

Для цитирования: Бакина О.В., Первигов А.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Ложкомоев А.С., Лернер М.И., Августинович А.В. Новые магнитоуправляемые биметаллические «янус»-наночастицы Ag-Fe для современной противоопухолевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 65–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-65-70. For citation: Bakina O.V., Pervikov A.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Lozhkomoev A.S., Lerner M.I., Avgustinovich A.V. New magnetic bimetallic yanus-like Ag-Fe nanoparticles for antitumine therapy. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (1): 65–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-65-70.

НОВЫЕ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫЕ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИЕ «ЯНУС»-НАНОЧАСТИЦЫ Ag-Fe ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Бакина¹, А.В. Первигов¹, Е.А. Глазкова¹, Н.В. Сваровская¹,
А.С. Ложкомоев¹, М.И. Лернер¹, А.В. Августинович²

Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, г. Томск, 634055, пр. Академический, 2/4. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Консультативно-диагностический центр с поликлиникой управления делами Президента Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, г. Санкт-Петербург, 197110, Морской проспект, 3. E-mail: aov862@yandex.ru²

Аннотация

Цель исследования – изучить противоопухолевую активность магнитных биметаллических наночастиц Ag-Fe со структурой «янус»-наночастиц, полученных методом электрического взрыва проводника. **Материал и методы.** Для синтеза биметаллических наночастиц Ag-Fe использовали совместный электрический взрыв серебряной и железной проволок в атмосфере аргона. Морфологию и размер наночастиц и их агломератов определяли методом просвечивающей электронной микроскопии. Для определения среднего размера наночастиц по данным электронной микроскопии строились гистограммы распределения частиц по размерам, которые аппроксимировали нормально-логарифмическим законом. Фазовый состав определяли с помощью рентгенографического метода. Цитотоксическое действие наночастиц определяли при помощи МТТ-теста на культурах базальных клеток нейробластомы мыши Neuro 2a и гистиоцитарной саркомы мыши J 774. **Результаты.** При совместном электрическом взрыве серебряной и железной проволок в атмосфере аргона были получены сферические частицы размером 72 нм. Показано, что серебро и железо неравномерно распределены по частицам. Встречаются участки, обогащенные одним из компонентов, с четкими границами разделения фаз, или «янус»-наночастицы. На дифрактограмме образца основные рефлексы соответствуют фазам металлического Ag и Fe. Водные суспензии наночастиц отдельных металлов серебра и железа в меньшей степени снижали жизнеспособность клеток по сравнению с биметаллическими наночастицами. Наибольшую дозозависимую противоопухолевую активность продемонстрировали наночастицы Ag-Fe. Более высокая скорость коррозии биметаллических частиц Ag-Fe по сравнению с монометаллическими наночастицами обусловлена большей площадью контактов между металлическими фазами в «янус»-наночастицах, которые определяют большее число центров коррозии в биметаллических наночастицах. **Заключение.** В результате электрического взрыва проволок из несмешивающихся металлов железа и серебра были получены биметаллические наночастицы Ag-Fe со структурой «янус»-частиц. Наночастицы Ag-Fe демонстрируют более высокую противоопухолевую активность, чем отдельные металлы, из которых они состоят, и представляют собой перспективный материал для борьбы с раковыми клетками.

Ключевые слова: электрический взрыв проводников, «янус»-наночастицы, сегрегированная структура, МТТ-тест, металлы железа, металлы серебра, электронная микроскопия, биосовместимость, синтезированные наночастицы.

NEW MAGNETIC BIMETALLIC YANUS-LIKE Ag-Fe NANOPARTICLES FOR ANTITUMINE THERAPY

O.V. Bakina¹, A.V. Pervikov, E.A. Glazkova¹, N.V. Svarovskaya¹,
A.S. Lozhkomoev¹, M.I. Lerner¹, A.V. Avgustinovich²

Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

2/4, Akademicheskii Prospekt, 634021-Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Federal State Establishment Clinical Diagnostic Medical Centre, Saint-Peterburg, Russia²

3, Morskoy Prospekt, 197110-Saint-Peterburg, Russia. E-mail: aov862@yandex.ru²

Abstract

The purpose of the study was to analyze the antitumor activity of magnetic bimetallic Ag-Fe nanoparticles having the structure of Janus particles produced by the electrical explosion of wires. **Material and Methods.** For the synthesis of bimetallic Ag-Fe nanoparticles, a simultaneous electric explosion of silver and iron wires in an argon atmosphere was used. The morphology and size of the nanoparticles and their agglomerates were determined by transmission electron microscopy. To determine the average size of nanoparticles, particle size distribution histograms approximated by log-normal distribution were plotted. The phase composition was determined using x-ray method. The cytotoxic effect of the nanoparticles was evaluated by MTT assay using mouse neuro-2a (N2a) neuroblastoma cell lines and J774 histiocytic sarcoma cell lines. **Results.** In case of simultaneous electric explosion of silver and iron wires in an argon atmosphere, the spherical 72 nm particles were obtained. Silver and iron were shown to be unevenly distributed in particles. There were areas enriched with one of the components with clear boundaries of phase separation or Janus nanoparticles. On the diffractogram of the sample, the main reflections correspond to the phases of metallic Ag and Fe. Aqueous suspensions of monometallic Ag and Fe nanoparticles reduced cell viability to a lesser extent than bimetallic nanoparticles. Ag-Fe nanoparticles showed the highest dose-dependent antitumor activity. The higher corrosion rate of bimetallic Ag-Fe particles compared to monometallic nanoparticles was due to the larger contact area between metallic phases in Janus nanoparticles, which determined a larger number of corrosion centers in bimetallic nanoparticles. **Conclusion.** As a result of an electric explosion of wires from immiscible metals of iron and silver, bimetallic Ag-Fe nanoparticles with Janus particle structure were obtained. Ag-Fe nanoparticles exhibit higher antitumor activity than the individual metals from which they are composed and are a promising material for the fight against cancer cells.

Key words: electric explosion of wires, Janus nanoparticles, segregated structure, MTT assay, MTT-test, iron metals, silver metals, electron microscopy, biocompatibility, synthesized nanoparticles.

Введение

Уникальные оптические и магнитные свойства металлических наночастиц, развитая поверхность и высокая химическая активность открывают новые возможности разработки препаратов для терапии злокачественных опухолей. Магнитные наночастицы широко применяют для магнитной сепарации [1], целевой доставки лекарственных препаратов [2], в качестве агентов в магнитно-резонансной томографии [3]. Направленная доставка препаратов с использованием магнитных наночастиц при помощи внешнего магнитного поля позволяет повысить эффективность стандартных подходов для лечения рака [4].

Несмотря на то, что большинство исследований по борьбе с раковыми клетками сосредоточено на применении наночастиц платины и золота, применение наночастиц серебра, безусловно, является перспективным [5]. Серебро менее токсично для организма человека, только длительное воздействие может в редких случаях вызвать аллергическую реакцию [6]. О применении серебра в онкологии

сообщалось уже сравнительно давно [7, 8], однако механизм действия серебра не был полностью выяснен. Считается, что высвобождение ионов Ag позволяет им проникать в клеточную мембрану и нарушать ее функцию [9]. Для снижения токсического действия серебра перспективным является получение композитных наночастиц, состоящих из двух компонентов – противоопухолевого и магнитного (для доставки активного агента в нужную точку действия). В связи с этим применение биметаллических наночастиц, содержащих 2 металла, с разделенными компонентами на уровне одной частицы («янус»-наночастицы) позволяет совмещать противоопухолевые свойства одного металла с магнитными свойствами другого. Магнитные наночастицы железа благодаря биосовместимости, стабильности магнитных свойств и простоте модификации поверхности привлекают внимание как новые агенты для борьбы с опухолевыми клетками [10]. Однако применение наночастиц железа по отдельности ограничено их способностью вызывать образование опасных свободных радикалов,

агрегацией, приводящей к образованию тромбозов. Наличие серебра в частице позволит снизить степень агломерации железа и придаст стабильность синтезированным наночастицам.

В данной статье мы сообщаем о получении магнитных биметаллических наночастиц Ag-Fe со структурой «янус»-наночастиц методом электрического взрыва проводника. Синтезированные наночастицы обладают противоопухолевой активностью по отношению к раковым клеткам линий Neuro 2a и J 774, что показывает возможность будущего использования таких наночастиц в качестве современных противоопухолевых препаратов.

Материал и методы

Для синтеза биметаллических наночастиц Ag-Fe использовали совместный электрический взрыв серебряной и железной проволок в атмосфере аргона. Проволоки покупали у заводов-изготовителей, заявленное изготовителем содержание металлов в проволочках составляло не менее 98,0–99,0 % wt. Перед использованием проволоки очищали органическим растворителем для удаления загрязнений с поверхности. Для получения наночастиц Ag-Fe проволоки из серебра и железа предварительно скручивали между собой. На две скрученные между собой проволоки подавали импульс тока высокой плотности ($\sim 10^7$ А/см²), получаемый при разряде батареи конденсаторов заданной емкости и заряженных до заданного напряжения (U). Зарядная емкость батареи конденсаторов и зарядное напряжение батареи конденсаторов выбирались таким образом, чтобы удельная энергия (E), переданная проволочкам Ag и Fe, была приблизительно одинакова и составляла $E=(1,6-1,8) E_s$, где E_s – сумма энергий сублимации металлов. При прохождении импульса тока через проволоки происходило взрывное диспергирование металла и быстрое расширение продуктов взрыва – аэрозоля из паров металлов – в окружающий газ (аргон). При этом продукты взрыва охлаждались и образовывались наночастицы. Поскольку непосредственно после синтеза нанопорошки пиррофорны, перед использованием их пассивировали методом медленного напуска воздуха, поверхность частиц покрыта тонкой оксидной пленкой. Массовое соотношение Ag-Fe в образцах составило 50/50 % масс.

Морфологию и размер наночастиц и их агломератов определяли методом просвечивающей электронной микроскопии (JEOL 2000FX, JEM, Japan, accelerating voltage 150 kV). Для определения среднего размера наночастиц по данным электронной микроскопии строились гистограммы распределения частиц по размерам. Полученные гистограммы аппроксимировали нормально-логарифмическим законом. Для построения каждой гистограммы измеряли размеры не менее 3000 частиц. Фазовый состав определяли с помощью рентгенографического метода на CoK_α -излучении

на дифрактометре Дрон-7 в режиме сканирования в интервале углов 2θ от ~45 до 95°, с шагом 0,02°. Идентификацию фаз проводили с помощью программного комплекса PDF-2 Release 2014.

Цитотоксическое действие наночастиц определяли при помощи МТТ-теста на культурах базальных клеток нейробластомы мыши Neuro 2a и гистиоцитарной саркомы мыши J 774 (культуры предоставлены Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии VECOR, Россия). Конечная концентрация клеток составила 1×10^4 клеток/100 мкл в лунке 96-луночного микропланшета. Клетки Neuro 2a (J 774) выращивали в виде монослоя в среде MEM (DMEM) с добавлением 10 % FCS, 2mM-глутамин и 1 % пенициллин/стрептомицин. Культивирование клеток проводили при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO₂ в течение 24 ч. После инкубирования питательную среду удаляли и два раза промывали клетки раствором фосфатного буфера Дульбекко (DPBS). Для определения цитотоксичности использовали суспензии наноструктур в клеточной среде в концентрациях: 0,1 мг/мл, 0,05 мг/мл, 0,01 мг/мл и 0,001 мг/мл. Клетки с наночастицами инкубировали при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO₂ в течение 24 ч. Для проведения МТТ-теста питательную среду удаляли и 2 раза промывали клетки раствором DPBS. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл питательной среды и по 10 мкл раствора МТТ(3-4,5-диметилтиазол-2,5 дифенил тетразилия бромид). Инкубирование с раствором МТТ проводили в течение 2 ч при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO₂. По окончании инкубирования питательную среду осторожно удаляли и добавляли в каждую лунку по 100 мкл диметилсульфоксида для растворения кристаллов формазана. Через 15 мин определяли оптическую плотность на микропланшетном спектрофотометре Tecan Infinite M1000 PRO (Tecan, Groding, Австрия) при длине волны 570 нм. Далее вычисляли процент живых клеток (C_L) по формуле

$$C_L = (A_s - A_m) / (A_c - A_m) \times 100 \%,$$

где A_s – оптическая плотность исследуемого образца, A_c – оптическая плотность контрольного образца, A_m – оптическая плотность среды.

Контрольной группой служили клетки без добавления наночастиц и отдельно с наночастицами серебра и железа, также полученными электрическим взрывом одиночных проволок в атмосфере аргона. Для статистической обработки данных использовались параметрические методы с уровнем достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При совместном электрическом взрыве серебряной и железной проволок в атмосфере аргона образуются сферические частицы, среднечисленный

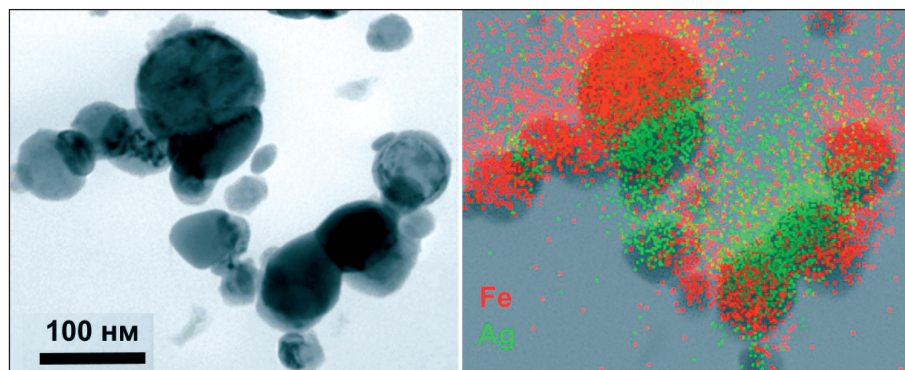


Рис. 1. ПЭМ-изображение наночастиц Ag-Fe

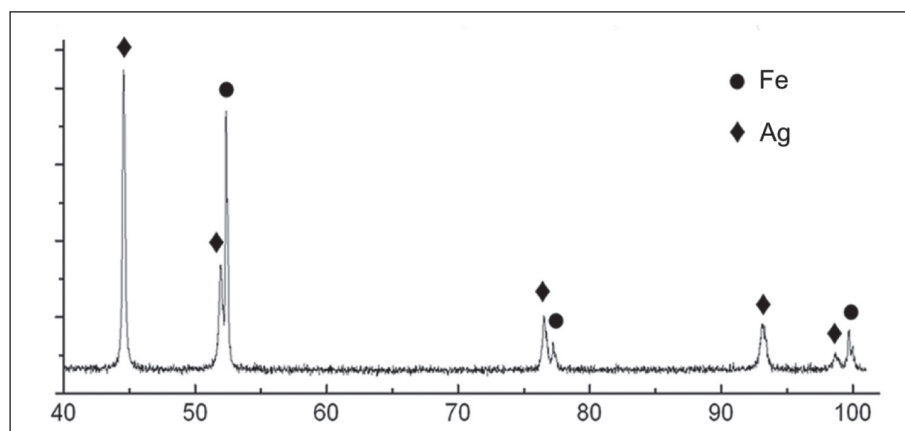


Рис. 2. Дифрактограмма наночастиц Ag-Fe

размер a_n которых составляет 72 нм. Сферическая форма частиц обусловлена механизмом их формирования, которое происходит из жидкой фазы [11]. На ТЕМ-изображениях наночастиц (рис. 1) видно, что независимо от состава наночастиц все они имеют приблизительно одинаковую форму и размер.

При детальном исследовании частиц методом энерго-дисперсионного анализа видно, что серебро и железо неравномерно распределены по частицам. Встречаются участки, обогащенные одним из компонентов с четкими границами разделения фаз. В данном случае формируются «янус»-наночастицы, где серебро и железо четко разделены между собой. На дифрактограмме образца (рис. 2) основные рефлексы соответствуют фазам металлического Ag (PDF № 01–087–0597) и Fe (PDF № 01–071–4648).

Стоит отметить, что отношение высот пиков коррелирует с количественным составом нанопорошка. Смещения основных полос поглощения не наблюдается, что говорит об отсутствии химического взаимодействия между металлами. При этом наличии оксидных фаз не обнаружено, так как они находятся в аморфном состоянии.

Противоопухолевая активность наночастиц Fe/Ag была определена при помощи МТТ-теста на культурах базальных клеток нейробластомы мыши Neuro 2a и гистиоцитарной саркомы мыши J 774.

Как видно из рис. 3, водные суспензии наночастиц отдельных металлов серебра и железа в меньшей степени снижали жизнеспособность клеток по сравнению с биметаллическими наночастицами. Так, наночастицы железа только в концентрации 0,1 мг/мл подавляли 32 % клеток линии J 774 и 35 % клеток линии Neuro 2a. Показано [12], что наночастицы железа оказывают ингибирующее воздействие на рост раковых клеток только в окисленном состоянии в виде оксида. Механизм его действия основан на продуцировании активных форм кислорода [13]. Наночастицы серебра также демонстрируют не очень сильную противоопухолевую активность. Жизнеспособность клеток J 774 снижалась на 51 % после инкубации с 0,1 мг/мл наночастиц Ag. Низкая активность наночастиц, синтезированных при электрическом взрыве, скорее всего, связана с наличием пассивирующего слоя оксидной пленки на поверхности наночастиц и низкой растворимостью металлов. Наибольшую дозозависимую противоопухолевую активность продемонстрировали наночастицы Ag-Fe (рис. 3). Известно, что железо с серебром образуют гальваническую пару, что способствует растворению наночастиц и образованию ионов железа и серебра. Более высокая скорость коррозии биметаллических частиц Ag-Fe по сравнению с монометаллическими наночастицами обусловлена

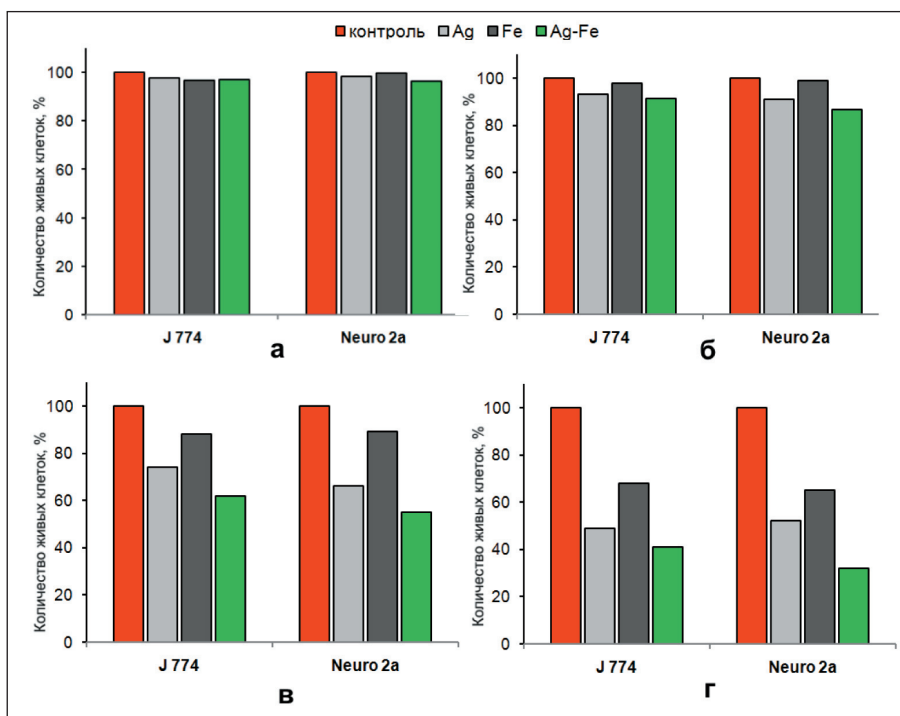


Рис. 3. Количество живых клеток после 24 ч экспозиции с наночастицами в концентрации 0,001 мг/мл (а), 0,01 мг/мл (б), 0,05 мг/мл (в) и 0,1 мг/мл (г)

большей площадью контактов между металлическими фазами в янус-наночастицах, которые определяют большее число центров коррозии в биметаллических наночастицах.

Заключение

В результате электрического взрыва проволок из несмешивающихся металлов железа и серебра

были получены биметаллические наночастицы Ag-Fe со структурой «янус»-частиц. Наночастицы Ag-Fe демонстрируют более высокую противоопухолевую активность, чем отдельные металлы, из которых они состоят, и представляют собой перспективный материал для борьбы с раковыми клетками.

ЛИТЕРАТУРА/REFEREBCES

1. Witte K., Müller K., Grütner C., Westphal F., Johansson C. Particle size- and concentration-dependent separation of magnetic nanoparticles. *J Magnetism Magnetic Materials*. 2017 Apr; 427 (1): 320–324. doi: 10.1016/j.jmmm.2016.11.006.
2. Sensenig R., Sapir Y., MacDonald C., Cohen S., Polyak B. Magnetic nanoparticle-based approaches to locally target therapy and enhance tissue regeneration in vivo. *Nanomedicine (Lond)*. 2012 Sep; 7 (9): 1425–1442. doi: 10.2217/nmm.12.109.
3. Estelrich J., Sánchez-Martín M.J., Busquets M.A. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. *Int J Nanomedicine*. 2015 Mar 6; 10: 1727–41. doi: 10.2147/IJN.S76501.
4. Kayal S., Ramanujan R.V. Anti-Cancer Drug Loaded Iron–Gold Core–Shell Nanoparticles (Fe@Au) for Magnetic Drug Targeting. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010 Sep; 10 (9): 5527–39.
5. Medici S., Peana M., Crisponi G., Nurchi V.M., Lachowicz J.I., Remelli M., Zoroddu M.A. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coord Chem Rev*. 2016 Nov; 327–328: 349–359. doi: 10.1016/j.ccr.2016.05.015.
6. Drake P.L., Hazelwood K.J. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: A review. *Ann Occup Hyg*. 2005; 49: 575–585. doi: 10.1093/annhyg/mei019.
7. Medvetz D.A., Hindi K.M., Panzner M.J., Ditto A.J., Yun Y.H., Youngs W.J. Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole. *Met Based Drugs*. 2008; 2008: 384010. doi: 10.1155/2008/384010.
8. Franco-Molina M.A., Mendoza-Gamboa E., Sierra-Rivera C.A., Gómez-Flores R.A., Zapata-Benavides P., Castillo-Tello P., Alcocer-

González J.M., Miranda-Hernández D.F., Tamez-Guerra R.S., Rodríguez-Padilla C. Antitumor activity of colloidal silver on MCF-7 human breast cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010 Nov 16; 29: 148. doi: 10.1186/1756-9966-29-148.

9. Johnson N.A., Southerland M.R., Youngs W.J. Developments in the Medicinal Applications of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts. *Molecules*. 2017 Jul 27; 22 (8). pii: E1263. doi: 10.3390/molecules22081263.

10. Rosman R., Saifullah B., Maniam S., Dorniani D., Hussein M.Z., Fakurazi S. Improved Anticancer Effect of Magnetite Nanocomposite Formulation of GALLIC Acid (Fe₃O₄-PEG-GA) Against Lung, Breast and Colon Cancer Cells. *Nanomaterials (Basel)*. 2018 Feb 2; 8 (2). pii: E83. doi: 10.3390/nano8020083.

11. Lerner M.I., Pervikov A.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Lozhkomoiev A.S., Psakhie S.G. Structures of binary metallic nanoparticles produced by electrical explosion of two wires from immiscible elements. *Powder Technology*. 2016; 288: 371–378. doi: 10.1016/j.powtec.2015.11.037.

12. Thoidingjam S., Tiku A.B. New developments in breast cancer therapy: role of iron oxide nanoparticles. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 2017. 8: 023002. doi: 10.1088/2043-6254/aa5e33.

13. Patil R.M., Thorat N.D., Shete P.B., Bedge P.A., Gavde S., Joshi M.G., Tofail S.A.M., Bohara R.A. Comprehensive cytotoxicity studies of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Biochem Biophys Rep*. 2018 Jan 8; 13: 63–72. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.12.002.

Поступила/Received 10.10.18
Принята в печать/Accepted 11.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бакина Ольга Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9002-1344. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru.

Первиков Александр Васильевич, кандидат технических наук, младший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Глазкова Елена Алексеевна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9642-186.

Сваровская Наталья Валентиновна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3019-7455.

Ложкомоев Александр Сергеевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Лернер Марат Израильевич, доктор технических наук, заведующий лабораторией, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3247-9864.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, Консультативно-диагностический центр с поликлиникой управления делами Президента Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2952-6119.

Финансирование

Наночастицы были получены и охарактеризованы при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-19-01319). Цитотоксичность наночастиц была изучена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Bakina, PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru.

Alexandr V. Pervikov, PhD, Junior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Elena A. Glazkova, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Natalia V. Svarovskaya, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Alexandr S. Lozhkomev, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Marat I. Lerner, DSc, Head of Laboratory, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Head of Department, Consultative and Diagnostic Center of the Administration of the President of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia).

Funding

Nanoparticles were obtained and characterized with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 17-19-01319). The cytotoxicity of nanoparticles was studied in the framework of the Program of Basic Scientific Research of the State Academies of Sciences for 2013–2020.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.