

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНДУЦИРОВАННОГО РАСТЯЖЕНИЕМ УДЛИНЕНИЯ СЛОЯ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ОТСУТСТВИИ ВНЕШНЕЙ НАГРУЗКИ

© 2015 г. С.А. Логвенков, А.А. Штейн*

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

E-mail: logv@bk.ru

*Институт механики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 117899, Москва, Мичуринский пр., 1

E-mail: stein@imec.msu.ru

Поступила в редакцию 27.08.15 г.

Решена задача о деформировании плоского слоя эмбрионального эпителия, разгруженного после непродолжительного одноосного растяжения и фиксации в растянутом состоянии на различные сроки. Начальные условия для ее решения получаются из решения задачи о равномерном растяжении фрагмента ткани (эксплантата) с последующей фиксацией его длины. При решении задачи использовали разработанную авторами ранее континуальную модель, описывающую напряженно-деформированное состояние эпителиальной ткани с учетом параметров, характеризующих как форму клеток и их напряженное состояние, так и активные напряжения, развиваемые клетками при взаимодействии между собой. Экспериментально наблюдаемое продолжение деформирования растянутой ткани после прекращения действия внешней силы теоретически описано как результат активных реакций клеток на механическое воздействие. Продемонстрировано существенное влияние длительности фиксации эксплантата как на величину его последующего удлинения, так и на структуру клеточной активности.

Ключевые слова: клеточные системы, активные среды, эмбриональный эпителий.

Процесс перегруппировки клеток в клеточных пластах (перемещение одной относительно другой с перестройкой клеточных контактов и сменой соседей) в ответ на развитие активных напряжений в ткани играет существенную роль на ранних стадиях эмбрионального развития и лежит в основе формообразования и образования осевых органов всех позвоночных [1].

Переупаковка клеток может управляться двумя физически различными механизмами. Во-первых, под воздействием внешних по отношению к клеткам механических сил может происходить разрыв одних и образование других клеточных контактов с взаимным перемещением клеток и образованием новой конфигурации. Этот процесс в некотором смысле аналогичен вязкому течению материала: растяжение ткани происходит в результате смещения одних клеток относительно других, вызванного внешней силой. Такую переупаковку можно назвать пассивной.

Во-вторых, на определенной стадии развития зародыша проявляется способность клеток эмбриональной ткани менять соседей в результате развития ими активных напряжений. В

эпителиальных пластах такие напряжения обычно создаются ламеллоподиями – постоянно возникающими и исчезающими клеточными выростами. Сокращение ламеллоподий, закрепленных на поверхности соседних клеток, приводит к вклиниванию одних клеток между другими; при этом происходит перестройка клеточных контактов. За такими активными клеточными переупаковками закрепилось название интеркаляций. Важное отличие второго механизма от первого состоит в том, что в результате интеркаляций участок ткани способен продолжать деформирование и после снятия внешней нагрузки. Такое поведение эмбриональных тканей вносит принципиальное отличие в описание их реологических свойств по сравнению с классическими сплошными средами.

В ряде исследований (см., например, работы [2,3]) изучались экспериментально активные реакции эмбриональных клеток, запущенные растяжением эксплантатов с последующим закреплением их в растянутом состоянии.

Континуальные модели, описывающие механическое поведение пластов клеток, представлены довольно небольшим количеством работ

[4–7]. В работах [4–6] развитие активных напряжений не связывалось с напряженно-деформированным состоянием ткани на клеточном уровне, что привело к необходимости введения гомеостатического напряженного состояния, описываемого эмпирическим уравнением, которое не имеет отчетливого физического смысла [4,5], или фиксированного направления развития активных напряжений [6]. Эти недостатки устранены в работе [7], в которой разработана континуальная модель, описывающая напряженно-деформированное состояние плоского слоя эпителиальных клеток с учетом параметров, характеризующих как форму клеток и их напряженное состояние, так и активные напряжения, развиваемые клетками при взаимодействии между собой.

Модель, представленная в работе [7], позволила получить качественное и количественное (по порядку оцениваемых в опыте величин) согласование с экспериментальными данными. В частности, продемонстрирована наблюдавшаяся в эксперименте [2] тенденция эксплантатов к продолжению удлинения после прекращения их растяжения, но дальнейшее поведение эксплантатов после снятия внешней растягивающей нагрузки не изучалось. В настоящей работе решается задача о деформировании плоского слоя эмбрионального эпителия, разгруженного после одноосного растяжения и фиксации в растянутом состоянии на различные сроки. Показано, что длительность пребывания фрагмента в растянутом состоянии существенно влияет на интенсивность индуцированного растяжением удлинения.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ОБ ОДНООСНОМ РАСТЯЖЕНИИ КЛЕТОЧНОГО СЛОЯ

Сформулированные в работе [7] общие уравнения использовались при решении задачи об одноосном растяжении слоя эмбриональной ткани. Материальные свойства рассматриваемой двухмерной среды изотропны в плоскости слоя. В начальный момент времени слой занимает область $[0; L_x] \times [0; L_y]$ в системе координат наблюдателя (рис. 1).

Считается, что растяжение происходит под воздействием поверхностных сил, приложенных в момент времени $t = 0$ к боковым поверхностям $x = 0$ и $x = L_x$ параллельно оси Ox таким образом, что левая граница слоя остается неподвижной относительно выбранной системы координат. Остальные границы ненагружены. Поверхностные силы на торцах полосы предполагаются не зависящими от координаты y .

Уравнения равновесия с учетом граничных условий допускают решение, дающее распределение напряжений внутри слоя в виде $\sigma_{11} = \sigma(t)$, $\sigma_{12} = \sigma_{22} = 0$, т.е. распределение напряжений пространственно однородно и осевое напряжение определяется граничными условиями. Это приведет к тому, что все неизвестные в приведенных ниже уравнениях (кроме скоростей) также будут пространственно однородны, и тем самым будут выполнены уравнения совместности скоростей деформации.

Основные уравнения континуальной модели [7], описывающей поведение плоского слоя эпителиальных клеток с учетом активных деформаций и переупаковки клеток при одноосном растяжении, приводятся ниже без обоснований и обсуждений. Система уравнений включает кинематический закон деформирования всей среды в дифференциальной форме для конечных деформаций, уравнения, описывающие силовые взаимодействия в среде, и определяющие соотношения для различных составляющих тензора деформации среды и тензора скоростей деформации, а также уравнения, описывающие изменения со временем активных напряжений. Учитывая изотропию определяющих соотношений и то, что при сформулированных граничных условиях выбранная система координат является главной системой координат тензора клеточных деформаций, полная система уравнений записывается в следующем виде:

$$\begin{aligned}
 e &= \frac{D\varepsilon^{(e)}}{Dt} + \frac{D\varepsilon^{(a)}}{Dt} + e^{(int)}, \quad e_y = \frac{D\varepsilon_y^{(e)}}{Dt} + \frac{D\varepsilon_y^{(a)}}{Dt} + e_y^{(int)}, \\
 \sigma &= \sigma^{(c)} + \tau, \quad \sigma_y^{(c)} + \tau_y = 0, \\
 \varepsilon^{(c)} &= \frac{1}{E}(\sigma^{(c)} - \nu\sigma_y^{(c)}), \quad \varepsilon_y^{(c)} = \frac{1}{E}(\sigma_y^{(c)} - \nu\sigma^{(c)}), \\
 \frac{D\varepsilon^{(a)}}{DT} &= \frac{1}{T_1}(k(\sigma^{(c)} - \nu_1\sigma_y^{(c)}) - \varepsilon^{(a)}), \\
 \frac{D\varepsilon_y^{(a)}}{DT} &= \frac{1}{T_1}(k(\sigma_y^{(c)} - \nu_1\sigma^{(c)}) - \varepsilon_y^{(a)}), \\
 e^{(int)} &= -G(\tau - \nu_2\tau_y), \quad e_y^{(int)} = -G(\tau_y - \nu_2\tau), \\
 \frac{D_J\tau}{Dt} &= m \frac{1 - 2\varepsilon^{(c)}}{\sqrt{(1 - 2\varepsilon^{(c)})(1 - 2\varepsilon_y^{(c)})}} - \frac{1}{T_2}\tau, \\
 \frac{D_J\tau_y}{Dt} &= m \frac{1 - 2\varepsilon_y^{(c)}}{\sqrt{(1 - 2\varepsilon^{(c)})(1 - 2\varepsilon_y^{(c)})}} - \frac{1}{T_2}\tau_y, \\
 \varepsilon^{(c)} &= \varepsilon^{(e)} + \varepsilon^{(a)}, \quad \varepsilon_y^{(c)} = \varepsilon_y^{(e)} + \varepsilon_y^{(a)}, \\
 \frac{\partial\sigma}{\partial x} &= 0, \quad e = \frac{\partial u}{\partial x}, \quad e_y = \frac{\partial u_y}{\partial y}.
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

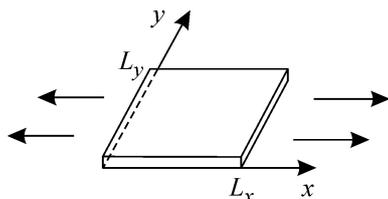


Рис. 1. Схема эксперимента: стрелки показывают направление растяжения эксплантата.

В рамках принятой постановки задачи смешанные компоненты тензоров равны нулю. Тензорные обозначения без индексов сохраним за осевыми компонентами тензоров (в направлении оси x), а их нормальные компоненты (в направлении оси y) помечены нижним индексом y .

Здесь e и e_y — компоненты тензора скоростей деформаций среды; $e^{(\text{int})}$ и $e_y^{(\text{int})}$ — компоненты тензора скоростей деформаций, определяемых переупаковкой клеток вследствие активных клеточных движений (интеркаляций); $\varepsilon^{(e)}$ и $\varepsilon_y^{(e)}$ компоненты тензора упругих деформаций среды, определяемых упругими деформациями составляющих среду клеток; $\varepsilon^{(a)}$ и $\varepsilon_y^{(a)}$ — компоненты тензора активных деформаций среды, связанных с изменением разгруженного состояния клеток за счет перестройки цитоскелета и клеточной мембраны; σ — осевая (единственная отличная от нуля) компонента тензора полных напряжений в среде; $\sigma^{(c)}$ и $\sigma_y^{(c)}$ — компоненты тензора клеточных напряжений (передаваемым в местах контакта между соседними клетками); τ и τ_y — компоненты тензора активных напряжений, создаваемых сокращением элементов цитоскелета в ламеллоподиях, D/Dt — нижняя производная Олдройда, D_j/Dt — верхняя производная Яумана [8].

Для обеспечения условия двумерной несжимаемости всей среды положим $v = v_1 = v_2 = 1$. При этом несжимаемость при клеточных и интеркаляционных деформациях отдельно не предполагается.

РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ О СЛОЕ,
ПОДВЕРГНУТОМ НЕПРЕРЫВНОМУ
ОДНООСНОМУ РАСТЯЖЕНИЮ
С ПОСЛЕДУЮЩИМ СНЯТИЕМ
ВНЕШНЕЙ НАГРУЗКИ

Рассмотрим задачу об изменении длины фрагмента ткани после снятия внешней механической нагрузки в зависимости от продолжительности ее приложения.

Решение общей модельной задачи состоит из решения нескольких задач, соответствующих различным этапам эксперимента. Первый этап — решение задачи о растяжении образца вдоль оси Ox с последующей фиксацией его длины в течение различных промежутков времени.

Рассмотрим модельную задачу, постановка которой позволяет более адекватно по сравнению с работой [7] описать методику эксперимента. Необходимость сохранить целостность эксплантата не позволяет проводить мгновенное растяжение со слишком большой деформацией; поэтому значительное удлинение достигается небольшими повторными ступенчатыми удлинениями (например, в течение 30 мин с интервалами 5 мин между удлинениями) [2,3]. Такое мелкоступенчатое растяжение естественно описывать как непрерывный процесс. После окончания растяжения эксплантат удерживается в растянутом состоянии в течение различных промежутков времени.

Пусть фрагмент ткани с начальной длиной L_x подвергнут непрерывному растяжению вдоль оси Ox за счет перемещения его границы $x = L_x$ с постоянной скоростью u_0 в течение времени T с последующей фиксацией его длины на временном интервале $T < t < T_f$. При этом граница $x = 0$ остается неподвижной.

В силу пространственной однородности скоростей деформаций для ее осевой компоненты получим выражение: $e(t) = u_0/(L_x + u_0 t)$ при $t < T$. При $T < t < T_f$ скорость деформаций равна нулю: $e(t) = 0$. Условие однородности скоростей деформации вместе с условием неподвижности границы $x = 0$ приводит к тому, что осевая компонента скорости перемещения среды u является функцией только координаты x и времени, а перпендикулярная оси u_y — только координаты y и времени. Учитывая также однородность активных напряжений, получим, что относительная производная D_j/Dt превращается в частную производную. Учитывая равенство нулю смешанных компонент тензора упругих деформаций, получим что

$$\frac{D\varepsilon^{(e)}}{dt} = \frac{\partial \varepsilon^{(e)}}{\partial t} + 2\varepsilon^{(e)}e(t).$$

Введем безразмерные величины:

$$\sigma^* = \frac{\sigma}{mT_2}, \quad \Delta\tau^* = \frac{\Delta\tau}{mT_2}, \quad t^* = \frac{t}{T_2}, \quad T^* = \frac{T_1}{T_2}, \quad k^* = kE,$$

$$G^* = Gm(T_2)^2, \quad E^* = \frac{E}{mT_2}, \quad u_0^* = u_0 T_2 / L_x, \quad e^* = T_2 e,$$

где $\Delta\tau = \tau_y - \tau$, а T_1 и T_2 — характерные времена развития соответственно активной клеточной деформации (связанной с перестройкой внут-

ренных структур и мембраны клетки в ответ на внешнее воздействие) и активных напряжений (с формированием, закреплением и сокращением ламеллоподий).

После преобразований система (1) может быть приведена к системе трех уравнений с тремя неизвестными σ , $\Delta\tau$, $\epsilon^{(c)}$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial\sigma^*}{\partial t^*} &= -\left(\frac{1}{T^*}(k^* + 1) + 2e^*(t^*)\right)\sigma^* + \\ &+ \left(\frac{E^*}{T^*} - \frac{4}{\sqrt{1 - 4(\epsilon^{(c)})^2}}\right)\epsilon^{(c)} - \\ &- \left(\frac{k^* + 1}{T^*} + G^*E^* - 1 + 2e^*(t^*)\right)\Delta\tau^* + E^*e^*(t^*), \quad (2) \\ \frac{\partial\Delta\tau^*}{\partial t^*} &= \frac{4\epsilon^{(c)}}{\sqrt{1 - 4(\epsilon^{(c)})^2}} - \Delta\tau^*, \\ \frac{\partial\epsilon^{(c)}}{\partial t^*} &= e^*(t)(1 - 2\epsilon^{(c)}) - G^*\Delta\tau^*. \end{aligned}$$

Здесь $e^*(t^*) = \frac{u_0^*}{1 + u_0^*t^*}$ при $t^* < T/T_2$ и $e^*(t^*) = 0$

при $T/T_2 \leq t^* \leq T_f^*$, где T_f^* – безразмерное время окончания приложения внешней силы, поддерживающей слой в растянутом состоянии.

Начальные условия для системы (2) при $t^* = 0$: $\sigma^* = 0$, $\Delta\tau^* = 0$, $\epsilon^{(c)} = 0$.

Следующий этап может быть описан решением задачи о деформировании слоя при отсутствии внешних сил, происходящем после непрерывного растяжения и фиксации его длины в течение определенного промежутка времени. Учитывая пространственную однородность скоростей деформации, можно получить, что $e = \partial u / \partial x = d \ln L / dt$, где $L = L(t)$ – длина слоя в момент времени t . Тогда стадия деформирования разгруженного слоя может быть описана уравнениями, полученными из уравнений (2) подстановкой в них $\sigma^* = 0$ и $e^*(t^*) = d \ln L^* / dt^*$, где $L^* = L / L_x$. В результате получается следующая система трех уравнений для нахождения неизвестных L^* , $\Delta\tau^*$ и $\epsilon^{(c)}$:

$$\begin{aligned} (E^* - 2\Delta\tau^*)\frac{d \ln L^*}{dt} &= -\left(\frac{E^*}{T^*} - \frac{4}{\sqrt{1 - 4(\epsilon^{(c)})^2}}\right)\epsilon^{(c)} + \\ &+ \left(\frac{k^* + 1}{T^*} + G^*E^* - 1\right)\Delta\tau^*, \\ \frac{\partial\Delta\tau^*}{\partial t^*} &= \frac{4\epsilon^{(c)}}{\sqrt{1 - 4(\epsilon^{(c)})^2}} - \Delta\tau^*, \quad (3) \\ \frac{\partial\epsilon^{(c)}}{\partial t^*} &= \frac{d \ln L^*}{dt}(1 - 2\epsilon^{(c)}) - G^*\Delta\tau^*. \end{aligned}$$

В качестве начальных условий для решения системы (3) используются значения неизвестных из решения задачи (2), полученные в момент времени $t^* = T_f^*$. При этом необходимо учитывать мгновенное изменение упругих деформаций и длины слоя после снятия внешней нагрузки. Считая упругие деформации в момент снятия нагрузки малыми, начальные условия запишем в виде $L^* = L^*(t^*)(1 - \epsilon^{(e)}(t^*))|_{t^*=T_f^*}$ (по-

скольку при этом допущении $\frac{L(T_f^*) - L}{L(T_f^*)} = \epsilon^{(e)}$,

где $L(T_f^*)$ – длина фрагмента, зафиксированная после прекращения растяжения, а L – его длина после снятия внешней нагрузки), $\Delta\tau^* = \Delta\tau^*|_{t^*=T_f^*}$, $\epsilon^{(c)} = (\epsilon^{(c)} - \sigma^*/E^*)|_{t^*=T_f^*}$.

В качестве характерных времен для развития активной клеточной деформации и активных напряжений, основываясь на оценочных данных [3], в работе [7] выбраны следующие значения: $T_1 = 10$ мин, $T_2 = 1$ ч. Модуль упругости в соответствии с результатами работы [9] принят равным $E = 3$ кПа при толщине слоя 30 мкм (в действительности, существенно только произведение этих величин [7,9]).

Прямые оценки параметров m , G и k на основании существующих экспериментальных данных отсутствуют. Основываясь на результатах работы [7] в качестве базовых значений будем использовать $m = 0,15$ кПа·ч⁻¹, $G = 1$ кПа⁻¹·ч⁻¹, $k = 0,6$ кПа⁻¹.

Расчеты проводились при следующих значениях параметров, характеризующих размер эксплантата и организацию эксперимента на стадии растяжения: $L_x = 0,6$ мм, $u_0 = 0,96$ мм·ч⁻¹, $T = 0,5$ ч. Для этих значений длина фрагмента увеличивается в результате растяжения на 80%.

Вычисления были выполнены методом Рунге–Кутты четвертого порядка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты расчетов представлены на рис. 2–4. Каждый из них демонстрирует эволюцию одной из основных характеристик системы. Представляемый интервал времени отсчитывается от момента начала вытяжения и включает этапы растяжения, фиксации (длина фрагмента не меняется) и последующей эволюции после снятия растягивающей нагрузки. Анализируемые характеристики – эффективное активное напряжение $\Delta\tau^* = \tau_y^* - \tau^*$ (рис. 2); клеточная деформация $\epsilon^{(c)}$, характеризующая изменение формы клеток и равная нулю при возвращении формы клеток к исходному зна-

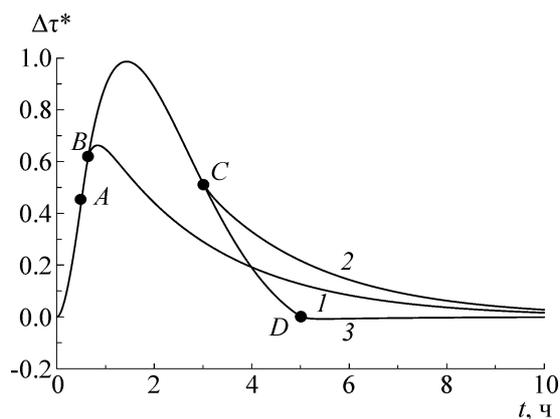


Рис. 2. Эволюция $\Delta\tau^* = \tau_y^* - \tau$ при различных сроках пребывания в растянутом состоянии: 1 – $T_f = 40$ мин, 2 – $T_f = 3$ ч, 3 – $T_f = 5$ ч; точка А соответствует моменту прекращения растяжения, точки В, С и D – моментам освобождения для соответствующей ветви.

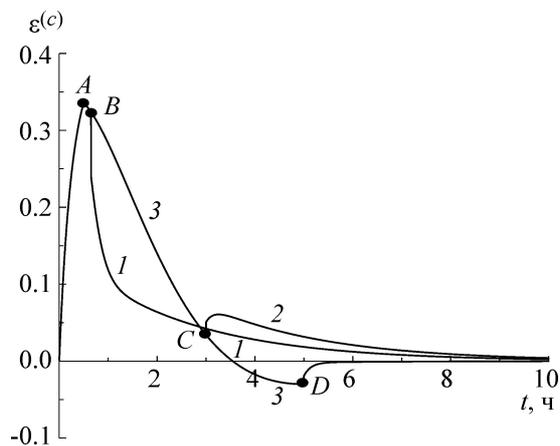


Рис. 3. Эволюция клеточной деформации $\varepsilon^{(c)}$ при различных сроках пребывания в растянутом состоянии. Обозначения те же, что на рис. 2.

чению (рис. 3), и логарифм отношения длины эксплантата в текущий момент времени к его начальной длине $\ln(L/L_x)$ (рис. 4). Каждая из этих величин показана для трех разных времен фиксации: $T_f = 40$ мин, 3 и 5 ч. На всех графиках точка А соответствует прекращению растяжения. До момента $t = 40$ мин (точка В с абсциссой, близкой к абсциссе точки А) поведение представленной на каждом из графиков характеристики, естественно, определяется одной и той же кривой; при $t = 40$ мин (точка В) от нее отделяется ветвь 1, соответствующая поведению освобожденного в этот момент эксплантата, а при $t = 3$ ч (точка С) кривая расщепляется на ветвь 2 (эксплантат, освобожденный в этот момент) и ветвь 3 (эксплантат, освобождаемый при $t = 5$ ч). При $t = 5$ ч,

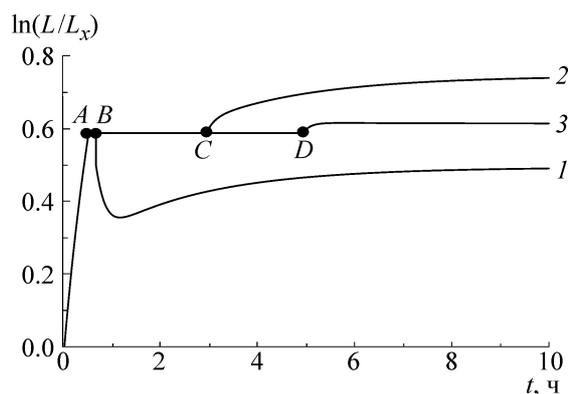


Рис. 4. Эволюция $\ln(L/L_x)$ при различных сроках пребывания в растянутом состоянии. Обозначения те же, что на рис. 2.

соответствующем освобождению (точка D), поведение этой ветви качественно меняется.

Моделирование наблюдаемой реакции эксплантатов на разгрузку после различных сроков пребывания в растянутом состоянии показало, что при непродолжительном растяжении эксплантата ($T_f = 40$ мин) в момент снятия закрепления активные напряжения развиты сравнительно слабо (рис. 2, точка В), а клетки имеют сильно вытянутую вдоль оси растяжения форму (рис. 3, точка В). После снятия закрепления клетки постепенно возвращаются к первоначальной изотропной форме ($\varepsilon^{(c)}$ стремится к нулю) в результате продолжающихся интеркаляционных деформаций (рис. 3, ветвь 1). В течение этого времени происходит значительное уменьшение активных напряжений (рис. 2, ветвь 1) и затухание процесса переупаковки клеток. После снятия закрепления происходит мгновенное уменьшение длины фрагмента в результате мгновенного уменьшения осевой упругой деформации с последующим незначительным ростом длины слоя (рис. 4, ветвь 1). При еще большем уменьшении времени приложения внешней нагрузки длина слоя возвращается к практически первоначальному значению.

При более длительном пребывании образца в растянутом состоянии ($T_f = 3$ ч) в момент снятия закрепления активные напряжения могут достигать как больших значений, так и приблизительно таких же, что и в предыдущем случае (рис. 2, точка С). Однако, в отличие от него, клеточные деформации оказываются значительно меньшими (рис. 3, точка С) благодаря развившейся интеркаляционной деформации. Дальнейшее развитие интеркаляций приводит в основном не к возвращению формы клеток к первоначальной изотропной форме, а к увеличению длины эксплантата (рис. 4, ветвь 2).

Сразу после снятия закрепления происходит мгновенное незначительное увеличение длины образца в результате того, что к моменту снятия закрепления интеркаляции приводят к возникновению в нем сжимающего осевого напряжения ($\sigma < 0$).

После пребывания слоя в нагруженном состоянии в течение $T_f = 5$ ч активные напряжения (а тем самым скорость интеркаляционных деформаций и изменение длины фрагмента) затухают (рис. 2 и 4, ветвь 3). Очень незначительное увеличение длины слоя обеспечивается возвращением формы клеток от сжатой вдоль оси растяжения ($\epsilon^{(c)} < 0$) к изотропной (рис. 3, ветвь 3). Сжатие клеток вдоль оси растяжения является результатом реакции гипертонического восстановления [10], обсуждаемой более подробно в работе [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты решения модельной задачи демонстрируют отличие реологических свойств эмбрионального эпителия от традиционных сплошных сред, заключающееся в продолжение деформирования ткани при отсутствии внешних сил. Причиной такого отличия являются активные клеточные реакции, возникающие в ответ на механическое воздействие.

Запущенные на стадии растяжения активные напряжения сохраняются на протяжении некоторого времени и после прекращения механи-

ческого воздействия на эксплантат. Это приводит к поддержанию отличной от нуля скорости интеркаляционных деформаций, приводящей к продолжению затухающего изменения длины растянутого фрагмента после снятия внешней нагрузки. Поведение освобожденного от растягивающего воздействия эксплантата существенно зависит от времени пребывания ткани в растянутом состоянии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-01-00475).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. A. Davidson, S. D. Joshi, H. Y. Kim, et al., *J. Biomech.* **43** (1), 63 (2010).
2. Н. Н. Лучинская, Л. В. Белоусов и А. А. Штейн, *Онтогенез* **28** (2), 106 (1997).
3. L. V. Beloussov, N. N. Louchinskaia, and A. A. Stein, *Dev. Gen. Evol.* **210**, 92 (2000).
4. L. A. Taber, *Biomech. Model. Mechanobiol.* **7** (6), 427 (2008).
5. L. A. Taber, *Phil. Trans. R. Soc. A* **367**, 3555 (2009).
6. P. Ciarletta, M. Amar, and M. Labouesse, *Phil. Trans. R. Soc. A* **367**, 3379 (2009).
7. Л. В. Белоусов, С. А. Логвенков и А. А. Штейн, *Изв. РАН. МЖГ* **1**, 3 (2015).
8. Л. И. Седов, *Введение в механику сплошной среды* (Физ.-мат. лит., М., 1962).
9. A. N. Mansurov, A. A. Stein, and L. V. Beloussov, *Biomech. Model. Mechanobiol.* **11** (8) 1123 (2012).
10. L. V. Beloussov, *Phys. Biology.* **5** (1) 015009 (2008).

Mathematical Modeling of the Stretching-induced Elongation of an Embryonic Epithelium Layer in the Absence of External Load

S.A. Logvenkov* and A.A. Stein**

*Department of Higher Mathematics, National Research University "Higher School of Economics",
ul. Myasnitskaya 20, Moscow, 101000 Russia

**Institute of Mechanics, Lomonosov Moscow State University, Michurinsky prosp. 1, Moscow, 117899 Russia

A clue to understanding the deformation of a plane embryonic epithelium layer unloaded after a short time uniaxial stretch and fixation in a stretched state over different time periods is found. The first steps in the understanding of this process come from the knowledge about the uniform stretching of the tissue fragment (explantate) with the subsequent stretching at a fixed length. In this study we used the earlier developed continuum model that describes the stress-strain state of the epithelial tissue taking into account the parameters that characterize the shape of the cells and their stress state, and also the active stresses they exert when interact with one another. The experimentally observed continuation of deformation of the stretched tissue after the cessation of action of the external force is described theoretically as a result of active cell reactions to the mechanical stress. The strong effect of the duration of explantate fixation on its further elongation and the cell activity pattern is demonstrated.

Key words: cellular systems, active media, embryonic epithelium