

Научная статья

УДК 539.32

doi: 10.17223/19988621/97/5

Численное исследование механического поведения сегмента позвоночника с остеосаркомой при физиологических и акустических нагрузках

Галина Максимовна Еремина¹, Алексей Юрьевич Смолин²,
Ирина Павловна Мартышина³

^{1, 2, 3} Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения
Российской академии наук, Томск, Россия

² Томский государственный университет, Томск, Россия

¹ anikeeva@ispms.ru

² asmolin@ispms.ru

³ mira@ispms.ru

Аннотация. Важнейшие особенности материалов скелета человека – их проницаемая пористость, варьируемая в широком диапазоне значений, насыщенность биологической жидкостью, а также большой разброс упругих характеристик. Разработана макромеханическая модель сегмента четвертого и пятого грудных позвонков с учетом реальных значений пороупругих параметров биологических тканей, в том числе ракового образования. Для этого использована модифицированная модель пороупругости Био, адаптированная для метода подвижных клеточных автоматов. Анализ результатов моделирования согласно механобиологическим принципам показал, что при физиологических нагрузках механические напряжения и давление флюида в порах не препятствуют росту раковых клеток. При акустическом воздействии с интенсивностью 0,2–0,3 МДж/мм² напряженное состояние способствует восстановлению костной ткани в пораженной области.

Ключевые слова: напряженно-деформируемое состояние, пороупругая модель, метод подвижных клеточных автоматов, биологические ткани, рак

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 23-79-001107; <https://tscf.ru/en/project/23-79-01107/>

Для цитирования: Еремина Г.М., Смолин А.Ю., Мартышина И.П. Численное исследование механического поведения сегмента позвоночника с остеосаркомой при физиологических и акустических нагрузках // Вестник Томского государственного университета. Математика и механика. 2025. № 97. С. 66–82. doi: 10.17223/19988621/97/5

Original article

Numerical study of the mechanical behavior of a spinal segment with osteosarcoma under physiological and acoustic loading

Galina M. Eremina¹, Aleksey Yu. Smolin², Irina P. Martyshina³

^{1, 2, 3} Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

¹ anikeeva@ispms.ru

² asmolin@ispms.ru

³ mira@ispms.ru

Abstract. Determination of the stress state is a key aspect in developing methods for the mechanical stimulation of structural reorganization processes in biological tissues. The most important features of human skeletal materials include permeability, porosity (varying in a wide range of values and saturated with biological fluid), and a broad spectrum of elastic properties. Neoplastic processes in the bone matrix lead to local structural reorganization of the tissue in the affected area, which is characterized by reduced elastic characteristics and permeability.

A macromechanical model of the fourth and fifth thoracic vertebrae segments is developed with allowance for realistic poroelastic parameters of biological tissues, including tumor formation. To describe the mechanical behavior of biological tissues, the modified Biot model of poroelasticity is used and adapted to the method of movable cellular automata. A geometric model of the thoracic spine segment is constructed in FreeCAD, accounting for its structural features. The model is studied under loads similar to physiological conditions and under external acoustic exposure.

Analysis of the simulation results based on mechanobiological principles shows that under physiological loading, the levels of hydrostatic and pore fluid pressures are insufficient to suppress the differentiation and proliferation of cancer cells. Under acoustic exposure with an intensity of 0.2–0.3 mJ/mm² in the area with neoplastic process, the conditions are provided for transferring healthy stem cells and regeneration of bone tissue in the affected area.

Keywords: stress-strain state, poroelastic model, method of movable cellular automata, biological tissues, cancer

Acknowledgments: This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-79-01107; <https://rscf.ru/en/project/23-79-01107/>).

For citation: Eremina, G.M., Smolin, A.Yu., Martyshina, I.P. (2025) Numerical study of the mechanical behavior of a spinal segment with osteosarcoma under physiological and acoustic loading. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Matematika i mehanika – Tomsk State University Journal of Mathematics and Mechanics.* 97. pp. 66–82. doi: 10.17223/19988621/97/5

Введение

Описание напряженно-деформированного состояния тканей скелета является важной, но в то же время и очень трудной задачей механики. В первую очередь это обусловлено сложной иерархической структурой биологических тканей.

Вторым важным аспектом живых тканей является наличие внутритканевой жидкости, которая расположена внутри пористого пространства, имеющего структуру взаимосвязанных каналов и обеспечивающего проницаемость даже при незначительной общей пористости. Третий аспект – постоянное изменение твердых тканей под действием механических напряжений. Так, в живых костях непрерывно происходит процесс так называемого ремоделирования, т.е. разрушения старых тканей специальными клетками – остеокластами, и зарождение новых тканей другими клетками – остеобластами. Этот процесс регулируется сложными химическими реакциями на уровне клеточных сигналов, на которые, в свою очередь, влияют механические напряжения и деформации.

Кроме того, в тканях возможно возникновение новообразований с совершенно другими механическими свойствами. Так, низкий уровень напряжений и высокопористое пространство костной ткани позвоночника создают благоприятные условия для определения фенотипа клеток как злокачественных [1–3]. Исследования последнего десятилетия показали, что низкий уровень гидростатического давления в поровой структуре костного матрикса (менее 10 кПа) приводит к дифференцировке злокачественных клеток [4]. Согласно данным [5], сжимающие напряжения выше 10 кПа могут снижать пролиферацию раковых клеток и приводить к деградации опухоли. Важно отметить, что диапазон напряжений, вызывающих опухолевые клетки, варьирует в зависимости от типа раковых клеток. Однако общая тенденция, наблюдаемая в большинстве исследований по этой теме, заключается в том, что сжимающее напряжение выше 40 кПа способствует остановке процессов дифференцировки клеток злокачественной ткани для большинства типов рака [6]. В соответствии с механобиологической концепцией механические сигналы, стимулирующие дифференцировку клеток здоровых биологических тканей, могут способствовать прекращению пролиферации злокачественных клеток [7]. Было отмечено, что при уровне средних напряжений в интервале от 40 до 150 кПа может остановиться рост первичных и вторичных очагов неопластического процесса в твердых биологических тканях. Согласно [8], механическое напряжение способно существенно влиять на активность как опухолевых, так и костных клеток, потенциально вызывая противоопухолевый эффект и положительную структурную перестройку тканей в пораженной области. Самой естественной механической стимуляцией является физическая активность. Однако влияние ежедневной физической активности, включая ее тип и другие факторы, на рост первичных и вторичных раковых опухолей остается темой для дискуссий, которая требует дальнейших исследований [9]. В настоящее время активно разрабатываются методики внешней механической стимуляции процессов регенерации биологических тканей, в том числе методы, основанные на акустическом воздействии (ударно-волновая терапия) [10].

Для исследования влияния механической стимуляции на положительную структурную перестройку в области онкологического образования проводятся многочисленные исследования как *in vitro* [10], так и *in vivo* [11]. Исследования *ex vivo* сконцентрированы на гистологических исследованиях, а также на томографических или рентгеновских изображениях. Данные подходы позволяют распознать локализованные области неопластического процесса [12]. Исследования онкологических заболеваний требуют больших материальных ресурсов и ограничены нравственными принципами. Имитационное моделирование с помощью вычислительных

машин делает возможной оценку влияния уровня механического воздействия на различные участки организма, пораженные онкологическим образованием, в отличие от натурных экспериментов, которые ограничены моральными принципами [13]. Подход, основанный на описании биологических тканей как изотропного упругого тела, широко используется для исследования напряженно-деформированного состояния костных тканей при механических нагрузках [14]. Упругая модель дает возможность проводить корректное описание механического поведения костных тканей, но не позволяет достаточно точно воспроизвести нелинейное поведение тканей межпозвоночных дисков. Гиперупругие модели широко используются для описания мягких тканей межпозвоночного диска и раковых тканей [15], поскольку они могут точно улавливать нелинейное поведение биологических тканей при больших смещениях. Ткани, пораженные неопластическим процессом, демонстрируют вязкоупругое поведение, на которое влияет изменение деформации во времени [16]. Для описания деформационного поведение позвоночного столба и злокачественных новообразований выбирают двухфазные модели типа пороупругости, преимуществом которых является неявный учет тканевой жидкости [17].

Основная доля исследований сконцентрирована, прежде всего, на аспектах роста объема опухолевого процесса и внедрения опухоли в костную структуру в макроскопическом масштабе при внешней механической стимуляции [18]. Результаты имитационного моделирования на основе подходов механики сплошных сред влияния внешней механической стимуляции на развитие неопластического процесса с учетом персонализированных данных были представлены в статье [19].

Цель настоящей работы – исследование напряженно-деформированного состояния грудного сегмента позвоночника при квазистатическом и динамическом нагружении с учетом различных пороупругих характеристик таких его составляющих, как твердые костные ткани, мягкие ткани межпозвоночного диска, а также злокачественного образования. По результатам исследования проанализированы условия для структурной перестройки костной ткани в пораженной области. В качестве метода исследования использовался дискретный подход с реализованной в нем моделью пороупругого тела.

Метод моделирования

В качестве инструмента для имитационного моделирования использовался метод подвижных клеточных автоматов (ПКА), который основывается на дискретном подходе к описанию о структуры материалов [20]. Пороупругая модель на основе соотношений Био была применена для описания механического поведения тканей позвоночного столба и онкологического образования. Модель двухфазной среды, реализованная в методе ПКА, строится на предположении о том, что материал состоит из пористой структуры, которая вмещает в себя флюид (рис. 1). Построенная модель пороупругого тела в методе подвижных клеточных автоматов хорошо зарекомендовала себя для моделирования механического поведения твердых биологических тканей и геоматериалов.

В предлагаемом методе численного моделирования материал рассматривается как набор дискретных частиц (клеточные автоматы). Дискретные элементы взаимодействуют в соответствии с определенными правилами многочастичного взаимодействия и могут изменять свое состояние (подвижные). Это позволяет рассмат-

ривать деформационное поведение такой системы как изотропного упругопластического тела в рамках подхода частиц. Движение системы автоматов описывается уравнениями Ньютона–Эйлера

$$\begin{cases} m_i \frac{d^2 \mathbf{R}_i}{dt^2} = \sum_{j=1}^{N_i} \mathbf{F}_{ij}^{\text{pair}} + \mathbf{F}_i^\Omega, \\ \hat{J}_i \frac{d\omega_i}{dt} = \sum_{j=1}^{N_i} \mathbf{M}_{ij}, \end{cases} \quad (1)$$

где \mathbf{R}_i , ω_i , m_i и \hat{J}_i радиус-вектор, скорость вращения, масса и момент инерции автомата i соответственно, $\mathbf{F}_{ij}^{\text{pair}}$ – парная сила механического взаимодействия автоматов i и j , \mathbf{F}_i^Ω – объемнозависящая сила, действующая на автомат i и обусловленная взаимодействием его соседей с другими автоматами. В последнем уравнении $\mathbf{M}_{ij} = q_{ij} (\mathbf{n}_{ij} \times \mathbf{F}_{ij}^{\text{pair}}) + \mathbf{K}_{ij}$, здесь q_{ij} – расстояние от центра i -го автомата до точки его взаимодействия (контакта) с j -м автоматом, $\mathbf{n}_{ij} = (\mathbf{R}_j - \mathbf{R}_i)/r_{ij}$ – единичный вектор ориентации пары $i-j$, r_{ij} – расстояние между центрами автоматов.

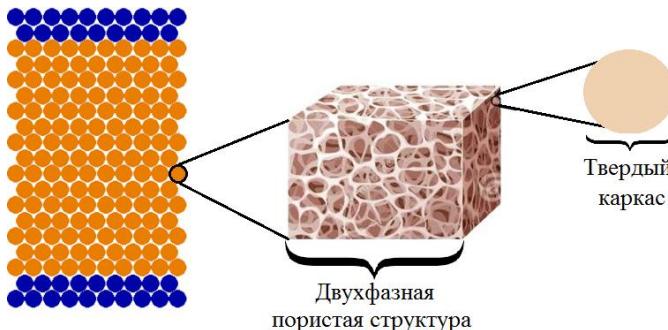


Рис. 1. Представление материала в пороупругой модели метода подвижных клеточных автоматов

Fig. 1. Representation of the material in a poroelastic model of the method of movable cellular automata

С помощью процедуры осреднения для тензора напряжений в автомате выражение для компонент усредненного тензора напряжений в элементе i принимает вид:

$$\bar{\sigma}_{\alpha\beta}^i = \frac{1}{V_i} \sum_{j=1}^{N_i} q_{ij} n_{ij,\alpha} F_{ij,\beta}, \quad (2)$$

где α и β обозначают оси X , Y , Z лабораторной системы координат, V_i – текущий объем автомата i , $n_{ij,\alpha}$ – α -компоненты единичного вектора \mathbf{n}_{ij} , $F_{ij,\beta}$ – β -компоненты полной силы, действующей в точке «контакта» между автоматами i и j .

Воздействие жидкой фазы, содержащейся в поровой структуре дискретного элемента, на его напряженное состояние описывается на основе линейной модели пороупругости. Для описания переноса жидкости в фильтрационном объеме элемента он рассматривается как материал, пронизанный сетью взаимосвязанных пор и каналов. Материал твердого каркаса этого материала, вообще говоря, также является пористым. Однако ввиду того, что объемная доля его пор и их размеры

пренебрежимо малы по сравнению с размерами и объемной долей пор всего материала, можно предположить, что на микро- и мезоуровнях материал порового каркаса биологических материалов является сплошным, однородным и изотропным. Поэтому справедливо упрощение модели пороупругости, основанной на соотношениях Био:

$$K_s = K_s' = K_s'',$$

где K_s' – микроскопический модуль объемного сжатия каркаса в дренированном состоянии, K_s'' – микроскопический модуль объемного сжатия каркаса в недренированном состоянии.

Предполагается, что градиент давления жидкости играет существенную роль в процессе перераспределения флюида в поровом пространстве материала. В пренебрежении гравитационными эффектами уравнение фильтрации в поровом пространстве твердого тела может быть записано следующим образом:

$$\varphi \frac{\partial \rho}{\partial t} = K_{\text{fl}} \nabla \left[\frac{k}{\eta} \nabla \rho \right], \quad (3)$$

где η – вязкость жидкости, φ – пористость, k – коэффициент проницаемости твердого каркаса, определяемый как

$$k = \varphi d_{\text{ch}}^2, \quad (4)$$

где d_{ch} – эффективный диаметр фильтрационного канала.

Стоит отметить, что поровая структура разных биологических тканей имеет разное строение, но она всегда является проницаемой. Так, несмотря на то что компактная костная ткань характеризуется малой общей пористостью, она имеет связанную сеть каналов, по которым происходит перераспределение флюида [21].

Жидкостный компонент предполагается линейно сжимаемым. Значение порового давления жидкости в объеме автомата рассчитывается на основе соотношений модели пороупругости Био с использованием текущего значения порового объема. В развитой модели жидкость полагается слабосжимаемой и описывается с помощью линейного уравнения состояния

$$\rho(P^{\text{pore}}) = \rho_0 \left(1 + \left(P^{\text{pore}} - P_0 \right) / K_{\text{fl}} \right), \quad (5)$$

где ρ и P^{pore} – текущие значения плотности и давления жидкости в поровом пространстве; ρ_0 и P_0 – значения плотности и давления жидкости при атмосферных условиях; K_{fl} модуль всестороннего сжатия жидкости.

Тогда уравнения для вычисления компонент тензора напряжений примут вид:

$$\begin{aligned} \sigma_{\alpha\alpha} &= 2G \left(\varepsilon_{\alpha\alpha} - a P^{\text{pore}} / K \right) + \left(1 - 2G / K \right) \sigma^{\text{mean}}, \\ \tau_{\alpha\beta} &= G \gamma_{\alpha\beta}, \end{aligned} \quad (6)$$

где a – коэффициент Био, определяемый по формуле

$$a = 1 - \frac{K}{K_s}.$$

В данной работе рассмотрены как стандартный случай сжимаемого тела различной пористости ($K/K_s \leq 1$, $K/K_{\text{fl}} \leq 1$), так и предельный случай для малосжимаемого низкопроницаемого высокопористого тела ($K/K_s \ll 1$, $K/K_{\text{fl}} \ll 1$). Для данного

случая использование эффективных упругих модулей пористого тела, полученных в результате экспериментальных исследований, в качестве входных параметров модели может привести к потере устойчивости, а также некорректным результатам моделирования. Для данного случая предлагается в качестве упругого параметра дренированного тела использовать его максимально возможное значение. Методика расчета максимально возможного упругого параметра таких материалов была предложена в 60-х гг. XX в. Хашином и Штрикманом [22]:

$$K \leq K_s - \frac{3\varphi K}{2 + \varphi}. \quad (7)$$

Необходимость корректного описания пороупругих материалов в широком диапазоне пористости, проницаемости и сжимаемости обусловлена тем, что рассматриваемый в данной работе сегмент позвоночника включает множество структурных составляющих с различной структурой пористости и упругих свойств. Так, согласно изложенному подходу, костные ткани (трабекулярную и компактную) можно классифицировать как сжимаемые пороупругие тела, а мягкие ткани межпозвоночного диска (хрящевая ткань, периферические фиброзные кольца и пульпозное ядро) и раковой опухоли – как малосжимаемые пороупругие тела (таблица).

Физико-механические свойства тканей позвоночника

Ткань	Плотность, ρ_d , кг/м ³	Объемный модуль, K , МПа	Модуль сдвига, G , МПа	Объемный модуль каркаса, K_s , ГПа	Пористость*, φ	Проницаемость*, k , м ²
Периферические кольца (фибро-хрящевая)	1 060	1.1	0.825	2	0.782	1.1×10^{-19}
Пульпозное ядро (ПЯ)	1 060	0.625	0.288	1	0.83	3×10^{-19}
Хрящевая	1 000	8.3	0.87	1	0.8	7×10^{-18}
Компактная	1 850	10 000	4 600	12	0.04	1×10^{-19}
Трабекулярная	700	100	75	10	0.7	1×10^{-16}
Злокачественная	800	0.003	0.002	5	0.8	2.14×10^{-18}

Структурно-механическая модель позвоночно-двигательного сегмента грудного отдела

В данной работе представлена модель позвоночно-двигательного сегмента на уровне четвертого и пятого грудных позвонков (в специальной литературе обозначаются как Т4 и Т5). Сегмент представляет собой композицию из позвонков, между которыми расположен межпозвоночный диск (рис. 2, a). Внутри позвонка находится трабекулярное вещество, которое окружено слоем компактной ткани (рис. 2, b). Межпозвоночный диск представляет собой трехкомпонентную композицию, включающую в себя такие компоненты, как студенистое ядро, периферические кольца и концевые пластины хрящевой ткани (см. рис. 2, b).

Геометрическая модель позвоночника была взята из открытых источников Интернет. Для создания кортикальной оболочки, пульпозного (студенистого) ядра, хрящевых концевых пластинок и фиброзного кольца использовалось программное обеспечение FreeCAD.

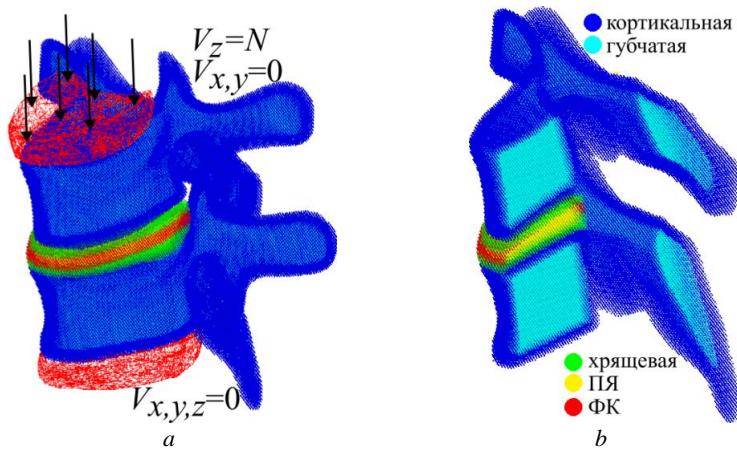


Рис. 2. Структурно-механическая модель позвоночно-двигательного сегмента, представленная в виде упаковки автоматов: кинематические условия, имитирующие положение стоя (a), сечение с указанием материалов (b)

Fig. 2. Structural-mechanical model of the spinal motion segment represented as a packing of automata: (a) kinematic conditions simulating standing position and (b) a model cross-section with indicated materials

Пороупругие свойства биологических тканей грудного отдела позвоночника, используемые в данной модели, представлены таблице и соответствуют литературным данным [23]. Предполагается, что жидкость в тканях позвоночника и раковой опухоли соответствует свойствам физиологического раствора с модулем объемного сжатия $K_{fl} = 2.4$ ГПа, вязкостью $\eta_{fl} = 10^{-3}$ Па·с и плотностью $\rho_{fl} = 1\,000$ кг/м³ [24].

Верификация и валидация модели

Для проверки адекватности модели на первом этапе была выполнена ее верификация по параметру «эффективная жесткость». Верификация заключается в оценке корректности и эффективности численной схемы, используемой в модели. Количество частиц в модельном образце изменяется в диапазоне от 85 372 до 973 136 элементов (радиус автоматов от 0.225 мм до 0.1 мм соответственно).

Моделировалось одноосное сжатие, имитирующее положение стоя. Для этого на имитационную модель позвоночно-двигательного сегмента вдоль вертикальной оси позвоночного столба задавалось механическое воздействие, соответствующее одноосному сжатию с постоянной скоростью 10 мм/с до достижения заданной силы нагружения (см. рис. 2). Результаты верификации разработанной структурно-механической модели по параметру «эффективная жесткость» продемонстрировали, что наибольшее расхождение в значении выходного показателя между минимальной (123 391 автомата) и максимальной дискретизацией составляет менее 2% (рис. 3).

Процесс проверки адекватности входных данных структурно-механической модели позвоночно-двигательного сегмента осуществлялся по параметру «внутридисковое давление» (величина сжимающего напряжения) [25] при одноосном сжатии, имитирующем положение стоя. Среднее значение внутридискового давления для нагружения 200 Н колеблется в диапазоне от 200–400 кПа. На рис. 4

приведены результаты валидации модели сегмента грудного отдела позвоночника с экспериментальными данными, приведенными в работе [26].

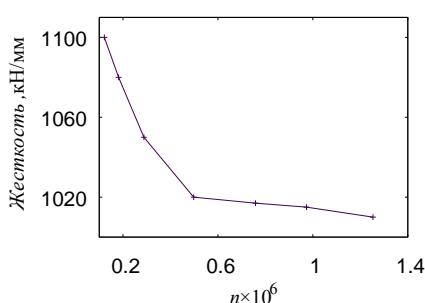


Рис. 3. Зависимость жесткости сегмента грудного отдела позвоночника T4, T5 от количества автоматов
Fig. 3. Stiffness of the T4, T5 thoracic spine segment versus number of elements

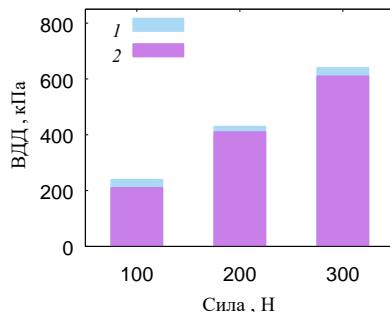


Рис. 4. Гистограмма внутридискового давления при одноосном сжатии с разными силами (1 – экспериментальные данные [26], 2 – данные расчетов по разработанной модели)
Fig. 4. Histogram of intradiscal pressure under uniaxial compression with different loads (1, experimental data [26]; and 2, calculated results)

Для исследования влияния физической активности на условия для положительной структурной перестройки в области ракового образования структурно-механическая модель, представленная на рис. 2, была модифицирована. В нее было добавлено сферическое включение с определенными свойствами, имитирующее раковую опухоль. Механические характеристики раковой ткани представлены в таблице. Кинематические условия были подобными параметрами механического воздействия используемым при проверке корректности работы модели.

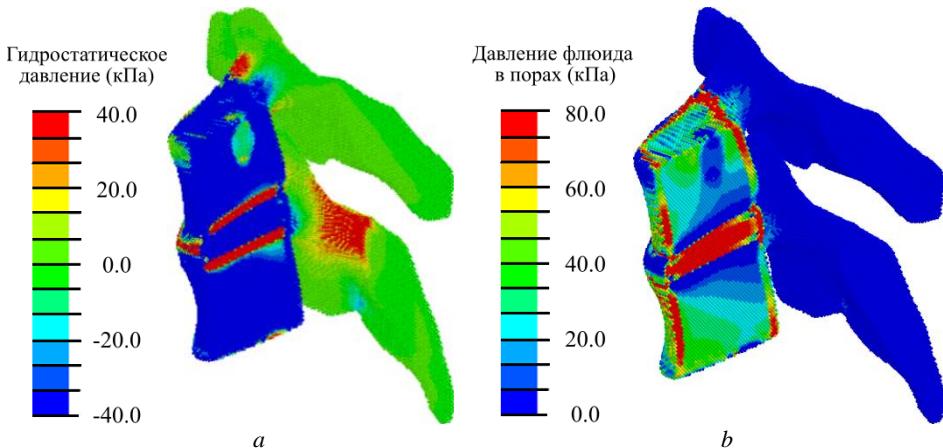


Рис. 5. Распределение среднего напряжения (a) и давления внутритканевой жидкости (b) в позвоночно-двигательном сегменте со злокачественной неоплазией в положении стоя при силе 200 Н
Fig. 5. Fields of the (a) mean stress and (b) interstitial fluid pressure in the spinal motion segment with malignant neoplasia in the standing position under a load of 200 N

Обработка результатов численного исследования позволила установить, что в объеме локализации неопластического процесса возникают условия для формирования фенотипа злокачественных клеток (средние напряжения < 40 кПа). В непосредственной близости от неопластического процесса возникает кольцо шириной 3 мм, напряженно-деформированное состояние которого можно интерпретировать как благоприятные условия для дальнейшей пролиферации злокачественных клеток (рис. 5, a). Кроме того значение давления внутритканевой жидкости (рис. 5, b) в области вокруг новообразования показал, что уровень данного параметра недостаточен для трансфера здоровых стволовых клеток в пораженную область (< 20 кПа [27]).

Моделирование акустического воздействия на сегмент грудного отдела позвоночника с остеосаркомой

Новообразования, зародившиеся из мезенхимальной ткани (кости, хрящи) имеют наиболее негативный прогноз. При лечении пациентов с новообразованиями в области позвоночно-двигательного сегмента в инициальной фазе высокие результаты в лечении продемонстрировали подходы, основанные на химиотерапии и физиотерапии. Главной целью физиотерапии считается формирование среды с благоприятными условиями для доставки здоровых стволовых клеток в пораженную зону. Предполагается, что последующим шагом в деактивации неопластического процесса будет дифференцировка поступивших мультипотентных клеток на остеобласти и другие структурные единицы здоровых биологических тканей. Образование защитной склерозной оболочки (стромы) вокруг новообразования является существенной преградой к доставке прогенеторных клеток в поврежденную область. Поэтому важной является разработка малоинвазивных методик физиотерапии, применяемой для создания условий для переноса здоровых стволовых клеток в область с неопластическим процессом.

В представленном исследовании была разработана структурно-механическая модель позвоночно-двигательного сегмента с новообразованием при акустическом воздействии (рис. 6, a). При численном исследовании был воспроизведен малоинвазивный способ установки медного аппликатора, который находился в зоне реберной суставной поверхности четвертого грудного позвонка. Анализировалось влияние акустической стимуляции с плотностью потока энергии в интервале от 0.01 до 0.5 мДж/мм².

Для имитации акустического воздействия крайние элементы верха и низа модели позвоночно-двигательного сегмента были неподвижны, а элементы поверхностного слоя аппликатора двигались со скоростью V_y , соответствующей заданной плотности потока энергии воздействия частотой 1 МГц [28] (рис. 6, b).

При малоинтенсивном акустическом воздействии с плотностью потока энергии менее 0.01 мДж/мм² (рис. 8) в области новообразования и вокруг него возникают условия для формирования фенотипа злокачественных клеток (среднее напряжение < 40 кПа). При стимуляции с плотностью потока энергии в интервале 0.01 до 0.1 мДж/мм² в объеме менее 15% новообразования возникают сжимающие напряжения достаточные для гибели злокачественных клеток (< 40 кПа). Однако также наблюдается область объемом около 15% с растягивающими напряжениями, которые способствуют развитию злокачественного образования и созданию защитного

слоя (стромы) вокруг опухоли. При среднеинтенсивном акустическом нагружении в интервале 0.1–0.15 мДж/мм² в 35% от объема новообразования наблюдается достаточный уровень сжимающих напряжений вызывающий прекращение злокачественного клеточного цикла в новообразовании.

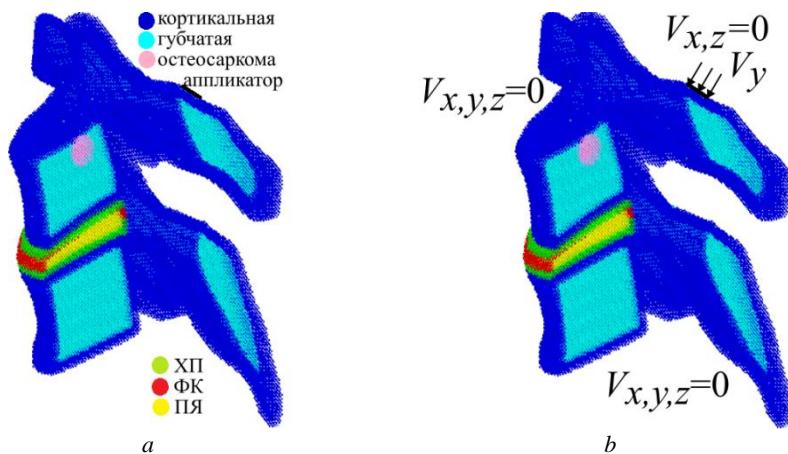


Рис. 6. Структурно-механическая модель позвоночно-двигательного сегмента, пораженного злокачественной неоплазией, представленная в виде набора элементов: сечение модели с указанием типов тканей (a) и кинематическими условиями (b)

Fig. 6. Structural-mechanical model of the spinal motion segment affected by malignant neoplasia, represented as a set of elements: a model cross-section with indicated (a) tissue types and (b) loading conditions for the acoustic effect

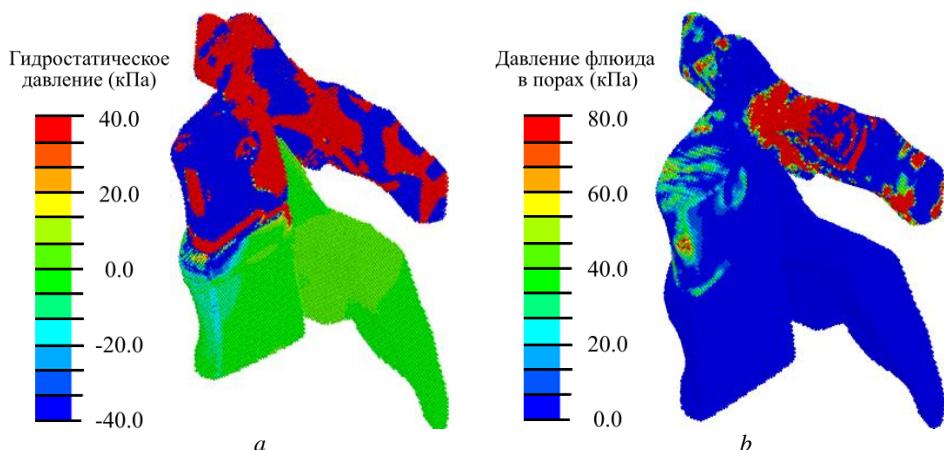


Рис. 7. Распределение среднего напряжения (a) и давления внутритканевой жидкости (b) при акустическом воздействии на сегмент грудного отдела позвоночника, пораженного остеосаркомой, с плотностью потока энергии 0.25 мДж/мм²

Fig. 7. Fields of the (a) mean stress and (b) biological fluid pressure under acoustic exposure of the thoracic spine segment affected by osteosarcoma with an energy flux density of 0.25 mJ/mm²

При данной величине акустической стимуляции также наблюдаются участки с растягивающими напряжениями, способствующими дальнейшему формированию фенотипа злокачественных клеток и образованию защитного кокона вокруг него. В менее 40% объема новообразования возникает достаточный уровень сжимающих напряжений для клеточного цикла и функционирования новообразования при механической стимуляции в диапазоне $0.15\text{--}0.3\text{ мДж/мм}^2$ (см. рис. 7, a). При акустическом воздействии в данном интервале в объеме 25% новообразования наблюдаются участки с походящими условиями для продолжения клеточного цикла остеосаркомы и создания защитного кокона (склеротического кольца) вокруг нее. При высокointенсивном акустическом воздействии (более 0.3 мДж/мм^2) наблюдаются зоны с растягивающими и сжимающими напряжениями более 0.15 МПа , что может привести к дифференцировке клеток фиброзной ткани. Такой эффект может привести к увеличению толщины и снижению проницаемости защитного кокона, что, в свою очередь, создаст преграду для поступления в пораженную область мультипотентных клеток. Паттерн давления флюида в порах (см. рис. 7, b) свидетельствует о достаточном уровне данного параметра для переноса здоровых стволовых клеток в зону злокачественного новообразования при акустическом воздействии более 0.2 мДж/мм^2 .

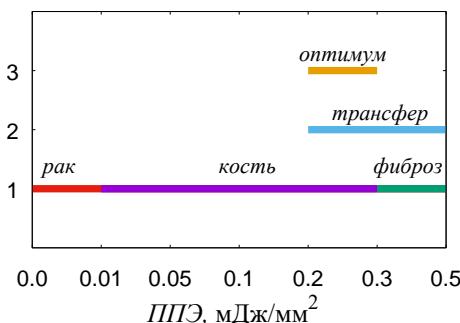


Рис. 8. Оптимальные параметры акустического воздействия для активации различных биологических процессов

Fig. 8. Optimal parameters of the acoustic exposure for the activation of various biological processes

На рис. 8 обобщены полученные результаты в виде диапазонов акустического воздействия на рассматриваемый сегмент позвоночника, приводящих к активации различных биологических процессов, таких как рост определенного вида ткани и трансфер стволовых клеток. Оптимальным для клеточного цикла раковой опухоли и регенерации поврежденных неопластическим процессом тканей установлен интервал акустического воздействия от 0.2 до 0.3 мДж/мм^2 . Дальнейшее увеличение величины плотности потока энергии (при инвазивном расположении аппликатора) способствует формированию и росту защитной оболочки вокруг злокачественного новообразования.

Заключение

Разработана структурно-механическая модель грудного позвоночно-двигательного сегмента с учетом разнообразия свойств его тканей как пороупругих материалов.

При этом использовалась модифицированная модель пороупругости Био, адаптированная к методу подвижных клеточных автоматов. Исследовано механическое поведение разработанной модели при статическом и акустическом воздействии, в том числе в случае неопластического процесса. Для верификации и валидации модели моделировалось одноосное сжатие с постоянной скоростью 10 мм/с. При акустическом воздействии нагружение задавалось через смещение медного аппликатора в зоне реберной суставной поверхности четвертого грудного позвонка. При этом автоматам аппликатора задавалась скорость, соответствующая плотности потока энергии акустического воздействия с частотой 1 МГц.

Результаты моделирования механического поведения грудного позвоночно-двигательно сегмента при статических и динамических нагрузках можно резюмировать следующим образом:

– использование модификации модели Био для предельного случая малосжимаемых материалов (введение эффективного объемного модуля дренированного материала) позволяет корректно описывать механическое поведение всех тканей сегмента позвоночника, в том числе пораженного неопластическим процессом;

– при физиологических нагрузках сегмента с остеосаркомой напряженно-деформированное состояние в области новообразования можно интерпретировать как благоприятные условия для дальнейшего роста опухоли;

– при акустическом нагружении сегмента с плотностью потока энергии в диапазоне 0,2–0,3 мДж/мм² формируемое в нем напряженно-деформированное состояние может способствовать положительной структурной перестройке в зоне неопластического процесса и переносу туда здоровых стволовых клеток.

В качестве возможности практического применения полученных результатов следует указать, что они могут быть использованы при разработке терапевтических подходов нового поколения с учетом индивидуальных особенностей организма пациента для лечения онкологических заболеваний.

Список источников

1. *Jiang Z.Y., Liu J.B., Wang X.F., Ma Y.S., Fu D.* Current status and prospects of clinical treatment of osteosarcoma // *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2022. V. 21. Art. 15330338221124696. doi: 10.1177/15330338221124696
2. *Riehl B.D., Kim E., Bouzid T., Lim J.Y.* The role of microenvironmental cues and mechanical loading milieus in breast cancer cell progression and metastasis // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. V. 8. Art. 608526. doi: 10.3389/fbioe.2020.608526
3. *Kallli M., Stylianopoulos T.* Defining the role of solid stress and matrix stiffness in cancer cell proliferation and metastasis // *Frontiers in Oncology*. 2018. V. 8. Art. 55. doi: 10.3389/fonc.2018.00055
4. *Akinpelu A., Akinsipe T., Avila L.A., Arnold R.D., Mistriots P.* The impact of tumor microenvironment: unraveling the role of physical cues in breast cancer progression // *Cancer Metastasis Review*. 2024. V. 43 (2). P. 823–844. doi: 10.1007/s10555-024-10166-x
5. *Blanco H., Gomez J., Melchor R., Palma J., Soler G.* Mechanotransduction in tumor dynamics modeling // *Phys. Life Review*. 2023. V. 44. P. 279–301. doi: 10.1016/j.plrev.2023.01.017
6. *Verbruggen S.W.* Role of the osteocyte in bone metastasis – The importance of networking // *Journal Bone Oncology*. 2024. V. 44. Art. 100526. doi: 10.1016/j.jbo.2024.100526
7. *Mpekris F., Papaphilippou P.C., Panagi M., Voutouri C., Michael C., Charalambous A., Marinov Dinev M., Katsioloudi A., Prokopi-Demetriades M., Anayiotos A., Cabral H., Krasia-Christoforou T., Stylianopoulos T.* Pirfenidone-loaded polymeric micelles as an effective

- mechanotherapy to potentiate immunotherapy in mouse tumor models // ACS Nano. 2023. V. 17 (24). P. 24654–24667. doi: 10.1021/acsnano.3c03305
8. Faraldi M., Gerosa L., Gomarasca M., Sansoni V., Perego S., Ziemann E., Banfi G., Lombardi G. A physically active status affects the circulating profile of cancer-associated miRNAs // Diagnostics. 2021. V. 11 (5). Art. 820. doi: 10.3390/diagnostics11050820
9. Vorobiev A.I., Gorgidze L.A., Zakharov V.N. Influence of the shock-wave pulses of microsecond-range on tumor cells // Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2016. V. 61 (2). P. 81–87. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-81-87
10. Chang C.L., Chen K.H., Sung P.H., Chiang J.Y., Huang C.R., Chen H.H., Yip H.K. Combined high energy of extracorporeal shock wave and 5-FU effectively suppressed the proliferation and growth of tongue squamous cell carcinoma // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021. V. 142. Art. 112036. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112036
11. Macnamara C.K., Caiazzo A., Ramis-Conde I., Chaplain M.A.J. Computational modelling and simulation of cancer growth and migration within a 3D heterogeneous tissue: The effects of fibre and vascular structure // Journal of Computational Science. 2020. V. 40. Art. 101067. doi: 10.1016/j.jocs.2019.101067
12. Kim B.J., Ahn H.Y., Song C. A novel computer modeling and simulation technique for bronchi motion tracking in human lungs under respiration // Physical and Engineering Sciences in Medicine. 2023. V. 46 (4). P. 1741–1753. doi: 10.1007/s13246-023-01336-2
13. Kulkarni A.G., Kumar P., Shetty G.M., Roy S., Manickam P.S., Dhason R., Chadalavada A.R.S.S., Adbalwad Y.M. Finite element analysis comparing the biomechanical parameters in multilevel posterior cervical instrumentation model involving lateral mass screw versus transpedicular screw fixation at the C7 vertebra // Asian Spine Journal. 2024. V. 18 (2). P. 163–173. doi: 10.31616/asj.2023.0231
14. Чайковская Т.В. Эффективные механические параметры костных тканей для подбора индивидуальных остеопланктов // Вестник Томского государственного университета. Математика и механика. 2024. № 89. С. 162–175. doi: 10.17223/19988621/89/12
15. Garcke H., Kovács B., Trautwein D. Viscoelastic Cahn–Hilliard models for tumour growth // Mathematical Models & Methods in Applied Sciences. 2022. V. 32 (13). P. 2673–2758. doi: 10.48550/arXiv.2204.04147
16. Reyes-Aldasoro C.C. Modelling the tumour microenvironment, but what exactly do we mean by “Model”? // Cancers. 2023. V. 15 (15). Art. 3796. doi: 10.3390/cancers15153796
17. de Melo Quintela B., Hervas-Raluy S., Garcia-Aznar J.M., Walker D., Wertheim K.Y., Viceconti M. A theoretical analysis of the scale separation in a model to predict solid tumour growth // Journal of Theoretical Biology. 2022. V. 547. Art. 111173. doi: 10.1016/j.jtbi.2022.111173
18. Borau C., Wertheim K.Y., Hervas-Raluy S., Sainz-DeMena D., Walker D., Chisholm R., Richmond P., Varella V., Viceconti M., Montero A., Gregori-Puigjané E., Mestres J., Kasztelnik M., García-Aznar J.M. A multiscale orchestrated computational framework to reveal emergent phenomena in neuroblastoma // Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2023. V. 241. Art. 107742. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.10774
19. Katsamba I., Evangelidis P., Voutouri C., Tsamis A., Vavourakis V., Stylianopoulos T. Biomechanical modelling of spinal tumour anisotropic growth // Proceedings of the Royal Society A. 2020. V. 4476 (2238). Art. 20190364. doi: 10.1098/rspa.2019.0364
20. In Multiscale Biomechanics and Tribology of Inorganic and Organic Systems / E.V. Shilko, O.S. Vasiljeva (eds.). Cham: Springer, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-60124-9_4 (Springer Tracts in Mechanical Engineering).
21. Augat P., Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength // Age Ageing. 2006. V. 35, suppl 2. P. ii27–ii31. doi: 10.1093/ageing/afl081
22. Hashin Z., Shtrikman S. Note on a variational approach to the theory of composite elastic materials // Journal Franklin Institute. 1961. V. 271. P. 336–341.
23. Fan R.X., Liu J., Li Y.L., Liu J., Gao J.Z. Finite element investigation of the effects of the low-frequency vibration generated by vehicle driving on the human lumbar mechanical

- properties // BioMed Research International. 2018. V. 2018. Art. 7962414. doi: 10.1155/2018/7962414
24. Caddy G., Stebbing J., Wakefield G., Xu X.Y. Modelling of nanoparticle distribution in a spherical tumour during and following local injection // Pharmaceutics. 2022. V. 14 (8). Art. 1615. doi: 10.3390/pharmaceutics14081615
 25. Cowin S.C., Doty S.B. Tissue Mechanics. New York: Springer, 2007. doi: 10.1007/978-0-387-49985-7
 26. Claus A., Hides J., Moseley G.L., Hodges P. Sitting versus standing: does the intradiscal pressure cause disc degeneration or low back pain? // Journal of Electromyography & Kinesiology. 2008. V. 18 (4). P. 550–558. doi: 10.1016/j.jelekin.2006.10.011
 27. Anderson D.E., Mannen E.M., Sis H.L., Wong B.M., Cadel E.S., Friis E.A., Bouxsein M.L. Effects of follower load and rib cage on intervertebral disc pressure and sagittal plane curvature in static tests of cadaveric thoracic spines // Journal Biomechanics. 2016. V. 49 (7). P. 1078–1084. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.02.038
 28. Simon U., Augat P., Utz M., Claes L. A numerical model of the fracture healing process that describes tissue development and revascularization // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. 2021. V. 14 (1). P. 79–93. doi: 10.1080/10255842.2010.499865

References

1. Jiang Z.Y., Liu J.B., Wang X.F., Ma Y.S., Fu D. (2022) Current status and prospects of clinical treatment of osteosarcoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 21. Article 15330338221124696. doi: 10.1177/15330338221124696
2. Riehl B.D., Kim E., Bouzid T., Lim J.Y. (2021) The role of microenvironmental cues and mechanical loading milieus in breast cancer cell progression and metastasis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 8. Article 608526. doi: 10.3389/fbioe.2020.608526
3. Kalli M., Stylianopoulos T. (2018) Defining the role of solid stress and matrix stiffness in cancer cell proliferation and metastasis. *Frontiers in Oncology*. 8. Article 55. doi: 10.3389/fonc.2018.00055
4. Akinpelu A., Akinsipe T., Avila L.A., Arnold R.D., Mistriots P. (2024) The impact of tumor microenvironment: unraveling the role of physical cues in breast cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews*. 43(2). doi: 10.1007/s10555-024-10166-x
5. Blanco H., Gomez J., Melchor R., Palma J., Soler G. (2023) Mechanotransduction in tumor dynamics modeling. *Physics of Life Reviews*. 44. pp. 279–301. doi: 10.1016/j.plrev.2023.01.017
6. Verbruggen S.W. (2024) Role of the osteocyte in bone metastasis – The importance of networking. *Journal Bone Oncology*. 44. Article 100526. doi: 10.1016/j.jbo.2024.100526
7. Mpekris F., Papaphilippou P.C., Panagi M., Voutouri C., Michael C., Charalambous A., Marinov Dinev M., Katsioloudi A., Prokopi-Demetriades M., Anayiotos A., Cabral H., Krasia-Christoforou T., Stylianopoulos T. (2023) Pirfenidone-loaded polymeric micelles as an effective mechanotherapeutic to potentiate immunotherapy in mouse tumor models. *ACS Nano*. 17(24). pp. 24654–24667. doi: 10.1021/acsnano.3c03305
8. Faraldi M., Gerosa L., Gomarasca M., Sansoni V., Perego S., Ziemann E., Banfi G., Lombardi G. (2021) A physically active status affects the circulating profile of cancer-associated miRNAs. *Diagnostics*. 11(5). Article 820. doi: 10.3390/diagnostics11050820
9. Vorobiev A.I., Gorgidze L.A., Zakharov V.N. (2016) Influence of the shock-wave pulses of microsecond-range on tumor cells. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 61(2). pp. 81–87. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-81-87
10. Chang C.L., Chen K.H., Sung P.H., Chiang J.Y., Huang C.R., Chen H.H., Yip H.K. (2021) Combined high energy of extracorporeal shock wave and 5-FU effectively suppressed the proliferation and growth of tongue squamous cell carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 142. Article 112036. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112036

11. Macnamara C.K., Caiazzo A., Ramis-Conde I., Chaplain M.A.J. (2020) Computational modelling and simulation of cancer growth and migration within a 3D heterogeneous tissue: The effects of fibre and vascular structure. *Journal of Computational Science*. 40. Article 101067. doi: 10.1016/j.jocs.2019.101067
12. Kim B.J., Ahn H.Y., Song C. (2023) A novel computer modeling and simulation technique for bronchi motion tracking in human lungs under respiration. *Physical and Engineering Sciences in Medicine*. 46(4). pp. 1741–1753. doi: 10.1007/s13246-023-01336-2
13. Kulkarni A.G., Kumar P., Shetty G.M., Roy S., Manickam P.S., Dhason R., Chadalavada A.R.S.S., Adbalwad Y.M. (2024) Finite element analysis comparing the biomechanical parameters in multilevel posterior cervical instrumentation model involving lateral mass screw versus transpedicular screw fixation at the C7 vertebra. *Asian Spine Journal*. 18(2). pp. 163–173. doi: 10.31616/asj.2023.0231
14. Chaykovskaya T.V. (2024) Effektivnye mekhanicheskie parametry kostnykh tkaney dlya podbora individual'nykh osteoimplantatov [Effective mechanical parameters of bone tissue sample for the section of individual osteoimplants]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Matematika i mekhanika – Tomsk State University Journal of Mathematic and Mechanics*. 89. pp. 162–175. doi: 10.17223/19988621/89/12
15. Garcke H., Kovács B., Trautwein D. (2022) Viscoelastic Cahn–Hilliard models for tumour growth. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*. 32(13). pp. 2673–2758. doi: 10.48550/arXiv.2204.04147
16. Reyes-Aldasoro C.C. (2023) Modelling the tumour microenvironment, but what exactly do we mean by "Model"? *Cancers*. 15(15). Article 3796. doi: 10.3390/cancers15153796
17. De Melo Quintela B., Hervas-Raluy S., Garcia-Aznar J.M., Walker D., Wertheim K.Y., Viceconti M. (2022) A theoretical analysis of the scale separation in a model to predict solid tumour growth. *Journal of Theoretical Biology*. 547. Article 111173. doi: 10.1016/j.jtbi.2022.111173
18. Borau C., Wertheim K. Y., Hervas-Raluy S., Sainz-DeMena D., Walker D., Chisholm R., Richmond P., Varella V., Viceconti M., Montero A., Gregori-Puigjané E., Mestres J., Kasztelnik M., García-Aznar J.M. (2023) A multiscale orchestrated computational framework to reveal emergent phenomena in neuroblastoma. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 241. Article 107742. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.10774
19. Katsamba I., Evangelidis P., Voutouri C., Tsamis A., Vavourakis V., Stylianopoulos T. (2020) Biomechanical modelling of spinal tumour anisotropic growth. *Proceedings of the Royal Society A*. 4476(2238). Article 20190364. doi: 10.1098/rspa.2019.0364
20. Shilko E.V., Vasiljeva O.S. (eds.) (2021) *Multiscale Biomechanics and Tribology of Inorganic and Organic Systems*. Springer Nature. doi: 10.1007/978-3-030-60124-9_4
21. Augat P., Schorlemmer S. (2006) The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age Ageing*. 35. Suppl 2:ii27-ii31. doi: 10.1093/ageing/afl081
22. Hashin Z., Shtrikman S. (1961) Note on a variational approach to the theory of composite elastic materials. *Journal Franklin Institute*. 271. pp. 336–341. doi: 10.1016/0016-0032(61)90032-1
23. Fan R.X., Liu J., Li Y.L., Liu J., Gao J.Z. (2018) Finite element investigation of the effects of the low-frequency vibration generated by vehicle driving on the human lumbar mechanical properties. *BioMed Research International*. 2018. Article 7962414. doi: 10.1155/2018/7962414
24. Caddy G., Stebbing J., Wakefield G., Xu X.Y. (2022) Modelling of nanoparticle distribution in a spherical tumour during and following local injection. *Pharmaceutics*. 14(8). Article 1615. doi: 10.3390/pharmaceutics14081615
25. Cowin S.C., Doty S.B. (2007) *Tissue Mechanics*. New York: Springer. doi: 10.1007/978-0-387-49985-7
26. Claus A., Hides J., Moseley G.L., Hodges P. (2008) Sitting versus standing: does the intra-discal pressure cause disc degeneration or low back pain? *Journal of Electromyography & Kinesiology*. 18(4). pp. 550–558. doi: 10.1016/j.jelekin.2006.10.011
27. Anderson D.E., Mannen E.M., Sis H.L., Wong B.M., Cadel E.S., Friis E.A., Bouxsein M.L. (2016) Effects of follower load and rib cage on intervertebral disc pressure and sagittal plane

- curvature in static tests of cadaveric thoracic spines. *Journal Biomechanics*. 49(7). pp. 1078–1084. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.02.038
28. Simon U., Augat P., Utz M., Claes L. (2011) A numerical model of the fracture healing process that describes tissue development and revascularization. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 14(1). pp. 79–93. doi: 10.1080/10255842.2010.499865

Сведения об авторах:

Еремина Галина Максимовна – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории компьютерного конструирования материалов Института физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (Томск, Россия). E-mail: anikeeva@ispms.ru

Смолин Алексей Юрьевич – доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник лаборатории компьютерного конструирования материалов Института физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (Томск, Россия); профессор кафедры механики деформируемого твердого тела Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: asmolin@ispms.ru

Мартышина Ирина Павловна – младший научный сотрудник лаборатории компьютерного конструирования материалов Института физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (Томск, Россия). E-mail: mira@ispms.ru

Information about the authors:

Eremina Galina M. (Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation). E-mail: anikeeva@ispms.ru

Smolin Aleksey Yu. (Doctor of Physics and Mathematics, Principal Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor, Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation). E-mail: asmolin@ispms.ru

Martyshina Irina P. (Junior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation). E-mail: mira@ispms.ru

Статья поступила в редакцию 04.12.2024; принята к публикации 06.09.2025

The article was submitted 04.12.2024; accepted for publication 06.09.2025