

На правах рукописи



Салем Самия Фарук Ибрахим

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

Специальность 1.5.2.—Биофизика

Автореферат  
Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Саратов — 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: **Тучин Валерий Викторович**,  
доктор физико-математических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой оптики и биофотоники СГУ им. Н.Г. Чернышевского

Официальные оппоненты: **Завестовская Ирина Николаевна**,  
доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник РАН, высококвалифицированный ведущий научный сотрудник отдела космических излучений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук (ФИАН)

**Исаева Елена Андреевна**,  
кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Физика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»  
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» марта 2022 года в 15-00 часов на заседании Диссертационного совета 24.2.392.06 на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, Х корп., 511 ауд.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», и на сайте: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-06/kandidatskaya-dissertaciya-salem-samiya-faruk-ibrahim>

Отзыв на автореферат в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью организации, просим направлять по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор физико-математических наук, доцент



Генина Элина Алексеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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, 2].

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 [1-3].

Метод лазерной абляции в жидкостях применяется для получения борсодержащих наночастиц путем абляции объемной мишени  $\text{Fe}_2\text{B}$ , обогащенной изотопом  $^{10}\text{B}$  [4]. 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 [5].

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 [6, 7]. 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 [6, 7]. 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 [8].

Воронин и др. [9] 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 брюжейки крысы и удерживались внешним магнитным полем в интересующей области.

Синдеева и др. [10] 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 [11]. При решении такой задачи Верховский и др. [11] 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 [9,10]. Эти микрокапсулы использовались для тестирования производительности разработанного в работе [11] *in vivo* цитометрического метода и устройства при их введении в кровоток 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 [12]. 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. [3] 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 [13] 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 [14]. Zhang и др. [15] 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 [16], 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 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), 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 [9-11, 17], мониторинга и контроля очистки тканей головного мозга от метаболитов и токсинов, активации дренажной функции мозга [18].

Представленное в настоящей диссертации моделирование магнитоуправляемых процессов в сосудах может также иметь интерес для развития биомедицинской магнитной робототехники [19], 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 [1-8, 15].

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 [20, 21]. 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 ( $Fe_3O_4$ ) 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 [9-11], 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 преκληических 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 преκληических исследованиях.

Представленные теоретические исследования являются важными в различных областях применения МНЧ и магнитных микрокапсул 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.

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

Исследования были поддержаны исследовательской программой Саратовского национального исследовательского государственного университета и грантами Правительства Российской Федерации 14.W03.31.0023 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 списка использованных источников. Общий объем диссертации составляет 93 страницы машинописного текста, включая 32 рисунка и 1 таблицу. Список использованных источников содержит 102 наименования и изложен на 12 страницах.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во **введении** обоснована актуальность темы исследований, сформулирована цель диссертационной работы, определена новизна исследований, приведены основные положения и результаты, выносимые на защиту, изложено краткое содержание диссертации.

В **первой главе** представлена общая предыстория идеи данной диссертации, связанная с проблемами магнитного управления носителями лекарственных препаратов в сосудистых руслах с помощью внешнего магнитного поля. Для понимания фундаментальных понятий из области магнитных материалов и теории нанотехнологий эта глава начинается с краткого объяснения основ магнетизма с выделением наиболее важных аспектов биофизического исследования. Дан краткий обзор публикаций по теме диссертации с цитированием работ ведущих научных групп.

**Вторая глава** посвящена численному моделированию ньютоновского кровотока в прямоугольной трубке в условиях ламинарного течения. Уравнения движения Навье-Стокса для жидкости (крови), были решены численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics® моделирования с использованием метода конечных-элементов численного метода нахождения приближенных решений краевых задач для

уравнений в частных производных. Основной концепцией метода является разбиение модели на непересекающиеся компоненты простой геометрии, называемые конечными элементами, и использование вариационного исчисления для решения задачи путем минимизации связанной функции ошибки. Таким образом, типичное использование метода включает в себя сначала разделение области задачи на набор подобластей, причем каждая подобласть представлена набором элементарных уравнений исходной задачи, а затем систематическую рекомбинацию всех наборов элементарных уравнений в глобальную систему уравнений для получения конечных уравнений.

Глобальная система уравнений имеет известные методы решения и может быть вычислена по начальным значениям исходной задачи для получения численного решения. COMSOL Multiphysics® – это вычислительная среда, которая может быть использована для определения геометрии задачи, моделирования физических процессов, генерации сетки доменов, решения и постобработки результатов (рис. 1).



Рис.1. Базовая программная структура численного моделирования в COMSOL Multiphysics®.

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

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.

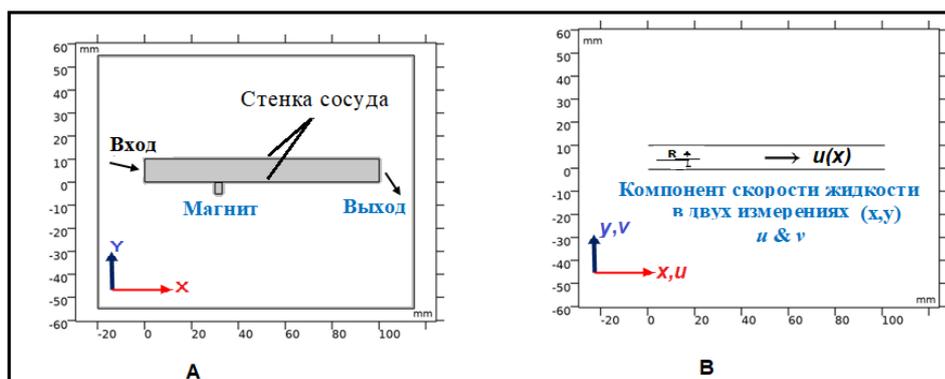


Рис.2. Геометрические параметры для 2D-модели: трубка прямоугольного сечения с размерами 100 мм × 10 мм, постоянный магнит с размерами 3 мм × 5 мм (А); компоненты скорости в двух измерениях (x,y) равны (u,v), соответственно; поток жидкости (крови) через трубку направлен по оси x (В).

Движение крови по трубке (сосуду) можно выразить уравнениями Навье-Стокса [22]. Уравнения Навье-Стокса состоят из зависящего от времени уравнения непрерывности для сохранения массы:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \bar{\mathbf{V}}) = 0, \quad (2.1)$$

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

$$\nabla \cdot \bar{\mathbf{V}} = 0, \quad (2.2)$$

и зависящего от времени уравнения сохранения импульса

$$\rho \frac{\partial \bar{\mathbf{u}}}{\partial t} + \rho (\bar{\mathbf{u}} \cdot \nabla) \bar{\mathbf{u}} = -\nabla P + \eta \nabla^2 \bar{\mathbf{u}} + \bar{\mathbf{F}}, \quad (2.3)$$

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

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 ( $\frac{\partial}{\partial t} = 0$ ). 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.2 (В)) соответствует крупным — магистральным сосудам.

**Результаты.** На рис.3 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 (2.3).

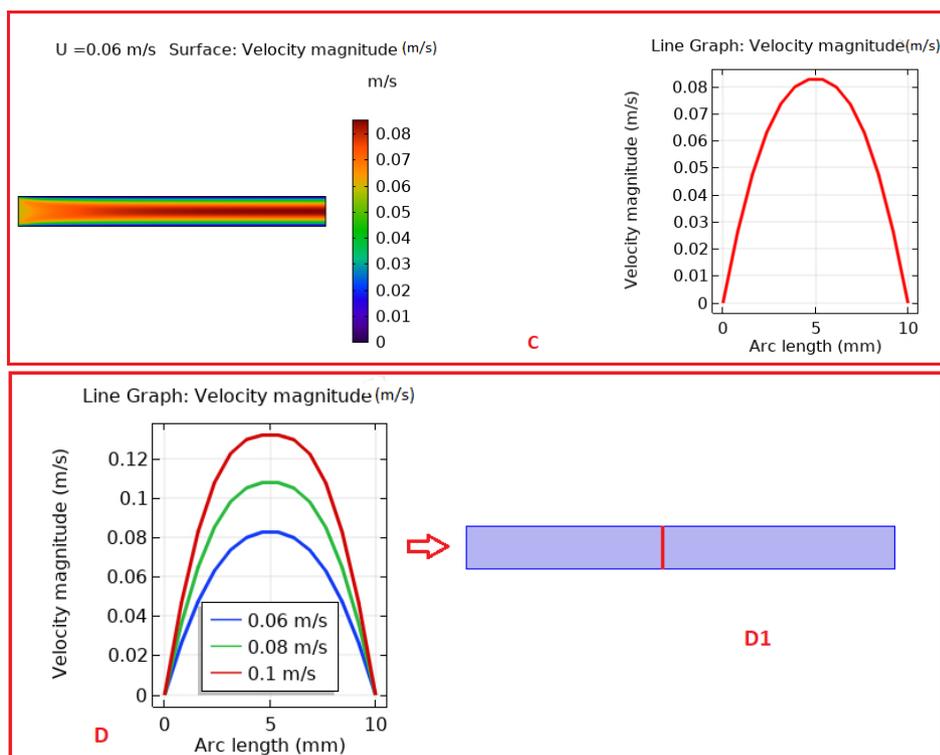


Рис.3. Результаты моделирования: распределение скорости движения крови вдоль и поперек трубки для ньютоновского кровотока при изменении начальной скорости от 0.06 до 0.1 м/с. Arc length – означает длину поперечного сечения трубки по красной линии на D1.

Результаты расчетов распределения магнитного поля при приложении к трубке постоянного магнита приведены на рис. 4. Из моделирования следует, что наибольшая напряженность магнитного поля создается вблизи поверхности стенки трубки.

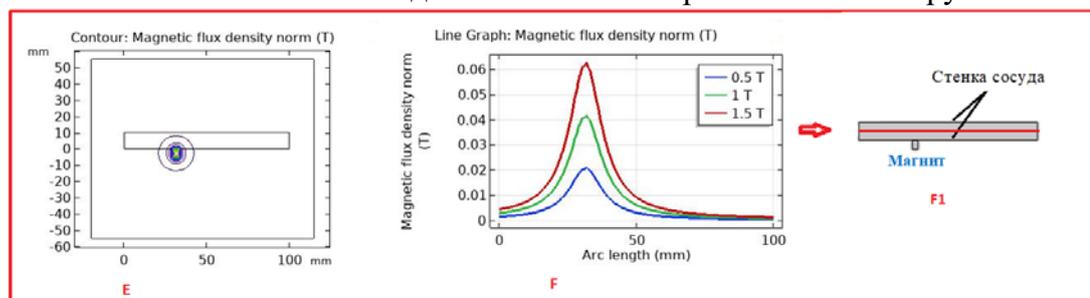


Рис.4. Результаты моделирования: контур плотности магнитного потока для постоянного магнита на расстоянии  $x = 30$  мм от входа в трубку (E); плотность магнитного потока по центру трубки для трех значений плотности магнитного потока магнита (F), Arc length на графике (F) представляет направление по 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.

**Третья глава.** 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.

**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. 5.

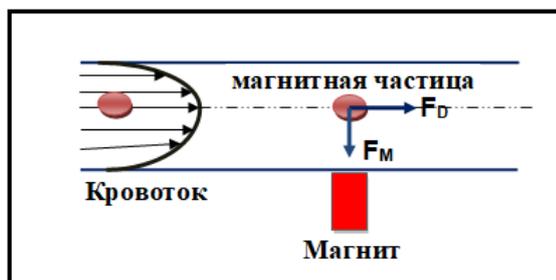


Рис.5. Иллюстрация основных сил, действующих на магнитные частицы, движущиеся в кровотоке под влиянием внешнего магнитного поля от постоянного магнита, расположенного вне капиллярной трубки.

**Магнитная сила.** При движении в неоднородном магнитном поле на МНЧ действует сила, которая возникает из-за разницы в магнитной проницаемости частиц и окружающей их среды:

$$\bar{F}_M = 2\pi r^3 \mu_0 \mu_2 k(\mu_1, \mu_2) \nabla H^2, \quad (3.1)$$

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

где  $\mu_1$  — относительная магнитная проницаемость магнитных частиц, а  $\mu_2$  — для крови. Магнитофоретическая сила в формуле (3.1) пропорциональна градиенту напряженности магнитного поля  $\nabla H^2$  и радиусу частицы как  $r^3$  [23].

**Сила сопротивления.** Сила сопротивления  $F_D$  для сферических наночастиц диаметром  $D$  является силой сопротивления Стокса [24].

$$\bar{F}_D = \frac{18\eta}{\rho_p D^2} m_p (\bar{u} - \bar{v}_p) = 6\pi\eta r_p (\bar{u} - \bar{v}_p), \quad (3.2)$$

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:

$$m_p \frac{d\bar{v}_p}{dt} = \bar{F}_M + \bar{F}_D. \quad (3.3)$$

При равновесии между магнитной силой (3.1) и силой сопротивления (3.2):

$$\bar{F}_M + \bar{F}_D = 0, \quad (3.4)$$

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

$$\bar{v}_p = \frac{\bar{F}_M}{6\pi\eta r_p} + \bar{u}. \quad (3.5)$$

**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. 6, Г и Н.

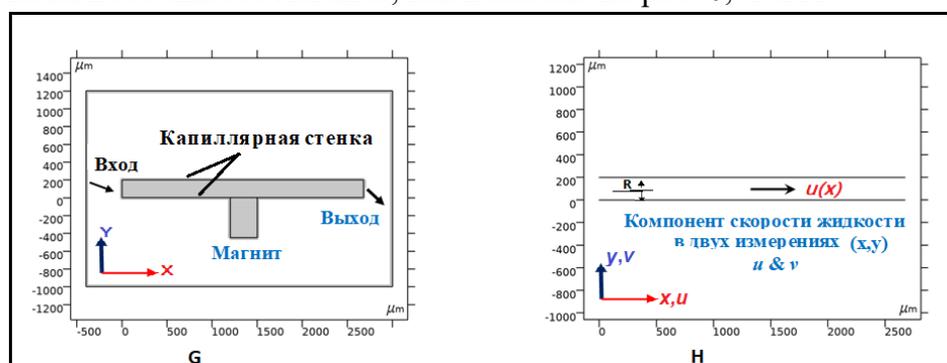


Рис.6. Геометрические параметры для модели (Г); компоненты скорости в двух измерениях (x,y) равны (u,v), соответственно; поток жидкости (крови) через трубку направлен по оси x (Н).

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.6 (Н), были взяты из экспериментальных данных работы [9]. 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  $B = 0,6 \text{ Тл}$ .

**Результаты.** Результаты моделирования представлены на рис.7, 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 сильной неоднородностью магнитного поля на краях.

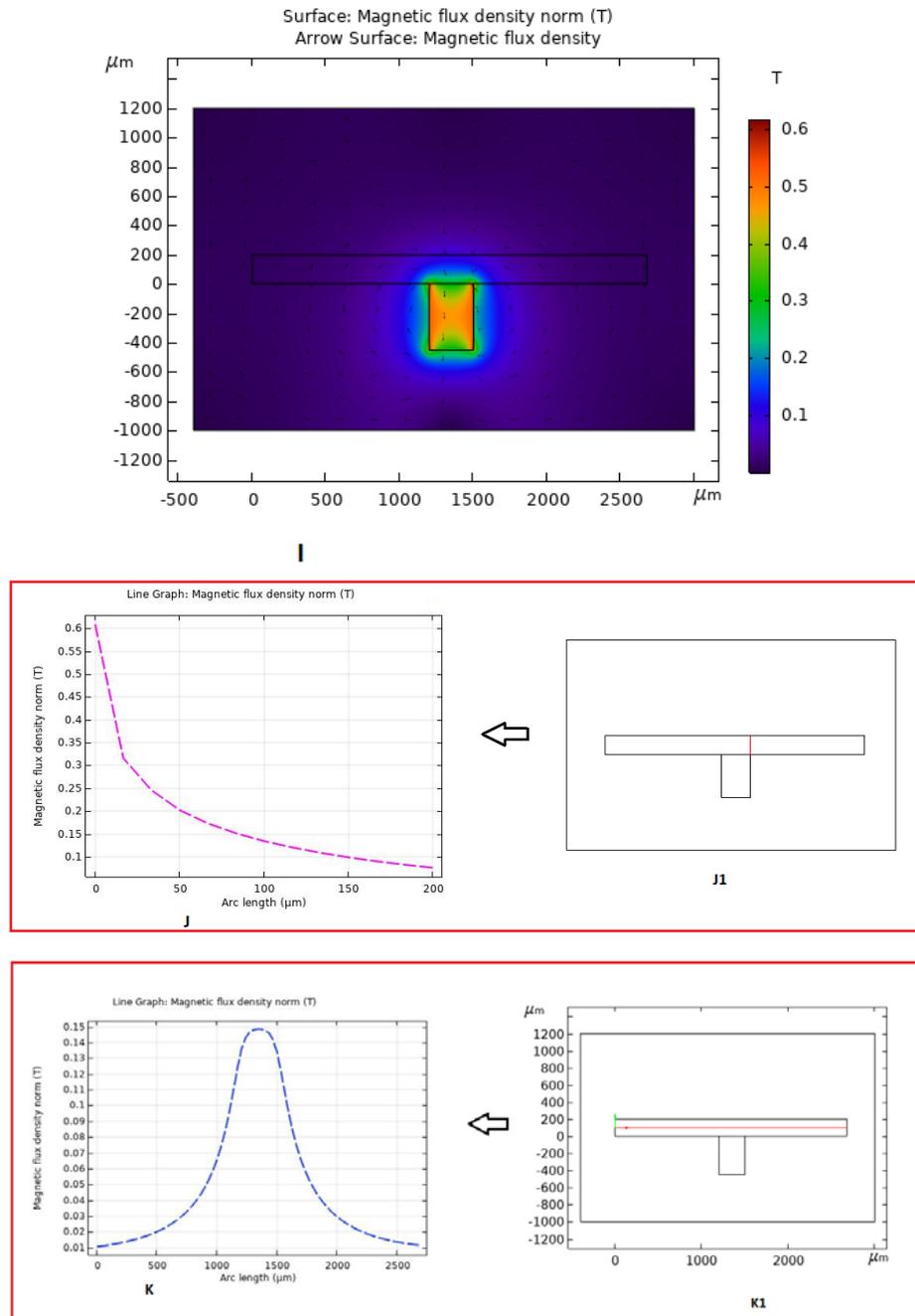


Рис.7. Результаты моделирования распределения плотности магнитного потока (I); зависимости плотности магнитного потока на краю магнита от расстояния поперек капиллярной трубки (J, J1) (Arc length на графике J представляет направление по красной линии, показанной на J1); зависимости плотности магнитного потока вдоль центральной оси капиллярной трубки (K, K1) (Arc length на графике K представляет направление по красной линии, показанной на K1).

Моделирование движения потока крови было выполнено с помощью уравнения (2.3) 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. 8, значение скорости минимально у стенки капилляра и максимально в центре.

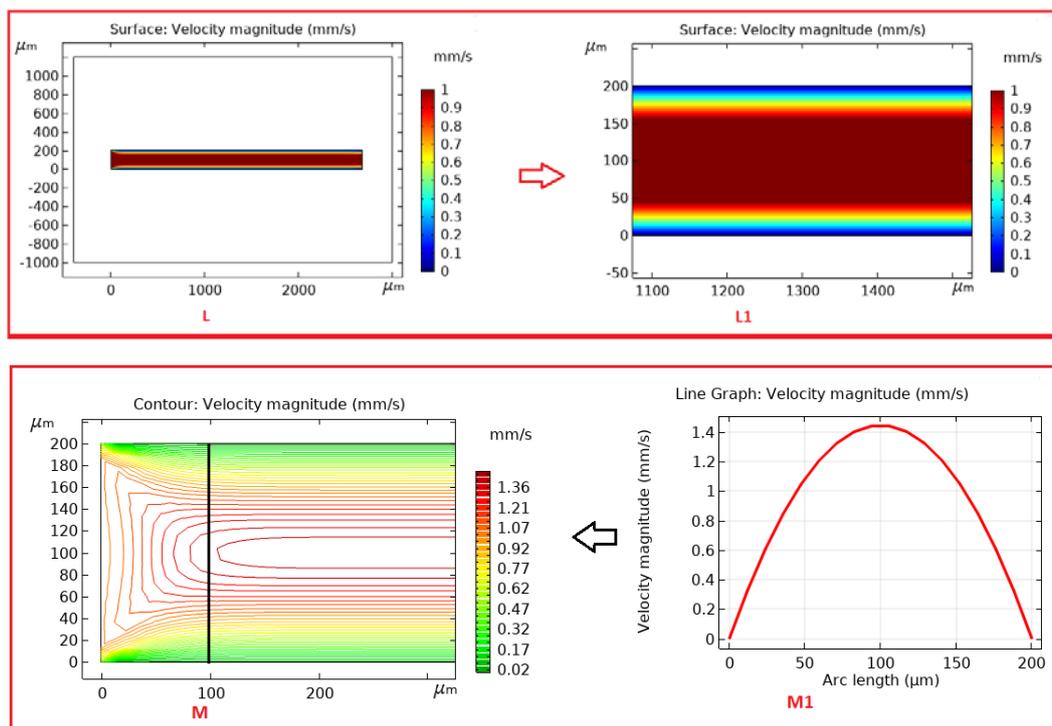


Рис.8. Результаты моделирования распределения скорости движения крови через капиллярную трубку (L, L1 (с увеличением)); поперечное распределение скорости от расстояния вдоль трубки у ее входа (M) и поперечный профиль скорости для сечения на расстоянии 100 мкм от входа (M1) (Arc length – на графике M1 представляет направление по черной линии, показанной на M).

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. 9, N),

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.9 (P1, Q1, R1 и S1), что качественно подтверждает предельное условие захвата (уравнение (3.5)), 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.9, P, Q, R и S).

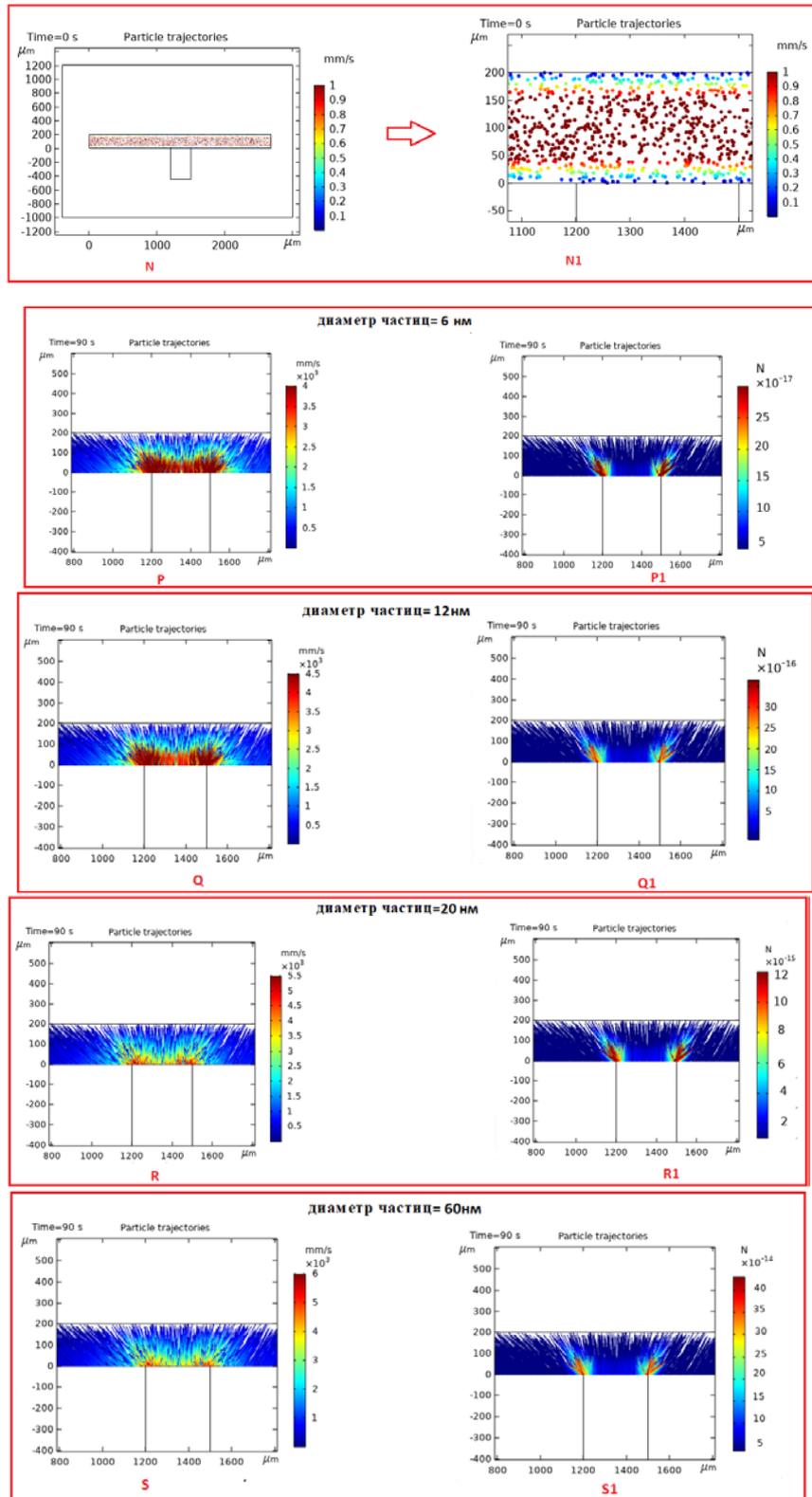


Рис.9. Результаты моделирования распределения силы сопротивления при движении МНЧ через капиллярную трубку без магнитного поля (время 0 с) - представлено в виде траекторий частиц в потоке (N и N1 (с увеличением)); влияние магнитного поля показано в виде индуцированных магнитным полем траекторий МНЧ с распределением скоростей в мм/с (P, Q, S и R) и сил в ньютонах (N) (P1, Q1, R1 и S1) 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 с 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 [9, 25] позволяет настраивать напряженность магнитного поля и его градиент для эффективного захвата наночастиц.

**В четвертой главе** рассматривается практический пример управления траекториями движения МНЧ с помощью постоянного цилиндрического магнита, локализованного снаружи трубки (рис.10). Движение потока рассматривается в двух измерениях (2D) с учетом параметров задачи, представленных в экспериментальной работе [9].

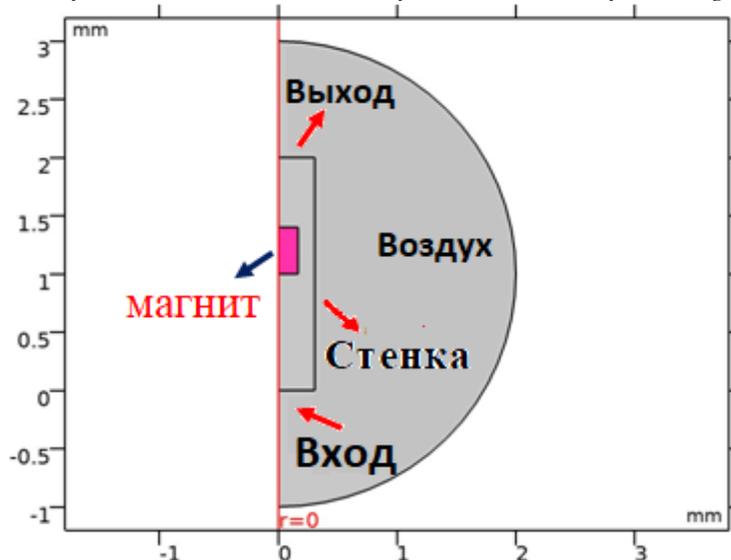


Рис. 10. Геометрия (осевая симметрия) в 2D - модели.

Для решения уравнения движения использовались следующие модули пакета COMSOL Multiphysics®: AC/DC, CFD и модуль для моделирования траекторий движения. Результаты. 2D-моделирования магнитного поля цилиндрического постоянного магнита с индукцией магнитного поля  $B=0.5T$ , приложенного к сосуду с цилиндрическим поперечным сечением, представлены на рис.11. Результаты 2D-моделирования потока жидкости (крови) в цилиндрической трубке с осевой симметрией, выполненное с помощью уравнения (2.3), показано на рис.12 (A1). 3D-распределение скорости потока показано на рис.12(A2) и (A3), а на рис.12(A4) представлен рассчитанный поперечный контур распределения скорости жидкости по радиусу трубки, показывающий, что величина скорости минимальна вблизи стенки трубки.

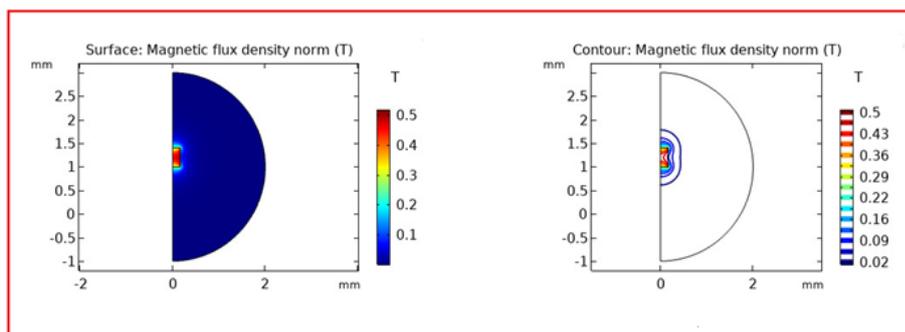


Рис.11. Результаты 2D-моделирования магнитного поля магнита с цилиндрическим поперечным сечением.

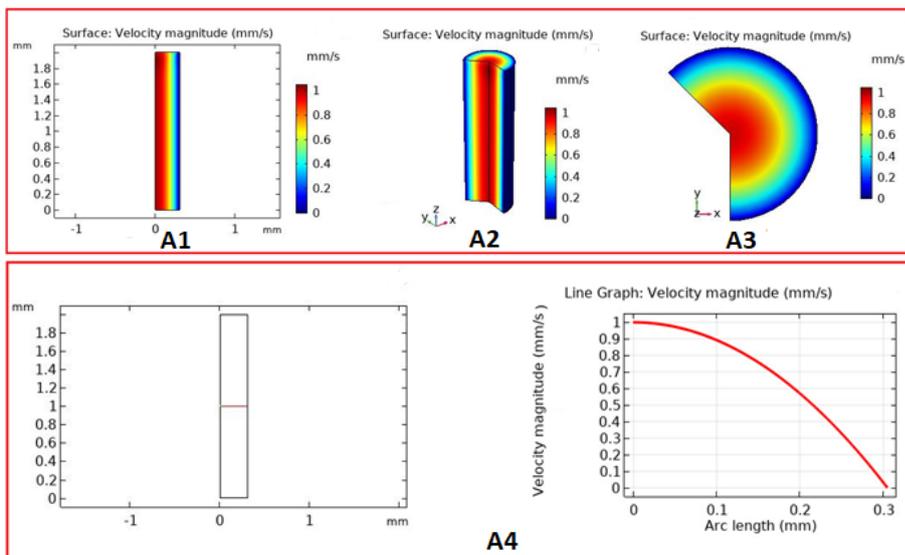


Рис.12. Результаты моделирования параметров потока жидкости (крови) в трубке с цилиндрическим поперечным сечением: 2D-распределение скорости (A1); 3D-распределение скорости (A2) и (A3); поперечный контур распределения скорости жидкости по радиусу трубки (A4); Arc length – на правом графике A4 представляет сечение трубки по красной линии (слева).

В данном исследовании 4500 магнитных частиц диаметром 12 нм инжестировались 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.13, 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).

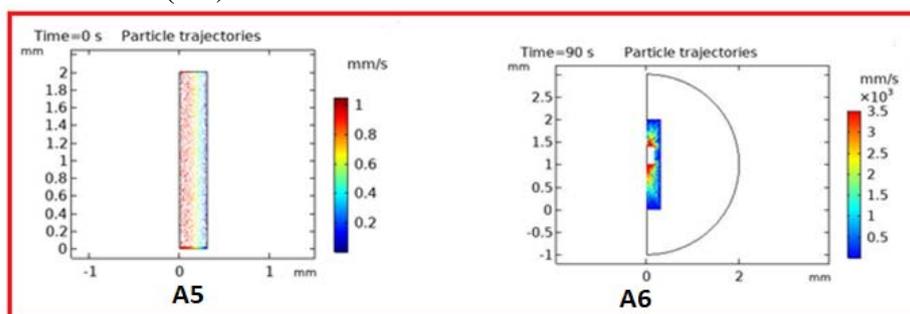


Рис.13. Результаты моделирования траекторий МНЧ в цилиндрической трубке с осевой симметрией 2D: величина скорости частиц при наличии силы сопротивления (A5) и при наличии магнитного поля (A6).

**В пятой 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. Магнит помещают в область, где проходит один из разветвленных сосудов, чтобы направить магнитные частицы из кровотока к мишени. Геометрия, используемая в данном исследовании, представляет собой бифуркационный сосуд с одним входом и двумя выходами, как показано на (рис.14В и В1).

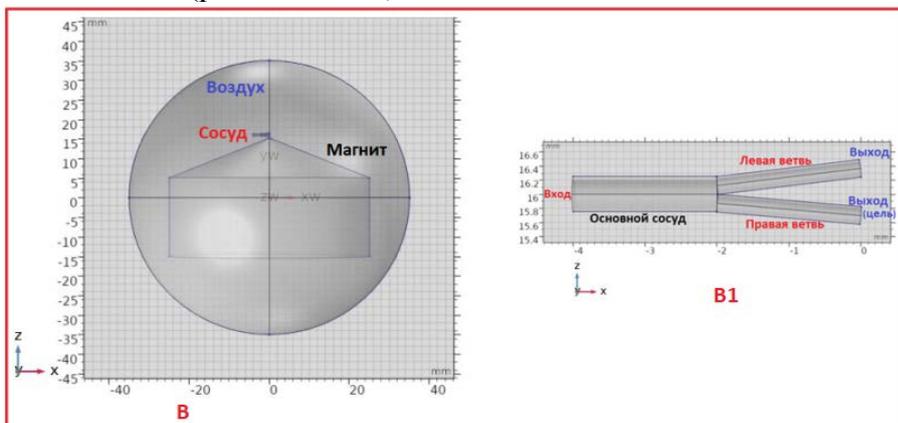


Рис. 14. Геометрические параметры модели.

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

**Результаты.** На рис.15 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.

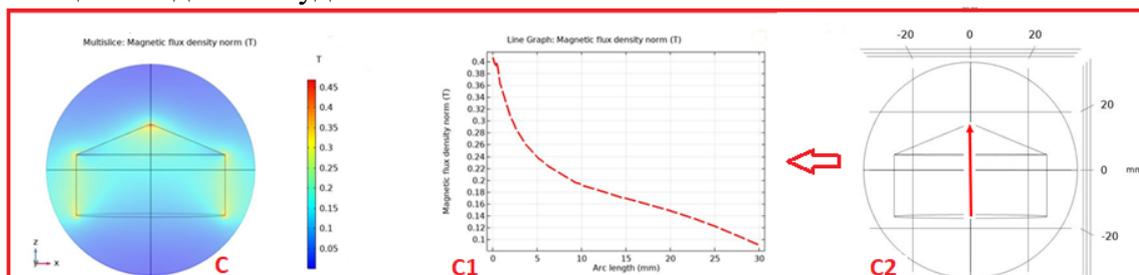


Рис.15. Результаты моделирования магнитного поля постоянного магнита цилиндрического сечения.

(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.16). В присутствии магнитного поля большое количество частиц из области инжектирования направляется к наконечнику магнита, их скорость и концентрация максимальны в пространстве вблизи наконечника магнита, как показано на (D2) и (D3) (Рис.17).

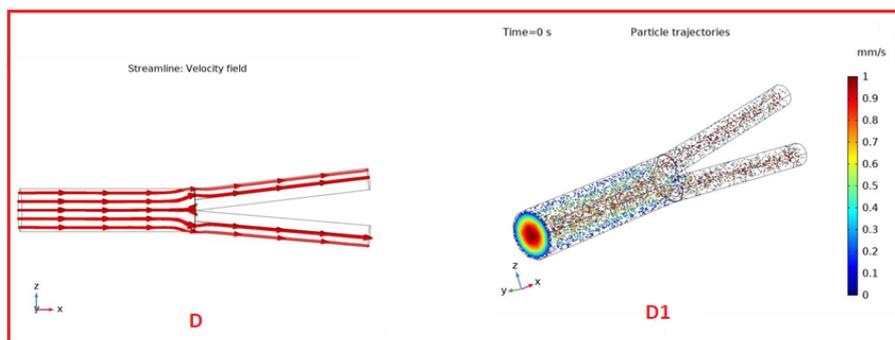


Рис.16. Результаты моделирования скорости движения жидкости через раздвоенный кровеносный сосуд с цилиндрическим поперечным сечением (поле скоростей D); результаты моделирования для распределения скорости движения магнитных частиц в раздвоенном кровеносном сосуде (величина скорости движения частиц при наличии силы сопротивления D1).

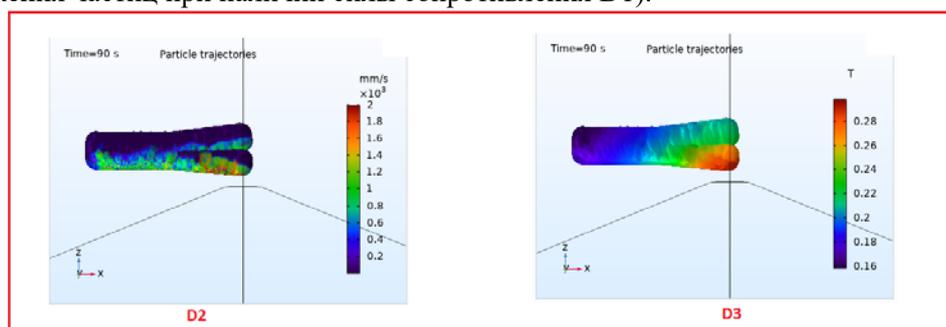


Рис.17. Результаты моделирования траекторий магнитных частиц в раздвоенном кровеносном сосуде. Распределения скорости движения наночастиц (мм/с) размером 6 нм (D2) и магнитной силы, выраженной в тесла (Т), (D3) при действии магнитного поля через 90 секунд после введения МНЧ.

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  $2683 \text{ кг/м}^3$ , эквивалентной по магнитным свойствам реальным микрокапсулам, используемым в работе [9]. Микрокапсулы инжестировались через входное отверстие трубки и захватывались магнитным полем постоянного магнита цилиндрического сечения (рис.18), а распределение магнитного поля соответствовало данными рис. 15.

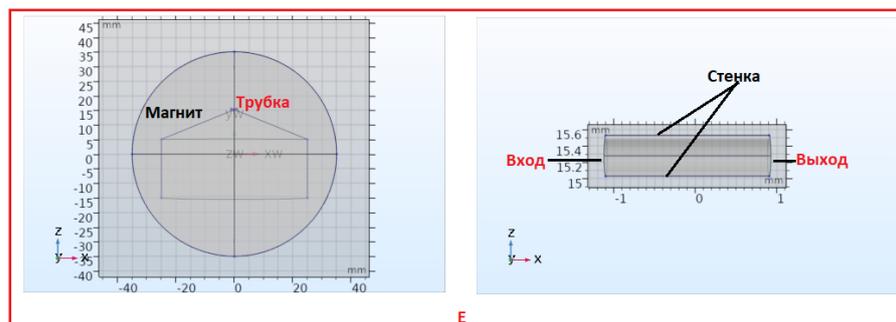


Рис. 18. Геометрические параметры модели. Диаметр трубки составляет 0,5 мм [9], а ее длина 2 мм.

**Результаты** моделирования движения магнитных микрокапсул в цилиндрической трубке (сосуде) представлены на рис. 19 и 20. Показаны распределения величины скорости движения микрокапсул при наличии только силы сопротивления (без магнитного поля) (рис. 19) и траектории движения микрокапсул в магнитном поле (рис.20). 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. 20, G и G1.

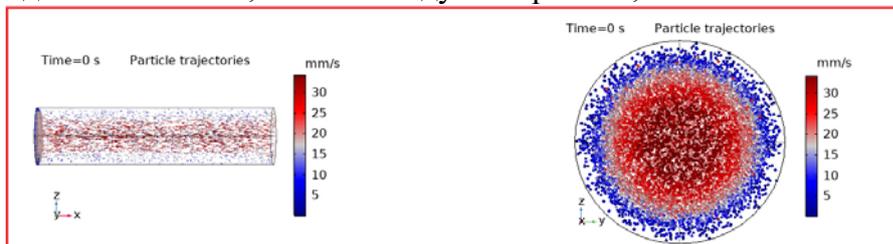


Рис.19. Результат моделирования для движения магнитных микрокапсул в цилиндрической трубке (сосуде). Распределение величины скорости движения микрокапсул при наличии силы сопротивления (без магнитного поля).

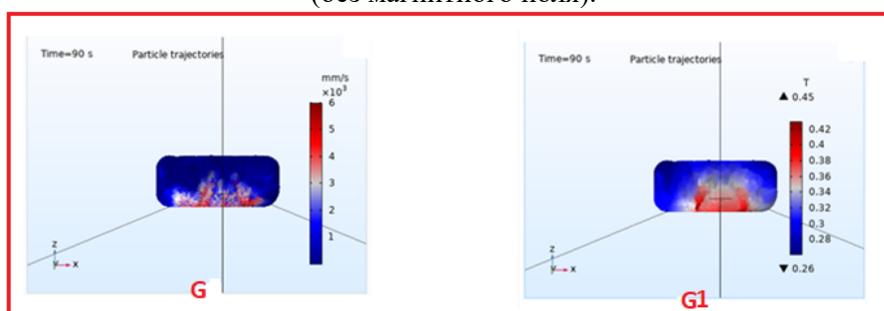


Рис.20. Результаты моделирования траекторий движения магнитных микрокапсул в трубке: распределения скорости движения микрокапсул (мм/с) (G) и действующей на микрокапсулы магнитной силы, выраженной в тесла (Т) (G1).

**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 (3.3)). В области бифуркации сосудов диаметром 0.5 мм с максимальной скоростью потока не более 1 мм/с для того, чтобы перенаправить частицы размером 6 нм из основного русла в один из раздвоенных сосудов 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 целевой 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  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  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, является векторной суммой двух составляющих - силы сноса (сопротивления) потока и магнитной силы. Первая 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 близка к нулю. Вторая составляющая силы, магнитная сила, учитывает взаимодействие частицы с магнитным полем. Эта сила сдвигает частицы в направлении магнита или концентратора магнитного поля, заставляет их останавливаться в потоке и накапливаться в заданной локальной области с повышенной концентрацией, обеспечивая необходимую дозировку в системах адресной доставки медицинских препаратов или локальную гипертермию.

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 результирующих траекторий движения магнитных частиц. Протокол для определения эффективности управления магнитными частицами можно описать следующим образом: 1) определяются геометрия и параметры потока в одиночном или бифуркационном сосуде в области доставки; 2) выбирается локализация магнита и градиент его магнитного поля; 3) рассчитываются скорости и траектории движения магнитных частиц с учетом параметров 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 капсулы, 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 целевой 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.

#### Список публикаций по теме диссертации

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>.

#### Список использованной литературы

1. Aflori M. Smart nanomaterials for biomedical applications: a review// Nanomaterials (Basel). 2021. Vol. 11. №2. 396.
2. 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>.
3. 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>.
4. Barmina E.V., Zvestovskaya 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 <sup>10</sup>B content for boron neutron capture therapy//2021. arXiv:2109.03608.
5. Popova-Kuznetsova E., Tikhonowski G., Popov A.A., Duflot V., Deyev S., Klimentov S., Zvestovskaya 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.
6. 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, 717–731. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-0581-2>.
7. 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, 181-191. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.014>

8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Verkhovskii R. A., Kozlova A. A., Sindeeva O. A., Kozhevnikov I. O., Prikhozhenko 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>.
12. Alphandéry 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.
13. 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
14. 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>.
15. 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.
16. 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.
17. 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>.
18. 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 OpticsExpress*.2019.Vol.10,№8.P.4003-4017. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.004003>.
19. 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.
20. 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 V. WIT Transactions on Engineering Sciences. A. Mendes, M. Rahman, C.A. Brebbia (Eds.)*. 2004. Vol.45. WIT Press. P.389-394.
21. 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.
22. Bird R. B., Armstrong R. C., Hassager O. *Dynamics of Polymeric Fluids in Fluid Mechanics*. New York, Wiley. 1987. Vol. 1. 672 p.
23. Jones T. B. *Electromechanics of Particles*. New York, Cambridge University Press.1995. 265 p.
24. Kirby B. *Micro- and Nanoscale Fluid Mechanics Transport in Microfluidic Devices*. New York, Cambridge University Press. 2010. 505 p.
25. Hoshirab 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*. 2017. Vol. 427. P.181–187. DOI:10.1016/j.jmmm.2016.11.016.