

В. Чехун, С. Горобець, О. Горобець, І. Дем'яненко

МАГНІТНІ НАНОСТРУКТУРИ В ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ

Застосування методів скануючої зондової мікроскопії для дослідження структурної організації магніточутливої фази в пухлинних клітинах карциноми Ерліха

Для розв'язання однієї з найгостріших проблем сучасної медицини — діагностики і лікування захворювань, у т.ч. онкологічних, широко застосовують магнітокеровані наноконструкції — носії ліків. Як правило, це магнітна наночастинка, укрита біосумісним полімером і зв'язаною з ним специфічною речовиною біомедичного призначення. Такі наноконструкції приваблюють можливістю цілеспрямованої доставки препаратів до органа-мішені за допомогою зовнішніх неоднорідних магнітних полів. Проте їх використання породило кілька питань, серед яких вплив на організм, безпечність діапазонів магнітних полів у діагностичній медичній техніці (ядерно-магнітний резонанс, томографи тощо), поширення в організмі й біодеструкція по завершенні діагностики або лікування.

Зазначені проблеми мають два аспекти. Перший пов'язаний із застосуванням штучних магнітокерованих наноконструкцій (т.зв. магнітних наноконструкцій екзогенного походження), другий стосується їхньої взаємодії з організмом. Він фундаментальніший, оскільки понад три десятиріччя тому відкрито магніточутливі структури, які синтезує сам організм, — магніто-

чутливі структури ендogenous походження. Уперше їх знайшли в бактеріях, а пізніше у викопних залишках істот, датованих від прекембрійської ери [1], молюсках [2], членистоногих [3], рибах [4], тваринах [1–4], тканинах мозку [5–8], ін. органах людини [9]. Біогенний магнетит виявлено у тканинах і органах акул, дельфінів, багатьох перелітних птахів, равликів, шершнів,

© ЧЕХУН Василь Федорович. Академік НАН України. Директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

ГОРОБЕЦЬ Світлана Василівна. Доктор технічних наук, професор. Завідувач кафедри біоінформатики факультету біотехнології і біотехніки Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут».

ГОРОБЕЦЬ Оксана Юріївна. Доктор фізико-математичних наук. Професор кафедри біоінформатики факультету біотехнології і біотехніки цієї установи.

ДЕМ'ЯНЕНКО Ірина Володимирівна. Аспірант кафедри біоінформатики факультету біотехнології і біотехніки цієї установи. 2011.

бджіл та ін. [1–9]. Тому питання співіснування екзо- й ендогенних магнітних нанокompatивів з організмом і впливу на них магнітних полів комплексні. З них регулярно проводять міжнародні конференції, наприклад, Drug Delivery and Formulation America (США), Drug Delivery Devices (Данія). Але, незважаючи на інтенсивне дослідження, функцій ендогенних магніто-чутливих структур до кінця не з'ясовано, хоч існують дані про їхній зв'язок із захворюваннями, наприклад, хворобою Альцгеймера і деякими пухлинними утвореннями.

Основні методи детекції: криогенні МРТ сканери, SQUID, флуоресцентні мітки, які можливо використати *in vivo*, але їхня роздільна здатність обмежена (долі міліметра). Натомість зі скануючим зондовим мікроскопом (СЗМ) легко виявити структурну організацію магніточутливої фази навіть на нанорівні. А структурні характеристики і фазові переходи в ансамблях магнітних мікро- і наночастинок мають окреме наукове значення. З фундаментальної точки зору такі системи цікаві тим, що взаємодія магнітних моментів частинок здатна привести до просторової самоорганізації, яка проявляється в поєднанні в кластери з наступним формуванням просторових суперструктур у вигляді ланцюгів, смуг, гексагональних ґраток і т.д. [10–20]. Особливу увагу привертають структурні фазові перетворення в ансамблях частинок під впливом зовнішнього магнітного поля, зокрема перехід від розташування в одному суперкластері до смугової кластерної форми, а потім до гексагональної ґратки кластерів [15–20].

Отже, детекція структурної організації магніточутливих нанокompatивів екзо- й ендогенного походження в клітині дуже актуальна в технічному плані.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були клітини асцитної карциноми Ерліха, культивовані

ні в культуральному середовищі RPMI (Sigma, Німеччина) з додаванням 10% ембріональної телячої сироватки (Сангва, Україна) за температури 37°C і насичення повітря 5% CO₂. Клітини першого зразка експонували в магнітному полі (індукція 160 мТл) протягом 15 хв. Для другого індукція становила 160 мТл, тривалість – годину. Третій культивували зі стабілізованими біологічно активними сурфактантами, полімерами, наночастинами магнетиту [21], експонували в магнітному полі (індукція 160 мТл) протягом години. Контрольна культура не зазнавала таких дій.

Методами атомно-силової (АСМ) і магнітної силової мікроскопії (МСМ) вивчали локалізацію магніточутливої (далі магнітної) фази ендо- й екзогенного походження поблизу поверхні клітин за допомогою СЗМ SOLVER PRO-M. У ньому використовують двопробне напівконтактне дослідження зразка. Під час першого проходу магнітного зонда над поверхнею зразка (АСМ режим) отримують АСМ зображення її рельєфу. Його запам'ятовують, і на другому проході (МСМ режим) вимірюють зсув фази коливань кантилевера, що характеризує силу магніто-дипольної взаємодії робочої зони зонда з магнітною фазою зразка з постійною відстанню між зондом і поверхнею. Магнітна фаза являє, зокрема, магнітовпорядковані наночастишки й/або їхні кластери. Унаслідок обмеженої роздільної здатності скануючого зондового мікроскопа в МСМ режимі неможливо відрізнити окрему наночастишку від кластера декількох частинок з розмірами порядку 100 нм. Річ у тім, що характерний розмір магнітного відгуку в МСМ режимі, який відрізняється від фонового значення, становить близько 100 нм, що пов'язано з розміром робочої зони зонда (80 нм). Тому далі будемо називати кластером магнітних наночастинок відокремлену локалізовану магніточутливу область на МСМ зображенні зраз-

ка з розмірами близько 100 нм, як показано на рис. 2с. При цьому кластер може складатися з одної, двох і більше частинок.

РЕЗУЛЬТАТИ

Типові СЗМ зображення контрольних і підданих зовнішнім впливам клітин представлено на рис. 1–4. Аналіз МСМ зображення контрольних клітин асцитної карциноми Ерліха засвідчив, що магнітної фази поблизу поверхні практично немає (рис. 1).

Натомість у клітинах, на котрі магнітне поле впливало протягом 15 хв і години, з'являються кластери ендогенних наночастинок (рис. 2*b*, 3*b*).

Як видно з МСМ зображень (рис. 2*b*), кластери розташовані хаотично по периметру, як правило, у вигляді коротких (2–5 частинок) і довгих (10–20) ланцюгів. У клітинах асцитної карциноми Ерліха кластери мають вигляд довгих ланцюгів, які охоплюють майже весь периметр МСМ зображення (рис. 3*b*).

У клітинах, які культивували з наночастинами магнетиту й експонували в магнітному полі протягом години (рис. 4*b*), кластери магнітних наночастинок локалізовані здебільшого як смугоподібні області – сукупність малих ланцюгів по 2–5 кластерів і основної частини, яка складається з одиночних кластерів.

Розташування кластерів магнітних наночастинок ендогенного походження у вигляді ланцюгів типове [13–17].

На рис. 2 наведено АСМ і МСМ зображення клітин, культивованих у магнітному полі 160 мТл протягом 15 хв без додавання екзогенних магнітних наночастинок.

Щоб в'яяснити розташування кластерів, їхні характерні розміри, магнітний момент, розглянемо детальніше сканування поверхні клітини в МСМ режимі (рис. 5).

Згідно з офіційним сайтом виробників скануючого зондового мікроскопа SOLVER

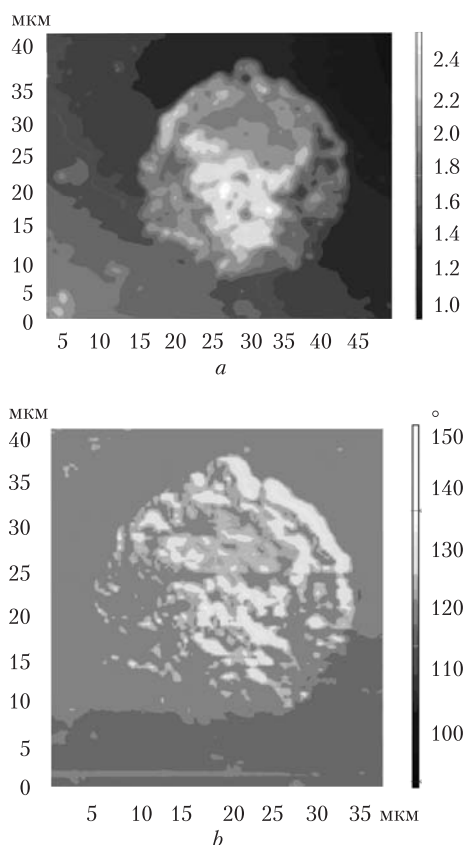


Рис. 1. Контрольні клітини карциноми Ерліха: а) АСМ зображення, б) МСМ зображення

PRO-M (<http://www.ntmdt.ru/>), $\partial F_z / \partial z$ похідна по координаті z від z -компоненти сили взаємодії магнітного зонда з кластером магнітних наночастинок $\partial F_z / \partial z$ пов'язана зі зсувом фази коливань кантилевера $\Delta\phi$. Його визначають безпосередньо в МСМ режимі і вимірюють у градусах за формулою:

$$\Delta\phi = CQ \frac{\partial F_z}{\partial z}, \quad (1)$$

де $C = 10^{-2}$ см/дін = 10 м/Н – коефіцієнт жорсткості кантилевера; $Q = 200$ – добротність кантилевера. Якщо МСМ сканування провести за двох різних значень z ($h = h_1, h = h_2$), зображення покажуть, у скільки разів зменшується $\Delta\phi$, коли збільшити відстань від зонда до поверхні сканування. Це співвідношення позначимо γ .

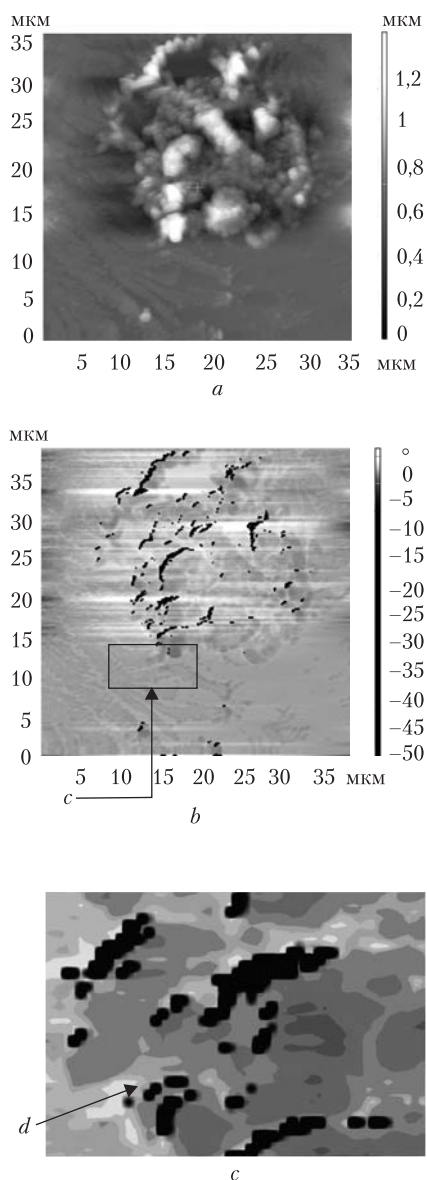


Рис. 2. Клітини карциноми Ерліха, культивовані в магнітному полі 160 мТл протягом 15 хв без додавання екзогенних магнітних наночастинок: а) АСМ зображення, б) МСМ зображення, с) фрагмент, що містить кластери ендогенних магнітних наночастинок, д) одиничний кластер

Для знаходження сили взаємодії робочої зони магнітного зонда з кластером за допомогою моделі дипольного магнітного поля вимірюють відстань z між їхніми центрами (рис. 5):

$$z = \frac{\gamma^{1/5}(h_1 + r_0) - (h_2 + r_0)}{1 - \gamma^{1/5}} + h_{1,2} + r_0. \quad (2)$$

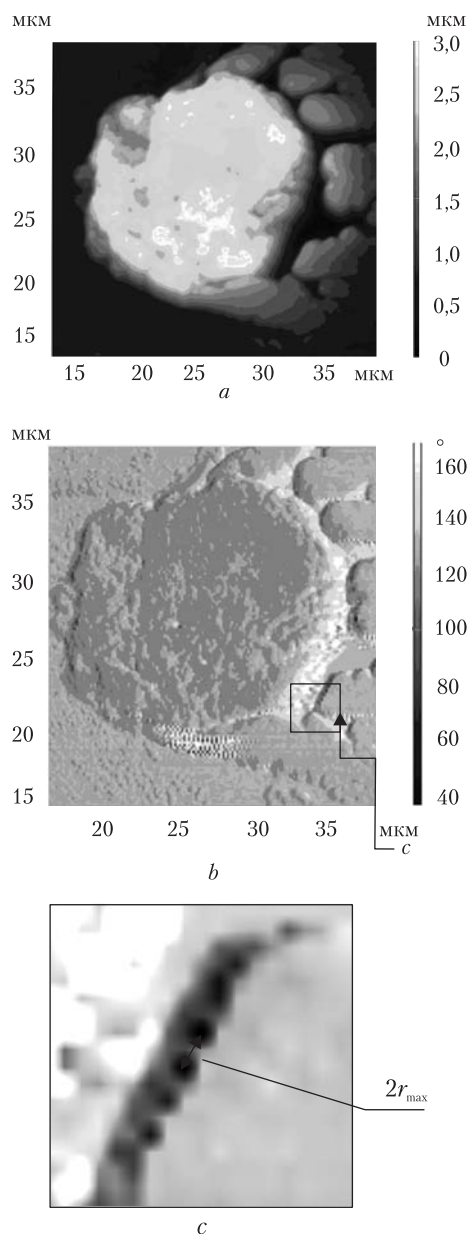


Рис. 3. Клітини карциноми Ерліха, культивовані в магнітному полі 160 мТл протягом години без додавання екзогенних магнітних наночастинок: а) АСМ зображення, б) МСМ зображення, с) фрагмент з кластерами ендогенних магнітних наночастинок. $2r_{max}$ — відстань між центрами сусідніх кластерів

Якщо припустити, що намагніченість насичення частинки $M_z = M_0$, спрямовану вздовж осі OZ , і магнітний момент можна виразити через намагніченість матеріалу

як для зонда M_{C_0} , так і для кластера, то характерний радіус останнього буде:

$$r_m = \sqrt[3]{\frac{\Delta\varphi z^5}{24(4/3\pi)^2 r_0^3 M_0 M_{C_0} C Q}} \quad (3)$$

Відстань z між центрами робочої зони зонда і кластерами магнітних наночастинок у клітині карциноми Ерліха встановлювали за допомогою моделі (2), де вхідними даними стали величини $\Delta\varphi$, отримані в МСМ режимі сканування за двох різних параметрів z ($h_1 = 60$ нм, $h_2 = 40$ нм). Розрахунок проводили на вибірці з 100 значень для третього зразка (клітини, культивовані в магнітному полі 160 мТл протягом години з додаванням екзогенних наночастинок магнетиту) і на вибірці з 8 точок для другого (культивовані в магнітному полі 160 мТл протягом години).

Для оцінення радіусу кластерів скористалися геометричними вимірами відстані між центрами сусідніх кластерів у ланцюгу на МСМ зображенні за допомогою вбудованих функцій програми Nova (стандартне комп'ютерне забезпечення скануючого зондового мікроскопа SOLVER PRO-M) і моделлю (3), де припускають, що магнітні наночастинок ендogenous походження — це одна з вельми поширених сполук ендogenous заліза: магнетит, меггаміт, грейгіт. При цьому відстань між центрами робочої зони зонда і кластерами розраховували за формулою (2) з застосуванням двох МСМ сканів поверхні.

Табл. 1 представляє значення відстані між центрами робочої зони магнітного зонда і кластерами наночастинок, отримані через подвійне МСМ сканування за формулою (2), а також розміри кластерів, обраховані, по-перше, за формулою (3) з припущенням, що вони являють собою магнетит (Fe_3O_4), а по-друге, методом прямих геометричних ви-

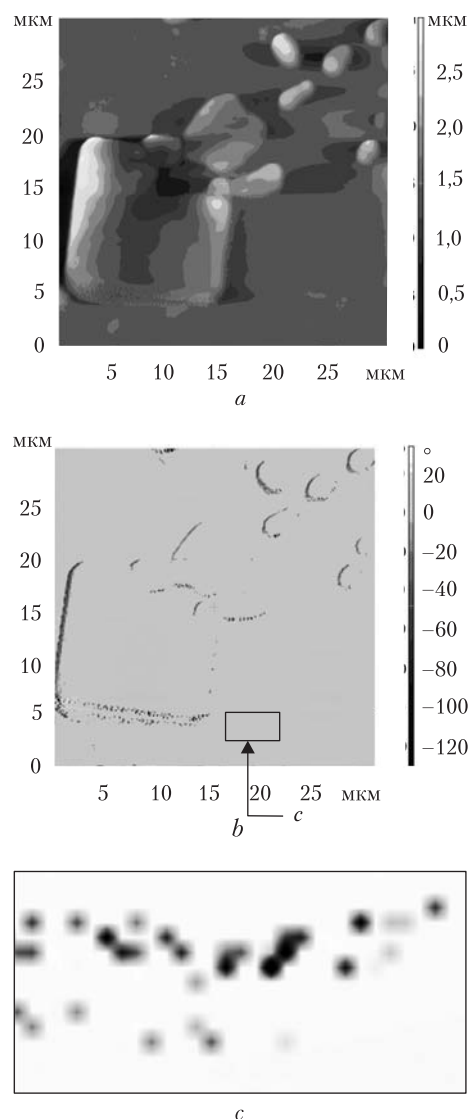


Рис. 4. Клітини карциноми Ерліха, культивовані в магнітному полі 160 мТл протягом години з додаванням екзогенних наночастинок магнетиту: а) АСМ зображення, б) МСМ зображення, в) фрагмент, що містить кластери ендogenous магнітних наночастинок

мірів відстані між центрами сусідніх кластерів у ланцюгу на МСМ зображенні.

Значення радіуса кластера ендogenous магнітних наночастинок, отримані за формулою (3) методом оцінення розмірів часток з припущенням, що це одна з найпоширеніших сполук ендogenous заліза — магнетит, меггаміт (Fe_2O_3), грейгіт (Fe_2S_4), наведено в табл. 2.

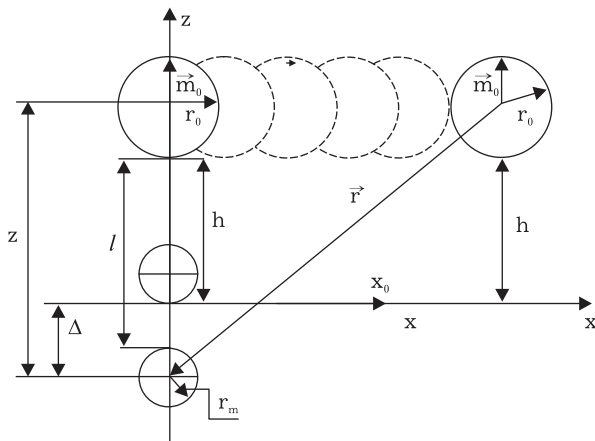


Рис. 5. Схематичне зображення сканування в МСМ режимі, якщо магнітна частинка розташована під поверхнею мембрани, де z – дистанція між центрами магнітної наночастинки і робочої області магнітного зонда, Δ – відстань від центру магнітної наночастинки до поверхні біомембрани, h – проміжок між зондом і поверхнею біомембрани, r_0 – радіус робочої зони зонда, r_m – радіус магнітної наночастинки, \vec{m}_0 – магнітний момент зонда, \vec{r} – вектор з центру робочої зони зонда до центру магнітної наночастинки

Подвійне МСМ сканування допоможе знайти відстань між центрами робочої зони зонда і кластерами z . Отже, підставляючи z у формулу (3), отримуємо оцінку характерного радіуса кластера магнітних наночастинок r_m , який сягає сотень нанометрів. Екзогенні кластери великі, оскільки вод-

Таблиця 2. Оцінення розмірів кластерів магнітних наночастинок другого зразка r_m за формулою (3) з допущенням, що вони становлять магнетит, меггаміт, грейгіт з величиною z , визначеною подвійним МСМ скануванням за формулою (2)

Магнетит	Меггаміт	Грейгіт
r_m , нм	r_m , нм	r_m , нм
370 ± 150	400 ± 170	420 ± 200

ний колоїдний розчин магнітних наночастинок дуже нестабільний, а останні схильні до утворення агломератів, тому їх здебільшого зберігають у розчині поверхнево-активних речовин (ПАР), а контакт колоїдної системи з клітинами порушує її рівновагу, приводячи до формування агломератів. Тотожний діапазон (~200–300 нм) можна дістати за всіма методами оцінення розмірів магнітних наночастинок екзогенного походження (табл. 1) з урахуванням похибки кожного.

Тому запропоновані моделі розрахунку адекватні, достовірні, дають правильний порядок характерних розмірів. Точність залежить від скануючого зондового мікроскопа. Під час повторного МСМ сканування відбувається дрейф зонду, це збільшує похибку, тож потрібна значна кількість даних. Також похибка трапляється, оскільки модель дипольного магнітного поля не враховує магнітних полів, створених су-

Таблиця 1. Відстані між центрами робочої зони магнітного зонда і кластерами магнітних наночастинок, характерні розміри кластерів

Відстань між центрами робочої зони магнітного зонда і кластерами магнітних наночастинок за методом подвійного МСМ сканування (2), $h = 60$ нм		Розміри кластерів r_m за формулою (3) з припущенням, що вони являють магнетит (Fe_3O_4), з величиною z за методом подвійного МСМ сканування		Геометричне оцінення розмірів кластерів r_{max} (рис. 3с, 4с)	
2 зразок	3 зразок	2 зразок	3 зразок	2 зразок	3 зразок
z , нм	z , нм	r_m , нм	r_m , нм	r_{max} , нм	r_{max} , нм
280 ± 70	410 ± 150	370 ± 150	600 ± 400	600 ± 100	210 ± 100

сідніми кластерами, розташованими в ланцюгу. У результаті отримано відомості про відстані між центрами робочої зони зонда і кластерами, а також про характерні розміри кластерів. Припустили, що кластери другого зразка (ендогенні магнітні наночастинки) мають радіус 200–700 нм залежно від намагніченості насичення частинок. Вони вкриті немагнітною оболонкою [7–11] і тому великі.

Різницю між магнітним відгуком ендой екзогенного походження добре видно на рис. 3с, 4с (з інтенсивності кольору), адже магнітний відгук $\Delta\phi$ значно відрізняється в екзогенних частинок, а для різних ендогенних майже однаковий. Це відповідає літературним даним, бо форма і розміри останніх регулюються на генетичному рівні [26]. А перші, як правило, широко розкидані за розмірами і магнітними властивостями в силу особливостей виготовлення.

Під час культивування пухлинних клітин у магнітному полі, окрім одиночних кластерних смуг по контуру клітини, спостерігають самоорганізацію до низки паралельних смуг на поверхні біомембрани, за що відповідає магніто-дипольна взаємодія [10–20]. Такий перехід досить добре видно на МСМ зображеннях (рис. 3б, 4б).

ВИСНОВКИ

Методами АСМ і МСМ виявлено магнітну фазу ендой екзогенного походження в культурі клітин асцитної карциноми Ерліха у вигляді кластерів магнітних наночастинок. Оцінено їхні розміри, визначено організацію в складних просторових суперструктурах, зафіксовано структурну трансформацію в разі зміни часу культивування в магнітному полі — від одиночних кластерів до ланцюгів і багатосмугових систем. Тому детекція структурної організації магнітної фази в клітинах за допомогою СЗМ сприятиме розв'язанню супутніх проблем: 1) вплив магнітокерованих наноконструктивів на орга-

нізм; 2) перегляд безпечних діапазонів магнітних полів у діагностичній медичній техніці (ядерно-магнітний резонанс, томографи тощо); 3) поширення в організмі і біодеструкція магнітокерованих наноконструктивів після діагностики або лікування.

1. Mann S., Sparks N.H.C., Walker M.M., Kirschvink J.L. // *J. Exp. Biol.* — 1988. — 140. — P. 35–49.
2. Kirschvink J.L., Jones D.S., MacFadden B.J. (eds). *Magnetite Biomineralization and Magnetoreception in Organisms: A New Biomagnetism.* — New York, London: Plenum, 1985.
3. Heywood D.R., Bazylinski D.A., Garrattreed A., Mann S., Frankel R.B. // *Naturwissenschaften.* — 1990. — 77. — P. 536–538.
4. Faber C. Living Lodestones: Magnetotactic bacteria, Strange Horizons / Cat Faber // www.strangehorizons.com/2001/20010702/living_lodestone.shtml.
5. Chang S.R., Kirschvink J.L. // *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* — 1989. — 17. — P. 169–195.
6. Kirschvink J.L., Kobayashi-Kirschvink A., Woodford B.J. Magnetite biomineralization in the human brain // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1992. — 89. — P. 7683–7687.
7. Dobson J.P., Fuller M., Moser S., Wieser H.G., Dunn J.R., Zoeger J. Vocation of epileptiform activity by weak D.C. magnetic fields and iron biomineralization in the human brain // *Biomagnetism: Fundamental Research and Applications* / Eds. C. Baumgartner, L. Deecke, G. Stroink, S.J. Williamson. — Amsterdam: Elsevier, 1995. — P. 16–19.
8. Dobson J.P., Grassi P. Magnetic Properties of Human Hippocampal Tissue — Evaluation of Artefact and Contamination Sources // *Brain Res. Bull.* — 1996. — V. 39. — P. 255–259.
9. Schultheiss-Grassi P.P., Heller F., Dobson J. Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver // *BioMetals.* — 1997. — 10. — P. 351–355.
10. Blum Ye.Ya., Mayorov M.M., Tsebers A.O. *Magnetic liquids.* — Riga: Zinatne, 1989.
11. Neto C., Bonini M., Baglioni P. Self-assembly of magnetic nanoparticles into complex superstructures: Spokes and spirals / Chiara Neto, Massimo Bonini, Piero Baglioni // *Colloids and surfaces. A. Physicochemical and engineering aspects.* — 2005. — Vol. 269. — № 1–3. — P. 96–100.
12. Cheng G., Romero D., Frase G.T., Hight Walker A.R. Magnetic-field-induced assemblies of cobalt nanoparticles // *Science and technology news.* — 2005.
13. *A Little Chemistry — Polymers and Nanostructured Materials II (Symposium).* — 17 October 2006.
14. Patent 530344. Surface mediated self-assembly of nanoparticles // Michael E. Hogan, Joseph G. Utermohlen, Paul E. Diggins.

15. Nanotech Conference&Expo 2009. — May 3–7, 2009. — Houston, TX.
16. Gorobets S.V., Gorobets Yu.I., Melnichuk I.A. The influence of magnetic field on the ordering the structure in two-dimensional system of magnetic particles // 40th Annual Conference Magn. and Magn. Materials. — Philadelphia, Pennsylvania. — 1995.
17. Горобець С.В., Мельничук И.А. Устойчивые упорядоченные структуры магнитных частиц на поверхности жидкости // Магнитная гидродинамика. — 1997. — Т. 33. — № 3. — С. 375–378.
18. Gorobets S.V., Melnichuk I.A. Ordering of two-dimensional system of ferromagnetic particles in magnetic field // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. — 1998. — V. 182. — P. 61–64.
19. Горобець С.В., Легенький Ю.А., Мельничук И.А. Поведение коллектива частиц Ni на границе раздела жидкость–твердая поверхность при импульсном включении магнитного поля // Магнитная гидродинамика. — 1998. — Т. 34. — № 4. — С. 345–352.
20. Gorobets S.V., Legenkiy Yu.A., Melnichuk I.A. Break-up of Ni microparticle clusters in a magnetic field // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. — 2000. — V. 222. — P. 159–162.
21. Спосіб отримання стабілізованого розчину наночастинок магнетиту для адресної доставки протирадикальних препаратів / В.Ф. Чехун, І.К. Хаєцький, Ю.А. Курапов, Г.Г. Дідікін, Б.О. Литвин, Б.Є. Патон. Пат. України на корисну модель № 47930. Заявл. 08.10.2009. Опубл. 25.02.2010 // Бюл. № 4.
22. Чехун В.Ф., Горобець С.В., Горобець О.Ю. Магнітвпорядковані сполуки ендogenous заліза і проблема впливу постійних магнітних полів на біосистеми // Биофизический вестник. — 2010. — № 2(25). — С.123–130.
23. Korneva G., Ye H., Gogotsi Yu., Halverson D. and et. Carbon nanotubes loaded with magnetic particles / Guzeliya Korneva, Haihui Ye, Yury Gogotsi, Derek Halverson // Nano Letters. — 2005. — Vol. 5. — № 5. — P. 879–884.
24. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Теория поля. — Издание 8-е, стереотипное. — М.: Физматлит, 2006. — 534 с.
25. Григорьев И.С., Мейлихов Е.З. (ред.) Физические величины. Справочник. — М.: Энергоатомиздат, 1991. — 1232 с.
26. Murat D. et al. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle / Dorothee Murat, Anna Quinlan, Hojatollah Vali, Arash Komeili // PNAS Early Edition. — 2010. — P. 1–6.

В. Чехун, С. Горобець, О. Горобець, І. Дем'яненко

МАГНІТНІ НАНОСТРУКТУРИ В ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ

Застосування методів скануючої зондової мікроскопії для дослідження структурної організації магніточутливої фази в пухлинних клітинах карциноми Ерліха

Резюме

За допомогою скануючої зондової мікроскопії проведено декілька досліджень. Вивчено структурну організацію кластерів магнітних наночастинок у клітинах асцитної карциноми Ерліха за різних умов її культивування. На основі даних, отриманих у магніто-силовому режимі сканування, і запропонованих математичних моделей визначено місце локалізації магнітної фази поблизу поверхні клітини, оцінено характерні розміри кластерів магнітних наночастинок. За результатами роботи можна зробити висновок, що скануючу зондову мікроскопію доцільно використовувати для детекції структурної організації магнітної фази в клітинах організму.

Ключові слова: ендogenous магнітна фаза, екogenous магнітні наночастинки, кластери магнітних наночастинок.

V. Chekhun, S. Horobets, O. Horobets, I. Demyanenko

MAGNETIC NANOSTRUCTURES IN NEOPLASM CELLS

The usage of scanning probe microscopes methods for magnet-sensitive phase structural organization in Erlikh carcinoma neoplasm cells research

Abstract

A few researches are held due to scanning probe microscopes. The structural organization of magnetic nanoparticles clusters in Erlikh ascites carcinoma cells in different cultivating conditions is studied. The magnetic phase localization near the cell surface is detected on the base of data got in magnetic and power scanning regime as well as with the proposed mathematics models. The specific sizes of magnetic nanoparticles clusters are evaluated. The paper pushes the idea of using scanning probe microscopes for detection of magnetic phase structural organization in cells.

Keywords: endogenous magnetic phase, exogenous magnetic nanoparticles, magnetic nanoparticles clusters.