

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»



На правах  
рукописи

Салем Самия Фарук Ибрахим

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В  
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВНЕШНЕГО  
МАГНИТНОГО ПОЛЯ**

Специальность 1.5.2.—Биофизика

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
член-корреспондент РАН,  
д.ф.-м.н., профессор,  
В.В. Тучин

Саратов 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР .....	17
1.1 Уравнения Максвелла для магнитного поля.....	17
1.2 Магнитные материалы.....	18
1.2.1 Определения.....	18
1.2.2 Диамагнитные материалы.....	20
1.2.3 Парамагнитные материалы.....	20
1.2.4 Ферромагнитные материалы.....	21
1.3 Постоянный магнит.....	23
1.4 Суперпарамагнетизм.....	24
1.5 Магнитные наночастицы.....	25
1.6 Наночастицы как системы доставки лекарств.....	26
2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ РЕОЛОГИИ КРОВИ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ ГИДРОДИНАМИКИ .....	28
2.1 Введение .....	28
2.2 Система кровообращения человека.....	30
2.2.1 Определение основных реологических понятий.....	30
2.2.2 Деформация сдвига.....	32
2.2.3 Вязкость.....	33
2.2.4 Ньютоновские жидкости.....	35
2.2.5 Неньютоновские жидкости.....	36
2.2.6 Жидкости степенного закона.....	36
2.3 Вычислительная гидродинамика.....	37
2.3.1 Основные принципы CFD.....	37
2.3.2 Уравнения Навье-Стокса.....	39
2.3.3 Основные понятия: ламинарные и турбулентные течения.....	40
2.3.4 Число Рейнольдса.....	41
2.4 Моделирование и вычислительные инструменты.....	42

2.4.1 Моделирование с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.....	42
2.4.2 Процесс моделирования.....	45
2.5 Физика моделирования и уравнения.....	46
2.6 Результаты .....	47
Выводы.....	49
3 ЗАХВАТ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В ПОТОКЕ КРОВИ ПОДВЛИЯНИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ .....	50
3.1 Описание проблемы.....	50
3.2 Магнитная силаи магнитная частица .....	51
3.3 Сила сопротивления.....	52
3.4 Геометрия модели.....	53
3.5 Результаты .....	54
Выводы.....	59
4. МОДЕЛЬ ДОСТАВКИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПО КРОВЕНОСНОМУ СОСУДУ ОСЕВОЙ СИММЕТРИИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ .....	61
4.1 Описание проблемы.....	61
4.2 Уравнения движения.....	61
4.3 Результаты.....	62
Выводы.....	64
5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕРЕНОСА ЧАСТИЦ В СОСУДАХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ .....	65
5.1 Модель переноса наночастиц в разветвленных сосудах .....	65
5.1.1 Описание проблемы.....	65
5.1.2 Результаты.....	66
5.2 Моделирование переноса и захвата магнитных микрокапсул .....	68
5.2.1 Описание модели.....	68
5.2.2 Уравнения движения.....	69

5.2.3 Результаты.....	69
Выводы.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
БЛАГОДАРНОСТИ.....	76
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	77
СПИСОК РИСУНКОВ.....	78
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	82

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность.

Онкологические заболевания остаются одной из главных причин смертности в мире. Несмотря на успехи в изучении молекулярной биологии опухолей, применение методов химио- и фотодинамической терапии не приводят к значительному увеличению 5-летней выживаемости пациентов. Это во многом связано с тем, что не удается полностью разрушить и удалить все опухолевые клетки, включая новые очаги метастазирования.

Необходимость снижения токсичности химических препаратов, используемых при терапевтическом вмешательстве, привела к целенаправленной разработке новых методов персонализированного лечения на основе нанотехнологий, включая магнитные наноматериалы, которые характеризуются малыми размерами частиц, суперпарамагнетизмом, способностью модификации поверхности и внедрения в стенки микрокапсул [1-9].

В последние годы были разработаны, так называемые таргетные препараты, которые селективно подавляют рост раковых клеток, не нарушая нормального функционального метаболизма всего организма. Магнитные наночастицы (МНЧ) нашли широкий спектр применений, включая адресную доставку лекарств и медицинскую диагностику. Например, суперпарамагнитные наночастицы магнетита ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) имеют отличные магнитные свойства, малотоксичны и биосовместимы, что позволяет их активно применять для различных магнитных систем *in vivo* доставки лекарственных средств [1-10].

Метод лазерной абляции в жидкостях применяется для получения борсодержащих наночастиц путем абляции объемной мишени  $\text{Fe}_2\text{B}$ , обогащенной изотопом  $^{10}\text{B}$  [11]. Лазерная абляция мишени в изопропанолe приводит к образованию наночастиц  $\text{Fe}_2\text{B}$ , которые обладают магнитными свойствами, и их можно собирать с помощью постоянного магнита. Средний размер наночастиц составляет 15 нм. Содержание  $^{10}\text{B}$  в генерируемых наночастицах составляет 76,9%. Наночастицы биосовместимы и могут использоваться в терапии с захватом

нейтронов ядрами атомов бора. Методом лазерной абляции в деионизированной воде были также получены наночастицы оксида самария, обогащенного  $^{152}\text{Sm}$ , с контролируемым средним размером от 7 до 70 нм, которые могут захватывать нейтроны и превращаться в бета-излучатели для ядерной терапии [12].

FluidMAG-наночастицы представляют собой феррожидкости, состоящие из водной дисперсии магнитных частиц оксидов железа с диаметрами 50 нм, 100 нм и 200 нм. Частицы покрыты гидрофильными полимерами, которые защищают их от агрегации посторонними ионами [13, 14]. Такие МНЧ с короткой и длительной циркуляцией в кровотоке использовались для доставки флуоресцентных маркеров в подкожные опухолевые аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты, а также для терапии подкожных опухолевых аллотрансплантатов с помощью загруженных доксорубицином и магнетитом липосом с магнитным управлением [13, 14]. Металлоорганические композиты для одновременной доставки генов и малых молекул *in vitro* и *in vivo* на основе синтезированных наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  описаны в работе [15].

Воронин и др. [16] использовали многослойные композитные микрокапсулы в качестве систем целевой доставки в естественных условиях живого организма в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Визуализация и захват магнитным полем микрокапсул, в стенки которых были внедрены МНЧ, были продемонстрированы *in vitro* в искусственном стеклянном капилляре с помощью широкопольного флуоресцентного микроскопа при определенной скорости кровотока. Исследования с использованием стеклянной трубки показали возможность локального воздействия неоднородного постоянного магнитного поля на микрокапсулы в кровотоке. микрокапсулы также визуализировались *in vivo* в кровотоке и успешно транспортировались в микрососудах брыжейки крысы и удерживались внешним магнитным полем в интересующей области.

Синдеева и др. [17] изучали процессы, происходящие в кровотоке после системного введения 5 мкм полиэлектролитных микрокапсул с магнитными наночастицами в оболочке микрокапсулы. Было показано, что количество

циркулирующих микрокапсул уменьшается в несколько раз через 1 мин после инъекции и что менее 1% введенной дозы циркулирует в крови через 15 мин. В это время большая часть микрокапсул накапливается в легких, печени и почках. Однако внесение магнитного поля в интересующей области позволило увеличить накопление микрокапсул в конкретном органе или его части. После внутривенного введения микрокапсул авторы исследовали изменения скорости кровотока в жизненно важных органах в реальном времени *in vivo* с помощью лазерной спекл-контрастной системы визуализации.

Задача обнаружения и извлечения циркулирующих опухолевых клеток и других редких объектов в кровотоке представляет большой интерес для современной медицины, но методов, способных решать эту проблему для всего объема крови, по-прежнему недостаточно [18]. При решении такой задачи Верховский и др. [18] в качестве модельных объектов в *in vitro* и *in vivo* исследованиях использовали биоразлагаемые микрокапсулы для адресной доставки лекарств с магнитной и флуоресцентной метками. Разделение объектов с использованием магнитной метки проводили с помощью постоянного редкоземельного магнита с концентратором, аналогичным тому, который использовался в работах [16,17]. Эти микрокапсулы использовались для тестирования производительности разработанного в работе [18] *in vivo* цитометрического метода и устройства при их введении в кровотоки крысы и обнаружении с помощью флуоресцентного микроскопа светового листа и последующего извлечения из кровотока магнитным сепаратором до их фильтрации в органах животного. Магнит с сильно неоднородным полем и максимальной напряженностью поля 0,3 Т, размещенный вблизи стенки внешней трубки, по которой циркулировала кровь крысы, позволял в течение 10 мин захватить и удерживать подавляющую долю циркулирующих в крови носителей.

Наночастицы оксида железа малых размеров используют также для лечения железодефицитной анемии [19]. После введения в кровь частицы захватываются ретикулоэндотелиальной системой и растворяются с переходом в свободное

железо, которое затем становится доступным для использования метаболической системой организма.

Вместе с развитием экспериментальных медицинских технологий важную роль играют и новые подходы в компьютерном моделировании биофизических процессов, которые позволяют существенно сократить затраты на исследования и уменьшить количество используемых животных в доклинических исследованиях. Rukshin и др. [10] разработали математическую модель для отслеживания отдельных суперпарамагнитных наночастиц в кровотоке в присутствии внешнего магнитного поля. Модель учитывает магнитное притяжение между частицами и внешним магнитом, влияние потока жидкости с профилем скорости в виде степенного закона на движение МНЧ, диффузионное взаимодействие между частицами и кровью и их случайные столкновения с эритроцитами. Было показано, что диффузионное взаимодействие между частицами и кровью и их случайные столкновения с эритроцитами дают малый вклад в результирующее улавливание и накопление МНЧ в целевой области, что открывает возможность использования более простых и эффективных моделей для описания транспорта МНЧ в кровеносных сосудах. Известно, что при высоких скоростях сдвига кровь ведет себя как ньютоновская жидкость, например, в работе [20] проанализировано влияние стеноза на характеристики потока крови при ее представлении как ньютоновской жидкости.

Численные методы позволяют решить систему сложных дифференциальных уравнений в частных производных, которую практически трудно решить аналитически. Методы конечных элементов, конечных объемов и конечных разностей являются альтернативными методами решения дифференциальных уравнений в частных производных, которые используются при решении задач транспорта крови в сосудах [21]. Zhang и др. [22] провели численное моделирование магнитной таргетной доставки лекарств в область атеросклеротической бляшки пациента с помощью магнитных наночастиц и внешнего магнитного поля с использованием уравнений Навье-Стокса,



описывающих движение жидкости (крови), второго закона Ньютона, описывающего движение магнитных частиц и уравнения, учитывающего влияние стенок сосуда и бляшек в модели пористых сред с инерционными и вязкими свойствами, а также программного обеспечения ANSYS 19.1. Полная сила, действующая на МНЧ, была представлена магнитной силой и силой сопротивления со стороны потока.

Все эти работы показывают актуальность проблемы теоретического исследования транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах. Следует отметить, что по сравнению с МНЧ эритроциты имеют небольшой магнитный момент [23], поэтому во многих практически важных задачах при описании транспорта суперпарамагнитных МНЧ магнитный момент эритроцитов можно не учитывать. Данная диссертация посвящена изучению транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах, при этом кровь считается несжимаемой, вязкой и немагнитной жидкостью.

Наночастицы магнетита, такие как суперпарамагнитные наночастицы оксида железа ( $Fe_3O_4$ ), используются в нашем исследовании благодаря их сильным ферромагнитным свойствам, сравнительно низкой чувствительности к окислению, низкой токсичности, биосовместимости и стабильности. Такие наночастицы могут быть захвачены и накоплены в месте мишени путем приложения внешнего магнитного поля. Поскольку жидкость считается несжимаемой, вязкой и немагнитной, то влияние магнитной силы на МНЧ и скорость этих частиц вычисляется с помощью уравнения, описывающего второй закон Ньютона. Уравнения движения, описывающие перемещение МНЧ в кровеносных сосудах с использованием комбинации магнитных уравнений для постоянного магнита и уравнений Навье-Стокса для жидкости, решались численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

Мотивацией для этого теоретического исследования является необходимость разработки надежных алгоритмов для оценки параметров магнитоуправляемых систем для конкретных биомедицинских приложений с

реальной сложностью и геометрией в задачах магнитной доставки лекарств и терапевтических воздействий [16-18, 24], мониторинга и контроля очистки тканей головного мозга от метаболитов и токсинов, активации дренажной функции мозга [25].

Представленное в настоящей диссертации моделирование магнитноуправляемых процессов в сосудах может также иметь интерес для развития биомедицинской магнитной робототехники [26], которая является актуальной проблемой, требующей создания гибких магнитных полей в организме человека и эффективного транспорта МНЧ, а также в различных областях применения наночастиц магнетита в живых системах для биовизуализации, лечения рака и генной терапии, а также решения проблемы свертываемости крови [1-15, 22]. Интенсивно развивается магнитомоторная оптическая когерентная томография (ОКТ) для визуализации наномолярных концентраций магнитных наночастиц в тканях [27], магнитомоторная доплеровская ОКТ (ДОКТ) для визуализации магнитных наночастиц, имплантированных в меланому [28], и спекл-магнитомоторная лазерная визуализация [29].

Кровь представляет собой сложную жидкость, ее параметры движения в кровеносных сосудах определяются вязкостью, на которую может влиять скорость сдвига. В соответствии с этим кровь в кровеносных сосудах описывается двумя моделями – ньютоновской, когда вязкость постоянна, и неньютоновской в обратном случае [30-32]. Следуя этим работам, в настоящем исследовании рассмотрена модель крови как ньютоновской жидкости с постоянной вязкостью, что при некотором упрощении модели позволяет провести достаточно реалистичное моделирование, необходимое для планирования экспериментальных исследований по транспорту МНЧ в модельных и живых системах.

**Цель работы:** Разработать и верифицировать вычислительную модель взаимодействия магнитных наночастиц и микрокапсул в потоке крови с

магнитными полями в области их сильных градиентов, пригодную для описания движения и накопления частиц при решении задач тераностики.

**Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:**

1. Провести теоретическое исследование транспорта магнитных наночастиц на примере частиц оксида железа ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) различных диаметров: 6, 12, 20 и 60 нм, а также модельных частиц диаметром 1100 нм, имитирующих магнитные свойства микрокапсул с внедренными в их оболочку магнитными наночастицами.
2. Разработать алгоритм решения задачи транспорта МНЧ в кровеносных сосудах в модели крови, как несжимаемой ньютоновской жидкости, движение которой в сосуде описывается с помощью метода вычислительной гидродинамики (CFD) на основе решения уравнений Навье-Стокса.
3. Изучить влияние силы сопротивления и внешнего магнитного поля на движение магнитных наночастиц в кровеносных сосудах, включая сосуды с бифуркациями.
4. Провести компьютерное моделирование явлений, возникающих при транспорте магнитных наночастиц и микрокапсул для заданной геометрии сосудов и поля, создаваемого магнитами с известными конфигурациями концентраторов.

### **Методология и методы исследования**

Для построения теоретической модели переноса магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием магнитного поля, используемого в экспериментальных исследованиях [16-19], были изначально определены силы, действующие на эти частицы, которые представлены силой сопротивления со стороны жидкости (крови) и внешней силой, такой как магнитная сила магнита, расположенного вне сосуда.

Был определен метод численного решения рассматриваемых задач, а именно метод конечных элементов, с использованием современного программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

Для исследований использовались математические уравнения и граничные условия, определяющие движение жидкости (крови) и магнитных наночастиц и микрокапсул, полученные из экспериментальных данных и данных численного моделирования.

### **Научная новизна:**

Методом компьютерного моделирования, используя численный метод решения (метод конечных элементов) и программное обеспечение COMSOL Multiphysics®, получены новые результаты для характеристики переноса (транспорта) и улавливания магнитных наночастиц, таких как частицы оксида железа ( $Fe_3O_4$ ), различных диаметров, и магнитных микрокапсул, движущихся в потоке крови в кровеносных сосудах, в том числе в сосудах с бифуркациями, при действии внешнего магнитного поля, создаваемого постоянными магнитами с конфигурациями, используемыми в преклинических исследованиях.

### **Научная и практическая значимость работы**

Результаты данной диссертационной работы развивают и дополняют теоретические и экспериментальные результаты по применению магнитоуправляемых технологий диагностики и терапии в биомедицинских исследованиях, а также способствуют дальнейшему развитию данного метода, в части анализа транспорта наночастиц и магнитных микрокапсул в сосудах с бифуркациями и использования конфигураций постоянных магнитов, применяемых в преклинических исследованиях.

Представленные теоретические исследования являются важными в различных областях применения МНЧ и магнитных микрокапсул в живых системах для биовизуализации, лечения рака и генной терапии, а также решения проблем магнитной доставки лекарств и МРТ-контрастирования, мониторинга и контроля очистки тканей головного мозга от метаболитов и токсинов, активации

дренажной функции мозга, магнитомоторной ОКТ и лазерной спекл-визуализации, а также развития нового научного направления биомедицинской магнитной робототехники.

### **Основные результаты и положения, выносимые на защиту:**

1. Разработанные двух- и трехмерные модели в рамках программного обеспечения COMSOL Multiphysics® для описания движения сферических магнитных наночастиц и микрокапсул под действием постоянных магнитов различной геометрической формы в трубках различной геометрической формы, включая одиночные прямоугольные и цилиндрические, а также кровеносные сосуды с бифуркациями.
2. Предельное условие захвата магнитной наночастицы или микрокапсулы в целевом месте на стенке сосуда, справедливое для скоростей кровотока, не превышающих 30 мм/с, в приближении ньютоновского ламинарного потока, может быть сформулировано в виде равенства скорости частицы, вызванной магнитофоретической силой, и скорости потока жидкости с учетом их направлений.
3. Результаты компьютерного моделирования траекторий движения магнитных наночастиц различных диаметров (от 6 до 60 нм), движущихся в неоднородном магнитном поле, качественно подтверждают предельное условие захвата, показывая, что эффективность захвата крупных частиц выше, чем малых, а в области значительных градиентов магнитных полей (локальное повышение магнитофоретической силы) эффективность сбора наночастиц выше.
4. Разработана модель ("цифровой двойник"), позволяющая моделировать типичные ситуации движения магнитных наночастиц и микрокапсул в магнитном поле внутри сосуда с потоком крови для решения задач накопления частиц, адресной доставки, магнитной сепарации и сортировки, а также подбирать необходимые параметры магнитов, концентраторов магнитного поля, размеры частиц для известных поперечных сечений

сосудов и скоростей кровотока. На основе этой модели был проанализирован ряд типовых ситуаций с параметрами моделирования, известными из натуральных экспериментов.

#### **Личный вклад автора диссертации:**

Автор лично проводил все теоретические исследования, обработку полученных данных, анализ и обсуждение результатов, а также подготовку научных статей и апробацию результатов проведенных исследований на конференциях и симпозиумах.

Формулировка темы диссертационной работы, постановка исследовательских задач, обсуждение результатов, оказание помощи в подготовке статей к публикации и обсуждение текста диссертационной работы, ее основных положений и выводов, осуществлялась научным руководителем.

#### **Достоверность научных результатов:**

Достоверность научных результатов подтверждается использованием апробированных методов расчетов, сравнением результатов моделирования с экспериментальными данными, согласованностью с результатами независимых исследований других авторов, широкой апробацией полученных результатов на научных конференциях.

#### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы были представлены на 10 научных конференциях, включая 7 международных: Saratov Fall Meeting (с 2018 по 2020 год), Саратов; Fundamentals of Laser Assisted Micro- & Nanotechnologies, 2019, Санкт-Петербург, Россия; Industrialization Potential of Optics in Biomedicine i-POB (Poland, Warsaw, 2020); Material Science: Characterisation and Applications of Advanced Nanophotonic Materials and Structures (Virtual Conference 2021, Andor); Virtual FIP Symposium of Duke University, 2021; и 3 всероссийские: XVII Молодежная Самарская конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике (Россия, Самара, 2019); Школа-семинар «Методы компьютерной

диагностики в биологии и медицине – 2020». (г. Саратов, 2020); «Исследования молодых ученых в биологии и экологии» (Россия, Саратов, 2021).

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ, из которых 5 – в реферируемых изданиях из списка SCOPUS, в том числе 2 научные статьи – в рецензируемых журналах из списка ВАК.

### **Список публикаций по теме диссертации**

#### ***Статьи***

1. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. Numerical simulation of magnetic nanoparticles in the blood stream// Proc. SPIE 11457, Saratov Fall Meeting 2019: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine, 114571N (2020).
2. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. Trapping of Magnetic Nanoparticles in the Blood Stream under the Influence of a Magnetic Field // Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Physics. 2020. Vol. 20, № 1. P. 72—79. DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2020-20-1-72-79>.
3. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. Numerical Simulation of Blood Flow in a Vessel by Using COMSOL Multiphysics Software//Annual Research & Review in Biology. 2020. Vol.35, № 9. P.76-82.<https://doi.org/10.9734/arrb/2020/v35i930274>.
4. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. Magnetic Particle Trapping in a Branched Blood Vessel in the Presence of Magnetic Field // J. of Biomedical Photonics & Eng. 2020. Vol. 6, № 4. doi: 10.18287/JBPE20.06.040302.
5. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. A theoretical model for the delivery of magnetic nanoparticles through a blood vessel under the influence of a magnetic field // Proc. SPIE 11845, Saratov Fall Meeting 2020: Optical and Nanotechnologies for Biology and Medicine, 1184519 (4May 2021), <https://doi.org/10.1117/12.2590823>.

#### **Конкурсная поддержка работы и благодарности:**

Исследования были поддержаны исследовательской программой Саратовского национального исследовательского государственного университета и грантами Правительства Российской Федерации 14.W03.31.002 и 075-15-2019-1885. Автор благодарен Д.Н. Браташову, Д.А. Горину, И.А. Ермолаеву и М.А. Курочкину за

ценные обсуждения, и Е.И. Селифоновой за помощь при оформлении диссертации.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, благодарностей, списка сокращений, списка рисунков с 32 рисунками и список использованных источников. Общий объем диссертации составляет 93 страниц машинописного текста, включая 32 рисунка и 1 таблицы. Список использованных источников содержит 102 наименование и изложен на 12 страницах.



# ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

## 1.1 Уравнения Максвелла для магнитного поля

Уравнения Максвелла в международной системе единиц СИ имеют вид [33-38]:

$$\nabla \cdot \bar{D} = \rho_e, \nabla \cdot \bar{B} = 0, \nabla \times \bar{E} = -\frac{\partial \bar{B}}{\partial t}, \nabla \times \bar{H} = \bar{J} + \frac{\partial \bar{D}}{\partial t}. \quad (1.1)$$

где  $\bar{B}$ —вектор плотности магнитного потока,  $\bar{E}$ —вектор напряженности электрического поля,  $\bar{D}$ —вектор поля электрического смещения,  $\rho_e$ —плотность заряда свободных электронов и  $\bar{H}$ —вектор напряженности магнитного поля. В линейной среде макроскопические напряженности поля:

$$\bar{D} = \varepsilon \bar{E}, \bar{B} = \mu_m \bar{H}. \quad (1.2)$$

где  $\varepsilon$ —диэлектрическая проницаемость, а  $\mu_m$ —магнитная проницаемость среды.

В настоящей диссертации рассматривается частный случай магнитостатики, когда отсутствуют электрические заряды ( $\rho_e = 0$ ) и поля ( $\bar{E} = 0$ ). Таким образом, стационарное магнитное поле, создаваемое постоянным магнитом, имплантированным в определенном месте, описывается уравнениями:

$$\nabla \times \bar{H} = \bar{J}, \quad (1.3)$$

Если в интересующей области нет токов, то  $\bar{J} = 0$ . Закон Гаусса для плотности магнитного потока, определяемый как:

$$\nabla \cdot \bar{B} = 0, \quad (1.4)$$

позволяет представить плотность магнитного потока  $\bar{B}$  в разных областях задачи как:

$$\bar{B} = \mu_0 \mu_r \bar{H} + \bar{B}_{rem}. \quad (1.5)$$

где  $\mu_0$ —магнитная проницаемость в свободном пространстве,  $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{N/A}^2$ ;  $\mu_r$ —относительная проницаемость, которая представляет собой отношение проницаемости конкретной среды к проницаемости свободного пространства  $\mu_0$ ;

$\bar{H}$ —напряженность магнитного поля;  $\bar{B}$ —плотность магнитного потока;  $B_{rem}$ —плотность остаточного магнитного потока.

## 1.2 Магнитные материалы

### 1.2.1 Определения

Плотность магнитного потока,  $\bar{B}$ — отклик материала при приложении внешнего магнитного поля  $\bar{H}$ . Соотношение между этими векторами зависит от свойств материала:

$$\bar{B} = \mu(\bar{H})\bar{H}, \quad (1.6)$$

где  $\mu(\bar{H})$ —тензор магнитной проницаемости, который в общем случае является анизотропным (зависящим от направления) и нелинейным. В данной диссертации рассматриваются линейные и изотропные материалы. В этом случае  $\mu(\bar{H})$  сводится к скалярному представлению:

$$\bar{B} = \mu\bar{H}, \quad (1.7)$$

$$\mu = \mu_0\mu_r. \quad (1.8)$$

где  $\mu_0$ —магнитная проницаемость свободного пространства,  $\mu_r$ — относительная проницаемость носителя. Относительную проницаемость можно использовать для классификации материалов по трем категориям: диамагнитные ( $\mu_r < 1$ ), парамагнитные ( $\mu_r = 1-10$ ) и ферромагнитные ( $\mu_r \gg 10$ ). Этот параметр можно рассматривать как меру того, насколько хорошо линии потока сосредоточены в материале.

В общем, увидеть эффект можно только на материалах с большой относительной проницаемостью (ферромагнитные материалы), и именно по этой причине их обычно называют «магнитными материалами». В вакууме или воздухе  $\mu_r = 1$ . В этом случае  $\bar{H}$  и  $\bar{B}$  просто связаны магнитной постоянной  $\mu_0$ :

$$\bar{B} = \mu_0\bar{H}, \quad (1.9)$$

Свойства магнитного материала зависят от магнитного момента, что является результатом наличия внешнего магнитного поля. В магнитных материалах причиной магнитного момента являются спиновые и орбитальные состояния углового момента электронов. Магнитная восприимчивость  $\chi$  количественно определяет склонность материала к образованию магнитных диполей. Это безразмерная величина, связанная с относительной проницаемостью  $\mu_r$  уравнением:

$$\chi = \mu_r - 1, \quad (1.10)$$

Используя уравнения (1.8) и (1.10), уравнение (1.7) может быть задано уравнением (1.11):

$$\bar{B} = \mu_0(1 + \chi)\bar{H}. \quad (1.11)$$

В случае линейных и изотропных материалов относительная проницаемость зависит от напряженности магнитного поля  $\bar{H}$ , причем  $\bar{B}$  и  $\bar{H}$  параллельны друг другу и действуют в одном направлении. В результате намагниченность может быть определена как:

$$\bar{M} = \chi\bar{H}, \quad (1.12)$$

Используя описанные здесь уравнения, можно  $\bar{H}$  представить как:

$$\bar{H} = \frac{\bar{B}}{\mu_0} - \bar{M}, \quad (1.13)$$

Важно отметить, что это упрощение (линейная зависимость между  $\bar{H}$  и  $\bar{B}$ ) выполняется только для достаточно малых магнитных полей. Нелинейные магнитные материалы отличаются тем, что вектор намагниченности  $\bar{M}$  всегда зависит от  $\bar{H}$ . Соответственно:

$$\bar{B} = \mu\bar{H} + \bar{B}_{\text{rem}}, \quad (1.14)$$

где плотность остаточного магнитного потока  $\bar{B}_{\text{rem}}$  дан кем-то:

$$\bar{B}_{\text{rem}} = \mu \bar{M}. \quad (1.15)$$

По сравнению с ферромагнитными материалами, диамагнитные и парамагнитные материалы не создают самопроизвольно магнитное поле. Следующие подразделы представляют различные типы магнитных материалов [34].

### 1.2.2 Диамагнитные материалы

Диамагнитные вещества—это материалы, в которых при отсутствии внешнего магнитного поля орбитальный и спиновый магнитные моменты не существуют, что приводит к отсутствию магнитного момента в материале. Ответом на приложенное магнитное поле являются изменения электронных орбит в атомах вещества, которые производят очень малую объемную намагниченность, антипараллельную магнитному полю, в результате чего поле  $\bar{B}$  внутри материала немного уменьшается. Восприимчивость, которая является мерой того, насколько эффективно приложенное поле для индукции магнитного диполя, для диамагнитного материала отрицательна.

### 1.2.3 Парамагнитные материалы

Парамагнитные материалы имеют чистый угловой момент, возникающий из-за неспаренных электронов. В объемном материале случайная ориентация атомов может привести к почти полному отсутствию чистого магнитного момента. В присутствии внешнего магнитного поля атомные диполи в материале будут испытывать крутящий момент, который стремится выровнять магнитный момент с приложенным полем, производя небольшое увеличение поля  $\bar{B}$  внутри материала. После удаления приложенных магнитных полей эти материалы возвращаются в исходное состояние. Парамагнитные материалы имеют значение  $\mu_r$  чуть больше единицы и положительную магнитную восприимчивость.

Зависимость намагниченности от приложенного внешнего магнитного поля этих двух типов материалов (парамагнитных и диамагнитных) является линейной, как показано на рис. 1 [35-39].

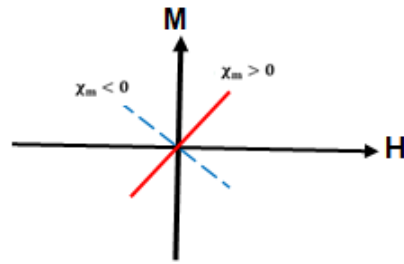


Рис.1. Зависимость намагниченности от приложенного внешнего магнитного поля для диамагнитного (синяя пунктирная линия) и парамагнитного материалов (красная сплошная линия).

### 1.2.4 Ферромагнитные материалы

Эти материалы имеют большую положительную восприимчивость к внешнему магнитному полю. Они дают сильное магнитное поле и могут сохранять свои магнитные свойства после удаления внешнего поля. Ферромагнитные материалы имеют несколько неспаренных электронов, поэтому их атомы имеют магнитный момент. Магнитная восприимчивость таких материалов лежит в диапазоне  $10^4$ - $10^6$ . Примеры материалов – это Fe, Co, Ni.

Благодаря наличию магнитных доменов они приобретают свои сильные магнитные свойства. Когда ферромагнитный материал находится в немагнитном состоянии, домены организованы почти случайным образом, и суммарное магнитное поле для образца в целом равно нулю. Когда приложена намагничивающая сила, домены выравниваются, чтобы создать сильное магнитное поле внутри детали. Даже когда внешнее поле не приложено, ферромагнитный материал может иметь намагниченность. Спины имеют тенденцию выравниваться в одном и том же направлении в этом типе материала, что позволяет создать макроскопический магнитный момент. Следовательно, существует остаточное магнитное поле,  $H_r$  в отсутствие магнитного поля. Поле, противоположное исходному намагничиванию, требуется для размагничивания образца, и это противоположное поле называется коэрцитивной или коэрцитивной областью,  $H_c$  (рис.2). В зависимости от коэрцитивной способности, которая является структурно-чувствительным магнитным свойством,

ферромагнитные материалы классифицируются как мягкие или твердые. Мягкие ферромагнитные материалы легко намагничиваются и размагничиваются. Для твердых ферромагнитных материалов требуется большое внешнее поле для полного намагничивания, и имеет место большая остаточная намагниченность.

Мягкие магнитные материалы, такие как железо, отличаются высокой проницаемостью и низкой коэрцитивной способностью, в то время как внешние поля могут легко намагничивать эти материалы и размагничивать их.

Твердые магнитные материалы, такие как постоянные магниты, имеют меньшую проницаемость, но высокую коэрцитивную способность и остаточную намагниченность. Рис.3 иллюстрирует разницу между этими двумя материалами.

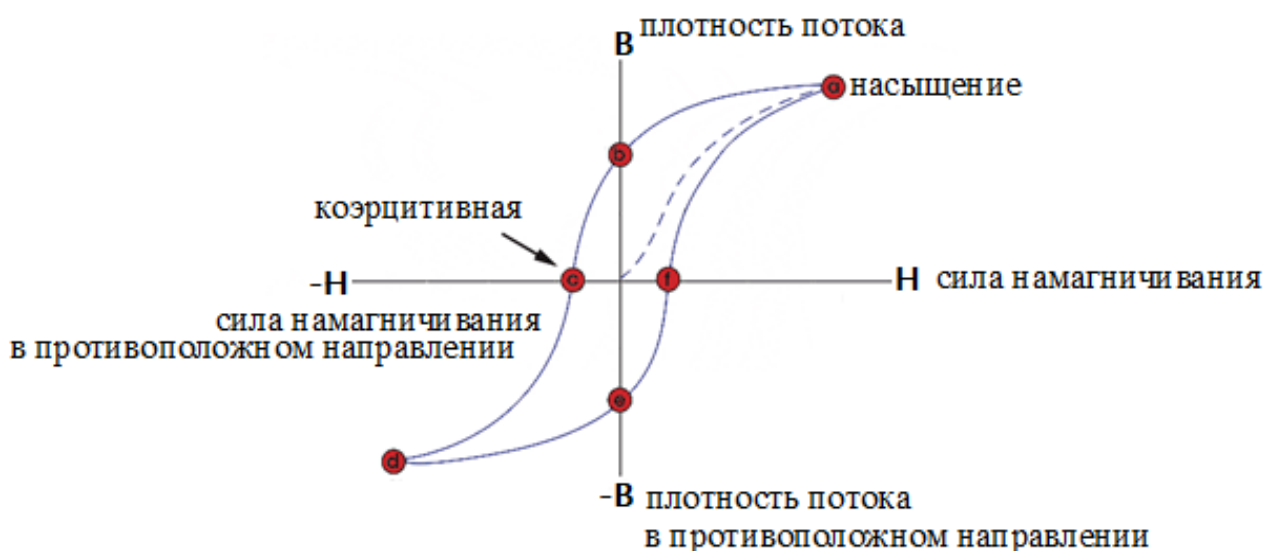


Рис.2. Петля гистерезиса ферромагнитного материала.

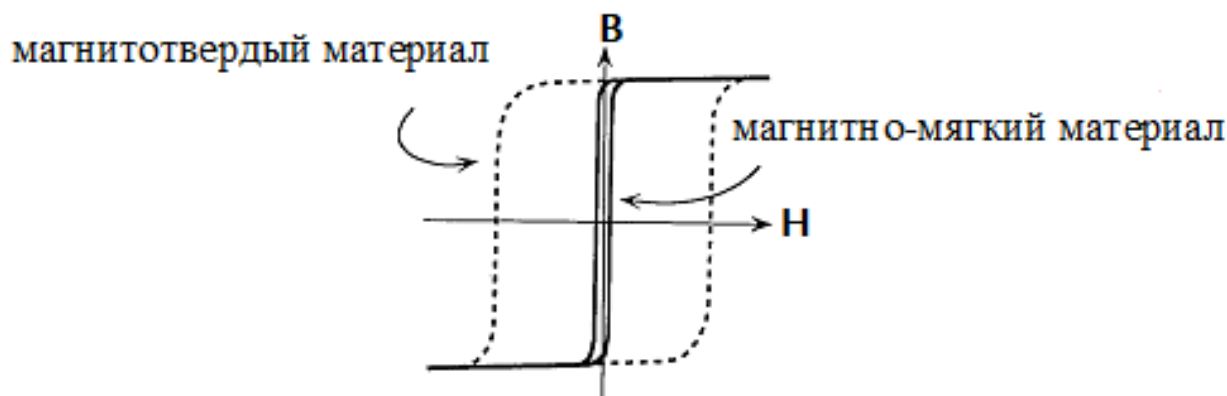


Рис.3. Петли гистерезиса для мягких и магнитотвердых материалов. [33].

### 1.3 Постоянный магнит

Постоянный магнит—это объект, который обладает сильным магнитным полем и сохраняет свою намагниченность даже после удаления внешнего поля. Постоянный магнетизм является следствием магнитных моментов, а магнитные моменты возникают из движения электрического заряда. Движущийся электрон создает магнитное поле посредством своих орбитальных и вращательных движений.

Орбитальное движение—это движение электрона, вращающегося вокруг ядра, создающего небольшую токовую петлю и генерирующего магнитное поле. Спиновый магнитный момент—это магнитный момент, индуцированный спином электронов вдоль оси вращения. Чистый магнитный момент теоретически представляет собой сумму орбитального и спинового моментов.

Чистый магнитный момент в основном определяется атомными магнитными моментами, обусловленными спином электрона. Вклад орбитального магнитного момента невелик по сравнению со спиновым моментом. Когда у атома все электронные оболочки заполнены, орбитальные и вращающиеся моменты уравниваются друг друга, и чистый магнитный момент становится равным нулю. Постоянный магнетизм обусловлен выравниванием магнитных моментов. В большинстве твердых тел магнитные моменты расположены случайным образом в отсутствие магнитного поля.

Когда неупорядоченные магнитные моменты выстраиваются в одном направлении из-за межатомных сил и взаимодействий в электронной структуре, наблюдаются исключительные магнитные свойства, и эти материалы называются постоянными магнитами.

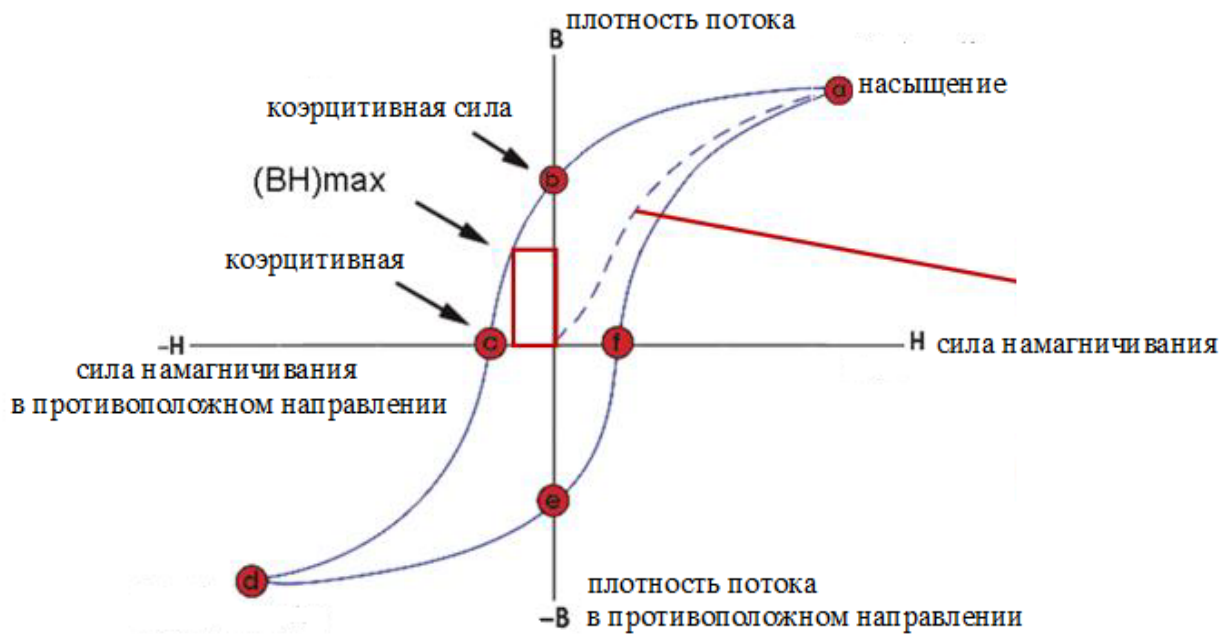


Рис.4. Петля гистерезиса постоянного магнита и этапы выравнивания магнитных моментов.

Магнитные свойства лучше всего описываются петлей гистерезиса[40]. Петля гистерезиса формируется кривыми зависимости плотности магнитного потока от силы намагничивания (рис. 2 - рис. 4). Намагниченность насыщения ( $M_s$ ) достигается тогда, когда все домены находятся в направлении внешнего магнитного поля и все твердое тело становится единым доменом. После удаления приложенного поля ( $H$ ) в постоянном магните остается определенная плотность потока, известная как остаточная плотность ( $M_r$ ). Обратное поле, необходимое для уменьшения оставшейся плотности потока до нуля, называется коэрцитивной способностью ( $H_c$ ). Чистая намагниченность в большей или меньшей степени зависит от внешних магнитных полей. Сила постоянного магнита определяется комбинацией  $(BH)_{max}$ , которая определяется как максимальная площадь квадрата, которую можно поместить во второй квадрант петли гистерезиса. Чем выше  $(BH)_{max}$ , тем меньший объем материала необходим для создания определенного магнитного поля.

#### 1.4 Суперпарамагнетизм



Суперпарамагнитные материалы представляют собой ферромагнитные частицы, окруженные диэлектрическими средами, которые помогают намагничивать частицы в присутствии магнитного поля и размагничивать их при удалении поля. При приложении магнитного поля все магнитные домены в материалах выравниваются по направлению магнитного поля. После того, как внешнее поле устраняется, все частицы возвращаются в исходное состояние без какого-либо остатка (без внешнего магнитного поля все домены случайно ориентированы) [41].

Размеры суперпарамагнитных частиц могут варьироваться от нескольких микрометров до нанометров. Супермагнетизм является свойством магнитных наночастиц, представляющих собой магнитные диполи в виде отдельных доменов при температуре ниже температуры Кюри имеющих высокие магнитные моменты насыщения, нулевые остаточные значения и максимальные температуры упорядочения.

Наночастицы магнетита являются примерами таких материалов, которые широко используются в медицинской магнитной томографии и исследованиях по магнитной гипертермии опухолей, а также для многих других применений в биологических системах, включая целевую доставку лекарственных препаратов [7-20].

### **1.5 Магнитные наночастицы**

Термин магнитные наночастицы используется для обозначения класса новых материалов, функциональные свойства которых определяются не только их структурой и составом, но и размером. Обычно наноразмерные материалы имеют другое поведение, чем объемные материалы с одинаковым химическим составом. Это делает их особенно привлекательными для использования их диагностических и терапевтических эффектов в медицинских целях.

Магнитные наночастицы (МНЧ) - это частицы размером от 1 до 100 нм, состоящие из оксида железа. Они состоят из магнитного ядра из оксида железа с немагнитным поверхностным химическим покрытием существуют в природе во

многих формах, а именно: как магнетит ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), гематит ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) и маггемит ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) [42]. МНЧ могут быть классифицированы в зависимости от их размера, что значительно влияет на их магнитные и биологические свойства. Сверхмалые суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (USPION) имеют диаметр менее 50 нм, а частицы с размерами более 50 нм обозначаются как (SPION) [43,44].

Эта категоризация также зависит от материала частицы и свойств анизотропии и относится к ее магнитному ядру. Покрытие предотвращает агрегацию частиц и повышает их биосовместимость. Диаметр композита ядро-оболочка называется гидродинамическим диаметром и значительно больше размера ядра. Он определяет физико-химическое поведение частицы, тогда как свойства ядра доминируют в магнитном поведении. Размер частиц в диапазоне нанометров является ключевым свойством, делающим эти частицы особенно интересными для биомедицинских применений.

Магнетит ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) представляет собой кристалл черного цвета, обладающий сильными магнитными свойствами, подобный. Кристаллохимическая структура магнетита представляет собой каркас, состоящий из кубической структурной формы плотно упакованных в тетра- и октаэдрической формах групп ионов кислорода, в которых расположены соответственно ионы трёхвалентного и двухвалентного железа.

В последние годы постоянно растет интерес к использованию этих наносистем в различных биомедицинских применениях, таких как целевая доставка лекарств [45,46], гипертермия [47-53], получение изображений биологических объектов и биосенсорика [54-63]. Много литературы посвящено наночастицам оксида железа из-за их превосходных химических, биологических и магнитных свойств, включая химическую стабильность, нетоксичность, биосовместимость, высокую намагниченность насыщения и высокую магнитную восприимчивость.

## **1.6 Наночастицы как системы доставки лекарств**

Использование наночастиц в качестве носителей для распределения лекарств имеет различные преимущества по сравнению со свободным введением лекарств. Клетки поглощают наночастицы с оптимизированными физико-химическими и биологическими свойствами легче, чем более крупные молекулы, поэтому их можно использовать в качестве инструментов доставки лекарств для биологически активных соединений.

Нано-носители имеют высокое отношение объема к поверхности, что делает их идеальными для связывания с большим количеством лигандов на их поверхности. Наночастицы увеличивают локальную концентрацию лекарственного средства, инкапсулируя лекарственное средство и контролируя его высвобождение в клетки и ткани-мишени [64-68].

Преимущества наночастицы перед свободно вводимым препаратом:

- ❖ Защита препарата от преждевременной деградации;
- ❖ Увеличение времени кровообращения;
- ❖ Увеличение срока годности;
- ❖ Улучшенное поглощение лекарств тканями-мишенями;
- ❖ Контроль высвобождения лекарственного средства в клетках/ тканях-мишенях;
- ❖ Улучшенное внутриклеточное проникновение.

## ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ РЕОЛОГИИ КРОВИ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ ГИДРОДИНАМИКИ

### 2.1 Введение

Динамика кровотока играет важную роль в развитии и лечении многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые. В последние десятилетия моделирование кровотока широко использовалось для лучшего понимания симптоматического спектра различных заболеваний с целью улучшения существующих или разработки новых терапевтических методов. До эры компьютеров аналитические решения в области описания кровотока в сосудах производились с большими упрощениями. В настоящее время с использованием компьютерной вычислительной базы уравнения, описывающие динамику кровотока, могут быть решены численно с гораздо меньшими упрощениями, что позволяет получать теоретические результаты близкими к экспериментальным [69].

Начиная с более ранней попытки Эйлера и до недавнего времени, исследователями были введены многие модели крови и кровотока. Более ранние исследователи для простоты считали кровь ньютоновской жидкостью, которая течет в трубке с жесткой стенкой. Позже предположение о том, что кровь является неньютоновской жидкостью, было использовано при изучении кровотока в трубках диаметром менее 1 мм. Чтобы описать неньютоновские свойства кровотока, примерно в 2009 году был введен подход, основанный на использовании решетчатой структуры Больцмана, для моделирования кровотока с учетом биологически обоснованных геометрических форм и граничных условий для давления [70].

В настоящее время исследование кровотока в прямых трубках предполагает комплексное моделирование путем введения бифуркационных и стенозирующих эффектов [20, 69]. Чтобы лучше понять реологию крови вводят теплопередачу и учет влияния магнитного поля на кровоток [23]. Кроме того, кровь не является однородной жидкостью, а также она демонстрирует два типа аномалий в

отношении напряжения сдвига и скорости деформации сдвига [71]. При высоких скоростях сдвига она рассматривается как ньютоновская жидкость, но при низкой скорости сдвига она проявляет неньютоновские свойства.

В 1972 г. Hunter, вероятно, первым сформулировал и решил численно уравнения, описывающие кровоток в артерии с нелинейной вязкоупругой стенкой [69]. Он предположил, что кровь является ньютоновской, однородной и несжимаемой жидкостью. В его модели предполагалось, что кровь течет в цилиндрической трубке с эластичной стенкой в условиях нетурбулентного течения. Стенка артерии содержит эластичные и коллагеновые волокна, что влечет за собой нелинейную зависимость напряжения от времени. Стенка артерии становится жестче при более высоком трансмуральном (через стенку органа) давлении из-за более высокого значения модуля Юнга. Тестирование *in vitro* было использовано для получения экспериментальных данных, позволяющих получить зависимость между трансмуральным давлением и радиусом артериальной стенки.

Кроме того, Hunter [69], чтобы полностью представить свою модель сердце-аорта, моделировал параметры кровотока через бифуркацию с помощью конечно-разностного подхода и программного обеспечения FORTRAN при решении уравнений, описывающих кровоток.

Tsubota и др. [72] ввели новый подход к описанию поведения кровотока в 2005 году под названием *particle method*. Кровь считалась несжимаемой и ньютоновской жидкостью и моделировалась как совокупность дискретных частиц. Кровь также считалась однородной жидкостью с макроскопической точки зрения. Tsubota и др. утверждали, что подход механики сплошных сред с использованием методов конечных разностей (FDM), объемов (FVM) и элементов (FEM), может быть полезным для численного анализа кровотока.

Misra и др. [73] исследовали нестационарное течение крови, рассматривая ее несжимаемой ньютоновской проводящей жидкостью в прямом сегменте эластичной артерии под воздействием однородного поперечного магнитного

поля. Их анализ показал, что скорость движения крови и натяжение стенок уменьшаются с усилением магнитного поля.

За последние десятилетия были проведены многочисленные исследования, которые в большинстве случаев описывают движение ньютоновских, неньютоновских биожидкостей и представляют результаты численного моделирования движения магнитных жидкостей в прямоугольных и круглых трубках [23, 74, 75]. Кровь ведет себя как магнитная жидкость, магнитные свойства которой определяются состоянием оксигенации гемоглобина (форма оксида железа в эритроцитах).

Когда кровь перекачивается через трубку, при сильном магнитном воздействии внешнего магнитного поля магнитные частицы (эритроциты или специальные магнитные контейнеры для доставки лекарств) направляются к стенке трубки и накапливаются на ней. Намагничивание крови можно рассматривать как действие магнитного поля на парамагнитный материал в той области, где течет дезоксигенированная кровь. Когда магнит убирается, эффект магнитного поля исчезает, и кровь движется как однородная жидкость, а поперечный профиль ее скорости является параболическим.

В настоящей диссертации кровь рассматривается как ньютоновская жидкость. Уравнения движения, описывающие течение жидкости (крови), решались численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

## **2.2 Система кровообращения человека**

### **2.2.1 Определение основных реологических понятий**

Кровь состоит в основном из эритроцитов, лейкоцитов, и тромбоцитов, которые взвешены в плазме. С физической точки зрения, поскольку кровь - это жидкость, состоящая из разных компонентов, она вязкая из-за трения двух разных слоев, проходящих друг над другом.

Вязкость - это физическое свойство каждой жидкости. В менее вязких жидкостях, таких как вода, вязкость не зависит от скорости, с которой соседние

слои жидкости скользят друг относительно друга, другими словами, относительные скорости в ламинарном потоке параллельных смежных слоев жидкого тела под действием силы сдвига, называемой скоростью сдвига, и такие жидкости обычно называют ньютоновскими жидкостями.

Кровь представляет собой суспензию частиц, поэтому вязкие свойства крови сложны, и поэтому кровь, строго говоря, является неньютоновской жидкостью. Было показано, что, если диаметр артерии превышает 1 мм, влияние эритроцитов в потоке сводится к минимуму, так как размер эритроцитов слишком мал по сравнению с диаметром артерии, и поэтому в этом случае уместно пренебречь приведением к постоянной вязкости крови [76]. Различные физиологические эксперименты, проведенные в последнее время, показали, что гемодинамические силы играют важную роль при сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз [77].

Моделирование гемодинамики с использованием сосудистых моделей, специфичных для конкретного пациента, стало востребованным, соответственно было проведено большое количество подобных исследований. Многочисленные исследования на основе вычислительной гидродинамики [Computational Fluid Dynamics (CFD)] предоставили огромную информацию и позволили выработать практические рекомендации, которые были недоступны в клинической практике [78].

Как сообщалось в работе [79], в одном из исследований, было проведено моделирование гемодинамики с основным акцентом на брюшную аорту, геометрия которой была построена по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). В работе [79], а также в различных исследованиях того же периода, предполагалось, что стенки сосудов являются жесткими. Только самые последние исследования учитывают деформацию стенок сосудов при моделировании гемодинамики. Например, в работах [80,81] расчеты кровотока проводились с движущимися границами, где для определения движения используется либо теоретическая, либо эмпирическая модель, основанная на измерениях *in vivo*.

## 2.2.2 Деформация сдвига

Напряжение сдвига - это напряженное состояние, при котором форма материала имеет тенденцию меняться (обычно под действием сил скольжения) без особого изменения объема [82]. При деформации сдвига с постоянной скоростью, приложенной к жидкости, имеет место явление течения [83]. Рис.5 иллюстрирует эту концепцию. Жидкость ограничена двумя большими параллельными пластинами. На участке  $A$ , отделенном небольшим расстоянием  $d$ , нижняя пластина удерживается неподвижно. Приложение силы  $F$  к верхней пластине заставляет ее двигаться со скоростью  $V$ . Жидкость продолжает деформироваться до тех пор, пока приложена сила, в отличие от твердого тела, которое подверглось бы только конечной деформации [84].

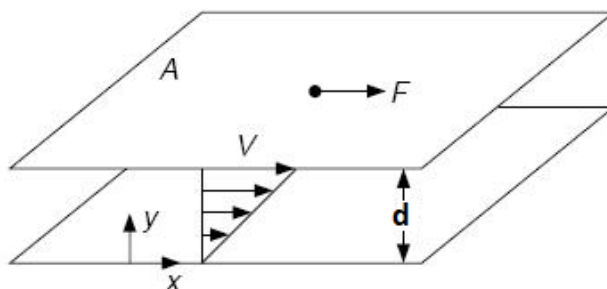


Рис.5. Деформация сдвига в пространстве [84].

Сила прямо пропорциональна площади пластины. Внутри жидкости устанавливается линейный профиль скорости, из-за условия отсутствия скольжения жидкость, ограничивающая нижнюю пластину, имеет нулевую скорость, а жидкость, ограничивающая верхнюю пластину, движется со скоростью пластины  $V$ . Поток на рис.6 представляет собой простой поток сдвига.

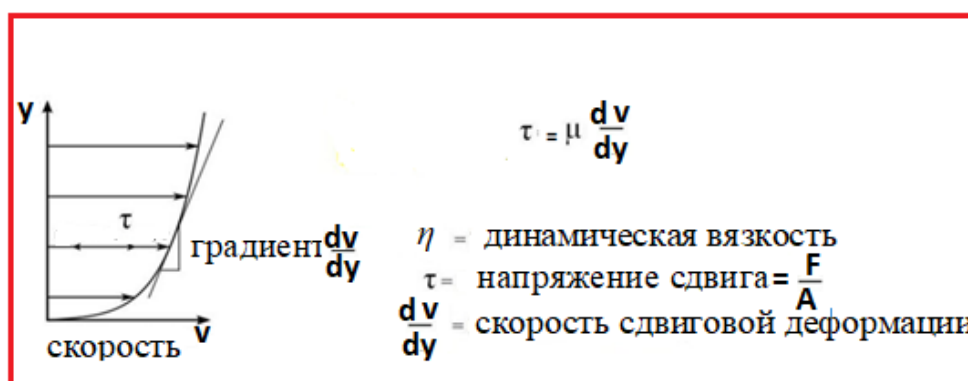


Рис.6. Деформация сдвига жидкости.



### 2.2.3 Вязкость

Определение вязкости подразумевает существование ламинарного потока, который представляет собой движение одного слоя жидкости мимо другого без переноса массы от одного к другому. В этом случае происходит только передача импульса. Вязкость является мерой внутреннего трения между этими слоями. Это трение становится очевидным, когда слой жидкости перемещается относительно другого слоя.

Существует определенная максимальная скорость, с которой один слой жидкости может перемещаться относительно другого, за пределами которой фактическая происходит перенос массы. Это называется турбулентностью. Чем больше трение, тем больше требуется сила, вызывающая это движение, которое называется сдвигом.

Сдвиг происходит всякий раз, когда жидкость физически перемещается путем заливки, растекания, распыления, смешивания и т.д. Высоковязкие жидкости требуют для перемещения большей силы, чем менее вязкие жидкости [92]. Жидкость называется ньютоновской, когда напряжение сдвига  $\tau$  и скорость сдвига  $\dot{\gamma}$  связаны линейно и их пропорциональность постоянна, т.е. динамическая вязкость постоянна и не зависит от  $\dot{\gamma}$  [85]:

$$\tau = \eta \dot{\gamma}$$

Термин вязкость не имеет значения для неньютоновской жидкости, если только он не связан с определенной скоростью сдвига  $\dot{\gamma}$ . Кажущуюся вязкость можно определить как:

$$\eta(\dot{\gamma}) = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

При движении жидкости напряжение сдвига и скорость его изменения влияют на поток в зависимости от их значений. Взаимосвязь между напряжением сдвига,  $\tau$  и скоростью сдвига  $\dot{\gamma}$ , определяет способность жидкостей течь, когда чистое напряжение продолжает изменяться [86]. Для ньютоновских жидкостей

связь между напряжением сдвига и скоростью сдвига является линейной. Эта зависимость иногда выражается с помощью одной постоянной, динамической вязкости,  $\eta$  [87]. При низком сдвиге кровь становится густой и становится более вязкой. Эритроциты выравниваются и агрегируют, образуя руло [88].

Когда образуются руло, они действуют как противодействующая сила потоку жидкости. Образование руло замедляет способность крови течь. Более конкретно, кровь обладает свойствами жидкости Кассона, которая является жидкостью для разжижения при сдвиге, которая показывает, как предел текучести, так и нелинейную зависимость между напряжением и деформацией в системе потока жидкости [89]. Жидкости Кассона демонстрируют три типа поведения в зависимости от значений сдвига:

**1) Низкие значения сдвига.** Когда сдвиг низкий, предел текучести - это приложенное напряжение, которое мы должны превысить, чем сдвиг, чтобы обеспечить приток крови. В случае, если изменения давления недостаточно для преодоления вязкого предела текучести, жидкость не течет. Поскольку жидкость не течет в таких условиях, говорят, что вязкость бесконечна, чтобы создать структурированный поток жидкости.

**2) Сдвиг превосходит предел текучести.** Когда предел текучести преодолевается и кровь становится жидкой, это приводит к нелинейному поведению между напряжением и деформацией. Это состояние возникает при низких или умеренных скоростях деформации ( $\dot{\gamma} < 100 \text{ c}^{-1}$ ). Такие скорости деформации присутствуют в более мелких кровеносных сосудах. Из-за более низкого значения сдвига вязкость остается переменной в разных точках.

**3) Высокие значения сдвига.** Связь напряжения сдвига и скорости сдвига становится более линейной при более высоком значении сдвига ( $\dot{\gamma} > 100 \text{ c}^{-1}$ ), что приводит к постоянной эффективной вязкости. Эти условия описывают поведение крови как ньютоновской жидкости, как показано на рис.7 [90].

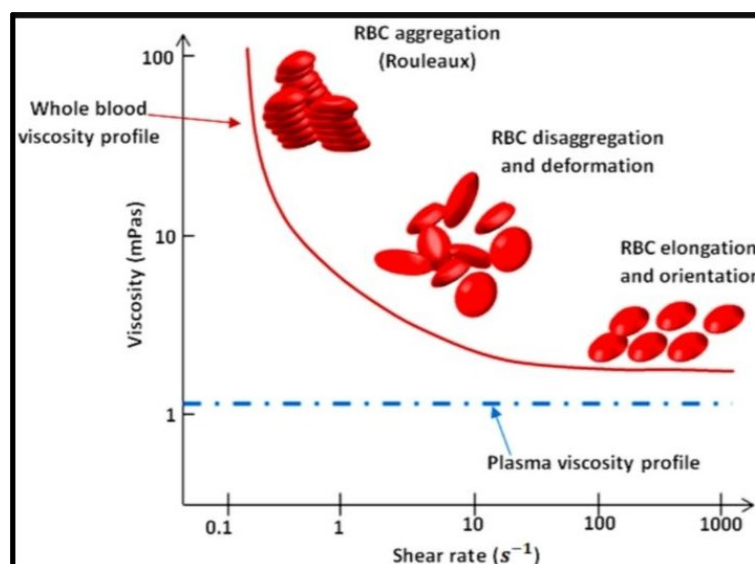


Рис.7. Кривая изменения вязкости крови с изменением скорости сдвига.

## 2.2.4 Ньютоновские жидкости

Ньютоновские жидкости-самый простой тип жидкостей. Они составляют основу классической механики жидкости. Эти жидкости подчиняются закону вязкости Ньютона, заданному уравнением

$$\tau = \eta \dot{\gamma},$$

где  $\tau$ – напряжение сдвига, а  $\dot{\gamma}$  – скорость сдвига.

Для этих жидкостей существует линейная зависимость между напряжением сдвига и скоростью сдвига, т. е. вязкость постоянна и не зависит от скорости сдвига. Графическое представление зависимости напряжения сдвига  $\tau$  от скорости сдвига  $\dot{\gamma}$  представляет собой прямую линию, которая проходит через начало координат, как показано на рис.8. Наклон прямой линии дает значение вязкости  $\eta$  для данной жидкости. Таким образом, вязкость  $\eta$  постоянна для ньютоновской жидкости при заданной температуре и давлении. Ньютоновские жидкости могут быть представлены реограммой, как показано на рис.8.



Рис.8. Кривая расхода и кривая вязкости для ньютоновских жидкостей.

### 2.2.5 Неньютоновские жидкости

Все жидкости, которые не соответствуют критериям ньютоновских жидкостей, классифицируются как неньютоновские жидкости. Их изучение очень важно для нефтяной инженерии, поскольку многие сырые нефти и буровые растворы демонстрируют неньютоновское поведение [91].

В неньютоновских жидкостях вязкость не является постоянной и зависит от скорости сдвига. Другими словами, существует нелинейная зависимость между напряжением сдвига и скоростью сдвига [93]. Жидкости, характеризующиеся независимыми от времени свойствами, - это жидкости, вязкость которых зависит только от скорости сдвига, но не зависит от времени сдвига  $\rightarrow \eta = \eta(\dot{\gamma})$ . Вязкость, соответствующая определенной скорости сдвига, называется кажущейся вязкостью. Их также называют обобщенными ньютоновскими жидкостями. Они подразделяются на два типа: жидкости степенного закона и жидкости с пределом текучести.

### 2.2.6 Жидкости степенного закона

Это жидкости, которые представлены популярным уравнением Оствальда де Ваэля или уравнением степенного закона [94].

$$\tau = M(\dot{\gamma})^n \quad (2.1)$$

где  $M$  и  $n$  – константы модели степенного закона.  $M$ , называемый коэффициентом консистенции, является мерой консистенции жидкости, чем выше значение  $M$ , тем выше вязкость жидкости.

В то время как  $n$  называется индексом поведения потока и представляет степень неньютоновского поведения. Для  $M=\eta$  и  $n=1$  приведенное выше уравнение сводится к закону вязкости Ньютона. Жидкости по степенному закону являются либо жидкостями, разжижающимися при сдвиге, либо жидкостями, сгущающимися при сдвиге. Жидкости, разжижающиеся при сдвиге, являются наиболее широко встречающимся типом независимого от времени поведения неньютоновских жидкостей, которые доминируют в области реологии. Они демонстрируют снижение кажущейся вязкости с увеличением скорости сдвига. Они получены при  $0 < n < 1$  в уравнении степенного закона (2.1). Жидкости, разжижающиеся при сдвиге, называются псевдопластичными жидкостями [95].

С другой стороны, жидкости, сгущающиеся при сдвиге, противоположны жидкостям, разжижающимся при сдвиге, т.е. они демонстрируют увеличение кажущейся вязкости с увеличением скорости сдвига. Они соответствуют  $n > 1$  в уравнении степенного закона (2.1). Жидкости, сгущающиеся при сдвиге, также называются расширяющимися жидкостями [95]. Эти жидкости могут быть представлены реограммами, показанными на рис.9.

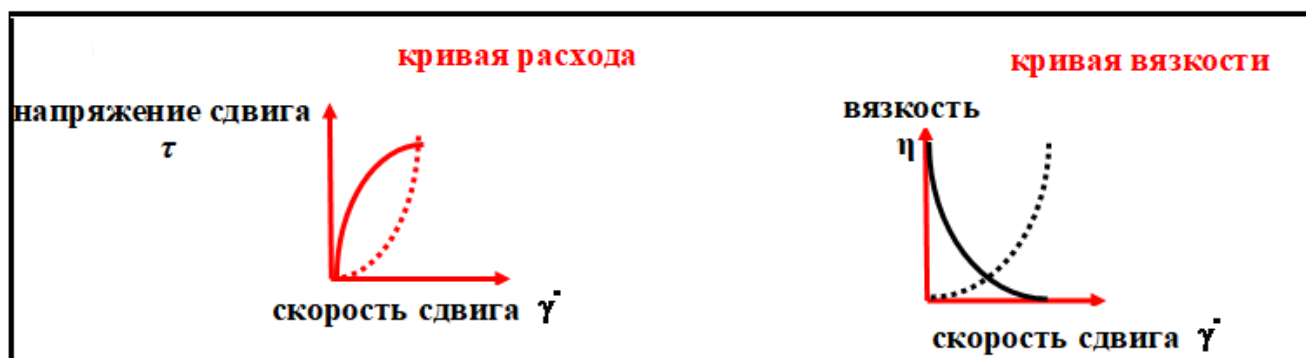


Рис.9. Кривая расхода и кривая вязкости для жидкостей, разжижающихся при сдвиге (сплошная линия), и жидкостей, сгущающихся при сдвиге (пунктирная линия).

## 2.3 Вычислительная гидродинамика

### 2.3.1 Основные принципы CFD

Вычислительная гидродинамика (CFD) становится все более популярным подходом к изучению потоков жидкости как в обычных, так и в уникальных приложениях. Этот метод использует численный подход для решения математических уравнений, описывающих потоки жидкости.

В большинстве случаев эти уравнения представлены в форме уравнений в частных производных. Такие проблемы могут быть связаны с простыми характеристиками потока или иногда со сложными факторами, такими как турбулентность и тепловой поток.

Уравнения CFD могут быть записаны с помощью обычных уравнений, которые хорошо известны в течение многих лет и представляют собой основу механики жидкости. С развитием численных методов способность численно решать уравнения CFD стала широко используемым подходом благодаря достижениям в области вычислительной техники.

Применение CFD началось еще в 1940-х годах [96], но приложения в то время были ограничены небольшой вычислительной мощностью.

Одним из основных преимуществ моделирования CFD по сравнению с экспериментальными методами и теоретическими расчетами является широкий диапазон и возможность исследовать детали, доступные при простом моделировании.

При экспериментальном подходе результаты могут давать крупномасштабные значения, такие как изменения давления на относительно большом участке испытания, график скорости или средняя скорость в интересующей точке и траектории впрыскиваемых частиц. Тем не менее, достижение точных результатов для всей модели может быть дорогостоящим, трудоемким и в некоторых случаях невозможным.

Третье преимущество, которое дает CFD, заключается в том, что обширное моделирование в настоящее время является довольно экономичным по сравнению с экспериментальной альтернативой.

Программные коды, которые используются для решения уравнений гидродинамики, широко доступны, и даже базовые компьютеры способны предоставлять точные результаты для сложных вычислений. Для сравнения, затраты, необходимые для проведения экспериментов, значительно выше даже для простых экспериментов. Вот почему метод CFD является экономически эффективным и точным, и поэтому стал широко используемым подходом в расчетах динамики жидкости.

CFD разбивает геометрию на небольшие ячейки и, следовательно, стремится решить управляющие уравнения для каждой ячейки. Эти уравнения описывают физические аспекты потока жидкости, и для простых потоков они таковы:

- (1) сохранение массы,
- (2) сохранение импульса и
- (3) сохранение энергии, если тепло передается из одной точки пространства в другую.

В настоящее время вычислительная динамика жидкости (CFD) является основной технологией, используемой для оценки активности гемодинамического потока, в сочетании с фактическими данными, включенными в вычислительное моделирование кровотока, что позволяет достичь более практических и точных результатов.

Однако, как часть понимания физического мира с быстрыми вычислениями, некоторые упрощения на моделях всегда необходимы с точки зрения условий потока, геометрии и/или свойств крови. Моделирование вычислительного кровотока начинается с установления физических пределов сосуда, где точность численных результатов связана с правильным представлением геометрии.

### **2.3.2 Уравнения Навье-Стокса**

Эти уравнения описывают, как связаны скорость, давление, температура и плотность движущейся жидкости. Уравнения были выведены независимо Г.Г. Стоксом в Англии и М. Навье во Франции в начале 1800-х годов. Уравнения

представляют собой набор связанных дифференциальных уравнений и теоретически могут быть решены для данной задачи о потоке с использованием вычислительных методов. Но на практике эти уравнения слишком сложны для аналитического решения.

В последнее время высокоскоростные компьютеры используются для получения приближенных решений этих уравнений с высокой точностью с использованием различных методов, таких как методы конечных разностей, объемов и элементов, а также спектральные методы. Эта область исследований называется вычислительной гидродинамикой (CFD).

Уравнения Навье-Стокса состоят из зависящего от времени уравнения непрерывности для сохранения массы [97-99]:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \bar{V}) = 0, \quad (2.2)$$

которое для несжимаемых жидкостей ( $\rho = \text{const}$ ) и для стационарного потока имеет вид:

$$\nabla \cdot \bar{V} = 0, \quad (2.3)$$

и зависящего от времени уравнения сохранения импульса:

$$\rho \frac{\partial \bar{u}}{\partial t} + \rho (\bar{u} \cdot \nabla) \bar{u} = -\nabla P + \eta \nabla^2 \bar{u} + \bar{F}, \quad (2.4)$$

где  $\bar{u}$  — вектор скорости кровотока;  $\rho$  — плотность крови;  $\nabla P$  — градиент давления в потоке;  $\eta$  — динамическая вязкость крови;  $\bar{F}$  — внешняя сила на единицу объема.

### 2.3.3 Основные понятия: ламинарные и турбулентные течения

Ламинарный поток возникает, когда жидкость течет параллельными слоями, без смешивания между слоями. В этом случае в центре трубки наблюдается самый быстрый поток, а у стенки поток останавливается без условия скольжения. Потоки не пересекаются друг с другом, и нет компонента, перпендикулярного



направлению потока. Движение частиц жидкости очень упорядочено и систематично.

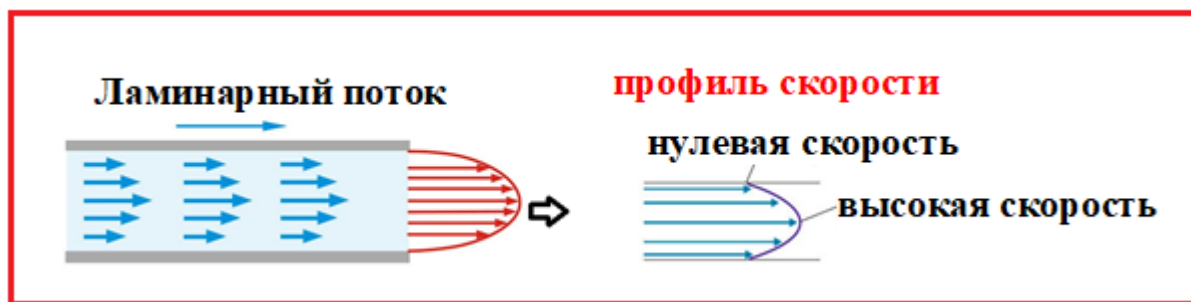


Рис.10.Ламинарный поток и профиль скорости.

С другой стороны, нерегулярное движение жидкости обычно известно, как турбулентность или турбулентный поток, который возникает в большинстве природных или физических явлений. Ламинарное течение на самом деле - это редкое явление в природе. Почти во всех случаях поток на какой-то стадии становится турбулентным.

Переменные турбулентного потока, такие как скорость, плотность, давление и т.д., являются случайными величинами, имеющими некоторые средние значения.

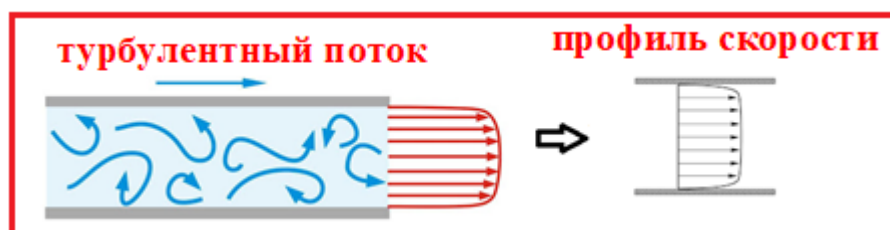


Рис.11. турбулентный поток и скорость профиля.

### 2.3.4 Число Рейнольдса

Число Рейнольдса - это безразмерная величина, которая измеряет тенденцию ламинарного потока к превращению в турбулентный поток. Число Рейнольдса определяется как:

$$Re = \frac{\text{Силы инерции}}{\text{вязкие силы}} = \frac{\rho v L}{\eta},$$

где  $\rho$  – плотность,  $v$ – скорость жидкости,  $L$ – характерная длина и  $\eta$  – вязкость.

Если значение  $Re$  меньше 2300, поток остается ламинарным, а когда он становится больше 4000, поток становится турбулентным [98]. Если значение  $Re$  находится между 2300 и 4000, поток находится на переходной стадии, когда он начинает переходить из ламинарного в турбулентный характер в зависимости от геометрии.

## **2.4 Моделирование и вычислительные инструменты**

### **2.4.1 Моделирование с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics®**

Основная цель этой главы заключается в использовании численного моделирования с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics® для решения уравнений, описывающих поток жидкости и магнитное поле, численно в начальных и граничных условиях, в рамках метода конечных элементов (FEM), который является численным методом поиска приближенных решений дифференциальных уравнений в частных производных.

Система COMSOL Multiphysics®—это мощная вычислительная платформа для моделирования и решения всех типов физических и биофизических научных задач. Эта программа представляет собой интегрированную среду с Конструктором Моделей (Model Builder), в котором собраны все данные среды, что позволяет управлять и добавлять новые функции, используя либо аналитическую (в виде формул в частных производных), либо численную модель (в виде матриц, графов, алгоритмов и методов оптимизаций) и дает полный обзор модели и доступ ко всем функциям.

Программа была разработана в начале 2000 годов в Швеции, в Королевском техническом Университете (авторы Литман и Суиди). Затем она совершенствовалась большим коллективом программистов и исследователей фирмы Softline (президент Карл Битнер). Программа COMSOL первоначально формировалась как дополнение к MathLab, а затем включила все функции расчета уравнений в частных производных в собственный код.

COMSOL Multiphysics® позволяет добавлять произвольные уравнения, характеризующие свойства материалов, вводить граничные условия и отдельные члены уравнений, описывающие источники и теплоотдачу, и даже системы уравнений в частных производных. На основе введенных уравнений могут создаваться новые физические объекты.

Используя пакет COMSOL Multiphysics® для моделирования методом конечных элементов (FEM), были разработаны компьютерные модели для магнитных систем. Это программное обеспечение может быть использовано для моделирования в различных приложениях в физике и технике, особенно в сочетании явлений (мультифизика), поэтому оно представлялось идеальным для решения поставленных в работе задач.

Основной концепцией метода конечных элементов является разделение модели на простые компоненты геометрии (не перекрывающиеся), называемые конечными элементами, и использование вычисления дисперсии для решения проблемы путем минимизации связанной функции ошибки. Таким образом, типичное использование метода предполагает сначала разделение проблемного домена на ряд поддоменов, при этом каждый поддомен представляет собой набор уравнений элементов с исходной проблемой, а затем систематическая рекомбинация уравнений всех наборов элементов в глобальную систему уравнений для получения окончательных уравнений.

У этого метода есть важные преимущества перед другими методами. Основное преимущество этого метода заключается в том, что он может легко описывать объекты со сложными геометриями. Объект с любой сложной геометрической формой дискретизируется на мелкие части, называемые элементами. Этот метод позволяет решать широкий спектр физических и биофизических задач, имеющих сложные математические формулировки.

Глобальная система уравнений имеет известные методы решения и может быть рассчитана для получения численного результата для первоначально заданных значений исходной проблемы.

Таким образом в настоящей работе программное обеспечение COMSOL Multiphysics® для моделирования методом конечных элементов было использовано для решения поставленных в работе задач:

по теоретическому исследованию транспорта магнитных наночастиц (МНЧ) и микрокапсул различных диаметров в кровеносных сосудах;

разработке алгоритма решения задачи транспорта МНЧ в кровеносных сосудах в модели крови, как несжимаемой ньютоновской жидкости, движение которой в сосуде описывается с помощью метода вычислительной гидродинамики на основе решения уравнений Навье-Стокса;

изучению влияние силы сопротивления и внешнего магнитного поля на движение МНЧ в кровеносных сосудах, включая сосуды с бифуркациями;

проведению компьютерного моделирования явлений, возникающих при транспорте магнитных наночастиц и микрокапсул для заданной геометрии сосудов и поля, создаваемого магнитами с известными конфигурациями концентраторов.

COMSOL Multiphysics— это среда, которая может использоваться для описания геометрии, определения физики моделей, получения сетки доменов, решения и результатов после обработки. Основная структура программы исследования представлена в рис.12



Рис.12. Базовая программная структура численного моделирования в COMSOL Multiphysics®.

#### 2.4.2 Процесс моделирования

Процесс моделирования состоит из нескольких шагов, которые (включая первый шаг), соответствуют ветвям дерева проекта Model Builder в интерфейсе COMSOL. Он включает:

1. Выбор соответствующего физического интерфейса или заранее определенных мультифизических связей с добавлением физического интерфейса.
2. Введение параметров компонент и переменных в ветке (definition).
3. Черчение и импорт геометрических компонентов в ветке (geometry).
4. Задание свойств материалов для геометрии в ветке (materials).
5. Задание уравнений модели и граничных условий в ветвях физического интерфейса.
6. Ветвь для создания разделенной сетки (mesh branch).
7. Установки на расчет и исследование в ветви решения (Study).

## 8. Анализ и визуализация результатов в ветви (Results).

### 2.5 Физика моделирования и уравнения

Первым шагом было построение геометрической модели. Для простоты первоначально была выбрана 2D-геометрия кровеносного сосуда. Модельная область для решения задачи содержит две области: первую – область трубки, содержащую вязкую жидкость (кровь), и вторую – область постоянного магнита, как показано на рис.13. уравнения, описывающие задачу, были решены численно с использованием двух различных модулей программного обеспечения COMSOL Multiphysics®. Эти модули включают в себя:

1. Модуль AC / DC для расчета магнитного поля постоянного магнита.
2. Модуль CFD для ламинарного потока жидкости, такой как кровь. Поток крови в этой задаче описывается уравнениями Навье-Стокса, в которых кровь рассматривается как ньютоновская жидкость.

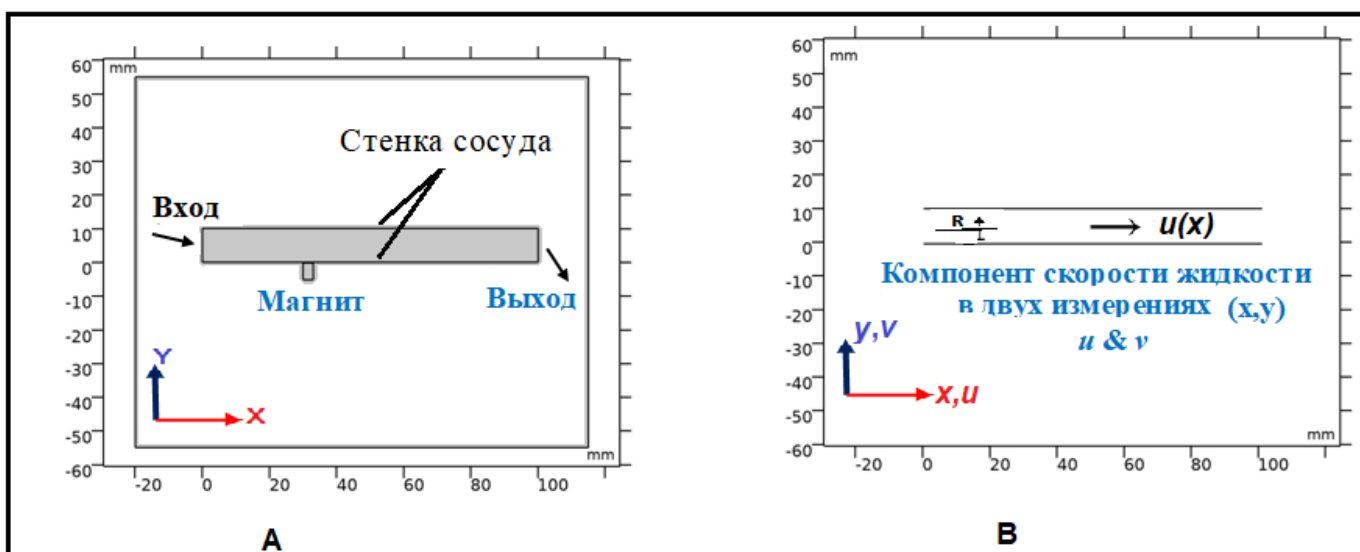


Рис.13. Геометрические параметры для 2D-модели: трубка прямоугольного сечения с размерами 100 мм × 10 мм, постоянный магнит с размерами 3 мм × 5 мм (А); компоненты скорости в двух измерениях (x,y) равны (u,v), соответственно; поток жидкости (крови) через трубку направлен по оси x (В).

Движение крови по трубке (сосуду) можно выразить уравнениями Навье-Стокса Eq.(2.4) [97—99].

В настоящей работе скорость движения жидкости задается на входе трубки, а давление – на выходе. Для установившегося течения на входе и выходе сосуда параметры уравнений не зависят от времени  $\left(\frac{\partial}{\partial t} = 0\right)$ . На входе в сосуд поток крови направлен по оси  $x$  с параболическим профилем скорости и нулевой скоростью в направлении  $y$ , и без скольжения потока на всех стенках трубки ( $u=0$ ),  $[u_x = 2u_{av} (1 - (y/R)^2)]$ , где  $u_{av}$  средняя скорость. Максимальная скорость достигается на оси, полуширина прямоугольной трубки от осевой линии  $R = 5$  мм (рис.13 (В)) соответствует крупным – магистральным сосудам.

## 2.6 Результаты

На рис.14 представлены результаты моделирования для распределения скорости движения крови вдоль и поперек трубки для ньютоновского кровотока при изменении начальной скорости от 0.06 до 0.1 м/с. Показан профиль распределения скорости кровотока в трубке, характерный для ламинарного потока, то есть величина скорости минимальна у стенки трубки и максимальна в центре. Профиль скорости на графике D представлен для сечения D1. Хорошо видно, что по мере увеличения значения начальной скорости профиль скорости отклоняется от параболического. Кровоток описывался с помощью уравнения (2.4).

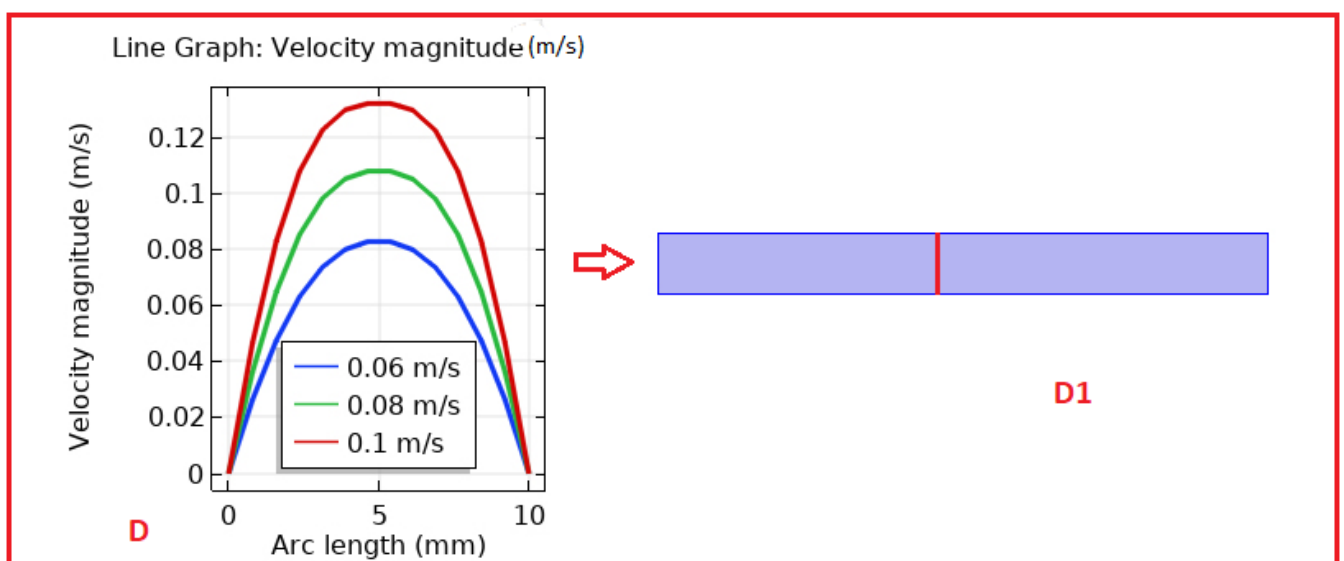
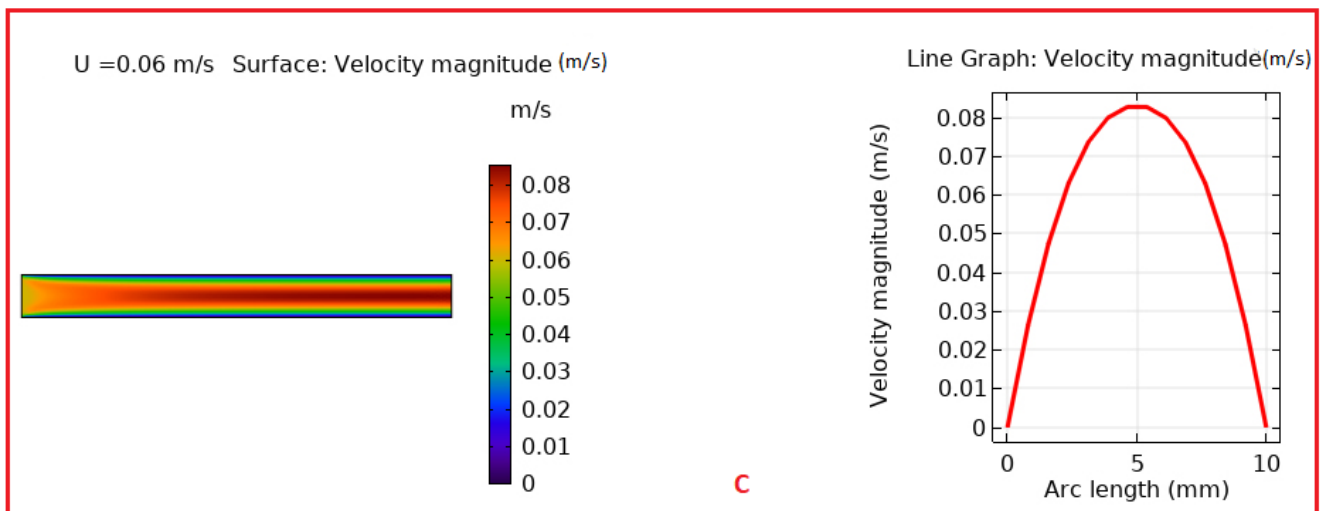


Рис.14. Результаты моделирования: распределение скорости движения крови вдоль и поперек трубки для ньютоновского кровотока при изменении начальной скорости от 0.06 до 0.1 м/с. Arc length – означает длину поперечного сечения трубки по красной линии на D1.

Результаты расчетов распределения магнитного поля при приложении к трубке постоянного магнита приведены на рис. 15. Из моделирования следует, что наибольшая напряженность магнитного поля создается вблизи поверхности стенки трубки.



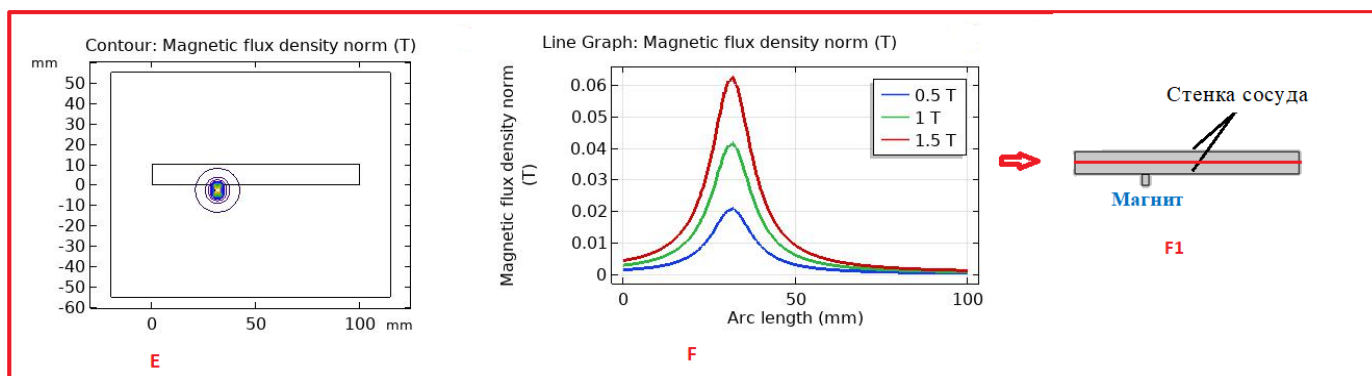


Рис.15. Результаты моделирования: контур плотности магнитного потока для постоянного магнита на расстоянии  $x = 30$  мм от входа в трубку (E); плотность магнитного потока по центру трубки для трех значений плотности магнитного потока магнита (F), Arc length на графике F представляет направление по красной линии, показанной на F1.

**Выводы.** В данном предварительном исследовании рассчитаны профили скорости кровотока в трубке и магнитное поле, создаваемое постоянным магнитом, расположенным снаружи вблизи трубки. Результаты могут быть применены к исследованию транспорта МНЧ в кровеносных сосудах и изучению поведения таких МНЧ, как частицы оксида железа. По мере увеличения сложности проблемы увеличивается количество используемых модулей, COMSOL Multiphysics® позволяет осуществлять взаимодействие между модулями для решения проблем мультифизики, включая биофизические проблемы.

## ГЛАВА 3. ЗАХВАТ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В ПОТОКЕ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Основной целью диссертации является моделирование захвата МНЧ, движущихся в кровотоке внутри капиллярной трубки, при действии на них магнитного поля, создаваемого постоянными магнитами, расположенными вне капиллярной трубки. Для этого было важно детально изучить силы, действующие на эти частицы.

### 3.1 Описание проблемы

Цель данного раздела – это представить упрощенную модель движения сферических МНЧ в кровеносном сосуде. Эти частицы испытывают воздействие силы в неоднородном магнитном поле, что вызывает явление, называемое магнитофорезом – движение парамагнитных и ферромагнитных частиц под действием внешнего магнитного поля.

Внутри капиллярной трубки существует множество различных сил, действующих на магнитные частицы, движущиеся в окружающей жидкости. Эти силы включают в себя магнитную силу ( $F_M$ ), которая возникает за счет магнитного поля с сильным градиентом, создаваемого внешним постоянным магнитом; силу вязкого сопротивления ( $F_D$ ), которая обусловлена движением магнитных частиц относительно окружающей жидкости; гидростатическую силу или силу плавучести ( $F_b$ ); и силу тяжести ( $F_g$ ), обусловленную влиянием силы тяжести на частицы, инерцией и взаимодействиями между частицами.

Однако для простоты рассматриваются только две основные силы, обуславливающие гидродинамическое сопротивление и магнитофорез. Рассматриваемая модель не учитывает силы инерции, плавучести, гравитации и взаимодействия между частицами, поскольку из-за малого размера МНЧ они на несколько порядков слабее магнитной силы. Эти две основные силы, действующие на магнитную частицу, показаны на рис. 16.

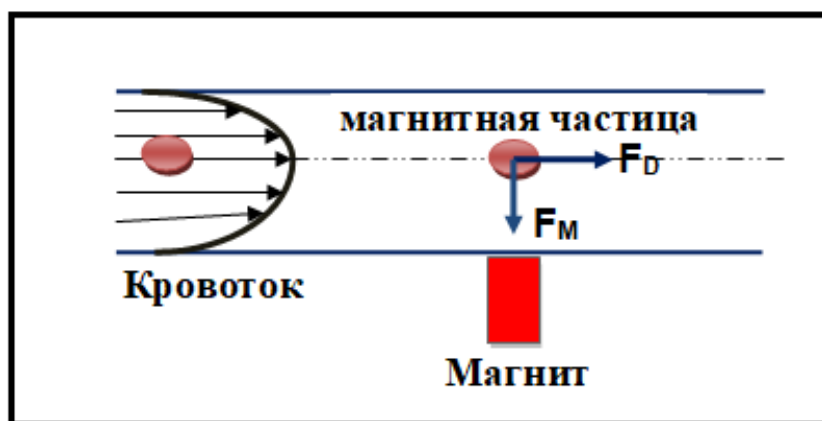


Рис.16. Иллюстрация основных сил, действующих на магнитные частицы, движущиеся в кровотоке под влиянием внешнего магнитного поля от постоянного магнита, расположенного вне капиллярной трубки.

### 3.2 Магнитная сила и магнитная частица

Общая формула для силы на магнитном диполе дается уравнением (см. Главу 1):

$$\bar{F}_m = \mu_0 (\bar{m} \cdot \nabla) \bar{H}, \quad (3.1)$$

где  $\mu_0$  — проницаемость среды,  $\bar{m}$  — дипольный момент и  $\bar{H}$  — это напряженность магнитного поля. Приложенное магнитное поле также может быть выражено как приложенная плотность магнитного потока  $\bar{B}$  (Тесла (Т)), чтобы получить уравнение:

$$\bar{F}_m = (\bar{m} \cdot \nabla) \bar{B}. \quad (3.2)$$

Если частица находится в свободном пространстве,  $\bar{m} = v \bar{M}$ , - это приводит к обычной форме (уравнение 3.1 и уравнение 3.2) магнитной силы:

$$\bar{F}_m = v (\bar{M} \cdot \nabla) \bar{B}. \quad (3.3)$$

где  $v$  — это объем частицы,  $\bar{M}$  намагниченность частицы и  $\bar{H}$  — это напряженность поля.

Учитывая линейную магнитную зависимость, для частицы радиуса  $r$  и магнитной проницаемости материала частицы  $\mu_1$  суммарная магнитная поляризация определяется как [100]:

$$\bar{M}_1 = \chi_1 \bar{H}_1, \quad (3.4)$$

где  $\chi_1 = [(\mu_1/\mu_0) - 1]$  – магнитная восприимчивость. Таким образом, эффективный дипольный момент  $\bar{m}_{\text{eff}}$  выражается как:

$$\bar{m}_{\text{eff}} = 4\pi r^3 k(\mu_1, \mu_2) \bar{H}, \quad (3.5)$$

где коэффициент Клаузиуса-Мосотти  $k$  определяется с точки зрения проницаемости как:

$$k(\mu_1, \mu_2) = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\mu_1 + 2\mu_2}. \quad (3.6)$$

Магнитные частицы испытывают силу в неоднородном магнитном поле, называемой магнитофоретической, которая возникает из-за разницы в магнитной проницаемости частиц и окружающей их среды. Магнитофоретическая сила, индуцированная магнитным полем, воздействует на частицу в кровеносном сосуде; это может быть оценено с помощью уравнений (3.1), (3.5) и (3.6):

$$\bar{F}_M = 2\pi r^3 \mu_0 \mu_2 k(\mu_1, \mu_2) \nabla H^2. \quad (3.7)$$

где  $\mu_1$  — относительная магнитная проницаемость магнитных частиц и  $\mu_2$  — относительная магнитная проницаемость крови. Магнитофоретическая сила в формуле (3.7) пропорциональна градиенту плотности мощности магнитного поля  $\nabla H^2$  и радиусу частицы как  $r^3$  [100].

### 3.3 Сила сопротивления

Сила сопротивления  $F_D$  для сферических наночастиц диаметром  $D$  является силой сопротивления Стокса [101].

$$\bar{F}_D = \frac{18\eta}{\rho_p D^2} m_p (\bar{u} - \bar{v}_p) = 6\pi\eta r_p (\bar{u} - \bar{v}_p), \quad (3.8)$$

где  $\eta$  — вязкость жидкости (крови),  $m_p$  — масса магнитной наночастицы,  $\bar{u}$  — вектор скорости кровотока,  $\bar{v}_p$  — векторная скорость частицы,  $\rho_p$  — плотность

материала частицы,  $D$  — диаметр сферической магнитной наночастицы. Движение магнитной частицы может быть описано уравнением Ньютона:

$$m_p \frac{d\bar{v}_p}{dt} = \bar{F}_M + \bar{F}_D. \quad (3.9)$$

При равновесии между магнитной силой (3.7) и силой сопротивления (3.8):

$$\bar{F}_M + \bar{F}_D = 0, \quad (3.10)$$

выполняется следующее соотношение, которое представляет собой условие захвата МНЧ магнитным полем

$$\bar{v}_p = \frac{\bar{F}_M}{6\pi\eta r_p} + \bar{u}. \quad (3.11)$$

### 3.4 Геометрия модели

Первым шагом было построение геометрической модели. Для решения задачи сначала была выбрана 2х-мерная модель, которая состоит из двух областей: области капиллярной трубки, содержащей магнитные частицы и вязкую жидкость (кровь), и второй области – области постоянного магнита, как показано на рис. 17, А и В.

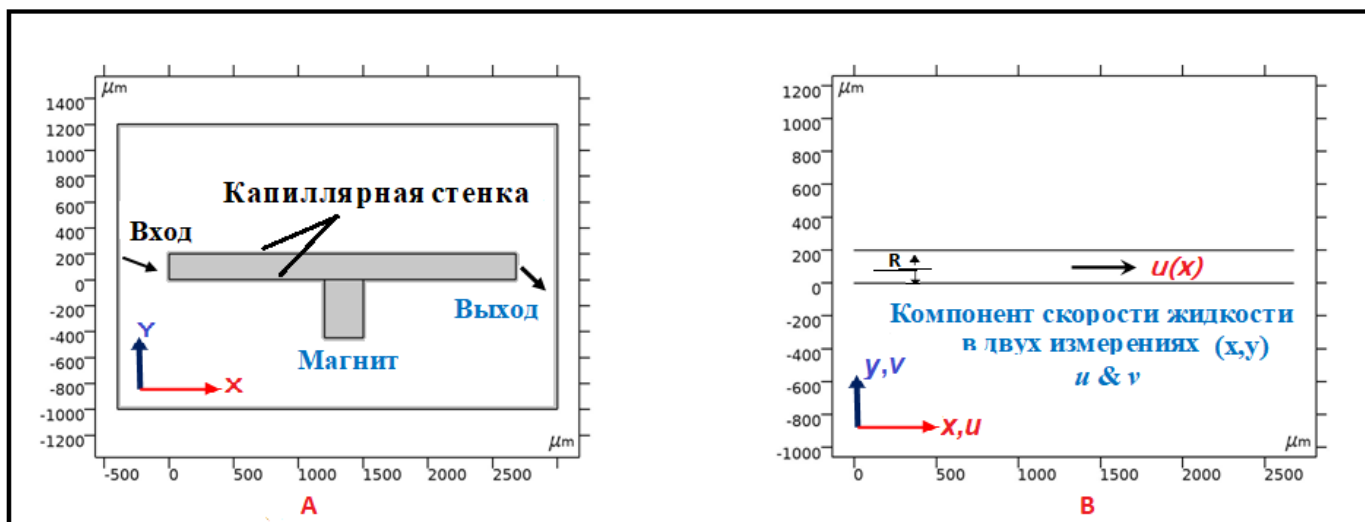


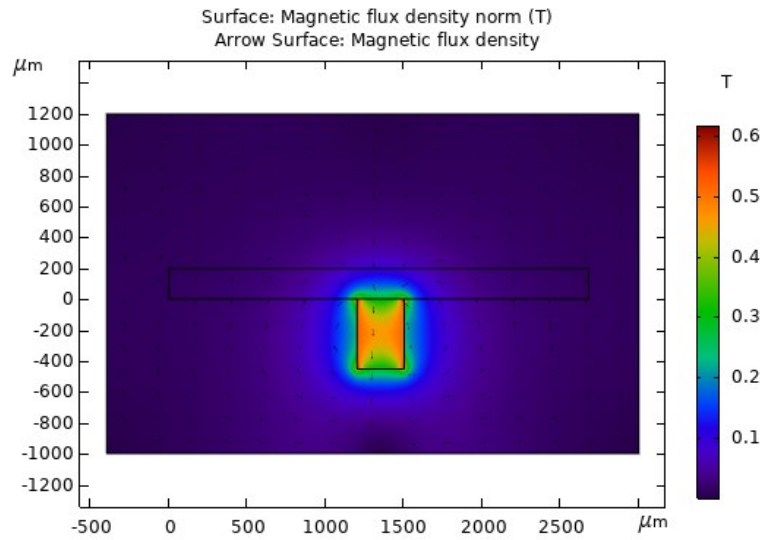
Рис.17. Геометрические параметры для модели (А); компоненты скорости в двух измерениях  $(x,y)$  равны  $(u,v)$ , соответственно; поток жидкости (крови) через трубку направлен по оси  $x$  (В).

Для проведения расчетов уравнения, описывающие задачу, были решены численно с использованием трех различных модулей программного обеспечения COMSOL Multiphysics®: модуль AC/DC для расчета магнитного поля постоянного магнита; модуль CFD для моделирования ламинарного потока жидкости и модуль отслеживания частиц для моделирования траекторий движения захваченных магнитным полем частиц в капилляре.

Скорость на входе описывается параболическим профилем [ $u_x = 2u_{av} (1 - (y/R)^2)$ ],  $u_{av}$  средняя скорость. Максимальная скорость, равная 1 мм/с, и высота капилляра от центральной линии  $R = 100$  мкм прямоугольной капиллярной трубки, как показано на рис.17 (В), были взяты из экспериментальных данных работы [16]. Поскольку ширина трубки (2680 мкм) была более чем в десять раз больше ее высоты  $R$ , задача для решения была рассмотрена как двумерная. В данном исследовании рассматривались сферические частицы, а именно частицы оксида железа с плотностью  $5230 \text{ кг/м}^3$  и диаметром 12 нм. К капиллярной трубке был приложен постоянный магнит с магнитным полем  $B = 0,6 \text{ Тл}$ .

### 3.5 Результаты.

Результаты моделирования представлены на рис.18, где показано пространственное распределение плотности магнитного потока и зависимости плотности магнитного потока на краю магнита от расстояния поперек капиллярной трубки и вдоль ее центральной оси для магнита с размерами  $300 \times 450$  мкм. Из моделирования следует, что наибольшая напряженность магнитного поля создается вблизи поверхности стенки капилляра с сильной неоднородностью магнитного поля на краях.



**A**

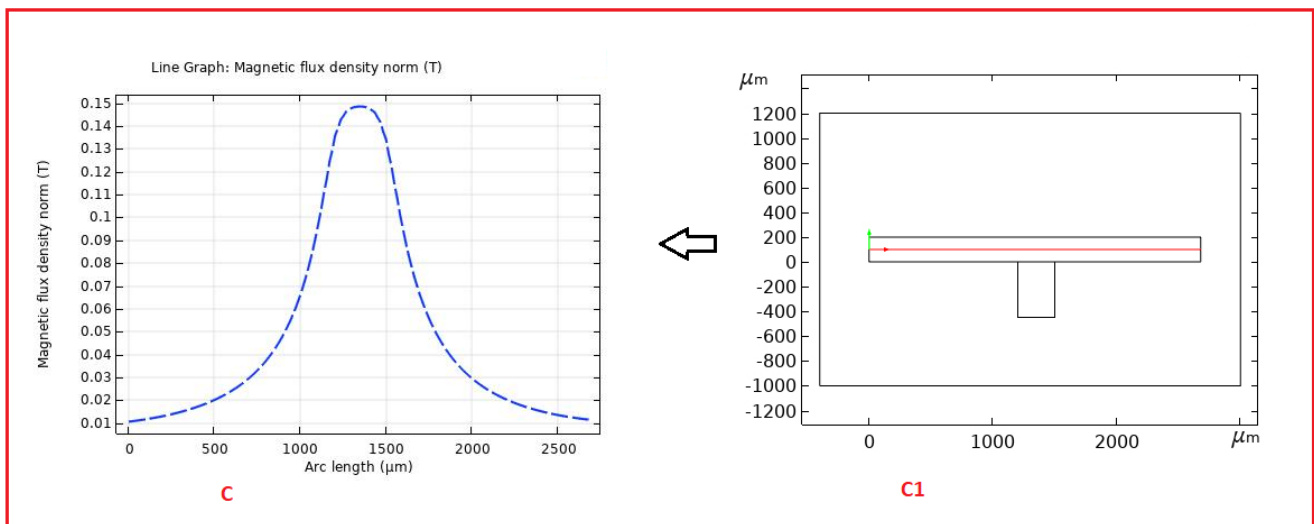
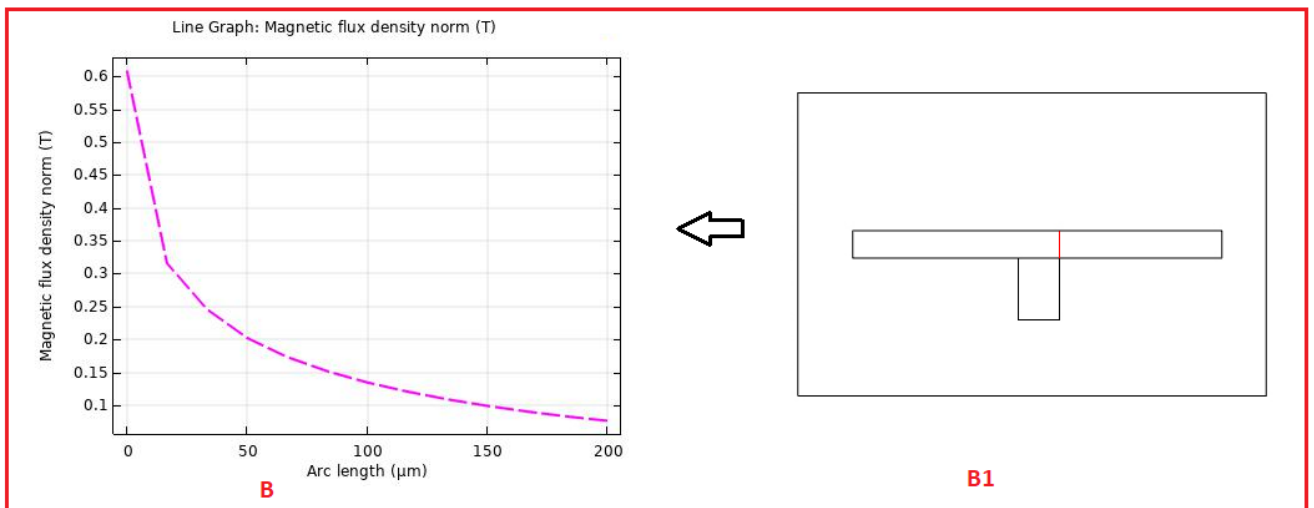


Рис.18. Результаты моделирования распределения плотности магнитного потока (A); зависимости плотности магнитного потока на краю магнита от расстояния

поперек капиллярной трубки (В, В1) (Arc length на графике В представляет направление по красной линии, показанной на В1); зависимости плотности магнитного потока вдоль центральной оси капиллярной трубки(С, С1)(Arc length на графике С представляет направление по красной линии, показанной на С1).

Моделирование движения потока крови было выполнено с помощью уравнения (2.4) при рассмотрении крови как немагнитной ньютоновской жидкости с постоянной динамической вязкостью  $\eta=3.5 \times 10^{-3}$  Pa·s. Поперечное распределение скорости потока крови вдоль капиллярной трубки показано на рис.19, значение скорости минимально у стенки капилляра и максимально в центре.

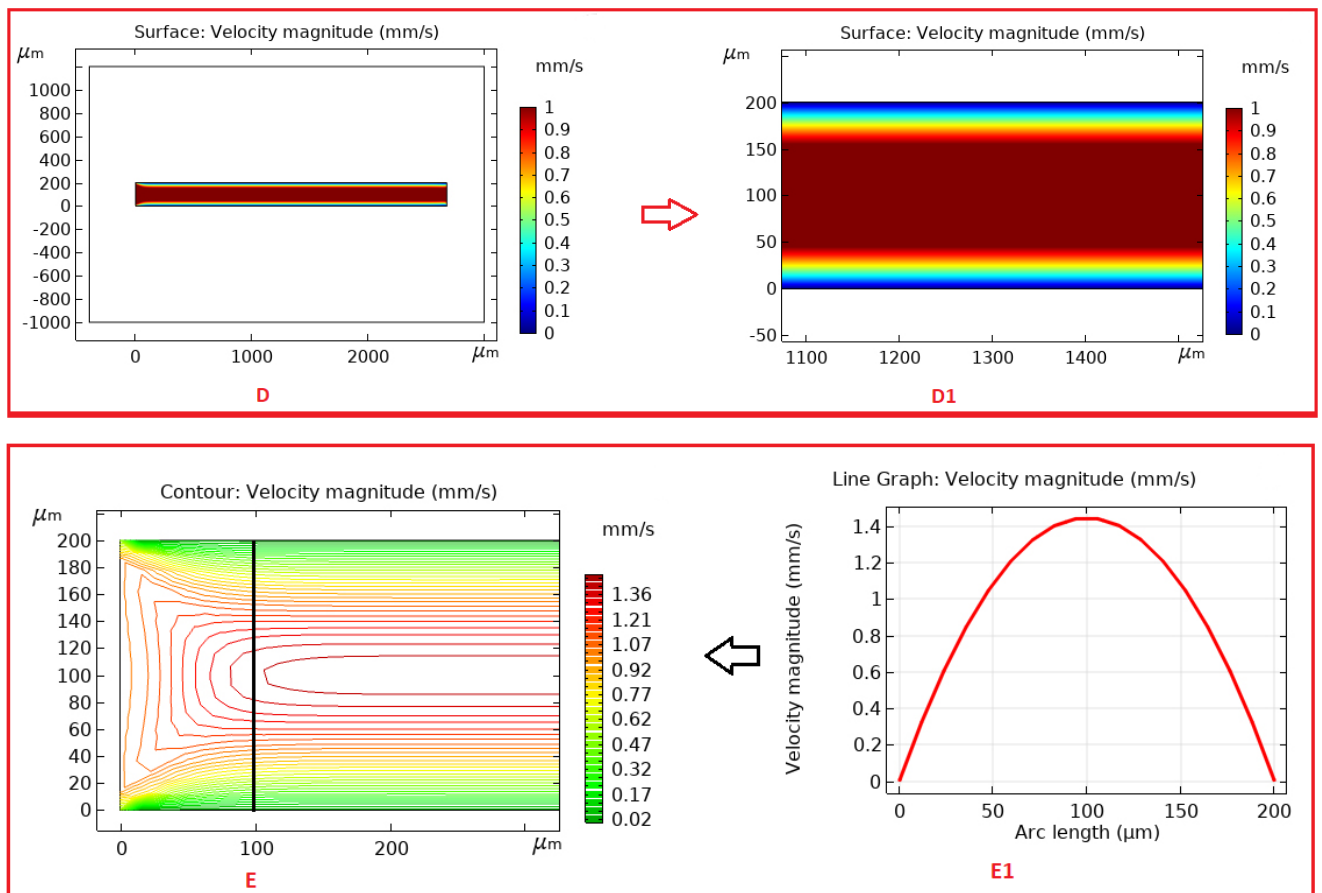


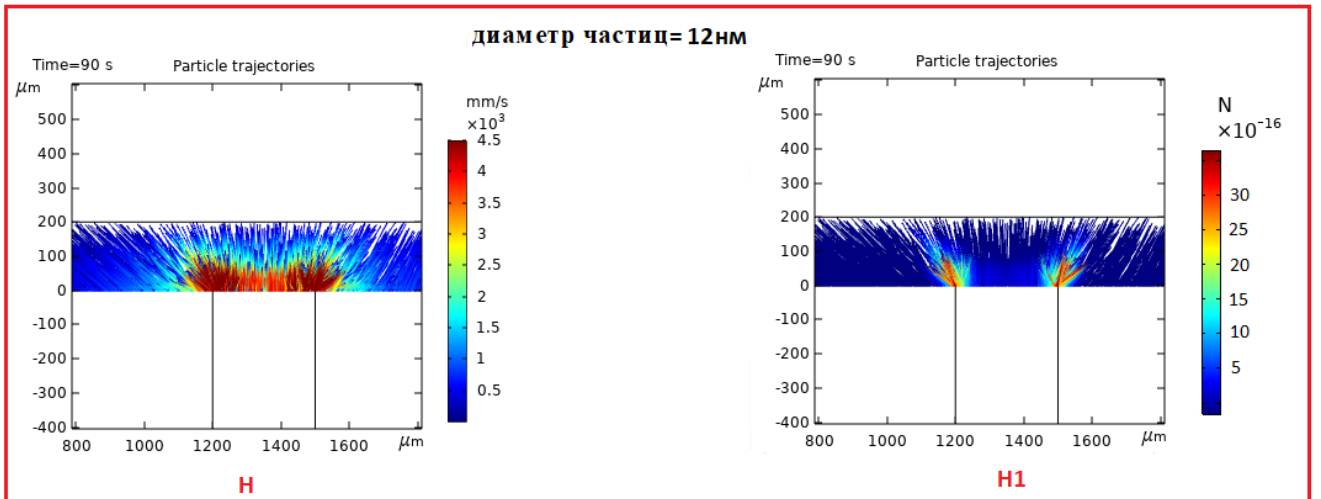
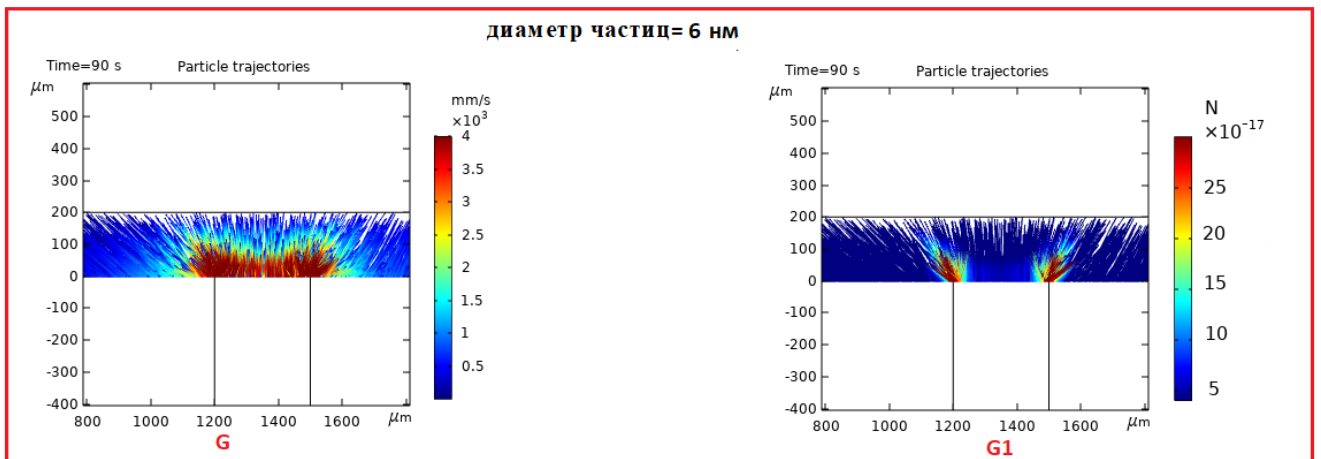
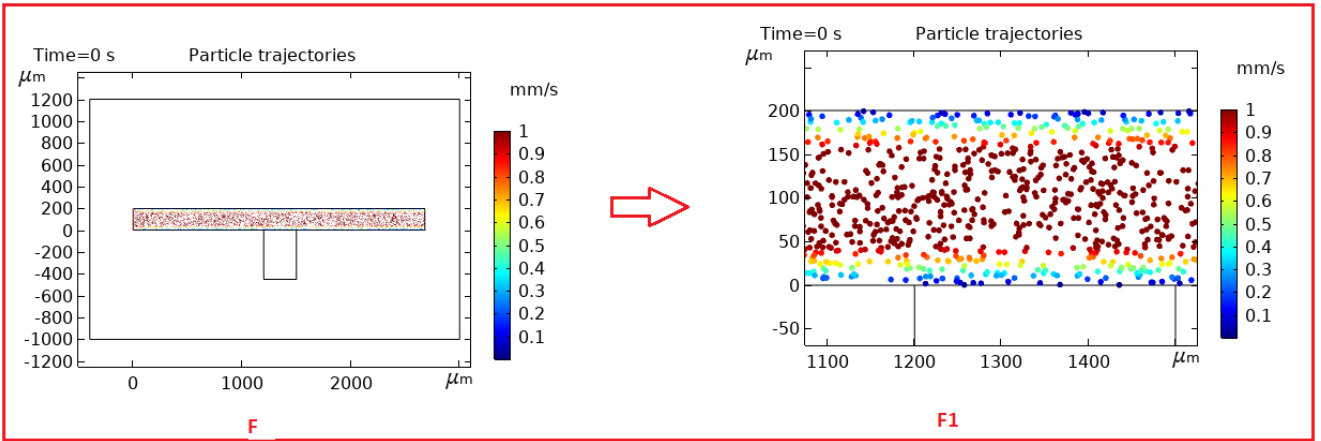
Рис.19. Результаты моделирования распределения скорости движения крови через капиллярную трубку (D, D1 (с увеличением)); поперечное распределение скорости от расстояния вдоль трубки у ее входа (E) и поперечный профиль



скорости для сечения на расстоянии 100 мкм от входа (E1) (Arc length – на графике E1 представляет направление по черной линии, показанной на E).

В данном исследовании 4500 магнитных частиц диаметром 6, 12, 20 или 60 нм вводятся на входе в капилляр и захватываются магнитным полем постоянного магнита. Транспорт частиц через капиллярную трубку зависит от распределения скорости внутри трубки, тот факт, что сила сопротивления на стенке капилляра ниже ее значения на оси, помогает захватывать частицы магнитным полем, как это показано на (рис. 20, F),

В присутствии магнитного поля магнитофоретическая сила должна преодолеть силу сопротивления, чтобы иметь возможность захватить частицу в нужном месте на стенке капилляра. В зависимости от величины магнитофоретической силы магнитное поле может либо захватывать частицу на стенке, либо влиять на ее траекторию вблизи места расположения магнита, большое количество частиц от входа в капилляр направляется в сторону магнита по магнитным силовым линиям, поэтому их концентрация максимальна в пространстве рядом с магнитом, как следует из рис.20 (G1, H1, I1 и J1), что качественно подтверждают предельное условие захвата (уравнение (3.4)), показывая, что эффективность захвата крупных МНЧ выше, чем малых, а в области значительных градиентов магнитных полей (локальное повышение магнитофоретической силы) эффективность сбора наночастиц выше. При этом скорости захваченных полем частиц вблизи магнита лишь немного возрастают при переходе от малых к большим МНЧ (рис. 20, G, H, I и J).



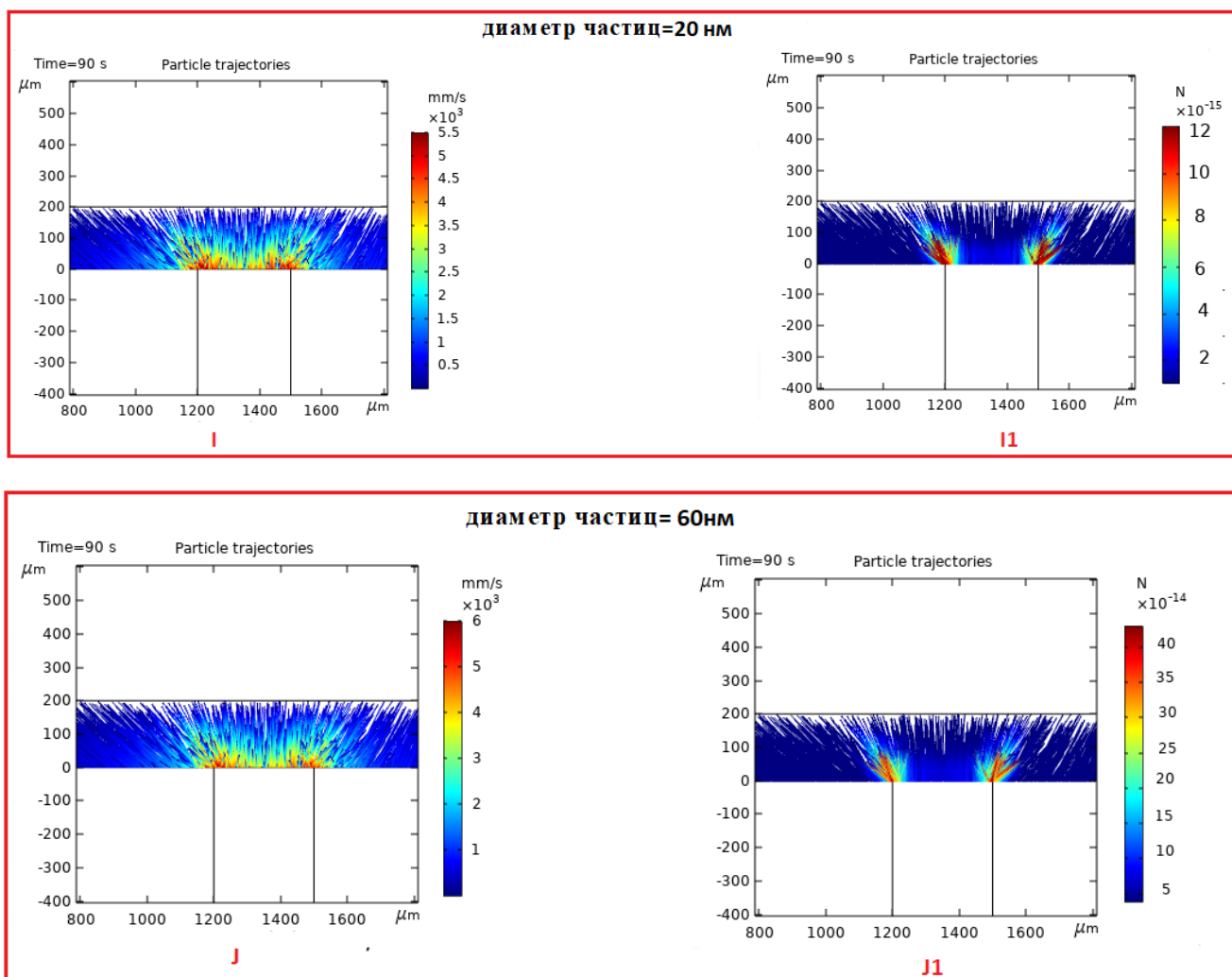


Рис.20. Результаты моделирования распределения силы сопротивления при движении МНЧ через капиллярную трубку без магнитного поля (время 0 с) - представлено в виде траекторий частиц в потоке (F и F1 (с увеличением)); влияние магнитного поля показано в виде индуцированных магнитным полем траекторий МНЧ с распределением скоростей в мм/с (G, H, I и J) и сил в ньютонах (N) (G1, H1, I1 и J1) на 90 секунде действия магнитного поля для частиц диаметром 6, 12, 20 и 60 нм, соответственно.

## Выводы

В данной главе получены численные результаты, относящиеся к влиянию магнитного поля постоянного магнита, помещенного вне капиллярной трубки, на магнитные наночастицы, движущиеся в кровотоке. Улавливание и захват частиц зависит от скорости движения жидкости, размера наночастицы, приложенного магнитного поля и степени его неоднородности. Постоянный магнит с локальной

плотностью магнитного потока порядка 0,6 Тл позволяет магнитным частицам двигаться по траекториям в направлении магнита и накапливаться в целевой области, где существует высокая плотность магнитного потока, что обусловлено доминирующей магнитной силой по сравнению действием силы со стороны потока крови.

Для эффективного управления траекториями наночастиц напряженность магнитного поля и конфигурация магнита должны выбираться с учетом скорости движения потока крови и размеров наночастиц. Использование концентраторов магнитного поля и электромагнитов [16, 102] позволяет настраивать напряженность магнитного поля и его градиент для эффективного захвата наночастиц.

## ГЛАВА 4. МОДЕЛЬ ДОСТАВКИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПО КРОВЕНОСНОМУ СОСУДУ ОСЕВОЙ СИММЕТРИИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ

### 4.1 Описание проблемы

Рассматривается практический пример управления траекториями движения МНЧ с помощью постоянного цилиндрического магнита, локализованного снаружи трубки. Модельная область для решения задачи содержит две области: область трубки с цилиндрическим поперечным сечением, содержащая магнитные частицы и жидкость (кровь), и область постоянного магнита, как показано на рис. 21. Движение потока рассматривается в двух измерениях (2D) с учетом параметров задачи, представленных в экспериментальной работе [16].

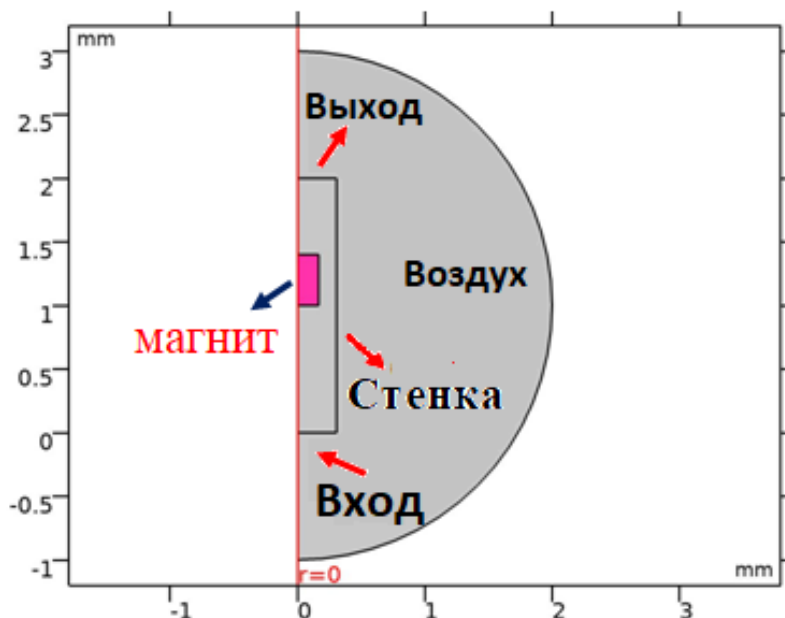


Рис. 21. Геометрия (осевая симметрия) в 2D - модели.

### 1.2 Уравнения движения

Для решения уравнения движения использовались следующие модули пакета COMSOL Multiphysics®.

1. Модуль AC/DC для расчета магнитного поля постоянного магнита с цилиндрическим поперечным сечением.

2. Модуль CFD для ламинарного потока жидкости (крови) в сосуде с цилиндрическим поперечным сечением, который описывается уравнениями Навье-Стокса.

3. Модуль отслеживания частиц для моделирования траекторий движения частиц в кровеносном сосуде.

### 4.3 Результаты

Результаты 2D-моделирования магнитного поля цилиндрического постоянного магнита с индукцией магнитного поля  $B=0.5$  Т, приложенного к сосуду с цилиндрическим поперечным сечением, представлены на рис.22.

Результаты 2D-моделирования потока жидкости (крови) в цилиндрической трубке с осевой симметрией, выполненное с помощью уравнения (2.4), показано на рис.23 (A1). 3D-распределение скорости потока показано на рис.23 (A2) и (A3), а на рис.23 (A4) представлен рассчитанный поперечный контур распределения скорости жидкости по радиусу трубки, показывающий, что величина скорости минимальна вблизи стенки трубки.

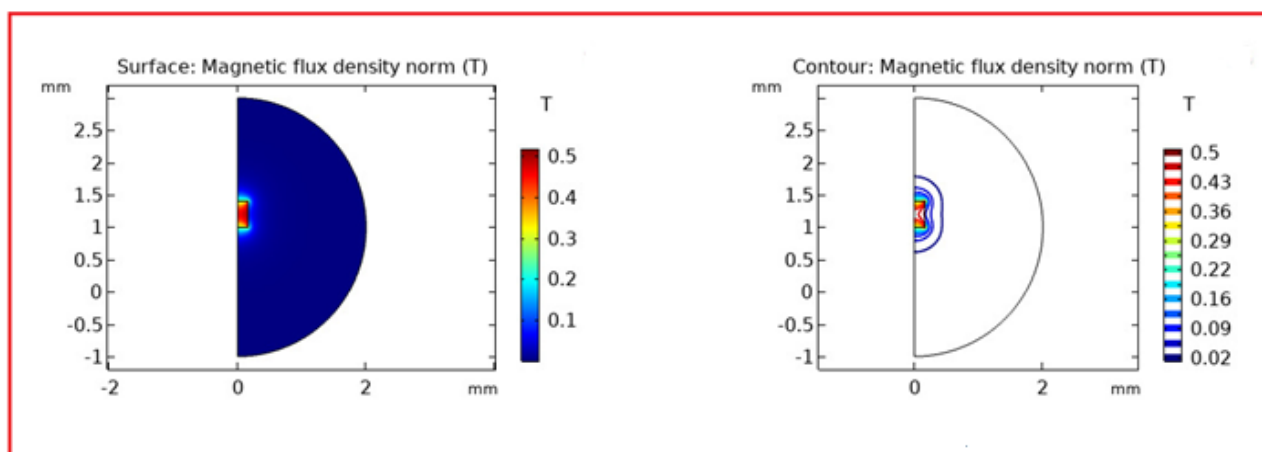


Рис.22. Результаты 2D-моделирования магнитного поля магнита с цилиндрическим поперечным сечением.

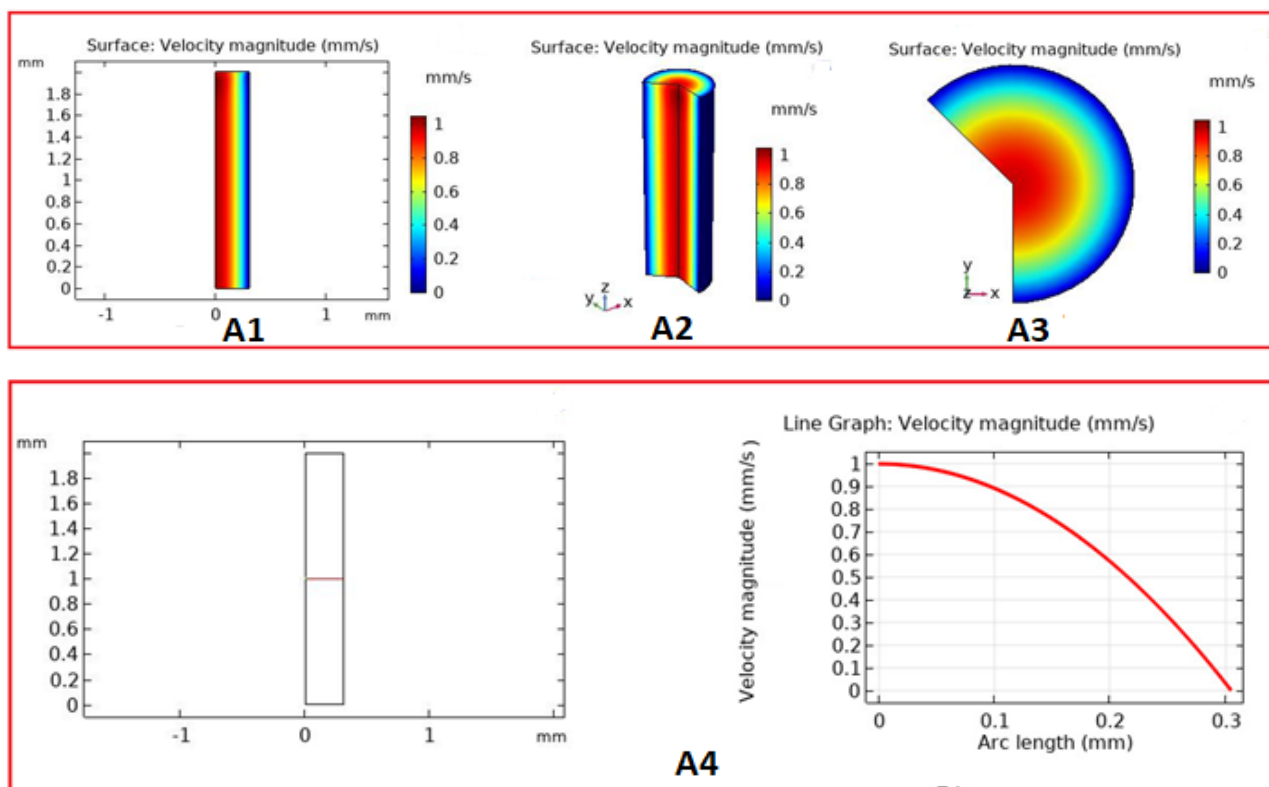


Рис.23. Результаты моделирования параметров потока жидкости (крови) в трубке с цилиндрическим поперечным сечением: 2D-распределение скорости (A1); 3D-распределение скорости (A2) и (A3); поперечный контур распределения скорости жидкости по радиусу трубки (A4); Arc length – на правом графике A4 представляет сечение трубки по красной линии (слева).

В данном исследовании 4500 магнитных частиц диаметром 12 нм инжестрировались через входное отверстие трубки и попадали в область влияния магнитного поля. Результаты моделирования траекторий МНЧ в цилиндрической трубке с осевой симметрией 2D представлены на рис.24, где показаны величины скорости МНЧ при наличии силы сопротивления (A5) и при наличии магнитного поля (A6). В зависимости от величины магнитофоретической силы траектории частиц проходят вблизи магнита, где их концентрация максимальна (A6).

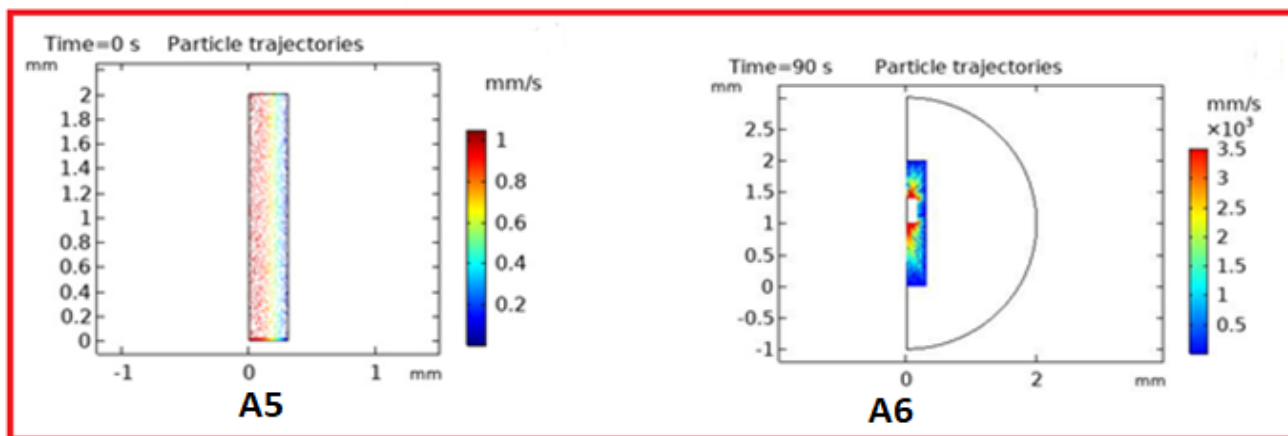


Рис.24. Результаты моделирования траекторий МНЧ в цилиндрической трубке с осевой симметрией 2D: величина скорости частиц при наличии силы сопротивления (A5) и при наличии магнитного поля (A6).

### Выводы

В данной главе получены и объяснены численные результаты влияния магнитного поля, генерируемого постоянным магнитом, помещенным вне трубки, на магнитные наночастицы, движущиеся в кровотоке. В этой модели кровь рассматривается как ньютоновская жидкость с немагнитными свойствами. Напряженность магнитного поля является одним из параметров, определяющих захват магнитных наночастиц на стенке капилляра.

Уравнения Навье-Стокса для жидкости (крови) и уравнение магнитостатики для постоянного магнита решаются численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics®. Результаты, полученные в этом исследовании, могут быть использованы во многих биомедицинских приложениях, включая доставку таргетных препаратов для воздействия на раковые клетки и лечения с использованием магнитно-индуцированной гипертермии.



## **ГЛАВА 5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕРЕНОСА ЧАСТИЦ В СОСУДАХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ**

В этой главе разработана модель для изучения траектории движения и захвата частиц, транспортируемых в бифуркационном кровеносном или лимфатическом сосуде под воздействием цилиндрического постоянного магнита, расположенного вне сосуда.

В этом теоретическом исследовании используются магнитные наночастицы, такие как суперпарамагнитные наночастицы оксида железа ( $Fe_3O_4$ ). Магнит помещают в область, где проходит один из разветвленных сосудов, чтобы направить магнитные частицы из кровотока к мишени. Кровь считается ньютоновской жидкостью; она несжимаема, и ее течение ламинарно.

Модель включает в себя доминирующие магнитные силы и силы сопротивления. Уравнения движения частиц в потоке описываются комбинацией уравнения для постоянного магнитного поля и уравнений Навье-Стокса для жидкости.

### **5.1 Модель переноса наночастиц в разветвленных сосудах**

#### **5.1.1 Описание проблемы**

Постоянный цилиндрический магнит расположен снаружи разветвленного кровеносного сосуда. Модельная область для решения задачи содержит две области: первая-область разветвленных кровеносных сосудов цилиндрического сечения, содержащих магнитную частицу и жидкость (кровь), вторая-область цилиндрического постоянного магнита. Геометрия, используемая в данном исследовании, представляет собой бифуркационный сосуд с одним входом и двумя выходами, как показано на (рис.25А и В). Программное обеспечение COMSOL Multiphysics® было использовано для численного решения уравнений методом конечных элементов для потока жидкости и магнитного поля при заданных начальных и граничных условиях.

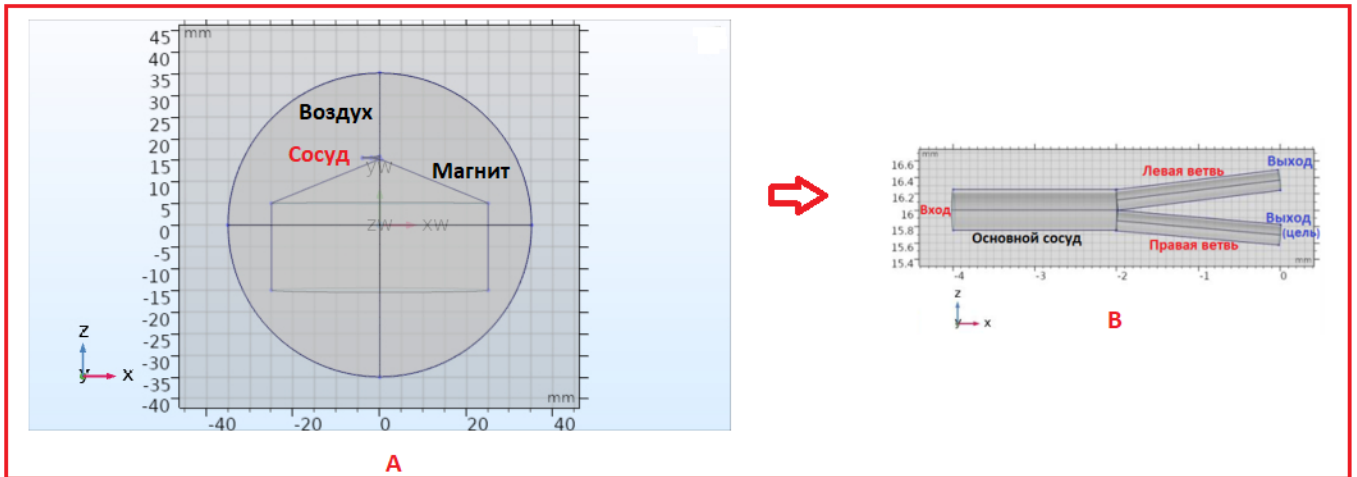


Рис.25. Геометрические параметры модели.

Таблица 1. Размеры кровеносного сосуда, магнита и частиц, а также другие параметры, которые использовались при моделировании.

Обозначение	Размер	Описание
$D_{исходный}$	0.5[мм]	Диаметр материнского сосуда [16]
$l_{исходный}$	2[мм]	Длина головного судна [16]
$D_{ветка}$	0.25[мм]	Диаметр ответвления от сосуда [16]
$l_{ветка}$	2[мм]	Длина ответвления от сосуда [16]
$D_{магнит}$	50[мм]	Диаметр магнита [17]
$l_{магнит}$	30[мм]	Длина магнита [17]
$u_{max}$	1[мм/с]	Максимальная скорость жидкости (крови) [16]
$\rho$	1060[кг/м <sup>3</sup> ]	Плотность крови
$\eta$	$3.5 \times 10^{-3}$ [Па.с]	Динамическая вязкость крови
$D_{частица}$	6[нм]	Диаметр частицы [17]

Для решения уравнения движения использовались следующие модули пакета COMSOL Multiphysics®: AC/DC, CFD и модуль для моделирования траекторий движения.

### 5.1.2 Результаты.

Цилиндрический постоянный магнит с магнитным полем  $B = 0.45$  Тл был приложен к бифуркационному кровеносному сосуду с цилиндрическим поперечным сечением. Поведение магнитного поля описывалось с использованием уравнений Максвелла для магнитного поля и рассчитывалось с

использованием модуля AC / DC постоянного магнита COMSOL Multiphysics®. На рис.26 представлена расчетная зависимость плотности магнитного потока вдоль магнита (C1), хорошо видно, что максимальное поле создается в области наконечника магнита и достигает величины 0.4 Т, по мере удаления от наконечника поле спадает по нелинейному закону и за границами магнита (координаты 25-30 мм (C2)) оно остается еще достаточно сильным, порядка 0.10-0.12 Т, что может повлиять на движение наночастиц в соседних сосудах.

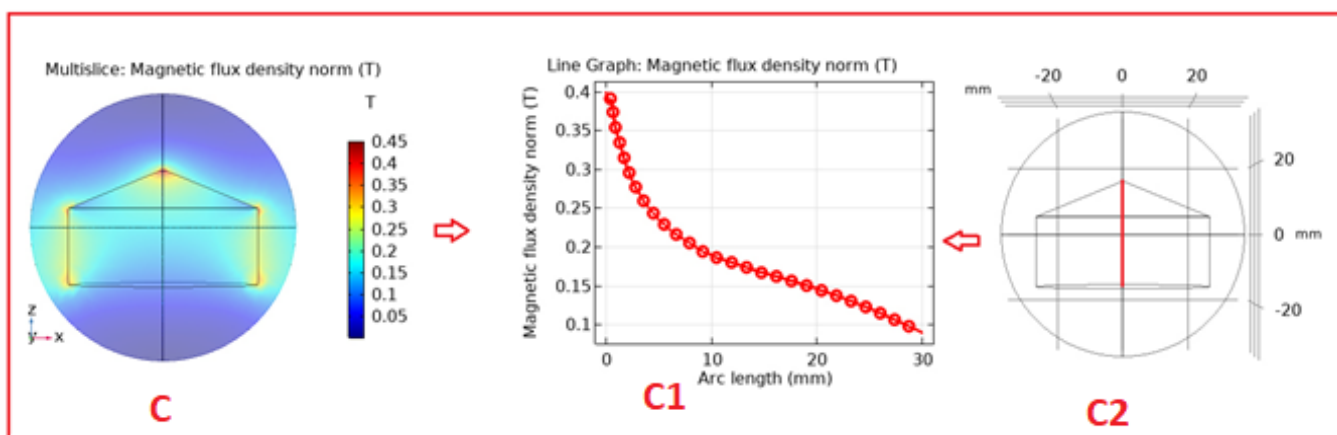


Рис.26. Результаты моделирования магнитного поля постоянного магнита цилиндрического сечения. (Arc length – на графике C1 представляет направление по красной линии, показанной на C2).

В данном исследовании предполагается, что 4500 магнитных частиц диаметром 6 нм входят (инжектируются) в основной сосуд и захватываются постоянным магнитом с цилиндрическим поперечным сечением. Результаты моделирования движения крови и магнитных частиц в бифуркационном кровеносном сосуде показывают направление (поле скоростей, D) и величину скорости движения крови и частиц (величина скорости движения частиц при наличии силы сопротивления, D1) (Рис.27). В присутствии магнитного поля большое количество частиц из области инъектирования направляется к наконечнику магнита, их скорость и концентрация максимальны в пространстве вблизи наконечника магнита, как показано на (D2) и (D3) (Рис.28).

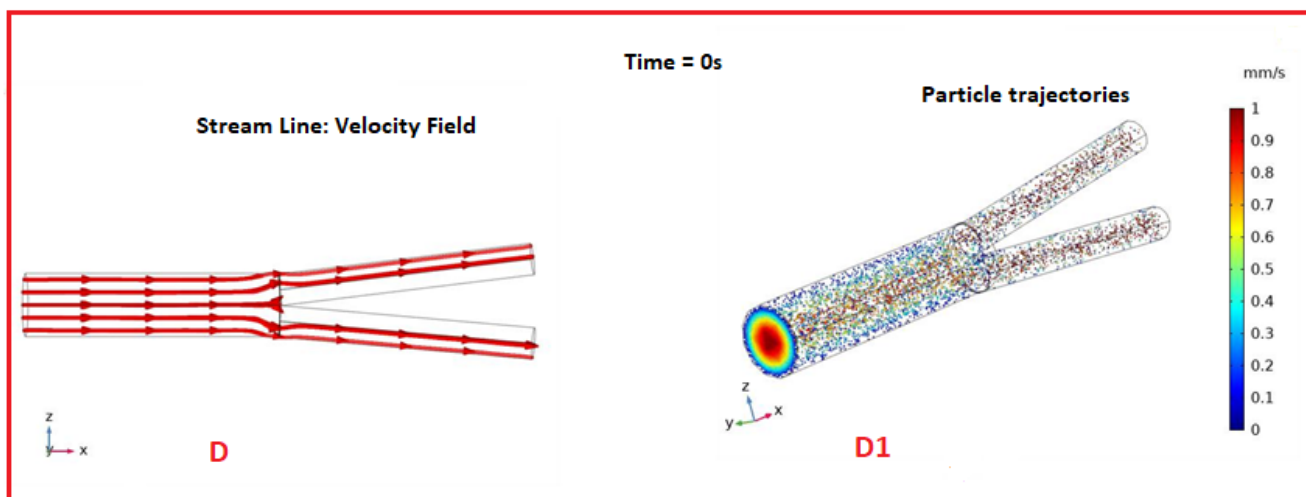


Рис.27. Результаты моделирования скорости движения жидкости через раздвоенный кровеносный сосуд с цилиндрическим поперечным сечением (поле скоростей D); результаты моделирования для распределения скорости движения магнитных частиц в раздвоенном кровеносном сосуде (величина скорости движения частиц при наличии силы сопротивления D1).

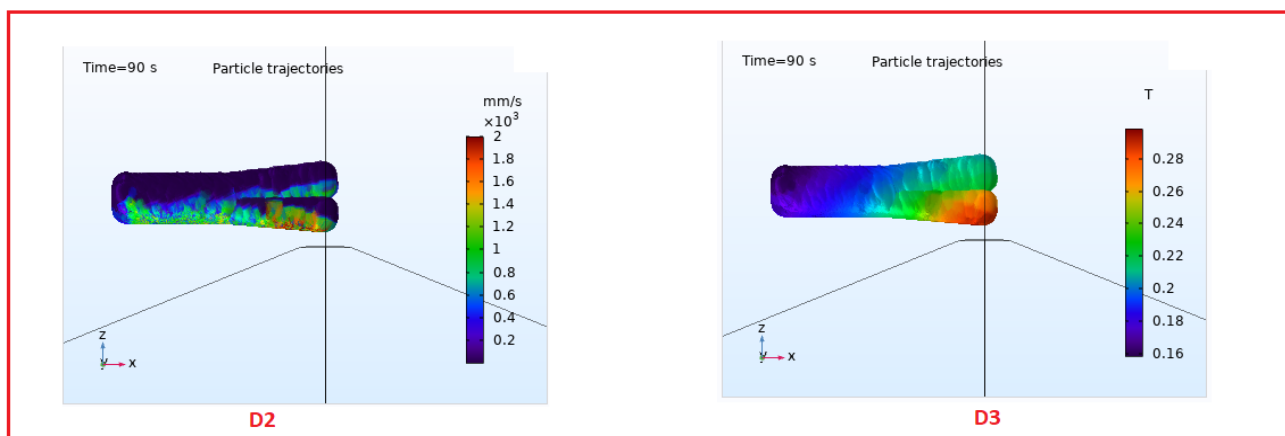


Рис.28. Результаты моделирования траекторий магнитных частиц в раздвоенном кровеносном сосуде. Распределения скорости движения наночастиц (мм/с) размером 6 нм (D2) и магнитной силы, выраженной в тесла (Т), (D3) при действии магнитного поля через 90 секунд после введения МНЧ.

## 5.2 Моделирование переноса и захвата магнитных микрокапсул

### 5.2.1 Описание модели

В этой главе дан еще один практический пример, с помощью которого показана возможность управления траекториями движения магнитных

микрокапсул, которые представлялись однородными сферическими магнитными частицами диаметром 1100 нм и плотностью магнитного материала 2683 кг/м<sup>3</sup>, эквивалентной по магнитным свойствам реальным микрокапсулам, используемым в работе [16]. Микрокапсулы инжестировались через входное отверстие трубки и захватывались магнитным полем постоянного магнита цилиндрического сечения (рис.29), а распределение магнитного поля соответствовало данным рис.26.

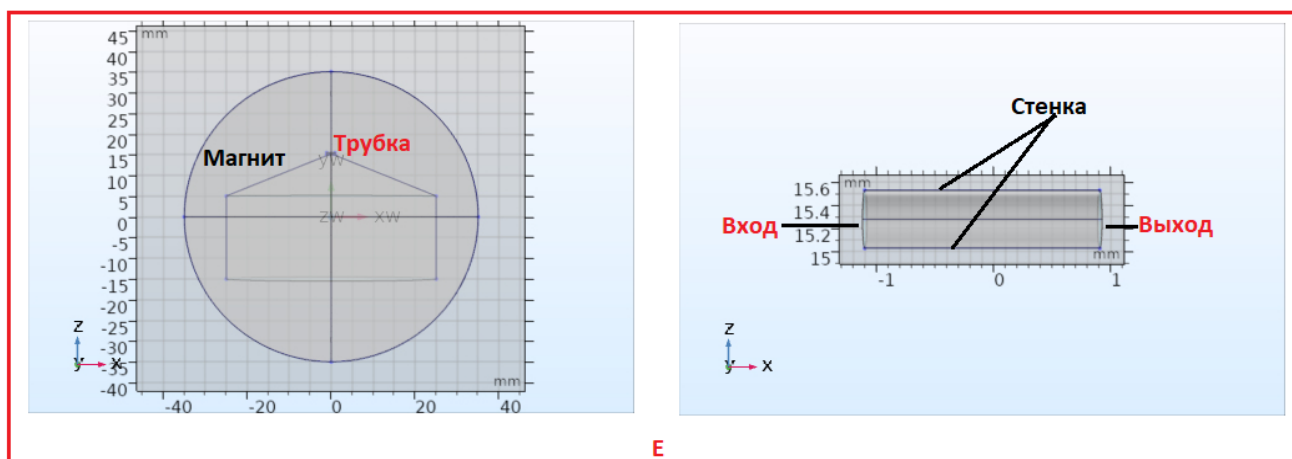


Рис. 29. Геометрические области модели. Диаметр трубки составляет 0,5 мм[16], а ее длина 2 мм.

### 5.2.2 Уравнения движения

Для решения уравнения движения использовались следующие модули пакета COMSOL Multiphysics®.

Модуль AC/DC для расчета магнитного поля постоянного магнита с цилиндрическим поперечным сечением, Модуль CFD для ламинарного потока жидкости (крови) в трубке с цилиндрическим поперечным сечением, который описывается уравнением Навье-Стокса и Модуль отслеживания частиц для моделирования магнитной микрокапсулы в трубке.

### 5.2.3 Результаты

Моделирование потока жидкости (крови) в цилиндрической, выполненное с помощью уравнений Навье-Стокса (2.4), показано на рис.30 (F), а на рис.30 (F2) представлен поперечный контур распределения скорости жидкости по диаметру трубки, показывающий, что величина скорости минимальна вблизи стенки трубки. Результаты моделирования движения магнитных микрокапсул в

цилиндрической трубке (сосуде) представлены на рис.31 и 32. Показаны распределения величины скорости движения микрокапсул при наличии только силы сопротивления (без магнитного поля) (рис. 31) и траектории движения микрокапсул в магнитном поле (рис.32). В присутствии магнитного поля магнитофоретическая сила должна преодолеть силу сопротивления, чтобы иметь возможность захватить микрокапсулы в нужном месте на стенке трубки. В зависимости от величины магнитофоретической силы магнитное поле может либо захватывать микрокапсулы на стенке, либо влиять на их траекторию вблизи места расположения магнита, большое количество микрокапсул от входа в трубки направляется в сторону магнита по магнитным силовым линиям, поэтому их концентрация максимальна в пространстве рядом с магнитом, как это следует из рис. 32, G и G1.

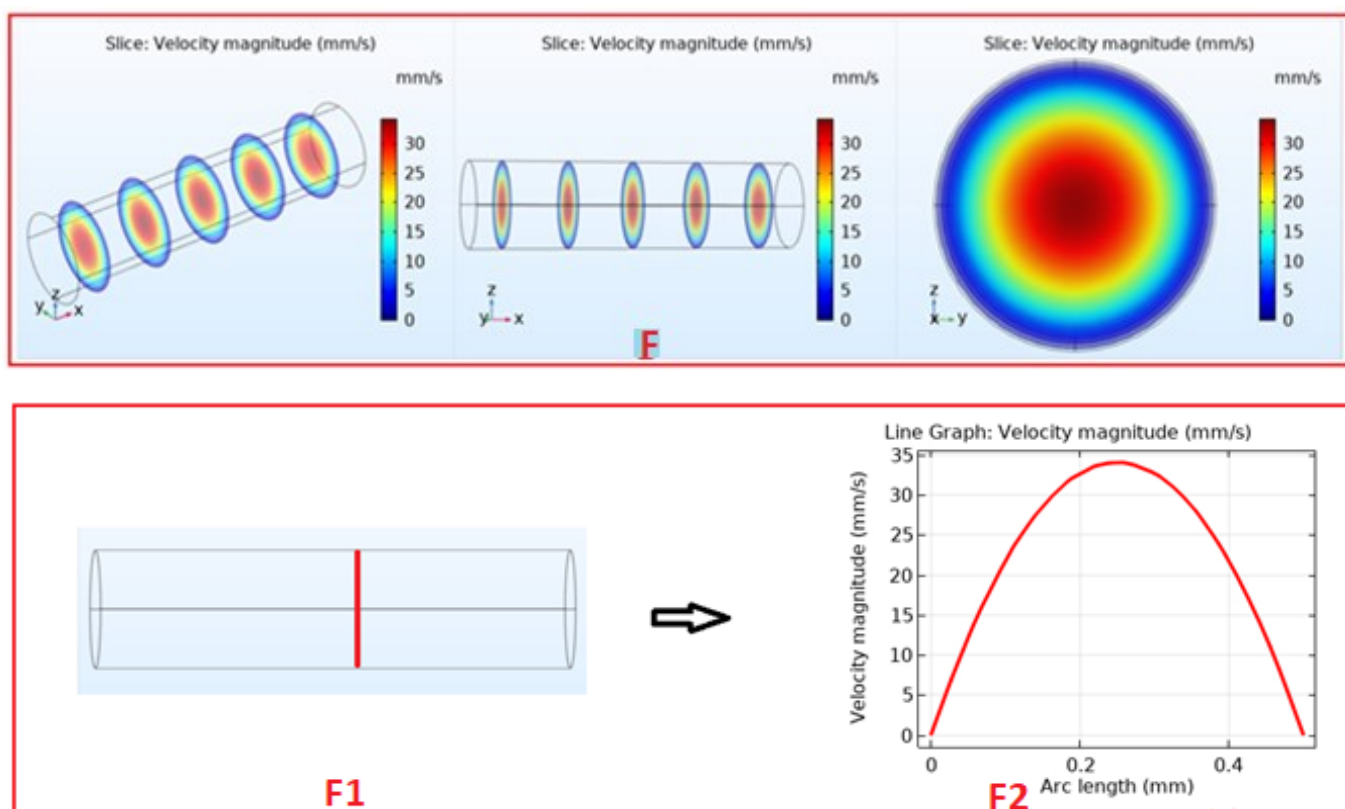


Рис.30. Моделирование потока жидкости (крови) в трубке с цилиндрическим поперечным сечением (F), поперечный контур распределения скорости жидкости по диаметру трубки (F2) Arc length – означает расстояние по прямой линии (F1).

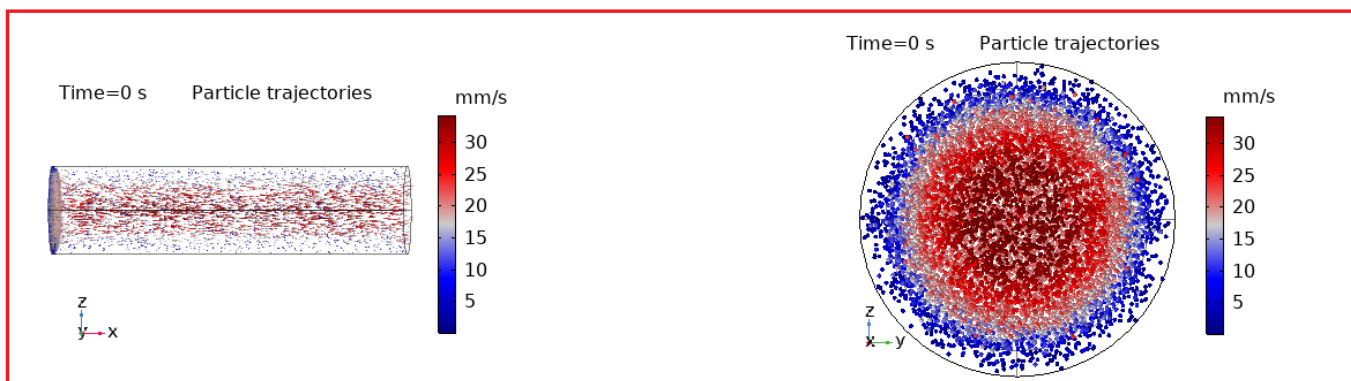


Рис.31. Результат моделирования для движения магнитных микрокапсул в цилиндрической трубке (сосуде). Распределение величины скорости движения микрокапсул при наличии силы сопротивления (без магнитного поля).

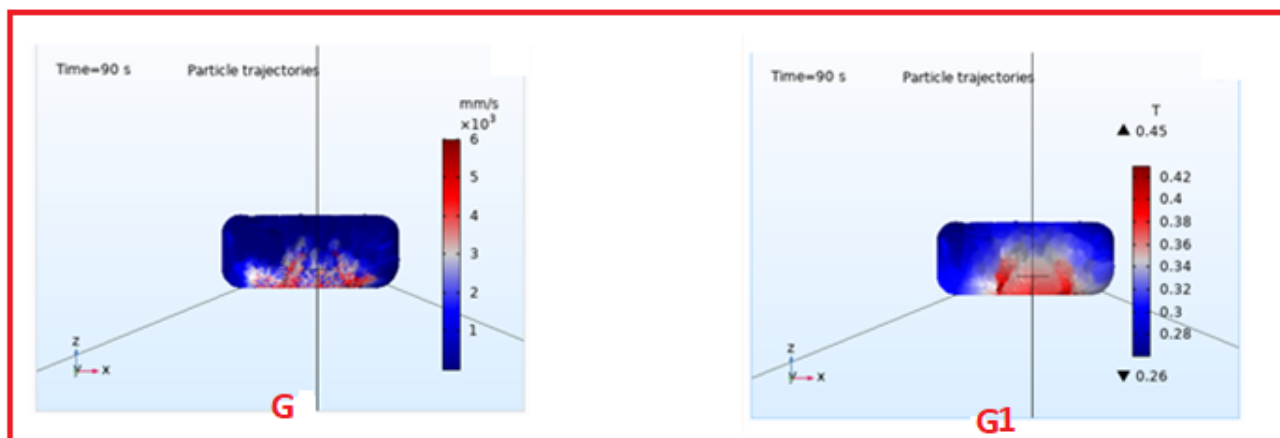


Рис.32. Результаты моделирования траекторий движения магнитных микрокапсул в трубке: распределения скорости движения микрокапсул (мм/с) (G) и действующей на микрокапсулы магнитной силы, выраженной в тесла (T) (G1).

## Выводы

Получены численные результаты, описывающие влияние внешнего магнитного поля, создаваемого цилиндрическим постоянным магнитом, на магнитные наночастицы, движущиеся в потоке жидкости (крови) в области бифуркации кровеносного сосуда под действием двух доминирующих сил - магнитной и силы сопротивления со стороны жидкости (уравнение (2.4)). Характер и скорость движения крови зависит от размера сосуда и его строения, в данном случае скорость является ламинарной и устойчивой с максимальной скоростью не более 1 мм/с. В области бифуркации сосудов диаметром 0.5 мм для

того, чтобы перенаправить частицы размером 6 нм в интересующий нас сосуд необходимо вблизи области бифуркации приложить магнитное поле с индукцией примерно 0.3 Т.

Продемонстрирована возможность модельного представления магнитных микрокапсул как сферических частиц с эффективной равномерной плотностью магнитного материала для расчета их скорости движения и накопления в таргетной области на стенке сосуда.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая стоимость лабораторных и клинических исследований определяет необходимость предварительного теоретического моделирования транспорта магнитных наночастиц в сосудах с использованием надежных данных для всех параметров модели. Использование хорошо апробированного программного обеспечения COMSOL Multiphysics® позволяет в рамках развитых в настоящей работе моделей определять с достаточной точностью скорость и концентрацию доставляемого препарата, а также паразитное влияние магнитного поля на соседние сосуды, не участвующие в доставке препаратов.

Проведенные исследования позволили решить поставленные задачи и получить следующие основные результаты:

Разработаны модели для описания движения магнитных наночастиц (сферические частицы оксида железа  $Fe_3O_4$  с плотностью  $5230 \text{ кг/м}^3$  и диаметром 6, 12, 20 и 60 нм) под воздействием магнитного поля в сосудах различной геометрической формы, включая прямоугольные, цилиндрические и разветвленные, что позволило провести исследования транспорта магнитных наночастиц для двух- и трехмерных моделей сосудов.

1. Уравнение движения магнитных наночастиц можно свести ко второму закону Ньютона. При этом сила, действующая на частицу, будет векторной суммой двух составляющих - первая, сила сноса (сопротивления), определяется воздействием потока жидкости в сосуде на частицу. Уравнения, описывающие эту составляющую, основаны на уравнении Навье-Стокса и учитывают градиент скорости потока от центра сечения, где скорость максимальна, к границам потока, где она в нашем приближении будет нулевой. Вторая составляющая силы, магнитная сила, учитывает взаимодействие частицы с магнитным полем. Эта сила сдвигает частицы в направлении магнита или концентратора магнитного поля, заставляет останавливаться их в потоке и накапливаться, обеспечивая необходимую концентрацию частиц, создающую необходимую дозировку в

системах адресной доставки или позволяющую в дальнейшем разогревать частицы внешним полем в случае гипертермии.

2. В рамках разработанных моделей проведено теоретическое исследование транспорта магнитных наночастиц с использованием комбинации уравнений Навье-Стокса для жидкости, уравнений Максвелла для магнитного поля и уравнений Ньютона для описания движения магнитных частиц в сосудах под действием основных сил, таких как сила сопротивления жидкости и магнитная сила. Результаты были получены путем решения этих уравнений численным методом конечных элементов с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

3. Примеры расчетов для магнитных полей от постоянных магнитов с максимальной индукцией магнитного поля  $B = 0.6$  и  $0.45$  Тл и различными геометрическими формами, используемых в экспериментальных исследованиях, проведенных в Научном медицинском центре СГУ на модельных капиллярах *in vitro* и сосудах животных *in vivo*, показали возможность предварительного численного моделирования транспорта магнитных наночастиц для сложных конфигураций магнитного поля и геометрии сосуда, необходимого для планирования эксперимента на животных.

4. Баланс магнитной силы и силы сопротивления позволяет получить простое выражение для описания результирующей траектории магнитной частицы. Протокол для определения эффективности управления МНЧ можно описать следующим образом: 1) определение геометрии и характеристик потока в одиночном или бифуркационном сосуде в области доставки; 2) выбор градиента магнитного поля; 3) определение скорости и траектории движения магнитных частиц с использованием характеристик кровотока.

5. Показана возможность представления магнитных микрокапсул с магнитными наночастицами, внедренными в стенку микрокапсулы или находящимися внутри полости микрокапсулы, в виде сферических частиц с диаметром, равным диаметру микрокапсулы, но с эффективной равномерной

плотностью магнитного материала по всему объему эквивалентной частицы, и использования такой модели для расчета скорости движения микрокапсул и их накопления в таргетной области сосудистой системы.

6. Дальнейшее внедрение разработанной технологии моделирования предполагается в следующих основных направлениях: 1) моделирование магнитных свойств микрокапсул с реальной геометрией и их траекторий в сосудах с учетом суммарной магнитной силы для всех магнитных наночастиц, встроенных в оболочку микрокапсулы; 2) моделирование траекторий движения магнитных наночастиц и микрокапсул в сильно разветвленных сосудистых системах.

7. Полученные результаты, могут быть использованы во многих биомедицинских приложениях, включая доставку лекарств и гипертермию раковых клеток и, в конечном итоге, для контроля доставляемой дозы препарата в организме человека, чтобы минимизировать побочные эффекты.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю профессору Валерию Викторовичу Тучину за его постоянную поддержку на протяжении всего периода исследований.

Автор выражает благодарность профессору Вячеславу Ивановичу Кочубею (СГУ им. Н.Г. Чернышевского), Дмитрию Энгелевичу Постнову (СГУ им. Н.Г. Чернышевского), профессору Дмитрию Александровичу Зимнякову (СГТУ им. Ю.А. Гагарина), Даниилу Н. Браташову и Максиму А. Курочкину за ценные обсуждения, а также Екатерине Игоревне Селифоновой за помощь при оформлении диссертации.

Автор благодарен физическому факультету Саратовского государственного университета за поддержку его исследовательскими ресурсами на протяжении всего периода исследований.

Автор выражает глубокую благодарность Арабской Республике Египет за предоставление ей стипендии для завершения аспирантуры в Российской Федерации.

Автор выражает благодарность физическому факультету научного факультета Университета Бенха, Египет.

Автор выражает глубокую благодарность своей семье за поддержку и поощрение на протяжении всего периода исследования.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- FEM — Конечно-элементное моделирование;
- FVM — метод конечных объемов;
- FDM — метод конечных разностей;
- MDT — Магнитное нацеливание наркотиков;
- DD — Доставки лекарств;
- CFD — Вычислительная гидродинамика;
- AC — Переменный ток;
- DC — Постоянный ток;
- 2D — Два измерения;
- НЧ — Наночастицы;
- МНЧ — Магнитные наночастицы;
- SPIOs — Суперпарамагнитные наночастицы оксида железа;
- ОКТ — оптическая когерентная томография;
- ДОКТ — Доплеровская оптическая когерентная томография;
- МРТ — магнитно-резонансная томография.

## СПИСОК РИСУНКОВ

Рис.1. Зависимость намагниченности от приложенного внешнего магнитного поля для диамагнитного (синяя пунктирная линия) и парамагнитного материалов (красная сплошная линия).....	21
Рис.2. Петля гистерезиса ферромагнитного материала.....	22
Рис.3. Петли гистерезиса для мягких и магнитотвердых материалов. [33].....	22
Рис.4. Петля гистерезиса постоянного магнита и этапы выравнивания магнитных моментов.....	24
Рис.5. Деформация сдвига в пространстве [84].....	32
Рис.6. Деформация сдвига жидкости.....	32
Рис.7. Кривая изменения вязкости крови с изменением скорости сдвига .....	35
Рис.8. Кривая расхода и кривая вязкости для ньютоновских жидкостей.....	36
Рис.9. Кривая расхода и кривая вязкости для жидкостей, разжижающихся при сдвиге (сплошная линия), и жидкостей, сгущающихся при сдвиге (пунктирная линия).....	37
Рис.10. ламинарный поток и профиль скорости.....	41
Рис.11. турбулентный поток и скорость профиля.....	41
Рис.12. Базовая программная структура численного моделирования в COMSOL Multiphysics®.....	45
Рис.13. Геометрические параметры для 2D-модели: трубка прямоугольного сечения с размерами 100 мм × 10 мм, постоянный магнит с размерами 3 мм × 5 мм (А); компоненты скорости в двух измерениях (x,y) равны (u,v), соответственно; поток жидкости (крови) через трубку направлен по оси x (В).....	46
Рис.14. Результаты моделирования: распределение скорости движения крови вдоль и поперек трубки для ньютоновского кровотока при изменении начальной скорости от 0.06 до 0.1 м/с. Arc length – означает длину поперечного сечения трубки по красной линии на D1.....	48
Рис.15. Результаты моделирования: контур плотности магнитного потока для постоянного магнита на расстоянии $x = 30$ мм от входа в трубку (Е); плотность	

магнитного потока по центру трубки для трех значений плотности магнитного потока магнита (F), Arc length на графике F представляет направление по красной линии, показанной на F1.....49

Рис.16. Иллюстрация основных сил, действующих на магнитные частицы, движущиеся в кровотоке под влиянием внешнего магнитного поля от постоянного магнита, расположенного вне капиллярной трубки.....51

Рис.17. Геометрические параметры для модели (A); компоненты скорости в двух измерениях (x,y) равны (u,v), соответственно; поток жидкости (крови) через трубку направлен по оси x (B).....53

Рис.18. Результаты моделирования распределения плотности магнитного потока (A); зависимости плотности магнитного потока на краю магнита от расстояния поперек капиллярной трубки (B,B1) (Arc length на графике B представляет направление по красной линии, показанной на B1); зависимости плотности магнитного потока вдоль центральной оси капиллярной трубки (C,C1) (Arc length на графике C представляет направление по красной линии, показанной на C1).  
.....55

Рис.19. Результаты моделирования распределения скорости движения крови через капиллярную трубку (D, D1 (с увеличением)); поперечное распределение скорости от расстояния вдоль трубки у ее входа (E) и поперечный профиль скорости для сечения на расстоянии 100 мкм от входа (E1) (Arc length – на графике E1 представляет направление по черной линии, показанной на E).....56

Рис.20. Результаты моделирования распределения силы сопротивления при движении МНЧ через капиллярную трубку без магнитного поля (время 0 с) - представлено в виде траекторий частиц в потоке (F и F1 (с увеличением)); влияние магнитного поля показано в виде индуцированных магнитным полем траекторий МНЧ с распределением скоростей в мм/с (G, H, I и J) и сил в ньютонах (N) (G1, H1, I1 и J1) на 90 секунде действия магнитного поля для частиц диаметром 6, 12, 20 и 60 нм, соответственно.....59

Рис. 21. Геометрия (осевая симметрия) в 2D – модели.....	61
Рис.22. Результаты 2D-моделирования магнитного поля магнита с цилиндрическим поперечным сечением .....	62
Рис.23. Результаты моделирования потока жидкости (крови) в трубке с цилиндрическим поперечным сечением: 2D-распределение скорости (A1); 3D-распределение скорости (A2) и (A3); поперечный контур распределения скорости жидкости по радиусу трубки (A4); Arc length – на правом графике A4 представляет сечение трубки по красной линии (слева).....	63
Рис.24. Результаты моделирования траекторий МНЧ в цилиндрической трубке с осевой симметрией 2D: величина скорости частиц при наличии силы сопротивления (A5) и при наличии магнитного поля (A6).....	64
Рис.25. Геометрические параметры модели.....	66
Рис.26. Результаты моделирования магнитного поля постоянного магнита цилиндрического сечения. (Arc length – на графике C1 представляет направление по красной линии, показанной на C2).....	67
Рис.27. Результаты моделирования скорости движения жидкости через раздвоенный кровеносный сосуд с цилиндрическим поперечным сечением (поле скоростей D); результаты моделирования для распределения скорости движения магнитных частиц в раздвоенном кровеносном сосуде (величина скорости движения частиц при наличии силы сопротивления D1).....	68
Рис.28. Результаты моделирования траекторий магнитных частиц в раздвоенном кровеносном сосуде. Распределения скорости движения наночастиц (мм/с) размером 6 нм (D2) и магнитной силы, выраженной в тесла (Т), (D3) при действии магнитного поля через 90 секунд после введения МНЧ.....	68
Рис. 29. Геометрические области модели. Диаметр трубки составляет 0,5 мм[16], а ее длина 2 мм.....	69



Рис.30. Моделирование потока жидкости (крови) в трубке с цилиндрическим поперечным сечением (F), поперечный контур распределения скорости жидкости по диаметру трубки (F2) Arc length – означает расстояние по прямой линии (F1). .....	70
Рис.31. Результат моделирования для движения магнитных микрокапсул в цилиндрической трубке (сосуде). Распределение величины скорости движения микрокапсул при наличии силы сопротивления (без магнитного поля).....	71
Рис.32. Результаты моделирования траекторий движения магнитных микрокапсул в трубке: распределения скорости движения микрокапсул (мм/с) (G) и действующей на микрокапсулы магнитной силы, выраженной в тесла (T) (G1).....	71

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Muller P., Walters S., Coleman M. P., and Woods L. Which indicators of early cancer diagnosis from population-based data sources are associated with short-term mortality and survival? // *Cancer Epidemiology*. 2018. Vol. 56. P. 161–170.
2. Lilienthal I. and Herold N. Targeting molecular mechanisms underlying treatment efficacy and resistance in osteosarcoma: a review of current and future strategies // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, №. 18. P. 6885.
3. Stanley L. L., Philip P. C., Ralph R. W. New paradigms and future challenges in radiation oncology: an update of biological targets and technology // *Science Translational Medicine*. 2013. Vol. 5, Iss. 173sr2. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005148.
4. Ho L.W., Reina B., Andrew M. R., Yongqiang L., Xiao Y. W. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. Vol 59, Iss 6. P. 491-504.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.008>.
5. Khan A., Arunima R. S, Chandunika RK., Sahu N. K. Magneto-plasmonic stimulated breast cancer nanomedicine. In: N.D. Thorat and J. Bauer (eds.), *External Field and Radiation Stimulated Breast Cancer Nanotheranostics* // IOP Publishing, US (2019), pp. 5-27. <https://doi.org/10.1088/2053-2563/ab2907ch5>.
6. Lina Y., Jingjing Sh., Jinqiao W., Xiaoyan Y., Shiyan D., Saijun L. Nanoparticle-Based Drug Delivery System: A Patient-Friendly Chemotherapy for Oncology // *Dose-Response: An International Journal*. 2020. Vol. 1, Iss. 12. <https://orcid.org/0000-0003-2912-8895>.
7. Ke-Tao J., Ze-Bei L., Jin-Yang C., Yu-Yao L., Huan-Rong L., Hai-Ying D., Fan Y., Yuan-Yuan Z., Xiao-Yi C. Recent Trends in Nanocarrier-Based Targeted Chemotherapy: Selective Delivery of Anticancer Drugs for Effective Lung, Colon, Cervical, and Breast Cancer Treatment // *Journal of Nanomaterials*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9184284>.
8. Aflori M. Smart nanomaterials for biomedical applications: a review // *Nanomaterials (Basel)*. 2021. Vol. 11, №. 2. P. 396.

9. Drozdov A.S., Nikitin P.I., Rozenberg J.M. Systematic Review of Cancer Targeting by Nanoparticles Revealed a Global Association between Accumulation in Tumors and Spleen // *Int.J.Mol.Sci.* 2021. Vol.22. 13011. <https://doi.org/10.3390/ijms222313011>.
10. Rukshin I., Mohrenweiser J., Yue P., Afkhami S. Modeling superparamagnetic particles in blood flow for applications in magnetic drug targeting // *Fluids*. 2017. Vol.2, Iss.29. <https://doi.org/10.3390/fluids2020029>.
11. Barmina E.V., Zavestovskaya I.N., Kasatova A.I., Petrunya D.S., Uvarov O.V., Saraykin V.V., Zhilnikova M.I., Voronov V.V., Shafeev G.A., Taskaev S.Yu. Laser ablation of Fe<sub>2</sub>B target enriched in 10B content for boron neutron capture therapy // 2021. ArXiv: 2109.03608.
12. Popova-Kuznetsova E., Tikhonowski G., Popov A.A., Duflot V., Deyev S., Klimentov S., Zavestovskaya I., Prasad P.N. and Kabashin A.V. Laser-Ablative Synthesis of Isotope-Enriched Samarium Oxide Nanoparticles for Nuclear Nanomedicine // *Nanomaterials(Basel)*. 2020. Vol.10.69. doi:10.3390/nano10010069.
13. Nikitin M.P., Zelepukin I.V., Shipunova V.O., Sokolov I. L., Deyev S.M., Nikitin P.I., Enhancement of the blood-circulation time and performance of nanomedicines via the forced clearance of erythrocytes // *Nat Biomed Eng* 2020. Vol. 4. P. 717–731. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-0581-2>.
14. Zelepukin I.V., Yaremenko A.V., Yuryev M.V., Mirkasymov A.B., Sokolov I.L., Deyev S.M., Nikitin P.I., Nikitin M.P. Fast processes of nanoparticle blood clearance: Comprehensive study // *Journal of Controlled Release*. 2020. Vol. 326. P. 181-191. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.014>.
15. Ringaci A., Yaremenko A.V., Shevchenko K.G., Zvereva S.D., Nikitin M.P. Metal-organic frameworks for simultaneous gene and small molecule delivery in vitro and in vivo // *Chemical Engineering Journal* 2021. Vol. 418. 129386.
16. Voronin D., Sindeeva O., Kurochkin M., Mayorova O., Fedosov I., Semyachkina-Glushkovskaya O., Gorin D., Tuchin V., Sukhorukov G. In vitro and in vivo

visualization and trapping of fluorescent magnetic microcapsules in a blood stream // ACS Applied Materials & Interfaces. 2017. Vol. 9, № 8. P. 6885–6893.

17. Sindeeva O.A., Verkhovskii R. A., Abdurashitov A. S., Voronin D. V., Gusliakova O. I., Kozlova A. A., Mayorova O. A., Ermakov A. V., Lengert E. V., Navolokin N. A., Tuchin V. V., Gorin D. A., Sukhorukov G. B., and Bratashov D. N., Effect of systemic polyelectrolyte microcapsule administration on the blood flow dynamics of vital organs// ACS Biomater. Sci. Eng. 2020. Vol.6. P.389–397.

18. Verkhovskii R. A., Kozlova A. A., Sindeeva O. A., Kozhevnikov I. O., Prikhozhdenko E. S., Mayorova O. A., Grishin O. V., Makarkin M. A., Ermakov A. V., Abdurashitov A. S., Tuchin V. V., and Bratashov D. N. Lightsheet-based flow cytometer for whole blood with the ability for the magnetic retrieval of objects from the blood flow // Biomedical Optics Express.2021.Vol.12, №1.P. 380-394. <https://doi.org/10.1364/BOE.413845>.

19. Alphanđéry E., Biodistribution and targeting properties of iron oxide nanoparticles for treatments of cancer and iron anemia disease// Nanotoxicology.2019. Vol.13, №5.P. 573-596.

DOI: 10.1080/17435390.2019.1572809.

20. Srivastava V. P. and Rastogi R. Blood flow through stenosed catheterized artery: effect of haematocrit and stenosis shape// Comput. Math. Appl. 2010a. Vol.59. P. 1377-1385.

21. Li X.L., Yao K.L., Liu Z.L. CFD study on the magnetic fluid delivering in the vessel in high-gradient magnetic field // Journal of Magnetism and Magnetic Materials.2008.Vol.320,Iss.11.P.1753-1758.

<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2008.01.041>.

22. Zhang X., Luo M., Tan P., Zheng L., Shu C. Magnetic nanoparticle drug targeting to patient-specific atherosclerosis: effects of magnetic field intensity and configuration // Applied Mathematics and Mechanics. 2020. Vol. 41, № 2. P.349–360.

23. Abdel Wahab M., Salem S.I. Magnetohydrodynamic blood flow in a narrow tube // World Research Journal of Biomaterials.2012.Vol.1, Iss.1. P.01-07. ISSN: 2278-7046 & E-ISSN: 2278-7054.
24. Ramazan A., Michael A.Z., Richard. O.C., Judy S.R. Synthesis, characterization and targeting of biodegradable magnetic nanocomposite particles by external magnetic fields // Journal Magnetism and Magnetic. Materials. 2005. Vol.292. P. 108–119. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2004.10.103>.
25. Zinchenko E., Navolokin N., Shirokov A., Khlebtsov B., Dubrovsky A., Saranceva E., Abdurashitov A., Khorovodov A., Terskov A., Mamedova A., Klimova M., Agranovich I., Martinov D., Tuchin V., Semyachkina-Glushkovskaya O., and Kurts J. Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for nonpharmacologic therapy of Alzheimer's disease // Biomedical Optics Express.2019.Vol.10, №8.P.4003-4017. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.004003>.
26. Kim Y., Parada G. A., Liu S., Zhao X. Ferromagnetic soft continuum robots // Science Robotics. 2019. Vol.4, Iss.3, eaax7329. DOI: 10.1126/scirobotics.aax7329.
27. Amy L. O., Vasilica C., Stephanie A. R., Stephen A. B. Phase-resolved magnetomotive OCT for imaging nanomolar concentrations of magnetic nanoparticles in tissues // Opt. Express. 2008. Vol.16, №15. P.11525-11539.
28. Ruchire Eranga W., Kibeom P., Dong-Hyeon K., Mansik J., Jeehyun K. In vivo imaging of melanoma-implanted magnetic nanoparticles using contrast-enhanced magneto-motive optical Doppler tomography // Journal Biomedical Optics. 2016. Vol.21, № 6, 064001. DOI: 10.1117/1.JBO.21.6.064001.
29. Jeehyun K., Junghwan O., Bernard C. Magnetomotive laser speckle imaging // Journal Biomedical Optics. 2010. Vol.15, №1, 011110.
30. Vlachakis N., Pavlou D., Vlachakis V., Pavlou M. & Kouskouti M. An exact solution of Navier Stokes equations for the flow through a diverging artery // Advances in fluid mechanics.2004 WIT Press.

31. Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., Vassilevskii Yu., Volpert V. Methods of blood flow modeling // *Math. Model. Nat. Phenom.* 2016. Vol. 11, №1. P. 1-25.
32. Min H., Shin J., Choi J. and Lee H. Modeling and simulating flow phenomenon using Navier Stokes equation. Proceedings of the international conference on industrial engineering and operations management. Robot // Morocco, april. 2017. P. 11-13.
33. Edward F. Permanent Magnet and Electromechanical Device // *Materials, Analysis and Applications*. Academic, 1st Edition. New York. 2001, 518 P.
34. Getzlaff M. *Fundamentals of Magnetism* // 1st ed. Springer Verlag. 2007.
35. Masuhiro Y., Yoshifumi T. *Magneto-Science: Magnetic Field Effects on Materials: Fundamentals and Applications* // 1st ed. ch. 1. Springer. 2006.
36. Craik D. J. *Magnetic Domains* // *Reports Prog. Phys.* 1961. Vol. 24, №1. P. 116.
37. Allan H. M. *The Physical Principles of Magnetism* // Wiley, New York. 1965. DOI: 10.1109/9780470546581.
38. Cullity B.D., Graham C.D. *Introduction to Magnetic Materials* // 2<sup>nd</sup> ed, IEEE Press, Wiley. 2009. P. 568.
39. Janet H., Silvia M. *Nanomedicine and Drug Delivery Strategies for Treatment of Genetic Diseases*. 2011. Vol. 95, №11. P. 241-266. DOI: 10.5772/24366.
40. Neenu S., Gareth J.S. J., Romisa A. & Shareen H. D. Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) // *Nano Rev.* 2010. Vol. 1, №1. P. 5358. DOI: <https://doi.org/10.3402/nano.v1i0.5358>.
41. David J. *Introduction to magnetism and magnetic materials* // A CRC Press Company Boca Raton London New York Washington, D.C. Second edition 2015, 588 P.
42. Hung J.C., Chene Y.C., Chin-Yih H., Wanquan J., Yanga H.C., Yang S.Y., Horng H. E. Preparation and properties of superparamagnetic nanoparticles with narrow size distribution and biocompatible // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2004. Vol. 283, Iss. 2-3. P. 210-214. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2004.05.022>

43. Jia-Kun X., Fang-Fang Z., Jun S., Fang W., Mi S. Bio and nanomaterials based on  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ //Molecules.2014.Vol.19,№12.P.21506-21528.  
<https://doi.org/10.3390/molecules191221506>.
44. Byung-Kwan L., Elyse C. T., Seong D. K. The use of magnetic targeting for drug delivery into cardiac myocytes // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 2019. Vol. 473. P. 21-25.
45. Chili Z., Xun L., Xia Z., Hong Y., Zhilei Q., Xinghui L., Zhenye M., Qiaorong H., Chonghua P. A facile one-step method for preparation of  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CS}/\text{INH}$  nanoparticles as a targeted drug delivery for tuberculosis//Materials Science and Engineering:C.2017.Vol.77.P.1182-1188.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.137>.
46. Yanhong X., Yuling S., Yixin Z., Bing Y., Youqing S. and Hailin C. Multifunctional  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}$ -based nanoparticles coupling optical/MRI imaging and pH/photothermal controllable drug release as efficient anti-cancer drug delivery platforms// Nanotechnology.2019. Vol. 30, №42.
47. Juan W.,Aipeng D.,Wei J.,Renbing T.,Yewen S.Synthesis and in vitro evaluation of pH-sensitive magnetic nanocomposites as methotrexate delivery system for targeted cancer therapy// Materials Science and Engineering:C. 2017. Vol.71. P.132-140. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.084>.
48. Fuentes-Garcia J. A., Diaz-Cano A. I., Guillen-Cervantes A., Santoyo-Salazar J. Magnetic domain interactions of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles embedded in a  $\text{SiO}_2$  matrix// Scientific Reports. 2018. Vol. 8, № 1, 5096. DOI: 10.1038/s41598-018-23460-w.
49. Qianling L., Yuntao L., Xinyu D., Peng Z., Xiao T., Yuejiao Z., Mei S., Guili S., Zhenhai Z., Gang P., Zhirui G., Kangzhen Z., Yuntao L.  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$  composite magnetic nanoparticles modified with cetuximab for targeted magneto-photothermal therapy of glioma cells//International Journal of Nanomedicine.2018.Vol.13 .P. 2491-2505. DOI: 10.2147/IJN.S157935.
50. Runa G., Lina P., Yensenbam P. D., S. S. Meena, R. Tewari, Amit K., Sachil S., N. S. Gajbhiye, R. K. Vatsa, Badri N. Pandey, R. S. Ningthoujam.

Induction heating studies of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles capped with oleic acid and polyethylene glycol for hyperthermia // *Journal of Materials Chemistry*. 2011. Vol. 21, Iss. 35.

51. Linh P.H., Phuc N.X., Hong L.V., Uyen L.L., Chien N.V., Nam P.H., Quy N.T., Nhung H. T.M., Phong P.T., Ja Leeg I. Dextran coated magnetite high susceptibility nanoparticles for hyperthermia applications // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2018. Vol. 460. P. 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2018.03.065>.

52. Fengjuan W., Yang Y., Yi L., Jianxin L., Xiaojun C., Xiaohan Z., Xiuzhen T., Bing L., Yini C., Hangrong C., Dengming C., Chunhong L., Zhigang W., Bing H., Yuanyi Z. Injectable and thermally contractible hydroxypropyl methyl cellulose/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> for magnetic hyperthermia ablation of tumors // *Biomaterials*. 2017. Vol. 128. P. 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.004>.

53. Jagriti G., Anand P., Manish K. J., Atanuu A., Bahadur D. Superparamagnetic iron oxide-reduced graphene oxide nano hybrid-a vehicle for targeted drug delivery and hyperthermia treatment of cancer // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2018. Vol. 448. P. 332-338. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.05.084>.

54. Rooma D., Pundir C.S. Construction and application of an amperometric uric acid biosensor based on covalent immobilization of uricase on iron oxide nanoparticles/chitosan-g-polyaniline composite film electrodeposited on Pt electrode // *Sensor and Actuators B: Chemical*. 2014. Vol. 193. P. 608-615. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.12.010>.

55. Mohadeseh Z.-G., Sayed-Hamidreza M., Fariba D., Amir Y., Fatemeh H., Mehdi N., Hedayatollah G. A genosensor for detection of HTLV-I based on photoluminescence quenching of fluorescent carbon dots in presence of iron magnetic nanoparticle-capped Au // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, № 15593.

56. Chen H., Dongyan Z., Yang W., Sufeng Z., Shuangyang L. Preparation of magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> /PPy@ZIF-8 nanocomposite for glucose oxidase immobilization and used as glucose electrochemical biosensor // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2018. Vol. 822. P. 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2018.04.067>.



57. Qianqian Z., Qingcui X., Yemin G., Xia S., Xiangyou W. Acetylcholinesterase biosensor based on the mesoporous carbon/ferroferric oxide modified electrode for detecting organophosphorus pesticides // *Rsc Adv.* 2016. Vol. 6, № 29. P. 24698-24703.
58. Fei X., Ke H., Haoli Y., Lijun Z., Lina S., Yu Z., Xiuhong S., Jianping L., Ning G. A Functional Iron Oxide Nanoparticles Modified with PLA-PEG-DG as Tumor-Targeted MRI Contrast Agent // *Pharm Res.* 2017. Vol. 34, № 8. P.1683-1692. DOI: 10.1007/s11095-017-2165-8.
59. Timur Sh. A. PEG-Coated Superparamagnetic Dysprosium-Doped Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles for Potential MRI Imaging // *BioNanoScience.* 2017. Vol. 8, № 1. P. 299-303.
60. XiaoS.,GuilongZ.,RuohongD.,RuiX.,DongwangZ.,JunchaoQ.,GuoB.,ChiY.,Zhiyu anZ.,XinZ.,DuohongZ.,ZhengyanW.biodegradableMnSiO<sub>3</sub>@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoplatform for dual-mode magnetic resonance imaging guided combinatorial cancertherapy// *Biomaterials.*2019.Vol.194.P.151-160.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.12.004>.
61. Jianliang Sh., Shengzhe Z., Xujiang Y., Yuna Q., Wei C. Multifunctional magnetic iron oxide nanoparticles: an advanced platform for cancer theranostics // *Theranostics.*2020.Vol.10,Iss.14.P. 6278-6309. doi: 10.7150/thno.42564
62. RuitaoC.,JuanjuanL.,YangL.,YifanZ.,QianX.,MingmingZ. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles modified by CD-containing star polymer for MRI and drug delivery // *Colloids SurfBBiointerfaces.*2017.Vol.158.P.213-221.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.06.049>.
63. Lisa M. B., Shu F. S., Mark A. G., Anna C. S. S. High-performance iron oxide nanoparticles for magnetic particle imaging-guided hyperthermia (HMPI) // *Nanoscale.*2016. Vol. 8, Iss.24. P.12162–12169.
64. Liron L.I., Anna G., Eggehard H., Julia Y.L. Magnetic iron oxide nanoparticles for imaging, targeting and treatment of primary and metastatic tumors of the brain//

Journal of Controlled Release. 2020. Vol. 320. P. 45-62.

<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.009>.

65. Peixoto L., Ricardo M., David N., Suellen M., Camila R., Morales R., Joao P. A. Celia S. Magnetic nanostructures for emerging biomedical applications // *Applied Physics Reviews*. 2020. Vol. 7, 011310; <https://doi.org/10.1063/1.5121702>.

66. Agnieszka Z.W., Katarzyna N., Karolina H.M., Halina C. Nanoparticles as drug delivery systems // *Pharmacological Reports*. 2012. Vol. 64, Iss. 5 .P. 1020-1037.

67. Jason R.M., Ralph W. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008. Vol. 60, Iss. 11. P. 1241–1251. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.014>.

68. Charlotte P. Uptake and metabolism of iron oxide nanoparticles in brain cells // *Neurochem Res*. 2014. Vol. 39. P. 1648–1660.

69. Hunter P.J. Numerical Simulation of Arterial Blood Flow // University of Auckland, Masters Thesis. 1972.

70. Ashrafizaadeh M. and Bakshaei H. A Comparison of Non-Newtonian Models for Lattice Boltzmann Blood Flow Simulations // *Computer and Mathematics with Application*. 2009.

71. Mazumdar J.G., Biofluid mechanics // world scientific publishing co pte ltd. 1992. P. 208. <https://doi.org/10.1142/1623>.

72. Tsubota K.I., Wada S., Kamada H., Kitagawa Y., Lima R., and Yamaguchi T. A Particle Method for Blood Flow Simulation – Application to Flowing Red Blood Cells and Platelets, // *Journal of Earth Simulator*. 2006. Vol. 6. P. 2–7.

73. Misra J. C., Gopal C. S. Effect of magnetic field on blood flow through an artery: a numerical model // *Journal of Computational Technologies (Russia)*. 2007. Vol. 12, №4.

74. Alexandru M. M., Alin A. D., Mihaela M. Magnetic field–flow interactions in drug delivery through an arterial system // *Rev. Roum. Sci. Technol. – Électrotechn. et Énerg.* 2011. Vol. 56, Iss. 2. P. 199-208.

75. Abu-Hamdeh N.H., Bantan R.A.R., Aalizadeh F., Alimoradi A. Controlled drug delivery using the magnetic nanoparticles in non-Newtonian blood vessels// Alexandria Engineering J. 2020.Vol. 59, Iss. 6. P. 4049-4062.
76. Wilmer W. Nichols and Michael F. O'Rourke. Mc Donald's blood flow in arteries, 3rd ed., Philadelphia: Lea & Febiger.1990.
77. Malek A. M., Alper S. L., Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis//Journal of the American Medical Association.1999.Vol.282, Iss.21.P. 2035-2042.
78. Lee w. Biofluid mechanics in cardiovascular system, New York, McGraw-Hill. c2006.
79. Taylor C. A., Hughes T. J. R., Zarins C. K. Finite element modeling of blood flow in arteries//Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering.1898.Vol. 158, Iss. (1-2).P.155-196.
80. Torii R., Oshima M., Kobayashi T., Takagi K.,Tezduyar T. E. Fluid-structure interaction modeling of blood flow and cerebral aneurysm: Significance of artery andaneurysm shapes//Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering.2009.Vol. 198, Iss. (45- 46).P.3613-3621.
81. Bazilevs Y., Hsu M., Zhang Y., Wang W., Liang X., Kvamsdal T., Brekken R.,Isaksen J. G. A fully-coupled fluid-structure interaction simulation of cerebral aneurysms //Computational Mechanics.2010.Vol. 46, Iss. (1).P.3-16.
82. Achimescu D.Rheology of quick sand and polyethylene oxide, Department of chemical engineering, University of Amsterdam.2004.
83. Othemer K.Encyclopedia of chemical technology//John Wiley and sons 4th edition.1998.Vol.21.
84. Perry R.H. and Green D.W.Perry's chemical engineers handbook, 7th edition //McGraw Hil lNew York.1997.
85. Holland F.A. and Bragg R.Fluid flow for chemical engineers, 2nd edition// Arnold Inc.1995.

86. Nichols W. W. and O'Rourke M. F. Mc Donald's blood flow in arteries, 4th ed., London: Arnold; New York: Oxford University Press. (1997, 1990, 1998).
87. Agarwal R., Katiyar V. K., Pradhan P. A mathematical modeling of pulsatile flow in carotid artery bifurcation//International Journal of Engineering Science.2008.Vol. 46, Iss.11.P. 1147-1156.
88. Schmid-Schönbein H., Wells R., Goldstone J. Influence of deformability of human red cells upon blood viscosity//Circulation Research.1969.Vol. 25, Iss.2.P. 131-143.
89. Foutrakis G. N., Yonas H., Sclabassi R. J. Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries//American Journal of Neuroradiology.1999.Vol. 20, Iss.7.P. 1309-1317.
90. Nichols W. W. and O'Rourke M. F. Mc Donald's blood flow in arteries, 3rd ed., Philadelphia: Lea & Febiger.1990.
91. Swamee P.K., and Aggarwal N. Explicit equations for laminar flow of Bingham plastic fluids//Journal of Petroleum Science and Engineering.2011.Vol. 76, Iss.3. P.178- 184.
92. Cheng L.X. Experimental Study of Rheological Behavior of Heavy Oil under Reservoir Conditions // Jiangnan Research Institute of Petroleum Exploration and Development, Jiangnan, China. No.1998.029.
93. Elgibaly A.A.M., Nashawi I.S., and Tantawy M.A. Rheological characterization of Kuwaiti oil-lakes and their emulsions.1997.SPA 37259.
94. Kalyon D.M., Yaras P., Aral B., and Yilmazer U.Rheological behavior of a concentrated suspension:A solid rocket fuel stimulant//Journal of Rheology.1993.Vol 37, Iss1.P.35-53.
95. Milne-Thomson L. M. Theoretical aerodynamics, London, Macmillan, c1966.

96. Taylor C.A., Humphrey J.D. Open problems in computational vascular biomechanics: Hemodynamics and arterial wall mechanics // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2009. Vol.198, Iss.45–46. P. 3514–3523.
97. Bird R. B., Armstrong R. C., Hassager O. *Dynamics of Polymeric Fluids*// *Fluid Mechanics*. New York, Wiley.1987.Vol. 1. 672 p.
98. Ku David N. Blood flow in arteries // *Annual review of fluid mechanics*.1997. Vol. 29, № 1. P. 399-434.
99. Ferziger J., Peric M. Chapter 1- Basic Concepts of Fluid Flow// *Computational Methods for Fluid Dynamics*. 2002. P. 1-12.
100. Jones T. B. *Electromechanics of Particles*. New York, Cambridge University Press. 1995. 265 p.
101. Kirby B. *Micro- and nanoscale fluid mechanics transport in microfluidic devices*. New York, Cambridge University Press. 2010. 505 p.
102. Hoshidarab A. K., Le T.-A., Amin F. U., Kim M. O., Yoon J. Studies of aggregated nanoparticles steering during magnetic-guided drug delivery in the blood vessels // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*.2017Vol.427.P.181–187. doi:10.1016/j.jmmm.2016.11.016.