

УДК 531/534: [57+61]

## УПРАВЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИМ РОСТОМ КАК ЗАДАЧА МЕХАНИКИ

С.А. Логвенков, А.А. Штейн

Институт механики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Россия, 117899, Москва, Мичуринский проспект, 1, e-mail: stein.msu@bk.ru

**Аннотация.** Сформулированы общие принципы математического моделирования биологического роста как совокупности взаимосвязанных транспортных и ростовых процессов с учетом регуляторных механизмов различной природы. Задача о движении корня в почве дает пример механохимического управления в нормальном развитии: устойчивость прямолинейного роста обеспечивается взаимодействием ростовых свойств корня и его гравирецепторной реакции. Рассмотрен также пример управления искусственно организованным ростом – дистракционным остеогенезом в длинной кости, закрепленной в аппарате внешней фиксации. Замедлить развитие неустойчивости этого процесса возможно выбором подходящего режима растяжения, отслеживающего развивающиеся напряжения.

**Ключевые слова:** биологический рост, математическое моделирование, гравирецепция, дистракционный остеогенез.

### Введение

Методы механики в настоящее время широко используются в биологических и медицинских исследованиях, причем не только для решения прикладных задач, но и при рассмотрении фундаментальных проблем биологии. Если десять–двадцать лет назад можно было говорить о перспективах и отдельных результатах [1], то сегодня происходят как интенсивное и планомерное накопление экспериментальной информации, так и широкая разработка теоретических представлений о роли механических факторов практически во всех биологических явлениях.

То, что индивидуальное развитие организмов (онтогенез) представляет собой в большой степени механический процесс, в определенном смысле тривиально. Действительно, превращение оплодотворенной яйцеклетки во взрослую особь включает разнообразные движения на различных масштабных уровнях (субклеточном, клеточном, тканевом), а соответствующие перемещения и деформации осуществляются в результате действия сил и требуют затраты энергии. Проблемы возникают, когда ставится вопрос о механизмах, обеспечивающих последовательность составляющих индивидуальное развитие событий во времени и их распределение в пространстве.

Вопрос о том, каким образом генетическая информация преобразуется в макроскопические изменения, в том числе механические, в значительной степени остается открытым. Множество фактов указывает на то, что физико-химические поля – обязательные участники такого преобразования. В частности, несомненна роль механических характеристик (напряжений и деформаций). Понимание

соответствующих механизмов не только важно в теоретическом отношении, но и открывает возможность воздействия на развитие организмов.

Систематическое изучение механических аспектов управления индивидуальным развитием, как экспериментальное, так и теоретическое, началось в России раньше, чем за рубежом. Широкие обзоры в этой области выходили у нас уже в середине 80-х гг. [2–4], тогда как в иностранных изданиях аналогичные публикации стали появляться на десять лет позже [5, 6]. Подробное обсуждение проблем механики индивидуального развития представлено в коллективной монографии [7].

В развитии многоклеточных организмов принято выделять три основных явления – рост (увеличение массы и размеров), морфогенез (изменение формы) и дифференцировку (образование различных типов специализированных клеток) [1]. В предлагаемой работе кратко проанализированы понятие биологического роста и участие механических факторов в управлении этим процессом. Рассмотрены также основные принципы моделирования роста и два примера управления им посредством механических напряжений, один из которых реализуется в норме (рост корня растения в почве), а другой осуществляется только в специальных искусственных условиях (дистракционный остеогенез).

### **Рост как механический процесс**

Частные явления, в совокупности понимаемые как рост, разнообразны и могут сильно различаться для разных объектов. В их числе встройка нового материала в клеточную стенку и мембрану, синтез и распределение внеклеточного вещества, поступление воды и растворенных в ней компонентов в клетку и внеклеточное пространство. В качестве важной (хотя и неэлементарной) составляющей роста обычно рассматриваются деления клеток. Во всех случаях биологическое понятие роста включает в себя два основных макроскопических процесса – необратимую деформацию (в первую очередь, объемную) и приток массы.

Адекватное теоретическое представление объемно растущей ткани дается моделями многофазных сред, учитывающими по меньшей мере две фазы – твердую, отвечающую за прочностные и деформационные свойства среды, и жидкую, обеспечивающую доставку нового материала [8]. В конкретных случаях (в зависимости от подлежащих решению задач) степень подробности разбиения на фазы может быть различной: возможен, например, учет отдельно внутриклеточной и внеклеточной жидкостей, клеток и внеклеточного материала и т. д.

Кинематика ткани при росте характеризуется в первую очередь тензором деформаций твердой фазы. Внутреннее (микроскопическое) деформирование определяется изменением переменных, задающих микрораспределение фаз. Простейшей из таких переменных является объемная концентрация твердой фазы. Вследствие массообмена между фазами происходит приток массы к твердой фазе, который, наряду с ее деформацией, является определяющей составляющей роста.

Основными динамическими характеристиками растущей среды при таком подходе оказываются напряжения в твердых фазах и давления в жидких. Растущие ткани всегда (по крайней мере, на уровне отдельных фаз) находятся в напряженном состоянии. При отсутствии внешних нагрузок в результате взаимодействия активного транспорта и осмотического поступления воды развиваются давления в различных жидкостях и растягивающие напряжения твердого каркаса. В тканях растений это внутриклеточное давление (тургор) и компенсирующие его напряжения в клеточных стенках; в мягких объемно растущих тканях животных, содержащих значительное

количество внеклеточного матрикса (например, в хряще), при определяющей роли электроосмотических процессов поддерживаются давление во внеклеточной жидкости и растяжение матрикса.

Анализ данных о росте тканей в норме и под влиянием внешних нагрузок, сведений о деформационных свойствах соответствующих материалов, выделенных из организма, а также экспериментальных исследований изолированных растущих клеток и фрагментов тканей позволил высказать основную гипотезу о том, что неупругое ростовое деформирование в отсутствие и при наличии внешнего нагружения осуществляется за счет единого механизма, определяемого влиянием напряжений в твердом каркасе на скорость его необратимой деформации [8]. При простейших допущениях в случае двухфазной растущей среды эта гипотеза (с учетом упругой составляющей тензора деформаций, зависящей от напряжений) приобретает форму следующих общих реологических соотношений:

$$\mathbf{C} = \mathbf{C}^e + \mathbf{C}^i, \mathbf{D}^i = \frac{d\mathbf{C}^i}{dt} = \mathbf{D}^i(\mathbf{T}, p, \chi_k), \mathbf{C}^e = \mathbf{C}^e(\mathbf{T}, p, \chi_k), \quad (1)$$

где  $\mathbf{C}$ ,  $\mathbf{C}^e$ ,  $\mathbf{C}^i$  – тензоры полных, упругих и неупругих деформаций, соответственно,  $\mathbf{D}^i$  – тензор скоростей неупругих (ростовых) деформаций,  $\mathbf{T}$  – тензор напряжений в среде как целом,  $p$  – давление в жидкой фазе. Вместо тензора напряжений для среды в целом могут использоваться характеристики напряженного состояния твердой фазы, определенным образом связанные с переменными  $\mathbf{T}$  и  $p$ . Переменные  $\chi_k$  – дополнительные физико-химические и структурные характеристики ткани, отвечающие за управление ростовой деформацией.

Соотношения (1) описывают только внешнюю (макроскопическую) деформацию среды. Достаточно полная система уравнений включает зависимости, определяющие внутреннюю деформацию, производство нового твердого материала, его микрораспределение, а также транспорт воды и растворенных в ней химических компонентов.

### Чем управляется биологический рост

Из сформулированного выше основного допущения следует, что изменение величины и ориентации скорости распределенной ростовой деформации может осуществляться через два интегральных управляющих механизма – изменение напряженного состояния (среды в целом или отдельных фаз) и изменение степени и характера вязкого отклика твердой фазы на напряжения, определяемых дополнительными переменными  $\chi_k$ .

В растущих тканях действуют многочисленные агенты, управляющие как деформацией, так и откладкой материала. Большинство биологических исследований в этой области посвящено поиску химических регуляторов (гормонов, факторов роста), а затем выяснению особенностей и механизмов их действия и распространения. Как правило, фиксируется влияние этих веществ на синтетическую активность клеток, в том числе на скорость производства ими внеклеточного вещества и на частоту клеточных делений. Взаимодействие таких связей с механическими характеристиками рассматривается редко. Заметным исключением являются исследования гормональной регуляции у растений, результаты которых часто интерпретируются в терминах изменения внутриклеточного давления и растяжимости клеточной стенки [9].

Роль разного рода физических факторов (в том числе механических) также широко изучается. Напряженное состояние или деформация клетки воздействуют на те же метаболические процессы, на которые влияют упомянутые выше химические регуляторы. Если непосредственная зависимость скорости ростового деформирования от напряжений имеет механическую природу, то регуляторная управляющая функция механических полей связана с тонкими внутриклеточными механизмами. Имеется огромный и все возрастающий поток данных о влиянии механических факторов на экспрессию генов. На ростовую деформацию ткани все эти эффекты действуют через изменение механического поведения, т.е. в простейшем случае через аргументы функции  $\mathbf{D}^i(\mathbf{T}, p, \chi_k)$ .

В рамках рассмотренного подхода возможно исследование достаточно тонких механизмов управления ростом. Однако организация некоторых простых ростовых процессов может быть понята с использованием элементарных вариантов общей модели, учитывающих небольшое количество управляющих соотношений.

Основным условием, позволяющим во многих случаях упростить уравнения, оказывается возможность исключить из связей (1) давление в жидкой фазе как самостоятельную переменную. Соответствующие предположения подробно обсуждаются в [8]. В частности, при условиях, характерных для растущих тканей растений, давление в основной жидкой фазе (отождествляемое с внутриклеточным) определяется процессами осморегуляции и может рассматриваться в первом приближении просто как функция концентраций химических регуляторов. Другой важный случай – искусственно поддерживаемый рост, при котором внутренним давлением, не способным обеспечить ростовое растяжение твердого каркаса, можно пренебречь в сравнении с напряжениями, вызываемыми внешней нагрузкой. Пример такого рода – дистракционный остеогенез, рассмотренный позже.

При первоначальном исследовании многих ростовых процессов возможно использование линеаризованных соотношений (1), которые в этом случае приводятся к следующему уравнению, определяющему скорость деформаций [10]:

$$\mathbf{D} = \mathbf{A} + \mathbf{M}\mathbf{T} + \frac{d}{dt}(\mathbf{K}\mathbf{T}), \quad (2)$$

где  $\mathbf{D}$  – тензор скоростей деформаций,  $\mathbf{A}$  – собственная скорость роста (в отсутствие напряженного состояния среды в целом). При возможности исключить давление в жидкости эта величина, как и тензоры упругих и вязких коэффициентов  $\mathbf{K}$  и  $\mathbf{M}$ , зависит только от управляющих параметров  $\chi_k$  (концентраций химических регуляторов или характеристик структуры). Если для них удастся сформулировать достаточно простые замыкающие соотношения, не привлекая уравнения транспорта жидкости, описание роста сводится к определению (в квазистатической постановке) меняющихся во времени деформаций и напряжений в «вязкоупругом» материале с дополнительными внутренними переменными. Ниже кратко разобраны два примера эффективного применения такого подхода.

### **Пример механохимического управления в нормальном развитии – движение корня в почве**

При росте корня его основная часть закреплена в почве и остается относительно нее неподвижной. Продвигается лишь небольшой участок (зона роста), подверженный ростовой деформации и завершающийся нерастущим резко сужающимся окончанием.

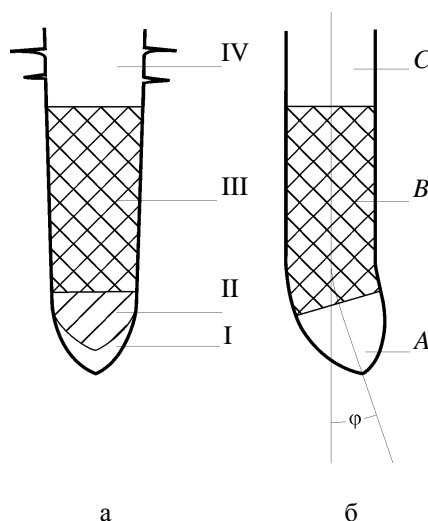


Рис. 1. Движущаяся в почве часть корня: а) детализированное представление (при прямолинейном росте): I – окончание корня (чехлик); II – зона делений (меристема); III – зона растяжения; IV – начало нерастущей части (зона дифференцировки); б) схема, принятая при моделировании (начальный период развития отклонения): A – апекс; B – зона роста; C – нерастущая область

Деформация определяется растяжением клеточных стенок, сопровождающимся приращением их массы. Перемещающаяся часть корня состоит, таким образом, из распределенного по длине корня движителя (зона роста) и пассивного наконечника, который принимает на себя основную долю сопротивления среды. Структура, схематически изображенная на рис. 1а, относительно стационарна в системе отсчета, связанной с окончанием, поддерживаясь за счет клеточных делений вблизи кончика и постоянного выключения из процесса растяжения удаленных от окончания корня клеток.

В процессе ростового продвижения в почве кончик корня испытывает значительные нагрузки и нуждается в стабилизационном механизме для сохранения физиологически необходимого направления перемещения. У главных корней большинства растений наблюдается положительный гравитропизм: кончик движется вертикально вниз, развивая значительные силы и обходя непреодолимые препятствия. В отсутствие внешнего сопротивления (свободный рост) это явление хорошо изучено [11]. В организации вертикального перемещения кончика принимают участие три механизма: гравирецепция (т. е. определение ориентации по отношению к направлению силы тяжести), осуществляемая специализированными клетками, локализованными в окончании, дифференциальный рост (по одну сторону от продольной оси скорость ростовой деформации оказывается выше, чем по другую, что и приводит к выправлению ориентации окончания) и передача сигнала, распространяющегося от окончания в зону роста – по всей вероятности, это химический регулятор, разносимый, в основном, током жидкости, направленным вертикально вверх. При исследованиях свободного роста показано, что основным параметром, отслеживаемым при гравирецепции, можно считать угол отклонения окончания от вертикального направления (угол  $\varphi$  на рис. 1б), зависимость от которого скорости дифференциального роста позволяет удовлетворительно описывать данные измерений.

Действие этой схемы в условиях ограничения подвижности корня, порождающей развитие механических напряжений, нуждается в специальном анализе, который приводит при разных типах такого ограничения к различным постановкам задач [12]. В достаточно плотной среде ростовое движение может быть описано как перемещение и поворот сужающегося нерастущего наконечника (апекса) под

действием сил и моментов, приложенных к нему со стороны как зоны роста, так и почвы [13]. Будем рассматривать апекс как абсолютно твердое тело, а для зоны роста примем реологический закон вида (2), предположив, что собственная скорость роста определяется химической регуляцией.

При невозмущенном вертикальном движении все переменные однородно распределены по толщине зоны роста, а равновесие апекса определяется балансом направленной вертикально вниз силы  $P$ , развиваемой сжатой зоной роста, и силой сопротивления, приложенной к апексу со стороны почвы.

При малом начальном отклонении апекса от вертикали усилия, приложенные к апексу со стороны почвы, уже не сводятся к единственной силе, направленной по его оси: появляются боковая составляющая и вращающий момент. Из-за дифференциального роста в ответ на отклонение кончика распределение переменных в сжатой зоне роста становится неоднородным по ее толщине. В результате на апекс со стороны зоны роста действуют теперь как сила (осевая составляющая которой в первом приближении равна значению  $P$ , получаемому из невозмущенного решения), так и момент  $M$ , стремящийся повернуть апекс.

Допущения, приводящие к простым соотношениям, рассмотренным ниже, подробно рассмотрены в [13]. В условиях ограничения боковых перемещений ростовой зоны момент  $M$ , вырабатываемый на верхней границе апекса, описывается уравнением

$$\frac{M}{\theta} + \frac{d}{dt} \left( \frac{M}{E} \right) + g = 0, \quad (3)$$

где  $\theta$  и  $E$  – ростовая вязкость и жесткость в зоне роста, а параметр  $g$  определяется распределением собственной скорости роста по толщине и характеризует интенсивность дифференциального роста. Предположение о вязкой реакции почвы на смещение апекса приводит к моментному уравнению равновесия апекса:

$$M + \tau \frac{d\varphi}{dt} - \nu\varphi = 0. \quad (4)$$

Второе слагаемое в левой части (4) описывает вязкое сопротивление почвы вращению, а третье задает момент, стремящийся отклонить апекс от вертикали из-за взаимодействия осевой толкающей силы с сопротивлением почвы. Коэффициенты  $\tau$  и  $\nu$  положительны, причём второй из них пропорционален осевому усилию при невозмущенном росте  $P$ .

Скорость дифференциального роста будем в первом приближении считать линейной функцией углового отклонения кончика от вертикали:  $g = -k\varphi$  ( $k > 0$ ). При отсутствии отклонения она обращается в нуль, а знак выбран исходя из того, что корень стремится вернуться к вертикальной ориентации. Это условие соответствует допущению о мгновенных гравирецепции и транспорте управляющего сигнала и качественно верно описывает гравитропическую реакцию в отсутствие нагрузок.

При постоянных коэффициентах системы (3), (4) получаем следующее условие устойчивости вертикального роста относительно малых возмущений:

$$\frac{\nu}{k} < \theta < \frac{E\tau}{\nu}. \quad (5)$$

Если вместо хотя бы одного из неравенств (5) выполнено противоположное, вертикальный рост неустойчив. Неустойчивость стационарного режима может наступать с возрастанием сопротивления почвы, например, из-за увеличения

коэффициента  $\nu$  вследствие увеличения нагрузки  $P$ . Устойчивый вертикальный рост неосуществим как при отсутствии гравитропического управления ( $k = 0$ ), так и при слишком большой ростовой вязкости  $\theta$  (скорость роста слабо зависит от напряжений).

Таким образом, стабилизация процесса вертикального перемещения в почве невозможна за счет действия только управления, организованного по схеме гравирецепция – дифференциальный рост, реализуемой при свободном росте. Условием эффективности такого управления оказывается присутствие дополнительной связи, определяемой воздействием механических напряжений на ростовую деформацию.

### **Искусственно организованный рост. Дистракционный остеогенез**

Другим примером ростового процесса, в котором регуляция осуществляется с несомненным участием внешних механических сил, является растяжение костного регенерата при дистракционном удлинении костей. Без приложения внешней силы длительный рост в этом случае невозможен. В контексте рассмотренной ранее общей теории это означает, что внутреннее давление  $p$  не может обеспечить ростовую деформацию и, следовательно, несущественно в соотношениях (1) по сравнению с напряжением в ткани  $T$ .

Единичные успешные операции по удлинению конечностей и первые исследования на животных выполнялись еще в начале XX века [14]. В работах Г.А. Илизарова [15] была сформулирована и практически обоснована важность дозированного растяжения как фактора, стимулирующего регенерацию и рост костной и других тканей. Применение аппарата внешней фиксации позволяет управлять ростом и дифференцировкой костного регенерата, образующегося между костными отломками, фиксируемыми на расстоянии 0,5–2 мм один от другого. В результате приложения механического усилия возникшие в преддистракционный период соединительно-тканые перемишки постепенно растягиваются, что создает условия для откладки синтезируемого клетками внеклеточного матрикса и формирования костных балок. Считается, что дифференцировка и деление клеток костной мозоли контролируются помимо чисто химических факторов (например, локальная концентрация кислорода) также механическими напряжениями [16].

Важной составляющей регенерации является отложение кальция между волокнами внеклеточного матрикса, приводящее к его отверждению и управляемое, в частности, клеточной активностью [16]. Источником поступления кальция является сеть кровеносных сосудов, прорастающих со стороны костных отделов регенерата в сторону его центральной части. При благоприятных условиях в течение длительного времени сохраняется зона роста, из которой постоянно исключаются подвергшиеся оссификации (окостенению) периферические участки. Схематическое изображение строения костного регенерата представлено на рис. 2. Заключительный этап процесса – превращение сформировавшейся мозоли в нормальную кость.

Основной задачей математического моделирования являются определение клеточного состава и длины зоны роста в зависимости от режима нагружения, а также нахождение оптимального режима, соответствующего длительному поддержанию стационарной зоны роста. Предложенная в [17] достаточно общая система соотношений оказалась слишком сложна для исследования, что заставило нас рассмотреть более грубую модель, отражающую лишь основные особенности процесса [17, 18]. Определяющие зависимости формулируются непосредственно для одномерной

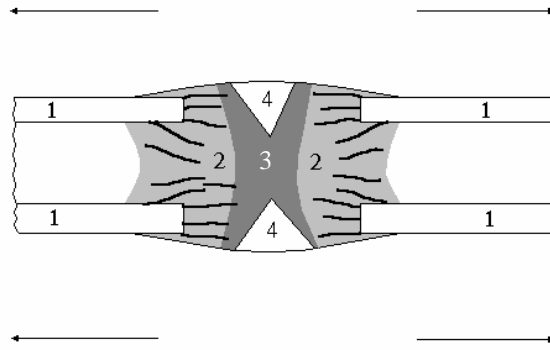


Рис. 2. Схема строения костного регенерата: 1 – материнская кость, 2 – новообразованная костная ткань, 3 – неотвердевшая область регенерата, в которой происходит рост и деление клеток, 4 – островки хряща

постановки задачи в форме осреднения по временному интервалу более короткому, чем характерная продолжительность роста.

Реологическое уравнение (2) приобретает в пренебрежении собственным ростом следующую форму:

$$\frac{\partial v}{\partial x} = \frac{d}{dt} \left( \frac{1}{E(c, \rho)} \sigma \right) + \frac{\sigma}{\theta(c, \rho)}. \quad (6)$$

Здесь  $x$  – одномерная пространственная координата,  $v$  – скорость перемещения среды,  $\sigma$  – осевое растягивающее напряжение. Считается, что упругий модуль  $E$  и коэффициент вязкости  $\theta$  зависят от концентрации кальция в матриксе  $c$ , отвечающей за минерализацию, и плотности матрикса в среде  $\rho$ . Уравнение неразрывности, определяющее изменение плотности матрикса, имеет вид

$$\frac{d\rho}{dt} = \kappa - \rho \frac{\partial v}{\partial x}, \quad (7)$$

где  $\kappa$  – скорость производства матрикса клетками. Для определения этой величины, вообще говоря, необходимо привлекать уравнения, описывающие кинетику клеток.

Значительное упрощение достигается, если предположить, что клетки выделяют матрикс в количестве, достаточном для поддержания некоторой стандартной плотности  $\rho = \rho_*$ , но не могут осуществлять этот процесс, если для его реализации требуется слишком большая скорость производства матрикса. В соответствии с этим допущением примем в исследуемых решениях плотность  $\rho$  тождественно равной  $\rho_*$  и не будем рассматривать уравнение (7). Оно может быть использовано для вычисления скорости производства матрикса  $\kappa$ , превышение которого некоторого предельного значения указывает на необходимость перехода к более общей постановке или просто на нежелательность соответствующего режима нагружения [18].

Зависимость коэффициента  $\theta$  от концентрации кальция в матриксе  $c$  выбираем таким образом, что  $1/\theta(c) = n(c)$ , пока  $c < c_*$ , где  $n(c)$  – некоторая невозрастающая функция, а  $c_*$  – критическое значение концентрации, достижение которой приводит к отверждению ткани и остановке растяжения:  $1/\theta(c) = 0$  при  $c > c_*$ . При аналитическом исследовании предполагалось, что  $1/\theta(c)$  – кусочно-постоянная функция, равная некоторому постоянному положительному значению при  $c < c_*$ , а при численных вычислениях использовалась непрерывная функция, близкая к кусочно-постоянной:



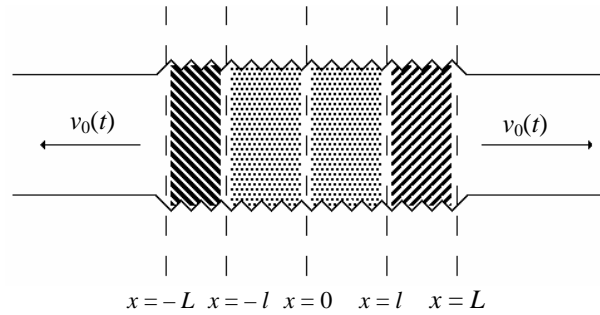


Рис. 3. Схема модельного деления регенерата на зоны:  $L$  – общая длина регенерата,  $l$  – длина зоны роста,  $v_0(t)$  – скорость раздвигания опорных колец

переход от постоянного значения к нулю происходит в узкой области, примыкающей к точке  $c = c_*$ . Упругий модуль  $E$  – возрастающая функция от  $c$ . В большинстве расчетов рассматривались процессы, в которых время релаксации осевого напряжения в ростовой зоне намного меньше характерного времени растяжения, что позволило пренебрегать первым (упругим) членом в правой части (6).

Распространение сети кровеносных сосудов, характеризуемой плотностью  $\rho_v$ , описывается как движение с постоянной относительно среды скоростью  $\Theta$  двух волновых фронтов с внешних сторон зоны роста в ее среднюю часть. В силу симметрии рассмотрение ведется при  $0 \leq x \leq L(t)$ , где  $L$  – полудлина области, занятой регенератом (рис. 3). Считается, что  $\rho_v = 0$  при  $x < s(t)$  и  $\rho_v = \rho_0 = \text{const}$  при  $x \geq s(t)$ , где  $x = s(t)$  является границей, содержащей и не содержащей сосуды тканей. Кинетику кальция естественно рассматривать как совокупность двух процессов [19]: поступления кальция из крови в тканевую жидкость и перехода кальция в кристаллическое состояние. Будем считать, что кальцификация происходит только в области, занятой сосудами, причем в этой области концентрация кальция в тканевой жидкости стационарна и, таким образом, не входит в число переменных. Скорость кальцификации определяется тогда только концентрацией кальция в матриксе  $c$ .

Учитывая все сказанное и принимая простейшую линейную зависимость для скорости кальцификации, дополняем систему уравнениями:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial(cv)}{\partial x} = \zeta \rho_v (c_{eq} - c), \quad (8)$$

$$\frac{\partial L}{\partial t} = v_0(t), \quad (9)$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = -\Theta + v(s, t), \quad (10)$$

где  $c_{eq} > c_*$  – некоторая равновесная концентрация кальция в матриксе, при которой процесс кальцификации прекращается, а  $v_0(t)$  – скорость перемещения внешних границ регенерата. Плотность матрикса считается постоянной и включена в коэффициент  $\zeta$ .

При численных расчетах рассматривались различные условия, соответствующие разным режимам distraction: при постоянной скорости растяжения и постоянном растягивающем напряжении. Длина зоны роста  $l$  находилась из условия  $c(l, t) = c_*$ .

Известно, что в начальный период дистракции в области регенерата практически отсутствуют кровеносные сосуды; их появление у опилов костных отломков обнаруживается позднее [20]. Поэтому за начало отсчета времени принят момент прохождения фронта распространения кровеносных сосудов через границу раздела отвердевшей и мягкой тканей регенерата, а рассматриваемая область ткани в начальный момент заключена между этими границами.

Исследование полученной системы уравнений асимптотическими методами и численно показало, что стационарные решения, соответствующие постоянным значениям длины зоны растяжения, существуют в обоих режимах растяжения, но оказываются неустойчивыми: при малых изменениях скорости растяжения или осевого усилия длина зоны роста либо неограниченно возрастает, либо стремится к нулю. Замедлить развитие неустойчивости возможно выбором подходящего режима растяжения, отслеживающего развивающиеся напряжения.

### Заключение

За пределами статьи осталось множество аспектов ростовой механики. Особенный интерес представляет участие механического управления в росте и связанном с ним формообразовании для тех процессов нормального и патологического развития, в которых напряженное состояние ткани создается без участия внешних усилий в результате взаимодействия внутренних факторов, действующих в самой ткани. Разрабатываемые методы открывают возможность вмешательства в такие процессы с целью получения желательных результатов и борьбы с отклонениями от нормы.

### Благодарности

Работа поддержана РФФИ (проект № 05-01-00892) и Государственной программой поддержки ведущих научных школ (проекты № НШ – 1996.2003.1, НШ – 5616.2006.1).

### Список литературы

1. Григорян, С.С. Биомеханика и некоторые общие вопросы биологии / С.С. Григорян, С.А. Регирер // Биомеханика: проблемы и исследования. – Рига: Зинатне, 1988. – С. 233–245.
2. Регирер, С.А. Механические аспекты процессов роста, развития и перестройки биологических тканей / С.А. Регирер, А.А. Штейн // Итоги науки и техники. Комплексные и специальные разделы механики. – Т. 1. – М.: ВИНТИ, 1985. – С. 3–142.
3. Регирер, С.А. Методы механики сплошной среды в применении к задачам роста и развития биологических тканей / С.А. Регирер, А.А. Штейн // Современные проблемы биомеханики. – Т. 2. – Рига: Зинатне, 1985. – С. 5–37.
4. Белоусов, Л.В. Биологический морфогенез / Л.В. Белоусов. – М.: Изд-во МГУ, 1987.
5. Taber, L.A. Biomechanics of growth, remodeling, and morphogenesis / L.A. Taber // Appl. Mech. Rev. – 1995. – Vol. 48. – P. 487–545.
6. Cowin, S.C. How is a tissue built? / S.C. Cowin // Trans. ASME: J. Biomech. Eng. – 2000. –Vol. 122, No. 6. – P. 553–569.
7. Современные проблемы биомеханики. Т. 10. Механика роста и морфогенеза / ред. Л.В. Белоусов, А.А. Штейн. – М.: Изд-во МГУ, 2000.

8. Штейн, А.А. Приложение методов механики сплошной среды к моделированию роста биологических тканей / А.А. Штейн // Современные проблемы биомеханики. Т. 10. Механика роста и морфогенеза / ред. Л.В. Белоусов, А.А. Штейн. – М.: Изд-во МГУ, 2000. – С. 148–173.
9. Cosgrove, D. Biophysical control of plant cell growth / D. Cosgrove // Ann. Rev. Plant Physiol. – 1986. – Vol. 37. – P. 377–405.
10. Штейн, А.А. Деформирование стержня из растущего биологического материала, подвергнутого продольному сжатию / А.А. Штейн // Прикл. мат. мех. – 1995. – Том 59, вып. 1. – С. 149–157.
11. Zieschang, H.E. Modelling of root growth in two dimensions / H.E. Zieschang, P. Brain, P.W. Barlow // J. Theor. Biol. – 1997. – Vol. 184. – P. 237–246.
12. Stein, A.A. Mechanical forces and signal transduction in growth and bending of plant roots / A.A. Stein, M. Rutz, H. Zieschang // Dynamics of Cell and Tissue Motion (eds. W. Alt., A. Deutsch, G. Dunn). – Basel, etc.: Birkhauser, 1997. – P. 255–265.
13. Штейн, А.А. Механика стабилизации вертикального роста корня растения в почве / А.А. Штейн // Биофизика. – 1998. – Том 43. – С. 1081–1086.
14. Aronson, J. Current concepts review: limb lengthening, skeletal reconstruction, and bone transport with Pizarov method / J. Aronson // J. Bone Joint Surg. – 1997. – Vol. 79, No. 8. – P. 1243–1258.
15. Илизаров, Г.А. Напряжение растяжения как фактор, возбуждающий и поддерживающий регенерацию и рост костных и мягких тканей / Г.А. Илизаров // Структура и биомеханика скелетно – мышечной и сердечно-сосудистой систем позвоночных: тез. докл. респ. конф. – Киев, 1984. – Том 1. – С. 38–40.
16. Carter, D.R. Mechanobiology of skeletal regeneration / D.R. Carter, G.S. Beaupre, N.J. Giori, J.A. Helms // Clin. Orthop. – 1998. – Vol. 355. – P. S41–S55.
17. Логвенков, С.А. Математическая модель ткани костного регенерата, полученного при растяжении в аппарате внешней фиксации / С.А. Логвенков // Изв. РАН: Мех. жидкости и газа. – 1997. – Том 6. – С. 93–101.
18. Логвенков, С.А. Математическое моделирование роста костного регенерата при дистракции / С.А. Логвенков, А.А. Штейн // Проблемы современной механики / ред. С.С. Григорян. – М.: Изд-во МГУ, 1998. – С. 186–193.
19. Martin, B. Mathematical model for the mineralization of bone / B. Martin // J. Orthop. Res. – 1994. – Vol. 12. – P. 375–383.
20. Хэм, А. Гистология. Том 3 / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983.

## CONTROL OF BIOLOGICAL GROWTH AS A PROBLEM OF MECHANICS

S.A. Logvenkov, A.A. Stein (Moscow, Russia)

General theoretical concepts of the mathematical modelling of biological growth as a combination of interrelated transport and deformation processes with account for regulatory mechanisms various in nature are formulated. The problem of root motion in soil is an example of mechanochemical control in normal development: the rectilinear growth stability is ensured by the interaction between the growth characteristics and gravitropic response of the root. An example of the control of an artificially induced growth process, distractional osteogenesis in a long bone fixed in an external fixation apparatus, is also considered. The development of instability of this process can be slowed down by a corresponding stress-tracing stretching regime.

**Key words:** biological growth, mathematical modelling, gravireception, distractional osteogenesis.

Получено 29 марта 2006