

УДК 531/534:57+612.7

ОПТИМИЗАЦИЯ РОСТА ТКАНИ, КУЛЬТИВИРУЕМОЙ В БИОРЕАКТОРЕ

К. Вежхольский

Base Technique Department, Maritime Academy of Gdynia PL-81-225 Gdynia Morskastr 83, e-mail: wierzch@wsm.gdynia.pl
Faculty of Ocean Engineering & Ship Technology, Technical University Gdańsk

Кафедра основ техники, Морская академия, Гдыня, Польша
Факультет инженерии океана и технологии судов, Технический университет, Гданьск, Польша

Аннотация. Данная статья рассматривает оптимизацию процесса развития основанной на биореакторе линии для производства соединительной ткани. Для производства терапевтических веществ (например, факторов роста) и диагностических веществ (например, антител), содержащих суспензионные культуры, были созданы сложный биореактор и некоторые ноу-хау. Но биореакторные сосуды для создания тканей неподвижных культур млекопитающих до сих пор широко не использовались. Целью данной работы является применение существующего опыта в области биореакторных технологий к описанию нового метода, что позволит производить искусственные ткани, удовлетворяющие существующим требованиям не только качественно, но и количественно. Научная часть представленной статьи должна способствовать развитию отмеченного выше процесса посредством предоставления данных о характеристиках течения в средах культивирования с использованием компьютерной оптимизации. В перфузионной неподвижной биореакторной системе генерация соединительной ткани будет сильно зависеть от оптимизированного снабжения питанием и кислородом, а также удаления метаболитов. Клетки ткани растут на клеточном каркасе в биореакторе и перфузируются питательной жидкостью и другими биологически допустимыми средами с несущими кислород фторуглеводородами.

Ключевые слова: рост ткани, биореактор, трибология мягкой ткани.

1. Введение в гидродинамическое описание среды культивирования при дифференциации и развитии клеток

Представленная модель оптимизации позволяет применять полученные аналитические и численные результаты для различных форм тканевых конструкций и пористых каналов внутри ткани различной формы.

Схема поперечного сечения биореактора представлена на рис. 1 [20, 27, 28]. Два набора конструкций помещены между жесткими решетками и закреплены перпендикулярно конической оси, которая задает направление течения. Система сконструирована из фторопласта, нержавеющей стали и трубок из силиконовой резины (все материалы могут проходить стерилизацию в автоклаве) и снабжена двумя антибарботажными каналами.

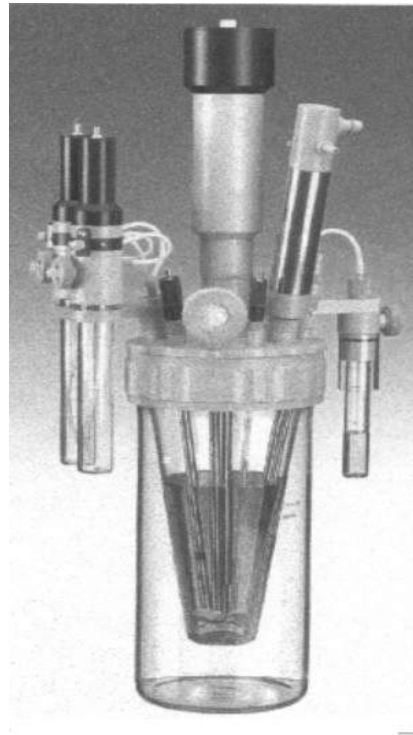
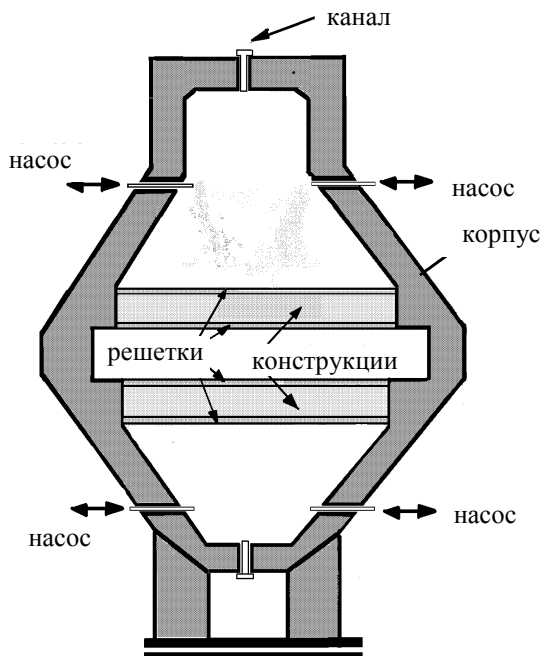


Рис. 1. Схема биореактора и миниреактор *Vario 1000*

Скорость рециркулирующего течения в биореакторе может регулироваться скоростью насосов. Скорость течения может варьироваться от 0 до $5 \cdot 10^{-8} \text{ м}^3/\text{с}$, т.е. 5 мл/мин. Внешний таймер может инвертировать скорость течения.

Культивируемые образцы в биореакторе инкубируются в течении 15 дней. Среда заменяется каждые 4 дня.

В биореакторе можно ожидать два вида течения. Первое – невихревое ньютоновское течение вокруг неподвижной поверхности ткани и на некотором расстоянии от поверхности ткани, вызванное перфузией [25–28].

Второе – вязкое неньютоновское течение в пограничном слое непосредственно около поверхности растущей ткани. Толщина этого слоя варьируется от 20 до 100 микрон.

Течение неньютоновской питательной среды, включающей некоторый процент несущих кислород эмульсий перфузионных фторуглеродов, будет рассчитано как течение вязкоупругой жидкости с вязкими и упругими свойствами [24]. Эффективная динамическая вязкость зависит от компонент тензора деформации. Величины компонент скорости течения жидкости и давления будут рассчитаны и смоделированы. Для данных локальных течений будут использованы упрощающие предположения теории пограничного слоя.

2. Решения с простыми потенциальными функциями для течения ньютоновской питательной среды вокруг клеток, растущих на клеточном каркасе

2.1. Свойства биологически приемлемой среды и основные упрощения базовых уравнений для потенциального течения несжимаемой невязкой жидкости. В данном разделе рассматривается потенциальное течение вокруг поверхности ткани и на

некотором расстоянии от нее. Хотя питательная жидкость имеет неньютоновские свойства, жидкость в потенциальном течении вокруг поверхности ткани и на некотором расстоянии от ткани считается ньютоновской несжимаемой, имеющей постоянную плотность, невязкой и непроводящей тепло. Питательная жидкость содержит диагностические вещества и несущие кислород фторуглеводороды. Перечисленные выше добавки влияют на свойства жидкости.

Вокруг тела ткани течет невязкая несжимаемая идеальная жидкость, течение которой описывается уравнением неразрывности и уравнением сохранения количества движения. Эти уравнения после упрощения для идеальной невязкой жидкости имеют следующий вид:

$$\operatorname{div} \mathbf{V} = 0, \quad (2.1)$$

$$\rho \frac{d\mathbf{V}}{dt} = \rho \mathbf{F} - \operatorname{grad} p, \quad (2.2)$$

где \mathbf{V} – вектор скорости течения жидкости (м/с), ρ – плотность жидкости (кг/м³), p – давление (Па), t – время (с), \mathbf{F} – вектор массовой силы жидкости с питанием (Н/кг).

Уравнение сохранения количества движения в векторном виде (2.2) содержит три независимых скалярных уравнения в направлениях x_s, y_s, z_s .

Система четырех уравнений (2.1)–(2.2) определяет следующие неизвестные функции: три компоненты скорости жидкости V_x, V_y, V_z в направлениях x_s, y_s, z_s и давление p .

Предполагается, что вызванное перфузией течение вокруг ткани является безвихревым. В этом случае существует потенциальная функция скорости ϕ , которая определяется следующим образом [22]:

$$V_x(x_s, y_s, z_s, t) = \frac{\partial \phi}{\partial x_s}, \quad V_y(x_s, y_s, z_s, t) = \frac{\partial \phi}{\partial y_s}, \quad V_z(x_s, y_s, z_s, t) = \frac{\partial \phi}{\partial z_s}. \quad (2.3)$$

При подстановке уравнений (2.3) в уравнение неразрывности (2.1) получается уравнение Лапласа:

$$\nabla^2 \phi(x_s, y_s, z_s) = 0. \quad (2.4)$$

Уравнение (2.4) определяет потенциальную функцию ϕ .

Метод решения данной задачи течения идеальной жидкости вокруг ткани состоит из двух частей. Первая состоит в решении задачи Неймана для определения компонент скорости. Вторая часть состоит в нахождении распределения давления.

2.2. Граничные условия для потенциального течения около ткани и вдалеке от ткани для простой потенциальной функции. Координатная система x_s, y_s, z_s жестко связана с неподвижным телом ткани. Неподвижная внешняя поверхность ткани F непрерывно перфузируется биологической жидкостью, которая подается из источника с постоянным расходом Q_o (м³/с) на расстоянии H от плоскости $x_s z_s$. Течение жидкости вокруг внешней поверхности ткани вызвано перфузией с расходом Q_o (рис. 2).

Компоненты скорости течения жидкости V_x, V_z , касательные к верхней поверхности тонкого пограничного слоя, покоящегося на поверхности ткани, отличны от нуля. Вертикальная компонента скорости V_y равна нулю на верхней поверхности пограничного слоя в случае течения вокруг клеток. На некотором достаточно большом расстоянии от внешней поверхности ткани все компоненты скорости равны нулю. Эти граничные условия могут быть записаны в следующем виде [22]:

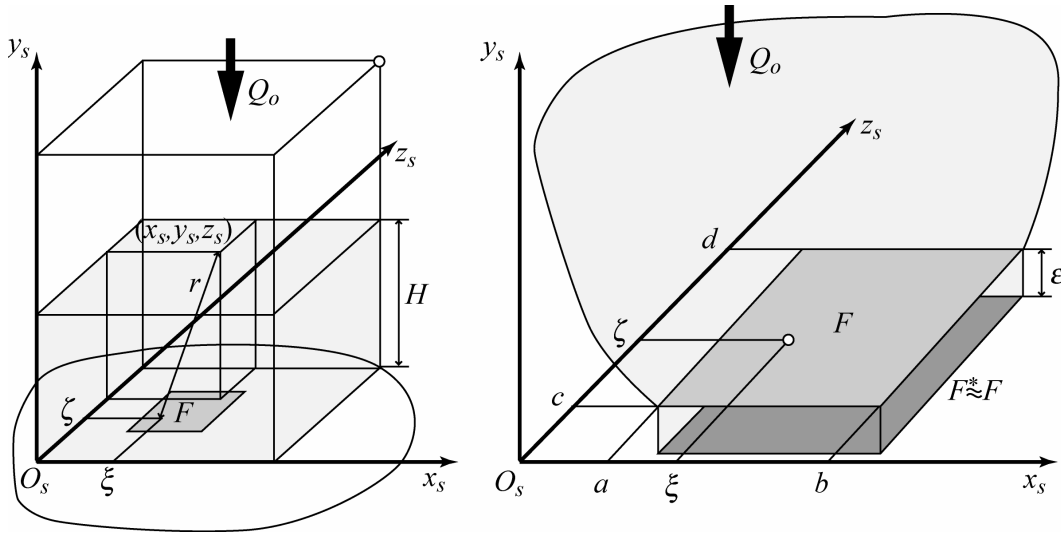


Рис. 2. Геометрия для потенциального течения вокруг основной части ткани в ходе перфузии биологической жидкости; F – внешняя поверхность пограничного слоя на поверхности ткани F^*

$$V_x(x_s, y_s, z_s) = 0, V_y(x_s, y_s, z_s) = 0, V_z(x_s, y_s, z_s) = 0 \text{ при } \sqrt{x_s^2 + y_s^2 + z_s^2} \rightarrow \infty, \quad (2.5)$$

$$V_y(x_s, y_s = 0, z_s) = 0, \text{ при } x_s, z_s > 0, \quad (2.6)$$

где в обоих случаях $a \leq x_s \leq b, c \leq z_s \leq d, 0 \leq y_s < +\infty$.

Вся поверхность ткани должна быть перфузирована. Поэтому абсолютная величина результирующего вектора скорости на перфузируемой поверхности жидкости, помноженная на величину этой поверхности, должна равняться расходу Q_o подаваемой жидкости. Таким образом, получается дополнительное граничное условие:

$$\iint_F \sqrt{V_x^2(x_s, y_s = 0, z_s) + V_y^2(x_s, y_s = 0, z_s) + V_z^2(x_s, y_s = 0, z_s)} dx_s dz_s = Q_o, \quad (2.7)$$

где $F(x_s, z_s)$ – поверхности ткани (m^2).

2.3. Распределение давления в потенциальном течении на основании уравнения Эйлера и интеграла Бернулли для простой потенциальной функции. Теперь представим вторую часть решения задачи о потенциальном течении биологической жидкости около внешней поверхности ткани – нахождение распределения давления.

Распределение давления находится из уравнения (2.2). Если подставить субстанциональную производную

$$\frac{d\mathbf{V}}{dt} = \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \text{grad} \left(\frac{\mathbf{V} \cdot \mathbf{V}}{2} \right) - \mathbf{V} \times \text{rot} \mathbf{V} \quad (2.8)$$

в уравнение (2.2), принимая во внимание следующие предположения: все силы потенциальные и состоят только из гравитационных сил; течение безвихревое; плотность жидкости не зависит от давления; течение стационарное; то получается решение Бернулли в следующей форме:

$$p(x_s, y_s, z_s) = p_o - \rho \frac{\mathbf{V} \cdot \mathbf{V}}{2} - (H - y_s) g \rho, \quad (2.9)$$

где p_o – внешнее давление (Па), g – ускорение свободного падения (m/c^2), H – высота перфузии жидкости (м).

2.4. Решение задачи Неймана для компонент скорости для простого потенциального течения питательной жидкости вокруг ткани. Решение уравнений

(2.3), (2.4) для компонент стационарного вектора скорости в потенциальном течении жидкости при перфузии с граничными условиями (2.5)–(2.7) имеет вид:

$$\phi(x_s, y_s, z_s) = + \frac{1}{\sqrt{x_s^2 + y_s^2 + z_s^2}}, \quad (2.10)$$

$$V_x(x_s, y_s, z_s) = Q \frac{\partial \phi}{\partial x_s} = -Q x_s \phi^3(x_s, y_s, z_s), \quad (2.11)$$

$$V_y(x_s, y_s, z_s) = Q \frac{\partial \phi}{\partial y_s} = -Q y_s \phi^3(x_s, y_s, z_s), \quad (2.12)$$

$$V_z(x_s, y_s, z_s) = Q \frac{\partial \phi}{\partial z_s} = -Q z_s \phi^3(x_s, y_s, z_s), \quad (2.13)$$

для $0 \leq y_s < \infty$, $a \leq x_s \leq b$, $c \leq z_s \leq d$, Q – константа интегрирования ($\text{м}^3/\text{с}$). Если подставить решение (2.11)–(2.13) в граничное условие (2.7), получится соотношение между константой интегрирования Q и требуемым расходом Q_o в виде:

$$Q \equiv \frac{Q_o}{\sigma}, \quad \sigma \equiv \int_a^b \frac{1}{x_s} \left[\arctan\left(\frac{d}{x_s}\right) - \arctan\left(\frac{c}{x_s}\right) \right] dx_s, \quad (2.14)$$

где область перфузии F внешней поверхности ткани определяется следующими неравенствами: $F\{a \leq x_s \leq b, c \leq z_s \leq d\}$, где a, b, c, d (м) – границы области F . Решение (2.11)–(2.13) удовлетворяет уравнению неразрывности:

$$\frac{\partial V_x}{\partial x_s} + \frac{\partial V_y}{\partial y_s} + \frac{\partial V_z}{\partial z_s} = 0. \quad (2.15)$$

Имеем:

$$\mathbf{V} \cdot \mathbf{V} = V_x^2 + V_y^2 + V_z^2 = Q^2 \phi^4(x_s, y_s, z_s). \quad (2.16)$$

Подставляя зависимость (2.16) в выражение для давления (2.9), получаем давление в виде:

$$p(x_s, y_s, z_s) = p_o - \frac{\rho Q^2}{2(x_s^2 + y_s^2 + z_s^2)^2} - (H - y_s)g\rho. \quad (2.17)$$

Около внешней поверхности ткани имеется нагруженный давлением пограничный слой, где давление имеет вид:

$$p(x_s, y_s = 0, z_s) = p_o - \frac{\rho Q^2}{2(x_s^2 + z_s^2)^2} - Hg\rho. \quad (2.18)$$

Общая нагрузка, действующая на поверхность ткани, получается из формулы:

$$P = \iint_F p(x_s, y_s = 0, z_s) dx_s dz_s = (p_o - Hg\rho)F - \frac{\rho Q^2}{2} \iint_F \frac{dx_s dz_s}{(x_s^2 + z_s^2)^2}. \quad (2.19)$$

Изменение давления в верхней области пограничного слоя описывается с помощью функции давления (2.18). Таким образом, имеем:

$$\frac{\partial p(x_s = x, y_s = 0, z_s = z)}{\rho \partial x} = \frac{2Q^2 x}{(x_s^2 + z_s^2)^3}, \quad (2.20)$$

$$\frac{\partial p(x_s = x, y_s = 0, z_s = z)}{\rho \partial z} = \frac{2Q^2 z}{(x_s^2 + z_s^2)^3}, \quad (2.21)$$

где $a \leq x \leq b$, $0 \leq y \leq \varepsilon$, $c \leq z \leq \eta$, $x \equiv x_s$, $z \equiv z_s$, $y_s + \varepsilon \equiv y$.

Скорость перфузии жидкости на верхней поверхности пограничного слоя описывается с помощью потенциальной функции. Таким образом, используя уравнения (2.11), (2.13), получаем горизонтальные компоненты скорости течения жидкости в виде:

$$\begin{aligned} V_x(x, y = \varepsilon, z) &= V_x(x_s = x, y_s = 0, z_s = z) = -Qx\Omega_*^3 \equiv \Xi_x, \\ V_z(x, y = \varepsilon, z) &= V_z(x_s = x, y_s = 0, z_s = z) = -Qz\Omega_*^3 \equiv \Xi_z, \\ \Omega_*(x, z) &\equiv \frac{1}{\sqrt{x^2 + z^2}}, \end{aligned} \quad (2.22)$$

где Ξ_x, Ξ_z измеряются в м/с, а Ω_* в 1/м.

3. Решение задачи Неймана с потенциальной функцией одного слоя для течения вокруг ткани и одновременной вертикальной перфузией

3.1. Граничные условия для потенциального течения около ткани и вдалеке от нее для потенциальной функции одного слоя. Система координат x_s, y_s, z_s жестко связана с плоскостью $(x_s, 0, z_s)$. Это нижняя поверхность потенциальной жидкости. Между нижней поверхностью потенциального течения и поверхностью ткани существует тонкий пограничный слой. Расстояние между этими поверхностями $\varepsilon \approx 30$ мкм–70 мкм. Неподвижная внешняя поверхность F находится под постоянной перфузией биологической жидкости, которая поддерживается источником с расходом Q_o на расстоянии H от плоскости x_s, z_s . Движение жидкости вокруг внешней поверхности ткани вызвано перфузией (см. рис. 2).

Компоненты скорости течения жидкости V_x, V_z , касательные к нижней поверхности потенциального течения в горизонтальных направлениях, отличны от нуля. Вертикальная компонента скорости V_y на уровне $y_s = 0$ также не равна нулю.

На некотором достаточно большом расстоянии от нижней поверхности потенциального течения все компоненты скорости жидкости равны нулю. Граничные условия (2.5), (2.7) также выполняются в тот же самый момент.

3.2. Решение задачи Неймана для давления и компонент скорости с использованием потенциальной функции одного слоя для течения питательной жидкости вокруг ткани и одновременной вертикальной перфузией. Потенциальная функция одного слоя Φ (м²/с) имеет вид [22]:

$$\Phi(x_s, y_s, z_s) \equiv \int_c^d \left[\int_a^b \left(\frac{Q_c}{\sqrt{(x_s - \xi)^2 + y_s^2 + (z_s - \zeta)^2}} \right) d\xi \right] d\zeta, \quad (3.1)$$

где Q_c – плотность потенциальной функции одного слоя (м/с).

Вертикальная компонента скорости жидкости на верхней поверхности тонкого пограничного слоя на поверхности ткани имеет вид:

$$V_y(x_s, y_s = 0, z_s) = \left(\frac{\partial \Phi}{\partial y_s} \right)_{y_s=0} = -Q_c. \quad (3.2)$$

Решение уравнений (2.3), (2.4) для компонент стационарного вектора скорости при перфузии в потенциальном течении жидкости с потенциальной функцией одного слоя для граничных условий (2.5) имеет вид:

$$V_x(x_s, y_s, z_s) \equiv \frac{1}{2\pi} \frac{\partial}{\partial x_s} \Phi(x_s, y_s, z_s), \quad (3.3)$$

$$V_y(x_s, y_s, z_s) \equiv \frac{1}{2\pi} \frac{\partial}{\partial y_s} \Phi(x_s, y_s, z_s), \quad (3.4)$$

$$V_z(x_s, y_s, z_s) \equiv \frac{1}{2\pi} \frac{\partial}{\partial z_s} \Phi(x_s, y_s, z_s), \quad (3.5)$$

для $a \leq \xi \leq b$, $c \leq \zeta \leq d$, $0 \leq x_s < \infty$, $0 \leq y_s < \infty$, $0 \leq z_s < \infty$.

При подстановке решений (3.2)–(3.5) в граничное условие (2.7) получается зависимость между требуемым расходом Q_o и неизвестной константой интегрирования Q_c :

$$\frac{Q_o}{\iint_F \sqrt{\Xi_x^2(Q_c) + Q_c^2 + \Xi_z^2(Q_c)} dx_s dz_s} = 1, \quad (3.6)$$

где

$$\Xi_x(x_s, z_s) \equiv V_x(x_s, y_s = 0, z_s), \quad \Xi_z(x_s, z_s) \equiv V_z(x_s, y_s = 0, z_s) \quad (3.7)$$

для $a \leq \xi \leq b$, $c \leq \zeta \leq d$, $0 \leq x_s < \infty$, $0 \leq y_s < \infty$, $0 \leq z_s < \infty$, где Ξ_x , Ξ_z – определенные выше функции. Решение (3.3)–(3.5) удовлетворяет уравнению неразрывности (2.15) и граничным условиям (2.5), (2.7), (3.2), (3.10).

Теперь представим вторую часть решения задачи о потенциальном течении биологической жидкости с потенциальной функцией одного слоя около внешней поверхности ткани – нахождение распределения давления.

Подставляя решение (3.3)–(3.5) в решение Бернулли (2.8), получаем распределение давления в виде:

$$p(x_s, y_s, z_s) = p_o - \frac{1}{2} \rho (V_x^2 + V_y^2 + V_z^2) - (H - y_s) g \rho. \quad (3.8)$$

Функции для компонент скорости имеют форму (3.3)–(3.5).

Около внешней поверхности ткани имеется нагруженный давлением пограничный слой, где давление имеет вид:

$$p(x_s, y_s, z_s) = p_o - \frac{1}{2} \rho (\Xi_x^2 + \Xi_z^2) - H g \rho. \quad (3.9)$$

Изменение давления в верхней части пограничного слоя описывается с помощью функции давления (3.12). Таким образом, имеем:

$$\frac{\partial p(x_s = x, y_s = 0, z_s = z)}{\rho \partial x} = \frac{\partial}{\rho \partial x} \left[p_o - \frac{1}{2} \rho (\Xi_x^2 + \Xi_z^2) - H g \rho \right] = - \left[\Xi_x(x, z) \frac{\partial \Xi_x}{\partial x} + \Xi_z(x, z) \frac{\partial \Xi_z}{\partial x} \right], \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial p(x_s = x, y_s = 0, z_s = z)}{\rho \partial z} = \frac{\partial}{\rho \partial z} \left[p_o - \frac{1}{2} \rho (\Xi_x^2 + \Xi_z^2) - H g \rho \right] = - \left[\Xi_x(x, z) \frac{\partial \Xi_x}{\partial z} + \Xi_z(x, z) \frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right], \quad (3.11)$$

где

$$\Xi_x(x, z) \equiv V_x(x_s = x, y_s = 0, z_s = z), \quad \Xi_z(x, z) \equiv V_z(x_s = x, y_s = 0, z_s = z), \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial \Xi_x(x, z)}{\partial x} = \left(\frac{\partial V_x(x_s = x, y_s, z_s = z)}{\partial x} \right)_{y_s=0}, \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial \Xi_z(x, z)}{\partial x} = \left(\frac{\partial V_z(x_s = x, y_s, z_s = z)}{\partial x} \right)_{y_s=0},$$

$$\frac{\partial \Xi_x(x, z)}{\partial z} = \left(\frac{\partial V_x(x_s = x, y_s, z_s = z)}{\partial z} \right)_{y_s=0}, \quad (3.14)$$

$$\frac{\partial \Xi_z(x, z)}{\partial z} = \left(\frac{\partial V_z(x_{s1} = x, y_s, z_{s1} = z)}{\partial z} \right)_{y_s=0},$$

где $a \leq x \leq b$, $0 \leq y \leq \varepsilon$, $c \leq z \leq d$.

4. Зависимости между напряжениями и деформациями для течения вязкой неньютоновской питательной среды в пограничном слое непосредственно около клеток в клеточном каркасе биореактора

4.1. Предварительные замечания. В данном разделе будет рассматриваться неньютоновское течение непосредственно возле поверхности ткани.

Рассмотрим определяющие соотношения между напряжениями и деформациями для неньютоновской биологически приемлемой среды с учетом добавок: несущих кислород фторуглеводородов и диагностических веществ [4–7]. Чем больше биологическая жидкость содержит добавок, тем сильнее проявляются ее неньютоновские свойства. Наличие неньютоновских свойств означает нелинейную зависимость между напряжениями и деформациями. Более того, динамическая вязкость или эффективная динамическая вязкость биологической жидкости с питательными и другими добавками часто уменьшается с увеличением скорости сдвига. Движение в слое вызвано перфузией и эффектами всасывания и роста на внешней поверхности ткани. Биологические жидкости с питанием и фторуглеводородами имеют псевдопластические и вязкоупругие свойства, которые вызваны небольшими упругими добавками фторуглеводородов и других упругих частиц.

4.2. Зависимости между напряжениями и деформациями в модели Ривлина-Эриксона. Вязкоупругие свойства биологических жидкостей описываются с помощью определяющих соотношений Ривлина-Эриксона. Таким образом, зависимость между напряжениями и деформациями имеет вид [23]:

$$\mathbf{S} \cong -p\mathbf{I} + \eta_o \mathbf{A}_1 + \alpha (\mathbf{A}_1)^2 + \beta \mathbf{A}_2 + \gamma \mathbf{A}_1 \mathbf{A}_2. \quad (4.1)$$

Предполагается, что:

$$\mathbf{S} \cong -p\mathbf{I} + \mathbf{A}_1 \left[\eta_o + \alpha \operatorname{tr} \mathbf{A}_1 + \beta \frac{\operatorname{tr} \mathbf{A}_2}{\operatorname{tr} \mathbf{A}_1} + \gamma \operatorname{tr} \mathbf{A}_2 \right], \quad (4.2)$$

где эффективная динамическая вязкость имеет вид:

$$\eta_p = \eta_o + \alpha \operatorname{tr} \mathbf{A}_1 + \beta \frac{\operatorname{tr} \mathbf{A}_2}{\operatorname{tr} \mathbf{A}_1} + \gamma \operatorname{tr} \mathbf{A}_2, \quad (4.3)$$

$$\mathbf{A}_1 \equiv \mathbf{L} + \mathbf{L}^T, \quad (4.4)$$

$$\mathbf{A}_2 \equiv \operatorname{grad} \mathbf{a} + (\operatorname{grad} \mathbf{a})^T + 2\mathbf{L}^T \mathbf{L}, \quad (4.5)$$

$$\mathbf{a} \equiv \mathbf{L} \cdot \mathbf{v} + \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t}, \quad (4.6)$$

где \mathbf{S} – тензор напряжений (Па), \mathbf{A}_1 – тензор деформаций (с^{-1}), \mathbf{A}_2 – тензор деформаций второго порядка (с^{-2}), \mathbf{L} – тензор вектора градиента скорости жидкости (с^{-1}), \mathbf{a} – вектор ускорения ($\text{м}/\text{с}^2$), \mathbf{v} – вектор скорости ($\text{м}/\text{с}$), α ($\text{Па} \cdot \text{с}^2$), β ($\text{Па} \cdot \text{с}^2$), $\gamma = \alpha\beta/\eta_o$ ($\text{Па} \cdot \text{с}^3$) – первый, второй и третий коэффициенты, описывающие исследуемую жидкость, \mathbf{I} – единичный тензор, η_o ($\text{Па} \cdot \text{с}$) – динамическая вязкость неподвижной или очень медленнодвигающейся биологической жидкости, η_∞ ($\text{Па} \cdot \text{с}$) – динамическая вязкость быстродвигающейся биологической жидкости, η_p ($\text{Па} \cdot \text{с}$) – эффективная вязкость биологической жидкости.

Классическое отношение между напряжениями и деформациями имеет вид [1, б]:

$$\mathbf{S} = -p\mathbf{I} + \eta_p \mathbf{A}_1. \quad (4.7)$$

Основная часть экспериментов на биологических жидкостях показывает, что динамическая вязкость уменьшается с увеличением скорости сдвига. Поэтому эффективная вязкость может быть представлена в виде [29]:

$$\eta_p(A, B) = \eta_\infty + \frac{\eta_o - \eta_\infty}{1 + A \operatorname{tr}(\mathbf{A}_1) + B \operatorname{tr}(\mathbf{A}_1) \operatorname{tr}(\mathbf{A}_1) + B \operatorname{tr}(\mathbf{A}_2)}, \quad (4.8)$$

где коэффициент A , полученный из экспериментов, имеет значение от 1,200 с до 2,000 с, а коэффициент B чаще всего принимает значения от 0,00300 с^2 до 0,00600 с^2 .

Эффективная вязкость (4.8) как функция от двух переменных A и B может быть разложена в ряд Тейлора в окрестности точки $A = 0$, $B = 0$. Приравнявая полученный ряд к (4.3), получаем следующие приближенные значения [29]:

$$\begin{aligned} \alpha &\cong -A(\eta_o - \eta_\infty) + \eta_o B/A + 0(B^2/A^2), \\ \beta &\cong \frac{1}{2}\eta_o B/A + 0(B^2/A^2), \\ \gamma &\cong \frac{1}{2}(\eta_o - \eta_\infty)B + 0(B^2/A^2). \end{aligned} \quad (4.9)$$

Например, если $\eta_o = 10,00 \text{ Па} \cdot \text{с}$, $\eta_\infty = 0,10 \text{ Па} \cdot \text{с}$, $A = 0,03349 \text{ с}$, $B = 0,00100 \text{ с}^2$, то: $\alpha = -0,0329 \text{ Па} \cdot \text{с}^2$, $\beta = 1,4929 \text{ Па} \cdot \text{с}^2$, $\gamma = -0,00495 \text{ Па} \cdot \text{с}^3$.

5. Течение неньютоновской вязкой биологически приемлемой питательной жидкости

5.1. Основные уравнения. Цель данного раздела – аналитическое описание основных уравнений для течения биологической жидкости в пограничном слое около поверхности ткани с использованием модели Ривлина-Эриксона для ламинарного, нестационарного, неизотермического течения вязкоупругой жидкости. Рассмотрим уравнения неразрывности и уравнение сохранения количества движения в следующем виде [22]:

$$\operatorname{div}(\rho \mathbf{v}) = 0, \quad (5.1)$$

$$\operatorname{Div} \mathbf{S} = \rho \frac{d\mathbf{v}}{dt}, \quad (5.2)$$

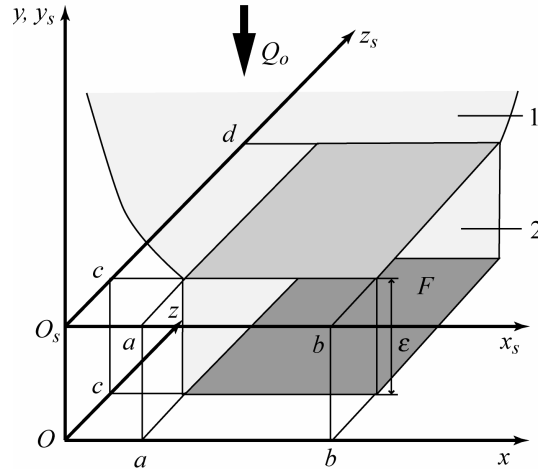


Рис. 3. Граничный слой возле поверхности ткани.

1 – область потенциального течения, 2 – пограничный слой (область вязкого течения)

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} \equiv \text{grad} \frac{\mathbf{v} \cdot \mathbf{v}}{2} - \mathbf{v} \times \text{rot} \mathbf{v} + \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t}, \quad (5.3)$$

где \mathbf{v} – вектор скорости течения жидкости в пограничном слое. Взаимосвязь между тензором напряжения \mathbf{S} и тензорами деформации $\mathbf{A}_1, \mathbf{A}_2$ в биологической жидкости имеет вид [23]:

$$\mathbf{S} = -p\mathbf{I} + \eta\mathbf{A}_1 + \alpha\mathbf{A}_1\mathbf{A}_2 + \beta\mathbf{A}_2. \quad (5.4)$$

Геометрия тонкого слоя около основной части ткани представлена на рис. 3. Предполагается, что новая система координат (x, y, z) задается соотношениями:

$$y_s = y - \varepsilon, \quad x_s = x, \quad z_s = z, \quad (5.5)$$

где ось x параллельна оси x_s и ось z параллельна оси z_s . Ось y совпадает с осью y_s . Между плоскостями $x_s O_1 z_s$ и $x O z$ имеется тонкий слой биологической вязкой жидкости. Высота этого слоя составляет примерно от 30 до 70 микрон.

Верхняя поверхность $x_s O_1 z_s$ представленного на рис. 3 тонкого слоя прилегает к области потенциального течения, а нижняя поверхность $x O z$ – к верхнему слою поверхности ткани. Уравнения сохранения количества движения (5.2) в декартовых координатах имеют вид:

$$\rho \left(\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_x}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_x}{\partial z} \right) = \frac{\partial \tau_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{xz}}{\partial z}, \quad (5.6)$$

$$\rho \left(\frac{\partial v_y}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_y}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_y}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_y}{\partial z} \right) = \frac{\partial \tau_{yx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial z}, \quad (5.7)$$

$$\rho \left(\frac{\partial v_z}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_z}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_z}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} \right) = \frac{\partial \tau_{zx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{zy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zz}}{\partial z}, \quad (5.8)$$

где v_x, v_y, v_z – компоненты скорости жидкости в пограничном слое. Компоненты тензора напряжений для неньютоновской вязкоупругой биологической жидкости с питательными веществами имеют вид [21, 22]:

$$\tau_{ij} = -p\delta_{ij} + \eta \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) + \alpha \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_k} + \frac{\partial v_k}{\partial x_i} \right) \left(\frac{\partial v_k}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_k} \right) +$$

$$+ \beta \left\{ \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) + v_k \frac{\partial}{\partial x_k} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) + \frac{\partial v_k}{\partial x_j} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_k} + \frac{\partial v_k}{\partial x_i} \right) + \frac{\partial v_k}{\partial x_i} \left(\frac{\partial v_k}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_k} \right) \right\}. \quad (5.9)$$

Расписывая формулу (5.9), получаем компоненты тензора напряжений.

Если коэффициенты α и β равны нулю, получим зависимости для ньютоновской жидкости. Подставляя нормальные τ_{xx} , τ_{yy} , τ_{zz} и тангенциальные $\tau_{xy} = \tau_{yx}$, $\tau_{xz} = \tau_{zx}$, $\tau_{yz} = \tau_{zy}$ напряжения в уравнения (5.6)–(5.8), получаем три уравнения, описывающих течение биологической жидкости в тонком слое у поверхности в направлениях осей x , y , z . Явный вид соотношений для компонент напряжений, а также уравнений течения носит громоздкий характер и здесь не приводится.

5.2. Упрощение основных уравнений с учетом приближения пограничного слоя. Примем следующие предположения [8, 9]:

$$\begin{aligned} x &= Lx_1, \quad y = \varepsilon y_1, \quad z = Dz_1, \quad u = Uu_1, \quad v = U\psi v_1, \\ w &= U/\kappa_1 w_1, \quad p = p_o p_1, \quad t = t_o t_1, \quad \eta = \eta_o \eta_1, \\ \kappa_1 &= D/L, \quad \kappa = L/D, \quad \psi = \varepsilon/D = O(1/1000), \\ \psi_1 &= \varepsilon/L = O(1/1000), \quad p_o = U\eta_o L/\varepsilon^2, \quad \rho = const, \quad Re = \rho U \varepsilon / \eta_o, \\ Str &= L/U t_o, \quad A_\alpha = \alpha U / \eta_o L, \quad A_\beta = \beta U / \eta_o L, \end{aligned}$$

где x_1, y_1, z_1 – безразмерные координаты, u_1, v_1, w_1 – безразмерные компоненты вектора скорости жидкости, p_1 – безразмерное давление; Re, Str – числа Рейнольдса и Струхалия; A_α, A_β – числа Деборы; L – размерная длина поверхности перфузии, D – размерная ширина поверхности перфузии. Упрощенная система уравнений для вязкой неньютоновской жидкости в пограничном слое около поверхности ткани может быть получена с учетом введенных обозначений и пренебрегая членами порядка $O(\psi^n)$, где $n \geq 1$. Уравнения течения биологической жидкости имеют вид:

в направлении оси x

$$\begin{aligned} Re\psi_1 \left(Str \frac{\partial u_1}{\partial t_1} + u_1 \frac{\partial u_1}{\partial x_1} + \kappa v_1 \frac{\partial u_1}{\partial y_1} + \kappa^2 w_1 \frac{\partial u_1}{\partial z_1} \right) &= -\frac{\partial p_1}{\partial x_1} + \frac{\partial}{\partial y_1} \left(\eta_1 \frac{\partial u_1}{\partial y_1} \right) + \\ + A_\alpha \left\{ \frac{\partial}{\partial x_1} \left(\frac{\partial u_1}{\partial y_1} \right)^2 + \frac{\partial}{\partial y_1} \left[2 \frac{\partial u_1}{\partial y_1} \frac{\partial u_1}{\partial x_1} + 2\kappa \frac{\partial v_1}{\partial y_1} \frac{\partial u_1}{\partial y_1} + \kappa^2 \frac{\partial w_1}{\partial x_1} \frac{\partial w_1}{\partial y_1} + \kappa^2 \frac{\partial u_1}{\partial z_1} \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right] + \right. \\ + \kappa^2 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(\frac{\partial u_1}{\partial y_1} \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right) \left. \right\} + A_\beta Str \frac{\partial^3 u_1}{\partial t_1 \partial y_1^2} &+ \\ + A_\beta \frac{\partial}{\partial y_1} \left\{ \frac{\partial^2 u_1}{\partial x_1 \partial y_1} u_1 + \kappa v_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial y_1^2} + \kappa^2 w_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial y_1 \partial z_1} + 2 \frac{\partial u_1}{\partial x_1} \frac{\partial u_1}{\partial y_1} + \left(\frac{\partial u_1}{\partial x_1} + \kappa \frac{\partial v_1}{\partial y_1} \right) \frac{\partial u_1}{\partial y_1} + \right. \\ + \kappa^2 \frac{\partial w_1}{\partial x_1} \left(\kappa \frac{\partial v_1}{\partial z_1} + \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right) + \kappa^2 \frac{\partial w_1}{\partial x_1} \left(\frac{\partial u_1}{\partial z_1} + \frac{\partial w_1}{\partial x_1} \right) \left. \right\}, & \quad (5.10) \end{aligned}$$

в направлении оси z

$$Re\psi_1 \left(Str \frac{\partial w_1}{\partial t_1} + u_1 \frac{\partial w_1}{\partial x_1} + \kappa v_1 \frac{\partial w_1}{\partial y_1} + \kappa^2 w_1 \frac{\partial w_1}{\partial z_1} \right) = -\frac{\partial p_1}{\partial z_1} + \frac{\partial}{\partial y_1} \left(\eta_1 \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right) +$$

$$\begin{aligned}
 & + A_\alpha \left\{ \frac{\partial}{\partial x_1} \left(\frac{\partial u_1}{\partial y_1} \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right) + \frac{\partial}{\partial y_1} \left[\frac{\partial u_1}{\partial y_1} \left(\frac{\partial u_1}{\partial z_1} + \frac{\partial w_1}{\partial x_1} \right) + 2\kappa \frac{\partial v_1}{\partial y_1} \frac{\partial w_1}{\partial y_1} + 2\kappa^2 \frac{\partial w_1}{\partial z_1} \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right] + \right. \\
 & \left. + \kappa^2 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(\frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right)^2 \right\} + A_\beta \text{Str} \frac{\partial^3 w_1}{\partial t_1 \partial y_1^2} + A_\beta \frac{\partial}{\partial y_1} \left[u_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x_1 \partial y_1} + \kappa v_1 \frac{\partial^2 w_1}{\partial y_1^2} + \right. \\
 & + \kappa^2 w_1 \frac{\partial^2 w_1}{\partial y_1 \partial z_1} + 2\kappa^2 \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \frac{\partial w_1}{\partial z_1} + \kappa \left(\frac{\partial v_1}{\partial y_1} + \kappa \frac{\partial w_1}{\partial z_1} \right) \frac{\partial w_1}{\partial y_1} + \\
 & \left. + \left(\frac{\partial u_1}{\partial z_1} + \frac{\partial w_1}{\partial x_1} \right) \frac{\partial u_1}{\partial y_1} + \frac{\partial u_1}{\partial z_1} \frac{\partial u_1}{\partial y_1} \right],
 \end{aligned} \tag{5.11}$$

в направлении оси y

$$0 = \frac{\partial p_1}{\partial y_1} + (A_\alpha + 2A_\beta) \frac{\partial}{\partial y_1} \left[\left(\frac{\partial u_1}{\partial y_1} \right)^2 + \kappa^2 \left(\frac{\partial w_1}{\partial y_1} \right)^2 \right], \tag{5.12}$$

где $0 \leq x_1 \leq 1$, $0 \leq y_1 \leq 1$, $0 \leq z_1 \leq 1$.

6. Течение вязкоупругой биологической жидкости в пограничном слое с эффектами неустойчивости

Числа Деборы описывают влияние ньютоновских свойств биологической жидкости на процессы перфузии в биореакторе. Число Деборы De определяется далее следующим образом: $De = \max(A_\alpha, A_\beta)$.

Если период роста ткани относительно короток и если скорость течения жидкости невелика, то число Струхала принимает значения больше единицы.

В этом случае произведение чисел Деборы и Струхала ($De \cdot Str$) и произведение чисел Рейнольдса и Струхала и безразмерной толщины граничного слоя ($Re \cdot Str \psi_1$) обычно имеют одинаковый порядок величины, но $De \cdot Str \gg A_\alpha$, $De \cdot Str \gg A_\beta$, $Re \cdot Str \psi_1 \gg Re \psi_1$. Если предположить, что в питательной жидкости 2–3% добавок фторуглеродородов, то числа Деборы меньше единицы. Для описанных выше условий уравнения нестационарного течения (5.10)–(5.12) и уравнение неразрывности (5.1) имеют следующий вид в размерной форме [21]:

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{\eta}{\rho} \frac{\partial^2 v_x}{\partial y^2} + \frac{\beta}{\rho} \frac{\partial^3 v_x}{\partial t \partial y^2}, \tag{6.1}$$

$$\frac{\partial p}{\partial y} = 0, \tag{6.2}$$

$$\frac{\partial v_z}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} + \frac{\eta}{\rho} \frac{\partial^2 v_z}{\partial y^2} + \frac{\beta}{\rho} \frac{\partial^3 v_z}{\partial t \partial y^2}, \tag{6.3}$$

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0, \tag{6.4}$$

где $a \leq x \leq b$, $0 \leq y \leq \varepsilon$, $c \leq z \leq d$, $p = p(x_s = x, y_s = 0, z_s = z)$ и $y_s = y - \varepsilon$, $x_s = x$, $z_s = z$. Уравнение (6.2) также удовлетворяется. Последнее слагаемое в правой части уравнений (6.1), (6.3) описывает вязкоупругие свойства биологической жидкости.

7. Течение вязкоупругой питательной жидкости в пограничном слое без учета сил инерции и эффектов неустойчивости

Если период роста ткани длителен и вязкие силы в жидкости гораздо больше массовых сил и добавки фторуглеродов в питательной жидкости составляют 7–10 %, то число Струхала гораздо меньше единицы и числа Деборы $A_\alpha = O(1)$, $A_\beta = O(1)$. В этом случае предполагается, что выполняются следующие оценки безразмерных величин: $Re\psi_1 \ll 1$, $StrA_\beta \ll 1$. После применения упрощения теории пограничного слоя, т.е. после того, как пренебрегли слагаемыми порядка $\psi \approx 1/1000$, уравнения течения (5.10)–(5.12) и уравнение неразрывности имеют вид [1, 21, 22]:

$$0 = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{\eta}{\rho} \frac{\partial^2 v_x}{\partial y^2} + \frac{\alpha}{\rho} \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial v_x}{\partial y} \right)^2 + \frac{\partial}{\partial y} \left[2 \frac{\partial v_x}{\partial y} \frac{\partial v_x}{\partial x} + 2 \frac{\partial v_y}{\partial y} \frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial x} \frac{\partial v_z}{\partial y} + \frac{\partial v_x}{\partial z} \frac{\partial v_z}{\partial y} \right] + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial v_x}{\partial y} \frac{\partial v_z}{\partial y} \right) \right\}, \quad (7.1)$$

$$0 = \frac{\partial p}{\partial y} + \alpha \frac{\partial}{\partial y} \left[\left(\frac{\partial v_x}{\partial y} \right)^2 + \left(\frac{\partial v_z}{\partial y} \right)^2 \right], \quad (7.2)$$

$$0 = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} + \frac{\eta}{\rho} \frac{\partial^2 v_z}{\partial y^2} + \frac{\alpha}{\rho} \left\{ \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial v_z}{\partial y} \right)^2 + \frac{\partial}{\partial y} \left[2 \frac{\partial v_z}{\partial y} \frac{\partial v_z}{\partial z} + 2 \frac{\partial v_y}{\partial y} \frac{\partial v_z}{\partial y} + \frac{\partial v_x}{\partial z} \frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_x}{\partial y} \frac{\partial v_z}{\partial x} \right] + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial v_x}{\partial y} \frac{\partial v_z}{\partial y} \right) \right\}, \quad (7.3)$$

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0, \quad (7.4)$$

где зазор ограничен неравенствами: $a \leq x \leq b$, $0 \leq y \leq \varepsilon$, $c \leq z \leq d$. Для ньютоновской жидкости ($\alpha = 0$) значение давления имеет вид $p = p(x_s = x, y_s = 0, z_s = z)$. Уравнение (7.2) также выполняется. Производные давления в уравнениях (7.1), (7.3) имеют тот же вид, что и в зависимостях (3.10), (3.11).

8. Граничные условия для течения ньютоновской и неньютоновской вязкой жидкости в пограничном слое около тела ткани

8.1. Граничные условия для течения жидкости в пограничном слое, вызванном вертикальной перфузией и эффектами течения вокруг клеток. Пограничный слой жидкости ограничен верхней и нижней границами области течения пограничного слоя. Нижняя поверхность совпадает с верхней поверхностью ткани (рис. 4). Эта поверхность неподвижна, поэтому все компоненты скорости равны нулю:

$$v_x(x=0, y=0, z=0) = 0, \quad v_y(x=0, y=0, z=0) = 0, \quad v_z(x=0, y=0, z=0) = 0. \quad (8.1)$$

Верхняя поверхность пограничного слоя совпадает с нижней поверхностью области потенциального течения. Эта поверхность двигается в направлениях x и z , величины этих скоростей могут быть определены из решений (3.3)–(3.5).

Горизонтальная компонента скорости в потенциальном течении на нижней поверхности области должна иметь то же значение, что и горизонтальная компонента скорости вязкого течения на верхней поверхности граничного слоя. Поэтому для

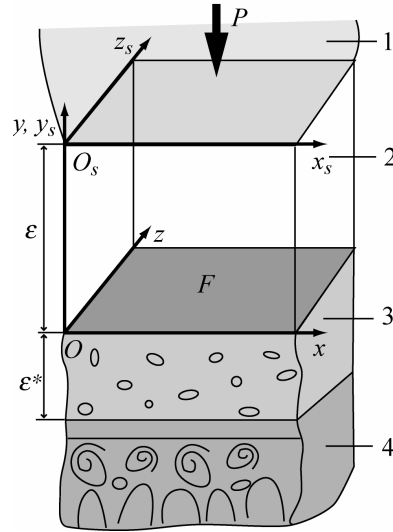


Рис. 4. Геометрия ткани с пористым слоем, граничного слоя и области потенциального течения. 1 – область потенциального течения, 2 – граничный слой (область вязкого течения), 3 – пористый слой ткани, 4 – ткань

потенциальной функции одного слоя величины горизонтальных компонент скорости в граничном слое имеют вид [2, 3, 10–14]:

$$v_x(x, y = \varepsilon, z) = V_x(x_s = x, y_s = 0, z_s = z) = \Xi_x(x, z), \quad (8.2)$$

$$v_z(x, y = \varepsilon, z) = V_z(x_s = x, y_s = 0, z_s = z) = \Xi_z(x, z). \quad (8.3)$$

Функции $\Xi_x(x, z)$, $\Xi_z(x, z)$ определяются уравнениями (3.7), (3.12).

Вертикальная компонента скорости вязкого течения на верхней поверхности граничного слоя должна иметь значение расхода Q_o для потенциального течения, деленного на площадь поверхности перфузируемой ткани F . Поэтому для течения вокруг ткани и вертикальной перфузии имеем [15, 16]:

для переменного Q_c

$$v_y(x, y = \varepsilon, z) = \mp Q_o / F, \quad (8.4')$$

для постоянного среднего значения Q_c :

$$\frac{1}{F} \iint_F [v_y(x, y = \varepsilon, z)] dx dz = \mp \frac{Q_o}{F}. \quad (8.4'')$$

8.2. Граничные условия для течения жидкости, вызванного всасыванием на пористой поверхности мягкой ткани или повышенным сжатием. Нижняя поверхность пограничного слоя совпадает с верхней поверхностью ткани (рис. 4). Эта поверхность неподвижна в горизонтальном направлении, поэтому горизонтальные компоненты скорости равны нулю:

$$v_x(x = 0, y = 0, z = 0) = 0, \quad v_z(x = 0, y = 0, z = 0) = 0. \quad (8.5)$$

По закону Дарси ненулевая вертикальная компонента скорости жидкости прямо пропорциональна градиенту давления в указанном направлении и массовым силам. Из (3.8) легко увидеть, что градиент давления в нормальном направлении около поверхности ткани имеет значение $g\rho$. Таким образом, имеем [2, 3, 6, 17]:

$$\begin{aligned} v_y(x=0, y=0, z=0) &= -\frac{c_k}{\eta} \frac{\partial p}{\partial y_s} (x_s = x, y_s = 0, z_s = z) = \\ &= -\frac{c_k \rho g}{\eta} + \frac{c_k \rho}{\eta} \left[V_x \frac{\partial V_x}{\partial y_s} + V_y \frac{\partial V_y}{\partial y_s} + V_z \frac{\partial V_z}{\partial y_s} \right]_{x_s=x, y_s=0, z_s=z}, \end{aligned} \quad (8.6)$$

например:

$$\left[V_x \frac{\partial V_x}{\partial y_s} \right]_{x_s=x, y_s=0, z_s=z} \equiv \Xi_x(x, z) \left[\frac{\partial V_x(x_s, y_s, z_s)}{\partial y_s} \right]_{y_s=0, x_s=x, z_s=z}, \quad (8.7)$$

где c_k – коэффициент проникновения биологической жидкости в пористую внешнюю поверхность ткани (м^2). Граничные условия на верхней поверхности жидкого пограничного слоя имеют вид (8.2)–(8.4) для потенциальной функции одного слоя.

8.3. Граничные условия для давления в пористом слое. На рис. 4 пористый слой изображен между верхней поверхностью ткани и непроницаемой поверхностью ткани. На непроницаемой поверхности ткани первая производная давления в пористом слое равняется нулю:

$$\frac{\partial p_p}{\partial y} = 0 \text{ для } y = -\varepsilon_p, \quad (8.8)$$

где ε_p – толщина пористого слоя.

На верхней поверхности ткани давление внутри пористой ткани p_p равно гидростатическому давлению:

$$p_p(x, z) = p(x, z) \text{ для } y = 0. \quad (8.9)$$

Вертикальная компонента скорости фильтрации биологической жидкости в пористом слое на верхней поверхности жидкости имеет вид:

$$v_y = \frac{c_k}{\eta} \frac{\partial p_p}{\partial y} \text{ для } y = 0. \quad (8.10)$$

Давление в пористом слое удовлетворяет уравнению Лапласа [2, 3, 18–20]:

$$\Delta p_p = 0. \quad (8.11)$$

8.4. Граничные условия для течения жидкости, вызванного просачиванием жидкости на пористой поверхности мягкой ткани или вызванного ростом внешней границы ткани. Нижняя поверхность пограничного слоя совпадает с верхней поверхностью ткани (рис. 4). Эта поверхность неподвижна в горизонтальном направлении, поэтому горизонтальные компоненты скорости равны нулю (8.5). Неравенство нулю вертикальной компоненты скорости течения на нижней поверхности граничного слоя вызвано ростом поверхности ткани или просачиванием жидкости на пористой внешней поверхности ткани. Верхняя поверхность ткани растет со временем, т.е. высота пограничного слоя ε изменяется со временем t . Изменение высоты порождает вертикальную компоненту скорости жидкости. Таким образом, имеем:

$$v_y(x=0, y=0, z=0) = \frac{\partial \varepsilon^*}{\partial t}. \quad (8.12)$$

где ε^* – высота поверхностного слоя ткани (м). Внешняя поверхность граничного слоя жидкости движется в горизонтальной плоскости согласно граничным условиям (8.2), (8.3) и в вертикальном направлении согласно условию (8.4) для потенциальной функции одного слоя.

9. Аналитические решения для компонент скорости течения ньютоновской жидкости, вызванного перфузией, в пограничном слое около поверхности мягкой ткани

9.1. Размерные аналитические частные решения для течения вязкой ньютоновской жидкости вокруг клеток для потенциальной функции одного простого слоя. Дважды интегрируя уравнения (7.1), (7.3) при $\alpha = 0$ по переменной y , подставляем эти выражения в формулы для производных давления (3.10), (3.11). Уравнение (7.4) интегрируется один раз по y . Затем налагаются граничные условия (8.1), (8.2), (8.3) на компоненты скорости. Таким образом, компоненты скорости в граничном слое около поверхности ткани имеют следующую форму:

$$v_x(x, y, z) = -\frac{\rho}{2\eta}(y^2 - \varepsilon y) \left(\Xi_x \frac{\partial \Xi_x}{\partial x} + \Xi_z \frac{\partial \Xi_z}{\partial x} \right) + \frac{y}{\varepsilon} \Xi_x, \quad (9.1)$$

$$v_z(x, y, z) = -\frac{\rho}{2\eta}(y^2 - \varepsilon y) \left(\Xi_x \frac{\partial \Xi_x}{\partial z} + \Xi_z \frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right) + \frac{y}{\varepsilon} \Xi_z, \quad (9.2)$$

$$v_y(x, y, z) = \frac{\rho}{12\eta} (2y^3 - 3\varepsilon y^2) \left[\Xi_x \left(\frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial z^2} \right) + \Xi_z \left(\frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial z^2} \right) \right] + \frac{\rho}{12\eta} (2y^3 - 3\varepsilon y^2) \left[\left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial z} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right)^2 \right] - \frac{y^2}{2\varepsilon} \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} + \frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right). \quad (9.3)$$

где $a \leq x \leq b$, $0 \leq y \leq \varepsilon$, $c \leq z \leq d$.

Накладывая граничное условие (8.4') на вертикальную компоненту скорости (9.3), получаем:

$$\frac{\rho \varepsilon^3}{12\eta} \left[\Xi_x \left(\frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial z^2} \right) + \Xi_z \left(\frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial z^2} \right) \right] + \frac{\rho \varepsilon^3}{12\eta} \left[\left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial z} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right)^2 \right] + \frac{\varepsilon}{2} \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} + \frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right) = \pm \frac{Q_o}{F}, \quad (9.4)$$

где для потенциальной функции одного слоя с учетом (3.1), (3.13), (3.14) имеем:

$$\frac{\partial^n}{\partial x^n} \Xi_x(x, z) = \frac{1}{2\pi} \frac{\partial^{n+1}}{\partial x^{n+1}} \Phi(x_s = x, y_s = 0, z_s = z), \quad n = 0, 1, 2, \quad (9.5)$$

$$\frac{\partial^n}{\partial x^n} \Xi_z(x, z) = \frac{1}{2\pi} \frac{\partial^{n+1}}{\partial x^n \partial z} \Phi(x_s = x, y_s = 0, z_s = z), \quad n = 0, 1, 2, \quad (9.6)$$

$$\frac{\partial^n}{\partial z^n} \Xi_x(x, z) = \frac{1}{2\pi} \frac{\partial^{n+1}}{\partial z^{n+1}} \Phi(x_s = x, y_s = 0, z_s = z), \quad n = 0, 1, 2, \quad (9.7)$$

$$\frac{\partial^n}{\partial z^n} \Xi_z(x, z) = \frac{1}{2\pi} \frac{\partial^{n+1}}{\partial z^n \partial x} \Phi(x_s = x, y_s = 0, z_s = z), \quad n = 0, 1, 2, \quad (9.8)$$

$$\Xi_x(x, z) = \frac{1}{2\pi} \frac{\partial}{\partial x} \Phi(x_s = x, y_s = 0, z_s = z), \quad (9.9)$$

$$\Xi_z(x, z) = \frac{1}{2\pi} \frac{\partial}{\partial z} \Phi(x_s = x, y_s = 0, z_s = z). \quad (9.10)$$

9.2. Размерные частные решения для потенциальной функции одного слоя. Соотношения

$$\begin{aligned} x &= Lx_1, \quad y = \varepsilon y_1, \quad z = Dz_1, \quad \kappa_1 = D/L, \quad \psi_1 = \varepsilon/L, \quad \psi = L/\varepsilon, \\ a &= La_1, \quad b = Lb_1, \quad c = Dc_1, \quad d = Dd_1 \end{aligned} \quad (9.11)$$

и следующие производные функций (2.22):

$$\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} = Y^{\frac{5}{2}}(2Qx^2 - Qz^2), \quad \frac{\partial \Xi_z}{\partial z} = Y^{\frac{5}{2}}(2Qz^2 - Qx^2), \quad (9.12)$$

$$\frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial x^2} = Y^{\frac{7}{2}}(9Qxz^2 - 6Qx^3), \quad \frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial z^2} = Y^{\frac{7}{2}}(9Qzx^2 - 6Qz^3),$$

$$\frac{\partial \Xi_x}{\partial z} = \frac{\partial \Xi_z}{\partial x} = 3QxzY^{\frac{7}{2}}, \quad \frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial z^2} = (3Qx^3 - 12Qxz^2)Y^{\frac{7}{2}}, \quad (9.13)$$

$$\frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial x^2} = (3Qz^3 - 12Qzx^2)Y^{\frac{7}{2}}, \quad Y \equiv \frac{1}{x^2 + z^2},$$

подставляем в выражения (9.1)–(9.3). Так получаются компоненты вектора скорости:

$$v_x(x_1, y_1, z_1) = \frac{\rho\varepsilon^2}{2\eta} \frac{Q^2}{L^5} X_1(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) - \frac{Q}{L^2} X_2(x_1, z_1) \times y_1, \quad (9.14)$$

$$v_z(x_1, y_1, z_1) = \frac{\rho\varepsilon^2}{2\eta} \frac{Q^2}{L^5} X_3(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) - \frac{Q}{L^2} X_4(x_1, z_1) \times y_1, \quad (9.15)$$

$$v_y(x_1, y_1, z_1) = \frac{\rho\varepsilon^3}{12\eta} \frac{Q^2}{L^6} X_5(x_1, z_1) \times (2y_1^3 - 3y_1^2) - \frac{\varepsilon Q}{2L^3} X_6(x_1, z_1) \times y_1^2, \quad (9.16)$$

где

$$X_1(x_1, z_1) \equiv 2x_1Y_1^3, \quad X_2(x_1, z_1) \equiv x_1Y_1^{1.5}, \quad X_3 \equiv 2\kappa_1z_1Y_1^3, \quad (9.17)$$

$$X_4(x_1, z_1) \equiv \kappa_1z_1Y_1^{1.5}, \quad X_5(x_1, z_1) \equiv 8Y_1^3, \quad X_6(x_1, z_1) \equiv Y_1^{1.5}, \quad (9.18)$$

$$Y_1 = (x_1^2 + (\kappa_1z_1)^2)^{-1}, \quad (9.19)$$

где $0 \leq y_1 \leq 1$, $a_1 \leq x_1 \leq b_1$, $c_1 \leq z_1 \leq d_1$.

Из уравнений (9.14)–(9.16) следует, что если объемный расход Q стремится к нулю, т.е. если внешняя перфузия отсутствует, то и течение в пограничном слое отсутствует: $v_x = 0$, $v_y = 0$, $v_z = 0$. Из уравнений (2.11)–(2.13) следует, что потенциальное течение вокруг ткани также отсутствует: $V_x = 0$, $V_y = 0$, $V_z = 0$. Для течения жидкости вокруг поверхности ткани получается, что компоненты вектора скорости не исчезают на верхней поверхности пограничного слоя, т.е. в плоскости $y = \varepsilon \Leftrightarrow y_1 = 1$. Тогда посредством (8.4) для горизонтальной перфузии можно записать:

$$\iint_{F_1} v_y(x_1, y_1 = 1, z_1) dx_1 dz_1 = \frac{Q_o}{LD}. \quad (9.20)$$

Накладывая условие (9.20) на решение (9.16), получаем следующее уравнение:

$$-\frac{\rho\varepsilon^3}{12\eta} \frac{Q^2}{L^6} X_{5c} - \frac{\varepsilon Q}{2L^3} X_{6c} = \frac{Q\sigma}{LD}, \quad (9.21)$$

где

$$X_{5c} \equiv \iint_{F_1} X_5(x_1, z_1) dx_1 dz_1, \quad X_{6c} \equiv \iint_{F_1} X_6(x_1, z_1) dx_1 dz_1. \quad (9.22)$$

Из уравнения (9.21) следует, что неизвестный расход Q имеет вид:

$$Q = -\frac{6\eta L^3}{\rho \varepsilon^2} \frac{X_{6c} - \sigma^*}{X_{5c}} \Rightarrow \frac{\rho \varepsilon^2}{2\eta} = -\frac{3L^3}{Q} \frac{X_{6c} - \sigma^*}{X_{5c}}, \quad \sigma^* \equiv \frac{2L\sigma}{\kappa_1 \varepsilon}. \quad (9.23)$$

При подстановке константы (9.23) в решения (9.14)–(9.16) получаем компоненты скорости в окончательном виде:

$$v_x(x_1, y_1, z_1) = -\frac{Q}{L^2} \left[3 \left(\frac{X_{6c} - \sigma^*}{X_{5c}} \right) X_1(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) + X_2(x_1, z_1) \times y_1 \right], \quad (9.24)$$

$$v_z(x_1, y_1, z_1) = -\frac{Q}{L^2} \left[3 \left(\frac{X_{6c} - \sigma^*}{X_{5c}} \right) X_3(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) + X_4(x_1, z_1) \times y_1 \right], \quad (9.25)$$

$$v_y(x_1, y_1, z_1) = -\frac{Q}{2L^2} \psi_1 \left[\left(\frac{X_{6c} - \sigma^*}{X_{5c}} \right) X_5(x_1, z_1) \times (2y_1^3 - 3y_1^2) + X_6(x_1, z_1) \times y_1^2 \right], \quad (9.26)$$

где $Q = Q_o / \sigma$, $0 \leq Q_o \leq \sigma Q$. Из решений (9.24)–(9.26) следует, что если расход Q или $Q_o \rightarrow 0$, т.е. если нет внешней перфузии, то и течения нет: $v_x \rightarrow 0$, $v_y \rightarrow 0$, $v_z \rightarrow 0$. Для горизонтальной перфузии правая часть уравнения (9.21) равняется нулю, следовательно $\sigma^* = 0$. Для вертикальной и горизонтальной перфузии $\sigma^* \neq 0$.

10. Решения для скорости течения вязкой ньютоновской жидкости в пограничном слое около поверхности ткани, вызванного эффектами перфузии, сжатия, всасывания и роста

10.1. Размерные решения для течения жидкости вокруг клеток и вертикальной перфузии для потенциальной функции одного слоя. Дважды интегрируя уравнения (7.1), (7.3) при $\alpha = 0$ по переменной y , подставляем результат в выражения для производных давления (3.10), (3.11). Уравнение неразрывности (7.4) интегрируется один раз по y . Затем на компоненты скорости налагаются граничные условия (8.2), (8.3), (8.5), (8.6), (8.10), (8.12). Компоненты скорости v_x , v_z имеют вид (9.1), (9.2). Компонента скорости, перпендикулярная поверхности ткани, имеет следующую форму:

$$\begin{aligned} v_y(x, y, z) = & \frac{\rho}{12\eta} (2y^3 - 3\epsilon y^2) \left[\Xi_x \left(\frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial z^2} \right) + \Xi_z \left(\frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial z^2} \right) \right] + \\ & \frac{\rho}{12\eta} (2y^3 - 3\epsilon y^2) \left[\left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial z} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right)^2 \right] - \\ & - \frac{y^2}{2\epsilon} \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} + \frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right) - \frac{c_k}{\eta} \left(\rho g - \frac{\partial p_p}{\partial y} \right) + \frac{\partial \varepsilon^*(t)}{\partial t}. \end{aligned} \quad (10.1)$$

Накладывая граничное условие (8.4') на вертикальную компоненту скорости (10.3), получаем:

$$\begin{aligned} & \frac{\rho\varepsilon^3}{12\eta} \left[\Xi_x \left(\frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_x}{\partial z^2} \right) + \Xi_z \left(\frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Xi_z}{\partial z^2} \right) \right] + \\ & + \frac{\rho\varepsilon^3}{12\eta} \left[\left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial z} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right)^2 \right] + \frac{\varepsilon}{2} \left(\frac{\partial \Xi_x}{\partial x} + \frac{\partial \Xi_z}{\partial z} \right) + \\ & + \frac{c_k}{\eta} \left(\rho g - \frac{\partial p_p}{\partial y} \right) - \frac{\partial \varepsilon^*(t)}{\partial t} = \pm \frac{Q_o}{F}. \end{aligned} \quad (10.2)$$

Для переменной $Q_c(x, z)$ (см. уравнения (3.1)–(3.4), (3.7)) выражение (10.2) представляет собой интегральное уравнение. Если предположить, что неизвестная Q_c является константой, то с помощью граничного условия (8.4'') интегральное уравнение (10.2) сводится к следующему квадратному алгебраическому уравнению относительно неизвестной Q_c :

$$Y_{cc} \left(\frac{Q_c}{2\pi} \right)^2 + Y_c \frac{Q_c}{2\pi} + F \left[\mp \frac{Q_o}{F} + \frac{c_k}{\eta} \left(\rho g - \frac{1}{F} \iint_F \frac{\partial p_p}{\partial y} dx dz \right) - \frac{\partial \varepsilon^*(t)}{\partial t} \right] = 0. \quad (10.3)$$

Таким образом, значение скорости обтекания имеет вид:

$$\frac{Q_c}{2\pi} = \frac{-Y_c + \sqrt{Y_c^2 \pm 4FV_c Y_{cc}}}{2Y_{cc}}, \quad (10.4)$$

где введена следующая вспомогательная величина:

$$V_c \equiv \mp \frac{Q_o}{F} + \frac{c_k}{\eta} \left(\rho g - \frac{1}{F} \iint_F \frac{\partial p_p}{\partial y} dx dz \right) - \frac{\partial \varepsilon^*(t)}{\partial t}, \quad (10.5)$$

и вдобавок:

$$Y_c \equiv \frac{1}{2} \varepsilon \iint_F \left(\frac{\partial^2 \Omega}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Omega}{\partial z^2} \right) dz dx, \quad \Omega \equiv \int_c^d \left(\int_a^b \frac{d\xi}{\sqrt{(x-\xi)^2 + (z-\zeta)^2}} \right) d\zeta, \quad (10.6)$$

$$\begin{aligned} Y_{cc} \equiv & \frac{\rho\varepsilon^3}{12\eta} \iint_F \left[\frac{\partial \Omega}{\partial x} \left(\frac{\partial^3 \Omega}{\partial x^3} + \frac{\partial^3 \Omega}{\partial x \partial z^2} \right) + \frac{\partial \Omega}{\partial z} \left(\frac{\partial^3 \Omega}{\partial z^3} + \frac{\partial^3 \Omega}{\partial z \partial x^2} \right) + \left(\frac{\partial^2 \Omega}{\partial x^2} \right)^2 + \right. \\ & \left. + \left(\frac{\partial^2 \Omega}{\partial z^2} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial^2 \Omega}{\partial x \partial z} \right)^2 \right] dx dz. \end{aligned} \quad (10.7)$$

Используются следующие обозначения: длина обтекания Ω (м), размерная вспомогательная величина поверхности ткани Y_c (м²), дополнительная вспомогательная величина Y_{cc} (мс), площадь поверхности, подверженной перфузии F , $a \leq \xi \leq b$, $c \leq \zeta \leq d$, $F: \{a \leq x \leq b, c \leq z \leq d\}$.

Из уравнений (10.4)–(10.7) легко заметить, что если расход стремится к нулю ($Q_o \rightarrow 0$), т.е. отсутствует внешняя перфузия, то размерная скорость обтекания жидкости не равна нулю ($Q_c \neq 0$) и зависит от всасывания, давления внутри пористого слоя и эффектов роста внешней поверхности ткани.

Из уравнений (3.1), (9.5)–(9.8) следует, что производные от размерных скоростей Ξ_x , Ξ_z по переменным x и z умножаются на размерную скорость обтекания $Q_c \neq 0$. Тогда уравнения (9.1)–(9.3), (10.1) означают, что в пограничном слое существует

течение, т.к. $v_x \neq 0$, $v_y \neq 0$, $v_z \neq 0$, которое зависит от всасывания, давления внутри пористого слоя и эффектов роста внешней поверхности ткани. Из уравнений (3.1)–(3.5), (9.5), (9.10) следует, что выражения для скоростей жидкости умножаются на размерную скорость Q_c . Поэтому легко заметить, что если $Q_c \neq 0$, то существует потенциальное течение на поверхности ткани, т.к. $V_x \neq 0$, $V_y \neq 0$, $V_z \neq 0$, которое зависит от всасывания, давления внутри пористого слоя и эффектов роста внешней поверхности ткани. В представленном случае скорость течения в пограничном слое вызвана не только внешней перфузией, но также всасыванием, давлением внутри пористого слоя и эффектами роста внешней поверхности ткани.

10.2. Безразмерные решения для течения вокруг клеток внутри пограничного слоя, покоящегося на поверхности ткани в биореакторе, для потенциальной функции простого слоя и горизонтальной перфузии. Подставляя (9.12), (9.13) в решения (9.1), (9.2), (10.1) получаем:

$$v_x(x_1, y_1, z_1) = \frac{\rho \varepsilon^2 Q^2}{2\eta L^5} X_1(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) - \frac{Q}{L^2} X_2(x_1, z_1) \times y_1, \quad (10.8)$$

$$v_z(x_1, y_1, z_1) = \frac{\rho \varepsilon^2 Q^2}{2\eta L^5} X_3(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) - \frac{Q}{L^2} X_4(x_1, z_1) \times y_1, \quad (10.9)$$

$$v_y(x_1, y_1, z_1) = \frac{\rho \varepsilon^3 Q^2}{12\eta L^6} X_5(x_1, z_1) \times (2y_1^3 - 3y_1^2) - \frac{\varepsilon Q}{2L^3} X_6(x_1, z_1) \times y_1^2 - \frac{c_k}{\eta} \left(\rho g - \frac{\partial p_p}{\partial y} \Big|_{y=0} \right) + \frac{\partial \varepsilon^*(t)}{\partial t}, \quad (10.10)$$

где $0 \leq y_1 \leq 1$, $a_1 \leq x_1 \leq b_1$, $c_1 \leq z_1 \leq d_1$.

Из уравнений (10.8)–(10.10) следует, что если Q стремится к нулю, т.е. если внешняя перфузия отсутствует, то течение в пограничном слое в горизонтальной плоскости отсутствует: $v_x = 0$, $v_z = 0$. Вертикальная компонента скорости отлична от нуля $v_y \neq 0$, т.к. она зависит от всасывания и роста пористой ткани. Для течения жидкости вокруг поверхности ткани в тонком пограничном слое получается, что вертикальная компонента вектора скорости v_y не исчезает на нижней поверхности тонкого слоя и равняется нулю на верхней поверхности граничного слоя, т.е. в плоскости $y = \varepsilon \Leftrightarrow y_1 = 1$. Тогда можно записать:

$$\frac{1}{F_1} \iint_{F_1} v_y(x_1, y_1 = 1, z_1) dx_1 dz_1 = 0. \quad (10.11)$$

Накладывая условие (10.11) на решение (10.10), получаем уравнение:

$$-\frac{\rho \varepsilon^3 Q^2}{12\eta L^6} X_{5c} - \frac{\varepsilon Q}{2L^3} X_{6c} - \frac{c_k}{\eta} \left(\rho g - \frac{\partial p_p}{\partial y} \Big|_{y=0} \right) + \frac{\partial \varepsilon^*(t)}{\partial t} = 0, \quad (10.12)$$

$$X_{ic} \equiv \iint_{F_1} X_i(x_1, z_1) dx_1 dz_1, \quad i = \overline{1, 6}, \quad (10.13)$$

где $F_1 : \{a_1 \leq x_1 \leq b_1, c_1 \leq z_1 \leq d_1\}$.

Из (10.12) следует, что неизвестный постоянный расход Q имеет вид:

$$Q = -\frac{3\eta L^3}{\rho \varepsilon^2} \Gamma_c S_{\eta k}, \quad \Gamma_c \equiv \frac{X_{6c}}{X_{5c}}, \quad S_{\eta k} \equiv 1 + \sqrt{1 + 8(\text{Str}) \frac{X_{5c}}{X_{6c}^2} \left[\frac{\varepsilon_o}{\varepsilon} s e^{st_1} + \frac{\text{Ga}}{6\text{Str}} \left(\frac{\partial p_p}{\rho g \partial y} \Big|_{y=0} - 1 \right) \right]}, \quad (10.14)$$

где предполагаются следующие допущения для безразмерного времени t_1 , безразмерной толщины слоя ε_1 , безразмерного коэффициента роста и чисел Струхала и Галилея:

$$t_1 = t/t_o, \quad \varepsilon_1(t_1) = e^{st_1} = \varepsilon^* / \varepsilon_o, \quad 0 < s < 1, \\ \text{Str} = L/Ut_o - 1 = \rho \varepsilon^2 / 6t_o \eta, \quad \text{Ga} = c_k \varepsilon g \rho^2 / \eta^2. \quad (10.15)$$

Если подставить константы (10.14), (10.15) в решения (10.8–10.10), получим компоненты скорости в окончательном виде:

$$v_x(x_1, y_1, z_1) = \\ = -\frac{Q}{L^2} \left[1.50 \times \Gamma_c \times S_{\eta k} \times X_1(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) + X_2(x_1, z_1) \times y_1 \right], \quad (10.16)$$

$$v_z(x_1, y_1, z_1) = -\frac{Q}{L^2} \left[1.50 \times \Gamma_c \times S_{\eta k} \times X_3(x_1, z_1) \times (y_1^2 - y_1) + X_4(x_1, z_1) \times y_1 \right], \quad (10.17)$$

$$v_y(x_1, y_1, z_1) = \\ = -\frac{Q}{L^2} \psi_1 \left[0.25 \times \Gamma_c \times S_{\eta k} X_5(x_1, z_1) \times (2y_1^3 - 3y_1^2) + 0.50 \times X_6(x_1, z_1) \times y_1^2 \right] - \\ - U^* \left(1 - \frac{1}{\rho g} \frac{\partial p_p}{\partial y} \Big|_{y=0} \right) + U^{**} s e^{st_1}, \quad (10.18)$$

где $0 \leq Q_o \leq \sigma Q = 3\sigma \eta L^3 \Gamma_c S_{\eta k} / \rho \varepsilon^2$, $U^* = c_k \rho g / \eta$, $U^{**} = \varepsilon_o / t_o$ обозначают безразмерные скорости, вызванные всасыванием и ростом.

Из уравнений (10.16), (10.17) легко заметить, что если Q стремится к нулю, то компоненты скорости равны нулю: $v_x = 0$, $v_z = 0$. Вертикальная компонента скорости v_y отлична от нуля (см. (10.18)), т.к. она зависит от всасывания ($U^* \neq 0$) и роста ($U^{**} \neq 0$).

Силы трения в направлениях x и z , имеющие место на верхней поверхности граничного слоя, получаются из следующих формул:

$$F_{Rx} = \iint_F \left(\eta \frac{\partial v_x}{\partial y} \right)_{y=\varepsilon} dx dz, \quad F_{Rz} = \iint_F \left(\eta \frac{\partial v_z}{\partial y} \right)_{y=\varepsilon} dx dz, \quad (10.19)$$

Подставляя решения (10.16), (10.17) в формулу (10.19), получаем:

$$F_{Rx} = \\ = F_{Ro} \left[0,75 \times \Gamma_c^2 \times \iint_{F_1} S_{\eta k}^2 X_1(x_1, z_1) dx_1 dz_1 + 0,50 \times \Gamma_c \times \iint_{F_1} S_{\eta k} X_2(x_1, z_1) dx_1 dz_1 \right], \quad (10.20)$$

$$F_{Rz} = \\ = F_{Ro} \left[0,75 \times \Gamma_c^2 \times \iint_{F_1} S_{\eta k}^2 X_3(x_1, z_1) dx_1 dz_1 + 0,50 \times \Gamma_c \times \iint_{F_1} S_{\eta k} X_4(x_1, z_1) dx_1 dz_1 \right]. \quad (10.21)$$

Если давлением в пористой ткани можно пренебречь, т.е. $\text{Ga} \rightarrow 0$, то из (10.14) следует:

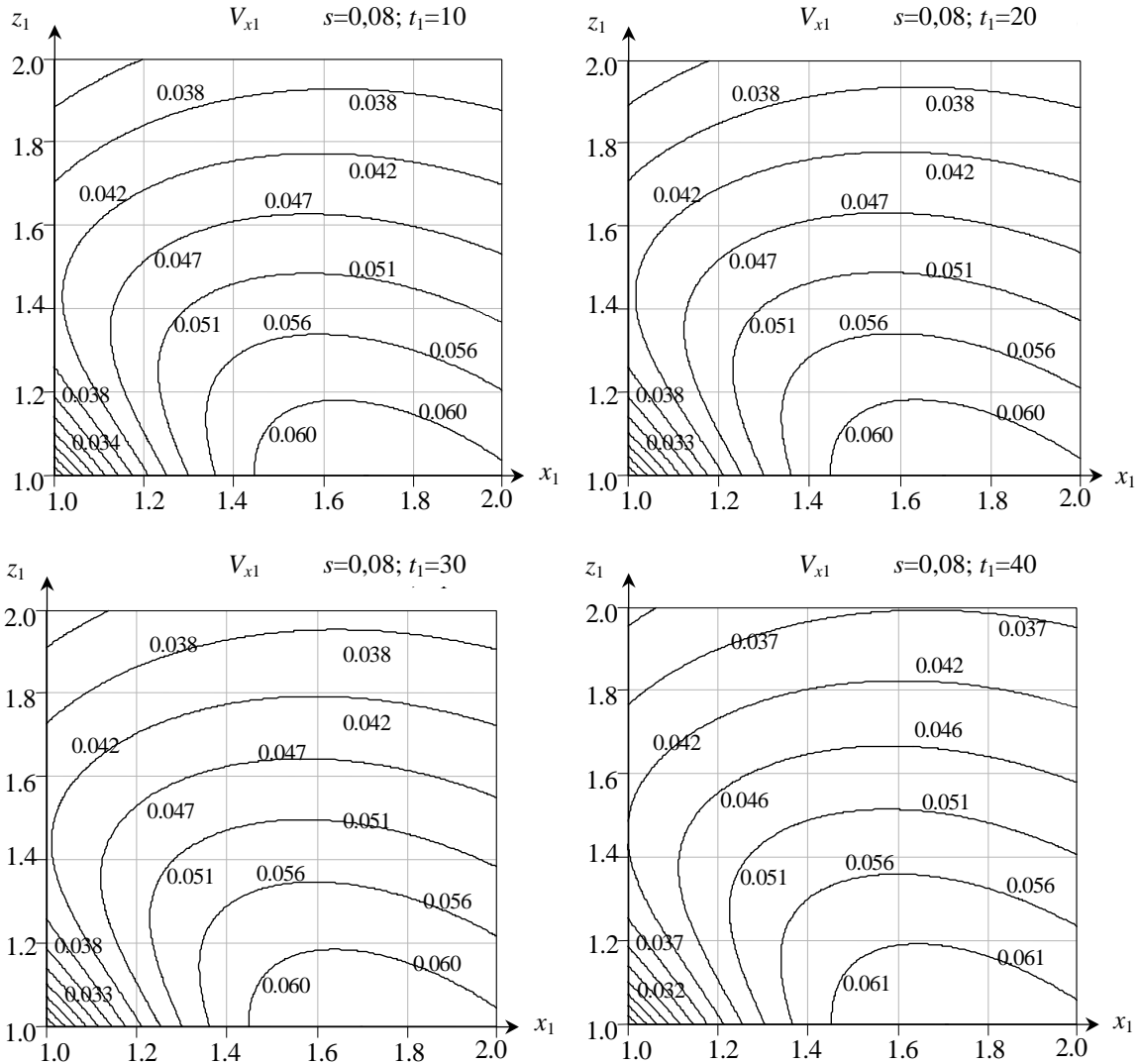


Рис. 5. Безразмерная скорость на расстоянии $y_1=0,50$ от внешней поверхности ткани для коэффициента роста $s=0,08$ в моменты времени $t_1=10; 20; 30; 40$, где получаются значения $\delta=1,108; 1,105; 1,099; 1,085$, соответственно

$$S_{\eta k} \equiv 1 + \sqrt{1 + 8(\text{Str}) \frac{X_{5c}}{X_{6c}} \frac{\varepsilon_o}{\varepsilon} s e^{st_1}}, \quad (10.22)$$

и сила и напряжение трения τ имеют вид:

$$F_{Rx} = F_{Ro} F_{Rx1}, F_{Rz} = F_{Ro} F_{Rz1}, F_{R\Sigma} \equiv F_{Ro} \sqrt{F_{Rx1}^2 + F_{Rz1}^2}, \quad (10.23)$$

$$F_{Ro} \equiv \frac{6\eta^2 L^2 D}{\rho \varepsilon^3}, \quad \tau = \frac{F_{Ro}}{LD}$$

$$F_{Rx1} \equiv 0.75\Gamma_c^2 X_{1c} S_{\eta k}^2 + 0.50\Gamma_c X_{2c} S_{\eta k}, \quad F_{Rz1} \equiv 0.75\Gamma_c^2 X_{3c} S_{\eta k}^2 + 0.50\Gamma_c X_{4c} S_{\eta k}. \quad (10.24)$$

Теперь численно исследуем зависимости от времени силы трения при росте ткани. В этом примере пренебрегаем давлением в пористой ткани. В расчетах приняты следующие данные: толщина слоя жидкости, текущей вокруг ткани $\varepsilon=30 \cdot 10^{-5}$ м; толщина внешнего слоя ткани $\varepsilon_o=10^{-3}$ м; вязкость жидкости $\eta=10^{-3}$ Па·с; безразмерный коэффициент роста $s=0,08; 0,10; 0,12$; плотность жидкости $\rho=1000$ кг/м³; среднее время роста $t_o=1000$ с; безразмерный интервал роста $0 < t_1 \leq 40$; длина перфузируемой ткани $L=0,10$ м; ширина перфузируемой ткани $D=0,10$ м; следовательно $\kappa_1=1,0$.

Предполагается, что область поверхности ткани определяется неравенствами: $a_1 \leq x_1 \leq b_1$, $c_1 \leq z_1 \leq d_1$ при $a_1=1$, $b_1=2$, $c_1=1$, $d_1=2$. Тогда из (10.13) получаем: $X_{1c}=0,0422$, $X_{2c}=0,1621$, $X_{3c}=0,0422$, $X_{4c}=0,1621$, $X_{5c}=0,1274$, $X_{6c}=0,1147$. Из уравнений (10.19)-(10.24) получаем следующие формулы и значения:

$$\text{Str} = \frac{L}{Ut_o} = \frac{\rho \varepsilon^2}{6\eta t_o} = \frac{0,10\text{м}}{(2/3) \cdot 10\text{м/с} \cdot 1000\text{с}} = 1,500 \cdot 10^{-5},$$

$$F_{Ro} = \frac{6\eta^2 L^2 D}{\rho \varepsilon^3} = \frac{6 \cdot (10^{-3}\text{м})^2 \cdot (10^{-1}\text{м})^3}{1000\text{кг/м}^3 \cdot (30 \cdot 10^{-5}\text{м})^3} = 0,22\text{Н}, \quad (10.25)$$

$$F_{Rx1} = F_{Rz1} = \frac{3}{4} \left(\frac{0,1147}{0,1274} \right)^2 \cdot 0,0422 \cdot (S_{\eta k})^2 + \frac{0,1147}{2 \cdot 0,1274} \cdot 0,16212 \cdot S_{\eta k}, \quad (10.26)$$

Таким образом,

$$F_{Rx1} = F_{Rz1} = 0,0255S_{\eta k}^2 + 0,0729S_{\eta k}, \quad (10.27)$$

$$S_{\eta k} = 1 + \sqrt{1 + 8 \frac{3}{2} \cdot 10^{-5} \cdot \frac{0,1274}{(0,1147)^2} \frac{10^{-3}\text{м}}{30 \cdot 10^{-5}\text{м}} \frac{1}{10} e^{st_1}} = 1 + \sqrt{1 + 0,00391e^{st_1}}. \quad (10.28)$$

Распределение безразмерной скорости при безразмерной толщине $y_1=0,50$ тонкого слоя из решения (10.16) имеет вид:

$$v_{x1}(x_1, z_1, t_1) = v_x \frac{Q}{L^2} \delta = -0,3039S_{\eta k}^2 \frac{x_1}{(x_1^2 + z_1^2)^3} + 0,225S_{\eta k} \frac{x_1}{(x_1^2 + z_1^2)^{1,5}}, \quad (10.29)$$

где $1 \leq x_1 \leq 2$, $1 \leq z_1 \leq 2$, $\delta = 2/\Gamma_c S_{\eta k}$.

Рис. 5–7 показывают безразмерные скорости питательной жидкости для коэффициентов роста: $s=0,08$; $0,10$; $0,12$, соответственно, и для безразмерного времени: $t_1=10$; $t_1=20$; $t_1=30$; $t_1=40$. Для получения величин безразмерной скорости следует умножить величины, полученные из формулы (10.29), представленные на рис. 5–7, на размерный множитель $Q\delta/L^2$. Расход Q имеет обычно значение $Q \approx 3$ мл/мин $= 5 \cdot 10^{-8}$ м³/с.

Для безразмерных времен: $t_1=0$, $t_1=10$; $t_1=20$; $t_1=30$; $t_1=40$ и $s=0,10$ из формулы (10.28) получаем следующие безразмерные величины: $S_{\eta k}=2,000$; $2,005$; $2,014$; $2,038$; $2,100$ и $\delta=1,1107$; $1,108$; $1,090$; $1,058$, соответственно. Из формул (10.23), (10.24) получаем безразмерные величины силы трения: $F_{R\Sigma}/F_{Ro}=0,3509$; $0,3518$; $0,3540$; $0,3600$; $0,3759$. Из формулы (10.15) получаем значение толщины поверхностного слоя: $\varepsilon_1=1,000$; $2,7183$; $7,3891$; $20,0855$; $54,5982$, соответственно. Чтобы получить действительные значения силы трения, следует умножить безразмерные значения силы трения на коэффициент $F_{Ro}=0,22$ Н, обозначенный в уравнении (10.25). Для времени – надо умножить на $t_o=1000$ с. Для ε_1 – умножить на $100 \text{ мкм} \leq \varepsilon_o \leq 1000 \text{ мкм}$. Так, для времени $t=0$ с, 10000 с, 20000 с, 30000 с, 40000 с имеем размерные величины силы трения: $0,0770$ Н, $0,0772$ Н, $0,0778$ Н, $0,0789$ Н, $0,0825$ Н, соответственно. Для упомянутых выше времен поверхностный слой для $s=0,10$; $\varepsilon_o=100$ мкм имеет следующие действительные размерные толщины ε^* : 100 мкм; 271 мкм; 739 мкм; 2008 мкм; 5459 мкм. Для безразмерных коэффициентов роста: $s=0,08$; $0,10$; $0,12$ и безразмерных времен: $t_1=0$, $t_1=10$; $t_1=20$; $t_1=30$; $t_1=40$ посредством (10.23)–(10.26)

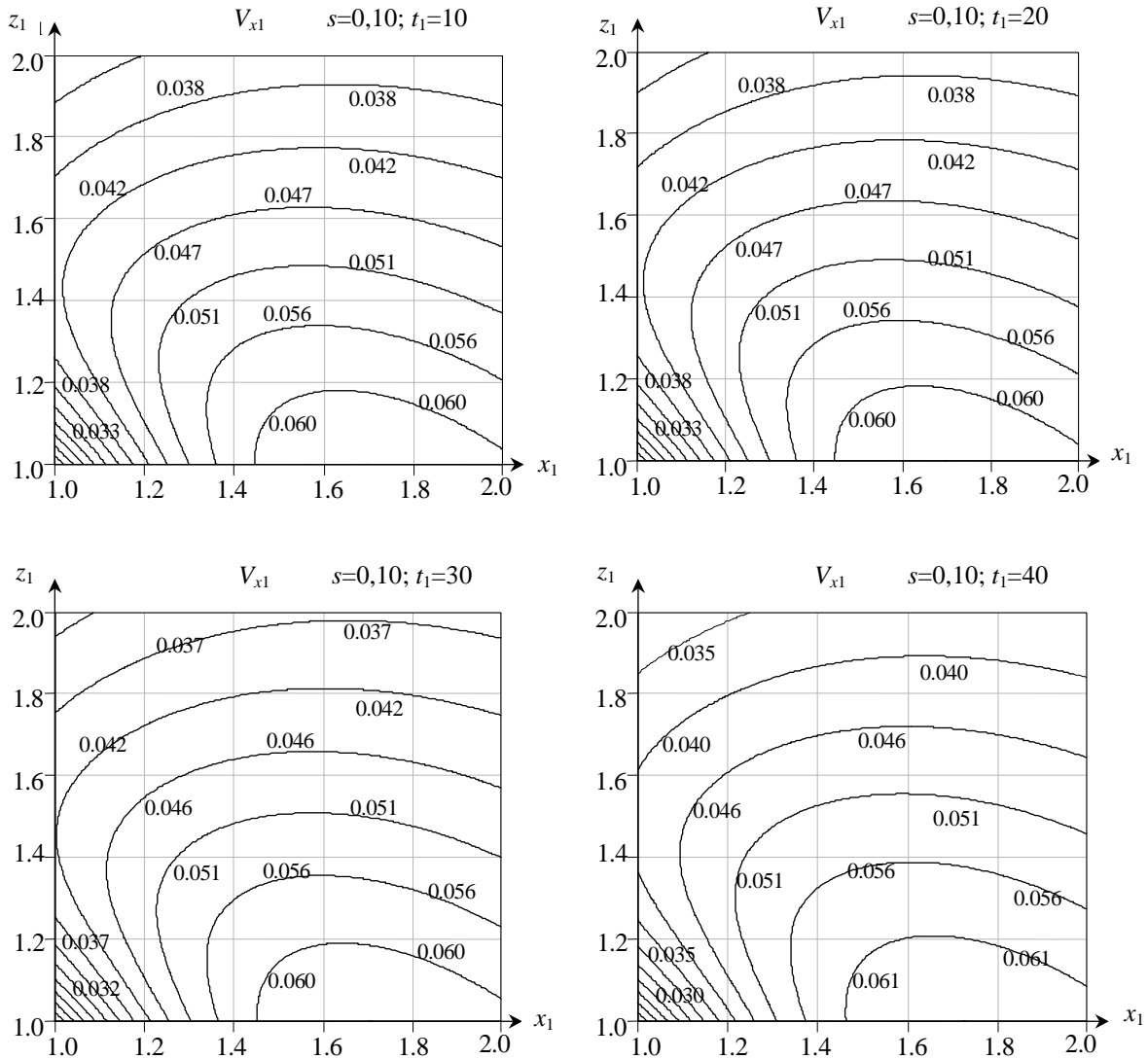


Рис. 6. Безразмерная скорость на расстоянии $y_1=0,50$ от внешней поверхности ткани для коэффициента роста $s=0,10$ в моменты времени $t_1=10; 20; 30; 40$, где получаются значения $\delta=1,108; 1,105; 1,099; 1,085$, соответственно

Таблица 1

Безразмерная сила трения $F_{R\Sigma 1} = F_{R\Sigma} / F_{Ro}$ ($\times F_{Ro} = 0,02 - 0,22$ Н)

$F_{R\Sigma 1}$	$t_1=0$	$t_1=10$	$t_1=20$	$t_1=30$	$t_1=40$
$s=0,08$	0,3509	0,3515	0,3528	0,3557	0,3621
$s=0,10$	0,3509	0,3518	0,3540	0,3600	0,3759
$s=0,12$	0,3509	0,352	0,3557	0,3677	0,4052

получаем безразмерные силы $F_{R\Sigma} / F_{Ro}$, а при помощи (10.15) – безразмерные толщины ε_1 растущей ткани. Эти величины приведены в таблице 1 и таблице 2.

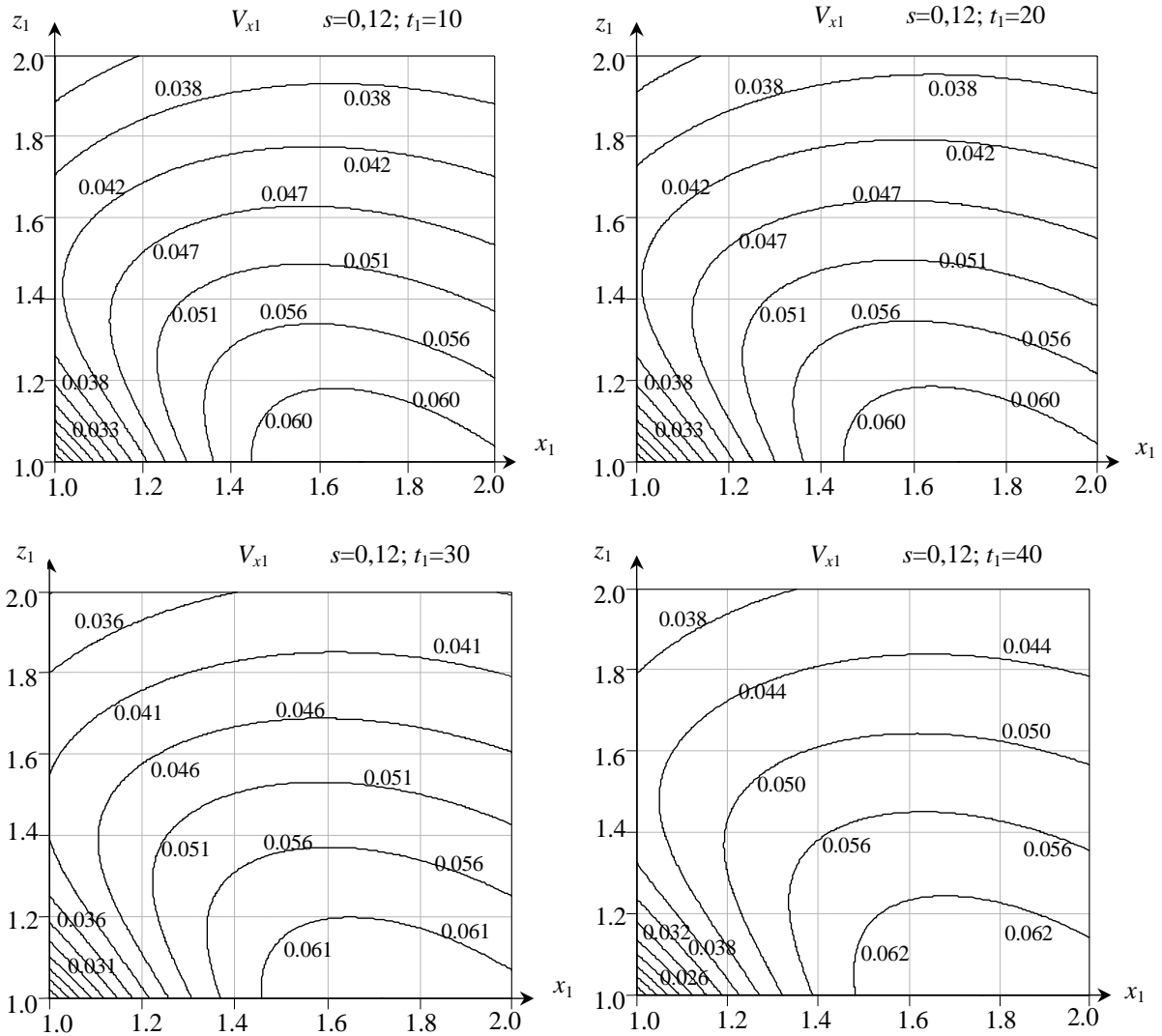


Рис. 7. Безразмерная скорость на расстоянии $y_1=0,50$ от внешней поверхности ткани для коэффициента роста $s=0,12$ в моменты времени $t_1=10; 20; 30; 40$, где получаются значения $\delta=1,108; 1,105; 1,099; 1,085$, соответственно

Таблица 2

Безразмерная толщина растущей ткани: $\varepsilon_1 = \varepsilon^* / \varepsilon_0$ ($\times \varepsilon_0 = 0,1-1$ мм)

$\varepsilon_1 = \varepsilon^* / \varepsilon_0$	$t_1=0$	$t_1=10$	$t_1=20$	$t_1=30$	$t_1=40$
$s=0,08$	1,0000	2,2255	4,9530	11,0232	24,5325
$s=0,10$	1,0000	2,7183	7,3891	20,0855	54,5982
$s=0,12$	1,0000	3,3201	11,0232	36,5982	121,5104

12. Обсуждение и выводы

Естественный хрящ перестраивается как *in vivo*, так и *in vitro* в ответ на воздействие механических сил. Механические факторы оказывают влияние на регулирование синтеза клеточного матрикса в искусственно выращенном хряще. В настоящее время культивация естественных человеческих тканей в биореакторе очень важна. В процессе культивации в биореакторе ткань растет и перфузируется биологическими жидкостями. Оптимальный рост ткани зависит от величины силы трения, которая возникает благодаря объемному потоку перфузированной жидкости. Каждая ткань в период роста нуждается в подходящих силах трения. При культивации ткани величина силы трения должна контролироваться. Электронные инструменты и приставки для измерения сил трения стоят очень дорого. Кроме того, измерение сил трения во время роста ткани отрицательно влияет на процесс роста. Поэтому данное аналитическое и численное исследование параметров течения, силы трения и контролирования сил трения возле растущей ткани в биореакторе очень важно.

Для величин:

- плотность питательной жидкости $\rho = 0(1000 \text{ кг/м}^3)$;
- толщина пограничного слоя питательной жидкости $\varepsilon = 300 \times 10^{-6} \text{ м} = 300 \text{ мкм}$;
- характерная толщина поверхностного слоя ткани $\varepsilon_o = 100\text{-}1000 \text{ мкм}$;
- вязкость питательной жидкости $\eta = 0(10^{-4} \text{ Па}\cdot\text{с})$;
- среднее время роста ткани $t_o = 1000 \text{ с}$;
- длина и высота перфузируемой ткани $L = 0(0,01 \text{ м}) = 0(10 \text{ см})$, $D = 0(0,01 \text{ м}) = 0(10 \text{ см})$;
- коэффициент проникновения питательной жидкости в ткань $c_k = 0(10^{-12} \text{ м}^2) \approx 1 \text{ мкм}^2$;
- число Галилея $Ga = 0(0,01)$;
- число Струхала $Str = 0(0,00001)$,
- объемный расход перфузии $Q_o = 0(10^{-8} \text{ м}^3/\text{с}) = 0(10 \text{ мм}^3/\text{с})$

получаются следующие результаты:

- горизонтальные компоненты скорости питательной жидкости: $v_x = 0(50 \text{ мкм/с})$;
 $v_z = 0(50 \text{ мкм/с})$;
- характеристическое значение напряжений: от 0,1 до 1,0 Па;
- значения силы трения в горизонтальных направлениях F_x , F_z : от 0(0,010 Н) до 0(0,001 Н),
- характеристическое значение скорости роста 0,1 мкм/с.

Суставной хрящ показывает очень ограниченную способность реагировать на повторяющиеся механические повреждения путем процесса восстановления. В данной статье представлена новая концепция развития основанных на клеточном уровне подходов к восстановлению повреждений суставного хряща.

Сила трения на поверхности ткани увеличивается с увеличением скорости жидкости и с увеличением динамической вязкости жидкости. Если увеличивается время инкубации образца ткани, то сила трения на поверхности ткани увеличивается.

Скорость жидкости на поверхности ткани равна нулю, если существует перфузия только вокруг ткани. Скорость на поверхности ткани для эффектов выделения и всасывания на поверхности ткани может достигать величин порядка $U^* \approx 100 \text{ мкм/с}$.

Из численных расчетов следует, что скорость роста ткани меняется, если меняется сила трения. Существует критическое значение силы трения, для которого рост ткани достигает максимального значения.

Полученный алгоритм расчета позволяет указать наилучшие величины расхода перфузируемой жидкости для достижения оптимального роста ткани.

Благодарности

Данная статья финансируется Фондом KBN (2003-2006 годы) как Научный проект KBN 411E-030-25.

Автор благодарит за сотрудничество Центральный институт биомедицинской инженерии университета г. Ульм (Германия) и клинику университета Георга Августа г. Геттинген, факультет ортопедии челюсти (Германия).

Список литературы

1. *Astarita G., Marrucci G.* Principles of non-Newtonian Fluid Mechanics. London; New York: McGraw-Hill Co, 1974.
2. *Beavers G.S., Sparrow E.M., Magnuson R.A.* Experiments on Coupled Parallel Flows in a Channel and a Bounding Porous Medium // Journal of Basic Engineering. 1972. № 12. P. 843-848.
3. *Cieszko M., Kubik J.* Derivation of Matching Conditions at the Contact Surface Between Fluid-Saturated Porous Solid and Bulk Fluid // Transport in Porous Media. 1999. V. 34. P. 319-336.
4. *Fung Y.C.* Bioviscoelastic Solids. In Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. Berlin: Springer Verlag, 1993.
5. *Fung Y.C.* The Meaning of Constitutive Equations. In Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. Berlin: Springer Verlag, 1993.
6. *Fung Y.C.* Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. New York: Springer Verlag, 1993.
7. *Fung Y.C.* First Course in Continuum Mechanics for physical and biological engineers and scientists. NJ Prentice: Englewood Cliffs-Hall, 1993.
8. *Fung Y.C.* Biomechanics: Motion, Flow, Stress and Growth: New York, Hong Kong: Springer Verlag, 1993.
9. *Gordon S., Beavers and Daniel D.J.* Boundary conditions at a naturally permeable wall // Journal of Fluid Mechanics. 1967. V. 30. № 1. P. 197-207.
10. *Jemiolo S., Telega J., Michalak C.* Hyperelastic Anisotropic Model of Soft Tissues // Acta Bioeng. Biomechanics. 2000. V. 2. P. 235-240.
11. *Johnson G.A., Rajagopal K.R., Woo S.L.-Y.* A Single Integral Finite Strain (sifc) Model of Ligaments and Tendons // Advances in Bioengineering. 1992. V. 22. P. 245-248.
12. *Kwan M.K., Woo S.L.-Y.* A Structural Model to Describe the non-Linear Stress-Strain Behavior for Parallel-Fibered Collagenous Tissues // Journal Biomechanical Engineering. 1989. V. 111. P. 361-363.
13. *Miller K.* Constitutive Model of Brain Tissue for Finite Element Analysis // Journal of Biomechanics. 1999. V. 32. P. 531-537.
14. *Miller K. and Chinzei K.* Modeling of Soft Tissues Deformation // Journal Computer Aided Surgery. Proc. of Second International Symposium on Computer Aided Surgery. Tokyo. Womens Medical College. Shinjuku. Tokyo. 1995. V. 1. № 1. P. 62-63.
15. *Lukaszewicz G.* Micropolar Fluids Theory and Application. Berlin: Birkhauser, 1999.
16. *Maurel W., Thalmann D.* Biomechanical Models for Soft Tissue Simulation. Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, 1998.
17. *Mow V.C., Holmes M.H., Lai W.M.* Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage // Journal of Biomechanics. 1984. V. 17. P. 337-394.
18. *Mow V.C., Guilak F.* Cell Mechanics and Cellular Engineering. Berlin; Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1994.
19. *Pioletti D.P.* Viscoelastic Properties of Soft Tissues: Application to Knee Ligaments and Tendons. PhD Thesis. EPFL-Lausanne, 1997.
20. *Raimondi M.T., Boschetti F., Falcone L., Fiore G.B., Remuzzi A., Marinonni E., Marazzi M., Pietrabissa R.* Mechanobiology of engineered cartilage cultured under a quantified fluid-dynamic environment // Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. 2002. V. 1. P. 69-82.
21. *Teipel I.* The Impulsive Motion of a Flat Plate in a Viscoelastic Fluid // Acta Mechanica. 1981. V. 39. P. 277-279.
22. *Truckenbrodt E.* Stromungsmechanik. Berlin; New York: Springer Verlag, 1986 (in German).

23. *Truesdell C.* A First Course in Rational Continuum Mechanics. Baltimore; Maryland: John Hopkins University, 1972.
24. *Woo S-Y., Johnson G.A., Smith B.A.* Mathematical Modeling of Ligaments and Tendons // Journal Biomechanical Engineering. 1993. V. 115. P. 468-473.
25. *Wiercholski K., Franke R.P.* Optimization of a newly developed bioreactor for tissue engineering // Proc. of XLIIInd Conference Modelling in Mechanics (Silesian Technical University). Wisla, 2003. P. 200-201.
26. *Wiercholski K.Ch.* Flow of non-Newtonian fluid around the tissue surface in bioreactor // Proc. of XLIIInd Conference Modelling in Mechanics (Silesian Technical University). Wisla, 2003. P. 198-199.
27. <http://www.boku.ac.at/iam/ifa/mbr.gif>.
28. <http://bvt.gbf.de/zkt/tissue-engineering.html>.
29. *Wiercholski K.* Pressure distribution in human joint gap for elastic cartilage and time dependent magnetic field // Russian Journal of Biomechanics. 2003. V. 7. №. 1. P. 24-46.

OPTIMIZATION OF TISSUE GROWTH CULTIVATED IN BIOREACTOR

K. Wiercholski (Gdynia, Poland)

This paper aims to optimize the development process of a bioreactor-based connective tissue production line. Sophisticated bioreactor equipment and know-how have been generated for the production of therapeutic substances (e.g. growth factors) or diagnostic substances (e.g. antibodies) which require suspension cultures. But the application of bioreactor vessels for fixed-bed mammalian cultures, that is required for tissue engineering, has not yet been established. It is the aim of present work to transfer the extensive experience in the field of bioreactor technology to this novel application and thereby allow a quantitatively as well a qualitatively sufficient production of engineered tissue. Scientific effort of present paper shall contribute to above development process by delivery of data of the flow characteristics in the culture media using computer optimization. In the perfused fixed bed bioreactor system which is developed in present paper the connective tissue constructions will depend strongly on an optimized supply with nutrients and oxygen and also on the removal of metabolites. Cells of tissue grow on the scaffold in bioreactor and are perfused by the nutrition liquids and other biologically tolerable media with oxygen carrying fluorocarbons.

Key words: growth of tissue, bioreactor, tribology of soft tissue.

Получено 07 октября 2003