прогрес, залишається низка невирішених проблем. Мультифізична складність моделей ускладнює їхню верифікацію та передачу між лабораторіями. Гістерезис відгуку на стимул і варіативність реологічних властивостей біочорнил між партіями знижують відтворюваність результатів. Регуляторна безпечність стимулів — особливо магнітних полів і УФ-випромінювання — потребує систематичного вивчення для кожної конкретної клінічної ніші. Шляхом до подолання цих обмежень є побудова наскрізного цифрового потоку «процес–структура–властивості–виконання», де параметри матеріалів, умови друку, PDE-модель, оптимізаційний алгоритм і біологічні тести зберігаються в узгодженій відтворюваній базі даних.

Висновки

4D-біодрук стоїть на перетині механіки суцільних середовищ, хімії матеріалів і біологічної інженерії. Показано, що перехід від інтуїтивного підбору матеріалів до математично обґрунтованого інверсного дизайну є ключовою умовою для програмування складних морфінгових траєкторій. Поєднання континуумних PDE-моделей (морфоеластичність, пороеластичність, реакційно-дифузійні рівняння), топологічної оптимізації та ML-сурогатів дозволяє скоротити обчислювальні витрати й кількість фізичних ітерацій. Водночас успіх клінічної трансляції залежатиме від стандартизації методів валідації, покращення міжлабораторної відтворюваності та формування відкритих баз даних «матеріал–процес–відгук». Ці завдання визначають актуальний дослідницький порядок денний у галузі регенеративної медицини та біофабрикації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Yarali E., Mirzaali M.J., Ghalayaniesfahani A., Accardo A., Diaz-Payno P.J., Zadpoor A.A. 4D Printing for Biomedical Applications. Advanced Materials. 2024. DOI: 10.1002/adma.202402301.
2. Bonetti L., Scalet G. 4D fabrication of shape-changing systems for tissue engineering: state of the art and perspectives. Progress in Additive Manufacturing. 2025. DOI: 10.48550/arxiv.2501.07612.
3. Mathur V., Agarwal P., Kasturi M., Varadharajan S., Devi E., Vasanthan K.S. Transformative bioprinting: 4D printing and its role in the evolution of engineering and personalized medicine. Discover Nano. 2025. DOI: 10.1186/s11671-025-04230-w.
4. Biswas M.C., Chakraborty S., Bhattacharjee A., Mohammed Z. 4D Printing of Shape Memory Materials for Textiles: Mechanism, Mathematical Modeling, and Challenges. Advanced Functional Materials. 2021. DOI: 10.1002/adfm.202100257.
5.

Маковей Ілля Дмитрович — студент групи БМІ-25Б, факультет інформаційних електронних систем, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, e-mail: ilmacovei70@gmail.com.

Науковий керівник: ***Коломієць Альона Анатоліївна*** — доктор педагогічних наук, професор кафедри вищої математики, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця.

Macovei Illia Dmytrovych — student of group BME-25B, Faculty of Information Electronic Systems, Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia, e-mail: ilmacovei70@gmail.com.

Supervisor: ***Kolomiyets Alyona A.*** — Doctor of Pedagogical Sciences, Professor of the Chair of Higher Mathematics, Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia.