

С. Е. Пшеничников¹, А. В. Моторжина¹, А. А. Аникин¹,
Л. В. Панина^{1,2}, Е. В. Левада¹

ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПОЗИТНЫХ НАНО- И МИКРОМАТЕРИАЛОВ В КАЧЕСТВЕ АГЕНТА ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

¹ Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

² Университет науки и технологий МИСИС, Москва, Россия

Поступила в редакцию 01.10.2024 г.

Принята к публикации 15.01.2025 г.

doi: 10.5922/vestniknat-2025-1-9

127

Для цитирования: Пшеничников С. Е., Моторжина А. В., Аникин А. А., Панина Л. В., Левада Е. В. Потенциал использования композитных нано- и микро-материалов в качестве агента для биомедицинских применений // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. 2025. №1. С. 127–139. doi: 10.5922/vestniknat-2025-1-9.

*Развитие способов получения новых видов материалов создает предпосылки для разработки и совершенствования передовых методов биомедицины, бионанотехнологии и наномедицины. В связи с этим существует необходимость проведения оценки токсических характеристик материалов, а также разработки способов использования материалов в терапевтических целях. Проведено исследование цитотоксичности композитных наночастиц (нанозвезд) и микроматериалов (микродисков) по отношению к клеточным культурам Jurkat, Huh7 и мононуклеарным клеткам человека в условиях *in vitro*. Обнаружен концентрационно-зависимый цитотоксический эффект наночастиц. В тоже время микродиски не проявили токсический эффект на исследуемые клетки. Рассмотрен потенциал использования нано- и микроматериалов в качестве потенциальных инструментов для терапии опухолевых заболеваний, в частности, в виде инструмента для фототермической терапии.*

Ключевые слова: наночастицы, микродиски, фототермическая терапия, цитотоксичность, интернализация

Введение

Развитие современных методов синтеза нано- и микроматериалов создает возможности для получения композитных материалов, сочетающих в себе различные физические и структурные свойства, перспективные для решения специфических биомедицинских, биотехнологических и



технологических задач [1; 2]. Они обладают большим потенциалом для применения в сферах биоремедиации, строительства, химического катализа, энергетики и сельского хозяйства [3; 4].

Особое внимание заслуживает возможность применения композитных нано- и микроматериалов в биомедицине. Глобальные задачи, стоящие перед исследователями, такие как разработка противораковых инструментов, агентов, обладающих противомикробной активностью для замены антибиотиков, а также инструментов для наномедицины, требуют применения мультифункциональных и современных материалов. В тоже время токсичность материалов является основным лимитирующим фактором, снижающим возможности их применения.

128

Одним из самых перспективных типов наноматериалов являются наночастицы. Благодаря размерному эффекту, наночастицы обладают значительно большим соотношением поверхности к объему по сравнению с микро- и макроматериалами. Эта уникальная характеристика придает им выдающиеся каталитические, магнитные, механические, электрические, структурные и оптические свойства [5]. Увеличенное отношение площади поверхности к объему наночастиц позволяет присоединять к ним больше активных покрытий для адресной терапии при меньшей концентрации наночастиц. Покрытия, например полиэтиленгликоль или оксид кремния, могут увеличивать времена циркуляции наночастиц в кровотоке до того, как они будут захвачены иммунной системой [6]. Эти покрытия также уменьшают токсический и цитокиновый эффекты от введения наночастиц. С другой стороны, наночастицы могут быть покрыты иммуноцитными мембранами, способными связываться с мембранами выбранных клеток и вызывать на них усиленную иммунную реакцию [7; 8]. Помимо этого, микроматериалы также обладают меньшими токсическими характеристиками по сравнению с наноматериалами и большим потенциалом применения ввиду дешевизны производства.

Актуальным вызовом, с которым в настоящее время сталкиваются исследователи, является разработка методов и инструментов лечения опухолевых заболеваний человека, а также избирательной элиминации раковых клеток. Существующие методы имеют ряд ограничений, связанных с устойчивостью опухолевых клеток к действию лекарственных препаратов, ограниченной фармакокинетикой и неизбирательностью действия противораковых агентов, а также побочные эффекты инвазивного вмешательства во время лечения [9].

В связи с этим возрастает необходимость разработки новых противораковых инструментов и методов борьбы с опухолями, что требует применения передовых технологий и более глубокого понимания биологических процессов, раскрывающих потенциальные механизмы противоракового действия. Данный подход способствовал развитию таких направлений, как иммунотерапия, гормональная и генная терапия рака и создание новых нанопрепаратов.

Перспективным подходом к элиминации раковых клеток является фототермическая терапия (далее — ФТТ) с использованием нано- и/или микроматериалов. ФТТ основывается на способности материалов преобразовывать ближнее инфракрасное излучение в тепловое. Это



позволяет добиваться локального повышения температуры в целевых тканях, микроокружении опухоли или отдельных клетках, что может привести к гибели клеток-мишеней или разрушению опухоли [9; 10]. При этом локализация термического воздействия позволяет минимизировать потенциальные побочные эффекты на окружающие ткани. ФТТ также может повысить терапевтическую эффективность и фармакокинетические свойства препаратов, дополняя действие других методов лечения рака.

В тоже время эффективность ФТТ строго связана с фототермическими характеристиками нано- и микроматериалов, используемых в терапии. Успешность применения ФТТ зависит от оптического поглощения и эффективности фототермического преобразования используемых материалов на длинах волн, близких к окну оптической прозрачности биологических тканей [11]. Возможно усиление фототермической эффективности наночастиц за счет нанесения на них покрытий, например полидофамина, увеличивающих их оптическое поглощение [12]. Прочие ограничения связаны с потенциальной цитотоксичностью материалов и их химической стабильностью [10; 11].

В данной работе были использованы композитные наночастицы двух типов. Первый представляет собой золотые ядра диаметром около 20 нм, покрытые магнетитовой (Fe_3O_4) оболочкой, имеющей угольчатые выступы (далее — нанозвезды). Общий диаметр нанозвезд около 40–50 нм. Вторым типом частиц являются микродиски диаметром около 900–1000 нм, состоящие из слоя железа толщиной от 80 до 150 нм, покрытого с обеих сторон тонкими слоями золота толщиной около 10 нм каждый. Оба типа наночастиц представляют интерес для ФТТ за счет содержания золота, которое показывает хорошее поглощение в видимой и ИК области спектра. За счет наличия магнитных материалов в составе композитов, они также выступают перспективными кандидатами на роль наноагента в магнитомеханической терапии (далее — ММТ). В ММТ используется низкочастотное переменное магнитное поле для механического уничтожения мембран раковых клеток [13]. Кроме этого, наночастицы могут быть использованы и для магнитной доставки лекарственных средств.

Основная цель работы заключалась в исследовании возможности использования нано- и микроматериалов в качестве инструментов биомедицины, в частности, для применения в ФТТ и ММТ. Для этого были изучены цитотоксические свойства наночастиц, не имеющих специфических органических покрытий, и их влияние на морфологию раковых клеток. Осуществлен анализ результатов исследования на предмет проведения дальнейших модификаций наночастиц с помощью различных покрытий.

Материалы и методики исследования

В ходе экспериментов было использовано два вида материалов: композитные наночастицы, содержащие магнетит и золото, и микродиски. Характеристика физических и структурных свойств данных материалов была проведена ранее [14].



В опытах использовались клеточные линии Т-лимфобластного лейкоза (далее – Jurkat) и гепатокарциномы человека (далее – Huh7), а также мононуклеарные клетки (далее – МНК) периферической крови. Клетки Jurkat были получены из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия). Клетки Huh7 были приобретены у CLS Cell Lines Service (GmbH, Германия). МНК были выделены из гепаринизированных образцов крови условно здоровых доноров методом градиентного центрифугирования на фиколле (разрешение №5 от 16 мая 2016 г.; Локальный этический комитет Инновационного парка Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта). Свежевыделенные клетки МНК впоследствии использовались в экспериментах наряду с клетками Jurkat и Huh7 четвертого и пятого клеточных пассажей соответственно.

Культивирование МНК и клеток Jurkat проводилось с использованием питательной среды RPMI-1640 (Gibco, США), содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США) и 1 % раствора антибиотиков (пенициллин / стрептомицин, Life Technologies, США). Для культивирования клеток Huh7 использовалась питательная среда DMEM/F12 (Gibco, США), содержащая 10 % фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США) и 1 % раствора антибиотиков (пенициллин / стрептомицин, Life Technologies, США). Культивирование осуществлялось в инкубаторе (Galaxy 170 S, New Brunswick, Германия) в постоянных условиях при 37 °С и во влажной атмосфере, содержащей 5 % CO₂. Для контроля клеточной жизнеспособности использовался автоматический счетчик клеток (Countess II FL Automated Cell Counter, Invitrogen, Сингапур) с применением трипанового синего красителя (Trypan blue 0,4 %, Invitrogen, США).

Для оценки цитотоксичности нанозвезд и микродисков использовался спектрофотометрический метод оценки клеточной жизнеспособности с применением красителя WST-1 (Thermo Scientific, США). Для этого суспензионные клетки (МНК и Jurkat) культивировались в количестве 50000 клеток на лунку, а адгезивные клетки (Huh7) в количестве 10000 на лунку. Объем питательной среды составлял 100 мкл на лунку. Культивирование проводилось в 96-луночных культуральных планшетах для суспензионных и адгезивных клеток (Thermo Scientific, США). В экспериментальных лунках питательная среда содержала нанозвезды или микродиски в различных концентрациях. Для адгезивных клеток проводили предварительное культивирование в течение 24 ч перед началом эксперимента, после чего старую питательную среду удаляли из лунок и добавляли свежую с тестовыми концентрациями нанозвезд и микродисков. После культивирования на протяжении 24 ч в каждую лунку добавляли 10 мкл раствора WST-1 и инкубировали в течение 45 мин. На следующем этапе измеряли оптическое поглощение растворов с помощью микропланшетного фотометра (Multiskan FC, Thermo Scientific, Китай). Полученные значения оптического поглощения контрольных и экспериментальных лунок пересчитывали на основе поглощения калибровочных лунок. Калибровочные лунки содержали питательную среду с различной концентрацией нанозвезд / микродисков (1, 5, 10, 50 или 100 мкг/мл) или без них. Статистический анализ проводили с примене-



нием однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим тестом Ньюмена-Кейлса с поправкой Бонферрони, используя программное обеспечение GraphPad Prism 7.04 (Graph Pad Software Inc., США).

Для изучения воздействия нанозвезд на морфологию клеток использовалась интегрированная платформа прижизненной визуализации клеток Cell-IQ-v2 MLF (CM Technologies, Финляндия). Для этого клетки предварительно культивировали в 24-луночных планшетах в количестве 50 000 клеток на лунку на протяжении 24 ч, после чего осуществлялось удаление старой и внесение свежей питательной среды, содержащей нанозвезды. Питательная среда в контрольных лунках не содержала нанозвезд. После этого к экспериментальному планшету крепилась крышка для подключения к газовой системе прибора Cell-IQ. Затем планшет герметизировался в условиях стерильности и монтировался на предметный столик прибора. Через систему фильтров планшет подключался к системе подачи газа. По трубкам внутрь планшета подавалась газоздушная смесь, содержащая 95 % очищенного воздуха и 5 % CO₂. После чего осуществлялось культивирование в инкубационной камере системы прижизненной визуализации Cell-IQ в течение 24 ч. На протяжении всего этапа культивирования проводилась автоматическая съемка планшета системой Cell-IQ с периодичностью 22–45 мин в трех областях съемки для каждой лунки в режиме фазово-контрастной микроскопии. Для визуализации морфологических изменений клеток гепатокарциномы в каждой лунке выбирали три области съемки для фазово-контрастной микроскопии. Для каждой группы исследования визуализация осуществлялась в двух повторностях.

Исследование локализации и интернализации наночастиц в клетках Huh7 было проведено с использованием комплекса лазерной сканирующей микроскопии (LSM 700 Carl Zeiss, США). Для этого клетки культивировали в 96-луночных планшетах согласно методике, описанной выше. Окрашивание производили с помощью клеточных красителей DAPI (ядра клеток, Invitrogen, США) и Lysotracker Red DND-99 (лизосомы, Invitrogen, США). Полученные микроскопические изображения обрабатывались с применением программного обеспечения ImageJ 2.6 (НИН, США).

Результаты исследования и обсуждение

На первом этапе исследования был проведен анализ цитотоксичности нанозвезд с использованием клеточных линий Т-лимфобластного лейкоза Jurkat, гепатоцеллюлярной карциномы Huh7, а также мононуклеарных клеток периферической крови (рис. 1). Результаты показали, что нанозвезды оказали концентрационно-зависимое снижение жизнеспособности всех трех видов клеток. При этом, наибольшую чувствительность к токсическому воздействию продемонстрировали клетки Huh7: при концентрации 50 и 100 мкг/мл количество выживших клеток составило менее 3 %. Клетки Jurkat проявили наибольшую устойчивость — их жизнеспособность не была снижена при концентрации 10 мкг/мл, в отличие от двух других видов клеток. Интересно, что

жизнеспособность МНК при концентрации 10 мкг/мл была снижена сильнее, чем клеток Huh7 в таких же условиях. В тоже время при концентрации 100 мкг/мл МНК, наоборот, проявили более высокую жизнеспособность чем клетки Huh7. Различие в полученных результатах связано с особенностями культивирования адгезивных (Huh7) и суспензионных клеток (МНК и Jurkat). Внесение наночастиц в питательную среду может привести к их неравномерному распределению по объему экспериментальной лунки планшета, что сопровождается образованием градиента концентраций.

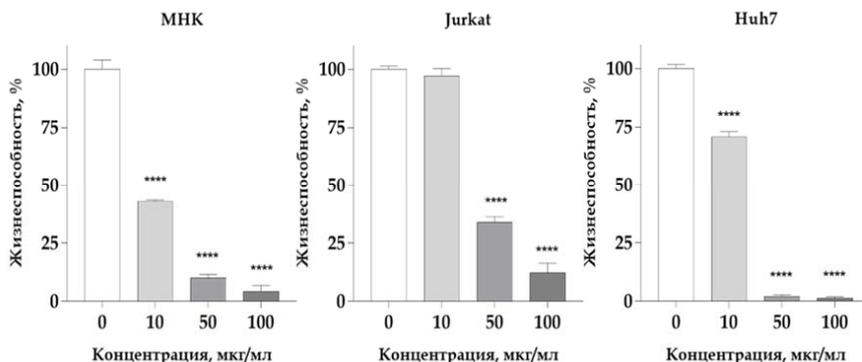


Рис. 1. Критическое снижение жизнеспособности клеток Jurkat, Huh7 и МНК после культивирования с нанозвездами в течение 24 ч: клетки культивировались с нанозвездами в концентрации 10 мкг/мл (10), 50 мкг/мл (50) или 100 мкг/мл (100); контрольные клетки культивировались без добавления наночастиц в питательную среду (0)

На следующем этапе исследования была проведена оценка воздействия нанозвезд на морфологию клеточной культуры Huh7. Согласно полученным изображениям (рис. 2), внесенные наночастицы были локализованы на поверхности клеток и поверхности лунок планшета, использованного для культивирования, а также образовывали отдельные внеклеточные агрегаты. Морфологические изменения были ярко выражены по прошествии 2 ч культивирования — происходило ошаривание клеток, служащее индикатором клеточного стресса и последующей гибели. По прошествии 8 ч культивирования последующих изменений клеточной морфологии не было обнаружено. Таким образом, основные изменения были индуцированы процессами острой цитотоксичности в первые 2–4 ч.

На данном этапе оставался открытым вопрос внутриклеточной локализации наночастиц. Для этого клетки Huh7 были культивированы в течение 24 ч с нанозвездами в концентрации 10 мкг/мл. Результаты показывают (рис. 3), что интернализованные наночастицы колокализуются с клеточными лизосомами. Согласно имеющимся литературным данным, подобные процессы способны привести к повреждению и пермеабиллизации лизосомальных мембран, утечке лизосомального содержимого и индукции процессов клеточной смерти [15].

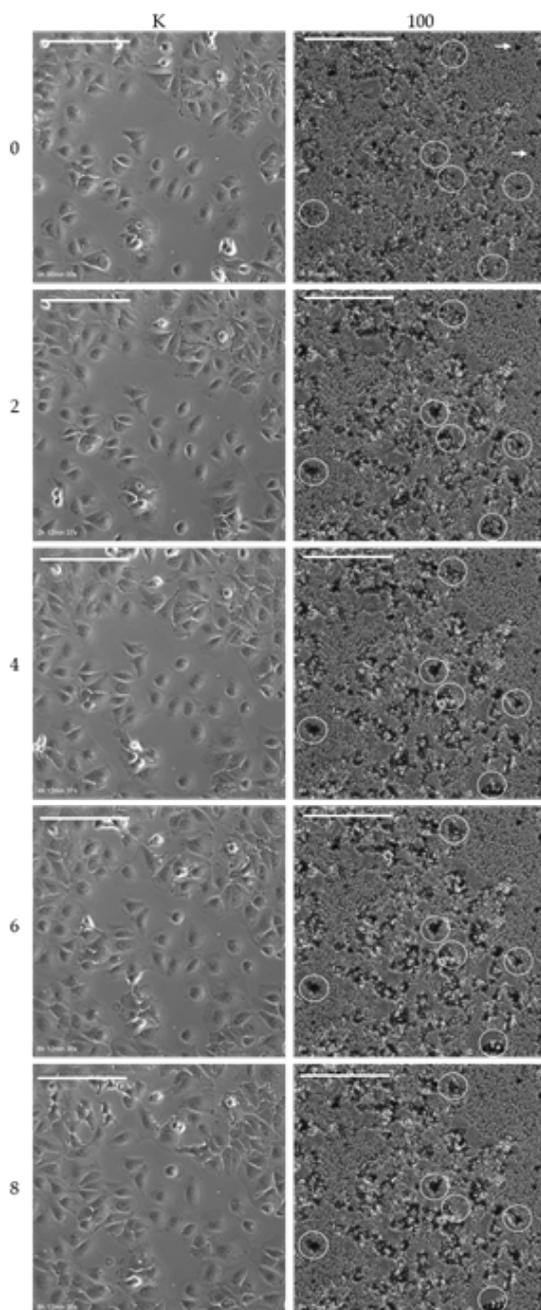


Рис. 2. Изменение морфологии клеточной культуры Huh7 после культивирования в присутствии нанозвезд при концентрации 100 мкг/мл: К – контроль; 100 – экспериментальные клетки; 0, 2, 4, 6, 8 – микроизображения после 0, 2, 4, 6, 8 ч культивирования соответственно. Кругами выделены отдельные клетки. Стрелками показаны отдельные агрегаты нанозвезд. Размер шкалы составляет 200 мкм

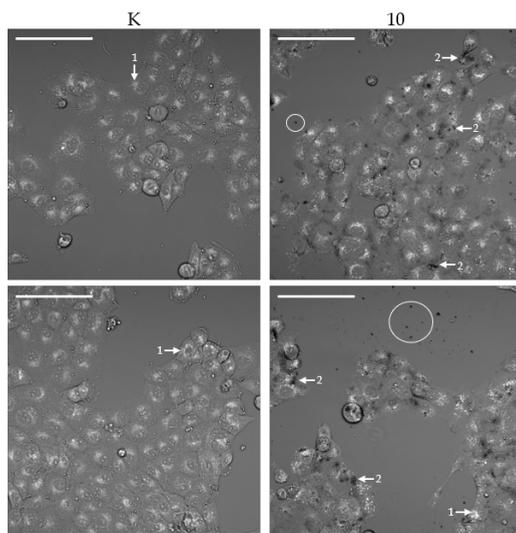


Рис. 3. Колокализация нанозвезд и лизосом в клетках Huh7 после культивирования в течение 24 ч: К – контроль; 10 – клетки, культивированные с нанозвездами при концентрации 10 мкг/мл; 1 – лизосомы; 2 – интернализированные нанозвезды в клетках.

Кругами обозначены внеклеточные агломераты нанозвезд.

Размер шкалы составляет 100 мкм

На следующем этапе исследования было выявлено, что микродиски не демонстрируют цитотоксический эффект (рис. 4). Подобные результаты связаны предположительно с отсутствием процессов интернализации микродисков в клетки, что одновременно может снижать потенциальное терапевтическое действие.

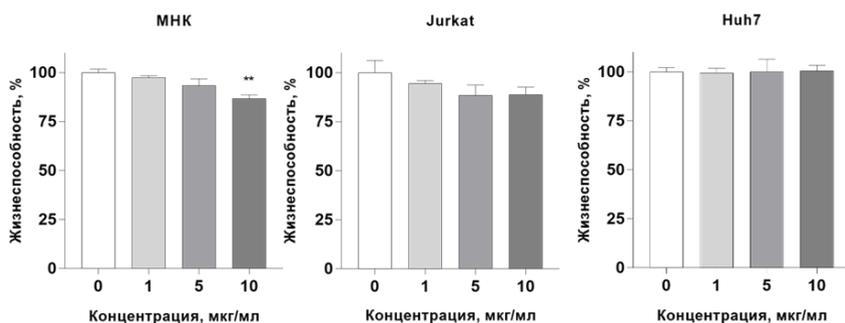


Рис. 4. Жизнеспособность клеток Jurkat, Huh7 и MNK после культивирования течение 24 ч с добавлением микродисков в питательную среду. Клетки подвергались воздействию трех концентраций микродисков: 1 мкг/мл (1), 5 мкг/мл (5) и 10 мкг/мл (10).

Данные нормализованы к значению жизнеспособности контрольных клеток (0)



Цитотоксический эффект наночастиц и микродисков может быть усилен в рамках ФТТ либо ММТ. Известно, что наночастицы после введения в кровотоки способны накапливаться преимущественно в опухолевых клетках посредством эффекта повышенной проницаемости и удержания (EPR-эффект) [16]. Использование инфракрасного излучения (в ходе ФТТ) или переменных магнитных полей (в ходе ММТ) [13] является перспективным подходом для направленной индукции клеточной смерти у опухолевых клеток.

После оценки цитотоксических характеристик нано- и микроматериалов было проведено исследование применимости материалов для ФТТ. В ходе экспериментов была использована установка для ФТТ, описанная ранее [17]. Раковые клетки Huh7 в растворах клеточной среды с наночастицами объемом 0,1 мл подвергались воздействию лазера с длиной волны 808 нм и мощностью 600 мВт на протяжении 20 мин. Для нанозвезд в концентрации 10 мкг/мл был обнаружен нагрев клеток до 45 °С, что соответствует значению, при котором начинает происходить клеточный апоптоз. Предварительные результаты показали снижение жизнеспособности клеток Huh7 до 20 %, что является хорошим показателем для малых концентраций наночастиц.

Есть несколько сценариев дальнейшей модификации нанозвезд с учетом их высокой фототермической производительности и высокой токсичности при концентрациях выше 10 мкг/мл. Поверхность нанозвезд может быть модифицирована полиэтиленгликолем для уменьшения их цитотоксичности, что позволит увеличить их концентрацию и увеличить локальный фототермический нагрев [6]. Другим вариантом является покрытие нанозвезд биомаркерами, такими как антитела, полидофамин или аптамеры, афинными к поверхности избранных раковых клеток. В таком случае накопление наночастиц будет вести к их повышенной токсичности для клетки, а дополнительное фототермическое или магнитомеханическое воздействие увеличит эффективность терапии. Однако в таком случае необходимо учитывать, что высокие терапевтические дозы приведут к повышенной вероятности некроза, который может вызывать сильную воспалительную реакцию [18; 19].

Микродиски показали низкую цитотоксичность вплоть до высоких концентраций, что должно быть обусловлено наличием золотого биоинертного наружного слоя. Однако к недостаткам микродисков можно отнести их коэрцитивность вследствие их большего размера [20]. Значительная остаточная намагниченность магнитных микрочастиц приводит к их быстрой агломерации в растворе. В таком случае во избежание закупоривания малых сосудов при введении микрочастиц в ткани необходимо увеличение внешней немагнитной фазы микрочастиц. Это возможно достичь с помощью увеличения толщины внешнего золотого слоя. Однако в таком случае значительно повышается их общая масса при сохранении примерно той же магнитной восприимчивости, что оказывает негативный эффект для проведения ММТ, так как увеличивается минимально необходимая напряженность магнитного поля для достижения магнитомеханического эффекта на наночастицы. Другим вариантом является покрытие микродисков высокомолекулярным полиэтиленгликолем.



Для увеличения воспроизводимого и выраженного терапевтического (противоракового) эффекта также может потребоваться сочетание нескольких методик при использовании одного типа наночастиц. При проведении ФТТ и/или ММТ на живых организмах необходимо учитывать ограничения интенсивности взаимодействия, лазерного или магнитного, связанные с требованиями безопасности и охраны здоровья. Дополнительно накладывается ограничение на предельные концентрации вводимых магнитных наночастиц, которые связаны и с их цитотоксическим воздействием, и с эффектами агломерации. Для получения желаемого терапевтического эффекта лучше всего использовать наночастицы в низкой концентрации (до 100 мкг/мл) и с высокой производительностью, которая может быть получена за счет как фототермического, так и магнитного воздействия. Золотые наночастицы в силу их крайне низкой магнитной восприимчивости не могут применяться в терапиях, использующих только магнитные поля. А магнитные наночастицы, как правило, имеют низкую фототермическую производительность в силу их низкого оптического поглощения в области ИК излучения. Таким образом, при использовании композитов, включающих в себя как золотую, так и магнитную части может быть достигнут необходимый терапевтический эффект при меньших концентрациях вводимых наночастиц.

Заключение

В данной работе исследована применимость наночастиц на примере нанозвезд и микроматериалов, на примере микродисков как потенциальных инструментов для биомедицины. Нанозвезды, состоящие из золотого ядра и магнетитового покрытия, показывают повышенный цитотоксический эффект при концентрациях более 10 мкг/мл. Однако в то же время они способны демонстрировать достаточную для вызова клеточной смерти фототермическую эффективность уже при 10 мкг/мл. Микродиски не показывают значимую цитотоксичность вплоть до концентрации 100 мкг/мл, однако для использования в противораковых терапиях их поверхность должна быть дополнительно модифицирована для предотвращения агломерации под воздействием остаточной намагниченности. Полученные данные о цитотоксичности расширяют представления о наночастицах и микродисках, как о потенциальных инструментах для фототермической и магнитомеханической терапий, а также их комбинации, создавая предпосылки для развития будущих исследований в области терапии рака.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-72-20158.

Список литературы

1. Khan S., Mansoor S., Rafi Z. et al. A review on nanotechnology: Properties, applications, and mechanistic insights of cellular uptake mechanisms // Journal of Molecular Liquids. 2021. Vol. 348, №9. P. 118008.



2. Akgöl S., Ulucan-Karnak F., Kuru C.İ. *et al.* The usage of composite nanomaterials in biomedical engineering applications // *Biotechnology and Bioengineering*. 2021. Vol. 118, №8. P. 2906–2922.
3. Ajith M.P., Aswathi M., Priyadarshini E. *et al.* Recent innovations of nanotechnology in water treatment: A comprehensive review // *Bioresource Technology*. 2021. Vol. 342, №September. P. 126000.
4. Kuda A., Yadav M. Opportunities and challenges of using nanomaterials and nanotechnology in architecture: An overview // *Materials Today: Proceedings*. Elsevier Ltd., 2022. Vol. 65. P. 2102–2111.
5. Selmani A., Kovačević D., Bohinc K. Nanoparticles: From synthesis to applications and beyond // *Advances in Colloid and Interface Science*. 2022. Vol. 303, №December 2021.
6. Gloria S.S., Kang G.J., Ewing-Nelson S.R. *et al.* PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery // *Physiology & behavior*. 2018. Vol. 176, №1. P. 139–148.
7. Gong P., Wang Y., Zhang P. *et al.* Immunocyte membrane-coated nanoparticles for cancer immunotherapy // *Cancers*. 2021. Vol. 13, №1. P. 1–17.
8. Liu H., Miao Z., Zha Z. Cell membrane-coated nanoparticles for immunotherapy // *Chinese Chemical Letters*. 2022. Vol. 33, №4. P. 1673–1680.
9. Giri P.M., Banerjee A., Layek B. A Recent Review on Cancer Nanomedicine // *Cancers*. 2023. Vol. 15, №8.
10. Duan S., Hu Y., Zhao Y. *et al.* Nanomaterials for photothermal cancer therapy // *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry. 2023. Vol. 13, №21. P. 14443–14460.
11. Hemmer E., Benayas A., Légaré F. *et al.* Exploiting the biological windows: Current perspectives on fluorescent bioprobes emitting above 1000 nm // *Nanoscale Horizons*. 2016. Vol. 1, №3. P. 168–184.
12. Khlebtsov B.N., Burov A.M., Khlebtsov N.G. Polydopamine coating decreases longitudinal plasmon of Au nanorods: Experiment and simulations // *Applied Materials Today*. 2019. Vol. 15. P. 67–76.
13. Naud C., Thébaud C., Carrière M. *et al.* Cancer treatment by magneto-mechanical effect of particles, a review // *Nanoscale Advances*. 2020. Vol. 2, №9. P. 3632–3655.
14. Muzzi B., Albino M., Gabbani A. *et al.* Star-Shaped Magnetic-Plasmonic Au@Fe₃O₄Nano-Heterostructures for Photothermal Therapy // *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2022. Vol. 14, №25. P. 29087–29098.
15. Uzhytchak M., Smolková B., Lunova M. *et al.* Lysosomal nanotoxicity: Impact of nanomedicines on lysosomal function // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2023. Vol. 197. P. 114828.
16. Golombek S.K., May J.N., Theek B. *et al.* Tumor targeting via EPR: Strategies to enhance patient responses // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018. Vol. 130. P. 17–38.
17. Motorzhina A.V., Pshenichnikov S.E., Anikin A.A. *et al.* Gold/cobalt ferrite nanocomposite as a potential agent for photothermal therapy // *Journal of Biophotonics*. 2024. Vol. 17, №7. P. 1–17.
18. Davidovich P., Kearney C.J., Martin S.J. Inflammatory outcomes of apoptosis, necrosis and necroptosis // *Biological Chemistry*. 2014. Vol. 395, №10. P. 1163–1171.
19. Mohammadinejad R., Moosavi M.A., Tavakol S. *et al.* Necrotic, apoptotic and autophagic cell fates triggered by nanoparticles // *Autophagy*. 2019. Vol. 15, №1. P. 4–33.
20. Sung Lee J., Myung Cha J. *et al.* Magnetic multi-granule nanoclusters: A model system that exhibits universal size effect of magnetic coercivity // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5, №1. P. 12135.



Об авторах

Станислав Евгеньевич Пшеничников — мл. науч. сотр., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: SPshenichnikov1@kantiana.ru

ORCID: 0000-0002-6843-154X

SPIN-код: 8991-3685

Анна Владимировна Моторжина — асп., мл. науч. сотр., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: AMotorzhina1@kantiana.ru

ORCID: 0000-0001-7419-3392

SPIN-код: 3956-0949

Антон Андреевич Аникин — PhD, науч. сотр., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: AAAnikin@kantiana.ru

ORCID: 0000-0002-8739-7260

SPIN-код: 1247-8117

Лариса Владимировна Панина — д-р физ.-мат. наук, ст. науч. сотр., проф., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия; Университет науки и технологий МИСИС, Россия.

E-mail: LPanina@kantiana.ru

ORCID: 0000-0003-1252-8606

SPIN-код: 9150-0240

Екатерина Викторовна Левада — PhD, заведующий лабораторией биомедицинских приложений, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: ELevada@kantiana.ru

ORCID: 0000-0002-6369-2118

SPIN-код: 1268-0361

*S. E. Pshenichnikov¹, A. V. Motorzhina¹, A. A. Anikin¹,
L. V. Panina^{1,2}, K. V. Levada¹*

PERSPECTIVES OF USING OF COMPOSITE NANO- AND MICROMATERIALS AS AGENTS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

² MISiS University of Science and Technology, Moscow, Russia

Received 01 October 2024

Accepted 15 January 2025

doi: 10.5922/vestniknat-2025-1-9



To cite this article: Pshenichnikov S.E., Motorzhina A.V., Anikin A.A., Panina L.V., Levada K.V., 2025, Perspectives of using of composite nano- and micromaterials as agents for biomedical applications, *Vestnik of Immanuel Kant Baltic Federal University. Series: Natural and Medical Sciences*, №1. P. 127–139. doi: 10.5922/vestniknat-2025-1-9.

The development of methods for obtaining new types of materials creates the groundwork for the development and improvement of advanced techniques in biomedicine, bionanotechnology, and nanomedicine. In this context, there is a need to assess the toxicological characteristics of materials as well as develop methods for their therapeutic use. A study was conducted to evaluate the cytotoxicity of composite nanoparticles (nanostars) and micromaterials (microdisks) against Jurkat, Huh7 cell cultures, and human mononuclear cells in in vitro conditions. A concentration-dependent cytotoxic effect of nanoparticles was observed. At the same time, microdisks did not exhibit any toxic effects on the studied cells. The potential of using nano- and micromaterials as prospective tools for cancer therapy, specifically for photothermal therapy, was also discussed.

139

Keywords: nanoparticles, microdiscs, photothermal therapy, cytotoxicity, internalization

The authors

Stanislav E. Pshenichnikov, Junior Research Associate, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: SPshenichnikov1@kantiana.ru

ORCID: 0000-0002-6843-154X

SPIN-код: 8991-3685

Anna V. Motorzhina, PhD student, Junior Research Associate, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: AMotorzhina1@kantiana.ru

ORCID: 0000-0001-7419-3392

SPIN-код: 3956-0949

Anton A. Anikin, PhD, Research Associate, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: AAAAnikin@kantiana.ru

ORCID: 0000-0002-8739-7260

SPIN-код: 1247-8117

Prof. Larisa V. Panina, Senior Research Associate, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia; Prof. of the Department of Electronics Materials Technology, MISIS University of Science and Technology, Russia.

E-mail: LPanina@kantiana.ru

ORCID: 0000-0003-1252-8606

SPIN-код: 9150-0240

Kateryna V. Levada, PhD, Head of the Laboratory of Biomedical Applications, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia

E-mail: ELevada@kantiana.ru

ORCID: 0000-0002-6369-2118

SPIN-код: 1268-0361