

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-19-25

УДК: 616-006:546.711:57.085.23

Для цитирования: Бакина О.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Коровин М.С., Фоменко А.Н., Лернер М.И., Августинovich А.В. Магнитные наночастицы Cu/Fe с противоопухолевой активностью. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-19-25.

For citation: Bakina O.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Korovin M.S., Fomenko A.N., Lerner M.I., Avgustinovich A.V. Cu/Fe magnetic nanoparticles with antitumor activity. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-19-25.

## МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ Cu/Fe С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**О.В. Бакина<sup>1</sup>, Е.А. Глазкова<sup>1</sup>, Н.В. Сваровская<sup>1</sup>, М.С. Коровин<sup>1,2</sup>,  
А.Н. Фоменко<sup>1,2</sup>, М.И. Лернер<sup>1</sup>, А.В. Августинovich<sup>3</sup>**

Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН), г. Томск, Россия<sup>1</sup>

634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru<sup>1</sup>

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия<sup>2</sup>

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: msk@ispms.tsc.ru<sup>2</sup>

Консультативно-диагностический центр с поликлиникой управления делами Президента Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>

197110, г. Санкт-Петербург, Морской проспект, 3. E-mail: aov862@yandex.ru<sup>3</sup>

### Аннотация

Применение биметаллических наночастиц биосовместимых металлов с магнитными свойствами является новым подходом для борьбы с опухолевыми клетками. Наночастицы из несмешивающихся металлов Fe/Cu с разделенными фазами на уровне одной частицы синтезировали методом электрического взрыва железной и медной проволок в атмосфере аргона. Для характеристики наночастиц Cu/Fe использовали рентгено-фазовый анализ, просвечивающую электронную микроскопию, термодесорбцию азота и энергодисперсионный анализ. Наши исследования показали, что синтезированные наночастицы обладают противоопухолевой активностью по отношению к клеткам линий Neuro 2A и J 774. Такие частицы могут быть перспективны для создания препаратов для магнитной целевой доставки.

**Ключевые слова:** магнитные наночастицы, электрический взрыв проводников, структура ядро-оболочка, сегрегированная структура, МТТ-тест, опухолевые клетки.

В настоящее время усилия ученых направлены на поиск новых эффективных препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями. В области биомедицины проявляется все большее внимание к наночастицам с магнитными свойствами как к перспективным агентам для целевой доставки лекарственных препаратов [1], подавления роста опухолевых клеток [2], магнитной сепарации [3], в качестве контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии [4]. Наночастицы металлов могут стать лекарственными средствами для борьбы с опухолевыми клетками благодаря своим уникальным свойствам, связанным с высокой активностью и большой площадью доступной поверхности. Наиболее исследованы в этом отношении наночастицы золота и серебра, противоопухолевое действие которых подтверждено и детально описано в обзоре [5]. Однако

цитотоксичность наночастиц Ag [6, 7] и Au [8] значительно ограничивает их применение в комплексной терапии рака, основной целью которой является подавление раковых клеток с минимальным повреждением нормальных тканей. В связи с этим разработка наночастиц для борьбы с опухолевыми клетками, способных быть доставленными в нужную точку действия, безусловно, является актуальной. Применение биметаллических наночастиц, содержащих два металла, с разделенными компонентами на уровне одной частицы со структурой «ядро – оболочка» (рис. 1а) или «янус» – наночастицы (рис. 1б), позволяет совмещать противоопухолевые свойства одного металла с магнитными свойствами другого.

О применении в биомедицинских целях биметаллических наночастиц сообщается в большом количестве современных публикаций, причем

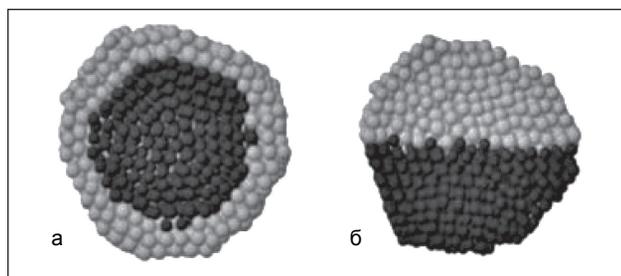


Рис. 1. Изображение наночастиц со структурой: а) «ядро – оболочка», б) «янус» – наночастицы

противоопухолевая активность наночастиц сильно зависела от топологического распределения элементов по частице [9]. Биогенные наночастицы «ядро-оболочка» Ag/Pd, полученные методом «зеленого синтеза» [10], значительно ингибировали рост раковых клеток MCF 7 и HEPG2 по сравнению с нормальными клетками. Химическим синтезом были получены наночастицы Au/Fe, на которые адсорбировали препарат доксорубин, он, в свою очередь, связывался с оболочкой из золота и постепенно десорбировался [11]. Наночастицы из ядра из Ag, покрытые оболочкой из полимеров (поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона), проявляли противоопухолевую активность по отношению к клеткам рака молочной железы (MCF-7) [12]. Авторы [13] предложили применение наночастиц Ag–TiO<sub>2</sub> со структурой ядро-оболочка в качестве новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов.

В данной статье мы сообщаем о получении магнитных биметаллических наночастиц Cu/Fe с разделенными фазами методом электрического взрыва проводника. Противоопухолевая активность наночастиц меди уже была подтверждена [14], например, по отношению к следующим клеточным линиям: MDA-MB-231 [15], HeLa [16], transplanted sarcoma и Pliss’s lymphosarcoma [17]. Установлено

[18], что наночастицы меди имели избирательную токсичность только для раковых клеток, оставляя нормальные клетки почти незатронутыми.

**Цель исследования** – изучить противоопухолевую активность частиц Cu/Fe, полученных электрическим взрывом проводников, по отношению к клеткам линий Neug 2a и J 774, что показывает возможность будущего использования таких наночастиц в качестве современных противоопухолевых препаратов.

**Материал и методы**

Наночастицы Cu/Fe получали методом совместного электрического взрыва железной и медной проволок в атмосфере аргона [19]. Содержание металлов в проволочках составляло не менее 98,0–99,0 % масс., диаметр каждой проволочки 0,2 мм. Перед использованием проволочки очищали органическим растворителем для удаления загрязнений с поверхности и предварительно скручивали между собой. Электрический взрыв проволочек производили на установке УДП-2М по методике, схема которой представлена на рис. 2.

Сначала проволоки из меди и железа предварительно скручивали между собой (рис. 2) и помещали в электровзрывную установку. На две проволоки подавали импульс тока высокой плотности (~10<sup>7</sup> А/см<sup>2</sup>), получаемый при разряде батареи конденсаторов заданной емкости. 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 Cu/Fe. Поскольку непосредственно после синтеза нанопорошки пирофорны, перед использованием их пассивировали методом медленного напуска воздуха. Поэтому поверхность частиц покрыта тонкой оксидной пленкой.

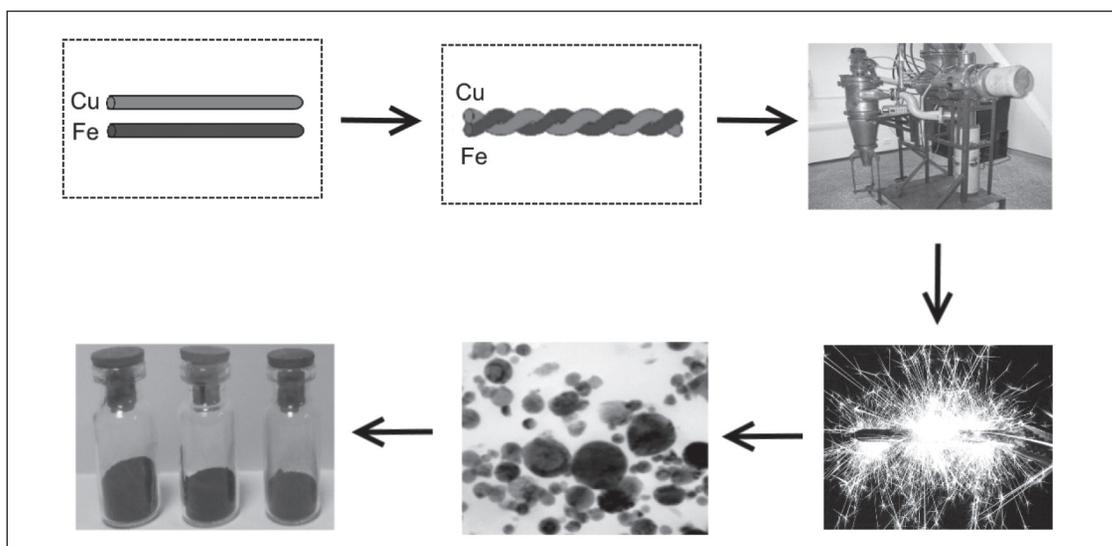


Рис. 2. Схема получения наночастиц Cu/Fe

Морфологию и размер наночастиц и их агломератов определяли методом просвечивающей электронной микроскопии (электронный микроскоп JEOL 2000FX, Япония). 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 наночастиц определяли с помощью рентгенографического метода на дифрактометре Дрон-7 (CoK $\alpha$ -излучение в режиме сканирования в интервале углов 2 $\theta$  от ~45 до 95°, с шагом 0,02°). Идентификацию фаз проводили с помощью программного комплекса PDF-2 Release 2014 database. Удельную поверхность образцов определяли на приборе Сорбтометр М (Sorbtometer M, Katakop, Russia) по низкотемпературной адсорбции азота и рассчитывали 5-точечным методом БЭТ. Для исследования кинетики растворения нанопорошка Fe/Cu в буфере Дульбекко (pH=7,1) в него помещали нанопорошок и через определенные промежутки времени отбирали пробы объемом 0,1 мл и измеряли концентрацию железа и меди методом инверсионной вольтамперометрии (СТА, Россия).

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 VECTON, Россия). Конечная концентрация клеток составила  $1 \times 10^4$  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  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  и 5 % CO $_2$  в течение 24 ч. После инкубирования питательную среду удаляли и два раза промывали клетки раствором фосфатного буфера Дульбекко (DPBS). Для определения цитотоксичности использова-

ли 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  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  и 5 % CO $_2$  в течение 24 ч. Для проведения МТТ-теста питательную среду удаляли и два 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  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  и 5 % CO $_2$ . 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 Fe и Cu, 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 железной и медной проволок в атмосфере аргона образовывались сферические частицы, среднечисленный размер которых составляет 63 нм (рис. 3). Частицы содержали 46 % масс. железа и 54 % масс. меди.

Сферическая форма частиц обусловлена механизмом их формирования. Наночастицы сферической формы всегда формируются из жидкой фазы

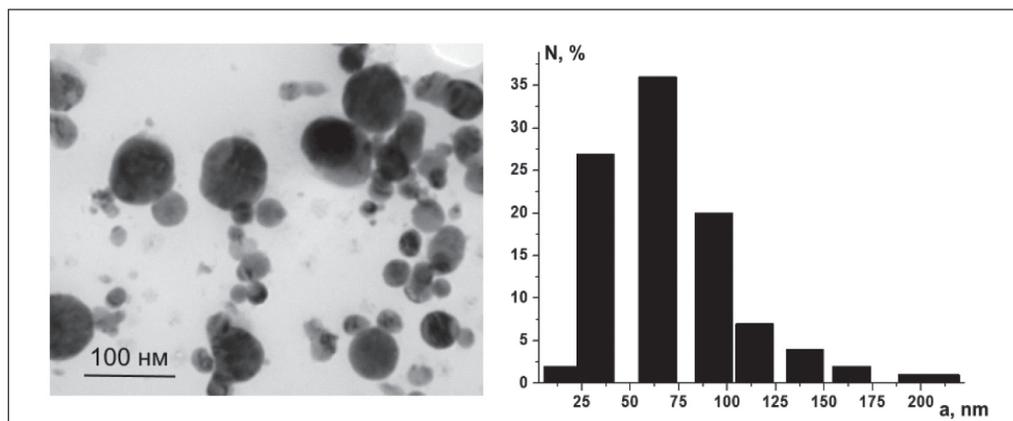


Рис. 3. ТЕМ-изображение и гистограмма распределения по размерам наночастиц Cu/Fe

[20]. На ТЕМ-изображениях наночастиц видно, что наночастицы имеют приблизительно одинаковую форму и размер. При детальном исследовании частиц методом элементного анализа EDAX-TEM видно (рис. 4), что медь и железо неравномерно распределены по частице.

В данном случае формируется два вида наночастиц: «янус» – наночастицы, где медь и железо разделены между собой (рис. 4а); частицы со структурой ядро – оболочка, где ядро обогащено

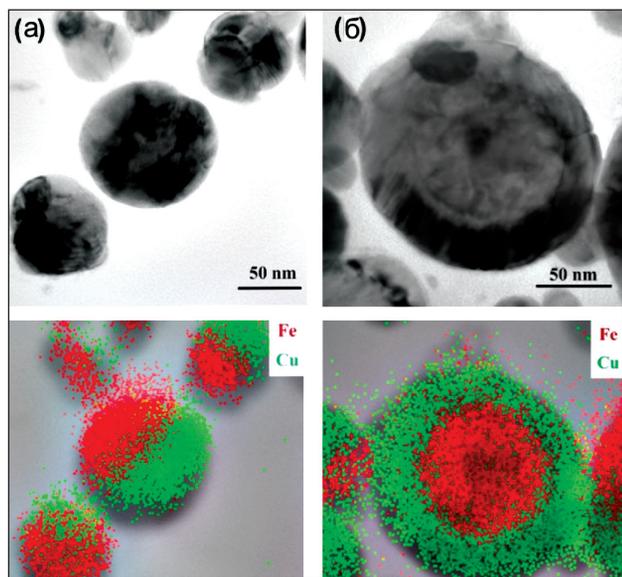


Рис. 4. Распределение элементов по частице Cu/Fe

железом, а оболочка – медью (рис. 4б). На дифрактограмме образца (рис. 5) основные рефлексы соответствуют фазам металлического Fe и Cu. На дифрактограмме можно отметить небольшое плечо при 48° и небольшой пик при 46°, что говорит о присутствии оксида меди (I) и наличии оксидной пленки, которая покрывает поверхность частиц при хранении. Частицы окисляются на воздухе с образованием достаточно толстой оксидной пленки, защищающей поверхность наночастиц от дальнейшего окисления.

Удельная поверхность нанопорошка составляет  $S_{уд} (Cu/Fe)=7,8 \text{ м}^2/\text{г}$  и является характерной для металлических нанопорошков. Синтезированные наночастицы обладают достаточно широким распределением по размерам, поэтому далеко не все способны проникать внутрь клеток [21]. Несмотря на это, наночастицы Cu/Fe проявили дозозависимую токсичность по отношению к исследуемым линиям клеток. МТТ-тест продемонстрировал выраженный цитотоксический эффект наночастиц по отношению к исследуемым клеточным линиям. Гистограммы, наглядно демонстрирующие величину токсического действия наночастиц Cu/Fe в концентрации 0,1 мг/мл, представлены на рис. 6.

Например, для клеток J 774 количество живых структур составило при воздействии наночастиц Cu/Fe 23,4 %, Cu – 58,6 % и Fe – 69,4 %. Причем биметаллические наночастицы Cu/Fe были наиболее токсичными из всех трех видов наночастиц. Такое повышение цитотоксического воздействия

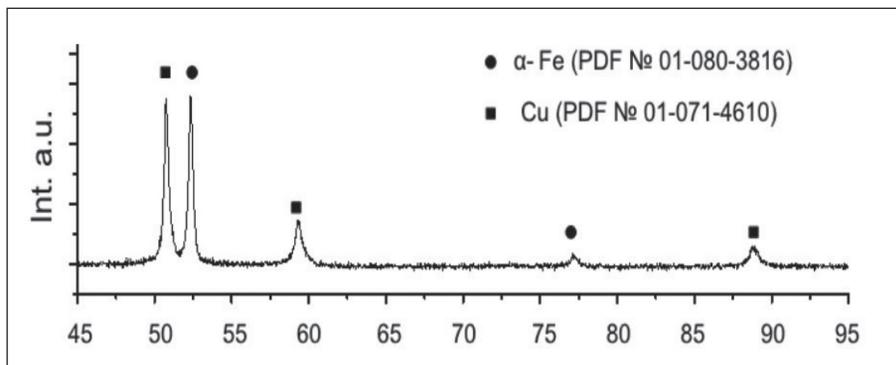


Рис. 5. Дифрактограмма нанопорошка Cu/Fe

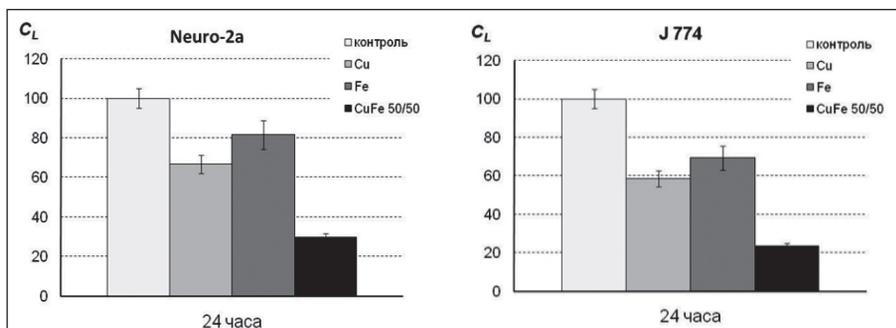


Рис. 6. Оценка токсичности наночастиц Cu/Fe

можно объяснить синергетическим эффектом меди и железа, содержащимися в наночастицах Cu/Fe на уровне одной частицы. Железо с медью образуют гальваническую пару. В результате эффективной контактной электрохимической коррозии образуются ионы  $Fe^{3+}$  и  $Cu^{2+}$ , которые способны проникать внутрь клетки и оказывать цитотоксическое воздействие. Это подтверждается данными исследования концентрации ионов меди и железа при выдерживании образцов нанопорошков в DPBS. В течение 24 ч экспозиции нанопорошков в DPBS концентрация  $Fe^{3+}$  увеличивалась до 10,0 мкг/мл, ионов  $Cu^{2+}$  – до 4,4 мкг/мл. Изменения концентрации ионов при выдерживании в DPBS монометаллических порошков Cu или Fe составили:  $Cu^{2+}$  – 0,01 мкг/мл (нанопорошок Cu),  $Fe^{3+}$  – 0,03 мкг/мл (нанопорошок Fe). Ранее [22] сообщалось, что ионы  $Cu^{2+}$  способны изменять метаболизм раковых клеток, а также индуцировать их апоптоз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mody V.V., Cox A., Shah S., Singh A., Bevins W., Parihar H. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*. 2014; 4 (4): 385–392.
2. Hervault A., Thanh N.T.K. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer. *Nanoscale*. 2014; 6: 11553–73.
3. Iranmanesh M., Hulliger J. Magnetic separation: its application in mining, waste purification, medicine, biochemistry and chemistry. *Chem Soc Rev*. 2017 Oct 2; 46(19): 59255934. doi: 10.1039/c7cs00230k.
4. Semkina A.S., Abakumov M.A., Abakumov A.M., Nukolova N.V., Chekhonin V.P. Relationship between the Size of Magnetic Nanoparticles and Efficiency of MRT Imaging of Cerebral Glioma in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161 (2): 292–295.
5. Shi J., Kantoff P.W., Wooster R., Farokhzad O.C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Rev Cancer*. 2017; 17: 20–37.
6. Katsumiti A., Gilliland D., Arostegui I., Cajaraville M.P. Mechanisms of Toxicity of Ag Nanoparticles in Comparison to Bulk and Ionic Ag on Mussel Hemocytes and Gill Cells. *PLoS One*. 2015 Jun 10; 10 (6): e0129039. doi: 10.1371/journal.pone.0129039.
7. AshaRani P.V., Mun G.L.K., Hande M.P., Valiyaveetil S. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 2009 Feb 24; 3 (2): 279–90. doi: 10.1021/nn800596w.
8. Gerber A., Bundschuh M., Klingelhofer D., Groneberg D.A. Gold nanoparticles: recent aspects for human toxicology. *J Occupational Med Toxicol*. 2013; 8: 32.
9. Shmarakov I., Mukha I., Vityuk N., Borschovetska V., Zhyshchynska N., Grodzyuk G., Eremenko A. Antitumor Activity of Alloy and Core-Shell Type Bimetallic AgAu Nanoparticles. *Nanoscale Res Letters*. 2017; 12: 333.
10. Abdel-Fattah W.I., Eid M.M., Abd El-Moez S.I., Mohamed E., Ali G.W. Synthesis of biogenic Ag@Pd Core-shell nanoparticles having anti-cancer/anti-microbial functions. *Life Sciences*. 2017; 183: 28–36.
11. Kayal S., Ramanujan R.V. Anti-Cancer Drug Loaded Iron-Gold Core-Shell Nanoparticles (Fe@Au) for Magnetic Drug Targeting. *J Nanoscience Nanotechnology*. 2010; 10: 5527–39.
12. Elbaz N.M., Ziko L., Siam R., Mamdouh W. Core-Shell Silver/Polymeric Nanoparticles-Based Combinatorial Therapy against Breast Cancer *In-vitro*. *Sci Rep*. 2016 Aug 5; 6: 30729. doi: 10.1038/srep30729.
13. Mangalaraj D., Devi N. Ag/TiO<sub>2</sub> (Metal/Metal Oxide) Core Shell Nanoparticles for Biological Applications. *Recent Trends in Materials Science and Applications*. Springer Proceedings in Physics. 2017; 9–17.
14. Pramanik A., Pramanik S., Pramanik P. Copper Based Nanoparticle: A Way towards Future Cancer Therapy. *Global J Nanomedicine*. 2017; 1 (5): 555573.
15. Kamble S., Utage B., Mogle P., Kamble R., Hese S., Dawane B., Gacche R. Evaluation of Curcumin Capped Copper Nanoparticles as Possible Inhibitors of Human Breast Cancer Cells and Angiogenesis: a Comparative Study with Native Curcumin. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Oct; 17 (5): 1030–41. doi: 10.1208/s12249-015-0435-5.
16. Nagaiyothi P.S., Muthuraman P., Sreekanth T.V.M., Kim D.H., Sheem J.S. Green synthesis: *In-vitro* anticancer activity of copper oxide nanoparticles against human cervical carcinoma cells. *Arab J Chem*. 2017; 10 (2): 215–225.
17. Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Borodulin V.B. The effect of copper nanoparticles on the progression of tumor in vivo. *J Clin Oncol*. 2015; 31 (15): 3084–3084.
18. Chakraborty R., Basu T. Metallic copper nanoparticles induce apoptosis in a human skin melanoma A-375 cell line. *Nanotechnology*. 2017; 28: 105101.
19. Lerner M.I., Pervikov A.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Lozhkomoev 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.
20. Pervikov A., Lerner M., Krukovskii K. Structural characteristics of copper nanoparticles produced by the electric explosion of wires with different structures of metal. *Current Applied Physics*. 2017; 17 (2): 201–206.
21. Zhang S., Li J., Lykotraftis G., Bao G., Suresh S. Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. *Advanced Materials*. 2009; 21: 419–424.
22. Sk M.P., Goswami U., Ghoshbc S.S., Chattopadhyay A. Cu<sup>2+</sup>-embedded carbon nanoparticles as anticancer agents. *J Materials Chem*. 2015; 3: 5673.

Поступила 18.09.17

Принята в печать 21.12.17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Глазкова Елена Алексеевна**, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9642-1860. E-mail: eagl@ispms.tsc.ru.

**Сваровская Наталья Валентиновна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3019-7455. E-mail: nvsv@ispms.tsc.ru.

**Коровин Матвей Сергеевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: msk@ispms.tsc.ru.

**Фоменко Алла Николаевна**, инженер, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4435-8053. E-mail: alserova@ispms.tsc.ru.

**Лернер Марат Израильевич**, доктор технических наук, заведующий лабораторией, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3247-9864. E-mail: lerner@ispms.tsc.ru.

**Августинovich 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. E-mail: aov862@yandex.ru.

## Cu/Fe MAGNETIC NANOPARTICLES WITH ANTITUMOR ACTIVITY

**O.V. Bakina<sup>1</sup>, E.A. Glazkova<sup>1</sup>, N.V. Svarovskaya<sup>1</sup>, M.S. Korovin<sup>1,2</sup>,  
A.N. Fomenko<sup>1,2</sup>, M.I. Lerner<sup>1</sup>, A.V. Avgustinovich<sup>3</sup>**

Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ISPMS SB RAS), Tomsk, Russia<sup>1</sup>

2/4, pr. Akademicheskyy, 634021-Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru<sup>1</sup>  
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: msk@ispms.tsc.ru<sup>2</sup>

Federal State Establishment Clinical Diagnostic Medical Centre, Saint-Petersburg, Russia<sup>3</sup>  
3, Morskoy Prospekt, 197110-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: aov862@yandex.ru<sup>3</sup>

### Abstract

The use of bimetallic nanoparticles of biocompatible metals with magnetic properties is a new approach to combating cancer cells. Nanoparticles of immiscible Fe/Cu metals, with separated phases at the level of one particle, were synthesized by electric explosion of iron and copper wires in an argon atmosphere. To characterize Cu/Fe nanoparticles, X-ray phase analysis, transmission electron microscopy, thermal desorption of nitrogen, and energy-dispersive analysis were used. Our research has shown that synthesized nanoparticles have antitumor activity against Neuro 2A and J 774 cell lines. Such particles may be promising for the development of drugs for magnetic target delivery.

**Key words:** magnetic nanoparticles, electric explosion of metal conductors, core-shell structure, segregated structure, MTT test, tumor cells.

### REFERENCES

1. Mody V.V., Cox A., Shah S., Singh A., Bevins W., Parihar H. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*. 2014; 4 (4): 385–392.
2. Hervault A., Thanh N.T.K. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer. *Nanoscale*. 2014; 6: 11553–73.
3. Iranmanesh M., Hulliger J. Magnetic separation: its application in mining, waste purification, medicine, biochemistry and chemistry. *Chem Soc Rev*. 2017 Oct 2; 46(19): 5925-5934. doi: 10.1039/c7cs00230k.
4. Semkina A.S., Abakumov M.A., Abakumov A.M., Nukolova N.V., Chekhonin V.P. Relationship between the Size of Magnetic Nanoparticles and Efficiency of MRT Imaging of Cerebral Glioma in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161 (2): 292–295.
5. Shi J., Kantoff P.W., Wooster R., Farokhzad O.C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Rev Cancer*. 2017; 17: 20–37.
6. Katsumiti A., Gilliland D., Arostegui I., Cajaraville M.P. Mechanisms of Toxicity of Ag Nanoparticles in Comparison to Bulk and Ionic Ag on Mussel Hemocytes and Gill Cells. *PLoS One*. 2015 Jun 10; 10 (6): e0129039. doi: 10.1371/journal.pone.0129039.
7. AshaRani P.V., Mun G.L.K., Hande M.P., Valiyaveetil S. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 2009 Feb 24; 3 (2): 279–90. doi: 10.1021/nn800596w.
8. Gerber A., Bundschuh M., Klingelhofer D., Groneberg D.A. Gold nanoparticles: recent aspects for human toxicology. *J Occupational Med Toxicol*. 2013; 8: 32.
9. Shmarakov I., Mukha I., Vityuk N., Borschovetska V., Zhyshchynska N., Grodzyuk G., Eremenko A. Antitumor Activity of Alloy and Core-Shell Type Bimetallic AgAu Nanoparticles. *Nanoscale Res Letters*. 2017; 12: 333.
10. Abdel-Fattah W.I., Eid M.M., Abd El-Moez S.I., Mohamed E., Ali G.W. Synthesis of biogenic Ag@Pd Core-shell nanoparticles having anti-cancer/anti-microbial functions. *Life Sciences*. 2017; 183: 28–36.
11. Kayal S., Ramanujan R.V. Anti-Cancer Drug Loaded Iron–Gold Core–Shell Nanoparticles (Fe@Au) for Magnetic Drug Targeting. *J Nanoscience Nanotechnology*. 2010; 10: 5527–39.
12. Elbaz N.M., Ziko L., Siam R., Mamdouh W. Core-Shell Silver/Polymeric Nanoparticles-Based Combinatorial Therapy against Breast Cancer *In-vitro*. *Sci Rep*. 2016 Aug 5; 6: 30729. doi: 10.1038/srep30729.
13. Mangalaraj D., Devi N. Ag/TiO<sub>2</sub> (Metal/Metal Oxide) Core Shell Nanoparticles for Biological Applications. *Recent Trends in Materials Science and Applications*. Springer Proceedings in Physics. 2017: 9–17.
14. Pramanik A., Pramanik S., Pramanik P. Copper Based Nanoparticle: A Way towards Future Cancer Therapy. *Global J Nanomedicine*. 2017; 1 (5): 555573.
15. Kamble S., Utage B., Mogle P., Kamble R., Hese S., Dawane B., Gacche R. Evaluation of Curcumin Capped Copper Nanoparticles as Possible Inhibitors of Human Breast Cancer Cells and Angiogenesis: a Comparative Study with Native Curcumin. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Oct; 17 (5): 1030–41. doi: 10.1208/s12249-015-0435-5.
16. Nagaiyothei P.S., Muthuraman P., Sreekanth T.V.M., Kim D.H., Sheem J.S. Green synthesis: *In-vitro* anticancer activity of copper oxide nanoparticles against human cervical carcinoma cells. *Arab J Chem*. 2017; 10 (2): 215–225.
17. Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Borodulin V.B. The effect of copper nanoparticles on the progression of tumor in vivo. *J Clin Oncol*. 2015; 31 (15): 3084–3084.
18. Chakraborty R., Basu T. Metallic copper nanoparticles induce apoptosis in a human skin melanoma A-375 cell line. *Nanotechnology*. 2017; 28: 105101.

19. Lerner M.I., Pervikov A.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Lozhkomoev 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.

20. Pervikov A., Lerner M., Krukovskii K. Structural characteristics of copper nanoparticles produced by the electric explosion of wires with different structures of metal. Current Applied Physics. 2017; 17 (2): 201–206.

21. Zhang S., Li J., Lykotraftis G., Bao G., Suresh S. Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. Advanced Materials. 2009; 21: 419–424.

22. Sk M.P., Goswami U., Ghoshbc S.S., Chattopadhyay A. Cu<sup>2+</sup>-embedded carbon nanoparticles as anticancer agents. J Materials Chem. 2015; 3: 5673.

Received 18.09.17

Accepted 21.12.17

#### 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](mailto:ovbakina@ispms.tsc.ru). SPIN-code: 9002-1344.

**Elena A. Glazkova**, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: [eagl@ispms.tsc.ru](mailto:eagl@ispms.tsc.ru). SPIN-code: 9642-1860.

**Natalia V. Svarovskaya**, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: [nvsv@ispms.tsc.ru](mailto:nvsv@ispms.tsc.ru). SPIN-code: 3019-7455.

**Matvey S. Korovin**, MD, PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: [msk@ispms.tsc.ru](mailto:msk@ispms.tsc.ru).

**Alla N. Fomenko**, Engineer, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: [alserova@ispms.tsc.ru](mailto:alserova@ispms.tsc.ru). SPIN-code: 4435-8053.

**Marat I. Lerner**, DSc, Head of Laboratory, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: [lerner@ispms.tsc.ru](mailto:lerner@ispms.tsc.ru). SPIN-code: 3247-9864.

**Alexandra V. Avgustinovich**, MD, PhD, Head of Department, Clinical Diagnostic Medical Centre (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: [aov862@yandex.ru](mailto:aov862@yandex.ru). SPIN-code: 2952-6119.

Synthesis and investigation of physicochemical characteristics of bimetallic Fe / Cu nanoparticles were carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 17-19-01319). Cytotoxic effects of nanoparticles were studied in the framework of the Fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences for 2016-2020.