

06

Плазмонные наночастицы золота и серебра для создания биоинтерфейсов

© У.Е. Курилова,^{1,2} Д.В. Новиков,³ Ю.В. Чумаченко,³ А.М. Тарасов,³ С.В. Дубков,³ Д.Г. Громов,³ И.А. Суетина,⁴ Л.И. Руссу,⁴ М.В. Мезенцева,⁴ А.Ю. Герасименко^{1,2}

¹ Институт бионических технологий и инжиниринга, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991 Москва, Россия

² Институт биомедицинских систем, Национальный исследовательский университет „МИЭТ“, 124498 Москва, Зеленоград, Россия

³ Институт перспективных материалов и технологий, Национальный исследовательский университет „МИЭТ“, 124498 Москва, Зеленоград, Россия

⁴ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098 Москва, Россия
e-mail: kurilova_10@mail.ru

Поступило в Редакцию 19 декабря 2025 г.

В окончательной редакции 19 декабря 2025 г.

Принято к публикации 19 декабря 2025 г.

Представлены результаты исследований массивов наночастиц золота и серебра, иммобилизованных на кремниевой подложке, с целью выявления возможности их использования для создания биоинтерфейсов, активируемых оптическим излучением. Наночастицы сформированы методами вакуум-термического испарения и быстрого термического отжига. Варьирование толщины исходных пленок в диапазоне от 5 до 100 nm и температуры отжига позволило получить массивы наночастиц с различной морфологией. Исследованы количественные параметры клеточного ответа — число клеток, общая площадь, занимаемая клетками, и средний размер отдельной клетки, а также распределение клеток и их морфология на поверхности подложки с наночастицами после их инкубации в течение 48 h. Наиболее высокая клеточная активность наблюдалась на золотых наночастицах, полученных из пленок толщиной 5 и 10 nm, а также на серебряных наночастицах толщиной пленок 5 nm.

Ключевые слова: плазмонный резонанс, вакуум-термическое испарение, быстрый термический отжиг, биосовместимость, стимуляция.

DOI: 10.61011/JTF.2026.05.62750.330-25

Введение

Социально-значимые заболевания и повреждения центральной и периферической нервной системы, обусловленные дегенеративными процессами (болезни Альцгеймера, Паркинсона), последствиями инсультов или механических травм, представляют собой одну из наиболее сложных проблем современной медицины и являются основными причинами развития необратимых функциональных нарушений и длительной инвалидности [1]. Восстановление таких повреждений представляет собой серьезную проблему из-за сложных физиологических особенностей и ограниченной регенеративной способности ткани, обусловленной сложностью ее архитектоники и наличием ингибирующих факторов в микроокружении [2]. Кроме того, нейропатическая боль, возникающая вследствие травм спинного мозга, периферических нервов или дегенеративных заболеваний, часто устойчива к традиционной фармакотерапии и требует поиска новых стратегий нейромодуляции [3].

В контексте управления жизнедеятельностью клеток и тканей, в том числе нервных, одним из перспек-

тивных направлений поддержки является создание биоинтерфейсов на основе подходов тканевой инженерии, основой которой является разработка искусственной конструкции, состав и свойства которой способствуют улучшенному росту клеток и формированию здоровой ткани [4]. Известно, что для лучшей пролиферации клеток на искусственных тканеинженерных конструкциях предпочтительно использовать факторы роста и различные типы стимуляции, самыми распространенными из которых являются механическая, электрическая или оптическая [5]. Биоинтерфейсы нового поколения со специально подобранной структурой поверхности способны не только механически поддерживать рост аксонов и выживаемость нейронов, но и целенаправленно стимулировать их функциональную активность и в том числе использоваться для подавления болевых сигналов [6].

Преимущества оптического подхода заключаются в высокой пространственно-временной точности, отсутствии контакта стимулирующего устройства с тканью, а также потенциальной совместимостью с методами нейровизуализации. Однако прямое применение лазер-

ного излучения для активации нейронов требует либо генной модификации клеток (оптогенетика), либо использования высоких мощностей, что может вызывать фототермическое повреждение [7]. В этой связи все большее внимание привлекают наноплазмонные технологии, позволяющие локально конвертировать свет в биосовместимые физические сигналы.

Ключевую роль в таких системах играют металлические наночастицы, которые обладают уникальными оптическими свойствами, связанными с локализованным поверхностным плазмонным резонансом [8]. В металлах поверхностные электроны ведут себя как свободные заряды, которые могут быть возбуждены электромагнитной волной. Таким образом, плазмонные волны возникают как из-за механических колебаний заряда, так и из-за электромагнитных колебаний электрического поля [9]. В случае, когда это явление происходит в нанометровом масштабе, оно представляет собой результат ограничения электрического поля внутри небольшой металлической частицы. При взаимодействии этих наночастиц со светом осциллирующее электрическое поле вызывает колебания электронов с той же частотой, что и электромагнитная волна, это согласуется с их плазмонным электронным облаком и его распределением по всему объему наночастицы. Данные наночастицы способны эффективно поглощать свет в определенном диапазоне длин волн (в том числе в ближнем инфракрасном, в котором биоткань наиболее прозрачна за счет пересечения областей наименьшего поглощения излучения водой и гемоглобином крови [10]), преобразуя его в тепло. В тканевой инженерии плазмонные наночастицы применяются для стимуляции клеток на каркасах благодаря их способности усиливать электромагнитные поля и локально повышать температуру под воздействием лазерного излучения. Данное явление приводит к такому эффекту, как усиление клеточного метаболизма и пролиферации за счет умеренного термического и оптического стимулирования, что активирует биохимические сигнальные пути. Возможность локального и контролируемого нагрева в пределах каркаса без повреждения окружающих тканей создает условия для направленной стимуляции роста клеток и улучшения регенерации тканей. За счет варьирования мощности и облучаемой области каркаса открывается возможность управления клеточным ростом.

Среди плазмонных наночастиц особое место отводится наночастицам золота и серебра. Спектр применения наночастиц золота в биомедицине достаточно обширен — они находят применение в геномике, биосенсорике, иммуноферментном анализе, клинической химии, а также в методах детекции и фототермолиза патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток [11,12]. Кроме того, они активно используются для целенаправленной доставки терапевтических агентов — включая лекарственные препараты, пептиды, ДНК и антигены — и в оптическом биоимиджинге, в том числе при мониторинге клеточных и тканевых структур с помощью пе-

редовых нанофотонных регистрирующих систем [13,14]. Серебряные наночастицы широко применяются для лечения ран, в покрытиях хирургических инструментов, материалах для костных имплантатов, в биосенсорике и наноэлектронике [15,16]. Также наночастицы серебра демонстрируют высокую эффективность против широкого спектра патогенных микроорганизмов. И золотые, и серебряные наночастицы имеют высокую биосовместимость по данным многочисленных исследований [17–22].

Таким образом, использование золотых и серебряных наночастиц в комбинации с лазерной или оптической стимуляцией на тканеинженерных каркасах представляет собой многообещающий подход к повышению пролиферативного потенциала клеток и улучшению регенеративных свойств тканей за счет эффективной стимуляции на наноуровне.

При этом важно учитывать концентрацию и размер наночастиц, так как высокая концентрация или неподходящий размер могут вызвать цитотоксичность, повреждение цитоскелета и подавление пролиферации. Оптимальная функционализация и дозировка плазмонных наночастиц обеспечивают их биосовместимость и стимулирующее действие. Поверхностный заряд наночастиц золота и серебра нейтрализуется посредством нежелательного явления агрегации. Использование плазмонных наночастиц, нанесенных на подложку, позволяет избежать нежелательной агрегации, и за счет ограничения мобильности в культуральной среде открывает возможности для внешнего управляемого воздействия с высокой точностью. Лазерное излучение может применяться для точечной активации наноструктур с целью изменения клеточного поведения в требуемом направлении и, таким образом, точечной активации структур тканей.

В рамках настоящей работы проведено комплексное исследование образцов массивов плазмонных наночастиц золота и серебра, полученных методами вакуум-термического испарения (ВТИ) и быстрого термического отжига (БТО). Поверхностная структура образцов исследовалась методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Проведена комплексная оценка клеточного роста при инкубации с образцами, включающая количество клеток, занимаемую площадь и морфологию, с использованием количественного анализа и флуоресцентной микроскопии. Выбраны образцы, являющиеся наиболее перспективными в качестве оптически активируемых нейроинтерфейсов для неинвазивной модуляции активности нервных клеток.

1. Материалы и методы исследований

В качестве подложек использовались кремниевые пластины размером 1 на 1 см со слоем термического окисла 300 nm.

1.1. Формирование массива наночастиц серебра

Для формирования на подложках массивов наночастиц методом ВТИ испарялись навески серебра массами 3, 6, 9, 30 и 60 mg для получения пленок с виртуальной толщиной 5, 10, 15, 50 и 100 nm соответственно. Ток составил порядка 7 A при 220 V фазного напряжения, что приблизительно соответствует 1.6 kW подаваемой на испаритель мощности. Испарение производилось при расстоянии между молибденовой лодочкой-испарителем и подложками 20 cm и остаточной атмосфере порядка 10^{-5} Torr до полного испарения навески, ~ 60 s, подложкодержатель был неподвижно закреплен строго над испарителем, схема установки аналогична представленной в [23]. Для получения из сформированных пленок массивов плазмонных наночастиц подложки с осажденным слоем серебра проходили отжиг методом БТО в вакууме порядка 10^{-5} Torr. Образцы выдерживались 10 s при температуре 250 °C для 5 nm, 400 °C для 10 и 15 nm, 670 °C для 50 nm и 750 °C для 100 nm.

1.2. Формирование массива наночастиц золота

Для формирования на подложках массивов наночастиц золота методом ВТИ были испарены навески массами 7.5, 15, 22.5, 75 и 150 mg для получения пленок с виртуальной толщиной 5, 10, 15, 50 и 100 nm соответственно. Ток составил порядка 7 A при 220 V фазного напряжения, что приблизительно соответствует 1.6 kW подаваемой на испаритель мощности. Испарение производилось при расстоянии между молибденовой лодочкой-испарителем и подложками 20 cm и остаточной атмосфере порядка 10^{-5} Torr до полного испарения навески, ~ 60 s. Для получения из сформированных пленок массивов плазмонных наночастиц подложки с осажденным слоем золота проходили отжиг методом БТО в вакууме порядка 10^{-5} Torr. Образцы выдерживались 10 s при температуре 500 °C для 5, 10 и 15 nm, 760 °C для 50 nm и 860 °C для 100 nm.

2. Исследования методом СЭМ

В процессе формирования образцов для каждого из них готовился образец-спутник для осуществления контроля полученного в данных условиях материала. Образцы-спутники исследовались на сканирующем электронном микроскопе FEI Helios NanoLab 650 (FEI Ltd., Hillsboro, OR, США). Измерения проводились при ускоряющем напряжении электронного пучка, равным 5 kV, ток электронного зонда — 86 pA, давление в вакуумной камере составило $1.6 \cdot 10^{-4}$ Pa. Размеры наночастиц по СЭМ изображениям были рассчитаны с использованием программы „Image J“.

2.1. Исследования клеточного роста на образцах

Для исследований *in vitro* использовалась линия клеток фибробластов, полученная в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи. Образцы укладывались на дно лунок 12-луночного культурального планшета, далее к каждому образцу была добавлена суспензия клеток в посадочной дозе $4.9 \cdot 10^5$ cell/ml. Планшеты с образцами содержались в CO₂-термостате в течение 48 h после посадки клеток. По окончании инкубации клетки на образцах были окрашены красителем Hoescht 33342 и просмотрены на флуоресцентном микроскопе Olympus IX73. Для каждого образца было получено по пять микроскопических изображений. Количество клеток на каждом из образцов подсчитывалось с помощью программного обеспечения „Image J“.

3. Результаты и обсуждение

3.1. Характеризация полученных образцов

Для массивов золотых и серебряных наночастиц, сформированных методом вакуум-термического испарения с последующим быстрым термическим отжигом, были проведены исследования методом СЭМ (рис. 1). Данный метод позволяет получать трехмерные изображения поверхности с высоким разрешением и большой глубиной резкости, что обеспечивает детальное изучение морфологии наночастиц и их распределения.

Наночастицы формировались в результате распада непрерывных металлических пленок при высокотемпературном отжиге, при котором система стремится минимизировать поверхностную и межфазную энергию. Варьирование виртуальной толщины и параметров отжига позволило получить массивы наночастиц золота и серебра с различной морфологией — от изолированных наночастиц до связанных перколяционных сетей. Массивы изолированных наночастиц представляют наибольший интерес в рамках настоящей работы, поскольку для целей разработки нейростимулирующих покрытий требуется локализованное, контролируемое воздействие на клетки, которое реализуется именно при наличии дискретных плазмонных наноструктур [8]. Связанные сети хотя и обладают интересными проводящими или оптическими свойствами, не обеспечивают необходимой пространственной селективности и могут препятствовать адгезии клеток, что делает их менее пригодными для поставленной задачи.

Наночастицы золота были представлены отдельными элементами для виртуальных толщин пленки 5 и 10 nm (температура отжига 500 °C), при этом в случае пленки 10 nm наблюдался меньший разброс частиц по размерам и форме, средние размеры составили 54 nm, форма, близкая к округлой. Наночастицы, полученные из пленок с виртуальной толщиной 5 nm, имели средние размеры

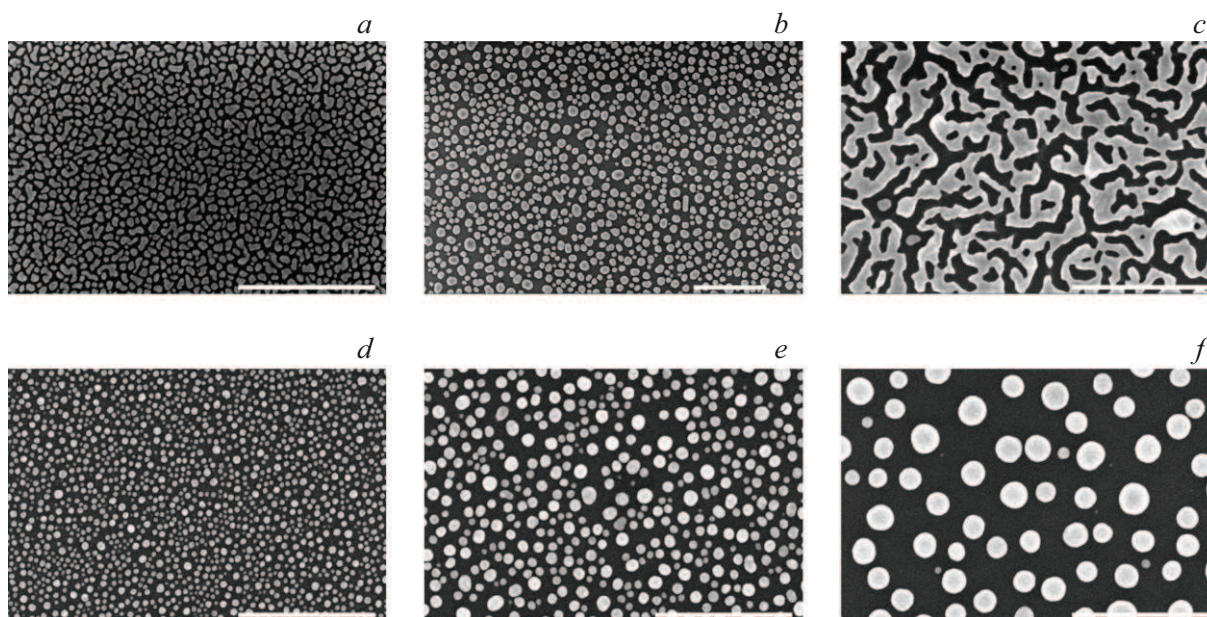


Рис. 1. Изображения СЭМ массивов наночастиц золота (*a–c*) и серебра (*d–f*). Виртуальная толщина пленок — 5 (*a, c*), 10 (*b, d*) и 15 nm (*e, f*). Масштабная линейка — 500 nm.

59 nm и более плоскую форму. Доля покрытой площади составила 46% и 36% для наночастиц из пленок с виртуальной толщиной 5 и 10 nm соответственно. Несмотря на большую исходную толщину, частицы из пленки с виртуальной толщиной 10 nm демонстрировали меньший разброс по размеру и форме, что может свидетельствовать о более полной коалесценции при одинаковой температуре отжига.

Таким образом, для наночастиц золота наблюдалась немонотонная зависимость. При переходе с виртуальной толщины 5 к 10 nm средний диаметр частиц незначительно уменьшился с 59 до 54 nm, в то время как поверхностная плотность увеличилась. Данное наблюдение может объясняться тем, что при 500 °C и большем количестве материала (10 nm) наблюдается либо более полная коалесценция при одинаковой температуре отжига, либо процесс перестройки пленки приводит не к росту существующих частиц, а к образованию большого количества новых зародышей с меньшим средним размером. На больших виртуальных толщинах пленок наночастицы образовывали связанный массив со средним сечением наносети 53 nm, покрытие площади составило 48% для наночастиц с виртуальной толщиной пленки 15 nm. При повышении температуры отжига до 760 °C и 860 °C для толщин 50 и 100 nm наблюдается формирование связанной перколяционной сети с резким увеличением доли покрытия. На больших виртуальных толщинах пленок наночастицы образовывали связанный массив, покрытие площади составляло 48% для наночастиц с виртуальной толщиной пленки 100 nm, для пленки 50 nm величина оставшегося материала составила 84%.

В случае наночастиц серебра размер отдельных частиц коррелировал с виртуальной толщиной пленки. Это

может быть связано как с более низкой температурой плавления серебра (961 °C) по сравнению с золотом (1064 °C) [24,25], так и с меньшей энергией поверхностного натяжения, что обеспечивает повышенную подвижность атомов серебра на подложке при отжиге [26]. Для образцов с виртуальной толщиной покрытия 5 nm наблюдались отдельные частицы со средним размером 17 nm, для виртуальной толщины 10 nm средний размер частиц составил 38 nm, покрытие поверхности составило 28% и 32% соответственно. Виртуальная толщина пленки 15 nm соответствовала среднему размеру образцов 48 nm, 25% поверхности было покрыто наночастицами. Площадь занятой наночастицами поверхности оставалась относительно постоянной, что может указывать на механизм роста преимущественно за счет увеличения существующих частиц, а не образования новых. При увеличении виртуальной толщины пленки происходит ее деформация без распада на отдельные наночастицы, что выходит за рамки морфологического режима, представляющего основной интерес для данного исследования — массивов изолированных наночастиц.

Полученные морфологические характеристики имеют ключевое значение для последующих биологических испытаний. Отдельные, хорошо изолированные наночастицы (образцы золота и серебра с виртуальной толщиной 5 и 10 nm) являются предпочтительными с точки зрения биосовместимости, так как они с меньшей вероятностью будут вызывать механическое напряжение в мембране клетки и обеспечат более однородное распределение стимулирующего фактора (например, локального электрического поля). Размеры наночастиц (15–60 nm) и плотность их распределения (25%–50% покрытия) у образцов с толщинами 5–15 nm соответствуют диапазо-

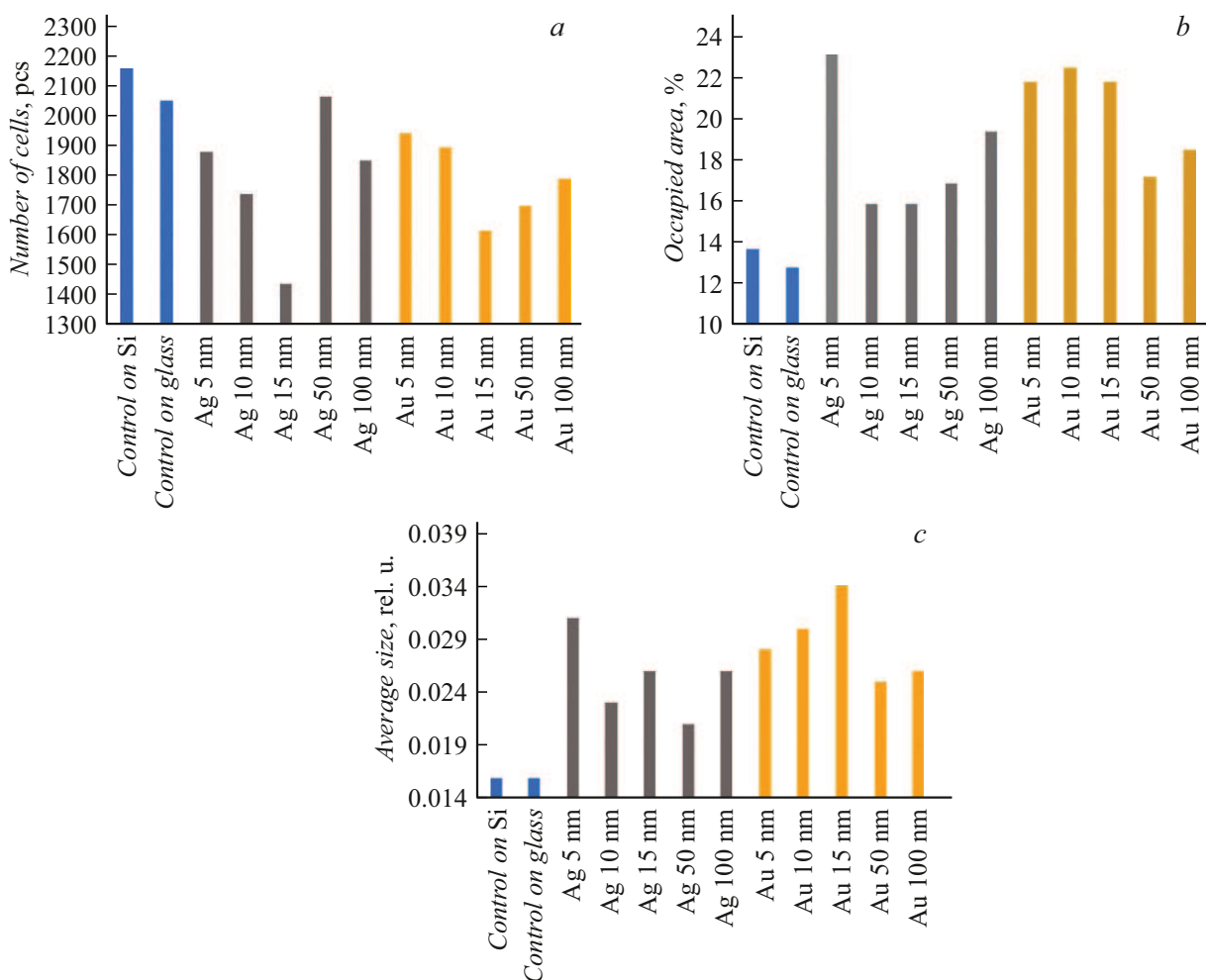


Рис. 2. Результаты подсчета клеточной активности на образцах наночастиц: *a* — общее количество клеток, *b* — площадь, занимаемая клетками, *c* — размер клеток.

ну, при котором максимизируется биосовместимость и возможна эффективная оптическая активация за счет локального плазмонного резонанса. Более плотные структуры могут ограничивать адгезию и миграцию клеток, в то время как слишком разреженные массивы — не обеспечивать достаточного стимулирующего сигнала.

3.2. Исследования клеточного роста на сформированных образцах

С целью оценки биосовместимости и перспективности использования сформированных образцов в качестве подложек для осуществления оптической стимуляции были проанализированы три количественных параметра поведения фибробластов: абсолютное количество клеток, общая площадь, занимаемая клетками, что отражает степень адгезии и расплывания, а также средний размер отдельной клетки, коррелирующий морфологической зрелостью и полноценным выполнением клеткой своих функций. Наибольший интерес представляли изолированные наночастицы золота и серебра (виртуальная

толщина 5, 10, 15 nm), образцы с большей виртуальной толщиной, для которых характерно образование сплошных проводящих слоев, были включены в биологические тесты в качестве референтной группы для оценки влияния высокой плотности покрытия на клеточное поведение. Все образцы сравнивались с контролем — гладкой кремниевой подложкой без наночастиц. По полученным данным составлены графики (рис. 2).

Результаты показали, что все исследованные наноструктурированные поверхности, как золотые, так и серебряные, способствуют улучшенной адгезии клеток к рассматриваемым материалам и расплыванию фибробластов по сравнению с контрольной подложкой. На это указывает более высокая плотность и размеры клеток для всех образцов по сравнению с контролем, что является благоприятным фактором для последующей пролиферации и формирования клеточного монослоя. Усиленная адгезия, возможная благодаря подходящим свойствам поверхности, является крайне важным предварительным условием для последующей пролиферации, миграции и формирования устойчивого

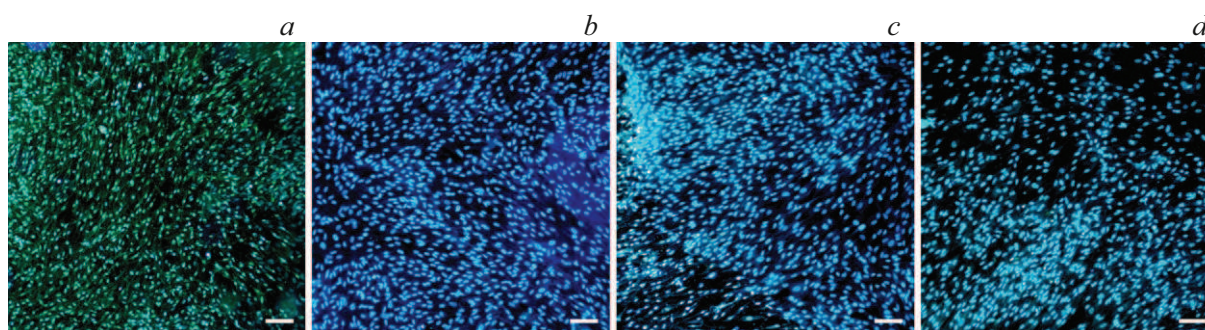


Рис. 3. Флуоресцентные микрофотографии фибробластов после 48 h, культивирования на различных подложках: *a* — контроль (гладкая кремниевая подложка); *b* — золотые наночастицы (виртуальная толщина пленки 5 nm); *c* — золотые наночастицы (виртуальная толщина пленки 10 nm); *d* — серебряные наночастицы (виртуальная толщина пленки 5 nm). Увеличение одинаковое для всех изображений, масштабная линейка — 100 μm .

клеточного монослоя — особенно в контексте будущего применения подобных систем в тканевой инженерии и нейромодуляции.

Согласно полученным результатам, наибольшее количество клеток обнаруживается на образцах с серебряными частицами с виртуальной толщиной пленки 50 и 5 nm. В случае золотых наночастиц максимальное количество клеток было получено для образцов с виртуальными толщинами 5 и 10 nm. При этом занимаемая клетками площадь в случае золотых частиц превышает данный показатель серебряных частиц для всех рассмотренных размеров, кроме 5 nm, наибольшее покрытие клетками наблюдается для образцов 10, 5 и 15 nm. Размер клеток для золотых наночастиц также в среднем превышает размер клеток на наночастицах серебра и является максимальным для образцов с виртуальной толщиной пленки 15, 10 и 5 nm.

Золотые наночастицы продемонстрировали последовательный и предсказуемый профиль биоактивности: максимальное количество клеток, наибольшая занимаемая площадь и средний размер клеток наблюдались на образцах с виртуальной толщиной пленки 5 и 10 nm (соответствующих средним размерам частиц 59 и 54 nm и степени покрытия поверхности 36%–46%). Данные параметры морфологии создают оптимальную нанопографию — достаточно плотную для множественных точек контакта, но не сплошную, чтобы не ограничивать подвижность мембраны [27]. Следует отметить, что занимаемая клетками площадь на подложках с массивами частиц золота превышала таковую для всех образцов с наночастицами серебра, за исключением полученных из пленок с виртуальной толщиной 5 nm, что дополнительно подчеркивает биосовместимость золота в исследованном диапазоне. С учетом полученных данных для дальнейших экспериментов наиболее перспективными в случае золота являются наночастицы, полученные из пленок с виртуальными толщинами 5 и 10 nm.

В случае серебряных частиц, несмотря на то, что наибольшее количество клеток выявлено на образце с виртуальной толщиной пленки 50 nm, занимаемая площадь

и средний размер для данного образца являются наименьшими, в результате чего в дальнейшем могут создаваться сложности с формированием однородного слоя клеток на требуемой поверхности. Такое расхождение может указывать на то, что клетки на этой поверхности остаются в округлой форме с недостаточной адгезией, вызванной, предположительно, чрезмерной плотностью наноструктур или потенциальным цитотоксическим влиянием ионов серебра при длительном культивировании. Подобное состояние не способствует формированию стабильного монослоя и может приводить к отслоению клеток в динамических условиях, что делает данный образец менее пригодным для практических применений. Образец с частицами серебра, полученный из пленки с виртуальной толщиной 5 nm, при этом показывает наилучшие результаты в отношении площади покрытия и размера клеток с их достаточным общим количеством. Данный результат сопоставим с образцами наночастиц золота, что позволяет рассматривать такие массивы наночастиц серебра как потенциально пригодные для дальнейшего изучения, особенно с учетом антимикробных свойств серебра, которые могут быть полезны для предотвращения инфекционных осложнений при имплантации [28].

На рис. 3 приведены микроскопические изображения фибробластов на поверхности образцов. Морфологический анализ клеток, проведенный с использованием флуоресцентной микроскопии после окрашивания ядер Hoechst 33342, подтвердил высокую биосовместимость исследованных массивов наночастиц. На всех образцах ядра клеток сохраняли нормальную округлую или овальную форму, однородную флуоресценцию и отсутствие признаков конденсации хроматина или фрагментации, что исключает проявления апоптоза или острого токсического воздействия [29]. В ядрах фибробластов визуализировались одно-два слабоокрашенных округлых включения (ядрышки), окруженные равномерно флуоресцирующей ядерной массой, что соответствует нормальному строению метаболически активных клеток.

Клетки на большинстве подложек демонстрировали характерную вытянутую (веретенновидную) форму, что указывает на адгезию и активное распластывание. Особенно четко это выражено на подложках с золотыми наночастицами, полученными из пленок с виртуальной толщиной 5 и 10 нм, где клетки образовывали ориентированные, удлинённые формы с равномерным распределением ядер вдоль цитоплазмы — признак зрелого, функционально активного фибробласта [30].

На серебряных наночастицах из пленок с виртуальной толщиной 5 нм морфология клеток также не отличалась от морфологии на контрольном образце, хотя степень распластывания на отдельных участках была несколько менее выраженной, что согласуется с количественными данными по занимаемой площади. В то же время на серебряных наночастицах из пленок с виртуальной толщиной 50 нм, несмотря на наличие ядер, клетки чаще сохраняли более компактную, слабо растянутую форму, что визуально подтверждает ограниченную адгезию и снижение функциональной активности, несмотря на высокое общее количество клеток.

Таким образом, флуоресцентная визуализация не только подтверждает отсутствие цитотоксичности всех исследованных материалов, но и позволяет качественно оценить уровень клеточной адгезии и распластывания. Совокупность количественных и морфологических данных позволяет выделить золотые наночастицы, полученные из пленок с виртуальной толщиной 5 и 10 нм, и серебряные из пленок с виртуальной толщиной 5 нм в качестве наиболее перспективных кандидатов для дальнейшей разработки биоинтерфейсов, предназначенных для оптической стимуляции и поддержки регенерации поврежденных тканей, включая нервную систему.

Полученное улучшение клеточной адгезии и распластывания в отсутствие оптического облучения для данных образцов связано, в первую очередь, с топографическим стимулированием. Известно, что наноструктурированные поверхности с определенным размером элементов и шероховатостью могут усиливать адгезию клеток за счет увеличения площади контакта и модуляции формирования фокальных адгезий [31,32]. В данном случае массивы изолированных наночастиц золота и серебра создают именно такую биомиметическую поверхность. Наблюдаемое улучшение клеточного роста приводит к появлению оптимального клеточного монослоя для последующей эффективной плазмонной стимуляции, которая будет реализована при лазерном облучении за счет локального усиления электромагнитного поля и умеренного фототермического эффекта [33–36].

Различия в клеточном отклике на золотые и серебряные наночастицы одинакового размера могут быть связаны не только с топографией, но и с поверхностной химией. Золото химически инертно и не высвобождает значимых количеств ионов в физиологических условиях, тогда как серебро, даже в виде неподвижных структур, может постепенно окисляться с образованием ионов

Ag^+ , обладающих прооксидантным действием [37]. Серебро при низких концентрациях может не вызывать острой цитотоксичности, однако возможно снижение динамики роста, которое проявляется снижением площади распластывания и среднего размера клеток — особенно на плотных массивах.

Для фибробластов увеличение площади и удлинение морфологии напрямую связано с их синтетической активностью: крупные, распластанные клетки активнее высвобождают компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин) и участвуют в регенерации ткани. Таким образом, повышенный средний размер клеток на подложках с массивами золотых наночастиц может указывать не только на хорошую адгезию, но и на повышенный регенеративный потенциал таких поверхностей. Более того, оптимальная нанотопография, выявленная для золотых частиц, полученных из пленок с виртуальной толщиной 5–10 нм, совпадает с диапазоном, обеспечивающим максимальное усиление локального электромагнитного поля при лазерном облучении, что открывает путь к неинвазивной оптической стимуляции клеточной активности в дальнейших экспериментах.

Заключение

В работе представлены результаты комплексных исследований клеточного роста на образцах массивов плазмонных наночастиц золота и серебра, сформированных методами вакуум-термического испарения и последующего быстрого термического отжига. Показано, что морфология полученных массивов может быть точно контролируема посредством варьирования виртуальной толщины исходной пленки и температуры отжига.

Экспериментально установлено, что синтезированные наночастицы усиливают адгезию и пролиферацию клеток фибробластов. Наибольшую эффективность показали золотые наночастицы размерами 5 и 10 нм и серебряные наночастицы размером 5 нм. На массивах наночастиц золота наблюдались максимальные значения количества клеток, занимаемой площади и среднего размера, а также характерная вытянутая морфология, указывающая на нормальный процесс роста клеток. Размеры и форма наночастиц соответствуют диапазону, при котором реализуется максимальное усиление локального электромагнитного поля за счет локализованного поверхностного плазмонного резонанса в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах. Среди наночастиц серебра наилучшие результаты продемонстрировали наночастицы, полученные из пленок с виртуальной толщиной 5 нм, которые по показателям клеточной адгезии и морфологии сопоставимы с оптимальными золотыми образцами. Несмотря на склонность серебра к ионному высвобождению, плотность покрытия и размер наночастиц достаточно малы для проявления данного эффекта. В данном случае, помимо биосовместимости, открывается возможность использования антимикробных

свойств серебра, что крайне важно для имплантируемых устройств.

Таким образом, полученные наночастицы одновременно удовлетворяют биологическим требованиям (адгезия, распластывание, отсутствие токсичности) и физическим критериям (возможность стимуляции оптическим излучением). Золотые наночастицы, полученные из пленок толщиной 5 и 10 nm, и серебряные наночастицы 5 nm определены в качестве наиболее перспективных кандидатов для дальнейших исследований по созданию интерфейсов для оптической стимуляции и регенерации поврежденных тканей, в частности, нервной системы. Полученные наночастицы могут как использоваться в неизменном виде, так и быть внедрены в другие материалы, благодаря чему появится возможность использовать преимущества комбинированных систем и проводить адресную стимуляцию. При облучении лазером в резонансном диапазоне наночастицы способствуют активации ионных каналов в мембране клеток, что может быть использовано как для стимуляции регенерации, так и для подавления патологической генерации болевых импульсов. В отличие от традиционных электрических имплантатов такие системы не требуют проводов, источников питания или сложной микроэлектроники, что упрощает их конструкцию, снижает риск воспалительной реакции и повышает долговечность.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования „Центр лазерных технологий в медицине“.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках крупного научного проекта при финансовой поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения № 075-15-2024-555 от 25 апреля 2024 года.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] R. Boni, A. Ali, A. Shavandi, A.N. Clarkson. *J. Biomed. Sci.*, **25** (1), 90 (2018). DOI: 10.1186/s12929-018-0491-8
- [2] Y.-S. Borghei, S. Hosseinkhani, M.R. Ganjali. *J. Adv. Res.*, **39**, 61 (2022). DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.006
- [3] S. Cherevko, C.-H. Chung. *Electrochem. Commun.*, **13** (1), 16 (2011). DOI: 10.1016/j.elecom.2010.11.001
- [4] G.P. Chuy, B.P. Savi, C.P. Pavi, G.A. Filipe, D. Robl, G. Fongaro, W.L. da Silva, F.A. Ferreira. *Bio Nano Sci.*, **15** (3), 380 (2025). DOI: 10.1007/s12668-025-02005-2
- [5] L. Colloca, T. Ludman, D. Bouhassira, R. Baron, A.H. Dickenson, D. Yarnitsky, R. Freeman, A. Truini, N. Attal, N.B. Finnerup, Ch. Eccleston, E. Kalso, D.L. Bennett, R.H. Dworkin, S.N. Raja. *Nat. Rev. Dis. Primers*, **3** (1), 17002 (2017). DOI: 10.1038/nrdp.2017.2
- [6] M.J. Dalby, N. Gadegaard, R. Tare, A. Andar, M.O. Riehle, P. Herzyk, Ch.D.W. Wilkinson, R.O.C. Oreffo. *Nat. Mater.*, **6** (12), 997 (2007). DOI: 10.1038/nmat2013
- [7] L.R. Doblado, C. Martínez-Ramos, M.M. Pradas. *Front. Nanotechnol.*, **3**, 643507 (2021). DOI: 10.3389/fnano.2021.643507
- [8] I. Egry, E. Ricci, R. Novakovic, S. Ozawa. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **159** (2), 198 (2010). DOI: 10.1016/j.cis.2010.06.009
- [9] Z. Fekete, Á.C. Horváth, A. Zátanyi. *J. Neural Eng.*, **17** (5), 051003 (2020). DOI: 10.1088/1741-2552/abb3b2
- [10] W. Huang, V. Rajendran, M. Chan, M. Hsiao, H. Chang, R. Liu. *Adv. Opt. Mater.*, **11** (11), 2202061 (2023). DOI: 10.1002/adom.202202061
- [11] I. Ielo, G. Rando, F. Giacobello, S. Sfameni, A. Castellano, M. Galletta, D. Drommi, G. Rosace, M. R. Plutino. *Molecules*, **26** (19), 5823 (2021). DOI: 10.3390/molecules26195823
- [12] L. Dykman, N. Khlebtsov. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 2256 (2012). DOI: 10.1039/c1cs15166e
- [13] S. Siddique, J.C.L. Chow. *Appl. Sci.*, **10** (11), 3824 (2020). DOI: 10.3390/app10113824
- [14] P. Si, N. Razmi, O. Nur, S. Solanki, C.M. Pandey, R.K. Gupta, B.D. Malhotra, M. Willander, A. de la Zerda. *Nanoscale Adv.*, **3**, 2679 (2021). DOI: 10.1039/D0NA00961J
- [15] A.-C. Burduşel, O. Gherasim, A.M. Grumezescu, L. Mogoantă, A. Ficai, E. Andronescu. *Nanomaterials*, **8** (9), 681 (2018). DOI: 10.3390/nano8090681
- [16] S.S.D. Kumar, N.K. Rajendran, N.N. Houreld, H. Abrahamse. *Int. J. Biol. Macromol.*, **115**, 165 (2018). DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.003
- [17] D. Mahl, J. Diendorf, S. Ristig, C. Greulich, Z.-A. Li, M. Farle, M. Köller, M. Epple. *J. Nanoparticle Res.*, **14** (10), 1153 (2012). DOI: 10.1007/s11051-012-1153-5
- [18] J.R. Kadhim, E.H. Karsh, Z.J. Taqi, M.S. Jabir. *Mater. Today: Proc.*, **42** (5), 3041 (2021). DOI: 10.1016/j.matpr.2020.12.826
- [19] N.R.S. Sibuyi, K.L. Moabelo, A.O. Fadaka, S. Meyer, M.O. Onani, A.M. Madiehe, M. Meyer. *Nanoscale Res. Lett.*, **16**, 174 (2021). DOI: 10.1186/s11671-021-03632-w
- [20] A.H. Hashem, A.M. Shehabeldine, O.M. Ali, S.S. Salem. *Polymers*, **14** (11), 2293 (2022). DOI: 10.3390/polym14112293
- [21] D.S. Ipe, P.T.S. Kumar, R.M. Love, S.M. Hamlet. *Front. Microbiol.*, **11**, 1074 (2020). DOI: 10.3389/fmicb.2020.01074
- [22] J. Zhang, L. Mou, X. Jiang. *Chem. Sci.*, **11**, 923 (2020). DOI: 10.1039/C9SC06497D
- [23] А.М. Тарасов, Д.В. Новиков, Д.В. Горелов, С.С. Генералов, В.В. Амеличев. *Фотоника*, **17** (6), 488 (2023). DOI: 10.22184/1993-7296.FRos.2023.17.6.488.496
- [24] Y. Huang, X. Lü, R. Chen, Y. Chen. *Regen. Biomater.*, **7** (2), 221 (2020). DOI: 10.1093/rb/rbz051
- [25] V.S. LeBleu, E.G. Neilson. *FASEB J.*, **34** (3), 3519 (2020). DOI: 10.1096/fj.201903188R
- [26] S. Lee, P.E. Phelan, R.A. Taylor, R. Prasher, L. Dai. *J. Heat Transfer*, **138** (5), 051101 (2016). DOI: 10.1115/1.4032310
- [27] N.S.S. Mousavi, K.B. Ramadi, Y.-A. Song, S. Kumar. *Commun. Mater.*, **4** (1), 101 (2023). DOI: 10.1038/s43246-023-00429-5
- [28] R.T. Richardson, M.R. Ibbotson, A.C. Thompson, A.K. Wise, J.B. Fallon. *Healthc. Technol. Lett.*, **7** (3), 58 (2020). DOI: 10.1049/htl.2019.0114
- [29] N. Sarfraz, I. Khan. *Chem. Asian J.*, **16** (7), 720 (2021). DOI: 10.1002/asia.202001202

- [30] J. Silver, J.H. Miller. *Nat. Rev. Neurosci.*, **5** (2), 146 (2004). DOI: 10.1038/nrn1326
- [31] A. Ranella, M. Barberoglou, S. Bakogianni, C. Fotakis, E. Stratakis. *Acta Biomater.*, **6** (7), 2711 (2010). DOI: 10.1016/j.actbio.2010.01.016
- [32] S. Cai, C. Wu, W. Yang, W. Liang, H. Yu, L. Liu. *Nanotechnol. Rev.*, **9** (1), 971 (2020). DOI: 10.1515/ntrev-2020-0076
- [33] J. Nurković, I. Zaletel, S. Nurković, Š. Hajrović, F. Mustafić, J. Isma, A. Jurišić Škevin, V. Grbović, M. Kovačević Filipović, Z. Dolićanin. *Lasers Med. Sci.*, **32**, 151 (2017). DOI: 10.1007/s10103-016-2097-2
- [34] J. Li, J. Liu, C. Chen. *ACS Nano*, **11** (3), 2403 (2017). DOI: 10.1021/acsnano.7b01200
- [35] P. Bazard, R.D. Frisina, J.P. Walton, V.R. Bhethanabotla. *Sci. Rep.*, **7**, 7803 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-08141-4
- [36] M. Kim, J.-H. Lee, J.-M. Nam. *Adv. Sci.*, **6**, 1900471 (2019). DOI: 10.1002/advs.201900471
- [37] M. Tian, Y. Ma, W. Lin. *Acc. Chem. Res.*, **52** (8), 2147 (2019). DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00289