

УДК 579; 539.3
DOI: 10.15372/PMTF202315292

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИЙ *Salmonella typhimurium* И *Listeria monocytogenes*

И. Резаи, А. Садехи

Центр исследования возобновляемых источников энергии
Исламского университета Азад, Демавенд, Иран
E-mails: Rezaei290270@gmail.com, a_sadeghi@damavandiau.ac.ir

Исследуются бактерии *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*, используемые в бактериальной терапии для замедления роста опухолей. Приводятся результаты исследования механических характеристик бактерий, полученные методом наноиндентирования с использованием атомно-силового микроскопа. Установлено, что бактерии *Salmonella typhimurium* имеют больший модуль упругости, но меньшую силу адгезии, чем бактерии *Listeria monocytogenes*. При выдвижении зонда атомно-силового микроскопа модуль упругости больше, чем при его втягивании. С помощью метода конечных элементов исследованы амплитудно-частотные характеристики поперечных колебаний балки атомно-силового микроскопа при использовании в качестве образцов двух бактерий. Установлено, что с увеличением модуля упругости образцов резонансная частота увеличивается, следовательно, резонансная частота колебаний бактерий *Salmonella typhimurium* больше резонансной частоты колебаний бактерий *Listeria monocytogenes*. Показано, что результаты, полученные с использованием метода конечных элементов и экспериментального метода, хорошо согласуются.

Ключевые слова: бактерии *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*, механические свойства, резонансная частота, атомно-силовой микроскоп

Введение. Бактерии являются наименьшими ($0,3 \div 5,0$ мкм), обычно одноклеточными организмами, живущими на Земле. Некоторые из них используются в терапии для замедления роста различных опухолей [1, 2]. Развивающаяся опухоль не позволяет сосудистой сети нормально функционировать. Как следствие, возникают гипоксические участки, к которым притягиваются бактерии, ограничивающие развитие опухолей. В результате многолетних исследований только *Bacillus Calmette — Guerin* (BCG) одобрена FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)) для использования в бактериальной терапии рака мочевого пузыря [3]. Следует отметить, что причина успеха такой терапии в настоящее время не установлена [4]. Бактерии *Salmonella typhimurium* [5] и *Listeria monocytogenes* [6] являются двумя наиболее подходящими кандидатами для использования в бактериальной терапии. В данной работе методом наноиндентирования определяются механические характеристики бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*.

Одним из наиболее эффективных методов исследований, проводимых наnanoуровне, является использование атомно-силового микроскопа (ACM), разработанного в 1986 г. [7]. С помощью ACM свойства образца могут быть изучены на основе информации, получа-

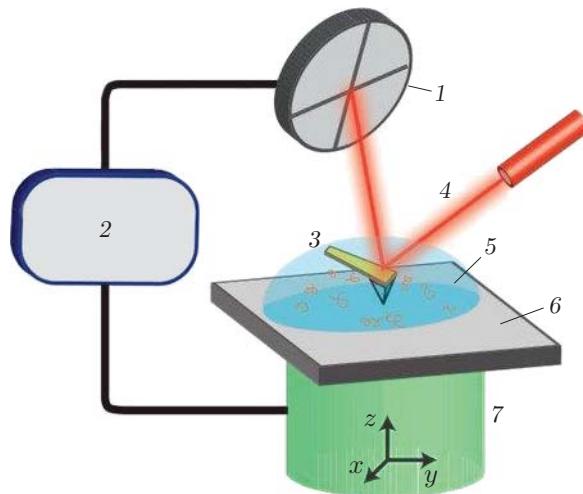


Рис. 1. Схема работы ACM:

1 — фотодетектор, 2 — контур обратной связи, 3 — наконечник, 4 — луч лазера, 5 — образец, 6 — подложка, 7 — пьезоэлектрический датчик

емой при контакте наконечника зонда с образцом. При контакте вибрация наконечника создается при отражении луча лазера. Отклонение луча определяется с использованием фотодетектора (рис. 1).

Контактный режим — один из важнейших режимов работы ACM. В этом режиме наконечник находится в контакте с образцом. С использованием контактного режима работы ACM можно определять механические свойства образца. Как правило, результаты теоретического моделирования колебаний балки ACM не согласуются с экспериментальными данными. Таким образом, необходимо использовать максимально точную модель. В процессеnanoиндентирования возможны два режима движения (выдвижение и втягивание) зонда. В момент приближения зонда ACM к образцу на определенное расстояние сила притяжения становится больше жесткости пружины зонда ACM и наконечник входит в контакт. При дальнейшем приближении сила отталкивания увеличивается, но в тот момент, когда зонд ACM отрывается от образца, его наконечник остается в контакте за счет силы адгезии. В модели Дерягина — Мюллера — Топорова при моделировании взаимодействия зонда с образцом учитываются силы адгезии. В работе [8] при моделировании взаимодействия зонда с образцом силами адгезии пренебрегается. В [9] исследовалась чувствительность прямоугольной балки ACM, погруженной в различные среды, без учета влияния на нее образцов. В работах [10, 11] изучено колебание зонда ACM, защищенного пьезоэлектрической крышкой. В [12] исследовано динамическое поведение прямоугольных и V-образных зондов ACM, погруженных в различные жидкые среды, при этом в качестве образцов использовались различные полимеры.

В данной работе с использованием теоретических и экспериментальных методов проведено исследование динамики балки ACM. В частности, определены ее частотная характеристика и резонансные частоты. В качестве образцов использовались бактерии *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*.

1. Экспериментальные методы. Ниже приведено описание материалов, используемых в эксперименте, и экспериментальных методов определения механических свойств бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*.

1.1. Используемые материалы. Бактерии *Salmonella typhimurium* были приобретены в Институте Пастера Ирана (Тегеран, Иран). Культуральная среда — ATCC 3 или пи-



Рис. 2. ACM JPK Instruments-NanoWizard 3

тательный агар (с экстрактом говядины (3 г/л), пептоном (5 г/л) и агаром (15 г/л)). Температура образца равна 37 °C.

Бактерии *Listeria monocytogenes* были приобретены в Институте Пастера Ирана. Культуральная среда — ATCC 44 или сердечно-мозговой агар (с экстрактом говядины (7,8 г/л), декстрозой (2 г/л), динатрийфосфатом (2,5 г/л), экстрактом сердца (9,7 г/л), протеозопептоном (10 г/л), хлоридом натрия (5 г/л) и агаром (15 г/л)). Температура образца равна 30 °C.

1.2. *Определение механических свойств полимерных нановолокон с использованием ACM.* При контакте зонда ACM с образцом зонд изгибается. Соотношение между силой внедрения и величиной отклонения зависит от жесткости пружины зонда. Угол отражения может меняться в зависимости от типа мишени и силы взаимодействия зонда с образцом.

При моделировании взаимодействия наконечника зонда ACM и образца, как правило, используется теория Герца. С учетом конической формы наконечника можно записать

$$F = \frac{E}{1 - \nu^2} \frac{2 \operatorname{tg} \beta}{\pi} \delta^2,$$

где F — сила внедрения; δ — глубина внедрения; β — половина угла раствора конического наконечника. В теории контакта Дерягина — Мюллера — Топорова учитывается адгезия.

Для изучения свойств образцов использовался ACM JPK Instruments-NanoWizard 3 (рис. 2) с зондом MIKROMASH HQCSC17 (рис. 3).

Зонд имел следующие параметры: длина $L = 450$ мкм, ширина $b = 50$ мкм, толщина $h = 2$ мкм, плотность $\rho = 2330$ кг/м³, модуль Юнга $E = 1,5 \cdot 10^{11}$ Па, коэффициент Пуассона $\nu = 0,28$, радиус наконечника $R = 10$ нм, жесткость пружины $k_c = 0,145$ Н/м, половина угла раствора конического наконечника $\beta = 19,47^\circ$. Используется программное обеспечение JPK Data Processing (v.5.0.96). Для каждой бактерии использовались три чашки Петри диаметром 35 мм. С помощью ACM были выполнены отпечатки как минимум для восьми бактерий в каждой из трех чашек Петри как минимум в пяти различных точках при выдвижении и втягивании зонда. Скорость автоматического сканирования ACM составляет 2 мкм/с. Модуль упругости и сила адгезии, по меньшей мере, для 120 отпечатков были рассчитаны путем осреднения результатов, полученных для каждой клеточной линии в двух режимах.



Рис. 3. Зонд ACM (MIKROMASH HQCSC17)

1.3. Механические характеристики бактерий. Результаты исследований и их обсуждение. Механические свойства бактерий исследовались методом наноиндентирования с использованием ACM. В табл. 1, 2 приведены значения модулей упругости и сил адгезии бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*, полученные при выдвижении и втягивании зонда. Как следует из приведенных данных, при уменьшении модуля упругости бактерий сила адгезии увеличивается. Поэтому *Listeria monocytogenes* как более мягкая бактерия по сравнению с *Salmonella typhimurium* имеет меньший модуль упругости, но большую силу адгезии. Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что при втягивании зонда модуль упругости меньше, чем при его выдвижении. Это может быть обусловлено разрывом химических связей образца при выдвижении. Поэтому при втягивании модуль упругости образца уменьшается. Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что вследствие разрыва химических связей при выдвижении сила адгезии в режиме втягивания

Таблица 1

Минимальное E_{\min} , максимальное E_{\max} и среднее E_{av} значения модуля упругости бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes* в режимах выдвижения и втягивания зонда

Бактерия	Режим выдвижения			Режим втягивания		
	E_{\min} , МПа	E_{\max} , МПа	E_{av} , МПа	E_{\min} , МПа	E_{\max} , МПа	E_{av} , МПа
<i>Salmonella typhimurium</i>	0	100	21,89	0,6	2,40	1,372
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	14	9,49	1,2	1,55	1,360

Таблица 2

Минимальное F_{\min}^{ad} , максимальное F_{\max}^{ad} и среднее F_{av}^{ad} значения силы адгезии бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes* в режимах выдвижения и втягивания зонда

Бактерия	Режим выдвижения			Режим втягивания		
	F_{\min}^{ad} , нН	F_{\max}^{ad} , нН	F_{av}^{ad} , нН	F_{\min}^{ad} , нН	F_{\max}^{ad} , нН	F_{av}^{ad} , нН
<i>Salmonella typhimurium</i>	9	14,5	10,71	60	240	146,00
<i>Listeria monocytogenes</i>	10	34,0	15,44	55	95	75,47

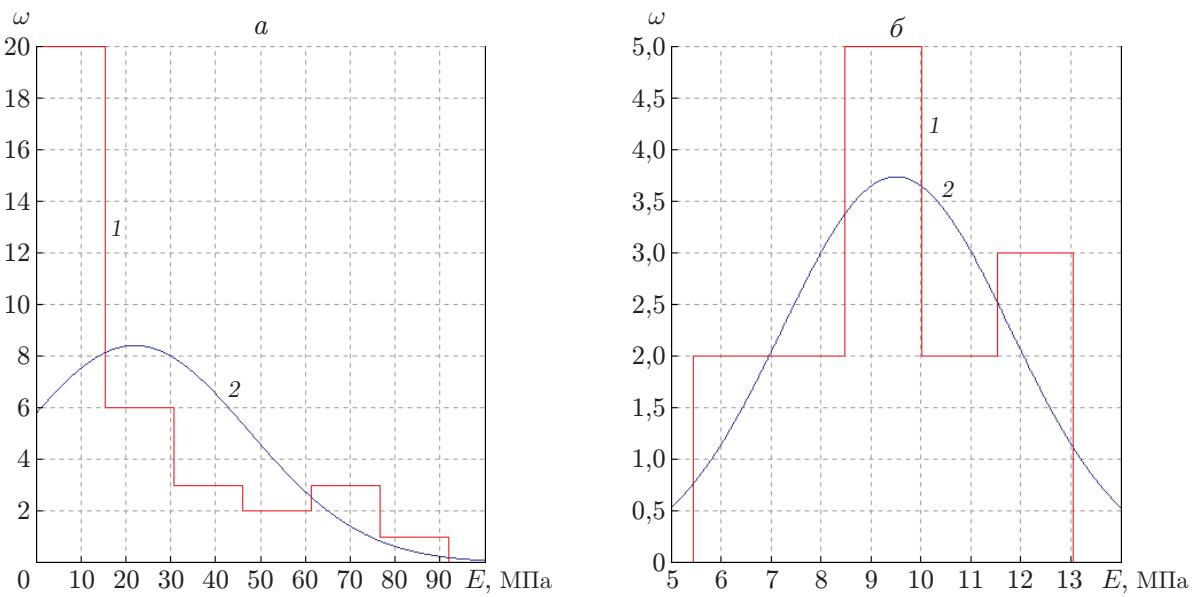


Рис. 4. Гистограммы модуля упругости (1) и их гауссовые аппроксимации (2) для бактерий *Salmonella typhimurium* (а) и *Listeria monocytogenes* (б) в режиме выдвижения зонда

больше, чем в режиме выдвижения. На рис. 4 приведены гистограммы модуля упругости бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*, полученные при наноиндентировании АСМ, и их гауссовые аппроксимации. АСМ-изображения бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes* представлены на рис. 5. Максимальная измеренная высота бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes* составляет менее 350 и 600 нм соответственно. Следовательно, высота более мягких бактерий больше. На рис. 6 показаны длина и высота бактерий.

2. Колебания прямоугольной балки АСМ. Ниже приводятся основные уравнения теории балок Тимошенко и описан метод решения задач о поперечных колебаниях балки.

2.1. Теоретическая модель. На рис. 7 приведены схемы балки АСМ. В соответствии с теорией балок Тимошенко основные дифференциальные уравнения движения прямоугольной балки можно записать в виде [13]

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} \left[kGA \left(\frac{\partial w(x, t)}{\partial x} - \varphi(x, t) \right) \right] - \rho A \frac{\partial^2 w(x, t)}{\partial t^2} &= 0, \\ \frac{\partial}{\partial x} \left[EI \left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) \right] + kGA \left(\frac{\partial w}{\partial x} - \varphi \right) - \rho I \frac{\partial^2 \varphi}{\partial t^2} &= 0, \end{aligned}$$

где ρ — плотность; A , I — площадь и момент инерции поперечного сечения балки; E , G — модуль упругости и модуль сдвига соответственно; $k = 5(1 + \nu)/(6 + 5\nu)$ — коэффициент сдвига; ν — коэффициент Пуассона; w , φ — поперечные и изгибающие перемещения. В соответствии с моделью Дерягина — Мюллера — Топорова выражение для нормальной силы взаимодействия зонда с образцом имеет вид [14]

$$f_n = \begin{cases} -HAR/(6d_n^2), & d_n > a_0, \\ -HAR/(6a_0^2) + f_c, & d_n \leq a_0, \end{cases}$$

где $d_n = D + w$; $f_c = (4/3)E^* \sqrt{R}(a_0 - d_n)^{3/2}$; $1/E^* = (1 - \nu_s^2)/E_s + (1 - \nu_t^2)/E_t$; E_s , ν_t , ν_s — модули упругости и коэффициенты Пуассона материалов наконечника зонда и образца соответственно; D — расстояние между наконечником балки и образцом

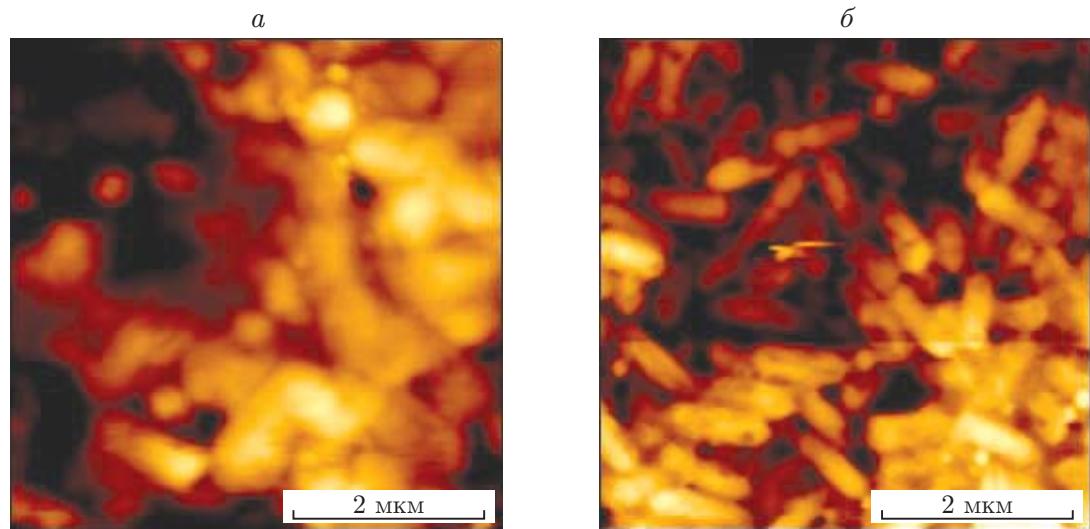


Рис. 5. Двумерные изображения бактерий *Salmonella typhimurium* (а) и *Listeria monocytogenes* (б) с использованием программного обеспечения JPK-SPM (v.5.0.96)

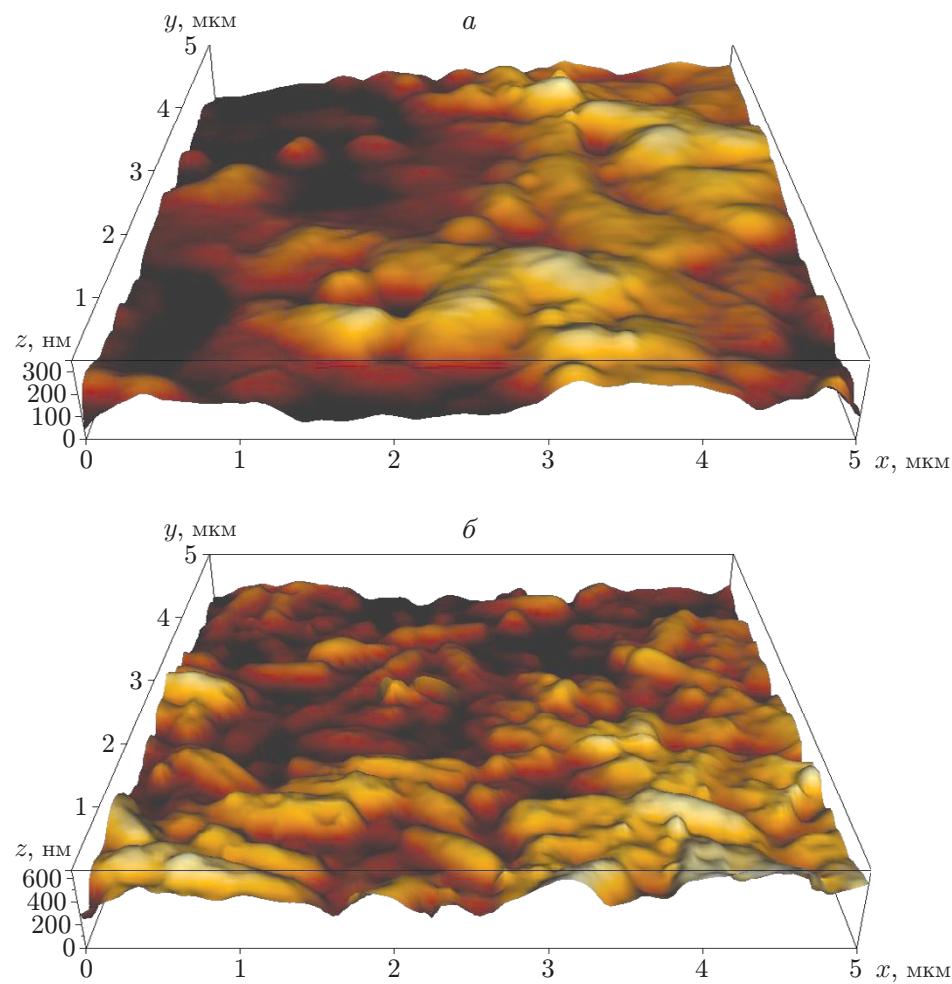


Рис. 6. Трехмерные изображения бактерий *Salmonella typhimurium* (а) и *Listeria monocytogenes* (б), полученные с использованием программного обеспечения JPK-SPM (v.5.0.96)

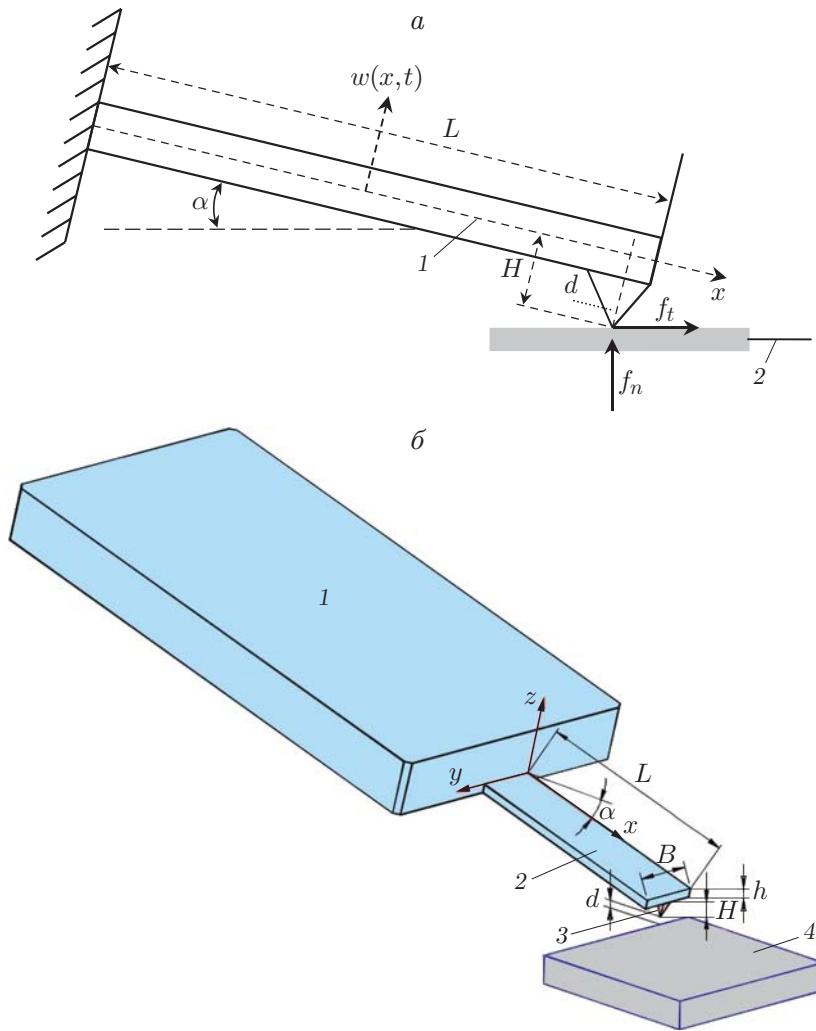


Рис. 7. Прямоугольная балка ACM:

a — двумерное изображение (1 — статический прогиб, 2 — отсчетная поверхность),
б — трехмерное изображение (1 — основание, 2 — зонд, 3 — наконечник, 4 — образец)

в состоянии равновесия. В соответствии с теорией Герца выражение для поперечной силы взаимодействия наконечника зонда с образцом записывается в виде [14]

$$f_t = \begin{cases} 0, & d_n > a_0, \\ -8G^*(3Rf_c/(4E^*))^{1/3}w, & d_n \leq a_0, \end{cases}$$

где $1/G^* = (2 - \nu_s)/G_s + (2 - \nu_t)/G_t$. Используя модель Дерягина — Мюллера — Топорова [14] и удерживая три члена в разложении Тейлора, можно записать следующие нелинейные выражения для нормальной и поперечной составляющих контактной жесткости [15, 16]:

$$f_n = \left(k_n - k_{n1} \frac{w(0, t) \cos(\alpha)}{\delta_0} - k_{n2} \frac{(w(0, t) \cos(\alpha))^2}{\delta_0^2} \right) (w(0, t) \cos(\alpha) - H\varphi(0, t) \sin(\alpha)),$$

$$k_n = \frac{3}{2} K_0 \delta^{1/2}, \quad k_{n1} = \frac{1}{4} k_n, \quad k_{n2} = \frac{1}{24} k_n, \quad K_0 = \frac{4}{3} E^* \sqrt{R_t}, \quad \delta_0 = Z_0 - D,$$

$$f_t = \left(k_t - k_{t1} \left(\frac{w(0, t) \cos(\alpha)}{\delta_0} \right) - k_{t2} \left(\frac{w(0, t) \cos(\alpha)}{\delta_0} \right)^2 \right) (w(0, t) \sin(\alpha) + H\varphi(0, t) \cos(\alpha)),$$

$$k_t = 8G_0\delta_0^{1/2}, \quad k_{t1} = \frac{1}{2}k_t, \quad k_{t2} = \frac{1}{8}k_t, \quad G_0 = G^*\sqrt{R_t},$$

где δ_0 , D , Z_0 — характеристики равновесного состояния; k_n , k_{n1} , k_{n2} и k_t , k_{t1} , k_{t2} — коэффициенты нормальной и поперечной составляющих жесткости соответственно.

Краевые условия для прямоугольной балки записываются в следующем виде:

$$\begin{aligned} w(0, t) &= 0, \quad \varphi(0, t) = 0, \\ EI_y \frac{\partial \varphi(0, t)}{\partial x} &= (-f_t \cos(\alpha) + f_n \sin(\alpha))H - m_{tip}d^2 \frac{\partial^2 \varphi(0, t)}{\partial t^2} = \\ &= \left(-\frac{H_A R}{6a_0^2} + k_n(w(0, t) \cos(\alpha) - H\varphi(0, t) \sin(\alpha)) \right) H \sin(\alpha) - \\ &\quad - k_t(w(0, t) \sin(\alpha) + H\varphi(0, t) \cos(\alpha))H \cos(\alpha), \\ kGA \left(\varphi(0, t) - \frac{\partial w(0, t)}{\partial x} \right) &= f_t \sin(\alpha) + f_n \cos(\alpha) + m_{tip} \frac{\partial^2 w(0, t)}{\partial t^2} = \\ &= k_t(w(0, t) \sin(\alpha) + H\varphi(0, t) \cos(\alpha)) \sin(\alpha) + \\ &+ \left(-\frac{H_A R}{6a_0^2} + k_n(w(0, t) \cos(\alpha) - H\varphi(0, t) \sin(\alpha)) \right) \cos(\alpha) + m_{tip} \frac{\partial^2 w(0, t)}{\partial t^2}. \end{aligned}$$

2.2. Решение задачи о колебаниях балки с использованием метода конечных элементов. Балка колеблется под действием вертикальных гармонических колебаний держателя $q_z(t)$, поэтому уравнение движения балки можно записать в виде

$$d(t) = w(t) + I_z q_z(t),$$

где I_z принимает значение, равное единице или нулю [17].

Уравнения движения балки, учитывающие перемещение держателя, взаимодействие и гидродинамические силы, с использованием метода конечных элементов (МКЭ) записываются в виде

$$M\ddot{w} + Kw = F_{ts} - MI_z\ddot{q}_z(t),$$

где F_{ts} — вектор сил взаимодействия наконечника и образца; f_{ts} — силы в узлах, находящихся в контакте:

$$F_{ts} = G_t^T f_{ts}^C = -K_{T-S} w, \quad f_{ts} = \{f_y^C, M_z^C\}^T,$$

G_t^T — матрица Кронекера, содержащая данные о движении узла C ; K_{T-S} — матрица жесткости для сил взаимодействия наконечника зонда с образцом,

$$f_y^C = f_t \sin(\alpha) + f_n \cos(\alpha), \quad M_z^C = H(-f_t \cos(\alpha) + f_n \sin(\alpha)).$$

В случае если амплитуда колебаний балки мала, соотношения между силами и смещениями можно линеаризовать [17]:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} f_y \\ M_z \end{bmatrix} &= -[k_{ts}] \begin{bmatrix} w \\ \varphi \end{bmatrix}, \\ [k_{ts}] &= \begin{bmatrix} k_n \cos^2(\alpha) + k_t \sin^2(\alpha) & H \cos(\alpha) \sin(\alpha)(k_t - k_n) \\ H \cos(\alpha) \sin(\alpha)(k_t - k_n) & H^2(k_n \sin^2(\alpha) + k_t \cos^2(\alpha)) \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

При гармоническом движении держателя $q_z(t) = h_q e^{i\omega t}$, при гармоническом движении балки $w(t) = W e^{i\omega t}$. Тогда при использовании МКЭ уравнение движения записывается в следующем виде [18]:

$$(K + K_{T-S} - M\omega^2)W = M\omega^2 I_z h_q - K_{T-S} I_z h_q.$$

В случае наличия контакта наконечника с образцом и в случае его отсутствия соответственно частотные уравнения для балки можно представить в векторной форме:

$$\frac{W}{h_q} \Big|_C = (K + K_{T-S} - M\omega^2)^{-1}(M\omega^2 - K_{T-S})I_z,$$

$$\frac{W}{h_q} \Big|_{NC} = (K + i\omega C - M\omega^2)^{-1}(M\omega^2)I_z.$$

Выражения для матриц инерции и жесткости приведены в приложении (см. [18]).

2.3. Амплитуда вертикального смещения и резонансная частота. Ниже приводятся результаты исследования амплитудно-частотных характеристик поперечных колебаний и резонансных частот первых трех мод колебаний в воздухе прямоугольной балки ACM MIKROMASH HQCSC17 (см. рис. 3) при $\alpha = 15^\circ$, $H = 15$ мкм. В качестве образцов использовались бактерии *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*. В табл. 3–5 и на рис. 8, 9 приведены значения первых трех резонансных частот ω_1 , ω_2 , ω_3 и амплитуд поперечных колебаний ACM W/h_q в отсутствие образцов (см. рис. 8) и при наличии образцов (см. рис. 9), полученные с помощью МКЭ, а также экспериментальные данные, полученные с использованием ACM JPK Instruments-NanoWizard 3. Из приведенных результатов следует, что с увеличением модуля упругости образца резонансная частота увеличивается. Это обусловлено, главным образом, большей силой взаимодействия. Поэтому резонансная частота колебаний бактерий *Salmonella typhimurium* больше резонансной частоты колебаний бактерий *Listeria monocytogenes*. Результаты, полученные с использованием МКЭ при

Таблица 3

Резонансные частоты колебаний балки ACM для первых трех мод колебаний, полученные с использованием МКЭ в режимах выдвижения и втягивания зонда

Образец	Режим выдвижения			Режим втягивания		
	ω_1 , Гц	ω_2 , Гц	ω_3 , Гц	ω_1 , Гц	ω_2 , Гц	ω_3 , Гц
В отсутствие образца	12 807,99	80 204,54	224 537,38	12 807,99	80 204,54	224 537,38
<i>Salmonella typhimurium</i>	18 196,18	81 441,17	225 067,37	13 249,64	80 292,87	224 625,71
<i>Listeria monocytogenes</i>	15 457,92	80 734,52	224 802,37	13 249,64	80 381,20	224 625,71

Таблица 4

Экспериментальные значения первых трех резонансных частот балки ACM

Образец	ω_1 , Гц	ω_2 , Гц	ω_3 , Гц
В отсутствие образца	14 380,2	95 946,4	274 169,3
<i>Salmonella typhimurium</i>	15 891,4	96 949,3	280 658,4
<i>Listeria monocytogenes</i>	15 914,3	96 853,0	280 552,6

Таблица 5

Различие $\Delta\omega$ экспериментальных значений первых трех резонансных частот колебаний балки ACM в режимах выдвижения и втягивания зонда и значений, полученных с помощью МКЭ

Образец	Режим выдвижения			Режим втягивания		
	$\Delta\omega_1$, %	$\Delta\omega_2$, %	$\Delta\omega_3$, %	$\Delta\omega_1$, %	$\Delta\omega_2$, %	$\Delta\omega_3$, %
В отсутствие образца	10,93	16,41	18,10	10,93	16,41	18,10
<i>Salmonella typhimurium</i>	12,66	15,99	19,80	16,62	17,18	19,96
<i>Listeria monocytogenes</i>	2,87	16,64	19,87	16,74	17,01	19,93

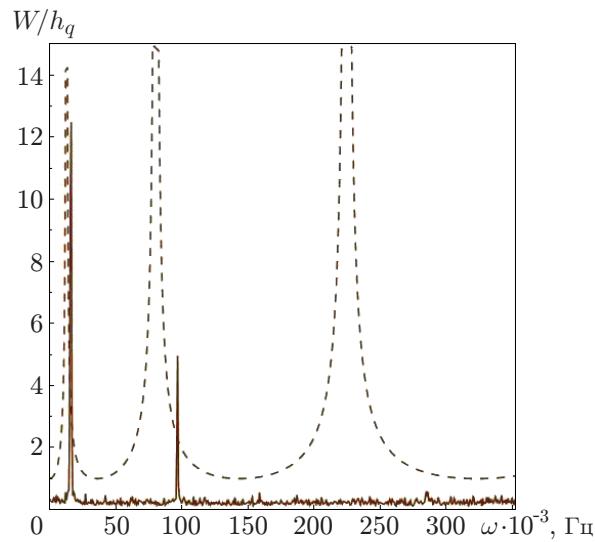


Рис. 8. Зависимости величины W/h_q от частоты ω поперечных колебаний балки ACM при выдвижении зонда, полученные с использованием МКЭ (штриховая линия) и экспериментально (сплошная линия) в отсутствие образца

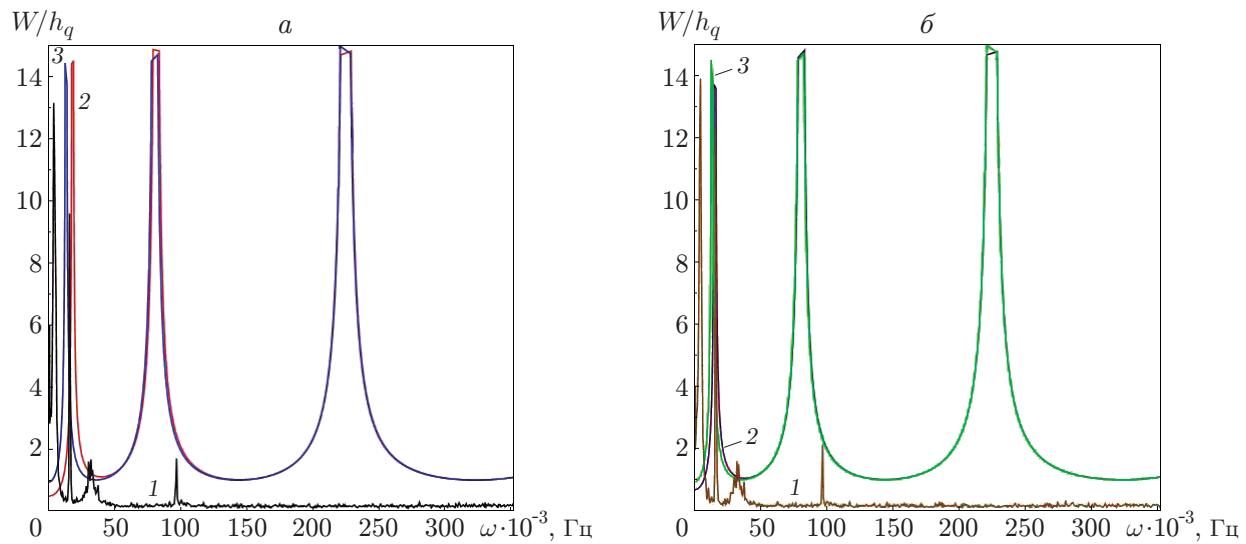


Рис. 9. Зависимости величины W/h_q от частоты ω поперечных колебаний балки ACM для образцов бактерий *Salmonella typhimurium* (а) и *Listeria monocytogenes* (б):

1 — экспериментальные данные, 2, 3 — результаты расчета с использованием МКЭ
(2 — в режиме выдвижения зонда, 3 — в режиме втягивания зонда)

выдвижении зонда, лучше согласуются с экспериментальными данными, чем результаты, полученные при его втягивании. В целом результаты численных расчетов и экспериментальные данные удовлетворительно согласуются.

Заключение. Методом наноиндентирования с использованием АСМ изучены механические характеристики бактерий *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*.

Установлено, что бактерии *Salmonella typhimurium* имеют больший модуль упругости, но меньшую силу адгезии по сравнению с бактериями *Listeria monocytogenes*. При выдвижении зонда АСМ модуль упругости больше, чем при его втягивании.

Исследованы резонансные частоты и амплитуды поперечных колебаний прямоугольной балки АСМ при использовании в качестве образцов указанных выше бактерий. Результаты исследования показывают, что резонансная частота колебаний бактерий *Salmonella typhimurium* выше резонансной частоты колебаний бактерий *Listeria monocytogenes*.

Результаты, полученные методом МКЭ, хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Приложение

Матрицы инерции и жесткости балки Тимошенко

Матрицы инерции и жесткости балки Тимошенко имеют следующий вид [18]:

$$[k]_e = \frac{12}{L^2 + 12g} \frac{EI}{L} \begin{bmatrix} 1 & & & \text{Sym} \\ L/2 & L^2/3 + g & & \\ -1 & -L/2 & 1 & \\ L/2 & L^2/6 - g & -L/2 & L^2/3 + g \end{bmatrix},$$

$$[m]_e = [m_t]_e + [m_r]_e.$$

Здесь $[m_t]_e$, $[m_r]_e$ — матрицы инерции при сдвиге и вращении соответственно:

$$[m_t]_e = \frac{\rho AL}{(L^2 + 12g)^2} \begin{bmatrix} t_{11} & & & \text{Sym} \\ t_{21} & t_{22} & & \\ t_{31} & t_{32} & t_{33} & \\ t_{41} & t_{42} & t_{43} & t_{44} \end{bmatrix},$$

$$t_{11} = \frac{13}{35} L^4 + \frac{42}{5} gL^2 + 48g^2, \quad t_{21} = \left(\frac{11}{210} L^4 + \frac{11}{10} gL^2 + 6g^2 \right) L,$$

$$t_{31} = \frac{9}{7} L^4 + \frac{18}{5} gL^2 + 24g^2, \quad t_{32} = \left(\frac{13}{420} L^4 + \frac{9}{10} gL^2 + 6g^2 \right) L,$$

$$t_{22} = \left(\frac{1}{105} L^4 + \frac{1}{5} gL^2 + \frac{6}{5} g^2 \right) L^2, \quad t_{42} = -\left(\frac{1}{140} L^4 + \frac{1}{5} gL^2 + \frac{6}{5} g^2 \right) L^2,$$

$$t_{33} = t_{11}, \quad t_{41} = -t_{32}, \quad t_{43} = -t_{21}, \quad t_{44} = t_{22},$$

$$[m_r]_e = \frac{\rho AL}{(L^2 + 12g)^2} \left(\frac{r}{L} \right)^2 \begin{bmatrix} r_{11} & & & \text{Sym} \\ r_{21} & r_{22} & & \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & \\ r_{41} & r_{42} & r_{43} & r_{44} \end{bmatrix},$$

$$r_{11} = \frac{6}{5} L^4, \quad r_{21} = \left(\frac{1}{10} L^2 - 6g^2 \right) L^3, \quad r_{22} = \left(\frac{2}{15} L^4 + 2gL^2 + 48g^2 \right) L^2,$$

$$r_{31} = -r_{11}, \quad r_{32} = -r_{21}, \quad r_{33} = r_{11}, \quad r_{41} = r_{21}, \quad r_{43} = -r_{21}, \quad r_{44} = r_{22},$$

$$r_{42} = \left(-\frac{1}{30} L^4 - 2gL^2 + 24g^2 \right) L^2, \quad g = \frac{EI}{kGA}, \quad r = \sqrt{\frac{I}{A}}.$$

ЛИТЕРАТУРА

1. Song S., Vuai M. S., Zhong M. The role of bacteria in cancer therapy — enemies in the past, but allies at present // Infectious Agents Cancer. 2018. V. 13. 9.
2. Kawai K., Miyazaki J., Joraku A. Bacillus Calmette — Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine // J. Cancer Sci. 2013. V. 104. P. 22–27.
3. Brandau S., Riemensberger J., Jacobsen M. NK cells are essential for effective BCG immunotherapy // Intern. J. Cancer. 2001. V. 92. P. 697–702.
4. Krykawski M. P. Combined bacterial and viral treatment: a novel anticancer strategy // Centr. Europ. J. Immunol. 2015. V. 40, N 3. P. 366–372.
5. Kasinskas R. W., Forbes N. S. *Salmonella typhimurium* specifically chemotax and proliferate in heterogeneous tumor tissue in vitro // J. Biotechnol. Bioengng. 2006. V. 94. P. 710–721.
6. Wood L. M., Paterson Y. Attenuated *Listeria monocytogenes*: a powerful and versatile vector for the future of tumor immunotherapy // Frontiers Cellular Infect. Microbiol. 2014. V. 4. 51.
7. Binning G., Quate C. F., Gerber C. Atomic force microscope // Phys. Rev. Lett. 1986. V. 56, N 9. P. 930–933.
8. Eslami S., Jalili N. A comprehensive modeling and vibration analysis of AFM microcantilevers subjected to nonlinear tip-sample interaction forces // Ultramicroscopy. 2012. V. 117. P. 31–45.
9. Payam A. F. Sensitivity of flexural vibration mode of the rectangular atomic force microscope micro cantilevers in liquid to the surface stiffness variations // Ultramicroscopy. 2013. V. 135. P. 84–88.
10. Korayem M. H., Sharahi H. J., Korayem A. H. Comparison of frequency response of atomic force microscopy cantilevers under tipsample interaction in air and liquids // J. Sci. Iran. 2012. V. 19, N 1. P. 106–112.
11. Korayem M. H., Damirchi M. The effect of fluid properties and geometrical parameters of cantilever on the frequency response of atomic force microscopy // Precis. Engng. 2014. V. 38, N 2. P. 321–329.
12. Rezaei I., Sadeghi A. Vibrational behavior of atomic force microscope beam via different polymers and immersion environments // Europ. Phys. J. Plus. 2021. V. 72. P. 137–171.
13. Timoshenko S. P. Theory of elasticity / S. P. Timoshenko, J. N. Goodier. N. Y.: McGraw-Hill, 1951.
14. Derjaguin B. V., Muller V. M., Toporov Y. P. Adhesion of spheres: Effect of contact deformations on the adhesion of particles // J. Colloid Interface Sci. 1975. V. 53, N 2. P. 314–326.
15. Turner J. A. Non-linear vibrations of a beam with cantilever — Hertzian contact boundary conditions // J. Sound Vibrat. 2004. V. 275, N 1/2. P. 177–191.
16. Reddy J. N. An introduction to the finite element method. N. Y.: McGraw-Hill, 2005.
17. Korayem A. H., Alipour A., Younesian D. Vibration suppression of atomic-force microscopy cantilevers covered by a piezoelectric layer with tensile force // J. Mech. Sci. Technol. 2018. V. 32. P. 4135–4144.
18. Lin Y. H. Vibration analysis of Timoshenko beams traversed by moving loads // J. Marine Sci. Technol. 1994. V. 2, N 1. P. 25–35.

Поступила в редакцию 18/IV 2023 г.,
после доработки — 18/IV 2023 г.
Принята к публикации 4/VIII 2023 г.