



БИОМЕХАНИКА

УДК 539.2/6+612.76+519.68: [5/6+3]

М.А. ЖУРАВКОВ, д-р физ.-мат. наук, профессор
Министр образования Республики Беларусь
Министерство образования Республики Беларусь, г. Минск

Н.С. РОМАНОВА

младший научный сотрудник лаборатории прикладной механики¹
E-mail: RomanovaNS@bsu.by

Н.А. ПРОХОРОВ

магистр механико-математического факультета¹
E-mail: fart91@tut.by

¹Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Статья поступила 05.11.2014.

ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ СВОЙСТВ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИЙ НАНОИНДЕНТИРОВАНИЯ. ЧАСТЬ 1. МОДИФИКАЦИЯ КЛАССИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ КОНТАКТНОЙ МЕХАНИКИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПРОЦЕССОВ НАНОИНДЕНТИРОВАНИЯ

Статья представляет собой первую часть из цикла работ, посвященных актуальной проблеме разработки высокоэффективных аналитико-экспериментальных методов для оценки физико-механических свойств биоматериалов и биоструктур на основе технологий наноиндентирования и атомно-силовой микроскопии (АСМ). Среди наиболее сложных проблем, проявляющихся при разработке технологий использования АСМ и наноиндентирования для биоструктур, можно выделить задачу выбора/построения механико-математических моделей, описывающих как процесс поведения системы «внедряемый индентор — исследуемая биоструктура», так и позволяющих выполнять интерпретацию результатов исследований и получать необходимую косвенную информацию на основании решений для форм оснований инденторов, отличных от круговой, и предложены модификации классических моделей контактной механики при моделировании процессов наноиндентирования. В частности, предложена модификация классических упругих решений с использованием аппарата дробного дифференцирования. Выполнен анализ адекватности новых решений при изучении свойств эритроцитов для контрольной группы пациентов.

Ключевые слова: физико-механические характеристики биоматериалов, модели контактной механики для процессов наноиндентирования, дробные модели наноиндентирования

Введение. Проблема разработки высокоэффективных аналитико-экспериментальных методов для оценки физико-механических свойств биоматериалов и биоструктур является крайне актуальной, несмотря на то, что на сегодня существует значительное количество подходов и технологий, каждый из которых имеет определенные ограничения и недостатки [1–9].

Физико-механические свойства биоматериалов являются их важными фундаментальными характеристиками, определяющими практически все основные физиологические и патологические процессы в них [10, 11]. Изучение механических эффективных свойств биоматериалов не только позволяет получить новые знания об их функционировании и жизнедеятельности, но и представляет несомненный клинический интерес.

В настоящее время большую популярность приобрели и получили широкое распространение методики определения механических свойств биоматериалов на основе технологий и подходов *наоиндентирования*. Так, например, тесты на динамическое индентирование показывают, что они одинаково полезны как непосредственно для определения механических свойств биоматериала, так и при оценке их состояния и жизнедеятельности [12, 13]. Сегодня уже сформировалась новая область исследований — нанобиомеханика, задачами которой является изучение механики биоматериалов и биоструктур на клеточном уровне, в том числе и при различных патологиях и заболеваниях [14–24]. Одним из главных положительных факторов, стимулирующим появление этого направления исследований, является прогресс в развитии *нанотехнологических инструментов*, позволяющих механически «ощупывать» клетки и биомолекулы в их физиологическом состоянии с силой порядка от нескольких пико- до наноньютонов и разрешением порядка нанометра. Проведение таких измерений ранее было невозможно.

Среди сравнительно недавно созданных приборов и экспериментальных методов измерения, относящихся к данному классу инструментальных технологий, особое место занимает *атомно-силовая микроскопия* (АСМ) и разработанные на ее основе методы *клеточной эластографии* [25, 26].

Очевидно, что точно оценить физико-механические свойства биоматериалов, в частности, биоклеток, не представляется возможным [27]. При оценке механических параметров биологической клетки можно говорить лишь о «вилке» (интервале), в котором находится той или иной параметр. Эти значения зависят от большого количества как внутренних, так и внешних факторов и параметров, в том числе имеющих и случайный характер [28].

Кроме того, клеточные структуры имеют сложное строение, и с точки зрения механики представляют собой сложные композитные конструкции, поэтому при вычислении их механических свойств, следует учитывать масштабный эффект, согласовывая параметры с различными иерархическими уровнями (макроскопическим, мезоскопическим и наноскопическим) [29].

Следует отметить, что для оценки механических свойств клеток важно знать, как интегральные (приведенные, эффективные) характеристики исследуемого параметра (например, модуля упругости), так и пространственное распределение по поверхности клетки его локальных значений (например, множество значений упругих модулей).

Хотя уникальные возможности АСМ делают перспективным ее применение для изучения структуры и физико-механических свойств биоматериалов, вместе с тем, изучение биологических объектов представляет собой все же более сложную задачу по сравнению с аналогичными исследованиями поверхностей

твердых тел. Среди наиболее сложных проблем, проявляющихся при разработке технологий использования АСМ для биоструктур, можно выделить *задачу выбора/построения механико-математических моделей*, описывающих как процесс поведения системы «внедряемый индентор — исследуемая биоструктура», так и позволяющих выполнять интерпретацию результатов исследований и получать необходимую косвенную информацию на основании экспериментальных исследований. Не менее важной представляется и *задача, связанная с определением момента непосредственного контакта «внедряемого индентора в объект»*. Анализ зависимостей приложенных к индентору сил от перемещения для биологических клеток показал наличие адгезионного взаимодействия острия зонда с поверхностью клетки при выходе острия из контакта. Причем действие внеконтактных сил адгезии в данном случае оказывается существенным. Поэтому актуальной проблемой является *учет в методиках оценки физико-механических свойств биоструктур сил, проявляющихся на наномасштабном уровне* (сил адгезии и др.) [30, 31].

О механико-математическом моделировании как базисе при интерпретации экспериментальных исследований изучения деформационных свойств биоматериалов. Успешное развитие биомеханики клетки и эффективное прикладное использование этих знаний требует развития теоретической базы механико-математического моделирования для расширения и углубления знаний о процессах, происходящих на клеточном уровне. Для описания механического состояния и поведения биоматериалов и биоструктур необходимо в первую очередь выписать систему разрешающих уравнений, описывающих их состояние как объекта биомеханики. Данная система в качестве одного из определяющих факторов включает *уравнения механического поведения биоматериалов*. В качестве моделей, описывающих состояние биоструктур, в частности клетки, может быть выбрано значительное количество моделей механического поведения среды. Важную роль при определении и обосновании выбора таких моделей поведения среды имеют результаты экспериментальных исследований, в том числе и выполняемых на основе подходов АСМ.

Атомно-силовая микроскопия относится к «прямым» методам измерения. Она позволяет определять механические свойства, в частности, модуль упругости исследуемого образца, исходя из зависимости между приложенной нагрузкой, вызываемой острым зондом с гибкой консолью, и величиной деформаций образца, являющихся следствием силового нагружения. Такого рода измерения дают возможность определять механические свойства (чаще всего упругие свойства) локально, что является отличительной чертой данного метода и определенным преимуществом для ряда задач.

Замечание. В связи с этим, к недостаткам АСМ-измерений стоит отнести сложность калибровки,

а также необходимость регламентирования параметров измерения.

Технологии определения деформационных свойств биоматериалов, применяемые в АСМ, являются «контактными». Вследствие характерных особенностей таких технологий, в частности механизма взаимодействия инденторов/штампов/зондов с изучаемыми материалами и структурами, построение механико-математических моделей для исследования соответствующих процессов базируется на использовании фундаментальных решений и решении контактных задач [32].

Рассмотрение биоматериалов в приближении однородного изотропного деформируемого упругого тела в общем случае не является корректным [11], [32]. Таким образом, использование «классических» решений уже изначально вносит существенные погрешности в процедуру получения конечного результата [33]. Вследствие этого, *актуальным представляется выбор базовой теоретической модели, описывающей поведение системы «внедряемый индентор — биоматериал».*

Несмотря на то, что технологическая реализация двух подходов — АСМ и наноиндентирования, для измерения локальной упругости на микронных и субмикронных уровнях значительно различается, механические процессы и теоретический базис построения механико-математических моделей для описания процессов, являющих основой данных технологий, одинаков. С точки зрения механической интерпретации этих процессов — это *задачи о контактном взаимодействии двух объектов и обратные задачи механики определения механических характеристик одного из взаимодействующих объектов.* При моделировании процесса индентирования для описания механического поведения биологических тканей используются различные модели контактной механики, но наиболее часто все же применяются модели теории упругости при малых и при конечных деформациях.

Разрешающая способность и чувствительность АСМ зависят как от технических параметров собственно прибора, так и от характеристик используемых зондов, а именно от таких параметров как форма и радиус закругления индентора, жесткость консоли [34, 35]. Помимо этого, большое значение имеет процедура приготовления образца: необходима надежная адгезия клетки на подложке, для чего и используют различные способы фиксации, которые, в свою очередь, оказывают определенное воздействие на клетки. В результате одни и те же клетки могут различаться не только по своим морфологическим характеристикам, но и по измеряемым значениям локального модуля упругости. Также важным фактором является высота клетки над подложкой. Влияние жесткой подложки на величину оцениваемого модуля упругости зависит от соотношения между глубиной индентирования и толщиной клетки, и им можно пренебречь, если

глубина индентирования не превышает 10 % от толщины исследуемого объекта [28, 36]. Однако, если это условие не выполняется, влияние подложки необходимо учитывать, вводя поправки в модель, используемую для расчета модуля упругости.

Таким образом, существует большое число факторов, значительно влияющих на результаты АСМ-измерений модулей деформации (упругости) клеток. Несмотря на это, экспериментально полученные оценки модулей упругости являются чрезвычайно информативными как с точки зрения расширения представлений о самих клетках (ультраструктура поверхности, локальные упругие свойства), так и для установления факторов, оказывающих влияние на их механические свойства.

При построении математической модели важным представляется введение начальных допущений о взаимодействии индентора с исследуемым объектом (основанием). При этом индентор рассматривается как внешнее силовое воздействие на основание. В этом случае математическое решение эффективно строить, используя фундаментальные решения. Существенными обстоятельствами, которые влияют на выбор/построение механико-математической модели, являются введение допущений о деформировании собственно индентора и принятие определенного закона поведения изучаемого материала.

Рассматриваемый класс задач можно разделить на несколько типов в соответствии с соотношением жесткости индентора и исследуемого образца. Например, в одну группу объединяются задачи, в которых учитывается упругость (податливость) собственно индентора. Вследствие этого при построении математической модели для описания НДС системы «индентор — исследуемая структура» необходимо требовать геометрическую совместимость деформаций индентора и биоматериала.

Следующую группу представляют задачи, в которых считается корректным пренебрегать упругостью индентора по сравнению с полной реакцией образца. К данным задачам относятся, например, случаи, когда инденторы являются или очень гибкими, или очень твердыми (жесткими) по сравнению с упругостью исследуемого материала. В таких задачах НДС индентора обычно не исследуется. В этом случае деформации образца обуславливаются контактным давлением, вызванным индентором. Очевидно, что задачи данного типа представляются «более легкими» для решения, так как в этом случае распределение поверхностной нагрузки определено заранее.

Решение задач в случае рассмотрения индентора как твердого недеформируемого тела сопряжено с определенными трудностями, обусловленными тем обстоятельством, что контактные напряжения в некоторых точках границ контакта становятся сингулярными, поэтому перемещения при передвижении от одной точки поверхности полупространства к другой не будут изменяться гладко и могут иметь точки разрыва.

Наиболее простые модельные задачи, относящиеся ко второму классу, связаны с исследованием воздействия на поверхность однородного, изотропного, упругого полупространства (изучаемого образца) постоянной распределенной вертикальной нагрузки (индентора). В случае, если нагрузка действует на область полупространства, представляющую собой геометрическую фигуру правильной формы (круг или квадрат), то задача еще более упрощается. Для таких задач в большинстве случаев можно полностью определить некоторые напряжения и перемещения среды посредством только интегрирования фундаментального уравнения Буссинеска по области действия нагрузки [32]. Принцип суперпозиции позволяет выполнить это интегрирование и поэтому делает линейную упругость мощным инструментом в решении рассматриваемого типа задач.

Развитием «простого случая» является рассмотрение более сложных ситуаций и вариантов: исследование воздействия неоднородных нагрузок, действие нагрузок по области произвольной топологии, случай неоднородной структуры, зависимость свойств структуры от времени и глубины и т. д.

Для рассматриваемого здесь класса задач о наноиндентировании биоструктур важным является исследование воздействия площади индентирования непосредственно на образец. Поэтому *актуальным представляется получение решения, учитывающего точную конфигурацию нагрузки.*

В данной работе далее выполнены некоторые исследования, касающиеся сравнения инденторов, имеющих формы оснований, отличных от круговой. Очевидно, что в этом случае решать контактные задачи значительно сложнее [37, 38].

При интерпретации результатов силовой спектроскопии на основе классических решений контактных задач (например, задачи Герца о контакте сферических тел), существенным ограничением для достижения точности и устойчивости измерений, особенно высокоэластичных материалов, является требование по обеспечению внедрения острия зонда в исследуемый материал на глубину, соизмеримую с радиусом острия индентора. Однако, при исследовании покрытий нанометровой толщины, а также при оценке упругости мембран клеток выполнение данного условия не представляется возможным [4, 37].

Использование для измерения механических и жесткостных параметров биоматериалов *методик индентирования с индентором, имеющим сферическое выпуклое основание, представляется более предпочтительным по сравнению с применением индентора с плоским основанием.*

Во-первых, в случае индентора со сферическим основанием, ошибка, полученная в ситуации, когда удар/соприкосновение с поверхностью образца не является точно перпендикулярным, является намного меньшей, чем при использовании индентора с плоским основанием, так как во втором слу-

чае исследуемая поверхность соприкасается в начале лишь с одним концом индентора. Например, когда индентор со сферическим основанием соприкасается с поверхностью под углом 80° вместо 90° , то жесткостные параметры определяются с погрешностью, меньшей, чем 2 %.

С другой стороны, погрешность расчетов в определении физико-механических характеристик в случае использования «сферического индентора» представляет собой функцию от глубины внедрения [39]. Поэтому представляется правомерным для практического применения использовать методики, ориентированные как на использование инденторов с плоским, так и сферическим основаниями.

Несмотря на существование различных подходов, до сих пор не существует теоретической модели, которая бы позволяла наиболее точно проводить расчет локального модуля упругости на основании данных силовой спектроскопии/наноиндентирования. Кроме того, использование различных расчетных моделей приводит к существенной вариативности абсолютных значений модулей упругости клеток (значения для одинаковых клеток, полученные в схожих экспериментах, но рассчитанные с использованием разных моделей, могут отличаться друг от друга более чем на порядок [40]).

Поэтому, вследствие того, что в случае малых деформаций большинство биоматериалов можно считать подчиняющимися закону линейной упругости, модель контактного деформирования Герца по-прежнему чаще всего используется при анализе данных статической силовой спектроскопии и наноиндентирования, поскольку при этом не требуется подбора эмпирических параметров и для определения модуля упругости получаются простые выражения в явном виде.

Некоторые решения задачи контактного взаимодействия индентора произвольной формы сечения с упругим полупространством. Решение задачи Герца о вдавливании абсолютно твердого шара радиуса R в упругое полупространство под воздействием сосредоточенной нагрузки P , линия действия которой проходит через центр шара, перпендикулярно поверхности полупространства, можно записать следующим образом [32, 41–43]:

$$\begin{cases} w_0 = P^{\frac{2}{3}} \sqrt[3]{\frac{9}{16} \left(\frac{1-\mu^2}{E} \right)^2 \frac{1}{R}}; \\ P = \frac{4E\sqrt{Rh^3}}{3(1-\mu)}; \\ a = P^{\frac{1}{3}} \sqrt[3]{\frac{3}{4} \left(\frac{1-\mu^2}{E} \right) R}, \end{cases} \quad (1)$$

где $w_0 = h$ обозначает глубину проникновения индентора в полупространство, модуль упругости ма-

териала которого равен E при значении радиуса области контакта, равном a , и коэффициент Пуассона μ (рисунок 1).

В контексте выполненной работы при дальнейшем рассмотрении задачи наноиндентирования биологических тканей, важными являются следующие характерные особенности модельного решения:

- 1) индентор сферической формы;
- 2) контакт тел из однородных изотропных материалов в модельной задаче Герца;
- 3) радиус области контакта намного меньше радиуса закругления индентора (то есть глубина вдавливания — малая);
- 4) внешнее давление на индентор представляет собой нормальное усилие к поверхности индентирования;
- 5) глубина проникновения индентора намного меньше толщины образца.

В статье [44] представлено решение задачи о вдавливании в полупространство осесимметричного индентора с произвольной формой сечения, построенное с использованием преобразования Ханкеля (*решение Снедана*). Так, для глубины проникновения h индентора в полупространство получено следующее выражение:

$$h = \int_0^1 \frac{f'(x)}{\sqrt{1-x^2}} dx, \quad (2)$$

где $f(x)$ — функция, описывающая контур углубления, образующегося при внедрении индентора, при этом за начало координат берется острие индентора.

Прогиб поверхности полупространства определяется выражением $w(r) = f(r/a)$. Формула нахождения нагрузки, прикладываемой к индентору, имеет следующий вид:

$$P = \frac{2Ea}{1-\mu^2} \int_0^1 \frac{x^2 f'(x)}{\sqrt{1-x^2}} dx. \quad (3)$$

Применим результаты (1)–(3) для инденторов различной формы поверхности:

1. *Индентор цилиндрической формы радиуса a с плоским основанием.* В этом случае функция контура $f(x) \equiv 0$ и зависимость нагрузки от глубины проникновения индентора принимает вид:

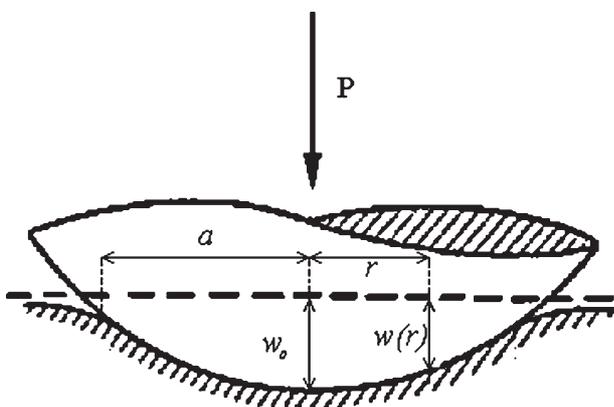


Рисунок 1 — Вдавливание абсолютно твердого шара в упругое полупространство

$$P = \frac{2Eah}{1-\mu^2}. \quad (4)$$

Напряжения на поверхности полупространства вычисляются по формуле:

$$\sigma_z(r,0) = \frac{Eh}{\pi(1-\mu^2)\sqrt{a^2-r^2}}. \quad (5)$$

Отметим, что аналогичные результаты получены и с использованием других методов решения (см., например, [45]).

2. *Индентор конической формы.* Функция контура записывается как $f(x) = ax \operatorname{ctg} \theta$, где угол полураствора конуса равен θ и значение a определяет радиус области контакта.

Соответственно зависимость нагрузки от глубины проникновения индентора приобретает вид:

$$P = \frac{2E \operatorname{ctg} \theta}{\pi(1-\mu^2)} h^2. \quad (6)$$

Эти результаты так же совпадают с известными решениями для индентора аналогичной формы, полученными другими методами (см., например [46]).

3. *Индентор цилиндрической формы радиуса a с основанием сферической формы радиуса R* (рисунок 2). В этом случае функция контура определяется выражением $f(x) = R^2 - \sqrt{R^2 - a^2 x^2}$, где a — радиус области контакта.

Согласно (2), формула для глубины проникновения индентора имеет вид:

$$h = \frac{1}{2} a \ln \frac{R+a}{R-a}. \quad (7)$$

Зависимость нагрузки от глубины проникновения выражается формулой

$$P = \frac{E}{2(1-\mu^2)} \left((a^2 + R^2) \ln \frac{R+a}{R-a} - aR \right). \quad (8)$$

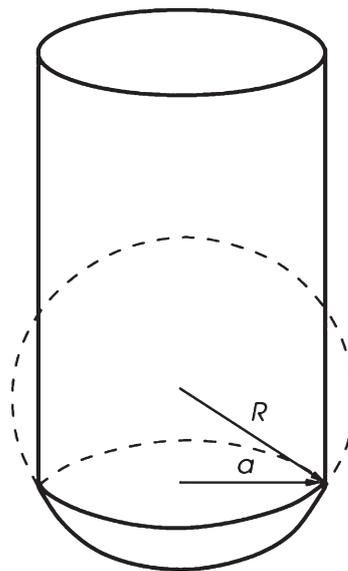


Рисунок 2 — Цилиндрический индентор со сферическим основанием

Отметим, что в данном решении, по сравнению с классическим решением Герца, отсутствует приближение, введенное в решение Герца для учета зазора между индентором и границей полупространства при $a \ll R$, что играет существенную роль в проведенном эксперименте, в результате выполнения которого получается соотношение $a \approx R$.

Поскольку в реальных условиях инденторы чаще всего не имеют основания в точности конической или сферической формы, актуальным представляется получение решения для инденторов с основаниями, максимально приближенными к реальным.

На практике распространенной является ситуация, когда индентор имеет конусоидальную форму со сферическим основанием (рисунок 3).

Построим для такого вида индентора зависимость нагрузки от глубины проникновения индентора, используя теорему о взаимности работ (теорема Бетти) [47, 48]:

$$\int_s p(s)w^*(s)ds = \int_s p^*(s)w(s)ds. \quad (9)$$

В качестве «первого» состояния индентирования рассматривается случай использования индентора с плоским круглым основанием. Пусть глубина проникновения индентора в приведенной безразмерной системе составляет $w^* = h^* = 1$. Тогда из (5) получаем:

$$p^*(r) = \frac{E}{\pi(1-\mu^2)\sqrt{a^2-r^2}}. \quad (10)$$

Подставляем h^* и $p^*(r)$ в (9) и переходим к цилиндрической системе координат:

$$P = \int_0^{2\pi} \int_0^a \frac{Ew(r)}{\pi\sqrt{a^2-r^2}} r d\phi dr = \frac{2E}{(1-\mu^2)} \int_0^a \frac{w(r)}{\sqrt{a^2-r^2}} r dr. \quad (11)$$

Получим формулу для перемещения основания полупространства при углублении в него индентора рассматриваемой формы.

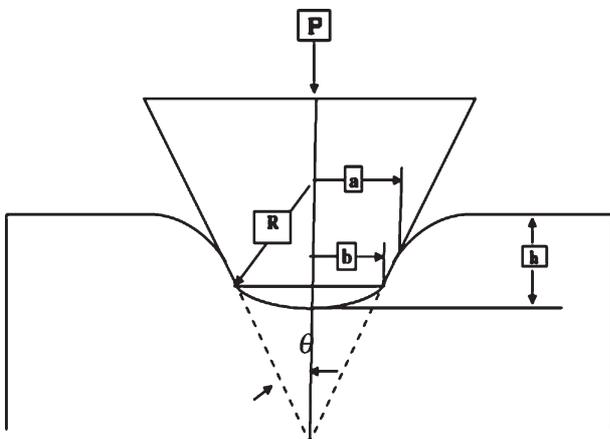


Рисунок 3 — Конусоидальный индентор со сферическим основанием

Пусть конус «гладко» переходит в сферу (по касательной к сфере в точке контакта). Тогда величина $b = R\cos\theta$ (см. рисунок 3).

Функция проникновения основания индентора в зависимости от расстояния до центра области контакта определяется формулой (см. рисунок 1)

$$w = w_0 - w_1, \quad (12)$$

где w_0 — погружение шара (или прогиб полупространства) в центре площади контакта; w_1 — первоначальный зазор между шаром и граничной плоскостью.

Замечание. В (12) в качестве начала координат взята нулевая глубина проникновения индентора.

Поскольку в рассматриваемом случае $w_0 = h$, значение w_1 для сферы определяется формулой $w_1 = r^2/(2R)$ (см. рисунок 1) и для идеального конуса $w_1 = r\text{ctg}\theta$, то для индентора такой составной формы можно записать систему:

$$\begin{cases} w(r) = h - \frac{r^2}{2R}, & 0 \leq a \leq b; \\ w(r) = h - (r-b)\text{ctg}\theta - \frac{b^2}{2R}, & a \geq b. \end{cases} \quad (13)$$

Воспользовавшись (13) для случая $0 \leq a \leq b$, выражение зависимости нагрузки от глубины проникновения индентора приобретает следующий вид:

$$P = \frac{2E}{(1-\mu^2)} \int_0^a \frac{h - \frac{r^2}{2R}}{\sqrt{a^2-r^2}} r dr = \frac{2E}{(1-\mu^2)} \left(ah - \frac{a^3}{3R} \right). \quad (14)$$

Радиус зоны контакта определяется через максимизацию величины P по отношению к a , как $\partial P / \partial a = 0$. Отсюда следует, что $a = \sqrt{hR}$ и получаем:

$$P = \frac{4E\sqrt{Rh^3}}{3(1-\mu^2)}. \quad (15)$$

Очевидно, что, как и ожидалось, решение (15) совпадает с решением задачи Герца.

Зависимость нагрузки от глубины проникновения индентора в соответствии с выражением (14) для случая $a \geq b$ приобретает вид:

$$P = \frac{2E}{(1-\mu^2)} \left(\int_0^b \frac{h - \frac{r^2}{2R}}{\sqrt{a^2-r^2}} r dr + \int_b^a \frac{h - (r-b)\text{ctg}\theta - \frac{b^2}{2R}}{\sqrt{a^2-r^2}} r dr \right) = \frac{2E}{(1-\mu^2)} \left(ah - \frac{a^2}{2\text{tg}\theta} \arccos\left(\frac{b}{a}\right) - \frac{a^3}{3R} + \left(\frac{b}{2\text{tg}\theta} + \frac{a^2-b^2}{3R} \right) \right). \quad (16)$$

Радиус контактной зоны определяется как $\partial P / \partial a = 0$:

$$h + \frac{a}{R} (\sqrt{a^2-b^2} - a) - \frac{a}{\text{tg}\theta} \arccos\left(\frac{b}{a}\right) = 0. \quad (17)$$

Таким образом, формулы (16) и (17) представляют собой соотношения между нагрузкой и величиной углубления индентора в полупространство для случая индентора конусоидальной формы со сферическим основанием.

Модификация классических упругих решений с использованием аппарата дробного дифференцирования. Как указывалось ранее, использование классических моделей линейной теории упругости для описания механического поведения биологических материалов представляется достаточно грубым приближением [48]. Поведение биоматериалов в большей степени соответствует нелинейным соотношениям между компонентами НДС и, кроме того, обладает ярко выраженными свойствами ползучести и релаксации. Поэтому актуальным представляется модификация «классических» или разработка новых моделей, учитывающих нелинейные эффекты и зависимость во времени в поведении и свойствах биоматериалов.

Далее предлагается модель, описывающая вязкоупругое поведение биоматериалов, построенная с использованием математического аппарата интегродифференцирования дробного порядка, что позволяет учесть нелинейность поведения [48, 49].

Построение дробной модели вязкоупругого поведения материала выполним на основе принципа Вольтера (метода фиктивных перемещений) [50, 51].

Рассматриваем биоматериал как усредненную однородную структуру с коэффициентом Пуассона μ , начальным модулем сдвига G_0 , функцией сдвиговой релаксации $G(t)$ и функцией сдвиговой ползучести $J(t)$. Между функцией релаксации $G(t)$ и функцией ползучести $J(t)$ существует функциональная связь, предоставляемая однородным интегральным уравнением:

$$J(t)G(0) + \int_0^t J(t-\tau)\dot{G}(\tau)d\tau = 1 \quad (t \geq 0). \quad (18)$$

В соответствии с принципом Вольтера введем «фиктивные» упругие перемещения u_i^y и деформации ε_{ij}^y , определяющие деформированное состояние материала в момент времени t :

$$u_i^y(x, t) = u_i(x, t) + \frac{1}{G_0} \int_0^t \dot{G}(t-\tau) u_i(x, \tau) d\tau; \quad (19)$$

$$\varepsilon_{ij}^y(x, t) = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i^y}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j^y}{\partial x_i} \right). \quad (20)$$

Аналогичным образом определяется величина $g_i^y(x, t)$, представляющая собой «фиктивные» граничные перемещения от реальных граничных перемещений $g_i(x, t)$ исследуемого тела в момент времени t

$$g_i^y(x, t) = g_i(x, t) + \frac{1}{G_0} \int_0^t \dot{G}(t-\tau) g_i(x, \tau) d\tau. \quad (21)$$

Тогда функциональная связь между истинными напряжениями и фиктивными перемещения-

ми принимает вид закона Гука для изотропного однородного тела. В результате для величин u_i^y , ε_{ij}^y и σ_{ij} имеет место квазистатическая упругая задача.

После решения вспомогательной упругой задачи и определения «фиктивных» перемещений $u_i^y(x, t)$, истинные перемещения находятся по формуле:

$$u_i(x, t) = u_i^y(x, t) + \frac{1}{J_0} \int_0^t J(t-\tau) u_i^y(x, \tau) d\tau. \quad (22)$$

Следует подчеркнуть, что напряжения, получаемые в ходе решения вспомогательной упругой задачи, являются действительными напряжениями исходной задачи вязкоупругости.

Перейдем в этом подходе к дробным производным [49].

Уравнение (19) можно переписать в следующем виде:

$$G_0 u_i^y(x, \tau) = u_i(x, 0)G(t) + \int_0^t G(t-\tau) \dot{u}_i(x, \tau) d\tau. \quad (23)$$

В качестве ядра ползучести выбираем ядро Абеля [48, 49]:

$$R_\gamma(t) = \frac{t^\gamma}{\Gamma(1+\gamma)}, \quad (-1 < \gamma < 0). \quad (24)$$

Функция ползучести, соответствующая (24), определяется с помощью формулы

$$R_\gamma(t) = G_0 \frac{dJ_\gamma(t)}{dt}. \quad (25)$$

Следовательно, функция ползучести имеет вид

$$J_\alpha(t) = A t^\alpha, \quad (26)$$

где $A = \frac{1}{G_0 \cdot \alpha \cdot \Gamma(\alpha)}$, $\alpha = \gamma + 1$, $(0 < \alpha < 1)$. Функции $G(t)$ и $J(t)$ связаны между собой преобразованием Лапласа:

$$\bar{J}(s)\bar{G}(s) = \frac{1}{s^2}. \quad (27)$$

Соответствующая функция релаксации получается на основе преобразования Лапласа

$$\bar{J}(s) = A \frac{\Gamma(1+\alpha)}{s^{1+\alpha}};$$

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty s^{\alpha-1} e^{-s} ds.$$

Из (27) имеем:

$$\bar{G}(s) = \frac{1}{A\Gamma(1+\alpha)s^{1-\alpha}};$$

$$G(t) = \frac{1}{A\Gamma(1+\alpha)\Gamma(1-\alpha)t^\alpha}.$$

Подставив данное выражение в (23), получаем:

$$G_0 u_i^y(x, \tau) = u_i(x, 0)G(t) + \int_0^t G(t-\tau) \dot{u}_i(x, \tau) d\tau =$$

$$= \frac{1}{A\Gamma(1+\alpha)\Gamma(1-\alpha)} \left[\frac{u_i(x, 0)}{t^\alpha} + \int_0^t \frac{\dot{u}_i(x, \tau) d\tau}{(t-\xi)^\alpha} \right]. \quad (28)$$

Используя определение Римана-Лиувилля дробной производной порядка $0 \leq a < 1$ для функции $f(t)$ с нижней границей интегрирования, равной 0 [49]:

$${}_0 D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{d}{dt} \int_0^t \frac{f(\xi)}{(t-\xi)^\alpha} d\xi,$$

и выполнив очевидные математические операции, включая интегрирование по частям, получаем следующую альтернативную формулу:

$${}_0 D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \left[\frac{f(0)}{t^\alpha} + \int_0^t \frac{f'(\xi)}{(t-\xi)^\alpha} d\xi \right]. \quad (29)$$

Учитывая (28) и (29), получаем следующее представление для «фиктивных» перемещений, выраженное через производную дробного порядка:

$$u_i^y = \eta ({}_0 D_t^\alpha u_i(x, t)), \quad (30)$$

где $\eta = 1/AG_0\Gamma(1+\alpha) = 1$.

В итоге окончательно имеем:

$$u_i^y = {}_0 D_t^\alpha u_i(x, t). \quad (31)$$

В разделе 2 выписаны решения для определения перемещений индентора (внедрения индентора в образец) h . В соответствии с физическим смыслом «фиктивных» упругих решений заменим действительное перемещение $h(t)$ индентора с течением времени выражением (31):

$$h^y(t) = {}_0 D_t^\alpha h(t).$$

Так, например, для решения Герца (1) получим следующую зависимость углубления индентора от усилия, действующего на него:

$${}_0 D_t^\alpha h(t) = P^{\frac{2}{3}} \sqrt[3]{\frac{9}{16} \left(\frac{1-\mu^2}{E} \right)^2 \frac{1}{R}}. \quad (32)$$

Поскольку нас интересует определение модулей упругости биотканей, то из (32) получаем такое выражение для модуля упругости:

$$E = \frac{3P(1-\mu^2)}{4\sqrt{R}({}_0 D_t^\alpha h(t))^{\frac{3}{2}}}.$$

Аналогично, для индентора с конусоидальной формой поверхности, переходящей в сферическое основание, согласно (16) и (17), имеем:

$$P = \frac{2E}{(1-\mu^2)} \left(a {}_0 D_t^\alpha h(t) - \frac{a^2}{2\operatorname{tg}\theta} \arccos\left(\frac{b}{a}\right) - \frac{a^3}{3R} + \left(\frac{b}{2\operatorname{tg}\theta} + \frac{a^2-b^2}{3R} \right) \right),$$

где a обозначает радиус контактной зоны, определяемый следующим образом:

$${}_0 D_t^\alpha h(t) + \frac{a}{R} (\sqrt{a^2-b^2} - a) - \frac{a}{\operatorname{tg}\theta} \arccos\left(\frac{b}{a}\right) = 0.$$

Модуль упругости в этом случае вычисляется в соответствии с формулой

$$E = \frac{P(1-\mu^2)}{2 \left(a {}_0 D_t^\alpha h(t) - \frac{a^2}{2\operatorname{tg}\theta} \arccos\left(\frac{b}{a}\right) - \frac{a^3}{3R} + \left(\frac{b}{2\operatorname{tg}\theta} + \frac{a^2-b^2}{3R} \right) \right)}.$$

Итак, построены формулы для определения модуля упругости реологических материалов как функции времени и с использованием производных дробного порядка. Полученные решения были использованы при изучении свойств эритроцитов для выбранных партий изучаемого биоматериала (результаты исследований приведены в следующих частях статьи).

Исследование выполнено в том числе в рамках People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union's Seventh Framework Programme FP7/2007-2013/under REA grant agreement PIRSES-GA-2013-610547 – TAMER.

Список литературы

1. Spectroscopic investigation of local mechanical impedance of living cells / L. Costa [et al.] // PLoS ONE 9(7): e101687. doi:10.1371/journal.pone.0101687.
2. Kirmizis, D. Atomic force microscopy probing in the measurement of cell mechanics / D. Kirmizis, S. Logothetidis // International Journal of Nanomedicine. — 2010. — Vol. 5. — Pp.137–145.
3. Kasas, S. A method for anchoring round shaped cells for atomic force microscope imaging / S. Kasas, A. Ikai // Biophysical Journal. — Vol. 68. — 1995. — Pp. 1678–1680.
4. Дрозд, Е.С. Атомно-силовая микроскопия структурно-механических свойств мембран эритроцитов / Е.С. Дрозд, С.А. Чижик, Е.Э. Константинова // Рос. журнал биомеханики. — 1995. — Т. 13(4). — С. 22–30.
5. Mapping nanomechanical properties of live cells using multi-harmonic atomic force microscopy / A. Raman [et al.] // Nature Nanotechnology. — 2011. — Vol. 6. — Pp. 809–814.
6. Noninvasive protein structural exibility mapping by bimodal dynamic force microscopy / D. Martinez-Martin [et al.] // Phys Rev Lett. — 2011. — Vol. 106. — P. 198101.
7. Sokolov, I. Method for quantitative measurements of the elastic modulus of biological cells in AFM indentation experiments / I. Sokolov, M.E. Dokukin, N.V. Guz // Methods. — 2013. — Vol. 60. — Pp. 202–213.
8. Cartagena, A. Local viscoelastic properties of live cells investigated using dynamic and quasi-static atomic force microscopy methods / A. Cartagena, A. Raman // Biophysical Journal. — 2014. — Vol. 106. — 1033–1043.
9. Radmacher, M. Imaging viscoelasticity by force modulation with the atomic force microscope / M. Radmacher, R. Tillmann, H. Gaub // Biophysical Journal. — 1993. — Vol. 64. — Pp. 735–742.
10. Jonathan, B. Biomaterial properties / B. Jonathan, G. Hastings. — Springer Science and Business Media, 1998. — 590 p.
11. Fung, Y.C. Biomechanics: mechanical properties of living tissues / Y.C. Fung. — New York etc.: Springer-Verlag, 1981. — 430 p.
12. Indentation testing of human cartilage: sensitivity to articular surface degeneration / W.C. Bae [et al.] // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 48. — Pp. 3382–3394.
13. Broom, N.D. Physical indicators of cartilage health: the relevance of compliance, thickness, swelling and fibrillar texture / N.D. Broom, R.J. Flachsmann // J.Anat. — 2003. — Vol. 202. — Pp. 481–494.
14. The nanomechanical signature of breast cancer / M. Plodinec [et al.] // Nat Nanotechnol. — 2012. — Vol. 7. — Pp. 757–765.
15. Atomic force microscopy detects differences in the surface brush of normal and cancerous cells / S. Iyer [et al.] // Nature nanotechnology. — 2009. — Vol. 4. — Pp. 389–393.
16. Local micromechanical properties of decellularized lung scaffolds measured with atomic force microscopy / T. Luque [et al.] // Acta Biomaterialia. — 2013. — Vol. 9. — Pp. 6852–6859.
17. Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope / E. Dimitriadis [et al.] // Biophys. Journal. — 2002. — Vol. 82(5). — Pp. 2798–2810.

18. Zhu, C. Cell mechanics: mechanical response, cell adhesion and molecular deformation / C. Zhu, G. Bao, N. Wang // *Annual Reviews of Biomedical Engineering*. — 2000. — Vol. 2. — Pp. 189–226.
19. Elson, E.L. Cellular mechanics as an indicator of cytoskeletal structure and function / E.L. Elson // *Ann. Rev Biophys Biophys Chem*. — 1988. — Vol. 17. — Pp. 397–430.
20. Elasticity of normal and cancerous human bladder cells studied by scanning force microscopy / M. Lekka [et al.] // *Eur Biophys Journal*. — 1999. — Vol. 28. — Pp. 312–316.
21. Measurements of endothelial cell-to-cell and cell-to-substrate gaps and micromechanical properties of endothelial cells during monocyte adhesion / N. Kataoka [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2002. — Vol. 99(24). — Pp. 15638–15643.
22. Local nanomechanical motion of the cell wall of *Saccharomyces cerevisiae* / A.E. Pelling [et al.] // *Science*. — 2004. — Vol. 305. — Pp. 1147–1150.
23. Nanomechanical analysis of cells from cancer patients / S.E. Cross [et al.] // *Nature Nanotechnology*. — 2007. — Vol. 2(12). — Pp. 780–783.
24. Sokolov, I. Atomic force microscopy in cancer cell research / I. Sokolov // *In Cancer Nanotechnology: Nanomaterials for Cancer Diagnostics and Therapy*; Nalwa, H.S., Webster, T.J., Eds.; American Scientific Publishers: Valencia, CA, USA. — 2007. — Vol. 1. — Pp. 1–17.
25. Noncontact Atomic Force Microscopy / S. Morita [et al.] // Springer, Berlin, 2002. — 440 p.
26. Haugstad, G. Atomic Force Microscopy: Understanding Basic Modes and Advanced Applications / G. Haugstad // Wiley; 2012. — 520 p.
27. Canetta, E. Measuring cell viscoelastic properties using a force-spectrometer: Influence of protein cytoplasm interactions / E. Canetta [et al.] // *Biorheology*. — 2005. — Vol. 42(5). — Pp. 321–333.
28. Atomic force microscopy probing of cell elasticity / T. Kuznetsova [et al.] // *Micron* 38. — 2007. — Vol. 38(8). — Pp. 824–833.
29. Starodubtseva, M.N. Mechanical properties of cells and ageing / M.N. Starodubtseva // *Ageing research reviews*. — 2011. — Vol. 10(1). — Pp. 16–25.
30. Benoit, M. Cell adhesion measured by force spectroscopy on living cells / M. Benoit // *Methods Cell Biol*. — 2002. — Vol. 68. — Pp. 91–114.
31. Benoit, M. Measuring cell adhesion forces with the atomic force microscope at the molecular level / M. Benoit, H.E. Gaub // *Cells Tissues Organs*. — 2002. — Vol. 172(3). — Pp. 174–189.
32. Журавков, М.А. Фундаментальные решения теории упругости и некоторые их применения в геомеханике, механике грунтов и оснований / М.А. Журавков // *Курс лекций*. Минск: БГУ, 2008. — 247 с.
33. Torvik, P. On the appearance of the fractional derivative in the behavior of real materials / P. Torvik, R.L. Bagley // *Journal of Applied Mechanics, Transactions of ASME*. — 1984. — Vol. 51(2). — Pp. 294–298.
34. Alessandrini, A. AFM: a versatile tool in biophysics / A. Alessandrini, P. Facci // *Meas. Sci. Technol*. — 2005. — Vol. 16. — Pp. 65–92.
35. Salerno, M. Tutorial: mapping adhesion forces and calculating elasticity in contact-mode AFM / M. Salerno, I. Bykov // *Microscopy and Analysis*. — 2006. — Vol. 20. — Pp. 5–8.
36. Mathur, A.B. Total internal reflection microscopy and atomic force microscopy (TIRFM-AFM) to study stress transduction mechanisms in endothelial cells / A.B. Mathur, G.A. Truskey, W.M. Reichert // *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. — 2000. — Vol. 28(1–2). — Pp. 197–202.
37. Argatov, I.I. Asymptotic analysis of the substrate effect for an arbitrary indenter / I.I. Argatov, F.J. Sabina // *The Quarterly Journal of Mechanics and Applied Mathematics*. — 2010. — Vol. 66(1). — Pp. 75–95.
38. Argatov, I.I. Depth-sensing indentation of a transversely isotropic elastic layer: second-order asymptotic models for canonical indenters / I.I. Argatov // *Int. Journal of Solids and Structures*. — 2011. — Vol. 48. — Pp. 3444–3452.
39. Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage / R.M. Schinagl [et al.] // *J. Orthop. Res*. — 1997. — Vol. 15. — Pp. 499–506.
40. Gefen, A. Cellular and biomolecular mechanics and mechanobiology / A. Gefen // *Series: Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials* / Springer-Verlag Berlin Heidelberg; ed., 2011. — Vol. 4. — 560 p.
41. Попов, Г.Я. Концентрация упругих напряжений возле штампов, разрезов, тонких включений и подкреплений / Г.Я. Попов. — М., 1982. — 344 с.
42. Галин, Л.А. Контактные задачи теории упругости и вязкоупругости / Л.А. Галин. — М., 1980.
43. Рвачев, В.Л. Контактные задачи теории упругости для неклассических областей / В.Л. Рвачев, В.С. Проценко. — Киев, 1977. — 236 с.
44. Sneddon, I.N. The relation between load and penetration in the axis symmetric Boussinesq problem for a punch of arbitrary profile / I.N. Sneddon // *Int. J. Engng Sci*. — 1965. — Vol. 3. — Pp. 47–57.
45. Sneddon, I.N. *Fourier Transforms* / I.N. Sneddon. — McGraw-Hill, New York. — 1951. — 542 p.
46. Love, A.E.H. Boussinesq problem for a rigid cone / A.E.H. Love // *Q.J. Math. (Oxford)*. — 1939. — Vol. 10. — Pp. 161–175.
47. Амензаде, Ю.А. Теория упругости / Ю.А. Амензаде. — М.: Высш. шк., 1976. — 272 с.
48. Zhuravkov, M. Review of methods and approaches for mechanical problem solutions based on fractional calculus / M. Zhuravkov, N. Romanova // *Mathematics and Mechanics of Solids*. — 2014. — Pp. 1–26.
49. Самко, С.Г. Интегралы и производные дробного порядка и некоторые их приложения / С.Г. Самко, А.А. Килбас, О.И. Маричев. — Минск: Наука и техника, 1987. — 688 с.
50. Журавков, М.А. Механика сплошных сред. Теория упругости и пластичности: учебное пособие для студентов высших учебных заведений по специальности «Механика» / М.А. Журавков, Э.И. Старовойтов. — Минск: БГУ, 2011. — 543 с.
51. Журавков, М.А. Математическое моделирование деформационных процессов в твердых деформируемых средах (на примере задач механики горных пород и массивов) / М.А. Журавков. — Минск: БГУ, 2002. — 456 с.

ZHURAVKOV Michael A., Dr. Phys.-Math. Sc., Professor

Minister of Education of the Republic of Belarus
Ministry of Education of the Republic of Belarus, Minsk

ROMANOVA Natalie S.

Research Associate of the Theoretical and Applied Mechanics Department¹
E-mail: RomanovaNS@bsu.by

PROHOROV Nicholas A.

Master's student of the Mechanics and Mathematical Faculty¹
E-mail: fart91@tut.by

¹Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Received 05 November 2014.

DEFINITION OF BIOMATERIALS' PROPERTIES ON BASE OF THE NANOINDENTATION TECHNOLOGIES. PART 1. MODIFICATION OF CLASSICAL CONTACT MECHANICS MODELS FOR THE USING IN THE MODELING OF NANOINDENTATION PROCESSES

This paper is the first part of the series of works which are devoted to development of analytical and experimental methods to estimate the physical and mechanical properties of biomaterials and biostructures. Proposed methods are designed on the basis of nanoindentation and atomic force microscopy (AFM). Analysis and comparison of the obtained solutions for different forms of indenter bottom are presented in this part of general series of papers. Here modifications of classical contact mechanics models are offered to model the nanoindentation processes. In particular the modification of classical elastic solution on the base of a fractional calculus is offered and shown. The analysis of new solutions was made to study the properties of erythrocytes for control group patients.

Keywords: *physic-mechanical characteristics of biomaterials, models of contact mechanics for the nanoindentation processes, fractional order models of a nanoindentation*

References

- Costa L., Rodrigues M.S., Benseny-Cases N., Mayeux V., Chevrier J. [et al.]. Spectroscopic investigation of local mechanical impedance of living cells. PLoS ONE 9(7), e101687. doi:10.1371/journal.pone.0101687.
- Kirmizis D., Logothetidis S. Atomic force microscopy probing in the measurement of cell mechanics. International Journal of Nanomedicine, 2010, vol. 5, pp. 137–145.
- Kasas S., Ikai A. A method for anchoring round shaped cells for atomic force microscope imaging. Biophysical Journal, 1995, vol. 68, pp. 1678–1680.
- Drozd E.S., Chigik S.A., Konstantinova E.A. Atomno-silovaja mikroskopija strukturno-mehaničeskikh svojstv membran jiritocitov [Atomic force microscopy of structural and mechanical properties of erythrocyte membranes]. *Rossijskij zhurnal biomehaniki* [Russian Journal of Biomechanics], 1995, vol. 13(4), pp. 22–30.
- Raman A. [et al.]. Mapping nanomechanical properties of live cells using multi-harmonic atomic force microscopy. Nature Nanotechnology, 2011, vol. 6, pp. 809–814.
- Martinez-Martin D. [et al.]. Noninvasive protein structural exibility mapping by bimodal dynamic force microscopy. Phys Rev Lett, 2011, vol. 106, pp. 98–101.
- Sokolov I., Dokukin M.E., Guz N.V. Method for quantitative measurements of the elastic modulus of biological cells in AFM indentation experiments. Methods, 2013, vol. 60, pp. 202–213.
- Cartagena A., Raman A. Local viscoelastic properties of live cells investigated using dynamic and quasi-static atomic force microscopy methods. Biophysical Journal, 2014, vol. 106, pp. 1033–1043.
- Radmacher M., Tillmann R., Gaub H. Imaging viscoelasticity by force modulation with the atomic force microscope. Biophysical Journal, 1993, vol. 64, pp. 735–742.
- Jonathan B., Hastings G. Biomaterial properties. Springer Science and Business Media, 1998. 590 p.
- Fung Y.C. Biomechanics: mechanical properties of living tissues. New York etc., Springer-Verlag, 1981. 430 p.
- Bae W.C. [et al.]. Indentation testing of human cartilage: sensitivity to articular surface degeneration. Arthritis Rheum., 2003, vol. 48, pp. 3382–3394.
- Broom N.D., Flachsmann R.J. Physical indicators of cartilage health: the relevance of compliance, thickness, swelling and fibrillar texture. J. Anat., 2003, vol. 202, pp. 481–494.
- Plodinec M. [et al.]. The nanomechanical signature of breast cancer. Nat Nanotechnol., 2012, vol. 7, pp. 757–765.
- Iyer S. [et al.]. Atomic force microscopy detects differences in the surface brush of normal and cancerous cells. Nature nanotechnology, 2009, vol. 4, pp. 389–393.
- Luque T. [et al.]. Local micromechanical properties of decellularized lung scaffolds measured with atomic force microscopy. Acta Biomaterialia, 2013, vol. 9, pp. 6852–6859.
- Dimitriadis E. [et al.]. Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope. Biophys. Journal, 2002, vol. 82(5), pp. 2798–2810.
- Zhu C., Bao G., Wang N. Cell mechanics: mechanical response, cell adhesion and molecular deformation. Annual Reviews of Biomedical Engineering, 2000, vol. 2, pp. 189–226.
- Elson E.L. Cellular mechanics as an indicator of cytoskeletal structure and function. Ann. Rev Biophys Biophys Chem., 1988, vol. 17, pp. 397–430.
- Lekka M. [et al.]. Elasticity of normal and cancerous human bladder cells studied by scanning force microscopy. Eur Biophys Journal, 1999, vol. 28, pp. 312–316.
- Kataoka N. [et al.]. Measurements of endothelial cell-to-cell and cell-to-substrate gaps and micromechanical properties of endothelial cells during monocyte adhesion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, vol. 99(24), pp. 15638–15643.
- Pelling A.E. [et al.]. Local nanomechanical motion of the cell wall of *Saccharomyces cerevisiae*. Science, 2004, vol. 305, pp. 1147–1150.
- Cross S.E. [et al.]. Nanomechanical analysis of cells from cancer patients. Nature Nanotechnology, 2007, vol. 2(12), pp. 780–783.
- Sokolov I. Atomic force microscopy in cancer cell research. In Cancer Nanotechnology, Nanomaterials for Cancer Diagnostics and Therapy. American Scientific Publishers, Valencia, CA, USA, 2007, vol. 1, pp. 1–17.
- Morita S. [et al.]. Noncontact Atomic Force Microscopy. Springer, Berlin, 2002. 440 p.
- Haugstad G. Atomic Force Microscopy, Understanding Basic Modes and Advanced Applications. Wiley, 2012. 520 p.
- Canetta E. [et al.]. Measuring cell viscoelastic properties using a force-spectrometer: Influence of protein cytoplasm interactions. Biorheology, 2005, vol. 42(5), pp. 321–333.
- Kuznetsova T. [et al.]. Atomic force microscopy probing of cell elasticity. Micron 38, 2007, vol. 38(8), pp. 824–833.
- Starodubtseva M.N. Mechanical properties of cells and ageing. Ageing research reviews, 2011, vol. 10(1), pp. 16–25.
- Benoit M. Cell adhesion measured by force spectroscopy on living cells. Methods Cell Biol., 2002, vol. 68, pp. 91–114.
- Benoit M., Gaub H.E. Measuring cell adhesion forces with the atomic force microscope at the molecular level. Cells Tissues Organs, 2002, vol. 172(3), pp. 174–189.
- Zhuravkov M.A. Fundamental'nye reshenija teorii uprugosti i nekotorye ih primenenija v geomehanike, mehanike gruntov i osnovanij [Fundamental solutions of the theory of elasticity and some of their applications in geomechanics, soil mechanics and foundations]. Kurs lekcij [Lectures], Minsk, BSU, 2008. 247 p. (in Russian).
- Torvik P., Bagley R.L. On the appearance of the fractional derivative in the behavior of real materials. Journal of Applied Mechanics, Transactions of ASME, 1984, vol. 51(2), pp. 294–298.
- Alessandrini A., Facci P. AFM: a versatile tool in biophysics. Meas. Sci. Technol., 2005, vol. 16, pp. 65–92.
- Salerno M., Bykov I. Tutorial: mapping adhesion forces and calculating elasticity in contact-mode AFM. Microscopy and Analysis, 2006, vol. 20, pp. 5–8.
- Mathur A.B., Truskey G.A., Reichert W.M. Total internal reflection microscopy and atomic force microscopy (TIRFM-AFM) to study

- stress transduction mechanisms in endothelial cells. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 2000, vol. 28(1–2), pp. 197–202.
37. Argatov I.I., Sabina F.J. Asymptotic analysis of the substrate effect for an arbitrary indenter. *The Quarterly Journal of Mechanics and Applied Mathematics*, 2010, vol. 66(1), pp. 75–95.
 38. Argatov I.I. Depth-sensing indentation of a transversely isotropic elastic layer: second-order asymptotic models for canonical indenters. *Int. Journal of Solids and Structures*, 2011, vol. 48, pp. 3444–3452.
 39. Schinagl R.M. [et al.]. Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage. *J. Orthop. Res.*, 1997, vol. 15, pp. 499–506.
 40. Gefen A. Cellular and biomolecular mechanics and mechanobiology. Series: Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, vol. 4. 560 p.
 41. Popov G.J. *Koncentracija uprugih naprazhenij vozle shtampov, razrezov, tonkih vključenij i podkreplenij* [Elastic stress concentration near the stamps, cuts, thin inclusions and reinforcements]. Moscow, 1982. 344 p.
 42. Galin L.A. *Kontaktnye zadachi teorii uprugosti i vjzskouprugosti* [Contact problems of the theory of elasticity and viscoelasticity]. Moscow, 1980.
 43. Rvachev V.L., Protsenko B.C. *Kontaktnye zadachi teorii uprugosti dlja neklassicheskikh oblastej* [Contact problems of elasticity theory for nonclassical fields]. Kiev, 1977. 236 p. (in Russian).
 44. Sneddon I.N. The relation between load and penetration in the axis symmetric Boussinesq problem for a punch of arbitrary profile. *Int. J. Engng Sci.*, 1965, vol. 3, pp. 47–57.
 45. Sneddon, I. N. *Fourier Transforms*. McGraw-Hill, New York, 1951. 542p.
 46. Love A.E.H. Boussinesq problem for a rigid cone. *Q.J. Math. (Oxfod)*, 1939, vol. 10, pp. 161–175.
 47. Amenzade Y.A. *Teorija uprugosti* [Theory of elasticity]. Moscow, Higher School, 1976. 272 p. (in Russian).
 48. Zhuravkov M., Romanova N. Review of methods and approaches for mechanical problem solutions based on fractional calculus. *Mathematics and Mechanics of Solids*, 2014, pp. 1–26.
 49. Samko S.G., Kilbas A.A., Marichev O.I. *Integraly i proizvodnye drobnogo porjadka i nekotorye ih prilozhenija* [Integrals and derivatives of fractional order, and some applications]. Minsk, Science and Technology, 1987. 688 p. (in Russian).
 50. Zhuravkov M.A., Starovoytov E.I. *Mehanika sploshnyh sred. teorija uprugosti i plastichnosti: uchebnoe posobie dlja studentov vysshih uchebnyh zavedenij po special'nosti "Mehanika"* [Continuum Mechanics. Theory of elasticity and plasticity: a manual for students in higher education in the specialty "Mechanics"]. Minsk, BSU, 2011. 543 p. (in Russian).
 51. Zhuravkov M.A. *Matematicheskoe modelirovanie deformacionnyh processov v tverdyh deformiruemykh sredah (na primere zadach mehaniki gornyh porod i massivov)* [Mathematical modeling of deformation processes in solid deformable media (for example, problems in the mechanics of rocks and arrays)]. Minsk, BSU, 2002. 456 p. (in Russian).