

УДК 532.51

Течение жидкости в замкнутой полости ротационного биологического реактора для регенерации костной ткани*

П.М. Ларионов¹, В.Л. Ганимедов², Н.А. Маслов², Е.О. Цибульская²

¹Новосибирский государственный университет

²Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН, Новосибирск

E-mail: ganim@itam.nsc.ru

На основе созданной математической модели исследуется гидродинамика ротационного биологического реактора для выращивания костной ткани по технологии *in vitro*. Цель работы — определение оптимального режима вращения биологического реактора, обеспечивающего циклическое силовое воздействие жидкости на заселенный клетками биоматериал. За основу для создания математической модели биологического реактора выбран используемый в исследовательской практике ротационный биологический реактор, течение жидкости в котором генерируется за счет вязкости при вращении поверхности. Для математического описания течения в полости реактора привлекалась система уравнений Навье–Стокса. Режим течения в пограничном слое постулировался ламинарным. В вычислительном алгоритме используется газодинамический решатель «Fluent» пакета прикладных программ ANSYS-12. Рассмотрено четыре варианта генерации вращательного движения жидкости в полости реактора. Выполнена серия параметрических расчетов по частоте вращения f в диапазоне $0,05 \leq f \leq 0,25$ Гц. Приведена визуализация полей скорости в меридиональной плоскости. В рабочей зоне реактора представлены и проанализированы локальные распределения на поверхности касательного напряжения и давления. Расчеты показали, что способ генерации движения жидкости путем вращения внешнего цилиндра со смещенной осью вращения лучше всего подходит для создания циклической по давлению и касательному напряжению нагрузки на биологический материал.

Ключевые слова: математическое моделирование, вычислительный алгоритм, ротационный биореактор, вихри Тейлора, уравнения Навье–Стокса, ламинарный режим течения, касательное напряжение, коаксиальные цилиндры, скаффолд.

Введение

В настоящее время культивирование клеток на трехмерных подложках-носителях естественного или искусственного происхождения с целью пространственного формирования будущего клеточного органа или его фрагмента для трансплантата привлекает все большее внимание. Такие технологии получили название «скаффолд-технологии». Особенно важно создание скаффолда (тканеинженерной конструкции) в условиях биологического реактора с целью его последующей имплантации. В этой связи актуально получение характеристик биологического реактора на основе математического моделирования,

* Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (проект АААА-А17-117030610126-4).

поиск оптимальных режимов его функционирования и особенностей течения питательной среды.

Априори известно, что касательные напряжения, возникающие при обтекании поверхности вязкой жидкостью, благотворно влияют на рост и дифференцировку клеточных культур в процессе регенерации. Величина требуемого силового воздействия со стороны жидкости на биоматериал в процессе регенерации зависит от типа клеток. В настоящей работе акцент направлен на решение гидродинамических проблем, возникающих в процессе выращивания ткани в биологическом реакторе [1–4].

Цель работы заключается в разработке алгоритма расчета течения в ротационном биологическом реакторе, обеспечивающем контролируемое силовое воздействие жидкости на биоматериал при заселении скаффолда клетками *in vitro*, на основе математического моделирования. Объектом математического моделирования является функционирующий исследовательский ротационный биологический реактор, в котором движение жидкости генерируется вращающейся поверхностью за счет вязкости. На основе математической модели рассмотрены четыре возможных варианта генерации течения жидкости в биологическом реакторе, что позволило расширить спектр возможностей аппарата рассматриваемой схемы.

Материалы и методы

На рис. 1 приведены конструкция моделируемого ротационного реактора и основные геометрические размеры (здесь F_1, F_2, F_3 — поверхности внешнего цилиндра, φ — окружная координата; основные размеры указаны в метрах, остальные отмечены в тексте). Схематически аппарат состоит из двух прямых круговых цилиндров разной высоты, вставленных один в другой. Оси вращения внешнего и внутреннего цилиндров параллельны и могут быть смещены относительно друг друга на расстояние s (рис. 1b). Для математического моделирования используется прямоугольная декартова система координат, в которой ось y совпадает с осью внутреннего цилиндра. Нижнее, относительно положительного направления координаты y , основание внутреннего цилиндра лежит в плоскости $y = 0$ м, верхнее основание — в плоскости $y = 0,025$ м. Внутренний цилиндр представляет собой отрезок цилиндрической трубы толщиной $\delta = 0,002$ м с внешним радиусом $R = 0,025$ м. Для улучшения условий дискретизации области определения задачи плоские торцевые поверхности внутреннего цилиндра были заменены на поверхность тора с радиусом образующей окружности $r = 0,001$ м (на схеме не показано). Дополнительно внутренний цилиндр был секционирован в окружном направлении на 12 равновеликих цилиндрических панелей (рис. 1b). Нижнее и верхнее основания внешнего

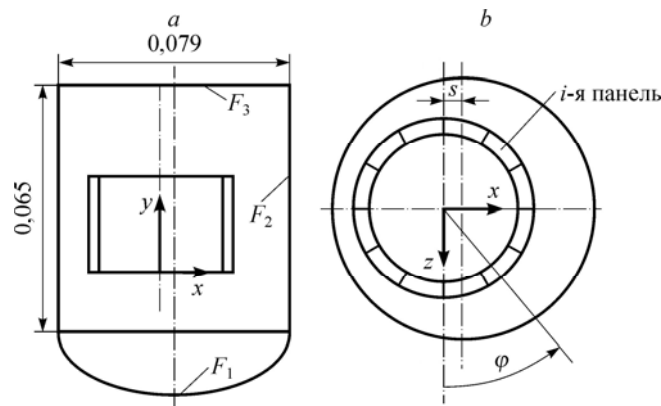


Рис. 1. Схема математической модели биологического реактора: вид спереди (a), вид сверху (b).

цилиндра лежат в плоскостях $y = -0,015$ м и $y = 0,05$ м соответственно. Поверхность нижнего основания внешнего цилиндра была заменена на поверхность сплюсненного эллипсоида вращения с отношением осей, равным 0,468.

На внешней поверхности внутреннего цилиндра крепится биологический материал, который является объектом воздействия поля движущейся жидкости. Рабочей зоной моделируемого реактора и главным объектом математического моделирования является щель между боковыми поверхностями внешнего и внутреннего цилиндров. Полость внешнего цилиндра заполнена вязкой жидкостью, в которой растворены питательные вещества и кислород. В представляемых расчетах рабочей средой служила вода с плотностью $998,2$ кг/м³ и динамической вязкостью $0,001$ Па·с.

В моделируемом ротационном биореакторе движение жидкости генерируется вращающимися поверхностями за счет вязкости. Поверхности вращаются вокруг оси внутреннего цилиндра, совпадающей с осью y . В представленной работе рассмотрено четыре варианта организации движения жидкости во внутренней полости биореактора. Вариант А: оси внешнего и внутреннего цилиндров совпадают (сдвиг $s = 0$), вращается внутренний цилиндр. Вариант В: оси внешнего и внутреннего цилиндров совпадают (сдвиг $s = 0$), вращаются внешний цилиндр и дно — поверхности F_1 и F_2 (рис. 1а). Вариант С: ось внешнего цилиндра сдвинута параллельно вправо по оси x на расстояние $s = 0,005$ м, что составляет 20 % относительно внешнего радиуса внутреннего цилиндра, при этом вращается только внутренний цилиндр вокруг своей оси. Вариант D: ось внешнего цилиндра смещена аналогично варианту С, внешний цилиндр и дно (поверхности F_1 и F_2) вращаются вокруг оси внутреннего цилиндра.

Когда внешний и внутренний цилиндры коаксиальны, щель между ними имеет форму кольца и распределение параметров потока не зависит от окружной координаты φ . В случае параллельного сдвига осей вращающегося и неподвижного цилиндров зазор между стенками цилиндров будет зависеть от угловой координаты φ . Плоскость $z = 0$ является плоскостью симметрии для геометрической фигуры, но не является таковой для решения уравнений Навье–Стокса. В представленных расчетах в зазоре между цилиндрами поток движется по направлению от оси z к оси x (рис. 1б).

Для описания течения в полостях моделируемого реактора использовались уравнения Навье–Стокса для несжимаемой жидкости. Гравитационные силы и теплообмен не рассматривались. Для всех четырех рассматриваемых случаев на поверхности F_3 ставились условия неподвижности стенки и равенства нулю касательного напряжения — $\tau = 0$. Вариант А: на поверхностях F_1 и F_2 ставились условия неподвижности стенки и прилипания для скорости; на поверхностях, составляющих внутренний цилиндр, — условия вращательного движения и условия прилипания для скорости. Вариант В: на поверхностях F_1 и F_2 ставились условия вращательного движения стенки и прилипания для скорости; на поверхностях, составляющих внутренний цилиндр, — условия неподвижности стенки и условия прилипания для скорости. Вариант С: краевые условия аналогичны варианту А. Вариант D: краевые условия аналогичны варианту В. Начальные данные: во всей области определения задачи задавались постоянное давление и нулевые значения компонент скорости. Режим течения в пограничном слое полагался ламинарным. Численное решение строилось методом установления.

Поставленная задача решалась численно с помощью газодинамического решателя «Fluent» пакета прикладных программ ANSYS-12. Для геометрического построения модели реактора и дискретизации области определения задачи привлекался геометрический препроцессор «Gambit». Была создана гибридная неструктурированная разностная сетка, на поверхностях внутреннего цилиндра дополнительно введен сеточный пограничный слой

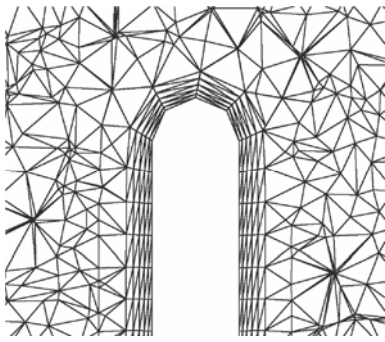


Рис. 2. Фрагмент разностной сетки в окрестности поверхности внутреннего цилиндра.

из пяти слоев. На примыкающем непосредственно к поверхности цилиндра слое величина шага по направлению нормали к поверхности была в 10 раз меньше, чем в ядре потока, и возрастала с коэффициентом роста 1,2. На рис. 2 показан фрагмент разностной сетки, построенной около внутреннего цилиндра в плоскости $z = 0$.

Верификация созданного вычислительного алгоритма проводилась на основе известной задачи определения поля течения в зазоре между вращающимися бесконечными коаксиальными цилиндрами, точное решение которой приведено в [5]. В процессе проверки численного решения рассматривался случай, когда вращается только внутренний цилиндр. Результаты расчета показали, что в зазоре между цилиндрами при числах Тейлора $Ta < 41,3$ тестируемый алгоритм описывает ламинарное течение Куэтта, а при $41,3 < Ta < 400$ реализуется ламинарное течение с вихрями Тейлора. Здесь Ta — число Тейлора, которое определяется вязкостью жидкости, величиной зазора, радиусом и окружной скоростью внутреннего цилиндра [6]. Тестовые расчеты показали, что оптимальной является дискретизация области определения задачи на $3,2 \cdot 10^6$ элементарных объемов. Подробно процедура и результаты тестирования приведены в работах [7, 8]. Дополнительно для постановки задачи варианта А авторами был поставлен эксперимент по лазерной визуализации поля скорости в меридиональной плоскости реактора [9]. Сравнение скорости жидкости, зарегистрированной в эксперименте, со скоростью, полученной с помощью математической модели, показало, что они совпадают в пределах точности измерений.

Результаты и обсуждение

В медицинской практике для культивирования клеток вне организма (*ex vivo*) широко используется жидкая среда DMEM с различными добавками в зависимости от типа клеток [10, 11]. Авторами был выполнен расчет течения жидкой среды с характерными для DMEM динамической вязкостью 0,0009 Па·с и плотностью 990 кг/м^3 , чтобы провести сравнение с результатами для воды. Расчет показал, что осредненное по поверхности рабочей зоны реактора касательное напряжение отличается менее чем на 1 %, а давление — на 3,5 %. Результат дает основание полагать, что вода является приемлемым приближением для расчета касательного напряжения и давления в условиях моделируемого реактора.

В представленной работе была проведена серия параметрических расчетов параметров потока в реакторе по частоте вращения f в диапазоне $0,05 \leq f \leq 0,25$ Гц для четырех вариантов генерации течения жидкости. В рассматриваемом диапазоне число Тейлора составляло $Ta < 400$ и реализовывался режим ламинарного течения с вихрями Тейлора [6]. На рис. 3 представлена визуализация поля течения по проекции вектора скорости на плоскость $z = 0$ для частоты вращения $f = 0,167$ Гц. Проекция вектора скорости нормирована по максимальному значению скорости. Рис. 3а (вариант А) — оси цилиндров коаксиальны, вращается внутренний цилиндр. Рис. 3б (вариант В) — оси цилиндров коаксиальны, вращаются внешний цилиндр F_2 и поверхность F_1 (рис. 1а). Рис. 3с (вариант С) — ось внешнего цилиндра параллельно сдвинута вдоль оси x , вращается внутренний цилиндр. Рис. 3д (вариант D) — ось внешнего цилиндра параллельно сдвинута вдоль оси x ,

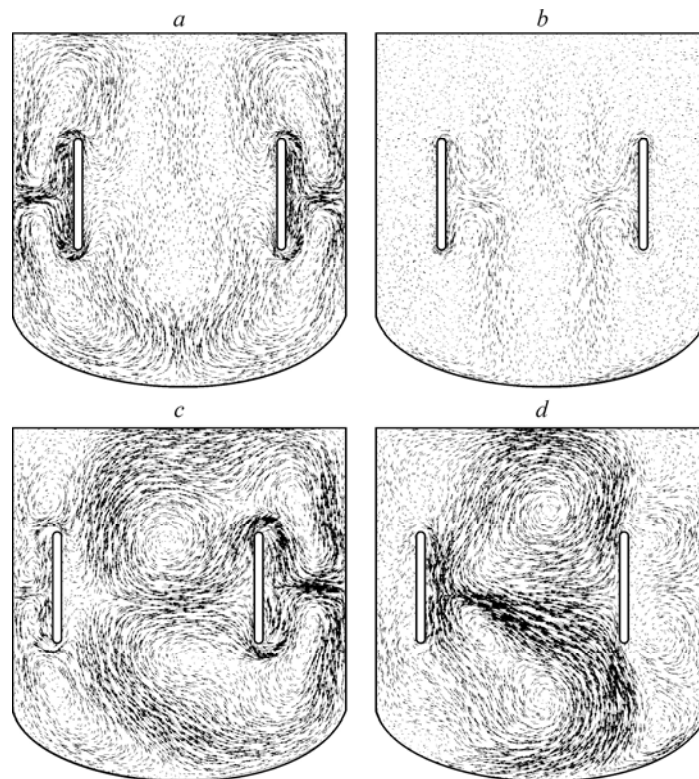


Рис. 3. Визуализация поля течения по проекции вектора скорости на плоскость $z = 0$ для четырех вариантов расположения внутреннего цилиндра и способов вращения.

- a* — оси цилиндров коаксиальны, вращается внутренний цилиндр (А),
b — оси цилиндров коаксиальны, вращаются поверхности F_1 и F_2 (В),
c — ось внешнего цилиндра параллельно сдвинута вдоль оси x , вращается внутренний цилиндр (С),
d — ось внешнего цилиндра параллельно сдвинута вдоль оси x , вращаются поверхности F_1 и F_2 (D).

вращаются внешний цилиндр и дно (поверхности F_1 и F_2) вокруг оси внутреннего цилиндра. Из визуализации поля течения по скорости видно, что топология вихревых структур в сопоставляемых случаях генерации движения жидкости существенно различна. Из рис. 3 можно получить представление о схеме конвективного переноса питательных веществ и кислорода к культивируемому биологическому материалу. В случае А в рабочей зоне реактора формируется течение с двумя ламинарными вихрями противоположного направления вращения, которые соприкасаются между собой примерно в середине высоты внешней поверхности внутреннего цилиндра. Данные вихри аналогичны по структуре вихрям Тейлора в зазоре между двумя бесконечными вращающимися коаксиальными цилиндрами. При этом завихренность потока сильнее выражена в окрестности поверхности внешнего неподвижного цилиндра. В случае В в рабочей зоне реактора завихренность потока незначительна, а течение можно считать приближенным к ламинарному течению Куэтта. Зона максимальной завихренности потока для этого варианта расположена около внутренней поверхности внутреннего неподвижного цилиндра. В случаях С и D в плоскости рассматриваемого сечения величина зазора между внешним и внутренним цилиндрами принимает минимальное и максимальное значения. Из визуализации видно, что в случае С завихренность потока выражена больше по сравнению с остальными вариантами. Можно ожидать, что негативное влияние вихревых структур в щели между цилиндрами на рабочую зону реактора и культивируемый

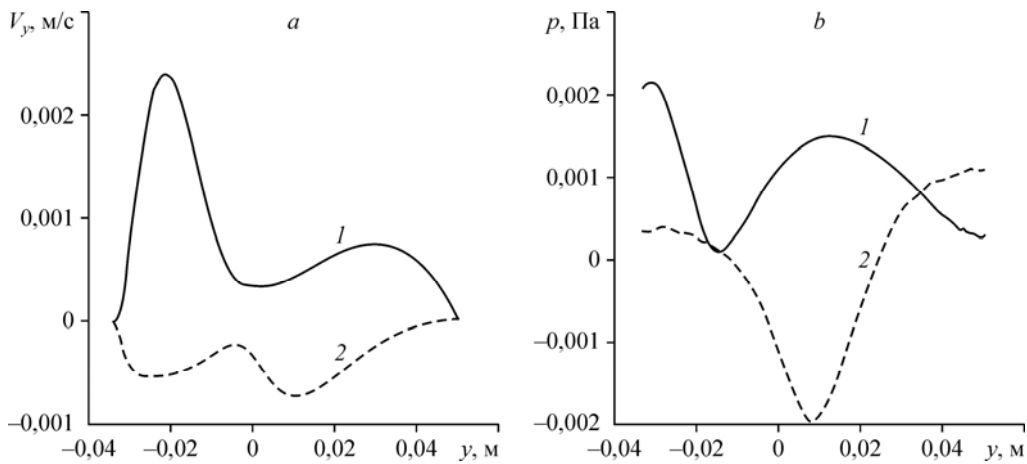


Рис. 4. Распределение компоненты скорости V_y (a) и статического давления p (b) вдоль оси внешнего цилиндра для вариантов А (1) и В (2).

материал будет сильнее, чем в других вариантах. Определяющим фактором в формировании течения является величина зазора: в рабочей зоне реактора с малым зазором завихренность минимальна, а с большим зазором — максимальна. В случае D в малом зазоре вихревая структура Тейлора отсутствует, а в большом зазоре она еще не сформировалась. Два основных вихря находятся в центральной части реактора, касаются внутренней поверхности неподвижного цилиндра и, судя по графику, не оказывают негативного влияния на рабочую зону реактора.

На рис. 4 для частоты вращения $f = 0,083$ Гц приведены компонента скорости V_y и статическое давление p вдоль оси цилиндров для случая, когда взаимное положение цилиндров коаксиально: варианту А соответствует линия 1, варианту В — линия 2. Результат расчета показывает, что в рассмотренных случаях направления вынужденной конвекции жидкости на оси симметрии противоположны. Если течение генерируется внутренним цилиндром, то направление потока совпадает с положительным направлением координаты y , если внешним — то с отрицательным. Статическое давление представлено разностью $p = p_{\text{abs}} - 101325$ Па. Здесь p_{abs} — абсолютное давление, отсчитываемое от нуля. Из графика видно, что на оси симметрии максимальное давление достигается при вращении внутреннего цилиндра, а максимальное разрежение — при вращении внешнего цилиндра.

Распределение статического давления p и касательного напряжения τ вдоль образующей внешней поверхности внутреннего цилиндра в однопараметрическом представлении в зависимости от частоты f для вариантов вращения А и В приведено на рис. 5. По оси абсцисс отложено значение координаты y на внешней поверхности внутреннего цилиндра. Линии 1 соответствуют варианту А, линии 2 — варианту В. Внешняя поверхность внутреннего цилиндра относительно давления находится в зоне разрежения, если вращается внутренний цилиндр, и в зоне повышенного давления, если вращается внешний цилиндр (рис. 5a). В рассмотренных режимах течения влияние торцевых поверхностей внутреннего цилиндра на распределение давления вдоль образующей проявляется слабо, особенно в случае вращения внешней поверхности. Влияние вихревых структур в зазоре между цилиндрами на распределение давления по образующей заметно только при вращении внутреннего цилиндра и проявляется локальным минимумом в месте соприкосновения вихрей с противоположным направлением вращения. Для касательного напряжения, в отличие от статического давления, влияние торцевых поверхностей внутреннего цилиндра на распределение вдоль образующей является определяющим (рис. 5b).

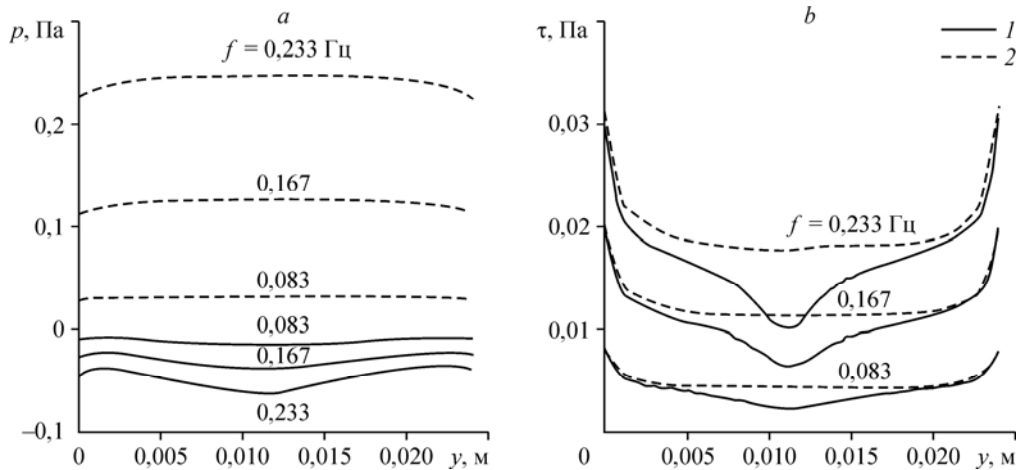


Рис. 5. Распределение статического давления p (a) и касательного напряжения τ (b) вдоль образующей внешней поверхности внутреннего цилиндра при $z = 0$ для вариантов А (1) и В (2).

Здесь распределение величины касательного напряжения τ имеет максимумы, значения которых практически не зависят от того, какая из поверхностей вращается. В случае, когда вращается внешняя поверхность, в зазоре между цилиндрами влияние вихревых структур потока при рассмотренных режимах пренебрежимо, и вне зоны влияния торцевых поверхностей величина τ близка к константе. В случае, когда вращается внутренний цилиндр, распределение по внешней образующей касательного напряжения формируют не только торцевые поверхности внутреннего цилиндра, но и вихри Тейлора, которые возникают в зазоре между цилиндрами. Положению сопряжения вихрей Тейлора на поверхности внутреннего цилиндра соответствует минимум касательного напряжения на внешней образующей (рис. 5b). Увеличение частоты вращения приводит к усилению неравномерности в распределении функции касательного напряжения вдоль образующей.

Распределение средних статического давления p и касательного напряжения τ в окружном направлении на внешней поверхности внутреннего цилиндра в однопараметрическом представлении от частоты вращения внутреннего цилиндра f для вариантов А и С приведено на рис. 6. Средние значения параметров получены путем усреднения по поверхностям цилиндрических панелей. На оси абсцисс отложено значение угловой координаты φ (рис. 1b). Значение $\varphi = 270^\circ$ соответствует минимальному зазору между внешним

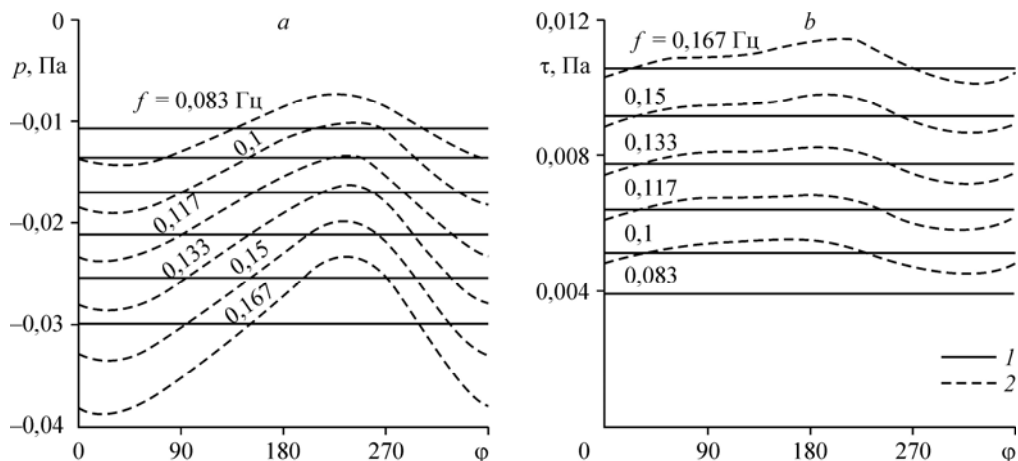


Рис. 6. Окружное распределение среднего статического давления p (a) и среднего касательного напряжения τ (b) для вариантов А (1) и С (2).

и внутренним цилиндрами, $\varphi = 90^\circ$ — максимальному зазору. Линии 1 соответствуют реактору с коаксиальными цилиндрами (вариант А), линии 2 — реактору со смещением оси внешнего цилиндра (вариант С). Из графиков видно, что при вращении внутреннего цилиндра смещение оси внешнего неподвижного цилиндра сильнее сказывается на окружном распределении усредненного давления по сравнению с касательным напряжением. Можно отметить, что для варианта С экстремумы по φ функций p и τ не совпадают с положением минимального и максимального зазоров между цилиндрами.

Влияние смещения оси внешнего цилиндра на параметры течения в рабочей зоне реактора представлено на рис. 7, где приведено распределение усредненных по поверхности цилиндрических панелей статического давления и касательного напряжения в окружном направлении в однопараметрическом представлении от частоты вращения f для вариантов С и D. По оси абсцисс здесь отложено значение угловой координаты φ , линии 1 соответствуют варианту D, линии 2 — варианту С. Для варианта D можно констатировать, что экстремумы функций давления и касательного напряжения не совпадают по координате φ ни между собой, ни с положением минимального ($\varphi = 270^\circ$) и максимального зазоров ($\varphi = 90^\circ$). Анализ графика показывает, что в варианте D реактор ротационного типа имеет принципиальную возможность создать циклическую нагрузку от потока жидкости на биоматериал по давлению и касательному напряжению.

Границы возможностей реактора со смещенной осью внешнего цилиндра и размерами, указанными на рис. 1а, приведены на рис. 8. По оси абсцисс отложена частота вращения, по оси ординат — давление и касательное напряжение для вариантов С и D. Линии 1 и 2 соответствуют максимальному и минимальному значениям параметров p (рис. 8а) и τ (рис. 8б) при вращении наружного цилиндра, линии 3 и 4 — максимальному и минимальному значениям параметров p (рис. 8а) и τ (рис. 8б) при вращении внутреннего цилиндра. Как видно из графиков, вариант С (линии 3 и 4) малоэффективен для создания циклической нагрузки.

В вариантах со сдвигом оси внешнего цилиндра величину размаха колебаний параметров p и τ по угловой координате φ можно оценить с помощью графика на рис. 9а. Здесь по оси ординат отложен безразмерный размах колебаний ξ , являющийся разностью между максимальным и минимальным значениями функции, отнесенной к среднему значению функции в процентах, а по оси абсцисс отложена частота вращения. Кривая 1 соответствует безразмерному размаху по давлению в варианте D, кривая 2 — касательному напряжению в варианте D, кривая 3 — давлению в варианте С, кривая 4 — касательному напряжению в варианте С.

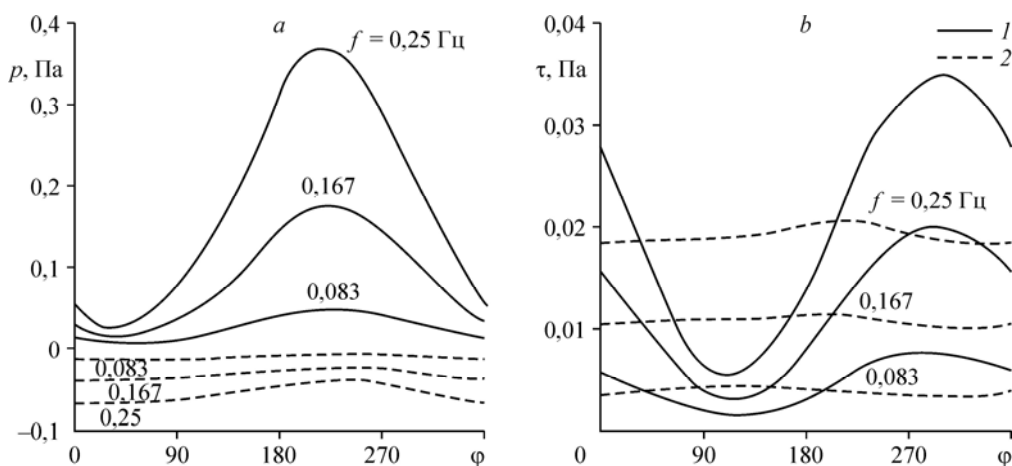


Рис. 7. Окружное распределение среднего статического давления p (а) и среднего касательного напряжения τ (б) для вариантов D (1) и C (2).

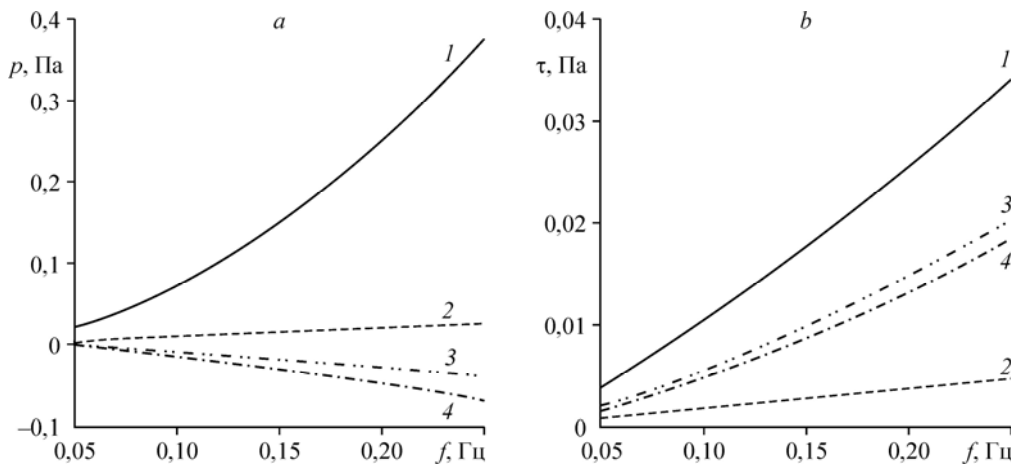


Рис. 8. Максимальные и минимальные значения статического давления p (а) и касательного напряжения τ (б) для вариантов С и D. Максимальные: D (1), С (3), минимальные: D (2), С (4).

На рис. 9b для частоты вращения $f = 0,167$ Гц приведены распределения касательного напряжения вдоль образующей внешней поверхности внутреннего цилиндра в минимальном зазоре ($z = 0$, $\varphi = 270^\circ$) для всех рассмотренных вариантов генерации вращательного движения жидкости. Здесь линия 1 соответствует варианту В, линия 2 — варианту D, линия 3 — варианту А, а линия 4 — варианту С. Можно констатировать, что в случаях вращения внутреннего цилиндра (варианты А и С) касательное напряжение на его поверхности не зависит от смещения оси внешнего цилиндра.

Процесс культивирования биологической ткани сопровождается увеличением ее массы. В замкнутом объеме это может приводить только к уменьшению величины зазора между цилиндрами в рабочей зоне реактора и, соответственно, уменьшению числа Та. Таким образом, отклонения от начальной конфигурации, вызванные накоплением в реакторе костной ткани, способствуют сохранению ламинарного режима течения.

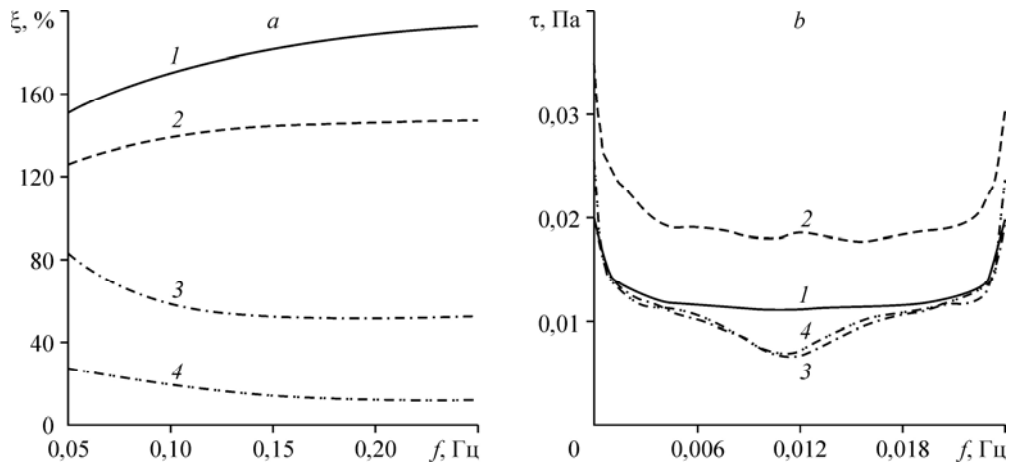


Рис. 9. Безразмерный размах колебаний давления (D (1), С (3)) и касательного напряжения (D (2), С (4)) (а); распределение касательного напряжения вдоль образующей $z = 0$ внутреннего цилиндра: В (1), D (2), А (3), С (4) (б).

Заключение

Создана математическая модель для расчета течения в ротационном биореакторе, предназначенном для выращивания клеток костной ткани в жидкой среде вне организма. Получены результаты для четырех вариантов генерации вращательного движения жидкости в полости реактора. Проведена серия параметрических расчетов для ламинарного режима течения в пограничном слое. Представлена визуализация течения по скорости, получены распределения на поверхности внутреннего цилиндра в рабочей зоне реактора касательного напряжения и статического давления. Показано, что в ротационном биореакторе гидродинамическое воздействие на биоматериал зависит от способа генерации вращательного движения жидкости. При этом практический интерес представляет способ генерации вращения жидкости, обеспечивающий цикличность нагрузки, большее значение касательного напряжения и равномерность его распределения вдоль образующей поверхности, на которой расположен биологический материал. Расчеты показали, что упомянутым выше критериям ближе всего соответствует способ генерации движения жидкости путем вращения внешнего цилиндра со смещенной осью вращения (вариант D). В случаях вращения внутреннего цилиндра (варианты А и С) постоянство распределения касательного напряжения вдоль его образующей не достигается.

Созданный вычислительный алгоритм расширяет спектр возможностей для достижения требуемого гидродинамического воздействия на костную ткань в процессе механотрансдукции в условиях ротационного реактора. Построенная математическая модель ротационного реактора может быть использована для поиска и разработки оптимальной технологии выращивания костной ткани вне организма.

Список литературы

1. Yu W., Qu H., Hu G., Zhang Q., Song K., Guan H., Liu T., Qin J. A microfluidic based multi-shear device for investigating the effects of low fluid-induced stresses on osteoblasts // PLOS ONE. 2014. Vol. 9, No. 2. P. e89966-1–e89966-7.
2. Li P., Ma Y.-C., Sheng X.-Y., Dong H.-T., Han H., Wang J., Xia Y.-Y. Cyclic fluid shear stress promotes osteoblastic cells proliferation through ERK5 signaling pathway // Mol. Cell. Biochem. 2012. Vol. 364, No. 1–2. P. 321–327.
3. Bo Z., Bin G., Jing W., Cuifang W., Liping A., Jinglin M., Jin J., Xiaoyi T., Cong C., Ning D., Yayi X. Fluid shear stress promotes osteoblast proliferation via the Gαq-ERK5 signaling pathway // Connect. Tissue Res. 2016. Vol. 57, No. 4. P. 299–306.
4. Bin G., Cuifang W., Bo Z., Jing W., Jin J., Xiaoyi T., Cong C., Yonggang C., Liping A., Jinglin M., Yayi X. Fluid shear stress inhibits TNF-α-induced osteoblast apoptosis via ERK5 signaling pathway // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015. Vol. 466, No. 1. P. 117–123.
5. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Гидродинамика. М.: Наука, 1986. 736 с.
6. Шлихтинг Г. Теория пограничного слоя. М.: Наука, 1974. 712 с.
7. Ganimedov V.L., Papaeva E.O., Maslov N.A., Larionov P.M. Mathematical model of a rotational bioreactor for the dynamic cultivation of scaffold-adhered human mesenchymal stem cells for bone regeneration // AIP Conf. Proc. 2017. Vol. 1882, No. 1. P. 20020-1–20020-6.
8. Ganimedov V.L., Papaeva E.O., Maslov N.A., Larionov P.M. Numerical simulation of fluid flow model of a rotational bioreactor for the dynamic in a rotational bioreactor // AIP Conf. Proc. 2017. Vol. 1883, No. 1. P. 30006-1–30006-7.
9. Ганимедов В.Л., Цибульская Е.О., Маслов Н.А., Ларионов П.М. Моделирование течения жидкости в биологическом реакторе ротационного типа // Теплофизика и аэромеханика. 2018. Т. 25, № 2. С. 219–226.
10. Bacabac R.G., Smit T.H., Cowin S.C., Van Loon J.J., Nieuwstadt F.T., Heethaar R., Klein-Nulend J. Dynamic shear stress in parallel-plate flow chambers // J. Biomech. 2005. Vol. 38, No. 1. P. 159–167.
11. Fröhlich E., Bonstingl G., Höfler A., Meindl C., Leitinger G., Pieber T.R., Roblegg E. Comparison of two in vitro systems to assess cellular effects of nanoparticles-containing aerosols // Toxicol. In Vitro. 2013. Vol. 27, No. 1. P. 409–417.

*Статья поступила в редакцию 6 марта 2019 г.,
после доработки — 24 апреля 2019 г.,
принята к публикации 4 июня 2019 г.*