Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Высшего Образования Национальный Исследовательский Технологический Университет «МИСИС»

На правах рукописи

Беклемишева Анна Владимировна

Пространственная манипуляция микро и нано магнитными частицами с помощью ферромагнитных микропроводов

1.3.8 Физика конденсированного состояния

Диссертация на соискание ученой степени кандидата *физико-математических* наук

Научный руководитель: Панина Лариса Владимировна
доктор физико-математических наук,
профессор кафедры Технология материалов электроники, НИТУ «МИСиС»

Москва – 2022

Оглавление:

ГЛАВА 1: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 8

1.1 Структурные и магнитные свойства аморфных ферромагнитных микропроводов 8

1.2 Динамическая магнитная проницаемость и эффект магнитоимпеданса в аморфных микропроводах на основе Co 13

1.3 Рассеяние электромагнитных волн на одиночном ферромагнитном микропроводе и применение для сенсоров 19

1.4 Биоприложеия 22

1.5 Микромагнитные манипуляторы для создания сильноградиентных магнитных полей. Ячейки микромагнитов 28

1.6 Усиленная диффузия магнитных частиц с использованием движущегося магнитного потенциала (magnetic ratchet) 31

ГЛАВА 2: Моделирования электрической (дипольной) поляризации микропроводов на микроволновых частотах 35

2.1 Управляемая магнитная структура в аморфных микропроводах на основе Co 36

2.2 Индуцированный дипольный момент ферромагнитного микропровода 38

ГЛАВА 3: Системы магнитных манипуляторов с использованием аморфных микропроводов. 44

3.1 Градиентные магнитные поля и силы 46

3.2 Магнитное поле однородно намагниченного цилиндра 49

3.3 *Б*азовые магнитные системы для манипулирования магнитными частицами…. .55

3.4. Диффузия магнитных частиц…… …….63

ГЛАВА 4: Микробиологиеские исследования биомедицинских приложений для систем микропроводов. 67

4.1 Цитотоксичность. Клеточный жизненный цикл 67

4.2 Культура клеток и питательные среды 69

4.3 Эксперимент по определению цитотоксического влияния оболочки микропроводов на клетки ФЭЧ-Т 72

Заключение 79

Список литературы 81

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Манипуляторы парамагнитными и диамагнитными объектами, основанные на создании высокоградиентных магнитных полей, имеют широкий диапазон применимости в биомедицинских исследованиях и биоинженерии. Эффективность воздействия магнитных манипуляторов на диамагнитные объекты, например клетки, проявляется, если порядок создаваемых микромагнитами сил сопоставим с внутренними механическими, гравитационными или тепловыми силами [1, 2]. Активно исследуется и применяется в биомедицине и биоинженерии транспорт пара- и ферромагнитных микро и наночастиц [3-5]. Высокоградиентные магнитные поля могут быть эффективны при манипулировании диамагнитными объектами. Как известно, клетки обладают диамагнитными свойствами, которые могут быть усилены с помощью парамагнитных контрастов. В результате открывается перспектива управления клетками, суспензиями клеток и клеточными агломерациями с помощью магнитных полей. Например, возможна левитация клеток в областях минимума магнитостатической энергии (потенциальных ям), что важно для изучения поведения редких клеток [5-7]. Возникает также возможность перераспределения агломераций клеток по профилю магнитного поля [4–8]. Вообще говоря, разработаны методы бесконтактного захвата и транспорта микро- и нано- частиц, основанные на формировании потенциальных ям различной природы, отличной от магнитной [9-10]. Однако, большинство методов трудно реализовать на нано уровне, так как увеличивается влияние тепловых флуктуаций. Другая проблема связана с трудностями модификации потенциальных барьеров.

Высокие градиенты магнитных полей достигаются при использовании микроструктурированных магнитных пленок, например, с помощью фотолитографии [11]. В данном случае отмечается сложность контроля за транспортом и диффузией магнитных частиц. В данной работе предлагаются альтернативные системы микромагнитов на основе ферромагнитных микропроводов, которые обладают сочетанием би-стабильных и магнитомягких свойств, и могут легко перемагничиваться малыми внешними магнитными полями. Микропровода производятся в стеклянной оболочке, которая является биосовместимой, то есть они могут использоваться в качестве источников градиентного магнитного поля, внедряемых непосредственно в органы.

Другая область применения связана с возможностью анализа и управления оседанием частиц в концентрированных магнитных жидкостях под действием постоянного

магнитного поля [12-14]. Намагниченность жидкости при её высокой концентрации может возрасти на десятки процентов и существенно ускорить магнитофорез, но диффузионные процессы ослабятся. Использование градиентных магнитных полей ускоряет диффузионные процессы.

Существует множество исследований по контролю динамических флуктуаций парамагнитных частиц [15-20], что обусловлено обширной областью применения парамагнитного транспорта. Например, при использовании микромагнитных матриц время захвата парамагнитной частицы оказывается менее 10 минут [21], что очень привлекательно для ряда биомедицинских применений, таких как сортировка клеток в микрожидкостных каналах и иммуноанализе [20-21]. Использование магнитных полей, создаваемых микропроводами может быть более эффективно для этих приложений.

Цель работы

Исследование и разработка модельных систем аморфных микропроводов в качестве встраиваемых сенсоров и источников градиентного магнитного поля для биомедицинских приложений.

Основные задачи:

В работе ставились следующие **конкретные задачи**:

1. Исследование динамических магнитоэлектрических эффектов в аморфных микропроводах для разработки встраиваемых миниатюрных сенсоров магнитного поля и механических напряжений.
2. Моделирование пространственно-временного распределения магнитных полей от различных систем микропроводов, а также потенциальной энергии магнитных частиц, находящихся в таких полях. Определение оптимальных конфигураций микропроводов и их намагниченности для осуществления диамагнитного захвата, ускоренной диффузии и локального парамагнитного захвата.
3. Создание решеток микропроводов с оптимальными магнитными и геометрическими параметрами и демонстрация управляемой манипуляции с диа - и парамагнитными частицами.

4. Исследование биосовместимости оболочки микропроводов, а также влияния магнитных полей микропроводов и систем микропроводов на живые клетки. Исследование поведения клеточных структур в присутствии микропроводов.

Объекты исследования

1. Аморфные ферромагнтьные микропровода в стеклянной оболочке $Fe_{4.5}Co_{67.5}B_{14}Si_{11}Cr_3$, $Fe_{45}Co_{30}Si_{10}B_{15}$, $Fe_{77.5}Si_{7.5}B_1$, полученные методом Тейлора-Улитовского.
2. Аморфные ферромагнтьные микропровода с индуцированной спиральной анизотропией $Co_{68.5}Mn_{6.5}Si_{10}B_{15}$, $Co_{71}Fe_5B_{11}Si_{10}Cr_3$, $Co_{68}Fe_4Cr_3B_{14}Si_{11}$.
3. Клеточная суспензия, состоящая из крио защитной среды, фетальной бычьей сыворотки (70%), эмбриональная сыворотки (перевитые тканево- мышечные клетки 10-ти недельного эмбриона человека) (20%), глицерина (10%).

Научная новизна

Магнитомягкие аморфные микропровода демонстрируют эффект магнитоимпеданса (МИ) вплоть до микроволновых частот (1-10 ГГц). Электрическая поляризация провода на этих частотах зависит от его импеданса и может быть промодулирована низкочастотным магнитным полем. В данной работе на основе теоретических расчетов продемонстрировано, что в проводах с соответствующей магнитной структурой амплитуда модуляций зависит от внешних механических напряжений и магнитного поля. Электрическая поляризация провода определялась путем решения задачи рассеяния на цилиндрическом ферромагнитном проводе с импедансными граничными условиями. Результаты моделирования хорошо согласуются с имеющимися экспериментальными данными, что обуславливает потенциал их применения в качестве встраиваемых сенсоров механических напряжений и температуры.

Были разработаны решетки микромагнитов из микропроводов с заданными магнитными и геометрическими характеристиками, с помощью которых можно реализовать диамагнитный захват или ускоренную диффузию диамагнитных и парамагнитных частиц, а также создать магнитные манипуляторы (магнитные пинцеты) для локального удержания магнитных частиц. Магнитные поля, создаваемые системами микропроводов, рассчитывались из точного решения магнитостатической задачи для однородно намагниченного провода (вдоль оси или диаметра). В большинстве имеющихся разработок по контролю динамики и диффузии магнитных частиц используются принципиально другие

магнитные системы, основанные на решетках постоянных микромагнитов, полученных с помощью литографии или ионного травления. Эти структуры принципиально более сложные в изготовлении, и их параметры сложно контролировать внешними воздействиями. Предлагаемая система микропроводов проста в изготовлении, при этом достаточно легко осуществить перемагничивание магнитомягких микропроводов внешним магнитным полем. Например, в системе магнитного пинцета перемагничивание может производится вращающимся магнитным полем или полем катушек, намотанных на часть микропровода.

Проведенные исследования подтверждают возможность реализации различных конфигураций систем феромагнитных микропроводов для обеспечения максимально эффективной реализации поставленных в рамках диссертационного исследования задач.

Путем прямого эксперимента было продемонстрировано, что провода обладают биосовместимостью благодаря стеклянному покрытию ферромагнитной жилы.

Практическая ценность работы

Ферромагнитные системы, состоящие из аморфных ферромагнитных микропроводов, имеют высокий потенциал для применения в биоинженерных и медицинских исследованиях. Сенсорные элементы на основе МИ в микропроводах обладают высокой чувствительностью, при этом детектирование выходного сигнала основано на хорошо разработанных методах с использованием высокочастотных схем. Манипуляторы на основе микропроводов позволяют реализовать градиенты магнитного поля на уровне $10^3 - 10^5$Тл/м, что достаточно для преодоления воздействия других сил (гравитации, вязкости, и т.д.), то есть для эффективного управления магнитными частицами даже со слабыми магнитными свойствами.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

Микроволновая электрическая поляризация аморфных микропроводов модулируется низкочастотным магнитным полем, амплитуда модуляций зависит от магнитной структуры и может изменятся под действием дополнительных полей смещения и механических напряжений.

1. Дипольная пара микропроводов, намагниченная вдоль диаметра, создает двумерный минимум магнитостатической энергии, с помощью которого стабильно удерживаются диамагнитные частицы с диамагнитной проницаемостью от -10^{-5}.
2. Диффузия парамагнитных частиц вблизи диаметрально намагниченных микропроводов ускоряется, так что их концентрация на поверхности значительно увеличивается (например, на 30% для магнитной проницаемости $\sim 10^{-4}$) за характерное время системы.
3. Сильноградиентные магнитные поля, создаваемые ферромагнитными микропроводами, не токсичны для живых клеток, как и поверхность микропроводов, причем сильные магнитные поля способны управлять разрастанием клеточных агломераций.

Достоверность результатов работы:

Результаты диссертационной работы были получены используя современное измерительное и аналитическое оборудование. Моделирование выполнено на основе известных методов антенных приближений и точного решения магнитостатических задач. Теоретические данные согласуются с экспериментальными. Эксперименты физически обоснованы и повторно воспроизводимы. Полученные результаты согласуются с тенденциями и аналогами международных исследований.

Личный вклад автора:

Автор принимал непосредственное участие в критическом анализе литературы по теме диссертационной работы, постановке задач, теоретических и экспериментальных исследованиях, формировании научных положений и выводов, обработке и обобщении полученных результатов, написании публикаций.

ГЛАВА 1: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Структурные и магнитные свойства аморфных ферромагнитных микропроводов.

Исследования данной диссертационной работы проведены с использованием ферромагнитных микропроводов, поэтому в литературном обзоре особое внимание уделено анализу их структурных и магнитных свойств.

Начиная с 80х годов прошлого века активно ведутся исследования в области аморфных ферромагнетиков в форме тонких лент или микропроводов. Аморфные ферромагнитные сплавы являются превосходными магнитомягкими материалами, обладающими и хорошими механическими свойствами. Анализируя реакцию на пластические деформации, можно утверждать, что аморфные сплавы с их большими критическими напряжениями сдвига имеют значительные преимущества перед кристаллическими. Одна из особенностей аморфных сплавов связана с отсутствием каких бы то ни было границ, зерен, или фаз, которые, как известно, могут трансформироваться в сильные центры пиннинга доменных границ. Коэрцитивные поля в аморфных материалах, как правило ниже, чем у кристаллических магнитомягких материалов [26 23]. Магнитомягкие свойства могут разрушаться при наличии дефектов или из-за сильных магнитоупругих взаимодействий между доменными стенками и внутренними напряжениями. Соответственно, нужны сплавы с пониженными константами магнитострикции. Внутренние напряжения могут быть релаксированы в процессе отжига, применение которого также позволяет модифицировать магнитную структуру [24].

Одна из основных областей применения аморфных ферромагнетиков в форме микропроводов – это некриогенные сенсорные технологии, основанные на эффекте магнитоимпеданса (МИ) [25, 26] и на эффекте магнитной бистабильности [27]. В данной работе мы развиваем концепцию встраиваемых сенсорных элементов, которые работают на принципе микроволнового МИ, а также предлагаем новую область применения ферромагнитных микропроводов в качестве источников градиентного магнитного поля.

Одним из методов получения аморфных микропроводов является метод Тейлора-Улитовского, в результате которого получаются провода в стеклянной оболочке [28]. Этот метод состоит из вытягивания стеклянной трубки (стекло типа Пирэкс), содержащей расплавленный металл, как показано на рисунке 1.

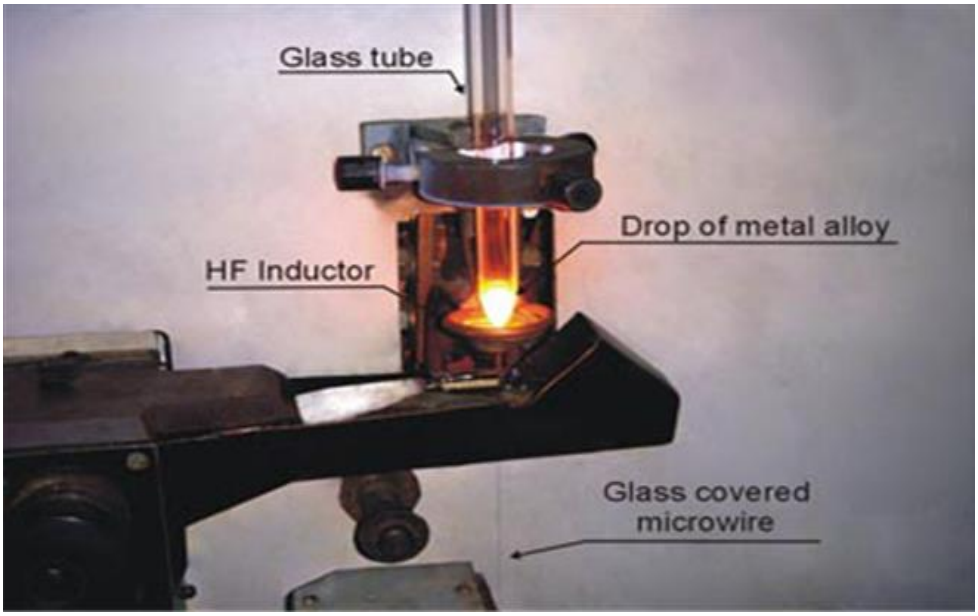


Рисунок 1 - Демонстрация метода изготовления микропровода на примере работающей установки с детализацией процесса создания остеклованного микропровода.

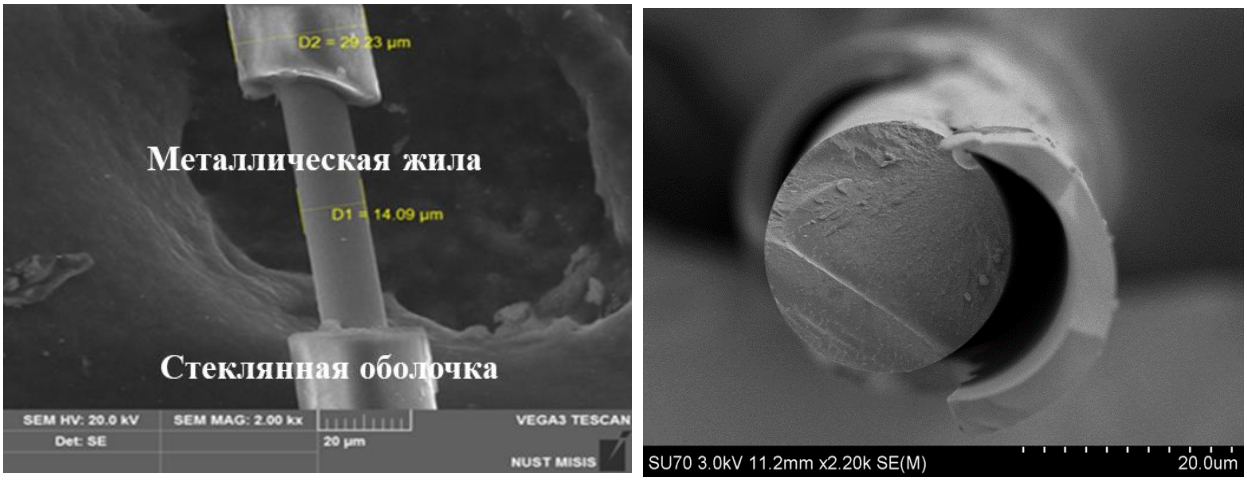


Рисунок 2 – СЭМ изображение микропровода в стеклянной оболочке. Справа показана показан граница раздела между металлической жилой и стеклянной оболочкой.

Таким способом можно получить провода с диаметром металлической жилы менее микрона [29]. Как правило, диаметр металлическогй жилы составляет порядка 10-20 микрон, а толщина покрытия - несколько микрон. Изображения микропровода представлены на рисунке 2.

Микропровода из сплавов на основе железа с положительной магнитострикцией имеют анизотропию типа легкая ось вдоль оси провода. Перемагничивание таких проводов осуществляется посредством большого скачка Баркгаузена между двумя стабильными состояниями (так называемая магнитная бистабильность). Для этого длина провода должна превышать критическую (порядка 10 мм для диаметра 20 микрон). В сплавах на основе Co достигается небольшая отрицательная магнитострикция, в результате чего легкое намагничивание соответствует азимутальному направлению (так называемая циркулярная анизотропия).

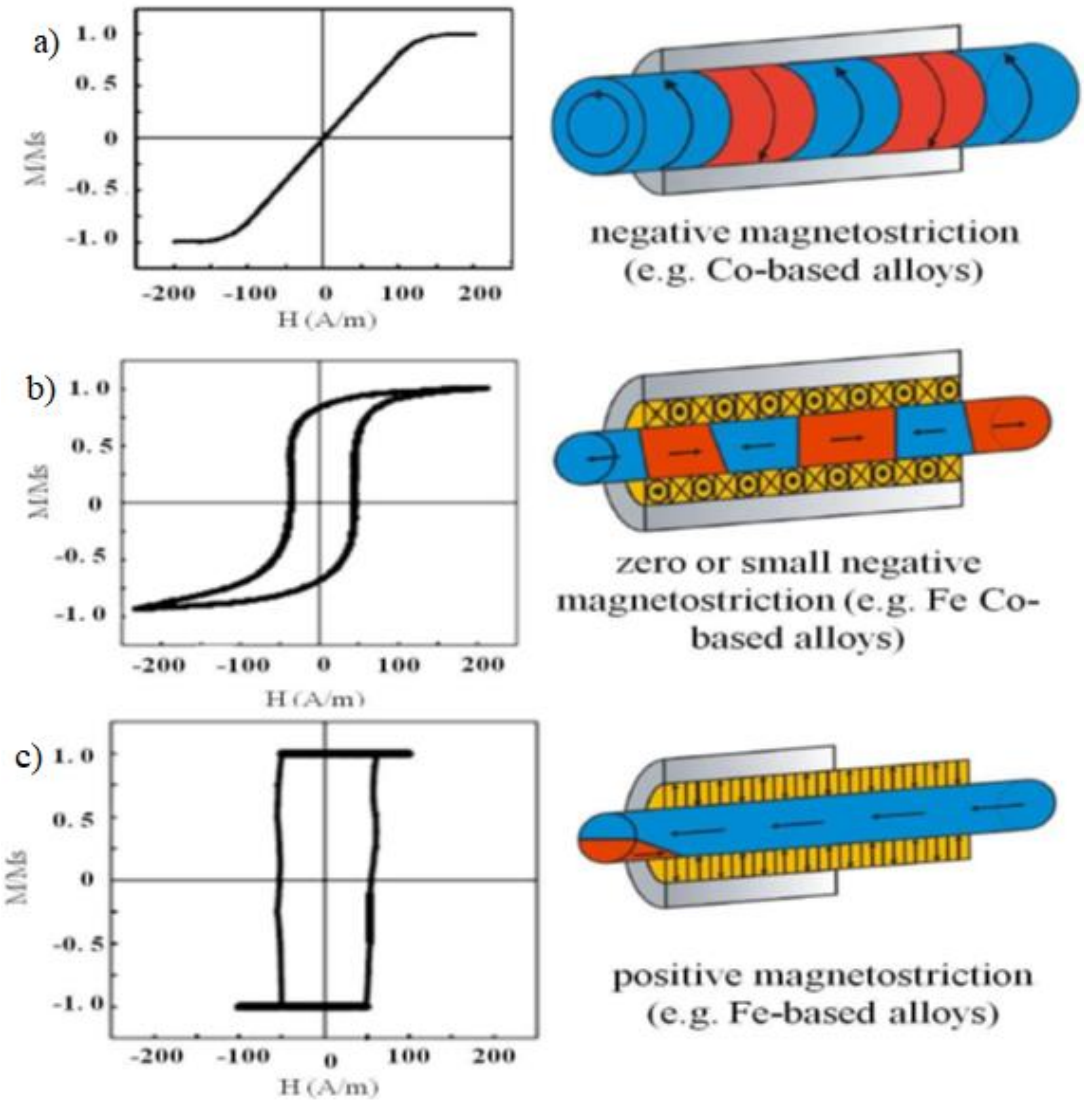


Рисунок 3 - Петли гистерезиса аморфных микропроводов со стеклянным покрытием для различных значений магнитострикции λ_s: (a) отрицательная (сплавы на основе Co, $\lambda_s \sim -10^{-6}$), (b) близкая к нулю (сплавы на основе Co с небольшим содержанием Fe, $\lambda_s \sim -10^{-7}$) и (c) положительная (сплавы на основе Fe, $\lambda_s \sim 10^{-6}$). Слева показаны типичные доменные структуры.

На рисунке 3 представлены типичные кривые гистерезиса и модели магнитной структуры для трех типов микропроводов [30-31]. Если в микропроводе формируется циркулярная доменная структура ($\lambda_s < 0$), то перемагничивание осуществляется путем вращения намагниченности. Соответственно, наблюдается безгистерезисная кривая намагниченности (рисунок 3а). При добавлении железа, магнитострикция изменяется от отрицательных значений до положительных. Соответственно, при определенных составах можно получить очень маленькие константы магнитострикции. При этом внутри провода возникает осевая намагниченность – перемагничивание включает как процессы вращения, так и движение доменных границ. В результате получается округлая петля гистерезиса (рисунок 3б). Сплавы на основе железа имеют положительную магнитострикцию и осевую магнитную структуру. Их доменная структура состоит из крупных осевых доменов и радиальных доменов у поверхности (рисунок 3с). На концах микропроводов появляются замыкающие домены для уменьшения полей рассеяния. Процесс перемагничивания начинается с увеличения, депиннинга, и последующего быстрого распространения замыкающего домена. Это приводит к прямоугольной петле гистерезиса (рисунок 3с). Явление быстрого распространения одиночного домена известно как большой скачок Бургхаузена [32]. Для наблюдения эффекта Бургхаузена необходима критическая длина провода. Значение магнитного поля, при котором происходит скачок («поле переключения - Hs»), определяется внутренними напряжениями, и зависит от отношения диаметра жилы (d) к общему диаметру(D): $\rho = d/D$ [33-34]. Значение внутренних механических напряжений зависит от геометрических параметров, также как и магнитоупругая энергия K_{me}.

Доменная структура в ферромагнитном материале соответствует минимуму свободной энергии. Её можно определить как сумму энергий магнитной анизотропии, анизотропии формы и магнитоупругой анизотропии K_{me}. Магнитоупругое взаимодействие вносит основной вклад в полную энергию в аморфных ферромагнетиках. Поэтому величина и знак λ_sи распределение внутренних напряжений определяют доменную структуру.

При перемагничивании микропроводов с прямоугольной петлей гистерезиса генерируется узкий сигнал электрического напряжения, в его спектре присутствуют гармоники высших порядков. Детектирование высших гармоник возможно с большой точностью, что используется в различных сенсорных системах [27, 35].

Доменная структура аморфных микропроводов произвольного состава состоит из двух основных областей: осевой намагниченности внутри микропровода и радиальной (или циркулярной) намагниченности вблизи поверхности. Кроме того, наличие недиагональных составляющих тензора напряжений в аморфных микропроводах приводит к наклонам легких осей относительно оси провода. Предполагаемая доменная структура микропровода без стеклянного покрытия также состоит из двух соответствующих областей.

Доменная структура аморфных микропроводов исследовалась с помощью магнитооптического эффекта Керра [36]. На рисунке 4 показана доменная структура микропровода в стеклянной оболочке. Наблюдается одиночный осевой домен. После приложения магнитного поля 40 $Ам^{-1}$ вдоль оси провода, направленного противоположно намагниченности, происходит резкое перемагничивание. Радиус аксиальной намагниченности внутри микропровода составляет около 70% радиуса металлической жилы.

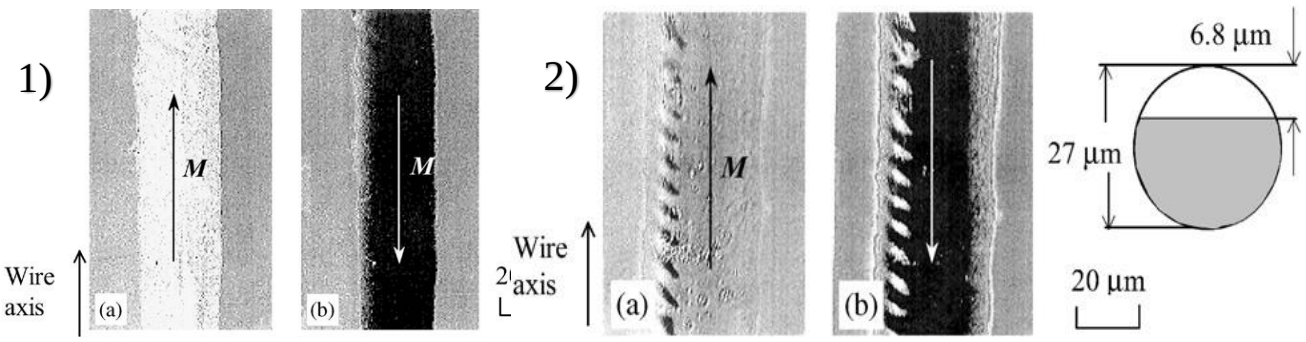


Рисунок 4 - 1) Доменная структура в $Fe_{77.5}Si_{7.5}B_{15}$ аморфном микропроводе с диаметром металлической сердцевины 27 мкм и толщиной стеклянной оболочки 8 мкм: (а) и (б) до и после перемагничивания, соответственно. 2) Доменная конфигурация, полученная после удаления стекла: (а) и (б) до и после перемагничивания, соответственно.

Наличие стеклянной оболочки значительно влияет на доменную структуру [37-39]. На рисунке 5.1 показаны петля гистерезиса аморфного микропровода $Fe_{77.5}Si_{7.5}B_{15}$ в стеклянной оболочке с диаметром ферромагнитной жилы 7,3 мкм и толщиной стеклянного покрытия 7,5 мкм (кривая А) и петля гистерезиса того же микропровода после снятия стекла (кривая В). Петли измерялись в относительно низких полях. Отмечается, что процесс перемагничивания в слабом поле для обоих проводов основан на эффекте Баркгаузена, но поле переключения в образце без стекла на порядок меньше.

Также наблюдается уменьшение намагниченности насыщения. Это связано с тем, что в проводе без стекла для насыщения нужны значительно большие поля. Микропровод состава $Co_{80}Si_{10}B_{10}$, покрытый стеклом, не проявляет бистабильного магнитного поведения. Однако удаление стекла приводит к появлению бистабильного поведения (рис.5.2, кривая B), что обусловлено изменением знака константы магнитострикции в результате релаксации внутренних напряжений. Приложение растягивающего напряжения устраняет бистабильность.

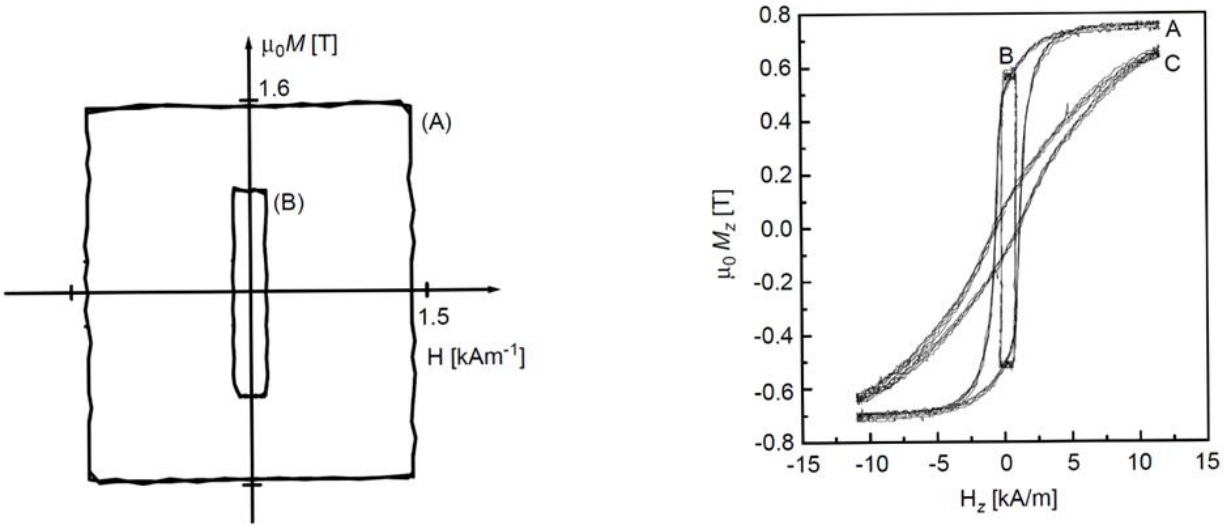


Рисунок – 5 1) Петли гистерезиса в аморфном $Fe_{77.5}Si_{7.5}B_{15}$ микропроводе покрытом стеклом (A) и в том же проводе после удаления стеклянного покрытия (B). 2) Петли гистерезиса для аморфных проводов CoSiB: (A) покрытые стеклом; (B) после удаления стекла; и (C) к проводу после удаления стекла приложено растягивающее напряжений 50 МПа.

Таким образом, оптимизация магнитных свойств аморфных микропроводов может включать выбор состава, наличие или отсутствие стеклянной оболочки, а также использование различных режимов отжига.

1.2 Эффект магнитоимпеданса в аморфных микропроводах на основе Co

Эффект магнитоимпеданса (МИ) в аморфных микропроводах был открыт в 90-е годы [40-42]. МИ соответствует изменению комплексного сопротивления (импеданса) на повышенных частотах при изменении магнитных свойств, что обусловлено совокупностью скин-эффекта и определенных магнитных свойств, такими как сильная зависимость магнитной структуры от воздействия внешних параметров. Высокочастотный ток стремится концентрироваться у поверхности проводника, и его

распределение зависит от динамической магнитной проницаемости μ. Глубина скин-слоя δ показывает ослабление плотности тока внутри проводника:

$$\delta = \sqrt{2\rho/\omega\mu} \quad (1.1)$$

Параметр δ зависит от круговой частоты тока (ω), удельного сопротивления (ρ) и магнитной проницаемости (μ). В ферромагнетиках магнитная проницаемость также зависит от частоты, внешнего магнитного поля, и эффективного поля анизотропии. Поскольку импеданс связан со скин слоем, то он также зависит от магнитной проницаемости. Это объясняет МИ эффект.

Для анализа величины МИ эффекта вводится МИ параметр, показывающий относительное изменение импеданса :

$$\Delta V/V = \frac{\Delta Z}{Z} = \frac{|Z(H_{ex}) - Z(H_{ex} = 0)|}{|Z(H_{ex} = 0)|} \quad (1.2)$$

На рис. 6 представлен МИ параметр микропроводов в стеклянной оболочке для различных значений $\rho = d_m/D$. Как правило, чем больше это отношение, тем меньше внутренние напряжения, то есть тем меньше эффективное поле анизотропии. В результате, для $\rho = 0.98$ удалось добиться существенного увеличения МИ параметр (рис. 6 [43]). Это показывает, что возможность контролировать магнитную структуру аморфных проводов позволяет реализовать очень большие значения МИ отношения.

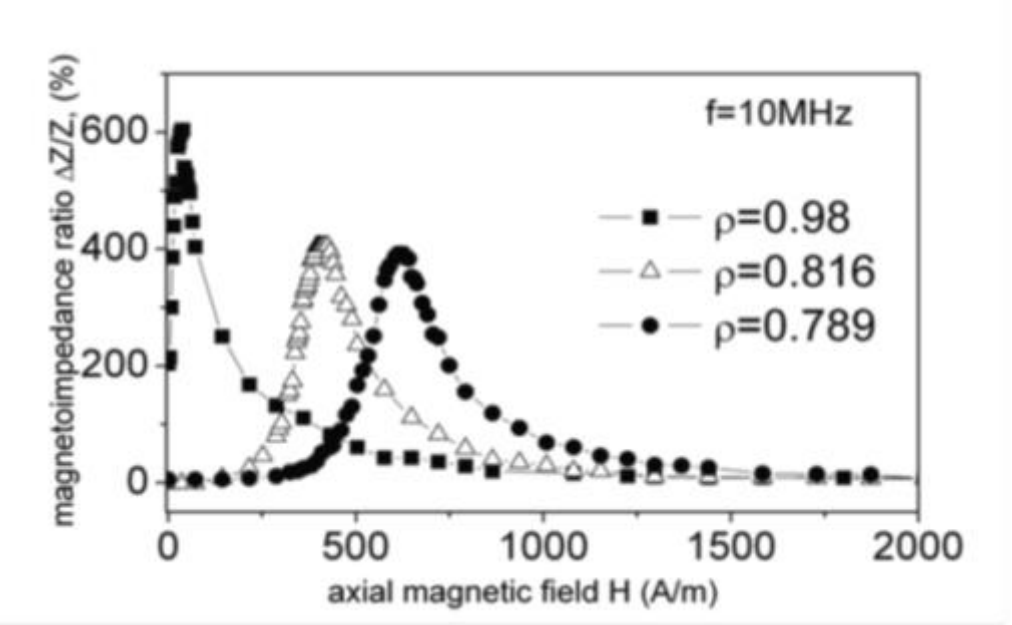


Рисунок 6 – Зависимости $\Delta Z/Z$от магнитного поля для микропроводов состава $Co_{67}Fe_{3.85}Ni_{1.45}B_{11.5}Si_{14.5}Mo_{1.7}$ с различными значениями $\rho = d_m/D$. $d_m = 22$ микрона [43].

При разработке МИ элементов производится анализ статических и динамических циркулярных процессов намагничивания, что влияет на определение параметров магнитной проницаемости в широком частотном диапазоне. В области промежуточных частот (от 100кГц до 1-10МГц) основной вклад в поведение импеданса обусловлен динамикой доменных границ. В области более высоких частот, когда движение доменных границ подавлено потерями на вихревые токи, основной вклад в магнитную проницаемость и МИ вносит процесс вращения намагниченности [44, 45].

Последовательный подход к моделированию поведения импеданса основан на решении электродинамической задачи (уравнений Максвелла) для определенной геометрии и с определенными граничными условиями. Динамика намагниченности, как правило, рассматривается в рамках уравнения Ландау-Лифшица [44]. Если описать задачу в линейном приближении, то намагниченность $\boldsymbol{M}$ и внешнее магнитное поле $\boldsymbol{H}$ можно представить как

$$\boldsymbol{M} = \boldsymbol{M}_0 + \boldsymbol{m}(t), \quad \boldsymbol{H} = \boldsymbol{H}_0 + \boldsymbol{h}(t) \tag{1.3}$$

$\boldsymbol{M}_0$ и $\boldsymbol{H}_0$ стационарные значения намагниченности и поля. Из минимума свободной энергии находится $\boldsymbol{M}_0$, то есть угол ориентации намагниченности Ψ по отношению к оси провода. В общем случае рассматривается , что легкое намагничивание соответствует геликоидальному направлению с углом α относительно оси провода. Постоянное поле, кроме осевого поля H_{ex}, может также включать циркулярное поле H_b, индуцированное постоянным током. Стационарное положение $\boldsymbol{M}_0$ определяется из минимума магнитостатической энергии:

$$\frac{dU}{d\Psi} = 0, \qquad U = -K\cos^2(\alpha - \Psi) - H_{ex}M_0\cos\Psi - H_bM_0\sin\Psi \tag{1.4}$$

На рис. 7 представлены кривые намагничивания в аксиальном поле H_{ex} микропровода с циркулярной анизотропией ($\alpha = 90°$). Рассматривались только процессы вращения. Для установления однодоменного состояния необходимо приложить круговое магнитное поле, которое может быть индуцировано постоянным током. В этом случае кривая намагниченности наклоняется, то есть уменьшается магнитная восприимчивость, так как поле H_b увеличивает магнитную жесткость в циркулярном направлении.

.

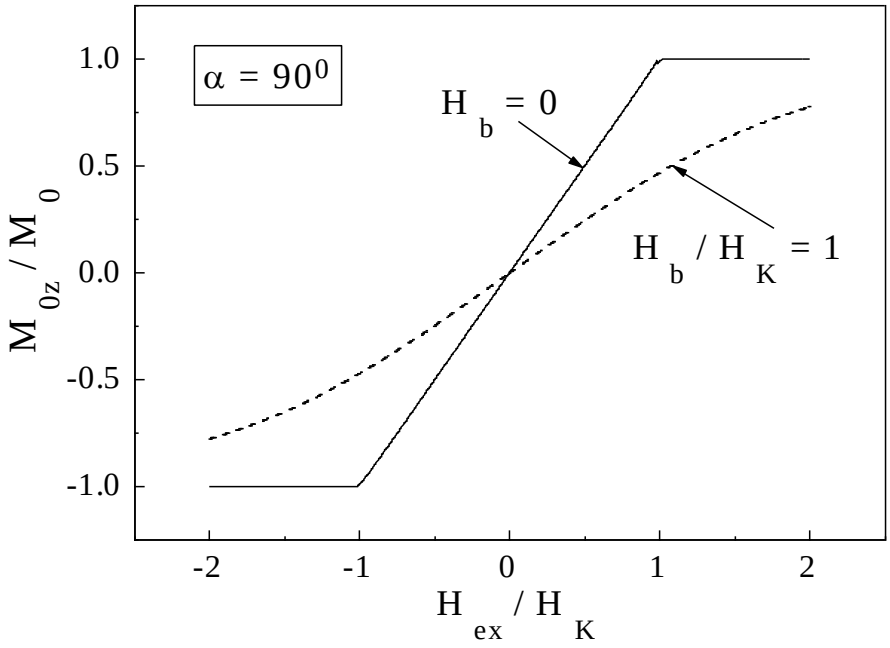


Рисунок 7 – Продольные кривые намагничивания микропроводов с циркулярной анизотропией. Показано изменение при воздействии кругового поля, индуцированного постоянным током. .

В линейном приближении $\boldsymbol{m} \perp \boldsymbol{M}_0$, и линеаризованное уравнение Ландау–Лифшица для $\boldsymbol{m}$ легко записывается в системе координат $(n_r n_{\varphi} n_z)$ для которой ось $\boldsymbol{n}_{z'}$ параллельна статической намагниченности ($\boldsymbol{n}_{z'} || \boldsymbol{M}_0$) [44, 46]:

$$-i\omega\vec{m} + (\omega_M - i\tau\omega)[\vec{m} \times \vec{n}_{z'}] + \gamma M_0\left[\left(\hat{N}\vec{m}\right) \times \vec{n}_{z'}\right] = \gamma M_0[h \times \vec{n}_{z'}] \qquad (1.5)$$

В уравнении (5), ω_M выражается через z'- компоненту эффективного поля, γ– гиромагнитная постоянная, τ – спин релаксационный параметр, $\hat{N}$ – тензор эффективных размагничивающих факторов анизотропии, имеющий в системе координат $n_r n_{\varphi} n_z$

следующие ненулевые компоненты:

$$N_{z'z'} = -\frac{2K}{M_0^2}\cos^2(\psi - \alpha)$$

$$N_{\varphi'\varphi'} = -\frac{2K}{M_0^2}\sin^2(\psi - \alpha) \qquad (1.6)$$

$$N_{z'\varphi'} = N_{\varphi'z'} = \frac{K}{M_0^2}\sin 2(\psi - \alpha)$$

Полагая, что $\boldsymbol{m} = \hat{\chi}h$, решение уравнения (1.5) совместно с эффективными значениями тензора $\widehat{N}$ (1.6) позволяет получить формулы для вычисления тензора магнитной восприимчивости в системе координат $n_r n_{\varphi`} n_{z`}$ [44, 46]

$$\hat{\chi} = \begin{pmatrix} \chi_1 & -j\chi_a & 0 \\ j\chi_a & \chi_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \tag{1.7}$$

Компоненты тензора восприимчивости определяются как:

$$\begin{aligned}
&\chi_1 = \omega_M(\omega_1 - j\tau\omega)/\Delta, \\
&\chi_2 = \omega_M(\omega_2 - j\tau\omega)/\Delta, \quad \chi_a = \omega\,\omega_M/\Delta, \\
&\Delta = (\omega_2 - j\tau\omega)(\omega_1 - j\tau\omega) - \omega^2, \\
&\omega_1 = \gamma[H_{ex}\cos\psi + H_b\sin\psi + H_K\cos 2(\alpha - \psi)], \\
&\omega_2 = \gamma[H_{ex}\cos\psi + H_b\sin\psi + H_K\cos^2(\alpha - \psi)], \\
&H_K = 2K/M_0 \quad \omega_M = \gamma M_0.
\end{aligned} \tag{1.8}$$

В нормальной системе координат $n_r n_{\varphi`} n_{z`}$ тензор имеет вид:

$$\tilde{\chi} = \begin{pmatrix} \chi_1 & -i\chi_a\cos(\psi) & i\chi_a\sin(\psi) \\ i\chi_a\cos(\psi) & \chi_2\cos^2(\psi) & -\chi_2\sin(\psi)\cos(\psi) \\ -i\chi_a\sin(\psi) & -\chi_2\sin(\psi)\cos(\psi) & \chi_2\sin^2(\psi) \end{pmatrix} \tag{1.9}$$

В результате получается тензор магнитной проницаемости $\tilde{\mu} = I + 4\pi\hat{\chi}$ в системе координат $(n_r n_{\varphi`} n_{z`})$ I– единичная матрица.

В выражение для импеданса войдет единый параметр магнитной восприимчивости, который включает все компоненты тензора $\hat{\chi}$ (1.9) [44, 46] :

$$\tilde{\chi} = \frac{\omega_M(\omega_2 - i\tau\omega) + 4\pi\omega_M^2}{(\omega_1 - i\tau\omega)(\omega_2 + 4\pi\omega_M - i\tau\omega) - \omega^2} \tag{1.10}$$

Частотная дисперсия параметра магнитной восприимчивости характеризуется резонансом. Если внешнее магнитное поле равно нулю, то резонансная частота определяется как $\gamma\sqrt{H_K 4\pi M_0}/2\pi$. Для аморфных проводов из сплавов на основе кобальта

($4\pi M_0 = 6000$ Гс , поле анизотропии $H_K - 5$ Э) резонансная частота оказывается порядка 500 МГц. На рис. 8 представлены спектры магнитной проницаемости $\tilde{\mu} = 1 + 4\pi\tilde{\chi}$ для проводов, обладающих анизотропией близкой к циркулярной [44]. Спектры характеризуются широкой дисперсией с большой разницей частот, где мнимая часть проницаемости имеет максимум, а действительная часть проходит через единицу. При увеличении поля $H_{ex} = 15$ Э ($H_{ex}/H_K = 3$) резонансная частота, определяемая из условия обращения в единицу действительной части проницаемости, возрастает до 805 МГц. При этом максимум мнимой части приходится на частоту 260 МГц. Такие дисперсионные кривые похожи на релаксационные кривые, которые характерны для спектров поликристаллических ферритов. В ГГц области реальная часть проницаемости - отрицательная, и имеет высокие абсолютные значения, которые могут представлять интерес для создания левосторонних материалов из магнитных микропроводов. Следует также отметить, что в ГГц области частот магнитная проницаемость малочувствительна к внешнему магнитному полю, как видно из рис. 9.

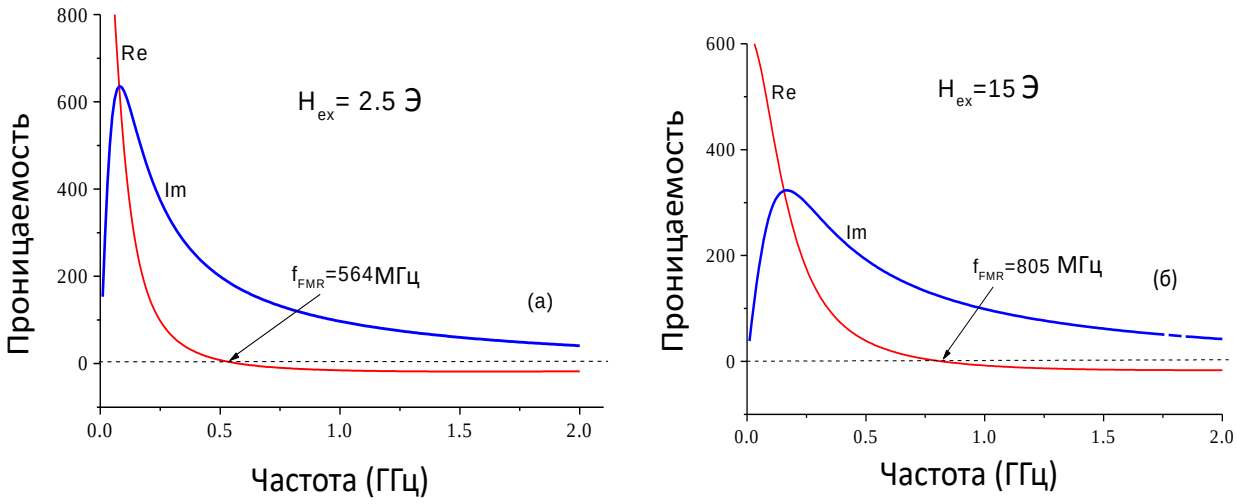


Рисунок 8 - Спектры магнитной проницаемости $\tilde{\mu}$ однодоменных проводов с анизотропией, близкой к циркулярной, для двух значений внешнего магнитного поля: (а) $H_{ex} = 2.5$ Э , (б) $H_{ex} = 15$ Э. $H_K = 5$ Э, M_0=500 Гс, параметр релаксации- [44].

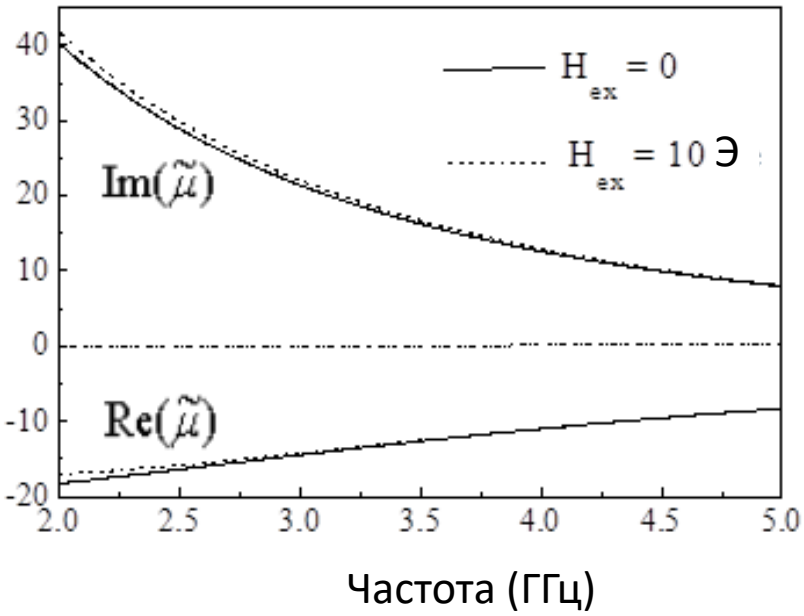


Рисунок 9 - Спектры магнитной проницаемости в ГГц области. Параметры расчета такие же, как и для рисунка 8.

В области высоких частот, когда скин-эффект существенен, то есть глубина скин-слоя δ меньше радиуса провода, выражение для импеданса имеет вид

$$Z = R_{dc}\,\frac{(1-j)a}{2\delta_0}\left(\sqrt{\tilde{\mu}}\,cos^{\,2}\Psi + sin^{\,2}\Psi\right), \qquad (1.11)$$

где R_{dc}- сопротивление постоянному току, параметр δ_0 соответствует глубине скин-слоя немагнитного металла, a- радиус провода. При высоких частотах, когда $\tilde{\mu}$ слабо зависит от магнитного поля, основной вклад в изменение импеданса связан с переориентацией намагниченности. Это наблюдалось и экспериментально [47].

1.3. Рассеяние электромагнитных волн на одиночном ферромагнитном микропроводе конечной длины

Аморфные ферромагитные микропровода конечных размеров могут рассматриваться как микроантенны [48]. Было предложно использовать их в качестве компонентов композиционных материалов с управляемыми электродинамическими свойствами, так как они обладают повышенной электрической поляризуемостью, которая зависит от магнитной структуры посредством МИ эффекта [49-51]. Электрическая поляризуемость определяются

распределением свободных электронов в проводнике [52]. В случае короткого провода, электроны локализованы в пределах его длины, и максимум их плотности образуется на концах, что эквивалентно условию нулевого тока. В свою очередь эта локализация и позволяет формально ввести дипольный момент P, который и определяет электрическую поляризацию провода [44,48]:

$$P = \frac{j}{\omega}\int_{-\frac{l}{2}}^{\frac{l}{2}} i(z)dz \tag{1.12}$$

Здесь $i(z)$ – распределение линейной плотности тока вдоль провода, индуцированное внешней электромагнитной волной, z- локальная координата вдоль оси провода. Для $i(z)$ должны выполняться граничные условия $i(\pm l/2) = 0$ на концах провода, что соответствует минимуму тока или пучности зарядов. Индуцируемая плотность линейного тока $i(z)$ может быть вычислена из обобщенного антенного уравнения [51], которое учитывает все виды потерь: резистивные, магнитные и излучательные.

В микропроводах на основе Co наблюдается эффект гигантского магнитоимпеданса (50-100%) на ГГц частотах. Характерные магнитные поля, в которых происходит изменение импеданса, соответствуют полям магнитной анизотропии H_K, то есть не превышают нескольких Эрстед (1-10 Oe для магнитомягких проводов состава типа $Co_{66}Fe_{3.5}B_{16}Si_{11}Cr_{3.5}$). Импеданс (или поверхностный импеданс) модифицирует волновой вектор и резонансную частоту (антенный резонанс) следующим образом [51]:

$$\tilde{k} = \frac{\omega}{c}\sqrt{\varepsilon_d}\left(1 + \frac{j c \varsigma_{zz}}{2\pi a \omega}\frac{Q_\varphi}{Q}\right)^{1/2} \tag{1.13}$$

$$\lambda_{res,n} = \frac{2l\sqrt{\varepsilon_d}}{2n-1}\,\mathrm{Re}\sqrt{\left(1 + \frac{jc\varsigma_{zz}}{2\pi a \omega}\frac{Q_\varphi}{Q}\right)},\ n = 1,2,3\ldots \tag{1.14}$$

В уравнениях (1.13), (1.14) Q и Q_φ положительные форм-факторы, ς_{zz}- z-компонента тензора поверхностного импеданса, ε_d диэлектрическая проницаемость среды, в которую помещен микропровод. В это резонансное условие входит продольная компонента поверхностного импеданса. Соответственно, в случае магнитных проводов, которые обнаруживают МИ эффект, появляется возможность управления резонансной дисперсией с помощью внешних факторов, влияющих на магнитную структуру: магнитное поле, механические напряжения, температура. Влияние магнитных параметров на волновой

вектор резонансную частоту может быть значительным при условии не очень сильного скин-эффекта. В противном случае поверхностный импеданс стремится к нулю, и изменения в выражениях (1.13) и (1.14) становятся несущественными.

При ГГц частотах можно детектировать рассеянный сигнал даже от одиночного провода вблизи антенного резонанса [53,54].

Схема измерений представлена на рис. 10. Магнитный провод помещается между двумя антеннами, соединенными с портами анализатора цепей. Измеряемая величина

$$S_{21} = 20 \log \frac{P_2}{P_1}$$

зависит от отношения интенсивности падающей P_1 и рассеянной P_2 волн. Интенсивность P_2 зависит от наведенного электрического дипольного момента провода, который может быть значительным в области резонанса. Импеданс провода, который зависит от его магнитных свойств, влияет на дипольный момент. Таким образом, можно получить информацию о зависимости импеданса от различных внешних факторов. Поскольку полезный рассеянный сигнал достаточно мал (на уровне – 20 dB), можно использовать модуляцию переменным магнитным полем маленькой частоты. Такая схема является также перспективной для разработки беспроводных встраиваемых сенсоров, в частности, для биомедицинских приложений [44].

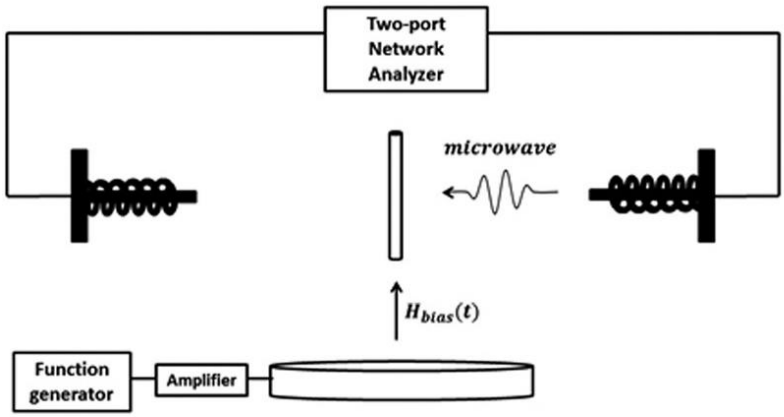


Рисунок 10 - Схема измерения модулированных спектров рассеяния от МИ провода. Измеряемый сигнал определяется отношением интенсивностей падающей волны от антенны, соединенной с портом 1, и рассеянной волны, детектируемой антенной порта 2. Сигнал модулируется низкочастотным магнитным полем.

На рисунке 11 представлен модулированный выходной сигнал. Частота модуляции в два раза выше частоты модулирующего поля, что связано с симметрией зависимости импеданса от магнитного поля. Величина модуляции зависит от приложенного внешнего

растягивающего механического напряжения. В наших работах мы продемонстрировали, что такое поведение S_{21} полностью объясняется зависимостью дипольного момента провода от поверхностного импеданса и поведением последнего в присутствии внешнего магнитного поля и механической нагрузки. Влияние механических напряжений на эффективную диэлектрическую проницаемость наблюдалось также в ряде работ [55,56].

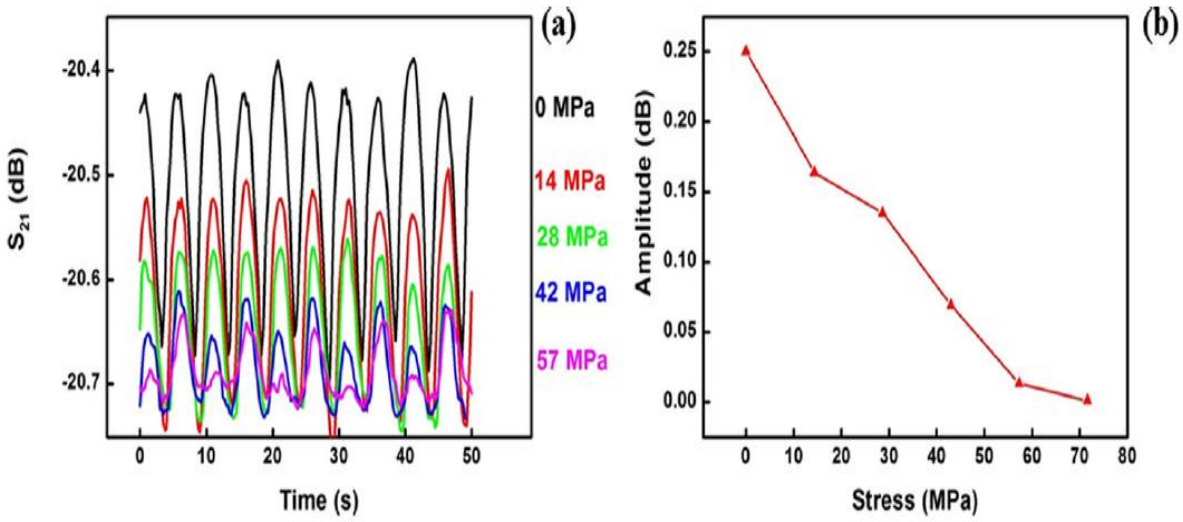


Рисунок 12 - Модулированный выходной сигнал от $Fe_{2.25}Co_{72.75}Si_{10}B_{15}$ микропровода для различных значений внешней нагрузки. Длина провода - 10 cm, радиус металлической жилы - 33 □m, полный радиус - 50 □m. Расстояние между антеннами – 1.5 м. (b) - Зависимость амплитуды модуляций от напряжений.

1.4. Влияние высокоградиентных магнитных полей на клетки и внутриклеточные процессы.

Магнитные поля с магнитной индукцией от 1 до 10 Тл и пространственным градиентом до 10^5 Тл/м применяются в медицине для диагностики и терапии, например, в магнитно-резонансной томографии (МРТ) и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) головного мозга человека.

Несмотря на интенсивные исследования влияния магнитных полей различной величины на живые объекты, по-прежнему остается много вопросов относительно безопасности их использования. Для понимания данного вопроса требуется разностороннее изучение влияния магнитных полей на внутриклеточные процессы.

Существуют разнообразные воздействия магнитных полей на живые организмы, их клетки и ткани. Но не до конца исследован и описан механизм воздействия магнитных полей на функциональные возможности клеточного аппарата. Внутриклеточные молекулярные моторы и биохимические процессы контролируются взаимодействием электрических зарядов. При движении электрических зарядов в магнитном поле действует сила Лоренца, пропорциональная магнитной индукции. По сравнению с Кулоновской силой, сила магнитного поля чрезвычайно мала. Значения магнитной силы могли быть сравнимы с Кулоновской только в магнитных полях с индукцией более 1 МТл, что возможно только вблизи нейтронных звезд. Но, многие молекулы и ионы, определяющие клеточный аппарат, имеют малые магнитные моменты в основном за счет ядерных спинов. И при малом значении магнитных моментов высокоградиентное магнитное поле может действовать на них с относительно большой силой, пропорциональной величине градиента магнитного поля. Достижение очень большого градиента магнитного поля возможно вблизи микронных магнитных полюсов. Следовательно, пространственно - неоднородные магнитные поля с большими градиентами могут конкурировать и интерферировать с электрическими силами и, возможно, изменять функциональность клетки. [5,57]

На примере мезенхимных стволовых клеток можно рассмотреть важные функциональные особенности поведения клеток в присутствии сильноградиентных магнитных полей. Стволовые клетки могут сохранять неизменный фенотип после деления (без дифференцировки), что позволяет им подстраиваться под различный функционал - дифференцироваться в широкий спектр специализированных типов клеток. Регуляция разрастания клеточной ткани, формирование специализированного фенотипа и апоптоз по большей части контролируется механическими свойствами и формой клеток, а также их окружением. Свойства репарации стволовых клеток и способность встраиваться в новую ткань делают их чувствительными к малейшим механическим воздействиям, как показано на рисунке 13. Адаптивность внутриклеточных сил к нагрузкам объясняется отрицательной обратной связью между деформацией ткани и силами механического ответа клетки. Можно представить модель клетки как совокупность активных механических пружин, тянущих ткань. [58]

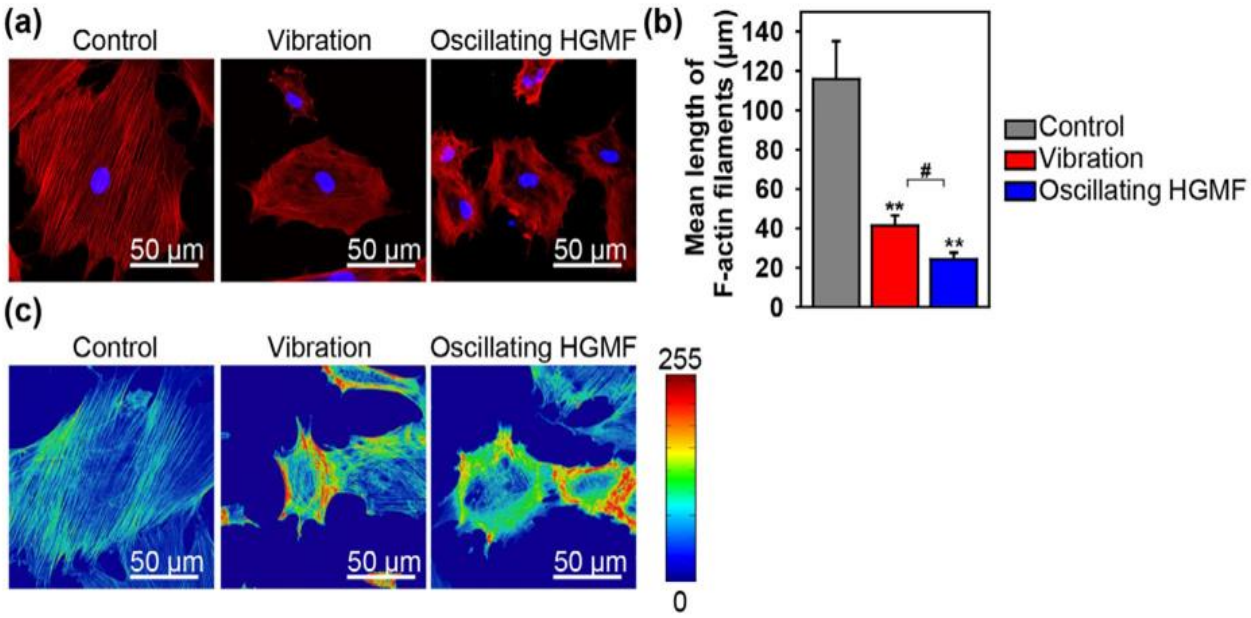


Рисунок 13 - (a) Мезенхимальные стволовые клетки, подвергнутые механическим вибрациям или колебательному высокоградиентному магнитному полю в течение 7 дней. После обработки клетки фиксировали и окрашивали на F-актиновые филаменты. Ядра контрастировали DAPI. (b) Программное обеспечение ImageJ (NIH) (c) Конфокальный флуоресцентный анализ организации цитоскелета клетки, обработанной как в (a). Распределение флуоресценции и интенсивность F-актина показаны в приведенной шкале псевдоцветов. Воспроизведено из [59]. Авторское право (2014 г.) с разрешения AIP Publishing LLC.

Предлагаемая модель оперирует такими компонентами как: сетью цитоскелета, F-актином, промежуточными филаментами и микротрубочками. Контролируя плотность и прочность F-актиновых филаментов, промежуточных филаментов и микротрубочек, деформированная клетка устанавливает механическое равновесие в ответ на внешние механические силы. Ответ клетки на высокоградиентное магнитное поле: 1) изменение формы клетки и деформация мембраны; 2) расположение стрессовых волокон (сократительных актиновых пучков) параллельно локальному направлению магнитных градиентных сил, действующих на тело клетки: 3) изменения плотности и прочности волокон (может приводить к поляризации клеток). Таким образом, сильно градиентное магнитное поле может изменить форму клетки, или травмировать. Изменение формы клеток, на примере увеличения моноцитратной клетки в магнитном поле можно наблюдать на рисунке 14.

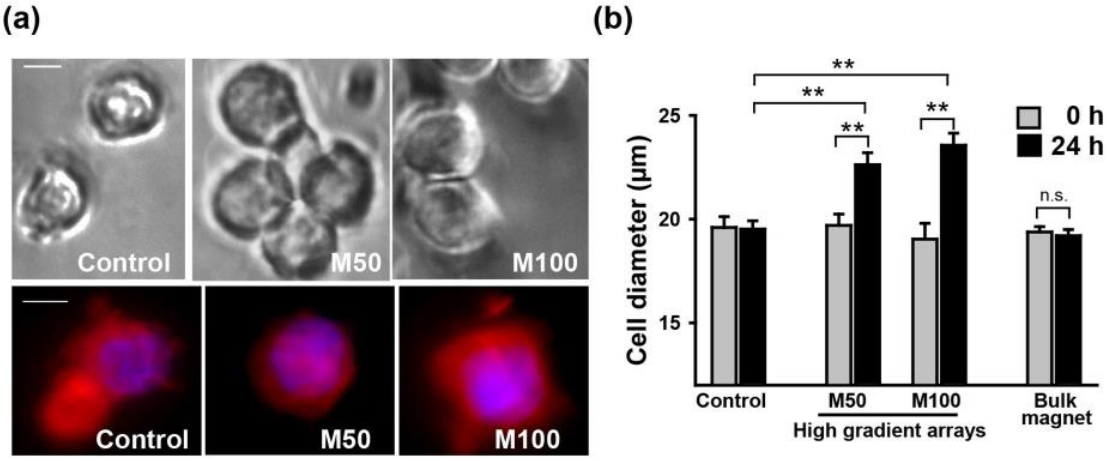


Рисунок 14 - Долгосрочное влияние статических высокоградиентных магнитных полей, от массивов микромагнитов (M50 = 50 мкм, M100 = 100 мкм), вызывает объемное увеличение каждой моноцитарной клетки THP-1. В полях объемного магнита NdFeB, в клетках набухания не происходит. Показано как меняется диаметр и объем клеток со временем. Регистрация изображения проходила посредством флуоресцентного микроскопа [60].

Необходимо найти баланс создаваемого поля, для безопасной манипуляции клетками. На примере стволовых клеток продемонстрировано поведение клеточных агломераций на поверхности микромагнитов (магнитных систем, способных генерировать магнитные поля с пространственным градиентом до 10 МТ/м), создающих сильные градиенты магнитных полей. Стволовые клетки помещены на массивы микромагнитов. Для анализа первичной реакции клеток на структуру магнитного поля, создаваемую массивом микромагнитов (размер ячейки и расстояние между соседними микромагнитами сравнимы), клетки наблюдали по прошествии 4х часов после осаждения на массив. В течение этого времени клетки меняют свою сферическую форму, которую они принимают в суспензии, на веретенообразную. Общее в адгезии клеток на массиве: 1) притяжение клеток к краям микромагнитов и 2) изменение их формы таким образом, чтобы они были вытянуты параллельно краям микромагнитов (см. рисунок 15-17).

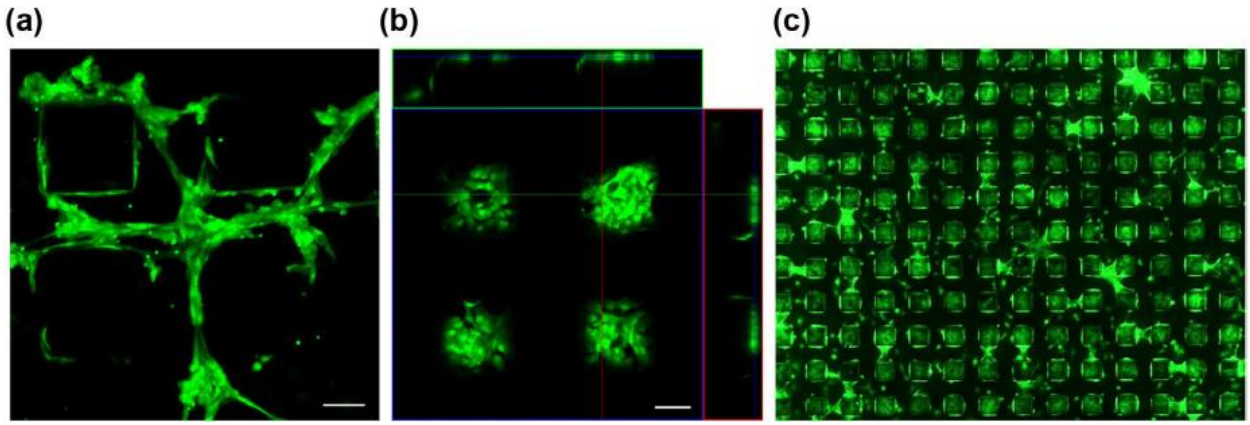


Рисунок 15 - Клетки в присутствии массива микромагнитов (100 × 100 мкм) через 4 часа (а) и 3 дня ((б) и (с)) после посева. (б) 3D-конфокальные виды. Клетки мигрировали и размножались на вершинах микромагнитов. Масштабная линейка: (а) 100 мкм, (б) 50 мкм. [60]

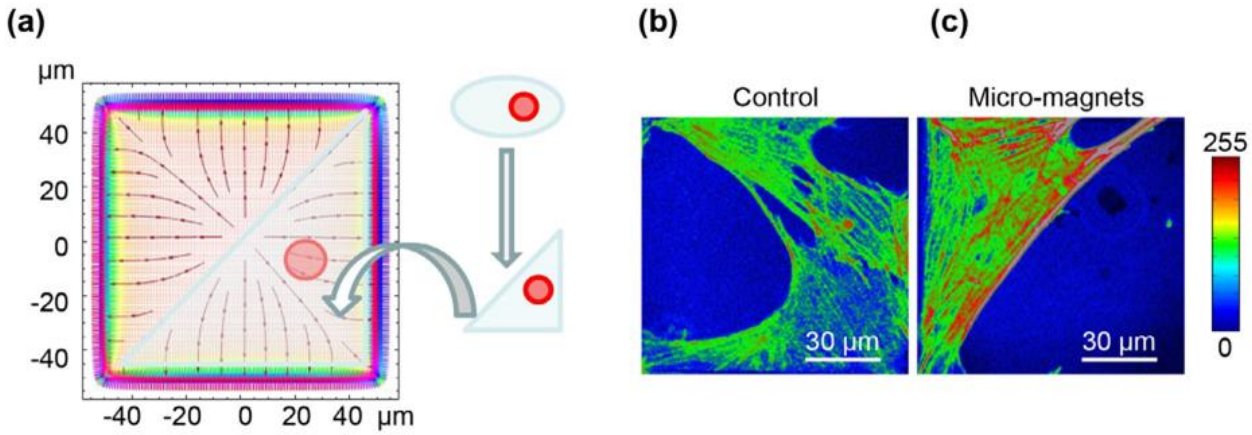


Рисунок 16 - (а) Распределение силы градиента магнитного поля в плоскости над микромагнитом (100 × 100 мкм), рассчитанное на расстоянии 1 мкм от верхней части магнита. Стрелки показывают направления градиентных сил магнитного поля. Конфокальный флуоресцентный анализ организации цитоскелета двух контрольных клеток (б) и двух клеток, помещенных на микромагнит (с). Распределение флуоресценции и интенсивность F-актина показаны в псевдоцветовой шкале. [60]

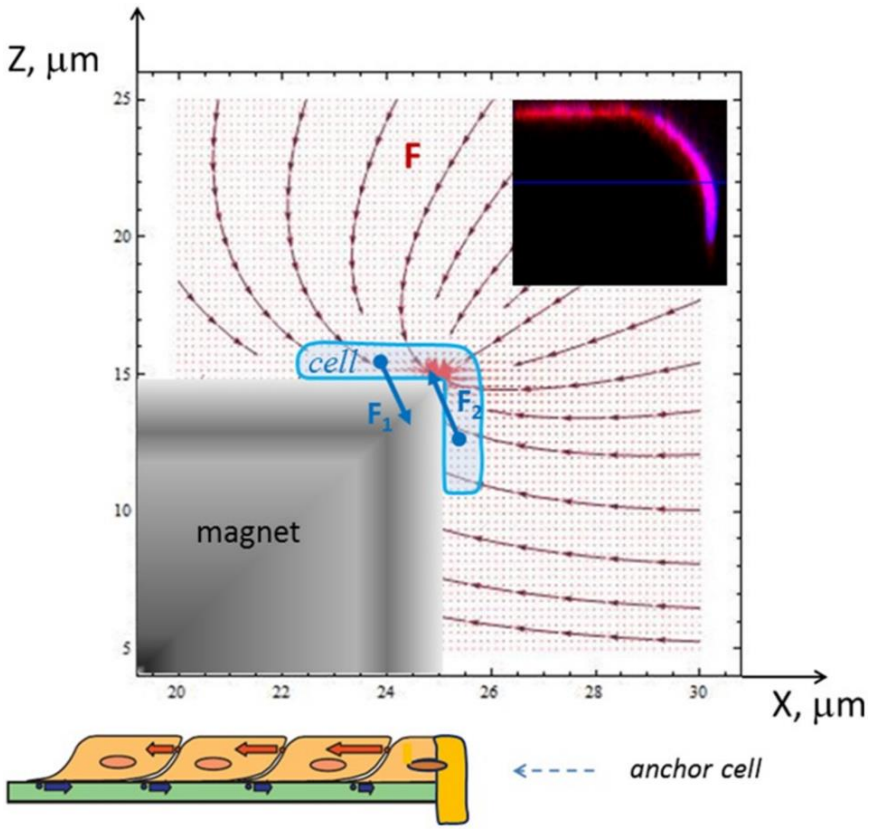


Рисунок 17 – Закрепление клетки на крае микромагнита.

Рассмотрев длительный период, например, исследовав поведение клеток на протяжении нескольких дней, можно наблюдать, что клетки располагаются на вершинах микромагнитов, создавая узоры, отражающие геометрию массивов микромагнитов, крайне малое количество клеток располагается в пространстве между микромагнитами. Таким образом, влияние магнитной системы на агломерации клеток проявляется в трех отличительных чертах: 1) создании достаточно больших клеточных агломераций, 2) наследовании четырехкратной симметрии 3) расположении ячеек на краях микромагнитов. [60]

Силы градиентного магнитного поля, воздействующие на клетки и внеклеточный матрикс, могут изменить характер коллективного клеточного поведения из-за возбуждения межклеточных коммуникаций. В частности, высокградиентные магнитные поля могут перераспределять так называемые мембранные мессенджеры или внеклеточные везикулы — мембранно-инкапсулированные пакеты, секретируемые клетками в кровеносную систему и обнаруживаемые во всех жидкостях организма [60-63].

1.5 Микромагнитные манипуляторы для создания сильноградиентных магнитных полей. Ячейки микромагнитов.

Для многих биоприложений, как описано выше, представляют интерес агломерации клеток, изучение агломераций клеток, их поведение и взаимодействия, получение информации о клеточных процессах, происходящих в отдельных клетках. Миниатюрные портативные магнитные манипуляторы можно использовать для наблюдательной диагностики и клеточной терапии, а также в качестве отправной точки для тканевой инженерии. Многие эффективные методы построения массивов клеток основаны на метке клеток магнитными НЧ с использованием иммуномаркировки или интернализации. Приобретая парамагнитные свойства, клетки притягиваются к полюсам массивов микромагнитов.

Взаимодействие между раковыми и нормальными клетками исследовали в трехмерной микросреде с использованием микропаттернированных магнитных структур [64-65]. Использовали неонкогенную эпителиальную клетку человека MCF10A и модель ее опухоли MCF10 A/myr-Akt1, клеточную линию метастатического рака молочной железы человека MDA-MB-231 и дермальный фибробласт человека NHDF. Для захвата клетки были помечены магнитными липосомами и собраны на пластине из мягкой стали со столбчатым рисунком (100 × 100 мкм) и постоянном магните (~ 0, 38 Тл). Около 10 ячеек на каждом столбе были расположены в виде трехмерного сфероида. В этих работах, в частности, выявлено влияние фибробластов на инвазивную способность меланомы.

В процессе упорядочивания клеток в суспензии становится трудно контролировать их пространственное распределение без связывания. Диамагнитная левитация в качестве метода бесконтактного захвата может быть выгодной [66], но она требует сильных градиентов магнитного поля, чтобы воздействовать на диамагнитные объекты со слабой восприимчивостью (такие как клетки) достаточными силами. Для этого необходимы микроматрицы постоянных магнитов.

Существует несколько способов изготовления микромагнитных массивов. Оттиск магнитотвердых порошков является микромасштабируемым и относительно дешевым [67]. Термомагнитное моделирование использует локальный лазерный нагрев магнитотвердой пленки через маску [68]. Пленка изначально равномерно намагничена в плоскости. Во время нагрева прикладывается магнитное поле в противоположном направлении, вызывающее перемагничивание нагретых областей. Таким образом, получается массив областей с противоположной намагниченностью по схеме маски.

Сплавы с постоянными магнитами также могут быть нанесены на кремниевую пластину с микрорельефом, как показано на рисунке 18 [69].

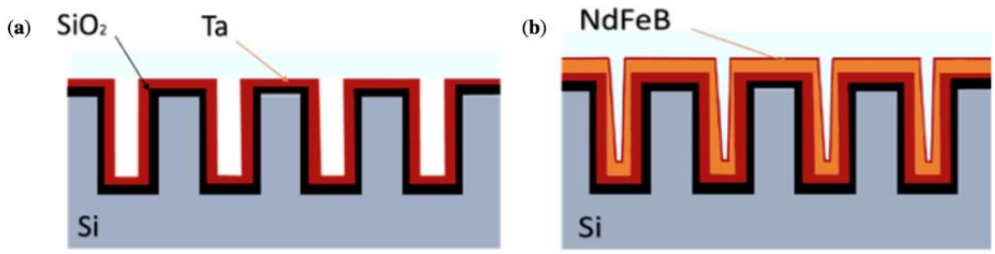


Рисунок 18. - Схема процесса микрообработки для производства решеток микромагнитных полюсов с NdFeB. (a) Кремниевая пластина микропаттенируется с использованием литографии и травления и покрывается слоем SiO_2 толщиной 100 нм, затем напыляется слой Ta толщиной 100 нм, который предохраняет реакции между SiO_2 и NdFeB; (b) Слой NdFeB толщиной 30 мкм напылен и покрыт слоем Ta 500 нм.

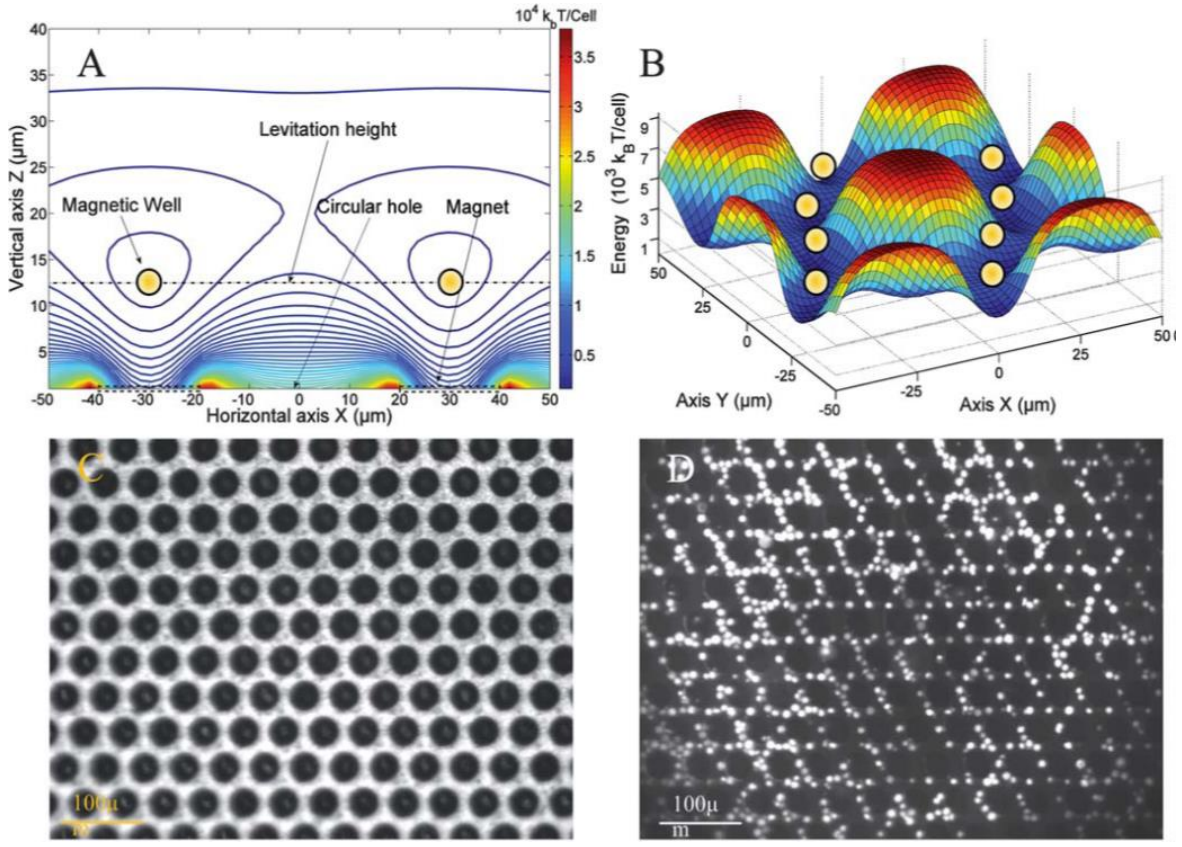


Рисунок 19 - Расположение клеток Юрката, над массивом микромагнитов. (A) Потенциальная энергия магнитного поля, вид сбоку. Магнитные ловушки над магнитной системой, на высоте 12,5 мкм. (B) Схема магнитной ловушки в плоскости левитации. (C) Вид сверху на постоянный магнит (белая поверхность), содержащий отверстия диаметром 40 мкм (черные кружки). (D) Вид сверху на меченые флуоресцентные клетки (белые круглые пятна), захваченные над магнитной структурой с контрастом Gd-HP-DO3A.

С помощью этой микромагнитной системы была реализована диамагнитная ловушка клеток Jurkat с низкой концентрацией контрастного вещества Gd (<10 мМ) (см. рисунок 19). Высота левитации над плоскостью магнитной решетки немного увеличивалась с увеличением концентрации Gd из-за увеличения восприимчивости и относительной плотности. Для концентрации Gd порядка 10 мМ высота левитации оценивается примерно в 8 микрон. Аналогичная диамагнитная ловушка получена в данной диссертационной работе (Глава 3) с помощью формирования решеток микропроводов, намагниченных по диаметру.

Конфигурация поля с почти постоянным пространственным градиентом может быть полезна для улучшения проникновения НЧ в глубокие ткани. Так, два цилиндрических магнита NdFeB, намагниченные в противоположном направлении, использовались для улавливания меченых магнитными НЧ стволовых клеток в месте повреждения позвоночника [70]. Конфигурация поля и изменение его градиента представлены на рисунке 20. Поле, создаваемое двухмагнитной системой, можно сравнить с системой, создающей два поля: постоянное сильное поле и небольшое неоднородное поле с линейным градиентом [71].

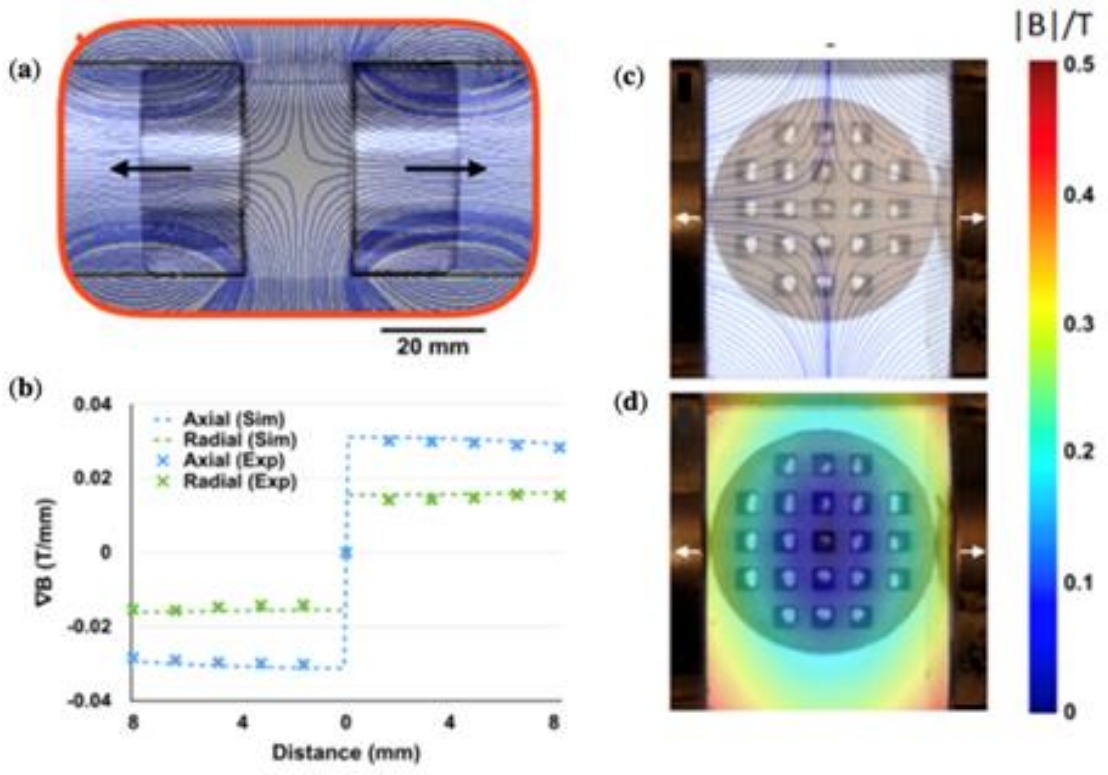


Рисунок 20 - Распределения магнитного поля (а) и градиента поля (б) для двух магнитов NdFeB с противоположной поляризацией (размеры магнита: диаметр и высота 25 мм, расстояние между магнитами 20 мм). Поверхностное поле 0,66 Тл. Магнитное устройство

содержит острую нулевую точку, окруженную постоянными градиентами поля. (в), (г) – изображения перераспределения феррожидкости в акриловых колодцах, расположенных между полюсами магнита.

Микромагнитные системы могут быть более сложными. Например, была предложена система, состоящая из тонкой пленки, структурированной синусоидальными полосами синусоиды [72]. Многослойные тонкие пленки железа толщиной 30 нм с магнитным рисунком, покрытые слоем титана толщиной 10 нм, были приготовлены с помощью фотолитографии и электронно-лучевого испарения на стеклянной подложке с последующим методом отрыва. Такое формирование паттерна приводит к закреплению доменных стенок с высоким градиентом в областях доменных стенок «голова к голове» или «хвост к хвосту». Градиент магнитного поля от 1,64 до 2,1 Тл/м создавал силу притяжения 0,2–1,3 пН, которой было достаточно для притяжения клеток к определенным позициям в остаточном состоянии после приложения магнитного поля насыщения 0,3 Тл. Показана способность захватывать клетки эмбриональных фибробластов (ФБ) мыши, меченные магнитными НЧ, на поверхность пленки.

1.6 Усиленная диффузия магнитных частиц с использованием движущегося магнитного потенциала (magnetic ratchet)

Представляет интерес использовать доменную структуру в качестве микромагнитной системы. Доменная структура в пленке одноосного феррита-граната хорошо разрешена, как показано на рисунке 21, с резкой доменной границей, которая может быть смещена относительно слабым магнитным полем. Локальные магнитные поля рассеяния достаточно сильны, чтобы захватывать и удерживать наночастицы [73]. Перемещение доменных стенок и изменение относительного размера доменов с противоположной намагниченностью позволяет регулировать диффузионное движение частиц [74-75]. Размер доменов с противоположной намагниченностью контролируется переменным магнитным полем низкой частоты, приводящим к магнитному потенциалу, который совершает периодические изменения, что характерно для так называемой храповой системы (ratchet system). Тогда хаотическое движение флуктуирующих магнитных частиц может быть преобразовано в направленное движение. В то же время существуют условия для усиления диффузии частиц.

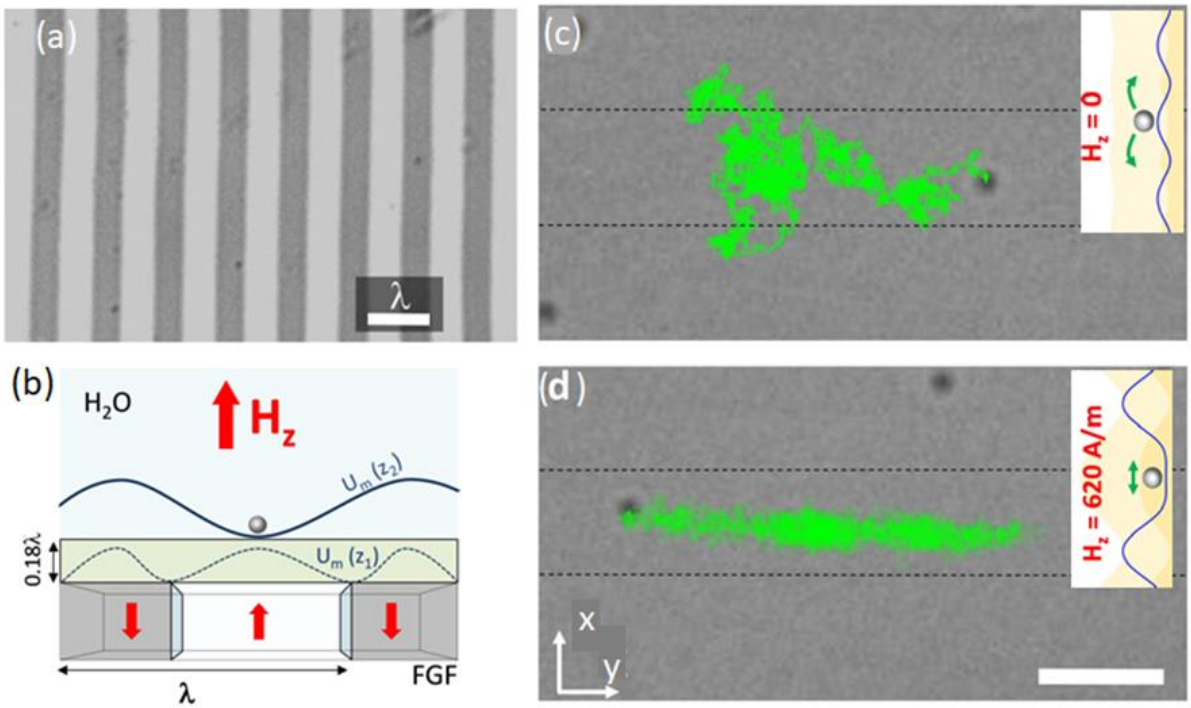


Рисунок 21. (a) Изображение одноосной пленки феррита-граната с магнитными доменами, имеющими пространственную периодичность □ = 6.8 мкм, визуализированное магнитооптически с использованием полярного эффекта Фарадея. (b) Конфигурация домена во внешнем поле. Линии выше демонстрируют изменение потенциального ландшафта с расстоянием над пленкой. (c) и (d) Показаны микроскопические снимки траекторий одной частицы диаметром 360 нм без поля и в присутствии поля, соответственно. Штриховые линии обозначают положение доменных стенок. На вставках показаны потенциальные ландшафты вдоль оси Y. Масштабная линейка 5 мкм.

Профиль магнитного потенциала U_m смещается под действием переменного магнитного поля как

$$U_m = -U_0 \cos(k(x - v\,t), \qquad v = \lambda f, k = \frac{2\pi}{\lambda} \tag{1.15}$$

Параметр U_0 определяется полем рассеяния и восприимчивостью частиц, λ- период доменной структуры. Для низких частот f частица будет следовать в положение с минимальной энергией. Однако средняя скорость $< v >$ будет зависеть от частоты приложенного поля. Существует критическая частота f_c, ниже которой частица перемещается с максимальной скоростью λf. При $f > f_c$ частица не может следовать за энергетическим ландшафтом. На высоких частотах средняя скорость уменьшается как $< v > \cong \lambda f_c^2/2f$. Поэтому тепловые флуктуации начинают существенно влиять на скорость

частиц вблизи критической частоты f_c. Среднее значение смещения поперек доменных стенок

$$\sigma_x^2(t) = < (x(t) - < x(t) >)^2 \sim t \, , < x > = < v > t \qquad (1.16)$$

Эффективный коэффициент диффузии D_{eff} находится из

$$D_{eff} = \lim_{t \to \infty} \frac{\sigma_x^2(t)}{2t} \qquad (1.17)$$

Было продемонстрировано, что магнитный храповик может значительно увеличить коэффициент диффузии вдоль направления движения в диапазоне частот, близких к критической частоте, как показано на рисунке 16a. На низких частотах частицы сильно зажаты между потенциальными барьерами и эффективная диффузия меньше. Когда частота приближается к f_c, потенциальные барьеры уменьшаются, увеличивая коэффициент диффузии. На более высоких частотах, значительно превышающих f_c, частицы не взаимодействуют с потенциальным ландшафтом, поэтому параметр диффузии падает до значения, когда поле не применяется. Это показано на рисунке 16b.

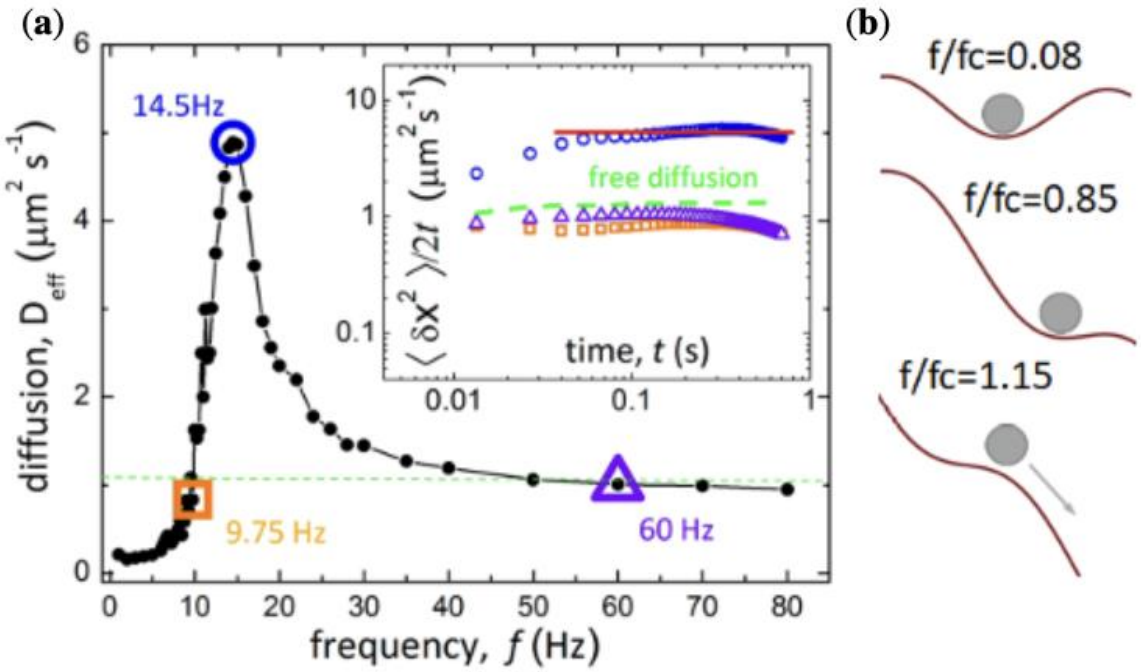


Рисунок 22 - (a) Эффективный коэффициент диффузии D_{eff}, измеренный поперек доменных стенок пленки феррит-граната (представлена на рис. 21), в зависимости от частоты внешнего поля для суперпарамагнитных частиц диаметром 270 нм и восприимчивостью 2. Амплитуда поля 1200 А/м. Зеленая пунктирная линия представляет коэффициент диффузии, измеренный при нулевом поле. Частота диффузионного максимума f_m = 14,5 Гц близка к критической частоте f_c = 13,4 Гц. На вставке показано $\sigma_x^2(t)/2t$ для разных частот, отмеченных на основном графике. Красная линия для f_m

используется для определения D_{eff}. (б) Схематическое изображение ландшафта магнитного потенциала для разных частот.

ГЛАВА 2: Моделирование электрической (дипольной) поляризации микропроводов на микроволновых частотах

Во второй главе приведены результаты моделирования электрической (дипольной) поляризации микропроводов на микроволновых частотах [76]. Вблизи дипольного (антенного) резонанса возможен контроль поляризации микропроводов с помощью внешних воздействий, влияющих на микромагнитную структуру, что обусловлено МИ эффектом, который может наблюдаться на высоких частотах (1–10 ГГц). С точки зрения магнитоэлектрических эффектов представляет значительный интерес возможность управления электрической поляризацией P с помощью магнитного поля H. В типичных мультиферроидных материалах реализация кросс-зависимости $P(H)$ требует сильной магнитоэлектрической связи. Большое изменение намагниченности, вызванное электрическим полем, было обнаружено в гексаферритах с конической спиновой структурой [77,78], а также в гексаферритах М-типа с коллинеарной магнитной структурой [79,80]. Магнитоэлектрические эффекты реализуются также в композитах, сочетающих в себе связанные электрические и магнитные диполи [81]. Механизм связи обычно включает пьезоэлектрические и магнитострикционные взаимодействия. В диссертационной работе исследуются электрические диполи, индуцированные в ферромагнитных проводах высокочастотным электрическим током, генерируемым электромагнитным полем.

Использование металлических включений для создания электрических диполей позволяет добиться большей поляризуемости по сравнению с диэлектриками. Форма включения существенно определяет поляризационные свойства. Широкий спектр поляризационных эффектов наблюдался в микропроводах различной пространственной конфигурации. Диэлектрические свойства композитов с проводящими удлиненными включениями формируются дипольным откликом включений, который может иметь частотную дисперсию резонансного типа. В приближении Лоренца, электрическая поляризация проволочного включения в окрестности резонанса имеет вид:

$$P = \sum_n \frac{A_n}{\omega_{r,n}^2 - \omega^2 - j\omega_{rel,n}\omega} \tag{2.1}$$

где суммирование ведется по резонансным модам с частотами $\omega_{r,n}$, которые в основном зависят от формы включения, ω - частота возбуждения. Параметр A_n представляет амплитуду резонансной моды, а $\omega_{rel,n}$ - частоты релаксации. В случае ферромагнитных

проводов каждое $\omega_{rel,n}$ включает внутренние потери резистивного и магнитного происхождения, поэтому P может зависеть от намагниченности включения: $P(M)$.

Теоретически зависимость $P(M)$ определяется из решения задачи рассеяния на ферромагнитном проводе конечной длины с импедансными условиями на границе поверхности микропровода [51]. Показано, что частоты релаксации $\omega_{rel,n}$ зависят от поверхностного импеданса микропровода, что в значительной степени проявляется в окрестности антенного резонанса (см. уравнения (1.13-1.14)). Поскольку поверхностный импеданс зависит от магнитной структуры микропровода, то и электрическая поляризация изменяется при изменении его микроструктуры (под воздействием внешних факторов, например, магнитного поля H_{ex} или механических напряжений σ_{ex}). В случае аморфных сплавов магнитная структура в во многом зависит от магнитоупругих взаимодействий. Если магнитострикция мала, то небольшие внешние воздействия существенно меняют магнитную анизотропию, и, следовательно, магнитную структуру.

2.1. *Управляемая магнитная структура в аморфных микропроводах на основе Co*

Стационарное направление намагниченности $\boldsymbol{M}_0$ определяется из минимума энергии, которая имеет вид

$$U_m = -K\frac{(\boldsymbol{n_k}\cdot\boldsymbol{M}_0)^2}{{M_0}^2} - \frac{3}{2}\lambda_s(\hat{\sigma}\boldsymbol{M}_0)\cdot\frac{\boldsymbol{M}_0}{{M_0}^2} - \boldsymbol{M}_0\boldsymbol{H}_{ex} \qquad (2.2)$$

В уравнении (2.2) $\boldsymbol{n_k}$ и K направление и величина усредненной анизотропии (ближний порядок), $\hat{\sigma}$ стресс-тензор, который включает внутренние макроскопические напряжения $\hat{\sigma}_{in}$ и внешние приложенные напряжения σ_{ex}, λ_s- магнитострикция насыщения, $\boldsymbol{H}_{ex}$- внешнее магнитное поле. Обычно основной вклад в магнитную анизотропию вносят магнитоупругие взаимодействия. Усредненная кристаллическая анизотропия мала, но этот вклад может быть усилен или изменен отжигом в присутствии магнитного поля или напряжения [82, 83].

Анизотропия, близкая к циркулярной, требуется для чувствительного изменения направления намагниченности под действием поля H_{ex}, приложенным вдоль провода. Такая анизотропия существует в проводах, имеющих отрицательную магнитострикцию в сочетании с растягивающим внутренним напряжением. Аморфные сплавы на основе Co с небольшими добавками Fe или Mn обладают небольшой отрицательной магнитострикцией порядка -10^{-7}. Провода таких составов, изготовленные по технологии Тейлора-Улитовского в стеклянной оболочке, имеют относительно большое внутреннее растягивающее напряжение, следовательно, анизотропию, близкую к циркулярной.

Типичные кривые магнитного гистерезиса для случая такой анизотропии в присутствии σ_{ex} показаны на рисунке 23a. Поле H_{ex} поворачивает намагниченность по направлению к оси провода, вызывая быстрое увеличение $\cos\psi$ ($\psi -$ угол между стационарной намагниченностью и осью провода). Применение растягивающих напряжений σ_{ex} усиливает циркулярную анизотропию при $\lambda_s < 0$, и поэтому их влияние на направление намагниченности видно только при наличии H_{ex}.

Влияние подмагничивающего поля на зависимость угла намагничивания от напряжений может иметь большое практическое значение. С другой стороны, использование постоянного поля смещения может быть нежелательным, и следует установить «обратную анизотропию»: циркулярную для положительной магнитострикции и осевую для отрицательной магнитострикции. Для изменения магнитной анизотропии в аморфных сплавах используются различные виды отжига. Например, отжиг током индуцирует циркулярную анизотропию в проводах с положительной магнитострикцией [83]. Соответствующие петли гистерезиса показаны на рис. 23 b: применение σ_{ex} увеличивает остаточную намагниченность ($\cos\psi$ увеличивается и при $H_{ex} = 0$).

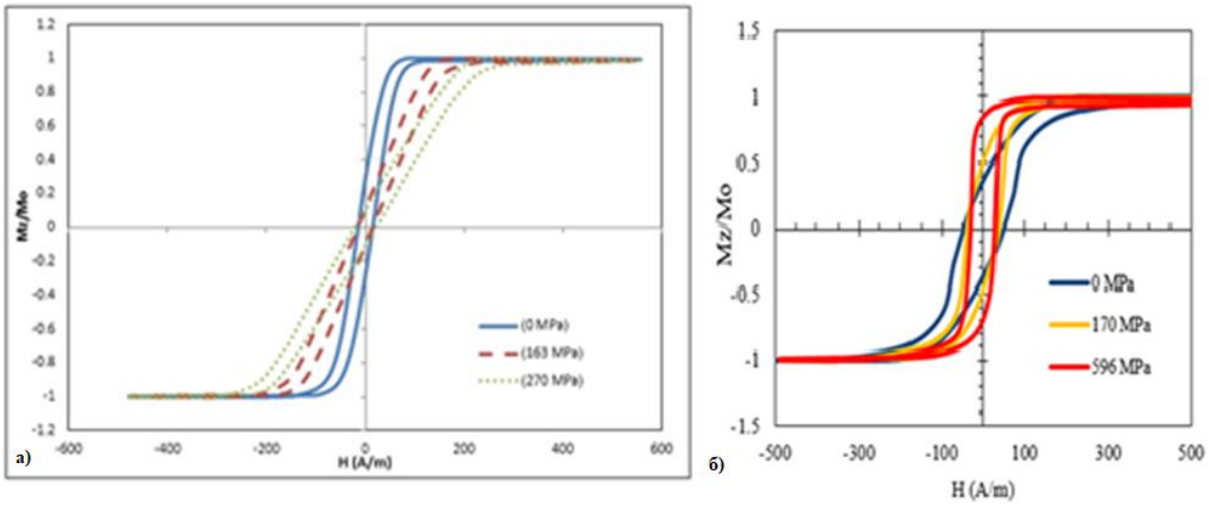


Рисунок 23- Влияние σ_{ex} на петли гистерезиса аморфных микропроводов со стеклянным покрытием. (а): Провода состава $Co_{68.5}Mn_{6.5}Si_{10}B_{15}$ с общим диаметром 14,5 мкм, диаметром металлического сердечника 10,2 мкм и $\lambda_s = -2 \cdot 10^{-7}$. Внешнее напряжение усиливает циркулярную анизотропию. (б): Провода состава $Co_{71}Fe_5B_{11}Si_{10}Cr_3$, отожженные при 50 мА в течение 60 мин, с общим диаметром 29,5 мкм, диаметром металлической жилы 23,9 мкм и $\lambda_s = 1.5 \cdot 10^{-7}$. Внешнее напряжение усиливает осевую анизотропию.

Изменение статической магнитной конфигурации отражается в зависимости импеданса от магнитного поля или импеданса от внешнего напряжения. Через эту зависимость возможно управление электрическим дипольным моментом.

2.2. *Индуцированный дипольный момент ферромагнитного микропровода*

Поскольку магнитная структура провода зависит от магнитного поля, рассеяние электромагнитных волн на таких проводах можно модулировать низкочастотным магнитным полем. Это дает возможность детектировать рассеянный сигнал даже от одного микропровода с помощью методов синхронизации (lock-in). В определенных условиях амплитуда модулированного сигнала будет зависеть от внешних параметров, таких как постоянное магнитное поле и механическое напряжение.

Теоретический анализ электрической поляризации ферромагнитного микропровода проводился, следуя подходу, развитому в [51]. Более простой метод решения этой проблемы использовался в [84]. Микропровод конечной длины помещается в диэлектрическую среду с диэлектрической проницаемостью ε_d. Электрическое поле $\boldsymbol{e_0}$ вдоль провода (ось z) индуцирует ток i, который на концах провода должен быть равен нулю:

$$i(\pm l/2) = 0 \tag{2.3}$$

Это условие означает, что существует некоторое распределение тока вдоль провода, и электрические заряды концентрируются на концах провода, создавая дипольный момент $\mathcal{P}$, который определяется с помощью уравнения непрерывности: $\partial i(z)/\partial z = j\omega\rho(z)$ ($\rho(z)$ - плотность заряда на единицу длины, $i(z)$ - линейная плотность тока, $j^2 = -1$). Значение $\mathcal{P}$ находится путем интегрирования тока вдоль провода.

$$\mathcal{P} = \frac{j}{\omega}\int_{-\frac{l}{2}}^{\frac{l}{2}} i(z)dz \tag{2.4}$$

Для определения распределения тока, необходимо решить задачу рассеяния, которая упрощается в случае тонкого микропровода ($l \gg a$, a – радиус микропровода). Обычно эта задача рассматривается с нулевыми граничными условиями на поверхности. Однако такой подход полностью игнорирует влияние внутренних потерь. Мы вводим тензор поверхностного импеданса $\hat{\zeta}$ и решаем задачу рассеяния с использованием импедансных

граничных условий, наложенных на поверхности микропровода для тангенциальных компонент магнитного $\bar{\boldsymbol{h}}_t$ и электрического $\bar{\boldsymbol{e}}_t$ полей:

$$\bar{\boldsymbol{e}}_t = \hat{\varsigma}\left(\bar{\boldsymbol{h}}_t \times \boldsymbol{n_r}\right) \tag{2.5}$$

Здесь $\boldsymbol{n_r}$ – радиальный единичный вектор с направлением внутрь микропровода. Электрическое поле $\boldsymbol{e}$ состоит из поля падающей волны $\boldsymbol{e}_0$ и рассеянного поля $\boldsymbol{e}_s$. Магнитное поле $\boldsymbol{h}$ создается током $\boldsymbol{i}$. В общем случае, поверхностный импеданс имеет тензорную форму [49, 85], что может приводить к некоторым другим интересным магнитоэлектрическим свойствам, например, индуцированию электрической поляризации магнитным полем $\boldsymbol{h}_0$ электромагнитной волны. В случае диагонального тензора $\hat{\varsigma}$ граничное условие упрощается:

$$\bar{e}_z = \varsigma_{zz}\bar{h}_\varphi \tag{2.6}$$

Диагональная составляющая ς_{zz} связывает продольное электрическое поле $\bar{e}_z$ и круговое магнитное поле $\bar{h}_\varphi$.

Поля $\boldsymbol{e}$ и $\boldsymbol{h}$ удобно выразить в терминах скалярного φ и векторного $\boldsymbol{A}$ потенциалов:

$$\boldsymbol{e} = -\boldsymbol{\nabla}\varphi - \frac{4\pi}{c^2}\frac{\partial \boldsymbol{A}}{\partial t}, \;\; \boldsymbol{h} = \frac{4\pi}{c}(\boldsymbol{\nabla} \times \boldsymbol{A}) \tag{2.7}$$

где c - скорость света (используется cгс -система). Используя калибровку Лоренца, можно получить уравнение Гельмгольца для $\boldsymbol{A}$:

$$\Delta \boldsymbol{A} + k^2 \boldsymbol{A} = \boldsymbol{i}\,, \quad k = (\omega/c)\sqrt{\varepsilon_d} \tag{2.8}$$

Уравнение (2.8) решается с помощью функций Грина. Решение содержит свертки:

$$\boldsymbol{A}(\boldsymbol{r}) = (G * \boldsymbol{i}) = \int_V \boldsymbol{i}(\boldsymbol{z})G(r')dV_z \tag{2.9}$$

$$G(r) = \frac{\exp(jkr)}{4\pi r} \tag{2.10}$$

В (2.9) интегрирование ведется по объему проволоки, $r' = |\ \boldsymbol{r} - \boldsymbol{z}|$ - расстояние между точкой r и точкой интегрирования z. Круговое магнитное поле, индуцированное током, находится с помощью уравнений (2.7) и (2.9):

$$\boldsymbol{h}(\boldsymbol{r}) = \frac{2}{ca^2}\int_V (\boldsymbol{i}(\boldsymbol{z}) \times \boldsymbol{r}')G_\varphi(r)dV_z \tag{2.11}$$

$$G_\varphi(r) = \frac{a^2(1 - jkr')\exp(jkr')}{2(r')^3} \tag{2.12}$$

С использованием граничного условия (2.5) можно получить обобщенное антенное уравнение для плотности тока в ферромагнитном проводе, которое имеет форму интегро-дифференциального уравнения:

$$\frac{\partial^2(G * i)}{\partial z^2} + k^2(G * i) + \frac{j\omega\varepsilon_d\varsigma_{zz}}{2\pi ac}\left(G_\varphi * i\right) = \frac{j\omega\varepsilon_d}{4\pi}e_0 \tag{2.13}$$

Уравнение (2.13), включающее вторые производные по z, дополняется граничным условием (2.3), которое требует нулевого тока на концах. Поверхностный импеданс ς_{zz} и действительная часть свертки $\left(G_\varphi * i\right)$ определяют внутренние потери. Радиационные потери описываются мнимыми частями $(G * i)$ и $\left(G_\varphi * i\right)$. В случае умеренного скин-эффекта радиационные потери невелики. Решение уравнения (2.13) представляется в виде ряда по малому параметру, включающему мнимые части G и G_φ. Нулевое приближение соответствует пренебрежению радиационными потерями (обращением мнимых частей в нуль). В этом случае можно получить упрощенное аналитическое решение, которое дает разумное приближение, если скин-эффект не очень сильный. Кроме того, умеренный скин-эффект ($a \sim \delta$, δ - глубина магнитного скин-слоя) необходим для управления электрической поляризацией путем изменения намагниченности провода.

Расчет тензора поверхностного импеданса $\hat{\varsigma}$ в ферромагнитном микропроводе со спиральным типом анизотропии и произвольными частотами довольно сложен и требует асимптотических разложений уравнений Максвелла [49]. Для однородной намагниченности $\boldsymbol{M}_0$, направленной под постоянным углом ψ относительно оси микропровода, продольная компонента ς_{zz} определяется как:

$$\varsigma_{zz} = \frac{c(1-j)}{4\pi\sigma\delta_0}\left(\sqrt{\tilde{\mu}}\cos^2\psi + \sin^2\psi\right), \delta_0 = \frac{c}{\sqrt{2\pi\sigma\omega}} \qquad (2.14)$$

Уравнение (2.14) содержит параметр магнитной проницаемости $\tilde{\mu}$, который включает все компоненты тензора внутренней проницаемости и опрделяется уравнением (1.10). Он имеет смысл циркулярной проницаемости в цилиндрической системе координат с осью z', направленной вдоль статической намагниченности $\boldsymbol{M}_0$, σ - электропроводность микропровода. Как следует из уравнения (2.13), распределение тока и поляризация зависят от поверхностного импеданса ς_{zz} и, следовательно, зависят как от угла намагничивания ψ, так и от динамической проницаемости $\tilde{\mu}$. Следовательно, дипольный момент $\mathcal{P}$ изменяется в зависимости от равновесного значения ψ (H_{ex}, σ_{ex}) и от динамической проницаемости $\tilde{\mu}$ (H_{ex}, σ_{ex}). Однако на микроволновых частотах и умеренных значениях H_{ex} частотная дисперсия проницаемости $\tilde{\mu}$ соответствует «хвосту» ферромагнитного резонанса, где $\tilde{\mu}$ слабо зависит от статических величин. Следовательно, большие изменения $\mathcal{P}$ требуют чувствительности магнитной конфигурации к внешним воздействиям в сочетании с относительно большими величинами | $\tilde{\mu}$ |> 1.

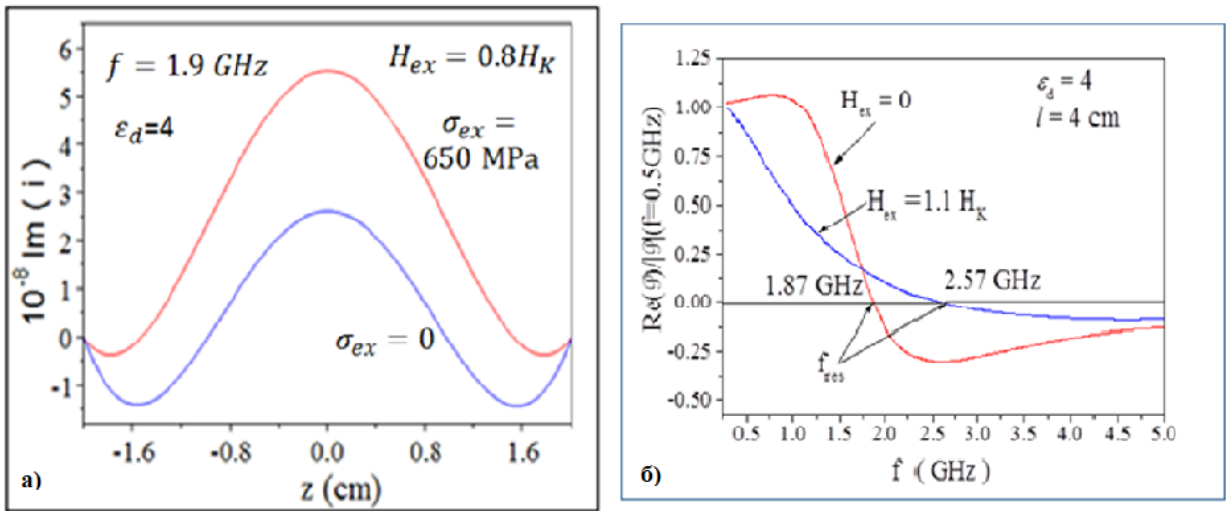


Рисунок 24 - (а) Распределение тока (мнимая часть) вдоль провода с циркулярной анизотропией для частоты f = 1,9 ГГц (около резонанса), рассчитанное из нулевого приближения уравнения (2.13) для внешних воздействий: $H_{ex} = 0.8H_k, \sigma_{ex} = 0, 650$ МПа. (б) Дисперсия действительной части нормированного дипольного момента для $H_{ex} = 0$ и $0.8H_k$. Параметры для расчета: $l = 4\,cm$, $2a$ =10 μm, $\varepsilon_d = 4$, $\sigma = 7.6 \cdot 10^{15}\ s^{-1}$, H_K=5 Э (поле, необходимое для насыщения провода вдоль ось при $\sigma_{ex} = 0$), M_0=500 Гс, гиромагнитная постоянная $\gamma = 2 \cdot 10^7$ (рад / с) / Э, параметр спиновой релаксации - 0,2, внутреннее растягивающее напряжение $\sigma_{in} = 200$ МПа.

На рисунке 24a представлено изменение распределения электрического тока вдоль провода при воздействии магнитного поля и механического напряжения. Это приводит к соответствующей зависимости электрической поляризуемости, как видно из рисунка 24 b. В отсутствии внешнего поля, когда импеданс минимален, наблюдается резонансная частотная зависимость. Под действием поля импеданс увеличивается, и это приводит к сильному поглощению, так что частотная дисперсия близка к релаксационной.

В эксперименте высокочастотное поле модулируется низкочастотным $H_b = H_{b0} \sin 2\pi f_b$. Схема эксперимента представлена на рисунке 10. В результате детектируется рассеянный от микропровода сигнал (S_{21}-параметр), который изменяется с удвоенной частотой $2f_b$ в силу симметрии импеданса по отношению к внешнему магнитному полю. Экспериментальные результаты, полученные в работе [84], представлены на рисунке 25.

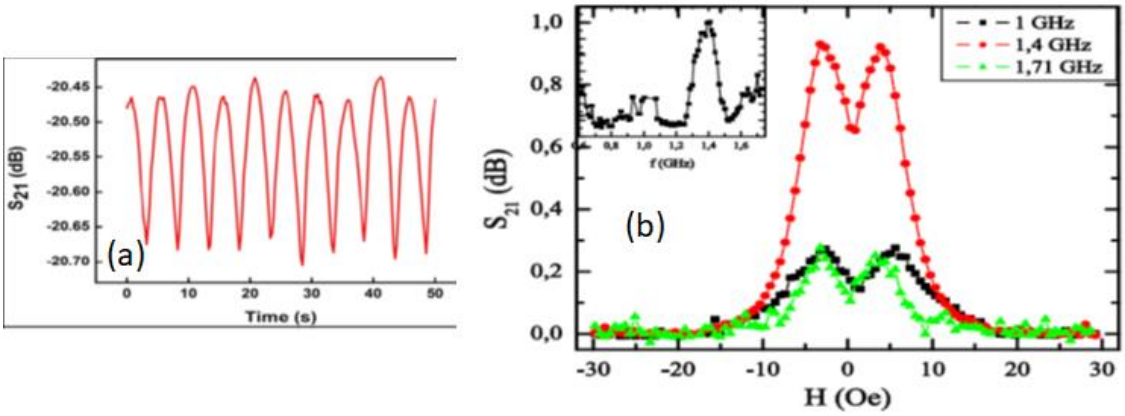


Рисунок 25- (a) Изменение амплитуды S_{21} - параметра со временем на частоте 1 ГГц в результате воздействия модулирующего переменного поля частоты 10Гц и амплитуды 2.7 Э. (b) Относительное изменение S_{21} - параметра под действием постоянного поля. Длина провода- 10 см. Вставка показывает микроволновые спектры в нулевом поле. Использовался микропровод состава $Fe_{2.25}Co_{72.75}Si_{10}B_{15}$ с циркулярной анизотропией.

Рассеянный сигнал возрастает в области антенного резонанса. Амплитуда модуляций зависит от постоянного магнитного поля: когда $H_b + H_{ext}$ становится порядка поля анизотропии, наблюдается максимум, при дальнейшем увеличении поля импеданс выходит на насыщение, и амплитуда модуляций обращается в ноль. Следует отметить, что S_{21} - параметр отражает изменение дипольного момента, поскольку коэффициент рассеяния определяется индуцированным в микропроводе током.

Амплитуда модуляций определяется как

$$\frac{\Delta\mathcal{P}}{\mathcal{P}} = \left|\frac{\left(\mathcal{P}(H_{ex}+H_{b0}) - \mathcal{P}(H_{ex}-H_{b0})\right)}{\mathcal{P}(0)}\right| \tag{2.15}$$

На рисунке 26 представлена полевая зависимость $\frac{\Delta\mathcal{P}}{\mathcal{P}}$ на частоте, близкой к резонансной, для различных внешних напряжений. Полевая зависимость близка к экспериментальной. Приложение растягивающих напряжений увеличивает циркулярную анизотропию, поэтому разница значение импеданса в нулевом поле и в поле H_{b0} уменьшается, что приводит к уменьшению амплитуды модуляций. Это также согласуется с экспериментальными данными (рисунке 12 [53]).

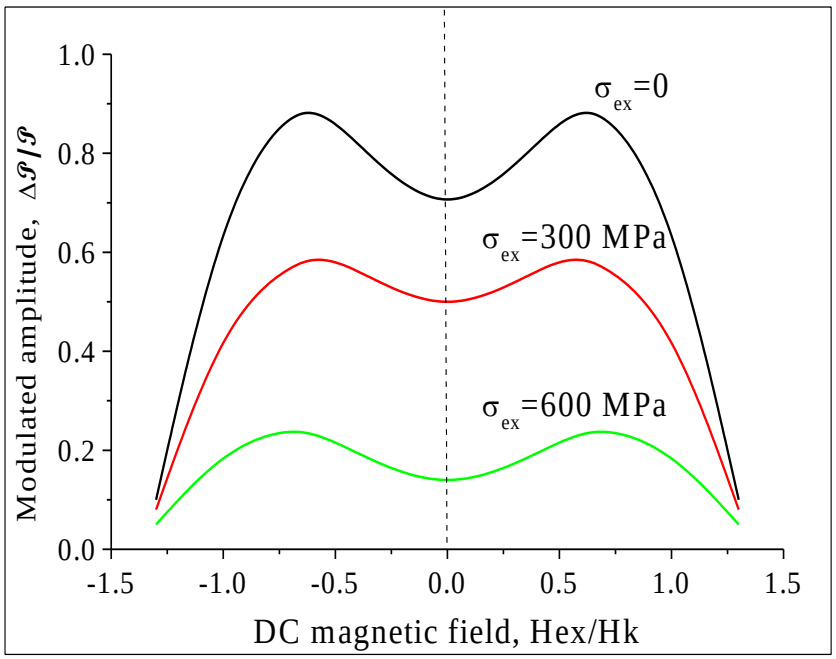


Рисунок 26 - Модуляция дипольного момента переменным полем смещения H_b как функция постоянного поля H_{ex} для различных внешних растягивающих напряжений. Частота близка к резонансной (1,9 ГГц). Амплитуда H_b равна $H_k/2$. Остальные параметры такие же, как и для рисунка 24.

Выводы по главе

Было продемонстрировано, что магнитострикционные микропровода ведут себя как электрические диполи, дипольный момент которых зависит от магнитной структуры и

внешних параметров (магнитное поле, механические напряжения), которые влияют на ориентацию статической намагниченности и динамическую магнитную проницаемость. Зависимость электрического дипольного момента от магнитных свойств обусловлена микроволновым магнитоимпедансом, и может наблюдаться при условии резонансного рассеяния. Этот динамический магнитоэлектрический эффект интересен для разработки управляемых микроволновых материалов и беспроводных датчиков напряжения с дистанционным управлением. Последние могут использоваться для мониторинга состояния имплантатов. Для практических приложений полезно применять низкочастотную магнитную модуляцию, которая создает сигнал удвоенной частоты, который может детектироваться с помощью lock-in методов.

ГЛАВА 3: **Системы магнитных манипуляторов с использованием аморфных микропроводов**.

Аморфные микропровода могут использоваться в качестве источников магнитных полей с сильным пространственным градиентом для манипулирования магнитными частицами. Для определения эффективности такого манипулирования был проведен анализ распределения магнитных полей от микропроводов при различных конфигурациях их намагниченности, как представлено на рисунке 27 [86]. Продольно намагниченные микропровода подходят для точечной манипуляции диа – или парамагнитным объектами. В случае решеток микропроводов, намагниченных вдоль диаметра, реализуется система дипольных пар [87,88], которая характеризуется двумерным энергетическим минимумом. Эта конфигурация очень привлекательна для создания устойчивых ловушек диамагнитных объектов, а также для реализации высокоградиентных полей в относительно большом объеме. Микропровода с циркулярной анизотропией и круговой доменной структурой могут использоваться как магнитный храповик (magnetic ratchet). При наличии круговой доменной структуры поле рассеяния генерируется в месте доменной стенки, где намагниченность направлена перпендикулярно поверхности провода. Применяя очень малый ток в несколько мА, можно периодически смещать доменную стенку вдоль оси, в результате чего перемещается и рельеф потенциальной энергии частиц, которые находятся вблизи доменных границ.

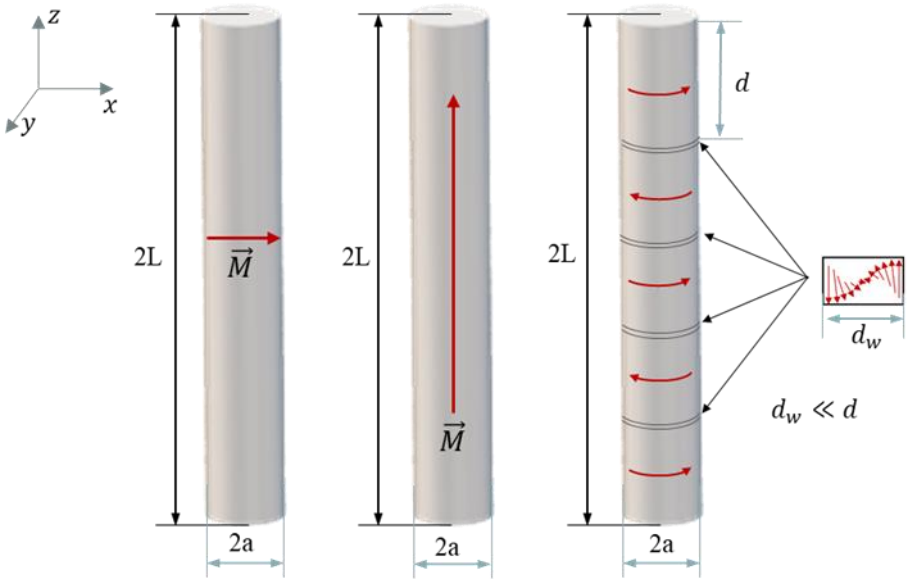


Рисунок 27- - Схематическое изображение микропроводов на основе Fe и Co в двух намагниченных состояниях (по диаметру и по оси), а также доменная структура микропровода.

На рисунке 28 представлены петли гистерезиса двух типов микропроводов: из сплавов на основе Fe с осевой анизотропией и на основе Co с циркулярной анизотропией.

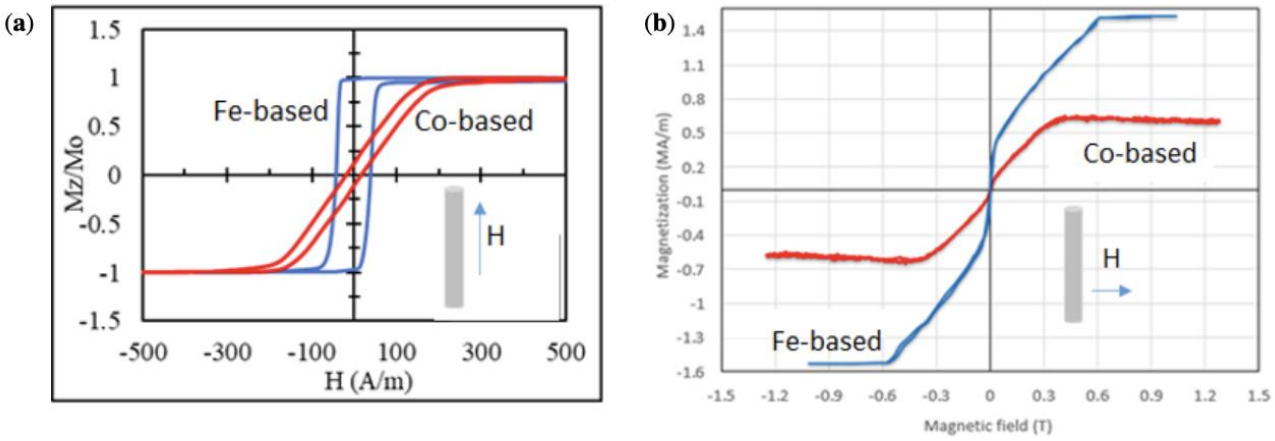


Рисунок 28 - Петли гистерезиса аморфных микропроводов составов: ($Fe_{77.5}Si_{7.5}B_{15}$) и ($Co_{67.5}Fe_{4.5}B_{14}Si_{11}Cr_3$), намагниченных аксиальным полем (а) и перпендикулярным полем (б). Осевая и перпендикулярная кривые были измерены индуктивным методом и вибрационным методом, соответственно. Провода диаметром 20-25 мкм находятся в стеклянной оболочке толщиной 4-4,5 мкм. Намагниченность насыщения составляет 1,5 МА/м и 0,55 МА/м для проводов на основе железа и кобальта, соответственно. Относительно небольшое перпендикулярное поле ~ 100 мТл требуется для достижения диаметральной намагниченности 0,5 МА / м в проводе на основе Fe.

3.1 *Градиентные магнитные поля и силы*

Ферромагнитные микропровода способны создавать градиенты магнитных полей порядка 10^3 -10^5 Тл/м и оказывать значительное воздействие на магнитные частицы.

ля электрически нейтральных парамагнитных и диамагнитных тел, характеризующихся магнитным моментом $\boldsymbol{p}$, сила в магнитном поле $\boldsymbol{H}$ определяется градиентом энергии

$$\boldsymbol{F}_m = -\boldsymbol{\nabla} U_m, \qquad U_m = -(\boldsymbol{p} \cdot \boldsymbol{B}), \boldsymbol{B} = \mu_0 \boldsymbol{H} \qquad (3.1)$$

где $\boldsymbol{B}$ —индукция магнитного поля, μ_0— магнитная проницаемость вакуума. Для магнитослабых объектов $\boldsymbol{p}$ линейно пропорционален внешнему магнитному полю и для частиц эллипсоидальной формы выражается как

$$p_i = V_p(\chi_p - \chi_{ex})\frac{(1+\chi_{ex})H_i}{(1-N_i)\chi_{ex} + N_i\chi_p + 1} \quad (3.2)$$

В (2), p_i и H_i — компоненты магнитного момента частицы и внешнего поля вдоль основных осей эллипсоида, N_i — соответствующие факторы размагничивания, V_p — объем частицы, χ_p и χ_{ex} — восприимчивости частицы и окружающей среды (диспергирующий раствор, включающий контрастные вещества). В случае скопления частиц, когда размагничивающий фактор неизвестен, поляризуемость частиц χ_{ef} может быть найдена экспериментально путем измерения кривой намагничивания *M*(*H*):

$$\boldsymbol{p} = V_p\chi_{ef}\boldsymbol{H}, \qquad \chi_{ef} = \frac{dM}{dH} \quad (3.3)$$

Для сферических частиц $N_i = 1/3$, и уравнения (3.1), (3.2) упрощаются до

$$\boldsymbol{p} = 4\pi b^3(\chi_p - \chi_{ex})\frac{(1+\chi_{ex})\boldsymbol{H}(r)}{2\chi_{ex} + \chi_p + 3} \quad (3.4)$$

$$\boldsymbol{F}_m = 2\pi b^3\mu_0(\chi_p - \chi_{ex})\frac{(1+\chi_{ex})}{2\chi_{ex} + \chi_p + 3}\,\boldsymbol{\nabla}\big(H(r)\big)^2 \quad (3.5)$$

где b — радиус частицы. В зависимости от знака $(\chi_p - \chi_{ex})$ магнитостатическая сила, определяемая (3.1), будет либо притягивать частицы к областям с более высокими магнитными полями (относительно парамагнитные объекты), либо толкать их в области с минимальным полем (относительно диамагнитные объекты). В результате парамагнитные частицы движутся к источникам внешнего магнитного поля, где поле максимально. В случае с диамагнитными объектами есть привлекательный вариант захвата их в области локальных минимумов энергии, которые могут образоваться между магнитными полюсами. Чтобы конкурировать с другими силами, такими как силы упругости и вязкости, магнито-дипольная сила должна находиться в диапазоне 10-50 пН [89]. Например, для частиц микронного размера с восприимчивостью 2 (как для клеток, интернализированных наночастицами оксида железа) градиента магнитного поля 10 кТл/м достаточно для достижения значения $\boldsymbol{F}_m$≅30 пН.

Диамагнитная восприимчивость клеток и других биологических объектов невелика, однако магнитный эффект может усиливаться магнитной восприимчивостью контраста, как следует из уравнения (3.2). Для этого можно использовать растворы парамагнитных солей (например, Ho(NO3)3 или Gd [69]).

Если магнитные частицы обладают остаточным магнитным моментом, не параллельным внешнему полю, на них действует момент силы $\boldsymbol{T}$:

$$\boldsymbol{T} = (\boldsymbol{p} \times \boldsymbol{B}) \tag{3.6}$$

Приложение крутящего момента к магнитной частице требует наличия некоторой степени анизотропии. Следовательно, частица должна обладать ферромагнитными свойствами.

В случае переменного поля динамика ориентации магнитного момента $\boldsymbol{p}$ находится из баланса моментов

$$\alpha \frac{d\theta}{dt} = T, \tag{3.7}$$

где α коэффициент вращательного трения, а θ — угловая ориентация частицы (определяемая положением $\boldsymbol{p}$). Для гладкой сферы радиуса b в жидкости с динамической вязкостью η, параметр $\alpha = 8\pi\eta b^3$. Значения крутящего момента, создаваемого в типичной системе магнитных пинцетов с использованием магнитных частиц микронного размера, составляют от 1 до 100 пН·мкм. Магнитный крутящий момент используется для смешивания жидкостей или для увеличения скорости молекулярного захвата в биосенсорных приложениях [90, 91].

Обычно магнитные наночастицы (НЧ) состоят из небольшого суперпарамагнитного ядра размером 10-20 нм внутри полимерной оболочки. Раствор НЧ содержит их кластеры (или мицеллы), которые в дальнейшем используются для маркировки и интернализации клеток и других биологических объектов. НЧ оксида железа используются для терапии in vivo [92] из-за их достаточно хорошей биосовместимости. Однако все НЧ потенциально цитотоксичны, и их распространение внутри организма необходимо строго контролировать. Цитотоксический эффект зависит не только от свойств наночастиц, но и от восприимчивости к ним клеток. В случае наночастиц оксида железа цитотоксичность в основном связана с появлением активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительный стресс. Таким образом, введение наночастиц оксида железа может оказывать терапевтическое действие за счет создания окислительного стресса в раковых клетках. Наличие градиентного магнитного поля увеличивает поглощение наночастиц клетками за счет дополнительных магнитных сил в диапазоне десятков пН [93], что вызывает цитотоксические эффекты и одновременно может усиливать терапевтический эффект за счет программируемой цитотоксичности [94,95]. Этот эффект был наглядно продемонстрирован при рассмотрении снижения жизнеспособности клеток Jurkat после обработки НЧ оксида железа в присутствии градиента магнитного поля в диапазоне 30-40 Тл/м [96].

Расчетная сила, действующая на парамагнитную частицу диаметром 1 мкм и восприимчивостью 0,1 (разбавленная суспензия НЧ оксида железа), расположенную на расстоянии примерно радиуса от конца аксиально намагниченного провода, приблизительно равна 20 нН для параметров микропровода на рисунке 28.а. Этого достаточно, чтобы преодолеть многие другие силы.

3.2 *Магнитное поле однородно намагниченного цилиндра*

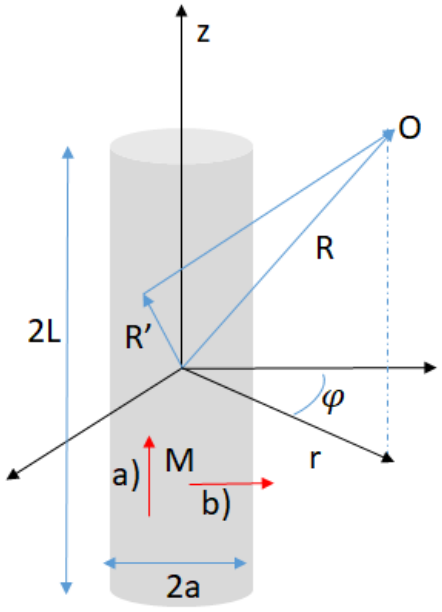


Рисунок 29- Основные направления и величины для расчета полей однородно намагниченного цилиндра: (а) осевая намагниченность, (б) – диаметральная намагниченность

Две основные геометрии для расчета поля включают аксиально и диаметрально намагниченные цилиндры произвольной длины. В обоих случаях можно использовать цилиндрическую систему координат. В общем случае статическое магнитное поле рассчитывается с использованием скалярного потенциала ψ:

$$\boldsymbol{H} = -\boldsymbol{\nabla}\,\psi, \tag{3.8}$$

который находится с помощью метода функции Грина (см. рисунок 29):

$$\psi(\boldsymbol{R}) = \int_V (d\boldsymbol{R}')^3 \frac{\sigma(\boldsymbol{R}')}{4\pi|\boldsymbol{R}\text{-}\boldsymbol{R}'|} \qquad \sigma(\boldsymbol{R}') = -\boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{M} \tag{3.9}$$

В (3.9) интегрирование ведется по объему цилиндра, $\sigma(\boldsymbol{R}')$ - объемная плотность магнитного заряда, определяемая дивергенцией намагниченности $\boldsymbol{M}$. При однородной намагниченности ($\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{M} = 0$ внутри цилиндра) потенциал ψ определяется поверхностной плотностью заряда (M_n), и интегрирование по объему в (3.9) сводится к интегрированию по поверхности цилиндра.

Цилиндр с осевой намагниченностью

В случае аксиально намагниченного цилиндра (рисунок 28а) удобный метод расчета поля основан на представлении цилиндра в виде набора токовых петель с суммарной намагниченностью nI (I — ток в петле, n — число витков на единицу длины). В цилиндрических координатах (r, φ, z), магнитное поле можно рассчитать через обобщенные полные эллиптические интегралы [97-99]:

$$B_r = \frac{\mu_0 a M}{\pi}[\alpha_+ P_1(k_+) - \alpha_- P_1(k_-)] \tag{3.10}$$

$$B_z = \frac{\mu_0 a M}{\pi(r+a)}[\beta_+ P_2(k_+) - \beta_- P_2(k_-)] \tag{3.11}$$

где B_r, B_z — радиальная и аксиальная составляющие плотности магнитного потока, a — радиус цилиндра. Компонента B_φ- отсутствует из-за радиальной симметрии. Параметры $\alpha_\pm$, $\beta_\pm$ и $k_\pm$ включают пространственные координаты и выражаются как

$$\alpha_\pm = \frac{1}{\sqrt{(z \pm L)^2 + (r+a)^2}} \tag{3.12}$$

$$\beta_\pm = \frac{z \pm L}{\sqrt{(z \pm L)^2 + (r+a)^2}} \tag{3.13}$$

$$k_\pm^2 = \frac{(z \pm L)^2 + (r-a)^2}{(z \pm L)^2 + (r+a)^2} \tag{3.14}$$

где $2L$ — длина цилиндра. В уравнениях (3.10)-(3.11), используются две вспомогательные функции P_1, P_2:

$$P_1(k) = \text{К}(k) - \frac{2}{1-k^2}(\text{К} - \text{Е}) \tag{3.15}$$

$$P_2(k) = -\frac{\gamma}{1-\gamma^2}(\mathcal{P} - \text{К}) - \frac{1}{1-\gamma^2}(\gamma^2\mathcal{P} - \text{К}) \tag{3.16}$$

$$\gamma = \frac{r - \text{a}}{r + \text{a}} \tag{3.17}$$

В уравнения (16)-(17) входят функции $\text{К}(k), \text{Е}(k)$ и $\mathcal{P}(k)$, которые вычисляются с помощью эллиптических интегралов первого, второго и третьего рода:

$$\text{К}(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{d\theta}{\sqrt{1-(1-k^2)\sin\theta^2}} \tag{3.18}$$

$$\text{Е}(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} d\theta\sqrt{1-(1-k^2)\sin\theta^2} \tag{3.19}$$

$$\mathcal{P}(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{d\theta}{(1-(1-\gamma^2)\sin\theta^2)\sqrt{1-(1-k^2)\sin\theta^2}} \tag{3.20}$$

Распределение поля показано на рис. 30 с самыми сильными градиентами поля вокруг краев цилиндра.

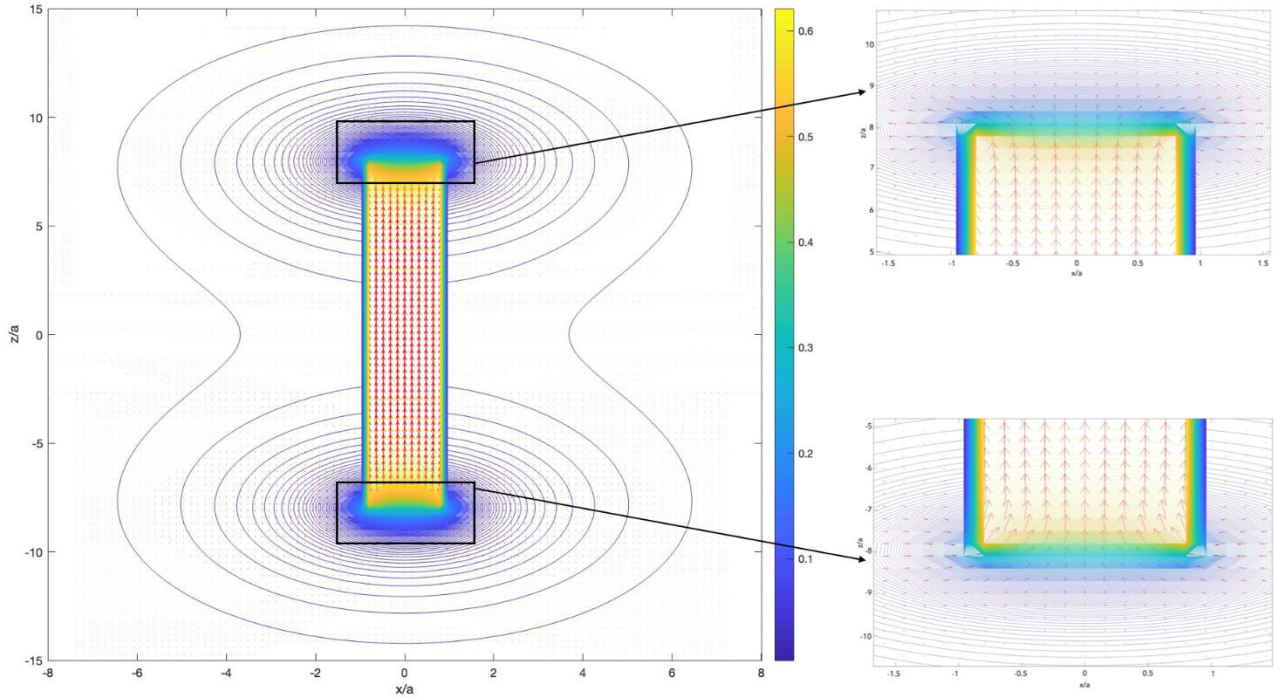


Рисунок 30 - Конфигурация магнитной индукции вокруг ферромагнитного цилиндра с аксиальной намагниченностью. Расчет выполнен для следующих параметров: намагниченность $M = 5 \cdot 10^5$ А/м (намагниченность насыщения аморфных сплавов на основе Co), радиус цилиндра $a = 15$ мкм, длина $2L = 16\,a$. Цветовая шкала показывает величину $|B|$.

Диаметрально намагниченный цилиндр

В случае диаметральной намагниченности (рисунок 29б) для расчетов поля используется метод магнитного потенциала. Для этой конфигурации, $M_n = M\cos\varphi$. Для бесконечного цилиндра легко решается уравнение Лапласа для потенциала ψ в полярных координатах (r, φ):

$$\psi = \begin{cases} \dfrac{M}{2} r\cos\varphi \ , r < a \\ \dfrac{M}{2}\dfrac{a^2}{r}\cos\varphi \ , r > a \end{cases} \qquad (3.21)$$

Для цилиндра произвольной длины,

$$\psi(r,\varphi,z) = \frac{M}{4\pi}\int_0^{2\pi} d\varphi' \int_{-L}^{L} \frac{a\cos\varphi'\, dz'}{\sqrt{r^2+a^2-2ra\cos(\varphi-\varphi')+(z-z')^2}} \tag{3.22}$$

Уравнение (3.22) можно привести к форме, включающей эллиптические интегралы:

$$\psi = \frac{Ma\cos\varphi}{\pi}[\beta_+ P_3(k_+) - \beta_- P_3(k_-)] \tag{3.23}$$

Уравнение (3.23) выражается с помощью $P_3(k)$:

$$P_3(k) = \frac{1}{1-k^2}(\text{К} - \text{Е}) - \frac{\gamma^2}{1-\gamma^2}(\mathcal{P} - \text{К}) \tag{3.24}$$

В пределе длинных цилиндров ($L \gg a$), (3.23) сводится к очень удобному для использования простому виду:

$$\psi = \frac{a^2 M\cos\theta}{4r}\left(\frac{L-z}{((L-z)^2+r^2)^{\frac{1}{2}}} + \frac{L+z}{((L+z)^2+r^2)^{\frac{1}{2}}}\right) \tag{3.25}$$

Явные уравнения для поля в общем случае имеют вид:

$$H_r = -\frac{\partial\psi}{\partial r} = \frac{Ma\cos\varphi}{2\pi r}[\beta_+ P_4(k_+) - \beta_- P_4(k_-)] \tag{3.26}$$

$$H_\varphi = -\frac{\partial\psi}{r\partial\varphi} = \frac{Ma\sin\varphi}{\pi r}[\beta_+ P_3(k_+) - \beta_- P_3(k_-)] \tag{3.27}$$

$$H_z = -\frac{\partial\psi}{\partial z} = \frac{Ma\cos\varphi}{\pi}[\alpha_+ P_1(k_+) - \alpha_- P_1(k_-)] \tag{3.28}$$

Еще одна вспомогательная функция, входящая в (3.26), имеет вид:

$$P_4(k) = \frac{\gamma}{1-\gamma^2}(\mathcal{P} - \text{К}) + \frac{\gamma}{1-\gamma^2}(\gamma^2\mathcal{P} - \text{К}) - P_1(k) \qquad (3.29)$$

На рисунке 31 показано распределение магнитной индукции вокруг диаметрально намагниченного цилиндра. В данном случае высокий градиент поля существует вдоль всей длины провода.

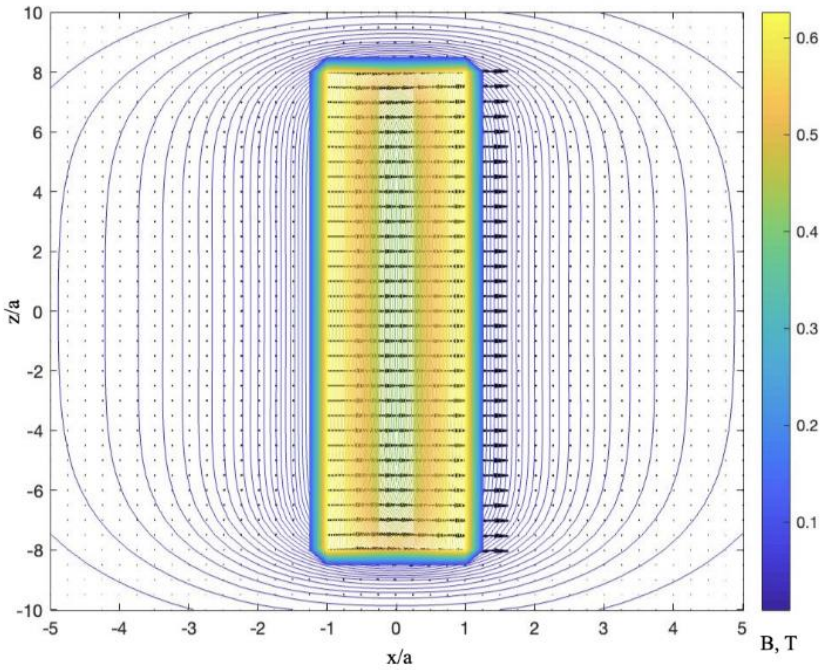


Рисунок 31 - Конфигурация магнитной индукции вокруг намагниченного по диаметру ферромагнитного цилиндра. Параметры те же, что и для рисунке 30. Цветовая шкала показывает величину $|B|$.

Можно сделать вывод, что магнитное поле, создаваемое цилиндром с произвольной однородной намагниченностью, рассчитывается с помощью эллиптических интегралов, которые можно вычислить с помощью хорошо разработанных алгоритмов, поэтому вычислительные затраты минимальны. Полное магнитное поле от произвольного количества цилиндров затем рассчитывается как векторная сумма полей от каждого микропровода. Этот подход позволяет определять распределение полей от многих практически важных микромагнитных систем.

3.3. Базовые магнитные системы для манипулирования магнитными частицами

Управление магнитными частицами с помощью одного магнита

Для примера оценим влияние магнитного поля аксиально намагниченного цилиндра на магнитную частицу в растворе. Как правило, частица состоит из небольшого магнитного ядра и полимерной оболочки. Для оценки динамики магнитных частиц в суспензии с незначительной диффузией рассматривается баланс между магнито-дипольной силой F_m, силой вязкости F_S и силой тяжести:

$$F_m - F_S + g\Delta\rho V = 0 \tag{3.30}$$

где $\Delta\rho$ — разность плотностей частицы и взвеси, V —общий объем частицы, g — ускорение свободного падения. Учитывая, что магнитное ядро занимает лишь небольшой объем частицы, $\Delta\rho$ мало и силой тяжести можно пренебречь. Для частицы сферической формы, погруженной в среду с динамической вязкостью, η, F_S имеет вид:

$$F_S = 6\pi\eta R_h v \tag{3.31}$$

где R_h — гидродинамический радиус частицы, v — скорость. Когда частица оказывается вблизи магнитных полюсов, она начинает ускоряться по направлению к ним. Направленное движение происходит, если частица оказывается достаточно близко к полюсам, где магнитная сила преодолевает действие тепловых возмущений. На рисунке 32 представлено распределение скорости частицы в зависимости от расстояния до микропровода.

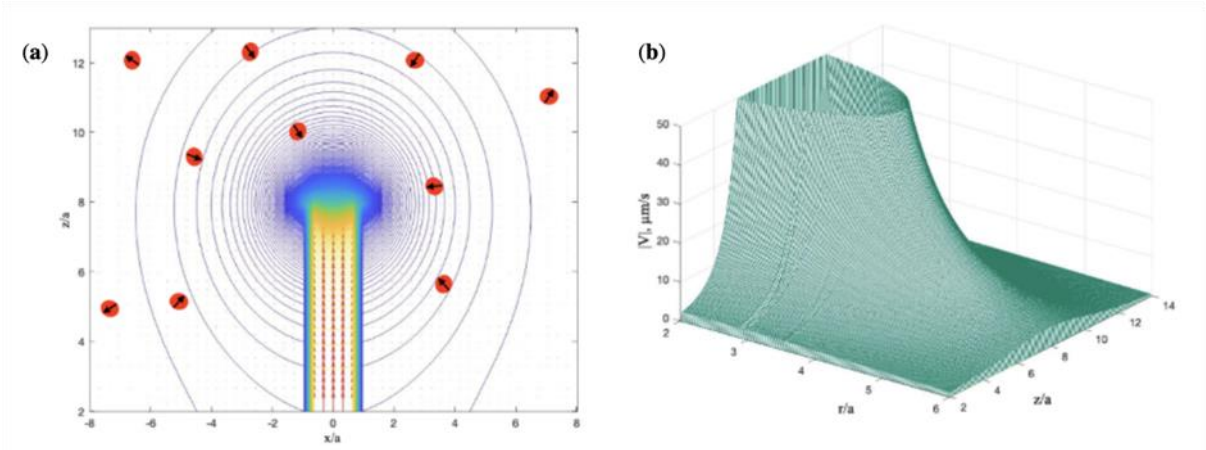


Рисунок 32 - (a) Схематическая иллюстрация захвата парамагнитных частиц по направлению к аксиально намагниченному проводу. (b) Скорость частицы по мере ее движения к проводу. В качестве частиц рассматривались клетки - интернализированные наночастицы оксида железа [92]: $R_h = 5$ мкм, масса магнитных наночастиц в клетке 1 пг при общем объеме 0,2 мкм^2. Принимая $\chi = 10^4$ для магнитной наночастицы эффективная восприимчивость клетки равна$\eta = 8.9 \cdot 10^{-4}$Па, $\chi = 10^4 \times$ с (вязкость воды).

Ферромагнитные цилиндры, намагниченные по диаметру, могут быть предпочтительнее для захвата НЧ в большем объеме. Магнитные полюса распределены по поверхности провода, величина магнитной индукции для длинных проводов зависит только от радиальной координаты r (для бесконечных проводов $|B| = \mu_0 Ma^2/2r^2$). Поэтому на НЧ, находящиеся в цилиндрической области размером несколько радиусов вокруг провода, будет существенно воздействовать его поле.

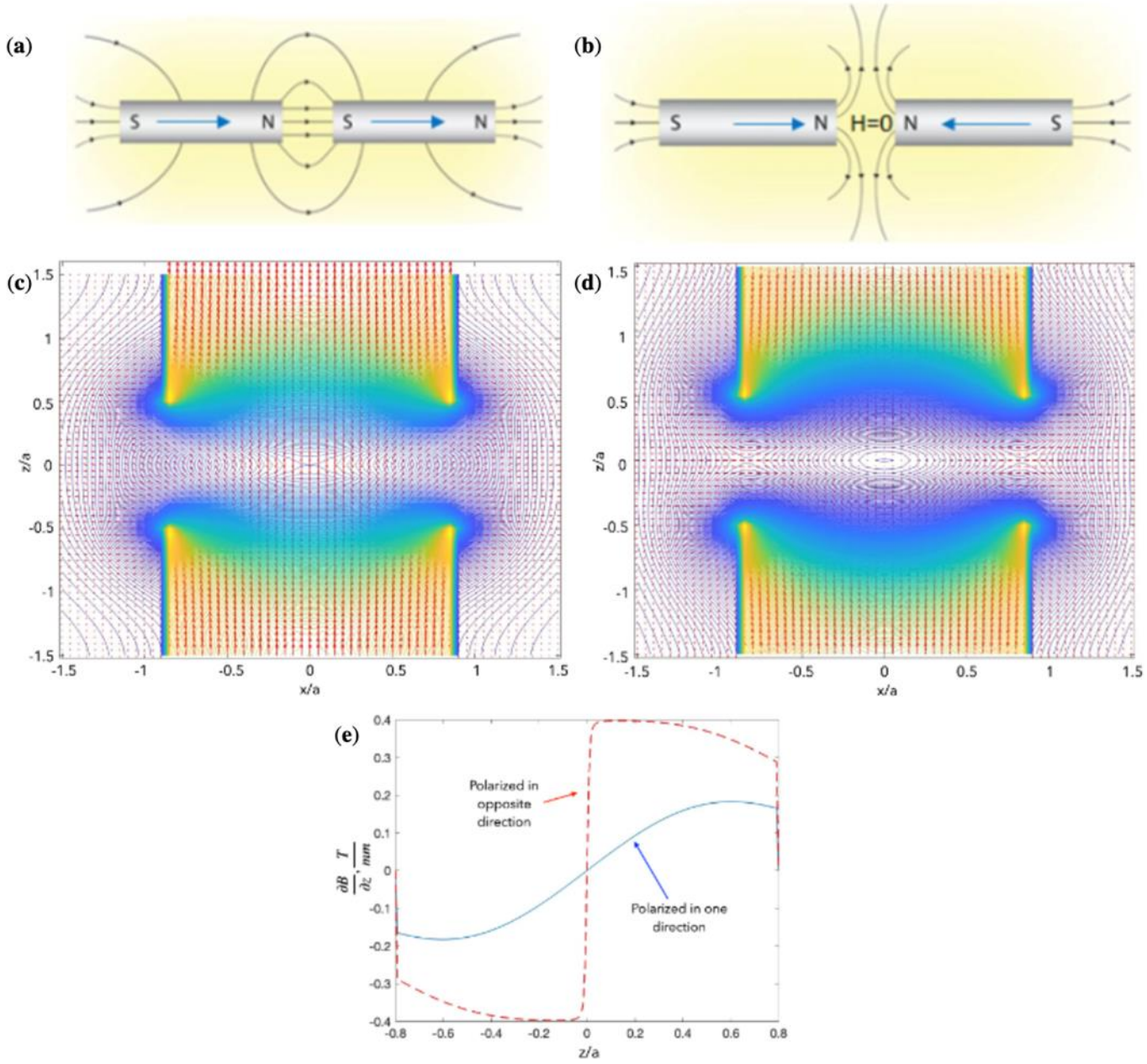


Рисунок 33 - Схема конфигурации магнитного поля с двумя аксиально намагниченными цилиндрами: (a), (c) – цилиндры с одинаковой намагниченностью; (b), (d) - противоположно намагниченные цилиндры. (e)- Градиент магнитной индукции. Расчет выполнен для нормальной компоненты намагниченности 0,66 Тл.

Управление магнитными частицами с помощью двух аксиально поляризованных магнитов

Дополнительные возможности можно реализовать, используя несколько микропроводов. Используя два цилиндра аксиально намагниченных в одном направлении, как показано на рисунке 33 (a,c), можно создать почти однородное магнитное поле между полюсами. Такие поля необходимы для поляризации и кластеризации магнитных частиц. Если цилиндры

намагничены противоположно (рисунок 33 (b,d)), то в точке симметрии системы возникает точка нулевого поля. Интересной особенностью является то, что вдали от этой точки градиент поля почти постоянен, что создает постоянную силу, воздействующую на магнитную частицу. Эта идея была использована для реализации магнитофореза с мицеллами НЧ оксида железа с диаметром ядра около 100 нм [70].

Пары диаметрально намагниченных проводов, расположенных на близком расстоянии (порядка 3-4х радиусов провода), способны создать двухмерные минимумы энергии и образовывать диамагнитную ловушку. В случае микропроводов, возможно удержание объектов с магнитной восприимчивостью до -10^{-5}, что соответствует магнитной восприимчивости воды. То есть, создаваемого потенциала энергии достаточно для левитации, например, клеток. Пары проводов располагаются в горизонтальной плоскости (*x*, *z*), а ось *y* - вертикально. Распределение квадрата индукции магнитного поля представлено на рисунке 34.

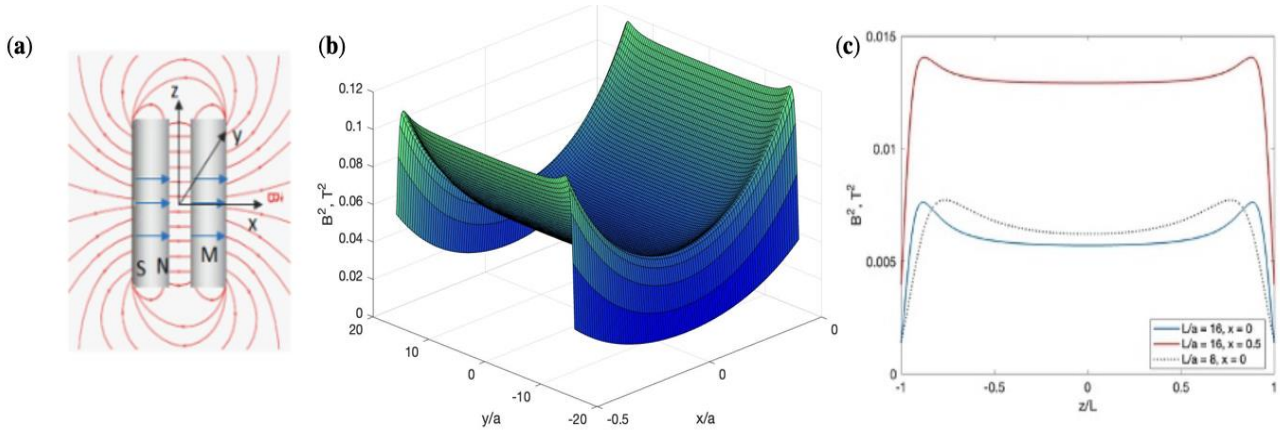


Рисунок 34 – Распределение поля (a) и квадрата магнитной индукции (B^2) (b, c)от пары микропроводов, намагниченных вдоль диаметра. (b) Двумерное распределение в плоскости *x*-z, $y/a = 1$. (c) Распределение B^2 вдоль длины проводов (ось *z*) для двух значений длины $\frac{L}{a} = 8$ и 16. $x = 0, 0.5/a,\ y/a = 1.$ $a = 10\ \mu m,$ $M = 0.5\ MA/$м, расстояние между проводами $d = 3a$.

Как видно, имеется минимум энергии в плоскости *x*-z, причем вдоль оси z между концами проводов имеется седлоподобный минимум с широким плато. Высота потенциального барьера вблизи краев провода увеличивается с увеличением длины ($2L$). Однако при большей длине проводаи (большие значения L/a на рисунке 34c) формируется широкое

плато. Для используемых параметров оптимальное значение $L/a \approx 20$. Потенциальный барьер является самым высоким в центральной плоскости между проводами ($x = 0$).

При таком потенциальном ландшафте диамагнитная частица может преодолевать гравитационные силы. Учитывая, что пара проводов расположена в горизонтальной плоскости, а ось *y* является вертикальной осью, полная плотность энергии равна

$$U = -g\Delta\rho y - \frac{1}{2\mu_0}(\chi_p - \chi_{ex})B^2 \qquad (3.32)$$

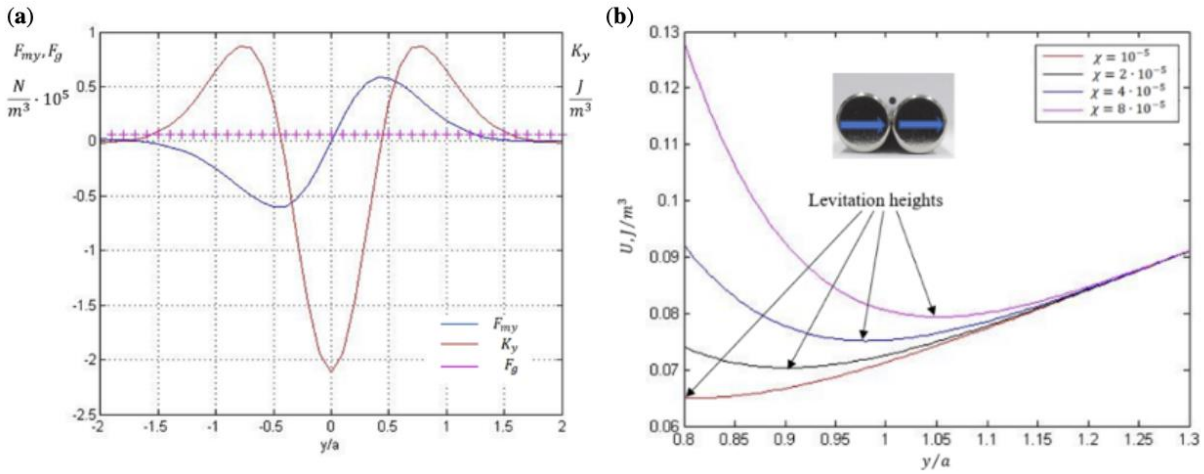


Рисунок 35 - (а) Зависимости y-компоненты магнитной силы F_{my} и второй производной полной энергии $K_y = \partial^2 U/\partial y^2$ от высоты y над парой в точке симметрии $(x = 0, z = 0)$. Сила гравитации $F_g = g\Delta\rho = 0.2 \times 10^4 \text{Н/м}^3$ (относительно подвеса), $(\chi_p - \chi_{ex}) = -10^{-4}$. (б) Полная плотность энергии в зависимости от расстояния (y) для различных значений диамагнитной восприимчивости. Положение левитации указано стрелками. Параметры провода соответствуют рисунок 34. На вставке показана конфигурация левитации.

На рисунке 35а показано сравнение магнитных и гравитационных сил для частиц с плотностью немного большей, чем у воды. Вторая производная полной энергии по высоте (y): $K_y = \partial^2 U/\partial y^2$ положительна в области баланса сил, что демонстрирует устойчивое равновесие. На рисунке 35б показана полная энергия как функция (y), которая имеет широкий минимум при относительно низких значениях $y/a \sim 1$. Поэтому размер левитирующей частицы должен быть достаточно мал по сравнению с радиусом провода. Высота левитации увеличивается с увеличением восприимчивости частиц; однако эта зависимость слабая и увеличение $(\chi_p - \chi_{ex})$ на порядок (от -10^{-5} до -10^{-4}) приводит к увеличению y/a от 0,8 до 1,1 (для используемых параметров высота левитации увеличивается с 8.5 мкм для $\chi = -10^{-5}$ до 9.7 мкм для $\chi = -10^{-4}$). Тем не менее, это

демонстрирует возможность левитации многих типов клеток с диамагнитной восприимчивостью порядка -10^{-5}, которую можно было бы увеличить соответствующим контрастом. Например, можно использовать контрастные вещества (КА) на основе Gd, обладающие парамагнитной восприимчивостью $\chi_{ex} = 1.6 \times 10^{-4}$. Поскольку КА на основе Gd в настоящее время используются в магнитно-резонансной томографии в медицинских целях, их токсичность уже широко исследована in vivo [100]. Однако их цитотоксичность менее изучена и должна быть дополнительно исследована для разных клеточных линий.

Решетки микропроводов

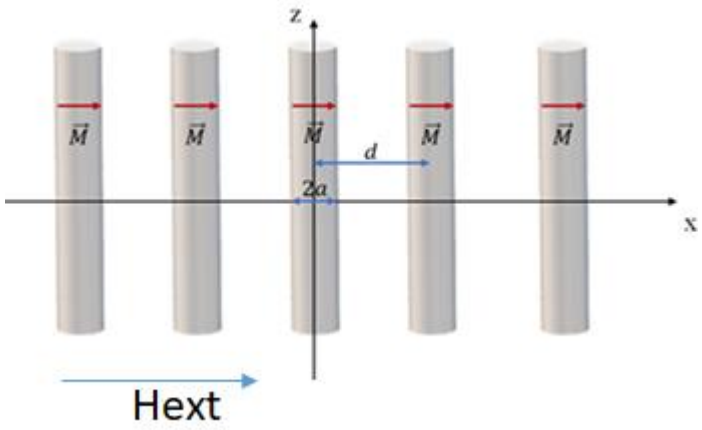


Рисунок 36 – Решетка перпендикулярно намагниченных проводов

В решетках перпендикулярно намагниченных микропроводов, расположенных в плоскости (x, z) с небольшим расстоянием между ними (рисунок 36), каждые два соседних микропровода вдоль оси x удовлетворяют условию диамагнитной ловушки. Для поддержания диаметральной намагниченности в микропроводах необходимо присутствие внешнего поля (H_{ext}), наличие которого немного увеличивает градиент магнитного потенциала и, соответственно, высоту левитации (рисунок 37).

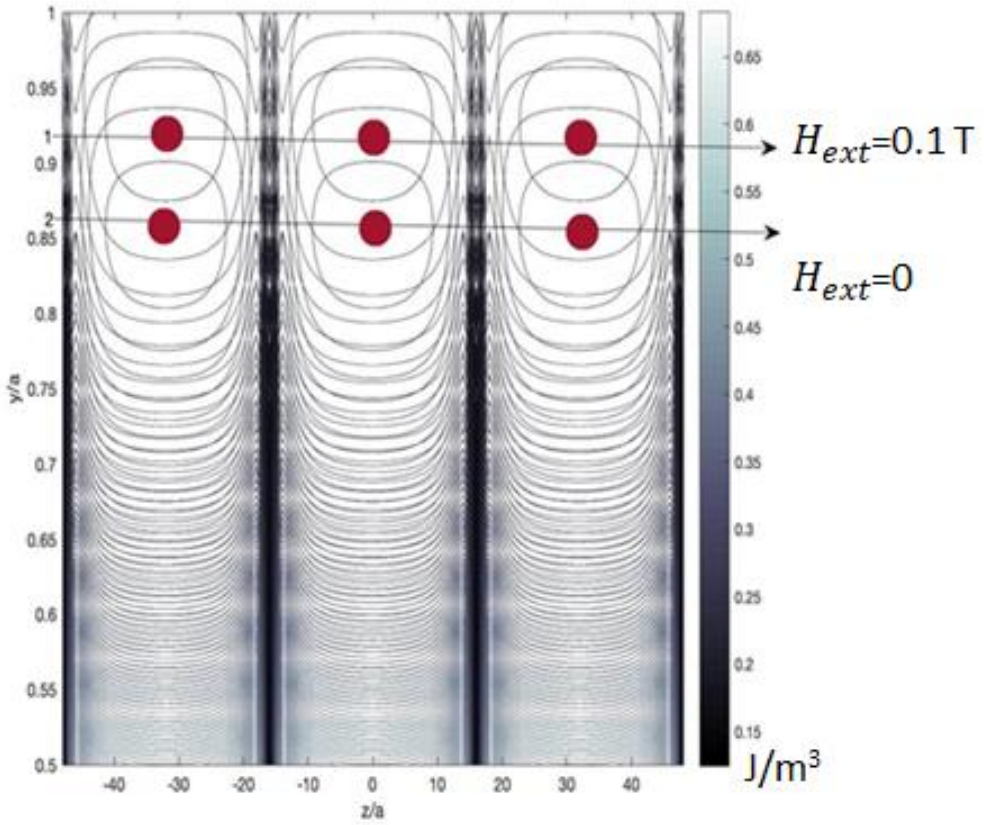


Рисунок 37- Кривые эквипотенциальной плотности энергии $U + U_g$ в координатах (y, z) при $x = 0$ для периодической системы микропроводов в присутствие намагничивающего поля и без него. Параметры: $F_g = 10^4\ N/m^3,\ \chi = -10^{-5}, L = 16a$. Высота левитации несколько увеличивается при наличии намагничивающего поля 0,1 Тл.

Диамагнитные ловушки можно также реализовать и системой продольно намагниченных микропроводов. Для этого формируются системы локальных манипуляторов, содержащих в себе четыре микропровода, как показано на рисунке 38.

С помощью таких ячеек возможно реализовать управляемое смещение, фиксацию и сепарацию частиц или клеток, что достигается с помощью системы микрокатушек, осуществляющих попеременное включение поля в микропроводе. Распределение

абсолютной величины магнитной индукции для периодической системы таких ячеек представлено на рисунке 39.

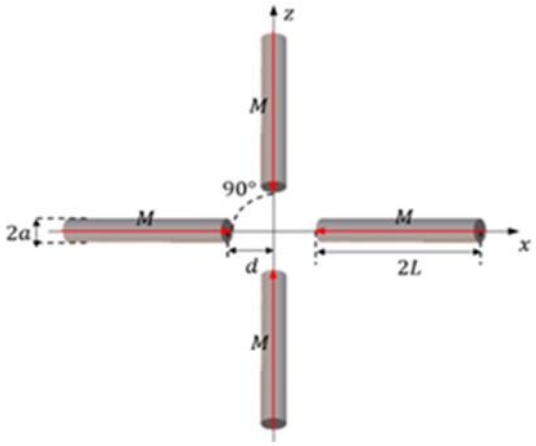


Рисунок 38 – магнитная ячейка с использованием четырех микропроводов с продольной намагниченностью.

При «выключении» намагниченности в одном из проводов, потенциальная яма становится несимметричной и устойчивость нахождения частицы в таком минимуме в одном из направлений пропадает.

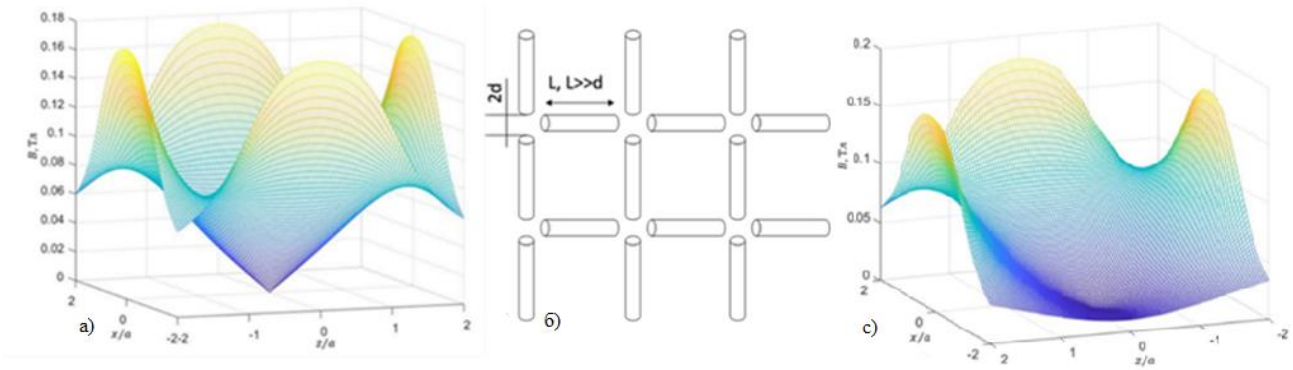


Рисунок 39 - Профиль магнитного поля |B| для системы из 4-х микропроводов, намагниченных вдоль провода. b) Модель расположения микропроводов в микрочипе. c) Профиль магнитного поля |B| после «выключения» намагниченности в одном из проводов в ячейке.

3.4. Диффузия магнитных частиц

Диффузия — один из важнейших процессов, управляющих жизнедеятельностью клеточных систем. Временная шкала внутриклеточных процессов, влияющих на многие клеточные функции, сильно зависит от скорости диффузии. Таким образом, настройка скорости диффузии может изменить клеточные функции. Одна из возможностей связана с использованием магнитного поля. Здесь мы не рассматриваем влияние однородного магнитного поля на электрически заряженные частицы [101] или градиенты концентрации [102].

Динамическое поведение микросистем систем сильно зависит от теплового шума. В этом случае в баланс сил включается дополнительный член, описывающий взаимодействие магнитной частицы с дипольным моментом $\boldsymbol{p}$ с окружающей средой:

$$\boldsymbol{F}_m = \boldsymbol{F}_S + \boldsymbol{\xi}(t) \tag{3.33}$$

Последнее слагаемое в правой части связано с диссипацией энергии за счет хаотически-флуктуирующих сил, вызванных тепловым шумом $\boldsymbol{\xi}(t)$, которая подчиняется флуктуационно-диссипативной теореме:

$$< \xi(t) >= 0, \quad < \xi(t)\xi(t') >= 2\eta k_B T \delta(t - t') \tag{3.34}$$

где k_B — постоянная Больцмана, T — температура, $2\eta k_B T$ — мощность шума, а $\delta(t)$— дельта-функция Дирака. Статистический ансамбль магнитных частиц характеризуется плотностью вероятности $c(r,t)$, которая удовлетворяет комбинации уравнений диффузии (когда $\boldsymbol{F}_m = 0$) и Лиувилля ($\xi(t) = 0$) [103]:

$$\frac{\partial}{\partial t} c(\boldsymbol{r},t) = \frac{1}{\eta} \boldsymbol{\nabla} \cdot \left(\boldsymbol{F}_m(\boldsymbol{r}) c(\boldsymbol{r},t) \right) + D\, \nabla^2 \left(c(\boldsymbol{r},t) \right) \tag{3.35}$$

где D — коэффициент диффузии

$$D = \frac{k_B T}{\eta} \tag{3.36}$$

Ток вероятности (или поток частиц) имеет вид:

$$\boldsymbol{J}(\boldsymbol{r},\mathrm{t}) = -\left(\frac{\boldsymbol{F}_m}{\eta} + D\boldsymbol{\nabla} \right) c(\boldsymbol{r},t) \tag{3.37}$$

которое удовлетворяет уравнению непрерывности:

$$\frac{\partial}{\partial t}c(\boldsymbol{r},t) + \boldsymbol{\nabla}\cdot\boldsymbol{J} = 0 \qquad (3.38)$$

Диффузия магнитных частиц в присутствии градиентных сил магнитного поля подчиняется уравнению (3.35) с определенными граничными условиями, обычно соответствующими сохранению частиц в ограниченной области. Изменение $c(\boldsymbol{r},t)$ в конце концов достигает стационарного распределения, которое соответствует нулевому потоку

$$\boldsymbol{J}(\boldsymbol{r},\mathrm{t}) = 0 \qquad (3.39)$$

Диффузия парамагнитных НЧ под действием магнитного поля, создаваемого диаметрально намагниченными микропроводам

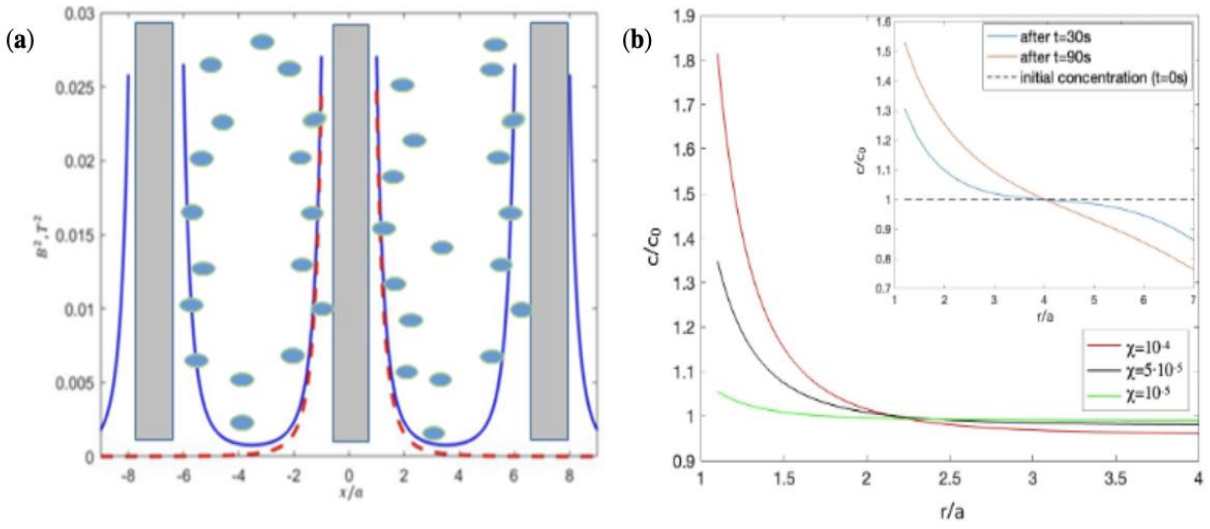


Рисунок 40 - (а) Профиль магнитной энергии от массива микропроводов, намагниченных по диаметру (синие кривые, красные кривые показывают профиль энергии от одиночного провода) и схемы распределения парамагнитных НЧ с более высокой концентрацией вблизи проводов. (б) Стационарное распределение концентрации c/c_0 (нормированное к исходной концентрации c_0) вокруг одиночного микропровода при различных значениях магнитной восприимчивости. На вставке показано распределение концентрации через несколько характерных времен. *r*/a - нормированная полярная координата. Расчет выполнен для параметров: $D = 3\times10^{-12}\,\mathrm{m}^2/\mathrm{s}$, $\chi = 10^{-4}$ (для вставки), $V_p = 10^{-21}\mathrm{м}^3$, $a = 15\,\mu\mathrm{m}$, $M = 0.5\,\mathrm{MA/m}$.

Рассмотрим диффузию парамагнитных частиц в магнитном поле, создаваемом микропроводами, намагниченными вдоль диаметра, как представлено на рисунке 32 [104].

Массивы ферромагнитных микропроводов могут быть размещены внутри суспензии с парамагнитными частицами для изменения их распределения в относительно большом объеме. В случае длинных микропроводов энергия $U_m(\boldsymbol{r})$, определяемая B^2, зависит только от полярной координаты r , и уравнение диффузии становится одномерным. На рисунке 40b представлено стационарное распределение концентрациии вокруг типичного магнитомягкого микропровода. При увеличении парамагнитной восприимчивости с 10^{-5} до 10^{-4} концентрация частиц вблизи провода возрастает почти вдвое. Увеличение концентрации вокруг провода происходит очень быстро, как показано на вставке к рисунку. Однако такое временное распределение далеко от стационарного.

Регулируемая субмикронная диффузия магнитных частиц с использованием перестраиваемой доменной структуры

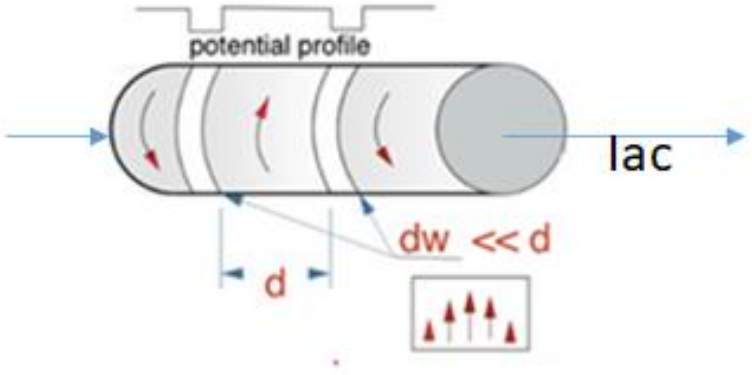


Рисунок 41 - Доменная структура в микропроводе позволяет реализовать систему с периодически движущимся магнитным потенциалом.

В случае равномерно намагниченных микропроводов поля рассеяния рассчитываются точно в рамках аналитического подхода. При наличии круговой доменной структуры поле рассеяния создается в месте доменной стенки (ДГ), где намагниченность направлена перпендикулярно поверхности микропровода. В этом случае нас будет интересовать ловушка парамагнитных частиц за счет локальных минимумов периодического магнитного потенциала. Применяя очень небольшой ток в несколько мА, ДГ можно перемещать, и эффективный потенциал, испытываемый частицей, перемещается вдоль оси микропровода (оси z) со скоростью u:

$$\mathrm{U}(\mathbf{r},\mathrm{t}) = \mathrm{U}(\mathbf{r} - \mathrm{ut}) \qquad (3.40)$$

Для тока с частотой f скорость оценивается как $u = 2d_W f$, d_W- ширина домена. При смещении ДГ период потенциала $2d_W$ остается прежним. Таким образом, микропровод с круговыми доменами, управляемый током, представляет собой храповую систему (magnetic ratchit), позволяющую осуществлять направленную транспортировку парамагнитных частиц по микропроводу. Средняя скорость смещения частиц вдоль микропровода в установившемся режиме имеет вид:

$$< \mathrm{v} >= \mathrm{u} - \frac{2d_W \mathrm{D}\left(\exp\left(\frac{2\mathrm{u}d_W}{\mathrm{D}} - 1\right)\right)}{\int_0^{2d_W} \mathrm{dz} \int_{\mathrm{z}}^{\mathrm{z}+2d_W} \mathrm{dz}' \exp\left(\frac{\mathrm{U(z')} - \mathrm{U(z)}}{\mathrm{k_B T}} + \frac{(\mathrm{z}' - \mathrm{z})\mathrm{u}}{\mathrm{D}}\right)} \tag{3.41}$$

Оценки дают значение средней скорости для магнитной частицы в воде с параметрами, аналогичными для рисунка 41, порядка 8-12 мкм/с для частоты тока 1-2 Гц, размером домена 10 мкм.

Выводы по главе

Используя микропровода с заданными магнитными и геометрическими характеристиками, сконструированы альтернативные решетки микромагнитов для диамагнитного захвата над поверхностью, для ускоренной диффузии диамагнитных и парамагнитных частиц, а также для создания магнитных манипуляторов (магнитных пинцетов) для локального удержания магнитных частиц. Магнитные поля, создаваемые системами микропроводов, рассчитывались из точного решения магнитостатической задачи для однородно намагниченного провода (вдоль оси или диаметра).

Моделирование пространственно-временного распределения магнитных полей от различных систем микропроводов, а также потенциальной энергии магнитных частиц, находящихся в таких полях, проводилось в системе MatLab. Распределение частиц определялось из численного решения нелинейного уравнения диффузии в присутствии силы градиентного магнитного поля, которое задавалось полями рассеяния от микропроводов с соответствующей намагниченностью.

При наличии круговой доменной структуры поле рассеяния создается в месте доменной стенки, где намагниченность направлена перпендикулярно поверхности микропровода. В этом случае можно реализовать направленное движение частиц в суспензии за счет

периодически движущегося магнитного потенциала, создаваемого движущимися доменными границами. Применяя очень небольшой ток в несколько мА, можно перемещать доменные стенки, и эффективный потенциал, испытываемый частицей, двигается вдоль оси микропровода. Таким образом, предложена новая конфигурация для magnetic ratchet и контролируемого перемещения частиц вдоль микропровода.

Анализ пространственного распределения магнитного поля, создаваемого намагниченными по диаметру микропроводами, показывает потенциал их применения для манипулирования пара- и диамагнитными частицами в условиях ускоренной диффузии и локализованного захвата.

ГЛАВА 4: Микробиологиеские исследования биомедицинских приложений для систем микропроводов.

4.1.Цитотоксичность. Клеточный жизненный цикл.

Объектом био медицинских и молекулярно биологических исследований являются живые организмы. Но статистический анализ при изучении сложных биологических систем осложнен обилием факторов, влияющих на эксперимент, в следствии того, что мы одномоментно имеем серию равнозначительных процессов, происходящих в организме и влияющих на его функции, на фоне одного исследуемого процесса.

Поэтому, необходимо оценить все возможные факторы, влияющие на чистоту эксперимента, подтверждающего теоретические исследования. In vitro анализ проще и наглядней всего организовать с помощью клеточных структур.

Модельным объектом молекулярно-биологических исследований являются клеточные культуры. Для них легко контролировать внешние условия и воздействовать изолированными стимулами, а для анализа имеется богатый арсенал методов. Так, например, один из основных методов анализа клеток — флуоресцентная микроскопия — позволяет в живых культивируемых клетках «увидеть» единичные молекулы с пространственным и временным разрешением в несколько десятков нанометров и микросекунд соответственно.

В искусственных условиях, например, чашке Петри, клетки сохраняют лишь геном, а все остальные свойства меняются — размер, скорость роста, экспрессия генов, функциональная активность, чувствительность к лекарствам, метаболизм, состав мембран и другие. В связи с этим сегодня ведется активный поиск условий in vitro, которые максимально воспроизводят условия in vivo. Большинство тканей организма содержат

несколько типов клеток, имеют сложную структуру внеклеточного матрикса и пронизаны сетью сосудов и нервов. Полностью воссоздать такую архитектуру in vitro пока невозможно, а значит, и клетки в культуре пока остаются лишь приближением к клеткам в составе организма.[104]

Чтобы создать максимально комфортные условия для содержания клеток подбирается максимально комфортный состав клеточной среды. После выделения клетки помещают в питательную среду и растят в чашках Петри или флаконах в атмосфере углекислого газа (5% CO_2) и близкой к 100% влажности в CO_2-инкубаторах. Питательная среда состоит из физиологических солей, буфера pH, аминокислот, витаминов и глюкозы, а также белковых ростовых и питательных факторов. Добавляемый к среде индикатор феноловый красный позволяет визуально контролировать pH и придает среде красный цвет.

Выбор анализируемого типа клеток тоже важный процесс. При существовании внушительного банка клеточных объектов, существует пару самых известных типов клеток, на которых активно исследуется влияние различных исследуемых воздействий. Это клетки Hela (линия клеток рака шейки матки HeLa, полученная в 1951 г. От пациентки Генриетты Лакс, умершей вскоре после взятия этих клеток) и клетки WI-38 (В 1965 году Хейфлик получил линию фибробластов легкого WI-38).

Эти две клеточные линии являются эталонами раковых и «здоровых» клеточных линий. Так как обладают рядом свойств типичных для проведения аналогий с влиянием на весь организм человека.

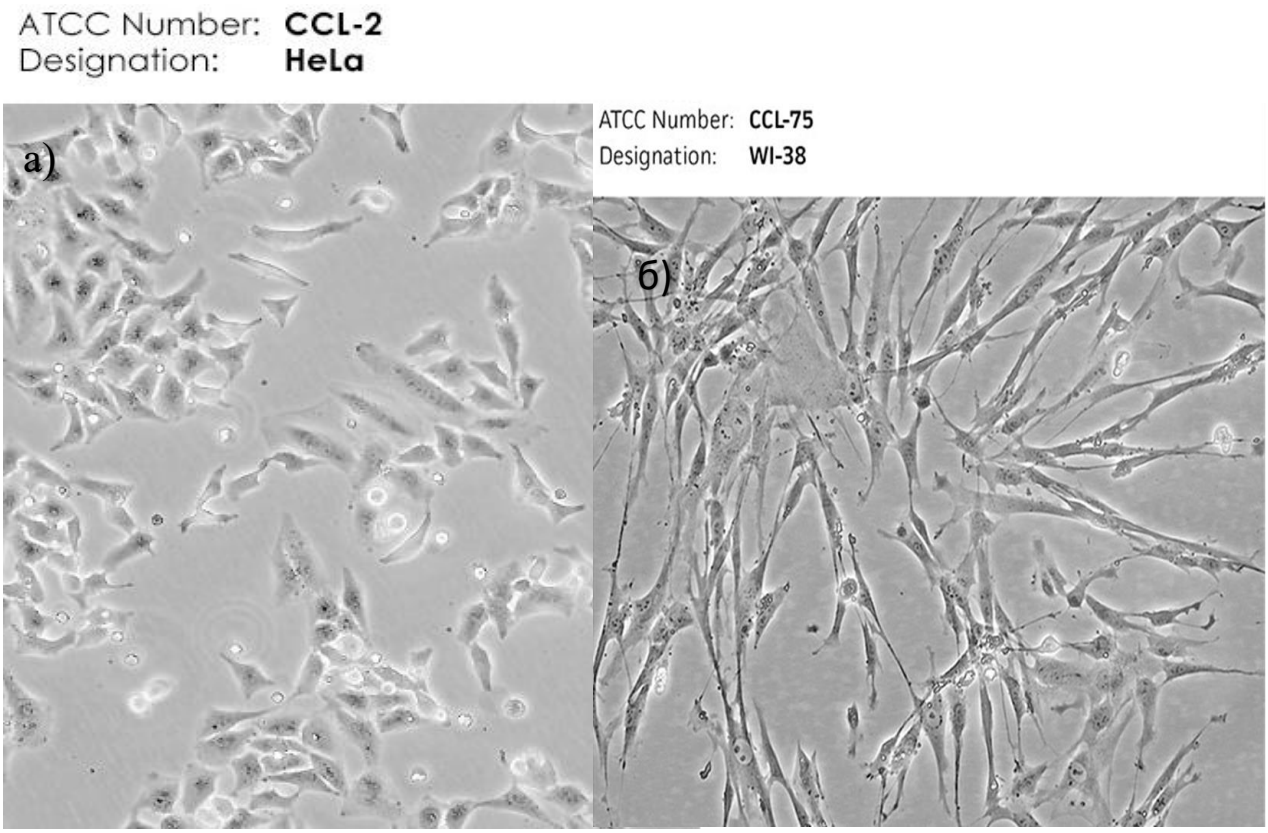


Рисунок 42 – а) Микрофотография раковых клеток линии клеток HeLa. б) Микрофотографии нормальных эмбриональных фибробластов линии WI-38 (легочная ткань).

В данной диссертационной работе исследуется ждя определения цитотаксичности клеточная культура ФЭЧ-Т, также как и WI-38 выделенные из эмбриона фибропласты. Только, в отличии от WI-38 – легочная ткань, ФЭЧ-Т являются кожно – мышечной.

4.2 Культура клеток и питательные среды.

Паспорт на культуру клеток: *Обозначение линии - ФЭЧ –Т.*

Выбранная для исследования культура клеток - диплоидная клеточная линия человека. Диплоидная клеточная линия, это линия, имеющая конечную продолжительность жизни in vitro, хромосомы которой спарены (эуплоидны) и структурно идентичны таковым вида организма, из которого они были получены. [105] Одним из характерных свойств диплоидных клеточных линий является ограниченная продолжительность жизни. [106]

Исследование проводилось с перевитыми клетками, приготовленными субстратами из первичных клеток. Первичная ткань, из которой получена линия – фибробласты, клетки соединительной ткани организма, синтезирующие внеклеточный матрикс и коллаген, секретируют предшественники белков коллагена и эластина, а также мукополисахариды. Фибробласты - самые распространенные клетки соединительной ткани. В данном случае — это фибробласты десятинедельного эмбриона человека (кожно-мышечная ткань). Клеточные элементы такого типа имеют продолговатую форму, вытянуты в длину, цитоплазма клеток содержит тонкие белковые нити миофибриллы, которые могут удлиняться и укорачиваться.

Морфологические признаки:

- Вытянутая форма миоцитов;
- продольно размещены миофибриллы и миофиламенты;
- митохондрии находятся вблизи сократительных элементов;
- присутствуют полисахариды, липиды и миоглобин.

История линии: Штамм диплоидных клеток кожно-мышечной ткани эмбриона человека ФЭЧ был получен в 1983 г. м.н.с. Хижняковой Т.М. в лаборатории культур тканей НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН.

Клетки были получены из кожно-мышечной ткани десятинедельного эмбриона человека после терапевтического аборта 06.06.1983 г. путем механического измельчения без трипсинизации - процесса диссоциации клеток с использованием трипсина, протеолитического фермента, который расщепляет белки, чтобы диссоциировать прикрепленные клетки от сосуда, в котором они культивируются. При добавлении к клеточной культуре трипсин расщепляет белки, которые позволяют клеткам прилипать к сосуду, используется для переноса клеток в новый сосуд. Для приведения клеток в суспендированное - взвешенное состояние, после трипсинизации клетки будут иметь округлую форму.

Культуральные характеристики:

Среда для культивирования:

1. Игла - 90%, эмбриональная сыворотка КРС - 10%

Питательная среда Игла МЕМ (Minimum Essential Medium) является модифкацией среды BME (Basal Medium Eagle), за счет увеличения содержания аминокислот, эта среда ближе по

белковому составу к человеческим клеткам. Она идеально подходит для культивирования и поддержки различных видов клеток человека и млекопитающих. Часто используется для поддержки адгезионных типов клеток, однако модифицированная среда может использоваться для суспензионных культур, а МЕМ с солями Хенкса - для диплоидных клеток, или с солями Эрла.

(Питательные среды на солях Эрла должны применяться в CO_2-инкубаторе, в присутствии углекислого газа. Среда МЕМ с солями Хенкса предназначена для инкубации без углекислого газа.)

КРС - Сыворотка крупного рогатого скота, или бычья сыворотка.

2. Посевная доза 100 тыс. клеток в 1 мл

3. Кратность рассева 1:2

4. Метод снятия: 0,02% версен (500 мл) с 0,1 мг/мл химопсина.

5. Частота пассирования: через 3-4 суток

Криоконсервация:

Криозащитная среда – Игла – 70%

Эмбриональная сыворотка КРС – 20%, глицерин – 10%

Выживаемость при размораживании – 90%

Пассаж, имеющийся в жидком азоте – 5

Количество ампул – 80, $1,5x10^6$ кл/ампуле.

Сведения о контаминантах линии

Бактерии не обнаружены

Грибы не обнаружены

Микоплазмы не обнаружены

Вирусы не обнаружены.

Чувствительность к вирусам

Линия чувствительна к вирусам везикулярного стоматита, полиомиелиту, кори, цитомегалии, простого герпеса.

Изоферменты культуры

Клетки имеют Г-6-ФДГ медленного типа В, ЛДГ представлена 5 изоформами характерными для клеток приматов.

Морфология культуры

Культура состоит из фибробластоподобных клеток с ядрами овальной формы. Ядрышки крупные 1-4 в ядре. Цитоплазма мелкосетчатая.

Кариология культуры

Кариотип соответствует нормальному мужскому – 46, ХУ. Структурных нарушений хромосом нет.

Количество диплоидных клеток с 46 хромосомами: 4 пассаж – 72%, 13 пассаж – 83%, полиплоидных клеток (85-92 хромосомы) -1-2%.

Культура клеток представлена из коллекции ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи совместно с НИИ Вирусологии имени Ивановского РАМН. Клетки (ФЭЧ-Т) выращивали в питательной среде - Игла МЕМ, от Московского института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова, с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС). Образцы микропроводов стерилизовались спиртом и ультрафиолетом.

4.3 Эксперимент по определению цитотоксического влияния оболочки микропроводов на клетки ФЭЧ-Т

Исследовалась цитотоксичность оболочек микропроводов и реакция клеток на магнитное поле, создаваемое микропроводами. Анализировалась реакция клеточных культур, на примере диплоидных клеток кожно-мышечечной ткани эмбриона человека (ФЭЧ-Т), на длительное и кратковременное взаимодействие с остеклованными микропроводами. Эксперименты были направлены на выявление цитотоксичности стеклянного покрытия, исследовалась выживаемость клеток в приповерхнотном слое и на поверхности микропровода – биосовместимость стеклянной оболочки Проведены также исследования влияния высокоградиентного магнитного поля на жизненный цикл клетки.[107]

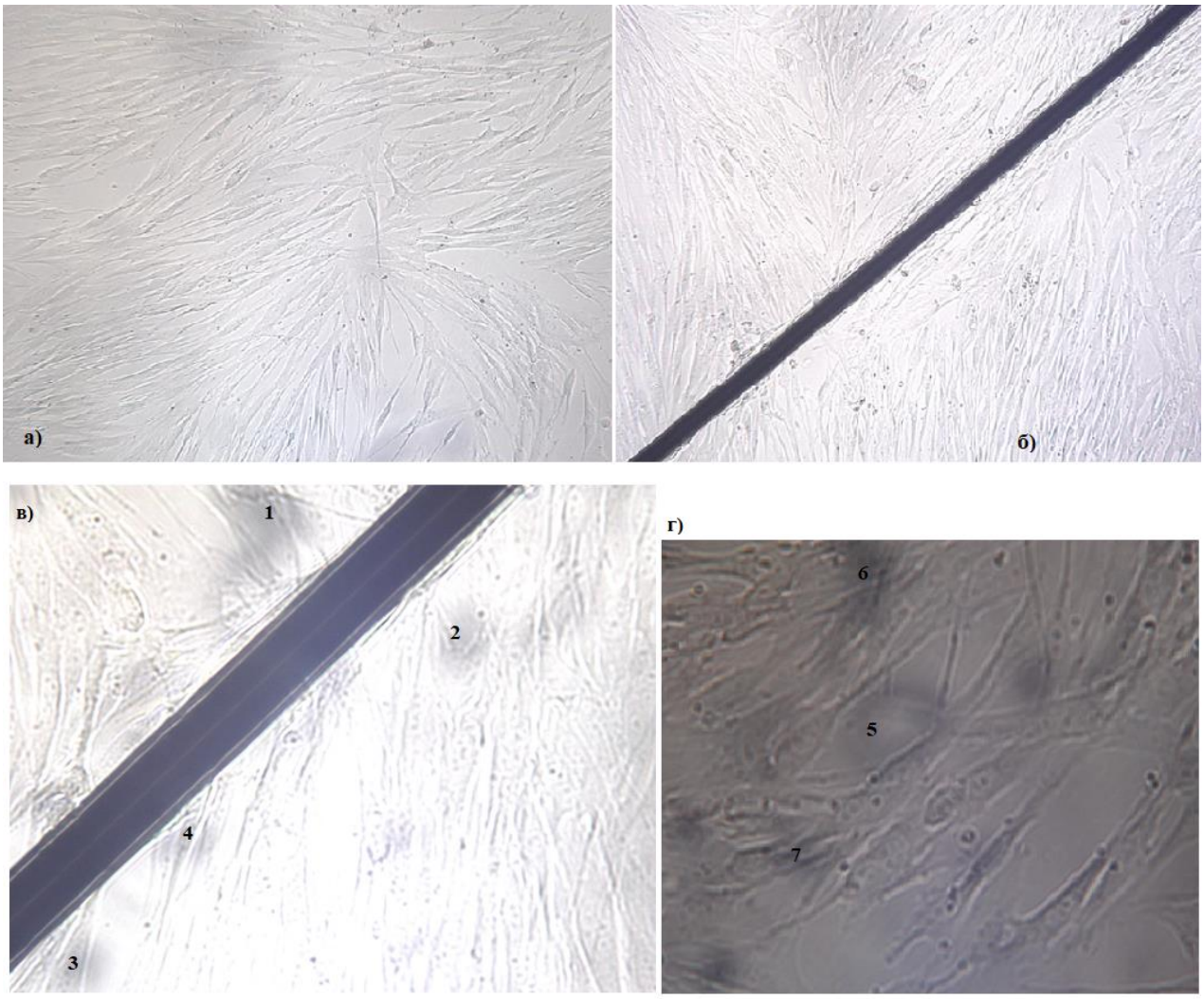
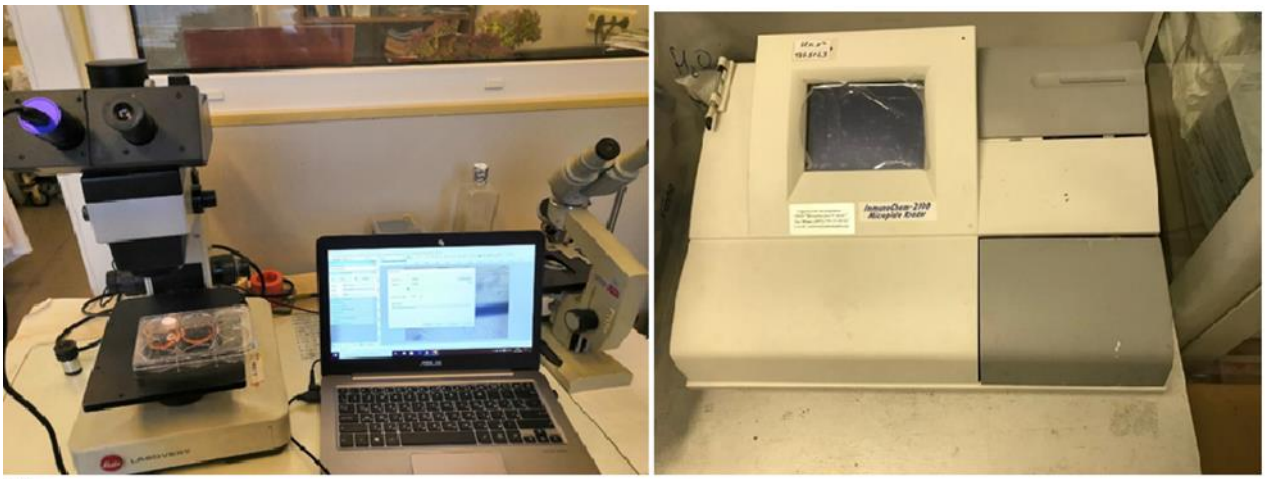


Рисунок 43 - (а) Микрофотргграфия микропровода (15 мкм) с ФЭЧ-Т в клеточной среде(б) Контрольная лунка - ФЭЧ-Т в клеточной среде. (в)Та же фотография в увеличенном масштабе. 1-4 показывают локализации клеточного некроза. (в) Контрольная лунка, увеличение такое же как и на рисунке 42(в), точки 7 – 6 также демонстрируют локализации некроза. Фотографии сделаны после выдержки образца микропровода в клеточной среде в течении 24 часов. Визуализируется разрастание клеток по всей длине провода, однородность среды в удаленных от микропровода частях чаши Петри и вблизи микропровода.

Наблюдение локализаций некроза нормально при наблюдении клеточного цикла, эксперимент показывает, что статистик некрозных образований в контрольных (с микропроводом) и экспериментальных лунках (без микропровода) сопоставимо.

Для оценки биосовместимости поверхности микропроводов, проводились следующие эксперименты. Культивировались ФЭЧ-Т клетки в питательной среде в стандартных условиях (при температуре +37°C, 5% CO_2, влажность 95%) в инкубаторе NU-5510 в чашах Петри с микропроводами, далее такие образцы будут именоваться – экспериментальными, а без микропроводов – эталонными, или интактными. (рисунок 16).

Жизнеспособность культуры клеток в присутствии микропроводов оценивалась с помощью проточного цитофлуориметра. Для этого образцы окрашивали флуоресцентным красителем.



а) б)

Рисунок 44 – (а) Наблюдение за разрастанием клеток через окулярную камеру микроскопа. (б) 545 нм фотометр Immunochem 2100 для проведения МТТ анализа.

Культивирование клеток проводилась от 24 до 168 часов. Оценивалась статистическая выживаемость и целостность клеток в присутствии микропроводов и в эталонах. Эксперимент показал отсутствие повышенной тенденции к некрозу в экспериментальных образцах в сравнении с эталонными. Также не наблюдалось аномальной деформации клеток в экспериментальных образцах (рисунок 43).

МТТ-тест - колориметрический анализ (определение концентрации клеток по интенсивности окраски раствора (более точно — по поглощению света раствором). Оценивается выживаемость клеток, позволяющая проводить оценку их метаболической активности. МТТ метод основан на способности митохондриальных дегидрогеназ живых клеток превращать водорастворимый желтый 3-(4,5-диметилтиазолин-2)-2,5дифенилтетразолий бромид в фиолетовые нерастворимые в воде кристаллы формазана. Органические растворители (изопроналол или диметилсульфоксид) переводятся в фиолетовые кристаллы формазана в растворенное состояние и по интенсивности

окрашивания и оптической плотности раствора судят о количестве жизнеспособных клеток, которые определяются с помощью метода спектрофотометрии.[108]

Для проведения МТТ-теста исследуемые клетки высевали в 12-луночный контейнер с концентрацией 200 000 клеток/мл в каждой лунке в объеме 2 мл питательной среды с 10% ЭТС и инкубировали в CO_2 -термостате с 5% CO_2 при 37°С. Интактные (без микропроводов) клетки, выращенные параллельно с опытными (с микропроводами), служили контролем. Интенсивность окраски в лунках с контрольными клетками принимали за 100% выживаемость. Жизнеспособность суспензии фибробластов оценивали по интенсивности окраски раствора синего формазана путем измерения оптической плотности при длине волны 545 нм на фотометре Immunochem 2100.

Контролем служили интактные (эталонные) клетки, выращиваемые параллельно с опытными. За 100% выживаемости принимали интенсивность окраски в лунках с контрольными клетками.

Результаты получали, анализируя оптическую плотность в контрольных пробах посредством МТТ-теста. Процент выживаемости клеток рассчитывали, как отношение оптической плотности экспериментальных клеток (выдержанных с микропроводами) 0.863±0.005 и контрольным клеткам 0.848±0.024. Точность кореляции - t-критерий Стьюдента - при уровне значимости был меньше 0,01.

Флуоресцентное окрашивание клеток

Для наблюдения изменений клеток при выращивании без и с микропроводами, клетки инкубировали на стерильных покровных стеклах, окрашивали, добавляя в культуральную среду этидиум бромид, инкубировали 20 мин в CO_2-термостате с 5% CO_2 при 37°С, оценивали под флуоресцентным микроскопом (рисунок 45).

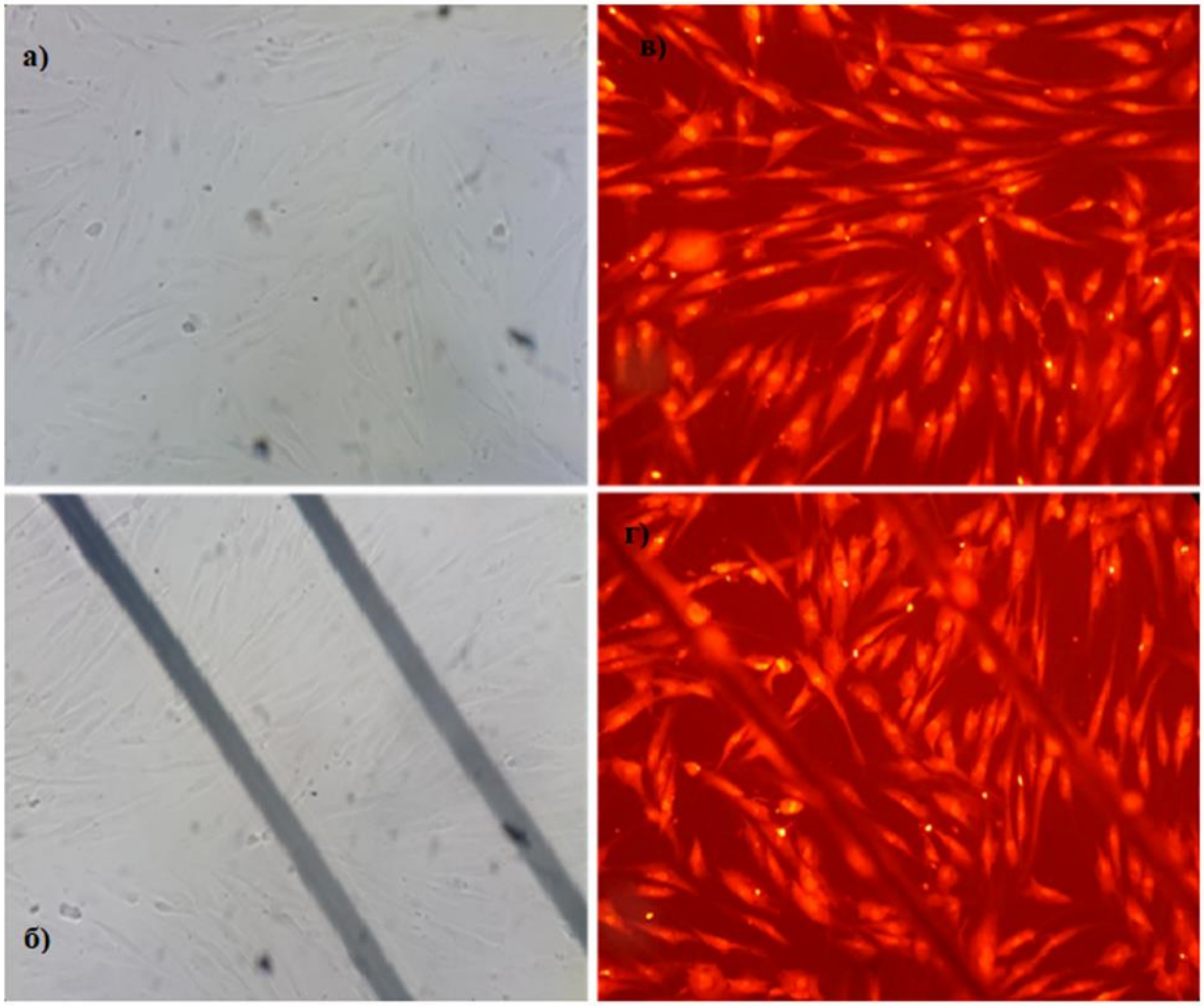


Рисунок 45 – (а) ФЭЧ-Т в питательной среде. (б)Микропровода и ФЭЧ-Т в питательной среде после культивирования в течении 168 часов. б) ФЭЧ-Т в питательной среде с добавлением флуоресцентного красителя - $C_{21}H_{20}BrN_3$, живые клетки выделяются на фоне среды. г) ФЭЧ-Т в питательной среде с добавлением флуоресцентного красителя – $C_{21}H_{20}BrN_3$ и парой микропроводов время выдержки 24 часа.

Подсчёт клеток

Посадочная доза клеток определялась в 1 мл суспензии с помощью пипетки и съемного наконечника 60 мкм. После 24 часов инкубации в CO_2-термостате с 5% CO_2 при 37°C клетки из опытных и контрольных лунок панели снимались по стандартной методике версеном-химопсином, ресуспендировали в 1 мл среды и считали пипеткой с наконечником 60мкм. Исследования показали полную биосовместимость микропроводов, поскольку чашки Петри с образцами микропроводов и без них сохранили идентичную выживаемость клеток (в

рамках погрешности, рисунок 47 г, д), что означает, что длительное присутствие микропровода в клеточной суспензии не увеличивает некроз клеток, и, следовательно, микропровода не цитотоксичны могут быть использованы для дальнейшей работы с различными биообъектами.

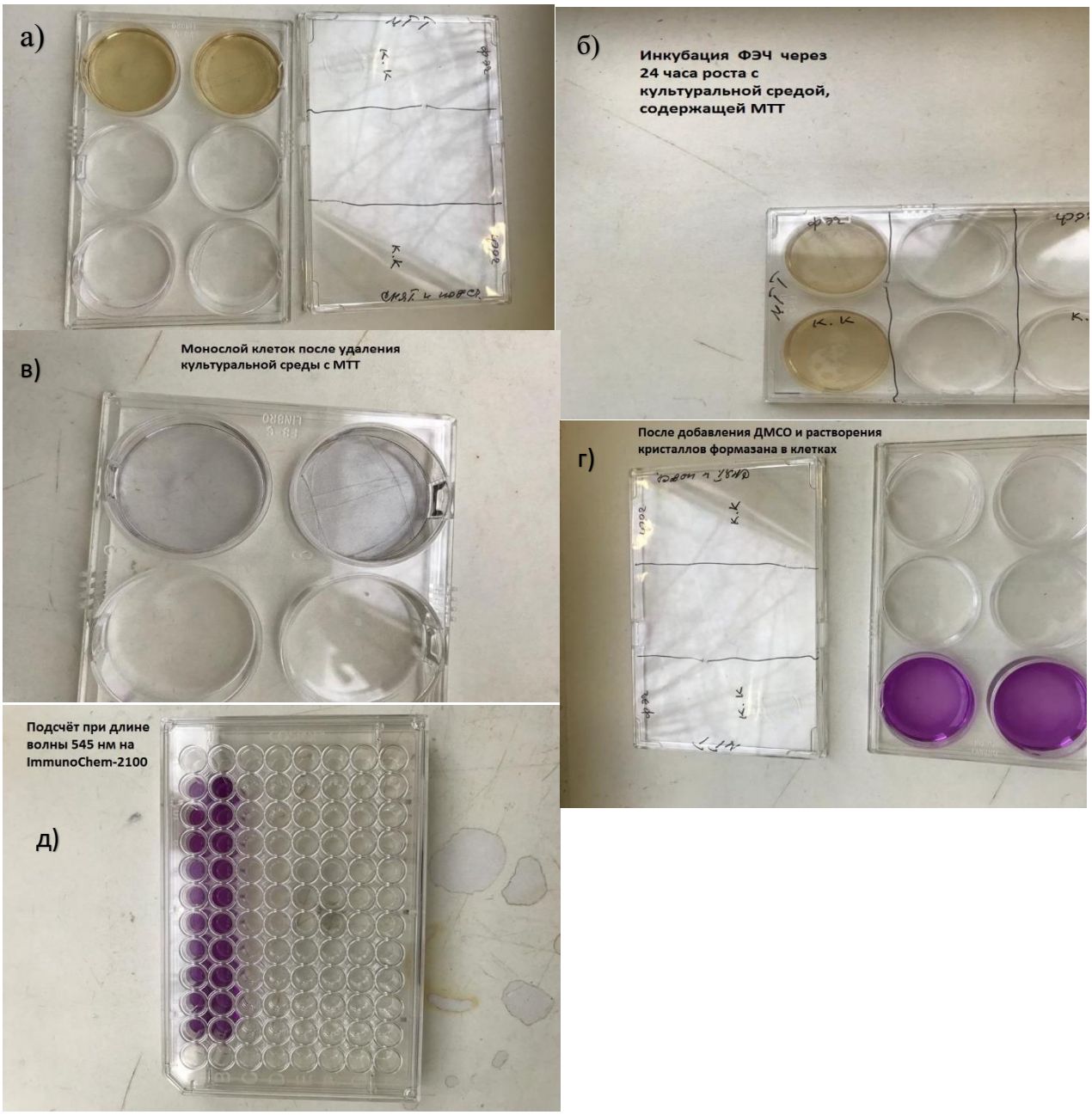
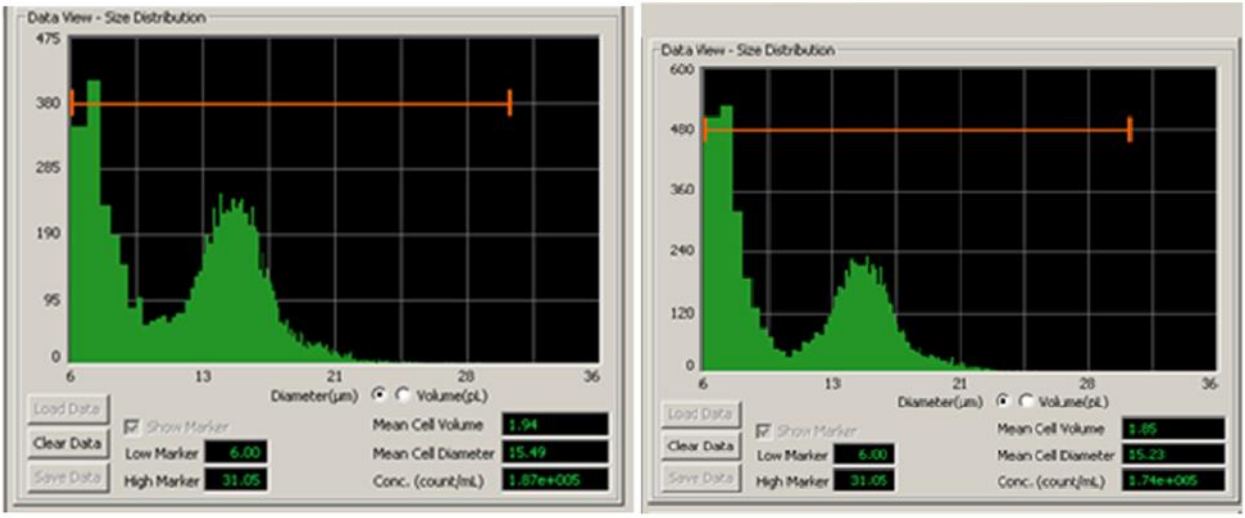


Рисунок 46 – Порядок проведения МТТ теста. а) Посадка клеток ФЭЧ–Т в питательной среде, б) Инкубация клеток ФЭЧ–Т в питательной среде 24 час, в) удаление питательной среды, г) Добавление ДМСО и растворение кристаллов формазана в клетках. д) Подсчет при длине волны 545нм.



а) б)

Рисунок 47 – а) Результаты подсчета клеток в эталонном образце. б) Результаты подсчета клеток в экспериментальном образце с микропроводом.

Вывод по главе:

Исследования показали полную не токсичность микропроводов, чашки Петри с образцами микропроводов и без них сохранили идентичную выживаемость клеток, в рамках погрешности, что означает, что длительное присутствие микропровода в клеточной суспензии не увеличивает статистику некроза клеток и микропровода могут быть использованы для дальнейшей работы с различными биообъектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

ВЫВОДЫ

1. Проведено моделирование микроволновой электрической поляризации аморфных микропроводов, основанное на решении задачи рассеяния от единичного провода с импедансными граничными условиями. Показано, что электрический дипольный момент зависит от импеданса провода и может управляться внешними воздействиями (магнитное поле, механические напряжения), которые приводят к изменению магнитной структуры. Высокочастотный сигнал от рассеяния на микропроводе модулируется низкочастотным магнитным полем, причем амплитуда модуляций изменятся под действием внешних факторов, например, механических напряжений. Результаты моделирования согласуются с опубликованными экспериментальными результатами.
2. Предложены конфигурации ферромагнитных проводов, которые представляют интерес с точки зрения создания магнитных источников и генерации высоко градиентных магнитных полей $(10^3 - 10^5)$Тл/м). Магнитные силы, пропорциональные градиенту поля, могут превышать другие силы и воздействовать на слабо магнитные объекты.
3. Дипольная пара микропроводов, намагниченная вдоль диаметра, создает двумерный минимум магнитного потенциала, с помощью которого стабильно удерживаются диамагнитные частицы с диамагнитной проницаемостью от -10^{-5}.
4. На основе решения точной задачи магнитостатики для однородно намагниченных микропроводов вдоль оси предложена конфигурация магнитного манипулятора, определены скорости движения парамагнитных частиц по направлению к области на конце микропровода и определена область захвата парамагнитных частиц одиночным микропроводом. Результаты хорошо согласуются с экспериментом.
5. На основе решения нелинейного диффузного уравнения с учетом магнитной силы показано, что диффузия парамагнитных частиц вблизи диаметрально намагниченных микропроводов ускоряется, так что их концентрация на поверхности увеличивается на 30% за характерное время системы для магнитной восприимчивости $\sim 10^{-4}$.
6. На основе прямых экспериментов показано, что сильноградиентные магнитные поля, создаваемые ферромагнитными микропроводами, исследуемыми в данной работе, не

токсичны для живых клеток, как и поверхность микропроводов, а сильные магнитные поля способны управлять разрастанием клеточных агломераций.

Литература

1. Brehm-Stecher B.F., Johnson E.A. Single-cell microbiology: tools, technologies, and applications. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2004. 68. P.538-561.
2. Shiriny A., Bayareh M. On magnetophoretic separation of blood cells using Halbach array of magnets. Meccanica. 2020. 55. P.1903–1916.
3. Dempsey N.M., Le Roy D.., Shaw G., Haettel R., Hasselbach K., Dumas-Bouchiat F., Givord D. Fabrication and characterization of polymer membranes with integrated arrays of high performance micro-magnets. Journal Materials Today Communications. 2016. 6. P. 50-55.
4. Mingyang X. Out-of-plane rotation control of biological cells with a robot-tweezers manipulation system for orientation-based cell surgery. IEEE Trans. Biomedical Engineering. 2019. 66. P. 199 – 207.
5. Zablotskii V., Polyakova T. How a high-gradient magnetic field could affect cell life. Sci. ReP. 2016. 37407.12.
6. Xiaolei Y., He R., Li S., Cai B., Liao L., Liu W., Zeng Q., Wang H., Guo S., Zhao X. Magneto-controllable capture and release of cancer cells by using a micropillar device decorated with graphite oxide-coated magnetic nanoparticles. Small. 2013. 9. 22. P.3895–3901.
7. Wang H., Zhang X. Magnetic fields and reactive oxygen species. International Journal of Molecular Sciences. 2017. 2175. P.18.
8. Antfolk M., Laurell T. Continuous flow microfluidic separation and processing of rare cells and bioparticles found in blood -a review. Analytica Chimica Acta. 2017. 965. 9. 35.
9. Skaug M. J., Schwemmer C., Fringes S., Rawlings C. D., Knoll A. W. Nanofluidic rocking brownian motors. Science. 2018. 359. P. 1505−1508.
10. Arzola A. V., Villasante-Barahona M., Volke-Sepúlveda K. Phys. Omnidirectional transport in fully reconfigurable two dimensional optical ratchets. Rev. Lett. 2017. 118. 138002.
11. Pivetal J., Georgeta D. R., Marie C., Naoufel F. R., Dempsey N. M., Dumas-Bouchiat F. Pascal Simonet micro-magnet arrays for specific single bacterial cell positioning. Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 2015. 380. P.72-77.

12. Blums E. High-gradient magnetic separation of magnetic colloids and suspensions. Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 1983. 39 P.147-151.

13. Lawson W. F. The dynamics of a particle attracted by a magnetized wire. Journal of Applied Physics. 1977. 48 P.3213.

14. Liu Q., Hu J., Minin I. V, Minin O. V. Performance ultrasonic tweezers for manipulation of motile and still single cells in a droplet. Ultrasound in Medicine & Biology 2019. 45. P. 3018-3027.

15. Omelyanchik A., Levada E., Ding J., Lendinez S., Pearson J., Efremova M., Rodionova, V. Design of conductive microwire systems for manipulation of biological cells. IEEE Transaction on Magnetics. 54. 2018. 5400405.

16. Derby N. Cylindrical magnets and ideal solenoids. Am. J. Phys. 2010.78. P.229–235.

17. Tanase M., Biais N., Sheetz M. Magnetic tweezers in cell biology. Methods Cell Biol. 83. 2007. P. 473-493.

18. Vazquez M., Chiriac H., Zhukov A., Panina L., Uchiyama T. On the state-of-the-art in magnetic microwires and expected trends for scientific and technological studies. Phys. Status Solidi Appl. Mater. Sci. 2011. 208. 3. P. 493–501.

19. Kollmannsberger P., Fabry B. High-force magnetic tweezers with force feedback for biological application. Rev. Sci. Instrum. 2007. 78. 11. 114301.

20. Suetina I.A., Podchernyaeva R.Y, Lopatina O.A., Ostroumov S.A. Evaluation of the toxicity of nanoparticles of copper and iron oxides on cell culture: analysis of histograms obtained by an automatic cell counter SCEPTER. Nanomaterials and nanotechnology in living systems. Safety and nanomedicine. Moscow: RUSNANO. 2011. P.91-92.

21. Podchernyaeva R.Y. Cultivation of transplanted cell lines on carbon nanotube substrates and the effect of electrical stimulation on cell proliferation. Questions of Virology. 2012. 57. P. 46.

22. Chiriac H., Óvári T.A. Amorphous glass-covered magnetic wires: Preparation, properties, applications. Prog. Mater. Sci. 1996. 40.5. P. 333-407.

23. Kronmüller H., Fähnle M., Domann M. Magnetic properties of amorphous ferromagnetic alloys. JMMM. 1979. 13. 1–2. P. 53-70.

24. Kraus L., Knobel M., Kane S.N., Chiriac H. Influence of Joule heating on magnetostriction and giant magnetoimpedance effect in a glass covered CoFeSiB microwire. Journal of applied physics. 1999. 85. 8. P. 5435 5437.

25. Mohri K., Honkura Y. Amorphous wire and CMOS IC based magneto-impedance sensors - Origin, topics, and future. Sens. Lett. 2007. 5. 1. P. 267-270.

26. Hauser M., Kraus L., Ripka P. Giant magnetoimpedance sensors. IEEE Instrumentation & Measurement Magazine. 2001. 4. P. 28-32.

27. Praslička D., Blažek J.; Šmelko M., Hudák J., Čverha A., Mikita I., Varga R., Zhukov A. Possibilities of measuring stress and health monitoring in materials using contact-less sensor based on magnetic microwires. IEEE Trans. Magn. 2013. 49. P. 128–131.

28. Chiriac H., Óvári T.A. Amorphous glass-covered magnetic wires: Preparation, properties, applications. Prog. Mater. Sci. 1996. 40. 5. P. 333-407.

29. Óvári T.A., Rotărescu C., Atițoaie A., Corodeanu S., Lupu N., Chiriac H. Magnetic anisotropy in rapidly quenched amorphous glass-coated nanowires. J. Magn. Magn. Mater. 2016. 410. P.100–104.

30. Zhukov A., González J., Blanco J. M., Vázquez M., Larin V. Microwires coated by glass: A new family of soft and hard magnetic materials. J. Mater. Res. 2000. 15. 10. P. 2107-2113.

31. Chiriac H., T.-A. Ovari Magnetic properties of amorphous glass-covered wires. Journal of Magnetism and Magnetic Materials Volume 249 Pages 46–54. 2002

32. Vazquez M., Gomez-Polo C., Chen D. X. Switching mechanism and domain structure of bistable amorphous wires. IEEE Trans. Magn. 1992. 28. 5. P. 3147-3149.

33. Zhukov A. P., Vazquez M., Velazquez J., Hernando A., Larin V. Magnetic properties of Fe-based glass-coated microwires. J. Magn. Magn. Mat. 1997. 170. P. 323-330.

34. Zhukov A. Domain Wall propagation in a Fe-rich glass-coated amorphous microwire. Applied Physics Letters. 2001. 78 P. 3106-3108.

35. Panina L. Dzhumazoda A., Nematov M. Alam J., Trukhanov A., Yudanov N., Morchenko A., Rodionova V, Zhukov A. Soft Magnetic Amorphous Microwires for Stress and Temperature Sensory Applications Sensors. 2019. 19. 5089.

36. Kabanov Yu., Zhukov A., Zhukova V., Gonzalez J. Magnetic domain structure of microwires studied by using the magneto-optical indicator film method. Appl. Phys. Lett. 2005. 87. 142507.1-3.

37. Vazquez M., Gomez-Polo C., Chen D. X. Switching mechanism and domain structure of bistable amorphous wires. IEEE Trans. Magn. 1992. 28. 5. P. 3147-3149.

38. Catalan C.F., Prida V.M., Alonso J., Vázquez M., Zhukov A., Hernando B., Velázquez J. Effect of glass coating on magnetic properties of amorphous microwires. Rapidly Quenched & Metastable Materials. Materials Science & Engineering A. Supplement. 1997. P. 438-441.

39. Bautin V.A., Kostitsyna E. V., Popova A. V., Gudoshnikov S.A., Ignatov A.S., Usov N.A., Glass shell etching to control residual quenching stress in Co-rich amorphous ferromagnetic microwires. J. Alloys Compd. 2018. 731. P. 18-23.

40. Panina L.V., Mohri K. Magneto-impedance effect in amorphous wires Appl. Phys. Lett. 1994. 65. 9. P. 1189-1191.

41. L. Kraus, Z. Frait, K.R. Pirota, H. Chiriac. Giant magnetoimpedance in glass-covered amorphous microwires. J. Magn. Magn. Mat. 2003. 254-255. 1. P. 399-403.

42. Mandal K., Puerta S., Vazquez M., Hernando A. The frequency and stress dependence of giant magnetoimpedance in amorphous microwires. IEEE Trans. Magn. 2002. 36. 5. P. 3257-3259.

43. Zhukova V., Chizhik A., Zhukov A., Torcunov A., Larin V., Gonzalez J. Optimization of giant magnetoimpedance in Co-rich amorphous microwires. IEEE Trans. Magn. 2002. 38. 5. P. 3090-3092.

44. Панина Л.В. Эффект магнитоимпеданса в ферромагнитных микроструктурах и композитных средах. Диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук.

45. Kim C.G., Yoon S.S. Separation of reversible domain wall motion and magnetization rotation components in susceptibility spectra of amorphous magnetic materials. J. Appl. Phys. Lett. 2001. 78. 21. P. 3280-3282.

46. Makhnovskiy D., Panina L.V., Mapps D.J. Field-dependent surface impedance tensor in amorphous wires with two types of magnetic anisotropy: Helical and circumferential. Phys. Rev. 2002. 63. 14. P. 144424-144441.

47. Lofland S.E., Bhagat S.M., Domínguez M., García-Beneytez J.M., Guerrero F., Vázquez M. Low-field microwave magnetoimpedance in amorphous microwires. J. Appl. Phys. 1999. 85. P. 4442–4444.

48. Makhnovskiy D.P., Panina L.V. Grigorenko A.N. Optomagnetic composite medium with conducting nanoelements. Physical Review B. 2002. 66. P. 155411.

49. Panina L.V., Mohri K., Makhnovskiy D.P. Magnetoimpedance in amorphous wires and multifunctional applications: from miniature magnetic sensors to tuneable microwave metamaterials. J. Magn. Magn. Mater. 2004. 271–276. P. 1452.

50. Reynet O., Adenot A.L., Deprot S., Acher O., Latrach M. Effect of the magnetic properties of the inclusions on the high-frequency dielectric response of diluted composites. Phys. Rev. B. 2002. 66. 9. P. 094412.

51. Makhnovskiy D.P., Panina L.V. Field dependent permittivity of composite materials containing ferromagnetic wires, Journal of Applied Physics. 2003. 93. P. 4120.

52. Tretyakov S. A. Analytical modeling in applied electromagnetics. Norwood. MA: Artech House. 2003.

53. Herrero-Gomez C., Aragon A. M., Hernando-Rydings M., Marın P., Hernando A. Stress and field contactless sensor based on the scattering of electromagnetic waves by a single ferromagnetic microwire. Appl. Phys. Lett. 2014. 105. 9. P. 092405.

54. Herrero-Gomez C., Marın P., Hernando A. Bias free magnetomechanical coupling on magnetic microwires for sensing applications. Appl. Phys. Lett. 2013. 103. 14 P. 142414.

55. Qin F.X., Peng H.X., Popov V.V., Panina L.V., Ipatov M., Zhukova V., Zhukov A., Gonzalez J. Stress tunable properties of ferromagnetic microwires and their multifunctional composites. J. Appl. Phys. 2011. 109. 07A310.

56. Qin F.X., Peng H.X., Pankratov N., Phan M.H., Panina L.V., Ipatov M., Zhukova V., Zhukov A., Gonzalez J. Novel magnetic microwires-embedded composites for structural health monitoring applications. J. Appl. Phys. 2010. 107. 09A314.

57. Chakeres D. W., de Vocht F. Static magnetic field effects on human subjects related to magnetic resonance imaging systems. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2005. 87. P. 255–65.

58. Zemel A., Rehfeldt F., Brown A. E. X., Discher D. E., Safran S. A. Optimal matrix rigidity for stress-fibre polarization in stem cells. Nat. Phys. 2010. 6. P. 468–73.

59. Lunov O., Novotna B., Churpita O., Trosan P., Holan V., Sykova E., Kubinova S. Down-regulation of adipogenesis of mesenchymal stem cells by oscillating high-gradient magnetic fields and mechanical vibration. Appl. Phys. Lett. 2014. 105. 103702.

60. Zablotskii V., Syrovets T., Schmidt Z. W., Dejneka A., Simmet T. Modulation of monocytic leukemia cell function and survival by high gradient magnetic fields and mathematical modeling studies Biomaterials. 2014. 35. P. 3164–71.

61. Tay A., Kunze A., Murray C., Di Carlo D. Induction of calcium influx in cortical neural networks by nanomagnetic forces. ACS Nano. 2016. 10. P. 2331–41

62. Perkel J. M. Membrane messengers: Extracellular vesicles Science. 2016. 352. P. 1349–51.

63. Kosuke I., Okochi M., Konishi N., Nakatochi M., Imai R., Shikida M., Ito A., Honda H. Cell culture arrays using magnetic force-based cell patterning for dynamic single cell analysis. Lab on a Chip. 2008. 8.1. P. 134-142.

64. Okochi M., Taku M., Hiroyuki H. Magnetic force-based cell patterning for evaluation of the effect of stromal fibroblasts on invasive capacity in 3Dcultures. Biosensors and Bioelectronics 2013. 42. P 300-307.

65. Okochi M., Matsumura T., Yamamoto S., Nakayama E., Jimbow K., Honda H. Cell behavior observation and gene expression analysis of melanoma associated with stromal fibroblasts in a three-dimensional magnetic cell culture array. Biotechnology progress. 2013. 29.1 P. 135–142.

66. Parfenov V.A., Khesuani Y.D., Petrov S.V., Karalkin P.A., Koudan E.V., Nezhurina E.K., Pereira F., Krokhmal A.A., Gryadunova A.A., Bulanova E.A. Magnetic levitational bioassembly of 3D tissue construct in space. Sci. Adv. 2020. 6. 4174.

67. Dempsey N. M., Le Roy D., Marelli-Mathevon H., Shaw G., Dias A., Kramer R. B. G., Cuong L. Viet, Kustov M., Zanini L. F., Villard C., Hasselbach K., Tomba C., Dumas-Bouchiat F. Micro-magnetic imprinting of high field gradient magnetic flux sources. Applied Physics Letters. 2014. 104. P. 262401–5.

68. Dumas-Bouchiat F., Zanini L. F., Kustov M., Dempsey N. M., Grechishkin R., Hasselbach K., Orlianges J. C., Champeaux C., Catherinot A., Givord D. Thermomagnetically patterned micromagnets. Applied Physics Letters. 2010. 96. 102511.

69. Kauffmann P., Dempsey N. M., O'Brien D., Gaude V., Boué F., Combe S., Bruckert F., Schaack B., Haguet V., Reyne G. Diamagnetically trapped arrays of living cells above micromagnets. Lab Chip. 2011. 11. 3153.

70. J. F. Liu, Z. Lan, C. Ferrari, J. M. Stein, E. Higbee-Dempsey, L. Yan, A. Amirshaghaghi, Z. Cheng, D. Issadore, A. Tsourkas, Use of Oppositely Polarized External Magnets To Improve the Accumulation and Penetration of Magnetic Nanocarriers into Solid Tumors. ACS Nano. 2020. 14. 1. P.142–152.

71. Blümler, P. Magnetic Guiding with Permanent Magnets: Concept, Realization and Applications to Nanoparticles and Cells. Cells. 2021. 10. 2708.

72. Chen-Yu H., Chen P.-J., Tsai K.-L., Chen J.-Y., Teng-F. H. Cell Trapping by Local Magnetic Force Using Sinewave Magnetic Structure. IEEE Transactions on Magnetics 2015. 51.11. P.1-4.

73. Helseth L.E., Fischer T. M. Paramagnetic beads surfing on domain walls. Phys. Rev. E 2003. 67. 042401.

74. Pietro T., T. H. Johansen, J. M. Sancho. A Tunable Magnetic Domain Wall Conduit Regulating Nanoparticle Diffusion. Nano Lett. 2016, 16, 8, 5169–5175.

75. Ralph L. S., Arthur V. S., Pietro T. Enhancing Nanoparticle Diffusion on a Unidirectional Domain Wall Magnetic Ratchet. Nano Lett. 2019. 19. 1. P. 433–440,

76. Panina L.V., Makhnovskiy D.P., Beklemisheva A.V., Salem M., Yudanov N.A. Functional magnetoelectric composites with magnetostrictive microwires. SN Applied Sciences. 2019. 1(3). 249.

77. Tokunaga Y., Kaneko Y., Okuyama D., Ishiwata, T. Arima, S. Wakimoto, K. Kakurai, Y. Taguchi, Y. Tokura. Multiferoic M-type hexaferrites with room- temperature conical state and magnetically controllable spin helicity. Phys. Rev. Lett. 2010. 105 257201.

78. Wang L., Wang. D., Cao Q., Zheng Y., Xuan H., Gao J., Du Y. Electric control of magnetism at room temperature. Scientific Reports. 2012. 2. 221.

79. Tan G., Chen X. Synthesis, structures, and multiferroic properties of strontium hexaferrite ceramics. Journal of Electronic Materials. 2013. 42 P. 906-911.

80. Trukhanov A.V., Trukhanov S.V., Panina L.V., Kostishyn V.G., Chitanov D.N., Kazakevich I.S., Trukhanov An.V., Turchenko V.A., Salem M. Strong corelation between magnetic and

electrical subsystems in diamagnetically substituted hexaferrites ceramics. Ceram. Intern. 2017. 43.P. 5635-5641.

81. Ma J., Hu J., Li Z., Nan C.-W. Recent progress in multiferroic magnetoelectric composites: from bulk to thin film, Advanced Materials. 2012. 23. P. 1062-1087.

82. Talaat A., Zhukova V., Ipatov M., Blanco J.M., Gonzalez-Legarreta L., Hernando B., Del Val J.J, Gonzalez J., Zhukov A. Tailoring of magnetic properties and GMI effect of Co-rich amorphous microwires by heat treatment. 2014. J. Appl. Phys. 115. P. 610-615.

83. Nematov M.G., Baraban I., Yudanov N.A., Rodionova V., Qin F.X., Peng H.-X., Panina L.V. Evolution of the magnetic anisotropy and magnetostriction in Co-based amorphous alloys microwires due to current annealing and stress-sensory applications. Journal of Alloys and Compounds. 2020. 837. 1555.

84. Hernando A., Lopez-Dominguez V., Ricciardi E., Osiak K., Marin P. Tuned scattering of electromagnetic waves by a finite length ferromagnetic microwire. IEEE Transactions on Antennas and Propagation. 2015. 64. P. 1112-1115.

85. Usov N.A., Antonov A.S., Lagar'kov A.N. Theory of giant magneto-impedance effect in amorphous wires with different types of magnetic anisotropy. Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 1998. 185. P. 159-173.

86. Panina L.V., Gurevich A., Beklemisheva A., Omelyanchik A., Levada K., Rodionova V. Spatial Manipulation of Particles and Cells at Micro-and Nanoscale via Magnetic Forces. Cells. 2022. 11.950.

87. Gunawan O. A parallel dipole line system. Applied Physics Letters. 2015. 106. 062407.

88. Beklemisheva A.V., Yudanov N.A., Gurevich A.A., Zablotskii V.A., Dejneka A. Matrices of Ferromagnetic Microwires for the Control of Cellular Dynamics and Localized Delivery of Medicines. Phys. Met. Metallogr. 2019.120. P. 556-562.

89. Zablotskii V., Polyakova T., Dejneka A. Cells in the Non-Uniform Magnetic World: How Cells Respond to High-Gradient Magnetic Fields. BioEssays. 2018. 40. 1800017.

90. Smolková B., Uzhytchak M., Lynnyk A., Kubinová Š., Dejneka A., Lunov O. A critical review on selected external physical cues and modulation of cell behavior: Magnetic Nanoparticles, Non-thermal Plasma and Lasers. J. Funct. Biomater. 2018. 24. 10. 1. 2.

91. Lim B., Vavassori P., Sooryakumar R., Kim C. Nano/micro-scale magnetophoretic devices for biomedical applications. J. Phys. D: Appl. Phys. 2016. 50. 3. 033002.

92. Omelyanchik A., Gurevich A., Pshenichnikov S., Kolesnikova V., Smolkova B., Uzhytchak M., Baraban I., Lunov O., Levada K., Panina L., Rodionova V. Ferromagnetic glass-coated microwires for cell manipulation. J. Magn. Magn. Mater. 2020. 512. 166991. P. 0304-8853.

93. Master A.M., Williams P.N., Pothayee N., Zhang R., Vishwasrao H.M., Golovin Y.I., Riffle J.S., Sokolsky M., Kabanov A. V. Remote actuation of magnetic nanoparticles for cancer cell selective treatment through cytoskeletal disruption. Sci. Rep. 2016. 6. P. 1–13.

94. Press D. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplatforms as drug carriers. Int J Nanomedicine. 2012. P. 3445–3471.

95. Lunov O., Uzhytchak M., Smolková B., Lunova M., Jirsa M., Dempsey N.M., Dias A.L., Bonfim M., Hof M., Jurkiewicz P., Petrenko Y., Kubinová Š., Dejneka A. Remote actuation of apoptosis in liver cancer cells via magneto-mechanical modulation of iron oxide nanoparticles. Cancers (Basel). 2019. 11. P. 1–21.

96. Pshenichnikov S., Omelyanchik A., Efremova M., Lunova M., Gazatova N., Malashchenko V., Khaziakhmatova O., Litvinova L., Perov N., Panina L., Peddis D., Lunov O., Rodionova V., Levada K. Control of oxidative stress in Jurkat cells as a model of leukemia treatment. J. Magn. Magn. Mat. 2021. 523. 167623.

97. Callaghan E.E., Maslen S.H. The magnetic field of a finite solenoid. 1960.

98. Derby N., Olbert S. Cylindrical magnets and ideal solenoids. Am. J. Phys. 2010. 78. P. 229–235.

99. Taniguchi T. An analytical computation of magnetic field generated from a cylinder ferromagnet. J. Magn. Magn. Mater. 2017. 11. 078. P. 464-472.

100. Runge V.M. Safety of Magnetic Resonance Contrast Media. Top. Magn. Reson. Imaging. 2001. 12. P. 309–314.

101. Kinouchi Y., Tanimoto S., Ushita T., Sato K., Yamaguchi H., Miyamoto H. Effects of Static Magnetic Fields on Diffusion in Solutions. Bioelectromagnetics. 1988. 9. 2. P. 159-66.

102. Zablotskii V., Polyakova T., Dejneka A. Effects of High Magnetic Fields on the Diffusion of Biologically Active Molecules. Cells. 2022. 11. 81.

103. Reimann P. Brownian motors: noisy transport far from equilibrium. Phys. Rep. 2002. 361. P. 57–265.

104. Спецпроект: 12 биометодов: 12 методов. Биомолекула.18.08.2017.

105. Gurevich A., Beklemisheva A.V., Levada E., Rodionova V., Panina L.V. Ferromagnetic Microwire Systems as a High-Gradient Magnetic Field Source for Magnetophoresis. IEEE Magnetics Letters. 2020. 11. 9005204.

106. Получение и установление характеристик клеточных субстратов, используемых в производстве биотехнологических/биологических препаратов (ICH Q5D). Перевод: PharmAdvisor, 08.03.2021.

107. Данлыбаева Г.А., Кумашева В.Т., Мынбай А.М., Искакова А.Н., Огай В.Б., Баянова М.Ф., Камалиева Б.О., Сапарбаев С.С., Каюпов Б.А. Морфо-функциональные характеристики новых штаммов диплоидных эмбриональных фибробластов для клеточной терапии. Наука и мир. 2014. 2-1. P. 106-111.

108. Ли В. Г. Разработка и экспериментальное обоснование технологии децеллюляризации и криоконсервации роговичных лентикул для кераторефракционной хирургии. https://mntk.ru/files/upload/Avtoreferat-Li.pdf

ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и входящих в базу данных WOS

1- **Beklemisheva A.V.**, Yudanov N.A. Gurevich A.A., Zablotskii V.A., Dejneka A. Matrices of Ferromagnetic Microwires for the Control of Cellular Dynamics and Localized Delivery of Medicines. Physics of Metals and Metallography. 2019. 120(6). P 556–562

2- Panina L.V., Makhnovskiy D.P., **Beklemisheva A.V.**, Salem M., Yudanov N.A. Functional magnetoelectric composites with magnetostrictive microwires. SN Applied Sciences. 2019. 1(3). 249

3- Gurevich A., **Beklemisheva A.V.**, Levada E., Rodionova V., Panina L.V. Ferromagnetic Microwire Systems as a High-Gradient Magnetic Field Source for Magnetophoresis. IEEE Magnetics Letters. 2020. 11. 9005204

4- Ignatovich Z., Novik K., Abakshonok A., Anisovich M., Shumskaya A, **Beklemisheva A.V.** One-Step Synthesis of Magnetic Nanocomposite with Embedded Biologically Active Substance. Molecules (Basel, Switzerland). 2021. 26

5- Panina L.V., Gurevich A., **Beklemisheva A.**, Omelyanchik A., Levada K., Rodionova V. Spatial Manipulation of Particles and Cells at Micro-and Nanoscale via Magnetic Forces Cells. 2022. 11.950

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и не входящие в базу данных WOS

1- **Beklemisheva A.V.**, Gurevich A.A., Panina L.V., Suetina I.A., Mezentseva M.V., Zolotoreva M.G. Micromagnetic Manipulators - Ferromagnetic Microwire Systems for Diffusion and Separation of Para and Dia- magnetic Particles in Gradient Magnetic Field. J Nanomed Nanotechnol, Vol.11 Iss. 7 No: 554

Тезисы конференции

1- **Beklemisheva A.V**., Gurevich A.A., Panina L.V. Designs of ferromagnetic microwire systems for manipulation of para-and diamagnetic particles. IEEE Advances in Magnetics (AMI 2021)

2- **Beklemisheva A.V.** Ferromagnetic Microwires Arrays for Remote Regulation of Cell Migration and Focused Drug Delivery. 12th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers (Magmeet 2018).

3- **Беклемишева А.В.,** Гуревич А.А., Панина Л.В., Заблоцкий В., Дейнека. А. Управление клеточной динамикой и агломерацией магнитных наночастиц матрицами ферромагнитных микропроводов. Материалы: XXVI Международная конференция «Электромагнитное поле и материалы (Фундаментальные Физические Исследования)» 2018. P. 9-13

4- **Beklemisheva A.V.** Micromagnetic manipulators - ferromagnetic microwire systems for diffusion and separation of dia- and paramagnetic particles in gradient magnetic field. Asian Journal of Pharmaceutical Technology and Innovation. 3rd Webinar on Nanotechnology and Nanomedicine, October 08, 2020, London, UK Volume and Issue: S(3) Page 13

5- **Беклемишева А. В.,** Гуревич А.А., Заблоцкий В., Панина Л.В., Дейнека А. Матрицы ферромагнитных микропроводов для контроля клеточной динамики и точечной доставки лекарств. XXIII Международная конференция HMMM Сборник трудов 2018 г. P.835-836

Патент:

Устройство бесконтактного управления движением клеток и наночастиц.

№ 2021111274 от 21.04.2021

Апробация работы

Результаты работы представлялись на следующих международных конференциях:

1) XIV Международная конференция (МОЛОДЕЖЬ В НАУКЕ, 2017 г., Минск) Устный доклад: Magnetomechanical stimulation and detection of cellular and tissue activity.

2) 12th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers (Magmeet, 2018, Copenhagen). Стендовый доклад: Ferromagnetic Microwires Arrays for Remote Regulation of Cell Migration and Focused Drug Delivery.

3) XXIII Международная конференция (HMMM (Новое в магнетизме и магнитных материалах), 2018 г., Москва). Устный доклад: Матрицы ферромагнитных микро-проводов для контроля клеточной динамики и точечной доставки лекарств.

4) XXVI Международная конференция (ICEFM, 2018 г. Москва) Пленарный устный доклад: Управление клеточной динамикой и агломерацией магнитных наночастиц матрицами ферромагнитных микропроводов.

5) International Workshop on Magnetic Microwires (IBCM, 2019 г. Калининград) Стендовый доклад: Ferromagnetic Microwire Systems as a High-Gradient Magnetic Field Source for Magnetophoresis.

6) 3rd Webinar On Nanotechnology and Nanomedicine (Longdom, 2020 г., London (online)) Устный доклад: Micromagnetic manipulators - ferromagnetic microwire systems for diffusion and separation of dia- and paramagnetic particles in gradient magnetic field.

7) XXVII Международная конференция (Ломоносов, 2020 г., (online) Москва) Устный доклад: Локализация, седиментация и диффузия парамагнитных и диамагнитных частиц системами ферромагнитных микропроводов.

8) IEEE Advances in Magnetics (AIM, 2021 г. (online) Moena) Устный доклад: Magnetophoresis, sedimentation, and diffusion of dia- and paramagnetic particles in gradient magnetic field from ferromagnetic microwire systems.