

## Магнитный стимулятор для воздействия на ферромагнитные наночастицы в биомедицинских исследованиях

С. Д. Блохин<sup>1</sup>, А.Ш. Мухтаров<sup>3</sup>, А.Н. Аникин<sup>4</sup>, Д.В. Самигуллин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева, Казань

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр Российской академии наук, Казань

<sup>3</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань

<sup>4</sup>Казанский физико-технический институт им. Завойского ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань

**Аннотация:** Работа описывает конструкцию магнитного стимулятора для проведения исследований по изучению воздействия ферромагнитных наночастиц на биологические объекты в магнитном поле. В магнитном стимуляторе в качестве источника воздействия выступает электромагнит, который обеспечивает переменное магнитное поле. Представленный магнитный стимулятор может использоваться при исследованиях биологических объектов *in vitro* и *in vivo*. Стимулятор изготовлен из недорогих, легкодоступных компонентов.

**Ключевые слова:** магнитный стимулятор, ферромагнитные наночастицы, переменное магнитное поле, электромагнит, биологические объекты.

### Введение

Природные и вновь синтезированные наночастицы (НЧ) обладают свойствами, которые позволяют им проникать в изолированные органы, и отдельные клетки. Это делает перспективными исследования, посвященные изучению наноматериалов и их возможному применению в биомедицинских приложениях таких как визуализация, клеточная терапия, диагностика и т.д. [1, 2].

Возможное применение НЧ в биомедицине связано непосредственно с проникновением НЧ в клеточные органеллы и возможностью управлять их свойствами в соответствии с заданной целью исследования.

Создание НЧ, способных оказывать контролируемое влияние на активность клеток, представляет собой важную проблему в нанотехнологии и наномедицине. Особенно перспективными являются исследования,

связанные с разработкой и изучением ферромагнитных НЧ [3, 4], свойствами которых можно управлять на расстоянии при помощи магнитных полей. Магнитное поле, не инвазивно и может глубоко проникать в живые ткани. В недавних работах было показано, что переменное магнитное поле с частотой 50 Гц способно влиять на развитие мезенхимных стволовых клеток и на регенерацию аксонов при наложении переменного магнитного поля в сочетании с применением магнитных наночастиц [5,6]. В связи с этим для изучения влияния переменного магнитного поля частотой 50 Гц на биологические объекты, загруженные ферромагнитными наночастицами, возникла необходимость в магнитном стимуляторе, собранном из доступных компонентов. В данной работе мы описываем конструкцию такого прибора.

### **Узлы и конструкция магнитного стимулятора**

Основными требованиями, предъявляемыми к техническим характеристикам стимулятора, были: наличие переменного магнитного поля частотой 50 Гц и амплитудного значения магнитной индукции 0.03 Тл. Эти параметры были выбраны исходя из данных полученных из литературных источников [6]. Также необходимо было обеспечить возможность использования магнитного стимулятора как на культурах тканей, выращиваемых в плашках, так и на целом живом организме. Это предполагает наличие зазора в магните до 3 см для возможности размещения плашки в зазоре магнита. С учетом вышеизложенных требований была предложена следующая конструкция магнитного стимулятора.

Магнитный стимулятор состоит из двух основных частей, блок управления и блок электромагнита (рис.1).

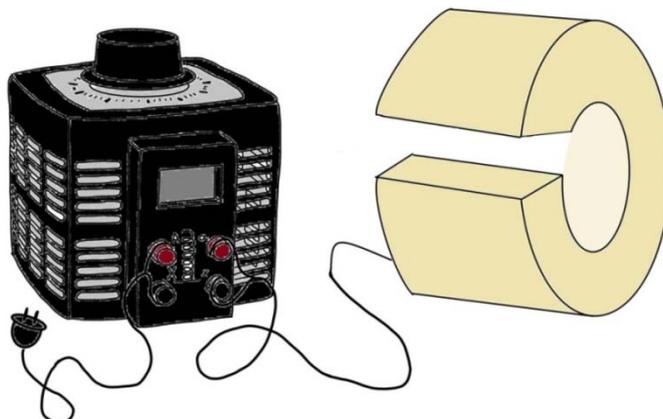


Рис. 1. - Конструкция магнитного стимулятора

В качестве блока управления был выбран лабораторный автотрансформатор SUNTEK SK2.1 LTR0500, по причине того что он имел оптимальные характеристики и приемлемую цену. Лабораторный автотрансформатор имеет номинальную мощность 500 ВА, максимальный ток 2 А, диапазон выходного напряжения 0- 300 В, погрешность выходного напряжения менее 1% и ручную регулировку [7].

Блок электромагнита был собран на основе тороидального сердечника, состоящего из полос электротехнической стали с намотанным на него обмоточным проводом с медной жилой в эмалевой изоляции (рис.2). В качестве заготовки использовали сердечник от тороидального лабораторного трансформатора, в котором был сделан пропил размером 3 см.



Рис. 2. - Блок электромагнита

Для непосредственного воздействия магнитного поля на биоматериал в тороидальном сердечнике был сделан вырез для возможности установки в зазор магнита культуральных плашек. Для защиты изоляции обмоточного провода тороидальный сердечник был обмотан слоем изоляционного материала. Зная размеры необходимого зазора и величину магнитной индукции необходимой в зазоре, указанной в таблице 1, были произведены расчеты, чтобы узнать необходимое количество витков обмотки.

Таблица № 1

Характеристики тороидального сердечника

Магнитная индукция в зазоре $B_z$ , Тл	0,03
Высота тороидального сердечника $h$ , мм	95
Внешний диаметр тороидального сердечника $D$ , мм	140
Внутренний диаметр тороидального сердечника $d$ , мм	65
Ширина зазора в тороидальном сердечнике $l_z$ , мм	40
Средняя длина тороидального сердечника $l_1$ , мм	400

Расчет магнитных полей в зазоре и числа необходимых витков обмотки катушки производили по стандартной процедуре - закону полного тока (1):

$$H_1 l_1 + H_z l_z = wI, \quad (1)$$

где  $H_1$  и  $H_z$  - напряженность магнитного поля в сердечнике и зазоре, соответственно,  $w$ - количество витков,  $I$ - ток в обмотке.

В качестве материала сердечника использовалась листовая электротехническая сталь 10895 (ГОСТ 3836-83) и ее кривая намагничивания, по графику которой результирующая напряженность магнитного поля в сердечнике  $H_1 = 20 \frac{A}{M}$ .

Напряженность магнитного поля в зазоре (2) :

$$H_3 = \frac{B_3}{\mu_3 \mu_0} \quad (2)$$

где  $B_3$ - магнитная индукция в зазоре ,  $\mu_3$ - магнитная проницаемость воздуха,  $\mu_0$ - магнитная постоянная. Следовательно, получаем выражение (3):

$$H_3 = \frac{0,03 \text{ Тл}}{1,4 * \pi * 10^{-7} \frac{\text{Гн}}{\text{м}}} = 23885 \frac{\text{А}}{\text{м}} \quad (3)$$

Имея все данные можем вычислить, так называемые ампер- витки (4):

$$20 * 0,4 + 23885 * 0,04 = 963,4 \quad (4)$$

Зная, что питающий установку ток  $I= 1\text{А}$  , получим количество витков равное (5):

$$W = \frac{963,4}{1} = 963 \quad (5)$$

Оптимальным для данной конструкции был выбран провод эмалированный ПЭТВ-2. Диаметр провода составляет 0.3 мм, может эксплуатироваться при температуре от  $-60^{\circ}\text{C}$  до  $+220^{\circ}\text{C}$ , пробивное напряжение составляет не менее 4900 В и ресурс работы 20000 часов [8].

Для измерения напряженности магнитного поля в зазоре полученного электромагнита была собрана схема выпрямителя тока на основе диодного моста KBU610 [9] и электролитического конденсатора с жесткими выводами SAMWHA HC  $85^{\circ}\text{C}$  250WV 560mkF [10] (рис.3). Коэффициент пульсаций выходного напряжения выпрямителя при подключенной нагрузки был незначительный, что позволило уверенно производить отсчет измерений магнитной индукции.

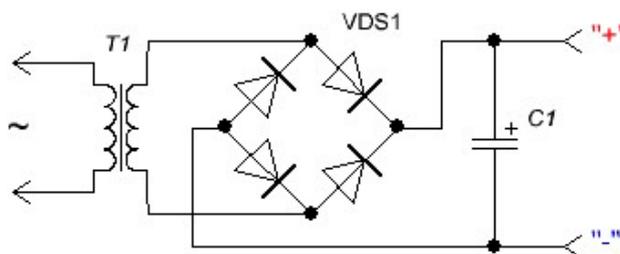


Рис. 3. - Принципиальная схема выпрямителя

При подключении выпрямителя в схему между блоком управления и блоком электромагнита, получаем постоянное магнитное поле, что дает возможность провести измерения распределения магнитной индукции в различных точках зоны зазора. Карта распределения измеренных значений приведена на рис.4. Рабочее напряжение постоянного тока обеспечивающее рабочий ток, магнитную индукцию 0,03Тл через обмотку 1А, составило 98,9В. Для получения необходимой амплитуды переменного магнитного поля в зазоре на блоке управления рабочее (действующее) напряжение должно быть (6):

$$U_d = \frac{U_m}{\sqrt{2}} = \frac{98,9}{\sqrt{2}} = 69,9 \text{ В} \quad (6)$$

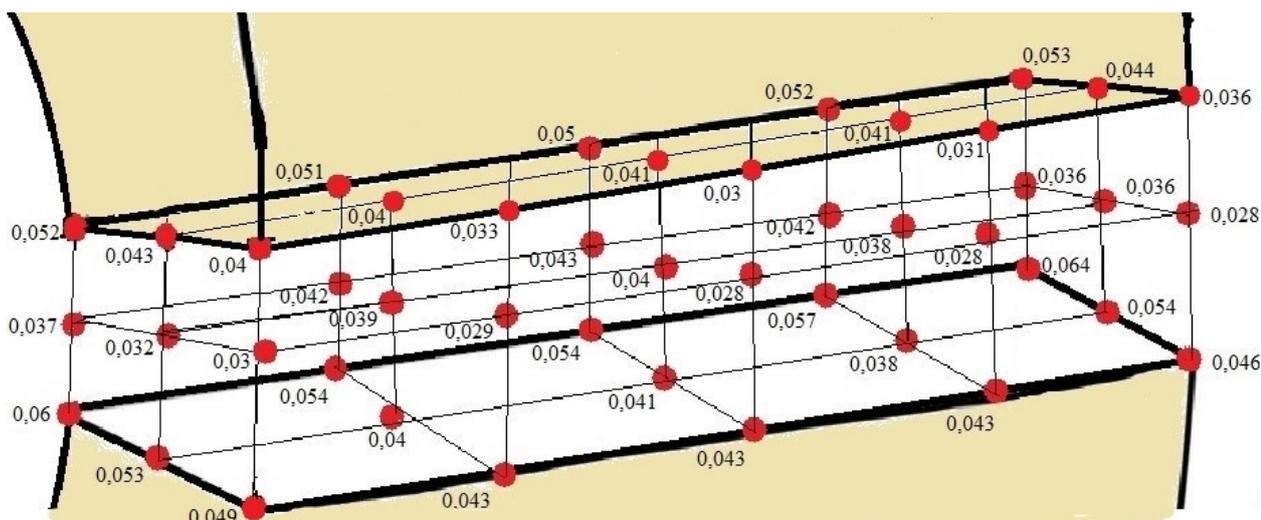


Рис. 4. - Карта распределений значений магнитной индукции В [Тл] в зоне зазора

Исследование распределения напряженности магнитного поля в зазоре магнита производили с помощью измерителя Ш1-9 предназначенного для измерения с высокой точностью индукции постоянных магнитных полей магнитов, электромагнитов и соленоидов [11].

Из рис. 4 видно, что градиенты магнитных полей по осям  $X, Y, Z$  в объеме  $3 \times 3 \times 3$  см в центре воздушного зазора лежат в пределах  $0.01 > \Delta B / \Delta X > 0.002$  /Тл/см;  $0.001 > \Delta B / \Delta Y > 0.003$  /Тл/см;  $0.001 > \Delta B / \Delta Z > 0.002$  /Тл/см. Наибольший максимальный градиент наблюдался вдоль оси  $X$  и составил около 25%. Наилучшая однородность (~ 5%) оказалась вдоль оси  $Z$ , ось  $Z$  параллельна магнитному полю зазора.

В дальнейшем для контроля магнитного поля во время проведения экспериментов было решено разработать и собрать прибор, имеющий аналогичные свойства при компактных размерах и с автономным питанием.

Для реализации прибора была выбрана платформа Arduino, широко используемая для создания электронных устройств с возможностью приема сигналов от различных цифровых и аналоговых датчиков.

Преимущества Arduino [12]:

1. Доступность. Платы Arduino имеют относительно низкую цену по сравнению с другими микроконтроллерными платформами;
2. Кроссплатформенность. Arduino поддерживает работу на в операционных системах Windows, Macintosh OSX и Linux;
3. Понятная среда программирования. Простая и гибкая платформа удобна как для новичков, начинающих знакомство с программным обеспечением, так и для опытных пользователей, при выполнении сложных проектов;
4. Программное и аппаратное расширение. Arduino имеет открытый исходный код. Это даёт возможность программистам создавать новые модули, улучшения, расширения. Выпускается огромное количество различных устройств, модулей, датчиков и индикаторов, подключаемых к этому контроллеру;
5. Программирование через USB-кабель;
6. Активное сообщество пользователей.

В состав платформы Arduino входят два основных компонента: плата, на базе которой пользователь создаёт собственные проекты, и интегрированная среда разработки (IDE)- программное обеспечение, которое представляет собой задокументированный и упрощённый язык C, используемый для написания программных модулей, загружаемых в плату [13].

Портативный прибор собран с использованием платформы Arduino Nano 3.0 [14], модуль датчик Холла KY-024 [15], ЖК-дисплей LCD1602 [16] с модулем i2c для вывода полученных данных.

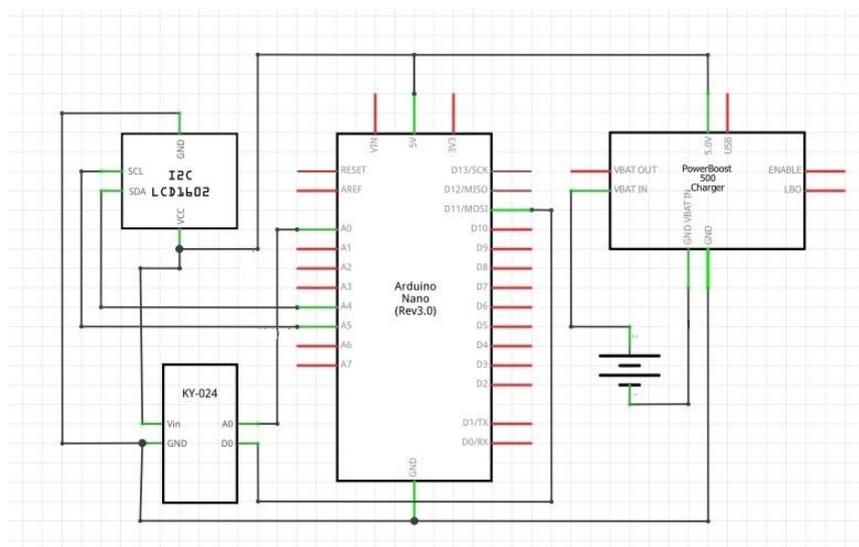


Рис. 5. - Принципиальная схема устройства

Предварительное подключение модулей выполняется по типовым схемам подключения на макетной плате (рис.6).

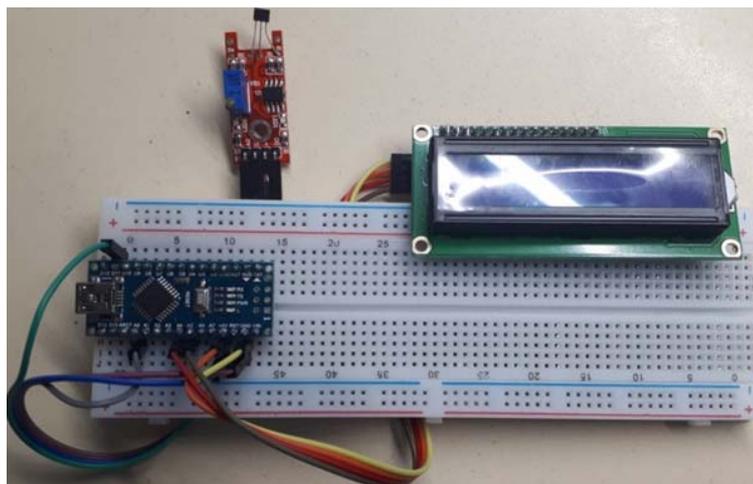


Рис. 6. - Подключение модулей на макетной плате

После подключения к ПК в интегрированной среде разработки (IDE) производим написание программы (рис.7), для вывода значения магнитной индукции на ЖКИ. Значение величины магнитной индукции на ЖКИ выводится в Тесла.

```
#include <Wire.h>
#include <LiquidCrystal_I2C.h>
LiquidCrystal_I2C lcd(0x27,16,2);

int sensorPin = A0;
int ledPin = 11;
float sensorValue = 0;
float sensorValuePrev = 0;
float Max = 0;
float Min = 0;

void setup () {
  pinMode (ledPin, OUTPUT);
  Serial.begin (9600);
  lcd.init();
  lcd.backlight();
}

void loop () {
  sensorValue = analogRead (sensorPin);
  Serial.println(sensorValue);
  sensorValue = map (sensorValue, 0, 1023, -650, 650 ) * 0.0001;
  sensorValuePrev = (sensorValue) * 10000;
  {
    Max = sensorValue;
  }
  {
    Min = sensorValue;
  }

  lcd.clear();
  lcd.print ("value=");
  lcd.setCursor (6,0);
  lcd.print(sensorValue,4);
  lcd.setCursor (14,0);
  lcd.print ("T");
  lcd.setCursor (0,1);
  lcd.print ("value=");
  lcd.setCursor (6,1);
  lcd.print(sensorValuePrev,0);
  lcd.setCursor (14,1);
  lcd.print ("G");
  delay(200);
  sensorValuePrev = sensorValue;
}
}
```

Рис. 7. - Программа в среде разработки (IDE)

После калибровки прибора с помощью значений, полученных нами на измерителе Ш1-9, произвели сборку в корпусе с добавлением аккумуляторной батареи для возможности автономной работы (рис.8). В результате последующего тестирования, было выяснено, что прибор работает корректно в диапазоне от -0,045 Тл до 0,045 Тл.

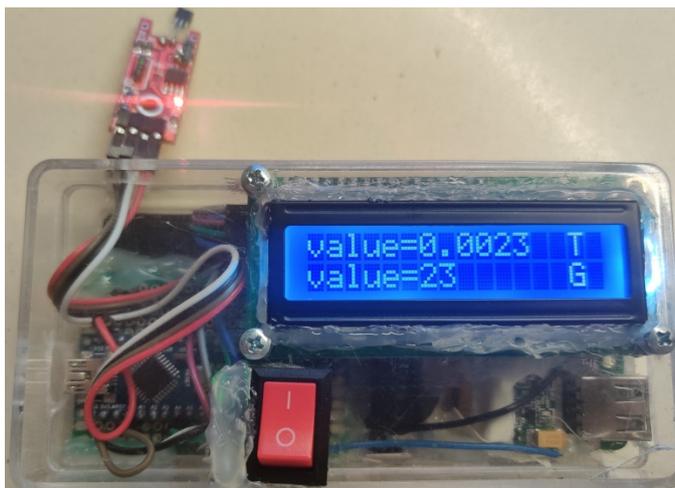


Рис. 8. - Итоговый вариант прибора

### **Заключение**

В результате проведённой работы разработана и реализована конструкция магнитного стимулятора для исследования влияния магнитного поля биологические объекты. Основными достоинствами разработанного магнитного стимулятора являются простота и дешевизна конструкции. В качестве сердечника магнита использован сердечник от лабораторного автотрансформатора. Изготовленный магнит позволяет генерировать заданную напряженность переменного и постоянного магнитного поля. В качестве генератора и источника синусоидального напряжения выступает лабораторный автотрансформатор, который использует напряжение сети переменного тока частотой 50 Гц и позволяет регулировать амплитуду напряжения. При применении выпрямителя можно генерировать постоянное магнитное поле. Основным достоинством предложенной конструкции является простота и надежность. Существенным ограничением такой конструкции является ограничение по частотному диапазону, которая ограничивается одной частотой 50 Гц. Для расширения частотного диапазона необходимо применения генератора с усилителем, например такого, который используется в работе [6]. Это существенно расширит возможности стимулятора. В нашей лаборатории мы планируем использовать

сконструированный магнитный стимулятор для стимуляции биологических объектов загруженных ферромагнитными наночастицами. Простота и надежность конструкции позволяет проводить эксперименты с наночастицами в разных условиях.

*Работа выполнена при финансировании в рамках гос. задания ФИЦ КазНЦ РАН*

### Литература

1. Hemmerich, P.H., von Mikecz A.H. Defining the Subcellular Interface of Nanoparticles by Live-Cell Imaging // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, №4. URL: [journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062018](http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062018)
2. Savić, R., Luo L, Eisenberg A. Micellar nanocontainers distribute to defined cytoplasmic organelles // Science (80-). – 43 2003. - Vol. 300, № 5619. - pp. 615–618.
3. Tay, A., Kunze A., Murray C. Induction of Calcium Influx in Cortical Neural Networks by Nanomagnetic Forces // ACS Nano. - 2016. - Vol. 10, № 2. - pp. 2331–2341.
4. Fedorenko S., Stepanov A., Sibgatullina G., Samigullin D., Mukhitov A., Petrov K., Mendes R., Rummeli M., Giebeler L., Weise B., Gemming T., Nizameev I., Kholin K., Mustafina A. Fluorescent magnetic nanoparticles for modulating the level of intracellular Ca<sup>2+</sup> in motoneurons // Nanoscale – 2019. – Т. 11. – № 34, pp. 16103–16113
5. Bai W.F., Xu W. C., Feng Y., Huang H., Li X. P., Deng C. Y., Zhang M. S. Fifty-Hertz electromagnetic fields facilitate the induction of rat bone mesenchymal stromal cells to differentiate into functional neurons // Cytotherapy – 2013. – Т. 15 – № 8– pp. 961–970.



6. Liu Z., Huang L., Liu L., Luo B., Liang M., Sun Z., Zhu S., Quan X., Yang Y., Ma T., Huang J., Luo Z. Activation of schwann cells in vitro by magnetic nanocomposites via applied magnetic field // Int. J. Nanomedicine – 2014. – Т. 10– 43–61p.
7. Автотрансформатор ЛАТР SUNTEK 500ВА 0-300 Вольт (2А). URL: [suntek.ru/product/latr/laboratoryieavtottransformatoryi/avtottransformator-latr-suntek-500va-0-300-volt-\(2a\).html](http://suntek.ru/product/latr/laboratoryieavtottransformatoryi/avtottransformator-latr-suntek-500va-0-300-volt-(2a).html)
8. ПЭТВ-2 (d=0.3 мм), Провод эмалированный (обмоточный) 300м. URL: [chipdip.ru/product0/9000272019](http://chipdip.ru/product0/9000272019)
9. КБУ610 (КБУ6М, RS607), Диодный мост 6А 1000В. URL: [chipdip.ru/product/kbu6m](http://chipdip.ru/product/kbu6m) - (free access).
10. SAMWHA HC 85°C 250WV 560mkF. URL: [amsi.ru/catalog/index.php?categoryID=216&productID=4022](http://amsi.ru/catalog/index.php?categoryID=216&productID=4022)
11. Измеритель Ш1-9. URL: [printsip.ru/izmeriteli-elektricheskikh-i-magnitnykh-polej-sh/item/sh1-9](http://printsip.ru/izmeriteli-elektricheskikh-i-magnitnykh-polej-sh/item/sh1-9)
12. Маршалов О.В., Зиязов В.К., Хисматуллин Ю.О. Опыт применения Arduino в учебном процессе по направлению подготовки 09.03.04. “Программная инженерия” // Universum: Технические науки: электроннонаучный журнал. 2015. № 7 (19). 5 с.
13. Банци М. Arduino для начинающих волшебников. – М.: Рид Групп, 2012. 128 с.
14. Плата Arduino Nano v 3.0. URL: [arduinomaster.ru/platy-arduino/plata-arduino-nano/](http://arduinomaster.ru/platy-arduino/plata-arduino-nano/)
15. Модуль датчика Холла. URL: [arduino-kit.ru/product/modul-datchika-holla-\\_lineynyiy\\_](http://arduino-kit.ru/product/modul-datchika-holla-_lineynyiy_)
16. SPI/I2C 1602 LCD blue. URL: [chipdip.ru/product/iic-i2c-twi-1602-lcd-blue](http://chipdip.ru/product/iic-i2c-twi-1602-lcd-blue)

---

## References

1. Hemmerich, P. H., von Mikecz A.H. PLoS One, 2013. Vol. 8, № 4. URL: [journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062018](https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062018)
2. Savić, R., Luo L, Eisenberg A. Science (80). 43, 2003. Vol. 300, № 5619. pp. 615-618.
3. Tay, A., Kunze A., Murray C. ACS Nano. 2016. Vol. 10, № 2. pp. 2331–2341.
4. Fedorenko S., Stepanov A., Sibgatullina G., Samigullin D., Mukhitov A., Petrov K., Mendes R., Rümmele M., Giebeler L., Weise B., Gemming T., Nizameev I., Kholin K., Mustafina A. Nanoscale, 2019. T. 11, № 34, pp. 16103–16113.
5. Bai W.F., Xu W. C., Feng Y., Huang H., Li X. P., Deng C. Y., Zhang M. S. Cytotherapy, 2013. T. 15, № 8, pp.961–970.
6. Liu Z., Huang L., Liu L., Luo B., Liang M., Sun Z., Zhu S., Quan X., Yang Y., Ma T., Huang J., Luo Z. Int. J. Nanomedicine, 2014. T. 10, pp. 43–61.
7. Autotransformator LATR SUNTEK 500VA 0-300 Vol't (2A). [Autotransformer LATR SUNTEK 500VA 0-300 Volt (2A)]. URL: [suntek.su/product/latr/laboratornyie-avtotransformatoryi/avtotransformator-latr-suntek-500va-0-300-volt-\(2a\).html](http://suntek.su/product/latr/laboratornyie-avtotransformatoryi/avtotransformator-latr-suntek-500va-0-300-volt-(2a).html) (accessed 02/10/2020)
8. PETV-2 (d = 0.3 mm), Provod emalirovanny (obmotochnyy) 300m. [Enameled wire (winding) 300m]. URL: [chipdip.ru/product0/9000272019](http://chipdip.ru/product0/9000272019) (accessed 02/10/2020)
9. KBU610 (KBU6M, RS607), Diodnyy most 6A 1000V. [Diode bridge 6A 1000V]. URL: [chipdip.ru/product/kbu6m](http://chipdip.ru/product/kbu6m) (accessed 02/11/2020)
10. SAMWHA HC 85°C 250WV 560mkF. URL: [amsi.ru/catalog/index.php?categoryID=216&productID=4022](http://amsi.ru/catalog/index.php?categoryID=216&productID=4022) (accessed 02/11/2020)



11. Izmeritel' Sh1-9. [Sh1-9 measuring instrument]. URL: [printsip.ru/izmeriteli-elektricheskikh-i-magnitnykh-polej-sh/item/sh1-9](https://printsip.ru/izmeriteli-elektricheskikh-i-magnitnykh-polej-sh/item/sh1-9) (accessed 02/11/2020)
12. Marshalov O.V., Ziyazov V.K., Hismatullin YU.O. Universum: Tekhnicheskie nauki: elektronnonauchnyy zhurnal. 2015. № 7 (19). 5 p.
13. Bantsi M. Arduino dlya nachinayushchikh volshebnykh. [Arduino for beginner wizards]. M.: Rid Grupp, 2012. 128 p.
14. Plata Arduino Nano v 3.0 [Arduino Nano v 3.0 board]. URL: [arduinomaster.ru/platy-arduino/plata-arduino-nano/](https://arduinomaster.ru/platy-arduino/plata-arduino-nano/) (accessed: 02/13/2020)
15. Modul' datchika Kholla [Hall sensor module]. URL: [arduino-kit.ru/product/modul-datchika-holla\\_lineyniy\\_](https://arduino-kit.ru/product/modul-datchika-holla_lineyniy_) (accessed: 02/13/2020)
16. SPI/I2C 1602 LCD blue URL: [chipdip.ru/product/iic-i2c-twi-1602-lcd-blue](https://chipdip.ru/product/iic-i2c-twi-1602-lcd-blue) (accessed: 02/13/2020)