

10. Zholobak N.M., Sherbakov O.B., Babenko L.P., Bogorad-Kobelska O.S., Bubnov R.V., Spivak M.Y., Ivanov V.K. The perspectives of biomedical application of the nanocerium. *EPMA Journal*, 2014, vol. 5, Suppl. 1, p. A136
11. Gasimova G.A., Ivanova O.S., Baranchikov A.E., Sherbakov A.B., Ivanov V.K., Treytkov Yu.D. Synthesis aqueous sols of nanocrystalline cerium oxide doped by gadolinium. *Nanosystems*, 2011, vol. 2, no. 3, pp. 113-120.
12. Louis C., Bazzi R., Marquette C.A., Bridot J., Roux S., Ledoux G., Mercier B., Blum L., Perriat P., Tillement O. Nanosized hybrid particles with double luminescence for biological labeling. *Chem. Mater.*, 2005, vol. 17, pp. 1673-1682.
13. Gil D.O., Dolgoplova E.A., Shekunova T.O., Sadovnikov A.A., Ivanova O.S., Ivanov V.K., Tretyakov Yu. D. Photoprotective properties of solid solutions of cerium oxide. *Nanosystems*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 78-82.
14. Naganuma T., Traversa E. The effect of cerium valence states at cerium oxide nanoparticle surfaces on cell proliferation. *Biomaterials*, 2014, vol. 35, no. 15, pp. 4441-4453.
15. Muller F.L. [et al.] Trends in oxidative aging theories. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, vol. 43, 477 p.

ОБРАТНАЯ КРАЕВАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МАГНИТНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В МАГНИТНОМ ПОЛЕ

Абрамов Е.Г.¹, Богомолова Е.В.^{1,2}, Панина Л.К.¹, Коликов В.А.³, Снетов В.Н.³

¹Санкт-Петербургский государственный университет

Университетская наб., 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, РФ

e-mail: lkpanina@yandex.ru

²Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН

ул. Проф. Попова, 2, г. Санкт-Петербург, 197376, РФ

³Институт электрофизики и электроэнергетики РАН

Дворцовая наб., 18, г. Санкт-Петербург, 191186, РФ

Аннотация. Модификация исходно немагнитных клеток и микроорганизмов с помощью магнитных наночастиц является одной из перспективных тенденций нанотехнологий. Искусственно созданные магнитно чувствительные клетки поддаются дистанционному управлению, транспорту или целенаправленной локализации с помощью магнитного поля. Предложена математическая модель, описывающая движение и распределение магнитно модифицированных микроорганизмов во внешнем магнитном поле. Цель данной работы состояла в решении обратной задачи поиска значений координат поля, в которых скорости перемещения магнитно модифицированных микроорганизмов обращаются в ноль. Определены изолинии нулевых значений скоростей в расчетной области, в которой клетки захватываются магнитным полем. Показано, что решение обратной задачи при заданных магнитной индукции, плотности среды, концентрации клеток, размера наночастиц и их намагниченности зависит от размера клетки и числа наночастиц, присоединенных к ней и позволяет определять область захвата магнитно модифицированных клеток.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, магнитно модифицированные клетки, магнитное поле.

INVERSE BOUNDARY VALUE PROBLEMS FOR THE DISTRIBUTION OF MAGNETIC MODIFIED MICROORGANISMS IN A MAGNETIC FIELD

Abramov E.G.¹, Bogomolova E.V.^{1,2}, Panina L.K.¹, Kolikov V.A.³, Snetov V.N.³

¹Saint-Petersburg state university

Universitetskaya emb., 7/9, St.Petersburg, 199034, Russia

e-mail: lkpanina@yandex.ru

²Komarov Botanical institute RAS

Prof. Popov str., 2, St.Petersburg, 197376, Russia

³Institute for Electrophysics & Electroenergetics RAS

Palace emb., 18, St.Petersburg, 191186, Russia

Abstract. Modification of originally non-magnetic cells and microorganisms using magnetic nanoparticles is one of the promising trends in nanotechnology. Artificially created magnetic sensitive cells amenable to remote control, transport or targeted localization using a magnetic field. We propose a mathematical model describing the movement and distribution of the magnetically modified microorganisms in an external magnetic field. The work focuses on the solution of the inverse value problem in order to search coordinate, where velocity of magnetically modified microorganisms are treated to zero. Zero-speed contours are defined in the computational domain, in which cells are captured by the magnetic field. It is shown that the solution of the inverse problem under given magnetic induction, density of the medium, cell's concentration, the size of nanoparticles and their magnetization depends on the size of matrix cells and on the number of nanoparticles attached to it and allows to determine the area to capture the magnetically modified cells.

Key words: magnetic nanoparticles, the magnetically modified cells, the magnetic field.

В последние годы чрезвычайно возрос интерес исследователей в отношении совершенствования методов получения магнитных наночастиц (MNP) [1, 2] и их использования для модификации биологических структур [3, 4]. Неотъемлемым свойством MNP и комплексов, образованных ими с микроорганизмами, клетками, белками, ферментами, антителами или нуклеотидами [3], является их подвижность в магнитном поле. Магнитные свойства вновь созданных магнитовосприимчивых структур открывают широкие возможности для разработки новых методов сепарации, осаждения, управления биообъектами.

В нашем эксперименте для получения магнитно модифицированных клеток использовали коммерческий штамм дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae*. Начальная концентрация клеток в суспензии составляла 10^7 см⁻³. Диаметр клеток 4.5 ± 0.2 мкм. Наночастицы оксида железа ($d \approx 40$ нм) были получены в условиях низкотемпературной плазмы [2]. Для получения наночастиц использовались импульсные периодические разряды длительностью $1 \div 20$ мкс, с энергией в импульсе $0.2 \div 1.0$ Дж, со скоростью нарастания тока $10^5 \div 10^9$ А/с и с частотой следования импульсов $50 \div 100$ Гц. Магнитоактивные клетки (см. рис. 1) получали смешиванием в различных соотношениях суспензий клеток и наночастиц с последующим инкубированием в течение 10-20 минут.

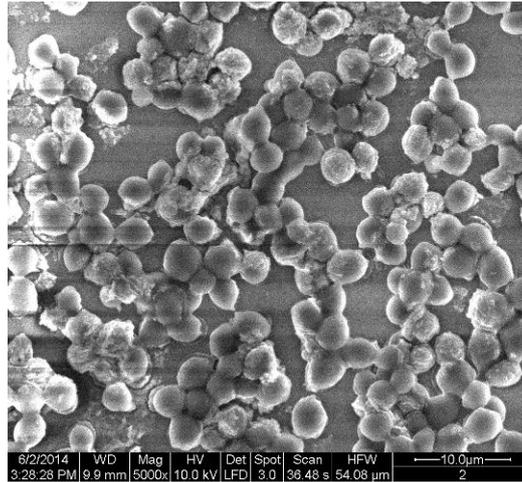


Рисунок 1 – Сканирующая электронная фотография клеток дрожжей *S. cerevisiae* с адсорбированными на поверхности клеток наночастицами оксида железа

При модификации микроорганизмов с помощью MNP возникает ряд вопросов, касающихся взаимосвязи их транспорта и распределения в пространстве с такими параметрами, как величина магнитного момента наночастиц, размеры и плотность перемещаемых ими клеток, концентрация наночастиц на поверхности клеток и напряженность магнитного поля.

Известно, что теория обратных краевых задач используется для построения контуров области, обладающих некоторыми наперед заданными свойствами. В связи с этим, для практических биомедицинских и биоинженерных приложений целесообразно было сформулировать обратную задачу поиска значений координат поля, в которых величины скоростей движения магнитных наночастиц или магнитно модифицированных клеток обращаются в ноль. Основные допущения в подобной модели сводятся к тому, что чистая (дистиллированная) вода имеет пренебрежимо низкую проводимость и жидкость неподвижна. При этом рассматриваются взаимодействия магнитного и гравитационного полей с клетками модифицированными магнитными наночастицами. Намагниченность оксидных железных наночастиц описывается функцией Ланжевена в рамках явления суперпарамагнетизма. Рассматривая клетку или частицу как ансамбль встроенных в неё суперпарамагнитных наночастиц, получаем приближенное значение магнитного момента одной такой магнитоактивной клетки:

$$\vec{J} = \frac{4}{3} N_n \pi r_n^3 M_s L \left(\frac{4\pi r_n^3 M_s B}{3kT} \right) \frac{\vec{B}}{B}, \quad (1)$$

где N_n – число наночастиц; r_n – радиус наночастицы; M_s – скалярная величина магнитного насыщения материала однодоменной частицы; B – величина магнитной индукции, а $L(\xi) = \text{cth}(\xi) - \frac{1}{\xi}$ – функция Ланжевена.

В стационарном случае, когда магнитное поле, гравитация, выталкивающая сила уравновешивают друг друга таким образом, что клетка массой m остаётся неподвижной и сила трения при этом отсутствует, получаем следующее выражение:

$$0 = \frac{\nabla_B \left(\vec{J} \cdot \vec{B} \right)}{m} + \frac{4\pi r_m^3 \vec{g} (\rho - \rho_0)}{3m}, \quad (2)$$

где ρ – средняя плотность клетки; ρ_0 – плотность среды, а \bar{g} – ускорение свободного падения.

Подставляя (1) в (2), после замены массы клетки на её плотность, сокращения и перегруппировки множителей получим следующее условие стационарности:

$$L(\xi)gradB = \frac{r_m^3 \bar{g} (\rho_0 - \rho)}{r_n^3 N_n M_s}, \quad (3)$$

Используем полученное условие для численного эксперимента, в котором расчетная область представляет собой цилиндр 1x1x10 см. Магнитно модифицированные клетки, находящиеся в сосуде, заполненном жидкостью, осаждаются на его стенках под воздействием магнитного поля постоянного магнита. В качестве примера рассмотрим два варианта расположения постоянного магнита: сверху и посередине боковой поверхности расчетной области.

Решение обратной задачи (3) при заданных параметрах поля магнитной индукции, ускорения свободного падения, плотности среды, плотности клеток, размера наночастиц и намагниченности материала наночастиц будет зависеть только от размера клеток и числа наночастиц, присоединенных к одной клетке.

На рисунке 2 для двух вариантов расположения магнита представлены решения обратной задачи в плоскости продольного сечения цилиндра в виде изолиний нулевой скорости клеток.

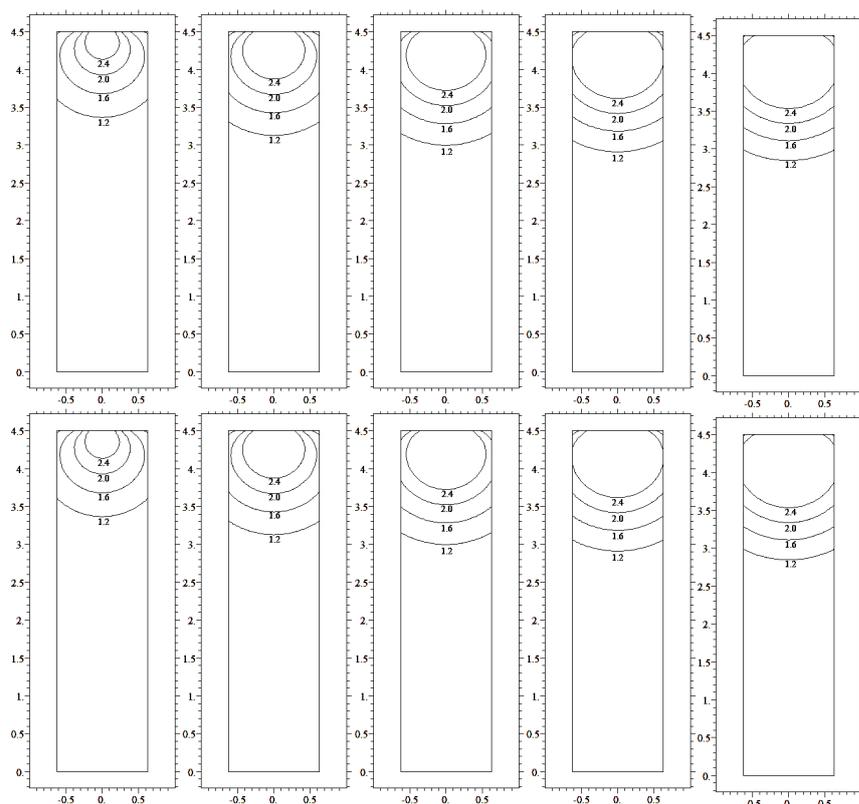


Рисунок 2 – Решения обратной задачи в плоскости продольного сечения цилиндра в виде изолиний нулевой скорости клеток при изменении диаметра клеток от 1.2 мкм до 2.4 мкм и увеличении числа наночастиц, приходящихся на клетку (слева направо – 200, 400, 600, 800, 1000 ед.). Справа – фотоснимок захвата магнитоактивных клеток *S.cerevisiae* полем постоянного магнита

Таким образом, согласно представленным решениям увеличение числа наночастиц на клетке или же уменьшение ее размера увеличивают размер области в цилиндре, в пределах которой клетки осаждаются магнитным полем.

Список литературы / References:

1. Rutberg Ph.G., Kolikov V.A., Kurochkin V.E., Panina L.K., Rutberg A.Ph. Electric discharges and the prolonged microbial resistance of water. *IEEE Transactions on Plasma Science.*, 2007, vol. 35, no. 4, pp. 1111-1118.
2. Рутберг Ф.Г., Коликов В.А., Снетов В.Н, Стогов А.Ю., Абрамов Е.Г., Богомолова Е.В., Панина Л.К. Импульсные электрические разряды в воде как средство получения магнитных наночастиц для транспорта микроорганизмов. *ЖТФ*, 2012, т. 82, № 12, с. 52-57. [Rutberg F.G., Kolikov V.A., Snetov V.N., Stogov A.Yu., Abramov E.G., Bogomolova E.V., Panina L.K. Pulsed electric discharges in water as a source of magnetic nanoparticles for transportation of microorganisms. *Technical physics*, 2012, vol. 57, no. 12, pp. 1661-1666. (In Rus.)]
3. Safarik I., Pospiskova K., Baldikova E., Safarikova M. Magnetically responsive biological materials and their applications. *Adv. Mater. Lett.* 2016, vol.7, no. 4, pp. 254-261.
4. Fakhru'llin R., Garcia-Alonso J., Paunov V.A. Direct technique for preparation of magnetically functionalized living yeast cells. *Soft matter.*, 2010, vol. 6, pp. 391-397.