

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»

Беклемишева Анна Владимировна

Пространственная манипуляция микро и нано магнитными частицами с помощью
ферромагнитных микропроводов

1.3.8. Физика конденсированного состояния

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

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

Москва– 2022

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 агрегациями 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 агрегаций 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 ферромагнитные 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 ферромагнитные 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 производиться вращающимся магнитным полем или полем катушек, намотанных на часть микропровода.

Проведенные исследования подтверждают возможность реализации различных конфигураций систем ферромагнитных 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:

1. Микроволновая электрическая поляризация аморфных микропроводов модулируется низкочастотным магнитным полем, амплитуда модуляций зависит от магнитной структуры и может изменяться под действием дополнительных полей смещения и механических напряжений.
2. Дипольная пара микропроводов, намагниченная вдоль диаметра, создает двумерный минимум магнитостатической энергии, с помощью которого стабильно удерживаются диамагнитные частицы с диамагнитной проницаемостью от -10^{-5} .
3. 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.

4. Сильноградиентные магнитные поля, создаваемые ферромагнитными микропроводами, не токсичны для живых клеток, как и поверхность микропроводов, причем сильные магнитные поля способны управлять разрастанием клеточных агрегаций.

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 магнитоэлектростатических 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.

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 (НМММ (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 агрегацией магнитных наночастиц матрицами ферромагнитных микропроводов.
- 5) International Workshop on Magnetic Microwires (IVCM, 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 Magnetism (AIM, 2021 г. (online) Moena) Устный доклад: Magnetophoresis, sedimentation, and diffusion of dia- and paramagnetic particles in gradient magnetic field from ferromagnetic microwire systems.

Публикации

По материалам диссертации были опубликованы 6 статей, 5 входящих в базу данных WOS/SCOPUS. Имеются также 4 статьи в сборниках материалов международных конференций. Получен патент ФИПС РФ на полезную модель «Устройство бесконтактного управления движением клеток и наночастиц».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы, 101 наименований, и списка публикаций. Работа представлена на 101 странице, имеет 1 таблицу и 45 рисунков.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** отражена **актуальность** темы, определены основные **задачи** и **цель** работы.

Первая глава посвящена литературному обзору. В данной диссертационной работе проводилось исследование потенциала ферромагнитных микропроводов для использования в качестве встраиваемых сенсорных и управляющих элементов для биомедицинских применений. Микропровода, используемые в данном исследовании, произведены по методике Тейлора-Улитовского в стеклянной оболочке [22], как показано на рисунке 1. Аморфное состояние оказывается предпочтительным, так как обуславливает магнитомягкие свойства, а также уникальные механические свойства, которые необходимы для создания магнитных манипуляторов на основе микропроводов. Микропровода из сплавов на основе Co обладают отрицательной магнитострикцией, что приводит к формированию магнитной анизотропии циркулярного типа. Если в сплаве преобладает Fe, магнитострикция становится положительной, а легкая ось анизотропии - осевой. На рисунке 2 представлены доменные структуры и характерные кривые намагничивания (вдоль оси провода) для обоих типов микропроводов. Провода первого типа (например, состава $Fe_{4.5}Co_{67.5}B_{14}Si_{11}Cr_3$) демонстрируют эффект гигантского магнитоимпеданса [23] и динамический магнитоэлектрический эффект [24]. Они перспективны для разработки различных сенсорных элементов. Провода второго типа (например, $Fe_{45}Co_{30}Si_{10}B_{15}$, $Fe_{77.5}Si_{7.5}B_1$) могут быть предложены для создания систем магнитных манипуляторов. Размеры микропроводов, используемых в данном исследовании, варьируются от 10 до 30 мкм (при величине ферромагнитной жилы от 8 до 28 мкм и стеклянной оболочки от 1 до 5 мкм). Анализируются также и другие методы создания высокоградиентных магнитных полей.

Во **второй главе** приведены результаты моделирования электрической (дипольной) поляризации микропроводов на микроволновых частотах [25]. Вблизи дипольного (антенного) резонанса возможен контроль поляризации микропроводов с помощью внешних воздействий, влияющих на микромагнитную структуру, что обусловлено МИ эффектом. 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, а также в гексаферритах M-типа с коллинеарной магнитной структурой.

Магнитоэлектрические эффекты реализуются также в композитах, сочетающих в себе связанные электрические и магнитные диполи. Механизм связи обычно включает пьезоэлектрические и магнитострикционные взаимодействия. В диссертационной работе исследуются электрические диполи, индуцированные в ферромагнитных проводах высокочастотным электрическим током, генерируемым электромагнитным полем.

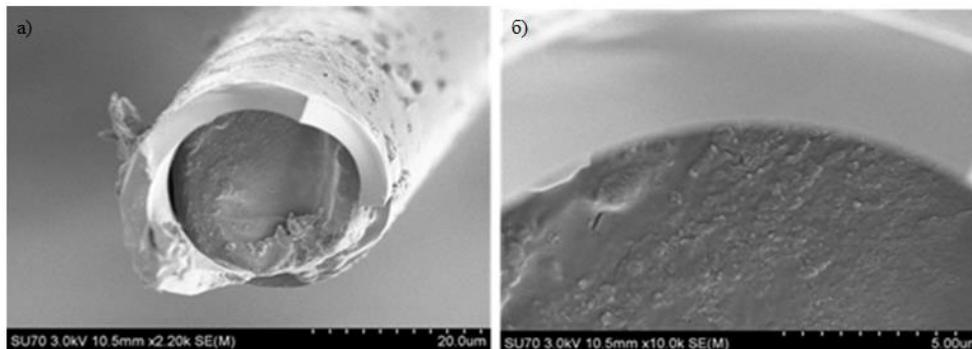


Рисунок 1- СЭМ-фотографии поперечного сечения микропровода (а) полное сечение, (б) детализация участка на границе между ферромагнитной жилой и стеклянной оболочкой.

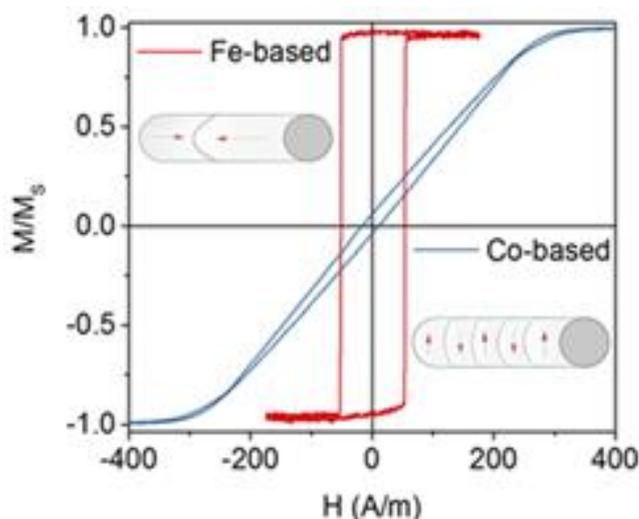


Рисунок 2 - Петли гистерезиса микропроводов на основе Fe и Co и схематическое изображение их магнитной структуры в размагниченном состоянии

Использование металлических включений для создания электрических диполей позволяет добиться большей поляризуемости по сравнению с диэлектриками. Форма включения существенно определяет поляризационные свойства. В приближении Лоренца, электрическая поляризация P проволочного включения в окрестности резонанса имеет вид:

$$P = \sum_n \frac{A_n}{\omega_{r,n}^2 - \omega^2 - j\omega_{rel,n}\omega} , \quad (1)$$

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 n -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 [24]. Показано, что частоты релаксации $\omega_{rel,n}$ зависят от поверхностного импеданса микропровода, что в значительной степени проявляется в окрестности антенного резонанса. 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.

Поскольку поляризация провода зависит от магнитного поля, рассеяние электромагнитных волн на таких проводах можно модулировать низкочастотным магнитным полем [25]. Рассеянный сигнал даже от одного микропровода можно легко обнаружить с помощью методов синхронизации (lock-in) [26]. В определенных условиях амплитуда модулированного сигнала будет зависеть от измеряемых параметров, таких как приложенное магнитное поле и механическое напряжение.

Теоретический анализ электрической поляризации ферромагнитного микропровода проводился следующим образом. Микропровод конечной длины помещается в диэлектрическую среду с диэлектрической проницаемостью ϵ_d . Электрическое поле \mathbf{e}_0 вдоль провода (ось z) индуцирует ток i , который на концах провода должен быть равен нулю:

$$i(\pm l/2) = 0 \quad (2)$$

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.

$$\mathcal{P} = \frac{j}{\omega} \int_{-l/2}^{l/2} i(z) dz \quad (3)$$

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. Чтобы их учесть, можно ввести тензор поверхностного импеданса $\hat{\zeta}$ и решать задачу рассеяния с использованием импедансных граничных условий, наложенных на поверхности микропровода для тангенциальных компонент магнитного $\bar{\mathbf{h}}_t$ и электрического $\bar{\mathbf{e}}_t$ полей:

$$\bar{\mathbf{e}}_t = \hat{\zeta}(\bar{\mathbf{h}}_t \times \mathbf{n}_r) \quad (4)$$

Здесь \mathbf{n}_r – радиальный единичный вектор с направлением внутрь микропровода. Электрическое поле \mathbf{e} состоит из поля падающей волны \mathbf{e}_0 и рассеянного поля \mathbf{e}_s . Магнитное поле \mathbf{h} создается током \mathbf{i} . В общем, поверхностный импеданс имеет тензорную форму [27], что может приводить к некоторым другим интересным магнитоэлектрическим свойствам, например, индуцированию электрической поляризации магнитным полем \mathbf{h}_0 электромагнитной волны. В случае диагонального тензора $\hat{\zeta}$ граничное условие упрощается:

$$\bar{e}_z = \zeta_{zz} \bar{h}_\varphi \quad (5)$$

Диагональная составляющая ζ_{zz} связывает продольное электрическое поле \bar{e}_z и круговое магнитное поле \bar{h}_φ на поверхности провода.

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

$$\mathbf{e} = -\nabla\varphi - \frac{4\pi}{c^2} \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t}, \quad \mathbf{h} = \frac{4\pi}{c} (\nabla \times \mathbf{A}) \quad (6)$$

где c - скорость света. Используя калибровку Лоренца, можно получить уравнение Гельмгольца для \mathbf{A} :

$$\Delta \mathbf{A} + k^2 \mathbf{A} = \mathbf{i}, \quad k = (\omega/c) \sqrt{\varepsilon_d} \quad (7)$$

Уравнение (7) решается с помощью функций Грина. Решение содержит свертки:

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}) = (G * \mathbf{i}) = \int_V \mathbf{i}(\mathbf{z}) G(r') dV_z \quad (8)$$

$$G(r) = \exp(jkr) / 4\pi r$$

В уравнении (8) интегрирование ведется по объему проволоки, $r' = |\mathbf{r} - \mathbf{z}|$ - расстояние между точкой \mathbf{r} и точкой интегрирования \mathbf{z} . Круговое магнитное поле, индуцированное током, находится с помощью уравнений (6) и (8):

$$\mathbf{h}(\mathbf{r}) = \frac{2}{ca^2} \int_V (\mathbf{i}(\mathbf{z}) \times \mathbf{r}') G_\varphi(r) dV_z \quad (9)$$

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

С использованием граничного условия (5) можно получить обобщенное антенное уравнение для плотности тока в ферромагнитном проводе, которое имеет форму интегро-дифференциального уравнения:

$$\frac{\partial^2 (G * \mathbf{i})}{\partial z^2} + k^2 (G * \mathbf{i}) + \frac{j\omega\varepsilon_d \zeta_{zz}}{2\pi a c} (G_\varphi * \mathbf{i}) = \frac{j\omega\varepsilon_d}{4\pi} \mathbf{e}_0 \quad (10)$$

Уравнение (10), включающее вторые производные по z , дополняется граничным условием (2), которое требует нулевого тока на концах. Поверхностный импеданс ζ_{zz} и действительная часть свертки $(G_\varphi * \mathbf{i})$ определяют внутренние потери. Радиационные потери описываются мнимыми частями $(G * \mathbf{i})$ и $(G_\varphi * \mathbf{i})$. В случае умеренного скин-эффекта радиационные потери невелики. Решение уравнения (10) 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 ($a \sim \delta_m$, δ_m - глубина магнитного скин-слоя) необходим для управления электрической поляризацией путем изменения намагниченности проволоки.

Расчет тензора поверхностного импеданса $\hat{\zeta}$ в ферромагнитном микропроводе со спиральной анизотропией и произвольными частотами довольно сложен и требует асимптотических разложений уравнений Максвелла. Для однородной намагниченности \mathbf{M}_0 , направленной под постоянным углом θ относительно оси микропровода, продольная компонента ζ_{zz} определяется как [27]:

$$\zeta_{zz} = \frac{c(1-j)}{4\pi\sigma\delta} (\sqrt{\tilde{\mu}} \cos^2 \theta + \sin^2 \theta), \delta = \frac{c}{\sqrt{2\pi\sigma\omega}} \quad (11)$$

Уравнение (11) содержит параметр магнитной проницаемости $\tilde{\mu}$, который включает все компоненты тензора внутренней проницаемости. Он имеет смысл круговой проницаемости в цилиндрической системе координат с осью z' , направленной вдоль статической намагниченности \mathbf{M}_0 , σ - электропроводность микропровода, θ - угол между высокочастотным током и \mathbf{M}_0 . Распределение тока и поляризация зависят от поверхностного импеданса ζ_{zz} и, следовательно, зависят как от угла намагничивания θ , так и от динамической проницаемости $\tilde{\mu}$. Следовательно, дипольный момент \mathcal{P} изменяется в зависимости от равновесного значения $\theta (H_{ex}, \sigma_{ex})$ и от динамической проницаемости $\tilde{\mu} (H_{ex}, \sigma_{ex})$. 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 $|\tilde{\mu}| > 1$.

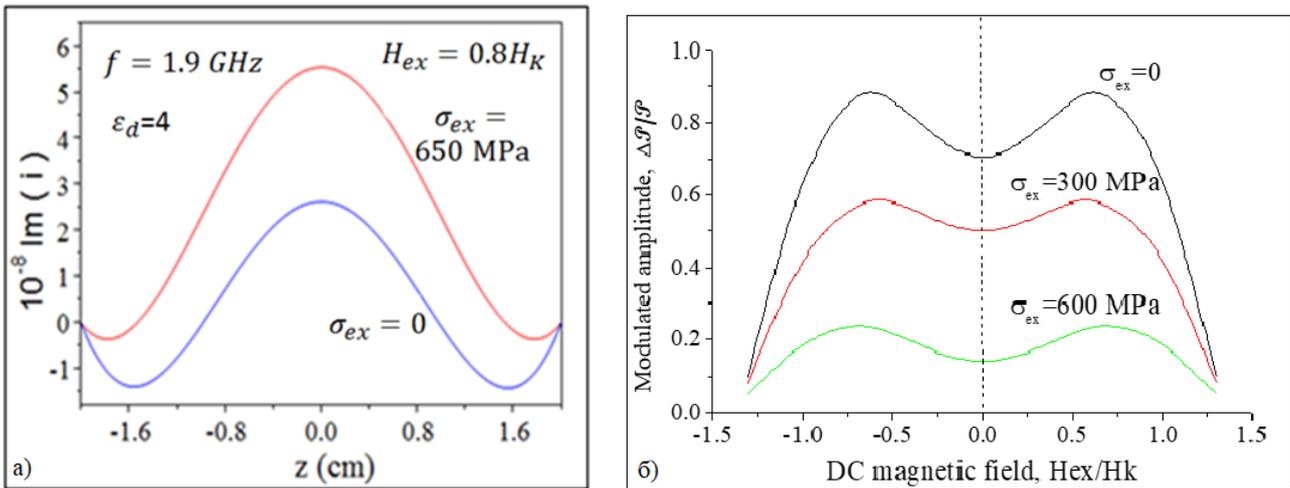


Рисунок 3 - (а) Распределение тока вдоль провода для частоты $f = 1,9$ ГГц (около резонанса), рассчитанное из нулевого приближения уравнения (10) с использованием Wolfram Mathematica. Показана мнимая часть. Продемонстрировано влияние внешнего поля и растягивающего напряжения ($H_{ex} = 0,8H_K, \sigma_{ex} = 0, 650$ МПа) для циркулярной магнитной анизотропии. Параметры для расчета: $l = 4$ см, $2a = 10$ мкм, $\epsilon_d = 4$, $\sigma = 7,6 \cdot 10^{15} \text{ s}^{-1}$, поле анизотропии $H_K = 5$ Э (поле, необходимое для насыщения провода вдоль ось при $\sigma_{ex} = 0$), намагниченность насыщения $M_0 = 500$ Гс, гиромангнитная постоянная $\gamma = 2 \cdot 10^7$ (рад / с) / Э, параметр спиновой релаксации - 0,2, внутреннее растягивающее напряжение $\sigma_{in} = 200$ МПа, внутреннее напряжение кручения $\sigma_t = 40$ МПа. Параметры выбираются таким образом, чтобы получить согласие с результатами экспериментов. (б) 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). Параметр модуляции определяется как $\Delta\mathcal{P}/\mathcal{P} = \text{Max} \left| \frac{\mathcal{P}(H_{ex}+H_b) - \mathcal{P}(H_{ex})}{\mathcal{P}(0)} \right|$. Амплитуда H_b равна $H_K/2$.

На рисунке 3а представлено изменение распределения электрического тока вдоль провода при воздействии механического напряжения. Это приводит к соответствующей зависимости электрической поляризуемости. В эксперименте высокочастотное поле модулируется низкочастотным. Амплитуда модуляций будет зависеть от внешних воздействий, например,

механических напряжений, как показано на рисунке 3б. Такая зависимость качественно согласуется с экспериментальными данными [26].

Таким образом продемонстрировано, что магнитострикционные микропровода ведут себя как электрические диполи, управляемые магнитным полем, что основано на эффекте магнитоимпеданса в гигагерцовой области и резонансном рассеянии (антенный резонанс). Этот динамический магнитоэлектрический эффект интересен для разработки управляемых микроволновых материалов и беспроводных датчиков магнитного поля или механических напряжений с дистанционным управлением. Для практических приложений полезно применять низкочастотную магнитную модуляцию, которая создает сигнал на удвоенной частоте, амплитуда которого сильно зависит от внешних воздействий, таких как постоянное магнитное поле или механическое напряжение.

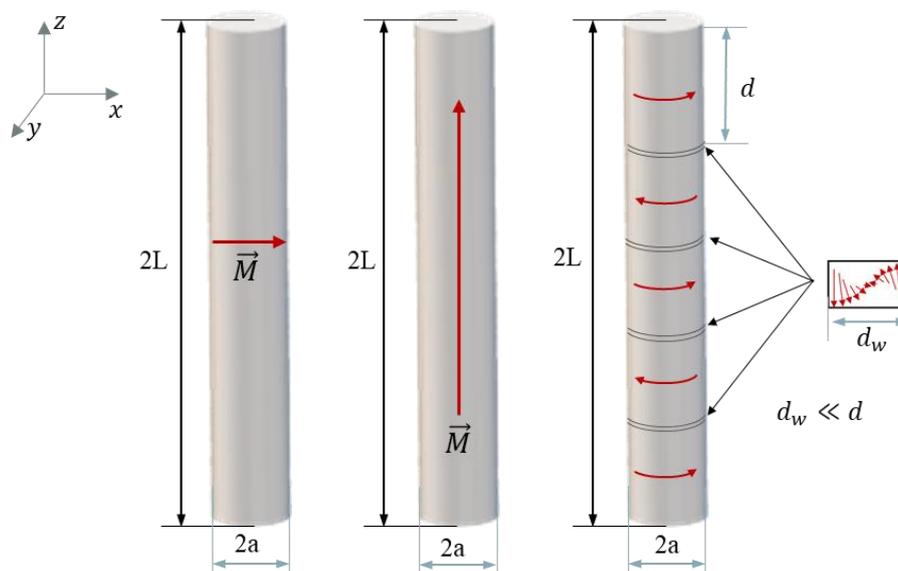


Рисунок 4 - Схематическое изображение микропроводов на основе Fe и Co в двух намагниченных состояниях (по диаметру и по оси), а также доменная структура микропровода.

В третьей главе разрабатывались системы магнитных манипуляторов с использованием аморфных микропроводов. Для этого анализировалось распределение магнитных полей от микропроводов при различных конфигурациях намагниченности внутри микропровода. Рассмотренные конфигурации представлены на рисунке 4. Продольно намагниченные микропровода подходят для точечной манипуляции диа- или парамагнитными объектами. В случае решеток микропроводов, намагниченных вдоль диаметра (рисунок 5а), реализуется система дипольных пар [28,29], которая характеризуется двумерным энергетическим минимумом. Для реализации этой системы необходимо провести анализ полей, которые необходимы для намагничивания в перпендикулярном направлении, в зависимости от состава микропровода. Кривые гистерезиса микропроводов трех составов в перпендикулярном магнитном поле приведены на рисунке 5б. Интересно отметить, что бистабильные микропровода (сплавы на основе Fe) достигают намагниченности насыщения МИ проводов (на основе Co) в значительно меньших полях, порядка 100 мТ. Провода этих составов предпочтительны для реализации достаточной намагниченности (порядка 0.5 Тл) в перпендикулярном направлении.

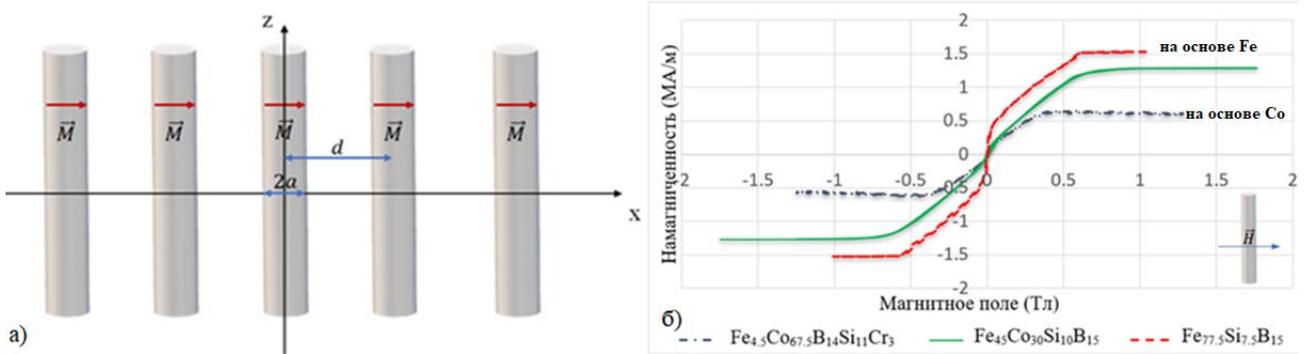


Рисунок 5 – (а) Решетка ферромагнитных микропроводов, намагниченных вдоль диаметра. (б) Петли гистерезиса для систем микропроводов различных составов: $\text{Fe}_{4.5}\text{Co}_{67.5}\text{B}_{14}\text{Si}_{11}\text{Cr}_3$, $\text{Fe}_{45}\text{Co}_{30}\text{Si}_{10}\text{B}_{15}$, $\text{Fe}_{77.5}\text{Si}_{7.5}\text{B}_{15}$ в магнитном поле, приложенном перпендикулярно оси. Петли измерены с помощью вибрационного магнитометра для системы из 50 проводов длиной 1см.

Ферромагнитные микропровода способны создавать градиенты магнитных полей порядка $10^3 - 10^5$ Тл/м и оказывать значительное воздействие на магнитные частицы. Для электрически нейтральных парамагнитных и диамагнитных тел, характеризующихся магнитным моментом \mathbf{p} , сила в магнитном поле \mathbf{H} определяется градиентом энергии

$$\mathbf{F}_m = -\nabla U_m, U_m = -(\mathbf{p} \cdot \mathbf{B}), \mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{H} \quad (12)$$

где \mathbf{B} — магнитная индукция, μ_0 — магнитная проницаемость вакуума. Если магнитный момент частицы пропорционален действующему полю ($\mathbf{p} = \chi_{ef} H V_p$, χ_{ef} — эффективная магнитная восприимчивость, V_p — объем частицы), то сила, действующая на частицу пропорциональна ∇B^2 . Таким образом, для определения силы необходимо определить распределение магнитного поля вокруг намагниченного провода.

Две основные геометрии включают аксиально и диаметрально намагниченные цилиндры произвольной длины.

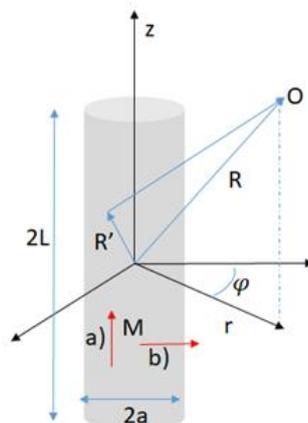


Рисунок 7 - Основные направления и величины для расчета полей однородно намагниченного цилиндра: (а) осевая намагниченность, (б) – диаметрально намагниченность.

В общем случае статическое магнитное поле рассчитывается с использованием скалярного потенциала ψ :

$$\mathbf{H} = -\nabla \psi, \quad (13)$$

который находится с помощью метода функции Грина:

$$\psi(R) = \int_V (dR')^3 \frac{\sigma(R')}{4\pi|R-R'|} \quad \sigma(R') = -\nabla \cdot \mathbf{M} \quad (14)$$

В (14) интегрирование ведется по объему цилиндра, $\sigma(R')$ - объемная плотность магнитного заряда, определяемая дивергенцией намагниченности \mathbf{M} . При однородной намагниченности ($\nabla \cdot \mathbf{M} = 0$ внутри цилиндра) потенциал ψ определяется поверхностной плотностью заряда (M_n) и интегрирование по объему в (14) сводится к интегрированию по поверхности цилиндра.

Цилиндр с осевой намагниченностью

В случае аксиально намагниченного цилиндра 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 длина) [30]. В этом случае для радиальной B_r и продольной B_z компонент поля можно получить следующие выражения (компонента B_φ отсутствует из-за радиальной симметрии)

$$B_r = \frac{\mu_0 a M}{\pi} [\alpha_+ P_1(k_+) - \alpha_- P_1(k_-)] \quad (15)$$

$$B_z = \frac{\mu_0 a M}{\pi(r+a)} [\beta_+ P_2(k_+) - \beta_- P_2(k_-)] \quad (16)$$

a — радиус цилиндра. Параметры α_\pm , β_\pm и k_\pm включают пространственные координаты и выражаются как

$$\alpha_\pm = \frac{1}{\sqrt{(z \pm L)^2 + (r+a)^2}} \quad (17)$$

$$\beta_\pm = \frac{z \pm L}{\sqrt{(z \pm L)^2 + (r+a)^2}} \quad (18)$$

$$k_\pm^2 = \frac{(z \pm L)^2 + (r-a)^2}{(z \pm L)^2 + (r+a)^2} \quad (19)$$

где $2L$ — длина цилиндра. В уравнениях (15)-(16), используются две вспомогательные функции P_1, P_2 :

$$P_1(k) = K(k) - \frac{2}{1-k^2}(K - E) \quad (20)$$

$$P_2(k) = -\frac{\gamma}{1-\gamma^2}(\mathcal{P} - K) - \frac{1}{1-\gamma^2}(\gamma^2\mathcal{P} - K) \quad (21)$$

$$\gamma = \frac{r-a}{r+a} \quad (22)$$

В уравнения (20)-(22) входят функции $K(k)$, $E(k)$ и $\mathcal{P}(k)$, которые вычисляются с помощью эллиптических интегралов первого, второго и третьего рода:

$$K(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{d\theta}{\sqrt{1-(1-k^2)\sin^2\theta}} \quad (23)$$

$$E(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} d\theta \sqrt{1-(1-k^2)\sin^2\theta} \quad (24)$$

$$\mathcal{P}(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{d\theta}{(1-(1-\gamma^2)\sin^2\theta)\sqrt{1-(1-k^2)\sin^2\theta}} \quad (25)$$

Распределение поля показано на рисунке 8 с самыми сильными градиентами поля вокруг краев цилиндра.

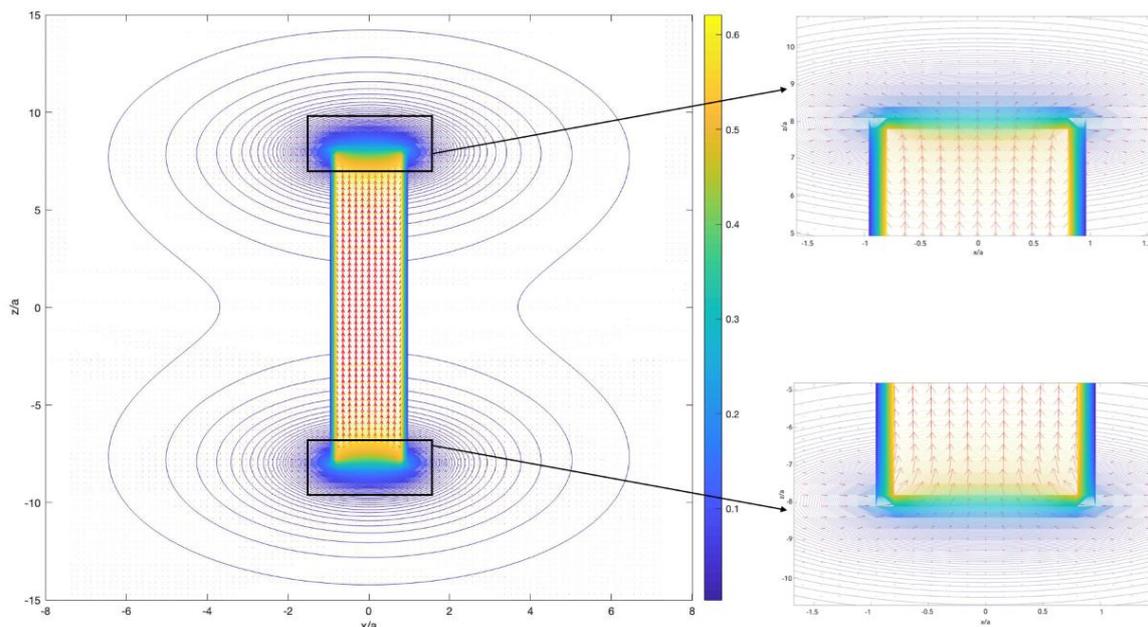


Рисунок 8 - Конфигурация магнитной индукции вокруг ферромагнитного цилиндра с аксиальной намагниченностью. Расчет выполнен для следующих параметров: намагниченность $M = 5 \cdot 10^5$ А/м (намагниченность насыщения аморфных сплавов на

основе C_0), радиус цилиндра $a = 15$ мкм, длина $2L = 16a$. Цветовая шкала показывает величину $|B|$.

Диаметрально намагниченный цилиндр

В случае диаметральной намагниченности 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) :

$$\psi = \begin{cases} \frac{M}{2} r \cos \varphi, & r < a \\ \frac{M a^2}{2 r} \cos \varphi, & r > a \end{cases} \quad (26)$$

Для цилиндра произвольной длины, ψ выражается через эллиптические интегралы [30]:

$$\psi = \frac{Ma \cos \varphi}{\pi} [\beta_+ P_3(k_+) - \beta_- P_3(k_-)] \quad (27)$$

Уравнение (27) выражается с помощью $P_3(k)$:

$$P_3(k) = \frac{1}{1-k^2} (K - E) - \frac{\gamma^2}{1-\gamma^2} (\mathcal{P} - K) \quad (28)$$

В пределе длинных цилиндров ($L \gg a$), (28) сводится к очень удобному для использования простому виду:

$$\psi = \frac{a^2 M \cos \theta}{4r} \left(\frac{L-z}{((L-z)^2 + r^2)^{\frac{1}{2}}} + \frac{L+z}{((L+z)^2 + r^2)^{\frac{1}{2}}} \right) \quad (29)$$

Явные уравнения для поля в общем случае имеют вид:

$$H_r = -\frac{\partial \psi}{\partial r} = \frac{Ma \cos \varphi}{2\pi r} [\beta_+ P_4(k_+) - \beta_- P_4(k_-)] \quad (30)$$

$$H_\varphi = -\frac{\partial \psi}{r \partial \varphi} = \frac{Ma \sin \varphi}{\pi r} [\beta_+ P_3(k_+) - \beta_- P_3(k_-)] \quad (31)$$

$$H_z = -\frac{\partial \psi}{\partial z} = \frac{Ma \cos \varphi}{\pi} [\alpha_+ P_1(k_+) - \alpha_- P_1(k_-)] \quad (32)$$

Еще одна вспомогательная функция $P_4(k)$ в уравнении (30) имеет вид:

$$P_4(k) = \frac{\gamma}{1-\gamma^2} (\mathcal{P} - K) + \frac{\gamma}{1-\gamma^2} (\gamma^2 \mathcal{P} - K) - P_1(k) \quad (33)$$

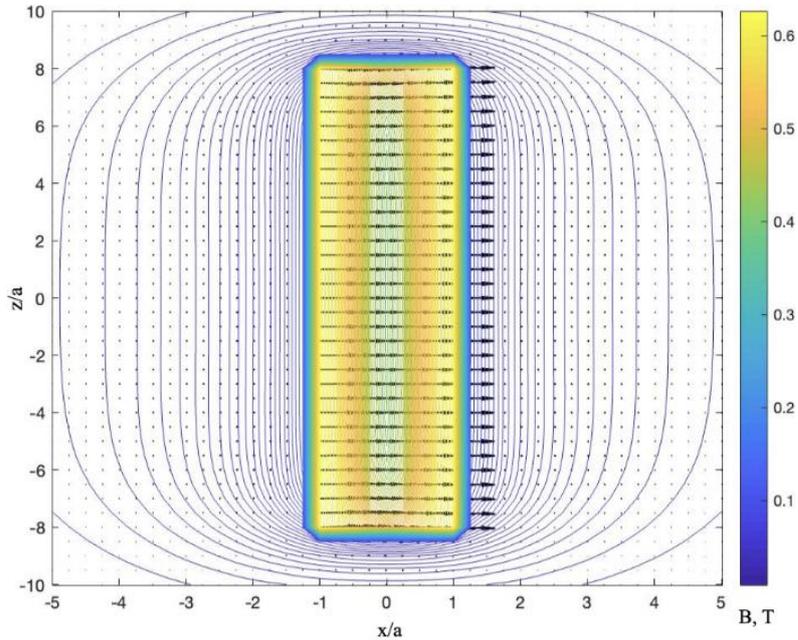


Рисунок 9 - Конфигурация магнитной индукции вокруг намагниченного по диаметру ферромагнитного цилиндра. Параметры те же, что и для рисунка 8. Цветовая шкала показывает величину $|B|$.

На рисунке 9 представлена конфигурация магнитного поля вокруг цилиндра, намагниченного по диаметру. В данном случае высокий градиент поля существует вдоль всей длины провода.

Элементы микромагнитных систем могут быть представлены в виде цилиндров с заданной длиной и диаметром. Это позволяет относительно легко рассчитать распределение поля для большого количества практически важных систем.

Манипулятор с одним проводом

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:

$$F_m - F_S + g\Delta\rho V = 0 \quad (34)$$

где $\Delta\rho$ — разность плотностей частицы и взвеси, V — объем частицы (с полимерной оболочкой), g — ускорение свободного падения. Учитывая, что магнитное ядро занимает

лишь небольшой объем частицы, $\Delta\rho$ мало и силой тяжести можно пренебречь. Дипольная сила определяется как:

$$F_m = \frac{\chi_{ef} V_p (\nabla B^2)}{\mu_0},$$

где V_p – объем магнитного ядра. Для частицы сферической формы, погруженной в среду с динамической вязкостью, η , F_S имеет вид:

$$F_S = 6\pi\eta R_h v \quad (35)$$

где R_h — гидродинамический радиус частицы, v — скорость. Когда частица оказывается вблизи магнитных полюсов, она начинает ускоряться к ним. Направленное движение происходит, если частица оказывается достаточно близко к полюсам, где магнитная сила преодолевает действие тепловых возмущений. На рисунке 10 представлено распределение скорости частицы в зависимости от расстояния до микропровода.

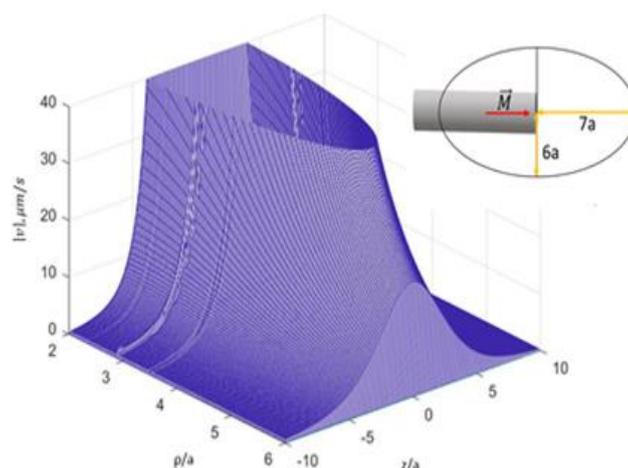


Рисунок 10 - Распределение скорости парамагнитной частицы, ускоренной магнитным полем, создаваемым микропроводом с осевой намагниченностью (в цилиндрических координатах ρ , z , начало координат находится на вершине провода). Расчет проводится для параметров: $R_h = 5$ мкм, $\eta_s = 8.9 \cdot 10^{-4}$ Па \times с (вязкость воды), $M = 1,5$ МА/м, $a = 15$ мкм, $L = 16a$, $\chi_{ef} = 10$ (соответствует клетке массой 1 нг, содержащей 1 рг наночастиц оксида железа с восприимчивостью 10^4). На вставке показана зона ловушки вокруг конца микропровода. Начальные скорости ниже 3 мкм/с исключаются из-за эффекта тепловых колебаний.

Манипулятор с двумя проводами

Дополнительные возможности можно реализовать, используя несколько микропроводов. Используя два цилиндра аксиально намагниченных в одном направлении, как показано на рисунке 11 (а,с), можно создать почти однородное магнитное поле между полюсами. Такие поля необходимы для поляризации и кластеризации магнитных частиц. Если цилиндры намагничены противоположно (рисунок 11 (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 [31].

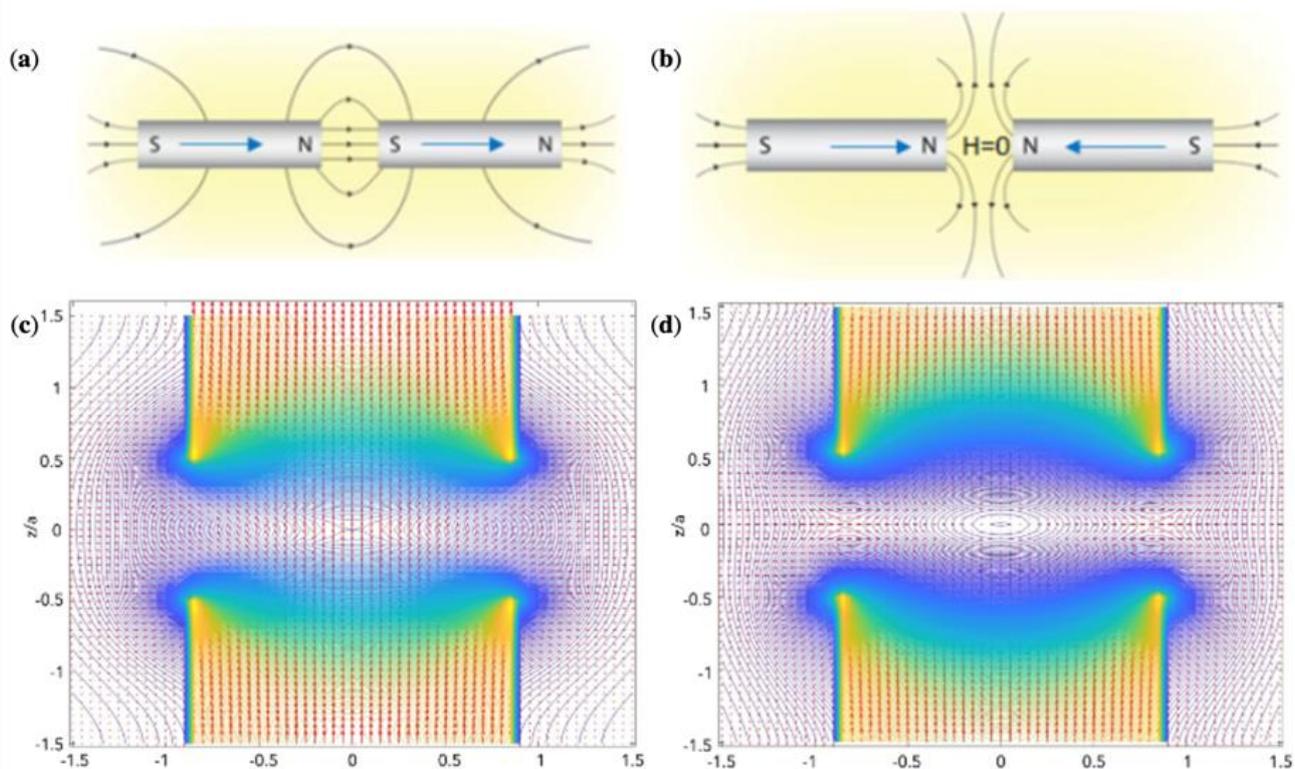


Рисунок 11 - Схема конфигурации магнитного поля с двумя аксиально намагниченными цилиндрами: (a), (c) – цилиндры с одинаковой намагниченностью; (b), (d) - противоположно намагниченные цилиндры.

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 12.

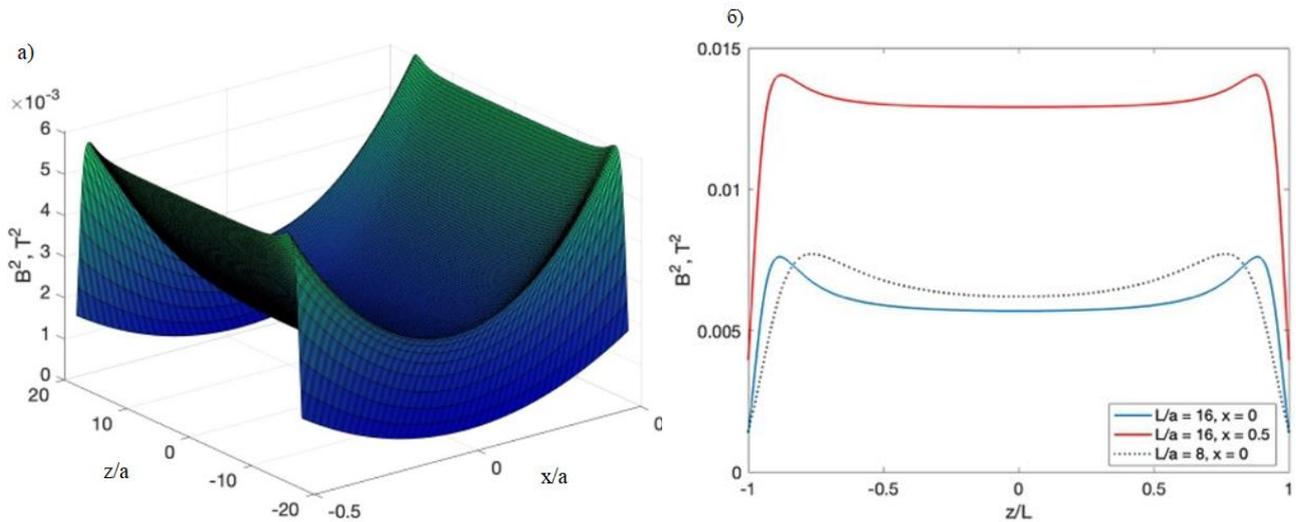


Рисунок 12 - Распределение квадрата магнитной индукции (B^2) от пары микропроводов, намагниченных вдоль диаметра. (а) Двумерное распределение в плоскости $x-z$, $y/a = 1$. (б) Распределение B^2 вдоль длины проводов (ось z) для двух значений длины $\frac{L}{a} = 8$ и 16 . $x = 0, 0.5/a$, $y/a = 1$. $a = 10 \mu m$, $M = 0.5 MA/m$, 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. Для определения условий левитации рассматривается полная энергия с учетом гравитации. Высота левитации зависит от магнитной восприимчивости, как показано на рисунке 13. Она увеличивается с увеличением абсолютного значения восприимчивости. Таким образом, для используемого параметра высота левитации увеличивается с $8.5 \mu m$ для $\chi = -10^{-5}$ до $9.7 \mu m$ для $\chi = -10^{-4}$. Размер частиц левитирующей над микропроводами должен быть намного меньше радиуса провода.

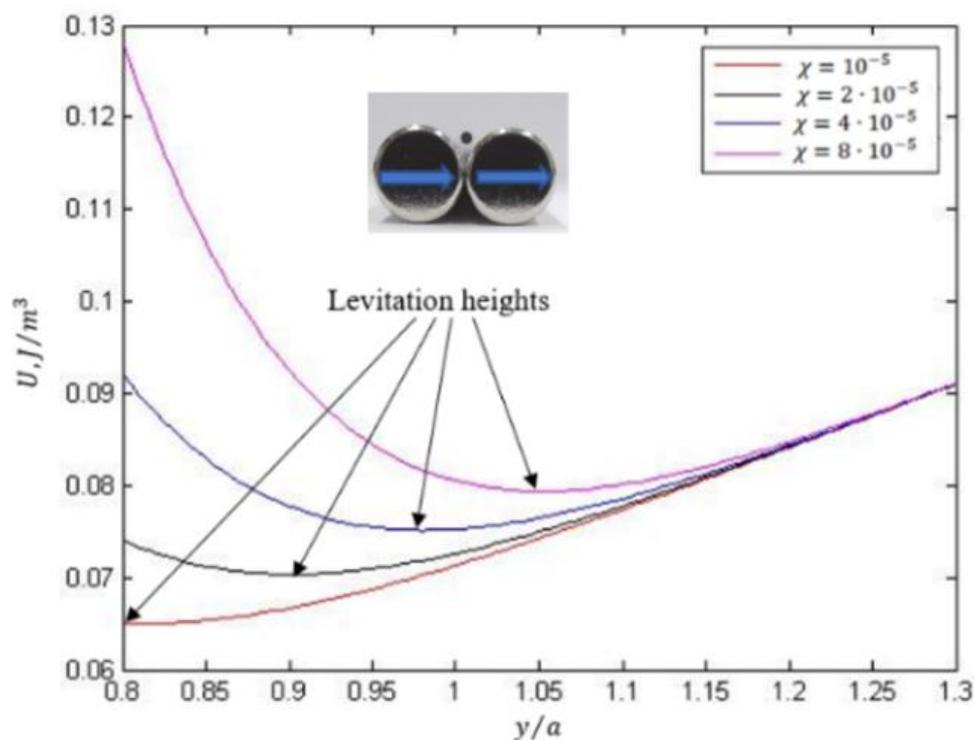


Рисунок 13 - Плотность энергии (включая гравитационную) в зависимости от расстояния (y) для различных значений диамагнитной восприимчивости.

Решетки микропроводов

В решетках перпендикулярно намагниченных микропроводов, расположенных в плоскости (x, z) с небольшим расстоянием между ними (рисунок 5а), каждые два соседних микропровода вдоль оси x удовлетворяют условию диамагнитной ловушки. Для поддержания диаметральной намагниченности в микропроводах необходимо присутствие внешнего поля, наличие которого немного увеличивает градиент магнитного потенциала и, соответственно, высоту левитации.

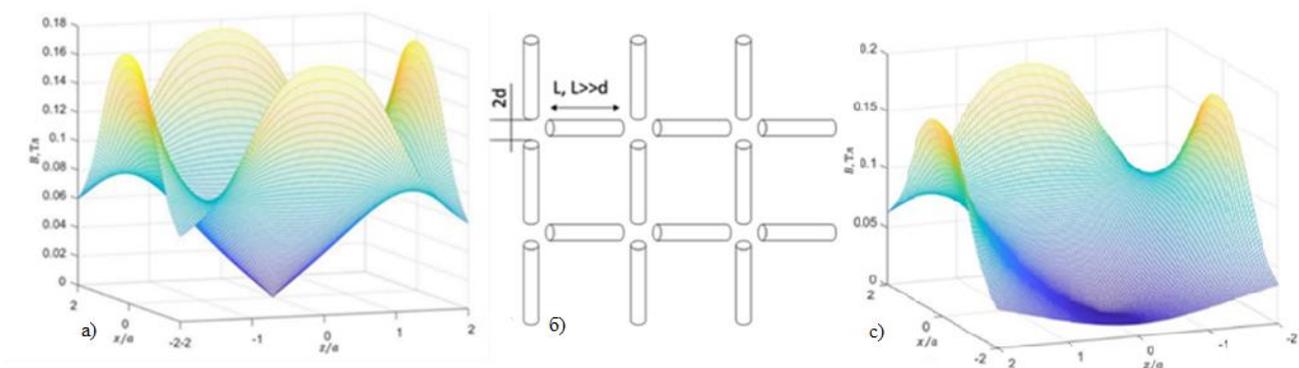


Рисунок 14 - Профиль магнитного поля $|B|$ для системы из 4-х микропроводов, намагниченных вдоль провода. б) Модель расположения микропроводов в микрочипе. с) Профиль магнитного поля $|B|$ после «выключения» намагниченности в одном из проводов в ячейке.

Диаманитные ловушки можно также реализовать и системой продольно намагниченных микропроводов, для этого формируются системы локальных манипуляторов, содержащих в себе четыре микропровода, как показано на рисунке 14. С помощью такой системы возможно реализовать управляемое смещение, фиксацию и сепарацию частиц или клеток, что достигается с помощью системы микрокатушек, осуществляющих попеременное включение поля в микропроводе.

Диффузия магнитных частиц

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

$$\mathbf{F}_m = \mathbf{F}_S + \boldsymbol{\xi}(t) \quad (37)$$

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

$$\langle \boldsymbol{\xi}(t) \rangle = 0, \quad \langle \boldsymbol{\xi}(t)\boldsymbol{\xi}(t') \rangle = 2\eta k_B T \delta(t - t') \quad (38)$$

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 $c(\mathbf{r}, t)$, которая удовлетворяет комбинации уравнений диффузии (когда $\mathbf{F}_m = 0$) и Лиувилля ($\dot{\boldsymbol{\xi}}(t) = 0$):

$$\frac{\partial}{\partial t} c(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\eta} \nabla \cdot (\mathbf{F}_m(\mathbf{r})c(\mathbf{r}, t)) + D \nabla^2(c(\mathbf{r}, t)) \quad (39)$$

где D — коэффициент диффузии.

$$D = \frac{k_B T}{\eta} \quad (40)$$

Ток вероятности (или поток частиц) имеет вид:

$$\mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = - \left(\frac{\mathbf{F}_m}{\eta} + D \nabla \right) c(\mathbf{r}, t) \quad (41)$$

$\mathbf{J}(\mathbf{r}, t)$ удовлетворяет уравнению непрерывности:

$$\frac{\partial}{\partial t} c(\mathbf{r}, t) + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \quad (42)$$

Диффузия магнитных частиц в присутствии градиентного магнитного поля подчиняется уравнению (39) с определенными граничными условиями, обычно соответствующими сохранению частиц в ограниченной области. Изменение концентрации $c(\mathbf{r}, t)$ в конце концов достигает стационарного распределения, которое соответствует нулевому потоку

$$J(\mathbf{r}, t) = 0 \quad (43)$$

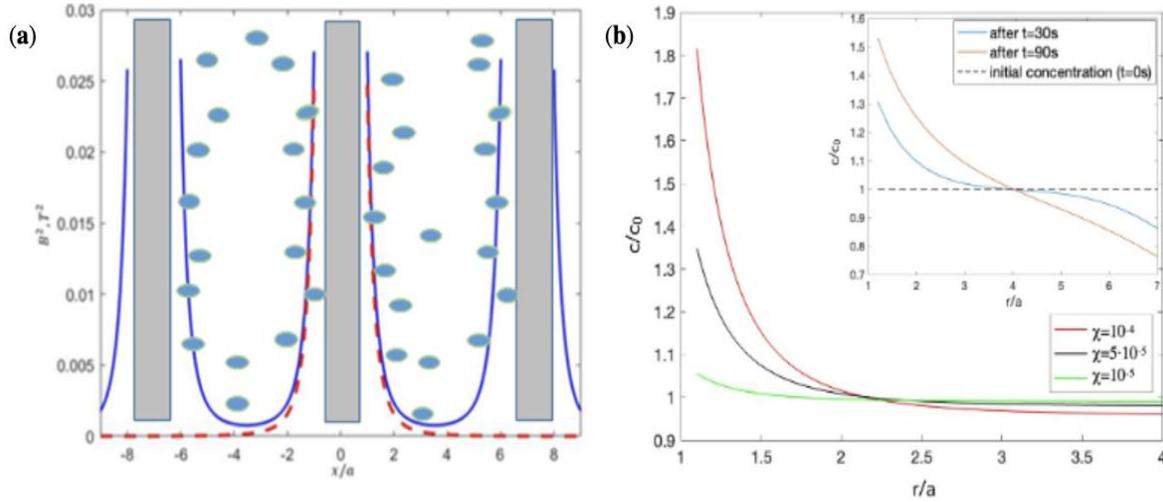


Рисунок 15 - (а) Профиль магнитной энергии от массива микропроводов, намагниченных по диаметру (синие кривые, красные кривые показывают профиль энергии от одиночного провода) и схемы распределения парамагнитных НЧ с более высокой концентрацией вблизи проводов. (б) Стационарное распределение концентрации 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: $D = 3 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$, $\chi = 10^{-4}$ (для вставки), $V_p = 10^{-21} \text{ м}^3$, $a = 15 \text{ мкм}$, $M = 0.5 \text{ МА/м}$.

Рассмотрим диффузию парамагнитных частиц в магнитном поле, создаваемом микропроводами, намагниченными вдоль диаметра, как представлено на рисунке 15 [32]. Массивы ферромагнитных микропроводов могут быть размещены внутри суспензии с парамагнитными частицами для изменения их распределения в относительно большом объеме. В случае длинных микропроводов энергия $U_m(\mathbf{r})$, определяемая B^2 , зависит только от полярной координаты r , и уравнение диффузии становится одномерным. Стационарная концентрация вокруг типичного магнитомягкого провода возрастает почти вдвое даже для слабопарамагнитных частиц, когда восприимчивость увеличивается с 10^{-5} до 10^{-4} . Увеличение концентрации вокруг провода происходит очень быстро, как показано на вставке к рисунку. Однако такое временное распределение далеко от стационарного.

В последней главе исследовалась цитотоксичность оболочек микропроводов и реакция клеток на магнитное поле, создаваемое микропроводами. Анализировалась реакция клеточных культур, на примере диплоидных клеток кожно-мышечной 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 приповерхностном слое и на поверхности микропровода – биосовместимость стеклянной оболочки [33]. Проведены также исследования влияния высокоградиентного магнитного поля на жизненный цикл клетки.

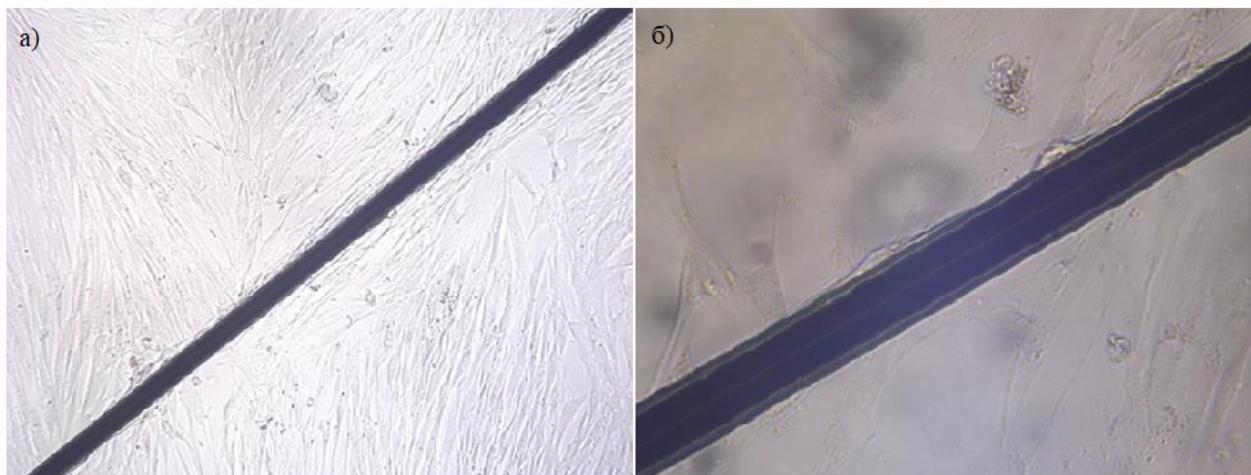


Рисунок 16 – (а) Фотография окулярной камерой микроскопа микропровода (15 мкм) с ФЭЧ-Т в клеточной среде (б) Та же фотография в увеличенном масштабе. Фотографии сделаны после выдержки образца микропровода в клеточной среде в течении 24 часов. Визуализируется разрастание клеток по всей длине провода, однородность среды в удаленных от микропровода частях чаши Петри и вблизи микропровода. Видно и разрастание одиночных клеток на поверхности микропровода.

Для оценки биосовместимости поверхности микропроводов, проводились следующие эксперименты. Культивировались ФЭЧ-Т клетки в питательной среде в стандартных условиях (при температуре +37°C, 5% CO₂, 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). Оценку жизнеспособности полученной культуры клеток в присутствии микропроводов проводили с помощью проточного цитофлуориметра. Для этого образцы окрашивали флуоресцентным красителем.

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 16).

Культура клеток и питательные среды.

Культура клеток представлена из коллекции ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи и НИИ вирусологии им. Ивановского РАМН, для исследования взяты диплоидные клетки - перевитая культура фибробластов кожно-мышечной ткани эмбриона человека (ФЭЧ-Т) в питательной среде Игла MEM, от Московского института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, состоящей из: 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), питательной углеродной основы, глицерина. Образцы микропроводов стерилизовались спиртом и ультрафиолетом.

Проводился МТТ-тест - колориметрический анализ (определение концентрации клеток по

интенсивности окраски раствора (более точно — по поглощению света раствором). Оценивалась выживаемость клеток, позволяющая в данных условиях культивирования проводить оценку их метаболической активности. МТТ метод основан на способности митохондриальных дегидрогеназ живых клеток превращать водорастворимый желтый 3-(4,5-диметилтиазолин-2)-2,5-дифенилтетразолий бромид в фиолетовые нерастворимые в воде кристаллы формазана. Далее органические растворители (изопроналол или диметилсульфоксид) переводят 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.

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 CO₂-термостате с 5% CO₂ при 37°C. Интактные клетки, выращенные параллельно с опытными, 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 обработанных клеток и контрольным клеткам. Точность корреляции - 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 CO₂-термостате с 5% CO₂ при 37°C, оценивали под флуоресцентным микроскопом (рис. 17).

Подсчёт клеток

Посадочная доза клеток определялась в 1 мл суспензии с помощью пипетки и съемного наконечника 60 мкм. После 24 часов инкубации в CO₂-термостате с 5% CO₂ 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 60 мкм. Исследования показали полную биосовместимость микропроводов, поскольку чашки Петри с образцами микропроводов и без них сохранили идентичную выживаемость клеток (в рамках погрешности, рис. 17 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.

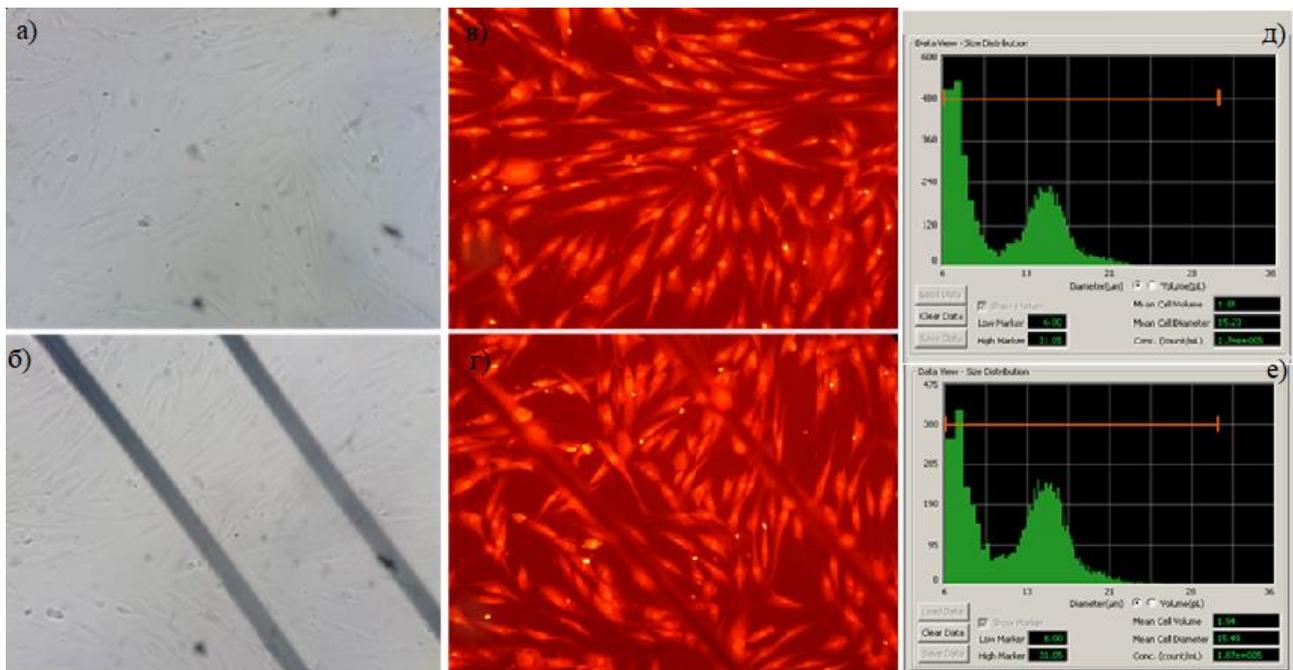


Рисунок 17 – (а) ФЭЧ-Т в питательной среде. (б) Микропровода и ФЭЧ-Т в питательной среде после культивирования в течении 168 часов. (в) ФЭЧ-Т в питательной среде с добавлением флуоресцентного красителя - $C_{21}H_{20}BrN_3$, живые клетки выделяются на фоне среды. г) ФЭЧ-Т в питательной среде с добавлением флуоресцентного красителя – $C_{21}H_{20}BrN_3$ и парой микропроводов время выдержки 24 часа. д) Результаты подсчета клеток в эталонном образце. е) Результаты подсчета клеток в экспериментальном образце с микропроводом.

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 изменяется 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. 9e35.
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. 91-92.
21. Podchernyaeva R.Ya. Cultivation of transplanted cell lines on carbon nanotube substrates and the effect of electrical stimulation on cell proliferation. *Questions of Virology*. 2012. 57 5. 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. Zhukov A., Ipatov M., Churyukanova M., Talaat A., Blanco J.M., Zhukova V. Trends in optimization of giant magnetoimpedance effect in amorphous and nanocrystalline materials. *J. Alloys Compd.* 2017. 727.15. P. 887-901
24. Makhnovskiy D.P., Panina L.V. Field dependent permittivity of composite materials containing ferromagnetic wires. *J. Appl. Phys.* 2003.93. 4120

25. Panina, L.V., Makhnovskiy D.P., Beklemisheva A.V., Salem M., Yudanov N.A. Functional magnetoelectric composites with magnetostrictive microwires. S.N. Applied Sciences. 2019. 1.3, 249
26. Herrero-Gómez C., Aragón A.M., Hernando-Rydings M., Marín 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. 092405.
27. Panina L.V., Makhnovskiy S.N., Mapps D.J. Field-dependent surface impedance tensor in amorphous wires with two types of magnetic anisotropy: Helical and circumferential. Phys. Rev. B 2001.64.144424
28. Gunawan O. A parallel dipole line system. Applied Physics Letters. 2015. № 106 062407
29. 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
30. Beklemisheva A.V., Yudanov N.A., Gurevich A.A., Zablotskii V.A. Dejneka A. Ferromagnetic Microwire Systems as a High-Gradient Magnetic Field Source for Magnetophoresis, IEEE Magn. Lett. 2020.11. 1
31. Taniguchi T. An analytical computation of magnetic field generated from a cylinder ferromagnet. *J. Magn. Magn. Mater.* 2017,11. 078. P 464-472.
32. Liu J.F., Lan Z., Ferrari C., Stein J.M., Higbee-Dempsey E., Yan L., Amirshaghghi A., Cheng Z., Issadore D., Tsourkas A. Use of Oppositely Polarised External Magnets To Improve the Accumulation and Penetration of Magnetic Nanocarriers into Solid Tumors. ACS Nano. 2020. 14. 1. P 142–152.
33. Gurevich A., Beklemisheva A., 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
34. 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. 11. 7. 554

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 (Magneet 2018).
- 3- **Беклемишева А.В.**, Гуревич А.А., Панина Л.В., Заблоцкий В., Дейнека. А. Управление клеточной динамикой и агрегацией магнитных наночастиц матрицами ферромагнитных микропроводов. Материалы: XXVI Международная конференция «Электромагнитное поле и материалы (Фундаментальные Физические Исследования)» 2018. Р. 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 НМММ Сборник трудов 2018 г. Р.835-836

Патент:

Устройство бесконтактного управления движением клеток и наночастиц.
№ 2021111274 от 21.04.2021