ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ И МАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА

УДК 537.63

МАТРИЦЫ ФЕРРОМАГНИТНЫХ МИКРОПРОВОДОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ДИНАМИКИ И ТОЧЕЧНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

© 2019 г. А. В. Беклемишева^{*a*, *b*, *, Н. А. Юданов^{*a*}, А. А. Гуревич^{*a*, *b*}, Л. В. Панина^{*a*, *b*, *c*}, В. А. Заблоцкий^{*d*}, А. Дейнека^{*d*}}

^а Национальный исследовательский технологический университет (НИТУ МИСиС), Ленинский пр., 4, Москва, 119049 Россия ^bИнститут проблем проектирования в микроэлектронике РАН, Советская улица, 3, Зеленоград, 124681 Россия ^cБалтийский федеральный университет им. И. Канта, ул. А. Невского, 14, Калининград, 236016 Россия ^dИнститут физики Академии наук Чешской республики, Прага, Чешская республика *e-mail: Аппа Bekl@ya.ru Поступила в редакцию 17.09.2018 г. После доработки 14.12.2018 г. Принята к публикации 24.01.2019 г.

Аморфные ферромагнитные микропровода обладают широкими перспективами для использования в различных биомедицинских областях. Микропровода в биосовместимой оболочке могут внедряться в ткани тела или кровеносные сосуды для поддержания биофункционирования циркулирующих в крови магнитных наночастиц или стволовых клеток с магнитными маркерами. Магнитные поля, создаваемые решетками микропроводов, характеризуются сильными пространственными градиентами и могут заданным образом изменяться во времени. Такие поля востребованы для разработки различных магнитофоретических аналитических чипов для управления кинетикой клеток, а также для организации адресной доставки лекарств. В данной статье предложена система диаметрально намагниченных микропроводов, которая обладает энергетическим минимумом для устойчивого захвата диамагнитных клеток. Предложенная дипольная система также перспективна для ускоренной диффузии магнитных наночастиц, находящихся в жидкости-носителе, за счет градиентного магнитного поля.

Ключевые слова: диамагнитный захват, парамагнитный захват, ферромагнитные микропровода **DOI:** 10.1134/S0015323019060032

введение

Воздействие градиентных магнитных полей на парамагнитные [1] и диамагнитные [2] объекты широко изучено и имеет большой диапазон применения в биофизике, медицинской физике и биомедицине [3, 4]. Высокоградиентные магнитные поля можно использовать для различных клеточных манипуляций в случае, когда порядок создаваемых ими сил, действующих на клетку с определенным диамагнитным моментом, сопоставим с другими механическими или тепловыми силами. Восприимчивость живых клеток к магнитному полю и возможность реализации управления клетками и внутриклеточными процессами подтверждается различными экспериментами, например, исследованием осаждения немагнитонасыщенных клеток на микромагниты и их локализации по линиям максимального магнитного поля

[4-9]. Высокоградиентные магнитные поля можно использовать для различных манипуляций: контроля потока частиц, диамагнитного и парамагнитного захвата, а также магнитной доставки лекарств. Обсудим чуть подробнее возможность применения таких полей для реализации диамагнитного захвата. Разработано несколько методов бесконтактного захвата микронных частиц [10], основанных на создании потенциальных ям различной природы (электромагнитных, электрических, механических и магнитных). Бесконтактные манипуляции основываются на контрасте физических характеристик между средой и объектом. Однако многие такие методы страдают от слабой пропускной способности и сложной реализации. Диамагнитный захват является наименее изученным среди бесконтактных методов захвата. Достижение диамагнитного захвата требует наличия достаточно сильных магнитных полей и



Рис. 1. Микропровод в стеклянной биосовместимой оболочке, вид сбоку (а). Микропровод в диаметральном разрезе показан так, что видна граница раздела между металлическим слоем и стеклянной оболочкой (б).

их градиентов. В некоторых работах были предложены структуры постоянных магнитов с характерными размерами порядка 10 микрон, магнитные поля рассеяния которых обладают необходимой конфигурацией для возникновения потенциальных ям между магнитными полюсами [11]. Реализация таких систем требует применения трудоемких технологических методов [12, 13]. Кроме того, в большинстве своем исследования направлены на работу с адгезивными клетками, между тем основной интерес представляет осуществление организации клеток в суспензии. Это возможно с использованием парамагнитного контрастного вещества, которое позволяет увеличить разность между диамагнитными восприимчивостями клеток и среды, в которой они находятся. В данной работе предлагается использование альтернативной магнитной системы — матрицы ферромагнитных диаметрально намагниченных сонаправленных микропроводов, которые могут создавать высокоградиентные магнитные поля. Пара таких проводов конечной длины обладает уникальным минимумом магнитостатической энергии (седловидной формы) вдоль оси симметрии [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аморфные микропровода производят по технологии Улитовского–Тейлора [15] в стеклянной оболочке. Характерные размеры диаметра металлической жилы 1–30 микрон, толщина стекла варьируется в пределах 1–10 микрон (рис. 1). В зависимости от конкретных задач используют провода на основе Fe или Co, в состав которых также входят аморфизаторы Si, B. Провода на основе Co обладают не очень большим магнитным моментом, что облегчает их намагничивание вдоль диаметра. Для дальнейшего исследования были выбраны микропровода состава Co₇₁Fe₅B₁₁Si₁₀Cr₃ с

общим диаметром 19 микрон и диаметром металлической жилы 15 микрон.

Для создания нужного градиента магнитного поля предлагается периодическая система пар коротких микропроводов (отношение длины 2L к радиусу *a* порядка 20—50, расстояние между проводами *d* в паре порядка 2a), которая намагничивается внешним полем вдоль диаметра, как показано на рис. 2. Такие матрицы легки в изготовле-

нии и при намагниченности $M \sim 5 \times 10^5$ А/м, что характерно для Со-содержащих составов, перемагничиваются в полях меньших 100 мТ.

Для определения магнитных характеристик были изготовлены 2 матрицы из 60 параллельно уложенных микропроводов длиной 5 мм (рис. 3), во второй матрице провода были разрезаны на 5 частей.

Кривые намагничивания матрицы проводов в полях, направленных вдоль провода и перпендикулярно ему, приведены на рис. 4. При поперечном делении образца на фракции с более короткими проводами напряженность магнитного поля для достаточного намагничивания вдоль диаметра (например, до половины намагниченности насыщения) снижается, что может быть важно для практической реализации.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЛЯ РАССЕЯНИЯ

Для анализа возможностей и эффектов, создаваемых матрицей пар ферромагнитных микропроводов, исследуем распределение магнитного поля от двух параллельно расположенных проводов конечной длины, как показано на рис. 26. Провода намагничены вдоль диаметра — оси *х*. Ось *z* направлена вдоль провода, начало координат взято на середине расстояния между проводами. Считается, что намагниченность провода **М**



Рис. 2. Графическая модель расположения ферромагнитных микропроводов в матрице (а). Расположение проводов в паре (б). Намагниченность проводов **М** направлена вдоль диаметра (ось *x*). В этом направлении между проводами одинаковое расстояние *d*.

постоянна и однородна внутри провода. Тогда магнитное поле **H** потенциально во всем пространстве и определяется через скалярный потенциал ф посредством решения уравнения Лапласа:

$$\nabla^2 \phi = 0, \quad \mathbf{H} = -\nabla \phi. \tag{1}$$

Граничные условия на поверхности проводов определяются непрерывностью потенциала и скачками его нормальной производной.

$$\Delta \frac{\partial \phi}{\partial \mathbf{r}}\Big|_{\text{wire surface}} \cdot \mathbf{n} = M_n. \tag{2}$$



Рис. 3. Фотография матрицы ферромагнитных микропроводов.



Рис. 4. Кривые намагничивания для систем микропроводов состава $Co_{71}Fe_5B_{11}Si_{10}Cr_3$ в полях вдоль провода и перпендикулярно проводу. Один ряд проводов длиной 5 мм (a); 5 рядов проводов длиной 1 мм (б).

ФИЗИКА МЕТАЛЛОВ И МЕТАЛЛОВЕДЕНИЕ том 120 № 6 2019



Рис. 5. Распределение квадрата индукции B^2 (в единицах Tn^2) магнитного поля, создаваемого парой микропроводов, вдоль оси *z* (*x* = 0, *y*/*a* = 1) для трех разных длин *L*/*a* = 4, 8, 16.

Здесь **г** – пространственная координата, **n** является единичным вектором, направленным по нормали к поверхности провода, M_n – нормальная компонента намагниченности. Уравнение (1) для рассматриваемой конфигурации решается точно, но для наглядности и последующих аналитических оценок приведем выражение, полученное в дипольном приближении для магнитного поля в центральной плоскости x = 0, где поле **H** имеет только компоненту вдоль оси x:

$$H_{x} = \frac{M}{2} \sum_{i=1,2} w_{i} \left(\frac{\left(\overline{d}^{2} - \overline{y}^{2}\right) \left(\overline{y}^{2} + \xi_{i}^{2}\right) + 2\overline{d}^{4}}{\left(\overline{d}^{2} + \overline{y}^{2}\right)^{2} \left(\xi_{i}^{2} + \overline{d}^{2} + \overline{y}^{2}\right)^{\frac{3}{2}}} \right), \quad (3)$$

$$\xi_{1,2} = \frac{L \pm z}{a}, \quad \overline{d} = \frac{d}{a}, \quad \overline{y} = \frac{y}{a}.$$

В уравнении (3) все пространственные величины нормированы на радиус провода a. Магнитостатическая энергия стороннего магнитного диполя \mathbf{p}_m во внешнем магнитном поле определяется как

$$U_m = -\mathbf{p}_m \cdot \mathbf{B},\tag{4}$$

где $\mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{H}$ — индукция магнитного поля, μ_0 — магнитная проницаемость вакуума. Для многих практических случаев значение \mathbf{p}_m пропорционально магнитному полю **H**. Тогда магнитостатическая энергия пропорциональна квадрату магнитного поля.

Профиль распределения B^2 вдоль оси *z* представлен на рис. 5 для различных соотношений L/a (x = 0, y/a = 1).

Видно, что хорошо сформирован седловидный минимум между двумя концами проводов с выра-



Рис. 6. Пространственное распределение квадрата индукции B^2 (в единицах Tn^2) магнитного поля, создаваемого парой микропроводов, в координатах (x, z, y/a = 1). Визуализация минимума по оси x в более крупном масштабе изменения x/a (а). Визуализация минимума по оси z, проявляющегося при малых значениях x/a < 0.1 (б).

женным потенциальным барьером, высота которого увеличивается с увеличением отношения L/a. При этом образуется центральное плато. Для более четкой визуализации на рис. 6 приведены трехмерные графики B^2 в координатах (x, z, y/a = 1). Таким образом, реализуется энергетический минимум по двум координатам, что демонстрирует возможность реализации диамагнитного захвата системой из двух микропроводов, намагниченных вдоль диаметра.

ЗАХВАТ ДИАМАГНИТНЫХ ЧАСТИЦ РЕШЕТКАМИ ФЕРРОМАГНИТНЫХ МИКРОПРОВОДОВ

Из полученных результатов по пространственному распределению поля следует, что клетка мо-

ФИЗИКА МЕТАЛЛОВ И МЕТАЛЛОВЕДЕНИЕ том 120 № 6 2019



Рис. 7. Эквипотенциальные кривые плотности энергии U (ур. (5)) в плоскости x = 0 для периодической системы микропроводов. Изменение координаты z приведено вдоль двух проводов (показанных на рисунке) и графическое изображение может быть периодически продолжено по оси z. Параметры для расчета: $a = 0.7 \times 10^{-5}$ м, d = 2a, $F_g = 10^4$ H/m³, $\chi = -10^{-5}$, L = 16a. Клетка может захватываться магнитной ловушкой над микропроводами.

жет попадать в диамагнитную ловушку и стабильно удерживаться там. Потенциальная энергия в магнитном поле частицы объема *V* с магнитным моментом \mathbf{p}_m определяется уравнением (4). Для неферромагнитных частиц величина \mathbf{p}_m линейна по отношению к полю и определяется ее восприимчивостью χ : $\mathbf{p}_m = \chi N V \mathbf{H}$, где *V* – объем частицы, *N* – размагничивающий фактор (~1/3 для сферической частицы). Типичная магнитная клетка имеет диамагнитную (отрицательную) восприимчивость порядка ~ -10^{-5} . Для частицы в гравитационном и магнитном полях полная энергия (на единицу объема) записывается в виде

$$U = F_g \overline{y}a - \chi N \frac{B^2}{\mu_0}, \quad F_g = g \cdot \rho.$$
 (5)

Здесь g — ускорение свободного падения и ρ — плотность частицы. Пространственное распределение полной энергии представлено на рис. 7, где даны эквипотенциальные кривые относительно (y, z) координат в плоскости x = 0 для периодической системы проводов (распределение показано для двух пар проводов, область отмечена на рис. 2 пунктиром). Такое представление отчетливо демонстрирует существование потенциальных ям (магнитных ловушек) для небольших значений $y/a \sim 1$. Высота левитации увеличивается при



Рис. 8. Зависимость плотности энергии U(y/a) от высоты *у* над системой микропроводов для различных значений диамагнитной восприимчивости. Параметры расчета такие же, как и для рис. 7.

увеличении абсолютной величины магнитной восприимчивости, что может достигаться посредством введения парамагнитного контраста.

Используя приближенное выражение (3) для распределения магнитного поля, можно получить аналитическое соотношение для минимального значения магнитной восприимчивости, при которой возможно осуществить магнитный захват над системой микропроводов:

$$|\chi_{\min}| = \frac{2}{1 + \frac{2.1\mu_0 M^2}{\rho g a}} .$$
 (6)

Для параметров микропроводов, используемых в данной работе, и плотности клетки ρ порядка плотности воды минимальное значение восприимчивости оказывается порядка $|\chi_{min}| \sim 10^{-6}$. При этом тепловая энергия ($k_{\rm B}T/V$) оказывается на несколько порядков ниже. Таким образом, предложенная система микромагнитов, состоящая из решеток микропроводов, имеет потенциал применения для локализации клеточных объектов.

ДИФФУЗИЯ ПАРАМАГНИТНЫХ ЧАСТИЦ

Предложенная система также перспективна для управления движением парамагнитных объектов, например, для ускоренной диффузии магнитных наночастиц (МНЧ), находящихся в жидкости-носителе, за счет высокоградиентного магнитного поля.

Для моделирования распределения потока МНЧ выпишем зависимости, связывающие маг-



Рис. 9. Распределение концентрации МНЧ $c(x/a)/c_0$ вдоль оси *x* (направление намагничивания) в стационарном режиме (c_0 – начальная концентрация). Графики концентраций построены для разных значений

параметра
$$\gamma = \frac{\mu_0 V \chi M^2}{2kT}$$
, $(1 - \gamma = 0.1, 2 - \gamma = 0.01, 3 - \gamma = 0.001)$.

нитные характеристики пары микропроводов и диффузионные характеристики, описывающие распределение магнитных наночастиц (МНЧ).

Запишем уравнение для магнитной силы, действующей на МНЧ:

$$\mathbf{F} = \boldsymbol{\mu}_0 \left((\mathbf{p}_m \cdot \nabla) \mathbf{H} \right). \tag{7}$$

Уравнение для потока МНЧ будет иметь вид:

$$\mathbf{j} = -\rho D\nabla c + \frac{c\rho D\mu_0}{k_{\rm B}T} ((\mathbf{p}_m \cdot \nabla) \mathbf{H}).$$
(8)

Здесь *с* — объемная концентрация частиц, *D* — коэффициент диффузии частиц в жидкости-носителе. В это уравнение надо подставить уже полученное нами решение для магнитного поля, создаваемого парой диаметрально намагниченных микропроводов и линейную связь магнитного момента с полем $\mathbf{p}_m = \chi NV\mathbf{H}$. Уравнение диффузии записывается в виде:

$$\nabla \mathbf{j} = -\rho \frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t}.$$
 (9)

Уравнение (9) должно быть дополнено граничными и начальными условиями. В качестве начального условия используется постоянство концентрации во всем объеме. Граничные условия соответствуют непроницаемости проводов для частиц (**j** =0). Стационарное решение этого уравнения задает распределение концентрации через достаточное время, которое зависит от восприимчивости χ . Стационарное распределение ((∇ **j** = 0) частиц для одного диаметрально намагниченного провода представлено на рис. 9 для различных значений характерного параметра $\gamma = \frac{\mu_0 V \chi M^2}{2kT}$.



Puc. 10. Перераспределение потока МНЧ (9) под влиянием магнитного поля пары диаметрально намагниченных микропроводов через характерное время $τ = a^2/D ≈ 30$ с. Параметры расчета: $D = 3 × 10^{-12}$ м²/c, T = 300 K, $ρ = 10^3$ κ/м³, $V = 5 × 10^{-18}$ м³, $χ = 10^{-4}$.

Как видно, достигается значительное перерас-пределение концентрации наночастиц.

Рисунок 10 показывает распределение наночастиц около пары микропроводов через характерное время $\tau = a^2/D$. Как видно, сильно неоднородное магнитное поле вызывает значительное перераспределение суспензии МНЧ. За время τ (\approx 30 с для используемых параметров) концентрация около провода увеличивается более чем в 2.5 раза, что практически соответствует стационарному решению. Таким образом, для положительной восприимчивости происходит быстрое нарастание концентрации МНЧ в области наибольшего градиента магнитного поля. Эта вынужденная диффузия в магнитном поле приводит к фокусировке МНЧ в областях с наибольшим значением магнитного градиента, то есть вдоль проводов.

Таким образом, с помощью предложенной системы диаметрально намагниченных микропроводов можно управлять суспензией МНЧ и другими парамагнитными субстратами в достаточно большой области вдоль длины провода. Одно из потенциальных применений — это управление стволовыми клетками, связанное, например, с восстановлением тканей и заживлением ран.

выводы

Предложенные нами матрицы ферромагнитных микропроводов с диаметральной намагниченностью создают уникальный профиль распределения магнитного поля с седловидным минимумом, что позволяет реализовать левитацию диамагнитных клеток с относительной восприимчивостью порядка 10⁻⁵. Создаваемые градиентные магнитные поля могут представлять интерес для осуществления магнитного транспорта парамагнитных частии. Было продемонстрировано. что для парамагнитной восприимчивости порядка 10⁻⁴ и характерных параметров диффузии в жидкости концентрация частиц около провода увеличивается почти в 2.5 раза через характерное время порядка 30 с, что соответствует стационарному распределению. В дальнейшем мы планируем проведение экспериментальных исследований с использованием решеток микропроводов для бесконтактной фиксации лейкемическимих клеток Т-лимфоцитов человека (Jurkat cells) в присутствии контрастного вещества на основе галолиния.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку этой работы РФФИ (грант № 18-38-00637) и также Operational Programme Research, Development and Education financed by European Structural and Investment Funds and the Czech Ministry of Education, Youth and Sports (Project No. SOLID21 – CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000760).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Yu X., He R., Li S., Cai B., Zhao L., Liao L., Liu W., Zeng Q., Wang H., Guo S.S., Zhao X.Z. Magneto-Controllable Capture and Release of Cancer Cells by Using a Micropillar Device Decorated with Graphite Oxide-Coated Magnetic Nanoparticles // Small. 2013. V. 9. № 22. P. 3895–3901.
- Wang H., Zhang X. Magnetic Fields and Reactive Oxygen Species // International J. Molecular Sciences. 2017. V. 18. № 2175.
- 3. The Hong Phong Nguyen, Vy T.H. Pham, Vladimir Baulin, Rodney J. Croft, Russell J. Crawford, Elena P. Ivanova. The effect of a high frequency electromagnetic field in the microwave range on red blood cells // British J. Appl. Sci. & Techn. 2017. V. 7. № 10798.
- Anja Kunze, Coleman Tylor Murray, Chanya Godzich, Jonathan Lin, Keegan Owsley, Andy Taya, Dino Di Carlo. Modulating motility of intracellular vesicles in cortical neurons with nanomagnetic forces // Lab on chip. 2017. № 17. P. 842.

- Vitalii Zablotskii, Alexandr Dejneka, Sarka Kubinova, Damien Le-Roy, Frederic Dumas-Bouchiat, Dominique Givord, Nora M. Dempsey, Eva Sykova. Life on Magnets: Stem Cell Networking on Micro-Magnet Arrays // PLoS ONE. 2013. № 8. P. 70416.
- Zablotskii V., Lunov O., Kubinova S., Polyakova T., Sykova E., Dejneka A. Effects of high-gradient magnetic fields on living cell machinery // J. Physics D: Applied Physics. 2016. V. 49. P. 493003.
- 7. Shi J., Ahmed D., Mao X., Lin S.-C.S., Lawit A., Huang T.J. Acoustic tweezers: patterning cells and microparticles using standing surface acoustic waves (SSAW) // Lab Chip. 2009. № 9. P. 2890–2895.
- Vitalii Zablotskii, Tatiana Syrovets, Zoe W. Schmidt, Alexandr Dejneka, Thomas Simmet. Modulation of monocytic leukemia cell function and survival by high gradient magnetic fields and mathematical modeling studies // Biomaterials. 2014. № 35. P. 3164–3171.
- Zablotskii V., Polyakova T. Lunov O, Dejneka A. How a High-Gradient Magnetic Field Could Affect Cell Life // Sci. Rep. 2016. № 37407. P. 12.
- 10. *Liascukiene I., Amselem G. et al.* Capture of colloidal particles by a moving microfluidic bubble // Soft Matter. 2018. № 14. P. 992–1000.
- Paul Kauffmann, Ammara Ith, Daniel O'Brien, Victor Gaude, Florian Boué, Stéphanie Combe, Franz Bruckert, Béatrice Schaack, Nora M. Dempsey, Vincent Haguet, Gilbert Reyne. Diamagnetically trapped arrays of living cells above micromagnets // Lab Chip. 2011. № 11. P. 3153–3161.
- 12. Irma Liascukiene, Gabriel Amselem, Deniz Z. Gunes, Charles N. Baroud. Electrochemical deposition of Ni and Cu onto monocrystalline n-Si (100) wafers and into nanopores in Si/SiO2 template // J. Materials Science. 2007. № 42(22). P. 9163.
- Kaniukov E.Y., Ustarroz J., Yakimchuk D.V., Petrova M., Terryn H., Sivakov V., Petrov A.V. Tunable nanoporous silicon oxide templates by swift heavy ion tracks technology // Nanotechnology. 2016. № 27(11). P. 115305.
- Gunawan O., Virgus Y., Fai K. A parallel dipole line system // Applied Physics Letters. 2015. № 106. P. 062407.
- 15. *Zhukov A., Zhukova V.* Magnetic properties and applications of ferromagnetic microwires with amorphous and nanocrystalline structure // Nova Science. 2009. N

 28. P. 3063–3068.
- 16. *Taniguchi T*. An analytical computation of magnetic field generated from a cylinder ferromagnet // J. Magnetism and Magnetic Materials. 2017. № 11. P. 464–472.