

© ЗАМАЙ С. С.

УДК 537.624.9

DOI: 10.20333/25000136-2021-6-53-59

«Наноскальпель» для микрохирургии глиальных опухолей головного мозга

С. С. Замай

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН, Красноярск 660036, Российская Федерация

Резюме. Глиальные опухоли относятся к самым распространенным первичным опухолям головного мозга нейроэктодермального происхождения, характеризуются инфильтративным ростом и широкой инвазией опухолевых клеток в здоровую ткань. Востребованным методом терапии таких опухолей может стать магнитомеханическая микрохирургия, где в качестве скальпеля выступает «наноскальпель», состоящий из: (1) наноструктур, преобразующих магнитный момент в механический, и (2) адресных лигандов. Подходящими структурами для наноскальпеля являются магнитные диски с высокой степенью намагниченности насыщения и отсутствием остаточной намагниченности. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed и e-LIBRARY за период с 1992 по 2021 г.г. Ключевые слова для поиска: «magnetic discs, glial tumors, microsurgery, magnetomechanical transduction». В обзоре обсуждаются биологические эффекты магнитных дисков, механизм их действия и токсичность. Делается вывод, что дистанционно управляемый магнитным полем «наноскальпель» может стать эффективным и безопасным инструментом для микрохирургии глиальных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: магнитомеханическая микрохирургия, глиальные опухоли головного мозга, наноскальпель, магнитные диски, переменное магнитное поле.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Замай СС. «Наноскальпель» для микрохирургии глиальных опухолей головного мозга. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(6):53-59. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-53-59

The «nanoscalpel» for microsurgery of glial brain tumours

S.S. Zamay

Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk 660036, Russian Federation

Abstract. Glial tumours are among the most common primary brain tumours of neuroectodermal origin characterised by infiltrative growth and widespread invasion of tumour cells into healthy tissue. A highly demanded method for therapy of such tumours may become magnetomechanical microsurgery substituting the scalpel with the «nanoscalpel» consisting of: (1) nanostructures converting the magnetic moment into the mechanical one, and (2) targeted ligands. Suitable structures for the nanoscalpel are magnetic disks with a high degree of saturation magnetisation and absent remanent magnetisation. The search for publications dated 1992-2021 was carried out in the PubMed and e-LIBRARY databases. The search keywords were «magnetic discs», «glial tumors», «microsurgery» and «magnetomechanical transduction». This review discusses biological effects of magnetic disks, their mechanism of action and toxicity. It has been concluded that a «nanoscalpel» remotely controlled using a magnetic field may become an effective and safe tool for microsurgery of glial brain tumours.

Key words: magnetomechanical microsurgery, glial brain tumors, nanoscale, magnetic disks, alternating magnetic field.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zamay SS. The «nanoscalpel» for microsurgery of glial brain tumours. *Siberian Medical Review.* 2021;(6):53-59. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-53-59

Введение

Глиальные опухоли относятся к самым распространенным первичным опухолям головного мозга нейроэктодермального происхождения и характеризуются инфильтративным характером роста с широкой инвазией опухолевых клеток, которые способны распространяться на расстояние 2-3 см и более от первичного очага [1] (рис. 1). В процессе инфильтративного роста опухолевые клетки могут достигать функционально значимых зон головного мозга [2], что может вызывать глубокие расстройства жизненно важных функций организма. Высокая степень инвазии опухолевых клеток, особенно в функционально значимые зоны головного мозга, и наличие в головном мозге стволовых опухолевых клеток делают невозможным выполнение полной хирургической резекции злокачественных глиальных опухолей. Именно поэтому

в нейрохирургии тактика лечения злокачественных опухолей головного мозга – одна из широко обсуждаемых тем. В настоящее время существует множество различных методов лечения глиальных опухолей головного мозга, однако пока ни один из них не достиг высокого уровня эффективности – медиана продолжительности жизни больных глиальными опухолями составляет всего 18-23 мес. для Grade III глиом, а для Grade IV глиом – 12-15 мес. [3]. Это обстоятельство требует разработки новых стратегий лечения, основанных на принципиально иных методах.

«Наноскальпель»

В последние годы для разрушения злокачественных опухолей разрабатываются нестандартные наномедицинские инструменты и технологии их применения, включающие в себя физические методы разрушения опухолей [4-6]. Для этих целей исполь-

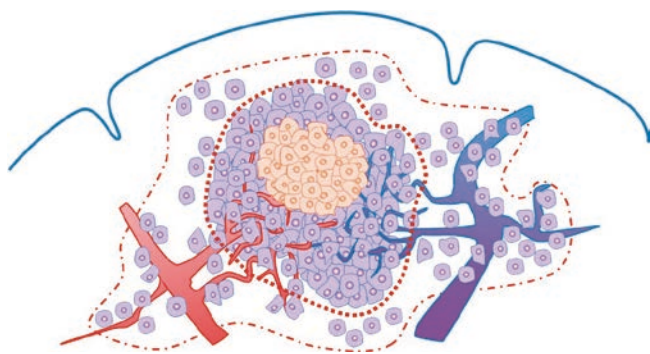


Рисунок 1. Глиальная опухоль головного мозга с некрозом в центре и инфильтрацией опухолевых клеток в прилежащую здоровую ткань мозга.

Figure 1. A glial tumour of the brain with necrosis in the centre and infiltration of tumour cells into the adjacent healthy tissue of the brain.

зуют наночастицы, обладающие уникальными свойствами магнитных материалов, позволяющими дистанционно управлять их движением, колебаниями, вращением, поглощением и энергетическим излучением в электромагнитных полях определенной частоты, напряжения и пространственной конфигурации. Сочетание нанотехнологий позволяет получить такой наноразмерный хирургический инструмент («наноскальпель»), который способен адресно удалять одиночные опухолевые клетки. Такой инструмент должен включать в себя, как минимум, два компонента. Первый компонент должен обладать способностью под влиянием внешних сил повреждать опухолевую клетку, индуцируя процессы ее гибели. Вторым компонентом должен выполнять функцию распознающего элемента и взаимодействовать с белковой мишенью,

осуществляя, таким образом, контакт «наноскальпеля» с опухолевой клеткой (рис.2).

Одним из наиболее перспективных компонентов «наноскальпеля», разрушающего клетки злокачественных опухолей, стали суперпарамагнитные наночастицы [4], проявляющие магнитные свойства только при наложении магнитного поля. Без магнитного поля магнитный момент таких наночастиц равен нулю [5, 6]. Суперпарамагнитные наночастицы, как правило, состоят из магнитного ядра, защитной оболочки и биологически функционального покрытия. Для получения магнитных наночастиц используют ферромагнетики, ферримангнетики и суперпарамагнетики, а в качестве покрытия применяют различные защитные материалы. В физиологических условиях магнитные частицы без покрытия нестабильны [7, 8], способствуют образованию свободных радикалов [9], агломерируют [10], подвергаются опсонизации и захватываются макрофагами [11]. Для адресной доставки магнитные наночастицы функционализируют лигандами, способными специфически связываться с клетками-мишенями. В качестве нацеливающих лигандов используют пептиды, антитела, аптамеры и небольшие молекулы, обладающие аффинностью и селективностью по отношению к биологическим мишеням. Лиганды увеличивают время циркуляции магнитных частиц в крови и улучшают их биосовместимость [12-14].

Однако, несмотря на широкое использование суперпарамагнитных наночастиц, их эффективность в осуществлении деструкции опухолевых клеток достигла своего предела [15, 16]. Это связано, прежде всего, с тем, что величина магнитного отклика суперпарамагнитных наночастиц, требуемая для биомедицинских применений, ограничена их размерами, так

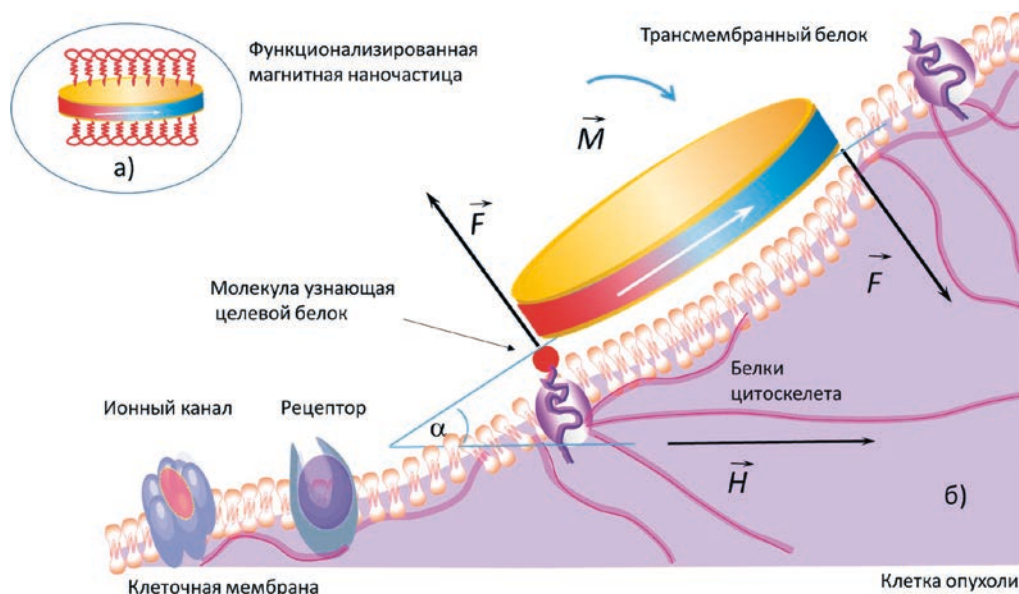


Рисунок 2. Наноскальпель, иммобилизованный на клетке-мишени.

Figure 2. A nanoscalpel immobilised on the target cell.

как выше суперпарамагнитного предела наночастицы агрегируют [17]. Эффективность «наноскальпеля» возрастает с увеличением магнитного момента наночастицы. Однако рост магнитного момента способствует их агрегации. Кроме того, химический синтез суперпарамагнитных частиц остается очень трудным для массового производства из-за относительно низкого выхода и плохой воспроизводимости качества наночастиц [18].

Поиск новых концепций показал, что наиболее перспективными магнитными структурами для магнитомеханической деструкции опухолевых клеток являются магнитные диски, представляющие собой новое поколение частиц. Магнитные микро- и нанодиски характеризуются высокой намагниченностью насыщения и отсутствием остаточной намагниченности, что облегчает дистанционное манипулирование ими с помощью магнитного поля, позволяет избежать проблемы агломерации дисков и делает диски, таким образом, идеальными магнитомеханическими приводами для разрушения опухолевых клеток [19].

Свойства магнитных нано- и микродисков и способы их изготовления

Деструкцию опухолевых клеток можно осуществить с помощью 4-х типов магнитных дисков – синтетических антиферромагнитных SAF и P-SAF, вихревых Py [20] и трехслойных систем немагнетик/ферромагнетик/немагнетик, где в качестве ферромагнитной начинки использован никель по причине его ярко выраженных магнитострикционных свойств в сочетании с небольшой константой кристалло-графической анизотропии [21, 22].

Первый тип синтетических антиферромагнитных дисков (SAF) состоит из двух ферромагнитных слоев, разделенных немагнитным слоем. Магнитные слои становятся обменно-связанными и ведут себя как единые магнитные моменты с противоположными направлениями намагниченности, компенсируя друг друга. При приложении внешнего магнитного поля магнитные моменты ориентируются в одном направлении, достигая насыщения [23-25]. Диски P-SAF аналогичны дискам SAF, однако их намагниченность перпендикулярна плоскости диска [26].

Вихревые диски характеризуются тем, что магнитные моменты закручены в плоскости диска и расположены замкнутыми кругами для минимизации магнитостатической энергии. Только в центре, в ядре вихря, магнитные моменты выходят из плоскости и направлены перпендикулярно. Эта схема вращения также характеризуется нулевой остаточной силой. При приложении внешнего магнитного поля ядро вихря смещается в плоскости диска, пока не достигнет края, где он аннигилирует, и диск становится магнитонасыщенным [20, 27].

Для того чтобы вызвать вибрацию или колебание частиц, приложенное магнитное поле должно вращаться или меняться с достаточной амплитудой, предпочтительно близкой к полю насыщения частиц. Ключевым параметром является магнитная

анизотропия частицы, которая связывает крутящий момент намагниченности с механическим крутящим моментом на частице.

Нано- и микродиски изготавливают методами, сочетающим в себе литографию (фотолитографию или электронно-лучевую) и физическое осаждение материала (распыление или термическое испарение). Простота управления условиями изготовления дисков делает процесс автоматическим и воспроизводимым. Методы, используемые для изготовления синтетических антиферромагнитных и вихревых дисков и дисков с плоской квазидипольной магнитной структурой позволяют строго контролировать их форму, размер и состав, что позволяет осуществлять процесс их изготовления хорошо воспроизводимым.

Биологические эффекты дисков in vitro

В настоящее время микро- и нанодиски с нулевой намагниченностью активно применяют для разрушения опухолевых клеток [20, 28]. D.-H. Kim et al. впервые показали, что в условиях вращающегося поля вихревые диски вызывают гибель 90% глиальных опухолевых клеток HGTC10 в культуре [20]. Впоследствии способность вихревых микродисков осуществлять гибели опухолевых клеток была продемонстрирована и другими авторами *in vitro* и *in vivo* [29, 30, 31]. Стимулировать гибель опухолевых клеток в условиях магнитного поля оказалось присущей не только вихревым, но и искусственным антиферромагнитным дискам (SAF и P-SAF). При сравнении эффективности вихревых и P-SAF дисков осуществлять деструкцию опухолевых клеток Mansell et al. показали [32], что P-SAF диски в 5 раз более эффективны, чем вихревые.

Показано, что гибель опухолевых клеток с помощью микро- и нанодисков при магнитомеханической трансдукции может происходить в результате некроза или апоптоза путем интернализации дисков в клетку или их связывания с белками клеточной мембраны. Вход магнитных дисков в клетку осуществляется путем эндоцитоза с последующей инкапсуляцией в лизосомы. Предполагается, что разрыв лизосомальной мембраны под влиянием магнитного поля в этом случае является основной причиной гибели клеток. При этом диски, накапливаясь в лизосомах, содержащих гидролитические ферменты, не снижают жизнеспособность опухолевых клеток. Воздействие дисков на клеточную мембрану опухолевых клеток так же, как при интернализации их в клетку, осуществляется, благодаря их связыванию с мембранными белками. Такой путь воздействия магнитных дисков на опухолевые клетки запускает программируемую клеточную гибель – апоптоз [20, 33, 34]. Связывание дисков с клеточной мембраной осуществляется, благодаря их функционализации распознающими молекулами – антителами или аптамерами. В частности, в работе [29] для функционализации дисков были использованы антитела к карбоангидразе CA9, которая сверхэкспрессируется на клеточной поверхности солидных опухолей. Другие авторы с помощью функционализированных магнитных дисков антителами к IL13α2R изменяли гомеостаз катионов кальция в опухо-

левых клетках, стимулируя апоптоз [20]. В этом случае стимуляция клеточных механочувствительных рецепторов колеблющимися дисками вызывала растяжение клеточной мембраны, что приводило к повышению внутриклеточного уровня катионов кальция [34]. Предположительно, ключевую роль в управлении функциональным состоянием клеток под влиянием магнитного поля играет реагирующий на внешние или внутренние физические стимулы цитоскелет, ответственный за клеточную механическую передачу сигнала, регуляцию формы клетки и ее миграцию [35].

Биологический эффект магнитных дисков *in vivo*

Биологический эффект магнитных дисков в условиях влияния магнитного поля, наблюдаемый *in vitro*, может отличаться от такового в условиях *in vivo*. Это объясняется, в первую очередь, тем, что диски, попадая в кровь, оказываются в сложной многокомпонентной среде, параметры которой отличаются от условий клеточного культивирования. По этой причине для достижения требуемого биологического эффекта магнитных дисков требуется рассмотрение поведения дисков не только на уровне клеток, но и в кровеносном русле, и в опухолевой ткани. Анализ литературы, проведенный S. Wilhelm et al. [36], показал, что только небольшая часть магнитных наночастиц, введенных в организм, попадает в клетки солидной опухоли, в то время как основная масса наночастиц накапливается в печени, селезенке и легких [36-37].

Перенос магнитных дисков по кровеносному руслу

В кровеносном русле анизотропные магнитные диски, движущиеся в потоке крови, из-за инерционных и гидродинамических сил проявляют склонность отклоняться к стенке сосуда и осуществлять боковой дрейф по линиям тока к эндотелию [38]. С большой вероятностью это приводит к адгезии частиц на эндотелии рядом с местом опухоли, что будет способствовать их диффузии из кровеносного сосуда в опухолевую ткань согласно «эффекту повышенной проницаемости и удерживания» в опухоли.

Опухолевая ткань имеет измененные сосуды [36]. Для опухолевых первичных сосудов характерны истончение или сжатие эндотелиальных клеток, деградация базальных мембран и отслоение перицитов. В результате этих структурных изменений опухолевые сосуды становятся высокопроницаемыми не только для небольших молекул, но и для крупных белков плазмы. Такие сосуды нестабильны и со временем дифференцируются в более мелкие сосуды и капилляры, представляющие собой извилистые сосуды, состоящие из нерегулярных слоев перицитов и эндотелиальных клеток с множественными очень маленькими просветами. Эти сосуды похожи по размеру на первичные, но имеют гладкомышечное покрытие. В этих сосудах магнитные диски транспортируются через щели диаметром 100–500 нм [36].

Благодаря своей анизотропии, магнитные диски, гораздо легче проникают в опухолевую ткань [39], поскольку анизотропные частицы генерируют колебания за счет гидродинамических или магнитных

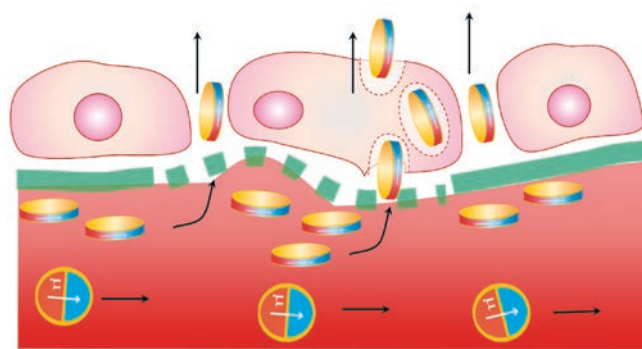


Рисунок 3. Трансмиграция магнитных анизотропных нанодисков в опухоль.

Figure 3. Transmigration of anisotropic magnetic nanodisks into the tumour.

сил, что приводит к более сильному взаимодействию частиц со стенкой сосуда и способствует их трансмиграции в опухоль [40, 41] (рис.3). Плотность сосудов опухоли обычно наиболее высока на границе опухоль/хозяин, в то время как центральные части опухолей имеют меньше сосудов, что приводит к формированию больших участков некроза из-за недостаточного кровоснабжения. Белки плазмы увеличивают вязкость крови и замедляют кровоток, в результате чего наночастицы внутри сосудов опухоли движутся медленно или застаиваются. Это обстоятельство увеличивает время нахождения наночастиц в кровеносном русле, что способствует лучшей диффузии из кровеносного сосуда во внеклеточный матрикс опухоли. Важным условием для магнитных частиц является их размер, поскольку они должны быть достаточно маленькими, чтобы не закупоривать микрокапилляры крови и, таким образом, проходить через поры кровеносных сосудов и диффундировать в ткани [42].

Биобезопасность магнитных дисков и магнитного поля

Необходимым условием для создания наноскальпеля для микрохирургии опухолей является нетоксичность и биосовместимость магнитных дисков. Многочисленные исследования показали, что интернализированные в клетку магнитные нано- и микродиски независимо от их количества в отсутствие магнитного поля не проявляют цитотоксичность и не влияют на жизнеспособность клеток [29, 43].

Оценка потенциальной токсичности и неблагоприятных последствий влияния магнитных наночастиц на организм является обязательным условием их биомедицинского применения. При исследовании токсичности следует рассматривать не только острую токсичность, но и долговременную, поскольку частицы могут накапливаться внутри органов, что может вызвать иммунологический или воспалительный ответ [44, 45]. Токсичность частиц для биологических объектов зависит от ряда и комбинации факторов, связанных со свойствами самих частиц, структура, дозировка и предполагаемое использование которых являются одними из доминирующих факторов [46]. Токсичным по природе может

быть химический состав самих частиц. Так, некоторые металлы, в частности кобальт, кадмий, цинк и серебро токсичны для биологических объектов и поэтому не подходят для биомедицинских применений, в то время как титан и оксид железа, считаются значительно менее опасными для клеток [45]. Размер частиц, форма и покрытие поверхности, также могут вызывать токсическую реакцию за счет агрегации и коагуляции в зависимости от размера и формы [46].

Основной причиной токсичности магнитных наночастиц на клеточном уровне считается окислительный стресс [47]. Активные формы кислорода могут генерироваться на поверхности частиц вымыванием ионов металлов из ядра или высвобождением окислителей путем ферментативной деградации частиц. Диссоциированный оксид железа частиц может способствовать образованию активных форм кислорода и гидроксильных радикалов, в результате чего может привести к клеточной токсичности, а также к нарушению клеточного метаболизма и увеличению апоптоза [48]. Однако это свойство магнитных наночастиц можно использовать в терапии рака, например, для уничтожения злокачественных клеток [49]. Наночастицы небольших размеров очень быстро выводятся почками, лимфатическими узлами и кожей. Биосовместимость магнитных частиц и их адресная доставка в опухолевую ткань увеличивается благодаря их функционализации аптамерами [14].

Биобезопасность магнитного поля

Низкочастотное магнитное поле является привлекательным инструментом воздействия на организм, поскольку оно способно проникать на всю глубину во внутренние органы и ткани организма. Однако

использование магнитных полей в тераностике заболеваний требует обязательной оценки их биобезопасности. Среди его преимуществ – неинвазивность, бесконтактность, сравнительная простота и дешевизна получения, возможность регуляции и контроля. Все исследования указывают на то, что магнитные поля, используемые в биомедицинских исследованиях, являются абсолютно безопасными для человека [50].

Заключение

Успешность терапии онкологических заболеваний определяется эффективностью удаления из организма всех трансформированных клеток, отличающихся неконтролируемым ростом и делением. Одним из наиболее популярных методов терапии злокачественных новообразований является хирургическое удаление опухоли. Однако при проведении оперативного вмешательства велика вероятность того, что не все опухолевые клетки будут удалены, при этом здоровые клетки в функционально важных зонах могут быть повреждены, что особенно опасно при проведении оперативного лечения глиальных опухолей мозга. Кроме того, многие опухоли дают метастазы, вызывающие появление вторичных опухолей. Все это диктует потребность в разработке хирургического инструмента с новыми свойствами («наноскальпель»), работающему по принципу – «найти и обезвредить». «Наноскальпель» должен быть наноразмерным (для разрушения отдельных опухолевых клеток), дистанционно управляемым с помощью безопасных для организма сил и адресным (разрушать только целевые опухолевые клетки, не повреждая здоровые).

Наиболее перспективным хирургическим инструментом («наноскальпелем»), уже показавшим свою

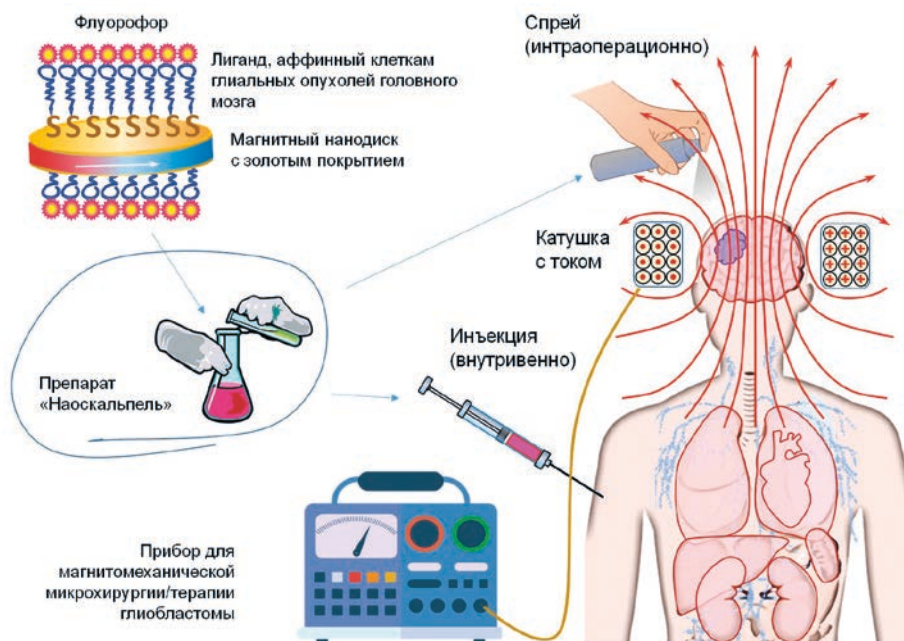


Рисунок 4. Магнитомеханическая микрохирургия глиальных опухолей головного мозга с помощью дистанционно управляемого магнитными полями "наноскальпеля" с адресной доставкой.

Figure 4. Magnetomechanical microsurgery of glial tumours in the brain using a nanoscalpel with targeted delivery remotely controlled via magnetic fields.

эффективность, может стать конструкция, состоящая из магнитных нанодисков, обладающих анизотропией и способных преобразовывать магнитный момент в механический крутящий момент под влиянием безопасного низкочастотного переменного или вращающего магнитного поля низкой интенсивности, адресно связывающаяся с опухолевыми клетками, благодаря распознающему лиганду (антителу или аптамеру). Одним из важных преимуществ нанодисков по сравнению со сферическими наночастицами является их анизотропия, способствующая их току по периферии сосуда, благодаря чему вероятность их перехода через эндотелий в опухоль увеличивается.

Наиболее предпочтительными нанодисками, по данным литературы, являются антиферромагнитные диски P-SAF и трехслойные системы немагнетик/ферромагнетик/немагнетик, в которых в качестве ферромагнитной начинки использован никель по причине его ярко выраженных магнотриксционных свойств в сочетании с небольшой константой кристаллографической анизотропии. В качестве молекул для адресной доставки наиболее предпочтительными считаются аптамеры, обладающие малыми размерами, позволяющими им переносить дистанционно управляемый наноскальпель в опухоль, что недоступно для больших антител.

Таким образом, дистанционно управляемый магнитными полями «наноскальпель» с адресной доставкой является перспективным безопасным инструментом для терапии злокачественных новообразований и в ближайшее время может решить проблему лечения глиальных опухолей головного мозга (рис.4).

Литература / References

1. Wilson CB. Glioblastoma: the past, the present, and the future. *Clinical Neurosurgery*. 1992;(38):32-48.
2. Зозуля ЮА. Глиомы головного мозга. Киев: ЭксОб; 2007. 632 с. [Zozulya YuA. Brain gliomas. Kiev: ExOb; 2007. 632 p. (In Russian)]
3. Di Carlo DT, Cagnazzo F, Benedetto N, Morganti R, Perrini P. Multiple high-grade gliomas: epidemiology, management, and outcome. A systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2019;42(2):263-275.
4. Vitol EA, Novosad V, Rozhkova EA. Microfabricated magnetic structures for future medicine: from sensors to cell actuators. *Nanomedicine*. 2012;7(10):1611-1624.
5. Naud C, Thebault C, Carriere M, Hou Y, Morel R, Berger F, Dienyaand B, Joisten H. Cancer treatment by magneto-mechanical effect of particles, a review. *Nanoscale Advances*. 2020;(26):3632.
6. Zamay TN, Zamay SS, Kolovskaya OS, Kichkailo AS. Magnetic Nanoparticles in Theranostics. In: Torchilin V, ed. *Handbook of Materials for Nanomedicine: Metal-Based and Other Nanomaterials*. Danvers; Jenny Stanford of Publishing Ptc. Ltd; 2020:201-244.
7. Markides H, Rotherham M, El Haj A. Biocompatibility and toxicity of magnetic nanoparticles in regenerative medicine. *Journal of Nanomaterials*. 2012;(2012):1-11.
8. Yu M, Jeong Y, Park J, Park S, Kim J, Min J, Kim K, Jon S. Drug-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for combined cancer imaging and therapy in vivo. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2008;47(29):5362-5365.
9. Kayal S, Ramanujan R. Anti-cancer drug loaded iron-gold core-shell nanoparticles (Fe@Au) for magnetic drug targeting. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2010;10(9):5527-5539.
10. Xie J, Chen K, Chen X. Production, modification and bio-applications of magnetic nanoparticles generated by magnetotactic bacteria. *Nano Research*. 2009;2(4):261-278.
11. Reddy L, Arias J, Nicolas J, Couvreur P. Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chemical Reviews*. 2012;112(11):5818-5878.
12. Hamilton A, Aidoudi-Ahmed S, Sharma S, Kotamraju V, Foster P, Sugahara K, Ruoslahti E, Rutt B. Nanoparticles coated with the tumor-penetrating peptide iRGD reduce experimental breast cancer metastasis in the brain. *Journal of Molecular Medicine*. 2015;93(9):991-1001.
13. Montenegro J, Grazu V, Sukhanova A, S. Agarwal, J. de la Fuente, I. Nabiev, A. Greiner, and W. Parak, Controlled antibody/(bio-) conjugation of inorganic nanoparticles for targeted delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013;65(5):677-688.
14. Zamay GS, Zamay TN, Lukyanenko KA, Kichkailo AS. Aptamers increase biocompatibility and reduce the toxicity of magnetic nanoparticles used in biomedicines. *Biomedicines*. 2020;8(3):1-14.
15. Andrés Vergés M, Costo R, Roca AG, Marco JP, Goya GF, Serna CJ, Morales MP. Uniform and water stable magnetite nanoparticles with diameters around the monodomain-multidomain limit. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2008;(41):134003.
16. Lu HM, Zheng WT, Jiang Q. Saturation magnetization of ferromagnetic and ferrimagnetic nanocrystals at room temperature. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2007;(4092):320.
17. Cullity BD, Graham C. *Introduction to Magnetic Materials*. New Jersey: John Wiley & Sons; 1972. 360 p.
18. Lu AH, Salabas EL, Schüth F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2007;46(8):1222-1244.
19. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S., Paz-Ares L. Current challenges in cancer treatment. *Clinical Therapeutics*. 2016;(38):1551-1566.
20. Kim D-H, Rozhkova EA, Ulasov I, Novosad V. Bio-functionalized magnetic-vortex microdiscs for targeted cancer-cell destruction. *Nature Materials*. 2010;(9):165-171.
21. Kim PD, Zamay SS, Zamay TN, Prokopenko VS, Kolovskaya OS, Zamay GS, Princ VY, Seleznev VA, Komov AI, Spivak EA, Rudenko RY, Dybinina AV, Komarov AV, Denisenko VV, Komarova MA, Sokolov AE, Narodov AA, Zjivaev VP, Zamay AS. The antitumor effect of magnetic nanodiscs and DNA aptamer conjugates. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015;466(5):616-619.
22. Zamay TN, Zamay GS, Belyanina IV, Zamay SS, Denisenko VV, Kolovskaya OS, Ivanchenko TI, Grigorieva VL, Garanzha IV, Veprintsev DV, Glazyrin YE, Shabanov AV, Prinz VY, Seleznev VA, Sokolov AE, Prokopenko VS, Kim PD, Gargaun AB, Berezovski MV, Zamay AS. Noninvasive Microsurgery Using Aptamer-Functionalized Magnetic Microdiscs for Tumor Cell Eradication. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2016;(2016):1-10.
23. Engel BN, Akerman J, Butcher B, Dave R, Deherrera M, Durlam M, Grynkewich G, Janesky J, Pietambaram S, Rizzo N, Slaughter J, Smith K, Sun JJ, Tehrani S. A 4-mb toggle MRAM based on a novel bit and switching method. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2005;41(1):132-136.

24. Hu W, Wilson CRJ, Koh A, Fu A, Faranesh A, Earhart C, Osterfeld S, Han S, Xu L, Guccione S, Sinclair R, Wang SX. High-moment antiferromagnetic nanoparticles with tunable magnetic properties. *Advanced Materials*. 2008;20(8):1479-1483.
25. Hu W, Wilson RJ, Earhart CM, Koh AL, Sinclair R, Wang SX. Synthetic antiferromagnetic nanoparticles with tunable susceptibilities. *Journal of Applied Physics*. 2009;105(7):7B508.
26. Vemulkar T, Mansell R, Petit D, Cowburn R, Lesniak M. Highly tunable perpendicularly magnetized synthetic antiferromagnets for biotechnology applications. *Applied Physics Letters*. 2015;(107):012403.
27. Cowburn RP, Koltsov DK, Adeyeye AO, Welland ME, Tricker DM. Single-Domain Circular Nanomagnets. *Physical Review Letter*. 1999;(83):1042.
28. Rozhkova EA, Novosad V, Kim DH, Pearson JE, Divan R, Rajh T, Bader SD. Ferromagnetic microdisks as carriers for biomedical applications. *Journal of Applied Physics*. 2009;(105):07B306.
29. Leulmi S, Chauchet X, Morcrette M, Ortiz G, Joisten H, Sabon P, Livache T, Hou Y, Carrière M, Lequiena S, Diény B. Triggering the apoptosis of targeted human renal cancer cells by the vibration of anisotropic magnetic particles attached to the cell membrane. *Nanoscale*. 2015;(7):15904-15914.
30. Cheng Y, Muroski ME, Petit DCMC, Mansell R, Vemulkar T, Morshed RA, Han Y, Balyasnikova IV, Horbinski CM, Huang X, Zhang L, Cowburn RP, Lesniak MS. *Journal of Controlled Release*. 2016;(223):75.
31. Muroski ME, Morshed RA, Cheng Y, Vemulkar T, Mansell R, Han Y, Zhang L, Aboody KS, Cowburn RP, Lesniak MS. Controlled payload release by magnetic field triggered neural stem cell destruction for malignant glioma treatment. *PLoS One*. 2016;11(1):e0145129.
32. Mansell R, Vemulkar T, Petit DCMC, Cheng Y, Murphy J, Lesniak MS, Cowburn RP. Magnetic particles with perpendicular anisotropy for mechanical cancer cell destruction. *Scientific Reports*. 2017;(7):4257.
33. Sigurdson W, Ruknudin A, Sachs F. Calcium imaging of mechanically induced fluxes in tissue-cultured chick heart – role of stretch-activated ion channels. *American Journal of Physiology*. 1992;262(4):H1110-H1115.
34. Martinac B. Mechanosensitive ion channels: molecules of mechanotransduction. *Journal of Cell Science*. 2004;117(12):2449-2460.
35. Ingber DE. Cellular tensegrity – defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton. *Journal of Cell Science*. 1993;(104):613-627.
36. Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, Ohta S, Audet J, Dvorak HF, Chan WCW. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nature Reviews Materials*. 2016;(1):1-12.
37. Decuzzi P, Godin B, Tanaka T, Lee SY, Chiappini C, Liu X, Ferrari M. Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles. *Journal of Controlled Release*. 2010;(141):320-327.
38. Carboni E, Tschudi K, Nam J, Lu X, Ma AWK. Particle margination and its implications on intravenous anti-cancer drug delivery. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2014;(15):762-771.
39. Chauhan VP, Popovic Z, Chen O, Cui J, Fukumura D, Bawendi MG, Jain RK. Fluorescent nanorods and nanospheres for real-time in vivo probing of nanoparticle shape-dependent tumor penetration. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2011;(50):11417-11420.
40. Goiriena-Goikoetxea M, Munoz D, Orue I, Fern'andez-Gubieda ML, Bokor J, Muela A, Garcia-Arribas A. Disk-shaped magnetic particles for cancer therapy. *Applied Physics Reviews*. 2020;(7):011306.
41. Ye H, Shen Z, Yu L, Wei M, Li Y. Manipulating nanoparticle transport within blood flow through external forces: An exemplar of mechanics in nanomedicine. *Proceedings of the Royal Society*. 2018;(474):1-24.
42. Mody VV, Cox A, Shah S, Singh A, Bevins W, Parihar H. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*. 2014;4:385-392.
43. Pichot SL, Bentouati S, Ahmad SS, Sotiropoulos M, Jena R, Cowburn R. Versatile magnetic microdiscs for the radio enhancement and mechanical disruption of glioblastoma cancer cells. *RSC Advances*. 2020;10(14):8161-8171.
44. Mahmoudi M, Hofmann H, Rothen-Rutishauser B, Fink A. Assessing the In Vitro and In Vivo Toxicity of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Chemical Reviews*. 2011;112(4):2323-2338.
45. Mahmoudi M, Simchi A, Imani M, Shokrgozar M, Milani AS, Häfeli UO, Stroeve P. A new approach for the in vitro identification of the cytotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Colloids and Surfaces B*. 2010;75(1):300-309.
46. Huang DM, Chung TH, Hung Y, Lu F, Wu S-H, Mou C-Y, Yao M, Chen Y-C. Internalization of mesoporous silica nanoparticles induces transient but not sufficient osteogenic signals in human mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008;231(2):208-215.
47. Kim T, Momin E, Choi J, Yuan K, Zaidi HA, Kim J, Park M, Lee N, McMahon MT, Quiñones-Hinojosa A, Bulte J, Hyeon T, Gilad A. Mesoporous silica-coated hollow manganese oxide nanoparticles as positive T1 contrast agents for labeling and MRI tracking of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Journal of the American Chemical Society*. 2011;133(9):2955-2961.
48. Solanki A, Kim JD, Lee K-B. Nanotechnology for regenerative medicine: nanomaterials for stem cell imaging. *Nanomedicine*. 2008;3(4):567-578.
49. Khaing MK, Yang Y, Hu Y, Gomez M, Du H, Wang H. Gold nanoparticle-enhanced and size-dependent generation of reactive oxygen species from protoporphyrin IX. *ACS Nano*. 2012;6(3):1939-1947.
50. Arruebo M, Fernández-Pacheco R, Ibarra MR, Santamaría J. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nano Today*. 2007;2(3):22-32.

Сведения об авторах

Замай Сергей Сергеевич, старший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел.: +7(391)2201893; e-mail: sergey-zamay@yandex.ru

Author information

Sergey S. Zamay, Senior Researcher, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(391)2201893; e-mail: sergey-zamay@yandex.ru

Дата поступления 14.10.2021

Дата рецензирования 19.10.2021

Принята к печати 11.11.2021

Received 14 October 2021

Revision Received 19 October 2021

Accepted 11 November 2021