

УДК 531 : [576.7 + 577.3]

О МОДЕЛЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СПЛОШНЫХ СРЕД¹

Регирер С. А.

В сопоставлении с практическими потребностями характеризуется степень изученности биологических объектов в рамках континуального подхода. Обсуждаются особенности построения моделей биологических сплошных сред, в частности роль термодинамических и биологических соображений. Рассматриваются некоторые актуальные направления исследований.

1. Объекты исследования. Континуальные представления (не обязательно формализованные) используются для различных биологических объектов — от субклеточных образований (мембран, цитоплазмы) до экологических систем. Между этими предельными по масштабам осреднения случаями лежат ткани, состоящие из клеток и внеклеточного вещества, и совокупности организмов — одноклеточных и многоклеточных.

Реологические свойства, выражаемые хотя бы эффективными коэффициентами вязкости и упругости, измерены для многих тысяч объектов. В теле человека, например, едва ли можно найти ткань или жидкость, не подвергавшуюся такому исследованию. Химические, диффузионные, электромагнитные и тепловые свойства, с которыми имеют дело в современной механике [1], также изучались экспериментально для множества биологических объектов, отличающихся особенно тесной связью между явлениями разной физической природы. Число литературных источников, содержащих соответствующие сведения, выраженные на языке континуальных представлений или [полезные для выработки таковых, составляет десятки тысяч.]

Примерно 95% публикаций посвящено свойствам крови, мышц, кости, биологических мембран и растворов биополимеров. Сотни статей касаются кожи, хрящей, сухожилий, сосудистой стенки, ткани легкого, суставной жидкости, слизи, цитоплазмы, тканей растений и т.д. Единичные работы излагают результаты исследования слез, лимфы, волоса, ткани печени и множества других объектов, включая самые экзотические, например ножную слизь брюхоногих моллюсков.]

В целом такое распределение коррелирует с потребностями биологии, биофизики и медицины в количественных данных. Но эти потребности не всегда удовлетворены: даже для наиболее изученных объектов часто отсутствуют данные фундаментальной важности. Например, для мышц и ряда иных анизотропных тканей известны коэффициенты упругости только в одном направлении, для многих тканей нет удовлетворительных данных об архитектуре пронизывающей их сети мельчайших кровеносных сосудов. Не только трудности эксперимента являются этому причиной: не менее важно отсутствие руководящих теоретических моделей, из-за чего часто нельзя сравнить ни результаты разных авторов, ни свойства различных объектов.

Экспериментальные данные, рассеянные в тысячах изданий, как правило, не систематизированы и нередко трудно разыскиваемы. Лишь недавно начали появляться обобщающие работы, посвященные свойствам биологических материалов — крови [2], сосудистой стенки [3], костной ткани [4], биологических мембран [5] и возбудимых сред [6, 7], суставного хряща и синовиальной жидкости [4, 8] и т. д. (ссылки здесь и далее отражают преимущественно отечественную литературу последних лет; дальнейшие библиографические сведения содержатся в цитируемых работах; см. также [9—11]).

¹ Дополненный текст доклада] на V Всесоюзном съезде по теоретической и прикладной механике. Алма-Ата, 27 мая 1981 г.

2. Теоретические подходы к построению моделей. Модели биологических сплошных сред служат в качестве основы не только расчетов (решения краевых задач), но и качественных рассуждений и рационального проведения экспериментов. Самостоятельная эвристическая ценность моделей придает проблеме их конструирования особую важность. В механике известны схемы построения континуальных моделей, как основанные на анализе явлений в микромасштабе, так и оперирующие непосредственно с макропараметрами [1, 9, 12—14]. Те же схемы используются и при описании биологических объектов. При этом существенны не формальная строгость вывода или количественная точность (для живых объектов из-за индивидуальности и изменчивости их свойств имеет смысл лишь точность конкретных измерений), а физическая содержательность модели и выделение собственно биологических закономерностей.

2.1. Описание на микроуровне. Для биологических объектов описание процессов на микроуровне с последующим осреднением редко удается реализовать: исходные опытные данные обычно неполны и допускают слишком большую свободу в интерпретации, а осреднение наталкивается на исключительные математические трудности. Все же возможности такого подхода не исчерпаны, и поэтому продолжают представлять интерес привлечение достижений молекулярной биофизики и решения соответствующих механических задач. Процедура осреднения для многофазных сред продолжает быть предметом дискуссий; привлечение новых математических идей [14, 15] дает надежду на расширение класса моделей с явно определенным соответствием микро- и макропеременных.

Среди недавних результатов назовем в качестве примера работы, касающиеся вклада эритроцитов в эффективные свойства крови. Так, для эритроцитарных агрегатов типа «монетных столбиков», увлекаемых потоком, в зависимости от длин агрегатов, скорости сдвига и прочности связей вычислены вероятности взаимодействий — объединения и обмена [16, 17] (см. п. 2.2). В связи с проблемой описания массопереноса в крови (п. 3) О. Ф. Кузнецовой и автором решена задача об эффективной диффузионной способности эритроцита, вращающегося в сдвиговом потоке, с учетом химических реакций.

Результатом решения является формула $I = f_0 I_0 e_y + f_1 I_0 \omega \times e_y$, предсказывающая изменение потока кислорода I через эритроцит в сравнении с потоком $I_0 e_y$ (внешний градиент концентрации направлен по оси y) при отсутствии вращения и химического связывания кислорода гемоглобином Hb. Здесь ω — угловая скорость вращения, f_0, f_1 — функции средней по поверхности концентрации O_2 , числа $Pe = a^2 \omega / D_{O_2}$ (a — диаметр эритроцита), отношения коэффициентов диффузии D_{O_2} / D_{Hb} и отношения характерных времени диффузии и химической реакции. Теория качественно согласуется с опытом, и правильно предсказывает уровень скоростей сдвига ($\sim 10^3$ с), начиная с которого мелкомасштабные движения эритроцитов заметно влияют на перенос O_2 в крови [2].

2.2. Кинетические уравнения. Для сред сложного состава вводят различные функции распределения, в том числе подробную одночастичную функцию $f(t, r, c, \alpha_i)$ и интегралы от нее по c, α_i ; здесь r, c — координата и скорость, α_i — параметры, одни из которых относятся к состоянию молекулы, а другие — к состоянию макрочастицы, содержащей эту молекулу. В основе континуального описания тогда лежит конструирование кинетических уравнений относительно функций распределения. Такой подход развивался, например, для совокупностей живых организмов [18,

19], сократительных белков мышцы [20, 21], элементов возбудимой среды [6] и эритроцитарных агрегатов в движущейся крови [22]. Именно для замыкания уравнений агрегации могут быть использованы упомянутые выше вероятностные характеристики взаимодействия монетных столбиков.

Уравнения работы [22] допускают обобщение на случай захвата жидкости (плазмы крови) в агрегаты. Например, для двойных взаимодействий функция $\varphi(t, w, W)$, задающая число агрегатов с объемами в интервале dw и с объемами запертой жидкости в интервале dW , удовлетворяет уравнению

$$(2.1) \quad \begin{aligned} \frac{d\varphi}{dt} = & \frac{1}{2} \int \varphi(m, M) [\varphi(w - m - a, W - M - a) K(m, M, w, W, a) - \\ & - 2\varphi(w, W) K(m, M, w + m + a, W + M + a)] dm dM da + \\ & + \frac{1}{2} \int \varphi(m, M) [\varphi(m', M') E(m, M, m', M', w, W, a) - \\ & - \varphi(w, W) E(m, M, w, W, m', M', a)] dm dM dm' dM' da + \\ & + \int \varphi(m, M) F(m, M, w, W, a) dm dM da - \\ & - \frac{1}{2} \int \varphi(w, W) F(w, W, m, M, a) dm dM da - \frac{\partial g\varphi}{\partial w} - \frac{\partial g\varphi}{\partial W} \end{aligned}$$

Здесь g — скорость захвата жидкости, K, E, F — вероятности актов слипания, обмена и распада, a — присоединяемый в одном акте объем жидкости. Т. В. Часова изучила некоторые точные решения уравнения (2.1) и его качественные следствия.

2.3. Осредненные переменные; внутренние параметры. При осреднении в качестве макроскопических переменных возникают моменты функции распределения, в том числе средние $\langle \alpha_i \rangle$, а также различные корреляционные характеристики. Очевидно, что описание среды из макрочастиц со сложным строением требует расширенного набора переменных.

Последовательное развитие концепции «внутренних параметров» [1, 12] было одним из решающих обстоятельств, обеспечивших возможность обращения механики к живым объектам. В качестве одного из важных классов внутренних параметров выступают микродеформации, скорости микродеформаций и другие кинематические величины, служащие для описания регулярного мелкомасштабного движения в элементарном объеме среды. Другой класс — параметры, отражающие состояние элемента среды, скажем, средний размер, состав и температура макрочастицы. Третий класс — квазитермодинамические параметры, описывающие хаотическое мелкомасштабное движение и имеющие по отношению к макрочастицам тот же смысл, что и обычные термодинамические по отношению к молекулам. К этому классу относится, в частности, эффективная температура «газа» макрочастиц.

Свойства переноса, которые обычно отражают тепловое движение молекул или броуновских частиц, для биологических сред часто имеют усложненное содержание, поскольку существуют как сложные виды теплового движения (например, изгибные колебания клеточной мембраны), так и хаотические движения иной природы, сопряженные с потреблением энергии: блуждания бактерий или людей в толпе, случайные движения клеток крови в сдвиговом потоке и при оседании, открывание и закрывание мельчайших кровеносных сосудов за счет спонтанных сокращений сосудистых мышц или случайной закупорки клетками крови и т. д. Интуитивно ясно, что для большинства видов хаотического движения можно вводить квазитермодинамические переменные, но дальнейшие аналогии с обычной термодинамикой требуют осторожности.

2.4. Феноменологический подход, термодинамика. Феноменологический подход к построению моделей биологических сред использует известные приемы, общими для которых являются постулирование определяющих параметров (в том числе квазитермодинамических), задание внутренней энергии как функции этих параметров и указание диссипативных процессов в среде. Для описания последних прибегают к методам неравновесной термодинамики. Именно так были построены модели крови, мышцы и т. д.

Термодинамика живых систем — предмет, далеко выходящий за рамки статьи. Целесообразно лишь повторить предостережения [9, 23] о недопустимости формального перенесения на живые объекты привычных термодинамических представлений для простых систем. Необходимо, в частности, принимать во внимание, что изучаемые среды многопараметрические, частицы среды имеют внутренние диссипативные механизмы и поведение среды есть сложное сочетание обратимых и необратимых явлений. В ряде случаев (см., например, п. 2.5), уравнения движения среды и термодинамические соотношения, в том числе уравнение баланса энтропии, записываются через различные наборы переменных и оказываются в этом смысле независимыми.

К сожалению, нередко встречаются примеры неправильного понимания реальных возможностей и пределов применимости феноменологической неравновесной термодинамики. В учебных руководствах, как правило, не излагается вопрос о внутренних параметрах; часто забывают, что теория Онзагера не дает полного описания среды, что набор сил и потоков, характеризующих неравновесные процессы, не фиксирован раз навсегда, а зависит от подробности описания, и что неправомерно постулирование онзагеровских соотношений между произвольно выбранными силами и потоками. Нередка путаница в рассуждениях о линейности моделей, которую ошибочно отождествляют с линейностью диссипативных определяющих соотношений, а ее, в свою очередь, то безоговорочно отвергают, то столь же безоговорочно постулируют.

2.5. О моделях совокупностей организмов. При континуальном описании движения совокупности организмов необходимо вводить новые понятия: цель движения, программа движения и т. п. [24]. Они определены для одной особи, но при выполнении ряда условий имеют континуальные аналоги, которые должны входить в определяющие соотношения. Такие аналоги фактически использовались в уравнениях движения колонии клеток, потока транспорта или толпы людей [9, 18, 19, 25].

Взаимодействие «частиц» в подобном континууме, помимо обмена массой, импульсом и энергией, осуществляется также посредством обмена информацией, а это значит, что должны быть составлены уравнения, описывающие изменение программы движения с учетом поступающей информации.

Главным в моделях совокупностей организмов является уравнение баланса массы (или числовой плотности) «частиц», которое замыкается «законом диффузии». Уравнения баланса импульса и энергии обычно неконструктивны, т. е. удовлетворяются тождественно. Построение таких моделей, как правило, не связано с термодинамическими соображениями.

В довольно общем случае для совокупности организмов на некотором неподвижном субстрате можно положить [9, 25]

$$(2.2) \quad \partial C / \partial t = -\nabla_k j^k + Q, \quad \partial C_\alpha / \partial t = -\nabla_k j_\alpha^k + Q_\alpha$$

$$(2.3) \quad j^k = -D^{ik} \nabla_i C + \sum_\alpha \xi_\alpha^{ik} \nabla_i C_\alpha + j_*^k + \dots, \quad j_\alpha^k = \xi_\alpha^{ik} \nabla_i C - \sum_\beta D_{\alpha\beta}^{ik} \nabla_i C_\beta$$

Здесь C , j^k , Q — концентрация, поток и скорость рождения рассматриваемых организмов; C_α , j_α^k , Q_α — те же величины для объектов сорта

α , с которыми эти организмы взаимодействуют, j_*^k — часть потока, не зависящая от $\nabla_i C$, $\nabla_i C_\alpha$. Поскольку производство энтропии в такой системе не связано непосредственно с $j^k \nabla_k C$ (а выражается через внутренние параметры, не входящие в (2.3)), знаки D^{ik} , ζ_α^{ik} произвольны, а симметрия коэффициентов не соблюдается. Такая свобода соответствует мыслимому разнообразию программ движения. Скажем, грибникам в «изотропном» лесу свойственно стремление не скапливаться в одном месте, так что $D^{ik} \approx Dg^{ik}$, $D > 0$, тогда как случайное скопление в однородной толпе привлекает к себе новых зевак: $D < 0$. Знаки ζ_α^{ik} определяются тем, являются ли объекты сорта α привлекающими или отталкивающими; если они неподвижны, то $\xi_\alpha^{ik} = 0$, $D_{\alpha\beta}^{ik} = 0$, но $\zeta_\alpha^{ik} \neq 0$.

2.6. *Использование биологических представлений.* Реальная сложность живых объектов столь велика, что одних наблюдательных данных часто недостаточно даже для установления топологических характеристик, например строения ткани с сетью кровеносных сосудов. Одна из ныне обсуждаемых идей заключается в том, чтобы привлечь данные о развитии объекта во времени или его эволюционной истории: не исключено, что окажется легче понять принцип процесса постройки, нежели закономерности в архитектуре готового здания. Построение модели биологической сплошной среды опирается и на другие фактические сведения биологического характера: о «назначении» ткани, принципах деятельности ее клеток и т. п. В этом сказывается общая для современной биомеханики тенденция обращения к фундаментальным биологическим представлениям. К этому уместно добавить еще следующее гипотетическое соображение. Известно, что при построении моделей сплошных сред используют вариационные уравнения [1, 12]. С другой стороны, при изучении биологической эволюции возникают выраженные в вариационной форме утверждения об оптимальности организмов по совокупности определенных признаков [26]. Поэтому не исключено, что для биологических континуумов вариационные уравнения удастся наделить дополнительным, «историческим» содержанием.

3. *Кровь.* Вопрос о модели крови как сплошной среды в целом можно считать решенным. Модель, предложенная в [27, 28], при некоторых естественных предположениях (в частности, о стоксовом характере обтекания эритроцитов) сводится к уравнениям [9]

$$(3.1) \quad \rho \left(\frac{\partial v^i}{\partial t} + v^j \nabla_j v^i \right) = -g^{ij} \nabla_j p + \nabla_j \tau^{ij} + F^i, \quad \nabla_i v^i = 0$$

$$(3.2) \quad \tau^{ij} = 2\eta(N, H, T_F) e^{ij}, \quad e_{ij} = \frac{1}{2} (\nabla_i v_j + \nabla_j v_i)$$

$$(3.3) \quad \rho \frac{dH}{dt} = -\nabla_k j^k + g, \quad \rho \frac{dN}{dt} = -\nabla_k \left(\frac{N}{H} j^k \right) + G, \quad \rho \frac{dC}{dt} = -\nabla_k \left(\frac{C}{H} j^k \right)$$

$$(3.4) \quad g = g(\eta, I, T_F, H, N, C), \quad G = G(\eta, I, T_F, H, N, C) \\ T_F = \Phi(\eta, I, H, N, C), \quad j_k = -\rho D \nabla_k H - \zeta \nabla_k T_F + \dots \\ (I = (2e^{ij} e_{ji})^{1/2})$$

Здесь, помимо общепринятых, используются следующие обозначения C — истинная объемная концентрация эритроцитов; H, N — объемная и числовая концентрация агрегатов (включая одиночные эритроциты); g — скорость захвата жидкой фазы в агрегаты, G — скорость рождения

агрегатов, T_F — их флуктуационная температура. Функции $g, G, \Phi, D, \zeta, \eta$ известны предположительно из сопоставления с опытом, размерностных и иных соображений, и требуют дальнейшего уточнения.

Уравнения (3.3) суть уравнения моментов для функции распределения, входящей в кинетическое уравнение, скажем (2.1)

$$C = \int (w - W) \varphi dw dW, H = \int w \varphi dw dW, N = \int \varphi dw dW$$

Более полная, чем (3.1) — (3.4), модель учитывает еще фракционный состав, скорость вращения ω и скорость микродеформации w^{ij} агрегатов. В модель входят дополнительные уравнения сохранения и определяющие соотношения и, кроме того, модифицируются выражения (3.2), (3.4) для τ^{ij}, j^k, Φ [27]. Эта модель содержит внутренние параметры всех названных в п. 2.3 классов: ω и w^{ij} ; N и $H - C; T_F$.

Многоскоростная модель, учитывающая сжимаемость и различие плотностей плазмы и эритроцитов, построена Е. С. Лосевым для изучения распространения звука в крови, оседания эритроцитов [29, 30] и т. п. С участием И. В. Орловой и И. А. Пичугиной на основе этой модели рассмотрены также агрегация эритроцитов в ротационном вискозиметре и их группировка в ультразвуковом поле. С целью интерпретации данных о кажущейся вязкоупругости крови (отчасти обусловленной тиксотропными свойствами [31]) им же исследована модель с учетом упругого формоизменения эритроцитов: эта модель, содержащая в качестве внутреннего параметра микродеформации эритроцитов, отлична от олдرويدовской [9] и переходит в нее в случае исчезающе малого размера эритроцита.

Интерес представляют нереализованные пока дополнения к модели, которые описывали бы физикохимические превращения в крови: повреждение клеток, свертывание и тромбообразование в потоке [2]. Сохраняются неясности в вопросах об адекватности условий прилипания для крови (при течении в узких трубках и сосудах) и о роли электрокинетических явлений, сопутствующих движению крови. Не дано полного описания процесса диффузии кислорода и других веществ в крови.

Обычно перенос кислорода в крови описывают системой типа

$$(3.5) \quad dC_1/dt = \nabla_k (D^{ki} \nabla_i C_1) - f(C_1, C_2), dC_2/dt = f(C_1, C_2)$$

где C_1, C_2 — молярные концентрации кислорода в плазме и в эритроцитах (включая химически связанный). Коэффициенты диффузии D^{ik} известны приближенно как функции C_1, C_2 и кинематических характеристик (см. п. 2.1); удовлетворительность этого приближения для количественных расчетов неясна. Неизвестно, достаточно ли в этом смысле описание состава крови только через C_1, C_2 ; возможно, что иногда надо рассматривать отдельно свободный и химически связанный кислород, а также неоднородность локальной концентрации внутри эритроцитов. Далее, неизвестно, не следует ли (поскольку концентрация эритроцитов высока и столкновения часты) вводить диффузионные члены и во второе уравнение (3.5) с учетом зависимости диффузионных потоков и от $\nabla_i C_1$, и от $\nabla_i C_2$.

4. Мышца. Центральное место в континуальных моделях мышечной ткани, исследования которых были начаты в [32, 33], занимает соотношение, которое связывает напряжение в ткани p^{ij} с деформациями ε^{ij} и внутренними параметрами $\gamma_1, \gamma_2, \dots$, характеризующими активность мышцы (концентрация активатора, доля активных клеток и т. д.)

$$(4.1) \quad p^{ij} = F^{ij}(\varepsilon_{kl}, A, \gamma_1, \gamma_2, \dots, b_{kl})$$

Здесь F^{ij} — некоторый оператор, A — сродство реакции, в результате которой выделяется энергия, b_{kl} — характеристика анизотропии

мышцы. В стационарных состояниях p^{ij} и ε_{ij} не обращаются в нуль одновременно, если γ_i превосходят некоторые пороги и $A \neq 0$. Для интерпретации опытных данных важно также содержащееся в модели представление скорости выделения тепла в мышце: $q^* = \Phi(p^{ij}, \varepsilon_{ij}, A, \gamma_1, \gamma_2, \dots, b_{ij})$.

В [33] соотношение (4.1) получено в виде квазилинейного дифференциального уравнения первого порядка (по времени) с одним задаваемым управляющим параметром $\gamma = \gamma(t)$ при малых деформациях и $b_{ij} = \text{const}$. Для гладких мышц сосудов, по-видимому, разумно считать $\gamma = \gamma(p^{ij}, \varepsilon_{ij})$ [34] или $\gamma = \gamma(p^{ij}, \varepsilon_{ij}, e_{ij})$, но последний вариант мало исследован. Для сердечной мышцы $\gamma(t)$ определяется дифференциальными уравнениями, отражающими кинетику кальциевого обмена [35—37]; эта модель применена для широкого круга конкретных расчетов. Модель скелетной мышцы с двумя управляющими параметрами предложена в [38].

Одна из дальнейших задач состоит в построении моделей, которые, скажем, для сердечной мышцы, давали бы совместное описание распространения управляющего сигнала и сокращения, т. е. моделей «возбудимых сред» [6, 7] и механики мышц с учетом влияния механических факторов на возбуждение. Усовершенствование [9] модели мышечной ткани требует учета конечных деформаций, тепло- и массообмена с кровью и влияния кровенаполнения на жесткость ткани, а также обратного влияния (механического и через местную регуляцию) сокращений мышцы на ее кровоснабжение. Именно здесь оказываются необходимы сведения об архитектуре сосудистого русла.

Континуальное описание ветвящейся сети микроканалов как особой фазы многофазного континуума представляет интерес для изучения мышц и многих других тканей — легочной, костной и т. д. Основные идеи такого описания, предусматривающего введение четвертой непрерывной координаты вместо дискретного набора большого числа типов каналов, представлены в [9, 39]; в работе [40] изучена квазиодномерная модель ветвящейся сети. Модели ткани с сосудистой и иными транспортными сетями даже в простейших вариантах способствуют содержательной интерпретации физиологических измерений на цельном органе.

Модели других сократительных систем, например ресничек и жгутиков клеток, обеспечивающих подвижность за счет прямого преобразования химической энергии в механическую, привлекают большое внимание биологов, но пока представлены довольно грубыми схемами [21, 41, 42].

5. Кость. В жизнедеятельности кости большую роль играют движение жидкости в сети мельчайших канальцев и электромеханические явления [4, 9—11]. Соответственно, в основе общих моделей кости лежит представление о двухфазном материале: твердом пористом пьезоэлектрике и фильтрующейся жидкости с ионной проводимостью. В число определяющих соотношений для такой среды входят обобщенные законы Гука, Дарси и Ома, а также уравнение поляризации, главные члены которых в обычных обозначениях после преобразований принимают вид [9, 43]

$$\begin{aligned} p^{ij} &= -pg^{ij} + G^{ijkl}\varepsilon_{kl} - d^{kij}E_k + 2\eta^{ijkl}e_{kl} - \beta^{kij}E_k + \dots \\ g^i &= -k^{ij}\nabla_j p + \psi^{ij}E_j + \dots \\ j^k &= \sigma^{ki}E_i + \chi^{kijl}\nabla_l \varepsilon_{ij} + \beta^{kij}e_{ij} + \vartheta^{ki}\nabla_i p + \dots \\ D^k &= 4\pi d^{kij}\varepsilon_{ij} + \kappa^{ki}E_i + \dots \end{aligned}$$

Отсюда, в частности, следует, что при отсутствии тока ($j^k = 0$) в материале может существовать электрическое поле, пропорциональное

градиентам деформации, так что эффективная связь индукции D^i с ε_{kl} становится как бы нелокальной. Видно также, что за счет перекрестных эффектов фактическая связь p^{ij} , D^i с деформациями и электрическим полем E_i несимметрична. В изотермических условиях релаксационные процессы обусловлены вязкостью твердой фазы η^{ijkl} , фильтрационными процессами и электрическим сопротивлением. Кажущаяся вязкоупругость кости и затухание пьезоэлектрического сигнала могут быть обусловлены всеми этими факторами.

Проблемы практической медицины, в частности развитие методов неразрушающей диагностики и электростимуляции заживления переломов, требуют как тщательной проверки существующих моделей кости, так и их обобщения, учитывающего сжимаемость (в связи с задачами о распространении высокочастотных волн) и процессы реконструкции (см. п. 6). Невыясненным остается вопрос о том, не нужно ли пьезоэлектрические эффекты связывать с микродеформациями твердой фазы и изменениями пористости.

Задача совместного описания деформирования, фильтрации и электрических явлений возникает также при изучении суставного хряща. Для него особо существенна еще зависимость пористости и проницаемости от напряжений и, видимо, от ионного состава жидкости в порах [8].

6. Адаптация и рост. Если представить себе ткань как пористый материал с пористостью m и тензором деформаций ε_{kl} (определяемым перемещениями твердой фазы), то в общем случае изменения m , ε_{kl} во времени складываются из «быстрых», которые, как в обычных деформируемых телах следуют за изменением нагрузки, и «медленных» необратимых, которые соответствуют накоплению (или рассасыванию) твердой фазы за счет химических реакций с жидкостью и фильтрации. Например, для человека изменения m , ε_{kl} в результате адаптации кости к условиям нагружения или реконструкции при заживлении длятся недели, а ростовые изменения этих величин — годы. Индивидуальное развитие особи сопровождается процессами дифференцировки клеток (для многоклеточных) и морфогенеза, которые частично характеризуются теми же переменными m , ε_{kl} , а также внутренними параметрами, отражающими тип анизотропии ткани, клеточный состав и т. д.

Адаптационные и ростовые изменения тканей, долговременные в отношении к характерным временам изменения нагрузок, существенно зависят от среднего напряженного состояния. Известен ряд гипотез о природе такой зависимости, например адаптационные свойства кости трактуют как результат влияния электрических явлений на массообмен и скорость реакций, а электрические явления — через пьезо- и пироэлектрические эффекты — непосредственно связаны с напряжениями.

Исключительный интерес для теоретической биологии представляет вопрос о нарастании сложности формы объекта (морфогенезе), в частности о том, как осуществляются изменения, не предопределенные генетически (по крайней мере непосредственно). Широко распространена концепция диссипативных структур [20, 44] и образования сложной формы за счет потери устойчивости более простой предшествующей формы. Механизм неустойчивости ищут в игре диффузии и нелинейных химических реакций с участием гипотетических веществ (активаторов и ингибиторов), продуцируемых и поглощаемых клетками, считая, что строение ткани следует за распределениями этих веществ. Возможно, однако, что в растущем

материале потеря устойчивости имеет упругий характер, а диссипативные процессы фиксируют новую форму.

Если рассматривать морфогенез как необратимое пространственно-упорядоченное деформирование, то необходимо признать наличие факторов, обеспечивающих упорядоченность. Термин «биополе» скомпрометированный парапсихологами, был введен именно для обозначения этих факторов. Теперь им приписывают, как сказано выше, смысл полей концентрации некоторых веществ, реже — поля напряжений или полей электромагнитной природы [9, 44].

Иногда высказывается мнение, что патологическое развитие ткани также есть своего рода неустойчивость, но слишком прямолинейная трактовка этого утверждения ведет к парадоксам. Так, правдоподобная в целом модель адаптирующейся костной ткани [45, 46] предсказывает, что существование устойчивых стационарных состояний достигается при абсолютном численном совпадении двух независимых параметров. Очевидно, что по такой теории любая реальная ткань неустойчива. По-видимому, важно не наличие устойчивых стационарных состояний, а лишь ограничение скоростей определенных процессов, сообразное с регуляторными и приспособительными возможностями организма.

Изучение адаптационных и ростовых явлений порождает постановку общего вопроса о механических факторах развития и о рациональном описании развивающихся объектов на языке континуальных представлений. Некоторые существенные элементы такого описания были введены применительно к росту позвоночника¹ и в модели костной ткани [43]. Специальные модели адаптирующегося упругого материала предложены в [45, 46]; более общая теория, основанная на вариационном уравнении Л. И. Седова, развита в [47]. Заметим, что в [46] скорость роста считалась непосредственно зависящей от напряжений, а в [47] эта зависимость вводилась через вполне определенный внутренний параметр; работа [43] учитывает в принципе и электрические факторы.

Все подобные модели еще далеки от совершенства. В частности, неясно справедлива ли жесткая связь между мгновенными значениями напряжений и электрических величин, с одной стороны, и скоростями ростовых изменений, с другой, т. е. хорошо ли учитывается различие временных масштабов для этих двух групп переменных.

7. Мембраны. Процессы жизнедеятельности в значительной мере обеспечиваются наличием биологических мембран, ограничивающих клетку и внутриклеточные структуры. Свойства мембран делают возможными упорядоченный перенос веществ, возникновение и распространение электрических сигналов, подвижность и сортировку клеток при формировании ткани и т. д.

Биологические мембраны, состоящие из нескольких молекулярных слоев (толщина каждого $\approx 50 \text{ \AA}$), как и искусственные бислойные мембраны, представляют собой с точки зрения механики двумерные (поверхностные) континуумы, обладающие богатым набором свойств. Так, тепловое движение в мембране реализуется не только в виде хаотического движения молекул вдоль слоя и редких переходов из одного слоя в другой. Крупные молекулы в мембране находятся в состоянии двумерного броуновского движения. Как правило, размеры клеток достаточно велики, так что их броуновское движение как целого несущественно, но оно важно для

¹ Ентов В. М. О механике сколиоза. — Препринт Ин-та проблем механики АН СССР, М.: 1978, № 117, с. 34.

мельчайших мембранных пузырьков (везикул) внутри клетки. Тепловые флуктуации проявляются также в случайных изгибных деформациях мембраны. Мембраны несимметричны в том смысле, что строение слоев неодинаково. Это приводит к сложным равновесным формам мембраны, к зависимости ее диффузионного сопротивления от направления поперечного потока, к неодинаковой реакции на химические агенты, поступающие с разных сторон и т. д.

Мембрана деформируется и изменяет свои реологические свойства в ответ на локальные изменения состава и температуры, химические, электрические и, иногда, магнитные воздействия. В свою очередь, массообмен, химические, тепловые и электрические явления взаимосвязаны и сильно зависят от механических факторов. Особую биологическую важность имеют активный транспорт, т. е. перенос вещества против диффузионного градиента, и движение мембраны, совершающиеся за счет энергии химических реакций, а также изменение проницаемости мембран и генерация электрического потенциала в результате механических воздействий.

До недавнего времени механика мембран ограничивалась аналогиями с теориями тонких упругих оболочек и жидких пленок; недостаточность такого подхода теперь очевидна [5, 9, 48, 49]. Дальнейшие исследования ставят своей целью, во-первых, дать адекватное описание кинематики мембраны как физически бесконечно тонкого объекта, наделенного внутренними параметрами; во-вторых, развить соответствующие термодинамические представления (подчеркнем, что даже понятие температуры мембраны не определено достаточно четко); в-третьих, построить определяющие соотношения с учетом наблюдаемых механохимических и электрохимических эффектов, отделив общие для всех мембран закономерности от частных, присущих специализированным мембранам.

Для выполнения этой программы лишь частично могут быть использованы представления обычной «трехмерной» механики, ибо мембрана не является «куском» какого-либо трехмерного материала [5, 9]. Поэтому предпринимаются попытки сформулировать законы сохранения и определяющие соотношения непосредственно для открытой (в термодинамическом смысле) двумерной среды [5, 50]. Иногда при этом привлекают двумерные аналоги жидких кристаллов и сред Коссера. Имеются также модели, описывающие по отдельности трансмембранный массоперенос и некоторые другие процессы в мембранах [6, 21].

Трудности в построении моделей мембраны возникают уже при выборе определяющих параметров, нетривиальном даже в частных задачах о ее равновесных формах [48, 49]. Возможно, что рациональный подход к этому вопросу будет развит, исходя из предварительного описания мембраны как системы взаимодействующих материальных поверхностей со сравнительно простыми свойствами [51].

8. Заключение. Упомянувшиеся выше модели используются для решения многочисленных и разнообразных биомеханических задач (см., например, [2, 5—11, 52, 53]), и некоторые из них были здесь названы. Цели, преследуемые при решении этих частных задач, весьма разнообразны, однако почти всегда результаты служат проверке и усовершенствованию исходной модели. В ряде случаев — это основная цель исследования. В отличие, скажем, от вязкого газа или упругого тела, биологические объекты обладают столь многообразными свойствами, что существуют почти неограниченные возможности (и потребности) уточнения, детализа-

ции и обобщения моделей. Поэтому ни одна из них не имеет и, видимо, не будет иметь в близком будущем статуса окончательно установленной, единственной и универсальной.

Автор выражает признательность С. С. Григоряну, Г. А. Любимову, А. К. Цатуряну и А. А. Штейну за полезные дискуссии и критические замечания по многим вопросам, затронутым в статье. Автор с благодарностью отмечает, что ее написанию немало способствовала совместная работа с Е. С. Лосевым и Н. Х. Шадринной.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Седов Л. И.* Механика сплошной среды. Изд. 3-е М.: Наука, 1976, т. I. 535 с.: т. II. 573 с.
2. *Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х.* Реология крови. М.: Медицина, 1982. 272 с.
3. *Пурина Б. А., Касьянов В. А.* Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне, 1980. 260 с.
4. *Кнетс И. В., Пфафрод Г. О., Саулгозис Ю. Ж.* Деформирование и разрушение твердых биологических тканей. Рига: Зинатне, 1980. 319 с.
5. *Evans E. A., Skalak R.* Mechanics and thermodynamics of biomembranes. — Boca Raton, Flo: CRC Press, 1980. 254 p.
6. *Маркин В. С., Пастушенко В. Ф., Чизмаджев Ю. А.* Теория возбудимых сред. М.: Наука. 1981. 276 с.
7. *Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е.* Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978. 310 с.
8. *Mow V. C., Lai W. M.* Recent developments in synovial joint biomechanics. — SIAM Rev., 1980, v. 22, No. 3, p. 275—317.
9. *Регирер С. А.* Лекции по биологической механике. Ч. 1. М.: Изд-во МГУ, 1980. 144 с.
10. *Бранков Г.* Основы биомеханики. М.: Мир, 1981. 254 с.
11. *Fung Y. C.* Biomechanics. Mechanical properties of living tissues. New York e. a.: Springer, 1981. 433 p.
12. *Седов Л. И.* Применение базисного вариационного уравнения для построения моделей сплошных сред. — В кн.: Избранные вопросы современной механики. Ч. 1. М.: Изд-во МГУ, 1981, с. 11—64.
13. *Нигматулин Р. И.* Основы механики гетерогенных сред. — М.: Наука, 1978. 336 с.
14. *Бердичевский В. Л.* Уравнения механики жидкости с частицами. — В кн.: Проблемы осреднения и построения континуальных моделей в механике сплошной среды. М.: Изд-во МГУ, 1980, с. 10—35.
15. *Хинчин А. Я.* Математические основания статистической механики. — В кн.: Математическое моделирование биологических процессов. М.: Наука, 1979, с. 120—156.
16. *Заико В. М., Зарецкая Ю. В.* Определение констант скоростей эффективных столкновений эритроцитарных агрегатов в крови. — Мех. композитн. материалов, 1981, № 3, с. 522—526.
17. *Заико В. М., Зарецкая Ю. В.* Агрегационные равновесия в крови. — Мех. композитн. материалов, 1982, № 1, с. 113—119.
18. *Алексеев В. В.* Биофизика сообществ живых организмов. — Успехи физ. наук, 1976, т. 120, № 4, с. 647—676.
19. *Prigogine I., Herten R.* Kinetic theory of vehicular traffic. — New York e. a.: Elsevier, 1971. 100 p.
20. *Дещеревский В. И.* Математические модели мышечного сокращения. М.: Наука, 1977. 160 с.
21. *Волькенштейн М. В.* Общая биофизика. М.: Наука, 1978. 590 с.
22. *Попель А. С., Регирер С. А., Шадрин Н. Х.* Об уравнениях кинетики агрегационных процессов в суспензиях. — ПММ, 1975, т. 39, вып. 1, с. 130—143.
23. *Кнетс И. В., Регирер С. А.* Некоторые современные проблемы биореологии. — В кн.: Реология (полимеры и нефть). Новосибирск: Изд-е Ин-та теплофиз. СО АН СССР, 1977, с. 194—205.
24. *Коренев Г. В.* Введение в механику человека. М.: Наука, 1977. 264 с.
25. *Бабский В. Г.* Хемотаксис у бактерий с точки зрения молекулярной и математической биологии. — В кн.: Молекулярная биология. Вып. 20. К.: Наук. думка, 1978, с. 94—102.
26. *Ханин М. А., Дорфман Н. Л., Бухаров И. Б., Левадный В. Г.* Экстремальные принципы в биологии и физиологии. М.: Наука, 1978. 256 с.
27. *Регирер С. А., Шадрин Н. Х.* О моделях тиксотропных жидкостей. — ПММ, 1978, т. 42, вып. 5, с. 856—865.
28. *Шадрин Н. Х.* Агрегация эритроцитов и реологические свойства крови. — В кн.: Аннотации докл. IV Всес. съезда по теор. и прикл. механ. К.: Наук. думка, 1976, с. 76.
29. *Лосев Е. С.* К гидродинамической теории оседания эритроцитов. — Мех. композитн. материалов, 1980, № 1, с. 136—141.

30. *Лосев Е. С.* Гидродинамика оседания эритроцитов.— В кн.: Аннотации докл. V Всес. съезда по теор. и прикл. механ. Алма-Ата: Наука, 1981, с. 240.
31. *Шадрин Н. Х.* О сдвиговых течениях тиксотропной жидкости.— Изв. АН СССР, МЖГ, 1978, № 3, с. 3—12.
32. *Никитин Л. В.* Модель биоупругого тела.— Изв. АН СССР. МТТ, 1971, № 3, с. 154—157.
33. *Усик П. И.* Континуальная механо-химическая модель мышечной ткани.— ПММ, 1973, т. 37, вып. 3, с. 448—458.
34. *Регирер С. А., Руткевич И. М., Усик П. И.* Модель сосудистого тонуса.— Механ. полимеров, 1975, № 4, с. 585—589.
35. *Цатурян А. К., Изаков В. Я.* Математическая модель сопряжения возбуждения с сокращением в сердечной мышце.— Биофизика, 1978, т. 23, № 5, с. 895—900.
36. *Цатурян А. К., Желамский С. В.* О взаимосвязи деформации и активации сердечной мышцы.— Мех. композитн. материалов, 1980, № 1, с. 100—106.
37. *Цатурян А. К.* Модель сердечной мышцы.— В кн.: Аннотации докл. V Всес. съезда по теор. и прикл. механ. Алма-Ата: Наука, 1981, с. 350.
38. *Никитин Н. Л.* Модель мышечной ткани с переменным числом работающих волокон.— Мех. композитн. материалов, 1980, № 1, с. 113—120.
39. *Рухлис В. Е.* Движение крови в терминальном сосудистом русле как фильтрация в пористой среде.— В кн.: Биомеханика кровообращения, дыхания и биологических тканей. Рига: Зинатне, 1981, с. 7—14.
40. *Дьяченко А. И.* Механика квазистационарного одномерного потока в разветвленной системе коллапсобильных сосудов.— Тр. Моск. физ.-техн. ин-та, 1979, № 11, с. 133—138.
41. Движение немускульных клеток и их компонентов. Л.: Наука, 1977. 324 с.
42. *Воробьев М. М., Приезжев А. В., Романовский Ю. М.* Математическая модель течения протоплазмы в вязкоупругом активном тяже плазмодия миксомицета.— Биофизика, 1980, т. 25, № 3, с. 515—519.
43. *Авдеев Ю. А., Регирер С. А.* Математическая модель костной ткани как пороупругого пьезоэлектрического материала.— Мех., композитн. материалов, 1979, № 5, с. 851—855.
44. *Белоусов Л. В., Чернавский Д. С.* Неустойчивость и устойчивость в биологическом морфогенезе.— Онтогенез, 1977, т. 8, № 2, с. 99—114.
45. *Cowin S. C., Hegedus D. H.* Bone remodelling. I. Theory of adaptive elasticity.— J. Elast., 1976, v. 6, No. 3, p. 313—326.
46. *Cowin S. C., Van Buskirk W. C.* Surface bone remodeling induced by a medullary pin.— J. Biomech., 1979, v. 12, No. 4, p. 269—276.
47. *Штейн А. А.* О континуальных моделях растущего материала.— Мех. композитн. материалов, 1979, № 6, с. 1105—1110.
48. *Маркин В. С.* Организация мембран в плоскости слоя и форма клеток. Статистический подход.— Биофизика, 1980, т. 25, № 5, с. 941—952.
49. *Маркин В. С.* Организация мембран в плоскости слоя и форма клеток. Биологические следствия теории.— Биофизика, 1981, т. 26, № 1, с. 158—167.
50. *Прибылева Т. А.* Уравнения сохранения для двумерной сплошной среды как модели биологической мембраны.— В кн.: Тезисы докл. 2-й Всес. конф. по проблемам биомехан. Т. 1. Рига: Зинатне, 1979, с. 115—117.
51. *Прибылева Т. А.* Биологическая мембрана как двумерный континуум.— В кн.: Аннотации докл. Всес. съезда по теор. и прикл. мех. Алма-Ата: Наука, 1981, с. 295.
52. *Григорян С. С.* Методы механики сплошных сред в исследовании дыхания и кровообращения.— В кн.: Современные проблемы теорет. и прикл. мех. К.: Наук. думка, 1978, с. 258—288.
53. *Любимов Г. А.* О гидродинамических постановках задач физиологии и медицины.— Изв. АН СССР, МЖГ, 1982, № 2, с. 48—61.

Москва

Поступила в редакцию
14.XII.1981