

УДК: 519. 876.2: 611.018.4

ОГЛЯД МАТЕМАТИЧНИХ ТА ІНФОРМАЦІЙНИХ МОДЕЛЕЙ В ЗАДАЧАХ РЕКОНСТРУКЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ.

Марценюк В.П., Вакуленко Д.В.

*Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського
dmitro_v@ukr.net*

В роботі проведено огляд математичних та інформаційних моделей в задачах реконструкції кісткової тканини, які застосовуються в сучасній науці та медицині зокрема. З огляду на це математичне компартментне моделювання є новим і актуальним напрямком для опису динамічних систем взаємодії клітинних елементів кісткової тканини.

Ключові слова: математичні моделі, кісткова тканина, компартментне моделювання

ОБЗОР МАТЕМАТИЧЕСКИХ И ИНФОРМАЦИОННЫХ МОДЕЛЕЙ В ЗАДАЧАХ РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Марценюк В.П., Вакуленко Д.В.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского

В работе проведен обзор математических и информационных моделей в задачах реконструкции костной ткани, которые используются в современной науке и медицине в особенности. В связи с этим математическое компартментное моделирование является новым и актуальным направлением для описания динамических систем взаимодействия клеточных элементов костной ткани.

Ключевые слова: математические модели, костная ткань, компартментное моделирование

THE REVIEW OF MATHEMATICAL AND INFORMATION MODELS FOR RECONSTRUCTION BONE TISSUE

Martsenyuk V.P., Vakulenko D.V.

Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky

In this work there is presented the review of mathematical and information models for reconstruction bone tissue. In the modern since and medicine in particular this model are use. Mathematical compartment modelling are new and actual dirrection for description of dynamic system of bone tissue cell elements.

Key words network: mathematical models, bone tissue, compartment modelling

ВСТУП. Дослідження моделювання кісткової тканини активно розвиваються протягом останніх 40 років. Є декілька причин такого стрімкого розвитку.

Зростання кількості катастроф і травматизму, пов'язаних з транспортом. Значне поширення серед населення різних країн остеопоротичних переломів, раку кісткової тканини, що визначає велику соціальну роль даних патологій.

Необхідна автоматизація процесів для створення протезів, підвищення їх якості, надійності та точності виготовлення, зменшення відторгнення тканинами організму протезів.

Мета даної роботи - розглянути існуючі математичні та інформаційні моделі реконструкції кісткової тканини.

Механічні моделі. Перші успішні математичні теорії стосовно зв'язку адаптації кісток з механічними стимулами з'явилися у 1970-х роках. Основні концепції їх адаптації ґрунтуються на рівнянні, що описує еволюцію кісткової структури, використовуючи поточну кісткову структуру та існуючий механічний стан [1, 2]:

$$\rho(t + \Delta t) = f(\rho(t), \sigma(t), \varepsilon(t)),$$

де $\rho(t+\Delta t)$ - міра кісткової структури (найчастіше береться кісткова щільність) в поточний момент часу $t+\Delta t$, $\rho(t)$ - попередня кісткова щільність в момент часу t , σ - стиснення кістки в момент часу t , $\varepsilon(t)$ - розтяг кістки в момент часу t .

У 1976 році С.Ковін розробив теорію, яка встановлює наступну залежність між змінами структури кісткової тканини та механічною напругою [3]:

$$\dot{e} = \frac{de}{dt} = a(e) + A_{ij}(e)\varepsilon_{ij} + \frac{1}{2}B_{ijkl}(e)\varepsilon_{ij}\varepsilon_{kl},$$

де e - це міра структури кістки (переважно щільність кістки) a, A_{ij}, B_{ijkl} - тензори реконструкції, які слід визначити експериментально, ε_{ij} - розтяг.

Математична модель в еволюційному рівнянні пов'язує зміну тензора пружних властивостей кістки з відхиленням інтенсивності деформації від її гомеостатичного значення. Аналітичні вирази компонентів тензора адаптації отримані як для губчастої, так і для щільної кісткової тканини [4].

Математичні моделі взаємозв'язку між механічними навантаженнями та фізіологічними процесами кісткової тканини.

В [5] встановлено залежність між механічним впливом на кісткову тканину та активністю клітинних елементів остеобластів та остеокластів. Запропоновано кількісну оцінку механізму регулювання метаболізму трабекулярної кістки. В [6] досліджувались механізми виявлення та адаптації клітин кістки до механічних навантажень. Було представлено метод визначення напруження в кістковій тканині, моделювалась еластичність у всій кістці. Моделі направлені на встановлення зв'язку кісткової щільності, геометричних розмірів та міцності кістки. В [7] досліджується, чи відрізняється щільність трабекулярної тканини зламаної та незламаної кістки. Для дослідження бралися зразки з шийки стегнової кістки, сканувались за допомогою мікроскопа, вимірювались ємність та сила струму зразків. В [8] визначено відмінності між розмірами та формою лакун у жінок з переломом та без, відібраних за високим ризиком перелому.

Велика деформація типово визначається як більше 3%-ої напруги (алгоритм С.Ковіна, Фігрі і Картера, Гюйскеса та Шафлера) [1].

Статистичні моделі, в основі, яких лежить спостереження за зростанням розміру первинної ракової пухлини до моменту виявлення метастазів [9].

В моделі пружного анізотропного тіла реалізована методика розв'язку зворотних задач ідентифікації типів неоднорідностей (щільність, тріщина) та визна-

чення їх розмірів по полях зміщення на границі [10]. На додаток до статистичних експериментальних є також аналітичні обчислювальні моделі для відносин функції до структури кістки. Дві з найпростіших та найчастіше використовуваних - моделі Реусса і Войта [1].

Моделі на основі рівнянь логістичного типу. Підходи до побудови математичної моделі ґрунтуються на попередній статистичній оцінці отриманих денситограм і дослідженнях відносно характеру зміни мінеральної щільності кісткової тканини з часом.

У деякий достатньо малий проміжок часу Δt швидкість зміни МЩКТ: $\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t}$

пропорційно залежить:

- від величини МЩКТ у даний момент часу I , тобто $BMD(t)$, що відповідає експоненціальному характеру росту $BMD(t)$ з віком, притаманному більшості кількісних показників стану організму;

- від величини $BMD^2(t)$.

Останнє припущення вказує на досягнення з віком деякого граничного значення BMD .

Отже, для зміни $BMD(t)$ пропонується різницеве рівняння:

$$\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t} = \alpha BMD(t)(\beta - BMD(t)),$$

що переходить при $\Delta t \rightarrow 0$ у диференціальне рівняння:

$$BMD'(t) = \alpha BMD(t)(\beta - BMD(t)).$$

Тут α і β - невідомі параметри моделі, які потрібно визначити на основі експериментальних даних. Зазначимо, що дана модель, яка не враховує інших показників стану кісткової тканини, може бути застосована для опису зміни $BMD(t)$ у віці 15-70 років [2].

Модель гомеостазу кальцію. Як відомо, найбільшим резервуаром кальцію є кісткова тканина. В математичній моделі гомеостазу кальцію [11] факторами керування є концентрація кальцію в плазмі, РТН, та кальцитріол. Органи, які встановлюють гомеостаз - прищитоподібні залози, кістка, нирки, та кишечник. Модель націлена на моделювання процесу в окремо взятому організмі, але її параметри і змінні були відрегульовані та застосовані до середньостатистичних значень.

Моделі можна поділити також за об'єктами моделювання.

- *на клітинному рівні.* В [12] розглядаються різні підходи до моделювання динаміки популяції стовбурових клітин. Пропонується модель Шерлі для опису скелетної регенерації. Ця модель базується на експоненціальній функції, традиційній при описі гомогенної проліферації клітин:

$$N_{n+1} = 2N_n$$

де $N_n = N(t_n)$ — число клітин після n -го кроку.
 N_0 — число клітин в початковий момент часу

$T_C = t_{n+1} - t_n$ — фіксоване значення для всіх популяцій клітин. Популяція в часі t може бути записана:

$$N(t) = N_0 e^{kt},$$

$$\text{де } k = \frac{\ln(2)}{T_C}.$$

Розглядається застосування моделі Шерлі, в якій показано, що ріст популяції клітин асиметричний циклічний та нециклічний. В моделі p співвідношення дочірніх клітин допустиме до моменту, коли $1-p$ не ділиться. При $p=1$, коли $\frac{1}{2} < p \leq 1$ ріст клітин

описується експоненціальним законом. При $p = \frac{1}{2}$

ріст клітин відповідає лінійному закону, коли $p < \frac{1}{2}$

то ріст клітин дорівнює сталому значенню на тривалий час:

$$N = N_0 \left[\frac{1}{2} + \frac{1 - (2p)^{\frac{1}{T_C} + 1}}{2(1 - 2p)} \right].$$

В моделі Шерлі не враховуються клітини, які помирають, та не розрізняються клітини, які діляться та проходять диференціацію. В [13] ці недоліки моделі Шерлі враховані. Також є ще феноменологічний підхід в моделюванні реконструкції кісткової тканини, де реконструкція відбувається тільки в ділянці, де кісткова тканина зруйнована. Цей підхід описано в [14,15,16].

- *моделі окремих ділянок та видів кісткової тканини.* Мікроструктурне моделювання застосовувалось в [12] для встановлення зв'язку між зміною механічних властивостей трабекулярної кісткової тканини, ураженої раком. Зразки брались з трупа. В [17] показано ще і зв'язок з щільністю кісткової тканини. В [18] описано результати моделювання процесів трабекулярної кісткової тканини, які відбуваються з віком. Такі моделі реалізовано в [19], безпосередньо використовуючи або руйнівний метод послідовного секціонування [20], або використовуючи неруйнівний метод відображення мікрообчислювальної томографії (mCT) [21]. Математичні моделі описують транспорт та зміну кількості мінеральних речовин в остеоні та різну концентрацію, залежно від віддаленості від гаверсового каналу, залежність кількості кальцію, що надходить до кістки до зміни її щільності [22]. Моделі, які допомагають встановити

орієнтацію, вісі кісток зап'ястя їх об'єм, площу, розміри на основі вимірювання комп'ютерного томографа описані в [23]. Моделі, які встановлюють зв'язок між осьовим видовженням кістки та керуванням аллостеричним механізмом [24]. Ще один напрямок моделювання був спрямований на опис хрящів суглобів [25] та пухлин твердих тканин [26]. Модель росту кісткової тканини в ділянці діафіза, яка базується на рівняннях збереження маси [27]. Математичні, моделі, представлені в [28], описують диференціювання сполучної тканини довкола імплантатів, вживлених в кісткову тканину, під дією різних навантажень: вібрації, тиску.

Механічні моделі хребта описані в [29]. Моделювання м'язово-скелетних структур - кісткова та м'язова тканини, суглоби виступають як однорідні об'єкти з певними механічними властивостями при згинанні, крученні, стиску, розтяганні [30].

- *моделі потоку рідини в кістці.* В [31] розглядають вплив потоку міжклітинної рідини та розтягу на диференціювання сполучної тканини. В [32] показано затримку, яка відбувається в адаптації трабекулярної щільності та трабекулярної архітектури за допомогою методу кінцевих елементів, та порівняно результати, отримані за допомогою комп'ютерного томографа. Математичні моделі, які описують ріст біологічних тканин, можна ще поділити на моделі твердих тканин, моделі руху рідин в твердих тканинах, динамічні моделі, які характеризують об'єм, швидкість, тиск кожної фази [33]. Часто моделі базуються на взаємозв'язку вектора поляризації на поверхні кістки до швидкості її росту [34].

Модель метаболізму лужноземельних елементів, враховує зміни структури кісткової тканини та нерівномірність розподілу елементів в кістковій тканині [35].

Терапевтичні моделі патології кісткової тканини. Є моделі, які описують реакцію кістки на вплив різних препаратів. В [36] досліджується вплив вітаміну D₃ на стан кісткової тканини, який контролювався за допомогою механічного навантаження та геометричних розмірів. Проводяться дослідження чутливості клітинних рецепторів та їх реакції на препарати на основі моделі рецепторів паратиреоїдного гормону (бере участь у засвоєнні в організмі кальцію, необхідного для кісткової тканини), дослідження стійкості звичайних диференційних рівнянь, які описує модель [37].

В літературі зустрічається опис регулювання росту специфічних клітин у неідеальному середовищі. Наприклад:

- *модель регулювання щільності кісткової тканини при раку кістки* [38, 39];

- керування поділом клітин за допомогою медикаментів [40,41] та механічних навантажень [42, 43];

- багато ґрунтовних досліджень популяційної динаміки, де розглядаються ріст клітин в межах однієї популяції на різних етапах (стовбурової клітини, клітин-попередників, диференціації та ін.) та різні стани в декількох популяціях клітинних циклів.

- в [44, 45, 46, 47] розглядається взаємозв'язок між розподілом клітинного циклу та динамікою росту популяції;

- в [48] показано кінетику розмноження в ієрархічній структурі популяції. Пояснення природи взаємодії між внутрішніми властивостями (розміщення генів) та зовнішнім керуванням потоками фенотипів клітин та взаємозв'язку між їх розміщенням та неоднорідністю є ключовим питанням тканинної інженерії.

Моделі, які використовують метод кінцевих елементів. В [49] показано модель поперекового відділу хребта, де враховуються форма хребців та їх з'єднання між собою з врахуванням фізіологічних вигинів хребта. В роботі [50] описано модель стегнової, тазових, променевої кісток, що дало змогу розрахувати міцність синтезованих різними методами кісток в умовах остеопорозу. Математичні моделі описують моделювання трабекулярних кісток на поверхні з використанням методу кінцевих елементів, де використовують наступні параметри щільності кісткової тканини: чутливість та зв'язки остеокитів між собою [51].

Математичні моделі в стоматології при ортопедичному лікуванні, з урахуванням наступних параметрів: розмір, сила та тривалість силового впливу; конструкції та матеріалу зубного протеза; форми та матеріалу зубного імплантата; способу тканинної інтеграції в ділянці імплантата; якості та кількості кістки [52]. В [53] розглядається властивість остеокитів керувати процесами моделювання та ремоделювання в кістковій тканині залежно від зміни навантаження на остеокити. В представленому методі за допомогою мікроскопа створюється цифрове зображення лакуни остеокита. За допомогою методу кінцевих елементів конструюється зображення.

Геометрична модель. Опис геометричних розмірів хребців, отриманих за допомогою рентгенографічного обладнання, з використанням кубічних сплайнів наведено в роботах [54, 55].

Калібрована модель керування, яка описує зміну форми тварини - те, чим вона може керувати, - хода, біг, плавання, стрибки тощо, за допомогою набору n параметрів q , та його положення в просторі, як твердого тіла - шістьма координатами x [56].

Складні математичні моделі кісткової тканини. Спроби моделювання декількох механізмів для утворення складних тканинних організацій (наприклад, мутація молекулярного тяжіння клітин, проліферація, спрямований рух та диференціація клітин) обґрунтовано в [56]. Молекулярне тяжіння клітин описано в [57, 58, 59, 60, 61, 62]. Біологічна та механічна сумісність, резорбція враховані в моделі молекулярного тяжіння клітин [63]. В [64] моделюється передача інформації за допомогою інтегрину, трансмембранного рецептора (наприклад кісткова клітина знає про число надходження інтегрину, який бере активну участь у резорбції кісткової тканини). Моделі резорбції кісткової тканини ґрунтуються на молекулярному тяжінні клітин [64, 65]. Моделювання кількісних змін, пов'язаних з кістковою тканиною (щільність клітин, міжклітинна щільність матриксу), які виникають через утворення, проліферацію та місцеве переміщення (дифузія, конвекція, клітинна міграція). Цей приклад може бути описано так: число зміни кількості клітин = число клітин, які мігрували + число клітин, які проліферували.

Це рівняння на основі диференціальних рівнянь в часткових похідних буде мати наступний вигляд

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -\frac{\partial J_i}{\partial x} + F(x, t), \quad (1)$$

де c_i - щільність i ділянки кісткової тканини, J_i - потік речовини крізь i ділянку, $F(x, t)$ - кількість речовини, яка утворюється або втрачається в i ділянці.

В [66, 67] Келлер та Сеггел подають класичне рівняння хемотаксису, де потік популяції клітин ϵ дифундує пропорційно до градієнта щільності клітин та пропорційно до напрямку градієнта руху потоку в міжклітинній хемотоксичності:

$$J_c = -D_c(a) \frac{\partial c}{\partial x} + c\chi(a) \frac{\partial a}{\partial x}.$$

В наступному рівнянні враховано проліферацію та потік замісних речовин, не врахованих в (1):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left[D_c(a) \frac{\partial c}{\partial x} \right] - \frac{\partial}{\partial x} \left[c\chi(a) \frac{\partial a}{\partial x} \right]. \quad (2)$$

Моделювання утворення судин, рух по них живильних речовин та факторів росту. Моделювання формування судин в імплантованих тканинах та доставка живильних речовин іззовні альтернативними шляхами [68]. Галан та Лок побудували математичну модель для визначення впливу на зростання маси клітин дифузії живильних речовин на полімерній основі та зробили висновки, що ріст тканини може бути керований різними факторами [69].

Для визначення кількості взаємозв'язків між різними шляхами транспорту описано різні моделі транспорту в біологічних тканинах, потік J_i крізь пористе чи звивисте середовище [70, 71, 72, 73, 74]:

$$J_i = -D_i H_d^i \frac{\partial c_i}{\partial x} + H_c^i U c_i,$$

де c_i - концентрація розчину, H_d^i - визначає перешкоду до дифузії i об'єму тканини, D_i - коефіцієнт дифузії вільного розчину, H_c^i визначає опір i в об'ємі тканини до потоку теплообміну (включаючи взаємодію з іншими хімічними елементами та гідродинамікою препаратів). U - швидкість потоку теплообміну в тканині. В загальному H_d^i та H_c^i буде залежати від структури тканин (пористості та кривизни) та розміру молекул розчину. В (1) не розглядаються рідини. В [40] пропонується математична модель скелета, де враховується концентрація кожного розчину, який протікає крізь тканини:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_i \left[\frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} - \frac{Pe}{L} \left(\frac{\partial c_i}{\partial x} \right) \right],$$

де Pe безрозмірна величина, число Пеклета, яка встановлює зв'язок між теплообміном та дифузійною поживних речовин, які надходять:

$$Pe = \frac{H_c^i U L}{H_d^i D_i},$$

де L визначає шлях, який проходять поживні речовини. Результати дослідження взаємодії дифузії з іншими механізмами транспорту в тканинах подано в [74].

Висновки. Розглянуто існуючі математичні та інформаційні моделі в задачах реконструкції кісткової тканини.

Велика кількість моделей розроблена на даний момент, що підтверджує актуальність теми. Математичне компартментне моделювання є новим і актуальним напрямком для опису динамічних систем взаємодії клітинних елементів кісткової тканини.

В подальших дослідженнях необхідно розробити компартментну модель взаємодії клітинних елементів в процесі реконструкції кісткової тканини на основі звичайних диференціальних рівнянь [1] та диференціальних рівнянь в частинних похідних [75]. Також слід розробити алгоритм розв'язку задачі оптимального керування режимами медикаментозної терапії та фізіотерапії для реконструкції кістки при патології.

Література

1. Марценюк В.П., Вакуленко Д.В., О модели взаимодействия клеточных элементов в процессе реконструкции костной ткани // Проблемы управления и информатики. - 2007.- № 2.- С. 138 -145.
2. Проблеми остеопорозу / Заред. проф. Ковальчука Л.Я. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. -446 с.
3. Cowin S.C., Hegedus D.H. Boneremodeling I: theory of adaptive elasticity // J. of Elasticity. -1976. Vol. 6, № 3. - P. 313-326.
4. Акулич Ю.В., Подгаец Р.М., Сотин А.В.. Математическая модель адаптационных процессов в костных тканях нижней конечности человека. <http://school2003.icmm.ru/book/9.htm>
5. Huiskes et al. Bone remodelling // Nature. -2000. - Vol. 404. - P. 704-706.
6. Guillaume T. Charras, Mike A. Horton Determination of cellular strains by combined atomic force microscopy and finite element modeling // Biophys J. - 2002, Vol. 83, №2. - P. 858-879.
7. McCreddie B.R., Champion J., Goldstein S.A. Mineral quantification in osteoporotic and normal women. <http://www.orl.med.umich.edu/orl/archgroup/a7.htm>.
8. McCreddie B.R., Schaffler M., Goldstein S.A. Quantitative measurement of osteocyte lacuna size and shape from fractured and normal individuals from confocal microscopy images. <http://www.orl.med.umich.edu/orl/archgroup/a8.htm>.
9. Malakar S., Smarandache F., Bhattacharya S. Statistical modelling of primary Ewing tumours of the bone Dormann // Sabine and Andreas Deutsch. www.bioinfo.de/isb/2002/02/0035/main.html.
10. Ватульян А. О., Булгурян О. В., Суворова О. А. Акустическая диагностика неоднородностей в твердых тканях // Математическое моделирование и биомеханика в современном университете. Труды международной школы-семинара (Ростов-на-Дону, 23-27 мая 2005 г.). - С. 3-4.
11. Raposo J. F., Sobrinho L. G., Ferreira H. G. A Minimal Mathematical Model of Calcium Homeostasis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - Vol. 87, № 9. - P. 4330-4340.
12. MacArthur B.D. et al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2003. - Vol. 313. - P. 825-833.
13. Deasy B.M., Jankowski R.J., Payne T.R., Cao B., Goff J.P., Greenberger J.S., Huard J. Modelling stem cell population growth: incorporating terms for proliferative heterogeneity // Stem Cells. - 2003. №21. - P. 536-545.
14. Gallagher J.A., Grundle R., Beresford J.N. Isolation and Culture of Bone-Forming Cells (Osteoblasts) from Human Bone // Methods in Molecular Medicine: Human Cell Culture Protocols, Chapter 20: Humana Press Inc., - 1996. -P. 233-262.S
15. Spradling A. Stem cells find their niche // Nature. - 2001. - Vol. 414(6859). - P. 98-104.
16. Watt F.M., Hogan B.L. Out of eden: stem cells and their niches // Science. - 2000. - Vol. 287. - P. 1427-1430.

17. Kabel J., Van Rietbergen B., Odgaard A., Huiskes R. Constitutive relationships of fabric, density, and elastic properties in cancellous bone architecture // *Bone*. - 1999. - Vol. 25. - P. 481-486.
18. Odgaard A., Andersen K., Melsen F., Gundersen H. J. G. A direct method for fast three-dimensional serial reconstruction // *J. Microsc.* - 1990. - Vol. 159. - P. 335-342.
19. Feldkamp L. A., Goldstein S. A., Parfitt A. M., Jesion G., Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography // *J. Bone Min. Res.* - 1989. - Vol. 4. - P. 311.
20. Bonse U., Busch F., Gannewig O., Beckmann F., Pahl R., Delling G., Hahn M., Graeff W. 3D computed X-ray tomography of human cancellous bone at 8 µm spatial and 104 energy resolution // *Bone Min.* - 1994. - Vol. 25. - P. 2538.
21. Kinney J. H., Lane N. E., Haupt D. L. In vivo, three-dimensional microscopy of trabecular bone // *J. Bone Min. Res.* - 1995. - Vol. 10. - P. 264-270.
22. Dr. Bruce Martin. - 1993. <http://drnelson.utm.edu/faculty/BruceMartin.html>.
23. Dr. Belsole R. J., Don Hilbelink R., Llewellyn J. A., Stenzler S., Greene T. L., Dale M. Mathematical analysis of computed carpal models. <http://doi.wiley.com/10.1002/jor.1100060115>.
24. Moroz A, Wimpenny D.I. Allosteric control model of bone remodelling containing periodical modes. http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TFB-4N1T1XJ-1&_user=10&_coverDate=05%2F31%2F2007&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sott=d&view=c&_acct=C0000f0221&_version=1&_udVersion=0&_userid=10&md5=b097f2dce9d0e732f5a8785b6a20a8b.
25. Mow V.C., Kuei S.C., Lai W.M., Armstrong C.G. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: theory and experiments // *J. Biomech. Eng.* - 1980. - Vol. 102. - P. 73-84.
26. Netti P.A., Baxter L.T., Boucher Y.. Macro- and microscopic transport in living tissues: application to solid tumors // *AICHE Journal*. - 1997. - Vol. 43. - P. 818-834.
27. Wilsman N.J., Farnum C.E., Leiferman E.M., Fry M., Barreto C. Differential growth by growth plates as a function of multiple parameters of chondrocytic kinetics // *J. Orthop. Res.* - 1996. - Vol. 14. - P. 926 - 936.
28. Buma P., van Loon P.J.M., Versleyen H., Weinans H., Slooff T.J.J.H., de Groot K., Huiskes R. // *Biomaterials*. - 1997. - Vol. 18. - P. 1251-1260.
29. Сергеев А. Д. Моделирование аномальных деформаций позвоночника подростка // Математическое моделирование и биомеханика в современном университете. Труды международной школы-семинара (Ростов-на-Дону, 23-27 мая 2005 г.). - С. 42 - 43.
30. Farrell E.I., Zappulla R. A. Three-dimensional data visualization and biomedical applications // *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* - 1989. - Vol. 16. - P. 323-363.
31. Huiskes R., van Driel W.D., Prendergast P.J., Smballe K. // *J. of Mat. Sc.: Mat. in Med.* - 1997. - Vol. 8. - P. 785-788.
32. Tanck E., Homminga J., van Lenthe G.H., Huiskes R. // *Bone*. - 2001. - Vol. 28. - P. 650-654.
33. Fowler A.C., Yang X. Fast and slow compaction in sedimentary basins // *SIAM J. Appl. Math.* - 1998. - Vol. 59. - P. 365-385.
34. Potter L.K., Geller L.D., Cho C.R., Nuttall M.E., Stroup G.B., Suva L.J., Tobin F.L. Response to continuous and pulsatile PTH dosing: a mathematical model for parathyroid hormone receptor kinetics // *Bone*. - 2005. - Vol. 37. - P. 159-169.
35. Gjelsvik A. Bone remodeling and piezoelectricity-1 // *J. Biomechanics*. - 1973. - Vol. 6. - P. 69-77.
36. Зайцев Ю.А. Структура модели метаболизма щелочноземельных элементов // *Радиобиология*. - 1988. - Т.28, Вып.6. - С. 852-856.
37. Guillaume T. Charras and Mike A. Horton. Determination of cellular strains by combined atomic force microscopy and finite element modeling // *Biophys J.* - August 2002. - Vol. 83, №2. - P. 858-879.
38. Winsor C.P. The Gompertz curve as a growth curve // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1932. - Vol. 18, №1. - P. 1-8.
39. Weiss C.M., Weiss A. Principles and Practice of Implant Dentistry. - Mosby, Inc., 2001. - 447 p.
40. MacArthur B.D. et al. / *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 2003. - Vol. 313. - P. 825-833.
41. Deen W. M. Hindered transport of large molecules in liquid-filled pores // *AICHE J.* - 1987. - Vol. 33, №9. - P. 1409-1425.
42. Chen C.Y., Byrne H.M., King J.R. The influence of growth-induced stress from the surrounding medium on the development of multicell spheroids // *J. Math. Biol.* - 2001. - Vol. 43, №3. - P. 191-220.
43. Plett C.P., Pettit G., McElwain D.L.S. A new approach to modelling the formation of necrotic regions in tumours // *Appl. Math. Lett.* - 1997. - Vol. 11, №3. - P. 89-94.
44. Kozusko F., Bajzer Z.Z. Combining Gompertzian growth and cell population dynamics // *Math. Biosci.* - 2003. - Vol. 185, №2. - P. 153-167.
45. Pettit G.J., Plett C.P., Tindall M.J., McElwain D.L.S. The migration of cells in multicell tumour spheroids // *Bull. Math. Biol.* - 2001. - Vol. 63, №2. - P. 231-257.
46. Tindall M. Modelling cell movement and the cell cycle in multicellular tumour spheroids / Ph.D. Thesis, Faculty of mathematical studies, Southampton University, 2002.
47. Zhang X.-W., Audet J., Piret J.M., Li Y.-X. Cell cycle distribution of primitive haematopoietic cells stimulated in vitro and in vivo // *Cell Prolif.* - 2001. - Vol. 34. - P. 321-330.
48. Savill N.J. Mathematical models of hierarchically structured cell populations under equilibrium with applications to the epidermis // *Cell Prolif.* - 2003. - Vol. 36. - P. 1-26.
49. Leondes C. Computer Techniques and Computational Methods in Biomechanics. - Boca Raton London New York Washington: D.C. CRC Press LLC, 2001. - 199 p.
50. Апагуни А. Э., Трясоруков А. И., Иванов Е. Н., Махмуд Сальман. К методологии создания моделей костей скелета // Математическое моделирование и биомеханика в современном университете. Труды международной школы-семинара (Ростов-на-Дону, 23-27 мая 2005 г.). - С. 3.
51. Smith T. S., Martin R. B., Hubbard M., Bay B. K. - 1997. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/resolvedoi?DOI=10.1002/jor.1100150416>.

52. Weiss CM, Weiss A. Principles and Practice of Implant Dentistry. - Mosby, Inc., 2001.-447 p.
53. McCreadie B.R., Hollister S.J. Confocal microscopy based digital finite element analysis of local strains in and around in situ osteocytes // Bone. - 2001. - Vol. 28. - P. 630-635.
54. Huiskes R., van Driel W.D., Prendergast P.J., Smballe K. // J. of Mat. Sc.: Mat. in Med. - 1997. - Vol. 8. - P. 785-788.
55. Yang B.P, Yang C.W, Ondra S.L. A novel mathematical model of the sagittal spine. www.medschool.northwestern.edu/neurosurgery/biosketches/Yang%20Revised%20Biosketch.doc.
56. Марценюк М. А., Кислухин Н. М. Калибровочные модели в механике локомоций // Математическое моделирование и биомеханика в современном университете. Труды международной школы-семинара (Ростов-на-Дону, 23-27 мая 2005 г.). - С. 25-26.
57. MacArthur B.D. et al. / Biochemical and Biophysical Research Communications. -2003. - Vol. 313. - P. 825-833.
58. Bell G. Models for specific adhesion of cells to cells // Science. -1978. - Vol. 200. - P. 618-627.
59. DiMilla P.A., Barbee K., Lauffenburger D.A. Mathematical model for the effects of adhesion and mechanics on cell migration speed // Biophys. J. - 1991. - Vol. 60. - P. 15-37.
60. Lauffenburger D. A simple model for the effects of receptor-mediated cell-substratum adhesion on cell migration // Chem. Eng. Sci. - 1989. - Vol. 44, №9. - P. 1903-1914.
61. Lauffenburger D.A., Linderman J.J. Receptors: Models for Binding, Trafficking, and Signalling. - Oxford: Oxford University Press, 1993. - 342p.
62. Orsello C.E., Lauffenburger D.A., Hammer D.A. Molecular properties in cell adhesion: a physical and engineering perspective // Trends Biotechnol. - 2001. - Vol. 19, №8. - P. 310-316.
63. Hutmacher D.W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage // Biomaterials. - 2000. - Vol. 21. - P. 2529-2543.
64. Schaffner P., Dard M.M. Structure and function of rgd peptides involved in bone biology // Cell. Mol. Life Sci. - 2003. - Vol. 60. - P. 119-132.
65. Yang X.B., Roach H.I., Clarke N.M.P., Howdle S.M., Quirk R., Shakesheff K.M., Oreffo R.O.C. Human osteoprogenitor growth and differentiation on synthetic biodegradable structures after surface modification // Bone. - 2001. - Vol. 29, №6. - P. 523-531.
66. Keller E.F., Segel L.A. Model for chemotaxis // J. Theor. Biol. -1971. - Vol. 30. - P. 225-234.
67. Keller E.F., Segel L.A. Travelling bands of chemotactic bacteria: a theoretical analysis // J. Theor. Biol. -1971. - Vol. 30. - P. 235-248.
68. Goldstein A.S., Juarez T.M., Helmke C.D., Gustin M.C., Mikos A.G. Effect of convection on osteoblastic cell growth and function in biodegradable polymer foam scaffolds // Biomaterials. - 2001. - Vol. 22. - P. 1279-1288.
69. MacArthur B.D. et al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2003. - Vol. 313. - P. 825-833.
70. Cunningham R.E., Williams R.J.J. Diffusion in Gases and Porous Media. - New York: Plenum Press, 1980. - 212p.
71. Deen W. M. Hindered transport of large molecules in liquid-filled pores // AIChE J. -1987. - Vol. 33, №9. - P. 1409-1425.
72. Sahimi M. Transport of macromolecules in porous media // J. Chem. Phys. -1992. - Vol. 96, №6. - P. 4718-4728.
73. Sahimi M., Jue V.L. Diffusion of large molecules in porous media // Phys. Rev. Lett. -1989. - Vol. 62, №6. - P. 629-632.
74. Grodzinsky A.J., Kamm R.D., Lauffenburger D.A. Principles of Tissue Engineering // Chapter 17: Quantitative aspects of Tissue Engineering: Basic Issues in Kinetics, Transport, and Mechanics. - New York: Academic Press, 2000. pp. 195-206.
75. В.П. Марценюк, Д.В. Вакуленко. О модели взаимодействия клеточных элементов в процессе реконструкции костной ткани на основании нелинейных уравнений в частных производных // Проблемы управления и информатики. - 2007.- № 4. - С. 140 -148.
76. Марценюк В.П., Вакуленко Д.В. Оптимальное управление режимами химиотерапии в задаче реконструкции костной ткани // Кибернетика и вычисл. Техника. - 2007. - Вып. 154. - С. 92-106.