

УДК 532.529 : 576.72

© 1997 г. С.А. ЛОГВЕНКОВ

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТКАНИ КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА, ПОЛУЧЕННОГО В РЕЗУЛЬТАТЕ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ РАСТЯЖЕНИИ В АППАРАТЕ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ

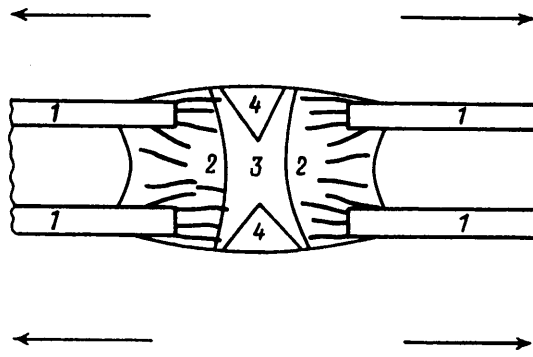
Предложена математическая модель деформирования и роста костного регенерата, позволяющая определять длину зоны роста и описывать изменения клеточного состава в регенерате при различных режимах перемещения опорных колец. Изучение элементарных зависимостей изменения длины зоны роста от параметров задачи проведено в одномерном случае с использованием упрощенной модели, в которой клеточная активность учитывается интегрально. Отверждение ткани связано с отложением в ней кальция. Рассмотрены графики зависимости длины зоны роста как функции времени при варьировании содержания кальция в крови и проницаемости стенок сосудов.

В ряде случаев в хирургической практике возникает необходимость выращивания новой костной ткани. С этой целью кость распиливают на две части и полученные фрагменты фиксируют в аппарате Илизарова, создавая условия для формирования первичного сращения. Протяженность этого сращения, образованного мягкой соединительной тканью и пристенной сетью костных балок, составляет 0,5–3 мм. Ткань, образующаяся в щели между костными фрагментами, называется костной мозолью (фиг.1). Последующее раздвигание опорных колец конструкции приводит к растяжению соединительно-тканых перемычек. При благоприятных условиях в ходе всего периода растяжения мозоли происходит образование костных балок на границе костных отделов с соединительно-тканной прослойкой. Созревание костной мозоли приводит при определенных условиях к замещению ее костной тканью. При этом в среднем отделе растягиваемого участка кости сохраняется активно функционирующая зона роста. Постепенное растяжение мозоли позволяет со временем заполнить область некоторой протяженности новой костной тканью.

Снижение скорости раздвигания отломков кости может вызвать замыкание зоны роста. Отложение кальция в органических волокнах коллагена, в большом количестве присутствующих в костной ткани, в таких случаях приводит к отверждению всей ткани, а следовательно, и к невозможности продолжения роста. Попытки продолжения разведения опорных колец аппарата связаны с чрезмерным увеличением напряжений в ткани и могут привести к разрыву регенерата.

Целью предлагаемой работы является построение модели и постановка задачи, позволяющей находить длину зоны роста новообразованной кости и описывать изменения клеточного состава в костном регенерате в зависимости от скорости перемещения его концов. Предсказание напряженного состояния регенерата может позволить избежать достижения критических напряжений, вызывающих разрыв ткани.

1. В качестве основных структурных элементов рассматриваются остеогенные клетки (клетки, первоначально заполнившие щель между костными отломками) с числовой плотностью n , превращающиеся со временем либо в хондроциты – хрящевые клетки, продуцирующие хрящевую ткань, либо в остеобласты – костные клетки, продуцирующие внеклеточное вещество костной ткани. Числовые плотности



Фиг. 1. Схема продольного среза костной мозоли при удлинении кости с использованием аппарата внешней фиксации: 1 – материнская кость; 2 – новообразованная костная ткань (кривые линии соответствуют волокнистой структуре ткани); 3 – неотвердевшая область регенерата, в которой происходят активные деления клеток; 4 – островки хряща

костных и хрящевых клеток обозначены как n_1 и n_2 соответственно. В рассмотрение введена сеть кровеносных сосудов, характеризующая плотностью распределения сосудов ρ_v , равной локальному отношению малых объемов, занятых кровеносными сосудами и тканью в целом, а также материал внеклеточного костного и хрящевого матрикса с объемными плотностями ρ_1 и ρ_2 соответственно.

Выпишем балансовые уравнения для плотностей остеогенных, хрящевых и костных клеток и материала внеклеточного матрикса

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla(n\mathbf{v}) = v(n, c_0, c_c) - \varphi_1(c_0, n) - \varphi_2(c_0, n) \quad (1.1)$$

$$\frac{\partial n_1}{\partial t} + \nabla(n_1\mathbf{v}) = \varphi_1(c_0, n) \quad (1.2)$$

$$\frac{\partial n_2}{\partial t} + \nabla(n_2\mathbf{v}) = \varphi_2(c_0, n) + \tau(c_0, c_c)n_2 - \lambda n_2 \quad (1.3)$$

$$\frac{\partial \rho_1}{\partial t} + \nabla(\rho_1\mathbf{v}) = f_1(n_1, \sigma) \quad (1.4)$$

$$\frac{\partial \rho_2}{\partial t} + \nabla(\rho_2\mathbf{v}) = f_2(n_2) \quad (1.5)$$

Здесь \mathbf{v} – скорость перемещения среды, отождествляемая со скоростью перемещения матрикса, c_0 и c_c – концентрация кислорода и кальция в среде, σ – тензор напряжений для всей среды в целом.

Уравнение (1.1) записано в предположении о том, что изменение плотности остеогенных клеток происходит благодаря процессам увеличения их числа за счет клеточных делений с интенсивностью $v(n, c_0, c_c)$ и уменьшения численности остеогенных клеток за счет превращения в костные клетки с интенсивностью $\varphi_1(c_0, n)$ и хрящевые клетки с интенсивностью $\varphi_2(c_0, n)$.

Примем гипотезу, согласно которой кислород регулирует превращение остеогенных клеток в костные или в хрящевые клетки [1]. Остеогенные клетки, расположенные далеко от кровеносных сосудов и испытывающие недостаток в кислороде,

как правило, превращаются в клетки хряща, а при достаточном снабжении кислородом – в клетки кости. Соответствующие превращениям клеток функции φ_1 и φ_2 на основании этой гипотезы имеет смысл принять в виде: $\varphi_1 = n\psi_1(c_0)$ при $c_0 \geq c_{cr}$ и $\varphi_1 = 0$ при $c_0 < c_{cr}$; $\varphi_2 = 0$ при $c_0 \geq c_{cr}$ и $\varphi_2 = n\psi_2(c_0)$ при $c_0 < c_{cr}$, где $\psi_1(c_0)$ и $\psi_2(c_0)$ – монотонно возрастающая и убывающая ограниченные функции.

Функцию $v(n, c_c)$ примем в виде: $v = k_0 n(n_{max} - n) H(c_c)$. Это выражение отличается от традиционного наличием множителя $H(c_c)$, отражающего зависимость процессов деления от степени минерализации ткани. Конкретный вид функции $H(c_c)$ (см. ниже) выбран так, чтобы деление прекращалось в отвердевшей кости.

В отличие от остеобластов хрящевые клетки обладают способностью делиться. Это учитывается в уравнении (1.3) членом $\tau(c_0, c_c) n_2$, где $\tau(c_0, c_c)$ – скорость деления клеток.

Хрящ обычно не содержит кровеносных капилляров, а жизнедеятельность его клеток поддерживается благодаря диффузии питательных веществ и газов через хрящевую ткань от лежащих довольно далеко кровеносных сосудов.

Минерализация хряща делает невозможным диффузионный механизм питания хрящевых клеток, что приводит к их гибели. Позднее мертвая отвердевшая хрящевая ткань подвергается перестройке с участием специальных клеток, разрушающих старую костную ткань [1], здесь эти процессы не рассматриваются.

Учитывая сказанное, скорость деления хондроцитов $\tau(c_0, c_c)$ примем в виде

$$\tau(c_0, c_c) = \alpha c_0 / (k + c_0) H(c_c)$$

Множитель $H(c_c)$ соответствует прекращению деления хрящевых клеток в отвердевшей костной ткани.

Последний член в правой части уравнения (1.3) соответствует уменьшению численности хрящевых клеток, связанному с их старением и гибелью. Отсутствие аналогичного слагаемого в уравнении, описывающем кинетику костных клеток, объясняется тем, что уменьшение численности остеобластов в первую очередь связано не с их гибелью, а с превращением в клетки кости, не производящие костное вещество, но принимающие участие в регуляции перестройки костной ткани. Такое превращение остеобластов происходит в результате секреции костного вещества, когда производящие его клетки оказываются окружены отвердевшей недеформируемой тканью. Однако в неминерализованной области костной мозоли остается возможным внутренний объемный рост и уменьшение численности остеобластов благодаря превращению в непроизводящие матрикс клетки несущественно. Конечно, в области отвердевшей молодой кости пренебрегать этим процессом нельзя.

Уравнение (1.4) определяет баланс массы внеклеточного костного материала, где функция f_1 – мощность источника нового материала. Его образование связано с деятельностью остеобластов, поэтому одним из аргументов функции f_1 является их плотность. Основываясь на экспериментах, показывающих стимулирующее влияние растягивающих напряжений на рост костной мозоли [2, 3], можно сделать вывод, что правая часть уравнения (1.4) должна также содержать и зависимость скорости образования материала от напряжений.

Положим $f_1 = n_1 F(\sigma)$, где $F(\sigma) = 0$ при $\sigma_j^j < -\sigma_{cr}$ и монотонно возрастает с насыщением при $\sigma_j^j \geq -\sigma_{cr}$ (σ_j^j – первый инвариант тензора напряжений).

Образование матрикса хрящевыми клетками описывается уравнением (1.5). Отсутствие аргумента σ в его правой части объясняется недостатком экспериментальных данных, свидетельствующих о влиянии напряжений на рост хрящевой ткани в данной ситуации.

В приведенных выше уравнениях присутствует концентрация кислорода в ткани, которая должна быть связана с плотностью распределения кровеносных сосудов ρ_v и

условиями кровотока. Пренебрегая деталями трансапиллярного переноса кислорода в ткани регенерата, будем считать, что концентрация кислорода подчиняется балансовому уравнению, описывающему диффузию кислорода в ткани и его потребление различными клетками для поддержания их жизнедеятельности. Его потребление клетками описывается зависимостями, соответствующими кинетике с насыщением. Уравнение для изменения концентрации кислорода примем в виде

$$\frac{\partial c_0}{\partial t} + \mathbf{v} \nabla c_0 = - \frac{\beta_1 c_0}{k_1 + c_0} n - \frac{\beta_2 c_0}{k_2 + c_0} n_1 - \frac{\beta_3 c_0}{k_3 + c_0} n_2 + \gamma_1 \rho_v (c_b - \frac{c_0}{\alpha_1}) + \nabla(DH(c_c) \nabla c_0) \quad (1.6)$$

Здесь $c_b = \text{const}$ – концентрация кислорода в крови, α_1 – пористость среды (пренебрегая вкладом клеточных элементов, положим $\alpha_1 = (\rho_r - \rho)/\rho_r$, где ρ_r – плотность регенерата в целом), D – скорость диффузии кислорода в неотвердевшей ткани регенерата.

В некоторых случаях считают, что прорастание капилляров в ткани связано с присутствием в ней фактора роста, производимого некоторыми клетками в самой ткани или переносимого током крови и индуцирующего деление клеток, с которыми связывают закладку сосудистого русла [4]. Математические модели, полученные на основе этой гипотезы, относятся к нелинейным уравнениям параболического вида и включают в себя, в частности, уравнения неразрывности для плотности кровеносных сосудов и фактора роста [5].

Однако в данном случае отсутствие необходимого для описания кинетики фактического материала делает такой подход слишком гипотетичным. В каждой конкретной задаче представляется более разумным считать ρ_v известной из каких-либо исследований функцией определенных параметров. Далее распределение плотности кровеносных сосудов будет описываться как распространяющийся по среде волновой фронт.

Предположим, что механические свойства ткани регенерата определяются в основном упруговязкими нитевидными структурами, скрепленными между собой и с аморфными компонентами внеклеточного вещества посредством химических связей, допускающих при определенных условиях взаимное скольжение. Деформация регенерата связана не только с процессом вытягивания макромолекулярных структур, но и с образованием новой ткани (механизм транспортировки питательных веществ к синтезирующим клеткам здесь не обсуждается). Основываясь на таком упрощенном представлении о строении регенерата, примем, ограничившись линейными зависимостями, следующую систему определяющих соотношений (анализ существующих ростовых моделей представлен в [6]):

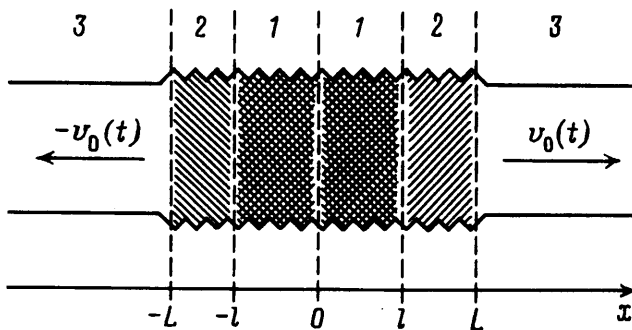
$$\boldsymbol{\epsilon}^{(e)} = \mathbf{M}\boldsymbol{\sigma}, \quad \mathbf{e}^{(i)} = \mathbf{N}\boldsymbol{\sigma}, \quad \mathbf{e} = \mathbf{e}^{(e)} + \mathbf{e}^{(i)}$$

Здесь $\boldsymbol{\epsilon}^{(e)}$ – тензор упругих деформаций; \mathbf{e} , $\mathbf{e}^{(e)}$, $\mathbf{e}^{(i)}$ – тензоры скоростей полных, упругих и ростовых деформаций соответственно; \mathbf{M} – тензор упругих постоянных; тензор \mathbf{N} отвечает за влияние напряжений на ростовую деформацию. Тензоры \mathbf{M} и \mathbf{N} зависят от состава ткани [7], поэтому в число их аргументов должны быть включены числовые плотности клеток и плотность внеклеточного материала.

Полагая малыми упругие (но не ростовые) деформации, при задании связи между тензорами $\boldsymbol{\epsilon}^{(e)}$ и $\mathbf{e}^{(e)}$ можно принять простейшую зависимость $e_{kl}^{(e)} = d\epsilon_{kl}^{(e)} / dt$ и получить дифференциальную связь [8]

$$e_{kl} = \nabla_{(k} v_{l)} = N_{klmn} \sigma^{mn} + \frac{d}{dt} (M_{klmn} \sigma^{mn}) \quad (1.7)$$

где v_l – компоненты вектора скорости, круглые скобки означают симметризацию по индексам, а символом d/dt обозначено дифференцирование по времени при фиксированных сопутствующих координатах. Замена в (1.7) оператора d/dt на производную,



Фиг. 2. Схема деления костного регенерата на зоны: 1 – неотвердевшая ростовая зона регенерата; 2 – зоны кальцифицированной отвердевшей ткани регенерата; 3 – старая кость

например Олдройда, приводит к появлению малых дополнительных слагаемых порядка $\epsilon \epsilon^{(e)}$ [8].

При написании уравнения (1.7) отброшен член, соответствующий "собственному" росту (ростовому деформированию при нулевых напряжениях), который, по мнению экспериментаторов, отсутствует.

В регенерате в ходе растяжения происходит отложение кристаллов кальция между волокнами коллагена. Необходимыми условиями протекания этого процесса можно считать локальное увеличение концентрации ионов, а также существование центров для связывания с матриксом [9]. Коллаген кости может индуцировать отложение минеральных солей и образование кристаллов [1]. Описание подробной кинетики отложения кальция в кости в настоящее время представляется затруднительным и простейшую зависимость ростовых свойств регенерата примем в виде: $N = N_0(c_c)$ при $\rho c_c < \rho_* c_*$ и $N = 0$ при $\rho c_c \geq \rho_* c_*$.

В уравнениях клеточной кинетики (1.1) – (1.3) была введена функция $H(c_c)$, отражающая зависимость деления клеток от степени минерализации ткани. Примем ее в виде: $H = 1$ при $\rho c_c < \rho_* c_*$ и $H = 0$ при $\rho c_c \geq \rho_* c_*$.

Изменение концентрации кальция в среде можно связать с плотностью кровеносных сосудов и концентрацией кальция в крови c_{cb} посредством уравнения, описывающего его поступление из крови в ткань

$$\frac{\partial c_c}{\partial t} + \mathbf{v} \nabla c_c = \gamma_2 \rho_v \left(c_{cb} - \frac{c_c}{\alpha_1} \right) \quad (1.8)$$

Уравнения (1.1) – (1.8), вместе с уравнением равновесия образуют полную систему уравнений относительно переменных $n, n_1, n_2, \rho_1, \rho_2, \mathbf{v}, \boldsymbol{\sigma}, c_0, c_c$.

2. Полученные выше уравнения могут быть использованы при исследовании осевого растяжения костного регенерата, для описания изменения напряжения в регенерате, элементарных химических изменений и процессов клеточной кинетики. В качестве модельной задачи может быть предложено определение протяженности области роста в регенерате и его клеточного состава в зависимости от скорости раздвигания костных фрагментов. Для понимания основных закономерностей, описание осевого растяжения костного регенерата может быть выполнено в одномерном приближении путем введения величин, средних по сечению. Принятие гипотезы о том, что все осредняемые величины медленно меняются по сечению регенерата, позволяет в нелинейных осредняемых членах заменять неизвестные функции их средними по сечению значениями.

Пусть регенерат занимает область от $-L(t)$ до $L(t)$ по оси x ($\dot{L} = v(L)$), а его неотвердевшая часть – область от $-l(t)$ до $l(t)$ (фиг. 2). Пренебрегая эффектами, связанными с неоднородностью деформаций и напряжений по сечению кости, и предполагая малость всех компонент тензора напряжений по сравнению с осевой $\sigma^{xx} = \sigma$, функцию f_1 можно принять в виде $f_1 = n_1 F(\sigma)$, где $F(\sigma) = 0$ при $\sigma < -\sigma_{cr}$ и $F(\sigma)$ – монотонно возрастающая с насыщением функция при $\sigma \geq -\sigma_{cr}$. Будем считать, что $D = \text{const}$ в ростовой области. Тогда, осредняя по сечению уравнения (1.1) – (1.8), получим

$$\frac{\partial}{\partial t}(Qn) + \frac{\partial}{\partial x}(Qnv) = Q(k_0 n(n_{\max} - n)H(c_c) - \varphi_1(c_0, n) - \varphi_2(c_0, n)) \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(Qn_1) + \frac{\partial}{\partial x}(Qn_1 v) = Q\varphi_1(c_0, n) \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(Qn_2) + \frac{\partial}{\partial x}(Qn_2 v) = Q(\varphi_2(c_0, n) + \frac{\alpha c_0}{k + c_0} H(c_c) n_2 - \lambda n_2) \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(Q\rho_1) + \frac{\partial}{\partial x}(Q\rho_1 v) = Qn_1 F(\sigma) \quad (2.4)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(Q\rho_2) + \frac{\partial}{\partial x}(Q\rho_2 v) = Qf_2(n_2) \quad (2.5)$$

$$\frac{\partial c_0}{\partial t} + v \frac{\partial c_0}{\partial x} = -\frac{\beta_1 c_0}{k_1 + c_0} n - \frac{\beta_2 c_0}{k_2 + c_0} n_1 - \frac{\beta_3 c_0}{k_3 + c_0} n_2 + \gamma_1 \rho_v \left(c_b - \frac{c_0}{\alpha_1} \right) + DH(c_c) \frac{\partial^2}{\partial x^2} c_0 \quad (2.6)$$

$$\frac{\partial c_c}{\partial t} + v \frac{\partial c_c}{\partial x} = \gamma_2 \rho_v \left(c_{cb} - \frac{c_c}{\alpha_1} \right) \quad (2.7)$$

$$\frac{\partial v}{\partial x} = n\sigma + \frac{d}{dt}(m\sigma), \quad \frac{\partial Q\sigma}{\partial x} = 0 \quad (2.8)$$

Здесь Q – площадь поперечного сечения, n и m – коэффициенты, получаемые в результате осреднения реологического уравнения, выраженные через компоненты тензоров \mathbf{N} и \mathbf{M} соответственно (эти выражения существенно зависят от типа анизотропии среды).

Распространение сети кровеносных сосудов описывается как движение с постоянной относительно среды скоростью θ двух волновых фронтов с торцов стержня в его среднюю часть по закону (в силу симметрии рассмотрение ведется при $0 \leq x \leq L(t)$): $\rho_v = 0$ при $x < s(t)$ и $\rho_v = \rho$ при $x \geq s(t)$, где $x = s(t)$ является координатой границы области, занятой кровеносными сосудами, и подчиняется уравнению

$$\frac{\partial s}{\partial t} = -\theta + v(s, t) \quad (2.9)$$

Для замыкания приведенной системы необходимо добавить уравнение для площади поперечного сечения Q , которое можно получить из уравнения неразрывности для регенерата в целом. Уравнение сохранения массы всей ткани регенерата не было выписано ранее, так как в неосредненных уравнениях оно добавило бы лишь описание баланса массы компонентов, не включенных в модель и не представляющих

большого интереса. Однако для нахождения закона изменения площади поперечного сечения необходимо его использование.

Предполагая, что основные компоненты, дающие вклад в общую плотность, – костный и хрящевой матриксы, остеогенные, костные и хрящевые клетки, считая $\rho_r = \text{const}$, уравнение для площади поперечного сечения примем в виде

$$\rho_r \left(\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial Qv}{\partial x} \right) = Q(f_1(n_1, \sigma) + f_2(n_2) + \Sigma) \quad (2.10)$$

где Σ – скорость изменения массы единицы объема ткани за счет роста клеточной массы, являющаяся суммой правых частей уравнений (1.1) – (1.3), умноженных на массу клетки соответствующего типа.

В качестве граничных условий зададим скорости перемещения костных отломков и условия симметрии задачи

$$x = 0: v = 0, \quad \frac{\partial c_0}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial n_2}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial \rho_2}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial n_1}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial n}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial Q}{\partial x} = 0$$

$$x = L(t): v = v_0(t), \quad \frac{\partial n}{\partial x} = J_c$$

Условие на c_c при $x = 0$ отсутствует, так как ось $x = 0$ является характеристикой уравнения (2.7).

Здесь J_c – поток остеогенных клеток со стороны старой кости в область, занятую регенератом. Этот поток можно считать, например, известной функцией времени.

Так как при $x = l(t)$ уравнение (2.6) для концентрации кислорода меняет порядок, в этой точке поставим условие непрерывности самой функции и диффузионного потока

$$x = l(t): [c_0] = 0, \quad \frac{\partial c_0}{\partial x} = 0 \quad (2.11)$$

где $[c_0]$ – скачок концентрации при переходе через заданную точку.

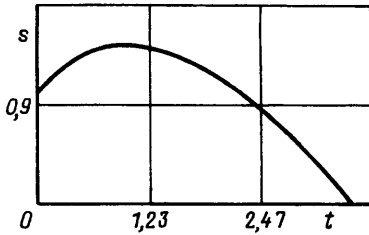
В качестве начальных условий примем, что $n = n_0$, $n_1 = 0$, $n_2 = 0$, $\rho_1 = 0$, $\rho_2 = 0$, $L = l = L_0$, $c_0 = c_c = 0$.

Протяженность области роста в регенерате и положение границы минерализованной (отвердевшей) и растяжимой областей $l(t)$ определяются из решения уравнения $\rho(l)c_c(l) = \rho_*c_*$.

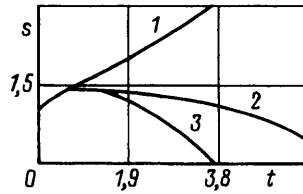
Квазиодномерные уравнения (2.1) – (2.10) с перечисленными начальными и граничными условиями и условиями (2.11) задают полную постановку задачи, способной предсказывать изменения в растущей части регенерата в зависимости от скорости раздвигания отломков $v_0(t)$.

3. Поставленная в предыдущем разделе задача сложна для численного исследования и содержит много параметров, значения которых можно получить в настоящее время только на основании косвенных данных. Поэтому, прежде чем приступить к ее решению, имеет смысл выяснить, что может дать сильно упрощенная постановка задачи, в которой отсутствует детальное описание клеточной кинетики, а активность клеток учитывается интегрально только через продуцирование матрикса.

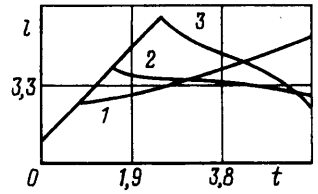
С этой целью рассмотрим ситуацию, когда ткань регенерата рассматривается как стержень постоянного сечения, описываемый реологическим соотношением вида (2.8). Будем рассматривать задачу, в которой время релаксации осевого напряжения в ростовой зоне считается намного меньшим характерного времени растяжения самого образца. Это позволяет отбросить член, соответствующий скорости упругих деформаций. Конвективный член в (2.8) будет также отсутствовать в силу уравнения равновесия и предположения о постоянстве поперечного сечения.



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 3. Зависимость координаты фронта кровеносных сосудов от времени при отсутствии отвердения ($c_*/c_{cb} = 1$)

Фиг. 4. Зависимости координаты фронта кровеносных сосудов и длины зоны роста от времени при $c_*/c_{cb} = 0,3; 0,5; 0,7$ (кривые 1–3)

Ростовые свойства ткани определяются концентрацией кальция в ней (как и раньше, не делается никаких различий между кальцием в свободном и связанном состояниях) таким образом, что $n(c)$ – убывающая функция концентрации кальция пока $c < c_*$ и $n(c) = 0$ при $c \geq c_*$ (в численном решении считалось что $n(c)$ – кусочно-постоянная функция, сглаженная около разрыва), а c_* – критическое значение концентрации, достижение которой приводит к отвердению ткани и остановке роста.

С учетом сказанного полная система уравнений имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial x} &= n(c)\sigma, & \frac{\partial \sigma}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial c}{\partial t} + v \frac{\partial c}{\partial x} &= \gamma v (c_{cb} - c) \\ \frac{\partial L}{\partial t} &= v_0(t) \\ \frac{\partial s}{\partial t} &= -\theta + v(s, t) - \end{aligned}$$

В качестве граничных и начальных условий примем, что при $x = 0$: $v = 0$; при $x = L(t)$ $v = v_0 = \text{const}$; при $t = 0$: $c = 0$, $L = L_0$, $s = L_0$, $l = L_0$. Длина зоны роста находится из условия $c(l, t) = c_*$.

При обезразмеривании уравнений в качестве масштабов брались следующие величины: масштаб скорости – θ , масштаб длины – L_0 , времени – L_0/θ . Характерное напряжение σ_* выбрано таким, чтобы $N_* L_0 \sigma_* / \theta = 1$, где N_* – характерное значение функции $N(c)$.

Рассмотрим движение фронта кровеносных сосудов в случае, когда $c_*/c_{cb} = 1$ и отвердение не происходит. Тогда при $v_0 > \theta$ траектории движения фронта кровеносных сосудов могут быть получены из графика соответствующей величины в безразмерном виде, представленном на фиг. 3. В качестве числовых безразмерных параметров во всех случаях брались величины $n = 1$, $\gamma v = 0,5$, $v_0 = 2$. Через некоторое время область кровеносных сосудов займет все пространство. Это объясняется тем, что профиль скорости при растяжении регенерата становится более пологим и фронт кровеносных сосудов перемещается по среде в сторону уменьшения ее скорости.

Изменение длины зоны роста при различных значениях c_*/c_{cb} показано на фиг. 4. При больших значениях c_{cb} появляющаяся область отвердения почти вплотную прижимается к фронту васкуляризации. Это приводит к его "приклеиванию" к торцу стержня. Уменьшение c_{cb} позволяет границе сосудистой ткани удалиться от фронта отвердения и сдвинуться в сторону уменьшения скорости среды. Осевое напряжение в ткани связано с параметрами задачи соотношением $\sigma = v_0 / (nl)$ и при увеличении длины

зоны роста оно падает в начальный период растяжения. Однако на практике такое падение напряжения не наблюдается. Здесь это происходит из-за сильного упрощения реологического уравнения, в котором не учитываются упругие свойства материала. Аналогичный (фиг. 4) характер имеет и зависимость изменения длины зоны роста при различных значениях проницаемости сосудов γ .

Как показали вычисления, фронт кальцификации сопровождает фронт кровеносных сосудов на некотором удалении, зависящем от параметров задачи и практически не зависящем от времени, пока граница сосудистой ткани не достигнет середины. Поэтому судить о поведении зоны роста можно, зная тенденции движения границы кровеносных сосудов.

Заключение. Предложенная математическая модель деформирования и роста костного регенерата, имеющего форму кругового цилиндра, позволяет в одномерном приближении определять длину зоны роста и описывать изменение клеточного состава в костном регенерате при различных режимах перемещения опорных колец.

Изучение зависимости длины зоны роста как функции времени при варьировании содержания кальция в крови и проницаемости стенок сосудов в режиме с постоянной скоростью перемещения торцов проведено с использованием упрощенной модели, в которой клеточная активность учитывается интегрально в виде продуцирования матрикса.

Следующим этапом исследования роста костного регенерата должно быть дополнение упрощенных уравнений описанием в простейшей форме клеточной кинетики и уточнением зависимости скорости производства матрикса от напряжения. Это позволит избежать неправдоподобно большого падения напряжений в начальный период distraction и контролировать состав полученной ткани при различных режимах перемещения торцов. Может быть рассмотрена задача о регуляции скорости перемещения торцов, направленной на поддержание на постоянном уровне осевого напряжения в ткани.

Автор благодарен С.А. Региреру и А.А. Штейну за плодотворные обсуждения.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 96-01-00956).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Т. 3. М.: Мир, 1983. 293с.
2. Илизаров Г.А. Напряжение растяжения как фактор, возбуждающий и поддерживающий регенерацию и рост костных и мягких тканей // Структура и биомеханика скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем позвоночных. Тез. докл. Республ. конф. Киев, 1984. Т. 1. С. 38–40.
3. Burger E.H., Klein-Nulend J., Veldhuijzen J.P. Modulation of osteogenesis in fetal bone rudiments by mechanical stress in vitro // J. Biomech. 1991. V. 24. Suppl. 1. P. S101–S109.
4. Shubik P. Vascularization of a tumor: A review // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1982. V. 103. № 3. P. 211–226.
5. Регирер С.А., Штейн А.А., Часова Т.В. Механика ростовых процессов: Задачи, связанные с развитием опухолей // Отчет Ин-та механики МГУ. 1986. № 3309. 83с.
6. Регирер С.А., Штейн А.А. Методы механики сплошной среды в применении к задачам роста и развития биологических тканей // Современные проблемы биомеханики: Механика биологических тканей. Рига: Зинатне, 1985. Т. 2. С. 5–37.
7. Пфафрод Г.Р., Витиньш В.М., Лайзан Я.Б. Изменение механических свойств костного регенерата в процессе сращения // Современные проблемы биомеханики. Механика биологических систем при патологических состояниях. Рига: Зинатне, 1988. Т. 5. С. 5–42.
8. Штейн А.А. Деформирование стержня из растущего биологического материала, подвергнутого продольному сжатию // ПММ. 1995. Т. 59. Вып. 1. С. 149–157.
9. Ревелл П.А. Патология кости. М.: Медицина, 1993. 386с.

Москва

Поступила в редакцию
15.V.1996